

3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) und seine Umwandlungsprodukte

III. Mitteilung: Die Grignardreaktion zur Base $C_{19}H_{21}N$

Von

H. Bretschneider, W. Klötzer, W. Sachsenmaier und M. Sander*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

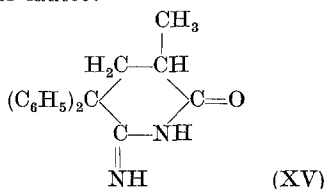
(Eingegangen am 1. Juli 1958)

Das in den vorigen Mitteilungen bereits bearbeitete 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat¹ wurde der Grignardreaktion mit Äthylmagnesiumbromid unterworfen. Die energische saure Hydrolyse des Reaktionsproduktes ergab eine Base $C_{19}H_{21}N$, welche auch aus den durch schonende Hydrolyse des Reaktionsproduktes erhältlichen zwei Zwischenstufen (III, IV) zugänglich gemacht werden konnte. Unter Berücksichtigung dieser Bildungsweisen kann für die Base $C_{19}H_{21}N$ die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenins-(1) oder die des doppelbindungsisomeren 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidins aufgestellt werden (VI bzw. VI a).

Das in üblicher Weise erhaltene amorphe Rohprodukt der Grignardreaktion von Äthylmagnesiumbromid mit 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) (I) liefert nach der energischen Hydrolyse mit Salz-

* Namen in alphabetischer Reihenfolge; auszugsweise vorgetragen auf dem XVI. Internationalen Kongreß für Reine und Angewandte Chemie, Paris 1957, von W. Klötzer.

¹ II. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 303 (1958). In der 1. Mitt. dieser Reihe [Mh. Chem. **89**, 292 (1958)] wurde die Formel XV versehentlich falsch wiedergegeben. Die richtige Formel lautet:

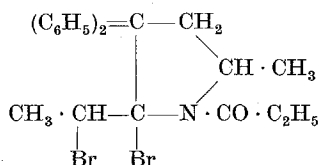


säure eine im Hochvak. destillierbare Base der Bruttoformel $C_{19}H_{21}N$ (Vers. 1, 2). Isolierbare Vorstufen und Umwandlungsprodukte derselben, die in dieser und der folgenden Arbeit zur Beschreibung gelangen, führten zu der Annahme, daß der Base die Formel eines 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenins-(1) (VI) zuzuteilen sei, wobei aber manche Reaktionen² nur durch die Annahme eines tautomeren Reagierens im Sinne eines 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidins (VIa) verständlich sind.

Aus dem Rohprodukt des Grignardansatzes kann durch Kristallisation aus Äther eine basische, durch Säurebehandlung leicht partiell hydrolysierbare Verbindung der Bruttoformel $C_{22}H_{28}N_2O$ erhalten werden (Vers. 1, 3). Nach der Genese kann für diese Verbindung die Struktur eines Propionylamidoketamins (II) bzw. seines Cyclotautomeren (IIa) angenommen werden. Die offenkettige Struktur wird durch spektroskopische Befunde an der nahe verwandten Verbindung (III) nahegelegt³. Beide Tautomeren erklären die Bildung von zwei weiteren Umformungsprodukten der Verbindung (II) durch milde Säurebehandlung (Vers. 4). Es wird dabei eine Verbindung der Formel $C_{22}H_{27}NO_2$ (III) erhalten neben einer zweiten Verbindung (IV), deren Bruttoformel $C_{22}H_{25}NO$ für das Vorliegen einer um 1 Mol Wasser ärmeren Verbindung spricht. Die Verbindung (III) ist durch Behandlung mit Propionsäureanhydrid und Schwefelsäure in (IV) überführbar (Vers. 5).

Als Struktur für die um 1 Mol Wasser reichere Verbindung (III) ist laut IR-spektroskopischem Befund die eines Propionylaminoketons (III) anzunehmen³.

Der Verbindung (IV) käme demnach die Formel eines 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidins zu. Der Nachweis der Doppelbindung in dieser Verbindung gelang zwar nicht durch katalytische Hydrierung, wohl aber durch die rasche Aufnahme von 1 Mol Brom unter Bildung eines in Tetrachlorkohlenstoff unlöslichen, amorphen Zwischenproduktes der vermutlichen Formel:

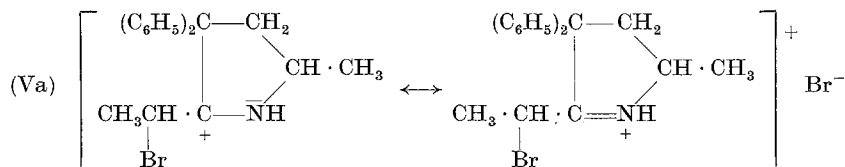


Dieses geht durch die Behandlung mit Alkohol (unter vermutlicher alkoholtytischer Abspaltung des Propionylrestes als Propionsäureäthyl-

² Vgl. folgende Mitt., Mh. Chem.

³ Wir danken den Herren *F. W. Holly*, *N. R. Trenner* und *R. W. Walker* (Merck, Sharp & Dohme, Rahway [N. J.] USA) für die Aufnahme und Diskussion der Spektren.

ester) in einen kristallisierten Dibromkörper der Formel $C_{19}H_{21}Br_2N$ (V) über (Vers. 6). Als Konstitutionsformel ist neben der homöopolaren Struktur (V) (siehe Formelübersicht) auch eine heteropolare (Va) zu diskutieren,

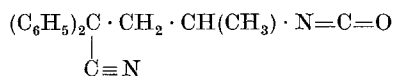


deren Stabilität durch die Mesomerie des Ions erklärbar ist und für welche die sofortige Bildung von AgBr mit alkohol. Silbernitratlösung spricht.

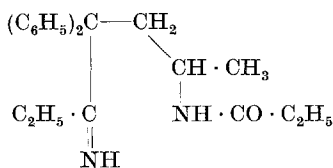
Überführung der Zwischenprodukte (III, IV, V) in das 3,3-Diphenyl-2-äthyl-5-methylpyrrolenin-(1) (VI) bzw. 3,3-Diphenyl-2-äthyliden-5-methylpyrrolidin (VIa).

Alle drei obengenannten Verbindungen lassen sich in das Diphenylpyrrolenin (VI) bzw. Diphenylpyrrolidin (VIa) überführen; das Propionylaminoketon (III) und sein Dehydratationsprodukt (IV) durch Mineralsäurebehandlung, die Dibromverbindung (V) durch Behandlung mit Natriumjodid in Aceton (Vers. 7, 8, 9).

Formelübersicht

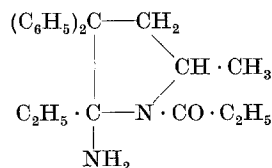


(I)

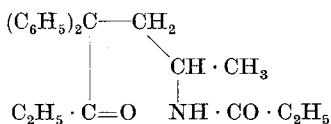


(II)

bzw.

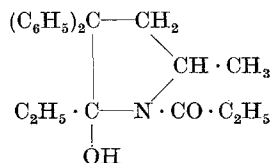


(II a)

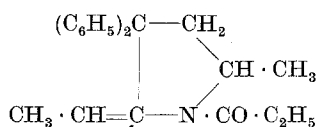


(III)

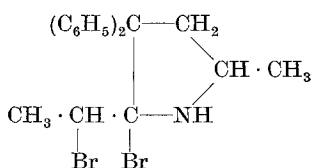
bzw.



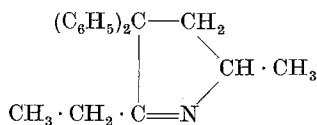
(III a)



(IV)

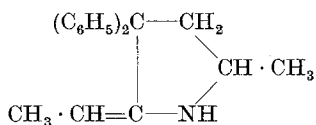


(V)



(VI)

bzw.



(VIa)

Experimenteller Teil⁴

Vers. 1: *Reaktion von Äthylmagnesiumbromid mit 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat (I)*¹. Das aus 25 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure auf beschriebene Weise über das Säurechlorid hergestellte und auf der Nutsche abgepreßte Säureazid wird in 250 ccm auf 0° abgekühltem Toluol aufgenommen, wobei sich Wasser abscheidet, das im Scheidetrichter abgetrennt wird. Die Toluollösung wird mit ca 10 g Na₂SO₄ versetzt und 1 Stde. im Eisschrank stehen gelassen. Die vom Sulfat durch ein toluolfeuchtes Filter abfiltrierte Lösung wird in einem 500 ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler und CaCl₂-Verschluß langsam erwärmt. Bei ca 55° setzt allmählich die Stickstoffentwicklung ein. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 20 Min.) erhitzt man weiter und hält die Lösung 1 Stde. im gelinden Sieden.

Inzwischen bereitet man auf übliche Weise eine Grignard-Lösung aus 12,8 g Magnesiumspänen, 58,5 g Äthylbromid und 140 ccm absol. Äther. Darauf tropft man unter Rühren die Toluollösung des Isocyanates in der Kälte zur Grignardlösung zu. Nach Zugabe der Lösung erwärmt man langsam am Wasserbad und destilliert den Äther unter Feuchtigkeitsschutz ab, bis am siedenden Wasserbad fast nichts mehr übergeht und die Temperatur im Dampfraum auf ca. 100° gestiegen ist. Nun vertauscht man den absteigenden Kühler wieder mit einem Rückflußkühler, das Wasserbad mit einem Ölbad und hält die Reaktionslösung unter Rühren 2 Stdn. im gelinden Sieden (Badtemperatur 120—130°).

Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit eiskalter gesättigter NH₄Cl-Lösung vorsichtig zerlegt und die Schichten getrennt. Die Toluolschicht, die nötigenfalls noch mit Toluol, Benzol oder Äther verdünnt werden kann, wird zweimal mit NH₄Cl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, wobei 17—20 g eines klaren gelben Öles zurückbleiben.

Vers. 2: *Energische Hydrolyse des Grignard-Rohproduktes zu (VI, VIa)*. Der ölige Rückstand aus Vers. 1 wird mit 50 ccm konz. HCl unter Rühren rückflußgekocht, wobei der Großteil der Substanz in Lösung geht. Nach 2 Stdn. kühlt man ab, versetzt mit ca. 100 ccm Wasser und dekantiert die

⁴ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt.

wäßrige Lösung von dem an der Kolbenwand haftenden harzigen Rückstand. Eventuell mitgehende ölige Substanz kann durch Filtration oder Ausäthern entfernt werden. Die klare, wäßrig-saure Lösung wird mit Lauge alkalisch gemacht, wobei sich die Base als Öl abscheidet. Das Öl wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vak. destilliert (Sdp._{0,3} 135—140°). Ausb. 10,5 g (44,5%, berechnet auf Cyansäure). Zur Analyse wird die Base (VI, VI a) aus Petroläther (Sdp. 30—40°) umgelöst und zeigt dann einen Schmp. von 47—51°.

C₁₉H₂₁N. Ber. C 86,64, H 8,04, N 5,32. Gef. C 86,58, H 7,94, N 5,52.

Vers. 3: *Isolierung der Ketiminoverbindung (II bzw. II a) aus dem Rohprodukt der Grignardreaktion.* Aus einem zweiten, wie im Vers. 1 angegeben, ausgeführtem Ansatz wurden 22,4 g Rohprodukt (gelbes Öl) erhalten. Das Rohprodukt wird mit ca. 50 ccm Äther versetzt und durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Nach der Filtration erhält man 13,3 g rohe Ketiminoverbindung (II, II a); durch Umlösen aus Äther steigt ihr Schmp. auf 105—115° an.

C₂₂H₂₈N₂O (336,46). Ber. N 8,33. Gef. N 8,21.

Die potentiometrische Titration ergibt einen Gehalt an basischem Stickstoff von 4,72% und ein Molgewicht von 339,9 entsprechend der Struktur (II bzw. II a).

Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, gut löslich jedoch in kalter verd. Salzsäure und organischen Lösungsmitteln. Beim Erwärmen der salzsauren Lösung scheiden sich ölige Produkte ab. Beim Alkalisieren der wäßrigen sauren Mutterlauge kann Ammoniak nachgewiesen werden. Durch Erhitzen von (II) mit Natronlauge kann kein Ammoniak in Freiheit gesetzt werden (Ketiminstickstoff).

Vers. 4: *Partial-Hydrolyse der Ketiminoverbindung (II, II a) zur Keto-Verbindung (III, III a) und zum Propionylolefin (IV).* 13 g Ketimin (II, II a) werden mit verd. Salzsäure (4 ccm konz. HCl + 40 ccm Wasser) genau 4 Min. zum Sieden erhitzt. Die ausgeschiedene ölige Fällung wird nach dem Erkalten in Äther gesammelt und der Äther nach dem Trocknen abdestilliert. Der Rückstand (12,7 g öliges Produkt) wird mit 100 ccm Petroläther versetzt und durch Reiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 6,0 g (46% d. Th.) rohes N-Propionylamidoketon (III, III a) welches, aus 80%igem Alkohol umgelöst, bei 129—131° schmilzt.

C₂₂H₂₇NO₂. Ber. C 78,30, H 8,07, N 4,15. Gef. C 78,22, H 8,23, N 4,22.

Die Petroläthermutterlauge wird auf ca. 20 ccm eingeengt. Beim Stehen im Eisbad tritt Kristallisation ein. Man erhält so 3,1 g (25% d. Th.) rohes 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidin (IV); es schmilzt nach Umlösen aus 80%igem Methanol bei 96°.

C₂₂H₂₅NO. Ber. C 82,72, H 7,89, N 4,38. Gef. C 83,00, H 7,81, N 4,37.

Die Verbindung gibt gelbe Tetranitromethanreaktion und addiert Brom in der Kälte.

Vers. 5: *Umwandlung von (III bzw. III a) in (IV).* 6 g (III) werden mit 15 ccm Propionsäureanhydrid und 4 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stde. rückfußberhitzt. Nach dem Abdestillieren des Propionsäureanhydrids im

Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung sauer und alkalisch gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Man erhält so 4,4 g 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-äthyliden-N-propionylpyrrolidin (IV), welches aus 80%igem Methanol umgelöst, bei 96° schmilzt und mit der im Vers. 4 erhaltenen Verbindung (IV) ident ist.

Vers. 6: *Umsatz von (IV) mit Brom zu (V)*. 0,64 g (IV) (0,002 Mol) werden in 5 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,32 g Brom (0,002 Mol) in 4 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt. Die Bromlösung wird unter Abscheidung einer gelben öligen Substanz sofort entfärbt. Nach 15 Min. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 2,5 ccm absol. Alkohol gelöst. Die Lösung wird 15 Min. zum Sieden erhitzt und dann 3 Stdn. bei 20° belassen. Die alkohol. Lösung wird mit 60 ccm Äther versetzt. Nach Stehen über Nacht im Eisbad haben sich 0,45 g rohe Dibromverbindung (V) abgeschieden. Zur Reinigung wird aus Alkohol/Äther umgefällt (Zersp. 175—185° unter Rotfärbung).

$C_{19}H_{21}Br_2N$ (423,2). Ber. C 53,92, H 5,00, N 3,31, Br 37,76.
Gef. C 53,94, H 5,04, N 3,48, Br 38,25.

Die Verbindung ist in Alkohol gut löslich, jedoch unlöslich in apolaren Lösungsmitteln (Äther, Benzol). Die alkohol. Lösung von (V) scheidet mit alkohol. Silbernitratlösung sofort Silberbromid ab.

Vers. 7: *Darstellung der Base $C_{19}H_{21}N$ (VI bzw. VI a) aus (III)*. 3,4 g (III) werden mit 20 ccm konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt, wobei nach wenigen Min. Verflüssigung und nach 45 Min. klare Lösung eintritt. Durch Verdünnen mit 20 ccm Wasser und Kühlen auf 0° lassen sich 0,7 g Startmaterial (III) rückisolieren. Die Mutterlauge wird mit Pottasche alkalisiert und ausgeäthert. Der Ätherauszug hinterläßt 1,3 g sehr reine Base $C_{19}H_{21}N$ (VI bzw. VI a), welche durch Mischprobe identifiziert wird.

Vers. 8: *Darstellung der Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a) aus (IV)*. 0,4 g (IV, Schmp. 96°) werden mit 15 ccm Eisessig/Salzsäure (6%ig) 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit wird mit 50 ccm Wasser verdünnt, wobei eine klare Lösung resultiert, welche mit Pottasche alkalisiert wird. Die ausgefallene Base wird in Äther gesammelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 0,3 g Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a) vom Schmp. 45°; identifiziert durch Mischprobe.

Vers. 9: *Umwandlung des Dibromkörpers (V) in die Base $C_{19}H_{21}N$ (VI, VI a)*. 0,2 g Dibromkörper (V) werden in 5 ccm Aceton suspendiert und mit 0,3 g Natriumjodid in 5 ccm Aceton versetzt, wobei der Ansatz unter Jodausscheidung dunkelbraun wird. Nach kurzem Erwärmen auf 50° läßt man 30 Min. bei 20° stehen, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und verteilt zwischen 10 ccm Äther und 10 ccm Wasser. Die äther. Schicht wird zur Entfärbung mit Natriumbisulfidlösung geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben ca. 0,1 g Base $C_{19}H_{21}N$, welche durch Mischprobe identifiziert wird (Schmp. 45—50°).