

127. Heinrich Ruschig und Karl Schmitt: Eine neue Darstellungsweise für 4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

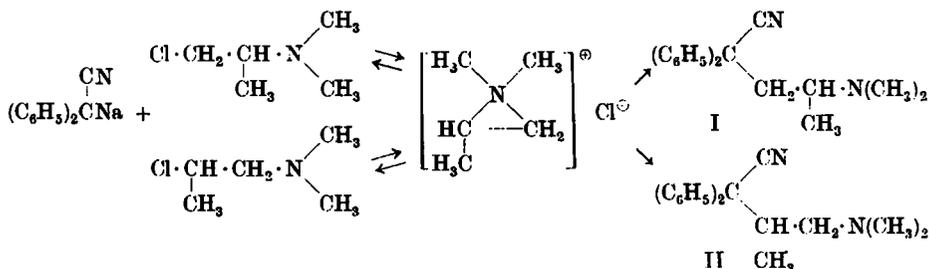
(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Diphenyl-acetonitril wird mit α -Brom-propionaldehyd-diäthylacetal zu 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal (III) umgesetzt, das mittels Dimethylformamids in 4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril (II) übergeführt wird.

Die Umsetzung von 2-Chlor-1-dimethylamino-propan mit der Natriumverbindung des Diphenyl-acetonitrils führt, wie M. Bockmühl und G. Ehrhart gezeigt haben¹⁾, zu einem Gemisch von 4-Dimethylamino-2.2-diphenyl-valeriansäure-nitril (I), dem sog. Polamidon*)-nitril, und dem isomeren 4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril (II), das wir auch als Isopolamidon-nitril bezeichnen²⁾. Verwendet man an Stelle von 2-Chlor-1-dimethylamino-propan das isomere 1-Chlor-2-dimethylamino-propan, so erhält man ebenfalls ein Gemisch der beiden stellungsisomeren Nitrile.

In analoger Weise werden auch bei Verwendung anderer verzweigter Aminoalkylhalogenide stets Gemische der entsprechenden Isomeren erhalten¹⁾. Man kann sich diese interessante Erscheinung, mit der sich später noch mehrere andere Arbeitskreise³⁾ befaßt haben, am besten mit der Annahme erklären, daß die verzweigten „Halogenbasen“ sich unter dem Einfluß der Diphenylacetonitril-Alkaliverbindung über ein Äthyleniminiumsalz isomerisieren.



Das Reaktionsprodukt aus Diphenyl-acetonitril und Dimethylamino-chlorpropan enthält die beiden isomeren Nitrile zu gleichen Anteilen, und man kann

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 561, 52 [1948]. *) Eingetragenes Warenzeichen.

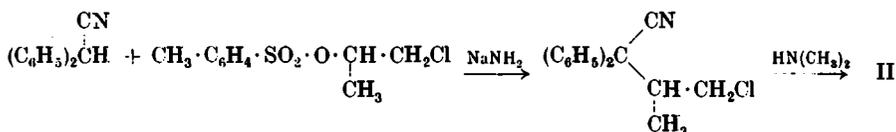
²⁾ Aus dem 4-Dimethylamino-2.2-diphenyl-valeriansäure-nitril wird durch Umsetzung mit Äthylmagnesiumbromid das 2-Dimethylamino-4.4-diphenyl-heptanon-(5) hergestellt, dessen Hydrochlorid als Polamidon (e.W.Z.) sowie unter zahlreichen anderen Namen in fast allen Kulturstaaten als Analgeticum im Handel ist. Das aus dem 4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril erhältliche Isopolamidon besitzt eine etwas schwächere analgetische Wirksamkeit als Polamidon, zeichnet sich aber durch geringere Nebenwirkungen aus; es ist zur Zeit noch nicht handelsüblich.

³⁾ Siehe M. Sander, Sammelreferat, Arzneimittel-Forsch. 4, 183 [1954].

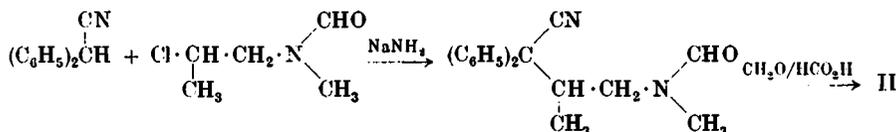
daraus das Polamidon-nitril verhältnismäßig leicht auf Grund seiner geringeren Löslichkeit und der bemerkenswerten Kristallisationsfähigkeit isolieren⁴⁾.

Schwieriger ist hingegen die Abtrennung des reinen Isomeren. Dieses ist in fast allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und wesentlich weniger kristallisationsfreudig als Polamidon-nitril. Infolgedessen liegen die Ausbeuten an reinem Isopolamidon-nitril kaum über 30%, bezogen auf das eingesetzte Diphenyl-acetonitril, und es erschien erstrebenswert, Isopolamidon-nitril durch eine spezifische Darstellungsweise zugänglich zu machen.

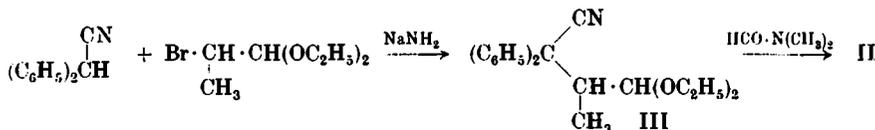
Zur Reindarstellung von Isopolamidon-nitril sind bereits von einem amerikanischen Arbeitskreis zwei Verfahren ausgearbeitet worden⁵⁾. Beim ersten wird Diphenyl-acetonitril mittels Natriumamids mit 1-Chlor-propanol-(2)-tosylester zum 4-Chlor-3-methyl-2,2-diphenyl-buttersäure-nitril umgesetzt und anschließend das Halogenatom gegen die Dimethylamino-gruppe ausgetauscht. Die Ausbeute an Isopolamidon-nitril ist allerdings nicht besser als bei der Isomerentrennung.



Beim zweiten Verfahren wird Diphenyl-acetonitril mit 2-Chlor-1-[N-formyl-methyl-amino]-propan kondensiert. Die Reaktion verläuft einheitlich, da der formylierte Stickstoff keinen basischen Charakter besitzt und somit die bei den oben erwähnten „Halogenbasen“ beobachtete Isomerisierung vermieden wird. Das erhaltene N-Formyl-methyl-amino-buttersäure-nitril läßt sich durch mehrtägiges Kochen mit Formaldehyd und Ameisensäure in Isopolamidon-nitril überführen, das mit knapp 60-proz. Ausbeute, bezogen auf das umgesetzte Diphenyl-acetonitril, erhalten wird.



Wir haben nun eine neue Darstellungsweise für Isopolamidon-nitril ausgearbeitet, die über zwei Verfahrensstufen verläuft:



Die Alkaliverbindung des Diphenyl-acetonitrils wird mit α -Brom-propionaldehyd-diäthylacetal, das durch Bromierung von Propionaldehyd in Äthanol

⁴⁾ Zur Herstellung von Polamidon aus dem Nitril²⁾ ist es nicht nötig, das Isopolamidon-nitril abzutrennen; nach kurzem Erhitzen des Grignard-Reaktionsgemisches mit verdünnter Salzsäure scheidet sich Polamidon als Salzsäure ab, während das Isomere als schwerer hydrolysierbares Ketimin gelöst bleibt.

⁵⁾ M. Sletzing, E. M. Chamberlin u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 74, 5619 [1952]; Amer. Pat. 2607794 und 2574506; C. 1954, 8402 und 1958, 3606.

relativ leicht zugänglich ist⁶⁾, umgesetzt. Man erhält hiermit in guter Ausbeute das 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal (III). Zur Überführung des Acetals in das gewünschte Amin wurde nun mit gutem Erfolg die Leuckart-Wallachsche Methode, die Umsetzung mit Dimethylformamid, herangezogen. Wie wir gefunden haben, ist es nicht erforderlich, zuvor den freien Aldehyd darzustellen. Man kann ohne weiteres die Acetalverseifung mit der Leuckart-Wallach-Reaktion kombinieren, wenn man dem Dimethylformamid, das gleichzeitig als Lösungsmittel dient, außer Ameisensäure noch eine geringe Menge Salzsäure zusetzt. Das 4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril oder Isopolamidon-nitril (II) wird auf diese Weise in einer Ausbeute erhalten, die rund 70 % des eingesetzten Diphenyl-acetonitrils entspricht.

Beschreibung der Versuche^{*)}

2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal (III): In eine Lösung von 386 g Diphenyl-acetonitril in 1300 ccm Toluol werden bei 30–35° unter Rühren 90 g pulverisiertes Natriumamid eingetragen. Wenn die Reaktionswärme abklingt, wird das Gemisch 2 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff unter Rückfluß gekocht, wobei eine Suspension der Natriumverbindung des Diphenyl-acetonitrils entsteht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur läßt man 485 g α -Brom-propionaldehyd-diäthylacetal bei 30–50° (gelegentliche Eiskühlung) zutropfen und erhitzt anschließend 4 Stdn. zum Sieden. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, die Toluolschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Man destilliert dann bei 3–5 Torr überschüssiges Brom-propionacetal ab und erhält das rohe 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal als zähen, orange gefärbten öligen Rückstand; Ausb. 599 g (92.5% d.Th.). Die Verbindung siedet bei 140–150°/0.2–0.3 Torr und liegt nach der Destillation als gelblich gefärbtes viscoses Öl vor. Nach Abtrennung eines durch unverändertes Diphenyl-acetonitril verunreinigten Vorlaufes beträgt die Ausbeute an reinem 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal 550 g (85% d.Th.). Das Acetal erstarrt nach dem Animpfen zu farblosen Kristallen vom Schmp. 55–56°.

$C_{21}H_{25}O_2N$ (323.4) Ber. C 77.99 H 7.79 N 4.33 Gef. C 77.97 H 7.63 N 4.34

Aus dem Acetal läßt sich durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen mit 2*n* wäbr. Salzsäure in Dioxan mit über 80-proz. Ausbeute der freie 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd herstellen, der bei 145–155°/ca. 0.4 Torr siedet und als sehr viscoses hellgelbes Öl erhalten wird.

$C_{17}H_{19}ON$ (249.3) Ber. C 81.90 H 6.07 N 5.62
Gef. C 81.68 H 5.98 N 5.33 Mol.-Gew. 241 (in Benzol)

4-Dimethylamino-3-methyl-2.2-diphenyl-buttersäure-nitril (Isopolamidon-nitril) (II): Die Lösung von 323 g 2-Methyl-3.3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal in 560 ccm Dimethylformamid wird mit 85 ccm 85-proz. Ameisensäure und 33 ccm konz. Salzsäure versetzt und zunächst am absteigenden Kühler im Ölbad von 175–180° solange erhitzt, bis die Innentemperatur 155° beträgt. Anschließend wird die klare Lösung noch 15–20 Stdn. bei gleicher Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert nun unter vermindertem Druck das Dimethylformamid ab und nimmt den rötlich gefärbten viscosen Rückstand in 350 ccm Äther und einer Mischung von 230 ccm 2*n* HCl und 1.75 l Wasser auf. Die wäbr. Lösung wird durch Zugabe von ca. 80 ccm 2*n* NaOH auf einen p_H -Wert von 4.5–5 gebracht und durch Aus-

⁶⁾ Vergl. die Darstellung von Brom-acetaldehyd-acetal von H. Baganz, K.-H. Dosow u. W. Hohmann, Chem. Ber. 86, 148 [1953].

^{*)} Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert.

schütteln mit Äther weitgehend entfärbt; nach dem Absaugen mit A-Kohle ist die wäbr. Lösung vollkommen farblos. Man fällt nun durch Zugabe von 175 ccm konz. Ammoniak unter Rühren die freie Nitribase, die nach Zugabe von Impfkristallen bald kristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt, in der Reibschale mit Wasser verrieben, wieder abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält 218 g (79% d.Th.) Isopolamidon-nitril als farblose Substanz vom Schmp. 63–65°. Nach dem Umkristallisieren aus der ca. 1 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge Petroläther (Sdp. 60–80°) schmilzt die Verbindung bei 69–70° (Lit. 69–70°¹); 65.5–66.5°, 67°⁵)).

Das Hydrochlorid, aus äther. Lösung mittels ätherischer Salzsäure gefällt, schmilzt bei 224–225° (Lit. 226–227°¹); 218–220°⁵)).

Das *p*-Toluolsulfonat, aus saurer wäbr. Lösung durch Zugabe überschüss. *p*-Toluolsulfosäure gefällt, schmilzt bei 223–224° (Lit. 222–224°⁵)).

Die freie Base, das Hydrochlorid und das *p*-Toluolsulfonat zeigen in Mischung mit authentischen Präparaten keine Schmelzpunktsdepression.

Man kann zur Umsetzung mit Dimethylformamid auch direkt das rohe 2-Methyl-3,3-diphenyl-3-cyan-propionaldehyd-diäthylacetal verwenden und die Aufarbeitung folgendermaßen vereinfachen: Der nach Abdestillieren des überschüss. Dimethylformamids erhaltene Rückstand wird mit Benzol und überschüssiger 25-proz. Natronlauge durchgeschüttelt. Die Benzolschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Rückstand destilliert. Das Isopolamidon-nitril geht bei 142–148°/0.1–0.15 Torr als dickflüssiges hellgelbes Öl über, das nach dem Animpfen langsam zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt. Der Schmp. liegt zwischen 50 und 60°, und das Produkt kann direkt zur weiteren Umsetzung verwandt werden. Die Ausb. beträgt 72–73% d.Th., bez. auf das eingesetzte Diphenyl-acetonitril.

128. Heinrich Ruschig: Zur Darstellung von 21-Estern des Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-ons-(20) aus Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (I) wird mit Oxalsäure-diäthylester und Natriumalkoholat zu dem entsprechenden Enolsalz des Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylesters (II) kondensiert, letzterer zu dem 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20)-oxalylsäure-(21)-äthylester (V) jodiert und dieser einer Säurespaltung mit Natrium-methylat unterworfen. — Es resultiert das 21-Jod-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (VI), das durch Behandeln mit Alkalisalzen von Säuren in die 21-Ester des Pregnen-(5)-diol-(3 β .21)-ons-(20) übergeführt wird (Typ VII).

Pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (I) ist in den letzten 15 Jahren immer mehr das technische Zwischenprodukt für Synthesen in der Steroidhormon-Reihe geworden. Es ist aus Diosgenin¹), dem Saponin aus der Dioscoreawurzel, sowie aus Stigmasterin²), gewonnen aus der Sojabohne, leicht zugänglich.

¹) Lit. vergl. K. Winnacker u. E. Weingaertner, Chem. Techn. 4, 1083 [1954]; L. F. Fieser u. M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, Reinhold Publishing Corp., New York, 1949, S. 590.

²) K. Winnacker u. E. Weingaertner, Chem. Techn. 4, 1082 [1954]; L. F. Fieser u. M. Fieser, ebenda S. 387.