0,1448 g, im Vacuum getrocknet, gaben 0,3621 CO₂ und 0,1085 H₂O.
 0,1214 g gaben 5,7 ccm Stickgas bei 5° und 756 mm Druck.

	Berechnet für C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N	Gefunden
C	68,44	68,20
H	7,98	8,32
N	5,32	5,72

Ueber stereochemische Untersuchungen in der Piperidinreihe; von C. Harries.

(Aus dem I. chemischen Universitätslaboratorium zu Berlin.)

Zu Anfang dieses Jahres habe ich¹⁾ einen Ueberblick der Resultate veröffentlicht, welche ich bei der Bearbeitung der Oxime der cyklischen Acetonbasen und ihrer Reductionsproducte erhielt. Ich kündigte damals an, dass ich noch die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf das p-Aminotrimethylpiperidin näher untersuchen wollte. Die Weiterführung der Untersuchung geleitete mich aber durch unerwartete experimentelle Ergebnisse zu allgemeineren theoretischen Gesichtspunkten, welche die ursprüngliche Anlage meiner Arbeit ganz umgestaltet haben. Es scheint mir deshalb angebracht, die neuen Resultate mit den bereits publicirten in dieser ausführlichen Abhandlung zusammen darzustellen.

Ich habe mitgetheilt, dass die cyklischen Acetonbasen leicht mit Hydroxylamin unter Bildung von Oximen reagiren. Eines derselben, das Vinylacetonaminoxim, giebt bei der Reduction das p-Aminotrimethylpiperidin:

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 521.

Der dieser Base entsprechende secundäre Alkohol, welcher an Stelle der Aminogruppe Hydroxyl enthält, sollte das von E. Fischer²⁾ durch Reduction des Vinyldiacetonamins erhaltene Vinyldiacetonalkamin vom Schmelzp. 123° sein. Und zwar müsste dasselbe aus dem Aminopiperidin bei der Zersetzung mit salpetriger Säure entstehen:

Hierbei wird auch in der That ein Alkamin erhalten, welches aber einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt, als von Fischer gefunden wurde, nämlich denjenigen von 120—121° besitzt.

Des Vergleichs halber stellte ich mir aus Vinyldiacetonamin direct durch Reduction das Vinyldiacetonalkamin dar, erhielt hierbei aber ein ganz unerwartetes Resultat. Das rohe Reductionsproduct schmolz nämlich schon um circa 20° höher, als damals von E. Fischer beobachtet wurde. Wie ich später feststellte, erhält man beim Arbeiten mit kleinen Mengen (2 g) und niedriger Temperatur ein Alkamin, welches der von mir bei der Zersetzung des p-Aminotrimethylpiperidins erzeugten Substanz in jeder Beziehung ähnlich ist.

Nunmehr wendete ich meine Aufmerksamkeit den Reductionsproducten zu, welche ich beim Arbeiten mit grösseren Mengen und bei höherer Temperatur erhalten hatte, und fand, dass der von mir um 20° höher gefundene Schmelzpunkt daher seinen Grund habe, dass ein zweites isomeres Vinyldiacetonalkamin, welches den Schmelzp. 160—161° besitzt, nebenbei gebildet wird. Die beiden Alkamine lassen sich durch fractionirte Krystallisation von einander trennen. Ich glaubte nun das Auftreten der Isomeren in folgender Weise erklären zu

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 2237; **17**, 1797.

dürfen. Das Ausgangsproduct, das Vinylacetonamin, hat ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, an der in der Formel mit einem Stern bezeichneten Stelle:

Es ist also nur eine inactive Form davon denkbar. Bei der Reduction der Carbonyl- zur secundären Alkoholgruppe entsteht aber ein zweites asymmetrisches Kohlenstoffatom am Piperidinringe:

und hierdurch ist das Auftreten zweier stereoisomerer Alkamine ermöglicht. Ich nahm an, indem ich der von Baeyer'schen Hypothese über die Cis-Trans-Isomerie der Hydroterephthalsäuren folgte, dass das eine Alkamin die die Asymmetrie der Kohlenstoffatome bedingenden Gruppen auf der einen Seite der Ringebene, das andere entgegengesetzt, je auf der einen und auf der anderen Seite inne habe:

War diese Auffassung richtig, so musste, da dem Alkamin vom Schmelzp. 120—121° das von mir bisher untersuchte p-Aminotrimethylpiperidin entspricht, dem Alkamin vom Schmelzpunkt 160—161° ein anderes noch unbekanntes p-Aminotrimethylpiperidin angehören. Denn die Formel dieses Amino-

piperidins besitzt gerade so wie die des Vinyldiacetonalkamins zwei asymmetrische Kohlenstoffatome

Bisher hatte ich für die Reduction des Oxims Zinkstaub und alkoholische Salzsäure bei einer Temperatur, die 10^0 nicht überstieg, angewendet. Ich benutzte deshalb nunmehr ein ganz anderes Reductionsmittel, nämlich Natrium und Amylalkohol bei Siedehitze. Und in der That, das Product ist durchaus verschieden von dem bei der Reduction in der Kälte gewonnenen Amin. Während das Chlorhydrat des ersterenamins in öliger Form erhalten wurde, ist dasjenige des neuen Productes schwerlöslich und wohlkrystallisirt, und beide Amine können vermittelst dieser Chlorhydrate getrennt werden.

Die Zersetzung des letzteren mit salpetriger Säure ergab, wie ich nicht anders erwartete, das Vinyldiacetonalkamin vom Schmelzp. $160-161^0$.

Während ich mit der Untersuchung dieser Verhältnisse beschäftigt war, erschien eine Arbeit von R. Willstätter³⁾, in der er zeigte, dass das von ihm durch Oxydation des Tropins gewonnene Tropinon:

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 936.

bei der Reduction nicht wieder das Tropin, sondern das schon bekannte, aber bisher nicht für stereoisomer gehaltene ψ -Tropin ergibt:

Diese Arbeit stand in vollem Einklange mit den beim Vinyldiacetonamin von mir gefundenen Thatsachen. Willstätter hat auch in einer Anmerkung seiner Abhandlung bereits die Vermuthung ausgesprochen, dass die von ihm in der Tropinreihe beobachtete Isomerie, bei den cyclischen Acetonbasen, welche in einfachem Zusammenhange mit den Basen der ersteren Kategorie stehen, wiederkehren müsse. Indessen zieht er das Triacetonalkamin zum Vergleiche heran, da dasselbe aber nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ein symmetrisches Molekül besitzt, halte ich bei der für dasselbe bisher angenommenen Constitution das Auftreten von zwei stereoisomeren Triacetonalkaminen nicht für möglich⁴⁾:

Will man die Tropinbasen, welche ein asymmetrisches Molekül enthalten, mit den cyclischen Acetonbasen vergleichen,

⁴⁾ Auch das Triacetonaminnoxim liefert, wie ich mich in Gemeinschaft mit Herrn Schellhorn überzeugt habe, bei der Reduction nur ein p-Aminotetramethylpiperidin.

so muss man auch hier solche mit asymmetrischem Molekül, wie es die Vinyldiacetonalkamine besitzen, heranziehen.

Nun hat Willstätter die sehr interessante Beobachtung gemacht, dass das Tropin durch Erhitzen mit Natriumamylat in das ψ -Tropin umgelagert werden kann. Nichts lag näher, als diesen Versuch bei den Vinyldiacetonalkaminen nachzumachen. Derselbe ergab ein unerwartetes Resultat, denn sowohl das Alkamin vom Schmelzp. $120-121^{\circ}$, wie dasjenige vom Schmelzp. $160-161^{\circ}$ lässt sich nach dieser Methode in ein neues Alkamin vom Schmelzp. $137-138^{\circ}$ umlagern. Ich glaubte zunächst in diesem neuen Körper nur ein schwer durch Krystallisation zu trennendes Gemisch der beiden bekannten Alkamine in den Händen zu haben, aber es gelang nachzuweisen, dass gerade das neue Alkamin vom Schmelzp. 137° bis 138° ein einheitliches Product ist, während das vermeintliche Alkamin vom Schmelzp. $120-121^{\circ}$ aus einem Gemisch von ziemlich gleichen Quantitäten der Base von $137-138^{\circ}$ und $160-161^{\circ}$ Schmelzpunkt besteht. Die Trennung lässt sich ganz glatt vermittelt der Chlorhydrate ausführen, von denen ebenso wie bei den Aminopiperidinen, das eine in ölig, und das andere in schön krystallinischer Form zu erhalten ist. Durch diesen Befund wurde nun festgestellt, dass das Alkamin von $160-161^{\circ}$ die labile Form und dasjenige von $137-138^{\circ}$ die stabile Form ist. In dem bei $120-121^{\circ}$ schmelzenden Gemenge der beiden Isomeren wird durch die Behandlung mit Natriumamylat der bei $160-161^{\circ}$ schmelzende Antheil glatt in den bei $137-138^{\circ}$ schmelzenden umgewandelt. Obgleich nun dargethan ist, dass das Alkamin vom Schmelzp. $120-121^{\circ}$ nicht existirt, so möchte ich doch darauf hinweisen, dass man allen Grund hatte, seinerzeit in diesem Producte eine einheitliche Substanz zu erblicken. Denn abgesehen von den Resultaten der Analysen, die natürlich stimmende Werthe geben mussten, krystallisirt dieselbe in einer durchaus originellen Krystallform, in schönen sechsseitigen Prismen, die von den Würfeln der bei $137-138^{\circ}$ schmelzenden und den zerschlissenen Bändern der bei 160°

bis 161° schmelzenden Base sich scharf unterscheiden. Durch Umkrystallisiren aus Benzol ist dieses Basengemisch nicht zu trennen, der Schmelzpunkt bleibt durchaus constant und ich möchte annehmen, dass in der bei 120—121° schmelzenden Modification, wenn ihre Entstehung durch Mischung von gleichen Theilen der Alkamine berücksichtigt wird, eine eigenthümliche Verbindung von beiden Formen vorliegt. Ich wurde zuerst in dem Glauben an die Existenz dieses Körpers bestärkt, als ich bei der Zersetzung des einen p-Aminotrimethylpiperidins mit salpetriger Säure eine Substanz mit derselben Krystallform und demselben Schmelzpunkte erhalten hatte. Nach diesem Ergebnisse glaubte ich, dass auch das p-Aminotrimethylpiperidin aus einem Gemisch zweier Basen bestünde.

Bei nochmaliger genauer Prüfung dieses p-Aminotrimethylpiperidins auf seine Reinheit ergab sich aber, dass dasselbe durchaus einheitlich ist, es unterscheidet sich scharf von dem anderen bei der Reduction des Oxims in der Wärme erhaltenen Amin, indem es schön krystallisirt und besser charakterisirte Derivate liefert als diese Base, die ganz sicher rein ist. Ich habe bisher trotz vielfacher Bemühungen bei der Zersetzung mit salpetriger Säure stets das gleiche Resultat erhalten. Die Einwirkung der salpetrigen Säure auf solche Amine hydrirter sechsgliedriger Ringe ist aber noch wenig untersucht worden, man weiss über den eigentlichen Vorgang nichts Näheres, ob sich etwa als Zwischenproducte Diazoverbindungen bilden und dann während der etwas gewaltsamen Reaction Umlagerungen vor sich gehen.

Die Untersuchung der beiden stereoisomeren p-Aminotrimethylpiperidine schien mir besonders deshalb interessant, weil sie Aufschluss geben konnte über die räumliche Stellung der die Asymmetrie der Kohlenstoffatome bedingenden Gruppen zur Ringebeane des Piperidinkerns.

Ich habe nämlich in meiner ersten Abhandlung bereits erwähnt, dass das eine p-Aminotrimethylpiperidin ebensowenig wie die fetten Diamine die Hofmann'sche Senföhlprobe giebt,

und deshalb die Vermuthung ausgesprochen, dass bei der Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs durch Antheilnahme der Imingruppe eine intramolekulare Ringschliessung stattfände.

In dieser Beobachtung schien mir der Schlüssel zu einer experimentellen Untersuchung der sterischen Verhältnisse in der Piperidinreihe gegeben zu sein, indem ich annahm, dass bei den beiden Basen möglicherweise diese Reaction nicht gleichartig verlaufen würde.

Das Verhalten der beiden Aminopiperidine gegen Schwefelkohlenstoff ist nun in der That ganz verschieden.

Das zuerst entdeckte Aminopiperidin liefert nämlich, mit Schwefelkohlenstoff in kalter ätherischer Lösung zusammengebracht, ein in Wasser leicht lösliches Thiocarbaminat, welches mit Sublimatlösung einen gelbrothen Niederschlag giebt, der beim Erhitzen weiss wird, und kein Schwefelquecksilber abscheidet. Kocht man dagegen dieses Thiocarbaminat mit Wasser, so geht es in eine isomere, schwerlösliche Verbindung über, aus welcher nun mit Sublimat beim Erwärmen, unter Fällen von Schwefelquecksilber, ein harnstoffartiger Körper von der Formel $C_9H_{16}N_2S$ entsteht. Ich habe mir diesen Vorgang in folgender Weise zu erklären versucht. Zuerst tritt der Schwefelkohlenstoff an die Imingruppe, beim Kochen mit Wasser lagert sich dann die so entstandene Sulfocarbamingruppe in der Weise um, dass sie an die gegenüberliegende Amingruppe tritt:

beim Kochen

Weiterhin nehme ich an, dass bei der Einwirkung des Sublimats zunächst in normaler Weise die primäre Amin- in die Senfölggruppe übergeführt wird, welche sich alsbald unter intramolekularer Ringschliessung mit der gegenüberliegenden Imingruppe zu einem inneren Thioharnstoff verbindet:

Es entsteht so eine Combination vom Piperidin- mit dem Pyrimidincomplex.

Das p-Aminopiperidin, welches durch Reduction des Vinylacetonaminooxims in der Wärme mit Natrium und Amylalkohol erhalten wird, liefert mit Schwefelkohlenstoff ebenfalls ein Thiocarbaminat. Dasselbe giebt mit Sublimatlösung einen rothgelben Niederschlag, der beim Erhitzen weiss wird. Nun habe ich nicht beobachtet, dass dieses Thiocarbaminat in die

isomere Verbindung durch Kochen mit Wasser wie in der anderen Reihe umgelagert wird, in Folge dessen scheint es mir auch erklärlich, dass ich bei der Zerlegung dieses Thio-carbaminats mit Sublimat den entsprechenden inneren Thioharnstoff nicht isoliren konnte.

Nach unseren bisherigen Anschauungen über die Constitution solcher stereoisomeren hydrirten sechsgliedrigen Ring-systeme, die wir den grundlegenden Arbeiten A. v. Baeyer's verdanken, müsste man zunächst annehmen, dass sowohl bei dem einen wie dem anderen p-Aminopiperidin dieselbe Disposition hinsichtlich der Bildung eines inneren Thioharnstoffs bestünde. Denn wenn man annehme, dass die beiden Aminopiperidine Cis-Trans-Isomerie im Sinne der Baeyer'schen Theorie besitzen, so würde ihre Verschiedenheit darin bestehen, dass sich bei dem Cis-Amin die Methyl- und die Aminogruppe auf derselben Seite, beim Trans-Amin die Methyl- und die Aminogruppe aber entgegengesetzt, je auf der einen und anderen Seite des Piperidinringes befinden. In den folgenden Raumformeln würde die sterische Verschiedenheit ausgedrückt:

Cis-Form *Trans-Form.*

Die Aminogruppen stehen in diesen Formeln in der gleichen Entfernung zur gegenüberliegenden Imingruppe und nur ihre verschiedene Stellung zum Methyl bedingt das Auftreten der stereoisomeren Formen. Das ganze Verhalten der beiden Aminopiperidine gegen Schwefelkohlenstoff weist nun nach meiner Meinung darauf hin, dass die räumliche Anordnung der Amin- gegenüber der Imingruppe in ihnen verschiedenartig ist und zwar schliesse ich daraus, dass sich die Stellung der

ersteren gegenüber der letzteren bedeutend näher bei der einen, als bei der anderen Base befindet. Ob diese Anordnung wirklich in der Weise vollzogen ist, wie ich in folgenden Formeln graphisch ausdrücke, will ich damit endgültig nicht entscheiden.

p-Aminotrimethylpiperidin (stabil)
liefert einen inneren Thioharnstoff.

p-Aminotrimethylpiperidin (stabil).

Demnach deute ich die sterische Verschiedenheit der beiden Alkamine, welche den Aminen entsprechen, durch folgende Raumformeln an:

Vinyldiacetonalkamin
Schmelzp. 137—138° (stabil)

Vinyldiacetonalkamin
Schmelzp. 160—161° (labil).

Hierzu bemerke ich, dass ich die Bezeichnungsweise Cis-Trans für die beiden Isomeren nicht anwende, obgleich dieselbe auch nach der neuen Anschauung die Verschiedenheit der Stellung der asymmetrischen Gruppen genügend kennzeichnen würde. Denn ich will nicht verhehlen, dass auch eine andere Erklärung für das geschilderte eigenthümlich verschiedene Verhalten der Amine und zwar unter Zugrundelegung der schon einmal erläuterten Cis-Trans-Formelbilder gefunden werden kann.

Die sterische Beschaffenheit der Imin- gegenüber der Amingruppe ist nämlich auch in diesen Formeln verschieden-

artig. Um dies deutlicher zu machen, zeichne ich die Formeln der beiden isomeren Amine hierzu perspectivisch so, dass sie unter irgend einem Winkel zur Ebene des Papiers stehend gedacht sind.

Man sieht hieran, dass bei der Cis-Verbindung die Iminach der der Amingruppe zugekehrten Seite zwischen zwei Methylen eingefasst steht, während bei der Trans-Form nur ein Methyl und ein Wasserstoffatom auf der der Amingruppe zugerichteten Seite sich befindet. Nun hat Victor Meyer aufgefunden, dass eine aromatische Carbonsäure, welche in den beiden Orthostellungen zum Carboxyl durch Methyl substituiert ist, nicht verestert werden kann:

Wenn auch Victor Meyer dieses Gesetz bisher nur bei den nicht hydrirten Benzolderivaten erprobt hat, so können doch die Verhältnisse auch hier ähnlich liegen. Sieht man von den eigenthümlichen Isomerieverhältnissen der Thiocarbamate ab und berücksichtigt nur die intramolekulare Ringschliessung, so kann diese durch die Anhäufung der Methyle bei der Cis-Form nach der der Amingruppe zugerichteten Seite verhindert werden, während die Anwesenheit des Wasserstoffatoms bei der Trans-Form sie zulässt. Bisher hat man nun stets beobachtet, dass die labilen Formen der Cis-Reihe, die stabilen

dagegen der Trans-Reihe angehören. Beide Aminopiperidine sind nun stabil, wie ich mich durch Versuche überzeugt habe und es ist deshalb nicht zu sagen, welches von ihnen Cis- und welches Trans-Form ist, dies ist aber nicht der Fall bei den ihnen entsprechenden Alkaminen. Dem Aminopiperidin, welches intramolekulare Ringschliessung eingeht, entspricht das stabile Alkamin vom Schmelzpt. $137-138^{\circ}$, dem anderen das labile Alkamin vom Schmelzpt. $160-161^{\circ}$. Mit meiner eben gegebenen Speculation würde dies Resultat der experimentellen Untersuchung gerade übereinstimmen. Nach derselben würde man aber zur entgegengesetzten Bezeichnung in Bezug auf die Worte Cis-Trans für die Amine gelangen, wie nach der an erster Stelle angeführten Betrachtungsweise. Um diesen Widersprüchen zu entgehen, setze ich vorläufig an Stelle der Worte Cis-Trans die Buchstaben α und β . Vielleicht ist es möglich, durch die Untersuchung der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf das p-Aminotetramethylpiperidin, welches man bei der Reduction des Triacetonaminoxims erhält, einen endgültigen Bescheid über diese Frage zu erhalten.

Zum Schlusse möchte ich noch darauf hinweisen, dass die Synthese des intramolekularen Harnstoffs

nicht einer gewissen principiellen Bedeutung entbehrt. Denn seit den grundlegenden Arbeiten G. Merling's⁵⁾ über die Constitution des Tropins, in denen er zuerst in einem chemischen Körper, welchen die Pflanze erzeugt, eine Combination eines hydrierten Benzolkerns mit dem Piperidinringe annahm:

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 3108.

ist die Zahl der Verbindungen, welche von verschiedenen Chemikern in ähnlicher Weise formulirt werden, mächtig angewachsen. Von anderer Seite ist die Aufstellung solcher Formeln wieder lebhaft bekämpft worden. Mir schien es deshalb zur Unterstützung der Merling'schen Hypothese von Werth, auf synthetischem Wege einen ähnlich constituirten Körper zu gewinnen.

Es giebt allerdings schon mehrere Arbeiten, welche den gleichen Zweck verfolgten. Ich erwähne hier besonders diejenige von Merling⁶⁾ selbst, welcher vom Dihydroresorcin ausgehend, durch Anlagerung von Blausäure und Verseifung des entstandenen Nitrils, das Dioxihexahydroisophtalimid erhielt:

Der Versuch, das letztere durch Reduction mit Natrium und Alkohol in die Verbindung

überzuführen, misslang.

Ferner ist in vielen Lehrbüchern eine Angabe von A. W. v. Hofmann verbreitet, dass die Einwirkung von Aethylenbromid auf Ammoniak neben Aethylen- und Diäthylendiamin auch das Triäthylendiamin

⁶⁾ Diese Annalen **278**, 21.

liefere. Nun hat Hofmann in seinen letzten Lebensjahren sich grosse Mühe gegeben, diesen Körper unter den Reactionsproducten von Ammoniak und Aethylenbromid wieder aufzufinden und da dies nicht möglich war, auf anderem Wege synthetisch darzustellen. Das experimentelle Material der Untersuchung, welche ich selbst als damaliger Privatassistent von Hofmann zum grösseren Theile ausgeführt habe, befindet sich in dem noch nicht veröffentlichten Nachlasse Hofmann's. Mit Rücksicht auf die vorhergehenden theoretischen Betrachtungen glaube ich hier anführen zu sollen, dass es nicht gelungen ist, das einfache Triäthylendiamin zu gewinnen; bei noch so vorsichtig geleiteten Versuchsbedingungen entsteht immer ein Polymeres desselben, das Hexaäthylentetramin:

Experimenteller Theil.

Vinyldiacetonaminoxim,

100 g Vinyldiacetonamin werden mit einer Lösung von 50 g Hydroxylaminchlorhydrat in 150 ccm Wasser vorsichtig gemischt, wobei starke Erwärmung eintritt. Das Oxim wird durch Zusatz der berechneten Menge titrirten Kaliumhydrates (40,2 g)

in 150 ccm Wasser in Freiheit gesetzt, wobei die ganze Masse momentan zu einem weissen Krystallbrei erstarrt. Dasselbe wird stark auf der Saugpumpe abgepresst und in absolutem Alkohol aufgenommen, 1 g der Substanz ist in circa 2,6 ccm davon bei Siedehitze löslich. Das Oxim krystallisirt beim Erkalten oft in über centimetergrossen, regelmässigen, vierseitigen Tafeln, die sich von den Ecken nach der Mitte zu einsenken. Die grösseren Exemplare besitzen eine milchige Trübung und konnten deshalb krystallographisch nicht bestimmt werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 150—151° (uncorr.). Die Ausbeute beträgt 90—92 pC. der Theorie. Von Wasser wird die Substanz in der Kälte wenig, in der Siedehitze ziemlich leicht und zwar von fünf Theilen aufgenommen.

I. 0,1754 g, bei 100° getrocknet, gaben 28,6 ccm Stickgas bei 25,5° und 750 mm Druck.

II. 0,2521 g gaben 0,2323 H₂O und 0,5702 CO₂.

	Berechnet für C ₈ H ₁₆ N ₂ O	Gefunden	
		I.	II.
N	17,94	18,25	—
C	61,54	—	61,68
H	10,26	—	10,23

Das Oxim besitzt zugleich basische und saure Eigenschaften und wird deshalb von verdünnten Säuren und Alkalien leicht gelöst, starke Alkalien scheiden dasselbe daraus in öligor Form wieder ab. In Folge der starken basischen Eigenschaften ist es befähigt, zwei Reihen von Salzen zu bilden. Leitet man nämlich in die kalte alkoholische Lösung des Oxims Salzsäuregas ein, so fällt alsbald ein dicker, weisser, körnig-blättriger Niederschlag aus, der sich aber bei weiterem Einleiten wieder auflöst.

Zweifach salzsaures Salz des Oxims, C₈H₁₆N₂O, 2HCl.

Versetzt man die mit Salzsäuregas gesättigte alkoholische Lösung des Oxims mit absolutem Aether, so scheidet sich ein dickes Oel ab, welches nach mehrstündigem Stehen zu schönen weissen Prismen erstarrt. Dieselben sind sehr hygroskopisch

und wurden zur Analyse bis zur Gewichtsconstanz im Vacuum-exsiccator getrocknet.

0,2174 g gaben 0,2698 AgCl.

	Berechnet für $C_8H_{18}N_2OCl_2$	Gefunden
Cl	31,00	30,70

Einfach salzsaures Salz des Oxims, $C_8H_{16}N_2O, HCl$.

Das zweifach saure Salz giebt schon bei 100° allmählich einen Theil der Salzsäure ab, schneller geht dies bei 120° vor sich. Das bis zur Gewichtsconstanz getrocknete Salz wurde zuletzt aus absolutem Alkohol umkrystallisirt, aus welchem es in dicken, blättrigen Gebilden herauskommt. 1 g des Salzes löst sich in circa 30 ccm siedendem Alkohol.

0,2526 g, bei 120° getrocknet, gaben 0,1882 AgCl.

	Berechnet für $C_8H_{17}N_2OCl$	Gefunden
Cl	18,44	18,43

Beim Erwärmen mit starken Säuren wird ein Theil des Oxims unter Regenerirung von Vinyldiacetonamin und Hydroxylamin gespalten, ein anderer Theil aber scheint dadurch eine anderweitige Veränderung zu erleiden. Mit dem Studium dieser letzteren Reaction bin ich gegenwärtig beschäftigt.

I. Reduction des Vinyldiacetonaminoxims in der Kälte.

Nachdem es gelungen war, bei der Reduction des Oxims in der Wärme die Bildung eines neuen isomeren p-Aminotrimethylpiperidins festzustellen, konnte dieses auch unter den Producten der Reduction des Oxims durch Zinkstaub und Salzsäure in der Kälte aufgefunden werden. Beide Amine entstehen hierbei neben einander, manchmal jedoch nur verschwindend wenig von der β -Verbindung. Die Trennung wird leicht vermittelt der sehr verschiedenen Chlorhydrate ausgeführt.

100 g Oxim werden in 400 ccm Alkohol und 100 g Wasser gelöst, dazu 500 g Zinkstaub und 1000 ccm kalt gesättigter

alkoholischer Salzsäure, letztere allmählich in kleinen Portionen gegeben. Während der Reduction darf die Temperatur höchstens auf 5° steigen. Ist alles eingetragen, so lässt man das Ganze drei Stunden ohne weitere Kühlung stehen, wobei man Sorge trägt, die Reduction durch häufiges Umschütteln zu befördern. Zum Schlusse wird filtrirt, das Filtrat mit rauchender Salzsäure angesäuert und durch Eindampfen zum Theil vom Alkohol befreit. Der Rückstand wird mit starker Natronlauge übersättigt, das basische Reductionsproduct mit Wasserdampf abgetrieben und das Destillat mit concentrirter Salzsäure möglichst eingedampft. Als Rückstand bleibt ein öliges Chlorhydrat, welches mit einer krystallisirenden Verbindung durchsetzt ist. Letztere ist das schön krystallisirende salzsaure Salz des β -p-Aminotrimethylpiperidins. Zur Trennung der beiden Salze wird das Ganze mit dem doppelten Volumen absoluten Alkohols und dem halben Volumen absoluten Aethers angerührt, wodurch das feste Chlorhydrat vollständig abgeschieden, die ölige Verbindung in Lösung gehalten wird. Man trennt vom unlöslichen krystallinischen Salz und dampft das Filtrat abermals ein. Zur weiteren Reinigung wird die Base aus dem öligen Rückstande in Freiheit gesetzt, von den alkalischen Laugen getrennt und letztere noch mehrfach mit Aether ausgezogen. Die Ausbeute an der über Kalihydrat entwässerten α -Rohbase beträgt etwa 70 g, dieselbe enthält aber noch beträchtliche Mengen Wassers, welche mit Aetzkali nicht entfernt werden können. Im Vacuum geht die Hauptmenge bei 60—90° bei 22 mm Druck als eine farblose, lichtbrechende, schwach basisch riechende Flüssigkeit über, während ein dicköliger Rückstand erst weit über 100° destillirt. Die von 60—90° siedende Fraction, die im wesentlichen aus einem Hydrat des α -Aminopiperidins besteht, beträgt circa 62 g = 67 pC. der Theorie, der Rückstand dagegen nur wenige Gramm.

Jodhydrat des α -p-Aminotrimethylpiperidins, $C_8H_{18}N_2 \cdot 2HJ$.

62 g der von 60—90° bei 22 mm Druck siedenden Base werden mit 160 g rauchender Jodwasserstoffsäure⁷⁾ unter guter Kühlung vorsichtig verrührt, wobei allmählich die ganze Masse zu einem gelben Krystallbrei erstarrt. Nach dem Abpressen der Mutterlauge und Trocknen auf Thontellern erhält man circa 112 g Salz, aus der Mutterlauge kann durch Eindampfen noch eine beträchtliche Menge, etwa 48 g, gewonnen werden. Im Ganzen beträgt die Ausbeute an Jodhydrat etwa 160 g, was etwa einer Ausbeute von 60 pC. der Theorie entspricht. Zur weiteren Reinigung wird das Jodhydrat durch Lösen in wenig warmem absolutem Alkohol und Fällen mit absolutem Aether mehrfach umkrystallisirt. Charakteristisch ist hierbei, dass die Salze des α -Aminopiperidins, im Unterschiede zu denen des p-Aminopiperidins, durch Aether aus den alkoholischen Lösungen als Oele gefällt werden, die manchmal erst nach längerem Stehen krystallinisch erstarren. Setzt man nur so viel Aether zu der alkoholischen Lösung, dass noch keine Trübung eintritt, so krystallisirt das Jodhydrat langsam in schönen, grossen, büschelförmig angeordneten, weissen Prismen. 1 g des reinen Salzes wird von 4 ccm siedendem Alkohol aufgenommen; in Wasser ist es recht leicht löslich, die wässrige Lösung reagirt neutral. Der Schmelzpunkt liegt sehr hoch.

I. 0,2122 g, bei 110° getrocknet, gaben 0,2502 AgJ.

II. 0,234 g gaben 0,106 H₂O und 0,2056 CO₂.

III. 0,2132 g „ 13,6 ccm Stickgas bei 17° und 761,5 mm Druck.

	Berechnet für $C_8H_{20}N_2J_2$	Gefunden		
		I.	II.	III.
J	63,82	63,72	—	—
C	24,12	—	23,96	—
H	5,03	—	5,03	—
N	7,03	—	—	7,44

⁷⁾ Man kann ebenso gut Bromwasserstoffsäure zur Isolirung der α -Base nehmen, muss dann aber zur Trockne eindampfen.

α-p-Aminotrimethylpiperidin,

Zur Darstellung der reinen Base kann man sowohl das zweimal umkrystallisirte Bromhydrat wie das Jodhydrat benutzen, aus welchen Salzen Kalilauge ein farbloses Liquidum in Freiheit setzt, das mit festem Aetzkali entwässert bei gewöhnlichem Druck unter starker Zersetzung von unter 100° bis über 180°, aber unzersetzt bei 22 mm Druck bei 84—86° siedet. Die Base ist in diesem Zustande noch nicht wasserfrei, zwei Mal über Baryumoxyd im Vacuum destillirt, geht sie unter 7—8 mm Druck genau bei 60—61° als wasserhelle, schwach piperidinartig riechende Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction über, beim Abkühlen erstarrt sie leicht zu einem Krystallkuchen von grossen, schönen, schiefen Würfeln. Der Schmelzpunkt liegt bei 25—26° im Capillarrohre bestimmt. Die Base zieht aus der Luft momentan Kohlensäure an, ein Tropfen derselben auf ein Uhrglas gebracht krystallisirt in kürzester Zeit in schönen Nadeln, die augenscheinlich aus einem carbaminsauren Salze bestehen. Wegen dieser Eigenschaft und wegen der grossen Zersetzlichkeit musste ich nach mehrfachem Bemühen auf die Analyse der freien Base verzichten, auch schien mir die Bestimmung des specifischen Gewichts keinen Anspruch auf Genauigkeit zu besitzen. Mit Wasser, Alkohol, Aether, Benzol ist das Aminopiperidin im wasserfreien Zustande in jedem Verhältnisse mischbar. Das *α*-Aminopiperidin bleibt bei 20stündigem Kochen mit Natriumamylat, wie beim längerem Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im Einschlussrohre bis auf 200° ganz unverändert, ist also stabil.

Bromhydrat des α -Aminotrimethylpiperidins, $C_8H_{18}N_2 \cdot 2HBr$.

Mit Bromwasserstoffsäure liefert das Roh-Amin beim Eindampfen ein festes Salz, welches zur Analyse aus Alkohol-Aether umkrystallisirt wurde. Das Salz hält hartnäckig kleine Mengen Wassers zurück; es wurde deshalb bei 120° getrocknet.

I. 0,244 g gaben 0,3006 AgBr.

II. 0,2394 g „ 0,1394 H_2O und 0,2723 CO_2 .

	Berechnet für $C_8H_{20}N_2Br_2$	Gefunden	
		I.	II.
Br	52,63	52,42	—
C	31,58	—	31,02
H	6,58	—	6,47

Das *Aurochlorat*, $C_8H_{20}N_2Cl_5Au$, ist besonders schön und kann als Erkennungsmittel für das α -Aminopiperidin dienen. Es krystallisirt in sehr regelmässig ausgebildeten, schräg abgeschnittenen Säulen auch aus einer sehr verdünnten Lösung der Base in Salzsäure. In Wasser und Alkohol ist es schwer löslich.

I. 0,2306 g gaben, bei 105° getrocknet, gaben 0,088 Au.

II. 0,2114 g gaben 10,2 ccm Stickgas bei 21° und 762 mm Druck.

	Berechnet für $C_8H_{20}N_2Cl_5Au$	Gefunden	
		I.	II.
Au	37,95	38,16	—
N	5,40	—	5,53

Eine Reihe von Salzen wie Pikrat, Oxalat u. s. w. habe ich in meiner ersten Veröffentlichung beschrieben. Noch nicht erwähnt habe ich bisher das *Chlorhydrat* des α -p-Aminopiperidins. Man stellt es dar, indem man in die alkoholische Lösung der reinen Base Salzsäuregas einleitet und nachher das Salz mit wenig absolutem Aether versetzt. Nach einiger Zeit kommen aus dieser Lösung dicke Prismen heraus, die nicht zerfliesslich und dann recht schwer in absolutem Alkohol löslich sind.

Verhalten des α -p-Aminopiperidins gegen Essigsäureanhydrid.

Beim Vermischen von Essigsäureanhydrid mit der Base tritt heftige Reaction ein, beim Erkalten erstarrt die Masse

zu einem weissen, krystallinischen Körper, welcher aus Alkohol in schönen regelmässigen rechteckigen Tafeln krystallisirt. Dieselben besitzen den constanten Schmelzp. 206 — 207°. 1 g löst sich in circa 6 cem siedendem absolutem Alkohol, von Wasser wird der Körper sehr leicht aufgenommen. Obwohl nun diese Substanz durchaus den Eindruck der Einheitlichkeit macht, erhielt man bei der Analyse ungenaue Zahlen, und ich sehe mich genöthigt, deshalb die in meiner ersten Veröffentlichung gemachten Angaben zurückzuziehen. Ich glaube, dass das essigsaurer Salz der Monoacetylverbindung $C_{12}H_{24}N_2O_3$ vorliegt. Denn beim Uebersättigen mit Alkali scheidet sich ein Oel ab, welches nach kurzer Zeit zu grossblättrigen Krystallen erstarrt.

α -p-Monoacetylbase,

Diese Verbindung ist recht leicht löslich in den meisten Lösungsmitteln und sehr hygroskopisch. Am besten wird sie durch mehrfaches Lösen in absolutem Aether und Verdunsten desselben gereinigt. Aus Benzol krystallisirt sie in grossen schiefen Prismen. Sie besitzt dann den Schmelzp. 108—109°, siedet unter circa 11 mm Druck bei 154° und erstarrt beim Uebergehen zu einem weissen Krystallkuchen. Die Acetylbase besitzt stark basische Eigenschaften und bildet mit den Mineralsäuren Salze. Das Chloraurat krystallisirt in büschelförmigen Nadeln und schmilzt bei 235° unter Zersetzung. Bemerkenswerth ist, dass die Acetylgruppe bei zehnstündigem Erhitzen im Einschlussrohre auf 100° mit rauchender Salzsäure nicht abgespalten wurde. Die Trennung wurde aber bei dreistündigem

Erhitzen auf 170—180° mit rauchender Salzsäure vollständig bewirkt.

I. 0,2351 g, im Vacuumexsiccator getrocknet, gaben 0,2342 H₂O und 0,5592 CO₂.

II. 0,3139 g, im Vacuum destillirt, gaben 0,3139 H₂O und 0,7528 CO₂.

	Berechnet für	Gefunden	
	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O	I.	II.
C	65,21	64,87	65,40
H	10,87	11,06	11,11

Einwirkung der salpetrigen Säure auf das α -p-Amino-trimethylpiperidin.

Einer Lösung von 5 g Base in 100 ccm Wasser werden 20 ccm rauchender Salzssäure und circa 5 g Natriumnitrit in wenig Wasser unter guter Kühlung zugesetzt. Es entsteht eine klare Lösung, welche nicht die Reactionen einer Diazoverbindung liefert. Man muss einen Ueberschuss von Natriumnitrit anwenden, weil das Amin sonst nicht genügend angegriffen wird. Die Flüssigkeit wird dann langsam erwärmt, wobei allmählich Gasentwicklung eintritt, welche bei steigender Temperatur heftiger wird, um schliesslich nach dem Aufkochen nachzulassen. Zur Isolirung des entstandenen Productes wird die Lösung mit concentrirtem Alkali übersättigt und das sich abscheidende Oel mit Aether aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Aethers wird der Rückstand im Vacuum getrocknet, wobei er nach kurzer Zeit zu einem weissen Krystallkuchen erstarrt. Die Krystalle werden, nach dem Trocknen auf Thonplatten, aus siedendem Benzol umkrystallisirt. Beim Erkalten dieser Lösung kommen die charakteristischen sechseckigen, glänzenden Prismen heraus, welche meist einen regelmässigen Schmelzpunkt besitzen. Der Körper sintert bei 116° und schmilzt gegen 123° und stellt das Gemisch des bei 137—138° schmelzenden α - und des bei 160—161° schmelzenden β -Alkamins vor; denn beim Eindampfen mit verdünnter Salzsäure im Vacuum oder beim Versetzen einer gewogenen Menge dieses Productes mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure

und darauffolgendem Ausfällen mit absolutem Aether erhält man immer zweierlei Salze, ein schön krystallisirendes, welches mit Alkali übersättigt das bei 137—138° schmelzende α -Alkamin giebt, und ein öliges Chlorhydrat, welches das bei 160° bis 161° schmelzende β -Alkamin liefert.

Die Zersetzung des β -Aminopiperidins mit salpetriger Säure, welche ich später schildere, geht im Vergleich zu der eben besprochenen α -Verbindung bedeutend glatter.

Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf das α -p-Amino-trimethylpiperidin.

α -Thiocarbaminat $C_9H_{18}N_2S_2$.

Die Mittheilungen in meiner ersten Abhandlung über diesen Gegenstand sind zu berichtigen. Löst man ein Molekül Amin in dem zehnfachen Volumen absolutem Aether und fügt die für ein Molekül berechnete Menge Schwefelkohlenstoff, welche man ebenfalls mit etwa drei Volumen Aether verdünnt hat⁸⁾, unter starker Kühlung hinzu, so erstarrt das Ganze sofort zu einer weissen, pulvrigen Masse. Dieselbe ist sehr hygroskopisch und muss deshalb schnell abgesaugt werden. Dieses Carbaminat schmilzt bei 144—145° unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt 70—80 pC. der Theorie. Die Substanz ist durchaus von dem Thiocarbaminat verschieden, welches ich bisher beschrieben habe. Sie ist äusserst löslich in Wasser und giebt in dieser Lösung mit Sublimat einen hellorange-farbigem Niederschlag, welcher beim Kochen nicht unter Abscheidung von Schwefelquecksilber schwarz, sondern allmählich weiss wird. Dagegen tritt sofort die Bildung von Schwefelquecksilber ein, wenn man zu einer mit Wasser aufgekochten heissen Lösung des Thiocarbaminates Quecksilberchloridlösung ebenfalls heiss hinzufügt. Augenscheinlich ist also in der heissen wässrigen Lösung eine andere Verbindung enthalten, wie in der kalten. Und in der That, kocht man das leicht-

⁸⁾ Rudnew, Journ. d. russ. phys. chem. Ges. **10**, 188.

lösliche Carbaminat fünf Minuten mit Wasser und kühlt dann ab, so scheidet sich nunmehr das schwerlösliche b-Thiocarbaminat aus, welches bei 187—188° unter Zersetzung schmilzt und welches ich bereits beschrieben habe. In der Einleitung deutete ich bereits an, dass der Vorgang vielleicht in der folgenden Weise zu erklären ist. Zunächst tritt der Schwefelkohlenstoff in der Kälte an die Iminogruppe und lagert sich darauf unter dem Einfluss der Wärme in der Weise um, dass die Thiocarbamingruppe von der Imin- zur Amingruppe wandert:

Dies würde die auffällige Erscheinung erklären, dass das erste Product mit Sublimatlösung gekocht kein Schwefelquecksilber abscheidet; denn die analoge Verbindung des Piperidins,

welche man durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Piperidin erhält, liefert beim Kochen mit Sublimatlösung ebenfalls kein Schwefelquecksilber, wie ich mich durch Versuche selbst überzeugt habe. Ich bezeichne fortan das Thiocarbaminat Schmelzp. 144—145° als a- und sein Isomeres Schmelzpunkt 187—188° als b-Verbindung.

Ogleich das a-Thiocarbaminat erst bei 144—145° schmilzt, so verflüchtigt es sich schon bei 100° unter Bildung merkwürdiger weisser Dämpfe, die sehr giftig sind.

- I. 0,1959 g, im Vacuum getrocknet, (Rohproduct, Schmelzpunkt 144—145°) gaben 0,1605 H₂O und 0,3636 CO₂.
 II. 0,1629 g, ebenso, gaben 0,1336 H₂O und 0,292 CO₂.
 III. 0,1649 g, „ „ 18,2 ccm Stickgas bei 18° und 760 mm Druck.

	Berechnet für C ₉ H ₁₈ N ₂ S ₂	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	49,54	50,61	48,88	—
H	8,25	9,10	9,11	—
N	12,84	—	—	12,80

b-Thiocarbaminat,

Trägt man in die Lösung von einem Molekül der Base in zehn Theilen absolutem Alkohol ohne zu kühlen die auf ein Molekül berechnete Menge Schwefelkohlenstoff, so fällt zuerst ein dickes, öliges Product aus, welches nach kurzer Zeit, zumal beim Reiben, erstarrt. Die Ausbeute beträgt circa 60—70 pC. Das Salz ist unlöslich in Alkohol, wird aber von 20 Theilen heissem Wasser aufgenommen und krystallisirt daraus in beiderseitig schief abgeschnittenen glänzenden Prismen; es schmilzt bei 187—188° unter Zersetzung. Genau dieselbe Verbindung erhält man nach der eben beschriebenen Methode, wenn man das *a*-Thiocarbaminat vom Schmelzp. 144—145° mit etwa zwei Theilen heissen Wassers fünf Minuten lang im Sieden erhält, wobei eine geringe Entwicklung von Schwefelwasserstoff zu bemerken ist. Die Lösung des *b*-Thiocarbaminates in Wasser giebt mit Quecksilberchlorid einen röthlich orangefarbenen Niederschlag, welcher beim Kochen unter Abscheidung von Schwefelquecksilber schwarz wird.

I. 0,2316 g, bei 100° getrocknet, gaben 25,2 ccm Stickgas bei 20° und 771 mm Druck.

II. 0,1868 g, ebenso, gaben 0,1389 H₂O und 0,3408 CO₂.

	Berechnet für	Gefunden	
	C ₉ H ₁₆ N ₂ S ₂	I.	II.
N	12,84	12,69	—
C	49,54	—	49,75
H	8,25	—	8,26

α-p-Aminotrimethylpiperidinoesothioharnstoff,

Zur Gewinnung dieses Körpers hat es sich bei genauerer Untersuchung als zweckmässig erwiesen, stets nur kleine Mengen Thiocarbaminat auf einmal mit Quecksilberchlorid zu zerlegen, und zwar ist es gleichgültig, welches der beiden Thiocarbamate dazu angewendet wird.

Je 2 g des Salzes werden in 50 ccm Wasser gelöst, zum Sieden erhitzt und dazu die berechnete Menge 2,46 g Quecksilberchlorid in ebenfalls 50 ccm Wasser gefügt. Nach kurzem Aufkochen wird von dem ausgeschiedenen Schwefelquecksilber abfiltrirt, die Filtrate mehrerer solcher Manipulationen werden vereinigt und bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Sobald dieser Punkt eintritt, lässt man erkalten. Das ausgeschiedene Salz wird abfiltrirt und kommt beim Umkrystallisiren aus Alkohol-Aether in büschelförmig zusammenstehenden Prismen heraus. Es schmilzt bei ungefähr 254—255° unter Zersetzung und scheint die Zusammensetzung C₉H₁₆N₂S₂·HCl zu besitzen. Um aus dem salzsauren Salz den Harnstoff zu gewinnen, wird dasselbe in wenig Wasser aufgenommen und mit Natronlauge übersättigt. Es scheidet sich ein Oel ab, welches nach kurzer Zeit zu kleinen Nadeln erstarrt. Man

kann dieselben entweder mit Aether trennen oder direct abfiltriren. Zur Reinigung werden sie aus Petroläther, von dem 30—35 ccm 1 g in der Siedehitze lösen, umkrystallisirt. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 77—78°. Der Thioharnstoff kommt in verdünnter Lösung aus Petroläther in über zolllangen, milchig-weissen, strahligen Gebilden, aus concentrirter Lösung in dicken, glasartigen Prismen heraus, die im Aussehen an den Aethylen-sulfoharnstoff erinnern. Die Krystalle besitzen keinen Geruch und einen intensiv bitteren, aber nicht brennenden Geschmack, sie sind in den gebräuchlichen Lösungsmitteln ausser Wasser sehr leicht löslich. Die Ausbeute beträgt 20—40 pC., je nachdem man das a- oder b-Thiocarbaminat als Ausgangsmaterial wählt.

- I. 0,1673 g, im Vacuum getrocknet, gaben 0,1258 H₂O und 0,3589 CO₂.
 II. 0,1234 g, ebenso, gaben 16,6 ccm Stickgas bei 22,5° und 759 mm Druck.
 III. 0,1817 g gaben 0,2353 BaSO₄.

	Berechnet für C ₉ H ₁₆ N ₂ S	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	58,69	58,51	—	—
H	8,69	8,35	—	—
N	15,22	—	15,26	—
S	17,40	—	—	17,77

Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Raoult-Beckmann'schen Gefrierpunktserniedrigungsmethode ergab bei 0,2104 g angewandter Substanz und 25 g Benzol eine Depression von 0,23°, welches die Zahl 183 liefert, während die Theorie für C₉H₁₆N₂S die Zahl 184 verlangt.

Um zu prüfen, ob der Körper nach Art der Senföle sich mit einem Amin zu einem Thioharnstoff verbindet, habe ich denselben in alkoholischer Lösung (0,7 g) mit der berechneten Menge (0,4 g) Anilin in 2 ccm Alkohol zusammengebracht. Die Substanzen verbanden sich aber weder bei mehrtägigem Stehen in der Kälte, noch bei längerem Erwärmen zu einem

gemischten Harnstoff der Formel $C_6H_5NH.CS.NH(C_8H_{16}N)$, vielmehr wurde der unveränderte Körper $C_9H_{16}N_2S$ wiedergewonnen.

Der Esothioharnstoff hat die Eigenschaften einer Base; übergiesst man ihn mit Salzsäure, so krystallisirt das schwerlösliche *salzsaure Salz* sofort in kleinen Prismen aus, welche, wie schon erwähnt, bei $254-255^\circ$ schmelzen. Das *Chloroaurat* kommt aus einer verdünnten Lösung des Harnstoffs in Salzsäure auf Zusatz von Goldchlorid in schönen gelben, schräg abgeschnittenen Säulen heraus, die in Wasser unlöslich sind. Das Goldsalz schmilzt unter Zersetzung bei $108-109^\circ$. Durch Kochen mit Silbernitrat wird der Thioharnstoff anscheinend entschweifelt.

Die Einwirkung des Sublimats auf die Thiocarbamate in der Siedehitze ist durchaus keine glatte Reaction. Es entstehen als Nebenproducte noch verschiedene andere schwefelhaltige Körper. Dieselben sind in der Mutterlauge des salzsauren Salzes des Thioharnstoffs enthalten. Sie sind ebenfalls basischer Natur und werden durch Natronlauge aus der salzsauren Mutterlauge in Freiheit gesetzt. Die zunächst sich als Oele abscheidenden Substanzen unterscheiden sich dadurch von dem erst beschriebenen Thioharnstoff, dass sie in Aether und Petroläther auch beim Erwärmen ganz unlöslich sind. Einen dieser Körper konnte ich isoliren, da er stets ein Begleiter des rohen Esothioharnstoffs ist. Er bleibt beim Umkrystallisiren des letzteren aus heissem Petroläther ungelöst zurück. Die Substanz krystallisirt aus Alkohol in schiefen Prismen vom Schmelzp. $153-154^\circ$ und wird von Aether, Petroläther und Wasser nicht, von Benzol sehr schwer aufgenommen. Aus den Resultaten der Analyse konnte kein Schluss auf seine Zusammensetzung gezogen werden.

II. Reduction des Vinyldiacetonaminoxims in der Wärme.

Es ist möglich, dass auch hierbei beide Amine erhalten werden, ich habe indessen nur auf die Isolirung und Reinigung

der β -Verbindung Gewicht gelegt. Je 20 g des Oxims in 300 g Amylalkohol heiss gelöst, werden mit 24 g metallischem Natrium in kleineren Stücken nach und nach versetzt, wobei man Sorge trägt, dass das Ganze im tüchtigen Sieden verbleibt. Wenn alles Natrium verschwunden ist, giesst man das Reductionsgemisch noch heiss in die gleiche Menge kalten Wassers, hebt die amylalkoholische Schicht ab und schüttelt dieselbe drei bis vier Mal mit dem gleichen Volumen verdünnter Salzsäure durch. Die wässrigen und sauren Lösungen werden vereinigt und eingedampft, dabei hinterbleibt ein festes, weisses Salz, welches sehr wenig Salmiak enthält. Zur weiteren Reinigung übersättigt man den Rückstand mit Natronlauge und destillirt die Base im Dampfströme. Die wässrigen Destillate werden abermals mit Salzsäure eingedampft. Da das auf diese Weise erhaltene salzsaure Salz bei der Analyse noch nicht genau genug stimmende Werthe ergab, habe ich es vorgezogen, aus demselben die Base in Freiheit zu setzen und nach der Destillation im Vacuum in das Bromhydrat überzuführen. Mit Aetzkali entwässert siedet die Rohbase bei 22 mm Druck ziemlich constant bei 91—92°. Die Ausbeute beträgt etwa 18 g davon.

Bromhydrat des β -p-Aminotrimethylpiperidins, $C_8H_{18}N_2 \cdot 2HBr$.

Mit rauchender Bromwasserstoffsäure zusammengebracht, erstarrt die Base sofort zu einem krystallinischen Salz. Dasselbe wird mit absolutem Alkohol und Aether angerührt und nach dem Filtriren in folgender Weise umkrystallisirt. Man löst das Bromhydrat in möglichst wenig Wasser, fügt das zehnfache Volumen absoluten Alkohol und nachher die gleiche Menge absoluten Aether hinzu. Die ganze Lösung erfüllt sich alsbald mit weissen, eisblumenartigen Gebilden. Ein Theil des reinen Salzes wird von ungefähr zwei Theilen Wasser von 24° aufgenommen. Zur Analyse wurde das Salz zweimal umkrystallisirt.

I. 0,239 g, bei 120° getrocknet, gaben 0,295 AgBr.

II. 0,2324 g gaben 18,6 ccm Stickgas bei 28° und 760 mm Druck.

III. 0,2445 g „ 0,1575 H₂O und 0,2792 CO₂.

	Berechnet $C_8H_{20}N_2Br_2$	Gefunden		
		I.	II.	III.
Br	52,63	52,52	—	—
N	9,21	—	8,83	—
C	31,58	—	—	31,14
H	6,58	—	—	7,15

β-p-Aminotrimethylpiperidin,

Aus dem zweimal umkrystallisirten Bromhydrat wird die Base durch concentrirtes Aetzkali als farblose Flüssigkeit in Freiheit gesetzt. Sie siedet nach dreimaliger Rectification über Baryumoxyd unter 22 mm Druck bei $82-84^{\circ}$ und erstarrt selbst bei -17° noch nicht, während die α -Verbindung leicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Dagegen krystallisirt das unter 22 mm Druck bei $91-92^{\circ}$ siedende Hydrat nach einigem Stehen in grossen, schönen, durchsichtigen Tafeln, die unterhalb 20° schmelzen. Die Reaction ist stark alkalisch, der Geruch stechender als derjenige der α -Verbindung. Auf die Analyse der freien Base habe ich aus denselben Gründen wie bei dem α -Aminopiperidin verzichten müssen.

Chlorhydrat des β-p-Aminotrimethylpiperidins, $C_8H_{18}N_2, 2HCl$.

Das β -Aminopiperidin liefert mit concentrirten Mineralsäuren übergossen sogleich krystallisirende Salze, während das α -Aminopiperidin nur mit rauchender Jodwasserstoffsäure vermischt sogleich erstarrt.

Aus der reinen Base habe ich das schöne Chlorhydrat dargestellt. Dasselbe ist in ungefähr zwei Theilen Wasser von 24° und in 50 Theilen siedendem absoluten Alkohol löslich. Man krystallisirt es am besten nach der Methode um, welche ich soeben beim Bromhydrat beschrieben habe.

- I. 0,192 g, bei 120° getrocknet, gaben 0,2538 AgCl.
 II. 0,2281 g gaben 0,1981 H₂O und 0,3699 CO₂.
 III. 0,2615 g „ 30,1 ccm Stickgas bei 21,8° und 756,5 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden		
	C ₈ H ₃₀ N ₂ Cl ₂	I.	II.	III.
Cl	33,02	32,70	—	—
C	44,65	—	44,23	—
H	9,31	—	9,64	—
N	13,02	—	—	13,12

Das *Golddoppelsalz* ist demjenigen der α -Verbindung täuschend ähnlich, wird aber etwas leichter von Wasser aufgenommen. Das *Platinat* dagegen ist bedeutend schwerer als dasjenige des α -Aminopiperidins löslich. Beim Versetzen einer verdünnten Lösung der Base in Salzsäure mit Platinchlorid krystallisirt es sofort in Blättern aus. Das Platinat des α -Aminopiperidins, ebenso bereitet, krystallisirt in feinen, büschelförmig zusammenstehenden, langen Nadeln, die sehr langsam erst beim Verdunsten der Lösung herauskommen. Die Zusammensetzung des Platinates des β -Aminopiperidins konnte aber nach der Analyse nicht bestimmt werden.

Das *Pikrat* krystallisirt allmählich aus der alkoholischen Lösung in gut ausgebildeten, rhombischen Prismen.

Essigsäures Salz der Acetylverbindung, C₁₂H₂₄N₂O₃.

Behandelt man das reine β -Aminopiperidin in gleicher Weise wie die α -Base mit Essigsäureanhydrid, so entsteht zunächst ein Syrup, der im Vacuumexsiccator grobkörnig erstarrt und aus Alkohol durch Füllen mit absolutem Aether in feinen, zerschlissenen Tafeln krystallisirt. Die Substanz schmilzt bei 130—132° unter Zersetzung, ist in Wasser sehr leicht löslich und sehr hygroskopisch.

- 0,1796 g, im Vacuumexsiccator getrocknet, gaben 18,4 ccm Stickgas bei 28° und 755 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	
N	11,47	11,35
		25*

β-Acetaminotrimethylpiperidin,

Aus der wässrigen Lösung des essigsauren Salzes wird durch concentrirte Natronlauge die freie Acetylbase als dickes Oel abgeschieden, welches alsbald in grossen Krystallen erstarrt. Die Substanz ist in allen Lösungsmitteln ausser Ligroin, Petroläther, Benzol leicht löslich: 1 g wird von 2 ccm siedendem Alkohol aufgenommen. Zum Umkrystallisiren habe ich Toluol benutzt, welches in der Siedehitze die Base sehr leicht löst. Der Schmelzpunkt liegt bei 85—86°.

0,2037 g, im Vacuum getrocknet, gaben 0,2023 H₂O und 0,4856 CO₂.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O	
C	65,21	65,01
H	10,87	11,03

Das *Chloraurat* krystallisirt in prachtvollen, concentrisch gruppirten Blättern.

Einwirkung von salpetriger Säure auf das β-Aminotrimethylpiperidin. β-Vinyldiacetonalkamin,

Die Einwirkung der salpetrigen Säure auf die β-Base findet genau in derselben Weise statt, wie bei der α-Verbindung. Das β-Aminopiperidin wird ebenfalls durch die salpetrige Säure nicht diazotirt. Die aufgekochte Lösung dampft man zweckmässig bis zu einem Drittel ein, übersättigt mit starker

Natronlauge, nimmt das abgeschiedene Oel in Aether auf und trocknet den Aetherrückstand im Vacuum. Der grösste Theil desselben erstarrt zu einer weissen Krystallmasse, welche mit geringen Mengen eines gelblichen Oeles durchtränkt ist. Letzteres zeigt die Nitrosorreaction und ist vielleicht durch Nitrosirung des Alkamins entstanden. Die Krystallmasse kann von diesem Oel leicht durch Aufstreichen auf Thonplatten befreit werden. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz in siedendem Benzol aufgenommen, sie kommt aus diesem beim Erkalten in langen, weissen Prismen heraus, welche schräg abgeschnitten sind und sternförmig zusammensitzen; der Schmelzpunkt ist $160-161^{\circ}$. Diese Substanz ist identisch mit derjenigen, welche man auch durch directe Reduction des Vinylacetonamins erhält. Ihre Löslichkeit in Benzol ist die gleiche, 1 g wird von circa 30 ccm in der Siedehitze aufgenommen. Zur weiteren Bestätigung wurde noch eine Stickstoffbestimmung vorgenommen.

0,164 g, im Vacuum getrocknet, gaben 14 ccm Stickgas bei 23° und 758 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_8H_{17}NO$	
N	9,79	9,65

Bezüglich der weiteren Beschreibung des β -Alkamins verweise ich auf den letzten Theil der Arbeit.

Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf das β -p-Amino-trimethylpiperidin.

Stellt man das Thiocarbaminat des β -Aminopiperidins genau in derselben Weise dar, wie es bei der α -Verbindung geschildert wurde, so erhält man einen weissen, pulvrigen Körper, der zunächst bei $183-184^{\circ}$ unter Zersetzung schmilzt. Derselbe ist aber nicht so leicht löslich in Wasser, wie das entsprechende α -Thiocarbaminat des α -Aminopiperidins. 1 g der Substanz löst sich in circa acht Theilen siedenden Wassers und krystallisirt daraus in kleinen, sechsseitigen, regelmässigen Prismen, die nunmehr den Schmelzp. $197-198^{\circ}$ zeigen. Trotz der Steigerung des Schmelzpunktes scheint mir durch die Be-

handlung mit heissem Wasser nicht die Umlagerung erfolgt zu sein, denn eine Lösung dieses Thiocarbaminates in Wasser giebt mit Quecksilberchlorid einen hellorangefarbenen Niederschlag, der beim Kochen weiss wird und kein Schwefelquecksilber abscheidet. Nach einhalbstündigem Kochen des bei 197—198° schmelzenden Thiocarbaminates mit Wasser krystallisirt beim Abkühlen der Lösung ein anderer gelber Körper von sehr hohem Schmelzpunkt. Nach den Analysen zu urtheilen, ist derselbe aber nicht mit dem Thiocarbaminat isomer, der Schwefelgehalt ist bedeutend höher.

I. 0,1814 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,1404 H₂O und 0,3312 CO₂.

II. 0,145 g gaben 16 ccm Stickgas bei 21° und 758 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden	
	C ₉ H ₁₈ N ₂ S ₂	I.	II.
C	49,54	49,78	—
H	8,25	8,60	—
N	12,84	—	12,49

Zerlegung des thiocarbaminsauren β -p-Aminotrimethylpiperidins mit Quecksilberchlorid.

Diesen Versuch habe ich genau in derselben Weise wie in der α -Reihe durchgeführt. Wird das Thiocarbaminat mit Wasser gekocht, so entwickelt sich reichlich Schwefelwasserstoff; fügt man dann allmählich eine heisse wässrige Lösung der berechneten Menge Sublimat hinzu, so scheidet sich zunächst Schwefelquecksilber ab. Dies ist aber wohl nur eine Folge des freien Schwefelwasserstoffs, denn sobald derselbe gebunden ist, tritt bei weiterem Zusatz des Sublimats ein gelber bis weisser Niederschlag ein, der auch bei längerem Kochen nicht schwarz wird. Die Masse sieht dann nicht einheitlich schwarz, sondern grau aus. Das Filtrat davon hinterlässt beim Eindampfen einen weissen, krystallinischen Rückstand, der mir zum allergrössten Theile aus salzsaurem β -p-Aminotrimethylpiperidin zu bestehen scheint, welches jedenfalls durch vollkommenen Zerfall der Thiocarbamingruppe regenerirt worden ist. Nur eine kleine Menge eines in verdünnter Natronlauge schwerer

löslichen Oeles konnte aus diesem Rückstande abgeschieden werden. Dieses Oel erstarrt beim Verreiben mit Aether zu einer weissen, krystallinischen Masse, die von Lignoïn, Benzol, Petroläther, Aether nicht, von Wasser aber leicht aufgenommen wird. Der Schmelzpunkt ist ungenau und liegt zwischen 118° und 127°. Augenscheinlich enthält die Substanz ein Gemisch von verschiedenen Körpern; wegen der sehr geringen Menge, die ich davon erhielt, musste ich aber auf die weitere Untersuchung verzichten.

Des genauen Vergleichs halber habe ich die Zerlegung mit Quecksilberchlorid bei den Thiocarbaminaten der α - und β -Reihe mit gleichen Quantitäten neben einander durchgeführt und dasselbe verschiedene Resultat bei derselben Methode erhalten. Es ist immerhin nicht ausgeschlossen, dass bei Anwendung nicht so gewaltsamer Mittel, wie es die Behandlung mit Sublimat bei Siedehitze ist, andere Ergebnisse gewonnen werden können⁹⁾. Ich habe indessen vorläufig die weitere Untersuchung aufgeben müssen, weil die Thiocarbamate der beiden Reihen einen äusserst heftigen Reiz auf mich ausübten, der sich in einem unangenehmen Gesichtsekzem kundgab. Ob die genannten Körper selbst oder deren Zersetzungsproducte dies verursachten, habe ich nicht festzustellen vermocht.

Mit der Auffindung der Verfahren, das Vinyldiacetonamin-oxim durch Reduction in die beiden isomeren Aminopiperidine überzuführen, hat sich ein neuer Gesichtspunkt ergeben, Oxime cyclischer Ketone mit asymmetrischem Molekül zu reduciren. Ich gedenke, diese Methode der Reduction solcher Oxime besonders in der Terpenreihe anzuwenden.

⁹⁾ Ich gedenke die Zerlegung der Thiocarbamate noch einmal mit alkoholischer Jodlösung zu wiederholen.

IV. Reduction des Vinylldiacetonamins.

α-Vinylldiacetonalkamin,

Dem von E. Fischer seiner Zeit geschilderten Reductionsverfahren des Vinylldiacetonamins mittelst Natriumamalgam habe ich wenig hinzuzufügen; man hat nur nicht nöthig, auf die Regulirung der Temperatur besonders zu achten, da, wie festgestellt worden ist, unter jeder Bedingung beide Isomere entstehen. Das durch starkes Alkali aus der sauren Reductionsflüssigkeit abgeschiedene Gemenge der Basen, deren Ausbeute quantitativ ist, wird in verdünnter Salzsäure gelöst und damit zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zuerst mit dem gleichen Volumen absolutem Alkohol angerührt und darauf mit dem gleichen Volumen absolutem Aether versetzt. Das ausgeschiedene weisse Chlorhydrat wird von heissem absoluten Alkohol fast gar nicht aufgenommen, dagegen von etwa 14—16 Theilen siedenden 96 procentigen Alkohols. Es krystallisirt daraus in schönen, kreuzartig übereinander liegenden Prismen, die keinen Schmelzpunkt besitzen.

0,2290 g, bei 110° getrocknet, gaben 0,1844 AgCl.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl}$	
Cl	19,77	19,91

Die Base wird aus der wässrigen Lösung durch starkes Alkali als Oel in Freiheit gesetzt und erstarrt nach kurzer Zeit. Aus siedendem Benzol umkrystallisirt — 1 g löst sich in ungefähr 9—10 ccm siedendem Benzol — kommt das Alkamin beim Abkühlen in schönen regelmässigen Würfeln heraus, die bei 137—138° schmelzen. Der Siedepunkt liegt bei 209° bis 211° bei 758 mm Druck. Die Ausbeute beträgt 40—60 pC.

vom angewandten Vinylacetonamin. Denselben Körper erhält man, wenn das bei $121—123^{\circ}$ schmelzende Basengemisch, welches man zunächst bei der Reduction erhält, oder das bei $160—161^{\circ}$ schmelzende β -Vinylacetonalkamin nach der Willstätter'schen Methode mit Natriumamylat gekocht wird.

I. 0,2036 g, im Vacuum getrocknet, gaben 0,5030 CO_2 und 0,2231 H_2O .

II. 0,2348 g gaben 20,8 ccm Stickgas bei 19° und 757 mm Druck.

	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$	Gefunden	
		I.	II.
N	9,79	10,19	—
C	67,14	—	67,37
H	11,88	—	12,12

Chloraurat und -platinat krystallisiren in grossen, gelben, rechteckigen Tafeln, welche beim Verdunsten der Lösungen allmählich herauskommen.

β -Vinylacetonalkamin,

Die alkoholisch-ätherische Mutterlauge des α -Alkaminchlorhydrats hinterlässt beim Eindampfen ein Oel, welches mit Alkali übersättigt, alsbald eine weisse krystallinische Base abscheidet. Dieselbe wird aus siedendem Benzol umkrystallisirt, 1 g ist bei Siedehitze in ungefähr 30 ccm Benzol löslich. Bei Verarbeitung grösserer Mengen empfiehlt es sich, Toluol oder Xylol anzuwenden. Beim Abkühlen der heissen Lösung kommt das Alkamin in schönen seidenartig glänzenden, langen, zerschlissenen Prismen heraus; es schmilzt bei $160—161^{\circ}$, ist aber schon weit unterhalb des Schmelzpunktes nicht unerheblich flüchtig. Der Siedepunkt liegt bei $204—205^{\circ}$ bei 758 mm Druck, ist also trotz des höheren Schmelzpunktes niedriger als derjenige des α -Alkamins. Die Ausbeute entspricht derjenigen

an α -Alkamin. Von Wasser und Aether wird das reine Alkamin sehr schwer aufgenommen.

- I. 0,146 g, im Vacuum getrocknet, gaben 12,8 ccm Stickgas bei 17° und 753 mm Druck.
 II. 0,1827 g gaben 0,188 H₂O und 0,4509 CO₂.
 III. 0,1818 g „ 0,1940 H₂O „ 0,4463 CO₂.

	Berechnet für	Gefunden		
	C ₈ H ₁₇ NO	I.	II.	III.
N	9,79	10,12	—	—
C	67,14	—	67,31	66,95
H	11,88	—	11,44	11,85

Das *Chloroaurat* krystallisirt in schönen gelben Tafeln, das *Platinat* in büschelförmigen Nadeln, die in Wasser sehr löslich sind.

Umlagerung des β -Alkamins in das α -Alkamin.

Zu diesem Zwecke werden je 5 g der β -Base oder der bei 121—123° schmelzenden Rohbase gemäss der von Willstätter¹⁰⁾ angegebenen Weise mit einer Lösung von 10 g Natrium in 40 g Amylalkohol am Rückflusskühler 20 bis 30 Stunden gekocht. Zur Isolirung des erhaltenen Productes wird die amyalkoholische Lösung in die gleiche Menge Wassers gegossen, die amyalkoholische Schicht abgehoben und drei- bis vier Mal mit jedesmal der gleichen Menge verdünnter Salzsäure tüchtig durchgeschüttelt. Die wässrige und die salzsauren Laugen werden zusammen eingedampft und aus dem Rückstande die Base mit starkem Alkali in Freiheit gesetzt. Dieselbe scheidet sich stets in fester Form ab, es ist deshalb zweckmässig, die Krystalle über Glaswolle zu filtriren und zunächst auf Thonplatten zu trocknen. Der Schmelzpunkt des aus Benzol umkrystallisirten Productes liegt bei 137—138°, die Krystallform ist die nämliche, wie diejenige des aus dem Chlorhydrat gewonnenen Alkamins.

¹⁰⁾ loc. cit.

Durch die Versuche Emil Fischer's¹¹⁾ ist vor längerer Zeit bekannt geworden, dass das Mandelsäurealkaloïd des Triacetonalkamins, welches er allerdings nur in der Form einer Lösung darzustellen vermochte, mydriatische Eigenschaften besitzt; der Einführung der Verbindung in den Arzneimittelschatz stellte sich die zu schwache Wirkung dieses Alkaloïds entgegen.

Durch die schöne Entdeckung Willstätter's vom nahen Zusammenhang des Tropins und ψ -Tropins einerseits und der von diesen Basen abstammenden Alkaloïde, wie Atropin bezw. Hyoscyamin andererseits, wurde ich zu der Vermuthung geführt, dass die durch Combination der α - und β -Vinyl diacetonalkamine mit den entsprechenden aromatischen Säureradicalen entstehenden Alkaloïde, wegen ihres asymmetrischen Moleküls physiologisch viel stärker als das Alkaloïd des Triacetonalkamins wirken und den natürlichen Alkaloïden durchaus gleichen würden. Hierin habe ich mich auch nicht getäuscht. Danach entspricht das n-Methylmandelsäurealkaloïd des labilen, bei 160—161° schmelzenden β -Vinyl diacetonalkamin in seinen Eigenschaften ganz dem Homatropin, während die gleiche Verbindung vom stabilen, bei 137—138° schmelzenden α -Vinyl diacetonalkamin ähnliche Wirkung wie das Mandelsäurealkaloïd des ψ -Tropins besitzt. Ich bin augenblicklich damit beschäftigt, diese Verbindungen näher zu untersuchen und gedenke die Ergebnisse demnächst im Zusammenhange zu publiciren.

Ich kann meine Abhandlung nicht schliessen, ohne den Herren Prof. Dr. G. Merling, Director der Schering'schen Fabrik, und Dr. A. Schmidt für ihr ausserordentlich liebenswürdiges Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

¹¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 1604.