

Was endlich d betrifft, so führt dessen Spaltung in ähnlicher Weise zu einem Destillat, aus dem beim Rektifizieren Schwefelkohlenstoff, dann in sehr kleiner Menge das Dithio-carbaminat  $C_5H_{10}N.CSSH$ ,  $NHC_5H_{10}$  (Schmp.  $170^\circ$ ) und als Hauptfraktion der unter 13 mm bei  $210-212^\circ$  siedende Thioharnstoff  $C_5H_{10}N.CS.NC_5H_{10}$  vom Schmp.  $58^\circ$ , der auf diesem Wege auch sehr bequem darstellbar ist, herausgeholt werden konnte. Und als nun auf Grund dieser Erfahrungen das oben bei der Nitrophenyl-schwefelchlorid-Reaktion erhaltene Stoffgemisch A und B einer Hochvakuum-Destillation unterworfen wurde, resultierte ein unter 0.1 mm von  $150-260^\circ$  übergehendes, teilweise krystallisierendes Destillat, das sich mit Alkohol leicht in die beiden darin vermuteten Bestandteile, das *p, p'*-Dinitrodiphenyldisulfid und den Dipiperidyl-thioharnstoff, zerlegen ließ.

#### 437. Julius v. Braun, Ernst Anton und Karl Weißbach: Die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls vom Standpunkt der Elektronen-Theorie.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

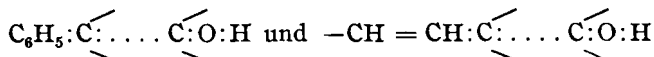
(Eingegangen am 13. Oktober 1930.)

Zwischen den schwach sauren Phenolen und den Alkoholen besteht bekanntlich ein sehr großer Unterschied in bezug auf ihre Methylierbarkeit durch Dimethylsulfat und Alkali: jene werden mit großer Leichtigkeit, diese nur sehr schwer und unvollständig veräthert. Eine Ausnahme bilden lediglich die Kohlenhydrate, dann der Benzyl- und Zimtalkohol<sup>1)</sup>, Dioxindol-Verbindungen mit einer wie beim Benzylalkohol zum Benzolkern benachbarten Stellung des Hydroxyls<sup>2)</sup> und endlich das Morphin, Kodein und die zwei Methyl-morphimethine<sup>1)</sup>. Während das Verhalten der Kohlenhydrate mit ihrer ein klein wenig mehr ausgeprägt sauren Natur der Hydroxyl-Wasserstoffatome nicht unverständlich erscheint, finden wir für die leichte Methyläther-Bildung der übrigen hydroxyl-haltigen Stoffe keine rechte Erklärung, so lange wir auf dem Boden der alten Bindestrich-Valenzlehre bleiben; sie sagt nichts darüber aus, weshalb die Nachbarschaft des Benzolkerns (Benzylalkohol) oder einer Doppelbindung (Zimtalkohol und die Alkaloide der Morphin-Reihe) das Wasserstoffatom im Hydroxyl aktiver machen, d. h. seine Bindung an den Sauerstoff lockern.

Eine plausible Deutung ergibt sich aber, wenn wir die Verhältnisse unter Zuhilfenahme des Bildes betrachten, welches uns die Elektronen-Theorie gibt: Das Elektronen-Paar in einer homöopolaren Bindung  $X:Y$  kann bekanntlich mehr nach dem einen oder anderen Bindungs-Partner hin gelagert sein, je nach der chemischen Natur von X und Y, und je nach den Einflüssen der näheren und sogar etwas weiteren Umgebung. Der Benzolkern und die Doppelbindung, die eine Anziehung auf Elektronen ausüben, müssen

in einer Verbindung  $C_6H_5-\overset{\curvearrowright}{\underset{\curvearrowleft}{C}}\dots\overset{\curvearrowright}{\underset{\curvearrowleft}{C}}-O-H$  oder  $-CH=CH-\overset{\curvearrowright}{\underset{\curvearrowleft}{C}}\dots\overset{\curvearrowright}{\underset{\curvearrowleft}{C}}-O-H$

eine Verschiebung der Elektronen-Paare im Sinne der Pfeile:



<sup>1)</sup> Pschorr u. Dickhäuser, B. **44**, 2633 [1911].

<sup>2)</sup> Kohn u. Ostersetzer, Monatsh. Chem. **32**, 905 [1911].

bewirken, was dem endständigen Wasserstoff eine schwach positive Ladung erteilen und ihn umsetzungsfähiger machen wird. Wenn dieser Grundgedanke richtig ist, dann ergeben sich aus ihm folgende Konsequenzen:

1. Die von einem Benzolkern oder einer Doppelbindung ausgehende induktive Wirkung oder Zugwirkung (im Sinne der Pfeile) muß mit der Entfernung des Hydroxyls stark abnehmen, denn sie wird sich bei jedem dazwischen liegenden C-Atom teilen und auf dessen andere Liganden mit erstrecken.

2. Den gleichen oder noch stärkeren Einfluß wie der Benzolkern und die C—C-Doppelbindung wird jeder Dipol ausüben mit einer dem OH zugewandten  $+$ -Seite, z. B. die Gruppe  $\bar{O} = \bar{C}^+ <$ ,  $\bar{N} \equiv \bar{C}^+ -$  usw.

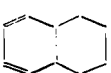
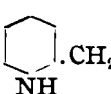
3. Am ausgeprägtesten muß die Erscheinung auftreten, wenn in einer OH-haltigen Kette sich ein Element befindet, das den Charakter eines Ions, und zwar eines positiv geladenen Ions, trägt, z. B.:



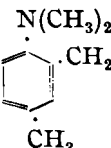
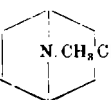
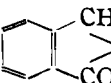
Die Beobachtungen über das Verhalten der genannten Morphin-Alkaloide haben in uns von vornherein die Vorstellung geweckt, daß hier tatsächlich der Fall 3 vorliegen könnte, d. h. daß nicht der aromatische Kern oder die Doppelbindung den Hydroxyl-Wasserstoff aktivieren, sondern daß unter dem Einfluß des Dimethylsulfats erst der Stickstoff in die quartäre Ammoniumsalz-Form verwandelt wird und dann vor allem das Ammonium-Ion auf die im selben Molekül befindliche Hydroxylgruppe einwirkt. Um dies und auch die unter 1 und 2 erwähnten Konsequenzen zu prüfen, haben wir uns entschlossen, eine längere Reihe von vergleichenden Versuchen auszuführen. Die untersuchten Stoffe sind im folgenden zusammengestellt, und die eingeklammerten Zahlen geben die (abgerundeten) Ausbeuten an Methylierungsprodukten an, die wir bei gleichartig ausgeführter Methylierung<sup>3)</sup> isolieren konnten.

- |   |  |
|---|--|
| 1. $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH$ (64%).  | 2. $C_6H_5 \cdot [CH_2]_2 \cdot OH$ (19%).         |
| 3. $C_6H_5 \cdot [CH_2]_3 \cdot OH$ (5%).   | 4. $C_6H_5 \cdot [CH_2]_5 \cdot OH$ (0%).          |
| 5. $C_6H_5 \cdot C(CH_3)_2 \cdot OH$ (0%).  | 6. $C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot OH$ (53%). |
| 7. $CH = CH$<br>$\quad \quad \quad  $<br>$\quad \quad \quad \text{>O}$<br>$CH = C - CH_2 \cdot OH$ (70%). | 8. $CH_2:CH \cdot CH_2 \cdot OH$ (>20%).           |
| 9. $C_3H_7 \cdot OH$ (0%).  | 10. $C_5H_{11} \cdot OH$ (0%).                     |
| 11. $n-C_7H_{15} \cdot OH$ (0%).  |  |
| 12. $C_5H_{10}:N \cdot [CH_2]_2 \cdot OH$ (100%).   | 13. $(CH_3)_2N \cdot [CH_2]_3 \cdot OH$ (100%).    |
| 14. $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot (CH_2)_3 \cdot OH$ (fast 100%).   |  |
| 15. $C_5H_{10}:N \cdot [CH_2]_4 \cdot OH$ (ca. 50%).  |  |

<sup>3)</sup> vergl. den Versuchs-Teil.

16.  $C_5H_{10}:N.[CH_2]_5.OH$  (0%).17.  $(CH_3)_2N.[CH_2]_5.OH$  (0%).18.  (100%).19.  (100%).

20. Dihydro-kodein (fast 100%).

21.  (60%).22.  (0%).23.  $(CH_3)_2N-C(CH_3)_2-CH(OH)-CH_3$  (0%).24.  $C_6H_5.SO_2.N(CH_3).[CH_2]_3.OH$  (0%).25.  $NC.[CH_2]_2.OH$  (>50%).26.  $C_2H_5.SO_2.CH_2.CH_2.OH$  (100%).27.  $(CH_3)_2S(J).CH_2.CH_2.OH$  (50%).28.  $(CH_3)_2S(J).CH_2.CH_2.CH_2.OH$  (?).29.  $CH_3.CH(OH).CO_2H$  (15%?).30.  $C_6H_5.CH(OH).CO_2H$  (70%).31.  $C_6H_5.CH(CH_2.OH).CO_2H$  (40%).32.  (40%).33.  $C_6H_5.CH(OH).CO_2H$  (40%).

Aus der Betrachtung dieser Zahlen ergeben sich folgende Schlüsse, die die Richtigkeit unserer Ansicht weitgehend bestätigen:

1. Aus dem Vergleich der Verbindungen 1, 2, 3 und 4 ersieht man, wie schnell der Einfluß des Benzolkerns auf das Hydroxyl-Wasserstoffatom mit der Entfernung abnimmt. In der Reihe der ungesättigten aliphatischen Alkohole ist Ähnliches zu erwarten; wir verfügten einstweilen noch nicht über ein geeignetes Untersuchungsmaterial und haben uns daher zunächst, abgesehen vom Zimtalkohol (6), auf den Allylalkohol (8) beschränkt, wo indes die Leichtflüchtigkeit seines Methyläthers seine quantitative Bestimmung etwas unsicher gestaltet. Daß die gesättigten aliphatischen Alkohole sich gegen  $(CH_3)_2SO_4$  und Alkali resistent verhalten, haben wir, in Ergänzung sicher schon von vielen anderen Seiten bisher ausgeführter Versuche an den Beispielen 9, 10 und 11 festgestellt; daß der Furanring ähnlich dem Benzolring wirkt, zeigt Beispiel 7.

2. Aus dem Verhalten der Verbindungen 25 und 26 ersieht man, daß die Cyan- und namentlich die stärker dipolige  $SO_2$ -Gruppe  $\begin{matrix} + & \bar{O} \\ & | \\ & \bar{O} \end{matrix}$  ähnlich bzw. stärker als die  $C=C$ -Gruppe und der aromatische Kern wirken.

3. In Verbindungen mit basischem Stickstoff neben Hydroxyl ist die Beeinflussung stärker als in fettaromatischen Alkoholen, wie sich aus dem Vergleich von 12 mit 2, sowie von 13 und 14 mit 3 ergibt. Damit steht im

Einklang, daß sich der Einfluß des Stickstoffs noch stark beim  $\delta$ -ständigen OH (15), nicht mehr aber beim  $\varepsilon$ -ständigen (16 und 17), bemerkbar macht. Daß dieser Beeinflussung des OH durch N zweifellos ein Quartärwerden des N vorausgeht, konnten wir durch die Untersuchung der Base 21 und des Benzol-sulfamids 24 sicherstellen: in der ersteren ist der N, wie früher gezeigt<sup>4)</sup>, aus sterischen Gründen unter den Bedingungen der Reaktion nicht additionsfähig gegenüber  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , und der Umfang der Methylierung entspricht dem beim Benzylalkohol; in der letzteren ist die Additionsfähigkeit des N gleich Null, und die Verbindung verhält sich wie ein gesättigter aliphatischer Alkohol. Daß der N-Einfluß größer als der des Benzolkerns und der Doppelbindung ist, kann man daraus ersehen, daß der Umfang der Methylierung beim Dihydro-kodein (20) etwa der gleiche wie beim Kodein ist.

Auf eine zunächst überraschend Tatsache stießen wir beim Tropin (22), das sich als gänzlich unmethylierbar am O erwies: daß es nicht die sekundäre Stellung des Hydroxyls und nicht die Bindung des N im Ring ist, konnten wir — abgesehen von dem beim Dihydro-kodein erhaltenen Resultat — durch die Untersuchung der zwei Alkamine 18 und 19 zeigen, die quantitativ OH in  $\text{OCH}_3$  überzuführen gestatten, und wir glauben, daß beim Tropin die Ursache des Verhaltens in der starken Verzweigung zu suchen ist, die zweimal auf dem Wege von N zum OH auftritt und den Elektronen-Zug stark schwächt; dafür spricht, daß die Base 23 sich ähnlich wie Tropin verhält, und daß endlich beim Carbinol 5 die gleichen Verhältnisse auftreten.

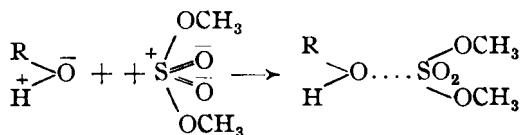
Eine Schwächung des Elektronen-Zuges muß sich ergeben, wenn das Volum des ionisierten Atoms in  $\overset{+}{\text{X}} - \text{C} \dots \text{C} - \text{O} - \text{H}$  wächst: die Möglichkeit einer Prüfung dieser Konsequenz ergab sich prinzipiell durch Heranziehung hydroxyl-haltiger Sulfoniumsalze an Stelle von Ammoniumsalzen, und wir dehnten daher unsere Versuche auf die Verbindungen 27 und 28 aus: bei der letzteren war es uns leider wegen der im Versuchs-Teil angegebenen experimentellen Schwierigkeiten nicht möglich, einen klaren Einblick in den Verlauf des Methylierungsprozesses zu gewinnen; bei der ersteren dagegen zeigte sich, daß in der Tat erwartungsgemäß die OH-Methylierung nur unvollständig erfolgt, daß die positive Ladung auf dem Schwefelatom sich weniger wirksam als die Ladung auf dem Stickstoffatom erweist.

Als letzte Klasse von Verbindungen zogen wir noch die Oxy-säuren heran. Daß der CO-Dipol in der Carboxylgruppe sich in seinem Einfluß auf ein alkoholisches Hydroxyl bemerkbar machen muß, war mit größter Wahrscheinlichkeit zu erwarten; wir waren aber aus experimentellen Gründen nicht imstande, bei einfachen aliphatischen Oxy-säuren, wie der Glykolsäure,  $\beta$ -Oxy-propionsäure usw., die Verhältnisse zu klären: die einigermaßen saubere Abtrennung der bei der Reaktion mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  gebildeten Methyläthersäuren von den Ausgangs-Verbindungen bot einstweilen zu große Schwierigkeiten; nur bei der Milchsäure (20) lagen die Verhältnisse etwas günstiger, und wenn auch die von uns gefundene Methylierungszahl 15% vielleicht um einige Einheiten ungenau ist, so ist nicht daran zu zweifeln, daß der Einfluß der Carboxylgruppe kein übermäßig groß ist; damit stimmt überein, daß beim Übergang zu fettaromatischen Oxy-säuren (wo die Untersuchung exakt durchgeführt werden konnte), wie sich aus dem Vergleich von Mandel-

<sup>4)</sup> J. v. Braun u. O. Kruber, B. 45, 2977 [1912].

säure (30) mit Benzylalkohol (1) und von Tropasäure (31) mit  $\beta$ -Phenyl-äthylalkohol ergibt, der Einfluß von  $\text{CO}_2\text{H}$  der sich zu dem des Benzolkerns addiert, kein übermäßig großer ist<sup>5)</sup>. Vielleicht darf man diese Tatsache darauf zurückführen, daß in  $\text{O}:\text{C}(\text{R})\text{OH}$  ein großer Teil des von CO ausgehenden Einflusses sich auf das benachbarte Hydroxyl erstreckt und nur ein kleiner Bruchteil in der Richtung von R wirken kann.

Was die Frage betrifft, in welcher Weise Dimethylsulfat und eine aktivierte OH-Gruppe miteinander reagieren, so kann wohl angenommen werden, daß infolge einer Anziehung des positiv geladenen Schwefels durch den schwach negativ geladenen Sauerstoff in OH eine vorübergehende Aneinanderlagerung der zwei Moleküle erfolgt:



und die Additionsverbindung sich dann weiter in einer einstweilen nicht zu diskutierenden Weise umsetzt; das würde erklären, weshalb die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls wohl mit Dimethylsulfat und Alkali, nicht aber mit Jodmethyl und Alkali durchführbar ist.

Wir glauben auf Grund aller dieser Resultate, daß der Kern unserer Ansichten richtig ist, und daß unsere Versuche ebenso geeignet sind, die Zweckmäßigkeit elektronischer Betrachtungen auf organischem Gebiet darzutun, wie die schönen Arbeiten von Meerwein<sup>6)</sup>, die unserer Arbeit übrigens in der Idee eng verwandt sind: denn Meerwein hat bekanntlich gezeigt, daß der Wasserstoff in einer Hydroxylgruppe dadurch aktiviert werden kann, daß man an den Sauerstoff polar gebaute Moleküle komplex anlagert und so ein elektrisches Moment erzeugt.

Die überraschend leicht erfolgende OH-Methylierung in Alkaminen und Oxy-säuren hat übrigens auch ein praktisches Interesse und dieses erstreckt sich sowohl in präparativer Richtung als auch in der Richtung der Klärung von Konstitutions-Fragen. Methyläther-Derivate von Säuren wie Mandel- und Tropasäure, die bisher kaum oder nur recht schwer zugänglich waren, sind auf diesem Wege ungemein leicht herstellbar und können, wie im Versuchs-Teil am Beispiel der Tropasäure kurz gezeigt wird, für mancherlei weitere Umformungen benutzt werden. Das Gleiche gilt von Äther-basen, und wir führen im Versuchs-Teil als Beispiel das Ephedrin,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{CH}_3$ , an, das sich mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  glatt in  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\cdot\text{CH}_3$  und weiter durch thermische Spaltung in  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\cdot\text{CH}_3$  überführen läßt.

Was die Klärung von Konstitutions-Fragen betrifft, so haben wir unser Augenmerk einstweilen auf Oxy-basen gerichtet, die man aus Verbindungen  $\text{Ar}\cdot\text{CH}:\text{CH}-$  durch Brom-Addition:  $\text{Ar}\cdot\text{CH}(\text{Br})\cdot\text{CH}(\text{Br})-$ , Kochen mit Wasser:  $\text{Ar}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{Br})-$  und Einwirkung von Aminen wie  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_3$

<sup>5)</sup> Bei der o-Oxymethyl-benzoesäure (32) und Phenyl-paraconsäure (33) dürfte sterische Hinderung bzw. Verzweigung die Ausbeuten herabdrücken.

<sup>6)</sup> vergl. A. 455, 227 [1927]. Sitz.-Ber. Gesellsch. Beförder. d. Naturwiss. zu Marburg 64, 119 [1929].

erhält: diese Einwirkung führt bekanntlich über ein Oxyd  $\text{Ar} \cdot \text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array} \text{CH} -$  und kann nach zwei Richtungen, zu  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{OH}) -$  und zu  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) -$  führen, ohne daß man bisher in jedem Einzelfall immer die Möglichkeit einer Entscheidung gehabt hätte. Eine solche Möglichkeit ist jetzt gegeben, denn die Methylierung führt zu einem Ätherprodukt  $\text{Ar} \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_3] \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) -$  oder  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_3] -$ , das verschieden oder identisch sein muß mit demjenigen, das sich aus  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{Br}) \cdot \text{CH}(\text{Br}) -$  durch Behandlung mit Holzgeist:  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CHBr} -$ , Methylamin  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) -$  und erschöpfende Methylierung zu  $\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_3] -$  ergibt. Zur Prüfung zogen wir die aus Isosafrol,  $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ , vor längerer Zeit schon von Mannich<sup>7)</sup> dargestellte Oxy-Methylaminobase heran, für die Mannich ohne sicheren Beweis und mehr gefühlsmäßig die Formel  $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$  gewählt hatte, und stellten fest, daß die Verbindung zum allergrößten Teil in der Tat sicher diese Formel besitzt, in ganz geringer Menge aber auch die isomere Base  $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CH}_3$  enthält. Auf andere ähnliche Konstitutions-Bestimmungen werden wir später zurückkommen.

### Beschreibung der Versuche.

Die im folgenden beschriebenen Methylierungen haben wir, um vergleichbare Resultate zu erzielen, möglichst unter ganz gleichen Bedingungen ausgeführt: die zu methylierende Substanz wurde in der 10-fachen Menge Wasser gelöst, bzw. suspendiert, auf  $+5^\circ$  abgekühlt, überschüssiges Dimethylsulfat (6 Mol.) und 10-proz. Natronlauge (14 Mol.) zugegeben, das ganze 5 Min. unter Eiskühlung geschüttelt, dann sich selber überlassen, wobei die Temperatur freiwillig auf  $50-55^\circ$  stieg und diese Temperatur 15 Min. beibehalten. Nach dieser Zeit war das Dimethylsulfat verbraucht, und die Reaktionsprodukte konnten aufgearbeitet werden. Bei den Alkoholen wurde die Flüssigkeit ausgeäthert, der Äther-Inhalt destilliert und die Menge des neben der unveränderten Hydroxylverbindung vorhandenen Methyläthers durch Analyse und vor allem durch die OH-Bestimmung festgestellt. Bei den Alkalinen und hydroxyl-haltigen Schwefelverbindungen wurde in der Regel durch Zusatz von konz. Alkali das quartäre Salz zu fällen versucht; dort, wo eine solche Salzbildung nicht stattfand, wurde versucht, das Reaktionsprodukt mit Hilfe der fraktionierten Destillation in die Bestandteile zu zerlegen. Was endlich die Oxy-säuren betrifft, so ließ sich eine Abtrennung der verätherten Verbindungen teils dank der Schwerlöslichkeit ihrer Na-Salze (bei der Mandelsäure) erzielen, teils (bei der o-Oxymethylbenzoesäure) dank ihrer Fähigkeit, im Gegensatz zu den Oxy-säuren keine soda-unlöslichen Lactone zu bilden, erreichen, teils endlich (bei der Milchsäure und Tropasäure) durch fraktionierte Destillation durchführen<sup>7a)</sup>.

<sup>7)</sup> Arch. Pharmaz. **248**, 127 [1910].

<sup>7a)</sup> Die primär wohl sicher mitentstehenden  $-\text{COOCH}_3$ -Gruppen werden unter den Bedingungen der Reaktion verseift.

## I. Alkohole.

Benzylalkohol (1) lieferte ein unter 12 mm von 62° bis gegen 90° siedendes, vom Ausgangsmaterial im Geruch deutlich verschiedenes Öl, dessen Hydroxyl-Bestimmung nach Zerewitinow folgende Werte ergab:

0.1872, 0.1676 g Sbst.: 15.1, 13.2 ccm CH<sub>4</sub> (21°, 761 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.OH. Ber. OH 15.74. Gef. OH 5.73, 5.59,

entspr. 64 % Gehalt an C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.O.CH<sub>3</sub>

β-Phenyl-äthylalkohol (2). Sdp. des Reaktionsproduktes 205–219°.

OH-Bestimmung: 0.1988, 0.1755, 0.1537 g Sbst.: 32.4, 27.8, 24.7 ccm CH<sub>4</sub> (22°, 761 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.OH. Ber. OH 13.93. Gef. OH 11.53, 11.21, 11.45,

entspr. 19.17 % C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.O.CH<sub>3</sub>.

γ-Phenyl-propylalkohol (3). Sdp.<sub>12</sub> des Reaktionsproduktes 105 bis 124°.

0.2646, 0.1789 g Sbst.: 44.9, 30.6 ccm CH<sub>4</sub> (21°, 751 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>.OH. Ber. OH 2.5. Gef. OH 11.89, 11.97,

entspr. 4.56 % C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>.O.CH<sub>3</sub>.

ε-Phenyl-amylalkohol (4) zeigte nach der Methylierung den unveränderten Siedepunkt (140–142° unter 16 mm), die unveränderte Dichte ( $d_4^{26} = 0.9651$ ) und die Zusammensetzung der reinen OH-Verbindung.

Dasselbe zeigte sich auch beim tertiären Phenyl-dimethyl-carbinol (5). Siedepunkt nach der Methylierung 88–90° (12 mm).

0.1349, 0.1237 g Sbst.: 24.0, 22.7 ccm CH<sub>4</sub> (22°, 761 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.OH. Ber. OH 12.50. Gef. OH 12.59, 12.70.

Zimtalkohol (6), Sdp.<sub>12</sub> des Methylierungsproduktes 108–137°.

0.1623, 0.1512 g Sbst.: 13.7, 12.5 ccm CH<sub>4</sub> (21°, 761 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH:CH.CH<sub>2</sub>.OH. Ber. OH 12.69. Gef. OH 5.87, 5.99,

entspr. 53.27 % C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH:CH.CH<sub>2</sub>.O.CH<sub>3</sub>.

Furfuralkohol (7), Sdp. 134–140° (Hauptmenge 136–137°). Der Analyse nach enthält das Produkt 70% des α-Furomethyl-methyl-äthers.

Allylalkohol (8): Aus der Reaktionsflüssigkeit wurde auf dem Wasserbade alles Niedersiedende abdestilliert, unter guter Kühlung aufgefangen, zur Herauslösung des mitübergegangenen Methylalkohols (aus dem Dimethylsulfat) mehrmals mit kleinen Mengen Wasser durchgeschüttelt, das ungelöste Öl über CaCl<sub>2</sub> getrocknet und fraktioniert. Menge des um 45° siedenden Allyl-methyl-äthers fast 20% des Ausgangsmaterials. Es mag sein, daß die tatsächliche Ausbeute an dem so leicht flüchtigen Produkt noch etwas höher ist.

Propyl-, Isoamyl- und n-Heptylalkohol lieferten unter den oben geschilderten Bedingungen nicht in greifbarer Menge die zugehörigen Methyläther.

## II. Alkamine.

N-β-Oxyäthyl-piperidin (12): Das schon früher<sup>8)</sup> dargestellte Jod-methylat dieser tertiären Base schmilzt bei 238°.

<sup>8)</sup> J. v. Braun, O. Braunsdorf u. K. Rätth, B. 55, 1674 [1922].

Es wurde zum Vergleich mit den nachstehend beschriebenen Verbindungen in das zugehörige Platin- und Golddoppelchlorid verwandelt. Das letztere ist in Wasser schwer löslich und schmilzt bei  $243^{\circ}$ , das erstere löst sich leicht und krystallisiert in roten Würfeln vom Schmp.  $228^{\circ}$  (Ber. C 27.59, H 5.17. Gef. C 27.86, H 5.19).

Behandelt man die Base oder ihr Jodmethylat mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , so scheidet die klare Lösung auf Zusatz von JK und konz. Alkali nichts ab; mit Chloroform ließ sich ihr aber ein quartäres Jodid entziehen, das mit Äther ölig ausfiel und auch nach mehrmaligem Umfällen mit Alkohol-Äther nicht fest wurde.

Es wurde daher in das Pt- und Au-Chlordoppelsalz verwandelt. Das letztere ist schwer löslich, feinkristallin, sintert etwas um  $100^{\circ}$  und schmilzt bei  $108^{\circ}$ ; das erstere kommt aus Wasser in orange Nadeln heraus, schmilzt bei  $234^{\circ}$  (unt. Zers.) und besitzt die Zusammensetzung der reinen methoxyl-haltigen Verbindung.

0.1514 g Sbst.: 0.1661 g  $\text{CO}_2$ , 0.0780 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 29.84, H 5.53. Gef. C 29.93, H 5.77.

$\gamma$ -Oxypropyl-dimethyl-amin (13): Die Base sowohl als ihr bereits bekanntes Jodmethylat vom Schmp.  $195^{\circ}$ <sup>9)</sup> geben bei der Methylierung ein Produkt, das auch so leicht löslich ist, daß es mit Chloroform ausgezogen werden muß. Es wird mit Äther daraus als weißes Pulver von Schmp.  $221^{\circ}$  gefällt, das von kaltem Alkohol nicht ganz leicht aufgenommen wird und sich völlig einheitlich erweist.

0.1320 g Sbst.: 0.1201 g AgJ. —  $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{ONJ}$ . Ber. J 49.03. Gef. J 49.17.

Das zugehörige Platinsalz fällt in Wasser als schwer löslich aus und schmilzt bei  $222^{\circ}$ , während OH-haltiges Jodid ein leicht in Wasser lösliches, daraus in schönen Nadeln krystallisierendes Pt-Doppelchlorid vom Zers.-Pkt.  $235^{\circ}$  liefert.

*N*- $\gamma$ -Oxypropyl-*N*-methyl-anilin (14)<sup>10)</sup>: Das durch Einwirkung von  $\text{JCH}_3$  in der Kälte gebildete Jodmethylat, das gut aus Alkohol krystallisiert und bei  $132^{\circ}$  schmilzt ( $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONJ}$ . Ber. J 41.37. Gef. J 41.48) wurde nach der Behandlung mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  der auf Zusatz von KJ und NaOH klar bleibenden Flüssigkeit mit  $\text{CHCl}_3$  entzogen. Mit Äther resultierte eine ölige, langsam krystallin werdende Fällung, die nach dem Lösen in warmem Alkohol und Abkühlen in sehr geringer Menge ein nicht näher untersuchtes Jodid vom Schmp.  $202^{\circ}$  und mit Jodgehalt von 43.9% absetzte. Das Filtrat ließ mit Äther das Hauptprodukt, das reine  $\text{CH}_3\text{O}$ -haltige Salz, ausfallen: es ist feinkristallin, schmilzt bei  $119$ – $121^{\circ}$  und verflüssigt sich, vermischt mit dem Ausgangs-Jodid, bei  $103$ – $125^{\circ}$ .

0.1433 g Sbst.: 0.2375 g  $\text{CO}_2$ , 0.0845 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1660 g Sbst.: 0.1201 g AgJ.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ONJ}$ . Ber. C 44.86, H 6.23, J 39.56. Gef. C 45.22, H 6.59, J 39.11.

*N*- $\delta$ -Oxybutyl-piperidin (15): Das bei  $107^{\circ}$  schmelzende Jodmethylat<sup>11)</sup> lieferte nach der Behandlung mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , Ausziehen mit  $\text{CHCl}_3$  und Fällen mit Äther ein Jodid, das nur teilweise krystallisierte und auch durch mehrmaliges Umfällen mit Alkohol-Äther die halb-ölige, halb-krystalline Beschaffenheit nicht verlor.

Die Analysen des aus Wasser in Rosetten vom Zers.-Pkt. um  $220^{\circ}$  krystallisierenden Pt-Salzes weisen darauf hin, daß die OH-Methylierung nicht vollständig eingetreten ist.

0.1422 g Sbst.: 0.1688 g  $\text{CO}_2$ , 0.0755 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1368 g Sbst.: 0.0348 g Pt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 31.91, H 5.85, Pt 25.93.

$\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 33.85, H 6.15, Pt 25.00. Gef. C 32.39, H 5.93, Pt 25.44.

<sup>9)</sup> J. v. Braun, B. 49, 966 [1916].

<sup>10)</sup> vergl. J. v. Braun, B. 17, 678 [1884].

<sup>11)</sup> J. v. Braun, l. c.

N- $\epsilon$ -Oxyamyl-piperidin (16) und  $\epsilon$ -Oxyamyl-dimethyl-amin (17): Die Jodmethylate der beiden Basen<sup>12)</sup>, von denen das erstere in  $\text{CHCl}_3$  leicht, das letztere schwer löslich ist, aber mit konz. Lauge aus Wasser ausgefällt wird, konnten nach der Behandlung mit Dimethylsulfat unverändert zurückerhalten werden.

2-Dimethylamino-3-oxy-tetralin (18): Übereinstimmend mit den Erfahrungen von Waser<sup>13)</sup> stellten wir fest, daß das von Bamberger erhaltene 2-( $\beta$ -)Chlor-3-( $\beta'$ -)oxy-tetralin, von dem aus ein Weg zu den  $\beta$ ,  $\beta'$ -Alkaminen führt, durchaus nicht leicht in reiner Form zu gewinnen ist. Wir zogen deshalb vor, das  $\Delta^2$ -Dialin in bekannter Weise<sup>14)</sup> in Chloroform mit Benzopersäure zum Oxyd zu oxydieren (Sdp.<sub>11</sub> 128°, Schmp. 43°) und aus diesem durch mehrtägiges Schütteln mit wäßrigem Dimethylamin die Oxy-base zu gewinnen. Sie zeigte den von Bamberger und Lodter<sup>15)</sup> angegebenen Siedepunkt, krystallisierte aber leicht und schmolz bei 31°. Das Produkt der Dimethylsulfat-Methylierung fällt mit JK und Lauge als langsam krystallisierendes Öl aus, das nach dem Ausfällen mit Äther aus der alkoholischen Lösung bei 223° schmilzt, während das quartäre OH-haltige Jodmethylat den Schmp. 201° (Bamberger und Lodter, l. c.) zeigt.

0.1332 g Sbst.: 0.2351 g  $\text{CO}_2$ , 0.0769 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2318 g Sbst.: 0.1537 g AgJ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ONJ}$ . Ber. C 48.41, H 6.34, J 36.60. Gef. C 48.16, H 6.46, J 36.31.

Das methyloxylierte Chlormethylat verflüssigt sich bei 230° ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ONCl}$ . Ber. Cl 13.89. Gef. Cl 13.87), das hellorange gefärbte, schwer in Wasser lösliche Platinsalz bei 229°.

2- $\beta$ -Oxyäthyl-piperidin (19), dargestellt durch Reduktion des  $\alpha$ -Picolyalkins<sup>16)</sup>, gibt bei der Behandlung mit Dimethylsulfat ein mit Alkali nicht ausfällbares quartäres Salz, das nach dem Ausschütteln mit Chloroform und Zusatz von Äther ölig herauskommt und nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Das entsprechende Pt-Salz ist in Wasser leicht löslich und krystallisiert beim Verdunsten in feinen Kryställchen vom Schmp. 212°. Die Zusammensetzung entspricht der erschöpfenden Methylierung der NH-Gruppe und der Umwandlung von OH in  $\text{OCH}_3$ .

0.1548 g Sbst.: 0.1818 g  $\text{CO}_2$ , 0.0827 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 31.91, H 5.89. Gef. C 32.04, H 5.98.

Mit Jodmethyl und Alkali erhält man bei der erschöpfenden Methylierung ein mit Äther aus Chloroform krystallisiert ausfallendes Jodmethylat, das sich um 235° zersetzt und, wie die Analyse des zugehörigen Pt-Salzes zeigt, die OH-Gruppe intakt enthält.

Dieses Pt-Salz ist in Wasser noch leichter löslich als das oben beschriebene und wird aus der stark eingeeengten Lösung am besten mit Alkohol gefällt: gelber Niederschlag vom Schmp. 204° (Mischprobe mit dem  $\text{CH}_3\text{O}$ -haltigen Salz: 195—200°).

0.1701 g Sbst.: 0.1849 g  $\text{CO}_2$ , 0.0839 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 29.80, H 5.57. Gef. C 29.66, H 5.52.

2-Dimethylamino-5-methyl-benzylalkohol<sup>17)</sup> (21), dessen Stickstoff in der Kälte außerordentlich schwer zur quartären Form methylierbar ist, liefert mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  und Alkali ein Produkt, das unter 12 mm von 120—140° destilliert und aus dem sich durch sorgfältiges Fraktionieren

<sup>12)</sup> J. v. Braun, l. c.

<sup>13)</sup> B. 49, 1207 [1916].

<sup>14)</sup> vergl. Derz, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 41, 332 [1922].

<sup>15)</sup> A. 288, 117 [1895].

<sup>16)</sup> vergl. Ladenburg, B. 24, 1621 [1891]; Marvel, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 916 [1929].

<sup>17)</sup> J. v. Braun u. O. Kruber, B. 45, 2977 [1912].

an der Kolonne 60% von 120—125° siedende Methoxyverbindung herausfraktionieren läßt. Der Rest ist unveränderte Oxy-base. Das neue Amin ist schwach gelb gefärbt und läßt sich im Gegensatz zum Ausgangskörper nicht zur Krystallisation bringen.

0.1113 g Sbst.: 0.2985 g CO<sub>2</sub>, 0.0944 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 73.60, H 9.57. Gef. C 73.17, H 9.49.

Das Pikrat schmilzt nicht allzu verschieden (155°) vom Pikrat des Alkamins (157°; Mischprobe 153—155°). Auch das aus Wasser gut krystallisierende Platinsalz zeigt einen nur um 8° (bei 172°) tiefer liegenden Schmelzpunkt, als das Platinsalz der Ausgangsbasis (180°, Mischprobe: 162—164°). Sehr groß sind aber die Unterschiede bei den Jodmethylen: das aus dem CH<sub>3</sub>O-haltigen Amin durch mehrstündiges Erwärmen mit Jodmethyl auf 100° im Rohr gewonnene, in Alkohol leicht lösliche Produkt verflüssigt sich unter Aufschäumen schon bei 115°, während das Jodmethylat der Ausgangsbasis bei 147° schmilzt.

Tropin (22) liefert mit Alkali und Dimethylsulfat, Zusatz von KJ und konz. Lauge ein festes, einheitliches Jodid, das nach dem Umkrystallisieren reines Tropin-Jodmethylat (sublimierbar; ber. J 44.88, gef. J 44.95) darstellt.

Ebensowenig methylierbar ist die Hydroxylgruppe im N-Dimethyl-diacetonalkamin (23), das aus Dimethylamin und Mesityloxyd leicht erhalten werden kann. Es verbindet sich mit JCH<sub>3</sub> energisch zum quartären, in Alkohol leicht löslichen Jodmethylat, das bei 172° unter Aufschäumen schmilzt.

0.0936 g Sbst.: 0.0764 g AgJ. — C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>ONJ. Ber. J 44.25. Gef. J 44.05.

Das gleiche Produkt, ohne die Spur einer C-reicheren Beimengung, konnte aus der Base mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Alkali und Ausschütteln mit Chloroform gewonnen werden. Die Behandlung des quartären Jodids mit Dimethylsulfat ließ auch die Hydroxylgruppe ganz intakt.

Benzol-[sulfonsäure-(methyl-γ-oxypropyl-amid)] (24): Zur Darstellung dieser nicht-basischen N-Verbindung wurde das Na-Derivat des Methylbenzol-sulfamids in der 4-fachen Menge Wasser mit 1 Mol. Trimethylenchlorhydrin, Cl.[CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>.OH, 20 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, das abgeschiedene, spezifisch schwere Öl ausgeäthert, mit Alkali gewaschen und in hohem Vakuum destilliert: es geht farblos und analysenrein unter 1.5 mm bei 194°, unter 0.3 mm bei 167° über, ist sehr dickflüssig und konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

0.1401 g Sbst.: 0.2702 g CO<sub>2</sub>, 0.0866 g H<sub>2</sub>O. — 0.1611 g Sbst.: 8.8 ccm N (21°, 751 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>NS. Ber. C 52.40, H 6.55, N 6.11. Gef. C 52.63, H 6.92, N 6.27.

Die Behandlung mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ließ das Produkt völlig intakt.

Ephedrin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(OH).CH(NH.CH<sub>3</sub>).CH<sub>3</sub>, das uns in seiner inaktiven Form von der I.-G. Farbenindustrie A.-G. in freundlicher Weise überlassen wurde, geht mit Dimethylsulfat glatt in das methoxylierte quartäre Produkt über. Das Jodid fällt mit JK und konz. NaOH fest aus und krystallisiert aus Alkohol in schönen Blättchen vom Schmp. 190°.

0.1385 g Sbst.: 0.2377 g CO<sub>2</sub>, 0.0846 g H<sub>2</sub>O. — 0.1771 g Sbst.: 0.1244 g AgJ

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ONJ. Ber. C 46.57, H 6.57, J 37.91. Gef. C 46.82, H 6.83, J 37.97.

Erhitzt man es im Vakuum, so spaltet es glatt Jodmethyl ab, und es destilliert die Äther-base C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(OCH<sub>3</sub>).CH[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].CH<sub>3</sub> über, die nach dem Aufnehmen in Äther und Trocknen beim nochmaligen Rektifizieren unter 16 mm konstant bei 116° als farblose, stark basisch riechende Flüssigkeit übergeht.

0.1123 g Sbst.: 0.3057 g CO<sub>2</sub>, 0.0975 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 74.61, H 9.84. Gef. C 74.27, H 9.72.

Das Pikrat scheidet sich aus Äther beim Reiben als feines Pulver vom Schmp. 166—168° ab, mit Jodmethyl wird das Jodmethyolat zurückgebildet. Die pharmakologischen Wirkungen erinnern an die des Ephedrins.

Dihydro-kodein (20): Das mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  entstehende, mit JK und NaOH fällbare Produkt (dickölige, klumpige Masse) wurde in Chloroform gelöst, mit Äther als Öl abgeschieden, dann in wenig warmem Alkohol gelöst und langsam erkalten gelassen: dabei scheidet sich in geringer Menge (15—20%) ein gut krystallisiertes Salz ab, das sich als Dihydro-kodein-Jodmethyolat erweist (Schmp. 259°). Das Filtrat liefert bei vorsichtigem Zusatz von Äther und längerem Stehenlassen die Hauptmenge in Form großer Krystalle, die hygroskopisch sind, bei 207—209° schmelzen und das methoxylierte Produkt darstellen.

0.1294 g Sbst.: 0.0668 g AgJ.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NJ}$ . Ber. J 27.79. Gef. J 27.91.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NJ}$ . Ber. J 28.68.

Oxy-basen aus Isosafrol,  $\text{CH}_2\text{<O>C}_6\text{H}_3\text{:CH:CH.CH}_3$ :  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -brom-dihydro-isosafrol und  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -brom-dihydro-isosafrol, die wir nach Hoering<sup>18)</sup> aus Isosafrol-dibromid durch Behandlung mit Wasser bzw. Methanol gewannen, wurden nach Mannich (l. c.) mit Methylamin umgesetzt, wobei die Methylamino-Verbindungen mit den von Mannich angegebenen Eigenschaften erhalten wurden; auch die Ausbeuten, die namentlich bei der Methoxy-Verbindung sehr gering waren, konnten wir nicht höher als Mannich treiben.

Behandelt man die  $\text{CH}_3\text{O}$ -haltige Base, die das Methoxyl ganz zweifellos am  $\alpha$ - und den  $\text{NH.CH}_3$ -Rest am  $\beta$ -C-Atom trägt, mit Dimethylsulfat, so fällt JK und konz. Lauge ein öliges quartäres Jodid, das mit Chloroform-Äther, dann mit Alkohol-Äther schließlich in krystallisierte Form gebracht werden konnte, sich aber so ungemein hygroskopisch erwies, daß wir auf eine Analyse verzichten mußten. Wir führten es daher in das — gleichfalls äußerst hygroskopische — Chlorid über und erhielten mit  $\text{PtCl}_4\text{H}_2$  einen flockigen Niederschlag, der sich bald in ein Krystallpulver vom Schmp. 216° verwandelte.

0.1516 g Sbst.: 0.2098 g  $\text{CO}_2$ , 0.0678 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. C 37.69, H 4.98. Gef. C 37.75, H 5.01.

Im Gegensatz zum methoxylierten Amin liefert das hydroxylhaltige bei der Methylierung ein zuerst auch öliges, aber aus Chloroform mit Äther in fester Form fällbares Jodid, das nur wenig hygroskopisch ist und unscharf (155—175°) schmilzt. Löst man es in wenig warmem Alkohol und läßt langsam erkalten, so scheidet sich die Hauptmenge als schöner Krystallbrei (A) ab, während das Filtrat mit Äther eine kleine Menge eines öligen Jodids ausfallen läßt (B); während B nach seinem ganzen Verhalten mit dem quartären Jodid aus  $\alpha$ -Methoxy- $\beta$ -methylamino-dihydro-isosafrol identisch ist, ist A bei gleicher Zusammensetzung in den Eigenschaften davon verschieden.

0.1566 g Sbst.: 0.0968 g AgJ. —  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NJ}$ . Ber. J 33.51. Gef. J 33.41.

<sup>18)</sup> B. 38, 3467 [1905].

Die Verbindung ist nicht hygroskopisch, sie schmilzt bei  $190^{\circ}$  und liefert ein Pt-Salz, das erst auch in Flocken ausfällt, bald feinkrystallin wird und bei  $198^{\circ}$  schmilzt.

0.1523 g Subst.: 0.2092 g  $\text{CO}_2$ , 0.0668 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_2\text{Cl}_8\text{Pt}$ . Ber. C 37.69, H 4.98. Gef. C 37.47, H 4.91.

Die Hauptmenge der Oxy-methylamino-Verbindung aus Isosafrol trägt demnach ganz zweifellos, wie es schon Mannich für wahrscheinlich hielt, die  $\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ -Gruppe am  $\alpha$ - und die OH-Gruppe am  $\beta$ -Kohlenstoff zum Benzolkern.

### III. Cyan- und schwefelhaltige Oxyverbindungen.

$\beta$ -Oxy-propionsäurenitril (25) vom Sdp.  $221^{\circ}$  gibt beim Methylieren eine klare alkalische Flüssigkeit, der die organischen, darin enthaltenen Stoffe nur durch lang dauerndes Ausziehen mit Äther entzogen werden können. Wir haben uns mit einem teilweisen Ausziehen und einer qualitativen Feststellung der stattgefundenen Methylierung begnügt: der Äther-Inhalt (etwa 25% des angewandten Nitrils) zeigte einen gedehnten Siedepunkt ( $180$ – $220^{\circ}$ ), und die Analyse des farblosen Destillats ergab:

0.1149 g Subst.: 0.2288 g  $\text{CO}_2$ , 0.0820 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{CN}\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{OH}\cdot[\text{C}_3\text{H}_5\text{ON}]$ . Ber. C 50.70, H 7.04.

$\text{CN}\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_3[\text{C}_4\text{H}_7\text{ON}]$ . Ber. C 56.47, H 8.24. Gef. C 54.31, H 7.99.

so daß augenscheinlich mehr als 50% des Oxy-nitrils der Methylierung anheimgefallen waren.

$\beta$ -Oxy-diäthylsulfon (26) stellten wir her, ausgehend von äthylsulfinsäuren Natrium,  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{SO}_2\text{Na}$ , das wir, gelöst in der 10-fachen Menge Alkohol unter Zusatz von etwas Wasser, mit der äquivalenten Menge Äthylen-chlorhydrin auf dem Wasserbade umsetzten. Diese Umsetzung schreitet nur langsam fort. Als wir nach 45-stdg. Sieden den Alkohol zum größten Teil abdestillierten und die zurückbleibende, noch etwas Alkohol enthaltende, wäßrige Flüssigkeit erschöpfend mit Äther extrahierten, ging in den (noch Alkohol enthaltenden) Äther mit 20% Ausbeute ein Öl, das unter 12 mm, nach einem sehr geringen Vorlauf und nur einen kleinen Bruchteil als Rückstand hinterlassend, zwischen  $190^{\circ}$  und  $196^{\circ}$  destillierte. Beim nochmaligen Fraktionieren stellte sich der Sdp. scharf auf  $193$ – $195^{\circ}$  ein. Das Oxy-sulfon stellt ein schwach gelb gefärbtes Öl dar, das beim Abkühlen fast restlos erstarrt, in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht, in Äther sehr schwer löslich ist, von warmem Benzol leicht, von kaltem schwer aufgenommen wird und sich daraus gut umkrystallisieren läßt: es kommt in glänzenden Blättchen vom Schmp.  $46^{\circ}$  heraus.

0.1524 g Subst.: 0.1935 g  $\text{CO}_2$ , 0.0985 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 34.78, H 7.25. Gef. C 34.64, H 7.23.

Beim Methylieren und erschöpfenden Ausziehen der fast klaren Flüssigkeit mit Chloroform erhält man ein farbloses, ziemlich dickes Öl, das unter 12 mm bei  $142$ – $144^{\circ}$  ohne Rückstand siedet, nicht zum Krystallisieren zu bringen ist und der Analyse zufolge im wesentlichen aus dem Methyläther  $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{SO}_2\cdot[\text{CH}_2]_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_3$  besteht.

0.1481 g Subst.: 0.2084 g  $\text{CO}_2$ , 0.1051 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 39.47, H 7.90. Gef. C 38.39, H 7.94.

Dimethyl- $\beta$ -oxyäthyl-sulfoniumjodid (27): Das Methyl- $\beta$ -oxy-äthyl-sulfid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{S} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{OH}$ , ist kürzlich<sup>19)</sup> von Kirner aus Natrium-methylmercaptid und Äthylen-chlorhydrin dargestellt worden. Die Methode ist, wie wir uns überzeugten (wenn man von dem Methylmercaptan-Geruch absieht), recht bequem, und ebenso bequem läßt sich aus dem Oxy-sulfid durch mehrstündiges Stehenlassen in der Kälte mit Jodmethyl und Zerreiben mit Äther das in der Überschrift genannte quartäre Jodid isolieren. Es ist fest, scheidet sich aus Methanol-Äther in schönen, farblosen, großen Krystallen ab und zieht aus der Luft Feuchtigkeit an. Schmp. 60–62°.

0.1669 g Sbst.: 0.1677 g AgJ. —  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{OJS}$ . Ber. J 54.27. Gef. J 54.31.

Das Platinsalz ist leicht löslich in Wasser und kommt aus der stark konzentrierten Lösung in rotbrauner, schönen Nadeln vom Schmp. 80–81° heraus.

Sehr wenig erfreulich erwiesen sich für unsere Zwecke die Löslichkeits-Eigenschaften des Jodids: es läßt sich mit konz. Alkali aus Wasser nicht ausfällen, wird zwar von Chloroform, von dem es allein sehr schwer gelöst wird, bei Gegenwart von etwas Methanol ziemlich leicht aufgenommen, kann aber aus einer stark alkalischen, wäßrigen Lösung mit Chloroform auch auf Zusatz von etwas Methylalkohol nicht ausgeschüttelt werden. Wir überzeugten uns nun, daß das Jodid beim Eindampfen seiner schwach soda-alkalischen, wäßrigen Lösung bei 30° keine Zersetzung erleidet und dem Salzzrückstand mit Alkohol in reiner Form entzogen werden kann, und verfahren so, daß wir nach der in der üblichen Weise durchgeführten Methylierung das Alkali mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  neutralisierten, schwach soda-alkalisch machten, die Flüssigkeit bei 30° im Vakuum zur Trockne eindampften und den festen Rückstand mit Alkohol auszogen. Mit Äther entstand eine feste Fällung, die wir, zur Entfernung anorganischer Beimengungen, mit Chloroform-Methanol auskochten; der Auszug wurde eingengt und mit Äther versetzt, wobei ein teils festes, teils öliges Jodid sich abschied, dessen Beschaffenheit sich auch durch mehrmaliges Umlösen nicht änderte. Das daraus hergestellte, aus Wasser in Nadeln krystallisierende Platinsalz schmolz unscharf von 130–140° und zeigte bei den Analysen, daß die Methylierung etwa zu 50% eingetreten war, z. B.:

0.1166 g Sbst.: 0.0359 g Pt.

$\text{C}_8\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. Pt 31.35.  $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$ . Ber. Pt 30.00. Gef. Pt 30.78.

Dimethyl- $\gamma$ -oxypropyl-sulfoniumjodid (28): Das nach Kirner (l. c.) dargestellte Methyl- $\gamma$ -oxypropyl-sulfid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{S} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{OH}$ , gibt mit  $\text{JCH}_3$  ein bedeutend mehr hygroskopisches quartäres Jodid als die  $\beta$ -Oxy-Verbindung. Der Schmp. liegt bei 52–55°, die Löslichkeits-Verhältnisse sind genau die gleichen wie beim  $\beta$ -Oxy-körper.

0.1535 g Sbst.: 0.1457 g AgJ. —  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OJS}$ . Ber. J 51.21. Gef. J 51.31.

Das in Wasser leicht lösliche Platinsalz bildet orange gefärbte Nadelchen vom Schmp. 115° (Ber. Pt 30.00. Gef. Pt 30.15).

Als wir bei der Untersuchung der Methylierung genau so verfahren wie oben, erhielten wir ein öliges Jodid, das zu einem Platinsalz mit gleichfalls höherem Schmp. (160–165°) führte; die Menge war indessen gering, und da beim Eindampfen der soda-alkalischen Lösung Dimethylsulfid-Geruch auftrat, möchten wir bindende Schlüsse bezüglich der Methylierung aus diesem Versuch nicht ziehen.

<sup>19)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 50, 2446 [1928].

## IV. Oxy-säuren.

Von den zahlreichen Versuchen mit den aliphatischen Oxy-säuren, die uns, wie in der Einleitung erwähnt, noch nicht zur Ausarbeitung einer zuverlässigen Abtrennungsmethode der methoxylierten Verbindungen geführt haben, sei im folgenden nur ein die Milchsäure betreffender Versuch angeführt.

Methyliert man die Milchsäure (29) in der üblichen Weise, dampft die Flüssigkeit bis zur beginnenden Krystall-Abscheidung ein, säuert mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  an und zieht den feuchten Krystallbrei mehrfach mit Äther aus, so gehen in den Äther dauernd kleine Mengen organischer Substanz. Das im Äther gelöste Öl destilliert unter 12 mm bei  $90-125^\circ$ ; während in den höheren Fraktionen Milchsäure enthalten ist, läßt sich aus dem bis  $100^\circ$  siedenden Teil ein bei  $95-96^\circ$  destillierendes, ziemlich leicht bewegliches, geruchloses Öl herausfraktionieren, das der Zusammensetzung nach die bisher noch nicht genau charakterisierte Methyläther-milchsäure darstellt.

0.1326 g Sbst.: 0.2232 g  $\text{CO}_2$ , 0.0962 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$ . Ber. C 46.12, H 7.75. Gef. C 45.92, H 8.12.

Wir gewannen z. B. aus 10 g Milchsäure durch vielfaches Ausäthern 1.5 g davon, vermögen aber nicht zu sagen, ob diese Menge hinter der tatsächlich gebildeten nicht noch etwas zurückbleibt.

Mandelsäure (30) gestattet, dank der Schwerlöslichkeit des Na-Salzes ihres *O*-Methyl-Derivates, eine besonders einfache Herausarbeitung dieser bisher nur viel umständlicher zugänglichen Verbindung: man braucht nach der Methylierung bloß auf  $0^\circ$  abzukühlen, das abgeschiedene Salz abzusaugen und mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu zerlegen und gewinnt mit 70% Ausbeute die sofort reine Methyläther-mandelsäure vom Schmp.  $71^\circ$ ; unter 0.4 mm siedet sie konstant und ohne Zersetzung bei  $121-122^\circ$ . Im Filtrat des Na-Salzes ist reine Mandelsäure enthalten, die quantitativ zurückgewonnen werden kann.

Tropasäure (31) liefert beim Ansäuern der mit  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  behandelten alkalischen Flüssigkeit ein unter 0.4 mm von  $140^\circ$  bis über  $160^\circ$  siedendes Öl, das sich durch Destillation glatt in die unter 0.3 mm bei  $134-136^\circ$  siedende Methyläther-Verbindung  $\text{C}_8\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{CH}_2\cdot\text{OCH}_3)\cdot\text{CO}_2\text{H}$  (40%) und die bei  $160-161^\circ$  siedende Ausgangs-Säure zerlegen läßt. Die Methyläther-säure erstarrt bald beim Abkühlen, löst sich leicht in organischen Lösungsmitteln, wird auch von Wasser reichlich aufgenommen und kann am besten aus wenig Ligroin umkrystallisiert werden. Schmp.  $62^\circ$ .

0.1170 g Sbst.: 0.2842 g  $\text{CO}_2$ , 0.0720 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ . Ber. C 66.67, H 6.67. Gef. C 66.28, H 6.88.

Die Verbindung läßt sich mit Thionylchlorid erwartungsgemäß glatt — am besten durch 15-stdg. Stehenlassen in der Kälte und 1-stdg. Erwärmen auf Bruttemperatur — in das Säure-chlorid:

0.1781 g Sbst.: 9 ccm  $n_{10}\text{-AgNO}_3$  (Baubigny).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ . Ber. Cl 18.30. Gef. Cl 17.90,

verwandeln, das unter 0.5 mm konstant bei  $88^\circ$  siedet und alle Eigenschaften eines Säure-chlorids zeigt. Indem wir die Beschreibung der mit seiner Hilfe gewinnbaren Methyläther-tropasäure-ester von Alkaminen und einiger anderer Verbindungs-Typen auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, wollen wir im folgenden nur kurz erwähnen, daß es sich z. B. auch mit Hilfe

von  $\text{AlCl}_3$  mit Benzol leicht umgesetzt. Die bei gelinder Wasserbad-Wärme durchgeführte Reaktion führt zum Keton  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , das unter 0.2 mm bei  $139-141^\circ$  als dickes, gelbliches Öl unzersetzt destilliert.

0.1008 g Sbst.: 0.2969 g  $\text{CO}_2$ , 0.0600 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ . Ber. C 80.00, H 6.67. Gef. C 80.36, H 6.66.

Das Oxim sowohl, wie das Semicarbazon sind ölig; durch Erhitzen mit konz.  $\text{HCl}$  auf  $100^\circ$  gewinnt man das Chlor-Keton  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{CH}_2\cdot\text{Cl})\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , (hellgelbes Öl), das aber selbst im Hochvakuum beim Destillieren ( $\text{Sdp}_{0.5} 139-140^\circ$ ) etwas Chlorwasserstoff verliert.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{OCl}$ . Ber. Cl 14.86. Gef. Cl 13.13.

Phthalid (32) liefert beim Ansäuern der alkalischen Methylierungs-Flüssigkeit eine Krystallmasse, der durch kalte verd. Sodalösung die Methyl-äther-säure  $\text{CO}_2\text{H}(1)\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_3(2)$  entzogen werden kann. Sie fällt durch Säuren fest vom Schmp.  $93-94^\circ$  aus, ist in heißem Wasser löslich und läßt sich im Hochvakuum auch unzersetzt destillieren:  $\text{Sdp}_{0.5} 121-125^\circ$ . Die Ausbeute beträgt etwa 40%, was im Vergleich zum Benzylalkohol vielleicht auf die sterische Hinderung durch Carboxyl zurückzuführen ist.

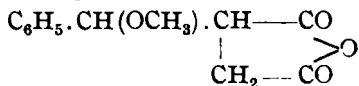
0.1149 g Sbst.: 0.2733 g  $\text{CO}_2$ , 0.0641 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ . Ber. C 65.03, H 6.07. Gef. C 64.89, H 6.24.

Im Gegensatz zur Tropasäure läßt sich die *o*-Methoxymethyl-benzoesäure mit  $\text{SOCl}_2$  nicht in das zugehörige Säure-chlorid, das nach vielen Richtungen präparatives Interesse bieten würde, überführen: unter Chlor-methyl-Austritt erfolgt Ringschluß und Bildung von Phthalid.

Phenyl-paraconsäure (33), die wir zum Schluß noch als etwas komplizierter gebaute Substanz in den Kreis der Untersuchung zogen, liefert beim Ansäuern der methylierten Flüssigkeit ein unter 0.5 mm bei  $150^\circ$  bis gegen  $210^\circ$  siedendes gelbes Öl, dem durch Soda unveränderte Phenyl-paraconsäure (die in reiner Form unter 0.5 mm bei  $205-210^\circ$  siedet) entzogen werden kann. Das in Soda Unlösliche siedet unter 0.5 mm bei ca.  $155^\circ$ , erstarrt bald, schmilzt bei  $95-96^\circ$  (Mischprobe mit der bei  $92^\circ$  schmelzenden Phenyl-paraconsäure  $72-73^\circ$ ) und besitzt die Zusammensetzung eines

Anhydrids der [ $\alpha$ -Methoxy-benzyl]-bernsteinsäure,



0.1170 g Sbst.: 0.2814 g  $\text{CO}_2$ , 0.0600 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ . Ber. C 65.42, H 5.49. Gef. C 65.61, H 5.78.

Beim Erwärmen löst sich die Substanz in Soda; nach dem Ansäuern und Ausäthern erhält man die [ $\alpha$ -Methoxy-benzyl]-bernsteinsäure selber in fester Form vom Schmp.  $140^\circ$ .

Die Ausbeute bei der Methylierung beträgt ungefähr 40%; in Anbetracht der sehr kleinen Menge Ausgangs-Substanz, mit der wir arbeiteten, ist diese Zahl aber möglicherweise mit einem Fehler bis zu 10% belastet.