

# Über einige Acyl-Cholamine.

Von

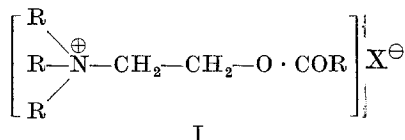
O. Hromatka, O. Kraupp und C. Skopalik.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

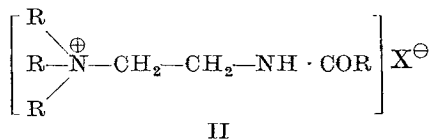
(Eingelangt am 9. Jan. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Jan. 1953.)

Um den Einfluß zu studieren, den der Ersatz der Estergruppe im Acetylcholin durch die Säureamidgruppe auf die pharmakologische Wirkung hat, wurden die bisher unbekannt *Dialkyl-aminoäthyl-carbonsäureamide* und ihre *quartären Salze* synthetisiert. Hierbei wurde besonders die Umsetzung von Acetamid mit  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchlorid genau untersucht.

Die quartären Salze der  $\beta$ -Dialkylaminoäthylester aliphatischer Carbonsäuren (I) sind wegen ihrer ausgeprägten physiologischen Wirk-



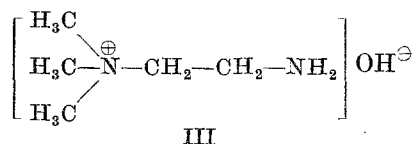
samkeit seit langem bekannt. Der wirksamste Vertreter dieser Verbindungsklasse ist das Acetylcholin, das von *Loewi*<sup>1</sup> als Aktionsstoff des parasympathischen Nervensystems erkannt wurde. Es ist sicherlich interessant festzustellen, wieweit die hohe physiologische Wirksamkeit dieser Verbindungen an das Vorhandensein der Estergruppe gebunden ist und welche Veränderungen im pharmakologischen Wirkungsbild auftreten, wenn die Estergruppe durch die chemisch verwandte Säureamidgruppe ersetzt wird. Es war erstaunlich, daß wir Angaben über



<sup>1</sup> O. Loewi und E. Navratil, Arch. Physiol. 214, 678, 689 (1926).

diese Verbindungsklasse (II) weder im chemischen noch im pharmakologischen Schrifttum finden konnten.

Dem nicht acylierten Grundkörper der Esterreihe, dem Cholin, entspricht in der Säureamidreihe das Cholamin (III), das *Gabriel*<sup>2</sup>



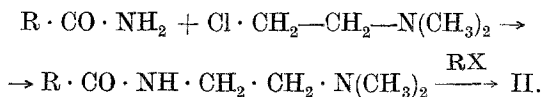
synthetisiert hatte. Dieser gibt auch an, daß *Loewi* das Cholamin bei der pharmakologischen Untersuchung etwa 1000mal schwächer wirksam fand als Cholin.

Es sind aber nicht nur die quartären Salze II bisher unbekannt, sondern auch die Dialkylaminoäthylcarbonsäureamide.

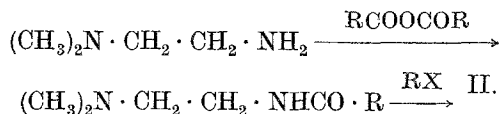
Daher war es der Zweck der vorliegenden Arbeit, diese Lücke zu schließen und einige Vertreter der Dialkylaminoäthylcarbonsäureamide und ihrer quartären Salze (II) zu synthetisieren.

Zu diesem Zwecke werden zwei verschiedene Wege gewählt:

A. Carbonsäureamide werden mit  $\beta$ -Dimethylaminoäthylchlorid alkyliert und die entstandenen Säureamide der tertiären Basen mit Alkylhalogenid in die quartären Ammoniumsalze, also in Salze von Acylcholaminen, verwandelt.



B. Asymmetrisches Dimethyl-äthylendiamin wird mit Säureanhydriden acyliert und die gebildeten Säureamide ebenfalls in die quartären Salze überführt.



Während der zweite Weg glatt verlief und keine für den Chemiker interessanten Schwierigkeiten aufwies, ist dies bei Weg A nicht der Fall. Daher soll über diesen Weg ausführlicher berichtet werden. Aus der bisher über die N-Alkylierung von Säureamiden vorliegenden Literatur geht hervor, daß diese nur dann leicht vonstatten geht, wenn einerseits aromatische Säureamide zur Verwendung kommen<sup>3, 4</sup> und überdies

<sup>2</sup> *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1993 (1920).

<sup>3</sup> *A. W. Titherley*, J. Chem. Soc. London **79**, 391 (1901).

<sup>4</sup> *C. Blacher*, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 433 (1895).

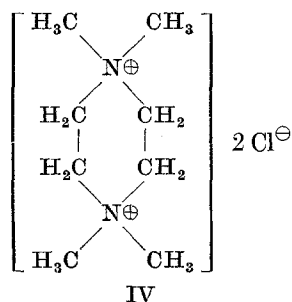
solche Halogenalkyle zur Alkylierung herangezogen werden, deren Halogen durch entsprechende benachbarte Gruppen stark aktiviert ist<sup>5, 6</sup>. Die Alkylierung aliphatischer Säureamide mit Halogenalkylen ohne aktives Halogen gelingt nur unter extremen Bedingungen und mit sehr schlechten Ausbeuten<sup>2</sup>. Bei den meisten bereits beschriebenen N-Alkylierungen wurden die Säureamide als Metallsalze verwendet, wobei die Reaktion je nach dem verwendeten Metallamid verschieden verläuft. So führt die Alkylierung von Silber- und Quecksilbersalzen fast ausschließlich zu den entsprechenden Alkyl-imino-äthern<sup>7, 8</sup>, während die Alkylierung der Säureamid-natrium-verbindungen N-Alkylsäureamide liefert<sup>8</sup>. Im speziellen Fall der Alkylierung aliphatischer Säureamide mit Dimethylamino-äthylchlorid mußte auch noch die Möglichkeit einer Nebenreaktion in Betracht gezogen werden, bei der zwei Moleküle Dimethylamino-äthylchlorid zum quartären Piperazinderivat (IV) zusammentreten. Diese Reaktion wurde seinerzeit von *Knorr*<sup>9</sup> beschrieben.

Bei der Alkylierung mit  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid war eine gewisse Aktivierung des Chlors durch die  $\beta$ -Dimethylaminogruppe gegeben, so daß ein leichter Reaktionsablauf erwartet werden konnte.

Zur Alkylierung der Säureamide wurden diese in Form ihrer Natriumsalze verwendet, welche sich aus den Säureamiden und Natriumamid in absolutem Benzol nach der Methode von *Titherley*<sup>10</sup> leicht darstellen ließen. Hierbei erwies es sich als notwendig, die Natriumverbindungen stets zu isolieren. Versuche, die Darstellung der Natriumsalze und die Alkylierung in einer Reaktion durchzuführen, waren erfolglos.

Zunächst wurde ermittelt, welches Lösungsmittel für die Durchführung der Reaktion am geeignetsten sei. Zu diesem Zwecke wurde festgestellt, wieviel Natriumchlorid sich bei der Umsetzung von Natriumacetamid und n-Butylchlorid in 1½ Stdn. abscheidet, wenn man die untersuchten Lösungsmittel bei Siedehitze anwendet.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle I wiedergegeben. Von den angewendeten Lösungsmitteln (Ester, Ketone und Alkohole



<sup>5</sup> *M. A. Phillips*, J. Chem. Soc. Ind. London **66**, 325 (1947); Chem. Abstr. **1948**, 2239e.

<sup>6</sup> *R. Greve, H. Pohlmann und M. Schnoor*, Ber. dtsh. chem. Ges. **84**, 526 (1951).

<sup>7</sup> *J. Tafel und C. Enoch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **23**, 103 (1890).

<sup>8</sup> *A. Bühner*, Ann. Chem. **333**, 289 (1904).

<sup>9</sup> *L. Knorr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3507 (1904).

<sup>10</sup> *A. W. Titherley* J. Chem. Soc. London **71**, 466 (1897).

schieden wegen der Bildung von Alkaliverbindungen von vornherein aus) erwiesen sich nur die aromatischen Kohlenwasserstoffe Benzol, Toluol und Xylol als brauchbar. Diese haben auch den Vorteil, daß bei der Verwendung von Dimethylaminoäthylchlorid die zur Bildung von Piperaziniumsalzen führende Nebenreaktion verlangsamt wird, da Quaternisierungen in unpolaren Lösungsmitteln langsamer verlaufen als in polaren.

Tabelle 1.

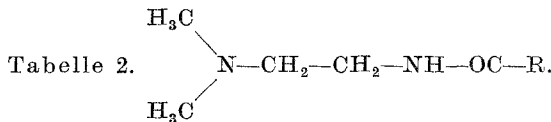
Lösungsmittel	Einwaage g	ml n/10 AgNO <sub>3</sub> je g
	Acetamid-Natrium	Acetamid-Natrium
Toluol.....	0,86	2,5
Xylol.....	0,990	2,28
Benzol.....	0,774	1,9
Benzin (90 bis 120°).....	0,733	0,2
„ (40 bis 60°).....	0,874	0,00
Äther.....	0,894	0,00
Dioxan.....	0,793	0,00
Dimethyltetrahydrofuran.....	0,810	0,30

Für alle folgenden Umsetzungen wurde daher Benzol als Lösungsmittel verwendet.

Die Arbeitsvorschrift, deren genaue Einhaltung für die Reproduzierbarkeit der Versuche entscheidend ist, ist am Beispiel des N-β-Dimethylamino-äthyl-acetamids im experimentellen Teil gegeben.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die durch Alkylierung dargestellten β-Dimethylaminoäthyl-carbonsäureamide sowie deren Ausbeuten, Siedepunkte und Schmelzpunkte der Pikrate.

N-β-Dimethylamino-äthyl-formamid konnte auf diesem Wege nicht dargestellt werden.



R	Ausbeute % d. Th.	Sdp.	Schmp. d. Pikrates
H	0	—	—
CH <sub>3</sub>	23	114—119° (10 Torr)	115°
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	37,2	122—124° (10—11 Torr)	116°
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	23,7	126—132° (12 Torr)	90—91°
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	21,1	133—135° (10 Torr)	87°

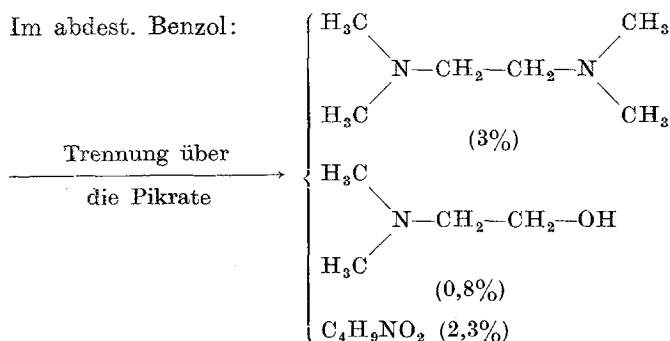
Aus der Tabelle 2 geht hervor, daß die Ausbeuten der Diäthylaminoäthyl-carbonsäureamide recht unbefriedigend sind und in keinem Falle zirka 37% d. Th. überschreiten. Um einen Einblick in die Natur der Nebenreaktionen zu gewinnen, wurde in einem Einzelfall, und zwar bei der Umsetzung von Acetamid-Natrium mit Dimethylaminoäthylchlorid, eine genaue Aufarbeitung aller Nebenprodukte durchgeführt. Die im Versuchsteil beschriebene Arbeitsweise beruht auf einer Zerlegung des rohen Basengemisches durch fraktionierte Destillation in vier Fraktionen mit anschließender Bildung und fraktionierter Kristallisation der Pikrate. Lediglich ein bei 30 bis 50° und 10 Torr siedender Anteil gab kein kristallisiertes Pikrat und wurde daher über die Jodmethylate getrennt und identifiziert.

Schema I gibt einen Überblick über die erhaltenen Reaktionsprodukte.

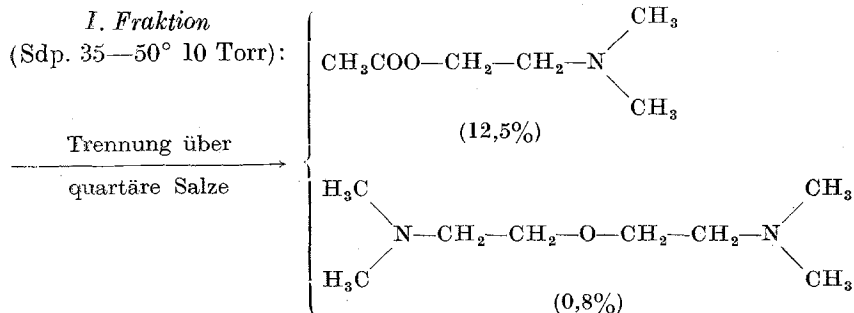
Die Identifizierung der im Schema I angeführten Reaktionsprodukte erfolgte durch die Analyse ihrer kristallisierten Derivate (Pikrate und Jodalkylate) und durch Mischschmp. mit Vergleichssubstanzen, die nach bekannten Wegen hergestellt wurden. Jedoch konnte die Struktur der

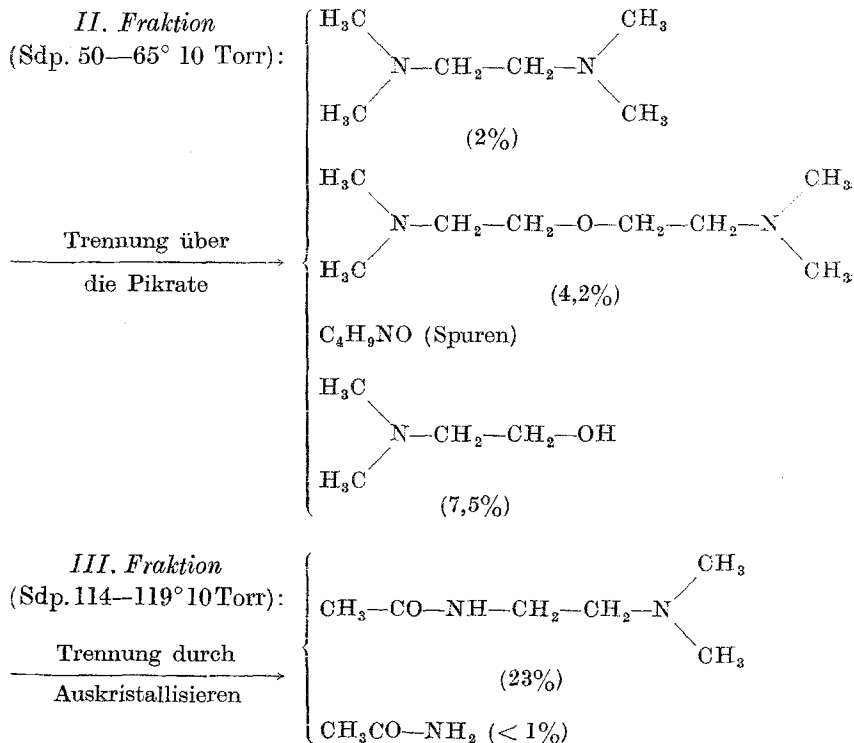
Schema I: (Reaktion von Acetamid-Natrium mit Dimethylaminoäthylchlorid.)

Im abdest. Benzol:



Benzolrückstand:

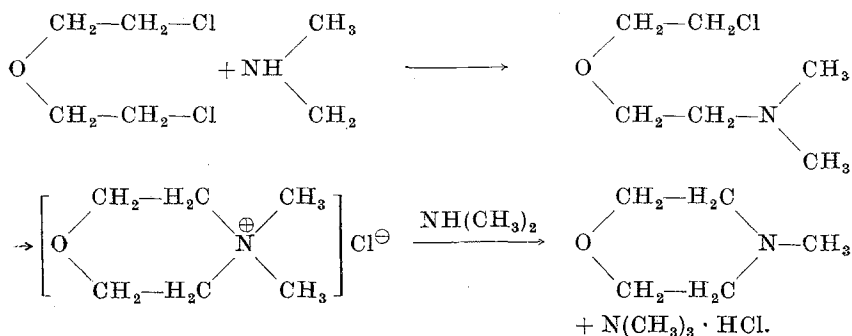




Basen  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$  (Pikrat Schmp. 146°) und  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$  (Pikrat Schmp. 131°) noch nicht geklärt werden. Bei der Synthese des Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äthers, dessen Pikrat wir in den aus der 1. Fraktion erhaltenen Kristallen vom Schmp. 143,5° vermuteten, aus  $\beta, \beta'$ -Dichlordiäthyläther und Dimethylamin wurden zwei verschieden hoch siedende Basen abgetrennt. Die höher siedende (Sdp.<sub>760</sub> 164 bis 168°) war in einer Ausbeute von 7% d. Th. entstanden. Sie lieferte ein Pikrat vom Schmp. 143,5°, das sich mit dem aus der Säureamidalkylierung stammenden Pikrat als identisch erwies und nach Analyse und Bildungsweise unzweifelhaft das Pikrat des Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äthers war.

Die bei 114 bis 115° siedende Fraktion erwies sich als N-Methylmorpholin, welches bei dieser Reaktion als Hauptprodukt (40% d. Th.) entstanden war. Die Bildung von N-Methylmorpholin läßt sich nur durch Ringbildung über eine quartäre Zwischenstufe erklären und stellt ein weiteres Beispiel der kürzlich von Hromatka und Kraupp<sup>11</sup> beschriebenen Ringschlußreaktion durch Braunsche Umalkylierung dar. Der Reaktionsverlauf wird durch folgende Formeln wiedergegeben:

<sup>11</sup> O. Hromatka und O. Kraupp, Mh. Chem. 82, 880 (1951).

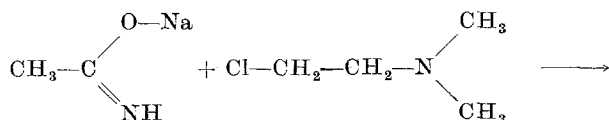


Das Auftreten von Tetramethyl-äthylendiamin und Dimethylamino-äthanol unter den Reaktionsprodukten der Umsetzung von Acetamid-Natrium mit Dimethylaminoäthylchlorid beweist, daß die erwartete Quaternisierungsreaktion von zwei Molekülen letzterer Verbindung zum quartären Zwischenprodukt IV tatsächlich zu einem gewissen Maße stattfindet.

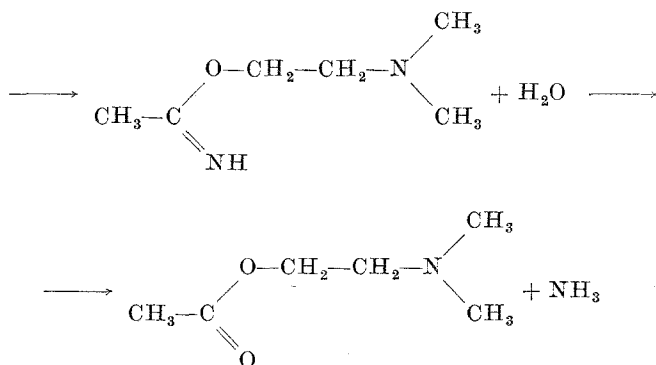
Der *Hofmannsche* Abbau von IV ist erst kürzlich von *Hromatka* und *Skopalik*<sup>12</sup> erneut untersucht worden und lieferte — abgesehen von dem neu als Reaktionsprodukt aufgefundenen Acetaldehyd — Tetramethyläthylendiamin und Dimethylaminoäthanol. Voraussetzung für das Eintreten des *Hofmannschen* Basenabbaues ist die Gegenwart von OH-Ionen. Ein Überschuß an NaOH war aber sicher im Acetamid-Natrium vorhanden, das aus Acetamid mit überschüssigem Natriumamid hergestellt worden war, wobei das verwendete Natriumamid bei der analytischen Hydrolyse nur 65% NH<sub>3</sub> ergeben hatte. Ist also durch den *Hofmannschen* Abbau einmal Dimethylaminoäthanol entstanden, so kann dieses in Gegenwart von Acetamid-Natrium oder Natriumamid mit Dimethylaminoäthylchlorid im Sinne einer *Williams-Reaktion* weiter reagieren und den Bis-[β-dimethylamino-äthyl]-äther (siehe oben) liefern.

Für die Entstehung des Dimethylaminoäthanol-acetats kommen zwei Wege in Betracht:

1. Es kann der Ester durch Verseifung eines gebildeten, mit dem Säureamid isomeren Imino-äthers entstanden sein. Das zur Verseifung des Imino-äthers benötigte Wasser entsteht beim *Hofmannschen* Abbau des quartären Piperazinderivates IV im Sinne folgender Reaktionen:



<sup>12</sup> O. *Hromatka* und C. *Skopalik*, Mh. Chem. 83, 38 (1952).



2. Dimethylamino-äthanol-acetat könnte auch durch Alkohololyse des Acetamid-Natriums mit Dimethylamino-äthanol entstehen.

Es kann nicht entschieden werden, nach welcher der beiden möglichen Reaktionen der Ester tatsächlich gebildet wurde.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß auch das von uns eingehend untersuchte Beispiel der Umsetzung von Natriumsalzen der Säureamide mit Dimethylaminoäthylchlorid wiederum zeigt, daß die Alkylierung von Säureamiden keine glatt verlaufende Reaktion ist. Es ist daher verständlich, daß sie bisher in der chemischen Literatur nur eine spärliche Behandlung gefunden hat. Es ist also günstiger, für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II den Weg B (siehe oben) heranzuziehen, obgleich unsymmetrisch substituiertes Dialkyl-äthylendiamin schwerer zugänglich ist als  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchlorid.

Das für die vorliegenden Versuche verwendete N,N-Dimethyl-äthylendiamin wurde aus Chloräthylamin und überschüssigem Dimethylamin durch Erhitzen im Autoklaven hergestellt.

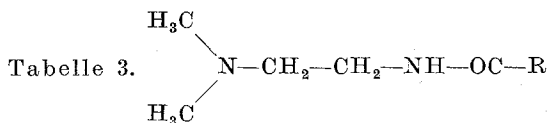
Zur Acylierung mußten Säureanhydride verwendet werden, denn Säurechloride reagieren nach *Wedekind*<sup>13</sup> mit aliphatischen tertiären Aminen unter intermediärer Bildung von Ketenen z. B. zu Pyrononderivaten. Zur Acylierung wurde das Säureanhydrid mit dem asymmetrischen Amin in Benzollösung erhitzt, das überschüssige Anhydrid durch Behandlung mit Pottasche zerstört und das Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert. Die Identifizierung der entstandenen Säureamide erfolgte durch Reindarstellung und Analyse der Pikrate. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über Ausbeuten, Siedepunkte und Schmelzpunkte der Pikrate der auf dem Weg B erhaltenen N- $\beta$ -Dimethylamino-äthylamide.

Die Jodmethylate der substituierten Säureamide ließen sich leicht und in nahezu quantitativer Ausbeute durch Erhitzen der tertiären Basen mit Jodmethyl in trockenem Aceton erhalten. Demgegenüber bereitete

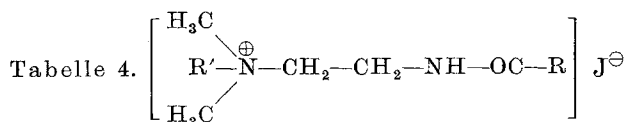
<sup>13</sup> *E. Wedekind, Ann. Chem.* **378**, 261 (1911).



die Reindarstellung der Jodäthylate erhebliche Schwierigkeiten. Es gelang lediglich bei den ersten beiden Gliedern der homologen Reihe kristallisierte Jodäthylate zu erhalten, während die Homologen aus Aceton ölig ausfielen und trotz großer Bemühungen nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnten. Tabelle 4 enthält die Ausbeuten und Schmelzpunkte der dargestellten quartären Salze.



R	Ausbeute % d. Th.	Sdp.	Schmp. d. Pikrates
H	47,6	130—132° (19 Torr)	93° <sup>14</sup>
CH <sub>3</sub>	64,6	117—118° (11 Torr)	115°
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	124—125° (11 Torr)	117,5°
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	49,6	135—136° (13 Torr)	91°
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	44	141—141,5° (12 Torr)	88°



R	R'			
	CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
	Ausbeute % d. Th.	Schmp. °	Ausbeute % d. Th.	Schmp. °
H	89	215—217	89,3	101
CH <sub>3</sub>	81	137—138	82,5	95—97
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82,5	101—102	—	—
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	90	83—84	—	—
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	91	123—124	—	—

Über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

<sup>14</sup> Diese Verbindung ist bereits von *Hromatka* und *Skopalik*<sup>12</sup> dargestellt worden.

### Experimenteller Teil.

A. Darstellung von N-substituierten Säureamiden durch Kondensation von  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid mit den Natriumsalzen aliphatischer Monocarbonsäureamide.

#### 1. N- $\beta$ -Dimethylamino-äthylacetamid.

24,3 g (0,3 Mole) sorgfältig getrocknetes Acetamid-Natrium wurden in einem 250-ml-Sulfierkolben mit 80 ml absol. Benzol unter Rühren und Rückflußkühlung bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt. Sobald das Na-Acetamid genügend fein suspendiert war und die Mischung eine gallertartige Beschaffenheit angenommen hatte (etwa 1 Std.), wurden 32,1 g (0,3 Mole)  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid in 60 ml absol. Benzol aus einem Tropftrichter innerhalb von 3 Stdn. unter stetigem Rühren zugefügt. Zur Darstellung des freien  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorids wurde das Hydrochlorid der Base im Scheidetrichter unter Eiskühlung mit überschüssiger konz. KOH versetzt und die Base 3mal mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolauszüge wurden über wasserfreiem  $K_2CO_3$  getrocknet.

Nach dem Ende des Zutropfens wurde die Reaktionsmischung je nach dem Fortgang der Reaktion für weitere 10 bis 20 Stdn. unter kräftigem Rühren im Sieden gehalten. Zur Kontrolle des Fortganges der Reaktion wurden der Suspension von Zeit zu Zeit abgemessene Proben entnommen, filtriert, der Niederschlag mit Benzol gewaschen und der Alkali- sowie der Chloridgehalt desselben maßanalytisch bestimmt. Wenn keine weitere Zunahme des Chloridgehaltes bzw. Abnahme des Alkaligehaltes in zwei aufeinanderfolgenden Proben mehr feststellbar war, wurde die Reaktion als beendet angesehen. Mit dem Fortschreiten der Alkylierung wurde die Suspension zusehends instabiler und nach deren Beendigung war nach Abstellen der Rührung stets ein Absetzen des Niederschlages innerhalb weniger Minuten zu beobachten.

Nun wurde vom Niederschlag abgesaugt, mit 30 ml heißem Benzol nachgewaschen und das Filtrat fraktioniert destilliert.

Zunächst wurde bei normalem Druck das Benzol abdestilliert und die darin enthaltenen Basen mit benzolischer Pikrinsäurelösung vollständig gefällt und getrennt untersucht (Pikrat des Vorlaufes). Bei 10 Torr destillierten zwischen 35 und 50° 5,2 g eines farblosen Öles. Da Vorversuche ergeben hatten, daß es nicht möglich war, ein kristallisiertes Pikrat herzustellen, wurde die Fraktion I zur Auftrennung und Identifizierung durch Behandlung mit Jodmethyl bzw. Jodäthyl in quartäre Salze übergeführt (quartäre Salze der Fraktion I). Nach kurzem Absinken der Temperatur wurde eine zwischen 50 und 65° siedende Fraktion, 7,1 g, abgetrennt. Nach Fällung mit 200 ml heißgesättigter alkohol. Pikrinsäurelösung gelang es, aus dieser Fraktion mehrere kristallisierte Pikrate zu isolieren (Pikrate der Fraktion II). Nach einer geringen Zwischenfraktion ging die Hauptfraktion bei 10 Torr zwischen 114 und 119° über. Ausbeute 9,0 g (23% d. Th., berechnet als N- $\beta$ -Dimethylamino-äthylacetamid). Zur Identifizierung wurde ein kleiner Teil dieser Fraktion mit einem geringen Überschuß benzolischer Pikrinsäurelösung gefällt (Pikrat der Fraktion III). Die Hauptmenge der öligen Basenfraktion lieferte nach längerem Stehen eine geringe Menge von Kristallen, die auf Ton abgepreßt und aus Aceton umkristallisiert, mittels Mischschmp. als Acetamid identifiziert wurden.

*Pikrate des Vorlaufes:* Die nach der Fällung erhaltenen Pikrate (9,8 g klebrige Kristallmasse) wurden mit 350 ml verg. Alkohol am Rückfluß

ausgekocht. Der in Alkohol unlösliche Rückstand (2,77 g) wurden bis zum konst. Zersp. aus Wasser 3mal umkristallisiert. Die reinen Kristalle (gelbe Rhomboeder) zeigten nach *Kofler* ab 230° nadelförmige Sublimationskristalle, die bei 283° u. Zers. schmolzen. Das gleiche Verhalten wies auch das Pikrat des Tetramethyl-äthylendiamins auf. Der Mischschmp. beider Pikrate zeigt keine Veränderungen gegenüber dem Zersp. der Reinsubstanzen. Aus der auf 200 ml eingeeengten alkohol. Mutterlauge kristallisierten nach tagelangem Stehen 2,3 g gelber Rhomboeder. Aus absol. Methylalkohol Schmp. 131°. Zur Analyse bei 0,01 Torr und 78° getrocknet.

$C_4H_9NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 36,15, H 3,63, N 16,86.  
Gef. C 36,07, 36,05, H 3,50, 3,60, N 16,74, 16,59.

Aus der alkohol. Mutterlauge des Pikrates von  $C_4H_9NO_2$  kristallisierten bei längerem Stehen 0,78 g große, braune Kristalle, die aus Aceton-Äther umkristallisiert, bei 96° schmolzen. Mischschmp. mit dem Pikrat des  $\beta$ -Dimethylamino-äthanol gab keine Depression.

#### Quartäre Produkte der Fraktion I.

1. *Quaternisierung mit Jodmethyl*: 2 g der Fraktion I wurden in 40 ml Aceton gelöst und mit 1,1 ml Jodmethyl versetzt. Unter spontaner Erwärmung der Lösung schieden sich sofort farblose Kristalle ab. Noch  $\frac{1}{2}$  Std. am Rückfluß erwärmt, dann Abkühlen auf Eis; 3,91 g Jodmethylat. Bis zum konstanten Schmp. 165 bis 166° aus absol. Methanol 3mal umkristallisiert. Zur Analyse bei 78° und 1 Torr getrocknet.

$C_7H_{16}NO_2J$ . Ber. C 31,30, H 5,81, N 5,13.  
Gef. C 31,13, 31,02, H 5,96, 5,92, N 4,83, 5,12.

2. *Quaternisierung mit Jodäthyl*: 2 g der Fraktion I wurden in 40 ml Aceton gelöst, mit 1,3 ml Jodäthyl versetzt und  $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen schied sich neben einem Öl ein weißer, kristalliner Niederschlag ab. Während sich das Öl in Aceton in der Hitze leicht löste, war der kristalline Niederschlag unlöslich und wurde aus absol. Alkohol 2mal umkristallisiert. Zersp. 277 bis 278°. Ausbeute 0,21 g. Zur Analyse wurde bei 78° und 1 Torr getrocknet.

$C_{12}H_{20}ON_2J_2$ . Ber. C 30,52, H 6,38, N 5,93, J 53,76.  
Gef. C 30,23, 30,29, H 6,05, 6,20, N 5,80, J 54,17.

Nach den Analysen war die Substanz das Dijodäthylat des Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äthers.

Das in Aceton in der Hitze leicht lösliche Öl erstarrte nach längerem Stehen auf Eis kristallin. 1,88 g, Schmp. 74°. Nach 3maligem Umkristallisieren aus wenig Aceton 0,5 g farblose Kristalle vom Schmp. 82°. Das Salz wurde bei 35° und 1 Torr getrocknet.

$C_8H_{18}NO_2J$ . Ber. C 33,92, H 6,28, N 4,87, J 43,89  
Gef. C 33,67, 33,65, H 6,43, 6,30, N 4,80, 4,59, J 43,89, 44,18.

Der Mischschmp. mit dem Jodäthylat des Essigsäure- $\beta$ -(dimethylamino-äthyl)-esters zeigte keine Depression.

*Pikrate der Fraktion II*: Die aus der alkohol. Lösung ausfallenden Pikrate wurden aus 200 ml absol. Alkohol umkristallisiert. Hierbei blieb ein unlöslicher Rückstand von 1,8 g zurück, der 2mal aus je 500 ml Wasser umkristallisiert wurde. Die erhaltenen Kristalle, gelbe Rhomboeder, sublimierten

ab 225 bis 230° (*Kofler*). Das kristallisierte Sublimat schmolz bei 282 bis 283°. Mischschmp. mit dem Pikrat des Tetramethyl-äthylendiamins blieb unverändert. Die in heißem Alkohol löslichen Pikrate kristallisierten beim Abkühlen der Mutterlauge in kettenförmig angeordneten, länglichen Rhomben aus. 3,9 g, Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol 143,5° (Pikrat 2 der Fraktion I). Die Analysensubstanz wurde bei 58° und 10 Torr getrocknet.

$C_8H_{20}N_2O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 38,83, H 4,23, N 18,12.  
Gef. C 39,09, 39,02, H 4,25, 4,06, N 17,82, 17,63.

Sämtliche alkohol. Mutterlaugen wurden vereinigt und am Wasserbad auf 50 ml eingengt. Beim Abkühlen fiel ein mit einzelnen Kristallnadeln durchsetztes gelbes Öl aus. Durch vorsichtiges Erwärmen wurde das Öl gelöst und die Kristalle abgetrennt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton derbe gelbe Nadeln (0,03 g) vom Schmp. 145 bis 146° (im Röhrchen). Zwischen 94 und 100° Umwandlung in eine andere Modifikation vom Schmp. 146° (*Kofler*). Zur Analyse wurde bei 58° und 12 bis 15 Torr getrocknet.

$C_4H_9NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 38,00, H 3,80, N 17,68.  
Gef. C 38,45, H 3,84, N 17,90.

Schließlich wurde die alkohol. Mutterlauge zur Trockene gebracht. Der ölige Rückstand erstarrte bei längerem Stehen im Eisschrank kristallin und wurde mehrmals aus Aceton unter tropfenweisem Zusatz von Äther bis zum konstantem Schmp. 96° umkristallisiert. Zur Analyse wurde bei 58° und 12 bis 15 Torr getrocknet.

$C_4H_{11}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 37,73, H 4,43.  
Gef. C 37,96, 37,97, H 4,27, 4,52.

Mischschmp. mit dem Pikrat des Dimethylamino-äthanol erwies die Identität beider Substanzen. Ausbeute an schmelzpunktreinem Pikrat 7,24 g (7,5% d. Th.).

*Pikrat der Fraktion III*: Das aus Benzol ölig ausfallende Pikrat kristallisierte bei — 5°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol kleine verfilzte Nadeln, die nach vorherigem Sintern bei 115° schmolzen. Nach der Analyse war die Verbindung das Pikrat des gesuchten N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamids.

$C_6H_{14}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 40,11, H 4,77.  
Gef. C 40,63, 40,38, H 4,85, 4,92.

## 2. Synthese des Bis-[ $\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äthers aus $\beta, \beta'$ -Dichlordiäthyläther und Dimethylamin.

13 g  $\beta, \beta'$ -Dichlordiäthyläther, 20 g Dimethylamin und 8 ml absol. Benzol wurden im Bombenrohr 1 Std. auf 60° und weitere 15 Stdn. auf 140° erhitzt. Bombeninhalte in Salzsäure aufgenommen, vom Benzol getrennt und nach Zusatz von überschüssiger NaOH 7mal mit Äther extrahiert. Getrocknete Ätherlösung eindampfen, Rückstand destillieren.

- I. Vorlauf Sdp.<sub>760</sub>: 80 bis 104°, 2,75 g.
- II. Fraktion Sdp.<sub>760</sub>: 114 bis 115°, 3,60 g.
- III. Fraktion Sdp.<sub>760</sub>: 164 bis 168°, 1,00 g.

Fraktion II war nahezu reines N-Methyl-morpholin (Sdp. 114°). Ausbeute 40% d. Th. Als Pikrat vom Schmp. 227° identifiziert. Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 100° und 12 Torr getrocknet.

$C_5H_{11}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 40,00, H 4,26, N 16,95.  
Gef. C 39,97, 40,19, H 4,16, 4,16, N 17,07, 17,12.

Mischschmp. mit Methylmorpholin-pikrat gab keine Depression. Fraktion III wurde in Methanol gelöst und mit alkohol. Pikrinsäure gefällt. Das Pikrat wurde 2mal aus Alkohol umkristallisiert: Nadeln vom Schmp. 143°. Ausbeute 2 g. Zur Analyse wurde bei 58° und 12 Torr getrocknet.

$C_8H_{20}N_2O \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$  Ber. C 38,83, H 4,23, N 18,12.  
Gef. C 39,09, 39,02, H 4,25, 4,06, N 17,82, 17,92.

Demnach war Fraktion III Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äther. Ausbeute 7% d. Th.

### 3. N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamid.

Arbeitsweise analog Reaktion 1.

Ansatz: 6,7 g (0,1 Mol) Formamid-Na, 0,1 Mol  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid. Reaktionszeit: 48 Stdn.

Bei der Fraktionierung wurden lediglich 2 niedrigsiedende Fraktionen isoliert (Sdp.<sub>760</sub> 80 bis 110° und Sdp.<sub>760</sub> 118 bis 125°). Das gesuchte  $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamid entstand nicht.

### 4. N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-propionamid.

Ansatz: 25,6 g Propionamid-Na, 29,2 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid. Reaktionszeit: 40 Stdn.

1. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 71 bis 73°), 5,0 g (16,1% d. Th. Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äther). Identifizierung als Pikrat (Schmp. 143,5°).

2. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 122 bis 124°), 14,4 g (37,2% d. Th., berechnet auf N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-propionsäureamid). Identifizierung als Pikrat, Kristalle vom Schmp. 116° aus Aceton-Äther. Die Analysensubstanz wurde bei 78° und 10 Torr getrocknet.

$C_7H_{16}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 41,82, H 5,13, N 18,76.  
Gef. C 41,97, 41,98, H 5,10, 5,16, N 18,65.

Mischschmp. mit dem Pikrat des N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-propionsäureamids, dargestellt durch Acylierung des asymm. Dimethyläthylendiamins mit Propionsäureanhydrid zeigt keine Depression.

### 5. N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-butyramid.

Ansatz: 10,9 g (0,1 Mole) Butyramid-Na, 10,8 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid. Reaktionszeit: 30 Stdn.

1. Fraktion: (Sdp.<sub>15-16</sub> bis 78°) 5,8 g Nebenprodukte.

2. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 98 bis 120°) 1,7 g Butyramid, aus Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 115 bis 116°.

3. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 126 bis 132°), 3,75 g (23,7% d. Th., berechnet auf N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-butyramid). Identifizierung als Pikrat, Schmp. 90 bis 91° aus Aceton-Äther. Mischschmp. mit dem Pikrat des N- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-butyramids, dargestellt durch Acylierung des asymm. Dimethyläthylendiamins mit Buttersäureanhydrid bewies die Identität beider Substanzen.

6. *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-isovaleramid.

Ansatz: 12,3 g (0,1 Mol) Isovaleramid-Na, 10,8 g *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid. Reaktionszeit: 10 Stdn.

1. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 73 bis 75°) 3,31 g (41,4% d. Th. Bis- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-äther). Identifizierung als Pikrat vom Schmp. 143,5°.

2. Fraktion: (Sdp.<sub>11-12</sub> 125 bis 128°) 1,0 g (9,9% d. Th. Isovaleramid), Schmp. 135° aus Benzol.

3. Fraktion: (Sdp.<sub>9-10</sub> 133 bis 135°) 3,64 g (21,1% d. Th., berechnet auf *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-isovaleramid). Identifizierung als Pikrat. Schmp. 87° aus Aceton-Äther. Mischschmp. mit dem Pikrat des *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-isovaleramids erwies die Identität beider Verbindungen.

7. *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin.

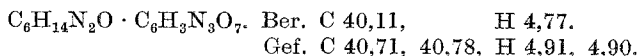
23,2 g (0,2 Mole) gepulvertes, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknetes  $\beta$ -Chlor-äthylamin-hydrochlorid, 30 ml Methanol und 22,5 g (0,5 Mole) Dimethylamin wurden in einem Jenaer Glasautoklaven 5 Stdn. im Wasserbad auf 70° erhitzt. Die entstandene braune Lösung wurde eingedampft, der ölige Rückstand mit KOH versetzt und mit Äther im Extraktionsapparat erschöpfend 15 Stdn. extrahiert. Nach Trocknung des Ätherextraktes mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde eingedampft und der Rückstand fraktioniert, wobei das *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin bei 105 bis 108° überging. Ausbeute 9,7 g (55,1% d. Th.).

B. Darstellung der *N*-substituierten Säureamide durch Acylierung von *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin mit Säureanhydriden.

8. *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamid aus Essigsäureanhydrid und *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin.

4,4 g (0,05 Mole) *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin wurden in 15 ml absol. Benzol mit 6,0 g Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Reaktion unter spontaner Erwärmung einsetzte. Nach 12 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch zur Zerstörung des überschüssigen Essigsäureanhydrids mit gesätt. Pottaschelösung geschüttelt, die Benzolschicht im Scheidetrichter abgetrennt und die Pottaschelösung noch 3mal mit je 10 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolextrakte wurden vereinigt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Bei der fraktionierten Destillation des öligen Rückstandes destillierte das gesuchte Produkt bei 117 bis 118° und 10 bis 11 Torr. Farbloses Öl, 4,2 g (65% d. Th.).

*Pikrat*: 0,8 g *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamid wurden in 2 ml Aceton gelöst und in der Siedehitze mit einer heißen Lösung von 1,5 g Pikrinsäure in 10 ml Aceton versetzt. Da zunächst keine Fällung eintrat, wurde tropfenweise warmer Äther bis zur Trübung zugesetzt und langsam abkühlen gelassen. Das anfangs ölige Pikrat erstarrte bald kristallin. 1,8 g (85% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äther-Aceton und absol. Alkohol feine gelbe Nadeln, Schmp. 115° nach vorherigem Sintern. Der Mischschmp. mit dem Pikrat des durch Alkylierung von Acetamid dargestellten *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamids (siehe oben) erwies die Identität der beiden Verbindungen. Zur Analyse wurde bei Zimmertemp. und 0,1 Torr getrocknet.

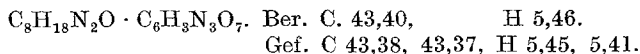


9. *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-propionamid aus Propionsäureanhydrid und *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin.

Arbeitsweise analog Reaktion 8. Ansatz: 4,4 g (0,05 Mole) asymm. Dimethyläthylendiamin, 10 g Propionsäureanhydrid. Sdp.<sub>12</sub> 124 bis 125°, farbloses Öl, 3,6 g (50% d. Th.). Pikrat, Schmp. 117,5° aus Aceton-Äther. Der Mischschmp. mit dem Pikrat des durch Alkylierung von Propionamid dargestellten *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-propionamids (siehe oben) gab keine Depression.

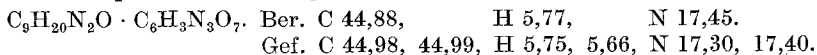
10. *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-butynamid aus Buttersäureanhydrid und *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin.

Ansatz: 4,4 g (0,05 Mole) asymm. Dimethyl-äthylendiamin, 11 g Buttersäureanhydrid. Sdp.<sub>12-13</sub> 135 bis 136°. Farbloses Öl. 3,92 g (49,6% d. Th.). Pikrat aus Aceton-Äther gelbe Kristalle, Schmp. 91° (Kofler). Zur Analyse wurde bei 35° und 0,1 Torr getrocknet.



11. *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-isovaleramid aus Isovaleriansäureanhydrid und *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin.

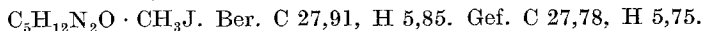
Ansatz: 4,4 g (0,05 Mole) asymm. Dimethyläthylendiamin, 12,25 g Isovaleriansäureanhydrid. Sdp.<sub>11-12</sub> 141 bis 141,5°, 3,77 g (44% d. Th.). Pikrat aus Aceton-Äther, Schmp. 88° (Kofler). Zur Analyse wurde bei Zimmertemp. und 0,1 Torr getrocknet.



C. Jodalkylate der *N*-substituierten Säureamide.

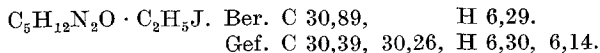
12. Jodmethylat des *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamids.

1,16 g (0,01 Mol) *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamid wurden in 50 ml absol. Aceton mit 1,0 ml Methyljodid versetzt. Sofort fiel ein weißer Niederschlag des quartären Salzes aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückflußkühlung 30 Min. am Wasserbad gekocht. Nach Abkühlung farblose Kristalle, 2,3 g (89% d. Th.), Schmp. 215 bis 217°. Die Analysensubstanz wurde bei 78° und 10 Torr getrocknet.



13. Jodäthylat des *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamids.

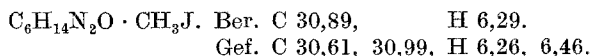
Arbeitsweise analog Reaktion 12. Ansatz: 0,8 g *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-formamid, 1 ml Äthyljodid, Reaktionszeit: 30 Min. bei Siedehitze. Farblose Kristalle. 1,67 g (89,3% d. Th.), Schmp. 101°. Umkristallisiert aus Aceton. Zur Analyse wurde bei 78° und 12 bis 15 Torr getrocknet.



14. Jodmethylat des *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamids.

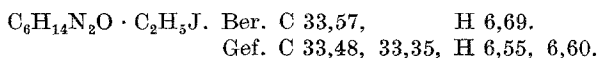
Ansatz: 2,6 g (0,02 Mole) *N*- $\beta$ -Dimethylamino-äthyl-acetamid, 1,5 ml Jodmethyl. Reaktionszeit: 30 Min. bei Siedehitze. Farblose Kristallbüschel,

4,4 g (80,8% d. Th.). Schmp. im zugeschmolzenen Röhrchen 137 bis 138°. Umkristallisiert aus Aceton. Zur Analyse bei 58° und 1 Torr getrocknet.



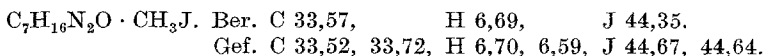
15. *Jodäthylat des N-β-Dimethylamino-äthyl-acetamids.*

Ansatz: 2,6 g (0,02 Mole) N-β-Dimethylamino-äthyl-acetamid, 2 ml Jod-äthyl. Reaktionszeit: 2 Stdn. bei Siedehitze. Farbloses Öl, geht beim Abkühlen wieder in Lösung. Durch Übersichten mit absol. Äther 4,72 g Kristalle (82,3% d. Th.). Schmp. der gut getrockneten Substanz 95 bis 97° im zugeschmolzenen Röhrchen. Zur Analyse wurde bei 78° und 12 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



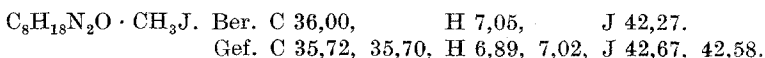
16. *Jodmethylat des N-β-Dimethylamino-äthyl-propionamids.*

Ansatz: 1,0 g N-β-Dimethylamino-äthyl-propionamid, 1,0 g Methyljodid. Lösungsmittel: Absol. Äther. Reaktionszeit: 2 Stdn. bei Siedehitze. Ölige Fällung erstarrt im Eisschrank. 1,65 g (82,5% d. Th.) aus absol. Alkohol, Schmp. 101 bis 102°. Die Analysensubstanz wurde bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.



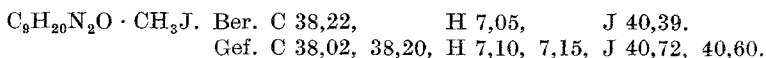
17. *Jodmethylat des N-β-Dimethylamino-äthyl-butynamids.*

Ansatz: 1,58 g (0,01 Mol) N-β-Dimethylamino-äthyl-butynamid, 0,7 ml Methyljodid. Lösungsmittel: Absol. Äther. Reaktionszeit: 1 Std. Kristalline Fällung, 2,7 g (90% d. Th.). Schmp. 83 bis 84° (*Kofler*). Zur Analyse bei 58° und 1 Torr getrocknet.



18. *Jodmethylat des N-β-Dimethylamino-äthyl-isovaleramids.*

Ansatz: 1,5 g N-β-Dimethylamino-äthyl-isovaleramid, 0,7 ml Methyljodid, Lösungsmittel: Absol. Äther, Reaktionszeit: 24 Stdn. (Zimmertemp.). 2,5 g (91,2% d. Th.). Aus absol. Alkohol farblose Plättchen vom Schmp. 123 bis 124°. Zur Analyse bei 58° und 0,1 Torr getrocknet.



Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *H. Wagner* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.