

Darstellung der Isoverbindungen aus dem Gemisch der Genin-acetate von rohem Xysmalobin aus *Xysmalobium undulatum*

400 mg des durch enzymatische Hydrolyse und nachfolgende Acetylierung von dem rohen Glykosid aus *Xysmalobium* gewonnenen Acetatgemisches wurden in üblicher Weise in die Isoverbindungen übergeführt. Die Aufarbeitung ergab 200 mg neutrale und 160 mg saure Anteile. Die neutralen Anteile wurden aus Methanol umkristallisiert und lieferten lange Nadeln vom Schmp. 250–255°; $[\alpha]_D^{20}$: -4.2° ($c=0.953$, Chloroform). Der Misch-Schmelzpunkt mit Isouzarigenin lag bei 248–255°. Aus den sauren Anteilen wurde die Xysmalogeninsäure in farblosen Nadeln gewonnen und zeigte alle Eigenschaften dieser Verbindung. Der Misch-Schmelzpunkt ergab keine Erniedrigung.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Kofler ermittelt.

157. Siegfried Hünig: Über die Methylierung von aromatischen Aminen mit Dimethylsulfat

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg]

(Eingegangen am 21. April 1952)

Aromatische Amine lassen sich mittels Dimethylsulfats in Gegenwart neutral reagierender Carbonate in wäßriger Suspension glatt methylieren, wobei Phenole nicht angegriffen werden.

Die Methylierung von Aminen mittels Dimethylsulfats hat sich seit der Einführung durch F. Ullmann¹⁾ zu einer unentbehrlichen Laboratoriumsmethode entwickelt. Um so erstaunlicher ist es, daß für die Methylierung verschiedener aromatischer Amine nur unbequeme Vorschriften existieren, die zudem noch wechselnde Ausbeuten liefern. Entweder werden Dimethylsulfat und Natronlauge zur gekühlten Lösung des Amins gegeben²⁾, wobei zur Erzielung guter Ausbeuten die Bedingungen sorgfältig eingehalten werden müssen, oder das Amin wird mit Dimethylsulfat zusammen längere Zeit erhitzt¹⁾. Auch hierbei sind, wie wir fanden, die Ausbeuten stark von den Bedingungen und der Reinheit des Dimethylsulfats abhängig. Die katalytisch-reduktive Methylierung von Anilin gelingt nur befriedigend, wenn man während der Reduktion aus Trioxan langsam Formaldehyd entwickelt³⁾. Die elegante Methylierungsmethode unter Verwendung von Formalin und Ameisensäure versagt bei aromatischen Aminen ebenfalls, es sei denn, daß infolge blockierter *o,o'*- und *p*-Stellung die sonst eintretende Kondensation verhindert wird⁴⁾.

Da wir für verschiedene Untersuchungen aromatische Dimethylamine benötigten, haben wir eine einfache Methode zu ihrer Darstellung entwickelt, die wir wegen ihres breiten Anwendungsgebietes im folgenden mitteilen. Sie ließ sich aus einer näheren Betrachtung des Chemismus der Methylierung mit Dimethylsulfaten leicht ableiten:



Um Phenole mit diesem Methylierungsmittel in der Kälte zu methylieren, ist ein stark alkalisches Reaktionsmilieu erforderlich, da die Methylgruppe vom einsamen Elektronenpaar des Phenolat-Ions übernommen wird.

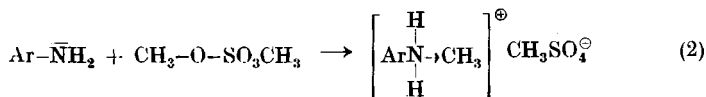
¹⁾ A. 327, 107 [1903].

²⁾ F. G. Germuth, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1556 [1929].

³⁾ D. E. Pearson u. J. D. Bruton, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 864 [1951].

⁴⁾ W. S. Emerson in Adams, Org. Reactions, Bd. IV, S. 194.

Der Sauerstoff des nicht ionisierten Phenols ist unter diesen Bedingungen viel zu schwach basisch. Im Gegensatz dazu verfügen die Amine zur Umsetzung bereits über ein genügend basisches Elektronenpaar.



Man braucht hier die Reaktionsmischung also lediglich auf einem pH zu halten, das aus dem nach (2) gebildeten Salz das Amin hydrolytisch regeneriert. Die schwach basischen aromatischen Amine werden schon bei pH 5-7 praktisch vollständig aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt, so daß zugleich Bedingungen vorliegen, unter denen phenolische Gruppen noch nicht methyliert werden.

Für zu stark saure Phenole trifft das nicht zu. So läßt sich z. B. der 4-Oxy-3-acetoxybenzaldehyd, der sich als Phenylgese der Ameisensäure betrachten läßt, in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat mit Dimethylsulfat glatt veräthern, wie bereits H. Pauly, K. Schübel und K. Lockemann⁵⁾ fanden.

Diese Überlegungen führen zu folgender Versuchsanordnung:

Zu einer wäßrigen Aufschlämmung von Natriumhydrogencarbonat setzt man das aromatische Amin und dazu das gesamte Dimethylsulfat. Beim Rühren setzt die Reaktion unter Kohlensäure-Entwicklung ein, deren Geschwindigkeit zur Kontrolle der Umsetzung dient. Zugleich bleibt während der ganzen Reaktionsdauer der pH -Wert konstant. Man erhält so vorzügliche Ausbeuten, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind:

1.) Genügende Basizität des Amins, so daß die Methylierung unterhalb 35° abläuft, da oberhalb dieser Temperatur die Verseifung des Dimethylsulfats durch das anwesende Wasser merklich wird.

2.) Wenigstens geringe gegenseitige Löslichkeit von Amin und Dimethylsulfat, u. U. nach Zusatz eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels.

Aus der Tafel (s. S. 1058) ist der Verlauf der Methylierung einiger aromatischer Amine zu entnehmen. Von diesen waren *p*-Amino-phenol und β -Naphthylamin bisher noch nicht mit Dimethylsulfat methyliert worden, die anderen Amine – soweit bekannt – mit schlechteren Ausbeuten. Von 1-Amino-naphthol (7) war bisher noch kein Methylierungsprodukt beschrieben worden.

Amine von der ungefähren Basenstärke des Anilins setzen sich bereits bei 5–10° rasch um und liefern quantitativ quartäre Salze. Durch starkes Alkalischemachen und Wasserdampfdestillation der klaren Lösungen werden unmittelbar die reinen Dimethyl-Verbindungen gewonnen. Eine Ausnahme machen *o*-Toluidin und α -Naphthylamin, bei denen unter den angewandten Bedingungen infolge sterischer Hinderung die Methylierung kaum über die Stufe des tertiären Amins hinausführt; beim *o*-Toluidin bleibt sie teilweise sogar beim Monomethyl-Derivat stehen, während aus α -Naphthylamin sofort reine *N,N*-Dimethyl-Verbindung gebildet wird. *p*-Amino-phenol wird glatt in das Trimethyl-*p*-oxy-phenyl-ammonium-Salz übergeführt. Die Ausbeute liegt hier

⁵⁾ A. 383, 321, 331 [1911].

wegen der zu großen Löslichkeit des Jodids nur scheinbar niedriger als bei den übrigen Beispielen. Entsprechend der beim α -Naphthylamin gemachten Erfahrung bleibt die Methylierung des 1-Amino-naphthols-(7) glatt bei der *N,N*-Dimethyl-Verbindung stehen. Eine Reinigung durch Acetylierung und Destillation des Dimethylamino-naphthol-(7)-acetats ist nicht nötig.

Tafel. Methylierung aromatischer Amine

| Amin | Anzahl der <i>N</i> -Methyl-Gruppen | | Ausbeute % d.Th. |
|------------------------------|--|------------------------|---------------------|
| | nach der Methylierung | nach der Isolierung | |
| <i>o</i> -Toluidin | (1) 2 | 2 | 75 |
| <i>m</i> -Toluidin | 3 | 2 | 96 |
| <i>p</i> -Toluidin | 3 | 2 | 95 |
| <i>p</i> -Chlor-anilin | 3 | 2 | 94 |
| <i>p</i> -Amino-phenol | 3 | 3 | 78 |
| 1-Amino-naphthol-(7)*) | 2 | 2 | 74 |
| <i>m</i> -Nitranilin | (2) 3 | 2 | 96 |
| α -Naphthylamin | 2 | 2 | 87 |
| β -Naphthylamin | 3 | 2 | 98 |

*) technisch.

Besonders hervorzuheben ist, daß selbst *m*-Nitranilin unter diesen milden Bedingungen glatt methyliert wird, wobei man allerdings mit der Temperatur so hoch wie möglich gehen muß (30–35°). Neben der reinen Dimethyl-Verbindung liegt vor allem das quartäre Salz vor. Dessen schwerlösliches Bromid geht durch trockene Destillation i. Vak. quantitativ in *N,N*-Dimethyl-*m*-nitranilin über. Zu diesem Amin führte bisher am glattesten die Nitrierung von Dimethylanilin⁶⁾, zumal sich bei der Ullmannschen Methode¹⁾ – Eintragen von *m*-Nitranilin bei 150–160° in Dimethylsulfat – häufig das Reaktionsgut völlig zersetzt. Das noch schwächer basische *o*- und *p*-Nitranilin wird unter den hier beschriebenen Bedingungen nicht methyliert. Genau so wenig werden erwartungsgemäß Verbindungen angegriffen, die wie Anthranilsäure als Alkali-Salze in der wäßrigen Phase gebunden vorliegen.

Außer Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat kann auch gefälltes Calciumcarbonat als Base verwendet werden. Auch mit diesem kann man die Umsetzungstemperatur nicht über 40° erhöhen, ein Zeichen, daß die hier lebhaftere Verseifung nicht durch Hydrolyse der Hydrogencarbonate verursacht wird. Bei 50–60° wird Dimethylsulfat sehr rasch verseift, so daß sich überschüssiges Dimethylsulfat auf diese Weise leicht entfernen läßt. Ist jedoch bei dieser Temperatur eine teilweise weitergehende Methylierung zu befürchten, so zerstört man den Dimethylsulfat-Überschuß mit Ammoniak.

Den Farbenfabriken Bayer danke ich für die freundliche Überlassung von Präparaten, Hrn. W. Brenninger für seine geschickte Hilfe.

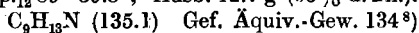
⁶⁾ Org. Syntheses 27, 62 [1947].

Beschreibung der Versuche

In einen Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Blasenähler gibt man das Natriumhydrogencarbonat, Amin und Dimethylsulfat (u. U. noch ein Lösungsmittel). Bei guter Durchmischung regelt man durch Kühlen oder Heizen die Kohlensäure-Entwicklung so, daß ein gleichmäßiger Blasenstrom den Zähler verläßt. Nach Abklingen der Reaktion wird das überschüss. Dimethylsulfat durch kurzes Erwärmen auf 50–60° zerstört oder, falls dabei noch Quarternierung zu befürchten ist, in der Kälte mit Ammoniak umgesetzt. Die molaren Verhältnisse Amin : Dimethylsulfat : Natriumhydrogencarbonat wählt man 1 : 3.3–3.5 : 3.5–4, wenn die Methylierung hauptsächlich bis zum quartären Salz läuft; bleibt sie dagegen beim tertiären Amin stehen, so gilt 1 : 2.5 : 3.

Zur Kontrolle wurde das Äquiv.-Gewicht der methylierten Amine durch Titration mit Perchlorsäure in Eisessig gegen Kristallviolett bestimmt⁷⁾.

N.N.-Dimethyl-*p*-toluidin. Ansatz: 10.7 g *p*-Toluidin, 30 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 32 ccm Dimethylsulfat. Beim Rühren bei 10–15° tritt starke Gasentwicklung ein, die nach 15 Min. nachläßt. Man erwärmt bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf 50–60°. Die klare Lösung wird vom überschüss. Natriumhydrogencarbonat abfiltriert, mit Natriumhydroxyd stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird zweimal mit Chloroform ausgezogen, der Chloroformrückstand destilliert. Sdp.₁₂ 89–89.5°; Ausb. 12.7 g (95% d.Th.).

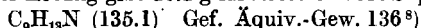


Pikrat: Schmp. 130°⁹⁾ (Lit.¹⁰⁾; Schmp. 130).

N.N.-Dimethyl-*m*-toluidin: Ansatz und Aufarbeitung wie bei *p*-Toluidin. Sdp.₁₂ 85.5–86°; Ausb. 13.0 g (96% d.Th.).



N.N.-Dimethyl-*o*-toluidin. Ansatz: 10.7 g *o*-Toluidin, 35 g Calciumcarbonat (gefällt), 50 ccm Wasser, 27.5 ccm Dimethylsulfat. Durch Rühren der Mischung bei 5–8° wird die CO₂-Entwicklung in etwa 1½ Stdn. beendet. Man läßt auf Zimmertemperatur erwärmen und setzt 10 ccm konz. Ammoniak-Lösung zu. Dann schüttelt man mit Chloroform aus und filtriert vom restlichen Calciumcarbonat ab. Beim Verdampfen des Chloroforms bleiben 12.5 g Rohprodukt zurück. Dieses wird mit Essigsäureanhydrid aufgeköcht, die Mischung in Petroläther aufgenommen und mit Natronlauge ausgeschüttelt. Das Eindampfen der Petroläther-Lösung gibt 10.1 g farbloses Öl vom Sdp.₁₅ 70–72° (75% d.Th.).



Bei Verwendung von Natriumhydrogencarbonat an Stelle von Calciumcarbonat erhält man die gleiche Ausbeute.

N.N.-Dimethyl-*p*-chlor-anilin. Ansatz: 13 g *p*-Chlor-anilin, 34 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 34 ccm Dimethylsulfat. Bei etwa 10° findet über 40 Min. lebhaft Gasentwicklung statt; die Aufarbeitung erfolgt wie bei *N.N.*-Dimethyl-*p*-toluidin. Sdp.₁₂ 114–114.5°; Ausb. 14.4 g (94% d.Th.). Schmp. 36–36.5° (Lit.¹¹⁾; Schmp. 35.5°).

N.N.N.-Trimethyl-*[p*-oxy-phenyl]-ammoniumjodid. Ansatz: 10.9 g *p*-Aminophenol, 34 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 34 ccm Dimethylsulfat. Nach 60 Min. bei 20–22° ist die Methylierung beendet. Nach Erhitzen auf 60° und Absaugen des restlichen Natriumhydrogencarbonats wird kongosauer gemacht und mit viel Kaliumjodid gefällt; 14 g bräunliche Kristalle, aus der Mutterlauge noch 7.5 g. Ausb. insgesamt 21.5 g (76% d.Th.). Aus Alkohol farblose Blättchen; Schmp. 193° (Lit.¹²⁾; Schmp. 190–201°).

⁷⁾ P. C. Markunas u. J. A. Riddik, Anal. Chem. **23**, 337 [1951].

⁸⁾ Titrimetr. mit n_{10} Perchlorsäure.

⁹⁾ Schmelzpunkte nach Kofler.

¹⁰⁾ J. v. Braun, B. **41**, 2113 [1908].

¹¹⁾ T. Sandmeyer u. Th. Heidelberg, B. **20**, 150 [1887].

¹²⁾ K. v. Auwers u. O. Wehr, A. **334**, 308 [1904].

1-Dimethylamino-naphthol-(7). Ansatz: 16 g 1-Amino-naphthol-(7) (dunkles, techn. Produkt), 25 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 24 ccm Dimethylsulfat, 50 ccm Essigester. Nach etwa 3 Stdn. bei 20–23° ist die Gasentwicklung beendet. Man setzt 20 ccm konz. Ammoniak-Lösung zu und rührt noch 10 Minuten. Nach Absaugen des restlichen Natriumhydrogencarbonats trennt man die Essigesterschicht ab und schüttelt noch zweimal mit Essigester nach. Der Rückstand der Essigester-Lösungen destilliert bei 140–142°/0.1 Torr als gelbes Öl über, das rasch kristallisiert. 13.8 g (74% d.Th.) vom Schmp. 105–106°.

$C_{12}H_{13}ON$ (187.4) Gef. Äquiv.-Gew. 188⁸)

1-Dimethylamino-naphthol-(7)-acetat: Kocht man den dunklen Essigester-Rückstand der vorstehenden Verbindung mit 10 ccm Essigsäureanhydrid auf und destilliert i.Vak., so erhält man die O-Acetyl-Verbindung als zähes, hellgelbes Öl vom Sdp._{0.4} 140–141°. Es kristallisiert beim Verrühren mit Methanol und bildet aus verd. Methanol farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 64°.

$C_{14}H_{15}O_2N$ (229.3) Gef. Äquiv.-Gew. 228

Durch Kochen des Esters mit verd. Natronlauge bis zur klaren Lösung, Ansäuern mit Eisessig und Umkristallisieren des Niederschlags aus verd. Methanol erhält man das 1-Dimethylamino-naphthol-(7) in schwach bräunlichen Kristallen vom Schmp. 107°.

$C_{12}H_{13}ON$ (187.2) Ber. C 77.01 H 6.95 N 7.49 Gef. C 76.64 H 6.78 N 7.48

N.N.-Dimethyl-*m*-nitranilin. Ansatz: 13.8 g *m*-Nitranilin, 34 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 33 ccm Dimethylsulfat. Da die Reaktion erst bei 30 bis 33° genügend rasch verläuft, wurde das Dimethylsulfat in Anteilen von 11 ccm zugegeben, nachdem vorher jeweils die CO₂-Entwicklung abgeklungen war. Nach 2 Stdn. ist die Umsetzung vollzogen; das überschüss. Dimethylsulfat wird bei 55–60° verseift und das rote Öl mit Chloroform aufgenommen. Beim Abdampfen des Chloroforms bleiben 5.5 g (A) orangerote Kristalle vom Schmp. 59–60° zurück. Die filtrierte wäbr. Lösung wird mit überschüss. Ammoniumbromid versetzt, wobei 17.6 g weiße Kristalle des quartären Bromides ausfallen. Das trockene Bromid wird bei 250° i.Vak. erhitzt. Ohne Schmelzen des Kolbeninhaltes destilliert quantitativ ein rotes Öl über, das leicht erstarrt. Ausb. 10.3 g (B) vom Schmp. 60–61°; der Misch-Schmp. mit A zeigt keine Erniedrigung (Lit.⁶): Schmp. 59–60°. Gesamtausb. 15.8 g (96% d.Th.).

N.N.-Dimethyl- α -naphthylamin. Ansatz: 14.5 g α -Naphthylamin, 25 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 24 ccm Dimethylsulfat. Nach 1½ Stdn. bei 5–7° ist die Gasentwicklung beendet. Man zerstört überschüss. Dimethylsulfat durch Erhitzen auf 55–60°. Das mit Chloroform ausgeschüttelte Rohprodukt wird nach Abdampfen des Chloroforms mit 5 ccm Essigsäureanhydrid 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt, nach Erkalten in Petroläther aufgenommen und mit überschüss. verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Der Petroläther-Rückstand destilliert bei 139–140°/12 Torr über; 13.9 g (81% d.Th.) farbloses Öl.

$C_{12}H_{13}N$ (171.2) Gef. Äquiv.-Gew. 173⁸)

Zerstörung des überschüss. Dimethylsulfats mit Ammoniak führt zur gleichen Ausbeute.

N.N.-Dimethyl- β -naphthylamin. Ansatz: 14.5 g β -Naphthylamin, 34 g Natriumhydrogencarbonat, 50 ccm Wasser, 34 ccm Dimethylsulfat. Bei 10° setzt eine lebhaft Gasentwicklung ein, die nach 45 Min. zu Ende geht. Durch Erwärmen auf 55 bis 60° wird das überschüss. Dimethylsulfat verseift. Die erhaltene Lösung befreit man vom restlichen Natriumhydrogencarbonat, macht mit Natriumhydroxyd sehr stark alkalisch und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Das gebildete Öl wird mit Chloroform aufgenommen. Der Chloroform-Rückstand destilliert bei 160–161°/12 Torr als farbloses Öl über; 16.8 g (98% d.Th.).

$C_{12}H_{13}N$ (171.2) Gef. Äquiv.-Gew. 174⁸).