

144. Über ein neues Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak (Acetonin)

1. Mitteilung

von E. Matter.

(29. V. 47.)

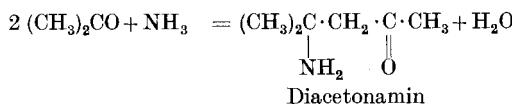
Unsere Kenntnisse über das reaktive Verhalten von Aceton gegenüber Ammoniak werden am besten durch folgende Ausführungen von *Franklin*¹⁾ gekennzeichnet:

In view of the behavior of formaldehyde and acetaldehyde toward ammonia one might expect to find some one or more of the compounds represented by the formulae, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{OH}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}$, $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}]_3$, $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]_3\text{N}_2$ and $[(\text{CH}_3)_2\text{C}]_6\text{N}_4$, among the products of the action of ammonia on acetone. Apparently, however, none of these compounds has been so prepared. Three definitely characterized compounds, namely, diacetoneamine, triacetonediamine and triacetoneimine have been obtained by the action of ammonia on acetone. These compounds are aldol condensation products derived from acetone.

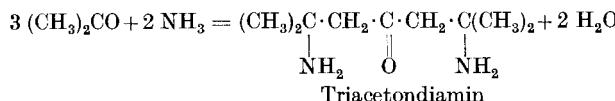
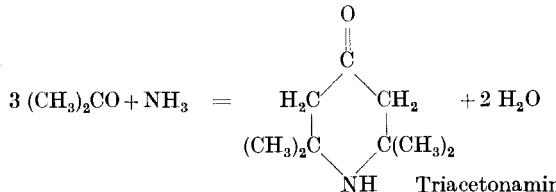
Dieser Notiz ist zu entnehmen, dass die bekannten Reaktionsprodukte nicht den von *Franklin* erwarteten Verbindungen entsprechen.

Die angeführten bekannten Produkte wurden alle erstmals von *Heintz*²⁾ isoliert, nach dessen Angaben Aceton mit Ammoniak in Gegenwart von Calciumchlorid nach folgenden Gleichungen reagiert³⁾.

Hauptreaktion:



Nebenreaktionen:



¹⁾ *E. C. Franklin*, The Nitrogen System of Compounds, N. Y. 1935.

²⁾ *W. Heintz*, A. 174, 133 (1874); A. 178, 305 (1875); A. 183, 276 (1876); A. 189, 214 (1877); A. 201, 102 (1880); A. 203, 336 (1880).

³⁾ Auch *A. E. Everest*, Soc. 115, 588 (1919) fand, dass Diacetonamin bei der erwähnten Reaktion entsteht.

Führt man die Reaktion zwischen Aceton und Ammoniak bei höherer Temperatur durch, so wird, wie *F. Francis*¹⁾ nachgewiesen hat, Triacetonamin zum Hauptprodukt.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von *Thomae*²⁾, der glaubte, aus Homologen des Acetons und Ammoniak Verbindungen vom *Franklin*'schen Typus der allgemeinen Formel $(R_2C)_3N_2$ erhalten zu haben. *W. Traube*³⁾, der diese Untersuchungen nachprüfte, kam jedoch zum Schluss, dass *Thomae* unreine Homologe des Diacetonamins analysiert hatte.

In der vorliegenden Arbeit wird über Untersuchungen berichtet, in deren Verlauf es gelang, durch Variation der Versuchsbedingungen aus Ammoniak und Aceton eine Verbindung zu gewinnen, die mit Sicherheit formal einem der von *Franklin* erwarteten Produkte entspricht. Die Summenformel $[(CH_3)_2C]_3N_2$ dieses neuen Produktes, das in der folgenden Ausführung Acetonin⁴⁾ genannt wird, kann nach der Gleichung



aus den Komponenten abgeleitet werden⁵⁾.

Bei der Variation der Versuchsbedingungen wurde, von der Annahme ausgehend, dass die zu erwartenden Verbindungen in saurem Medium extrem wasserempfindlich seien, in erster Linie darauf geachtet, dass die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches unter Ausschluss von Wasser und Säuren erfolgt. Es sei erwähnt, dass *Heintz* die von ihm angegebenen Produkte durch Versetzen der Reaktionsmasse mit einer Lösung von krystallwasserhaltiger Oxalsäure in 95-proz. Alkohol isoliert hat.

Des weiteren wurde gegenüber den bisherigen Arbeitsweisen eine grössere Menge von Calciumchlorid (1 Mol auf 4 Mol Aceton bzw. 4 Mol Reaktionswasser) dem System zugeführt und zudem durch intensives Rühren für eine verbesserte Umsetzung gesorgt. Sodann hat es sich als wesentlich erwiesen, für die Reaktion neutral oder schwach sauer reagierendes Calciumchlorid zu verwenden. Da technisches, entwässertes Calciumchlorid meist wechselnde Mengen Calciumoxyd enthält, wurden noch 10 % Ammoniumchlorid zur Neu-

¹⁾ *F. Francis*, Soc. 1927, 2897.

²⁾ *C. Thomae*, Arch. Pharm. 244, 664 (1906).

³⁾ *W. Traube*, B. 42, 3298 (1909).

⁴⁾ Da *W. Heintz*, A. 174, 133 (1874); A. 201, 102 (1880) für die von ihm als Reaktionsprodukt aus Aceton und Ammoniak erwartete Verbindung $C_9H_{18}N_2$, die er allerdings nicht isolieren konnte, den Namen Acetonin vorgeschlagen hatte, wurde dieser Name für die nach obiger Gleichung erhaltene Substanz der gleichen Summenformel übernommen. In der Literatur findet sich eine Angabe von *G. Städeler*, A. 111, 305 (1859), der glaubte, bei der Reaktion von Aceton mit Ammoniak bei 100° eine Substanz der Formel $C_9H_{18}N_2$ erhalten zu haben und ihr ebenfalls den Namen Acetonin gab. Die Nachprüfung dieser Versuche durch *W. Heintz*, A. 201, 102 (1880), zeigte aber, dass Städeler unreines Diacetonamin in Händen hatte.

⁵⁾ Formal entspricht diese Verbindung dem Reaktionsprodukt aus Benzaldehyd und Ammoniak (Hydrobenzamid resp. Amarin) $3 C_6H_5CHO + 2 NH_3 = [C_6H_5CH]_3N_2 + 3 H_2O$.

tralisation zugesetzt. Die Reaktionszeit, deren Ende am Ausbleiben weiterer Ammoniakaufnahme zu erkennen ist, beträgt unter diesen Bedingungen 12 bis 24 Stunden, gegenüber 10 Tagen bei den angeführten Umsetzungen von *Heintz*.

In Abwandlung der beschriebenen Reaktion in Gegenwart von CaCl_2 wurden auch entsprechende Versuche mit Zusatz von CaBr_2 , CaJ_2 , LiCl , LiBr , oder der entsprechenden NH_3 -Komplexe durchgeführt. Dabei zeigte es sich, dass die Ausbeute an Acetonin unverändert bleibt, wenn äquivalente Mengen der neutralen wasserfreien Salze verwendet werden.

Bei den Standardversuchen mit CaCl_2 wurde in 20 Mol Aceton nach Zusatz von 5 Mol neutralisiertem Calciumchlorid in einem geschlossenen Gefäß Ammoniak eingeleitet, wobei ein ständiger NH_3 -Überdruck von 20—30 cm Wassersäule aufrechterhalten wurde. Im Verlauf der Reaktion bilden sich unter Zerfliessen des CaCl_2 zwei Schichten. Der Umsatz lässt sich titrimetrisch verfolgen. Zu diesem Zweck wird aus der oberen, CaCl_2 -freien Schicht eine Probe entnommen, mit einer abgemessenen Menge n. HCl versetzt, zur vollständigen Hydrolyse der Reaktionsprodukte aufgekocht und der HCl -Überschuss mit n. NaOH zurücktitriert. Nach Beendigung der Reaktion ergibt eine solche Titration einen Verbrauch von 12,5—12,8 cm^3 n. HCl pro g Substanz.

Zur Aufarbeitung der Reaktionsmasse wird von der mit NH_3 gesättigten, wässrigen CaCl_2 -Schicht abgetrennt und das flüssige Reaktionsprodukt im Vakuum (12 mm) fraktioniert destilliert. Bei der Wiederholung einer solchen Fraktionierung erhält man zu ca. 85 % der Gesamtmenge eine Fraktion vom Sdp. _{12 mm} 55—56°.

Zur Charakterisierung der auf diese Weise isolierten Verbindung wurde das Äquivalentgewicht ermittelt und eine Elementaranalyse durchgeführt. Aus den erhaltenen Werten (siehe experimenteller Teil) lässt sich die Formel $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$ ableiten.

Der Destillationsvorlauf enthält neben unverändertem Aceton auch Mesityloxyd und Diacetonamin, im Rückstand kann Triacetonamin nachgewiesen werden.

Die Verbindung $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$, die, wie erwähnt, mit dem Namen Acetonin bezeichnet wird, ist eine farblose, sich schnell gelb verfärbende, mit Wasser, Alkohol, Äther und Petroläther mischbare Flüssigkeit von ziemlich schwachem Geruch. Versetzt man mit der berechneten Menge Wasser, so entsteht ein krystallisiertes Monohydrat vom Smp. 43°. Dieses eignet sich nicht zur Reinigung der Base, da es das Krystallwasser bereits unter sehr milden Bedingungen verliert. Säuren wirken in wässriger Lösung rasch hydrolysierend. In alkalischerem Medium ist Acetonin auch in Gegenwart von Wasser relativ

¹⁾ *M. Kohn*, B. 34, 792 (1901).

beständig; es lässt sich aus der wässrigen Lösung mit festem NaOH unverändert als Öl abscheiden. Unter Luftabschluss ist reines Acetonin auch bei Zimmertemperatur mehrere Wochen unverändert haltbar.

Zur Aufklärung der Konstitution dienten folgende Versuche.

1. Ein Mol Acetonin gibt bei der Hydrolyse mit kalter verdünnter HCl ca. 1 Mol Diacetonamin (II), ca. 1 Mol Aceton und Ammoniak. Aceton wird hierbei aus der sauren Lösung abdestilliert und Diacetonamin im Rückstand als saures Oxalat nachgewiesen.

2. Die Reduktion mit Natrium im Äthylalkohol lieferte je nach den Reaktionsbedingungen zwei verschiedene Diamine.

a) Mit 90-proz. Äthylalkohol entsteht ein Diamin der Formel $C_6H_{16}N_2$ als Hauptprodukt, aus welchem mit Essigsäure-anhydrid ein Diacetyl-derivat vom Smp. 158° erhalten wurde. Letzteres erwies sich als identisch mit dem Diacetyl-derivat (VI) des 2,4-Diamino-2-methylpentans (IV), das nach *Kohn*¹⁾ durch Reduktion von Diacetonamin-oxim erhältlich ist.

b) Mit Natrium in absolutem Alkohol entsteht ein Diamin der Formel $C_9H_{22}N_2$ vom Sdp. _{12 mm} $64—65^\circ$ als Hauptprodukt. Dieses Diamin erwies sich als 2,4-Diamino-N⁴-isopropyl-2-methylpentan (V). Es gelang uns, diese bisher noch nicht beschriebene Substanz zum Vergleich auf einem zweiten Weg in guter Ausbeute zu erhalten, nämlich durch Reduktion von Diacetonamin in wässrigem Isopropylamin mit amalgamiertem Aluminium. Die Di-Pikrate des auf beiden Wegen dargestellten Amins schmolzen beide bei $206—207^\circ$, eine Mischprobe zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung.

Vermerkt sei, dass das Diamin V aus dem Versuch mit absolutem Alkohol, wie wir in wiederholten Versuchen fanden, nicht durch weitere Reduktion mit Natrium und Alkohol in das Diamin IV übergeführt werden konnte.

Diese Ergebnisse führen zum Schluss, dass bei der Bildung des Diamins IV das Diamin V nicht als Zwischenprodukt auftritt, sondern je nach den Versuchsbedingungen die Verbindungen IV bzw. V unabhängig voneinander aus Acetonin entstehen. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass das C-N-Skelett der Verbindung V im Acetonin ringgeschlossen, und zwar der Formel I entsprechend vorliegt. Es würde sich demnach beim Acetonin um das 2,2,4,6,6-Pentamethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrimidin (I) handeln. Unter Annahme dieser Formel ist verständlich, dass sich als erstes Produkt bei der Reduktion 2,2,4,6,6-Pentamethyl-hexahydro-pyrimidin (III) bildet. Aus diesem Hydrierungsprodukt entsteht bei Anwesenheit von Wasser durch Hydrolyse das Diamin IV, während in wasserfreiem Milieu der Ring in 1,2-Stellung hydrierend zum Diamin V gespalten wird.

Es gelang tatsächlich, auf Grund dieser Arbeitshypothese, bei der Reduktion von Acetonin mit weniger Natrium in absolutem Alkohol bei 70—80° das erwartete Zwischenprodukt (III) in Substanz zu isolieren. Die Verbindung zeigt bei 12 mm den Sdp. 58—60°, als Äquivalentgewicht wurde 78,5 (ber. 78,1) ermittelt. Aus der ätherischen Lösung kann durch Zusatz von Wasser ein Trihydrat, Äquivalentgewicht ber. 105,1; gef. 104,7 vom Smp. 36° erhalten werden. Die Substanz III zeigt zudem in ihrem reaktiven Verhalten die für Hexahydro-pyrimidinverbindungen charakteristischen Eigenschaften. So wurde beobachtet, dass sie durch verdünnte Säuren rasch hydrolysiert wird, während die Hydrolyse mit wässriger NaOH bei 20° nur sehr langsam vor sich geht. Beim Stehen an der Luft wird ein Carbaminat gebildet.

Weiterhin überprüften wir die Übergänge zwischen den verschiedenen erhaltenen Produkten. Über die Beziehungen der Verbindung III zum Diamin IV gaben die Ergebnisse der folgenden Versuche Aufschluss:

1. Es wurde gefunden, dass III bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure zum Diamin IV und Aceton hydrolysiert werden kann.
2. Diese Reaktion ist reversibel. Behandelt man eine Mischung von IV und Aceton mit konz. Schwefelsäure, so erhält man nach der Aufarbeitung III in einer Ausbeute von 85%, ber. auf IV.
3. Mit Essigsäure-anhydrid lässt sich III direkt in das Diacetyl-derivat VI des Diamins IV überführen.

Die Beziehung der Verbindung III zum Produkt V wird durch einen Reduktionsversuch belegt, bei dem unter den Bedingungen der zuerst durchgeführten Versuche mit Natrium in absolutem Alkohol das Diamin V in einer Ausbeute von 60 % erhalten wurde¹⁾.

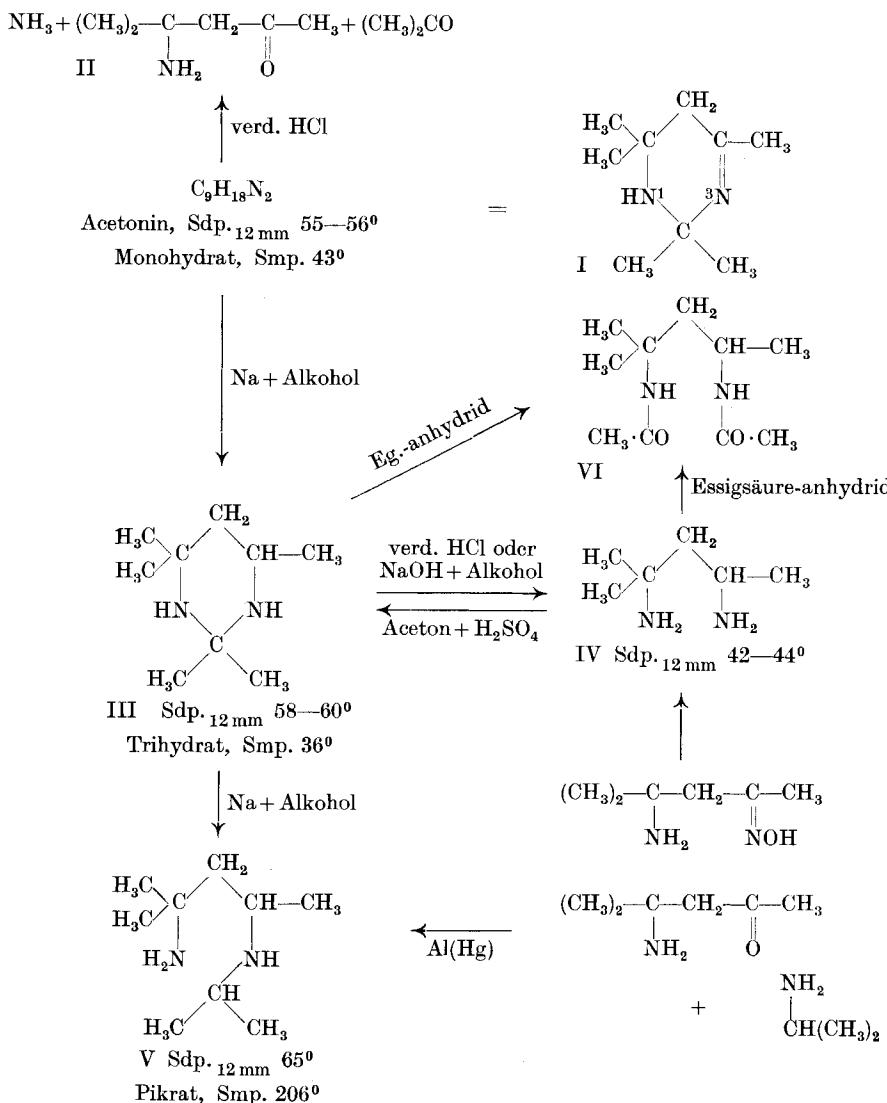
Auf Grund dieser Ergebnisse kann man mit Sicherheit annehmen, dass dem isolierten Produkt aus der Reaktion von Aceton mit Ammoniak von der Summenformel $C_9H_{18}N_2$ die Struktur eines 2,2,4,6,6-Pentamethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrimidins (I) zukommt.

Abschliessend sei noch auf Angaben in der Literatur hingewiesen, nach denen bei Reaktionen von Aldehyden mit 1,3-Diaminen Verbindungen sich bilden, die von *W. L. C. Veer*²⁾ als Hexahydro-pyrimidinderivate charakterisiert wurden, und die ähnliche Eigenschaften aufweisen wie das hier aus dem Acetonin sich bildende Hydrierungsprodukt III.

Herrn Prof. *H. Erlenmeyer*, Vorsteher der anorganischen Anstalt der Universität Basel, sei auch an dieser Stelle für seine wertvollen Anregungen und Ratschläge bestens gedankt.

¹⁾ Daneben entsteht noch etwas IV, dessen Bildung in diesem Fall vermutlich auf gleichzeitige Hydrogenolyse in 1,2- und 2,3-Stellung zurückzuführen ist.

²⁾ *W. L. C. Veer*, R. **57**, 989 (1938).



Experimenteller Teil.

Acetonin

In einem dicht verschlossenen Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungs- und Ableitungsrohr wird unter gutem Röhren in eine Suspension von 600 g gemahlenem CaCl_2 und 60 g NH_4Cl in 1160 g Aceton ein Ammoniakstrom so eingeleitet, dass dauernd ein Überdruck von 20–30 cm Wassersäule aufrechterhalten bleibt. Die Temperatur wird während der ganzen Reaktion durch Kühlung auf $25-27^\circ$ gehalten. Das CaCl_2 , das zunächst eine zähe, an der Kolbenwandung haftende Masse bildet, ist nach 3 bis 4 Stunden unter Bildung einer zweiten, wässrigen Phase zerflossen. Nach 10–12 Stunden ist die Ammoniaaufnahme beendet, die Gewichtszunahme beträgt dann 655 g. Das

Rührwerk wird nun abgestellt und der oberen, organischen Schicht eine Probe entnommen. Diese Probe (2,02 g) wird mit 30 cm³ n. HCl aufgekocht und mit n. NaOH zurücktitriert (Methylorange). Es werden 4,1 cm³ verbraucht, woraus sich ein Äquivalentgewicht von 78,0 errechnen lässt. Nun werden die beiden Schichten im Scheidetrichter getrennt und die obere, organische Schicht (1020 g) im Wasserstrahlvakuum (12 mm) destilliert, wobei der Kühler mit einer NaCl-Lösung von ~ 15° C. beschickt wird. Die Destillation ergibt folgende Fraktionen:

bis 50°	=	45 g
50—55°	=	105 g
55—57°	=	788 g
Rückstand	=	40 g
Verlust	=	42 g (NH ₃ und Aceton)
		1020 g

Durch nochmalige Destillation der Fraktionen 50—55° und 55—57° erhält man 840 g Acetonin als schwach gelbe, in Wasser klar lösliche Flüssigkeit vom Sdp. 12 mm 55—56°. Ausbeute 82%, berechnet auf das eingesetzte Aceton.

5,698 mg Subst. geben 14,688 mg CO₂ und 5,765 mg H₂O

2,271 mg Subst. geben 0,373 cm³ N₂ (21°, 740 mm)

C₆H₁₈N₂ Ber. C 70,06 H 11,77 N 18,17% Äquiv.-Gew. 77,08

Gef. „ 70,34 „ 11,32 „ 18,57% „ 77,2

Acetonin-Hydrat.

38,5 g Acetonin werden auf 0° gekühlt und mit der für die Bildung des Monohydrats berechneten Menge (4,5 cm³) Wasser versetzt, wobei die Temperatur auf 20° ansteigt. Das Hydrat krystallisiert rasch in derben gelblichen Krystallen. Nach einer Stunde ist die Masse vollkommen erstarrt und schmilzt dann bei 43°. Das Hydrat ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, beim Versetzen mit Petroläther erhält man unter Zerfließen der Krystalle eine wässrige Lösung von Acetonin neben einer Lösung von wasserfreiem Acetonin in Petroläther. Versuche, das Hydrat aus Äther umzukristallisieren, ergaben Krystalle mit höherem Wassergehalt, während der Äther wasserfreies Acetonin aufnahm. Da beim Trocknen im Wasserstrahlvakuum bereits bei 20° langsam Wasser entweicht, konnte kein Analysenpräparat hergestellt werden.

Hydrolyse von Acetonin.

In eine Mischung von 100 g Acetonin und 100 cm³ Wasser gibt man unter Kühlung 135 g 37-proz. HCl und lässt 24 Stunden stehen. Das gebildete Aceton wird sodann aus der sauren Lösung unter gewöhnlichem Druck abdestilliert. Das Destillat wird mit festem CaCl₂ versetzt, worauf sich zwei Schichten bilden, die im Scheidetrichter getrennt werden. Die obere Schicht erweist sich als Aceton vom Sdp. 56°; Ausbeute 30 g (ber. für 1 Mol 37,7 g). Im Destillationsrückstand wird Diacetonamin durch Versetzen mit wässriger konz. NaOH als Öl abgeschieden und abgetrennt. Es wird sodann einer Lösung von 90 g kryst. Oxalsäure in 500 cm³ Alkohol zugesetzt, worauf sich saures oxalsäures Diacetonamin abscheidet. Rohausbeute 85 g (ber. für 1 Mol 145 g). Nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol lag der Smp. bei 124°. Der Mischschmelzpunkt mit einem nach Org. Synth.¹⁾ dargestellten Vergleichspräparat (Smp. 125°) lag bei 124,5°.

Reduktion von Acetonin.

a) Mit Natrium in 90-proz. Alkohol.

100 g Acetonin wurden in 1500 cm³ 90-proz. Alkohol gelöst und allmählich 100 g Natrium zugegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 50—60° gehalten wurde. Sobald alles Natrium gelöst war, wurde 200 cm³ Wasser zugegeben und der Alkohol

¹⁾ Org. Synth., Coll. Vol. 1, 191, N.Y. 1932.

abdestilliert, worauf sich 2 Schichten bildeten. Das gebildete Amin wird von der konz. NaOH abgetrennt und im Vakuum fraktioniert, wobei folgende Fraktionen isoliert werden.

Sdp. 12 mm	42—44°	= 58 g
Sdp. 12 mm	44—60°	= 5 g
Sdp. 12 mm	60—65°	= 12 g

Die erste Fraktion erwies sich als 2,4-Diamino-2-methyl-pentan (IV), Äquivalentgewicht gef. 59,7, ber. 58,1; farblose an der Luft schwach rauchende Flüssigkeit.

10 g hiervon wurden mit 30 g Essigsäure-anhydrid versetzt, worauf die Temperatur bis 80° stieg. Die Lösung wurde noch 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten, das überschüssige Essigsäure-anhydrid sodann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Es wurden auf diese Weise 12 g Diacetyl derivat (VI) in weissen Nadeln vom Smp. 158° erhalten.

3,725 mg Subst. gaben	8,194 mg CO ₂ und 3,265 mg H ₂ O
2,522 mg Subst. gaben	0,310 cm ³ N ₂ (21°, 741 mm)
C ₁₀ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber. C 59,97 H 10,06 N 13,99%
	Gef. „ 60,03 „ 9,81 „ 13,92%

Zum Vergleich wurde das 2,4-Diamino-2-methyl-pentan vom Sdp. 12 mm 40—45° aus Diacetonamin-oxim dargestellt¹⁾ und daraus ebenfalls eine Diacetylverbindung vom Smp. 158° erhalten. Der Mischschmelzpunkt lag bei 158°.

Die dritte Fraktion konnte als 2,4-Diamino-N⁴-isopropyl-2-methyl-pentan (V), Äquivalentgewicht gef. 77,5; ber. 79,1 identifiziert werden. Sie gab ein Pikrat, das mit dem unten beschriebenen Pikrat von V identisch war.

b) Mit Natrium in absolutem Alkohol.

100 g Acetonin wurden in 1500 cm³ absolutem Alkohol gelöst und unter Rückfluss 120 g Natrium eingetragen. Nach Lösung des Natriums wurden 400 cm³ Wasser zugesetzt und der Alkohol abdestilliert, worauf sich 2 Schichten bildeten. Das entstandene Amin wurde von der Lauge abgetrennt, mit Ätznatron getrocknet und fraktioniert destilliert.

Sdp. 12 mm	42—50°	10 g
	50—63°	8 g
	63—65°	72 g

Die erste Fraktion vom Äquivalentgewicht 64,5 enthielt, wie durch Überführung in das Diacetyl derivat VI gezeigt wurde, zur Hauptsache 2,4-Diamino-2-methylpentan (IV), Äquiv.-Gew. ber. 58,1. Die zweite Fraktion war eine Mischfraktion vom Äquivalentgewicht 74,3. Die dritte Fraktion ging als farblose, in Wasser und organischen Lösungsmitteln beliebig lösliche Flüssigkeit über. Sie erwies sich, wie im folgenden gezeigt wird, als 2,4-Diamino-N⁴-isopropyl-2-methyl-pentan (V), Äquivalentgewicht gef. 78,9; ber. 79,1.

3,9 g des Diamins wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und 11,5 g Pikrinsäure zugesetzt. Diese löst sich zunächst klar, beim Anreiben krystallisiert das Di-Pikrat. Dieses wird aus Alkohol umkristallisiert und zeigt dann den Smp. 206—207°, Zersp. 210°. Ausbeute 12 g.

4,239 mg Subst. gaben	6,338 mg CO ₂ und 1,746 mg H ₂ O
2,353 mg Subst. gaben	0,383 cm ³ N ₂ (24°, 744 mm)
C ₉ H ₂₂ N ₂ , 2 C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	Ber. C 40,89 H 4,58 N 18,19%
	Gef. „ 40,80 „ 4,61 „ 18,31%

Zum Vergleich wurde das Amin V noch auf folgendem Wege synthetisiert. 156 g einer ca. 30-proz. wässrigen Diacetonamin-Lösung, wie sie beim Umsatz von Mesityloxyd mit wässriger NH₃-Lösung und Abdestillieren des überschüssigen NH₃ im Vakuum bei 20° erhalten wird, wurden mit 80 g Isopropylamin versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde auf ein frisch bereitetes Gemisch von 30 g Aluminiumgries und 1 g HgCl₂ in 150 cm³ Wasser gegossen, sobald in diesem Gemisch eine lebhafte H₂-Entwicklung eingesetzt hatte.

¹⁾ M. Kohn, loc. cit.

Durch Umschütteln und Kühlen wird die Temperatur auf 30° gehalten. Die Hauptreaktion ist nach ca. 1 1/2 Stunden beendet, man lässt über Nacht stehen und erwärmt dann kurze Zeit auf 90°. Nun wird vom Al_2O_3 abfiltriert, und aus dem Destillat werden die Amine durch Zusatz von konz. wässriger NaOH abgeschieden, abgetrennt und mit festem NaOH getrocknet. Bei der nachfolgenden Destillation erhält man neben überschüssigem Isopropylamin 45 g des Diamins V vom Sdp. 12 mm 65—67°. Das daraus erhaltene Pikrat zeigte den Smp. 205—207°, Zersp. 210°, der Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Di-Pikrat lag bei 205—207°.

2, 2, 4, 6, 6-Pentamethyl-hexahydro-pyrimidin (III).

a) Aus Acetonin.

200 g Acetonin werden in 2 Liter absolutem Alkohol gelöst und innert zwei Stunden 150 g Natrium eingetragen. Durch Kühlung wird die Temperatur auf 75° gehalten. Nach beendeter Reaktion wird die erkaltete Masse mit 600 g Eis versetzt und der Alkohol bei 15—20° im Vakuum abdestilliert, worauf sich zwei Schichten bilden. Die entstandenen Amine werden dann sofort von der wässrigen Lauge abgetrennt und im Vakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion, 120 g, ist eine schwach gelbliche Flüssigkeit vom Sdp. 12 mm 58—60°, Äquivalentgewicht 78,5. Diese Fraktion enthält neben III noch Acetonin und V. Zur Isolierung von III werden 100 g dieser Fraktion in 300 cm³ Äther gelöst und mit 23 g Wasser (2 Mol) versetzt. Aus der klaren Lösung krystallisiert beim Abkühlen auf —10° das Trihydrat von III in weissen Krystallen vom Smp. 32°, Ausbeute 87 g. Dieses Trihydrat lässt sich nur bei Gegenwart von wasserfreiem III aus Äther umkrystallisieren. Zur weiteren Reinigung wird deshalb das Trihydrat in Äther gelöst und mit festem KOH entwässert. Diese ätherische Lösung wird sodann mit 2/3 der für das Trihydrat berechneten Menge Wasser versetzt. Das auf diese Weise wiederholt gereinigte Trihydrat zeigt den Smp. 36°. Äquivalentgewicht gef. 104,7; ber. 105,1.

b) Aus Aceton und 2,4-Diamino-2-methyl-pentan (IV).

116 g IV werden in 500 g Aceton gelöst und unter Röhren langsam 50 g konz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur durch Kühlen auf 30—40° gehalten wird. Nach dreitägigem Stehen wird der weisse Krystallbrei abgesaugt und bei 0° in 200 g 35-proz. NaOH eingetragen, worauf sich zwei klare Schichten bilden. Die obere Schicht wird in Äther aufgenommen, mit festem NaOH getrocknet und destilliert. Neben etwas unverändertem IV erhält man 133 g III vom Sdp. 12 mm 58—60° als farbloses Öl vom Äquivalentgewicht 78,3 (ber. 78,1).

Zur Herstellung des Trihydrats werden 32 g III in 100 cm³ Äther gelöst und mit 3,6 cm³ (1 Mol) Wasser versetzt. Aus der Lösung krystallisieren bei —10° 20 g weisse Nadeln vom Smp. 36°, Äquivalentgewicht 105,0 (ber. für Trihydrat 105,1). Da das Hydrat wie die wasserfreie Base an der Luft ein Carbaminat bildet, wird beim Abnutschen nur kurz abgesaugt und der anhaftende Äther sodann bei 0° im Vakuum entfernt. Das Trihydrat zeigt mit dem unter a) beschriebenen keine Smp.-Erniedrigung.

Dem Filtrat werden nochmals 3,6 cm³ Wasser zugesetzt, wobei weitere 18 g Trihydrat erhalten werden. Setzt man nun nochmals die gleiche Menge Wasser zu, so erhält man bereits bei 25° eine ölige Ausscheidung. Eine solche entsteht auch beim Versuch, das Trihydrat aus reinem Äther umzukrystallisieren.

Hydrolyse von III.

10 g III werden mit n. HCl bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt und destilliert. Aus dem Destillat werden mit festem CaCl_2 3,3 g (ber. 3,7 g) Aceton vom Sdp. 56° abgetrennt. Aus dem Destillationsrückstand erhält man durch Versetzen mit festem NaOH zwei klare Schichten. Nach Abtrennen der Lauge und Destillation erhält man 6,5 g IV vom Sdp. 12 mm 40—44°. Äquivalentgewicht 58,7 (ber. 58,1).

Reduktion von III.

50 g III werden in 600 cm³ absolutem Alkohol gelöst und am Rückfluss 50 g Natrium eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wird mit HCl neutralisiert, vom entstandenen NaCl abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Im Rückstand werden die Amine durch Zusatz von NaOH abgetrennt, getrocknet und im Vakuum destilliert. Neben 10 g IV erhält man 30 g V vom Sdp. 12 mm 63—65°, Äquivalentgewicht 77,8 (ber. 79,1). Das Di-Pikrat vom Smp. 206° erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen.

Reaktion von III mit Essigsäure-anhydrid.

5 g III werden mit 10 g Essigsäure-anhydrid 15 Minuten am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Essigsäure-anhydrid wird sodann im Vakuum bei 80° entfernt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 4,5 g farblose Kristalle vom Smp. 158°. Der Mischschmelzpunkt mit VI zeigt keine Erniedrigung.

Die Mikroanalysen verdanke ich dem mikrochemischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

145. Untersuchungen über die Gewebsatmung.

3. Mitteilung.

**Die Abhängigkeit der durch Aminosäuren aktivierten Gewebsatmung
von der Stoffwechselleage (Hungerzustand, Hyperthyreose)**

von Hugo Aebi.

(2. VI. 47.)

1945 machten *Edlbacher* und *Wiss*¹⁾ die bedeutsame Beobachtung, dass Aminosäuren imstande sind, die Atmung überlebender Gewebe in hohem Masse zu steigern. Sie wiesen darauf hin, dass für die Erzielung dieses Effektes, der bei Leer- und Substrataatmung zu beobachten ist, die Einhaltung besonderer Versuchsbedingungen Voraussetzung ist. Dazu gehören in erster Linie die rasche und schonende Verarbeitung der Organe bei Eiskühlung zu relativ konzentrierten Extrakten und die sofortige Zugabe von Substrat und Effektoren zum Organextrakt. Auf diese Weise gelang es im *Warburg*-Versuch, in Organen von Ratte und Meerschweinchen ein bisher nicht beschriebenes, äusserst aktives, aber labiles Atmungssystem nachzuweisen. Wenn auch die Natur dieser aktivierten Atmung noch nicht geklärt ist, so nimmt *Wiss*²⁾ auf Grund seiner bisherigen Untersuchungen an, dass diese in Beziehung mit den Haeminfermenten stehen muss. Dafür sollen die Strukturgebundenheit, die vollständige Hemmbarkeit der aktivierten Atmung durch Blausäure (mol/1000) sowie die Notwendigkeit der Gegenwart von Sauerstoff sprechen.

¹⁾ *Helv.* **29**, 216 (1946).

²⁾ *Helv.* **29**, 889 (1946).