

132. Fragmentierungs-Reaktionen

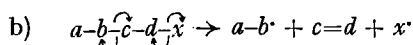
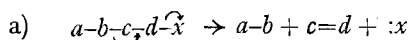
1. Mitteilung

Einleitung. Solvolyse von γ -Aminoalkylhalogeniden

von C. A. Grob und F. Ostermayer

(19. III. 62)

Reaktionen, bei welchen Molekeln der allgemeinen Struktur $a-b-c-d-x$ in die Bruchstücke $a-b$, $c=d$ und x zerfallen, sind als Fragmentierungen bezeichnet worden^{1) 2)}. Die Symbole a bis d stellen eine Folge von Atomen dar, welche zur Ausbildung von Doppelbindungen befähigt sind, wie Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff. Je nach Art der Zuordnung der Elektronen der gelösten Bindungen können a) heterolytische bzw. ionische und b) homolytische bzw. radikalische Fragmentierungen unterschieden werden.



Bei heterolytisch verlaufenden Fragmentierungen, von denen im folgenden die Rede sein wird, ist x eine anionische oder nucleofuge³⁾ Abgangsgruppe, d. h. eine Partikel mit der Tendenz zur Aufnahme der Elektronen der $d-x$ -Bindung. Umgekehrt hat das Fragment $a-b$ die Tendenz, die Elektronen der $b-c$ Bindung aufzugeben. Es stellt somit eine kationische oder elektrofuge³⁾ Abgangsgruppe dar. In der Regel wird der Prozess durch den induktiven oder konjugativen Effekt des Atomes bzw. der Atomgruppe a ermöglicht. Im dritten Fragment $c=d$ bildet sich, wenigstens vorübergehend, eine Mehrfachbindung aus^{4) 5)}.

Obwohl die strukturellen Voraussetzungen und die Zahl der gelösten Bindungen bei allen heterolytischen Fragmentierungen gleich sind, kann der zeitliche Ablauf verschieden sein. So wird sich der Prozess in einem oder in zwei Schritten vollziehen, je nachdem ob sich die Fragmente $a-b + x$ gleichzeitig oder nacheinander vom

¹⁾ C. A. GROB & W. BAUMANN, *Helv.* 38, 594 (1955); C. A. GROB, *Experientia* 13, 126 (1957), sowie «Theoretical Organic Chemistry» Report on the KÉKULÉ Symposium, London 1958, S. 114.

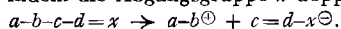
²⁾ Im Spezialfall der Spaltung einer C-C-Bindung wird auch der Ausdruck « β -cleavage» verwendet; vgl. z. B. HENBEST *et al.*⁷⁾.

³⁾ J. MATHIEU, A. ALLAIS & J. VALLS, *Angew. Chem.* 72, 77 (1960).

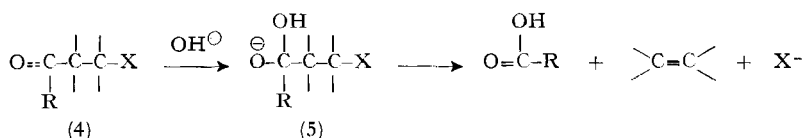
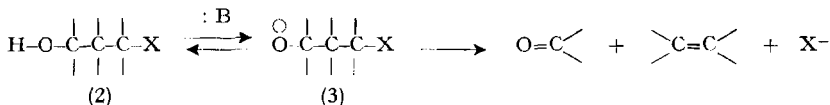
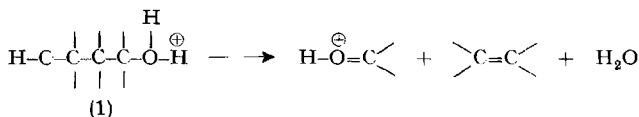
⁴⁾ In den in ¹⁾ zitierten Arbeiten werden mehrere Beispiele angeführt.

⁵⁾ Nicht jede Spaltung einer C-C-Bindung wie z. B. einfache Decarboxylierungen ($\text{RCOOH} \rightarrow$

$\text{RH} + \text{CO}_2$) und die Haloform-Reaktion ($\text{RCOCX}_3 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{OH}^\oplus} \text{RCOOH} + \text{CHX}_3$) fallen in diese Kategorie. Bei der Decarboxylierung von β -Ketosäuren, bei den Retro-aldol-, MANNICH- und MICHAEL-Reaktionen ist die Zuordnung zu den Fragmentierungsreaktionen etwas willkürlich, indem die Abgangsgruppe x doppelt gebunden ist und deshalb nicht wirklich austritt:



Fragment $c=d$ ablösen. Zusätzliche Reaktionsschritte werden nötig sein, falls die fragmentierbare Partikel erst in einer vorgelagerten Reaktion mit einem zugesetzten Reagenz gebildet werden muss. Z. B. ist im Falle der Säure-katalysierten Spaltung von 1,3-Diolen⁶⁾ zweifellos erst deren konjugative Säure (1), bei der Basen-induzierten Spaltung von 1,3-Diol-Derivaten (2, $X = \text{Halogen, Aryl-SO}_2\text{O-}$) erst deren konjugate Base (3) die fragmentierbare Partikel⁷⁾.



Bei der durch Hydroxyl-Ionen ausgelösten Spaltung von β -Halogenketonen (4) erfüllt, wie neuerdings durch kinetische Messungen gezeigt worden ist⁸⁾, erst das Addukt (5) die Voraussetzungen einer Fragmentierungsreaktion.

In solchen Fällen wird die kinetische Erfassung des eigentlichen Fragmentierungsschrittes erschwert oder sogar verunmöglicht, besonders wenn das zugesetzte Reagenz eine Nebenreaktion auslöst. Für mechanistische Untersuchungen, bei denen der zeitliche Ablauf des Prozesses ermittelt werden soll, eignen sich daher unmittelbar fragmentierbare Systeme am besten. Solcher Art sind z. B. γ -Aminoalkohol-Derivate (6), α -Aminoketoxim-Derivate (7) und die Anionen von β -Halogenacrylsäuren (8). In diesen Systemen übernehmen Halogen-Ionen oder die Anionen anderer starker Säuren, wie Arylsulfonate, die Rolle der nucleofugen Abgangsgruppe X und Carbinoniumsalze oder Kohlendioxid diejenige der elektrofugen Abgangsgruppe $a-b$ ⁹⁾. Da sich diese Verbindungen unter solvolytischen Bedingungen direkt fragmentieren, ist die kinetische Form der Reaktion besonders einfach.

In dieser und den folgenden Mitteilungen wird zunächst über die noch wenig bekannte Reaktionsweise von γ -Aminoalkyl-halogeniden und -arylsulfonaten (6, $X = \text{Halogen bzw. Aryl-SO}_2\text{O-}$) berichtet. Dieses System besitzt den weiteren Vorteil, in mono- und bicyclischen Varianten mit relativ definierter Geometrie erhältlich zu sein, indem sich das Stickstoffatom und die Kohlenstoffatome zusätzlich untereinander

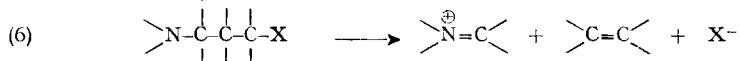
⁶⁾ a) J. ENGLISH & F. V. BRUTCHER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4279 (1952); b) H. E. ZIMMERMAN & J. ENGLISH, *ibid.* 76, 2285, 2291, 2294 (1954).

⁷⁾ R. B. CLAYTON, H. B. HENBEST & M. SMITH, J. chem. Soc. 1957, 1982; H. B. HENBEST & B. B. MILLWARD, *ibid.* 1960, 3575.

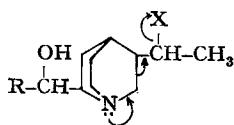
⁸⁾ F. NERDEL, H. GOETZ & M. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 632, 65 (1960).

⁹⁾ Zu diesem Typus gehört die bereits ziemlich eingehend untersuchte Decarboxylierung von Dibromzimtsäuren zu β -Bromstyrol; vgl. E. GROVENSTEIN & D. E. LEE, J. Amer. chem. Soc. 75, 2639 (1953); S. J. CRISTOL & W. P. NORRIS, *ibid.* 75, 2645 (1953); H. SLIWA & P. MAITTE, Bull. Soc. chim. France, 1962, 369.

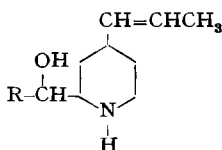
der verketteten lassen. Solche Modelle eignen sich daher zur Abklärung der stereo-elektronischen Voraussetzungen der Fragmentierungsreaktion. Ferner kann durch Variierung der Substituenten am Stickstoffatom der Aminogruppe deren Fähigkeit zur Elektronenabgabe und damit zur Unterstützung des Fragmentierungsprozesses reguliert werden.



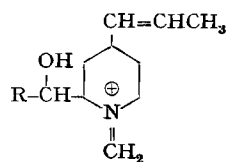
Bei der Aufnahme dieser Untersuchungen waren nur vereinzelte Fälle der Fragmentierung von γ -Aminoalkohol-Derivaten (6) bekannt. GIBBS & HENRY¹⁰) hatten im Anschluss an eine Beobachtung von SKRAUP¹¹) die solvolytische Spaltung von Halogendihydrochinidin (9) in Formaldehyd und Nichidin untersucht und letztere Verbindung gemäss (10) formuliert. MOSCHER *et al.*¹²) bestätigten diese Struktur durch Synthese des Dihydrnichidins und deuteten die Spaltung von (9) im Sinne einer Fragmentierung über das Carbimoniumsalz (11)¹³).



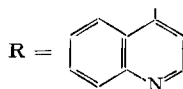
(9)



(10)



(11)



Ferner hatte ADAMSON¹⁴) beobachtet, dass durch Erhitzen von substituierten γ -Aminoalkoholen der Art (12) mit Acetanhydrid das Diphenyläthylen-Derivat (13) entsteht statt des erwarteten Aminoolefins (14)¹⁵).

Aus den Literaturangaben war aber noch nicht ersichtlich, ob es sich bei diesen Spaltungen um eine allgemeine Reaktionsweise von γ -Aminoalkohol-Derivaten

¹⁰) E. M. GIBBS & TH. A. HENRY, J. chem. Soc. 1939, 240; W. SOLOMON, *ibid.* 1941, 77.

¹¹) ZD. H. SKRAUP, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 2509 (1892).

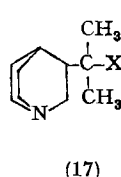
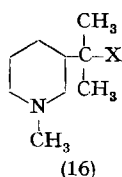
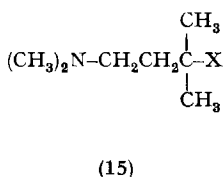
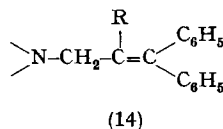
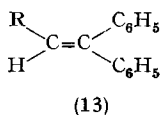
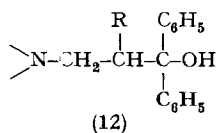
¹²) H. S. MOSCHER, R. FORKER, H. R. WILLIAMS & T. S. OAKWOOD, J. Amer. chem. Soc. 74, 4627 (1952).

¹³) Der Abbau von Jervin mit Zinkchlorid in Acetanhydrid ist im Sinne einer Fragmentierungsreaktion formuliert worden, vgl. J. FRIED & A. KLINGSBERG, J. Amer. chem. Soc. 75, 4929 (1953).

¹⁴) D. W. ADAMSON, Nature 164, 500 (1949), ferner Fussnote 6a).

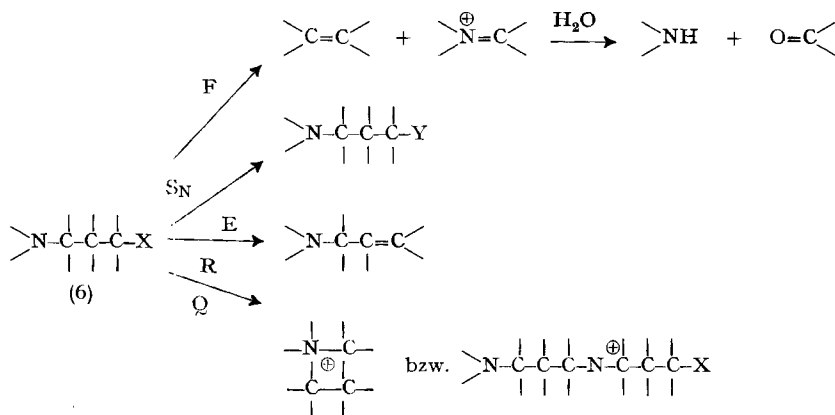
¹⁵) Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit wurde mit der Auffindung der solvolytischen Fragmentierung von 3β -Tropanylchlorid durch S. ARCHER, T. R. LEWIS & B. ZENITZ, J. Amer. chem. Soc. 79, 3603 (1957); 80, 958 (1958), ein wertvoller Beitrag zur Kenntnis der Reaktivität von γ -Aminochloriden geliefert.

handelt. Aus diesem Grunde wurden zunächst die verwandten und teils einfacheren γ -Aminohalogenide (15a, b und c) sowie (16b) und (17b) hergestellt und ihr Verhalten unter solvolytischen Bedingungen untersucht¹⁶⁾. Bei dieser Verbindungs-klasse (6) ist zu berücksichtigen, dass Fragmentierung (F) eine von mehreren Reaktionsmöglichkeiten darstellt. Je nach Struktur, Konfiguration und Reaktionsbedingungen sind ausserdem nucleophile Substitution (S_N), 1,2-Eliminierung (E) und Ringschluss (R) zu einem Azetidiniumsalz bzw. Quaternisierung (Q) denkbar. Es muss somit mit einer Vielzahl von Reaktionsprodukten gerechnet werden.



- a) X = Cl
b) X = Br
c) X = J

- d) X = OH
e) X = OCOCH₃



Im Falle der Verbindungen (15), (16) und (17) führt Fragmentierung und anschließende Hydrolyse der Carbinoniumsalze zu sekundären Aminen. Diese können, wie Vorversuche zeigten, durch Überführung in neutrale *p*-Toluolsulfonamide praktisch quantitativ von den übrigen Basen abgetrennt werden. Im Gemisch der gesättigten und ungesättigten tert. Amine ist der Anteil letzterer durch quantitative Hydrierung bestimmbar. Zur Abtrennung und Bestimmung der quaternären Ammoniumsalze eignen sich die unlöslichen Reineckate.

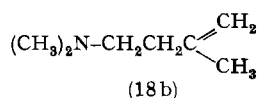
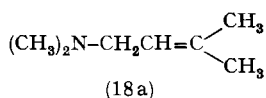
Die obigen tert. Bromide, besonders aber (17b), sind als freie Basen instabil und werden in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln rasch solvolysiert. Ihre Salze sind

¹⁶⁾ Vgl. Dissertation F. OSTERMAYER, Basel 1958.

hingegen bedeutend beständiger, weil durch Protonierung der Aminogruppe sämtliche Reaktionen des obigen Schemas erschwert oder verhindert werden. So ist die bei tert. Halogeniden übliche Solvolyse nach dem unimolekularen Substitutions- und Eliminierungs-Mechanismus (S_N1 bzw. $E1$) wegen der bereits vorhandenen positiven Ladung stark verlangsamt¹⁷⁾. Fragmentierung und Ringschluss, welche nur unter Beteiligung der freien Aminogruppe verlaufen können, werden durch Salz- bildung völlig unterdrückt. Den Reaktionslösungen muss daher so viel Base zugesetzt werden, dass die Amine bis zum Schluss der Reaktion in freier Form vorliegen.

Die Hydrolyse des 3-Brom-N,N,3-trimethyl-butylamins (15b) bei 60° in Gegenwart von NaOH lieferte 48% der theoretisch möglichen Menge Dimethylamin, welches als kristallines *p*-Toluolsulfonamid isoliert wurde. Daneben entstanden Formaldehyd und Isobuten. Ferner wurden ca. 50% eines Gemisches des Aminoalkohols (15d) und der Aminoolefine (18a) und (18b), welche durch Hydrierung in Dimethyl-isoamylamin übergingen, erhalten. Auf Ringschluss (R) zu einem Azetidiniumsalz wurde bei diesen Versuchen nicht geprüft. Bei der Hydrolyse des tert. Aminobromids (15b) tritt somit neben Substitution (S_N) und 1,2-Eliminierung (E) hauptsächlich Fragmentierung ein.

Zur Ermittlung der Temperaturabhängigkeit der Fragmentierung wurde die Hydrolyse des Chlorids (15a) bei 0°, 60° und 85° vorgenommen. Die Ausbeuten an Dimethyltosylamid betragen dabei 44%, 45% und 48%. Die Fragmentierungsreaktion nimmt also mit steigender Temperatur in geringem Masse zu.



Die Umsetzung des Bromides (15b) mit Silbernitrat in Acetonitril unter Zusatz von Triäthylamin hatte eine Zunahme der Fragmentierung auf über 60% der Theorie zur Folge. In diesem hydroxyloffreien Lösungsmittel nimmt also die Fragmentierung auf Kosten der Substitution zu. Bei der Solvolyse des *Hydrobromids* der Base (15b) in 80-proz. Äthanol tritt erwartungsgemäss keine Fragmentierung ein. Es wird nur 1,2-Eliminierung und Substitution im ungefähren Verhältnis 2:3 beobachtet. Die Behandlung des Aminoalkohols (15d) mit Acetanhydrid unter Bedingungen, bei welchen der Aminoalkohol (12) fragmentiert wurde¹⁴⁾, führte lediglich zum Acetat (15e).

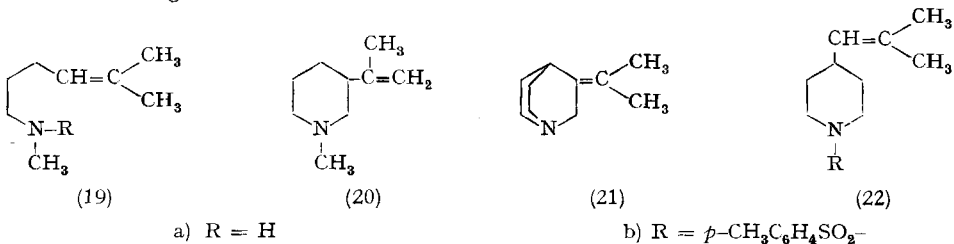
Bei der Hydrolyse des 1-Methyl-3-(1'-Brom-1'-methyl-äthyl)-piperidins (16b) entstanden durch Fragmentierung 60% des als Tosylamid (19b) isolierten sekundären Amins (19a) sowie Formaldehyd. Durch Substitution wurden 34% des Aminoalkohols (16d), durch 1,2-Eliminierung 6% eines Aminoolefin-Gemisches, in welchem die Verbindung (20) überwog, gebildet. Wie bei den entsprechenden Cyclohexanderivaten ist die exocyclische Lage der Doppelbindung benachteiligt¹⁸⁾.

Das 3-(1'-Brom-1'-methyl-äthyl)-chinuclidin (17b) geht auch als Hydrobromid allmählich unter Verlust von Bromwasserstoff in 3-Isopropylidenchinuclidin (21) über. Die Zusammensetzung des Hydrolysenproduktes war daher je nach Alter des

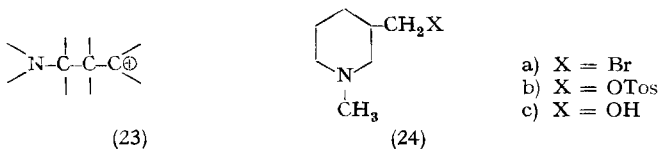
¹⁷⁾ Kinetische Messungen werden in der folgenden Mitteilung beschrieben.

¹⁸⁾ H. C. BROWN, J. H. BREWSTER & H. SHECHTER, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 (1954), sowie H. C. BROWN, J. org. Chemistry 22, 439 (1957).

Präparates verschieden. Eine frische Probe des Bromides (17b) lieferte 62% des als Tosylamid (22b) isolierten Fragmentierungsproduktes (22a) sowie Formaldehyd. Ausserdem entstanden durch 1,2-Eliminierung bzw. Substitution 3-Isopropylidenchinuclidin (21) und wenig (< 10%) Aminoalkohol (17d). Es ist bezeichnend, dass in diesem Falle die exocyclische SAYTZEFF-Orientierung der Doppelbindung vorherrscht, was wohl mit der erzwungenen Wannenform des Piperidinringes in (17b) zusammenhängt.

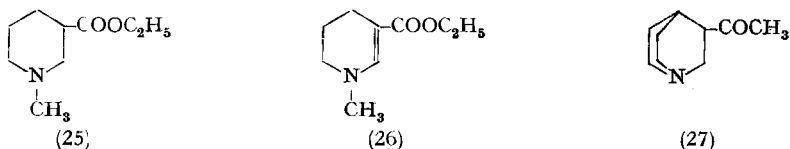


Wie diese Versuche zeigen, ist Fragmentierung eine bevorzugte Reaktionsweise von tert. Alkylbromiden mit γ -ständiger Aminogruppe, besonders der cyclischen Vertreter (16) und (17). Die Leichtigkeit der Solvolyse dieser tert. Alkylhalogenide und die Art der dabei erhaltenen Nebenprodukte sprechen für das Auftreten eines Carbonium-Iones (23) als Zwischenprodukt¹⁹⁾. Nach dieser Auffassung stellt Fragmentierung einen weiteren Weg zur Stabilisierung eines Carbonium-Ions dar und konkurrenziert, wie im vorliegenden Falle, erfolgreich die Reaktion mit dem nucleophilen Lösungsmittel (S_N1) sowie die Ausstossung eines β -ständigen Protons (E1).



Es ist bezeichnend, dass das primäre Bromid (24a) und das entsprechende p -Toluolsulfonat (24b) unter den obigen Bedingungen nicht fragmentiert werden. Neben wenig Aminoalkohol (24c) wurde nur ein ätherunlösliches Produkt erhalten, dessen Eigenschaften auf ein intra- oder intermolekular quaternisiertes Salz hinweisen. Die schwere Ionisierbarkeit primärer Bromide lässt also hier andere Reaktionswege hervortreten. Diese Auffassung wird durch das Ergebnis systematischer Studien verschieden substituierter γ -Amino-propylhalogenide mit kinetischen Methoden bestätigt. Darüber soll in den folgenden Mitteilungen dieser Reihe berichtet werden.

Synthesen. Die Hydrohalogenide der 3-Halogen-N,N,3-trimethyl-butylamine (15a, b und c) entstanden durch Behandlung des entsprechenden Alkohols (15d) mit

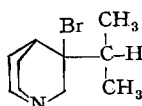


¹⁹⁾ B. K. CAMPBELL & K. N. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. 60, 1372 (1938).

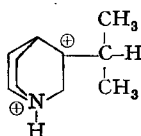
konz. Halogenwasserstoffsäure in ausgezeichnete Ausbeute. Der bereits bekannte Alkohol (15d)¹⁹ wurde auf neuem, verbessertem Wege durch Umsetzung von β -Dimethylaminopropionsäure-äthylester mit Methylmagnesiumjodid erhalten.

Der zur Herstellung der Piperidinderivate (16) und (24) benötigte N-Methylnipekotsäure-äthylester (25) wurde durch Hydrierung von Nikotinsäure-äthylester-methojodid mit RANEY-Nickel in Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin hergestellt. Unter milderen Bedingungen entstand ausserdem eine höher siedende, schwach basische Tetrahydroverbindung, welcher auf Grund des UV.-Spektrums ($\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 295 m μ , log ϵ 4,35) die Struktur (26) eines β -Amino- α,β -ungesättigten Esters²⁰) zukommt. Weitere Hydrierung über Platin lieferte N-Methylnipekotsäure-äthylester (25). Die Umsetzung dieser Verbindung mit Methylmagnesiumjodid führte zum tert. Alkohol (16d), der durch konz. Bromwasserstoffsäure in das gesuchte Hydrobromid von (16b) überging. 3-Brommethyl-1-methylpiperidin (24a) und der entsprechende *p*-Toluolsulfonsäureester (24b) wurden wie üblich aus dem nach FELDKAMP *et al.*²¹) bereiteten Alkohol (24c) hergestellt.

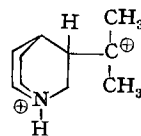
Chinuclidyl-(3)-dimethylcarbinol (17d) wurde durch Umsetzung von Chinuclidin-3-carbonsäure-methylester²²) mit Methylmagnesiumjodid in ca. 60-proz. Ausbeute erhalten. Trotz Verwendung eines vierfachen Überschusses an GRIGNARD-Reagens entstanden ca. 30% 3-Acetylchinuclidin (27), was in Anbetracht der sterischen Hinderung der Addition verständlich ist. Die Behandlung des tert. Alkohols (17d) mit konz. wässrigem Bromwasserstoff führte unter Wasserabspaltung zum 3-Isopropylidenchinuclidin (21). Die exocyclische Lage der Doppelbindung folgt aus dem IR.-Spektrum und der Bildung von 3-Chinuclidon bei der Ozonisierung. Die Herstellung des im Kalottenmodell stark gehindert erscheinenden tert. Bromids (17b) gelang aber aus dem Olefin (21) oder direkt aus dem Alkohol (17d) durch Umsetzung mit Bromwasserstoff in Chloroform. Die Struktur des Bromides folgt aus den oben beschriebenen Reaktionen.



(28)



(29)



(30)

Bei der Addition von Bromwasserstoffsäure an die ditertiäre Doppelbindung von 3-Isopropylidenchinuclidin-hydrobromid (21) ist auch die Bildung des mit (17b) isomeren tert. Bromids (28) denkbar. Im entsprechenden protonierten Zwischenprodukt (29) ist aber der Abstand des kationischen Zentrums vom positiv geladenen Stickstoffatom geringer als im Falle von (30), dem Zwischenprodukt bei der Bildung von (17b). Der erstere Additionsmodus erscheint daher elektrostatisch stärker gehindert und wurde tatsächlich nicht beobachtet.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit, ferner Herrn Dr. E. RENK für seine Mithilfe.

²⁰) C. A. GROB, *Helv.* 33, 1787 (1950); N. F. ALBERTSON, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3831 (1952).

²¹) R. F. FELDKAMP, J. A. FAUST & A. J. CUSHMAN, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3831 (1952).

²²) C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* 37, 1689 (1954).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 2^\circ$, darüber $\pm 4^\circ$.

1) *4-Dimethylamino-2-methyl-2-butanol (15d)*. Zur GRIGNARD-Verbindung aus 76 g (3,12 Grammatome) Magnesium und 426 g (3,0 Mol) Methyljodid in 550 ml abs. Äther wurden im Laufe von 1 Std. 160 g (1,1 Mol) 3-Dimethylamino-propionsäure-äthylester²³⁾ unter Rühren getropft. Unter weiterem Rühren wurde 18 Std. unter Rückfluss erhitzt (Ölbad $80-90^\circ$) und das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Eis und konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Der saure Extrakt wurde hierauf unter Eiskühlung in einer Flasche mit festem Kaliumhydroxid gesättigt und der entstandene Brei mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Total wurden 1,5 l Äther, der am besten durch Dekantieren vom wässrigen Brei getrennt wird, verwendet. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über wasserfreier Pottasche wurde der Äther über eine Kolonne abdestilliert und der ölige Rückstand mit einer 20-cm-VIGREUX-Kolonne fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 12,0 g, Sdp. $22-50^\circ/33$ Torr, destillierten 119,0 g Aminoalkohol (15d), Sdp. $52-56^\circ/15$ Torr. Nochmalige Fraktionierung ergab weitere 5,6 g (15d), Sdp. $51^\circ/13$ Torr, total 124,6 g (86%); n_D^{20} 1,4284 (Lit.¹⁹⁾: Sdp. $81^\circ/50$ Torr; n_D^{20} 1,4285-1,4295).

Hydrochlorid: aus Äthanol-Äther Smp. $141-143^\circ$ (Lit.¹⁹⁾: Smp. $141-141,5^\circ$.

Pikrat: aus Äthanol gelbe Nadeln, Smp. $131-132^\circ$.

$C_{13}H_{20}O_8N_4$ Ber. C 43,33 H 5,60 N 15,55% Gef. C 43,40 H 5,44 N 15,55%

Methojodid: aus Äthanol-Äther Nadeln, Smp. $165-166^\circ$.

$C_8H_{20}ONJ$ Ber. C 35,16 H 7,49 J 46,46% Gef. C 35,44 H 7,63 J 46,52%

Der Aminoalkohol (15d) wird durch Behandlung mit *p*-Toluolsulfochlorid in wässriger Natronlauge bei 20° oder 60° nicht verändert. Vor allem findet keine Bildung von N,N-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid durch Fragmentierung statt.

Umsetzung des Aminoalkohols (15d) mit Acetanhydrid. 6,45 g (15d) wurden mit 65 ml Acetanhydrid 9 Std. unter Rückfluss gekocht, ohne dass mittels einer angeschlossenen Gasbürette Entwicklung von Isobuten nachgewiesen werden konnte. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand nach Versetzen mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung ausgeäthert, wobei das rohe *Acetat (15e)* praktisch quantitativ erhalten wurde; Sdp. $84-85^\circ/14$ Torr. Mit Methyljodid in Aceton entstand das *Methojodid von (15e)*; aus Äthanol-Äther farblose Nadeln, Smp. $168-169^\circ$.

$C_{10}H_{22}O_2N_2J$ Ber. C 38,10 H 7,04 J 40,27% Gef. C 38,14 H 7,07 J 40,06%

2) *Hydrochlorid von 3-Chlor-N,N,3-trimethyl-butylamin (15a)*. 15,0 g des Carbinols (15d) wurden mit 150 ml 36-proz. Salzsäure 48 Std. bei 100° gehalten und die Lösung anschliessend im Vakuum eingedampft. Der kristalline, hygroskopische Rückstand wurde mit heissem Isopropanol gelöst und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Beim Abkühlen 15,8 g (74%) farblose Plättchen, Smp. $169-171^\circ$. Aus Isopropanol oder Chloroform Smp. $177-178^\circ$. Das reine Hydrochlorid ist nicht mehr hygroskopisch.

$C_9H_{17}NCl_2$ Ber. C 45,17 H 9,21 Cl 19,05% Gef. C 45,14 H 9,35 Cl 19,25%

Pikrat: aus dem Hydrochlorid mit Pikrinsäure in Äthanol, Smp. $160-162^\circ$.

$C_{13}H_{19}O_7N_4Cl$ Ber. C 41,22 H 5,05 N 14,79% Gef. C 41,60 H 5,29 N 14,92%

Die aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und Ausäthern isolierte *Base (15a)* destilliert rückstandlos, Sdp. $47-48^\circ/12$ Torr.

3) *Hydrobromid von 3-Brom-N,N,3-trimethyl-butylamin (15b)*. 15,0 g des Carbinols (15d) wurden mit 85 ml 66-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure 40 Std. bei 20° stehengelassen und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der bräunliche Rückstand wurde mit Aceton digeriert, abfiltriert und mit Aceton gewaschen. 28,5 g (90%) farblose Kristalle, Smp. $155-159^\circ$. Aus heissem Aceton, farblose, etwas hygroskopische Plättchen, Smp. $156-158^\circ$.

$C_7H_{17}NBr_2$ Ber. C 30,57 H 6,23 Br 58,11% Gef. C 30,88 H 6,48 Br 58,11%

Methojodid: aus (15b) mit Methyljodid in Aceton. Aus Äthanol-Äther Nadeln, Smp. $165-166^\circ$.

$C_8H_{20}ONJ$ Ber. C 35,16 H 7,49 J 46,46% Gef. C 35,44 H 7,63 J 46,52%

²³⁾ D. W. ADAMSON, J. chem. Soc. 1949, 144.

4) *Hydrojodid von 3-Jod-N,N,3-trimethyl-butylamin (15c)*. 1,5 g Carbinol (15d) wurden mit 15 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure ($d = 1,70$) (über rotem Phosphor destilliert) 16 Std. bei 22° stehengelassen und die Lösung im Vakuum eingedampft. Das rohe Salz, 2,80 g (66%), Smp. 145–161°, wurde aus Äthanol-Aceton oder Chloroform umkristallisiert. Farblose, unscharf schmelzende Plättchen, welche sich am Licht rasch braun färben und beim Erhitzen zersetzen.

$C_7H_{17}NJ_2$ Ber. C 22,78 H 4,64 J 68,78% Gef. C 22,49 H 4,57 J 68,99%

5) *N-Methyl-nipekotinsäure-äthylester (25) und N-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester (26)*. 84,0 g Nicotinsäure-äthylester-methojodid²⁴) in 460 ml abs. Äthanol wurden mit 90 ml dest. Triäthylamin und RANEY-Nickel²⁵) aus 40 g Legierung versetzt. Bei einem Fülldruck von 120 Atm. wurde 8 Std. bei 120° hydriert. Nach Filtration durch Celit wurde im Vakuum eingedampft und der teilweise kristallisierende Rückstand mit Äther überschichtet. Unter Eiskühlung wurde mit gesättigter Pottasche-Lösung versetzt und die freie Base ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 300 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherlösungen über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstandes ergab 39 g rohen Ester (25), Sdp. 82–95°/11 Torr. Nochmalige Destillation über eine 12-cm-WIDMER-Kolonnen lieferte nach einem geringen Vorlauf 36,7 g (75%) des farblosen Esters, Sdp. 88–89°/11 Torr; n_D^{25} 1,4449.

Die Hydrierung von 126,0 g Nicotinsäure-äthylester-methojodid in 700 ml abs. Äthanol mit 135 ml Triäthylamin und Nickel aus 60 g Legierung bei 80° und einem Fülldruck von 120 Atm. kam nach 4 Std. zum Stillstand. Die in gleicher Weise isolierten Basen siedeten bei 13 Torr von 85–148°. Durch Fraktionierung wurden 40,0 g (54%) (25), Sdp. 92–93°/13 Torr sowie 18,2 g (38%) Tetrahydroverbindung (26), Sdp. 141,5–142°/13 Torr, n_D^{20} 1,5288, erhalten. Destillation dieser Fraktion bei 0,02 Torr (Ölbadtemperatur 100°) lieferte ein farbloses Öl, Sdp. 78°. UV.-Spektrum: $\lambda_{max}^{C_9H_{15}OH}$ 295 $\mu\mu$, $\log \epsilon$ 4,35.

$C_9H_{15}O_2N$ Ber. C 63,88 H 8,94 N 8,27% Gef. C 63,84 H 8,99 N 8,28%

Bei der Hydrierung über Platin in Eisessig nahm (26) ein Moläquivalent Wasserstoff auf. Die wie oben isolierte Base lieferte mit ätherischer Pikrinsäure ein Pikrat, das nach Kristallisation aus Äthanol bei 143–145° schmolz und auf Zusatz des Pikrates von N-Methylnipekotinsäure-äthylester keine Smp.-Depression zeigte.

6) *[1-Methylpiperidyl-(3)]-dimethylcarbinol (16d)*. Zur GRIGNARD-Verbindung aus 31,6 g (1,3 Grammatome) Magnesium und 170,0 g (1,2 Mol) Methyljodid in 240 ml abs. Äther wurden unter Köhlen und Rühren 36,7 g (0,214 Mol) N-Methylnipekotinsäure-äthylester in 150 ml abs. Benzol getropft. Anschliessend wurde 17 Std. unter Rückfluss erhitzt. (Badtemp. 90°.) Nach der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Eis wurde die Base wie im Falle von (15d) isoliert. Destillation lieferte 31 g (91%) (16d), Sdp. 106–108°/13 Torr. Nach erneuter Destillation (Sdp. 102–103°/11 Torr; n_D^{21} 1,4730) trat Kristallisation ein. Aus Petroläther Smp. 45–47°.

$C_9H_{19}ON$ Ber. C 68,74 H 12,18 N 8,91% Gef. C 68,60 H 12,15 N 8,98%

Methojodid: aus Äthanol farblose Nadeln, Smp. 204–206°.

$C_{10}H_{22}ONJ$ Ber. C 40,14 H 7,41 J 42,42% Gef. C 40,34 H 7,42 J 42,48%

Pikrat: aus Aceton feine gelbe Nadeln, Smp. 155–158°.

$C_{15}H_{22}O_8N_4$ Ber. C 46,63 H 5,74 N 14,50% Gef. C 46,75 H 5,58 N 14,66%

7) *[1-Methylpiperidyl-(3)]-dimethylcarbinylbromid (16b)*. 12,0 g Carbinol (16d) wurden unter Eiskühlung mit 70 ml 66-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure versetzt und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Der nach dem Eindampfen im Vakuum verbliebene braune Kristallbrei wurde mit wenig Aceton verrieben, abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 22,2 g (95%) Hydrobromid von (16b) erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol farblose Nadeln, Smp. 146–149° (Zers.).

$C_9H_{19}NBr_2$ Ber. C 35,90 H 6,36 Br 53,09% Gef. C 36,11 H 6,26 Br 53,25%

²⁴) Aus käuflichem Nicotinsäure-äthylester und Methyljodid; vgl. R. CHARONNAT *et al.*, Bull. Soc. chim. France 1948, 1014.

²⁵) Aktivität W-5, «Organic Syntheses», Collective Volume 3, 176 (1955); vgl. insbesondere «Note 3» auf Seite 180.

8) *3-Bromomethyl-1-methyl-piperidin-hydrobromid (24a)*. 2,6 g [1-Methylpiperidyl-(3)]-methanol (24c)²¹ wurden mit 26 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure 6 Std. unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemp. 160°) und die Lösung anschliessend im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Aufnahme in wenig Isopropanol. Nach Filtration und Waschen mit wenig Aceton 3,4 g (62%), Smp. 143–146°. Aus Isopropanol farblose Nadelchen, Smp. 145–146°.

$C_7H_{15}NBr_2$ Ber. C 30,79 H 5,54 Br 58,54% Gef. C 30,92 H 5,67 Br 58,83%

Das *Methojodid* wurde aus der freien Base mit Methyljodid in Aceton hergestellt. Aus Isopropanol farblose Plättchen, Smp. 165–166°.

$C_8H_{17}NBrJ$ Ber. C 28,76 H 5,13 N 4,19% Gef. C 28,92 H 5,08 N 4,01%

Das *Pikrat* wurde aus dem Hydrobromid mit Pikrinsäure in Äthanol erhalten. Aus Aceton gelbe Nadeln, Smp. 130–133°.

$C_{13}H_{17}O_7N_4Br$ Ber. C 37,07 H 4,07 N 13,30% Gef. C 36,83 H 4,21 N 13,47%

9) *1-Methyl-3-p-tosyloxymethyl-piperidin (24b)*. 5,16 g (40 mMol) Alkohol (24c)²¹ und 8,8 g (46 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid wurden mit einer Lösung von 6,4 g (160 mMol) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser während 2 Std. geschüttelt. Extraktion der wässrigen Phase mit Äther lieferte 6,2 g (55%) reines, öliges (24b), das mit ätherischer Chlorwasserstofflösung in das kristalline *Hydrochlorid* übergeführt wurde. Aus Isopropanol farblose Kristalle, Smp. 126,5°.

$C_{14}H_{22}O_3NSCl$ Ber. C 52,57 H 6,93 N 4,38% Gef. C 52,47 H 6,91 N 4,15%

Pikrat: aus Äthanol gelbe Nadelbüschel, Smp. 163–163,5°.

$C_{20}H_{24}O_{10}N_4S$ Ber. C 46,85 H 4,72 N 10,93% Gef. C 46,88 H 4,70 N 10,76%

10) *Chinuclidyl-(3)-dimethylcarbinol (17d) und 3-Acetyl-chinuclidin (27)*. 20,6 g (0,1 Mol) Chinuclidin-3-carbonsäure-methylester-hydrochlorid²² wurden unter Eiskühlung mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und die freie Base mit Äther extrahiert. Die über fester Pottasche getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der zurückbleibende Ester im Vakuum getrocknet. Er wurde sodann in 120 ml abs. Äther gelöst und zu einer aus 20,7 g (0,85 Gramm-atom) Magnesium und 114,0 g (0,8 Mol) Methyljodid in 280 ml abs. Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung unter Rühren und Kühlen getropft. Anschliessend wurde 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Eis und konz. Salzsäure zerlegt, die wässrige Phase mit Kaliumhydroxid gesättigt und der entstandene Brei mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Eindampfen der vereinigten Ätherextrakte wurden 14 g eines kristallinen Rückstandes erhalten, welcher mit wenig Äther verrieben wurde. Filtration lieferte 9,0 g kristallines *Carbinol (17d)*, Smp. 99–105°. Aus dem Filtrat kristallisierten nach Versetzen mit Pentan weitere 1,1 g, Smp. 95–101°. Total wurden also 10,1 g (60%) rohes *Carbinol (17d)* erhalten. Aus Aceton kristallisierte dieses in Form grosser, farbloser Nadeln, Smp. 105–106,5°.

$C_{10}H_{19}ON$ Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 71,21 H 11,48 N 8,43%

Methojodid von (17d): aus Äthanol-Aceton farblose Kristalle mit Smp. 178–180,5°.

$C_{11}H_{22}ONJ$ Ber. C 42,45 H 7,13 J 40,78% Gef. C 42,42 H 6,94 J 40,53%

Pikrat: aus Äthanol hellgelbe Nadeln, Smp. 167–168°.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$ Ber. C 48,24 H 5,57 N 14,07% Gef. C 48,54 H 5,63 N 13,95%

Die Äther-Pentan Mutterlauge der Carbinolfraktion wurde eingedampft und der Rückstand bei 12 Torr destilliert. Zwischen 110 und 140° gingen 3,0 g eines öligen Gemisches über, welches mit ätherischer Bromwasserstoffsäure 3,54 g (15%) eines hauptsächlich aus *3-Acetyl-chinuclidin-hydrobromid (27)* bestehenden Salzes, Smp. 180–186°, lieferte. Nach viermaligem Umlösen aus abs. Äthanol Smp. 185–187°. IR.-Spektrum: λ_{max}^{KBr} 5,84 μ (C = O); 7,32 μ (CH₃).

$C_9H_{16}ONBr$ Ber. C 46,16 H 6,89 Br 34,13% Gef. C 46,18 H 6,85 Br 34,42%

Pikrat: Aus dem Hydrobromid mit Pikrinsäure in Äthanol. Aus abs. Äthanol gelbe Nadeln, Smp. 173–174.

$C_{15}H_{18}O_8N_4$ Ber. C 47,12 H 4,75 O 33,48% Gef. C 47,32 H 4,94 O 33,57%

11) *Hydrobromid von 3-Isopropyliden-chinuclidin (21)*. 0,75 g des Carbinols (17d) wurde in 10 ml 66-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Nach

dem Eindampfen im Vakuum wurde ein bräunlicher, kristalliner Rückstand erhalten, der nach Waschen mit Aceton 0,85 g (61%) farblose Kristalle, Smp. 195°, lieferte. Aus Isopropanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 197–199°. IR.-Spektrum $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 7,25 μ (C-CH₃). Keine Banden bei 3,25, 6 und 11,2 μ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NBr}$ Ber. C 51,73 H 7,82 Br 34,42% Gef. C 51,93 H 7,93 Br 34,36%

Die aus dem Hydrobromid freigesetzte Base (21) wurde destilliert: Sdp. 85–87°/11 Torr; n_D^{20} 1,5034.

Pikrat: aus Aceton-Äther grosse, gelbe Nadeln, Smp. 159–161°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_4$ Ber. C 50,52 H 5,30 O 29,45% Gef. C 50,67 H 5,34 O 29,49%

12) *Chinuclidyl-(5)-dimethylcarbinylbromid-hydrobromid (17b)*. – a) *Aus dem Carbinol (17d)*. 5,4 g Carbinol wurden in 75 ml abs. Chloroform gelöst und die Lösung bei 0° mit HBr-Gas gesättigt, wobei sich ein Öl ausschied. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf 30 Min. bei 20° geschüttelt, die nunmehr klare Lösung 40 Std. stengelassen und dann im Vakuum bei ca. 30° eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte nach Zusatz von abs. Aceton 5,15 g (50%) rohes Hydrobromid. Nach Einengen der Mutterlauge wurden weitere 1,5 g, total 6,65 g (66%) (17b) erhalten. Bei raschem Aufheizen Smp. ca. 110° unter Umwandlung in Nadeln, welche bei ca. 180° schmolzen. Bei langsamem Aufheizen tritt allmählich Umwandlung in 3-Isopropylidenchinuclidinhydrobromid (21), Smp. ca. 190°, ein.

Zur Analyse wurden 200 mg rohes Hydrobromid von (17b) in möglichst wenig Chloroform gelöst, mit 1 ml Aceton versetzt und filtriert. Beim Versetzen des Filtrates mit abs. Äther und Kühlen mit Eis kristallisierte das Bromid (17b) aus, Smp. 111° auf vorgeheiztem KOFLER-Block. Nach zweistündigem Trocknen bei 0,01 Torr und 22° wurde sofort analysiert, da die Substanz laufend HBr verliert.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NBr}$ Ber. C 38,36 H 6,12 Br 51,05 %
Gef. „ 38,92; 39,10 „ 6,43; 6,71 „ 50,35; 50,16%

b) *Aus Isopropyliden-chinuclidin (21)*. Die Lösung von 3,5 g der destillierten Base in 100 ml abs. Chloroform wurde mit HBr bei 0° gesättigt und die klare Lösung 14 Std. bei 20° stengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum bei ca. 30° wurde in wenig Chloroform und Aceton gelöst und bis zur Trübung Äther zuge tropft, wobei 6,0 g (82%) Hydrobromid von (17b) ausfielen; Smp. 109° auf vorgeheiztem KOFLER-Block.

13) *Hydrolyse von 3-Chlor-N,N,3-trimethyl-butylamin (15a)*. – a) *bei 0°*. In einem Vierhals-sulfierkolben, der mit Rührer, Kühler und bis auf den Boden reichendem Thermometer versehen war, wurde eine Lösung von 7,0 g (175 mMol) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser auf 0° abgekühlt. Hierauf wurden 4,65 g (25 mMol) Hydrochlorid von (15a) zugegeben und die anfangs nicht ganz homogene Lösung 5½ Std. (ca. 6 Halbwertszeiten) bei 0° gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 60° erwärmt und unter Rühren mit 3,6 g (19 mMol) fein verriebenem Tosylchlorid versetzt. Nach 10, 30 und 60 Min. wurden nochmals je 2,4 g Tosylchlorid zugegeben und die phenolphthalein-alkalisch reagierende Lösung noch 2 Std. bei 50–60° gerührt, um das überschüssige Tosylchlorid zu hydrolysieren. Im Verlaufe der Umsetzung begann sich *N,N*-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid meist kristallin abzuscheiden. Animpfen brachte öliges Sulfonamid sofort zur Kristallisation. Nach erfolgter Umsetzung wurde unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure auf Kongo angesäuert und der Niederschlag auf einem Glassintertiegel abfiltriert. Die Kristalle wurden mit wenig Wasser gewaschen und über konz. Schwefelsäure im Vakuum zur Gewichtskonstanz getrocknet: 2,18 g (43,8%), Smp. 75–81°. Aus Benzol-Petroläther, Smp. 79–81°. Der Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von *N,N*-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid zeigte keine Depression.

Das salzsaure Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und das Destillat mit Dimedon versetzt. Nach kurzem Stehen schied sich das *Dimedonderivat des Formaldehyds*, Smp. 188–191°, welches mit einer authentischen Probe keine Smp.-Depression ergab, aus.

Der Rückstand, der die Hydrochloride der tert. Basen enthielt, wurde mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden vereinigt, und durch Einleiten von HCl-Gas und Eindampfen die tert. Basen als kristallisierte Hydrochloride isoliert. Nach dem Trocknen im Vakuum über konz. Schwefelsäure und Kaliumhydroxid 1,90 g.

Das Hydrochloridgemisch nahm bei der Hydrierung mit 500 mg vorhydrierter 10-proz. Palladium-Kohle in 30 ml Methanol bei 20° und 740 Torr 47,4 ml (korr.) (2,1 mMol) Wasserstoff auf, was der Anwesenheit von 8,5% Aminoolefin (18a bzw. b) und 38% Aminoalkohol (15d) entspricht²⁶⁾.

Aus den hydrierten Hydrochloriden von vier analogen Hydrolysen wurden die freien tert. Basen durch Versetzen mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung und Ausäthern isoliert. Destillation lieferte 0,81 g *N,N*-Dimethyl-isoamylamin, Sdp. 25°/30 Torr, dessen Pikrat bei 134–135,5° schmolz und mit einer authentischen Probe (Lit.²⁷⁾: Smp. 132° keine Smp.-Depression zeigte. Weitere Destillation der obigen tert. Basen lieferte 2,88 g 4-Dimethylamino-2-methyl-2-butanol (15d), Sdp. 53°/13 Torr, dessen Pikrat mit demjenigen einer authentischen Probe identisch war.

Das Gemisch der unhydrierten tert. Basen lässt sich durch Destillation in eine Fraktion A, Sdp. 118–120°/740 Torr, und eine grössere Fraktion B, Sdp. 49–50°/13 Torr auftrennen. Fraktion A liefert mit Methyljodid in Aceton das Methojodid von (18a) oder (18b). Aus Isopropanol flache Prismen, Smp. 167–169,5°.

$C_8H_{18}NJ$ Ber. C 37,66 H 7,11 J 49,74% Gef. C 37,44 H 7,05 J 49,58%

Das IR.-Spektrum dieses Methojodides in KBr zeigte starke Banden bei 6,02, 11,32 und 11,78 μ , was für die Struktur (18b) spricht. Fraktion B erwies sich als Aminoalkohol (15d).

Die Wiederholung der obigen Hydrolyse von (15a) in Gegenwart von nur 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid ergab die gleiche Menge *N,N*-Dimethyltosylamid. In diesem Falle musste aber zur Tosylierung Natronlauge zugesetzt werden.

b) bei 60° bzw. 85°. Diese Hydrolysen wurden bis auf folgende Änderungen wie diejenige bei 0° durchgeführt. Um Verluste an Dimethylamin bei der höheren Reaktionstemperatur zu vermeiden, wurde das Hydrochlorid von (15a) jeweils aus einer Ampulle, welche mittels eines kurzen Gummischlauches an einen Hals des Reaktionskolbens angeschlossen war, allmählich in die vorgeheizte Reaktionslösung eingetragen. Das durch den Kühler entweichende Isobuten wurde durch eine Waschflasche mit 0,1N Salzsäure geleitet. Die entwichene Menge Amin betrug in jedem Falle weniger als 0,1%.

Nach 80-minütiger Hydrolyse bei 60° wurden 2,23 g (44,7%) krist. *N,N*-Dimethyltosylamid isoliert. Die H_2 -Aufnahme bei der Hydrierung der tert. Basenhydrochloride entsprach der Anwesenheit von 6% Aminoolefin (18).

14) Hydrolyse von 3-Brom-*N,N*,3-trimethyl-butylamin (15b). Die Hydrolysen wurden wie die entsprechenden Versuche mit dem Chlorid (15a) ausgeführt. 6,90 g Hydrobromid (15b) ergaben nach 10-minütiger Reaktionsdauer bei 60° 2,38 g (47,8%) Tosylamid. Bei der Hydrierung des Hydrochloridgemisches der tert. Basen wurden 38,4 ml (korr.) H_2 verbraucht, entsprechend 6,85% Aminoolefin (18). Eine entsprechende Hydrolyse bei 85° während 1 Minute ergab nach der Tosylierung bei 60° 2,47 g (49,7%) Tosylamid.

15) Hydrolyse von 3-Jod-*N,N*,3-trimethyl-butylamin (15c). Diese erfolgte wie bei (15a und 15b). Die Titration der dabei gebildeten Säure ergab eine Reinheit des verwendeten Hydrojodids (15c) von 99%. Nach 8-minütiger Reaktionszeit bei 0° und Tosylierung bei 60° wurden aus 9,25 g (25 mMol) Hydrojodid (15c) 2,45 g (49,7%) Tosylamid isoliert. Eine 24 Std. alte Probe von (15c) ergab noch 48% Fragmentierungsprodukt. Ein analoger Versuch bei 85° ergab 2,96 g (59,5%) Tosylamid. Bei der Hydrierung der tert. Basenhydrochloride wurden 33,6 ml (korr.) H_2 aufgenommen, entsprechend 6% Aminoolefin (18).

16) Hydrolyse von [1-Methylpiperidyl-(3)]-dimethylcarbinylbromid (16b). 24,08 g (80 mMol) Hydrobromid von (16b) wurden in einer auf 60° gehaltenen Lösung von 16,0 g (0,4 Mol) Natriumhydroxid in 300 ml Wasser während 5 Minuten kräftig gerührt und dann im Verlaufe von einer Stunde mit insgesamt 36,0 g (0,19 Mol) pulverisiertem Tosylchlorid in 5 Portionen bei 60° versetzt. Durch weitere Zugabe von ca. 5 g Natriumhydroxid wurde das Reaktionsgemisch bis zum Verbrauch der letzten Reste Tosylchlorid (ca. weitere 2 Std.) phenolphthalein-alkalisch gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure auf Kongo angesäuert und das Tosylamid (19b) des Methyl-(5-methylhexen-4-yl)-amins (19a) ausgeäthert. Das nach dem Trocknen und Eindamp-

²⁶⁾ Das Hydrochlorid des Aminoalkohols (15d) wird unter diesen Hydrierungsbedingungen nicht angegriffen.

²⁷⁾ H. TH. CLARKE, J. chem. Soc. 103, 1698 (1913).

fen der Ätherlösung zurückbleibende Tosylamid wog nach der weiteren Trocknung im Vakuum 13,85 g (61,6%). Destillation lieferte 13,06 g (58,1%) (19b) als viscoses Öl, Sdp. 164°/0,04 Torr, n_D^{25} 1,5224.

$C_{15}H_{23}O_2NS$ Ber. C 64,02 H 8,24 S 11,39% Gef. C 64,00 H 8,03 S 11,48%

Das IR.-Spektrum eines Filmes von (19b) zeigte die Bande der trisubstituierten Doppelbindung bei 12,3 μ und diejenige der Methylgruppe bei 7,28 μ . Bei der Hydrierung des Olefins über 10-proz. Palladium-Kohle unter Normalbedingungen wurde innert 3 Minuten die berechnete Menge H_2 aufgenommen.

Aus obiger salzsaurer Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck das Wasser abdestilliert. Aus dem wässrigen Destillat kristallisierten nach der Neutralisation mit verd. Natronlauge und Versetzen mit 5,0 g Dimedon 1,5 g des *Formaldehyd-Derivates*, Smp. 190–191,5°, aus.

Tert. Basen: Der Rückstand der salzsaurer Reaktionslösung wurde mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und die tert. Amine erschöpfend ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde durch Destillation über eine Kolonne auf ca. 50 ml eingengt und mit ätherischer HCl-Lösung die tert. Basen als Hydrochloride in Form hygroskopischer Kristalle gefällt. Die Hydrierung des Basengemisches über 10-proz. Palladium-Kohle in Methanol zeigte die Anwesenheit von ca. 15% Aminoolefin (20) neben 85% des Aminoalkohols (16d) an; d. h. 6% (20) bzw. 34% (16d), bezogen auf eingesetztes Bromid (16b).

In einem analogen Versuch wurde das Gemisch der freien tert. Basen bei 12 Torr destilliert und die Fraktionen 54–70° sowie 98–105° aufgefangen. Redestillation der ersten Fraktion lieferte das *Aminoolefin* (20), Sdp. 60°/12 Torr, welches ein *Pikrat*, Smp. 145–147° (aus Isopropanol), lieferte.

$C_{15}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 48,91 H 5,47 O 30,41% Gef. C 48,75 H 5,45 O 30,21%

Das IR.-Spektrum der Base als Film zeigte starke Banden bei 3,26, 6,08 und 11,3 μ ($>C=CH_2$).

Obige höher siedende Fraktion ergab mit Methyljodid in Aceton das *Methojodid des Aminoalkohols* (16d), aus Äthanol Smp. 202–205°, das mit einer authentischen Probe keine Smp.-Depression ergab.

Die Gas-Chromatographie des Gemisches der tert. Basen an Carbowax 1540 bei 181° mit Helium zeigte ebenfalls die Anwesenheit von ca. 15% des Aminoolefins (20) neben 85% Aminoalkohol (16d) an.

17) *Solvolyse von 1-Methyl-3-tosyloxymethyl-piperidin* (24b). Die Lösung von 2,25 g (7 mMol) Hydrochlorid von (24b) und 1,12 g (28 mMol) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser wurde 8 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend 40 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde bei 60° portionenweise 1,9 g (10 mMol) Tosylchlorid und 2 g Natriumhydroxid im Laufe von 2 Std. zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert, wobei kein Tosylamid des durch Fragmentierung zu erwartenden sek. Amins erhalten wurde.

Die salzsaurer Reaktionslösung wurde eingedampft und aus dem Rückstand die Base mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung freigesetzt und ausgeäthert. Dabei wurde 0,08 g (9%) eines Öls erhalten, welches mit Methyljodid in Aceton das *Methojodid des Aminoalkohols* (24c) ergab; aus Äthanol-Äther Smp. 209–215° (Lit. ²¹): Smp. 215–216,6°).

Wie eine entsprechende Hydrolyse ohne anschliessende Tosylierung zeigte, entstehen hauptsächlich wasserlösliche Salze (Quaternisierung).

18) *Hydrolyse von Chinucidyl-(3)-dimethylcarbonylbromid* (17b). 6,26 g (20 mMol) frisch bereitetes Hydrobromid von (17b) wurden in einer auf 60° geheizten Lösung von 4,0 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid in 80 ml Wasser aufgelöst und 3,8 g (20 mMol) fein pulverisiertes Tosylchlorid unter Rühren zugegeben. Nach weiteren 10 bzw. 20 Minuten wurde nochmals mit je 3,8 g (20 mMol) Tosylchlorid versetzt und das Rühren bei 60° während 20 Min. fortgesetzt. Während der Tosylierung hatte sich ein kristalliner Niederschlag auszuscheiden begonnen. Dieser wurde nach dem Kühlen des Reaktionsgemisches mit Eis und nach Ansäuern mit konz. Salzsäure auf einer Glasnutsche abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz wurden 3,64 g (62%) p-Toluolsulfonamid von 1-[7-Methylpiperidyl-(4)]-2-methyl-1-propen (22b), Smp. 104–109°, erhalten. Aus Benzol-Äther Prismen, Smp. 108,5–110°.

$C_{16}H_{23}O_2NS$ Ber. C 65,51 H 7,90 S 10,93% Gef. C 65,79 H 7,91 S 10,76%

Bei der Hydrierung des obigen Tosylamids (22b) über 10-proz. Palladium-Kohle in Methanol unter Normalbedingungen wurde 1 Moläquivalent H_2 aufgenommen. Nach Kristallisation aus Methanol, farblose Nadeln von *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-4-(2-methylpropyl)-piperidin, Smp. 105-106°.

$C_{16}H_{25}O_2NS$ Ber. C 65,06 H 8,53 S 10,82% Gef. C 65,05 H 8,60 S 10,69%

Das salzsaure Filtrat der Verbindung (22b) wurde unter vermindertem Druck destilliert und das Destillat nach der Neutralisation mit verd. Natronlauge mit Dimedon versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich das *Dimedon-Derivat des Formaldehyds*, Smp. 191-192°, aus.

Aus dem Destillationsrückstand wurden durch Behandlung mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und Ausäthern die rohen tert. Basen erhalten, welche bei 11 Torr destilliert wurden. Zwischen 87 und 91° gingen 0,73 g (24%) eines Öls über, welches mit Pikrinsäure in Äthanol das *Pikrat des 3-Isopropylidenchinclidins (21)*, Smp. 160-161,5°, lieferte. Die höher siedende Fraktion kristallisierte und ergab mit äthanolischer Pikrinsäure das *Pikrat des Aminoalkohols (17d)*: aus Aceton-Äther Smp. 163-165°.

19) *Solvolyse des Hydrobromids von 3-Brom-N,N,3-trimethyl-butylamin (15b)*. Eine Lösung von 5,0 g des Hydrobromides von (15b) in 50 ml 80-Vol.-proz. Äthanol wurde 26 Std. unter Rückfluss gekocht, ohne dass eine Gasentwicklung (Isobuten) mittels einer an den Kühler angeschlossenen Gasbürette festgestellt werden konnte. Nach dem Eindampfen wurden die tert. Basen wie üblich isoliert. Destillation ergab 0,7 g Fraktion I, Sdp. 28-30°/48 Torr, welche mit Methyljodid das *Methojodid des Aminoolefins (18a oder b)* lieferte, Smp. 166-168°. Fraktion II, 1,1 g, Sdp. 50°/12 Torr, lieferte mit Pikrinsäure das *Pikrat des Aminoalkohols (15d)*, Smp. 130-132°. Die quantitative Hydrierung des Hydrochloridgemisches der tert. Basen zeigte ebenfalls die Anwesenheit von ca. 40% des Aminoolefins (18) an.

SUMMARY

The choice of systems for the investigation of fragmentation reactions is discussed and the merits of γ -amino halides $N-C-C-C-X$ emphasized.

It is shown that fragmentation predominates in the solvolysis of the acyclic, monocyclic and bicyclic γ -amino halides (15), (16) and (17). Substitution und 1,2-elimination account for most of the remaining reaction products.

The syntheses of these model compounds are described.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

133. Gegenstromextraktion I

Extraktionsversuche mit einem Vielstufen-Scheibenextraktor von 5 Kammern

von W. J. Ritschard

(17. III. 62)

Von SIGNER und Mitarbeitern wurde über die Entwicklung eines kontinuierlichen Gegenstromextraktionsverfahrens berichtet, welches auf einem neuen Prinzip beruht^{1) 2)}. Bisher vergrößerte man durch feine mechanische Zerteilung die Grenzflächen der Phasen, um das Verteilungsgleichgewicht nach NERNST rasch zu erreichen.

¹⁾ R. SIGNER, *Chimia* 6, 243 (1952); 72, 83 (1958); R. SIGNER, K. ALLEMANN, E. KÖHLI, W. LEHMANN, W. RITSCHARD & H. MEYER, *ibid.* 10, 95 (1956).

²⁾ R. SIGNER, K. ALLEMANN, E. KÖHLI, W. LEHMANN, H. MEYER & W. RITSCHARD, *Dechema Monographien* 27, 32 (1956).