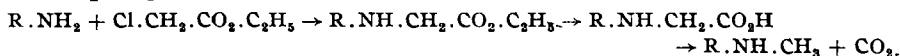


421. John Read und James Allan Hendry: Die Darstellung von *N*-Methyl-menthylaminen usw. mittels einer neuen *N*-Alkylierungsmethode.

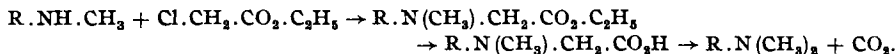
[Aus der chem. Abteilung des United College of St. Salvator and St. Leonard, Universität St. Andrews, Schottland.]

(Eingegangen am 5. November 1938.)

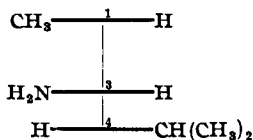
Im Laufe von Untersuchungen über gewisse Amine, die der Klarstellung feinerer stereochemischer Beziehungen dienen sollten, wurde oft nach einer glatten und direkten Methode zur Mono- und Di-*N*-Alkylierung gesucht, weil es in solchen Fällen ratsam ist, die Komplikationen, die die Trennung von Gemischen primärer, sekundärer und tertiärer Amine bei der gewöhnlichen *N*-Alkylierung mit sich bringt, zu vermeiden. Eine derartige Methode ist nun an Hand neuerer Beobachtungen von Clark und Read¹⁾ ausgearbeitet worden; sie fanden, 1) daß substituierte Glycine in fast quantitativer Ausbeute entstehen, wenn man Ester der Chloressigsäure mit überschüssigen primären Aminen erhitzt, und 2) daß diese Glycine bei der pyrogenen Zersetzung Kohlendioxyd abspalten, unter Bildung der reinen *N*-Monomethyl-Derivate der ursprünglichen Amine:



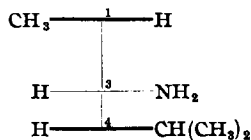
Wir haben jetzt gefunden, daß sekundäre Amine auf ähnliche Weise in tertiäre übergeführt werden können:



Die vorliegende vorläufige Veröffentlichung befaßt sich vor allem mit der *N*-Methylierung der stereoisomeren primären Basen *l*-Menthylamin und *d*-Neomenthylamin, welchen die relativen Molekularkonfigurationen I und II zugeschrieben worden sind²⁾.

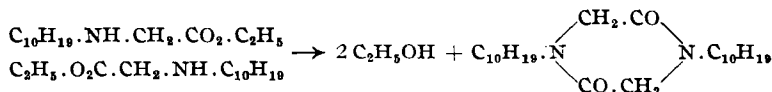


I. *l*-Menthylamin



II. *d*-Neomenthylamin

Die reinen sekundären und tertiären *N*-Methyl-Derivate von jeder dieser Basen sind nach diesem Verfahren bequem darstellbar; ihre physikalischen Konstanten werden hier mitgeteilt und eine Reihe von Derivaten beschrieben³⁾. Im allgemeinen wurden sehr befriedigende Ausbeuten erhalten, trotzdem verschiedene Nebenreaktionen beobachtet wurden. So entstand bei der Darstellung von *d*-Neomenthylglycine durch sekundäre Kondensation eine geringe Menge 1.4-Di-*d*-neomenthyl-2.5-dioxo-piperazin



¹⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 1775.

²⁾ Read u. Grubb, Journ. chem. Soc. London 1934, 1781.

³⁾ vergl. Wallach, A. 300, 280 [1898].

Die freien Menthylglycine zeigten beim Erhitzen eine noch größere Neigung zu einer ähnlichen Kondensation unter Abspaltung von Wasser. Diese Reaktion war bei *l*-Menthylglycin viel ausgeprägter als bei *d*-Neomenthylglycin, wahrscheinlich wegen der räumlichen Wirkung der benachbarten Isopropyl-Gruppe am Molekül des letzteren. Beim *N*-Phenyl-glycin ist das Hauptprodukt der pyrogenen Zersetzung Diphenyl-dioxo-piperazin. Substituierte Glycine $R.NH.CH_2.CO_2H$ scheinen also im allgemeinen bei der Hitzespaltung eine zweifache Zersetzung zu erleiden, wobei sowohl die Dioxopiperazin-Derivate als auch sekundäre Amine entstehen.

Ferner lieferte die Hitzespaltung von *N*-Methyl-*d*-neomenthylglycin etwas weniger als 60% Ausbeute an tertiärem Amin, da gleichzeitig *d*- Δ^3 -Menthen entsteht, ein Ergebnis, das auf die schnelle 3.4-*trans*-Abspaltung zurückgeführt werden muß²⁾, die für die Neomenthylamin- und Neomenthol-Reihe charakteristisch ist.

Interessante Unterschiede wurden beim Studium der Hitzespaltung der *l*-Menthyl- und *d*-Neomenthyl-trimethylammonium-jodide und -hydroxyde beobachtet. Die *l*-Menthyl-Derivate ergaben hierbei ungefähr 70% reines *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin, zusammen mit ungefähr 30% rechtsdrehendem Menthen, das eine maximale optische Drehung $[\alpha]_D: +149.7^\circ$ ($c = 2$, in Alkohol) zeigte. Die *d*-Neomenthylamin-Derivate dagegen zerfielen fast quantitativ in ein rechtsdrehendes Menthen und Trimethylamin. Dieses Menthen hat die maximale optische Drehung $[\alpha]_D: +108.5^\circ$ ($c = 2$, in Alkohol) und war offensichtlich *d*- Δ^3 -Menthen, das bisher in dieser stereochemischen Reinheit nur durch die mühsame Xanthogen-Ester-Methode von Tschugaeff⁴⁾ erhalten werden konnte. Die hohe Ausbeute an *d*- Δ^3 -Menthen beweist aufs neue, wie leicht die 3.4-*trans*-Abspaltung in der Neomenthylamin-Reihe erfolgt. Das Menthen, das aus den *l*-Menthylamin-Derivaten erhalten wurde und das wir für Δ^2 -Menthen halten, soll von uns weiter untersucht werden. Wallach⁵⁾, der diese beiden quartären Hydroxyde zuerst darstellte, berichtete irrtümlich, daß sie beim Erhitzen in gleicher Weise unter Bildung von Wasser, Trimethylamin und Menthen zerfielen.

Das molekulare Drehungsvermögen $[M]_D$ der Salze der verschiedenen besprochenen Basen in verdünnter wäßriger Lösung (für $c = 2$) zeigt Tafel 1.

Tafel 1.

	<i>l</i> -Menthylamin- Reihe	<i>d</i> -Neomenthylamin- Reihe
[R.NH ₂]Cl *)	— 70.1°	+41.2°
[R.NMeH ₂]Cl	—108.4°	+34.3°
[R.NMe ₂ H]Cl	—110.0°	+33.6°
[R.NMe ₃]I	—127.6°	—63.4°

*) Read u. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1927, 2169.

Aus diesen Werten ist ersichtlich, daß in beiden Reihen die progressive *N*-Methylierung dem asymmetrischen Kation eine zunehmende Neigung zur Linksdrehung verleiht.

⁴⁾ B. 82, 3333 [1899]; s. a. Read u. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1926, 2217.

⁵⁾ A. 800, 285 [1898].

Diese Methode der progressiven *N*-Methylierung wurde auch mit Erfolg auf Anilin angewandt, obgleich in diesem Falle am Ende der ersten Stufe mehr als 70% an *N*-Phenyl-glycin in 1.4-Diphenyl-2.5-dioxo-piperazin umgewandelt wurden. Da diese intermolekulare Ringbildung in der Endstufe nicht eintreten kann, wurde wie gewöhnlich eine hohe Ausbeute an tertiärer Base (*N*-Dimethylanilin) erhalten.

In späteren Untersuchungen soll das Verfahren auf andere Amine und auf andere Radikale als die Methylgruppe ausgedehnt werden.

Beschreibung der Versuche.

l-Menthylglycin.

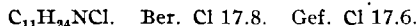
Zu einer filtrierten Lösung von 407 g kryst. Natriumacetat und 186 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 685 ccm Wasser wurde bei 40° eine Lösung von 328 g *l*-Menthon ($[\alpha]_D^{17}$: -25.0° ; $l = 1$) in 2425 ccm Methylalkohol zugefügt. Während mehrtägigen Aufbewahrens bei Zimmertemperatur krystallisierten allmählich 264.5 g *l*-Menthon-oxim aus; Schmp. 58° , $[\alpha]_D^{17}$: -39.6° ($c = 2$, in absol. Alkohol).

Bei der Reduktion von *l*-Menthon-oxim mit Natrium und trockenem Alkohol⁶⁾ erhielt man die gleiche Gewichtsmenge *l*-Menthylamin-hydrochlorid, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser die spezif. Drehung $[\alpha]_D^{17}$: -35.8° ($c = 2$, in Wasser) zeigte.

Das trockne *l*-Menthylamin, das aus 120 g *l*-Menthylamin-hydrochlorid (2.5 Mol.) erhalten worden war, wurde in einer Rückflußapparatur, die mit einem Natronkalkrohr verschlossen war⁷⁾, mit 30.7 g Chloressigsäure-äthylester (1 Mol.) 4 Stdn. bei 130° erhitzt. Der entstandene *l*-Menthylglycin-äthylester wurde dann durch 2-stäg. Kochen mit 750 ccm 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbad verseift. Das unveränderte *l*-Menthylamin wurde durch Dampfdestillation entfernt und als Hydrochlorid wiedergewonnen. Die erhaltene alkalische Lösung wurde auf dem Wasserbad auf ungefähr 250 ccm konzentriert, mit Eiswasser gekühlt und mit Kohlendioxyd gesättigt. Das Filtrat vom gefällten *l*-Menthylglycin wurde ähnlich behandelt und so insgesamt 37.2 g der Verbindung erhalten. Sie krystallisierte aus Wasser in kleinen Prismen; Schmp. 191° , $[\alpha]_D^{17}$: -61.5° ($c = 2$, in Chloroform), $[\alpha]_D^{17}$: -63.4° ($c = 1.4$, in Wasser). In diesem Falle wurde kein Dioxypiperazin erhalten.

N-Methyl-*l*-menthylamin und Derivate.

l-Menthyl-glycin (40 g) wurde auf dem Ölbad 1 Stde. bei 210° erhitzt, wobei Kohlendioxyd und Wasser abgespalten wurden. Das Reaktionsprodukt wurde mit 2-*n*-Natronlauge (20 ccm) versetzt und mit Wasserdampf destilliert, wobei *N*-Methyl-*l*-menthylamin als farbloses Öl überging. Es wurde als Hydrochlorid (23.5 g) isoliert, das aus Wasser in farblosen Prismen krystallisierte; Schmp. 168° , $[\alpha]_D^{17}$: -52.75° ($c = 2$, in Wasser).



⁶⁾ Wallach, A. 276, 301 [1893].

⁷⁾ Clark u. Read, l. c. S. 1776.

Der zähe Rückstand im Destillationskolben lieferte nach dem Trocknen auf poröser Platte und Krystallisation aus heißem Methylalkohol kleine, farblose Nadeln (10.9 g) von 1.4-Di-*l*-menthyl-2.5-dioxo-piperazin; Schmp. 201—202° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: — 106.3° ($c = 2$, in Chloroform). Dieser Stoff war unlöslich in Wasser und in verdünnten Säuren oder Alkalien.

$C_{24}H_{42}O_2N_2$. Ber. C 73.8, H 10.8, N 7.2. Gef. C 73.9, H 10.6, N 7.2.

Das freie *N*-Methyl-*l*-menthylamin wurde als farbloses Öl von kräftigem Basengeruch erhalten. Es hatte folgende Konstanten: Sdp.₁₂ 87°, d_4^{20} 0.8531, n_D^{20} 1.4587, $[R_L]_D$ 54.17 (ber. 54.33), α_D^{17} : — 66.78° ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{17}$: — 78.27° (homogen), $[\alpha]_D^{17}$: — 69.2° ($c = 2$, in Chloroform).

Das Benzoylderivat krystallisierte aus Methylalkohol in farblosen Nadeln; Schmp. 65°, $[\alpha]_D^{17}$: — 32.4° ($c = 2$, in Chloroform).

$C_{18}H_{27}ON$. Ber. C 79.1, H 9.9. Gef. C 78.4, H 9.9.

Das *p*-Toluolsulfonyl-Derivat wurde ebenfalls aus Methylalkohol in farblosen Nadeln erhalten; Schmp. 61°, $[\alpha]_D^{17}$: — 37.5° ($c = 2$, in Chloroform).

$C_{18}H_{29}O_2NS$. Ber. C 66.9, H 9.0. Gef. C 65.8, H 8.9.

N-Methyl-*l*-menthynitrosamin, das durch Destillation gereinigt wurde, konnte als hellgelbes Öl erhalten werden, das beim Abkühlen in einer Kältemischung krystallisierte. Es schied sich aus Methylalkohol in hellgelben Prismen aus; Schmp. 30.5°, $[\alpha]_D^{17}$: — 39.5° ($c = 2$, in Chloroform), $[\alpha]_D^{17}$: — 54.0° ($c = 2.3$, in Benzol). Wallach³⁾ erhielt diese Substanz nur als Öl.

$C_{11}H_{22}ON_2$. Ber. C 66.6, H 11.1. Gef. C 66.9, H 11.3.

N-Methyl-*l*-menthylglycin.

Trocknes *N*-Methyl-*l*-menthylamin, das aus 22 g (2.5 Mol.) Hydrochlorid erhalten worden war, wurde mit 5.2 g (1 Mol.) Chloressigsäure-äthylester 6 Stdn. in einer Rückflußapparatur mit Natronkalkrohr-Verschluß bei 140° erhitzt. Der entstandene *N*-Methyl-*l*-menthylglycin-äthylester wurde dann durch 2-stdg. Kochen mit 150 ccm 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbad verseift. Unverändertes *N*-Methyl-*l*-menthylamin wurde durch Wasserdampfdestillation zurückerhalten. Die entstandene alkalische Lösung lieferte beim Abdampfen auf ein kleines Volumen und Sättigen mit Kohlendioxyd keinen Niederschlag. Es wurde deshalb mit verd. Salzsäure angesäuert und zur Trockne gedampft. Der organische Teil des festen Rückstands, der aus *N*-Methyl-*l*-menthylglycin-hydrochlorid bestand, wurde mit Chloroform extrahiert. Beim Behandeln mit Kalkwasser gab die wäßrige Lösung dieses Hydrochlorids einen Niederschlag aus dem Calciumsalz des Glycins, der gesammelt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und getrocknet wurde (9.1 g). Das Calciumsalz wurde in wenig Wasser suspendiert und mit der berechneten Menge Schwefelsäure (37.0 ccm n -H₂SO₄) geschüttelt; zu der Lösung wurde der gleiche Raumteil Alkohol hinzugefügt und Calciumsulfat durch Filtration entfernt. Beim Abdampfen des Filtrats zur Trockne wurden 8.2 g *N*-Methyl-*l*-menthylglycin erhalten, das aus Toluol in kleinen, farblosen Prismen krystallisierte; Schmp. 148°, $[\alpha]_D^{17}$: — 51.5° ($c = 2$, in Wasser).

4.537 mg Subst. verloren beim Trocknen im Vak. bei 100° 0.294 mg.

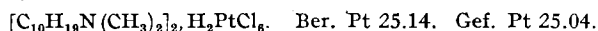
$C_{10}H_{16}.N(CH_3).CH_2.CO_2H + H_2O$. Ber. H₂O 7.4. Gef. H₂O 6.5.

$C_{13}H_{23}O_2N$. Ber. C 68.7, H 11.0. Gef. (nach dem Trocknen) C 68.8, H 10.8.

N-Dimethyl-*l*-menthylamin und Derivate.

N-Methyl-*l*-menthylglycin (5 g) wurde 1 Stde. auf dem Ölbad bei 200° erhitzt. Die Substanz schmolz und schäumte auf, aber es konnte weder Dimethylamin noch Menthen nachgewiesen werden. Nach Kühlung wurde der Rückstand mit 2-*n*. Natronlauge (5 ccm) bebandelt und mit Äther extrahiert. Der trockne Ätherauszug lieferte nach Destillation *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin (3.9 g) als farbloses Öl mit basischem Geruch; Sdp.₁₀ 90.5°, d_4^{20} 0.8462, n_D^{20} 1.4584, $[\alpha]_D^{20}$ 59.12 (ber. 59.29), α_D^{20} : — 51.18° ($l=1$, homogen), $[\alpha]_D^{20}$: — 60.50° (homogen), $[\alpha]_D^{20}$: — 59.7° ($c=2$, in Chloroform). Die Base war identisch mit dem *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin, das später durch pyrogene Zersetzung von *l*-Menthyl-trimethylammoniumjodid und -hydroxyd (s. unten) erhalten wurde.

Das Chloroplatinat war ein gelbes krystallines Pulver, Schmp. 205° bis 206° (Zers.).

*l*-Menthyl-trimethylammoniumjodid.

Das quartäre Ammoniumjodid wurde nach einer etwas abgeänderten Methode von Wallach⁸⁾ hergestellt. Eine Mischung von 75 g *l*-Menthylamin (aus einer Probe des Hydrochlorids mit der spezif. Drehung $[\alpha]_D^{20}$: — 35.9°; $c=2$, in Wasser), 100 ccm Methylalkohol (mit Magnesium getrocknet) und 68.7 g (1 Mol.) Methyljodid wurde unter Rückfluß 1 Stde. gekocht. Zu der gekühlten Lösung wurde aufeinanderfolgend eine Lösung von 11.2 g (1 Atom) Natrium in 120 ccm Methylalkohol, 68.7 g Methyljodid und 11.2 g Natrium in 120 ccm Methylalkohol hinzugefügt; nach jeder Zugabe wurde 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Weiterer Methylalkohol wurde, falls notwendig, hinzugefügt, um die Lösung homogen zu erhalten. Schließlich wurde nach folgendem 1-stdg. Kochen mit einer 3. Portion von 68.7 g Methyljodid und Zufügen einer 3. Portion von 11.2 g Natrium in 120 ccm Methylalkohol die Reaktionslösung zur Entfernung von Methylalkohol und unvollständig methylierter Base mit Wasserdampf destilliert. Das quartäre Ammoniumjodid (135.5 g) konnte beim Aufbewahren der alkalischen Lösung über Nacht krystallisiert erhalten werden. Eine Probe kam aus Aceton in großen, farblosen Prismen; Schmp. 190° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: — 39.3° ($c=2$, in Wasser). Dieselbe Substanz wurde bei 1-stdg. Erwärmen von *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin und Methyljodid in Methylalkohol erhalten.

In alkohol. Lösung verbindet sich *l*-Menthyl-trimethylammonium-jodid mit Jod zu einem Trijodid, das aus Alkohol in schönen, dunkelvioletten Nadeln vom Schmp. 117—118°⁸⁾ krystallisiert.

Pyrogene Zersetzung von *l*-Menthyl-trimethylammonium-jodid und -hydroxyd.

Das Jodid (20 g) lieferte beim Destillieren auf dem Ölbad unter Atmosphärendruck bei 190° ein flüssiges Destillat, das aus 2 Schichten bestand. Beim Behandeln mit Äther und verd. Salzsäure wurde diese Mischung in Menthen (2.5 g) mit den Konstanten n_D^{20} 1.4522, α_D^{20} : + 75.24° ($l=1$,

⁸⁾ A. 300, 281 [1898].

homogen) und *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin (7.5 g) mit den Konstanten Sdp.₁₈ 100°, $n_D^{18.5}$ 1.4582, $\alpha_D^{18.5}$: — 51.16° ($l = 1$, homogen) zerlegt. Die Ätherlösung dieser Base wurde mit Wasser gewaschen, um etwas Trimethylamin, das während der pyrogenen Zersetzung gebildet worden war, zu entfernen.

Gut gewaschenes Silberoxyd, frisch dargestellt aus Silbernitrat (16 g) und Bariumhydroxyd, wurde mit Wasser bedeckt und dann mit einer wäbr. Lösung von *l*-Menthyl-trimethylammoniumjodid (20 g) gemischt. Das Filtrat von dem Silberjodid und dem überschüss. Silberoxyd wurde auf dem Wasserbad zu einem flüssigen Sirup konzentriert und dann in einem Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt. Die erhaltenen zerfließlichen Krystalle von *l*-Menthyl-trimethylammoniumhydroxyd gaben beim Destillieren auf dem Ölbad bei 165—170°/10 mm ein Destillat, aus dem wie oben Menthen (2.6 g) und tertiäre Base (7.7 g) isoliert wurden. Das Menthen zeigte folgende Konstanten: Sdp.₁₀ 56°, d_4^{17} 0.8149, n_D^{17} 1.4520, $[R_L]_D$: 45.69 (ber. 45.64), α_D^{17} : + 107.34° ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{17}$: + 131.7° (homogen), $[\alpha]_D^{17}$: + 149.7° ($c = 1.6$, in absol. Alkohol), $[\alpha]_D^{17}$: + 149.2° ($c = 2.2$, in Äther). Das *N*-Dimethyl-*l*-menthylamin zeigte Sdp.₁₀ 90.5°, n_D^{17} 1.4584, α_D^{17} : — 51.18° ($l = 1$, homogen).

Wenn das quartäre Ammoniumhydroxyd unter Atmosphärendruck destilliert wurde, konnte in der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes und den physikalischen Eigenschaften seiner Bestandteile kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Die Zersetzung begann bei ungefähr 170° mit der Entwicklung von Wasser, Trimethylamin und Menthen; die tertiäre Base destillierte zwischen Badtemperaturen von 215 und 235°.

d-Neomenthylglycin.

Formyl-*d*-neomenthylamin⁹⁾ (90 g) mit den Konstanten Schmp. 117—118°, $[\alpha]_D^{18}$: +53.8° ($c = 1.8$, in Chloroform), $[\alpha]_D^{18}$: +62.4° ($c = 1.5$, in absol. Alkohol), wurde durch 4-stdg. Kochen mit konz. Salzsäure (250 ccm) unter Rückfluß hydrolysiert. Die gekühlte Flüssigkeit wurde mit Wasser (250 ccm) verdünnt und mit einer Lösung von Natriumhydroxyd (300 g in 300 ccm Wasser) basisch gemacht. Durch Wasserdampfdestillation und Neutralisation mit verd. Salzsäure wurde *d*-Neomenthylamin-hydrochlorid (88 g) erhalten; Schmp. 189°, $[\alpha]_D^{18}$: +21.5° ($c = 1.4$, in Wasser).

Die Einwirkung von 97 g *d*-Neomenthylamin auf 30 g Chloressigsäure-äthylester nach der oben bei *l*-Menthylglycin benutzten Methode lieferte *d*-Neomenthylglycin-äthylester¹⁰⁾, der dann wie vorher mit heißer methylalkohol. Kalilauge verseift wurde. Nach Wasserdampfdestillation erhielt man aus dem alkalischen Rückstand einen krystallinischen Niederschlag, der mit Äther extrahiert wurde. Die wäbr. Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbad auf ungefähr 250 ccm eingedampft und mit Kohlendioxyd gesättigt. Der entstandene Niederschlag von *d*-Neomenthylglycin (44 g) krystallisierte aus Wasser in farblosen Prismen; Schmp. 182°, $[\alpha]_D^{18}$: +28.1° ($c = 1.4$, in Wasser), $[\alpha]_D^{18}$: +32.2° ($c = 2.3$, in absol. Alkohol).

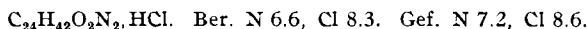
$C_{12}H_{23}O_2N$. Ber. C 67.6, H 10.8. Gef. C 67.2, H 10.9.

⁹⁾ Wallach, A. **300**, 283 [1898]; Read u. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1926**, 2218.

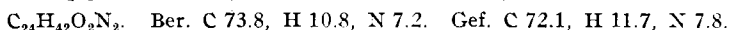
¹⁰⁾ Galloway u. Read, Journ. chem. Soc. London **1936**, 1225.

1.4-Di-*d*-neomenthyl-2.5-dioxo-piperazin.

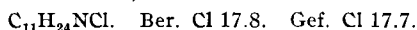
Der Ätherextrakt, der bei der letzten Reaktion erhalten worden war, wurde mit Wasser gewaschen und mit verd. Salzsäure geschüttelt. Der entstandene weiße Niederschlag (2 g) krystallisierte aus wäßr. Methylalkohol in farblosen Prismen, Schmp. 242^o, $[\alpha]_D^{17}$: +42.9^o ($c = 2$, in Chloroform); er bestand offensichtlich aus dem Hydrochlorid des 1.4-Di-*d*-neomenthyl-2.5-dioxo-piperazins.



Die aus dem Hydrochlorid durch Behandeln mit wäßr. Natronlauge und Äther erhaltene freie Base wurde aus wäßr. Methylalkohol umkrystallisiert; Schmp. 63^o, $[\alpha]_D^{17}$: +43.9^o ($c = 2.1$, in Chloroform).

*N*-Methyl-*d*-neomenthylamin und Derivate.

d-Neomenthylglycin (40 g) wurde, wie oben bei *l*-Menthylglycin beschrieben, erhitzt und das entstandene *N*-Methyl-*d*-neomenthylamin als Hydrochlorid (33 g) isoliert; Schmp. 196^o (aus Wasser umkrystallisiert), $[\alpha]_D^{17}$: +16.7^o ($c = 2$, in Wasser).



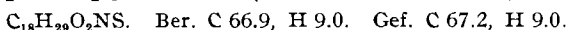
Der Rückstand von der Wasserdampfdestillation lieferte eine weitere Menge an dem oben erwähnten 1.4-Di-*d*-neomenthyl-2.5-dioxo-piperazin.

Freies *N*-Methyl-*d*-neomenthylamin wurde als farbloses Öl mit starkem basischem Geruch erhalten; Sdp.₁₂ 87^o, d_4^{17} 0.8504, n_D^{17} 1.4562, $[R_L]_D$: 54.09 (ber. 54.33), α_D^{17} : +17.38^o ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{17}$: +20.44^o (homogen), $[\alpha]_D^{17}$: +26.4^o ($c = 2.1$, in Chloroform).

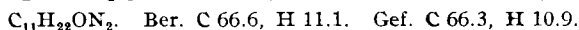
Das Benzoylderivat kam aus wäßr. Methylalkohol bei 0^o in farblosen Nadeln; Schmp. 67^o, $[\alpha]_D^{17}$: +5.7^o ($c = 2$, in Chloroform).



Das *p*-Toluolsulfonyl-Derivat krystallisierte ähnlich in farblosen Nadeln; Schmp. 49^o, $[\alpha]_D^{17}$: +18.5^o ($c = 2$, in Chloroform).



N-Methyl-*d*-neomenthyl-nitrosamin wurde als hellbraunes Öl erhalten, das bald krystallisierte. Es kam aus wäßr. Alkohol in hellgelben Prismen; Schmp. 62^o, $[\alpha]_D^{17}$: +19.9^o ($c = 2.1$, in Chloroform).

*N*-Methyl-*d*-neomenthylglycin.

Die Darstellung erfolgte auf die oben bei *N*-Methyl-*l*-menthylglycin beschriebene Weise aus *N*-Methyl-*d*-neomenthylamin (aus 130 g Hydrochlorid) und Chloressigsäure-äthylester (30 g) mit folgenden Abänderungen: Die alkalische Lösung, die nach der Rückgewinnung von unverändertem *N*-Methyl-*d*-neomenthylamin durch Wasserdampfdestillation zurückblieb, ergab keinen Niederschlag, wenn sie auf ein geringes Volumen (250 ccm) abgedampft und mit Kohlendioxyd gesättigt wurde. Die Lösung wurde deshalb mit Salzsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbad zur Trockne

gedampft. Der erhaltene Sirup, der beim Kühlen krystallisierte, wurde mit kaltem Aceton extrahiert. Der Acetonextrakt lieferte *N*-Methyl-*d*-neomenthylglycin (50.1 g), das aus Essigester in kleinen Nadeln, Schmp. 98°, krystallisierte. Die wasserfreie Verbindung absorbierte an der Luft Wasser unter Bildung eines beständigen Dihydrats; Schmp. 55°, $[\alpha]_D^{17}$: +28.5° ($c = 2$, in Wasser).

4.568 mg Subst. verloren im Vak. bei 40° 0.621 mg.

$C_{10}H_{19}N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2H + 2H_2O$. Ber. H_2O 13.7. Gef. H_2O 13.6.

$C_{13}H_{25}O_2N$. Ber. C 68.7, H 11.0. Gef. (getrocknet) C 68.6, H 10.9.

N-Methyl-*d*-neomenthylglycin löst sich leicht in Wasser unter Bildung einer neutralen Lösung, die mit Natrium-, Calcium- oder Bariumhydroxyd^d aber nicht mit Kaliumhydroxyd, Niederschläge gibt.

Pyrogene Zersetzung von *N*-Methyl-*d*-neomenthylglycin.

Bei 1-stdg. Erhitzen von *N*-Methyl-*d*-neomenthylglycin (20 g) auf dem Ölbad auf 200° zersetzte es sich unter Entwicklung von Kohlendioxyd und Dimethylamin. Der Rückstand wurde mit Äther und verd. Salzsäure geschüttelt. Der gewaschene Ätherextrakt lieferte bei der Destillation *d*- Δ^3 -Menthen (3.9 g); Sdp.₁₅ 70°, d_4^{20} 0.8139, n_D^{20} 1.4530, α_D^{16} : +83.16° ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{16}$: +102.2° (homogen).

$C_{10}H_{18}$. Ber. C 86.9, H 13.1. Gef. C 86.2, H 12.9.

N-Dimethyl-*d*-neomenthylamin und Derivate.

Die Base, die aus der oben erhaltenen salzsauren Lösung erhalten worden war, wurde mit Wasser in ätherischer Lösung gewaschen, getrocknet und destilliert. Das erhaltene *N*-Dimethyl-*d*-neomenthylamin (8.1 g) hatte folgende Konstanten: Sdp.₁₂ 93°, d_4^{17} 0.8470, n_D^{17} 1.4597, $[R_L]_D$: 59.23 (ber. 59.29), α_D^{17} : +36.16° ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{17}$: +42.69° (homogen), $[\alpha]_D^{17}$: +40.7° ($c = 2$, in Chloroform).

Das Chloroplatinat ist ein orangefarbenes Krystallpulver; Schmp. 196° (Zers.).

$[C_{10}H_{19} \cdot N(CH_3)_2]_2, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 25.14. Gef. Pt 25.24.

Hydrochlorid: $[\alpha]_D^{17}$: +15.3° ($c = 2$, in Wasser).

d-Neomenthyl-trimethylammoniumjodid.

Das quartäre Ammoniumjodid wurde aus *d*-Neomenthylamin (70 g) nach der oben für *l*-Menthyl-trimethylammoniumjodid beschriebenen Methode dargestellt. Nach der Entfernung von Methylalkohol und der unvollständig methylierten Base durch Wasserdampfdestillation krystallisierte es aus der eisgekühlten alkalischen Lösung in schönen Platten (122 g). Es kam aus Aceton in großen farblosen Prismen; Schmp. 160.5° (Zers.), $[\alpha]_D^{17}$: -19.5° ($c = 2$, in Wasser). Die gleiche Verbindung wurde bei 1-stdg. Erwärmen von *N*-Dimethyl-*d*-neomenthylamin mit Methyljodid in Methylalkohol erhalten. In alkohol. Lösung verbindet sich das quartäre Ammoniumjodid mit Jod zu einem Trijodid, das aus Alkohol in hochglänzenden, blauschwarzen Platten vom Schmp. 107° krystallisierte. Ebenso wie das entspr. *l*-Menthyl-Derivat (s. o.) wurde diese Verbindung durch wäbr. Alkali in das Monojodid zurückverwandelt.

Pyrogene Zersetzung von *d*-Neomenthyl-trimethylammoniumjodid und -hydroxyd.

Das Jodid lieferte beim Destillieren bei 20 mm und einer Badtemperatur von 155—160° *d*- Δ^3 -Menthen (8.4 g) und krystallines Trimethylaminhydrojodid. Nach Reinigung zeigte das *d*- Δ^3 -Menthen Sdp.₁₀ 59°, n_D^{20} 1.4532, α_D^{16} : +80.66° ($l = 1$, homogen).

d-Neomenthyl-trimethylammoniumhydroxyd wurde als krystallinische, sehr zerfließliche feste Masse in ähnlicher Weise wie das entsprechende *l*-Menthyl-Derivat (s. o.) erhalten. Beim Erhitzen im Ölbad bei 150—160°/15 mm lieferte das Hydroxyd (13.2 g) eine Mischung aus Menthen, Wasser und Trimethylamin. Nach Reinigung hatte das *d*- Δ^3 -Menthen (8.1 g) folgende Konstanten: Sdp.₁₀ 57°, d_4^{20} 0.8122, n_D^{20} 1.4520, $[R_L]_D$: 45.84 (ber. 45.64), α_D^{20} : +91.84° ($l = 1$, homogen), $[\alpha]_D^{20}$: +112.9° (homogen), $[\alpha]_D^{20}$: +108.5° ($c = 1.6$, in absol. Alkohol), $[\alpha]_D^{20}$: +112.9° ($c = 2.7$ in Äther). Ein ähnliches Ergebnis wurde beim Erhitzen des quartären Ammoniumhydroxyds unter Atmosphärendruck im Ölbad bei 175—180° erhalten.

Anwendung der Methode auf die *N*-Alkylierung des Anilins.

N-Phenyl-glycin¹¹⁾ wurde nach der oben beschriebenen allgemeinen Methode aus Anilin (46.5 g) und Chloressigsäure-äthylester (24.5 g) dargestellt. Bei vorsichtigem Zufügen von verd. Salzsäure zu der schließlich erhaltenen alkalischen und mit Kohlendioxyd gesättigten Flüssigkeit wurde zuerst freies *N*-Phenyl-glycin (Schmp. 126—127°; 20 g) niedergeschlagen.

Beim allmählichen Erhitzen von *N*-Phenyl-glycin (10 g) auf einem Ölbad bei 200° erfolgte Schmelzen unter leichtem Aufschäumen und Entwicklung von Wasserdampf. Wenn das gekühlte Reaktionsprodukt nach Zufügen von 5 ccm 2-*n*. NaOH mit Wasserdampf destilliert wurde, gingen 1.85 g *N*-Monomethylanilin über. Das Hauptprodukt (6.3 g) bestand aus einem weißen, nichtflüchtigen, festen Körper, der in Wasser, Säuren und Alkalien unlöslich war. Nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol schmolz er bei 263° und wurde als 1.4-Diphenyl-2.5-dioxo-piperazin¹²⁾ identifiziert.

N-Monomethyl-anilin (53.5 g) und Chloressigsäure-äthylester (24.5 g) reagierten in analoger Weise, wobei schließlich *N*-Methyl-phenyl-glycin (24.5 g) als viscose Flüssigkeit erhalten wurde¹³⁾. Dieses zersetzte sich beim Erhitzen leicht unter Bildung von *N*-Dimethylanilin und Kohlendioxyd.

Es wurden Versuche angestellt, um einen Überschuß der mit Chloressigsäure-äthylester kondensierenden Base zu vermeiden, indem man zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs Natriumcarbonat, Natriumacetat, Pyridin, Chinolin und Dimethylanilin benutzte; das Verfahren war aber in jedem Falle weniger befriedigend als das ursprüngliche.

Wir sind dem Carnegie Trust der Universitäten Schottlands für die Gewährung eines Forschungstipendiums an den einen von uns (J. A. H.) zu Dank verpflichtet.

¹¹⁾ vergl. Hausdörfer, B. 22, 1799 [1889].

¹²⁾ vergl. Meyer, B. 10, 1967 [1877]; Bischoff, Hausdörfer, B. 25, 2271 [1892].

¹³⁾ vergl. Silberstein, B. 17, 2661 [1884]; Hinsberg, B. 27, 3258 [1894].