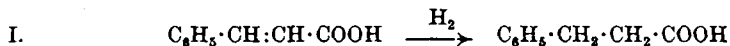


Spaltung quartärer Ammoniumverbindungen durch Hydrierung.
(XI. Mitteilung¹⁾ über Kohlenstoffdoppel- und Kohlenstoff-Stickstoffbindung)

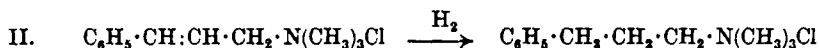
von Hermann Emde²⁾.

(15. IX. 32.)

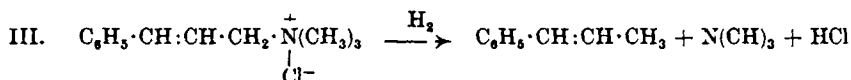
Hydrierung von Zimtsäure zu Hydrozimtsäure nach I dient seit langem als Übungsbeispiel³⁾ für Addition von Wasserstoff an eine aliphatische Kohlenstoffdoppelbindung:



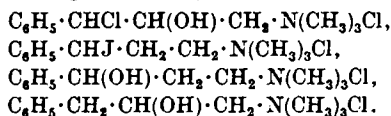
Versucht man analog Cinnamyl-trimethyl-ammonium-chlorid⁴⁾ gemäss II zu Phenopropyl-trimethyl-ammoniumchlorid zu hydrieren:



und zwar in alkalischem oder neutralem wässerigen Medium mit Natriumamalgam, so bleibt die Äthylenbindung unverändert. Aber statt ihrer löst sich eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, der Cinnamylrest spaltet sich als Phenylpropylen ab (III):



Diese Spaltung in tertiäres Amin und stickstoffreies Spaltstück bleibt aus, wenn die Äthylenbindung fehlt, also z. B. bei folgenden Additionsprodukten⁵⁾ des Cinnamyl-trimethyl-ammoniumchlorids mit unterchloriger Säure, Jodwasserstoff oder Wasser:



Also bedingt die aliphatische Doppelbindung des Cinnamylrestes seine geringe Haftfestigkeit am Stickstoff; die Kohlenstoff-Stickstoffbindung ist durch den Einfluss jener Äthylenbindung lockerer als gewöhnlich.

¹⁾ X. Mitteilung A. 391, 88 (1912).

²⁾ Vortrag, gehalten auf der Sommersammlung der Schweiz. chem. Gesellschaft anlässlich der Versammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft in Thun am 7. VIII. 1932; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

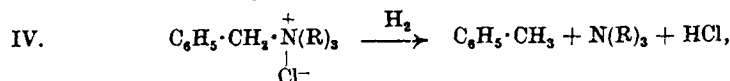
³⁾ Z. B. Gattermann, Praxis des organischen Chemikers., XI. Aufl., 296 (1912).

⁴⁾ Emde, Diss. Marburg 1906, 37; Arch. Pharm. 244, 289 (1906).

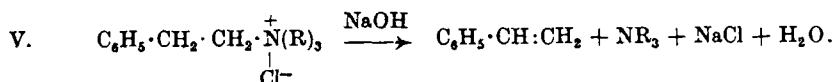
⁵⁾ Emde, Arch. Pharm. 244, 269 (1906); 245, 262 (1907); E. Fourneau, J. Pharm. Chim. 25, 593 (1907).

Ähnlich so wirkt auch die benzoide Doppelbindung lockernd auf eine einfache Kohlenstoff-Stickstoffbindung, wenn der Stickstoff in der Seitenkette die α - oder β -Stellung zum Arylrest hat.

Benzyl-trialkyl-ammonium-verbindungen¹⁾ zerfallen nämlich in wässriger Lösung unter der Wirkung von Natriumamalgam in Toluol und Trialkylamin nach IV:

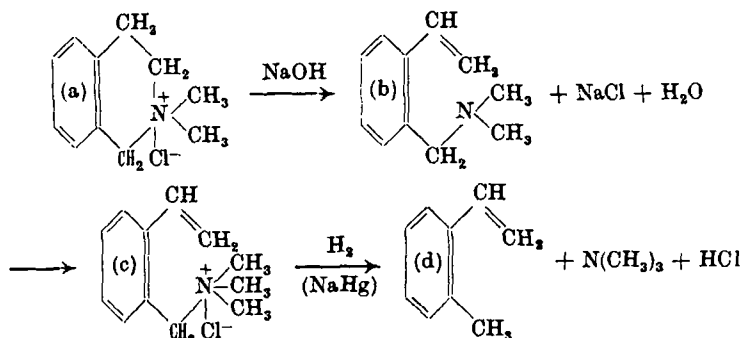


aber Phenäthyl-trialkyl-ammonium-verbindungen²⁾ zerfallen unter analogen Bedingungen nicht in Äthylbenzol, sondern in Styrol, und tertiäres Amin nach V:



Vorgang IV ist eine reduktive Spaltung wie III, aber V ist eine Alkaliwirkung ähnlich dem Zerfall quartärer Ammoniumbasen unter Wasserabspaltung beim bekannten *Hofmann'schen* Abbau nach erschöpfender Methylierung.

Tetrahydro-isochinolinium-chlorid³⁾ (a), zugleich Benzyl- und Phenäthyl-amin-derivat, öffnet unter der Einwirkung von Natriumamalgam den Piperidinring zunächst analog Gleichung V zum (o-Vinyl-benzyl)-dimethylamin (b). Dessen Methochlorid (c) zerfällt bei erneuter Behandlung mit Natriumamalgam analog Gleichung IV in o-Methylstyrol (d) und Trimethylamin:



Diese Reaktionsfolge schält also den Stickstoff des Tetrahydroisochinolins in zweistufigem Abbau heraus und ergibt im o-Methylstyrol (d) ein stickstoffreies Spaltstück, das noch das Kohlenstoffgerüst des Isochinolins enthält. Die erste Stufe des Abbaues, Er-

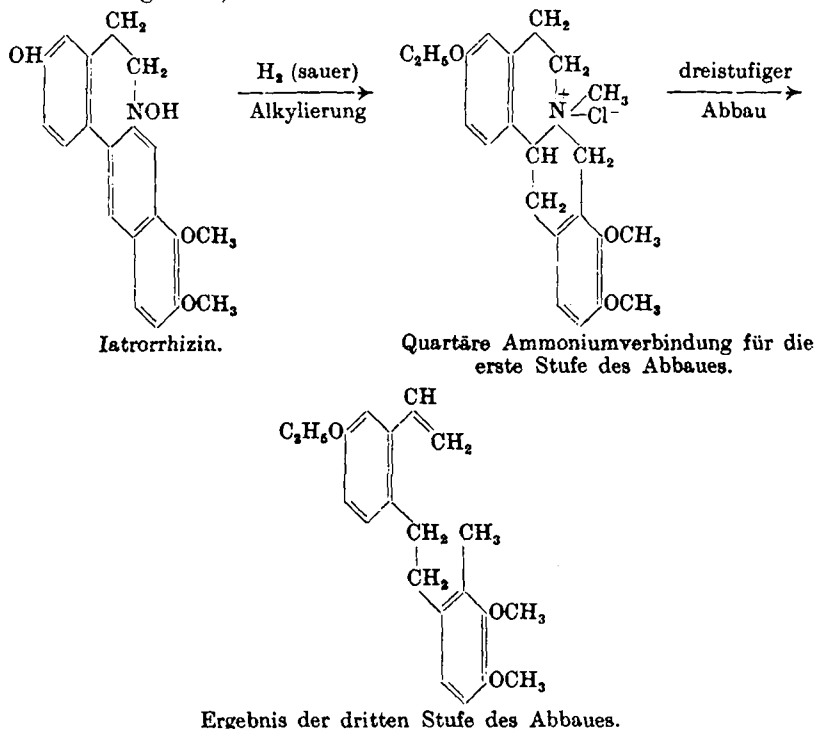
¹⁾ Emde mit E. Runne, M. Franke, H. Schellbach, Arch. Pharm. **247**, 380 (1907); **249**, 111, 118, 354, 371 (1911); B. **42**, 590 (1909).

²⁾ Emde, Dt. Apoth. Ztg. **27**, 18 (1912).

³⁾ Emde, A. **391**, 88 (1912).

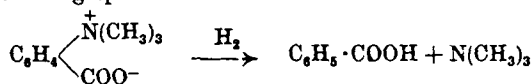
gebnis (b), hat denselben Erfolg wie die entsprechende Stufe des *Hofmann'schen* Abbaues der zu (a) gehörigen quartären Ammoniumbase, aber das Ergebnis (d) ist neuartig und dem *Hofmann'schen* Abbau versagt.

Unter dem von *Faltis*¹⁾ gewählten Namen *Emde-Abbau* ist diese Reaktionsfolge auf zahlreiche Alkaloide angewandt worden; als Beispiel diene der dreistufige Abbau des Iatrorrhizins²⁾, wobei nur das Endergebnis, nicht auch das der Zwischenstufen formuliert sei:



Bei Aniliniumsalzen, z. B. beim Phenyl-trimethyl-ammoniumchlorid, tritt auch bei Wasserbadtemperatur mit Natriumamalgam in wässrig-alkalischem Medium nur geringe Lösung von Kohlenstoff-Stickstoffbindungen ein; es bildet sich ein wenig Dimethylanilin und, auffällig genug, etwas Monomethylanilin, aber die Hauptmenge der quartären Ammoniumverbindung bleibt unverändert³⁾.

Hierher gehört der ältere Befund von *R. Willstätter* und *W. Kahn*⁴⁾, dass die drei Benzbetaine schon in kalter Lösung durch Natriumamalgam quantitativ im Trimethylamin und Benzoesäure gespalten werden:



¹⁾ *M.* 42, 577 (1921).

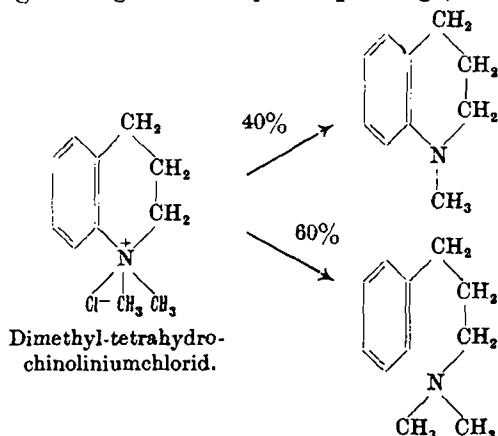
²⁾ *Späth, Duschinsky, B.* 58, 1939 (1925).

³⁾ *Emde, Arch. Pharm.* 247, 385 (1909).

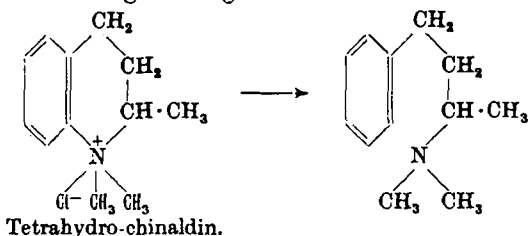
⁴⁾ *B.* 37, 1859 (1904).

Im Falle des o- und p-Benzetains ist die Benzoesäure durch ungesättigte Hydrobenzoesäuren verunreinigt, aber aus m-Trimethylamino-benzoesäure entsteht als stickstoffreies Spaltstück fast reine Dihydro-benzoesäure. Es bleibt zu untersuchen, ob die Hydrierung des Benzolkerns primär ist oder die der Kohlenstoff-Stickstoffbindung.

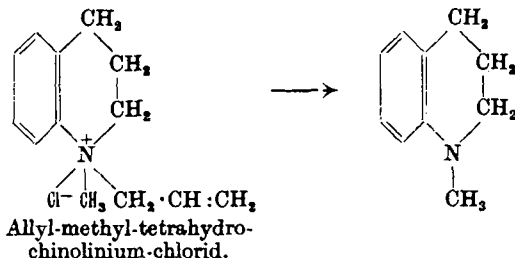
Beim Tetrahydro-chinolin, zugleich Anilin- und Pheno-propylamin-derivat, verlaufen zwei Spaltungen nebeneinander, nämlich gleichzeitig Ringöffnung und Alkyl-Abspaltung¹⁾:



Schon geringfügige Substitutionen lassen die eine oder die andere Spaltung in den Hintergrund treten. Tetrahydro-chinaldin²⁾ z. B. erfährt nur Ringöffnung:



während Allyl-methyl-tetrahydro-chinoliniumchlorid³⁾ nur Allyl abspaltet:

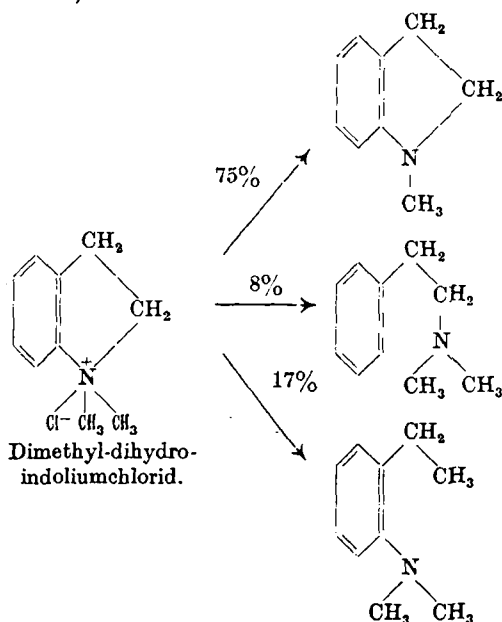


¹⁾ Emde, A. 391, 88 (1912); J. v. Braun, B. 49, 501 (1916) (mit E. Aust); 50, 50 (1917); 49, 1283, 2613 (1916) (mit Neumann).

²⁾ J. v. Braun, L. Neumann, B. 50, 50 (1917).

³⁾ J. v. Braun, E. Aust, B. 49, 501 (1916).

Beim Dihydro-indol endlich, zugleich Anilin- und Phenäthylamin-derivat, soll die Spaltung gleichzeitig in dreifachem Sinne wie folgt verlaufen¹⁾:



Auch hier lassen geringe Substitutionen die eine oder die andere Spaltungsweise in den Vordergrund treten²⁾.

In der folgenden Tabelle sind diejenigen Fälle zusammengestellt, wo bei der Alkaloidforschung bis jetzt der Abbau angewandt wurde; die Tabelle ist vollständig, soweit meine Kenntnis reicht³⁾.

Apomorphin ⁴⁾	Bulbocapnin ⁷⁾	Corybulbin ¹⁰⁾
Berberin ⁵⁾	Chelidonin ⁸⁾	Corycavidin ¹¹⁾
Brucin (Dihydro-brucin) ⁶⁾	Conessin ⁹⁾	Corycavin ¹²⁾

¹⁾ J. v. Braun, L. Neumann, B. 49, 1283 (1916).

²⁾ J. v. Braun, K. Heider, L. Neumann, B. 49, 2613 (1916).

³⁾ Für Mitteilung weiterer Fälle wäre ich dankbar, wie ich auch den Herren Autoren nochmals bestens danke, die mir über Anwendung des Abbaues meine Anfrage beantwortet haben. Emde, Königsberg Pr., Besselstr. 5.

⁴⁾ Faltis, Krausz, M. 42, 577 (1921).

⁵⁾ W. H. Perkin jun., Soc. 113, 759 (1918); 115, 713 (1919).

⁶⁾ Wieland, Gumlich, A. 482, 50 (1930), und zwar 53; W. H. Perkin jun., R. Robinson, J. Ch. Smith, Soc. 128, 1239 (1932).

⁷⁾ Späth, Holter, Posega, B. 61, 322 (1928).

⁸⁾ J. Gadamer, Dieterle, Arch. Pharm. 262, 257, 266, 274 (1924); v. Bruchhausen, H. W. Barsch, B. 63, 2520 (1930).

⁹⁾ Späth, Hromatka, B. 63, 126 (1930).

¹⁰⁾ J. Gadamer, Kutsuja Sawai, Arch. Pharm. 264, 401 (1926).

¹¹⁾ v. Bruchhausen, Arch. Pharm. 263, 587 (1925).

¹²⁾ Björkmann, Diss. Münster 1931.

Corydalin ¹⁾	Isobebeerin ⁷⁾	Luparin ¹³⁾
Curin ²⁾	Kodein ⁸⁾	Morphin ¹⁴⁾
Emetin ³⁾	Kodein-N-benzylverbindungen ⁹⁾	Oxyacanthin ¹⁵⁾
Ephedrin ⁴⁾	Kryptopin ¹⁰⁾	Protopin ¹⁶⁾
Hydrastin ⁵⁾	Laudanosinderivate ¹¹⁾	Sparteïn ¹⁷⁾
Iatrorrhizin ⁶⁾	Laurotetanin ¹²⁾	Strychnin ¹⁸⁾

Am eingehendsten hat sich *Späth*¹⁹⁾ über den Abbau im Vergleich zum *Hofmann*'schen Abbau gelegentlich seiner Arbeiten über Corydalin geäußert; er gelangte zu dem Ergebnisse:

„Der klassische *Hofmann*'sche Abbau kann . . . manchmal zu Irrtümern führen. Es wird sich empfehlen, bei der Bearbeitung von Alkaloiden auch den nach *Emde* vorzunehmen, um über die Bindungsverhältnisse der im Molekül vorhandenen Stickstoffatome Verlässliches aussagen zu können.“

In allen den Fällen, die in der obigen Zusammenstellung aufgeführt sind, wurde Natriumamalgal als Reduktionsmittel, selten in saurem oder neutralem, vielmehr überwiegend in alkalischem Medium benutzt.

Es handelt sich also überwiegend um eine vereinigte Alkali- und Reduktionswirkung. Man kann die Alkaliwirkung ausschalten; ich habe neuerdings zusammen mit Herrn *H. Kull* Bedingungen ausgearbeitet, um geeignete quartäre Ammoniumverbindungen durch katalytische Hydrierung zu spalten, vgl. experimentellen Teil. Dabei kann man den verbrauchten Wasserstoff recht genau messen, und so die katalytische Hydrierung zur quantitativen Bestimmung lockerer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen benutzen.

Damit wächst die Spaltung quartärer Ammoniumverbindungen durch Hydrierung aus dem engeren Bezirk der Alkaloidchemie in das Interesse der allgemeinen Chemie, besonders dann, wenn man

¹⁾ *Späth, Mosettig, A. 433, 152 (1923); J. Gadamer, K. Sawai, Arch. Pharm. 264, 401 (1926); Stippler, Diss. Marburg 1924; v. Bruchhausen, Stippler, Arch. Pharm. 265, 152 (1927).*

²⁾ *Späth, Leithe, Ladeck, B. 61, 1698 (1928), und zwar 1705.*

³⁾ *Faltis, Heczko, M. 43, 255 (1922); Späth, Leithe, B. 60, 688 (1927), und zwar 693, 702.*

⁴⁾ *Eberhard, Arch. Pharm. 253, 70 (1915).*

⁵⁾ *v. Bruchhausen, Privatmitt.*

⁶⁾ *Späth, Duschinsky, B. 58, 1939 (1925).*

⁷⁾ *Scholtz, Koch, Arch. Pharm. 252, 519 (1914).*

⁸⁾ *Faltis, Heczko, M. 43, 255 (1922).*

⁹⁾ *Cherbuliez, Rilliet, Helv. 15, 857 (1932).*

¹⁰⁾ *W. H. Perkin jun., Soc. 109, 815, 896 (1916); 115, 713 (1919).*

¹¹⁾ *R. Robinson, K. Sugawara, Soc. 1932, 789.*

¹²⁾ *Späth, Stranbal, B. 61, 2400 (1928).*

¹³⁾ *K. Winterfeld, Privatmitt.*

¹⁴⁾ *Faltis, Heczko, M. 43, 255 (1922).*

¹⁵⁾ *Späth, Kolbe, B. 58, 2280 (1925).*

¹⁶⁾ *W. H. Perkin jun., Soc. 1923, 1927; J. Gadamer, v. Bruchhausen, Arch. Pharm. 260, 97 (1922).*

¹⁷⁾ *Clemon, Raper, Soc. 1929, 1927.*

¹⁸⁾ *W. H. Perkin jun., R. Robinson, J. Ch. Smith, Soc. 1932, 1239.*

¹⁹⁾ *Mit Mosettig, A. 433, 138 (1923), und zwar 143.*

experimentelle Ergebnisse mit Hilfe der Elektronentheorie ausgewertet. Diese Arbeitsrichtung weiss ich bei Herrn Prof. *R. Robinson-Oxford* in den besten Händen, der sie von sich aus in Angriff genommen und sich freundlichst mit mir über den Arbeitsbereich verständigt hat.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

Experimenteller Teil.

(Mitarbeitet von *H. Kull*.)

Für die Spaltung quartärer Ammoniumverbindungen durch katalytische Hydrierung benutzten wir Erfahrungen, die beim Ersatz von an Kohlenstoff gebundenem Halogen durch Wasserstoff¹⁾ gesammelt worden waren.

Als Reaktionsgefäss ist der von *H. O. L. Fischer* und *Baer*²⁾ für die reduktive Spaltung von Benzyläthern konstruierte Rundkolben recht brauchbar. Als Katalysator benutzten wir bis jetzt Palladium-Bariumsulfat oder Palladium-Kohle, als Lösungsmittel meistens Natriumacetat enthaltenden Eisessig, doch ist in manchen Fällen auch Eisessig schlechthin, oder verdünnte wässrige Natriumacetatlösung, ja selbst reines Wasser als Lösungsmittel brauchbar, selbst wenn wasserunlösliche Reaktionsprodukte entstehen.

Als Beispiel sei die Spaltung von Benzyl-phenyl-dimethylammoniumchlorid zu Dimethylanilin und Toluol angeführt:

Als Lösungsmittel diente Eisessig, der zuvor über Chromsäure gekocht, frisch destilliert und dann mit 10% wasserfreiem Natriumacetat versetzt worden war; als Katalysator wurde Palladium-Bariumsulfat³⁾ benutzt.

3 g Substanz wurden in 20 cm³ Lösungsmittel im Kolben gelöst, das seitliche Ansatzgefäss wurde mit 0,4 g Katalysator und 10 g Eisessig beschickt. Vor Zugabe des Katalysators zur Lösung der Substanz wurde die Apparatur dreimal evakuiert und jeweils mit Wasserstoff⁴⁾ gefüllt. Nach Zugabe des Katalysators wurde bei gewöhnlicher Temperatur mittels Exzentrzscheibe nach Art der *van Slyke-N*-Bestimmung geschüttelt. In 60 Minuten wurden 254 cm³, bei einem zweiten Versuche 255 cm³ Wasserstoff, umgerechnet auf Normalbedingungen, aufgenommen, in weiteren 15 Minuten nichts mehr. Der theoretische Wasserstoffverbrauch ist 253,3 cm³. Der Wasserstoffverbrauch stand in nahezu linearer Funktion zur Zeit. Die Spaltstücke, Dimethylanilin und Toluol, wurden in der üblichen Weise isoliert und charakterisiert; weitere Einzelheiten wird die Dissertation von Herrn *H. Kull* enthalten.

Königsberg Pr., pharmazeutisch-chemisches Institut der
Universität, September 1932.

¹⁾ *Emde*, *Helv.* 12, 373 (1929).

²⁾ *B.* 65, 343 (1932); Herrn *H. O. L. Fischer* danke ich auch an dieser Stelle bestens für Besorgung der Apparatur und Auskunft.

³⁾ *E. Schmidt*, *B.* 52, 409 (1919).

⁴⁾ Bomben-Wasserstoff aus dem Königsberger Handel war unbrauchbar. Wir entwickelten Wasserstoff aus arsenfreiem Zink und Säure und wuschen ihn mit Kaliumpermanganat-, Silbernitrat- und Ätznatron-Lösung.