

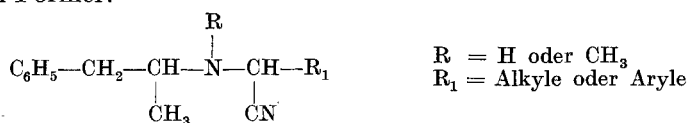
Synthese von Phenylisopropylaminoacetonitrilen

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese einer Anzahl neuer Phenylisopropylaminoacetonitrile beschrieben.

Im Zusammenhang mit der Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen¹⁾ haben wir eine Reihe neuer Phenylisopropylaminoacetonitrile der allgemeinen Formel:



synthetisiert. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte nach BUCHERER²⁾ aus Phenylisopropylaminen, Aldehyden und Alkalicyaniden.

Die erhaltenen Phenylisopropylaminoacetonitrile sind zum großen Teil feste, kristalline Körper, zum anderen Teil Öle, die gut haltbare Hydrochloride ergeben. Die so erhaltenen Phenylisopropylaminoacetonitrile zeigen alle jene Eigenschaften, die Aminoacetonitrilen eigen sind. So werden sie beim Kochen mit Wasser in Amine, Aldehyde und Blausäure gespalten. Es gelang uns nicht, die erhaltenen Phenylisopropylaminoacetonitrile in die Amide zu verseifen oder in Ester zu verwandeln.

Die erhaltenen Phenylisopropylaminoacetonitrile besitzen zwei asymmetrische C-Atome. Es gelang nicht, die Isomeren zu trennen, obwohl optisch aktive Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

Die pharmakologische Prüfung hat ergeben, daß die neuen Aminoacetonitrile eine mild zentralstimulierende Wirkung entfalten, die lang anhaltend ist. Eine Anzahl derselben, wie AN I, hat sich therapeutisch gut bewährt³⁾⁴⁾.

¹⁾ J. KLOSA, XV. Mitt. J. prakt. Chem. **16**, 258 (1962).

²⁾ H. T. BUCHERER u. W. STEINER, J. prakt. Chem. [2] **140**, 308 (1934); N. JELINSKY u. G. STADNIKOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 1725 (1906); **41**, 2061 (1908); D. B. LUTEN jr., J. org. Chemistry **3**, 580 (1939); J. KLOSA, J. prakt. Chem. **12**, 258 (1961).

³⁾ E. SZIRMAI, Z. inn. Med. **14**, 1131 (1959).

⁴⁾ R. D. KOCH, M. PAMBOR, K. H. PARNITZKE u. G. RABENDING, Z. inn. Med. **17**, 122 (1962).

Beschreibung der Versuche

 α -Phenyl- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (I)

a) 70 g D,L- β -Phenylisopropylamin als freie Base werden in 100 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren und Kühlen wird mit 4-n-Salzsäure neutralisiert. Daraufhin werden in den mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer versehenen Kolben rasch 25 g Natriumcyanid, in 100 ml Wasser gelöst, zufließen gelassen. Diese Operation soll in fünf Minuten beendet sein. Nun werden innerhalb von 30 Minuten unter Rühren und Kühlen, so daß die Temperatur nicht über 50 °C steigt, 70 ml Benzaldehyd (möglichst frisch destilliert) in 250 ml Methanol einfließen gelassen. Es scheidet sich sofort ein Öl ab, welches bald in farblosen Kristallen erstarrt. Nach zwei Stunden Stehen werden die Kristalle abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Schmp.: 85–87 °C.

Durch Lösen in Alkohol und portionsweisen Zusatz von Wasser bis zur Trübung und darauffolgendem Rühren läßt sich das Nitril gut umkristallisieren. Ausbeute: 88–90%.

$C_{17}H_{18}N_2$ (250,2) ber.: C 81,60; H 7,20; N 11,20;
gef.: C 81,38; H 7,15; N 11,42.

Das Hydrochlorid läßt sich durch Lösen in Alkohol, Zusatz von Äther und alkoholischer Salzsäure erhalten und auch durch Lösen in Alkohol und Zusatz der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure. Schmp.: sintert bei 102–104 °C, schmilzt bei 158–160 °C.

Das schwefelsaure Salz wird analog mit Schwefelsäure erhalten. Schmp.: 134–136 °C.

b) An Stelle der freien Base von β -Phenylisopropylamin läßt sich auch das Sulfat verwenden. Dieses wird in Wasser suspendiert und mit Natrium- oder Kaliumcyanid und Benzaldehyd wie bei a) umgesetzt.

c) Bei Verwendung von D- β -Phenylisopropylamin wird das entsprechende Isomere α -Phenyl- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril erhalten, welches ein Öl ist und ein Hydrochlorid vom Schmp. 130–131 °C ergibt.

Es wird wie folgt gearbeitet:

14 g D- β -Phenylisopropylamin werden mit wäßriger Salzsäure neutralisiert. Daraufhin werden 5 g Natriumcyanid in 30 ml Wasser zugesetzt, schließlich unter Rühren 40 ml Benzaldehyd in 50 ml Methanol. Es fällt ein Öl aus, welches abgetrennt bzw. mit Äther ausgeschüttelt wurde. Der Äther wird mit 20 ml 2n-Salzsäure durchgeschüttelt, wobei das Hydrochlorid sofort auskristallisiert.

Durch Suspendieren in Wasser und Zusatz von Natronlauge wird die freie Base in Form eines Öles erhalten, welches nach nochmaliger Überführung ins Hydrochlorid und Freisetzen als Base gute Analysenwerte ergab:

$C_{17}H_{18}N_2$ (250,2) ber.: C 81,60; H 7,20; N 11,20;
gef.: C 81,74; H 7,35; N 11,37.

 α -(p-Methoxyphenyl)- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (II)

Aus D,L- β -Phenylisopropylamin, Alkalicyanid und Anisaldehyd analog I. Freie Base Öl. Hydrochlorid, Schmp.: 121–123 °C.

Aus D- β -Phenylisopropylamin entsteht das entsprechende Isomere; freie Base Öl, Hydrochlorid, Schmp. 123–125 °C. Ausbeute 80%.

Die Analyse von dem ersten Nitril ist:

$C_{18}H_{20}ON_2 \cdot HCl$ (316,6) ber.: C 68,55; H 6,56; N 8,75; Cl 11,22;
gef.: C 68,43; H 6,61; N 8,79; Cl 11,37.

α -(3,4-Dimethoxyphenyl)- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (III)

Aus Veratrumaldehyd wie I. Freie Base Öl, das kristallin erstarrt. Schmp.: 84–86°C. Hydrochlorid, Schmp.: 131–133°C. Ausbeute: 80%.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$ (310,1) ber.: C 73,55; H 7,09; N 9,02;
gef.: C 73,68; H 7,07; N 9,01.

 α -(3,4-Methylenedioxy)- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (IV)

Aus Piperonal wie I. Hydrochlorid, Schmp.: 120–122°C. Ausbeute: 65%.

$C_{18}H_{18}O_2N_2 \cdot HCl$ (330,6) ber.: C 65,46; H 6,76; N 8,48; Cl 10,78;
gef.: C 65,61; H 6,81; N 8,55; Cl 10,88.

 α -(p-Chlorphenyl)- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (V)

Aus p-Chlorbenzaldehyd wie I. Hydrochlorid, Schmp.: sintert bei 133–135°C und schmilzt bei 150–152°C klar. Ausbeute 65%.

$C_{17}H_{17}ClN_2 \cdot HCl$ (321,1) ber.: C 63,55; H 5,64; N 8,72; Cl 21,84;
gef.: C 63,70; H 5,59; N 8,90; Cl 21,90.

 α -Äthyl- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (VI)

Aus Propionaldehyd nach I. Freie Base, leicht bewegliches Öl. Hydrochlorid sintert bei 85–87°C und schmilzt bei 118–120°C klar.

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot HCl$ (238,2) ber.: C 65,54; H 8,00; N 11,76; Cl 14,91;
gef.: C 65,41; H 8,21; N 11,89; Cl 15,16.

 α -Propyl- α -(β -phenylisopropylamino)-acetonitril (VII)

Aus n-Butyraldehyd, D,L- β -Phenylisopropylamin und Natriumcyanid analog I. Freie Base stellt ein Öl dar. Hydrochlorid, Schmp.: 123–124°C. Ausbeute: 60%.

$C_{14}H_{20}N_2 \cdot HCl$ (252,2) ber.: C 66,66; H 8,33; N 11,11; Cl 13,69;
gef.: C 66,81; H 8,51; N 11,27; Cl 13,77.

 α -Phenyl- α -(β -phenylisopropylmethylamino)-acetonitril (VIII)

13 g D,L-1-Phenyl-2-methylamino-propanhydrochlorid werden in 30 ml Wasser gelöst. Dazu wird eine Lösung von 5 g Natriumcyanid in 20 ml Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort verschlossen und mit einer Lösung von 14 ml Benzaldehyd in 50 ml Methanol versetzt. Es tritt Erwärmung und Abscheidung eines Öles ein. Nach einigen Stunden wird das Reaktionsgut ausgeäthert.

Die ätherische Lösung wird erneut mit 2n-Salzsäure ausgeschüttelt, alkalisiert und ausgeäthert. Der Äther wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Rückstand Öl.

Hydrochlorid:

Durch Lösen in Äther und Zusatz von alkoholischer Salzsäure zuerst Öl, dann kristallin erstarrt. Schmp.: 110–112°C. Ausbeute: etwa 80%.

$C_{18}H_{20}N_2 \cdot HCl$ (302,6) ber.: C 71,52; C 86,95; N 9,23; Cl 11,42;
gef.: C 71,43; C 86,88; N 9,46; Cl 11,60.

α -(p-Methoxyphenyl)- α -(β -phenylisopropyl-methylamino)-acetonitril (IX)

Aus Anisaldehyd wie VIII. Hydrochlorid, Schmp.: 128–130°. Ausbeute: 80%.

$C_{19}H_{22}ON_2 \cdot HCl$ (332,6) ber.: C 68,67; H 6,93; N 8,43; Cl 10,69;
gef.: C 68,71; H 6,88; N 8,40; Cl 10,80.

 α -(p-Chlorphenyl)- α -(β -phenylisopropyl-methylamino)-acetonitril (X)

Aus p-Chlorbenzaldehyd wie VIII. Hydrochlorid, Schmp.: 156–158°C. Ausbeute: 50%.

$C_{19}H_{19}ClN_2 \cdot HCl$ (335,1) ber.: C 64,47; H 5,96; N 8,37; Cl 21,20;
gef.: C 64,65; H 5,63; N 8,15; Cl 21,57.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 6. November 1962.