

eingesetzte Chloramin). Ohne Autoklav durch Erhitzen unter Rückfluß (100–140° Badtemp.) wurden bei einem gleichartigen Ansatz 30% d. Th. Aminonitril erhalten; Molrefraktion:  $MR_{\text{gef.}}$  38.7,  $MR_{\text{ber.}}$  38.16.

9. *Diäthyl-[\gamma-amino-propyl]-amin (III d)*: Die Lösung von 12.68 g (0.1 Mol)  $\beta$ -Diäthyl-amino-propionitril in 55ccm Äther ließ man der Lösung von 0.1 Mol  $LiAlH_4$  in 140ccm Äther unter Rühren zutropfen. Nach 6stdg. Erwärmen zum Sieden wurden 10ccm Wasser zugesetzt, die Ätherphase abgetrennt und destilliert: 2.48 g farbloses, an der Luft rauchendes Amin (Sdp.<sub>16</sub> 70–73°). Soxhlet-Extraktion der anorganischen Verbindungen mit Äther (2 Tage) gab weitere 5.04 g dest. Amin; insgesamt 7.52 g 91-proz. Diamin (gemäß Äquiv.-Gew. gef. 71.8, ber. 65,  $n_D^{20}$  1.4436,  $d_4^{20}$  0.8306), entspr. 53% d. Th. Ein authent. Vergleichspräparat (BAYER) hatte  $n_D^{20}$  1.4452,  $d_4^{20}$  0.8276, Äquiv.-Gew. 65.0.

## GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ und HERMANN ENGELHARD

### Trimethoxyphenylverbindungen, II<sup>1)</sup>

#### $\omega$ -Dialkylamino-fettsäure-[3.4.5-trimethoxy-anilide]

Aus dem Organisch-Chemischen und Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 9. Dezember 1958)

$\omega$ -Dialkylamino-fettsäure-[3.4.5-trimethoxy-anilide] und -[2-brom-3.4.5-trimethoxy-anilide] (IV) wurden durch Acylierung der aromatischen Amine mit Chloracetyl- und  $\beta$ -Chlor-propionylchlorid und Behandlung der Acylverbindungen mit sekundären Aminen dargestellt. An einem Beispiel wurde die Reduktion des Anilids mit  $LiAlH_4$  zu dem entsprechenden *N*-[ $\omega$ -Dialkylamino-alkyl]-trimethoxy-anilin (V) durchgeführt.

Die wichtigsten Lokalanästhetica verkörpern den Bautyp aromatischer Rest — polare Gruppe — C-Zwischenkette — tert. Aminogruppe.

Dabei ist die Art des aromatischen Restes von entscheidender Bedeutung auf die häufig von hypotensiver Wirksamkeit begleitete<sup>2,3)</sup> lokalanästhetische Aktivität. Es erhob sich die Frage, ob in der 3.4.5-Trimethoxy-phenylgruppe ein solcher geeigneter Rest vorliegt, da auch das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin diesem Bautyp angehört und hypotensive Wirksamkeit zeigt, die bei Entfernung des 3.4.5-Trimethoxy-phenylrestes verlorengeht.

<sup>1)</sup> G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 92, 857 [1959], vorstehend.

<sup>2)</sup> N. LÖFGREN, Dissertat. Univ. Stockholm 1948.

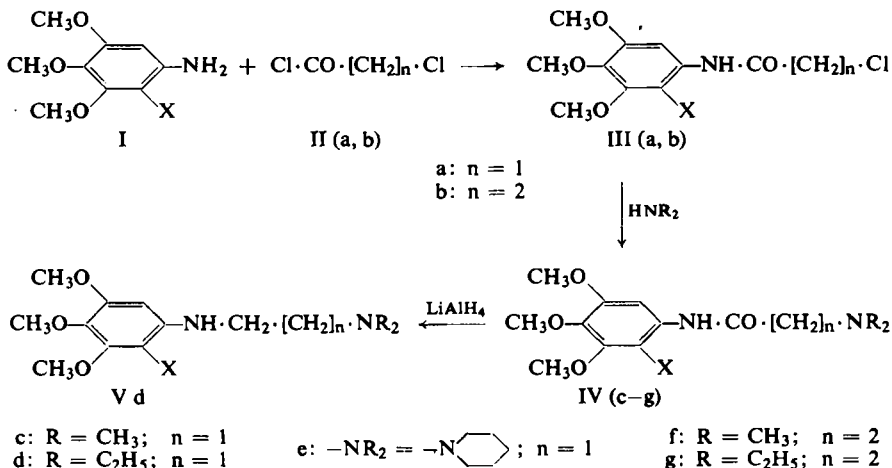
<sup>3)</sup> Z. HORÁKOVÁ, V. HACH, Z. ROTH und H. MATOUŠKOVÁ-ŠMOLKOVÁ, Českoslov. fysiolog. 5, 460 [1956]; zit. nach C. A. 51, 15 807 [1957].

N. RABJOHN und A. MENDEL<sup>4,5)</sup> synthetisierten einige  $\omega$ -Dialkylamino-alkylester der 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure als einfache Modellsbstanzten des Reserpins, fanden bei ihnen jedoch keine lokalanästhetische Wirksamkeit.

Geeigneter als Material zur Beantwortung der oben gestellten Frage erschienen uns  $\omega$ -Dialkylamino-3.4.5-trimethoxy-acetanilide (IV,  $n = 1$ ), da Verbindungen des Typs  $\text{Ar}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NR}_2$  (z. B. Xylocain) zu den stärksten bekannten Lokalanästhetica gehören<sup>2)</sup>.

Zwar geben N. LÖFGREN und Mitarbb.<sup>2,6,7)</sup> an, daß  $\omega$ -Diäthylamino-3.4.5-trimethoxy-acetanilid nicht lokalanästhetisch wirksam sei, jedoch handelt es sich bei ihrer Verbindung um  $\omega$ -Diäthylamino-2.3.4-trimethoxy-acetanilid: N. LÖFGREN und B. LUNDQVIST<sup>6)</sup> benutzten zur Synthese das  $\omega$ -Chlor-trimethoxy-acetanilid von R. HUPE und A. SCHRAMME<sup>8)</sup>, dem diese Autoren wegen des eindeutigen Syntheseweges die Konstitution des  $\omega$ -Chlor-2.3.4-trimethoxy-acetanilids zuerteilen.

Wir synthetisierten die Verbindungen IV durch Acylierung von 3.4.5-Trimethoxy- und 2-Brom-3.4.5-trimethoxy-anilin (I,  $X = \text{H}$  bzw.  $\text{Br}$ ) mit Chloracetylchloriden (II) und Behandlung der Reaktionsprodukte III mit sek. Aminen:



Das als Ausgangsprodukt benötigte 3.4.5-Trimethoxy-anilin wurde meist durch Abbau von 3.4.5-Trimethoxy-benzamid mit Hypochlorit<sup>9-11)</sup> (Ausb. 59–75% d. Th.) hergestellt. A. CRITCHLOW, R. D. HAWORTH und P. L. PAUSON<sup>9)</sup> erhielten es mit Hypochlorit in 59-proz. Ausbeute, nicht dagegen mit Hypobromit. Dies scheint eine Regel von E. S. WALLIS und F. J. LANE<sup>12)</sup> zu bestätigen, nach der allgemein der Hofmannsche

4) J. org. Chemistry 21, 218 [1956]. 5) J. org. Chemistry 22, 986 [1957].

6) N. LÖFGREN und B. LUNDQVIST, Svensk kem. Tidskr. 58, 206 [1946].

7) N. LÖFGREN und I. FISCHER, Svensk kem. Tidskr. 58, 219 [1946].

8) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 177, 315 [1928].

9) J. chem. Soc. [London] 1951, 1318.

10) C. GRAEBE und M. SUTER, Liebigs Ann. Chem. 340, 222 [1905].

11) F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK jr., J. org. Chemistry 20, 1454 [1955].

12) Org. Reactions 3, 267 [1946].

Abbau von Polyhydroxy- und -alkoxy-benzamiden mit Hypochlorit glatter verläuft als mit Hypobromit. Beim Arbeiten mit *unterschüssigem* Hypobromit erhielten wir dagegen das Amin glatt in 66-proz. Ausbeute<sup>13)</sup>, während Behandlung des Amids mit der berechneten Menge oder einem geringen Überschuß an Hypochlorit stark wechselnde, stets erheblich niedrigere Ausbeuten gab. Den Abbau mit Hypobromit führten auch R. C. ELDERFIELD und G. L. KRUEGER<sup>14)</sup> mit Erfolg durch (50% d. Th.).

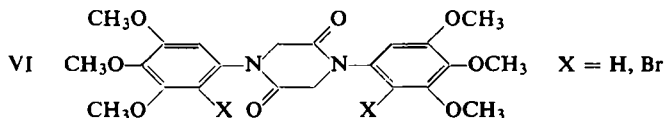
Das bisher nicht beschriebene 2-Brom-3.4.5-trimethoxy-anilin (I, X = Br) erhielten wir aus 2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzamid und Hypobromit in mäßiger Ausbeute (25% d. Th.) neben erheblichen Mengen 2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure. Den gleichen Reaktionsverlauf beobachteten R. C. ELDERFIELD und G. L. KRUEGER<sup>14)</sup> beim Abbau von 2-Nitro-3.4.5-trimethoxy-benzamid mit Hypobromit zum Amin (26% d. Th.).

I (X = H) war ferner durch Hydrierung von 3.4.5-Trimethoxy-1-nitro-benzol<sup>15)</sup> mit Wasserstoff an Raney-Nickel leicht zugänglich.

Chloracetylierungen aromatischer Amine werden meist in Eisessig/Natriumacetat nach W. A. JACOBS und M. HEIDELBERGER<sup>16)</sup> oder in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat durchgeführt. Sehr schwach basische Amine, die sich nach der Acetat-Puffer-Methode nicht mehr umsetzen ließen, acylierten D. BEKE, K. LEMPERT und L. GYERMEK<sup>17)</sup> durch längeres Erhitzen mit Chloracetylchlorid in Chloressigsäure (nicht in Essigsäure, da dann Acetylierung eintritt).

Auf einfachere Weise konnten wir die Acylierungen in praktisch quantitativen Ausbeuten durch kurzfristiges Erhitzen der Amine mit Chloracetylchlorid (bzw.  $\beta$ -Chlorpropionylchlorid) ohne Lösungsmittel und ohne Zusatz einer säurebindenden Komponente durchführen.

Dabei entstanden neben den Chloracetylderivaten in sehr kleinen Mengen hochschmelzende Verbindungen, die nach Bildungsbedingungen (vgl. E. DEUTSCH<sup>18)</sup>) und Analyse als 1.4-Bis-[3.4.5-trimethoxy-phenyl]-2.5-diketo-piperazin (VI, X = H) und 1.4-Bis-[2-brom-3.4.5-trimethoxy-phenyl]-2.5-diketo-piperazin (VI, X = Br) anzusprechen sind.



Der Ersatz des Chlors gegen  $R_2N$ -Gruppen wurde durch kurzes Erwärmen der Chlor-anilide mit sek. Aminen ohne Lösungsmittel (im Fall des gasförmigen Dimethylamins mit dessen konz. wäbr. Lösung) bewirkt.

Reduktion des  $\omega$ -Diäthylamino-3.4.5-trimethoxy-acetanilids (IVd, X = H) mit  $LiAlH_4$  führte glatt zum  $N$ -[ $\beta$ -Diäthylamino-äthyl]-3.4.5-trimethoxy-anilin (Vd, X = H) und damit auf bequeme und ergiebige Weise (Gesamtausbe. der Synthese I  $\rightarrow$  V 61%!) in die Reihe der aromatischen  $\omega$ -Dialkylamino-alkylamine. Diese pharmako-

<sup>13)</sup> Bez. auf Brom. <sup>14)</sup> J. org. Chemistry 17, 358 [1952].

<sup>15)</sup> Die übliche Bezeichnung der Verbindung wäre 1.2.3-Trimethoxy-5-nitro-benzol. Sie läßt den Zusammenhang zur 3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure als dem Ausgangsmaterial und zum 3.4.5-Trimethoxy-anilin als dem Reaktionsprodukt schlechter erkennen als die hier gewählte Bezifferung.

<sup>16)</sup> J. Amer. chem. Soc. 39, 1439 [1917].

<sup>17)</sup> Acta chim. Acad. Sci. hung. 5, 151 [1954].

<sup>18)</sup> J. prakt. Chem. [2] 76, 350 [1907].

logisch wichtige Verbindungsklasse ist nach den üblichen Methoden<sup>19)</sup> gewöhnlich nur in mäßigen bis schlechten Ausbeuten zugänglich<sup>21)</sup> oder, besonders bei Polyalkoxyanilinen<sup>14)</sup> wie I, überhaupt nicht.

Herrn Prof. Dr. G. O. SCHENCK sei für die großzügige Unterstützung der Arbeit gedankt, ebenso den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, für die Überlassung von Gallussäureamid.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

1. *3.4.5-Trimethoxy-benzamid*: Der auf 60° erwärmten Suspension von 650 g *Gallussäureamid* in Natronlauge (490 g NaOH in 5 l Wasser) wurden portionsweise insgesamt 1.6 kg *Dimethylsulfat* zugesetzt. Aus der erkaltenden Mischung kristallisierten 303 g (37% d. Th.) *3.4.5-Trimethoxy-benzamid* aus. Schmp. 175–177° (aus Nitrobenzol) (Lit.<sup>22)</sup>: 176°. — Aus *Trimethoxybenzoesäure* wurde das Amid über das Säurechlorid mit 77%, über das Acyl-äthylcarbonat<sup>1)</sup> mit 65% d. Th. erhalten; im ersten Fall wurde keine, im zweiten 30% der eingesetzten Säure zurückgewonnen.

### 2. *3.4.5-Trimethoxy-anilin*

a) *Aus Trimethoxybenzamid*: 128.5 g (0.61 Mol) *Trimethoxybenzamid* übergießt man mit einer aus 73 g (0.46 Mol) Brom, 112 g in 700 ccm Wasser gelöstem NaOH und 420 g Eis hergestellten *Natriumhypobromit*-Lösung, steigerte die Temp. allmählich unter mechanischem Rühren auf 65–70°, saugte dann nicht umgesetztes Amid (11.2 g) ab und erwärmte das braunrote Filtrat 1 Stde. auf 80°. Dabei fiel die Hauptmenge des Amins aus. Nach Filtration kristallisierte aus der Lösung beim Zusatz von 168 g NaOH in 170 g Wasser weiteres Amin. Ausb. insgesamt 54.7 g (66% d. Th., bez. auf eingesetztes Brom), Schmp. 111–112°, unverändert nach Umkrist. aus Ligroin (Lit.<sup>10,14)</sup>: 113–114°. Aus den mit Salzsäure angesäuerten Filtraten fielen 5.45 g *Trimethoxybenzoesäure*. — Der Abbau des Amids mit frisch aus Chlor und Natronlauge bereiteten Natriumhypochloritlösungen gab das Amin aus ungeklärten Gründen in stark wechselnden Ausbeuten (5.6–19% d. Th., bez. auf eingesetztes, 11.5–39% d. Th., bez. auf verbrauchtes Amid). Auch bei Überschuß an Hypochlorit blieben stets erhebliche Mengen des Amids unangegriffen.

b) *Aus Trimethoxy-nitrobenzol*: Die Nitroverbindung wurde durch decarboxylierende Nitrierung von *3.4.5-Trimethoxy-benzoesäure* nach H. SCHIFFER<sup>23)</sup> aus 20 g *Trimethoxybenzoesäure* und 40 g konz. Salpetersäure in 90 ccm Eisessig während 3 Stdn. hergestellt. Ausb. 7 g (35% d. Th.), Schmp. (aus Äthanol/Wasser) 97–98° (Lit.: 100°<sup>23)</sup>, 96–97°<sup>24)</sup>). 3 g *Nitroverbindung* wurden in 60 ccm Äthanol und 40 ccm Benzol bei 1 at *Wasserstoff*-Druck an Raney-Nickel erst in 38 Stdn. hydriert; nach Filtration, Ansäuern mit Salzsäure und Eindampfen der wäbr. Phase hinterblieben 2.6 g (84% d. Th.) faserige, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle von *3.4.5-Trimethoxy-anilin-hydrochlorid*. Dieselbe Ausbeute lieferte in 1/2 Stde. die Druckhydrierung (250 at) der Nitroverbindung in Isopropylalkohol/Benzol an Raney-Nickel.

<sup>19)</sup> Aminoalkylierung aromatischer Amine oder, nach J. WALKER<sup>20)</sup>, ihrer Acylderivate mit Halogenalkyl-dialkylaminen in Gegenwart von Natriumamid, ggf. mit nachträglicher Abspaltung des Acylrestes.

<sup>20)</sup> J. chem. Soc. [London] 1940, 686.

<sup>21)</sup> K. H. SLOTTA und R. BEHNISCH, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 754 [1935].

<sup>22)</sup> C. GRAEBE und E. MARTZ, Liebigs Ann. Chem. 340, 213 [1905].

<sup>23)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 721 [1892].

<sup>24)</sup> P. K. BOSE und R. NATH, J. Indian chem. Soc. 15, 139 [1938].

3. *ω*-Chlor-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IIIa*,  $X = H$ ): 8.98 g 3.4.5-Trimethoxy-anilin (49.1 mMol) erhitzte man mit 25 g Chloracetylchlorid (*IIa*) (222 mMol) auf offener Flamme vorsichtig bis zur klaren Schmelze, zerstörte nach dem Abkühlen das überschüss. Säurechlorid durch Einspritzen von Wasser und filtrierte die Acylverbindung ab. Ausb. 12.37 g (97% d. Th.). Schmp. 109–119°, nach Umkrist. aus Ligroin 115–117°.

$C_{11}H_{14}ClNO_4$  (259.7) Ber. Cl 13.65 N 5.39 Gef. Cl 13.35 N 5.38

Weitere Ansätze gaben 92%, 89% (Schmp. des Rohprodukts 108–113°) und quantitat. Ausb. (Schmp. 106–107°).

4. *ω*-Dimethylamino-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IVc*,  $X = H$ ): 1.00 g *IIIa* ( $X = H$ ) wurde mit 7 g 33-proz. wäßr. Dimethylamin-Lösung  $1\frac{3}{4}$  Stdn. zum Sieden erwärmt, dann die Hauptmenge des Dimethylamins bei 16 Torr abdestilliert, die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und mit Natriumhydroxyd alkalisiert. Das Produkt fiel als schwach gelbliches Öl aus, das sich beim Abkühlen auf  $-5^\circ$  in der wäßr. Phase (10ccm) löste und beim Erwärmen auf Raumtemp. in fast farb. Nadelchen wieder ausfiel. Ausb. 0.70 g (68% d. Th.), aus Ligroin büschelförmig angeordnete, farblose Spieße, Schmp. 103–103.5°.

$C_{13}H_{20}N_2O_4$  (268.3) Ber. C 58.19 H 7.51 Gef. C 57.81 H 7.55

5. *ω*-Piperidino-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IVe*,  $X = H$ ): 1.00 g *IIIa* ( $X = H$ ) reagierte mit 5 g Piperidin schon bei Raumtemp. unter Selbsterwärmung. Die Mischung wurde 45 Min. auf 85° erwärmt, mit 10ccm Wasser versetzt und, wie unter 4. beschrieben, weiterverarbeitet. (Ein negativer Temp.-Koeffizient der Löslichkeit trat hier nicht auf.) Rohprodukt: 1.08 g (91% d. Th.), schwach gefärbtes Öl, das nur langsam kristallisierte, umkristallisierbar aus Ligroin nur nach Animpfen: große, farblose Spieße vom Schmp. 63–66°.

$C_{16}H_{24}N_2O_4$  (308.4) Ber. C 62.31 H 7.85 Gef. C 61.92 H 7.85

6. *ω*-Diäthylamino-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IVd*,  $X = H$ ): 11.80 g *IIIa* ( $X = H$ ) lösten sich schon in der Kälte in 18.95 g Diäthylamin. Bei 60° Badtemp. setzte die Reaktion unter Abscheidung von Diäthylammoniumchlorid ein, das durch Zugabe von wenig Wasser wieder gelöst wurde. Nach 85 Min. wurde das überschüss. Amin abdestilliert, der Rückstand, wie unter 4. beschrieben, aufgearbeitet und das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen (Aufarbeiten ohne Lösungsmittel führte zu Verlusten). Beim langsamen Abdunsten des  $CHCl_3$  (nicht beim raschen Abziehen) hinterblieb das Produkt in Form von Kristallen (11.50 g (86% d. Th.) vom Schmp. 61–64°, nach Umkrist. aus Ligroin 68–69°, farblos). Variation des Mol.-Verhältnisses Diäthylamin/Chloranilid zwischen 5.6 und 13.5 sowie der Erhitzungszeiten zwischen 45 und 105 Min. veränderte die Ausbeuten nicht merklich.

$C_{15}H_{24}N_2O_4$  (296.4) Ber. C 60.79 H 8.16 Gef. C 60.93 H 8.19

Das reine Produkt gab mit Chlorwasserstoff im Exsikkator unmittelbar das farblose, gut krist., nicht hygroskopische Hydrochlorid vom Schmp. 200–201° (Subl.). Aus der Dioxanlösung kristallisierte wenige Min. nach der Zugabe von Perchlorsäure das farblose Perchlorat vom Schmp. 197–200°.

7. *β*-Chlor-3.4.5-trimethoxy-propionanilid (*IIIb*,  $X = H$ ): 9.39 g 3.4.5-Trimethoxy-anilin erhitzte man mit 18 g *β*-Chlor-propionylchlorid (*IIb*) auf offener Flamme vorsichtig bis zur klaren Schmelze und isolierte das Produkt wie die Chloracetyl-Verbindung. Das Rohprodukt wurde durch Heißextraktion aus der Hülse mit Ligroin von leichter löslichen Harzen befreit (Rückstand 9.97 g); aus dem Extrakt ließen sich nach Dest. des Ligroins durch Aussammeln weitere 3.16 g weniger reiner Kristalle vom Harz abtrennen, Gesamtausb. 13.13 g (94% d. Th.), aus Di-n-butyläther fast farb. Kristalle vom Schmp. 110–117°.

$C_{12}H_{16}ClNO_4$  (273.7) Ber. C 52.65 H 5.89 Cl 12.95 N 5.12  
Gef. C 53.00 H 6.00 Cl 12.7 N 5.14

8.  $\beta$ -*Dimethylamino-3.4.5-trimethoxy-propionanilid* (IVf,  $X = H$ ): Wie unter 4. beschrieben aus 3.16 g IIIb ( $X = H$ ) und 14 g 33-proz. wäßr. *Dimethylamin*-Lösung. Das Rohprodukt fiel als Öl an und kristallisierte erst nach Entfernung der letzten Lösungsmittelreste beim Reiben. Ausb. 2.88 g (89% d. Th.) schwach bräunliche Kristalle, die durch Heißextraktion mit Petroläther von Verunreinigungen befreit wurden. Die Substanz war in Wasser merklich, in Methanol-leicht löslich. Aus Ligroin farblose Rosetten vom Schmp. 80–82°.

$C_{14}H_{22}N_2O_4$  (282.3) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.89 H 7.99 N 9.79

9.  $\beta$ -*Diäthylamino-3.4.5-trimethoxy-propionanilid* (IVg,  $X = H$ ): Die Umsetzung, wie unter 6. beschrieben, ergab ein nicht kristallisierendes Öl. Modifikation: 5.48 g IIIb ( $X = H$ ) wurden durch Schütteln mit 7.97 g kaltem *Diäthylamin* von der Hauptmenge einer anderweitig schwer entfernbaren gelben Verunreinigung befreit. (Allerdings ging auch ein erheblicher Teil des Anilids in Lösung.) Der verbleibende, fast farblose Rest wurde abfiltriert und mit 9.66 g frischem *Diäthylamin* wie üblich weiterverarbeitet. Das Rohprodukt wurde in verd. Salzsäure gelöst, von neutralen Verunreinigungen (0.18 g, bis 210° ungeschmolzen) durch Filtration getrennt und mit NaOH wieder in Freiheit gesetzt. Das Produkt fiel als sehr schwierig kristallisierendes Öl an, das nach Umkristallisation durch langsames Herausdunsten des Chloroforms aus der Lösung in Ligroin/ $CHCl_3$  einen Schmp. von 41–45° zeigte.

$C_{16}H_{26}N_2O_4$  (310.4) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 60.82 H 8.41 N 8.81

Die umkristallisierte Verbindung gab mit Chlorwasserstoff im Exsikkator ein nur schlecht krist. *Hydrochlorid*, mit Maleinsäure in Äther ein öliges Maleinat; aus der Lösung in Dioxan oder Methanol fiel mit Perchlorsäure kein Perchlorat. Durch Behandlung mit Trockeneis ließ sich ein neutrales *Carbonat* erhalten, Schmp. 140–145°, Äquiv.-Gew. ber. 341, gef. 350 und 333 (mit 0.0235 n  $H_2SO_4$  gegen Methylrot).

10.  $\omega$ -*Chlor-2-brom-3.4.5-trimethoxy-acetanilid* (IIIa,  $X = Br$ ): Eine turbinierte Suspension von 17.7 g (0.061 Mol) *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzamid* (hergestellt aus *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure* über das Säurechlorid, das sich mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen Pyridin in Chloroform schon bei Raumtemp. glatt bildete und nach Umkrist. aus Ligroin bei 75–80° schmolz, oder über das Acyl-äthylcarbonat<sup>1)</sup>) in 45ccm Wasser wurde rasch mit einer aus 9.9 g (0.062 Mol) Brom, 15.0 g Natriumhydroxyd, 50ccm Wasser und 58 g Eis bereiteten *Natriumhypobromit*-Lösung versetzt. Bei 30° löste sich das Amid größtenteils auf. Im Verlauf von 45 Min. steigerte man die Temp. auf 50° und filtrierte dann 2.58 g unverändertes Ausgangsamid ab. Beim Erwärmen auf 60° trübte sich das Filtrat. Nach Zugabe weiterer 15 g NaOH in 15ccm Wasser wurde 1/2 Stde. auf 70° erwärmt. Unter der trüben, braunroten Lösung hatte sich *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-anilin* als helles, bei 0° zähflüssig werdendes Öl abgeschieden, das in 100ccm Äther aufgenommen wurde. Ausb. nach Dest. des Äthers 3.90 g (25% d. Th., bez. auf eingesetztes Amid). Ansäuern der Wasserphase ergab 6.44 g Brom-trimethoxy-benzoesäure, entspr. 36% des eingesetzten Amids.

Das *2-Brom-3.4.5-trimethoxy-anilin* wurde ohne Reinigung in der üblichen Weise mit überschüss. *Chloracetylchlorid* (IIa) durch Erhitzen bis zur klaren Schmelze acyliert; Aufarbeitung wie bei der bromfreien Verbindung. Ausb. 4.94 g (98% d. Th.). Das Rohprodukt wurde durch Heißextraktion von 0.01 g einer farblosen, hochschmelzenden Substanz befreit: *1.4-Bis-[2-brom-3.4.5-trimethoxy-phenyl]-2.5-diketo-piperazin* (VI,  $X = Br$ ).

$C_{22}H_{24}Br_2N_2O_8$  (604.3) Ber. C 43.72 H 4.00 N 4.64 Gef. C 43.79 H 4.79<sup>25)</sup> N 4.02<sup>25)</sup>

<sup>25)</sup> Wegen der kleinen Substanzmengen mußte das Rohprodukt analysiert werden. Bei der Synthese des  $\omega$ -Chlor-3.4.5-trimethoxy-acetanilids fiel die entspr. bromfreie Verbindung nur in einer nach Analyse ausreichenden Menge an.

Das  $\omega$ -Chlor-2-brom-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IIIa*,  $X = Br$ ) schmolz nach je einmaliger Umkrist. aus Ligroin und Di-n-butyläther bei 113.5–115° (farblose Nadeln).

$C_{11}H_{13}BrClNO_4$  (338.6) Ber. Br 23.60 Cl 10.47 N 4.14 Gef. Br 24.6\*) Cl 10.9\*) N 4.24  
\*) Summe Halogen auf Br und Cl 1:1 aufgeteilt.

11.  $\omega$ -Dimethylamino-2-brom-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IVc*,  $X = Br$ ): Die Lösung von 1.00 g *IIIa* ( $X = Br$ ) in 10 g 33-proz. wäßr. Dimethylamin-Lösung wurde 1 Stde. zum Sieden erwärmt, dann 1.0 g NaOH hinzugefügt, ausgeäthert und der Äther verdampft. Als Rückstand blieben 0.92 g (90% d. Th.) hellbraune, in verd. Salzsäure lösliche Kristalle. Bei sehr langsamem Eindunsten der Lösung in Petroläther bei –30° fiel die Verbindung in Plättchen an, Schmp. 79–80°.

$C_{13}H_{19}BrN_2O_4$  (347.2) Ber. Br 23.02 N 8.07 Gef. Br 21.5 N 7.79

12.  $\omega$ -Diäthylamino-2-brom-3.4.5-trimethoxy-acetanilid (*IVd*,  $X = Br$ ): Darstellung wie vorstehend aus 3.00 g des Chloranilids mit 10 g Diäthylamin. Ausb. 3.10 g (93% d. Th.). Nach Umkrist. aus Petroläther noch etwas bräunlich, Schmp. 56–59°.

$C_{15}H_{23}BrN_2O_4$  (375.3) Ber. Br 21.30 N 7.47 Gef. Br 19.8 N 7.21

13. *N*-[ $\beta$ -Diäthylamino-äthyl]-3.4.5-trimethoxy-anilin (*Vd*,  $X = H$ ): In die turbinierte Lösung von 3.67 g (96 mMol)  $LiAlH_4$  in 200ccm Äther tropfte in 35 Min. die Lösung von 11.57 g (39 mMol) *IVd* ( $X = H$ ) in Äther. Die Mischung wurde 3 Stdn. zum Sieden erwärmt, überschüss.  $LiAlH_4$  mit 50ccm Wasser zersetzt, die Ätherphase dekantiert und destilliert; Gewicht des flüssigen Rückstandes 9.26 g (84% d. Th.). Dest. (0.5 Torr/200° Badtemp.) lieferte 7.84 g dickflüssiges, farbloses, sich an der Luft jedoch bald verfärbendes Diamin vom Sdp. 0.5 150–170°.

$C_{15}H_{26}N_2O_3$  (282.4) Ber. C 63.80 H 9.28 N 9.92 Gef. C 63.24 H 9.40 N 9.67

Bei potentiometrischer Titration mit Perchlorsäure in Eisessig an Antimonelektroden ließen sich die beiden verschieden stark basischen Aminogruppen getrennt erfassen<sup>26)</sup>.

Die Synthese von *Vd* ( $X = H$ ) durch Aminoalkylierung von Trimethoxyanilin mit Diäthyl-[ $\beta$ -chloräthyl]-amin/Natriumamid scheiterte daran, daß sich die *N*-Natriumverbindung des Trimethoxyanilins nicht bildete: Natriumamid und Trimethoxyanilin reagierten in siedendem Toluol noch nicht, in siedendem Xylol dagegen schon unter Zersetzung.

Molare Mengen von Trimethoxyanilin und *p*-Toluolsulfochlorid ergaben beim Zusammenrühren mit Natronlauge und anschließender Behandlung mit Salzsäure glatt *N-p*-Toluolsulfonyl-3.4.5-trimethoxy-anilin. Aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 132°.

$C_{16}H_{19}NO_5S$  (337.4) Ber. C 56.96 H 5.68 N 4.15 S 9.50  
Gef. C 56.88 H 5.78 N 4.12 S 9.15

Dieses ließ sich jedoch (auch bei Zusatz von Kaliumjodid zum intermediären Halogenaustausch) nicht aminoalkylieren (Erhitzungsdauer bis 8.5 Stdn. bei 80°, 3.5 Stdn. bei 120°). Das eingesetzte Anilid wurde zu 87 bzw. 99% zurückgewonnen.

<sup>26)</sup> Versuch nur qualitativ, da das Perchlorat teilweise ausfiel und daher die zweite Aminogruppe nicht quantitativ erfaßt werden konnte.