

147. Ernst Thielepape: Über die *N*-Methylierung von Acetaniliden.

(Eingegangen am 19. März 1935.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ habe ich über ein leicht durchführbares Verfahren zur Darstellung von 2-Chinolon-4-carbonsäure-alkylestern berichtet und deren Überführung in die 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-ester beschrieben. Hiermit wurde die experimentelle Grundlage für eine neue, besonders glatte Synthese von einfachen und substituierten Chinolin-4-carbonsäuren²⁾ geschaffen, welche bekanntlich im Hinblick auf die etwaige synthetische Darstellung von Alkaloiden von Bedeutung sind.

Zu obigen Synthesen benötigt man *N*-Alkyl-acetanilide, von denen wiederum die *N*-Methyl-Produkte wegen ihrer vorauszusehenden leichten Gewinnbarkeit mittels Dimethylsulfats besonders geeignet erscheinen. Die vorstehende Arbeit bringt neue oder vereinfachte präparative Vorschriften (vergl. Beschreibung der Versuche) für *N*-Methyl-acetanilid und für *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid. Methyl-acetanilid wurde erstmalig von Hepp³⁾ gewonnen, indem er nach damaliger Arbeitsweise mit Natriumstaub unter Xylol das Natriumsalz vom Acetanilid bereitete und mit Jodmethyl methylierte, aber anstatt dieses Endprodukt zu isolieren, es erst mit alkohol. Kali zu Monomethyl-anilin spaltete und dieses mittels Acetylchlorids erneut in das Methyl-acetanilid (Schmp. 101—102°) überführte. Später wurde das Methyl-anilin durch Thio-essigsäure in Methyl-acetanilid (Schmp. 102—104°)⁴⁾ umgewandelt.

Die vorliegende Arbeit benutzt als Vorstufe zu dem bisher noch nicht bekannten *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid das *p*-Methoxy-acetanilid, welches man früher (Schmp. 130—132°)⁵⁾ aus *p*-Anisidin und Thio-essigsäure hergestellt hat. Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, daß man als Vorstufe auch das bekannte *N*-Methyl-*p*-anisidin, $p\text{-CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ (Schmp. 37°)⁶⁾, benutzen könnte, das in der Literatur aus Formyl-*p*-anisidin, $p\text{-CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}\cdot\text{CHO}$ (Schmp. 80—81°), bereit wird.

1) E. Thielepape, B. **55**, 127 [1922]; vergl. Dtsch. Reichs-Pat. 416769.

2) In Kürze folgt eine ausführliche Arbeit über die Synthese der Cinchoninsäure, anschließend über andere Chinolin-4-carbonsäuren.

3) P. Hepp, B. **10**, 329 [1877].

4) B. Pawlewski, B. **31**, 662 [1898].

5) B. Pawlewski, B. **35**, 111 [1902].

6) E. Fröhlich u. E. Wedekind, B. **40**, 1010 [1907].

Beschreibung der Versuche.

(In Gemeinschaft mit Alfred Fulde).

1) *N*-Methyl-acetanilid.

11.5 g feiner Na-Draht ($\frac{1}{2}$ Mol) wurde in einen 2-l-Kolben, der 400 ccm trocknes Benzol enthielt, eingepreßt und auf dem heißen Wasserbade 67.5 g Acetanilid in Lösung gebracht. Alsbald erfolgte unter lebhafter Wasserstoff-Entwicklung die Bildung von weißem körnigen Natriumsalz, die durch 2-stdg. kräftiges Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt wurde.

a) Methylierung mittels Dimethylsulfats: Nach schußweiser Zugabe von 34.0 g Dimethylsulfat (ber. 31.5 g) entstand unter lebhaftem Sieden eine fast farblose, getrübte Lösung, die nach kurzer Zeit zu einer steifen Gallerte erstarrte. Die Masse wurde zur Beendigung der Reaktion noch $\frac{1}{2}$ Stde. heiß gehalten und nach dem Erkalten mit 300 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt. Die Benzol-Schicht hinterließ nach dem Trocknen (Kaliumcarbonat) hellgelbe Krystalle. Roh-ausbeute (exsiccator-trocken) 71.6 g (96.0% d. Th.) *N*-Methyl-acetanilid; Roh-Schmp. 96°.

Zum Umkrystallisieren wurden obige 71.6 g in 150 ccm Ligroin (Sdp. 120—130°) unter Zusatz von Entfärbungs-Kohle gelöst:

1. Kryst.: 67.0 g farblose Prismen; Schmp. 100° (korr.)³⁾ 4).
2. Kryst.: 1.8 g gelbliche Krystalle (aus 5 ccm); Schmp. 96—97°.

b) Methylierung mit Jodmethyl: Nach schußweiser Zugabe von 80.0 g Jodmethyl (ber. 71.0 g) und 1-stdg. Heißhalten wurde das abgekühlte Gemisch mit 100 ccm Wasser durchgeschüttelt. Die gelbliche Benzol-Lösung lieferte nach dem Trocknen (Natriumsulfat) und Einengen nicht ganz zur Trockne gelb verfärbtes *N*-Methyl-acetanilid und 20 ccm Mutterlauge.

1. Kryst. (nach Waschen mit 20 ccm Benzol) 60.0 g fast farblose Prismen, Schmp. 99—100° (korr.), der nach dem Umlösen (120 ccm Ligroin, Sdp. 120—130°) auf 100° (korr.) stieg.

Abdampf-Rückstand (aus 40 ccm Mutterlauge und Wasch-benzol): 13.3 g braune Krystalle. Schmp. 75—90°, die nach Umlösen aus 25 ccm Ligroin unter Zusatz von Knochen-Kohle 10.4 g schmutzig-graue Krystalle Schmp. 96—98° lieferten. Gesamt-Ausbeute 73.3 g (98.3% d. Th.).

2) *p*-Methoxy-acetanilid.

123.1 g *p*-Anisidin (1 Mol) kamen in einem 500-ccm-Philipps-Becher zur Reaktion mit 100 ccm Essigsäure-anhydrid und lieferten alsbald unter starker Erhitzung eine dunkelbraune Lösung. Die nach dem Erkalten erstarrte Masse bildete beim Zerreiben im Mörser einen Brei, der scharf abgesaugt und mit 100 ccm Wasser gewaschen wurde. Ausbeute 150.8 g fast farblose Blättchen; Roh-Schmp. 127—128°. Hierzu kam noch eine nachträgliche Ausscheidung von 6.6 g aus der Mutterlauge vom gleichen Schmelzpunkt. Gesamt-Ausbeute 157.4 g (95.3% d. Th.) *p*-Methoxy-acetanilid.

Obige 157.4 g wurden aus 2.4 l heißem Wasser unter Zusatz von Entfärbungs-Kohle umgelöst:

1. Kryst.: 148.0 g farblose, schillernde Blättchen; Schmp. 130—131° (korr.)⁵⁾.
2. Kryst.: 6.3 g desgl. (aus 200 ccm Mutterlauge unter Entfärbung mit Kohle) vom gleichen Schmp.
3. Kryst.: 0.45 g desgl. (aus 15 ccm); Schmp. 128—129°.

3) *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid.

Ansatz ($\frac{1}{2}$ Mol): 11.5 g Na-Draht, 400 ccm Benzol, 82.6 g *p*-Methoxy-acetanilid. Der Versuch wurde sinngemäß wie unter Ziff. 1 beschrieben durchgeführt.

a) Methylierung mittels 34.0 g (ber. 31.5 g) Dimethylsulfats: Analog Ziff. 1a) entstand hier nach dem Abdestillieren des Benzols ein Öl, das beim Erkalten krystallin erstarrte. Roh-Ausbeute (zerrieben, exsiccator-trocken) 85.7 g. Roh-Schmp. 55°.

Zur Vorreinigung wurde das Roh-Produkt mit 100 ccm Ligroin (Sdp. 30—50°) verrieben, scharf abgesaugt und mit 50 ccm Ligroin nachgewaschen. Ausbeute 83.0 g (92.7% d. Th.) fast farbloses, körniges *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid, Schmp. 57° (korr.).

Obige 83.0 g wurden aus 2400 ccm Ligroin (Sdp. 30—50°) umgelöst:

1. Kryst.: 57.9 g schuppen-artige, farblose Krystalle; Schmp. 58° (korr.).
2. Kryst.: 18.0 g desgl. (aus 300 ccm Mutterlauge) vom gleichen Schmp.
3. Kryst.: 3.4 g schmutzig-rosa Krystalle (aus 40 ccm); Schmp. 55—56°.

Zuletzt 2.0 g hellbrauner, z. T. mit Krystallen durchsetzter ölgiger Rückstand.

Das noch nicht beschriebene Anilid vom Schmp. 58° (korr.) löst sich sehr leicht in den gebräuchlichen Lösungsmitteln. Es läßt sich umkrystallisieren aus niedrigsiedendem Ligroin (Sdp. 30—50°).

5.182 mg Subst.: 12.690 mg CO₂, 3.350 mg H₂O.

C₁₀H₁₃O₂N (179.1). Ber. C 67.00, H 7.31.

Gef. „ 66.79, „ 7.23.

In einem Parallelversuch lieferte der $\frac{1}{2}$ Mol. Ansatz 86.0 g Roh-Ausbeute, nach der Vorreinigung mit Ligroin (s. o.) 84.4 g (94.2% d. Th.), welche im Vak. destilliert wurden:

Vorlauf bis 182° (18 mm) 4.0 g, bei 183° (18 mm) 74.7 g (83.4% d. Th.). Schmp. 57° (korr.).

Der Vollständigkeit wegen sei bemerkt, daß sich das destillierte Anilid nach mehrtägigem Stehen schwach hellbraun verfärbt, wogegen das umkrystallisierte Produkt (s. o.) farblos bleibt.

b) Methylierung mit 76 g (ber. 71.0 g) Jodmethyl: Analog Ziff. 1b) entstand hier nach dem Abdestillieren des Benzols ein hellgelbes Öl, das beim Erkalten krystallin erstarrte. Roh-Ausbeute 86.0 g (96.0% d. Th.) *N*-Methyl-*p*-methoxy-acetanilid; Roh-Schmp. 52°.

Obige 86.0 g wurden im Vak. destilliert:

Vorlauf 5.0 g, Hauptmenge bei 183° (18 mm) 73.0 g (81.5% d. Th.). Schmp. 57° (korr.).

Maltsch (Schlesien), 18. März 1935.