

Über pharmakodynamisch wirksame 3,4,5-Trimethoxybenzoate und verwandte Ester von symmetrischen Bis-hydroxyalkyl-piperazinen und -dialkylpolymethylendiaminen*

Von

K. Schlögl und Rosemarie Schlögl

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 8. April 1964)

Durch Veresterung von N,N'-Bis-(ω -hydroxyalkyl)-piperazinen und -N,N'-dialkylpolymethylendiaminen mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure und verwandten Alkoxybenzoe- und -phenyl-essigsäuren wurden 48 symmetrische Bis-ester dargestellt. Einige dieser offenkettigen „Bis-Reserpoide“ zeigen eine bemerkenswerte pharmakodynamische (besonders coronargefäÙerweiternde) Wirkung.

Vielfache synthetische Variationen innerhalb dieser Stoffklasse bewiesen, daß die Wirkung eng mit ganz bestimmten Strukturelementen verknüpft ist, daß also eine hohe Spezifität in der Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung vorliegt.

Seit der Isolierung¹, Konstitutionsermittlung² und der bald darauf erfolgten Totalsynthese³ des Rauwolfia-Alkaloides Reserpin hat es nicht an Versuchen gefehlt, einfach gebaute Reserpinmodelle (Reserpoide) darzustellen, um damit zu leicht zugänglichen Stoffen zu gelangen, die zumindest einen Teil der bemerkenswerten pharmakodynamischen Wir-

* Von der Österreichischen Stickstoffwerke A.G., Linz/Donau, der wir für die großzügige Förderung dieser Untersuchung bestens danken, im In- und Ausland zum Patent angemeldet: z. B. Österr. Pat. 231432 und 234701, ausg. 27. Jan. bzw. 23. April 1964.

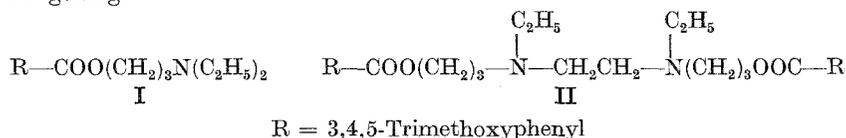
¹ J. M. Müller, E. Schlittler und H. J. Bein, Exper. [Basel] **8**, 338 (1952).

² L. Dorfman, A. Furlenmeier, C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Mueller, E. Schlittler, R. Schwyzler und A. F. St. Andre, Helv. Chim. Acta **37**, 59 (1954).

³ R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2023 (1956); Tetrahedron [London] **2**, 1 (1958).

kungen dieses Alkaloides⁴ aufweisen sollten. Dafür schienen basische Ester der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure besonders erfolgversprechend, da nach einer Notiz aus dem Jahre 1956 dem 3-Diäthylaminopropyl-ester (I) ein Drittel der Reserpinwirkung zukommen sollte⁵. Dies konnte jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden⁶. U. W. sind trotz einer überaus großen Fülle seither dargestellter Reserpinmodelle^{6, 7} bisher keine einfachen Trimethoxybenzoesäurederivate gefunden worden, die in ihrer Wirkung dem Reserpin auch nur nahegekommen wären⁶⁻⁸, wobei jedoch die „Reserpinwirkung“ nicht immer eindeutig definiert ist.

Wir hatten uns 1959 die Aufgabe gestellt, durch „Verdoppelung“ der Molekülstruktur basischer Ester des Typs I zu Verbindungen (wie etwa II, Nr. 20, Tab. 4) von potentieller pharmakodynamischer Wirkung zu gelangen.



Solche Trimethoxybenzoate symmetrischer Bis-aminoalkohole sind bisher nicht bekannt⁹, und wir haben eine größere Zahl davon sowie

⁴ E. Schlittler, J. A. Schneider und A. J. Plummer, *Angew. Chem.* **66**, 386 (1954).

⁵ F. M. Miller und M. S. Weinberg, *Chem. Engng. News* **34**, 4760 (1956).

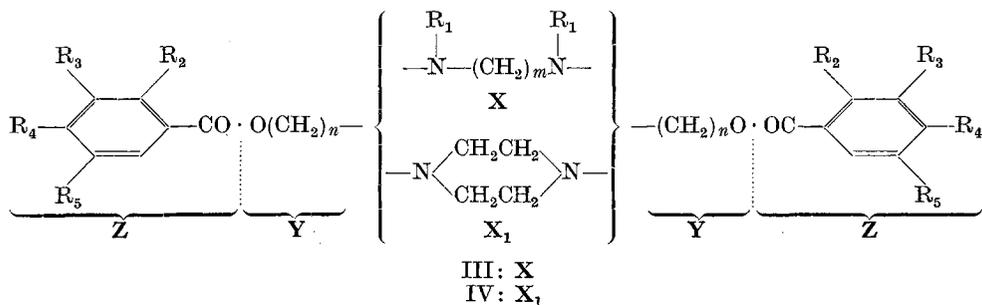
⁶ Z. J. Vejdělek und V. Trcka, *Collect. Czechosl. Chem. Comm.* **24**, 1860 (1959); *Chem. Listy* **52**, 1622 (1958).

⁷ S. z. B.: M. Onda, M. Kawanishi und M. Sasamoto, *J. pharm. soc. Japan* **76**, 409, 472, 966 (1956); *Th. Nogradi*, *Mh. Chem.* **88**, 768, 1087 (1957); R. V. Rama-Sastry und A. Lasslo, *J. Org. Chem.* **23**, 1577 (1958); G. di Paco und C. S. Tamo, *Pharmaco* [Pavia], *Ediz. Sci.* **13**, 64 (1958) [*Chem. Zbl.* **1959**, 5103]; R. Ratouis und G. Combes, *Bull. soc. chim. France* **1959**, 576; R. A. Lucas, M. E. Kuehne, M. J. Ceglowski, R. L. Dziemian und H. B. MacPhillamy, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 1928 (1959); G. Palazzo, L. Bizzi und C. Pozzati, *Ann. Chim.* **49**, 853 (1959); M. Protiva, Z. J. Vejdělek, J. O. Jilek und K. Macek, *Collect. Czechosl. Chem. Comm.* **24**, 3978 (1959); M. Protiva und J. O. Jilek, *Mh. Chem.* **91**, 703 (1960); J. O. Jilek, J. Pomykacek und M. Protiva, *Collect. Czechosl. Chem. Comm.* **26**, 1145 (1961); M. A. Karim, W. H. Linnell und L. K. Sharp, *J. Pharmacy and Pharmacol.* **12**, 74, 82 (1960); R. A. Robinson und W. Voegtli, *U.S. Pat.* 2 800 475, 2 907 764 [*Chem. Abstr.* **52**, 16377h (1958); **54**, 12 167i (1960)]; S. de Groot und J. Strating, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **80**, 121 (1961); T. Kralt, W. J. Asma, H. H. Haeck und H. D. Moed, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **80**, 313, 330, 431, 932 (1961).

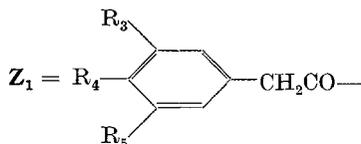
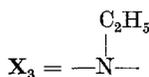
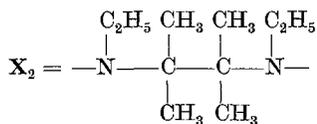
⁸ T. Kralt, H. D. Moed, V. Claasen, T. W. J. Hendriksen, A. Lindner, H. Selzer, F. Brücke, G. Hertting und W. G. Gogolak, *Nature* [London] **188**, 1108 (1960).

⁹ Die Synthese einiger ähnlich gebauter Ester von Piperazin-bis-äthanol und -isopropanol mit antispasmodischer Wirkung wurde von Ph. Gold-Aubert, A. M. Locher und Y. Schmidt-Ginzkey, *Arch. Sci. [Genf]* **12**, 101 (1959); *Chem. Abstr.* **54**, 3433 e (1960); *Helv. chim. acta* **42**, 1156 (1959), beschrieben.

einige verwandte Ester (II, III, vgl. Tab. 4 und 5) dargestellt, worüber in dieser Arbeit kurz berichtet werden soll. In der folgenden Arbeit¹⁰ wird dann die Synthese einiger Bis-amide, -harnstoffe und -urethane beschrieben.



Weitere Varianten:



Die pharmakologische (und dann auch klinische) Prüfung ergab das überraschende Ergebnis, daß manche der Trimethoxybenzoesäureester (vor allem Nr. 10 und 20, Tab. 4, Nr. 38, Tab. 5) neben der zu erwartenden lokalanästhetischen und Antihistaminwirkung eine antifibrillatorische und coronargefäßerweiternde Wirkung besitzen, wodurch sie zur Behandlung verschiedener Herzerkrankungen geeignet erscheinen. Über die pharmakologischen und klinischen Ergebnisse wird an anderen Stellen ausführlich berichtet werden¹¹.

Änderung der Struktur dieser Bis-ester von N,N'-Bis-(ω-hydroxyalkyl)-piperazinen oder von offenkettigen N,N'-Dialkyl-N,N'-bis-(ω-hydroxyalkyl)-polymethyldiaminen (IV bzw. III), wie Variation des

¹⁰ K. Schlögl und Rosemarie Schlögl, Mh. Chem. 95, 942 (1964).

¹¹ P. Heistracher, O. Kraupp und Th. Schiefthaler (Pharmakologisches Institut der Universität Wien), Arzneimittelforsch., in Druck.

Benzoyl- bzw. Phenacetyl-restes (**Z** bzw. **Z**₁), der C-Kette (**Y**) zwischen der Estergruppe und dem tert. Aminostickstoff (in **X**) sowie der Reste **R**₁ und der Zahl der CH₂-Gruppen (*m*) im Mittelteil (**X**) des Moleküls zeigte eine bemerkenswerte Spezifität in der Beziehung zwischen Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung. Das Optimum der Coronarwirkung (vgl. ¹¹) liegt im Fall der Ester III bei den 3,4,5-Trimethoxybenzoaten (**R**₂ = H, **R**₃ = **R**₄ = **R**₅ = OCH₃) mit *n* = 3 und *m* = 2 und mit den Resten **R**₁ = CH₃ (auch noch bei C₂H₅). Die Piperazinderivate IV entsprechen in ihrem basischen Teil (**X**₁) weitgehend den Dimethyläthylendiamin-derivaten (**R**₁ = CH₃, *m* = 2) und besitzen daher (z. B. das Trimethoxybenzoesäurederivat mit *n* = 3, Nr. 38) sehr ähnliche Wirkung.

Da sich alle symmetrischen Ester (III, IV) aus drei Teilstücken, nämlich dem basischen Mittelteil **X**, den Hydroxyalkylketten **Y** und den Benzoyl- bzw. Phenacetyl-resten (**Z** bzw. **Z**₁) aufbauen, boten sich zur Synthese die beiden folgenden prinzipiellen Möglichkeiten:



Dabei werden bis-sekundäre Diamine (wie etwa Piperazin) mit (substituierten) Benzoesäure-(ω-halogenalkyl)-estern umgesetzt. Letztere

Tabelle 1. Benzoesäure- und Phenyllessigsäure-(ω-halogenalkyl)-ester **Z**- bzw. **Z**₁-O(CH₂)_{*n*}-Hal

Z/Z ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	<i>n</i>	Hal	Schmp. ^a °C	Sdp., Torr/°C	Formel ^b
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	2	Cl	73—74	—	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₅
Z	H	H	OCH ₃	H	3	Cl	—	0,1/100—110	C ₁₁ H ₁₃ ClO ₃
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	H	3	Cl	52—53	—	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₄
Z	H	OCH ₃	H	OCH ₃	3	Cl	—	0,2/160—170	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₄
Z	H	Cl	OCH ₃	H	3	Cl	—	0,4/130—140	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ O ₃
Z	H	Cl	OCH ₃	Cl	3	Cl	—	0,1/110—120	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₃ O ₃
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3	Cl	57—59	—	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₅
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3	Br	63—66 ^c	—	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₅
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3	J	53—57	—	C ₁₃ H ₁₇ JO ₅
Z	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	3	Cl	57—60	—	C ₁₆ H ₂₃ ClO ₅
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4	Cl	—	0,4/160—170	C ₁₄ H ₁₉ ClO ₅
Z	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Y ₂ ^d	Cl	84—85	—	C ₁₄ H ₁₅ ClO ₅
Z ₁	H	H	OCH ₃	H	2	Cl	—	0,1/90—95	C ₁₁ H ₁₃ ClO ₃
Z ₁	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	2	Cl	37—40	—	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₅
Z ₁	H	H	OCH ₃	H	3	Cl	—	0,2/105—110	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₃
Z ₁	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3	Cl	18—20	0,1/165—170	C ₁₄ H ₁₉ ClO ₅

^a Aus Äther—Petroläther.

^b Die Analysen (Hal) aller angeführten Verbindungen stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

^c Lit.-Schmp. 61—64°; *T. Krall, W. J. Asma und H. D. Moed, Rec. trav. chim. Pays-Bas* **80**, 330 (1961).

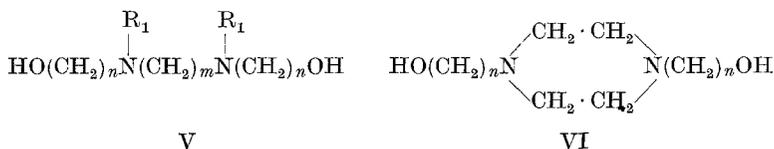
^d Y₂ = OCH₂C≡CCH₂.

können glatt aus den entsprechenden Säurechloriden ($Z-Cl$) und ω -Halogenalkanolen ($H-Y-Hal$, Tab. 1) erhalten werden. Trotz mehrfach variiertes Versuchsbedingungen (z. B. *DMF* als Lösungsmittel, mit oder ohne Basenzusatz, wie NaH oder $NaNH_2$) erwies sich dieses Verfahren als wenig befriedigend, da auch immer unsymmetrische Monoester ($Z-Y-X-H$) entstehen, die von den gewünschten Bis-Verbindungen oft nur schwer abtrennbar sind. (Weitere Komplikationen der Methode A siehe S. 929.)

Hier, wie auch sonst, wurde zur Kontrolle der Zwischen- und Endprodukte die Papierchromatographie (absteigend, Papier Schleicher-Schüll 2043 a, Laufmittel: *n*-Butanol—Eisessig—Wasser = 4:1:5) oder Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel-G (Laufmittel: Essigester—Methanol—konz. Ammoniak, 40:2:2) herangezogen. Bei beiden Methoden erfolgte der Nachweis der tert. Amine mit dem Reagens nach *Dragendorff*. In allen Fällen unterschieden sich die Mono- von den Bis-Produkten sowohl in den R_f -Werten als auch durch die Farbe der Flecken.

Methode B: $H-Y-X-Y-H + 2 Z-Hal$

Als wesentlich günstiger zur Darstellung reiner Bis-ester (III, IV) erwies sich die Acylierung von symmetrischen Bis-aminoalkoholen ($H-Y-X-Y-H$) mit den entsprechenden Benzoyl- bzw. Phenacetylchloriden ($Z-Cl$ bzw. Z_1-Cl) nach bekannten Verfahren. Zur Darstellung der hierfür benötigten *N,N'*-Bis-(ω -hydroxyalkyl)-*N,N'*-dialkylpolymethyldiamine (V) bzw. der -piperazine (VI) kamen — je nach der Länge der C-Kette (Y, n) — die folgenden Methoden in Frage:



1. $n = 2$. Für den speziellen Fall der Hydroxyäthylderivate wurden die entsprechenden Amine (Piperazin bzw. Dialkylpolymethyldiamine) mit Äthylenoxid umgesetzt¹².

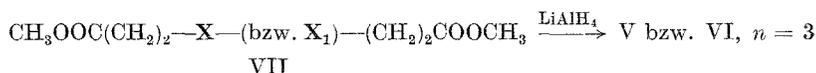
2. $n = 3$. Wegen der erwähnten Wirkung ihrer Trimethoxybenzoate waren die Bis-(3-hydroxypropyl)-amine (V, VI, $n = 3$) von besonderem Interesse. Ihre Darstellung wurde deshalb eingehender untersucht.

¹² Vgl. hierzu Piperazin-bis-äthanol: *D. E. Adelson, L. G. MacDowell* und *C. B. Pollard*, *J. Amer. chem. Soc.* **57**, 1988 (1935); *L. J. Kitchen* und *C. B. Pollard*, *J. Org. Chem.* **8**, 338 (1943).

a) Umsetzung der Amine (H—X—H bzw. Piperazin) mit 3-Chlor- (oder Brom-) -propanol-(1) in der für das Piperazinderivat beschriebenen Weise¹³ verläuft insofern unbefriedigend, als sie zu Gemischen von Mono- und Bis-alkoholen führt.

b) Bessere Erfolge erzielten wir — zumindest beim N,N'-Dimethyl-äthylendiamin — bei der basenkatalysierten Addition von Allylalkohol, die schon früher bei einigen sek. Monoaminen angewendet worden war¹⁴.

c) Viel glatter verläuft jedoch erwartungsgemäß die Addition von Acrylester an bis-sekundäre Diamine. Die dabei erhaltenen Bis-ester VII können dann mit LiAlH₄ in guten Ausbeuten zu den Bis-propanolen (V, VI, $n = 3$) reduziert werden.



Durch Addition von Methacrylester (die allerdings wesentlich schlechter als die des Acrylesters verläuft) und nachfolgende Reduktion sind dann auch Bis-alkohole mit verzweigten Ketten (H—Y₁—X—Y₁—H) und damit die entsprechenden Bis-ester (vgl. Verbdg. Nr. 19, Tab. 4) zugänglich.

Zur Synthese eines symmetrischen Tetrakis-trimethoxybenzoates, in dem also *ein* N *zwei* Trimethoxybenzoxypopyl-reste trägt (R₁ = R—COOCH₂CH₂CH₂—), wurde das benötigte Tetrakis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (V, R₁ = HOCH₂CH₂CH₂—, $m = 2$, $n = 3$) durch Umsetzung von Äthylendiamin mit einem Überschuß von Acrylester und Reduktion des Tetrakis-esters dargestellt.

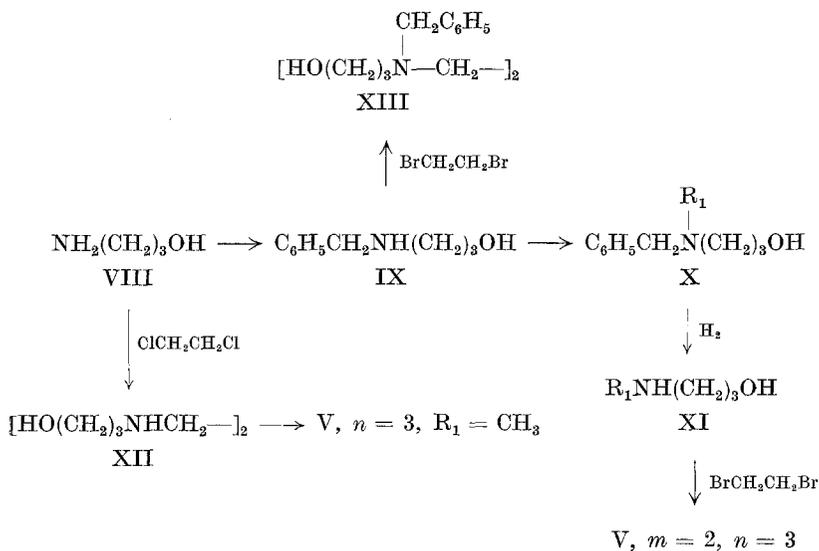
d) Da — besonders in größeren Mengen — die erforderlichen Ausgangsprodukte N,N'-Dimethyl- und -Diäthyl-äthylendiamin nicht sehr bequem zugänglich sind¹⁵, wählten wir schließlich zur Darstellung der besonders wichtigen Bis-propanole V (R₁ = CH₃ bzw. C₂H₅, $m = 2$, $n = 3$) die folgenden Wege, die von 3-Aminopropanol-(1) (VIII) ausgehen:

¹³ J. H. Gardner und J. H. Schneider, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3823 (1933); S. M. McElvain und L. W. Bannister, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1126 (1954); siehe auch: M. Protiva und M. Borovicka, Chem. Listy **46**, 427 (1952); Chem. Abstr. **47**, 4300 a (1953).

¹⁴ a) O. Hromatka, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 131 (1942).

b) T. Kurihara, H. Niwa und K. Chiba, J. pharm. Soc. Japan **74**, 763 (1954).

¹⁵ E. Jucker und E. Rissi, Helv. chim. acta **45**, 2383 (1962).



VIII wird durch Umsetzung mit Benzaldehyd und nachfolgende Hydrierung in das N-Benzylderivat IX übergeführt, das man mit Äthylbromid äthylieren (X, $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$) oder nach *Eschweiler—Leuckart* methylieren kann (X, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$)¹⁶. Reduktive Entbenzylierung führt zu den 3-Alkylamino-propanolen (XI), aus denen durch Umsetzung mit Äthylenbromid die gewünschten Bis-aminoalkohole V ($n = 3$) erhältlich sind.

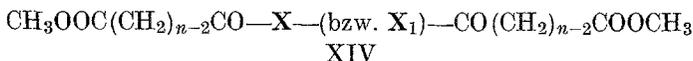
Noch einfacher gestaltet sich die Darstellung der N,N'-Dimethylverbindung (V, $n = 3$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$), wenn man VIII mit einem Unterschuß Äthylenchlorid zum Glykol XII umsetzt (vgl. hierzu¹⁷) und dieses dann zum bis-tert. Amin V methyliert. Erwartungsgemäß entsteht beim ersten Reaktionsschritt auch etwas Piperazinderivat (VI, $n = 3$), das jedoch ziemlich schwer löslich ist und praktisch quantitativ abgetrennt werden kann (vgl. Exper. Teil).

Über IX, das mit Äthylenbromid zur N,N'-Dibenzylverbindung XIII umgesetzt werden konnte, erhielt man dann — nach Acylierung mit Trimethoxybenzoylchlorid und reduktiver Entbenzylierung, die allerdings mit schlechten Ausbeuten verläuft — das bis-sekundäre Amin N,N'-Bis-[3-(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-propyl]-äthylendiamin (Nr. 1, Tab. 4), das im Gegensatz zu den N,N'-dialkylierten Bis-estern (besonders dem Dimethylderivat Nr. 10) praktisch unwirksam ist.

¹⁶ M. Freifelder, M. B. Moore, M. R. Vernsten und G. R. Stone, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4320 (1958).

¹⁷ Brit. Pat. 459746 (1937); Chem. Abstr. **31**, 3939 (1937); Poln. Pat. 40432 (1958); Chem. Abstr. **54**, 22 692d (1960).

3. $n = 4, 5$. Zur Darstellung der Zwischenprodukte V und VI ($n = 4$ bzw. 5) haben wir die Diamine (H—X—H und Piperazin) mit den Halbesterechloriden der Bernstein- bzw. Glutar-säure umgesetzt und aus den Reaktionsprodukten XIV durch energische LiAlH₄-Reduktion die gewünschten Aminoalkohole (V, VI) erhalten.

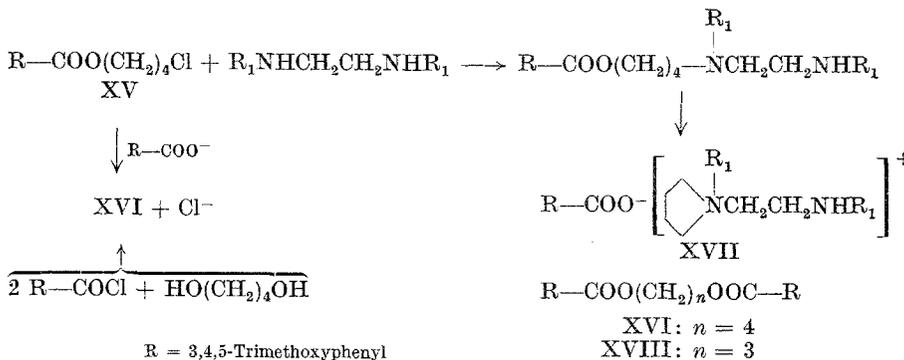


Für die Synthese der entsprechenden Benzoate (III, IV, z. B. R₂ = H, R₃ = R₄ = R₅ = OCH₃) kam in diesen Fällen (wenn $n = 4$ oder 5) die Methode A nicht in Betracht. Obwohl die entsprechenden 4- (bzw. 5-) Halogenalkyl-ester (Z—Y—Hal, $n = 4$ bzw. 5) glatt zugänglich sind, führt ihre Umsetzung mit sekundären Aminen (wie den Dialkyläthylendiaminen) unter weitgehender intramolekularer Alkylierung (d. h. Quartärisierung des tert. Stickstoffs) zu Pyrrolidinium- ($n = 4$) bzw. Piperidiniumsalzen ($n = 5$) (vgl. hierzu auch ¹⁸).

So konnte nach Reaktion von Trimethoxybenzoesäure-(4-chlorbutyl)-ester (XV) mit Dimethyläthylendiamin in DMF bei entsprechender Aufarbeitung (siehe Exper. Teil) Trimethoxybenzoesäure gefaßt werden, die aus dem bei der Cyclisierung abgespaltenen Anion stammt. Daneben erhielt man bis zu 35% einer neutralen (N-freien) Substanz, die als 1,4-Bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-butan (XVI) erkannt wurde. (Analyse, IR, Vergleich mit einer auf eindeutigem Wege dargestellten Substanz.)

Zweifellos findet im noch nicht umgesetzten Chlorbutylester XV nucleophile Substitution von Cl durch Trimethoxybenzoat-anion statt, das bei der Cyclisierung freigesetzt wird.

In den säurelöslichen Anteilen dieser Reaktion lag laut Chromatogramm ein Gemisch von wasserlöslichen Aminen (wie etwa XVII) vor.



Eine ähnliche Reaktion — wenn auch in weit geringerem Ausmaß — scheint auch bei den 3-Halogenpropyl-estern einzutreten; langes Erhitzen von Trimethoxybenzoesäure-(3-brompropyl)-ester mit Diäthyl-äthylendiamin lieferte — neben dem gewünschten Bis-ester Nr. 20 (Tab. 4) und dem entsprechenden Mono-ester — wenig 1,3-Bis-(trimethoxybenzoyloxy)-propan (XVIII).

¹⁸ J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 966 (1916).

4. Die auf S. 924 angedeutete Variante mit X_2 als basischem Mittelteil war über den entsprechenden Bis-alkohol ($H-Y-X_2-Y-H$; $n = 3$) zugänglich. Sie war auch deshalb von Interesse, da nach einer Notiz¹⁹ stark verzweigte Amine, besonders mit CH_3 in Nachbarschaft zum N, günstige pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Tatsächlich ist auch die Verbindung Nr. 23 gut wirksam (vgl. ¹¹). Als Ausgangsprodukt diente 2,3-Diamino-2,3-dimethyl-butan²⁰, das acetyliert, dann mit $LiAlH_4$ zum N,N'-Diäthylderivat reduziert und mit Acrylester umgesetzt wurde. Neuerliche Reduktion ($LiAlH_4$) lieferte das gewünschte Bis-propanol.

Schließlich haben wir auch noch einen Bis-ester dargestellt, der im basischen Mittelstück nur *einen* tertiären N enthält (X_3). Das dazu benötigte N,N-Bis-(3-hydroxypropyl)-äthylamin wurde durch Reduktion des bereits bekannten²¹ Umsetzungsproduktes von Äthylamin und Acrylester erhalten.

Bis auf die meisten Piperazin-bis-ester (IV) und das N,N'-Dimethyl-äthylendiamin-derivat Nr. 10 sind die freien Bis-ester Öle, die deshalb als Salze (meist Hydrochloride oder -bromide) charakterisiert wurden (vgl. Tab. 4 und 5). Als (wasserlösliche) Hydrochloride bzw. -bromide wurden sie auch zur pharmakologischen Prüfung verwendet¹¹. Die Reinheitsprüfung mittels chromatographischer Methoden wurde bereits oben (S. 926) erwähnt.

Den Herren der Pharmazeutischen Abteilung der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz, besonders Herrn Dir. Dr. *W. Stockmair* und Herrn Dr. *O. Schmid*, sind wir für die Beistellung von Ausgangs- und Zwischenprodukten sowie für wertvolle Hinweise zu großem Dank verpflichtet.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Bieler* im Mikrolaboratorium des Organisch-chemischen Instituts der Universität Wien ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Destillationen kleinerer Mengen wurden im Kugelrohr ausgeführt. Siedepunktangaben, die sich über 10° oder mehr erstrecken, beziehen sich auf solche Destillationen und sind Luftbadtemperaturen.

Die benötigten *Säurechloride* wurden mit $SOCl_2$ in der üblichen Weise dargestellt. 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäure wurde aus Trimethoxybenzoylchlorid durch *Arndt-Eistert*-Reaktion erhalten²², 3,5-Dimethoxy-4-

¹⁹ *R. Hiltman, H. Wollweber, W. Wirth und R. Gösswald, Angew. Chem. 72, 1001 (1960).*

²⁰ *R. Sagre, J. Amer. chem. Soc. 77, 6689 (1955).*

²¹ *R. H. Reitsema und J. H. Hunter, J. Amer. chem. Soc. 70, 4009 (1948).*

²² *J. Hadaček, J. Michalsky und L. Macholan, Chem. Listy 49, 271 (1955); Chem. Abstr. 50, 1865e (1965).*

(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-benzoesäure (Pentamethylidigallussäure) nach *Fischer* und *Freudenberg*²³ dargestellt. Ihr Chlorid erhielten wir mit SOCl_2 in 79proz. Ausb. Schmp. 138—143°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}_8$. Ber. Cl 8,63. Gef. Cl 9,10.

Bei den Acylierungen mit diesem Chlorid in Gegenwart von Pyridin fiel auch das *Anhydrid der Pentamethylidigallussäure* an, das zum Vergleich aus dem Säurechlorid und dem Triäthylammoniumsalz in der üblichen Weise dargestellt wurde. Schmp. 245—248°.

$\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_{17}$. Ber. C 59,53, H 4,99. Gef. C 59,32, H 4,92.

Methode A

Benzoessäure- bzw. Phenyllessigsäure-(ω -halogenalkyl)-ester (Tab. 1)

Eine Mischung von 0,05 Mol Säurechlorid und 0,055 Mol des betreffenden Halogenalkohols ($\text{H}-\text{Y}-\text{Hal}$), z. B. Trimethylenchlorhydrin, wird allmählich auf 100° erhitzt. Bei 50—60° setzt HCl-Entwicklung ein und die Mischung wird homogen. Nach 3stdg. Erhitzen am Wasserbad wird mit Äther verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und der Abdampfrückstand aus Äther—Petroläther umkristallisiert bzw. destilliert (vgl. Tab. 1). Die Ausb. liegen durchwegs über 70% d. Th. Bei höherschmelzenden Säurechloriden ist es zweckmäßig, die Reaktion in absol. Benzol vorzunehmen. Der *Trimethoxybenzoesäure-(4-chlorbutinyl)-ester* wurde aus dem Säurechlorid und 4-Chlor-butin-(2)-ol-(1)²⁴ in Benzol unter Zusatz von absol. Pyridin bei Zimmertemp. in 85% Ausb. erhalten.

Umsetzung der Halogenalkyl-ester mit bis-sekundären Diaminen

a) Eine Lösung von 0,1 Mol des Halogenalkyl-esters (zweckmäßig wird hierfür die Bromverbindung verwendet) und 0,1 Mol wasserfreiem Piperazin (oder N,N'-Dialkyl-äthylendiamin) in 100 ml trockenem *DMF* wird 24 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Anschließend dampft man das Lösungsmittel bei 10 Torr ab und nimmt den Rückstand in einer Mischung aus Essigester und Wasser auf. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das gewünschte Amin daraus mit 2n-HCl extrahiert. Die saure Lösung wird mit K_2CO_3 gesättigt und mit Äther (bzw. Benzol oder Essigester, je nach Löslichkeit des Bis-esters) ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen erhält man den gewünschten Bis-ester in Ausb. von 40—80% d. Th. Er ist meist durch etwas Mono-ester verunreinigt (*DC*, Papierchrom.!). Die Piperazinderivate IV werden umkristallisiert (Methanol—Äther, wenn nötig, Zusatz von Petroläther, Tab. 5), nicht kristallisierende Bis-ester III in die Salze übergeführt (Tab. 4).

b) Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel, d. h. durch Zusammenschmelzen der Reaktionspartner (20—24 Stdn. bei 100°) ausgeführt werden. Hierauf wird mit Essigester—Äther verdünnt, vom Dihydrochlorid des bis-sekundären Amins abfiltriert und die Lösung wie unter a) beschrieben, weiterbehandelt.

c) Eine Lösung von 0,05 Mol Diamin in 50 ml absol. *DMF* wird mit 2,9 g (0,12 Mol) NaH versetzt und die Mischung 15 Min. am Wasserbad

²³ *E. Fischer* und *K. Freudenberg*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1116 (1913).

²⁴ *W. J. Bailey* und *E. Fujiwara*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 165 (1955).

erhitzt. Dann gibt man 0,1 Mol des Halogenalkylesters zu und erhitzt weitere 2 Stdn. auf 100°. Vom ausgeschiedenen NaCl (bzw. NaBr) wird abgesaugt und die DMF-Lösung wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. In diesem Fall erhält man bessere Ausbeuten an reineren (Bis-!)-Produkten.

Methode B

1. *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-(2-hydroxyäthyl)-äthylendiamin (V, $R_1 = \text{CH}_3$, $m = n = 2$)

In eine Lösung von 8,8 g (0,1 Mol) *N,N'*-Dimethyläthylendiamin in 50 ml Methanol wurde unter Eiskühlung 9,7 g (0,22 Mol) Äthylenoxid eingeleitet. Nach Abklingen der exothermen Reaktion haben wir die Kühlung entfernt, 1 Stde. bei Zimmertemp. gehalten und dann noch 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Der Abdampfückstand wurde im Vak. destilliert. Ausb. 9,85 g (56% d. Th.). Sdp., n_D und Schmp. des Dipikrates s. Tab. 3.

In analoger Weise wurde auch das Derivat des Trimethylendiamins in 65% Ausb. erhalten (V, $R_1 = \text{CH}_3$, $m = 3$, $n = 2$; vgl. Tab. 3).

2b. *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (V, $R_1 = \text{CH}_3$, $m = 2$, $n = 3$)

Eine warme (70—80°) Lösung von 11,0 g Na in 82 ml Allylalkohol (1,2 Mol) wurde mit 19,5 g (0,22 Mol) Dimethyläthylendiamin versetzt und die Mischung 100 Stdn. auf 100—105° (Badtemp.) erhitzt. Die nach einigen Stdn. gallertig erstarrte Mischung wurde gekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt und die sehr viskose Lösung mit Äther im Apparat extrahiert. Den Ätherückstand haben wir bei 0,3—0,5 Torr fraktioniert. Dabei erhielt man (aus 28 g Rohprodukt) 6,0 g (18,5%) Mono-hydroxypropyl-derivat ($\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, Sdp. 65—85°) und 17,1 g (38% d. Th.) Bis-propanol vom Sdp. 125—135°.

Das *Bis-jodmethylat* der Mono-Verbindung schmilzt von 165—168°, das entsprechende Derivat des Bis-propanols von 200—205°. n_D und Schmp. des Dipikrates, vgl. Tab. 3.

2c. *Bis*-(2-carbomethoxyäthyl)-derivate (VII, vgl. Tab. 2)

Zur Darstellung dieser Verbindungen wurde 0,1 Mol des entsprechenden Amins (Piperazin bzw. Dialkylpolymethylendiamin) unter Eiskühlung allmählich mit 0,25 Mol Acrylsäuremethylester versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde am Wasserbad erhitzt und nach 1 Stde. noch 0,5 Mol Acrylester zugesetzt. Nach einer weiteren Stde. wird der überschüssige Acrylester im Vak. entfernt und der Rückstand entweder umkristallisiert (Piperazinderivat, aus Äther—Petroläther) oder im Vak. destilliert. Nähere Angaben vgl. Tab. 2. Die Ausb. lagen durchwegs über 65% d. Th.

Die Umsetzung mit Methacrylsäuremethylester erforderte energischere Bedingungen (20 Stdn. H_2O -Bad mit 5molarem Überschuß an Ester, Zusatz von etwas Hydrochinon) und lieferte nur mäßige Ausbeuten (20% d. Th.) an Bis-produkt. Daneben erhält man 30% d. Th. *N,N'*-Dimethyl-*N*-(2-carbomethoxy-propyl)-äthylendiamin vom Sdp._{0,1} 54—57°.

Schmp. des *Dipikrates* 66—70° (Äthanol).



Tabelle 2. N,N'-Bis-(2-carbomethoxyäthyl)-Verbindungen VII

Amin- komponente	R ₁	m	Sdp., Torr/°C	Schmp., °C	Formel	Schmp. des Dipikrates ^a , °C
X	CH ₃	2	0,3/114—117	—	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	173—176
X	C ₂ H ₅	2	0,5/125—127	—	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	144—148
X	n-C ₃ H ₇	2	0,3/120—125	—	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₄	153—157
X	CH ₃ OOC(CH ₂) ₂ ^b	2	0,6/150—170	—	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₈ ^b	164—167
X ₁	—	—	—	53—55	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ ^a	—
X ₂ ^c	C ₂ H ₅	—	0,3/140—160	—	C ₁₈ H ₃₆ N ₂ O ₄ ^a	—
X (Y ₁) ^d	CH ₃	2	10/145—155	—	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ ^d	167—171

^a Die N-Analysen der Pikrate (bzw. der beiden freien Basen) stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

^b N,N,N',N'-Tetrakis-(2-carbomethoxyäthyl)-äthylendiamin.

^c X₂ = —N(C₂H₅)—C(CH₃)₂—C(CH₃)₂—N(C₂H₅)—.

^d Durch Umsetzung von N,N'-Dimethyläthylendiamin mit *Methacryl*-säure-methylester erhalten: N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(2-carbomethoxy-propyl)-äthylendiamin.

Umsetzung von Äthylendiamin mit Acrylester (5 Mol, 18 Stdn. H₂O-Bad) lieferte 74% d. Th. Tetrakis-Verbindung (vgl. Tab. 2).

Reduktion der Bis-carbomethoxyäthyl-derivate VII: Bis-propanole (Tab. 3)

Eine Lösung eines Bis-esters VII (0,1 Mol in 60—100 ml absol. Äther oder THF) wird unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,0 g LiAlH₄ in 50—70 ml absol. Äther (THF) getropft. Nun wird unter Rückfluß erhitzt, wobei man nach je 2 Stdn. noch je 1 g LiAlH₄ zusetzt. Nach 8—10 Stdn. wird vorsichtig mit möglichst wenig Eiswasser zersetzt, vom anorganischen Niederschlag abgesaugt und gut mit Äther nachgewaschen. Der Abdampfrückstand liefert das gewünschte Bis-propanol in Ausb. über 60%. Es wird umkristallisiert (Piperazinderivat aus Methanol) bzw. im Vak. destilliert. Nähere Angaben sind in Tab. 3 enthalten.

Bei der Reduktion der Tetrakis-Verbindung (VII, R₁ = CH₂CH₂COOCH₃, m = 2) sind die Ausbeuten an N,N,N',N'-Tetrakis-hydroxy-propyl-äthylendiamin schlechter (bis etwa 30%), da Gemische verschiedener Reduktionsprodukte entstehen, aus denen sich das gewünschte Produkt nur durch sorgfältige und verlustreiche Fraktionierung im Vak. erhalten läßt.

2d. *N-Methyl-N-benzyl-3-aminopropanol-(1)* (X, R₁ = CH₃)

28,2 g (0,17 Mol) N-Benzyl-aminopropanol¹⁶ wurden unter Kühlung in 25 g 80proz. Ameisensäure gelöst und 17 g Formalin (35proz.) zugesetzt. Nach 16stdg. Erhitzen am Wasserbad wurde gekühlt, mit 20 ml konz. HCl versetzt und im Vak. abgedampft. Der viskose Rückstand wurde unter Äther mit 40proz. NaOH alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen (MgSO₄) haben wir den Abdampfrückstand im Vak. destilliert. Sdp.₁₀ 143—144°. Ausb. 24,0 g (78,5%).

N-Äthyl-N-benzyl-3-aminopropanol-(1) (X, R₁ = C₂H₅)

Eine Lösung von 69,8 g (0,42 Mol) Benzylaminopropanol in 60 ml Äthanol wurde mit 140 g (1,28 Mol) Äthylbromid unter Kühlung in Portionen versetzt und die Mischung im verschlossenen Kolben drei Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Hierauf wurde fraktioniert, wobei man 83 g Äthylbromid rückgewann.

Tabelle 3. N,N'-Bis-hydroxyalkyl-polymethylendiamine (V) und -piperazine (VI)

Ver- bindung	R ₁	m	n	Synthesemeth. B.	Sdp., Torr/°C	Schmp.	Formel a °C	²⁰ n _D	Schmp. des Dipikrates ^a , °C
V	CH ₃	2	2	1	0,4/105—107	—	C ₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	1,4828	220 ^b
V	CH ₃	3	2	1	0,1/100—110	—	C ₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	1,4773	152—156
V	CH ₃	2	3	2 b—d	0,1/124—128	—	C ₁₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	1,4830	148—149
V	C ₂ H ₅	2	3	2 c, d	0,5/125—130	—	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	—	151—152
V	n-C ₃ H ₇	2	3	2 c	0,3/140—150	—	C ₁₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	1,4752	153—156
V	CH ₃	3	3	2 c	0,2/120—130	—	C ₁₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—
V	CH ₃	2	4	3	0,5/160—170	—	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	—	148—152
V	C ₂ H ₅	2	4	3	0,2/130—140	—	C ₁₄ H ₃₂ N ₂ O ₂	1,4772	114—117
V	HO(CH ₂) ₃	2	3	2 c	0,1/170—195	—	C ₁₄ H ₃₂ N ₂ O ₄ ^c	—	190—195
VI	—	—	3	2 c	—	142—144 d	C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	—	—
VI	—	—	4	3	—	114—116	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	—	—
VI	—	—	5	3	—	110—112	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	—	—
—	C ₂ H ₅	X ₂ ^e	3	2 c	0,2/160—180	88—93	C ₁₆ H ₃₆ N ₂ O ₂ ^e	—	—
—	CH ₃	2	Y ₁ ^f	2 c	0,1/100—110	—	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ ^f	—	149—152

^a Die N-Analysen der freien Basen und der Dipikrate stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

^b Lit.-Schmp. 222—223°, *M. Protiva* und *M. Borovicka*, vgl. ¹².

^c N,N,N',N'-Tetrakis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin.

^d Lit.-Schmp. 143—144°, vgl. ¹³.

^e N,N'-Diäthyl-N,N'-bis-(3'-hydroxypropyl)-2,3-dimethyl-2,3-diaminobutan.

^f N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(2-methyl-3-hydroxypropyl)-äthylendiamin.

Nach dem Äthanol gingen bei 12 Torr von 148—150° 64,0 g (79% d. Th.) des gewünschten Produktes über. $n_D^{25} = 1,5165$.

$C_{12}H_{19}NO$. Ber. N 7,25. Gef. N 7,43.

3-Methylamino-propanol-(1) (XI, $R_1 = CH_3$)

24 g der Benzylverbindung X ($R_1 = CH_3$) wurden in 150 ml Äthanol unter Zusatz von Raney-Nickel bei 80—90° und 50 atm. H_2 6 Stdn. im Rührautoklaven hydriert. Nach Filtrieren und Abdampfen des Äthanol und Toluols (Kolonne!) wurde der Rückstand fraktioniert. Sdp.₇₅₀ 175—177°. Ausb. 6,6 g (55% d. Th.). $n_D^{20} 1,4479$.

In ähnlicher Weise wurde *3-Äthylaminopropanol-(1)* durch Hydrieren der Benzylverbindung (110°, 100 atm. H_2 , 12 Stdn.) in 85% Ausb. gewonnen. Sdp.₇₅₀ 184—187°. $n_D^{20} 1,4475$.

3-Methylamino-propanol konnte auch durch Umsetzung von Methylamin (10 g in 60 ml Äthanol) mit Acrylsäureäthylester (Zutropfen von 22 g bei 40—50° unter Rühren während 60 Min., anschließend 1 Stde. am Wasserbad) und Reduktion des so erhaltenen β -*Methylamino-propionsäureäthylesters* (Sdp.₁₂ 60—62°; 14,5 g, d. s. 50% d. Th., bezogen auf Acrylester; Schmp. des *Dipikrates*: 90—92°) mit $LiAlH_4$ in Äther dargestellt werden. Ausb. 68% d. Th.

N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (V, $R_1 = CH_3$, $m = 2$, $n = 3$)

8,2 g (0,092 Mol) 3-Methylaminopropanol werden unter Rühren auf 120 bis 130° erhitzt. Innerhalb 25 Min. tropft man 7,0 g (0,037 Mol) Äthylenbromid zu und rührt noch 2 Stdn. bei 120°. Nach dem Abkühlen wird die viskose Masse in 10 ml warmem Wasser gelöst, mit 5 ml 40proz. NaOH versetzt und mit Äther im Apparat extrahiert. Destillation des Ätherrückstandes (4,2 g) liefert 3,4 g (36% d. Th.) Bis-propanol (vgl. Tab. 3).

In ähnlicher Weise wurde aus Äthylamino-propanol die *N,N'-Diäthylverbindung* (V, $R_1 = C_2H_5$, $m = 3$, $n = 3$) erhalten. Es erwies sich hierbei aber als zweckmäßig, einen größeren Überschuß der Aminkomponente (3 Mol auf 1 Mol Äthylenbromid) anzuwenden und 5 Stdn. auf 120° zu erhitzen. Ausb. 64% d. Th. Bis-propanol (bezogen auf Äthylenbromid) neben 30—40% eines Mono-propanols.

N,N'-Bis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (XII)

Zu 150 g (2 Mol) 3-Aminopropanol, das auf 110° (Badtemp.) erhitzt war, wurden unter Rühren während 80 Min. 50 g (0,5 Mol) Äthylenchlorid getropft. Nach 4stdg. Rühren bei 110° wurde auf 40—50° gekühlt und in 500 ml Äthanol gelöst. Nun fügte man unter kräftigem Rühren 40 g (1 Mol) gut gepulverte NaOH zu und saugte nach einiger Zeit vom abgeschiedenen NaCl (50,8 g) ab, das auf der Nutsche mit 2mal 50 ml Äthanol und 2mal 50 ml Methanol gewaschen wurde. Im Filtrat wurde die Hauptmenge der überschüssigen NaOH mit konz. HCl neutralisiert, erneut vom NaCl abgesaugt und das Filtrat im Vak. fraktioniert. Man erhielt 84,5 g (56% der eingesetzten Menge) an reinem Aminopropanol zurück (Sdp.₁₂ 81—85°). Das zurückbleibende Bis-propanol wurde bei 0,1 Torr destilliert. Sdp. 155—160°. Ausb. 53,6 g (70%, bez. auf umgesetztes Aminopropanol). Das Produkt erstarrt während der Destillation (Schmp. etwa 70°) und der Kühler muß mit heißem Wasser gespült werden.

$C_8H_{20}N_2O_2$. Ber. N 15,89. Gef. N 15,67.

Tabelle 4. Bis-benzoesäureester III (Z) (Derivate von Dialkyl-polymethylen-diaminen)

Nr.	Dargestelle n. Methode	X	Y	Z	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Formel	Säure	Salz ^{a, b} Schmp., °C
1	aus 27	H	3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₁₀	2 HCl	187—193
2	A	CH ₃	2	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₁₀	2 HCl	173—176
3	B	CH ₃	3	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₈	—	200—204Z ^c
4	aus 3	CH ₃	3	H	CH ₃	H	H	NH ₂	H	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₄	2 HCl	ab 130 Z
5	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	H	H	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄	2C ₂ H ₂ O ₄ ^d	193—195Z
6	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₆	2 HCl	188—193
7	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₈	2 HCl	184—189
8	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₈	2 HCl	228—231
9	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	Cl	OCH ₃	H	C ₃₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₆	2 HCl	134—139
10	A, B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₁₀	—	168—173
												75—77 ^c
											2 HCl	170—174
											2 HBr	196—200
11	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₃₆ H ₅₆ N ₂ O ₁₀	2 HBr · H ₂ O	63—68
12	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OCH ₃	C ₁₀ H ₁₁ O ₅ ^e	OCH ₃	C ₄₈ H ₆₀ N ₂ O ₁₈	2 HBr	166—175
13	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₈	2 HCl	204—210
14	B	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃	H	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₆	2 HCl	149—152
15	A, B	CH ₃	3	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₈₁ H ₄₆ N ₂ O ₁₀	2 HCl	156—159
16	A	CH ₃	4	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	193—197

17	A	CH ₃	10	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₈ H ₆₀ N ₂ O ₁₀	2 HCl	70—85
18	B	CH ₃	2	4	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	152—157
19	B	CH ₃	2	Y ₁	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	200—203
20	A, B	C ₂ H ₅	2	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀	2 HBr · H ₂ O	76—79
21	B	C ₂ H ₅	2	3	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₃₈ H ₆₀ N ₂ O ₁₀	2 HBr · H ₂ O	53—60
22	B	C ₂ H ₅	2	3	H	OCH ₃	C ₁₀ H ₁₁ O ₅ ^e	OCH ₃	C ₅₀ H ₆₄ N ₂ O ₁₈	2 HBr	170—178
23	B	C ₂ H ₅	X ₂	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₆ H ₅₆ N ₂ O ₁₀	Monopikrat	140—145
24	B	C ₂ H ₅	2	4	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₁₀	2 HBr	182—186
25	B	n-C ₃ H ₇	2	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₁₀	2 HBr	200—205
26	B	C ₃ H ₇	2	3	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₄₀ H ₆₄ N ₂ O ₁₀	2 HBr	167—174
27	B	C ₆ H ₅ CH ₂	2	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₄₂ H ₅₂ N ₂ O ₁₀	2 HCl	97—100
28	B	C ₁₃ H ₁₇ O ₅ ^f	2	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₅₄ H ₇₂ N ₂ O ₂₀	2 HCl	Schaum

Bis-phenyllessigsäureester III (Z₁)

29	A	CH ₃	2	2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₁₀	2 HCl	152—160
30	A, B	CH ₃	2	3	H	H	OCH ₃	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₆	2 HCl	170—175
31	B	CH ₃	2	3	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	121—127
32	B	CH ₃	2	4	H	H	OCH ₃	H	C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₆	2 HCl	156—161

^a Die Hydrochloride und -bromide wurden durch Sättigen einer Lösung der (Papier- bzw. dünnschichtchromatographisch reinen) Basen in Äther (oder CHCl₃) bei schwerlöslichen Verbindungen, evtl. Zusatz von Äthanol) mit HCl- bzw. HBr-Gas dargestellt und aus Äthanol oder Methanol (je nach Löslichkeit Zusatz von Wasser oder Äther) umkristallisiert oder umgefällt.

^b Die Analysen (N, Br bzw. Cl) aller Salze stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. Werten überein.

^c Schmelzpunkt der freien Base.

^d Bis-hydrogenoxalat.

^e C₁₀H₁₁O₅ = 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy-

^f C₁₃H₁₇O₅ = 3-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyloxy)-propyl.

Tabelle 5. Bis-benzoösäureester IV (Piperazinderivate)

Nr.	Y n	R ₂	R ₃	Z	R ₄	R ₅	Schmp., °C	Formelb	Säure	Salz, e Schmp., °C
33	B	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	98—101	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₆	2 HCl	235—240
34	B	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	—	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₈	2 HCl	198—204
35	B	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	—	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₈	2 HCl	200—205
36	B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	—	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	215—218
37	B	H	Cl	OCH ₃	OCH ₃	Cl	136—139	C ₂₄ H ₂₆ Cl ₄ N ₂ O ₆	2 HCl	202—205
38	A, B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	116—119	C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₁₀	2 HCl 2 HBr	216—220 222—227
39	A, B	H	H	NO ₂	H	H	—	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₈	2 HCl	218—222
40	aus 39	H	H	NHCOCH ₃	H	H	187—190	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₆	2 HCl	228—233
41	B	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	130—132	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₆	2 HCl	217—223
42	B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	97—100	C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₈	2 HCl	202—206
43	B	H	Cl	Cl	Cl	H	97—99	C ₂₆ H ₃₀ Cl ₄ N ₂ O ₄	2 HCl	210—212
44	B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	100—104	C ₃₂ H ₄₆ N ₂ O ₁₀	2 HCl	195—200
45	B	H	Cl	OCH ₃	Cl	Cl	111—115	C ₂₈ H ₃₄ Cl ₄ N ₂ O ₆	2 HCl	189—191
46	B	H	OC ₂ H ₅	88—90	C ₃₈ H ₅₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	197—205			
47	B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	157—159	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₁₀	2 HCl	185—193
48	B	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	91—93	C ₃₂ H ₅₀ N ₂ O ₁₀	2 HCl	ab 200 Z

^a Umkristallisiert aus Methanol bzw. Methanol—Äther; wenn nötig, Zusatz von Petroläther.

^b Alle Analysen (C, H, N für die freien Basen, N und Cl bzw. Br für die Salze) stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. Werten überein.

^c Die Hydrochloride (und das Hydrobromid) wurden durch Sättigen einer äther. Lösung (bzw. Suspension) der freien Basen mit HCl (HBr)-Gas dargestellt und aus Äthanol oder Methanol (evtl. unter Zusatz von Wasser oder Äther) umkristallisiert.

Das *Dihydrochlorid* schmilzt von 152—155° (aus Äthanol), das *Dipikrat* von 214—216°.

Das Destillat enthält 4—5% Piperazin-bis-propanol, das bei 0° aus einer Methanollösung auskristallisiert.

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-bis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (V, R₁ = CH₃)

Zur Methylierung von XII wurden 39,3 g unter Kühlung vorsichtig in 62 g 85proz. Ameisensäure gelöst und dann am Wasserbad unter Rühren 50 g Formalin (35proz.) zusetztpft. Nach 24stdg. Erhitzen wurde im Vak. abgedampft und der Rückstand mehrfach mit Wasser und Äthanol abgedampft. Nach Zusatz von 30—40 ml 40proz. NaOH (pH 8—9) haben wir noch 1 Stde. am Wasserbad erhitzt (Verseifung von Ameisensäureester!) und dann im Apparat mit Äther extrahiert. Nach 24 Stdn. waren 29,5 g (65% d. Th.) rohes Bis-propanol extrahiert, das zur Reinigung destilliert wurde. Ausb. 24,8 g (54,5% d. Th.). Sdp., *n*_D und Schmp. des *Dipikrates* vgl. Tab. 3.

Das Produkt enthält noch immer 2—3% Piperazin-bis-propanol, das durch Lösen in Äther (25 g in 100 ml) und Versetzen mit 40 ml Petroläther ausgefällt werden kann (0,5—0,75 g). Schmp. 135—140°.

N,N'-Dibenzyl-*N,N'*-bis-(3-hydroxypropyl)-äthylendiamin (XIII)

30,0 g (0,18 Mol) Benzylaminopropanol (IX) wurden bei 110° unter Rühren tropfenweise mit 14,0 g (0,075 Mol) Äthylenbromid versetzt. Nach 3stdg. Rühren bei 100—110° wurde mit konz. NaOH alkalisch gemacht, mit Benzol mehrfach ausgeschüttelt und der Abdampfrückstand über fester KOH bei 0,4 Torr fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 8,8 g IX (89—101°) ging XIII von 214—218° über. Ausb. 18,5 g (81% d. Th., bez. auf umgesetztes IX). *n*_D²⁰ 1,5510.

Schmp. des *Dipikrates* 200—203° (Aceton—Methanol).

C₂₂H₃₂N₂O₂(C₆H₅N₃O₇)₂. Ber. N 13,76. Gef. N 13,65.

3. *N,N'*-Bis-(β-carbomethoxypropionyl)-piperazin (XIV, X₁, n = 4)

Eine Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) wasserfreiem Piperazin in 80 ml Benzol wurde portionenweise mit einer Lösung von 15,9 g (0,105 Mol) β-Carbomethoxypropionylchlorid in 30 ml Benzol versetzt. Unter Erwärmung schied sich ein dichter Niederschlag ab, der nach 4stdg. Stehen bei Zimmertemp. heiß abgesaugt und mehrfach mit heißem Benzol gewaschen wurde. Piperazinhydrochlorid blieb dabei ungelöst. Das Filtrat lieferte beim Eindampfen (Vak.) 14,0 g (89% d. Th.) Bis-produkt (XIV) vom Schmp. 120—124°. Aus Benzol—Äther, Schmp. 122—124°.

C₁₄H₂₂N₂O₆. Ber. N 8,91. Gef. N 8,90.

In analoger Weise wurde *N,N'*-Dimethyl-äthylendiamin mit Carbomethoxypropionylchlorid in 80% Ausb. zum *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-(β-carbomethoxypropionyl)-äthylendiamin, Sdp._{0,5} 190—200°, Diäthyl-äthylendiamin in 82% Ausb. zum *N,N'*-Diäthyl-*N,N'*-bis-(β-carbomethoxypropionyl)-äthylendiamin, Schmp. 66—70° und Piperazin mit γ-Carbomethoxybutyrylchlorid zum *N,N'*-Bis-(γ-carbomethoxybutyryl)-piperazin (XIV, X₁, n = 5) umgesetzt. Ausb. 76% d. Th. Schmp. 60—63° (Benzol—Äther).

C₁₆H₂₆N₂O₆. Ber. N 8,18. Gef. N 8,34.

Die Reduktion dieser Verbindungen (XIV) zu den *Bis-butanolen* bzw. zum *Piperazin-bis-pentanol* erfolgte mit LiAlH_4 in *THF* in der oben beschriebenen Weise durch 18stdg. Kochen. Angaben über diese Bis-alkanole finden sich in Tab. 3.

1,4-Bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoxy)-butan (XVI)

Mehrständiges Erhitzen von XV mit Dimethyläthylendiamin in *DMF* (oder Toluol), Eindampfen der Lösung im Vak., Aufnehmen in Essigester und Wasser und Ansäuern der wäbr. Phase lieferte 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure. Aus der Essigesterlösung erhielt man nach Waschen mit verd. HCl, Abdampfen und mehrfachem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol etwa 30% d. Th. XVI vom Schmp. 118—122°. XVI konnte auch durch Umsetzen von 1,4-Dihydroxybutan mit 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid in absol. Dioxan unter Zusatz von Pyridin erhalten werden. Die beiden Produkte waren in jeder Hinsicht identisch (Schmp., IR).

Die saure Lösung enthielt laut Chromatogramm ein Gemisch von 5 Aminen.

XVI, $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$. Ber. C 60,24, H 6,32. Gef. C 60,19, H 6,48.

1,3-Bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-propan (XVIII)

Wurde in analoger Weise aus 1,3-Dihydroxypropan und Trimethoxybenzoylchlorid erhalten. Schmp. 90—92° (Methanol—Äther).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$. Ber. C 59,47, H 6,08. Gef. C 59,29, H 6,42.

4. *N,N'-Diäthyl-2,3-dimethyl-2,3-diaminobutan (H—X₂—H)*

2,3-Dimethyl-2,3-diamino-butan²⁰ wurde mit Essigsäureanhydrid (2,2 Mol) in Äther acetyliert (45 Min. Erwärmen am Wasserbad). Dabei erhielt man 86% des *Diacetylproduktes* vom Schmp. 168—169°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 13,99, Acetyl 43,0. Gef. N 13,56, Acetyl 45,6.

Die Reduktion zur *N,N'*-Diäthylverbindung erfolgte durch 16stdg. Kochen einer *THF*-Lösung mit einem Überschuß (4 Mol) LiAlH_4 . Ausb. 60%, Sdp.₁₀ 71—74°.

Schmp. des *Dipikrates* 192—196° (Äthanol—Wasser).

$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2(\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7)_2$. Ber. N 17,77. Gef. N 17,63.

Die Umsetzung mit Acrylester (großer Überschuß, 15 Stdn. Wasserbad) und Reduktion der Bis-(carbomethoxyäthyl)-verbindung erfolgte in der oben beschriebenen Weise (S. 933). Die Eigenschaften der dabei erhaltenen Produkte (Bis-ester und Bis-propanol) sind in den Tab. 2 bzw. 3 enthalten.

N,N-Bis-(3-hydroxypropyl)-äthylamin

Die Reduktion von *N,N*-Bis-(2-carbomethoxyäthyl)-äthylamin²¹ mit LiAlH_4 in Äther lieferte das Bis-propanol in 60% Ausb. Sdp._{0,2} 107—109°. n_D^{20} 1,4702.

$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,50.

N,N-Bis-[3-(3',4',5'-trimethoxybenzoxy)-propyl]-äthylamin

Zu einer Lösung von 8,0 g (0,05 Mol) des obigen Bis-propanols und 18 g Pyridin in 80 ml absol. Dioxan wurde unter Rühren bei Raumtemp. eine

Lösung von 24,2 g (0,105 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid in 60 ml absol. Dioxan in 30 Min. zugetropft und die Mischung hierauf noch 3 Stdn. unter Rühren auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit verd. Soda-lösung und Wasser gewaschen, die Lösung über MgSO₄ getrocknet und abgedampft. Dabei erhielt man 25,0 g rohen Bis-ester, der papierchromato-graphisch rein war. Beim Lösen in Äther und Versetzen mit etwas Petrol-äther schieden sich über Nacht (am Eis) 1,4 g Trimethoxybenzoesäure-anhydrid aus. Ausb. an reinem Bis-ester 23,6 g (86% d. Th.).

Hydrochlorid, Schmp. 170—175° (aus 90proz. Äthanol).

C₂₈H₃₉NO₁₀ · HCl. Ber. Cl 6,06. Gef. Cl 5,98.

Die Umsetzung der Benzoessäure- bzw. Phenyllessigsäurechloride mit den Bis-hydroxyalkyl-Verbindungen (V, VI) zu den *Bis-estern* (III) (Tab. 4) und (IV) (Tab. 5) erfolgte entweder — wie oben beschrieben — in absol. Dioxan (bzw. Benzol) unter Zusatz von Pyridin (bzw. eines anderen tert. Amins) oder ohne Basenzusatz. Die Ausb. lagen in allen Fällen zwischen 60 und 90% d. Th. In letzterem Falle (ohne Basenzusatz) schieden sich nach einiger Zeit die Di-Hydrochloride der Bis-ester ab. Nach 3stdg. Erhitzen wurde gekühlt, mit Äther verdünnt und die Abscheidung der Hydrochloride durch Sättigen mit HCl-Gas vervollständigt. Wenn die Hydrochloride nicht in fester Form anfielen (z. B. Verbindung Nr. 11, 20 und 21), wurde alkalisch aufgearbeitet (d. h. der Abdampfrückstand mit konz. Sodälösung und Äther oder Essigester behandelt). Aus den so erhaltenen freien Basen wurden dann die Di-Hydrobromide dargestellt (vgl. Tab. 4).

Zur Synthese der besser kristallisierenden Piperazin-derivate (IV, Tab. 5) erwies sich Umsetzung der Bis-alkohole (VI) mit 2,1 Mol Säurechlorid in siedendem Toluol (oder absol. Dioxan) als vorteilhaft. Sättigen mit HCl-Gas lieferte die Di-Hydrochloride in Ausb., die durchwegs über 60% d. Th. lagen.

Die *Bis-4-aminobenzoe-* bzw. *4-acetaminobenzoesäure-ester* (Nr. 4, 14, 40) wurden durch Hydrierung der entsprechenden Nitro-Verbindungen (3, 13, 39) in Alkohol mittels Raney-Nickel und — im Falle der Verbindungen 14 und 40 — durch anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid erhalten.