

Über das Triäthylendiamin (Bicyclo-[2,2,2]-1,4-diaza-octan).

III. Mitteilung.

Von

O. Hromatka und O. Kraupp.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

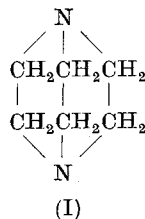
(Eingelangt am 5. Juli 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Okt. 1951.)

Vor längerer Zeit hat der eine von uns (O. H.)¹ das *Triäthylendiamin* (I) erstmalig erhalten und durch weitere übersichtliche Synthesen² zugänglich gemacht.

In der Zwischenzeit wurde diese interessante Verbindung mehrmals in der chemischen Literatur erwähnt. So ist in dem Werke „Organic Analytical Reagents“ von F. J. Welcher, van Nostrand Co. 1947, Bd. 2, S. 490, angegeben, daß *Dubsky* und *Trtilek*³ das Triäthylendiamin, für das die richtige Strukturformel angegeben wird, als Reagens auf Wismutverbindungen verwendet hätten. Eine Verwendung des Triäthylendiamins vor 1942 erschien uns natürlich sehr unwahrscheinlich. Es ergibt sich auch tatsächlich aus dem Referat im Zentralblatt, daß *Dubsky* und *Trtilek* nicht das *Triäthylendiamin*, sondern das *Triäthylendiaminsalz* $[\text{Co en}_3]\text{K}_3$, das mit unserer Verbindung gar nichts zu tun hat, verwendet haben. Dieser Irrtum sollte in einer Neuauflage des genannten Werkes berichtet werden.

In einer Arbeit von C. Stora und H. Genin⁴ wird das Triäthylendiamin wieder erwähnt und seine Reaktion mit Yperit beschrieben. Die verwendete Verbindung sollte von der Société des Usines chimiques Rhône-Poulenc, Paris, stammen. Durch einen Briefwechsel mit Mlle. Stora und der Direction Scientifique von Rhône-Poulenc konnten wir klären, daß auch bei dieser Arbeit, die schon 1940 ausgeführt worden war, eine Verwechslung vorlag und kein Triäthylendiamin verwendet wurde.

In einer neueren Arbeit beschäftigten sich nun Mann und Mukherjee⁵



¹ O. Hromatka, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1302 (1942).

² O. Hromatka und E. Engel, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 712 (1943).

³ J. v. Dubsky und J. Trtilek, Chem. Obzor **9**, 142 (1934); Ref. Chem. Zbl. **1935 I**, 934.

⁴ C. Stora und H. Genin, Bull. Soc. chim. France (5) **16**, 81 (1949).

mit der Synthese und den Eigenschaften des Triäthylendiamins. Sie diskutieren in dieser Abhandlung die Arbeiten des einen von uns (O. H.)^{1, 2} in einer Weise, die einige Ergänzungen und Richtigstellungen erfordert.

a) Die genannten Autoren ziehen die Ausbeuten von *O. Hromatka* wegen der geringen eingesetzten Materialmengen in Zweifel. Dies scheint uns nicht berechtigt, da eine Nacharbeitung der Versuche nicht beschrieben und vermutlich auch nicht vorgenommen wurde. Die Ausbeuteangaben von *O. Hromatka* beruhen auf exakten Wägungen und die Isolierungsmethode war mit genügender Genauigkeit ausgearbeitet und beschrieben worden.

b) Die britischen Autoren schreiben, daß es schwierig wäre, einen Vergleich mit dem von *O. Hromatka* erhaltenen Triäthylendiamin vorzunehmen, da dieser Schmelzpunkte bzw. Zersetzungspunkte von Salzen, die über 280° liegen, nicht angab. Sie erhielten allerdings das früher von *O. Hromatka* beschriebene p-Nitrophenolat (Schmp. 183°) mit einem Schmp. 182°. Sie haben es aber unterlassen, die charakteristische freie Base, für die *O. Hromatka* den Schmp. 158 bis 160° angab, herzustellen und zu vergleichen.

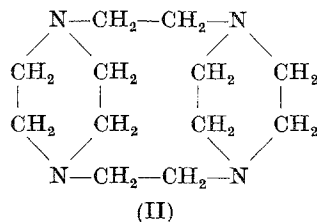
O. Hromatka hat zwar darauf hingewiesen, daß die Reinigung der Base, die hygroskopisch ist und Kohlensäure anzieht, besondere Vorsichtsmaßregeln erfordert. Die britischen Autoren hatten aber auf Grund der genauen Angaben des experimentellen Teiles der Arbeit durchaus die Möglichkeit, die Herstellung der freien Base nachzuarbeiten und so zu einem eindeutigen Vergleich der von ihnen erhaltenen Verbindung zu gelangen. Übrigens hat *O. Hromatka* außerdem das saure Oxalat vom Zersp. 287° und das Phenolat vom Schmp. 123° beschrieben.

Die Behauptung, daß die Versuchsergebnisse schwer zu vergleichen seien, scheint uns daher abwegig. Es ist deshalb unseres Erachtens auch nicht angebracht, wenn die britischen Autoren die Ergebnisse von *O. Hromatka* dadurch in Zweifel ziehen, daß sie schreiben: "*Hromatka* has claimed to have prepared the diamine I" sowie "it is highly probable therefore that *Hromatka's* base was correctly regarded as triethylendiamine".

c) Die von *O. Hromatka* nach der Methode von *Rast* sowie nach der von *Bleier* und *Kohn*⁶ mit der freien Base ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen geben trotz der Streuung der Werte (101 bis 124) den eindeutigen Beweis für das Molekulargewicht 112 gegenüber dem für das Hexäthylentetramin nach *Harries* (II) erforderlichen doppelten Wert von 224.

Nach dem Erscheinen der Arbeit von *Mann* und *Mukherjee* haben wir die durch äußere Umstände unterbrochenen Arbeiten auf diesem Gebiete wieder aufgenommen. Unser Ziel war es dabei, durch weitere im Reaktionsverlauf durchsichtige und einfache Synthesen größere Mengen von Triäthylendiamin leicht zugänglich zu machen.

Weiter waren wir natürlich verpflichtet, einen Vergleich der von *Mann* und *Mukherjee* veröffentlichten Ergebnisse mit unseren eigenen Arbeiten zu erzielen.

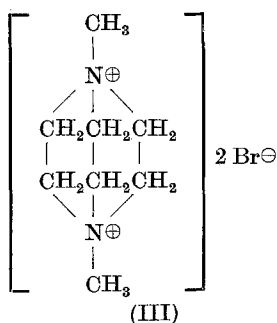


⁵ F. G. Mann und D. P. Mukherjee, J. chem. Soc. London 1948, 2298.

⁶ O. Bleier und L. Kohn, Mh. Chem. 20, 505 (1899); 21, 575 (1900).

Im Hinblick auf die erste Aufgabe gelang es uns, durch Erhitzen von Tri- $[\beta\text{-chloräthyl}]$ -ammoniumchlorid mit Ammoniumchlorid auf 270° und nachfolgende Abtrennung der tertiären von den übrigen Aminen durch die Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* und Bildung des p-Nitrophenolates eine neue Synthese für das Triäthylendiamin (I) zu finden. Der Schmp. des p-Nitrophenolates wurde etwas höher gefunden als in unseren früheren Arbeiten, die Verbindungen waren aber identisch. Die Ausbeute von 11,4% d. Th. ist zwar nicht hoch, doch sind die Ausgangsmaterialien leicht und billig zu beschaffen und der Weg ist kurz. Daß aber neben der übersichtlichen Bildung von Triäthylendiamin auch kompliziertere Reaktionen bei der hohen Temperatur eintreten, wurde neben der untergeordneten Ausbeute an dieser Base dadurch gezeigt, daß wir aus den benzoyleierten, nicht tertiären Aminen Piperazin als p-Nitrophenolat vom Schmp. 144° isolieren konnten.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese des Triäthylendiamins führt über das von *Mann* und *Mukherjee* aus N,N'-Dimethylpiperazin und Äthylendibromid dargestellte Dibrommethylat des Triäthylendiamins (III).



Nach den Angaben dieser Autoren haben wir III nach mehrmaligem Umkristallisieren in einer Ausbeute von 50% d. Th. erhalten. Es ist bekannt, daß die Bildung quaternärer Salze in polaren Lösungsmitteln viel rascher verläuft. Dementsprechend gelingt auch die Herstellung des Triäthylendiamin-di-brommethylates (III) bei Verwendung von Äthylenglykol als Lösungsmittel besser und gibt bereits nach einmaligem Umkristallisieren ein reines Produkt in einer Ausbeute von 70% d. Th.

Bezüglich des Zersp. stimmen unsere Befunde nicht mit den Angaben der britischen Autoren überein. Diese geben einen Schmp. 330° an, während wir trotz wiederholtem Umkristallisieren stets den Zersp. 300° fanden. Da diese Zersetzungspunkte stark von der Bestimmungsmethode abhängen, werden wir im experimentellen Teile unsere Methode genau beschreiben und dadurch für andere Arbeitskreise reproduzierbar machen.

Zur Identifizierung haben wir die Verbindung III natürlich auch aus Triäthylendiamin, das wir aus reinem p-Nitrophenolat gewonnen hatten, mit Brommethyl hergestellt.

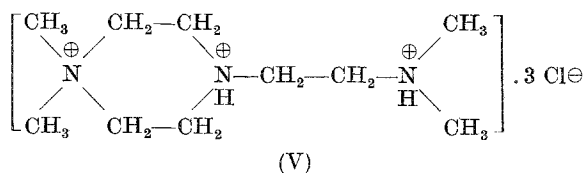
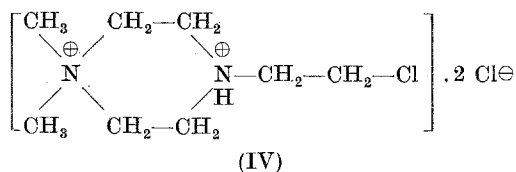
Weil uns in unserer Arbeitsrichtung die Herstellung des Triäthylendiamins wichtiger war als die seiner quaternären Salze, suchten wir nach Wegen, die nun leicht zugängliche Verbindung III in das Triäthylendiamin zu verwandeln. Dies gelang auch durch Erhitzen von III im

Hochvakuum auf 260°, das 70% d. Th. eines sofort sehr reinen p-Nitrophenolates ergab.

Dagegen gelang es nicht, die Zersetzung des Dibrommethylates III in Phosphorsäure bei 260 oder 320° zu erreichen. Die nach der Entwicklung von Bromwasserstoff gebildeten quaternären Phosphate sind anscheinend bedeutend stabiler.

Über weitere Versuche zur Umwandlung der quaternären Salze in Triäthylendiamin werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Mann und *Mukherjee* geben eine Synthese des Triäthylendiamins an, die, wie unsere vorhin beschriebene Synthese, vom Tri- $[\beta\text{-chloräthyl}]$ -ammoniumchlorid ausgeht. Diese Verbindung soll mit Dimethylamin bei 40° das Hydrochlorid des N- $[\beta\text{-chloräthyl}]$ -N'-methyl-piperazin-N'-chlormethylates (IV) vom Zersp. 218° und bei 125° das Dihydrochlorid des N- $[\beta\text{-Dimethylaminoäthyl}]$ -N'-methyl-piperazin-N'-chlormethylates (V) vom Zersp. 225° geben.



Beim genauen Nacharbeiten dieser Vorschrift erhielten wir bei 40° ebenfalls die Verbindung IV (Zersp. 215 bis 216°). Dagegen war es uns nicht möglich, durch Erhitzen auf 125° die Verbindung V zu gewinnen. Wir kommen darauf noch später zurück.

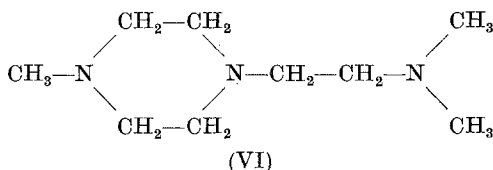
Die Verbindung V fanden wir dagegen, wenn die Versuchsbedingungen der Reaktion bei 40° variiert wurden, indem entweder die Reaktionszeit von 1,5 Stdn. auf 8 Stdn. verlängert oder bei einer Reaktionszeit von 1,5 Stdn. ein wesentlich größerer Überschuß von Dimethylamin angewendet wurde.

In beiden Fällen entsteht neben dem Hauptprodukt IV eine kleinere Menge von V, das in Methanol schwerer löslich ist und dadurch von IV getrennt werden kann.

Der Zersp. der Verbindung V ist 305°, während *Mann* und *Mukherjee* für die Verbindung, der sie die Formel V zuschrieben, wie erwähnt, 225° angeben.

Wenn wir bei dieser Variation der Versuchsbedingungen zuerst die schwerer lösliche Verbindung V isolierten und dann aus den Mutterlaugen die Verbindung IV abschieden, fanden wir den Zersp. der letzteren bei 260 bis 262°, also um zirka 45° höher als wir ihn für dieselbe Verbindung, dargestellt nach der Vorschrift von *Mann* und *Mukherjee*, gefunden hatten. In den Analysen beider Präparate drücken sich diese Unterschiede nicht aus. Wir erwähnen diesen Fall deshalb, weil er zeigt, daß in dieser Substanzklasse die Zersetzungspunkte manchmal durch kleine Verunreinigungen stark beeinflußt werden können. Früher haben wir kurz erwähnt, daß wir bei der Reaktion von Tri- $[\beta\text{-chloräthyl}]$ -ammoniumchlorid mit Dimethylamin bei 125° die Verbindung V *nicht* erhielten. Bei genauem Einhalten aller von *Mann* und *Mukherjee* angegebenen Reaktionsbedingungen fiel ebenfalls durch Sättigung des Reaktionsproduktes mit Chlorwasserstoff ein in Methanol schwer lösliches Hydrochlorid aus. Dessen Schmp. lag aber bei 264 bis 265°, während *Mann* und *Mukherjee* 225° angaben. Mit Kalilauge ließ sich aus diesem Hydrochlorid die Base in Freiheit setzen und mit Äther aus der wäßrigen Phase ausschütteln. p-Nitrophenolat, Schmp. 142 bis 142,5°. Die Analysen von Hydrochlorid und p-Nitrophenolat zeigten die Bruttoformel $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_3$ der Base an.

Reaktionsverlauf und Bruttoformel ließen darauf schließen, daß diese Base N- $[\beta\text{-Dimethylaminoäthyl}]$ -N'-methyl-piperazin (VI) ist.



Zum Beweise der Konstitutionsformel haben wir diese Verbindung auf folgendem Wege synthetisiert:

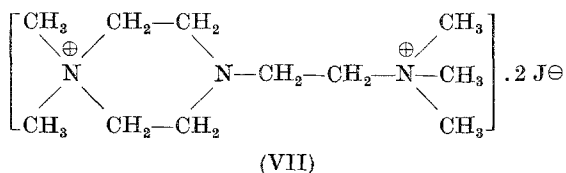
Piperazin wurde in bekannter Weise² über das N- $[\beta\text{-Oxyäthyl}]$ -piperazin in N- $[\beta\text{-chloräthyl}]$ -piperazin verwandelt, das beim Erhitzen mit Dimethylamin N- $[\beta\text{-Dimethylamino-äthyl}]$ -piperazin gab. Diese Verbindung ließ sich mit Formaldehyd und Ameisensäure leicht zu VI methylieren. Die Identität der auf verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindung wurde durch die Schmelzpunkte und den unveränderten Mischschmelzpunkt des p-Nitrophenolates aus beiden Proben bewiesen und damit zugleich die Konstitutionsformel VI festgelegt.

Übrigens hatten *Stewart* und *Turner*⁷ das Hydrochlorid von VI auf einem anderen unabhängigen Wege, nämlich durch Einwirkung von

⁷ *H. Stewart, R. Turner et al., J. org. Chemistry* **13**, 134 (1948).

Dimethyl- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin auf N-Methyl-piperazin dargestellt und ebenfalls den von uns gefundenen Schmp. 263 bis 264° angegeben.

Nach unserer Ansicht hatten auch *Mann* und *Mukherjee* das Hydrochlorid von VI als Hauptbestandteil eines nicht völlig reinen Präparates in Händen. Denn sie geben selbst an, sie hätten ihr Hydrochlorid mit Lauge und Äther behandelt und aus diesem Ätherextrakt mit Jodmethyl das Di-jodmethyolat VII erhalten.



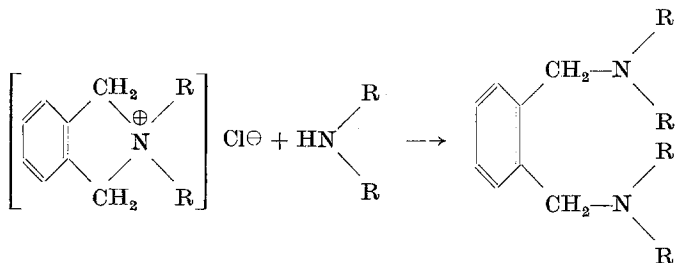
Nun lassen sich quaternäre Ammoniumsalze mit Kalilauge und Äther nicht als Basen in die Ätherlösung überführen. Diese Tatsache wird allgemein zur Trennung quaternärer Ammoniumverbindungen von Aminen herangezogen. Auch ein *Hofmann*-Abbau unter Abspaltung von Methanol ist in dieser Verbindungsklasse und bei den gewählten Versuchsbedingungen ausgeschlossen.

Es ist demnach schon nach den Versuchsergebnissen von *Mann* und *Mukherjee* selbst unmöglich, daß sie reines Chlormethyolat V in Händen hatten, wie sie behaupten. Es muß sich vielmehr um VI gehandelt haben. Unter diesen Umständen erübrigt es sich, die Analysenergebnisse der britischen Autoren zu diskutieren.

Wir wollen nun einige Betrachtungen über den Reaktionsmechanismus der durchgeführten Umsetzungen anstellen: Da wir aus Tri- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ammoniumchlorid und Dimethylamin bei niedriger Temperatur nebeneinander die N'-Monochlormethylate von N- $[\beta$ -Chloräthyl]-N'-methyl-piperazin (IV) und N- $[\beta$ -Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin (V) als Hydrochloride erhalten haben, kann geschlossen werden, daß diese Verbindungen Zwischenprodukte für das bei 125° entstandene N- $[\beta$ -Dimethylaminoäthyl]-N'-methyl-piperazin (VI) sind. Also konnte VI nur durch Entmethylierung der quaternären Verbindung V bei erhöhter Temperatur entstanden sein. Es war anzunehmen, daß das im Überschuß vorhandene Dimethylamin dabei als Akzeptor für diese Methylgruppe wirkt und dementsprechend in äquivalenter Menge in Trimethylamin verwandelt wird. Wir konnten tatsächlich in den Mutterlaugen von VI nach Trennung in sekundäre und tertiäre Amine mit p-Toluolsulfochlorid nach *Schotten-Baumann* Trimethylamin in 50%iger Ausbeute als Pikrat isolieren und durch den Mischschmp. mit einer Vergleichsprobe identifizieren. Weiterhin haben wir das Trimethylamin in diesen Mutter-

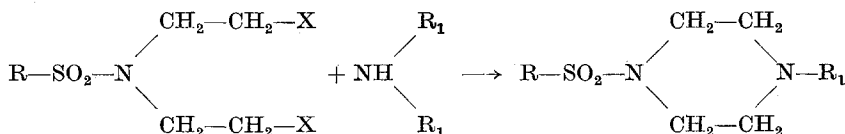
laugen nach der Methode von *Bertheaume* und *François*⁸ nachgewiesen. Wir haben uns natürlich vorher überzeugt, daß das zu den Versuchen verwendete Dimethylamin frei von Trimethylamin war.

Derartige Ummethylierungen quaternärer Ammoniumsalze mit sek. Aminen sind in der Literatur mehrfach beschrieben. Einer der ersten, der eine derartige Reaktion erwähnt hat, dürfte *Scholtz*⁹ mit folgendem Beispiel sein:



Später hat sich *v. Braun*^{10, 11} bei seinen grundlegenden Untersuchungen über die Stabilität stickstoffhaltiger Heterocyklen der Einwirkung sekundärer Amine auf quaternäre Salze bedient. Er beschrieb dabei die Reaktion von Diäthylamin und Piperidin mit Dialkylhalogeniden des N,N'-Dimethylpiperazins und stellte fest, daß keine Aufspaltung des Heterocyclus, sondern Abspaltung der beiden Methylgruppen der quaternären Verbindung unter Bildung tertiärer Amine eintrat.

Obwohl *v. Braun* diese Art des Abbaues als die mildeste Methode bezeichnete, um die Stabilität quaternärer Ringbasen zu untersuchen, hat sie niemals die ihrer Bedeutung entsprechende Darstellung in Zusammenfassungen und Lehrbüchern gefunden. In neuester Zeit verwendet sie die Société des Usines chimiques *Rhône-Poulenc*¹² für die Herstellung von substituierten Piperazinen.



Wir haben demnach die von *Mann* und *Mukherjee* falsch gedeutete Reaktionsfolge als weiteres Beispiel in eine allgemeine Reaktion eingeordnet, die wir als „*Braunschen* Abbau durch Umalkylierung“ bezeichnen möchten.

⁸ *L. Rosenthaler*, Der Nachweis organischer Verbindungen. Verlag Enke, Stuttgart 1914.

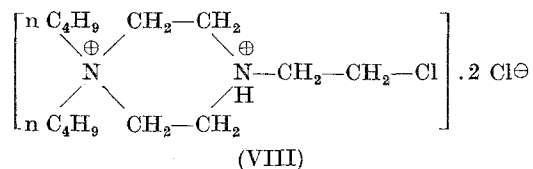
⁹ *M. Scholtz*, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 419 (1898).

¹⁰ *J. v. Braun*, *O. Gall* und *F. Zobel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 936 (1926).

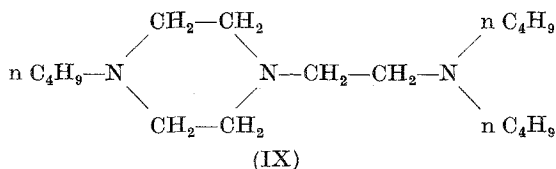
¹¹ *J. v. Braun*, *M. Kuhn* und *O. Gall*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 2330 (1926); **60**, 339 (1927).

¹² Société des Usines chimiques *Rhône-Poulenc*, Ö. P. Nr. 166449 (Juli 1950).

Die Untersuchungen haben wir durch die Einwirkung von Di-n-butylamin auf Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid erweitert und gefestigt. Hierbei wurde bei 50 bis 60° in guter Ausbeute das N'-Chlor-n-butylat des N-[β -Chloräthyl]-N'-n-butyl-piperazins (VIII) gebildet.



Wurde im Bombenrohr auf 140° erhitzt, erhielten wir N-[β -Dibutylamino-äthyl]-N'-butyl-piperazin (IX) und Tributylamin.



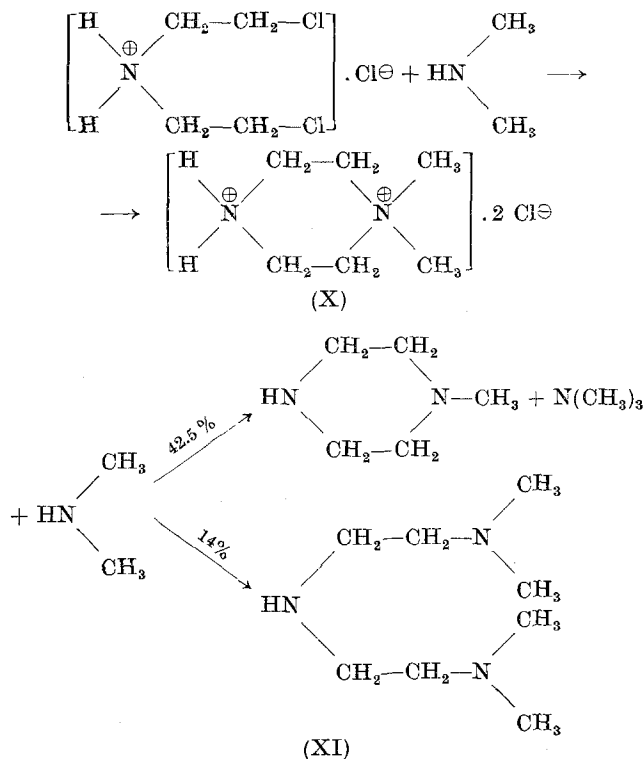
Die Ausbeute an diesen Verbindungen war allerdings viel geringer. Es blieb ein größerer Anteil als quaternäre Verbindung zurück. Dieses Verhalten entspricht den Beobachtungen von *J. v. Braun*, daß die Haftfestigkeit von Alkylgruppen in quaternären Basen mit zunehmender Kohlenstoffzahl ansteigt.

Weiterhin bearbeiteten wir auch die Einwirkung von Dimethylamin auf Di-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid, da wir eine einfache Synthese für N-Methyl-piperazin suchten, das bisher nur in 2 Stufen aus Piperazin hergestellt werden konnte. Wie zu erwarten, erhielten wir bei 45° das Hydrochlorid des N-Methyl-piperazin-N-chlormethylates (X) in guter Ausbeute.

Neben dieser Verbindung wurden keine weiteren Reaktionsprodukte isoliert. Es ist daher anzunehmen, daß die Reaktion einheitlich verläuft. Es ist auch sehr wahrscheinlich, daß nach erfolgter Substitution eines Chloratoms im Di-[β -chloräthyl]-amin die Bildung der quaternären Verbindung X wesentlich schneller erfolgt als die Substitution des 2. Chloratoms unter Bildung von Bis-[β -dimethylamino-äthyl]-amin (XI).

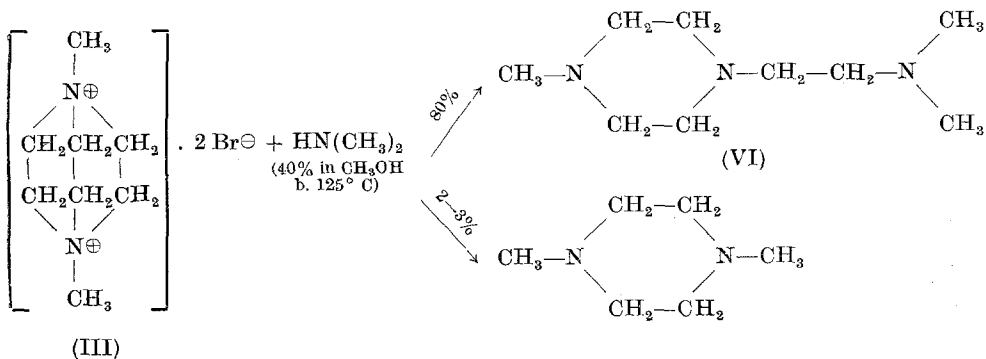
Wurde die Reaktion mit 5 Äquivalenten Dimethylamin bei 140° durchgeführt, erhielten wir 42,5% d. Th. Monomethylpiperazin. Daneben entstanden aber zirka 15% einer Base vom Sdp. 190 bis 195°, für die aus der Analyse des krist. p-Nitrophenolates die Formel $\text{C}_8\text{H}_{21}\text{N}_3$ abgeleitet wurde.

Der Reaktionsverlauf kann auf folgende Weise formuliert werden:



Zirka 40% blieben bei dieser Reaktion vermutlich als quaternäre Verbindungen zurück.

Schließlich unterwarfen wir das Dibrommetholat des Triäthylen-diamins (III) dem *v. Braunschen* Abbau durch Umalkylierung. Zu diesem Zwecke wurde III mit 5 Äquivalenten Dimethylamin auf 125° erhitzt. In überwiegender Hauptmenge wurde hierbei das Hydrochlorid des



N-[β -Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazins (VI) erhalten und mit der auf zwei anderen Wegen dargestellten Verbindung als p-Nitrophenolat identifiziert. Damit wurde für die Verbindung VI noch eine weitere Synthese beschrieben.

Dieser Abbau von III beinhaltet aber auch einen Konstitutionsbeweis für das Triäthylendiamin selbst.

J. v. Braun konnte das N,N'-Dimethylpiperazin-di-chlormethylat durch Erhitzen mit sekundären Aminen nicht aufspalten. Vergleichen wir damit das Verhalten des Triäthylendiamin-dibrommethylates, so sehen wir, daß dieses Ringsystem bedeutend instabiler ist. Wir können es der von *J. v. Braun* aufgestellten Stabilitätsreihe stickstoffhaltiger Heterocyclen als bisher instabilste Verbindung anfügen.

Mann und *Mukherjee* haben sowohl die Verbindung IV als auch die Verbindung, der sie die Konstitutionsformel V zuschrieben, dem thermischen Abbau unterworfen und wollen in beiden Fällen Hexa-äthylen-tetramin (II), im letzteren auch Triäthylendiamin (I) erhalten haben.

Weil bezüglich der Verbindung V keinerlei Übereinstimmung unserer experimentellen Befunde mit den Angaben der englischen Autoren besteht, haben wir uns bisher nur mit der Untersuchung des thermischen Abbaues der Verbindung IV beschäftigt. *Mann* und *Mukherjee* verwandelten das Produkt der thermischen Zersetzung von IV in das Pikrat und erhielten eine Verbindung vom Zersp. 277° , die sie als Tetrapikrat des Hexaäthylentetramins bezeichneten. Uns gelang es nicht, das reine Pikrat direkt aus der Lösung des Reaktionsproduktes zu isolieren. Daher zogen wir die bewährte Trennung der tertiären Amine von den übrigen durch Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* heran. Aus der Fraktion der benzoylierten Amine isolierten wir das Dibenzoyl-piperazin und identifizierten diese Verbindung durch Schmp. und Mischschmp. Die Hauptmenge der Basen war aber nach der Benzoylierung noch säurelöslich und mußte daher tertiäre Aminogruppen enthalten. Dieser Anteil wurde in das Pikrat verwandelt und lieferte durch mehrmaliges Umkristallisieren Nadeln vom Zersp. 277 bis 280° . Bei gleichem Reaktionsweg und gleichem Zersp. des erhaltenen Produktes ist die Annahme gerechtfertigt, daß wir die gleiche Verbindung wie *Mann* und *Mukherjee* in Händen hatten. Nun wird in der Literatur für das Dipikrat des N,N'-Dimethyl-piperazins der Zersp. 280° angegeben. Die Unterschiede der Analysenwerte für diese Verbindung und für das Tetrapikrat des Hexaäthylen-tetramins sind nur gering. Trotzdem stimmten unsere Analysen besser auf die erstere Verbindung. Die Mischung des beim Abbau erhaltenen Pikrates mit dem Pikrat von N,N'-Dimethyl-piperazin zersetzte sich bei gleicher Temperatur wie die Komponenten. Hier muß jedoch grundsätzlich bemerkt werden, daß das Ausbleiben einer Depression bei Zersetzungspunkten von Mischungen keine Beweiskraft für die Identität

der Mischungskomponenten hat, besonders wenn es sich um sehr hoch liegende Zersetzungspunkte von Pikraten handelt. Diese Feststellung scheint uns wichtig, weil *Mann* und *Mukherjee* in ihrer Arbeit mehrfach Identifizierungen durch Mischzersetzungspunkte vornahmen. Es ist aber prinzipiell nötig, zur sicheren Identifizierung von Basen solche Salze herzustellen, die ohne Zersetzung schmelzen. Als geeignete Säuren haben sich für die in dieser Arbeit behandelten Verbindungen (Piperazin, Triäthylendiamin, N-[β -Dimethylaminoäthyl]-N'-methyl-piperazin usw.) das p-Nitrophenol, für andere (N-Methylpiperazin, N,N'-Dimethylpiperazin, Tetramethyl-diäthylentriamin usw.) das 2,4-Dinitrophenol als gut geeignet erwiesen.

Wir verwandelten dementsprechend das aus dem thermischen Abbau erhaltene Pikrat in das 2,4-Dinitrophenolat und identifizierten dieses durch Schmp. und Mischschmp. als Derivat des N,N'-Dimethyl-piperazins.

Unserem Befunde, daß die Verbindung IV beim thermischen Abbau N,N'-Dimethyl-piperazin gibt und nicht Hexaäthylentetramin (II), stand nur mehr die Molekulargewichtsbestimmung entgegen, die die britischen Autoren mit dem quaternären Brommethylat ihrer Abbaubase ausgeführt hatten. *Mann* und *Mukherjee* gingen von der Annahme aus, daß das Tetrabrommethylat des Hexaäthylentetramins in wäßriger Lösung vollständig in 5 Ionen zerfällt und folglich bei der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung ein scheinbares Molekulargewicht von mindestens 120,8 ergeben müßte. Als gefundene Werte geben sie 121 bis 128 an und sehen darin den Beweis, daß sie Hexaäthylentetramin erhalten hätten.

In den uns zugänglichen Tabellenwerken fanden wir zwar keine Zahlenangaben über das kryoskopische Verhalten von Salzen mit zwei oder mehreren quaternären Stickstoffen, doch schien es uns als unwahrscheinlich, daß ein Salz mit vier derartigen Gruppen in der von *Mann* und *Mukherjee* gewählten Konzentration noch die *Debye-Hückel*-Beziehung streng erfüllen sollte. Wir untersuchten demnach das Verhalten des Dibrommethylates des N,N'-Dimethyl-piperazins bei der Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode. Diese Verbindung müßte in 3 Ionen zerfallen und nach der Ansicht von *Mann* und *Mukherjee* ein scheinbares Molekulargewicht von 103 geben. Unsere Werte lagen aber bei 144 bis 146. Das heißt, daß bei den in der Arbeit von *Mann* und *Mukherjee* gegebenen Konzentrationen bereits ein zirka 40% höheres scheinbares Molekulargewicht gefunden wird, als sich in extrem verdünnten Lösungen erwarten ließ.

Wir vertreten die Meinung, daß Hexaäthylentetramin, das seit *Harries* oftmals in der Literatur genannt wurde, noch nie isoliert und eindeutig beschrieben worden ist. Wir hoffen, in einer späteren Mitteilung diese Frage ausführlich behandeln zu können.

Für das Dibrommethylat des Triäthylendiamins, das bei einem Zerfall in drei Ionen ein scheinbares Molekulargewicht von 100,6 geben sollte, gaben *Mann* und *Mukherjee* Werte zwischen 102 und 110 an.

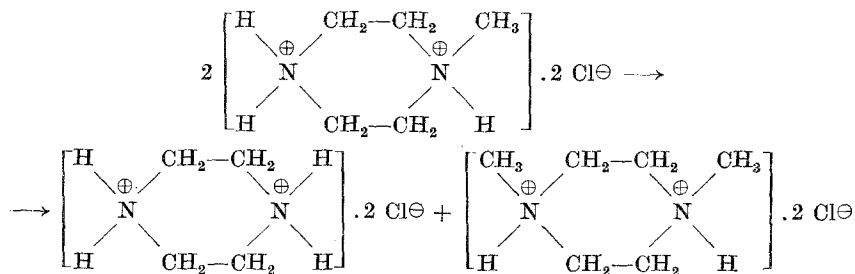
Unsere gefundenen Werte lagen bei deutlicher Konzentrationsabhängigkeit *wesentlich* höher, nämlich zwischen 126 und 138. Wir stellten auch an diesem Beispiel fest, daß die Methode der britischen Autoren zu falschen Resultaten führte.

Über den Reaktionsverlauf der thermischen Zersetzung der Verbindung IV können wir nur Vermutungen anstellen. Daß wir Piperazin und Dimethylpiperazin im Reaktionsprodukt nachweisen konnten, zeigt, daß die β -Chloräthylgruppe in IV leicht abgespalten werden kann.

Die gleiche Abspaltung ist auch teilweise bei der Synthese des Triäthylendiamins aus Tri- $[\beta$ -chloräthyl]-ammoniumchlorid und Ammonchlorid eingetreten und hat auch dort zur Bildung von Piperazin geführt.

Wir können heute leider noch keine Aussage machen, in welcher Form diese Chloräthylgruppe austritt. Daß ihre Abspaltung bevorzugt ist, läßt sich in Analogie zu den Ergebnissen von *Ingold* und Mitarbeitern¹³ bringen, die feststellten, daß beim *Hofmann*-Abbau *quaternärer* Ammoniumbasen der β -Chloräthylrest am leichtesten, β -Oxyäthyl- und β -Aminoäthylreste mit abnehmender Leichtigkeit abgesprengt werden, während der *n*-Propylrest große Stabilität aufweist. Der Grad der Abspaltbarkeit folgt dort also der Elektronenaffinität des β -Substituenten.

Die Bildung von Dimethylpiperazin bei der thermischen Spaltung von IV können wir uns eventuell als eine sich dann anschließende „Umalkylierung“ zwischen quaternärem und sekundärem Stickstoff im N-Methyl-piperazin-N-chlormethylat (X) vorstellen, die möglicherweise intermolekular verläuft. Schwieriger ist es, die Abspaltung der N-Methylgruppe unter Bildung von Piperazin bei dieser Reaktion zu erklären. Es muß erst experimentell geprüft werden, ob Umalkylierungen im Sinne der Reaktion



in der Piperazinreihe möglich sind.

¹³ *W. Hanhart* und *C. K. Ingold*, J. chem. Soc. London 1927, 997; 1928, 3125.

Experimenteller Teil.

Triäthylendiamin (I) aus Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid und Ammoniumchlorid.

10,0 g trockenes Tri-[β -chlor-äthyl]-ammoniumchlorid und 2,5 g Ammoniumchlorid wurden fein gepulvert, vermengt und in einem Kölbchen, das ein mit einem Chlorkalziumrohr verschlossenes Steigrohr trug, im Metallbad langsam erhitzt. Bei zirka 150° begann die Mischung zu schmelzen und bei 220° setzte die Entwicklung von HCl ein. Die Temp. des Metallbades wurde langsam auf 270° gesteigert und dann zirka 1,5 Stdn. bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung konstant gehalten. Nach dem Erkalten wurde die erstarrte braune Schmelze in heißem Wasser gelöst, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde in verd. Salzsäure aufgefangen und hinterließ beim Abdampfen 5,75 g eines farblosen, kristallisierten Rückstandes. Dieser wurde in wenig Wasser gelöst, in einem Scheidetrichter mit der Lösung von 22,0 g Benzoylchlorid in 120 ccm Benzol überschichtet und unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln solange portionenweise mit 1,5 n-NaOH versetzt, bis die wäßr. Phase dauernd gegen Phenolphthalein alkalisch blieb. Nun wurde 2 n-HCl bis zur kongosauren Reaktion zugesetzt. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und die wäßr. Lösung mehrmals mit Benzol und anschließend mit Äther ausgeschüttelt.

Die wäßr. Phase wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert, wobei wieder verd. Salzsäure vorgelegt war. Das Destillat wurde auf zirka 20 ccm eingengt, mit zirka 40% Kaliumhydroxyd versetzt und 7mal mit je 20 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit wasserfreiem Natriumkarbonat getrocknet und mit einer konz. Ätherlösung von 1,8 g p-Nitrophenol versetzt. Das p-Nitrophenolat des Triäthylendiamins fiel in gelben Nadeln aus und zeigte als Rohprodukt schon den Schmp. 184 bis 185°¹⁴, der durch Umkristallisieren aus absol. Alkohol nicht mehr verändert wurde. Ausbeute 1,76 g (11,4% d. Th.).

Die Benzol- und Ätherauszüge, die die Benzoylverbindungen von nicht tertiären Aminen enthielten, wurden vereint, zur Entfernung von freier Benzoessäure mehrmals mit Sodalösung ausgeschüttelt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 40%iger Kalilauge 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden die in Freiheit gesetzten Basen mit Wasserdampf in vorgelegte verd. Salzsäure destilliert. Das saure Destillat wurde eingedampft und der Rückstand nach Zugabe von 50%iger Kalilauge 5mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden in üblicher Weise mit p-Nitrophenol gefällt. Die Fällung wurde 5mal aus absol. Alkohol umkristallisiert und gab endlich 0,15 g rhombische Kristalle vom Schmp. 143 bis 145°. Mischschmp. mit dem p-Nitrophenolat des Piperazins ohne Depression.

Triäthylendiamin-hydrochlorid. 2,4 g Triäthylendiamin-p-nitrophenolat wurden mit 10 ccm 15%iger Salzsäure versetzt, ausgeäthert und die wäßr.

¹⁴ Alle in dieser Arbeit angegebenen Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktsapparat nach Kubiczek und Schrecker, Chem. Fabrik 12, 54 (1939), Ref. Chem. Zbl. 1939 I, 2036, bestimmt und sind daher korrigiert. Die Substanz wurde in offenen Kapillaren bei einer Temperatursteigerung von zirka 3° pro Min. in der Nähe des Zersp. erhitzt, während das Vorheizen schneller erfolgte.

Lösung zur Trockne gedampft. Der krist. Rückstand wurde 2mal aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkristallisiert. Zersp. 310 bis 311°.

Triäthylendiamin-2,4-dinitrophenolat. Die Ätherlösung der Base wurde mit einer Ätherlösung von 2,4-Dinitrophenol versetzt und der Niederschlag 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 159°.

$C_6H_{12}N_2 \cdot 2 C_6H_4O_5N_2$. Ber. N 17,49. Gef. N 17,77, 17,78.

Triäthylendiamin-di-brommethylat (III).

a) Aus *Triäthylendiamin* · 2 HCl und *Brommethyl*. 0,20 g Triäthylendiaminhydrochlorid wurden in 5 ccm Methanol und 15 Tropfen Wasser gelöst, mit 0,3 g frisch gefälltem Silberoxyd auf der Schüttelmaschine 2 Stdn. geschüttelt und die Lösung in ein Bombenrohr filtriert. Unter Kühlung wurden 2,0 g Brommethyl zugesetzt und anschließend 5 Stdn. auf 70° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand 2mal aus Alkohol unter geringem Wasserzusatz umkristallisiert. Ausbeute 0,20 g, Zersp. 295 bis 297°.

b) Aus *N,N'-Dimethyl-piperazin* und *Äthylenbromid*. 4,15 g N,N'-Dimethyl-piperazin, 6,8 g Äthylenbromid und 10,0 g Äthylenglykol wurden in einem mit Steigrohr und Chlorkalziumverschluß versehenen Kölbchen im Wasserbad langsam erhitzt und 1,5 Stdn. auf 100° gehalten. Die Lösung gab beim Abkühlen einen Kristallkuchen. Dieser wurde 2mal mit je 20 ccm absol. Alkohol verrieben, abgesaugt und mit absol. Alkohol gewaschen. Farblose Kristalle, Zersp. 296 bis 298°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol konstanter Zersp. 298 bis 300°. Ausbeute 7,60 g (70% d. Th.).

$C_8H_{18}N_2Br_2$. Ber. C 31,81, H 6,01, N 9,27, Br 51,36.

Gef. C 31,65, H 6,11, N 9,24, Br 51,63.

Kryoskopische Molegewichtsbestimmungen:

1. Versuch:	Einwaage	0,1547 g	ΔT	0,156°
	Lösungsmittel	15,0 g H ₂ O	Molegewicht	124,6
2. Versuch:	Einwaage	0,3120 g	ΔT	0,301°
	Lösungsmittel	15,0 g H ₂ O	Molegewicht	131,3
3. Versuch:	Einwaage	0,4794 g	ΔT	0,436°
	Lösungsmittel	15,0 g H ₂ O	Molegewicht	137,9

Triäthylendiamin (I) aus dem Di-brommethylat (III).

1,0 g III wurde in eine starkwandige Eprouvete gebracht, diese mit einem Bausch Glaswolle locker verschlossen und hierauf im rechten Winkel ein als Kühlfalle dienendes U-Rohr angeschmolzen. Das Rohr mit der locker ausgebreiteten Substanz wurde in einem Luftbad erhitzt, die Kühlfalle mit CO₂-Aceton gekühlt, während der ganze Apparat an eine Hochvakuumpumpe angeschlossen war. Bei der Luftbadtemp. von 230 bis 240° begann die Gasentwicklung und der Druck im Apparat stieg von anfangs 0,001 Torr bei laufender Pumpe auf 0,4 Torr an. Gleichzeitig schieden sich in der Kühlfalle farblose Kristalle ab. Die Erhitzung wurde bei 260° solange fortgesetzt, bis der Druck wieder auf 0,001 Torr gesunken war. Die Kristalle wurden nach Abschneiden der Kühlfalle in Äther gelöst und durch Zugabe von p-Nitrophenol in das kristallisierte p-Nitrophenolat verwandelt, das als Rohprodukt bei 184°, nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol

bei 184 bis 185° schmolz. Der Mischschmp. mit Triäthylendiamin-p-nitrophenolat gab keine Depression. Ausbeute 0,90 g (70% d. Th.).

Die erwähnten vergeblichen Versuche, die Zersetzung des Dibrommethylenes III durch Erhitzen mit Phosphorsäure zu erreichen, wurden so ausgeführt, daß jeweils 0,3 g Substanz in 3 cem sirupöser Phosphorsäure ($d = 1,75$) in offener Epruvette im Metallbad auf a) 260° und b) 320° erhitzt und 10 Min. bei dieser Temp. gehalten wurden. Entwicklung von HBr, aber keine Spaltung der quaternären Phosphate; denn die wäßr. Lösung der Schmelze gab nach Zusatz von hinreichend Natronlauge und Destillation mit Wasserdampf keine flüchtigen Basen.

Hydrochloride des N-[β -Chloräthyl]-N'-methyl-piperazin-N'-chlor-methylenes (IV) und N-[β -Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin-N'-chlor-methylenes (V) aus Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid und Dimethylamin bei 45°.

15,0 g Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid, 10,0 cem Methanol und 10,0 g Dimethylamin wurden in einem Jenaer Glasautoklaven 100 Min. im Wasserbad auf 45° erwärmt und anschließend unter Druck 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Die Verbindung V schied sich als fein kristallisierter Niederschlag ab, der abgesaugt und 2mal aus Alkohol umkristallisiert wurde. Zersp. 305 bis 307°.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 12 Torr über P_2O_5 zur Gewichtskonstanz gebracht. Trocknen bei 140° und 12 Torr führte zur Zersetzung.

$C_{10}H_{26}N_3Cl_3 \cdot 2 H_2O$. Ber. C 36,31, H 9,14, N 12,70, Cl 32,15.

Gef. C 36,88, H 8,55, N 12,22, Cl 32,68.

Filtrat und Waschalkohol von V wurden vereinigt, trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, im Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand 4mal aus Alkohol umkristallisiert. Verbindung IV kristallisiert in farblosen Nadeln vom Zersp. 260 bis 262°.

Die Analysensubstanz wurde bei 12 Torr und 110° getrocknet.

$C_8H_{19}N_2Cl_3$. Ber. C 38,48, H 7,67, N 11,22.

Gef. C 38,29, H 7,78, N 10,99.

N-[β -Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin (VI).

7,5 g Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid wurden mit 46 cem einer 40%igen methylalkohol. Lösung von Dimethylamin, die durch Wägen und Mischen der gekühlten Komponenten hergestellt worden war, im Bombenrohr unter Schütteln auf 125° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit HCl gesättigt. Das Hydrochlorid des N-[β -Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazins fiel als farbloser Niederschlag aus und wurde abgesaugt. Beim Verdünnen des Filtrates durch das Waschen des Niederschlages mit Methanol fielen wieder beträchtliche Mengen Hydrochlorid aus, die ebenfalls abgesaugt und nach Identifizierung mit der ersten Fällung vereinigt wurden. Rohausbeute des Trihydrochlorides von VI: 8,2 g (92% d. Th.). Zersp. 262 bis 263°. Dieses Rohprodukt wurde 3mal aus Äthylalkohol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Zersp. 265 bis 266°. Die Analysensubstanz wurde bei 12 Torr und 140° über P_2O_5 getrocknet.

$C_9H_{21}N_3 \cdot 3 HCl$. Ber. C 38,79, H 8,45, N 14,96, Cl 37,80.

Gef. C 38,48, H 8,54, N 15,38, Cl 37,60.

38,81, 8,71 15,47 37,95.

N-[β-Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin-p-Nitrophenolat.

Das Hydrochlorid VI wurde in wenig Wasser gelöst, mit 50%iger Kalilauge versetzt und die Base ausgeäthert. Durch Zugabe von p-Nitrophenol zu dieser Ätherlösung fielen gelbe Nadeln aus, die aus absol. Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 142 bis 142,5°.

$C_9H_{21}N_3 \cdot 3 C_6H_5O_3N$. Ber. C 55,08, H 6,16, N 14,27.

Gef. C 55,16, 55,14, H 6,17, 6,09, N 14,30, 14,19.

N-[β-Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin-2,4-Dinitrophenolat.

Durch Fällen der Ätherlösung der Base VI mit einer Ätherlösung von 2,4-Dinitrophenol und Umkristallisieren aus Alkohol. Gelbe Nadeln, Schmp. 164,5 bis 166°.

Trimethylamin aus den Mutterlaugen des Hydrochlorides von VI.

Die Filtrate des Hydrochlorides von VI wurden am Wasserbad zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Chloroform ausgezogen und die filtrierte Lösung eingedampft. Rückstand 31,0 g. 4,0 g davon wurden in 40 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz anteilsweise 120 ccm 10%ige Natronlauge sowie 14,0 g p-Toluolsulfochlorid zugegeben. Insgesamt wurde 1 Std. bei -20° gerührt, hierauf auf +10° erwärmt und unter fortgesetztem mechanischen Rühren 5mal je 0,5 g p-Toluolsulfochlorid eingetragen. Nach Zugabe von Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion wurden die tertiären Amine mit Wasserdampf abdestilliert und in vorgelegter verd. Salzsäure aufgefangen. Diese saure Lösung wurde am Wasserbad abgedampft, der Rückstand in 40 ccm Wasser gelöst, mit 10 g Natriumacetat versetzt (pH 6 bis 7), neuerlich mit Wasserdampf destilliert und das Destillat in vorgelegter Salzsäure aufgefangen. Durch Eindampfen dieser Lösung wurden 0,30 g Rückstand erhalten. Die durch Behandeln mit Natronlauge und Äther erhaltene Ätherlösung der tertiären Basen gab 0,52 g Pikrat des Trimethylamins (45% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Benzol: Schmp. 218 bis 220°. Mischschmp. mit Trimethylaminpikrat unverändert.

N-[β-Dimethylamino-äthyl]-piperazin aus N-[β-Chloräthyl]-piperazin und Dimethylamin.

1,80 g N-[β-Chloräthyl]-piperazin wurden mit 12 ccm Methanol und 4,1 g Dimethylamin im Bombenrohr unter Schütteln 6 Stdn. auf 125° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung mit HCl gesättigt. Beim Verdünnen mit Methanol schieden sich Kristalle aus, die abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurden. Rohausbeute 2,0 g.

Zur Charakterisierung wurde eine Probe dieses Hydrochlorides mit Natriumpikratlösung in das Pikrat verwandelt. Dieses wurde 2mal aus Wasser und 2mal aus Dioxan umkristallisiert. Zersp. 243 bis 244°.

$C_8H_{19}N_3 \cdot 3 C_6H_5O_7N_3$. Ber. C 36,97, H 3,34, N 19,90.

Gef. C 37,23, 37,27, H 3,54, 3,53, N 19,75.

N-[β -Dimethylamino-äthyl]-*N'*-methyl-piperazin (VI) aus *N*-[β -Dimethylamino-äthyl]-piperazin nach Eschweiler.

1,20 g rohes *N*-[β -Dimethylamino-äthyl]-piperazin-hydrochlorid wurden mit 1,2 ccm 40%igem Formalin und 7,0 ccm 96%iger Ameisensäure 3 Stdn. am Wasserbad bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde nach jeweiligem Zusatz von konz. Salzsäure 3mal im Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand der Hydrochloride wurde 2mal aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,40 g, Zersp. 257 bis 258°.

Zur Identifizierung wurde diese Verbindung in bekannter Weise (siehe oben) in das *p*-Nitrophenolat verwandelt und dieses 2mal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 138 bis 140°. Der Mischschmp. mit dem früher erhaltenen *p*-Nitrophenolat von VI lag bei 140 bis 141°. Die Verbindungen waren identisch.

C₉H₂₁N₃ · 3 C₆H₅O₃N. Ber. C 55,08, H 6,16, N 14,27.

Gef. C 55,09, 55,26, H 6,04, 6,05, N 14,25, 14,32.

N-[β -Chloräthyl]-*N'*-*n*-butyl-piperazin-*N'*-chlor-*n*-butylat · HCl (VIII) aus Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid und Di-*n*-butylamin¹⁵.

2,50 g Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid wurden in einem mit Rückflußkühler versehenen Kölbchen in 2,5 ccm Methanol sowie 5,0 g Di-*n*-butylamin warm gelöst und am siedenden Wasserbad 1 Std. erhitzt. Nach 20 Min. schieden sich aus der vorher homogenen Lösung Kristalle ab. Nach dem Erkalten wurden diese abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Zersp. 294°. Sie erwiesen sich als Hydrochlorid des Di-*n*-butylamins, was durch das Verwandeln einer Probe in das Pikrat vom Schmp. 59° und dessen Mischschmp. bewiesen wurde.

Das Filtrat des Hydrochlorids wurde nun mit HCl gesättigt. Da aber so keine Kristallabscheidung erreicht werden konnte, wurde am Wasserbad zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Man erhielt so 3,05 g in kaltem Chloroform unlösliches kristallisiertes Rohprodukt, das aus einer Mischung von Alkohol und Chloroform umkristallisiert wurde und dann den Zersp. von 278° zeigte.

Die Analysesubstanz wurde bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ zur Gewichtskonstanz getrocknet.

C₁₄H₃₁N₂Cl₃ · H₂O. Ber. C 47,86, H 9,40, N 7,98, Cl 30,31.

Gef. C 47,57, 47,46, H 9,12, 9,29, N 8,13, Cl 30,64.

N-[β -Di-*n*-butylamino-äthyl]-*N'*-*n*-butyl-piperazin (IX).

2,40 g Tri-[β -chloräthyl]-ammoniumchlorid wurden mit 15 ccm Methanol und 18,0 g Dibutylamin im Bombenrohr unter Schütteln 6 Stdn. auf 140° erhitzt. Der Rohrinhalt kristallisiert beim Erkalten nicht und wurde daher mit konz. Natronlauge versetzt und 4mal ausgeäthert. Die Ausbildung einer in der wäßr. und der Ätherphase unlöslichen 3. Phase zeigte, daß noch quaternäre Verbindungen vorhanden waren. Die vereinigten Ätherauszüge wurden getrocknet, eingedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert.

¹⁵ Die Verfasser danken Frl. P. Kaufmann für die Ausführung der Versuche mit Dibutylamin.

1. Fraktion: Sdp.₇₆₀ bis 155°,
2. Fraktion: Sdp.₇₆₀ bis 250°, 0,5 g,
3. Fraktion: Sdp.₃₅ 213°, 0,95 g.

Die 3. Fraktion enthielt die Verbindung IX. Sie wurde in absol. Alkohol gelöst und mit absol. alkohol. Salzsäure angesäuert (Kongopapier), wozu 2,5 ccm 5,5 n-HCl verbraucht wurden. Nach Ätherzusatz schieden sich Kristalle ab, die aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurden. Schmp. 181° (*Kofler*).

Analysensubstanz bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₁₈H₃₉N₃ · 3 HCl. Ber. C 53,12, H 10,40, Gef. C 52,61, H 10,71.

2,4-Dinitrophenolat von IX. Durch Fällen der Base mit 2,4-Dinitrophenol in Ätherlösung und Umkristallisieren aus verd. Alkohol, Schmp. 58 bis 60°.

C₁₈H₃₉N₃ · 3 C₆H₄O₅N₂. Ber. C 50,89, H 6,04, N 14,85.

Gef. C 51,08, H 6,34, N 14,19.

Zur Isolierung des Tri-n-butylamins wurde die 2. Fraktion mit 5,0 ccm Wasser, 6 ccm 10%iger Natronlauge und 1,5 g p-Toluolsulfochlorid 1 Std. gerührt, hierauf mit Wasserdampf destilliert und das Destillat in verd. Salzsäure aufgefangen. Nach dem Ausäthern des sauren Destillats wurde eingedampft, in Wasser gelöst und mit einer Natriumpikratlösung versetzt. Das ausgefällte Pikrat wurde wiederholt aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 101° (*Kofler*). Der Mischschmp. mit dem aus reinem Tributylamin hergestellten Pikrat vom Schmp. 106 bis 108° (*Kofler*) lag bei 105°.

Aus der 1. Fraktion ließ sich auf die gleiche Weise ebenfalls Tributylamin als Pikrat isolieren.

N-Methyl-piperazin-N-chlormethylat · HCl (X).

10,0 g Di-[β-chloräthyl]-ammoniumchlorid wurden mit 10 ccm Methanol und 7,5 g Dimethylamin in einem Jenaer Glasautoklaven 7 Stdn. auf 45 bis 50° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus absol. Alkohol umkristallisiert. Rohausbeute 9,4 g (83% d. Th.), Zersp. 210 bis 212°, nach weiterem 3maligen Umkristallisieren aus absol. Alkohol, Zersp. 216°. Zur Analyse bei 20° und 12 Torr über P₂O₅ zur Gewichtskonstanz getrocknet.

C₆H₁₆N₂Cl₂ · H₂O. Ber. C 35,13, H 8,85, N 13,65, Cl 34,57.

Gef. C 35,20, 34,99, H 8,63, 8,67, N 13,42, Cl 33,98.

Analysensubstanz bei 140° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₆H₁₆N₂Cl₂. Ber. N 14,97, Cl 37,88. Gef. N 14,72, 14,80, Cl 37,50, 37,71.

2,4-Dinitrophenolat von X. Das Chlorid wurde in wenig heißem Wasser gelöst und mit einer Lösung von 2,4-Dinitrophenolnatrium versetzt. Beim Abkühlen lange Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 186°.

C₁₈H₂₂O₁₀N₆. Ber. C 44,82, H 4,59. Gef. C 45,01, 44,98, H 4,57, 4,61.

Die Mutterlaugen von X wurden eingedampft, fraktioniert aus absol. Alkohol umkristallisiert und so 3 Fraktionen erhalten. Jede derselben wurde

mit wäßr. Lauge behandelt und ausgeäthert, um einen eventuellen Gehalt an sekundären oder tertiären Basen festzustellen. Außer Dimethylamin, das als 2,4-Dinitrophenolat vom Schmp. 187 bis 188° erkannt wurde, wurden keine derartigen Basen nachgewiesen.

N-Methyl-piperazin und sym. Tetramethyl-di-äthylen-triamin (XI) aus Di-[β-chloräthyl]-ammoniumchlorid und Dimethylamin.

7,5 g Di-[β-chloräthyl]-ammoniumchlorid wurden mit 30 ccm Methanol und 20,0 g Dimethylamin im Bombenrohr eingeschlossen und zunächst 1,5 Stdn. auf 45° und hierauf 15 Stdn. unter Schütteln auf 145° erhitzt. Das überschüssige Dimethylamin wurde darauf in einem Fraktionierkolben abdestilliert, bis das Thermometer eine Dampftemp. von 63° zeigte. Der Rückstand wurde in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung am Wasserbad eingedampft. Zum Rückstand wurde konz. Kalilauge zugefügt und die Basen im Extraktionsapparat erschöpfend extrahiert. Der Ätherauszug wurde über Ätzkali getrocknet, der Äther abgedampft und die Basen in einem 50-ccm-Baroni-Kolben fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf destillierte die Hauptfraktion bei 133 bis 137° und 740 Torr. Ausbeute 1,78 g (42,5% d. Th.).

Eine weitere Fraktion destillierte bei 193 bis 195° und betrug 0,68 g (14,0% d. Th.).

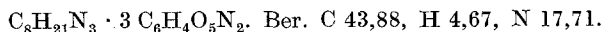
Eine Probe der Hauptfraktion — 0,9 g — wurde in alkohol. Lösung mit 3,5 g 2,4-Dinitrophenol in 10 ccm heißem Alkohol versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Dinitrophenolat in Nadeln aus. Schmp. 210 bis 212°, nach Umkristallisieren aus Alkohol und aus Aceton Schmp. 214°. Mischschmp. mit N-Methylpiperazin-dinitrophenolat gab keine Depression.



Gef. C 43,72, 43,73, H 4,14, 4,26.

Die Fraktion von 193 bis 195° wurde in absol. Alkohol gelöst und mit HCl das Hydrochlorid gefällt. Dieses war in siedendem Alkohol schwer löslich und wurde durch Absaugen der heißen Lösung isoliert. Die Kristalle wurden in wenig Wasser gelöst und mit der ber. Menge 2,4-Dinitrophenol-natriumlösung gefällt. Das Dinitrophenolat wurde 3mal aus Wasser und 3mal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 143°.

Die Analysensubstanz wurde bei 60° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.



Gef. C 43,98, H 4,62, N 17,65.

N-[β-Dimethylamino-äthyl]-N'-methyl-piperazin (VI) aus Triäthylendiamin-di-brommethyleat (III) und Dimethylamin.

4,0 g der Verbindung III wurden mit 10 ccm Methanol und 8,0 g Dimethylamin im Bombenrohr unter Schütteln vorerst 1 Std. auf 40° und dann 7 Stdn. auf 125° erhitzt. Hierauf wurde in die Lösung unter Kühlung HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Das Hydrochlorid fiel in farblosen Kristallen aus, deren Fällung durch Zusatz von Methanol vervollständigt wurde. Rohausbeute 3,25 g (88% d. Th.). Zersp. 258 bis 260°.

Das Hydrochlorid wurde in üblicher Weise (siehe oben) in das p-Nitrophenolat verwandelt, dessen Schmp. nach Umkristallisieren aus Alkohol

bei 141 bis 142° lag. Mischschmp. mit den nach den früher beschriebenen Wegen erhaltenen Präparaten gab keine Depression. Die Mutterlaugen des Hydrochlorids VI wurden am Wasserbad zur Trockne verdampft und in der schon früher beschriebenen Weise mit Benzoylchlorid nach *Schotten-Baumann* in tertiäre und andere Amine getrennt. Aus der Fraktion der tertiären Amine wurde ein Dinitrophenolat isoliert, dessen Schmp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 215 bis 216° lag und das mit N,N'-Dimethyl-piperazin-2,4-Dinitrophenolat keine Depression des Schmp. zeigte.

Thermische Zersetzung des Hydrochlorids von N-[β-Chloräthyl]-N'-methyl-piperazin-N'-chlormethylat (IV).

2,77 g der sorgfältig getrockneten Verbindung IV wurden in einem mit Steigrohr und Chlorkalciumverschluß versehenen Rundkölbchen im Metallbad langsam auf 270° (Badtemp.) erhitzt und 20 Min. auf dieser Temp. gehalten. Die erkaltete Schmelze wurde mit 40 ccm siedendem Alkohol extrahiert, heiß filtriert und das Filtrat auf zwei Arten verarbeitet.

a) Die Hälfte des Filtrates wurde mit alkohol. Pikrinsäure vollständig gefällt, die Rohpikrate abgesaugt und aus 30%igem Alkohol 5mal umkristallisiert. Der bereits nach der 2. Kristallisation gefundene Zersp. von 252 bis 257° konnte nicht erhöht werden.

b) Die 2. Hälfte des alkohol. Filtrates wurde mit Natronlauge versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Das in vorgelegter verd. Salzsäure aufgenommene Destillat wurde zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit einer Lösung von 3,0 ccm Benzoylchlorid in 25 ccm Benzol überschichtet und unter Kühlung und Schütteln portionenweise mit 1 n-NaOH versetzt, bis die Lösung dauernd alkalisch (Phenolphthalein) blieb. Jetzt wurde angesäuert und die Benzollösung abgetrennt. Es wurde mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt und die vereinigten Benzollösungen mit Sodalösung gewaschen. Nach dem Abdampfen des Benzols wurde der Rückstand mit Äther extrahiert und der unlösliche Anteil aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 192 bis 194°, Mischschmp. mit Dibenzoylpiperazin unverändert. Die saure wäßr. Lösung wurde ausgeäthert, mit Natronlauge versetzt und hierauf mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde in vorgelegter Salzsäure aufgefangen, eingedampft und mit Natriumpikratlösung versetzt. Die kristallisierten Pikrate wurden aus 30%igem Alkohol bis zum konstanten Zersp. 276 bis 278° umkristallisiert. Feine Nadeln, Ausbeute 1,05 g (31% d. Th.).

Dipikrat von N,N'-Dimethylpiperazin: $C_6H_{14}N_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$.

Ber. C 37,76, H 3,52, N 19,57.

Tetrapikrat der Verbindung II: $C_{12}H_{24}N_4 \cdot 4 C_6H_3O_7N_3$.

Ber. C 37,91, H 3,18, N 19,64.

Gef. C 37,67, 37,82, H 3,46, 3,56, N 19,51, 19,59.

Das Pikrat wurde mit 15%iger Salzsäure und Äther zersetzt, die Base in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und mit 2,4-Dinitrophenol gefällt. Der Reihe nach aus Aceton, Alkohol und Wasser umkristallisiert, Schmp. 209

bis 211°. Mischschmp. mit N,N'-Dimethyl-piperazin-2,4-Dinitrophenolat vom Schmp. 215° lag bei 213 bis 215°.

Kryoskopische Molgewichtsbestimmung von N,N'-Dimethylpiperazin-dibrommethylat.

1. Versuch: Einwaage	0,1857 g	ΔT	0,172°
Lösungsmittel	15,0 g H ₂ O	Molgewicht	144,3
2. Versuch: Einwaage	0,1361 g	ΔT	0,115°
Lösungsmittel	15,0 g H ₂ O	Molgewicht	146,8

Sämtliche Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. *Wagner* im mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.