

SIEGFRIED HÜNIG und WOLFGANG BARON¹⁾ABBAU QUARTÄRER AMMONIUMSALZE MIT ÄTHANOLAMIN, II²⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

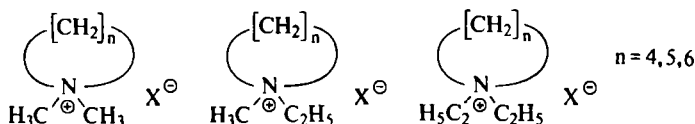
(Eingegangen am 22. Dezember 1956)

Durch Erhitzen mit Äthanolamin tritt in quartären Pyrrolidinium-Salzen neben Entalkylierung in Abhängigkeit von der Alkylgruppe (CH_3 oder C_2H_5) teilweise bis völlige Ringsprengung ein. Quartäre Salze des Piperidins und Hexamethylenimins werden ohne Ringspaltung entalkyliert. Bei Tetrahydro-isochinolinium-Salzen wird geringe Ringspaltung beobachtet. Der Abbau eignet sich teilweise zum Umalkylieren von heterocyclischen N-Methylbasen. Quartäre Morphinansalze erleiden Hofmannschen Abbau, während quartäre Tropinsalze vorwiegend ringgespalten werden.

Die glatte Spaltung offenkettiger quartärer Ammoniumsalze durch Äthanolamin in der Hitze²⁾ machte es wünschenswert, auch das Verhalten ringgeschlossener Quartärsalze zu prüfen.

Da der Abbau nicht nur unter Verdrängung eines Alkylrestes, sondern auch unter Ringsprengung verlaufen kann, wurden quartäre Salze aus Pyrrolidin, Piperidin und Hexamethylenimin eingesetzt, um die Abhängigkeit der Ringstabilität von der Ringgröße zu studieren.

Da sich außerdem herausgestellt hat, daß Methylgruppen viel leichter verdrängt werden als höhere Alkylgruppen, muß der Anteil an Ringspaltung nicht nur von der Ringgröße, sondern auch von den *beiden Alkylgruppen* abhängen. Wir haben deshalb zunächst die Quartärsalze



der Spaltung unterworfen. Zum Vergleich wurden noch die entsprechenden Quartärsalze des Tetrahydro-isochinolins herangezogen und schließlich diese Reaktion noch auf einige quartäre Alkaloidsalze übertragen. Der Abbau verläuft teilweise so glatt, daß er zur N-Umalkylierung verwendet werden kann.

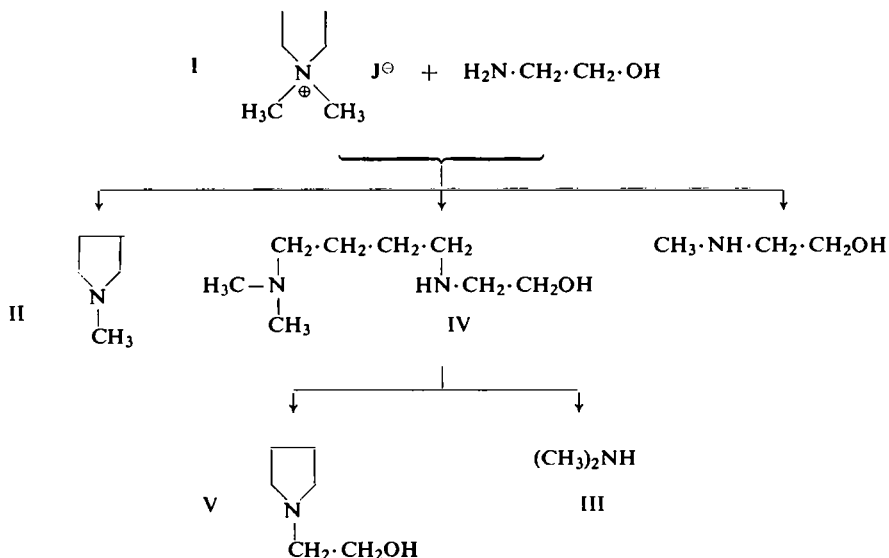
A. QUARTÄRE PYRROLIDINIUM-SALZE

1. *Dimethyl-pyrrolidinium-jodid (I)* wird bei 6-stdg. Erhitzen in siedendem Äthanolamin völlig gespalten. Dabei destillieren 50% *N*-Methyl-pyrrolidin (II) und 20% Dimethylamin (III) ab. Letzteres muß aus dem Pyrrolidinring stammen, so daß

¹⁾ Dissertat. Univ. Marburg 1956.

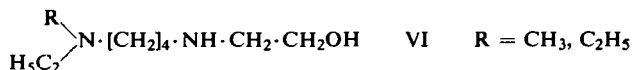
²⁾ I. Mitteil.: Chem. Ber. 90, 395 [1957], vorstehend.

— entsprechend dem folgenden Reaktionsweg — nicht nur das Diamin IV, sondern auch *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin (V) entstanden sein muß.



Nach Neutralisieren der Jodwasserstoffsäure läßt sich das Diamin IV ausäthern und in 25-proz. Ausbeute gewinnen. Dagegen ist eine direkte Abtrennung des *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidins durch Destillation wegen der ähnlichen Siedepunkte von Äthanolamin und Methyläthanolamin nicht möglich. Hier hat sich als Hilfsstoff überschüssiges Acrylnitril ausgezeichnet bewährt. Dieses addiert exotherm primäre und sekundäre Amine, während Alkohole unter diesen Bedingungen nicht reagieren³⁾. Auf diese Weise werden die nicht interessierenden Basen in hochsiedende Verbindungen verwandelt, aus denen sich 18% *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin (V) herausdestillieren lassen. Man erhält hier wie bei den folgenden Versuchen etwa 95% der Spaltprodukte (vergl. Tab. 1), der Rest geht bei der Aufarbeitung verloren.

2. *Methyl-äthyl-pyrrolidinium-jodid*. Da die Äthylgruppe wesentlich langsamer verdrängt wird als die Methylgruppe²⁾, steigt erwartungsgemäß der Anteil an Ringspaltungsprodukt, und zwar auf etwa 58%. Es läßt sich hier aber keinerlei Diamin der Formel VI ($\text{R} = \text{CH}_3$)



isolieren. Dieses hat sich vielmehr quantitativ zu *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin und Methyl-äthylamin umgesetzt, die beide zu etwa 53% isoliert werden. Wahrscheinlich erhöht die Äthylgruppe die Basizität des Diamins VI gegenüber der Dimethylbase IV

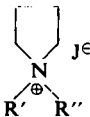
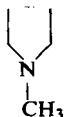

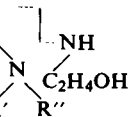
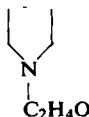

³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 570677, Erfinder: U. HOFMANN und B. JAKOBI; Frdl. 19, 498 [1934].

so stark, daß ein größerer Anteil als Salz vorliegt und damit rascher die bekannte Ringschlußreaktion der Tetramethyldiaminsalze⁴⁾ eingeht. Die abdestillierenden Tertiärbasen mit intaktem Ring (41 %) zeigen, daß zu $\frac{4}{5}$ die Methyl- und $\frac{1}{5}$ die Äthylgruppe abgespalten worden ist (vgl. Tab. 1).

3. *Diäthyl-pyrrolidinium-jodid*. Durch Einführung zweier Äthylgruppen wird die Ringspaltung völlig in den Vordergrund gedrängt. Die Zersetzung liefert quantitativ Diäthylamin und *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin. Das zwischendurch entstehende Diamin VI ($R=C_2H_5$) hat also erwartungsgemäß sehr rasch erneut den Ring geschlossen.

In Tab. 1 sind die Ergebnisse der eben besprochenen Spaltungen nochmals zusammengefaßt. Man erkennt deutlich, daß die Spaltung des Pyrrolidiniumringes von den Alkylgruppen abhängt und durch Äthyl- an Stelle von Methylresten rapide ansteigt, und daß die Ringschlußgeschwindigkeit des Spaltungsdiamins in der gleichen Weise zunimmt.

Tab. 1. Isolierte Spaltprodukte aus quartären Pyrrolidinium-Salzen in siedendem Äthanolamin (Mol.-Verhältnis 1:5)

Quartärsalz	Spaltprodukte (% d. Th.)*)					Zeit**) (Std.)
						
$R' = CH_3$ $R'' = CH_3$	50	—	25	18	20	6.5
$R' = CH_3$ $R'' = C_2H_5$	7	34	—	52	53	6.5
$R' = C_2H_5$ $R'' = C_2H_5$	—	—	—	92	96	5

*) Mittelwerte aus zwei Versuchsreihen.

**) Zeit für vollständigen Umsatz.

B. QUARTÄRE PIPERIDINIUM-SALZE

1. *Dimethyl-piperidinium-jodid* wird in siedendem Äthanolamin glatt zu Methylpiperidin abgebaut (96 % d. Th.). Das entspricht ganz den Ergebnissen, die J. v. BRAUN⁵⁾ bei der Spaltung mit β -Phenyläthylamin erhielt. Aus

2. *Methyl-äthyl-piperidinium-jodid* werden ebenfalls ausschließlich die Alkylgruppen verdrängt. Das übergangende Basengemisch besteht zu 90 % aus Äthylpiperidin. Es ist also erwartungsgemäß vorwiegend die Methylgruppe abgespalten worden. Selbst beim

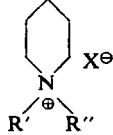


3. *Diäthyl-piperidinium-jodid* tritt keinerlei Ringsprengung ein, obwohl sich wegen der weniger reaktiven Äthylgruppen die Spaltungszeit mehr als verdoppelt. Der Un-

4) A. LADENBURG, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 442 [1887].

5) Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2337 [1926].

terschied gegenüber dem analogen Pyrrolidinium-Salz ist hier besonders kraß. Tab. 2 faßt die Ergebnisse zusammen.

Tab. 2. Isolierte Spaltprodukte aus quartären Piperidinium-Salzen in siedendem Äthanolamin (Mol.-Verhältnis 1:5)

Quartärsalz	Spaltprodukte (% d. Th.)*		Zeit** (Std.)
			
R' = CH ₃ R'' = CH ₃	96	—	7
R' = CH ₃ R'' = C ₂ H ₅	9	86	7
R' = C ₂ H ₅ R'' = C ₂ H ₅	—	97	16

* Mittelwerte aus 2 Versuchen.

** Zeit für vollständigen Umsatz.

C. QUARTÄRE SALZE DES HEXAMETHYLENIMINS

Diese Verbindungen schließen sich vollkommen dem Verhalten der Piperidinium-Salze an: Auch hier wird in keinem Falle Ringsprengung beobachtet. Für die Reaktionszeiten und Ausbeuten gelten die gleichen Werte wie die der Tab. 2. Zur Isolierung der Tertiärbasen ist hier wiederum die Behandlung der Reaktionsmischung mit Acrylnitril erforderlich.

D. TETRAHYDRO-ISOCHINOLINIUM-SALZE

Der Tetrahydro-isochinolinring läßt sich als ein 3,4-Benzpiperidein auffassen. Seine Quartärsalze dürften daher eine den Piperidinsalzen entsprechende Ringstabilität aufweisen. Die tertiären Spaltungsamine scheiden sich auf dem Äthanolamin ab und werden mit Petroläther abgetrennt.

1. *Dimethyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid* wird rasch und glatt zu Methyl-tetrahydro-isochinolin abgebaut (92% d. Th.).

2. *Methyl-äthyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid* liefert ebenfalls kein Ringspaltungsprodukt, sondern 90% d. Th. an Tertiärbasen, die 78% Äthyl-tetrahydro-isochinolin enthalten. Es ist also vorwiegend wiederum die Methylgruppe verdrängt worden. Im Falle des Methyl-n-butyl-tetrahydro-isochinolinium-jodids besteht das Spaltungsamin sogar ausschließlich aus der n-Butyl-Base.

3. *Diäthyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid* wird wegen der beiden Äthylgruppen wiederum sehr langsam gespalten. Neben 75% d. Th. an isolierter N-Äthylbase entsteht eine kleine Menge nicht identifiziertes Ringspaltungsprodukt. Tab. 3 faßt die Ergebnisse zusammen.

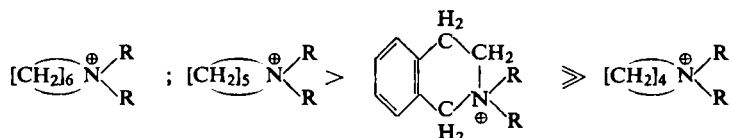
Tab. 3. Isolierte Spaltprodukte aus quartären Tetrahydro-isochinolinium-Salzen in siedendem Äthanolamin (Mol.-Verhältnis 1:5)

Quartärsalz	Spaltprodukte (% d. Th.)		Zeit*) (Std.)
	R=CH ₃	R=C ₂ H ₅	
R' = CH ₃ R'' = CH ₃	92	—	4.5
R' = CH ₃ R'' = C ₂ H ₅	12	78	4.5
R' = C ₂ H ₅ R'' = C ₂ H ₅	—	75	14

*) Zeit für vollständigen Umsatz.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Aus dem vorliegenden Befund folgt eindeutig eine Rangordnung der Ringstabilität bei der Äthanolaminspaltung nach



Die besondere Labilität des 5- gegenüber dem 6-Ring findet sich auch beim Tetrahydrofuran wieder. Dieses wird, im Gegensatz zum Pentamethylenoxyd, sehr leicht aufgespalten, wie z.B. die kationische Polymerisation nach H. MEERWEIN⁶⁾ oder die Ringöffnung durch Säurechloride⁷⁾ zeigen.

Umso erstaunlicher erscheint es, wenn J.v.BRAUN, der sich in zahlreichen Untersuchungen mit der Ringstabilität befaßt hat, den Pyrrolidin- gleich nach dem Piperidinring anordnet⁸⁾. Allerdings fußt seine Reihe auf dem Bromcyan-⁹⁾ und dem Hofmannschen Abbau, während er bei der Spaltung durch Amine (Benzylamin, β-Phenyläthylamin, Piperidin, Diäthylamin) den Pyrrolidinring nicht untersucht hat. Dies ist ein weiteres Beispiel, wie vorsichtig man bei der Verallgemeinerung solcher „Haftfestigkeitsreihen“ sein muß¹⁰⁾.

Die obigen Ergebnisse ermöglichen es, im *N*-Methyl-hexamethylenimin-, -piperidin oder -tetrahydro-isochinolin auf dem Wege über die Quartärsalze mittels Äthanolamin-Abbaus die Methylgruppe durch einen höheren Alkylrest zu ersetzen. Diese Methode dürfte gerade bei komplizierteren (natürlichen) Basen von Bedeutung sein. Wir haben deshalb unter diesem Gesichtspunkt zunächst quartäre Morphinan- und Tropin-Salze untersucht.

⁶⁾ Dissertat. K. KARRENBauer, Marburg 1948; vgl. Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 2, S. 433, G. Thieme, Stuttgart 1953.

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 736428, Erfinder: F. MANCHEN und W. SCHMIDT; C. 1943 II, 1047; J. B. CLOKE und F. J. PILGRIM, J. Amer. chem. Soc. 61, 2667 [1939].

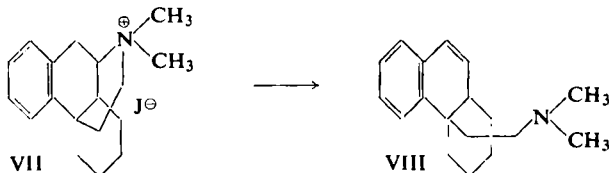
⁸⁾ J.v.BRAUN, M. KÜHN und O. GOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2330 [1926].

⁹⁾ Vgl. H. A. HAGEMAN in Org. Reactions 7, 198, [1953].

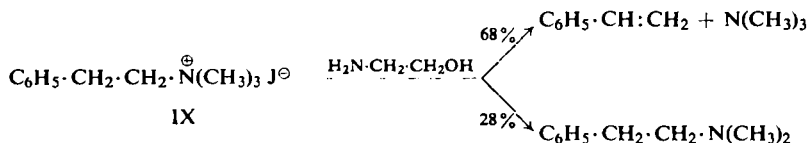
¹⁰⁾ Vgl. W. HÜCKEL, Theoret. Grundlagen d. Organ. Chemie II, S. 573, Leipzig 1954.

E. QUARTÄRE MORPHINANSALZE

Da im Morphinangerüst ein hydrierter Isochinolinring verborgen liegt, war mit ähnlichen Spaltungsergebnissen wie bei den quartären Tetrahydro-isochinolinium-Salzen zu rechnen. Der Äthanolamin-Abbau des *N*-Methyl-morphinan-jodmethylats (VII) führt jedoch stattdessen quantitativ zur Desbase VIII¹¹⁾, die durch ihr Jodmethylat identifiziert wurde¹¹⁾.



VII hat sich also nicht wie ein Hydro-isochinolinderivat verhalten, sondern ist dem Hofmannschen Abbau unterlegen. Daß hierzu bereits die Basizität des Äthanolamins ausreicht, liegt daran, daß VII zugleich ein Derivat des β -Phenyläthylamins ist, dessen Quartärsalz IX vorwiegend auf dem Hofmannschen Reaktionsweg gespalten wird¹²⁾.



Der β -Phenylrest entfaltet also eine ähnliche Wirkung wie die β -Vinylgruppe im Trimethyl- Δ^3 -butenyl-ammoniumsalz, welches ebenfalls völlig nach Hofmann abgebaut wird²⁾.

F. QUARTÄRE TROPINSALZE

Da das Tropingerüst in sich einen Pyrrolidin- und Piperidinring vereinigt, ist der Spaltungsweg von vornherein unsicher. Tropin-jodmethylat und Pseudotropin-brommethylat¹³⁾ liefern zwar zu 25–35% eine Base, aus der durch Reaktion mit Methylhalogenid das ursprüngliche Quartärsalz zurückgebildet wird, wie das IR-Spektrum zeigt¹³⁾.

Dagegen bilden sich sowohl aus *N*-Propyl-nortropin-brommethylat als auch aus Pseudotropin-brom-*n*-butylat nur schwer identifizierbare Produkte, die offenbar Ringsprengungen entstammen. Während sich der Äthanolamin-Abbau in den weiter oben genannten Fällen recht gut zur N-Umalkylierung eignet, führt er bei den quartären Morphinan- und Tropin-Salzen zu anderen Produkten.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Dr. HENNECKA, Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, für die Überlassung von Morphinan sowie der Firma BOEHRINGER & SOHN, Ingelheim a. Rh., für die Bereitstellung mehrerer quartärer Tropinsalze und die Messung von IR-Spektren.

¹¹⁾ R. GREWE und A. MONDON, Chem. Ber. **81**, 285 [1948].

¹²⁾ *p*-Nitro- β -phenyläthyl-trimethylammoniumjodid wird bereits durch die Base Wasser zu *p*-Nitrostyrol abgebaut: E. D. HUGHES und C. K. INGOLD, J. chem. Soc. [London] **1933**, 523; vgl. ebenda **1948**, 2043.

¹³⁾ Über die am pseudo-asymmetrischen N-Atom hervorgerufene Isomerie der Quartärsalze vgl. ST. P. FINDLAY, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3205 [1953]; K. ZEILE und W. SCHULZ, Chem. Ber. **88**, 1078 [1955].

Ferner danken wir der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, für eine Reihe von Aminen sowie dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Alkyl-pyrrolidin, -piperidin und -hexamethylenimin

Die *N*-Methylverbindungen werden nach LEUCKART¹⁴⁾ dargestellt, die *N*-Äthylverbindungen durch Äthylierung nach LEUCKART-WALLACH¹⁵⁾ oder durch Umsetzung mit Diäthylsulfat und Alkali. Die Basen werden über KOH redestilliert, als Pikrate identifiziert und das Äquiv.-Gew. durch Titration mit 0.1 *n* HCl oder 0.1 *n* HClO₄ in Eisessig kontrolliert.

N-Äthyl-hexamethylenimin entsteht mit Diäthylsulfat in 70% Ausbeute. Sdp.₇₆₀ 161°, Pikrat Schmp. 167°.

Quartärsalze: Die tertiäre Base wird mit Methyl- bzw. Äthyljodid in absol. Alkohol unter Kühlung versetzt und das ausfallende Salz nach einigen Stunden mit Essigester weitgehend abgeschieden. Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester. Ausb. 88–95%. Die Identifizierung geschieht durch Jodbestimmung und Schmelzpunktsvergleich mit der Literatur. Neue Salze:

Quartärsalz	% Ausbeute	Schmp.	Jodgehalt % Ber.	% Gef.
(CH ₂) ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ [⊕] J [⊖]	91 (A – Ac – Ä) *)	250° (Zers.)	49.75	49.9
(CH ₂) ₅ N(C ₂ H ₅) ₂ [⊕] J [⊖]	89 (A – Ac – Ä)	263°	47.25	47.2
(CH ₂) ₆ N(CH ₃)(C ₂ H ₅) [⊕] J [⊖]	88 (A – E)**)	249°	47.25	47.3
(CH ₂) ₆ N(C ₂ H ₅) ₂ [⊕] J [⊖]	89 (A – Ac)	245–247°	44.80	44.8

*) Umkristallisiert aus absol. Alkohol (A) + Aceton (Ac) + Äther (Ä).

**) Umkristallisiert aus absol. Alkohol (A) + Essigester (E).

Quartäre Tetrahydro-isochinolinium-jodide

a) *N*-Methyl-tetrahydro-isochinolin (Sdp.₁₂ 107–108°) wurde in 76% Ausbeute durch Leuckart-Methylierung¹⁴⁾ von Tetrahydro-isochinolin gewonnen.

b) *N*-Äthyl-tetrahydro-isochinolin (Sdp.₁₂ 116–118°) entsteht in 72% Ausbeute durch Reduktion von *N*-Äthyl-isochinolinium-jodid mit Natriumborhydrid in wäßriger Lösung¹⁶⁾.

Die Quartärsalze wurden wie oben gewonnen und identifiziert. Diäthyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid, umkristallisiert aus Alkohol-Essigester, 86% Ausb., Schmp. 151°; ber. J 40.25, gef. J 40.3.

Präparativ-analytischer Abbau in Äthanolamin

Die Ansätze sind mit ± 1–2% Fehler reproduzierbar.

Apparatur: Rundkolben mit aufgesetzter hoher Brücke, deren Ende mit einer mit CO₂/Methanol tiefgekühlten Vorlage verbunden ist.

1. *Dimethyl-pyrrolidinium-jodid* (I): 30.5 g dest. Äthanolamin (0.5 Mol) und 22.7 g I werden 6½ Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die überdestillierenden flüchtigen Reaktionsprodukte (A) werden in tiefgekühlter Vorlage aufgefangen, während die hochsiedenden Produkte in der Reaktionslösung (B) zurückbleiben.

¹⁴⁾ H. T. CLARKE, H. B. GILLESPIE und S. Z. WEISSHAUS, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4576 [1933].

¹⁵⁾ P. L. DE BENNEVILLE und J. H. MACARTNEY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3073 [1950].

¹⁶⁾ R. R. FOROSSIAN, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **235**, 1312 [1952].

Destillat (A): Auf die Vorlage wird eine kleine Brücke aufgesetzt (mit Einleitungsgrohr) und die Kühlmischung entfernt. Durch langsame Erwärmung auf Raumtemperatur entweicht ein gasförmiges Amin (A_1), das in 20 ccm Wasser aufgefangen wird. Durch kurzes Erwärmen auf 30° warmem Wasserbad wird das gasförmige von dem zurückbleibenden flüssigen Amin abgetrennt, das auf siedendem Wasserbad zwischen 76–80° abdestilliert (A_2).

A_1 erwies sich als *Dimethylamin*: Pikrat Schmp. 164° (Lit.: 165–166°¹⁷⁾). Hydrochlorid: Schmp. 169° (Lit.: 171°¹⁷⁾); leicht löslich in Chloroform. Quantitative Bestimmung durch Titration mit 0.1 *n* HCl ergibt: 0.9 g $(CH_3)_2NH = 20\%$ d. Th.

A_2 ist *N-Methyl-pyrrolidin*: Über KOH redestilliert: Sdp. 78.5–79.5°, 4.3 g = 51% d. Th. Pikrat: Schmp. 224° (Lit.: 224°¹⁸⁾).

Jodmethylat: Schmp. 305° (Lit.: 300°¹⁹⁾); Ber. J 55.9 Gef. J 55.8

Reaktionslösung (B): Es werden 5.6 g KOH (0.1 Mol) in 100 ccm absol. Alkohol zugefügt und der Alkohol bei 100 Torr abdestilliert.

B_1 : Das Gemisch wird mit 5 × 60 ccm Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Der Ätherauszug liefert durch fraktionierte Destillation mit einer 10-cm-Vigreux-Kolonnen:

Vorlauf: Sdp.₁₂ 65–75° = 3.4 g Äthanolamingemisch

Hauptlauf: Sdp.₁₂ 137–139° = 3.9 g *N,N-Dimethyl-N'-[β-hydroxy-äthyl]-tetramethylen-diamin (IV)* = 24% d. Th.

Äquiv.-Gew. (durch Titration mit 0.1 *n* $HClO_4$ in Eisessig) Ber. 80.1 Gef. 80.5

Dipikrat (aus Äther): Schmp. 145°.

$C_8H_{20}ON_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$ (618.5) Ber. C 38.85 H 4.24 N 18.12

Gef. C 38.72 H 4.36 N 17.74

B_2 : Der Extraktionsrückstand von B_1 wird von KJ abdestilliert: Sdp.₅ 55–65°, mit dem Vorlauf von B_1 vereinigt und unter Kühlung mit 37.0 g frisch dest. Acrylnitril (0.7 Mol) umgesetzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird zunächst nicht umgesetztes Acrylnitril und ferner die nicht in Reaktion getretenen Amine abdestilliert; dann Sdp.₁₂ 75–81° = 2.9 g.

Dieses Gemisch liefert nach nochmaliger Behandlung mit wenig Acrylnitril 2.0 g (17.5% d. Th.) *N-[β-Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin (V)* vom Sdp.₁₂ 79–81°.

Äquiv.-Gew. (durch Titration mit 0.1 *n* $HClO_4$ in Eisessig) Ber. 115.1 Gef. 115

Durch Benzoylierung in Chloroform und Ausfällen mit Äther wird das Hydrochlorid der *O*-Benzoylverbindung erhalten: Schmp. 173–174° (Lit.: 173–175°²⁰⁾).

Pikrat: Schmp. 96° (Lit.: 96°²⁰⁾).

2. *Methyl-äthyl-pyrrolidinium-jodid*: 30.5 g Äthanolamin (0.5 Mol) und 24.1 g $\frac{1}{2}$ Salz (0.1 Mol) werden $6\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung wird wie oben durchgeführt (Destillat A und Reaktionslösung B).

Destillat (A): Die Auftrennung erfolgt durch fraktionierte Destillation in einer 50-cm-Drehbandkolonne. Das über KOH redestillierte Gemisch (7.2 g) wird mit 10 ccm Dimethylformamid (Sdp. 155°) versetzt und unter hohem Rücklaufverhältnis destilliert. Dabei werden drei Fraktionen A_1 , A_2 und A_3 erhalten.

A_1 (2.95 g = 51% d. Th.) erwies sich als *Methyl-äthylamin*: Sdp. 33–35° (Lit.: 34–35°²¹⁾).

Hydrochlorid: Schmp. 130° (Lit.: 133°²¹⁾).

Äquiv.-Gew. Ber. 59.0 Gef. 60.0

¹⁷⁾ H. MEYER, *Analyse und Konstitut.-Ermittl.*, S. 565, Springer Verlag, Wien 1931.

¹⁸⁾ J. K. JURJEV und F. F. SCHENJAN, C. 1936 I, 4293.

¹⁹⁾ R. WILLSTÄTTER und W. HEUBNER, Ber. dtch. chem. Ges. 40, 3873 [1907].

²⁰⁾ J. v. BRAUN, O. BRAUNSDORF und K. RÄTH, Ber. dtch. chem. Ges. 55, 1673 und 1676 [1922].

²¹⁾ H. MEYER, *Nachweis u. Bestimm. organ. Verbind.*, S. 179, Springer Verlag, Berlin 1933.

A₂ (0.65 g = 8% d. Th.) ist *N-Methyl-pyrrolidin*: Sdp. 74–79.5°.

Pikrat: Schmp. 224° (Lit.: 224°²¹⁾).

Jodmethylat: Ber. J 55.90 Gef. J 55.6

A₃ (3.30 g = 34% d. Th.) besteht aus *N-Äthyl-pyrrolidin*: Sdp. 106° (Lit.: 106°).

Pikrat: Schmp. 183–185° (Lit.: 186°²²⁾).

Jodmethylat: Ber. J 52.65 Gef. J 52.9

Reaktionslösung B: wird wie unter 1. aufgearbeitet:

6.1 g = 53% *N-[β-Hydroxyäthyl]-pyrrolidin (V)*.

3. *Diäthyl-pyrrolidinium-jodid*: 25.5 g (0.1 Mol) Salz werden wie oben in 30.5 g (0.5 Mol) Äthanolamin innerhalb von 5 Stdn. quantitativ gespalten. Das *Destillat A* (6.9 g = 95% d. Th.) wird als *Diäthylamin* identifiziert: Sdp. 55–56° (über KOH redestilliert) (Lit.: 54°²¹⁾).

Äquiv.-Gew. Ber. 73 Gef. 73.5

Saures Oxalat (aus Wasser): Schmp. 217–218° (Lit.: 220°²¹⁾).

Reaktionslösung B wird wie unter 1. aufgearbeitet: 10.5 g = 91% d. Th. *N-[β-Hydroxy-äthyl]-pyrrolidin (V)*.

4. *Dimethyl-piperidinium-jodid*: 24.1 g (0.1 Mol) Salz werden in 30.5 g (0.5 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 7 Stdn. quantitativ gespalten, das Destillat in eisgekühlter Vorlage aufgefangen und über KOH redestilliert: 9.5 g (96% d. Th.) *N-Methyl-piperidin* vom Sdp. 106–107°.

Pikrat: Schmp. 222° (Lit.: 222°²³⁾).

Jodmethylat: Schmp. 344° (Lit.: 351°²⁴⁾); Ber. J 52.65 Gef. J 52.6.

5. *Methyl-äthyl-piperidinium-jodid*: 25.5 g (0.1 Mol) Salz werden in 30.5 g (0.5 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 7 Stdn. quantitativ gespalten, das Amingemisch AB (10.75 g) in eisgekühlter Vorlage aufgefangen und über KOH redestilliert. Trennung durch fraktionierte Destillation in der Drehbandkolonne:

A: 0.85 g (9% d. Th.) *N-Methyl-piperidin*, Sdp. 106–107°.

B: 9.65 g (86% d. Th.) *N-Äthyl-piperidin*, Sdp. 127.5–129°.

Gesamtausbeute: 95%.

Pikrat A: Schmp. 222° (Lit.: 222°²³⁾).

Jodmethylat A: Schmp. 335° (Lit.: 337°²⁴⁾), Ber. J 52.65 Gef. J 52.6.

Pikrat B: Schmp. 165–167° (Lit.: 167°²⁵⁾).

Jodmethylat B: Schmp. 289–291° (Lit.: 292°²⁶⁾); Ber. J 49.75 Gef. J 50.0.

6. *Diäthyl-piperidinium-jodid*: 14.0 g Salz (0.052 Mol) werden in 15.5 g (0.255 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 16 Stdn. quantitativ gespalten, das Destillat in eisgekühlter Vorlage aufgefangen und über KOH redestilliert.

Erhalten: 5.65 g (97% d. Th.) *N-Äthyl-piperidin*, Sdp. 128–129°.

Pikrat: Schmp. 165–167° (Lit.: 167°²⁵⁾).

Jodmethylat: Schmp. 289–291° (Lit.: 292°²⁶⁾); Ber. J 49.75 Gef. J 49.6.

7. *Dimethyl-hexamethylen-ammonium-jodid*: 25.5 g (0.1 Mol) Salz werden in 30.5 g (0.5 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 7 Stdn. quantitativ gespalten; das Destillat besteht aus 18.35 g Amingemisch; es wird mit 8 g Acrylnitril (0.15 Mol) unter Kühlen umgesetzt und 12 Stdn. stehengelassen. Von hochsiedender Cyanäthylverbindung abdestilliert und über KOH redestilliert:

²²⁾ J. K. JURJEV und F. F. SCHENJAN, C. 1936 I, 4293.

²³⁾ J. v. BRAUN, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 2330 [1926].

²⁴⁾ J. v. BRAUN, W. TEUFFERT und K. WEISSBACH, Liebigs Ann. Chem. 472, 134 [1929].

²⁵⁾ D. T. GIBSON und A. K. MACBETH, J. chem. Soc. [London] 119, 438 [1921].

²⁶⁾ J. v. BRAUN und E. BUCHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2613 [1931].

10.8 g (96% d. Th.) *N*-Methyl-hexamethylenimin. Sdp. 140.5–141.5° (Lit.: 140°²⁷⁾).

Pikrat: Schmp. 214–216° (Lit.: 217°²⁸⁾).

Jodmethylat: Schmp. 270° (Lit.: 265°²⁹⁾); Ber. J 49.75 Gef. J 49.5.

8. *Methyl-äthyl-hexamethylen-ammonium-jodid*: 40.2 g (0.15 Mol) Salz werden in 46 g (0.75 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 7 Stdn. quantitativ unter Rückfluß zersetzt. Dann wird das gebildete Amingemisch (29.7 g) überdestilliert.

Mit 13.2 g (0.25 Mol) Acrylnitril umgesetzt, erhält man nach Destillation und Redestillation über KOH: 18.15 g Amingemisch AB (Sdp. 140–160°).

Trennung mit der Drehbandkolonne: Die erste Fraktion wird abdestilliert, die zweite aus der Differenz bestimmt:

A: 1.35 g (8% d. Th.) *N*-Methyl-hexamethylenimin. Sdp. 140–141° (Lit.: 140°²⁷⁾).

B: 16.6 g (87% d. Th.) *N*-Äthyl-hexamethylenimin. Sdp. 159–161°.

Gesamtausbeute: 95%.

Pikrat A: Schmp. 214–216° (Lit.: 217°²⁷⁾).

Jodmethylat A: Schmp. 270–272° (Lit.: 260–265°²⁷⁾); Ber. J 49.75 Gef. J 49.9.

Jodmethylat B: Schmp. 249°³⁰⁾; Ber. J 47.25 Gef. J 47.5.

9. *Diäthyl-hexamethylen-ammonium-jodid*: 28.3 g (0.1 Mol) Salz werden in 30.5 g (0.5 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 16 Stdn. unter Rückfluß gespalten. Trennung in 2 Schichten. Mit 5 × 60 ccm Petroläther extrahiert. Der Extrakt liefert nach Umsetzung mit 8 g (0.15 Mol) Acrylnitril, Destillation und Redestillation über KOH:

11.85 g = 95% d. Th. *N*-Äthyl-hexamethylenimin, Sdp. 159–161°, Identifizierung wie oben.

10. *Dimethyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid*: 9.1 g (0.0315 Mol) Salz werden in 9 g (0.15 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 4.5 Stdn. quantitativ unter Rückfluß zersetzt und nach dem Abkühlen 5.6 g (0.1 Mol) KOH in 30 ccm Wasser zugegeben. Trennung in 2 Schichten. Nach Extraktion mit 3 × 50 ccm Äther oder Petroläther und Trocknen über Na₂SO₄ werden durch Vakuumdestillation erhalten:

4.25 g (92% d. Th.) *N*-Methyl-tetrahydro-isochinolin, Sdp.₁₀ 103–106°.

Pikrat: Schmp. 148–150° (Lit.: 148–150°¹⁶⁾).

Jodmethylat: Schmp. 189–191° (Lit.: 192°¹⁶⁾).

11. *Methyl-äthyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid*: 9.1 g (0.03 Mol) Salz werden in 9 g (0.15 Mol) siedendem Äthanolamin innerhalb von 4.5 Stdn. quantitativ unter Rückfluß zersetzt und nach dem Abkühlen 5.6 g KOH (0.1 Mol) in 30 ccm Wasser zugegeben. Trennung in 2 Schichten. Nach Extraktion mit Äther oder Petroläther und Destillation wie im vorigen Versuch werden erhalten: 4.3 g Amingemisch AB (Sdp.₁₂ 110–126°).

Trennung an der 50-cm-Drehbandkolonne:

A: 0.53 g (12% d. Th.) *N*-Methyl-tetrahydro-isochinolin, Sdp.₁₉ 116–118°.

B: 3.7 g (78% d. Th.) *N*-Äthyl-tetrahydro-isochinolin, Sdp.₁₂ 126–127°.

Die Gesamtausbeute beträgt 90% d. Th.

Pikrat A: Schmp. 148–150° (Lit.: 148–150°¹⁶⁾).

Jodmethylat A: Schmp. 189–191° (Lit.: 192°¹⁶⁾).

Pikrat B: Schmp. 124–125° (Lit.: 125°¹⁶⁾).

Jodmethylat B: Schmp. 137–139° (Lit.: 139°¹⁶⁾).

²⁷⁾ A. MÜLLER, E. SREPEL, E. FUNDER-FRITZSCHE und F. DICHER, Mh. Chem. 83, 392[1952].

²⁸⁾ R. LUKES und JAROSLAW MALEK, C. A. 1951, 9523.

²⁹⁾ A. MÜLLER und A. SAUERWALD, Mh. Chem. 48, 731 [1927].

³⁰⁾ Diese Abhandlung, siehe weiter oben.

12. *Diäthyl-tetrahydro-isochinolinium-jodid*: 9.5 g (0.03 Mol) Salz werden in 9 g (0.15 Mol) siedendem Äthanolamin 14 Stdn. unter Rückfluß umgesetzt. Aufarbeitung wie in den vorhergehenden Versuchen.

A: 3.65 g (75 % d. Th.) *N-Äthyl-tetrahydro-isochinolin*. Sdp.₁₂ 116–118°, Identifizierung wie oben.

B: 0.55 g ölige Substanz, Sdp.₁₂ 160–175°, nicht identifiziert.

13. *N-Methyl-morphinan-jodmethylat* (VII) ¹¹⁾: 3.1 g VII ¹¹⁾ (0.008 Mol) werden in 5 g Äthanolamin (0.08 Mol) wie im vorigen Versuch umgesetzt und das Reaktionsprodukt durch Vakuumdestillation gewonnen. Sdp. 165–170°.

Erhalten: 2.25 g Substanz (= 92 % d. Th.) *Desbase VIII*.

C₁₈H₂₄N (256.5) Äquiv.-Gew. Gef. 257 (durch Titration mit 0.1 n HClO₄ in Eisessig) Jodmethylat: Schmp. 208–210° (aus Alkohol-Äther); Ber. J 31.9 Gef. J 31.7.

Pikrat: Schmp. 216–218° (aus Alkohol) (Lit.: Schmp. 217° ¹¹⁾).

14. *Trimethyl-β-phenäthyl-ammonium-bromid* (IX) ³¹⁾: 12.2 g = 0.05 Mol IX ³¹⁾ werden in 15.5 g = 0.25 Mol siedendem Äthanolamin innerhalb von 3.5 Stdn. zersetzt. Das Salz löst sich bereits vor Erreichen des Siedepunktes unter Gasentwicklung. Unter Rückfluß von Äthanolamin destilliert *Styrol* über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne ab (5.7 g vom Sdp. 130 bis 150°) und wird in Vorlage 1 aufgefangen, während *Trimethylamin* in Kühlfalle 2 kondensiert wird. Das Rohstyrol wird mit 20 ccm Wasser geschüttelt und ausgeäthert. Sdp. 146°. 2.6 g = 50 % d. Th. reines Styrol.

Das in der Kühlfalle (Methanol/CO₂) 2 kondensierte Trimethylamin wird in 30 ccm gekühltem absol. Alkohol gelöst, mit 10 g (0.07 Mol) Methyljodid unter Kühlen umgesetzt und über Nacht verschlossen stengelassen. Erhalten: 6.8 g (68 % d. Th.) Tetramethylammoniumjodid.

Die bei der Destillation zurückbleibende Äthanolaminlösung wird mit 11.2 g (0.2 Mol) KOH in 75 ccm Wasser versetzt, das abgeschiedene Amin ausgeäthert und i. Vak. destilliert. Erhalten: 28 % d. Th. *N,N-Dimethyl-β-phenäthylamin* vom Sdp.₁₂ 86–87°.

Pikrat: Schmp. 135° (Lit.: 133–134° ³²⁾).

Jodmethylat: Schmp. 229° (Lit.: 231° ³³⁾).

15. *Tropin-jodmethylat* ¹³⁾: 2.5 g (0.0088 Mol) Salz ¹³⁾ werden in 5.4 g (0.088 Mol) siedendem Äthanolamin in 3 Stdn. umgesetzt. Das Salz geht nach kurzem Sieden vollständig in Lösung. Nach dem Abkühlen wird mit 0.01 Mol KOH (0.56 g) in 20 ccm absol. Alkohol versetzt, geschüttelt und der Alkohol i. Vak. abgedampft. Ausgefallenes KJ wird abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen.

A: Sdp.₁₂ 75–115° (Äthanolamin).

B: Sdp.₁₂ 120–130°.

Fraktion B wird mit überschüssigem Methylbromid (1.9 g) in 10 ccm Acetonitril umgesetzt und das ausgefallene Tropin-jodmethylat (0.510 g = 25 % d. Th.) aus Acetonitril-Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 350–355° (Zers.) (Lit.: 354° (Zers.)).

Das IR-Spektrum ist mit dem des eingesetzten Salzes identisch. Beim Eindampfen der Mutterlauge hinterbleiben 1.25 g hochviscose Flüssigkeit, die auch aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisiert.

³¹⁾ J. v. BRAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 3212 [1910].

³²⁾ H. DECKER und P. BECKER, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2409 [1912].

³³⁾ J. v. BRAUN und L. NEUMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1286 [1916].