

- [5] E. VOGEL & F. G. KLÄRNER, *Angew. Chem.* **80**, 402 (1968); M. S. NEWMAN & S. BLUM, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5598 (1964); K. DIMROTH, G. POHL & H. FOLLMANN, *Chem. Ber.* **99**, 634 (1966); M. J. JORGENSEN, *J. org. Chemistry* **27**, 3224 (1962); E. D. BERGMANN, I. SHAHAK & Z. AIZENSHAT, *Tetrahedron Letters* **1968**, 3469; W. TOCHTERMANN, C. FRANKE & D. SCHÄFER, *Chem. Ber.* **101**, 3122 (1968); B. A. HESS, JR., A. S. BAILEY & V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 2746 (1967).
- [6] P. S. BAILEY, H. M. WHITE & H. O. COLOMB, JR., *J. org. Chemistry* **30**, 487 (1965).
- [7] D. STUSCHE, Diplomarbeit, Universität Lausanne, 1968; P. VOGEL, Dissertation, Universität Lausanne, 1969; K. HAFNER, H. E. A. KRAMER, H. MUSSO, G. PLOSS & G. SCHULZ, *Chem. Ber.* **97**, 2066 (1964).
- [8] R. KITZING, Dissertation, Universität Freiburg i. Br., 1966.
- [9] C. WEIZMANN, E. BERGMANN & L. HASKELBERG, *J. chem. Soc.* **1939**, 391.
- [10] T. MUKAI, H. KUBOTA & T. TODA, *Tetrahedron Letters* **1967**, 3581.
- [11] G. MAIER & U. HEEP, *Chem. Ber.* **101**, 1371 (1968).
- [12] S. W. BENSON, K. W. EGGER & D. M. GOLDEN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 468 (1965).
- [13] J. A. BERSON & E. J. WALSH, JR., *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 4730 (1968).
- [14] H. PRINZBACH & H.-D. MARTIN, *Chimia* **23**, 37 (1969).
- [15] P. VOGEL, B. WILLHALM & H. PRINZBACH, *Helv.* **52** (1969), im Druck.

## 46. Synthese kernhydroxylierter Metaboliten des Dimetacrins<sup>1)</sup>

von I. Molnar und Th. Wagner-Jauregg

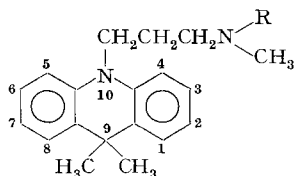
Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG., Zofingen

Herrn Prof. Dr. PAUL KARRER zum 80. Geburtstag gewidmet

(3. I. 69)

*Summary.* To prove the chemical structure of metabolites of the antidepressant drug dimetacrin<sup>2)</sup> (Istonil<sup>®3)</sup>), 2- and 3-hydroxy-9,9-dimethyl-10-dimethylaminopropyl-acridane and 2-hydroxy-monometacrin<sup>4)</sup> were synthesized using substituted alkoxy diphenylamines (V) as intermediates. The methoxy compounds on treatment with strong acids cyclized either to the corresponding acridanes or to their O-demethylated derivatives, VI (X = OCH<sub>3</sub> or OH), depending on concentration and temperature.

Studien über den Stoffwechsel des Dimetacrins<sup>2)</sup> (I) zeigten [1], dass neben anderen Metaboliten auch kernhydroxylierte Derivate, zum Teil in Form ihrer Glucuronide, auftreten. Dies steht im Einklang mit ähnlichen Beobachtungen von HERRMANN, SCHINDLER & PULVER [2] beim Imipramin.



I: R = CH<sub>3</sub>  
Dimetacrin<sup>2)</sup>

II: R = H  
Monometacrin<sup>4)</sup>

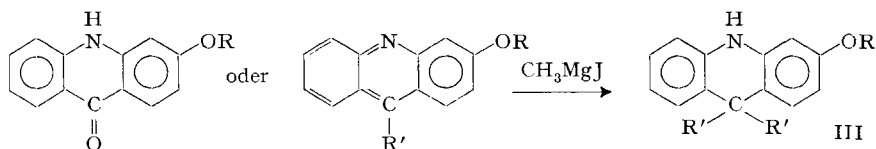
<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen am IUPAC-Symposium für Pharmazeutische Chemie in Münster, 22.–26. Juli 1968.

<sup>2)</sup> DCI-Kurzbezeichnung (generic name; Freiname) für 9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylamino-propyl)-acridan.

<sup>3)</sup> Geschützter Markenname der SIEGFRIED AG.

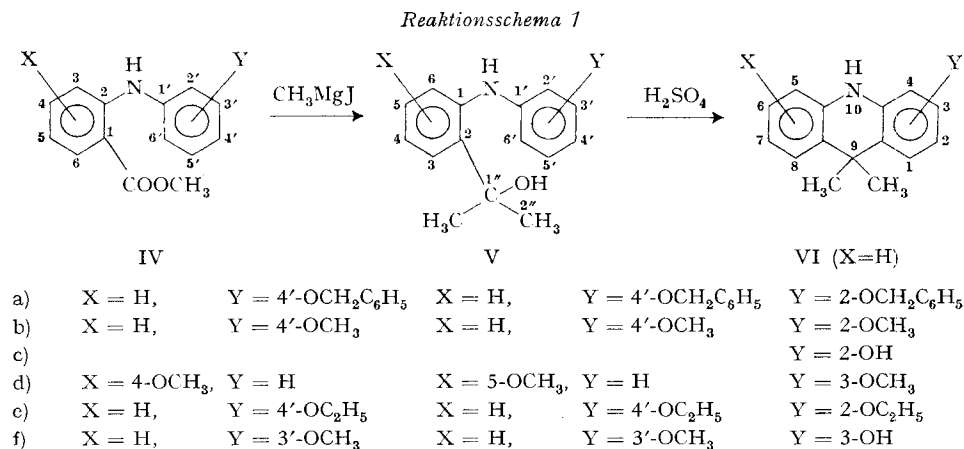
<sup>4)</sup> DCI-Kurzbezeichnung für 9,9-Dimethyl-10-(3-methylaminopropyl)-acridan.

Synthesen kernhydroxylierter 9,9-Dialkyl-acridane waren unseres Wissens bisher nicht beschrieben. In einer englischen Patentschrift [3] ist lediglich, ohne experimentelle Angaben, die Herstellung von 3-Alkoxy-9,9-dialkyl-acridanen (III) als Ausgangsmaterial erwähnt:



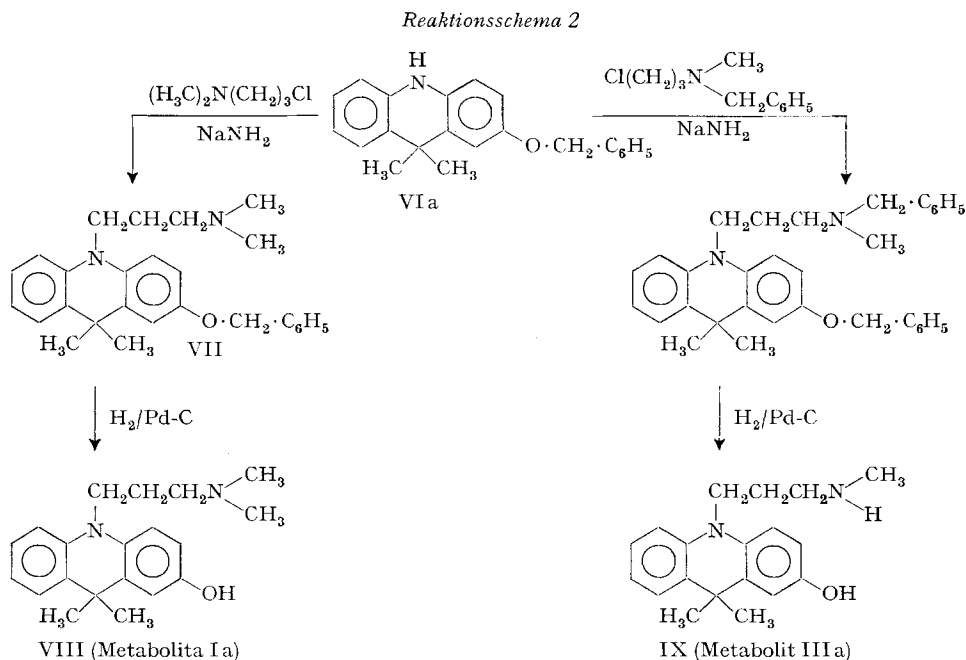
Dagegen verwenden wir zur Synthese von III und verwandten Substanzen wie in unserer früheren Arbeit über Acridane [4] das dort zitierte Verfahren von CRAIG [5].

Aus Phenylanthranilsäureestern, z. B. IV, erhält man dabei nach Reaktionsschema 1 mit Alkylmagnesiumhalogeniden die 2-(1-Hydroxy-1-methyl-äthyl)-diphenylamine V. Aus diesen sind die Dimethylacridane VI durch Cyclisierung mittels sauren Dehydratisierungsmitteln leicht zugänglich. Steht in V ein Substituent Y in 4'-Stellung, dann kann beim Ringschluss nur *ein* Dimethylacridan VI, nämlich das 2-substituierte entstehen. Ist dagegen das Diphenylamin V in 3'-Stellung substituiert, dann sind grundsätzlich, je nach der räumlichen Orientierung des rechten Benzolringes des Formelbildes, während des Ringschlusses in 1- oder/und in 3-Stellung substituierte Acridane (VI) zu erwarten, doch sollten infolge sterischer Hinderung letztere begünstigt sein. Dass dies für den Ringschluss von V f tatsächlich zutrifft, geht aus Fussnote 7 hervor.



Zur Herstellung des 2-Hydroxydimetacrans ist es empfehlenswert, anstelle des 2-Hydroxy-Derivates VIc einen seiner Äther anzuwenden, damit die Aminoalkylierung ausschliesslich in 10-Stellung erfolgt. Von einem Benzyläther war Überführbarkeit in die freie Hydroxylverbindung durch Hydrogenolyse zu erwarten. Seine Herstellung gemäss Reaktionsschema 1 scheiterte aber daran, dass der Benzyläther Va nicht aus IVa erhalten werden konnte, weil bei der Behandlung von IVa mit CH<sub>3</sub>MgI nebst der Estergruppe auch die Benzyl-Gruppe angegriffen wird. Dagegen war der Methyl-

äther Vb aus IVb leicht erhältlich, und es konnte daraus VIb in guter Ausbeute durch Behandlung mit Schwefelsäure unter milden Bedingungen erhalten werden. Bei stärkerer Konzentration der Säure und höherer Temperatur entsteht direkt das 2-Hydroxy-9,9-dimethyl-acridan (VIc). Aus letzterem ist der Benzyläther VIa durch Veräthern mit einem Benzylhalogenid leicht zugänglich. Ausgehend von VIa erhält man in wenigen Reaktionsschritten die in unserer früheren Arbeit [1] als Metabolite Ia und IIIa bezeichneten Verbindungen VIII und IX des Reaktionsschemas 2.



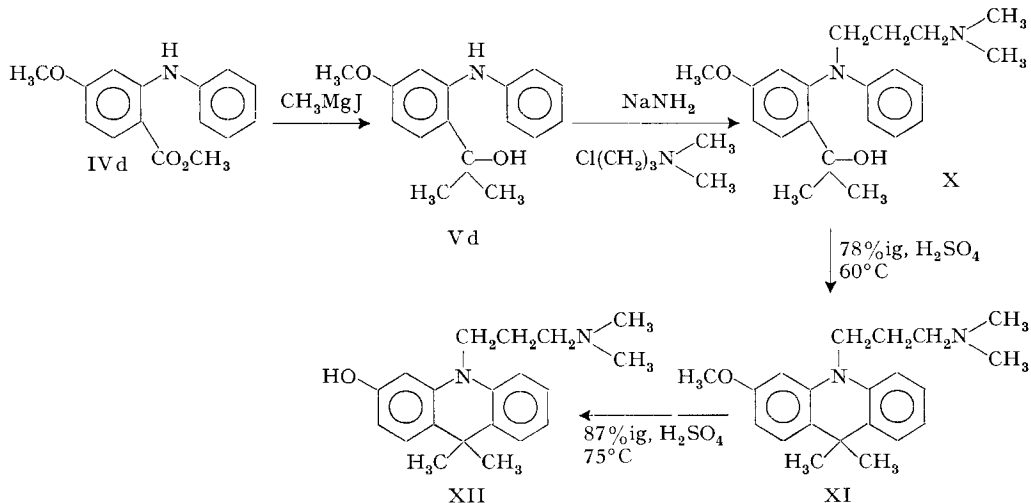
Das 3-Methoxydimetacrin (XI) hatte M. HÄRING in unserem Laboratorium aus VI bereits früher hergestellt (vgl. dazu Fussnote 6). Um die dabei angenommene 3-Stellung der Hydroxylgruppe in Cyclisierungsprodukt sicherzustellen, wurde jetzt die Synthese von XI aus Vd gemäss Reaktionsschema 3 vorgenommen und die Identität der nach beiden Verfahren gewonnenen Präparate durch den Mischschmelzpunkt bewiesen.

Da das Zwischenprodukt Vd durch Vakuumdestillation von Resten des Ausgangsmaterials IVd nicht vollständig befreit werden konnte, verwandelte man es ohne weitere Reinigung mit 1-Chlor-3-dimethylamino-propan in das N-(3-Dimethylamino-propyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-äthyl)-5-methoxy-diphenylamin (X). Mit 78-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  liess sich dieses schon bei  $60^\circ$  zum 9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylamino-propyl)-3-methoxy-acridan (XI) cyclisieren. Bei Anwendung von stärkerer Schwefelsäure und höherer Temperatur wurde die Methoxygruppe unter Bildung des 3-Hydroxydimetacrins (XII) verseift. Diese Verbindung scheint kein Metabolit des Dimetacrins zu sein.

Die als Ausgangsmaterial für IVd dienende Säure stellten wir aus Anilin und 2-Chlor-4-methoxy-benzoesäure her. Diese konnten wir durch Erhitzen des Dina-

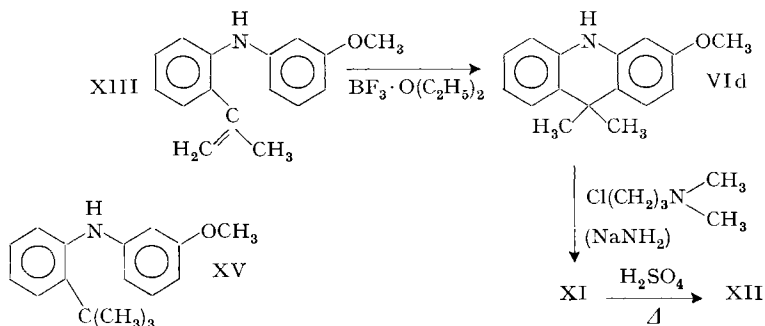
triurnsalzes der 2-Chlor-4-hydroxy-benzoesäure mit 1 Mol-Äqu. Methyljodid gewinnen. Die analoge 2-Brom-4-methoxy-benzoesäure wurde vor einigen Jahren durch Verseifen des 2-Brom-4-methoxy-benzoesäure-methylesters erhalten, den man durch Behandlung der 2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure mit Diazomethan darstellte [6].

Reaktionsschema 3



Bei der Darstellung von 9,9-Dimethyl-3-methoxy-acridan (VI d) aus N-(3'-Methoxyphenyl)-anthranilsäure-methylester (IV f) nach Reaktionsschema 1 erhielt man als Zwischenprodukt nicht den erwarteten tertiären Alkohol V f, sondern ein Präparat, das wahrscheinlich das durch Wasserabspaltung aus V f gebildete ungesättigte Derivat XIII (im Gemisch mit XV<sup>5</sup>) enthielt (Reaktionsschema 4). Auch aus diesem konnte durch Cyclisierung, am besten mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , 3-Methoxy-9,9-dimethyl-acridan VI d, und daraus über XI 3-Hydroxydimetacrin (XII) erhalten werden.

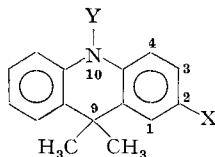
Reaktionsschema 4



Aus 2-Hydroxy-9,9-dimethyl-acridan (VI c) entsteht durch Behandeln mit verd. Lauge und Äthyljodid das 2-Äthoxy-9,9-dimethyl-acridan (VI e), aus dem zwei 10-dimethylaminoalkylierte Derivate hergestellt wurden, die in einer Tabelle als XVI a und XVI b nebst den analogen Benzyl- und Methoxyderivaten VII bzw. XVII angeführt sind.

<sup>5</sup>) Vgl. dazu den vorletzten Absatz des experimentellen Teiles.

Weitere in 2-Stellung alkoxylierte 10-Dimethylaminoalkyl-9,9-dimethyl-acridane



erhalten aus den entsprechenden Alkoxyacridanen durch Alkylieren mit einem Dialkylaminoalkylalogenid nach [4]

Nr.	X	Y	Sdp. Base	Smp. Salz	Formel	Analyse %		
						C	H	N
VII	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$		HCl 186–190°	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}^{\text{a}}$	Ber. 74,2 Gef. 74,38	7,61 7,77	6,41 6,55
XVI a	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	160°/ 0,02 Torr	Hydrogen- tartrat 144–145°	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$	Ber. 77,75 Gef. 77,93	8,70 8,72	8,62 8,69
XVI b	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	180– 190°/ 0,02 Torr		$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$	Ber. 78,35 Gef. 78,54	9,16 9,19	7,94 7,75
XVII	$-\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	190°/ 0,02 Torr		$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	Ber. 77,75 Gef. 77,95	8,70 8,92	

a) Ber. Cl 8,11%    Gef. Cl 8,09%

### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden mit dem TORROLI-Schmelzpunkt-Apparat der Firma BÜCHI (Flawil) bestimmt.

#### A. Substituierte N-Phenyl-anthranilsäure-ester

*N-(4-Benzoyloxy-phenyl)-anthranilsäure-methylester (IV a)*. 39 g o-Chlorbenzoesäures-Kalium, 47 g 4-Benzoyloxy-anilin, 50 g pulverisiertes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 2 g pulverisiertes Kupfer werden mit 500 ml Nitrobenzol 6 Std unter Umrühren auf 180° erhitzt. Das Nitrobenzol entfernt man durch Wasserdampfdestillation, filtriert die heisse wässrige Lösung, säuert sie mit HCl an und kristallisiert die fest ausfallende *N-(4-Benzoyloxy-phenyl)-anthranilsäure* aus Alkohol um; Smp. 195°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (319,4)    Ber. C 75,19    H 5,36    N 4,39%    Gef. C 75,14    H 5,47    N 4,69%

Die 10-proz. Lösung der Säure in abs. Dioxan wird mit überschüssigem ätherischem Diazomethan behandelt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum erstarrt das zurückbleibende Öl bald zu einer Masse, welche durch Umkristallisieren aus Essigester-Methanol (6:1) den reinen Ester *IV a* vom Smp. 63–65° liefert (Ausbeute 90% d. Th.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (333,4)    Ber. C 75,65    H 5,49%    Gef. C 75,41    H 5,73%

*2-Chlor-4-methoxy-benzoesäure*. – a) Nach der Methode [6] erhält man aus der 2-Chlor-4-hydroxybenzoesäure 2-Chlor-4-methoxy-benzoesäure-methylester vom Sdp. 130–140°/2 Torr. Dieser wird mit der äquivalenten Menge alkoholischer NaOH zur methoxylierten Säure vom Smp. 210–212° verseift.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$  (186,6)    Ber. C 51,52    H 3,78%    Gef. C 51,78    H 3,93%

b) Zur Herstellung grösserer Mengen geht man vorteilhafter wie folgt vor: Eine Lösung von 3,4 g 2-Chlor-4-hydroxy-benzoesäure in 80 ml 0,5N alkoholischer NaOH wird mit 3,1 g  $\text{CH}_3\text{J}$  in

einem Stahlrohr 2 Std. auf 90°, darauf 3 Std. auf 135° erhitzt. Die gekühlte Lösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung liefert nach Abdampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol 2,9 g 2-Chlor-4-methoxy-benzoessäure.

*2-Anilino-4-methoxy-benzoessäure-methylester*<sup>6)</sup> (IV d). 2,4 g 2-Chlor-4-methoxy-benzoessäure, 2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 10 ml Anilin werden im Ölbad von 160° 2 Std. unter Umrühren erhitzt. Nachher versetzt man mit 100 ml Wasser und befreit von überschüssigem Anilin durch Ausschütteln mit Benzol. Die angesäuerte wässrige Lösung liefert 2,7 g rohe *2-Anilino-4-methoxy-benzoessäure*. Smp. nach Umkristallisieren aus Alkohol 175–176°.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (243,2) Ber. C 69,11 H 5,42 N 5,75% Gef. C 69,07 H 5,57 N 5,56%

2,4 g Säure wird in einem Gemisch aus 5,2 ml 2 N wässriger Kaliumcarbonat-Lösung und 25 ml Alkohol heiss gelöst und die Lösung abgedampft. Den Rückstand (K-Salz) löst man in 10 ml warmem Dimethylformamid, versetzt die Lösung mit 1,1 ml Dimethylsulfat und erhitzt im Druckrohr 3 Std. auf 115°. Das Lösungsmittel wird durch Destillation im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die Lösung mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus dem getrockneten Ätherextrakt erhält man nach Verdampfen des Lösungsmittels 2,2 g rohen Ester IV d. Smp. nach Umkristallisieren aus Methanol 73–75°.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (257,3) Ber. C 70,04 H 5,87 N 5,45% Gef. C 70,20 H 6,18 N 5,29%

*N-(4-Methoxy-phenyl)-anthranilsäure-methylester* (IV b) wird aus dem Na-Salz der entspr. Phenylanthranilsäure durch Erhitzen mit Methyljodid in Dimethylformamid (wie vorher beschrieben) hergestellt. Sdp. 160–170°/0,05 Torr (Kugelrohr). Ausb. 91%. Der Ester kristallisiert beim Stehen. Smp. 54–57° (aus CH<sub>3</sub>OH).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (257,3) Ber. C 70,04 H 5,87 N 5,45% Gef. C 69,80 H 5,79 N 5,42%

*N-(3-Methoxy-phenyl)-anthranilsäure-methylester* (IV f). Aus *N*-(3-Methoxyphenyl)-anthranilsäure [7] analog IV b erhältlich. Sdp. 154–156°/0,4 Torr.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (257,3) Ber. N 5,45% Gef. N 5,62%

## B. Diphenylamine und Acridane

*2-(1-Hydroxy-1-methyl-äthyl)-4'-methoxy-diphenylamin* (V b). Man lässt 1 Mol CH<sub>3</sub>MgJ in Äther-Tetrahydrofuran-Mischung auf 0,25 Mol des *N*-Phenylanthranilsäureesters IV b einwirken und zerlegt das Reaktionsgemisch mit konz. Ammoniumchlorid-Lösung. Das ausgeätherte Produkt wird destilliert. Sdp. 160–170°/0,02 Torr. Ausbeute 84%.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (257,3) Ber. C 74,69 H 7,45 N 5,44% Gef. C 74,90 H 7,48 N 5,46%

In ähnlicher Weise erhält man das *4'-Äthoxy-Analoge* V e vom Sdp. 175–180°/0,05 Torr.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271,35) Ber. C 75,23 H 7,8% Gef. C 75,61 H 7,75%

*9,9-Dimethyl-2-hydroxy-acridan* (VI c). Eine Lösung von 5 g V b in 20 g 90-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird 1 Std. auf 80° erhitzt. Nach Versetzen mit Eis wird das durch Ausschütteln mit Äther isolierte Produkt aus heissem Benzol umkristallisiert: 3,4 g vom Smp. 147–149°.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO (225,3) Ber. C 80,02 H 6,70 N 6,20% Gef. C 80,30 H 6,86 N 6,25%

*9,9-Dimethyl-2-methoxy-acridan* (VI b). V b wird in 80-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durch 1/2-stdg. Erhitzen auf 65° zu VI b cyclisiert. Isolierung wie bei der Herstellung von VI c. Ausbeute 65% Smp. 106 bis 107°.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO (239,3) Ber. C 80,30 H 7,16 N 5,85% Gef. C 80,1 H 7,35 N 6,00%

Analog erhält man das *2-Äthoxy-Derivat* VI e vom Smp. 64–65°.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO (253,3) Ber. C 80,61 H 7,56 N 5,53% Gef. C 80,30 H 7,65 N 5,46%

*2-Benzoyloxy-9,9-dimethyl-acridan* (VI a). 5,5 g VI c, 3,5 g Benzylchlorid und 50 ml 0,5 N Kalilauge werden 2 Std. gekocht. Die filtrierte Mischung wird im Vakuum eingengt. Den Rückstand verdünnt man mit 30 ml Wasser und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit verd. Lauge und Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand

<sup>6)</sup> = 4-Methoxy-*N*-phenyl-anthranilsäure-methylester.

(8,1 g) wird, in Benzol gelöst, über eine Alox-II-Säule filtriert. Aus der zuerst durchlaufenden Fraktion erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Cyclohexan 4,1 g reines VIa vom Smp. 94–95°.

$C_{22}H_{21}NO$  (315,4) Ber. C 83,77 H 6,71 N 4,44% Gef. C 83,5 H 6,65 N 4,45%

*9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylamino-propyl)-2-hydroxy-acridan* (VIII). Das Benzyloxyderivat VII (s. Tabelle) wird mit Palladiumkohle in alkoholischer Lösung hydriert. Die Lösung hinterlässt nach Verdampfen im Vakuum die Base VIII vom Smp. 127–128°, die mit alkoholischer Salzsäure das HCl-Salz vom Smp. 220° liefert. VIII ist mit dem Metaboliten Ia gemäss Dünnschichtchromatogramm und Misch-Smp. identisch [1].

$C_{20}H_{26}NO \cdot HCl$  (346,9) Ber. C 69,24 H 7,85 Cl 10,22% Gef. C 69,04 H 7,87 Cl 10,18%

*9,9-Dimethyl-2-hydroxy-10-(3-methylamino-propyl)-acridan* (IX). VIa wird mit 3-(Benzylmethyl-amino)-1-chlor-propan und  $NaNH_2$  in Toluol nach [4] aminoalkyliert und die erhaltene Base mit verd. Essigsäure ausgezogen. Die Base wird mit konz. Natronlauge in Freiheit gesetzt und in Äther überführt. Nach Abdestillieren des Äthers löst man den Rückstand in Alkohol und hydriert mit Palladiumkohle als Katalysator. Das eingecngte Filtrat liefert mit alkoholischer HCl-Lösung das HCl-Salz von IX vom Smp. 227° (Alkohol). Die freie Base IX vom Smp. 140–144° ist mit dem Metaboliten IIIa gemäss Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch [1].

$C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$  (332,9) Ber. C 68,57 H 7,57 N 8,41% Gef. C 68,68 H 7,66 N 8,56%

*N-(3-Dimethylamino-propyl)-2-(1-hydroxy-1-methyl-äthyl)-5-methoxy-diphenylamin* (X). Der N-Phenyl-anthranilsäure-methylester IVd liefert mit überschüssigem ätherischem  $CH_3MgJ$  eine Vd enthaltende Fraktion vom Sdp. 160–175°/0,02 Torr. Diese wird in Toluol gelöst und mit  $NaNH_2$  und 1-Chlor-3-dimethylamino-propan 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die gebildete Base entzieht man der Lösung durch verd. wässrige Essigsäure. Der Extrakt wird mit überschüssiger konz. Natronlauge versetzt, mit Äther ausgeschüttelt und der Eindampfrückstand destilliert. Sdp. 150 bis 160°/0,05 Torr.

$C_{21}H_{30}N_2O_2$  (342,5) Ber. C 73,75 H 8,82 N 8,18% Gef. C 74,07 H 9,15 N 8,16%

*9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylamino-propyl)-3-methoxy-acridan* (XI). X wird in der vierfachen Menge 78-proz. Schwefelsäure gelöst und  $\frac{1}{2}$  Std. auf 60° erhitzt. Dann wird das gebildete XI mit verdünnter Natronlauge in Freiheit gesetzt, ausgeäthert und der Äther eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Essigester liefert mit alkoholischer HCl das HCl-Salz von XI vom Smp. 196 bis 197°.

$C_{21}H_{28}N_2O \cdot HCl$  (360,9) Ber. C 69,88 H 8,11% Gef. C 69,00 H 8,20%  
Gef.?) ,, 69,54 ,, 8,01%

*9,9-Dimethyl-10-(3-dimethylamino-propyl)-3-hydroxy-acridan* (XII). XI wird mit 87-proz. Schwefelsäure 1 Std. auf 75° erhitzt, die saure Lösung bis pH 4 mit konz. Natronlauge, dann mit überschüssigem Kaliumcarbonat versetzt und das Produkt in Äther überführt. Die über  $K_2CO_3$  getrocknete ätherische Lösung dampft man ab und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um Smp. 142–143°.

$C_{20}H_{26}N_2O$  (310,5) Ber. C 77,41 H 8,43 N 9,02% Gef. C 77,11 H 8,65 N 9,08%

*9,9-Dimethyl-3-hydroxy-acridan* (VI f). 5 g destilliertes Diphenylamin Vd (Rohprodukt) liefert nach Behandeln mit 89-proz. Schwefelsäure (1 Std. 75°) VI f. Die saure Lösung wird wie bei VI c aufgearbeitet. Ausbeute: 1,8 g vom Smp. 136–137° (Benzol-Petroläther 4:1).

$C_{15}H_{15}NO$  (225,3) Ber. C 80,02 H 6,71 N 6,2% Gef. C 79,87 H 6,70 N 6,11%

*9,9-Dimethyl-3-methoxy-acridan* (VI d). In eine Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 16 g Magnesiumspänen, 94 g Methyljodid und 200 ml abs. Äther) tropft man unter Rühren 33 g des Methoxyphenyl-anthranilsäureesters IV f mit etwas Äther verdünnt, gibt noch 300 ml Tetrahydrofuran zu und kocht unter teilweisem Abdestillieren des Äthers 24 Std. unter Rückfluss. Das Ge-

7) Früher von M. HÄRING aus Vf durch Cyclisierung mit Bortrifluorid-Äthylätherat über VI d gewonnenes Präparat vom Smp. 194–195°. Aus der Mutterlauge dieser Darstellung wurden zwei weitere Produkte gleicher analyt. Zusammensetzung vom Smp. 178,5–179,5° und 170 bis 171° isoliert. Das Mengenverhältnis der 3 Präparate betrug 9,5:4,9:3,1 g. Es entsteht bei dieser Herstellungsmethode von XI als Nebenprodukt offenbar auch das 1-Methoxy-Isomere.

misch wird unter Eiskühlung mit 300 ml 25-proz. wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zersetzt. Von den beiden entstehenden Schichten trocknet man die obere über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , befreit sie durch Abdampfen vom Lösungsmittel und destilliert den öligen Rückstand im Kugelrohr: 24,3 g vom Sdp. 160–170°/0,02 Torr.

XIII: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ (239,3)	Ber. C 80,34	H 7,16	N 5,86%	Gef. C 79,98	H 7,74	N 5,58%
XV: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ (255,4)	„ „ 80,01	„ 8,29	„ 5,48%			
Vf: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257,3)	„ „ 74,67	„ 7,46	„ 5,44%			

Die Analyse spricht ebenso wie die Dünnschichtchromatographie für die Uneinheitlichkeit des Präparates. Die Anwesenheit eines beträchtlichen Anteils von Vf (Wasseranlagerungsprodukt von XIII) ist auf Grund des niedrigen C-Gehaltes von Vf auszuschliessen. Offenbar liegt ein Gemisch von XIII und XV vor<sup>8)</sup>.

Die Lösung von 23,4 g dieses Gemisches in 130 ml Essigsäure wird nach Zusatz von 16 g Bortrifluoridätherat 20 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann engt man im Vakuum ein, löst den Rückstand in Äther und schüttelt mit 1N Natriumcarbonat aus. Nach Trocknen der Ätherlösung mit Kaliumcarbonat wird eingedampft und der Rückstand auf einer Alox-II-Säule mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert. Das Hauptprodukt VI d erhält man aus der ersten durchlaufenden Fraktion. Es kristallisiert nach Verdampfen des Lösungsmittels und Anreiben mit Ligroin. Smp. 123–124° (Benzol-Petroläther). Ausbeute 13 g.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ (239,3)	Ber. C 80,34	H 7,16	N 5,86%	Gef. C 80,19	H 7,28	N 5,79%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. SCHATZ, U. JAHN, R. W. ADRIAN & I. MOLNAR, *Arzneimittelforschung* 18, 862 (1968).
- [2] B. HERRMANN, W. SCHINDLER & R. PULVER, *Med. exp.* 7, 381 (1959).
- [3] Engl. Pat. 857159 der SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES vom 31. Dez. 1957.
- [4] I. MOLNAR & TH. WAGNER-JAUREGG, *Helv.* 48, 1782 (1965).
- [5] P. N. CRAIG, US.-Patent 3043842 vom 10. Sept. 1962.
- [6] K. FRIEDRICH & H. ÖSTER, *Chem. Ber.* 94, 834 (1961).
- [7] K. LEHMSTEDT & K. SCHRADER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 70, 838 (1937).
- [8] D. CRAIG, *J. Amer. chem. Soc.* 57, 195 (1935).

<sup>8)</sup> Das XV entsprechende aber Methoxyl-freie *o-t*-Butyldiphenylamin entsteht beim Umsatz von 1 Mol N-Phenyl-anthranilsäure-methylester mit 4,6 (mindestens 3) Molen  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  [8].

## 47. Die Reaktion von 1,2-Epoxy-octan mit 2-Dimethylamino-äthanol

von Erich Tobler

Research and Development Department,  
UNION CARBIDE CORPORATION, CHEMICALS AND PLASTICS,  
South Charleston, West Virginia 25303

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 80. Geburtstag gewidmet

(19. XI. 68)

*Summary.* 2-Dimethylaminoethanol reacts with 1,2-epoxyoctane presumably *via* a hydrogen-bonded complex to form a quaternary ammonium compound which exhibits a fair stability at lower temperatures. At higher temperatures the quaternary structure decomposes with the resulting formation of a wide variety of products. Most of the products have been identified and a reasonable mechanistic picture for their formation is presented. The main products of the reaction are 1-( $\beta$ -dimethylaminoethoxy)-2-octanol (III a) and 1-dimethylamino-2-octanol (IV), the latter being formed according to several pathways concurrently with ethylene oxide, 2-methyl-4-hexyl-1,3-di-