

Diese grosse Indifferenz des Pentamethylbenzhydrols gegen die üblichen Reagentien auf Hydroxyl ist vielleicht entsprechend dem Esterificirungsgesetz von V. Meyer und ähnlichen Reactionsschwierungen auf *o,o*-Substitution der Carbinolgruppe zurückzuführen.

b) 0.6 g Pentamethylbenzhydrol wurden mit 2.8 ccm Jodwasserstoff (spec. Gewicht 1.7) und 0.1 g rothem Phosphor 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Ausser wenig neutralem Oel, wurden 0.35 g Pentamethyldiphenylmethan erhalten, identisch mit dem aus den Fittig'schen Synthesen gewonnenen.

44. Emil Fischer und Adolf Windaus: Ueber die Bildung der quaternären Ammoniumverbindungen bei den Homologen des Anilins.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Eingegangen am 20. Januar.)

Bei den bekannten »Synthesen aromatischer Monamine durch Atomwanderung im Molekül«¹⁾ hat A. W. Hofmann vor 27 Jahren die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass einige aromatische Amine, welche mehrere Methylgruppen im Benzolkern enthalten, wohl noch bei der Methylierung tertiäre Basen bilden, dass Letztere sich aber beim Erhitzen mit Jodmethyl selbst bis 150° nicht zu quaternären Ammoniumjodiden vereinigen lassen. Dahin gehören ein Cumidin²⁾, welches später als Mesidin erkannt wurde, ferner das tetramethylirte und das pentamethylirte Amidobenzol³⁾. Eine ähnliche Schwierigkeit zeigte sich auch bei einem tertiären Dimethylxylylidin⁴⁾, nur mit dem Unterschiede, dass hier durch Jodmethyl bei 150° die Ammoniumbildung zwar eintrat, aber die Ausbeute sehr gering war. Bei dem Cumidin war diese Erscheinung um so überraschender, als eine isomere Base sich leicht in den quaternären Ammoniumkörper überführen lassen; und Hofmann fügte deshalb der Besprechung dieser Verhältnisse die treffende Bemerkung zu: »Diese Unfähigkeit (der tertiären Base), sich noch weiter mit Jodmethyl zu verbinden, muss in irgend einer Beziehung zur Anordnung des Materials im Molekül stehen«⁵⁾.

In unverkennbarem Zusammenhang mit jener Erscheinung stand das ungewöhnliche Verhalten der dem Tetramethyl- und dem Pentamethyl-Amidobenzol entsprechenden Nitrile⁶⁾, welche nach den gleich-

¹⁾ Diese Berichte 5, 704.

²⁾ Diese Berichte 5, 718.

³⁾ Diese Berichte 18, 1824.

⁴⁾ Diese Berichte 5, 713.

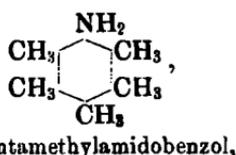
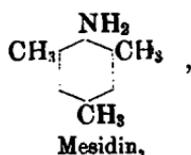
⁵⁾ Diese Berichte 5, 718.

⁶⁾ Diese Berichte 17, 1415 u. 18, 1825.

zeitigen Beobachtungen von Hofmann durch Erhitzen mit Salzsäure nicht verseift werden konnten.

Durch die Beobachtungen von Kehrman¹⁾ über die Bildung der Chinonoxime, von Pinner²⁾ über die Verwandlung der Nitrile in Imidoäther und namentlich durch die ausgedehnten Versuche V. Meyer's³⁾ über die Esterbildung bei aromatischen Säuren ist man seitdem auf den Einfluss von Orthosubstituenten auf die Reaktionsfähigkeit und -Geschwindigkeit aufmerksam geworden und hat denselben noch für die Verseifung der Nitrile⁴⁾ und für die Substituierbarkeit des paraständigen Wasserstoffatoms in Amin⁵⁾ studirt. Dagegen ist unseres Wissens die Bildung der quaternären Ammoniumjodide bisher nicht in diesem Sinne beleuchtet worden.

Wie ein Blick auf die Formeln von zwei der oben erwähnten Basen zeigt,



befindet sich die Amidogruppe zwischen zwei orthoständigen Methylgruppen.

Dieselbe Möglichkeit liegt vor für die beiden anderen, von Hofmann beobachteten Fälle, das Tetramethylamidobenzol und das Xylidin. Da aber ihre Structur mit Sicherheit noch nicht festgestellt ist⁶⁾, so musste der vermuthete Zusammenhang zwischen Orthosubstitution und Bildung quaternärer Ammoniumverbindung einer experimentellen Prüfung unterworfen werden.

Für diesen Zweck schien uns die Untersuchung der Xylidine, die in allen 6 theoretisch möglichen Formen bekannt sind, besonders geeignet. Von dem *o*-Orthoxylidin (1-Amino-2,3-dimethylbenzol) und dem *s*-Metaxylidin (1-Amino-3,5-dimethylbenzol) sind quaternäre Ammoniumjodide durch Erwärmen mit Jodmethyl bis 100° bereits von Menton⁷⁾ und von Nölting⁸⁾ erhalten worden.

¹⁾ Diese Berichte 21, 3315 u. 23, 3557 und J. pr. Ch. 40, 257; 42, 134.

²⁾ Diese Berichte 23, 2917. ³⁾ Diese Berichte 27, 510 u. s. w.

⁴⁾ Küster und Stallberg, Ann. d. Chem. 278, 208; V. Meyer, diese Berichte 29, 834.

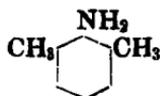
⁵⁾ Weinberg, diese Berichte 25, 1610; Gnehm und Blumer, Ann. d. Chem. 304, 87; Friedländer, Monatsh. f. Chemie 19, 627.

⁶⁾ Bezüglich des Tetramethylamidobenzols sind die Angaben von Nölting und Baumann (diese Berichte 18, 1149) über die Bildung der Base aus Mesidin, welche Aufschluss über die Structur geben sollte, später von Limpach bestritten worden. (Diese Berichte 21, 642.)

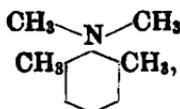
⁷⁾ Ann. d. Chem. 263, 328.

⁸⁾ Diese Berichte 24, 563.

Bei der Prüfung der 4 anderen Xylidine haben wir nun gefunden, dass nur das *o*-Metaxylylidin von der Structur



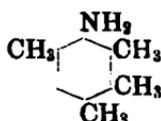
eine Ausnahme bildet; denn die daraus leicht entstehende tertiäre Base



welche kürzlich von Friedländer ¹⁾ beschrieben wurde, lässt sich bei 100° nicht mehr mit Jodmethyl vereinigen. Bei 160° findet allerdings in geringem Maasse eine Einwirkung statt, welche zur Bildung von Jodhydraten führt, aber das Product war zum grösseren Theil das Salz der tertiären Base, und es liess sich daraus kein quaternäres Ammoniumjodid abscheiden.

Wir schliessen daraus, dass auch Hofmann dieses tertiäre Dimethylxylidin unter den Händen hatte, als er zuerst auf das anormale Verhalten gegen Jodmethyl aufmerksam wurde. In der That stimmt seine Angabe über den Siedepunkt der Base (196°) sowohl mit der Beobachtung von Friedländer, wie mit der unsrigen überein.

Die vorliegenden Resultate beweisen zunächst für die Xylidine, dass nur zwei zur Amidogruppe benachbarte Methylene im Stande sind, die quaternäre Ammoniumbildung zu verhindern; es ist aber in hohem Grade wahrscheinlich, dass die gleiche Erscheinung bei den übrigen Homologen des Anilins wiederkehren wird, worauf ja schon das zuvor erwähnte Verhalten des Mesidins und des pentamethylirten Amidobenzols hinweisen. So würde man auch für das tetramethylirte Amidobenzol von Hofmann aus der Nichtbildung des quaternären Ammoniumjodids folgern müssen, dass beide Orthostellungen neben der Amidogruppe besetzt sind. Dieser Schluss würde mit der von Nöling, sowie von Limpach aus anderen Gründen angenommenen Structurformel der Base

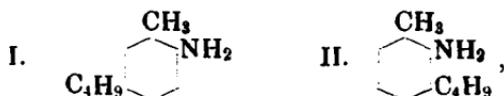


in Einklang stehen.

Der Einfluss der Orthosubstituenten ist übrigens nicht auf die Bildung der quaternären Ammoniumverbindung beschränkt; denn er tritt auch zu Tage bei der Bildung der secundären und tertiären Basen, wenn es sich um kohlenstoffreichere Alkyle handelt, wie einzelne Angaben in der Literatur zeigen.

¹⁾ Monatsh. für Chem. 19, 644.

So hat Friedländer¹⁾ gefunden, dass das *o*-Metaxylydin sich verhältnissmässig schwer in die tertiäre Diäthylverbindung überführen lässt, und noch viel interessanter ist die alte, bisher garnicht beachtete Angabe von Effront²⁾, dass die beiden Isobutyltoluidine



sich ganz verschieden gegen Jodmethyl verhalten. Während die erste Base damit ein quaternäres Ammoniumjodid liefert³⁾, wird die zweite selbst bei 150° nur sehr wenig angegriffen⁴⁾. Hier ist also offenbar die gleichzeitige Nachbarschaft von Methyl und Isobutyl schon für die Bildung der secundären und tertiären Base ein erhebliches Hinderniss.

Unsere Beobachtungen bei den Xylidinen deuten ferner darauf hin, dass auch schon die Nachbarschaft von einem Methyl die Bildung des quaternären Ammoniumjodids verlangsamt⁵⁾; und wenn man genaue Messungen über die Reaktionsgeschwindigkeit aufstellen wollte, so würde man wahrscheinlich dasselbe für die Bildung der secundären und tertiären Base finden.

Methylirung der Xylidine.

Für die erschöpfende Methylirung dieser Basen ist das von Nölting bei der *s*-Metaverbindung angewandte Verfahren, d. h. Kochen mit Sodalösung und Jodmethyl am Rückflusskühler zu empfehlen⁶⁾. Dabei ergibt sich schon ein Unterschied im Endresultat, wenn man die Menge des Jodmethyls so gross wählt, dass sie etwas mehr als 3 Moleküle auf 1 Molekül Xylidin beträgt. Unter diesen Bedingungen wird die *as*-Orthoverbindung (1-Amino-3.4-dimethylbenzol) ebenso wie die von Nölting untersuchte *s*-Metaverbindung (1-Amino-3.5-dimethylbenzol) grösstentheils in das quaternäre Ammoniumjodid verwandelt. Es verdient hervorgehoben zu werden,

¹⁾ Monatsh. für Chem. 19, 645. ²⁾ Diese Berichte 17, 2317.

³⁾ Diese Berichte 17, 2339. ⁴⁾ Diese Berichte 17, 2346.

⁵⁾ Auf Beziehungen zwischen der Bildung quaternärer Ammoniumverbindungen und einer besetzten Orthostellung hat schon Pinnow (diese Berichte 32, 1401) hingewiesen, als es ihm nicht gelang, bei einigen solchen Basen durch Erhitzen der Hydrochlorate oder Hydrobromate mit Methylalkohol quaternäres Chlorid bzw. Bromid zu bekommen. Da dieselben Basen aber unter anderen Reaktionsbedingungen quaternäre Jodide liefern, so ist der Beobachtung Pinnow's für die hier behandelte Frage keine grosse Bedeutung beizumessen.

⁶⁾ Diese Berichte 24, 563.

dass bei diesen zwei Basen beide Orthostellungen zur Amidogruppe unbesetzt sind. Bei der *as*-Metaverbindung (1-Amino-2.4-dimethylbenzol) und der *p*-Verbindung (1-Amino-2.5-dimethylbenzol) entsteht unter den gleichen Bedingungen nur wenig und bei der *o*-Metaverbindung (1-Amino-2.6-dimethylbenzol) keine Spur quaternäres Jodid. In den letzten 3 Fällen hat es also auch keinen Sinn, mehr als 2 $\frac{1}{4}$ Mol.-Gew. Jodmethyl bei der Operation zu verwenden. Das letzte Xylidin, die *v*-Orthoverbindung (1-Amino-2.3-dimethylbenzol) von welcher Menton schon das quaternäre Jodid bereitet hat, ist bisher gegen Soda und Jodmethyl nicht geprüft worden.

as-Metaxylidin: Die tertiäre Dimethylbase ist bereits von Baur und Stadel¹⁾ durch Erhitzen des bromwasserstoffsäuren Xylidins mit Methylalkohol erhalten worden. In ganz reinem Zustand haben wir sie durch Destillation des quaternären Ammoniumhydroxydes im Oelbad dargestellt und den Siedepunkt bei 203° gefunden (Quecksilberfaden ganz im Dampf).

Die tertiäre Base verbindet sich mit Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur sehr langsam. Die Mischung bleibt zunächst klar, und erst nach einigen Stunden beginnt die Ausscheidung des festen Reactionsproductes in langen, dünnen Prismen. Seine Menge betrug indessen nach 48 Stunden nur 8.7 pCt. der theoretischen Ausbeute. Auch bei längerem Erhitzen auf 100° ist die Ausbeute nicht quantitativ, wie folgender Versuch zeigt:

6.409 g tertiäre Base, mit 10 g Jodmethyl im geschlossenen Rohr 20 Stunden im Wasserbad erwärmt, ergaben 9.591 g quaternäres Ammoniumjodid, entsprechend 76.7 pCt. der theoretischen Ausbeute.

Will man das quaternäre Jodid direct aus dem primären Xylidin darstellen, so empfiehlt sich folgendes Verfahren: 10 g Base werden mit 30 g Jodmethyl, 25 g Soda und 250 ccm Wasser 6 Stunden am Rückflusskühler gekocht, dann nach Zusatz von starker Natronlauge ausgeäthert, die ätherische Lösung verdampft und das so erhaltene Product mit 18 g Jodmethyl 20 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Das grösstentheils feste Reactionsproduct wird mit wenig heissem Wasser behandelt und nach Zusatz von etwas überschüssiger Natronlauge zur Entfernung von tertiärer Base ausgeäthert. Fügt man zu der auf 0° abgekühlten, wässrigen Lösung höchst concentrirte Natronlauge, so fällt das quaternäre Ammoniumjodid zum grössten Theil krystallinisch aus. Zur Entfernung des Alkalis wird das scharf abgesaugte Salz in absolutem Alkohol gelöst, mit Kohlensäure behandelt und das Filtrat verdampft. Aus 10 g Xylidin wurden 15 g quaternäres Jodid oder 62.5 pCt. der Theorie erhalten.

¹⁾ Diese Berichte 16, 32.

Zur völligen Reinigung wird das Rohproduct aus wenig warmem Alkohol oder heissem Aceton umkrystallisirt. Die über Schwefelsäure getrocknete Substanz verliert bei 100° nicht an Gewicht.

0.4693 g Sbst.: 0.3771 g AgJ.

$C_{11}H_{18}NJ$. Ber. J 43.58. Gef. J 43.41.

In reinem Zustande ist das Salz ganz farblos. Bei 12° löst es sich in weniger als 1 Theil Wasser und in etwa 4–5 Theilen absolutem Alkohol; aus Letzterem krystallisirt es in schönen, derben Tafeln; etwas schwerer ist es in warmem Aceton löslich, während es von Aether und sehr concentrirtem Alkali kaum aufgenommen wird.

Bei raschem Erhitzen im Capillarrohr schmilzt es gegen 183° (corr. 186°) unter Zersetzung und vollständiger Verflüchtigung der Producte.

Das entsprechende Chlorid ist hygroskopisch und krystallisirt ebenfalls beim Eintrocknen, während das Chloroplatinat selbst in warmem Wasser ziemlich schwer löslich ist und daraus in kleinen, rhombenähnlichen Tafeln krystallisirt.

p-Xylidin. Das quaternäre Jodid wurde genau so wie zuvor durch Kochen der primären Base mit Soda und Jodmethyl und nachträgliches Erhitzen der rohen tertiären Base mit Jodmethyl auf 100° dargestellt. Es krystallisirt sowohl aus Wasser als aus Alkohol in kleinen, dünnen Prismen. Für die Analyse diente das aus Alkohol umkrystallisirte, bei 100° getrocknete Salz.

0.4270 g Sbst.: 0.3429 g AgJ.

$C_{11}H_{18}NJ$. Ber. J. 43.58. Gef. J. 43.38.

Es ist viel schwerer löslich als das vorhergehende; bei Zimmer-temperatur verlangt es ungefähr 10 Theile Wasser und 17–18 Theile absoluten Alkohol. Bei raschem Erhitzen im Capillarrohr zerfällt es allmählich gegen 215–218° (corr. 219–222°) in flüchtige Producte.

Das Chloroplatinat ist in Wasser sehr schwer löslich und krystallisirt in kleinen Prismen.

as-Orthoxylydin. Wie schon erwähnt, geht die Bildung des quaternären Jodids hier ausserordentlich leicht vor sich. Bringt man 10 g Base zu einer Lösung von 25 g wasserfreier Soda in 250 ccm Wasser und fügt 40 g Jodmethyl hinzu, so beginnt schon bei gewöhnlicher Temperatur eine ziemlich lebhaft e Einwirkung und nach 20-stündigem Erhitzen am Rückflusskühler ist der allergrösste Theil der Base in quaternäres Jodid umgewandelt. Wegen seiner geringen Löslichkeit in kaltem Wasser scheidet es sich beim Abkühlen auf 0° zum grössten Theil ab. Die Ausbeute betrug auf 10 g Xylidin 19 g Jodid, entsprechend 79 pCt. der Theorie. Das Salz krystallisirt in

langen, farblosen Prismen. Es löst sich bei 18° in 29–30 Theilen Wasser, bedeutend leichter beim Erwärmen.

0.4255 g Sbst.: 0.3439 g Ag J.

C₁₁H₁₈NJ. Ber. J 43.58. Gef. J 43.66.

Beim Erhitzen im Capillarrohr zersetzt sich die Substanz gegen 235–237° (corr. 240–242°); sie zerfällt dabei in Jodmethyl und tertiäre Base, welche sich aber beim Abkühlen partiell wieder zum quaternären Jodid vereinigen.

Die reine tertiäre Base, die durch Destillation des quaternären Ammoniumhydroxyds dargestellt wurde, ist ein farbloses, bei 232° siedendes Oel (Quecksilberfaden ganz im Dampf). Sie bildet ein schwer lösliches Chloroplatinat, das sich aus heissem Wasser in wohlansgebildeten Nadeln abscheidet. Beim Zusammenbringen der tertiären Base mit Jodmethyl trat sofort Trübung und sehr bald Krystallausscheidung ein und nach 24-stündigem Stehen zwischen 10–16° hatten sich 88.1 pCt. der theoretischen Menge Jodid gebildet.

Das quaternäre Ammoniumchlorid giebt ein schwer lösliches, in sechsseitigen Blättchen krystallisirendes Platinsalz.

v-Metaxylidin. Die primäre Base wurde nach dem kürzlich von Busch¹⁾ angegebenen Verfahren mit Hilfe der Formylverbindung aus einem Rohproduct dargestellt, welches wir der Liberalität der hiesigen Actiengesellschaft für Anilinfabrication verdanken. Ihre Verwandlung in die Dimethylverbindung ist kürzlich von P. Friedländer durch Erhitzen mit Natronlauge und Jodmethyl auf 130° ausgeführt worden. Bequemer erreicht man den gleichen Zweck nach dem Verfahren von Nölting durch 20-stündiges Kochen von 10 g Base und 30 g Jodmethyl mit Sodalösung am Rückflusskühler. Das erste Product erhält noch kleine Mengen secundärer Base, welche man entweder als Nitrosamin entfernen oder durch Erhitzen mit Jodmethyl auf 100° vollends in tertiäre Base verwandeln kann. Den Siedepunkt der reinen Base fanden wir bei 195° (Quecksilberfaden ganz in Dampf).

Dass dieses reine Product keine Neigung mehr zur Bildung des quaternären Ammoniumjodids besitzt, zeigen folgende Versuche:

Bei dreiwöchentlichem Stehen von tertiärer Base mit Jodmethyl bei Zimmertemperatur trat keine Ausscheidung eines festen Reactionsproducts ein.

Aequimolekulare Mengen von Base und sorgfältig gereinigtem trockenem Jodmethyl würden im Rohr eingeschmolzen und zwar in der Art, dass nicht durch Zersetzung von Jodmethyl freies Jod oder Jodwasserstoff entstehen konnte, und dann 20 Stunden auf 100° erhitzt. Die klare Mischung war völlig löslich in Aether und gab an Wasser keine merkliche Menge eines Jodids ab.

¹⁾ Diese Berichte 32, 1008.

Bei einem anderen Versuch wurden 4.5 g reine Base mit der äquivalenten Menge Jodmethyl 6 Stunden auf 150—160° erhitzt. Dabei war in geringem Maasse Einwirkung erfolgt. In der Flüssigkeit hatte sich eine kleine Menge Krystalle gebildet. Ihre Menge betrug indessen nur 0.42 g und sie bestanden zum grösseren Theil aus dem Jodhydrat der tertiären Base; denn nach der Zersetzung mit Natronlauge liess sich daraus 0.145 g tertiäres Amin gewinnen. Dies entspricht 0.27 g Jodhydrat. Die Differenz von 0.15 g könnte allerdings quaternäres Ammoniumjodid gewesen sein; jedenfalls war aber die Quantität zu gering, um es aus der alkalischen Lösung zu isoliren; und wenn das Product wirklich quaternäres Jodid war, so betrug seine Menge doch nur 1.7 pCt. der Quantität, welche aus der angewandten tertiären Base theoretisch hätte entstehen müssen.

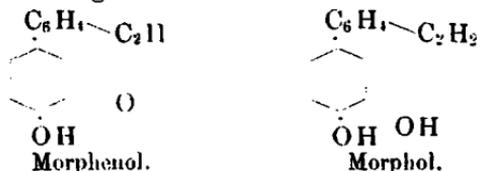
45. E. Vongerichten: Ueber die stickstofffreien Spaltungsprodukte des Morphins.

[VI. Mittheilung¹⁾.]

(Eingegangen am 18. Januar.)

Constitution des Morphenols, Morphols und Morphins.

In der letzten Abhandlung über die Constitution des Morphols und Morphenols kam ich zu dem Schluss, dass diesen Spaltungskörpern des Morphins folgende Formeln zukommen:



Die Thatsachen, aus denen diese Formeln gefolgert werden konnten, waren: Reducirbarkeit des Morphenols durch Zinkstaub zu Phenanthren. Ueberführung des Morphenols in Morphol durch Natrium, Oxydirbarkeit des Morphols und seiner Derivate zu Abkömmlingen des Phenanthrenchinons. die Eigenschaft des Morpholchinons gleich dem nahe verwandten Alizarin im Gegensatz zu seinem Mono-Methyläther als polygenetischer Farbstoff auf die gebeizte Faser aufzuziehen, Bildung von Protocatechusäure beim Schmelzen von Morphin mit Aetzkali und zuletzt die Oxydirbarkeit des Methylmorpholchinons und des Morpholchinons zu Phtalsäure. Ich habe in der Folge die Oxy-

¹⁾ Die früheren Mittheilungen s. diese Berichte 30, 2439; 31, 51, 2924, 3198; 32, 1521.