

Betrachtungen zur Herstellung von Methadon-nitril und Isomethadon-nitril sowie verwandten Verbindungen

B. Unterhalt und B. Coesfeld
Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Considerations to the synthesis of methadone-nitrile as well as isomethadone-nitrile, and related compounds

The 2-chloro-1-dialkylamino-propanes **4a-d** are reacted with diphenylacetonitrile under phase transfer conditions to give a mixture of the nitriles **1a-d** and **2a-d**. Both chloro-dialkylamino-1-phenyl-ethanes **7a-d** and **8a-d** lead to 4-dialkylamino-2,2,3-triphenyl-butyronitriles **6a-d**.

(Keywords: 4-Dialkylamino-2,2-diphenyl-valeronitriles, 4-dialkylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-butyronitriles, 4-dialkylamino-2,2,3-triphenyl-butyronitriles)

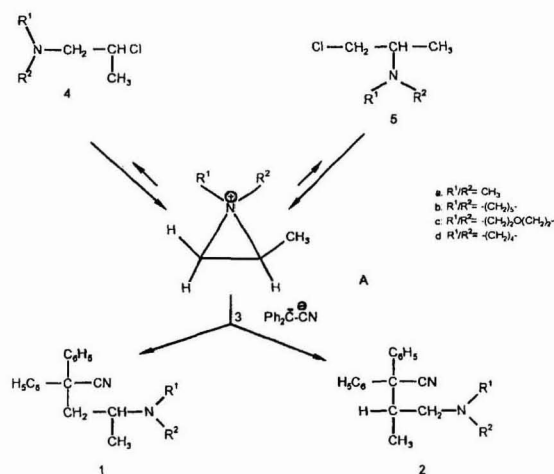
Einleitung

Bockmühl und Ehrhart erhielten bei der Einwirkung von 2-Chlor-1-dimethylamino-propan (**4a**) bzw. von 1-Chlor-2-dimethylamino-propan (**5a**) auf Diphenylacetonitril-Natrium (**3**) in siedendem Benzol ebenso wie *Schultz und Sprague* in tert. Butanol/Xylol eine 1:1-Mischung der Strukturisomere **1a** und **2a** [1,2]; 4-Dimethylamino-2,2-diphenyl-valeronitril (Methadon-nitril **1a**) ist die Synthesestufe des starken Analgetikums Methadon. Bei dem Versuch, den Anteil an **1a** zu erhöhen, gelangten *Poupaert und Mitarb.* in einem Zweiphasensystem mit Dibenzo-18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator u. a. in 86 proz. Ausbeute zu dem **1a:2a** -Verhältnis 72:28 [3].

Ergebnisse und Diskussion

Unser Interesse bestand darin, mit den modernen analytischen Methoden festzustellen, ob die Hydrochloride von **4** und **5** bereits den isomeren Partner enthalten oder einheitliche Salze

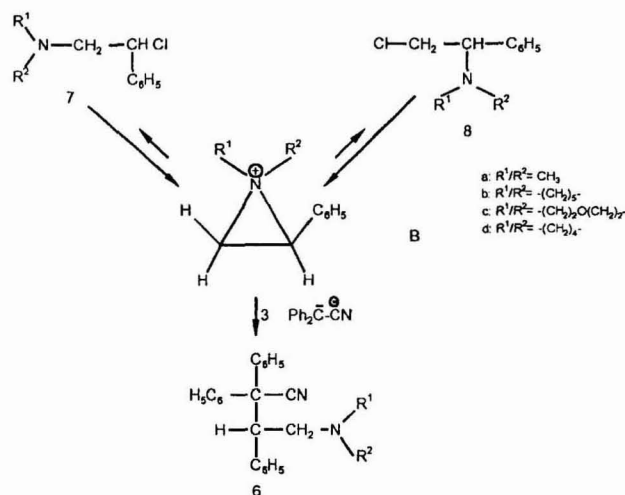
vorliegen, die als freie Basen über **A** unter dem Angriff des Nucleophils **3** bevorzugt am weniger gehinderten Kohlenstoff zu **1** abreagieren.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4a-HCl** zeigt bei $\delta = 1,60$ ppm ein Dublett für die C-CH_3 -Gruppe, bei $\delta = 2,98$ ppm ein Singulett für die beiden N-CH_3 -Gruppen und bei $\delta = 3,50$ ppm (2H) sowie $\delta = 4,55$ ppm (1H) zentrierte Multipletts. Im J-modulierten Spinecho- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheinen zwei negative Signale für je einen Methyl- und einen Methin-Kohlenstoff sowie ein positives Signal für einen Methylen-Kohlenstoff. Die Dimethylaminogruppe wird nicht detektiert [4]. Nach diesen Befunden ist die Gegenwart von **5a-HCl** auszuschließen, **5a** entsteht auch nicht bei der Freisetzung der Base **4a** mit NH_3 bei 0°C sowie bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur, wie schon früher festgestellt wurde [2]. Destilliert man jedoch **4a** bei höherer Temperatur, so ist **5a** zu etwa 5% NMR-spektroskopisch nachzuweisen, eine Trennung der Isomere nicht möglich [4]. Es erfolgt demnach geringe Isomerisierung über das Aziridinium-Ion **A**. Ähnliches gilt für **4b-d**. Unterzieht man nun **5a-d** ebenfalls den o.a. Reaktionsbedingungen, so isomerisieren die NMR-spektroskopisch reinen Hydrochloride bei der Zugabe von Basen auch ohne thermische Belastung spontan zu dem Gemisch von **4** und **5** [2]. Die Bildung von **A** aus **5** ist also

energetisch günstiger als die aus **4**. Bei der Reaktion der stabileren Verbindungen **4a-d** und **3** im Zweiphasensystem Natronlauge (50%)/ Dimethylsulfoxid mit Phasentransfer-Katalysator entstehen über die Zwischenstufe **A** die durch GC trennbaren **1a-d** und **2a-d** im Verhältnis 73:27 bis 60:40 [4].

Während auf dem beschriebenen Weg immer Gemische zu erwarten sind, gelingt eine eindeutige Umsetzung beim Ersatz der Methylgruppe in **4** und **5** durch den Phenylrest. Die 1-Chlor-1-phenyl-2-dialkylamino-ethane **7a-d** und 2-Chlor-1-phenyl-1-dialkylamino-ethane **8a-d** ergeben durch den Angriff von **3** auf die Benzylposition von **B** in 80 Proz. Ausbeute ausschließlich **6a-d**.



Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler Heitzschmikroskop Reichert (unkorr.); beim Auftreten von zwei Schmp. (**8a-d**) erfolgt zunächst eine Klarschmelze oder Kristallstrukturveränderung, bei weiterem Erwärmen Kristallisatbildung und dann endgültig die Schmelze. - ^1H -NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Gemini 200 Varian; ^{13}C -NMR-Spektren: NMR-Spektrometer Gemini 200 Varian (50,3 MHz). Massenspektren: MAT 44S Finnigan. - Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer - GC: Sichromat 1 Siemens, HP1[®]-Kapillarsäule; 25 m x 0,32 mm; Trägergas H_2 (0,8 bar); Injektor: T = 250 °C, Septumpfällung, „hot needle“-Technik, split = 1:10; FID-Detektor: T = 300 °C.

2-Chlor-1-dialkylamino-propan-Hydrochloride (4a-d)

0,8 mol 1-Dialkylamino-2-propanol-HCl werden in 952 g (8,0 mol) SOCl_2 gelöst und 24 h lang auf 60 °C erhitzt. Man engt die dunkelorange gefärbte Lösung so lange i. Vak. zur Trockne ein, bis der Rückstand SOCl_2 -frei ist, suspendiert in Aceton, erwärmt kurzzeitig zum Sieden und läßt über Nacht rühren. Nach dem Entfernen des Acetons wird mehrfach mit kaltem Aceton sowie abschließend mit Et_2O gewaschen und im Vak.-Exsikkator über Paraffin, sodann über NaOH getrocknet. Die Ausbeuten liegen zwischen 70% (**4d**) und 90%. Die freien Basen sind durch Einleiten von trockenem NH_3 in auf 0°C gekühlte Suspensionen der Hydrochloride in trockenem Et_2O nach dem Abfiltrieren von NH_4Cl und dem Abtrennen vom Et_2O ohne Wärmeezufuhr i. Vak. zu erhalten.

1-Chlor-2-dialkylamino-propan-Hydrochloride (5a-d)

Zu einer auf -60 °C gekühlten Lösung von 0,1 mol 2-Dialkylamino-propanol in 40 ml EtOH-freiem, mit 10 ppm Amylen stabilisiertem abs. CHCl_3 wird die Lösung von 26,0 g (0,22 mol) SOCl_2 in 15,0 ml abs. CHCl_3 so zugetropft, daß die Temperatur -50 °C nicht übersteigt. Nach dem Erreichen der Raumtemp. rührt man 1 h lang und erhitzt 3 h lang auf 60 °C. Die Lösung wird i. Vak. ohne Wärmeezufuhr bis zur SOCl_2 -Freiheit zur Trockne eingengt, der kristalline Rückstand in 60 °C warmem Aceton suspendiert und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man trennt ab und trocknet i. Vak.. Die Ausbeuten liegen zwischen 55% (**5d**) und 90%. Die Hydrochloride sind nach den spektralen Daten (NMR, MS) einheitlich [4]; die freigesetzten Basen bestehen immer aus dem Isomeregemisch (**4+5**) und werden nicht anstelle von **4a-d** eingesetzt.

4-Dialkylamino-2,2-diphenyl-valeronitrile (1a-d) -**4-Dialkylamino-2,2-diphenyl-3-methyl-butyronitrile (2a-d)**

Allgemeine Herstellungsvorschrift: 6,0 g (0,031 mol) Diphenylacetoneitril und 0,5 g Benzyl-triethylammoniumchlorid werden in 200 ml DMSO gelöst und unter starkem Rühren mit 10,0 g (0,125 mol) 50 proz. NaOH versetzt. Nach 15 min gibt man unter weiterem Rühren 0,038 mol feingepulvertes 2-Chlor-dialkylaminopropan-HCl (**4a-d**) innerhalb 1 h portionsweise hinzu, erwärmt 1 h lang auf 40 °C, hydrolysiert mit 100 ml Eiswasser und fügt 250 ml Et_2O hinzu. Die klare wäss. Phase wird nach dem Abtrennen der org. Phase 2mal mit je 100 ml Et_2O extrahiert; die vereinigten org. Phasen behandelt man mit 100 ml 2 M HCl und 2mal mit je 100 ml H_2O . Die wäss. Auszüge werden mit 20proz. NaOH alkalisiert, 3mal mit je 150 ml Et_2O extrahiert, nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingengt und destilliert.

1a/2a: Ausbeute: 35%, Sdp._{0,02}: 115 °C. GC: Säule: 190 °C; Retention: t (**1a**): 14,08 min, 68,4%; t (**2a**): 11,96 min, 31,6%. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) [C-CH₃ (**1a**): δ (ppm) = 0,91 (d, J=6,5 Hz, 3H) [66,7%] - [C-CH₃ (**2a**): 1,15 (d, J=6,5 Hz, 3H) [33,3%]. GC-MS (**1a**): m/z(%) = 278(3) [M^+], 72(100) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}^+$]; (**2a**): 278(12) [M^+], 58(100) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$].

1b/2b: Ausbeute: 42,5%, Sdp._{0,006}: 135°C. GC: Säule: 210°C; Retention: t (**1b**): 21,43 min, 60,0%; t (**2b**): 19,93 min, 40,0%. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) [C-CH₃ (**1b**): δ (ppm) = 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3H) [57,4%] - [C-CH₃ (**2b**): 1,15 (d, J=6,4 Hz, 3H) [42,6%]. GC-MS (**1b**): m/z(%) = 318(8) [M^+], 112(100) [$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}^+$]; (**2b**): 318(12) [M^+], 98(100) [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$].

1c/2c: Ausbeute: 37,2%, Sdp._{0,008}: 140°C. GC: Säule: 210°C; Retention: t (**1c**): 24,44 min, 64,5%; t (**2c**): 21,65 min, 35,5%. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , 200 MHz) [C-CH₃ (**1c**): δ (ppm) = 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3H) [62,3%] - [C-CH₃ (**2c**): 1,16 (d, J=6,5 Hz, 3H) [37,7%]. GC-MS (**1c**): m/z(%) = 320(8) [M^+], 114(100) [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}^+$]; (**2c**): 320(8) [M^+], 100(100) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}^+$].

1d/2d: Ausbeute: 53,0%, Sdp_{0,006}: 135°C. GC: Säule: 210°C; Retention: t (**1d**): 16,59 min, 73,2%; t (**2d**): 15,34 min, 26,8%. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 200 MHz) [C-CH₃ (**1d**): δ (ppm) = 0,97 (d, J=6,3 Hz, 3H) [74,2%] - [C-CH₃ (**2d**): 1,17 (d, J=6,4 Hz, 3H) [25,8%]. GC-MS (**1d**): m/z(%) = 304(8) [M⁺], 98(100) [C₆H₁₂N⁺]; (**2d**): 304(14) [M⁺], 84(100) [C₅H₁₀N⁺].

2-Chlor-1-dialkylamino-2-phenyl-ethan-Hydrochloride (**7a-d**)

Die Herstellung erfolgt nach [5], s. auch [4]:

7a: Ausbeute: 83,2%, Schmp.: 200-202°C [4]; 202-203°C [5].

7b: Ausbeute: 82,6%, Schmp.: 180-181°C [4]; 180-182°C [5].

7c: Ausbeute: 76,8%, Schmp.: 193°C [4]; 192-194°C [5].

7d: Ausbeute: 61,9%, Schmp.: 183°C [4]; 183-185°C [5].

2-Chlor-1-dialkylamino-1-phenyl-ethan-Hydrochloride (**8a-d**)

1. Herstellung von 2-Dialkylamino-2-phenyl-ethanolen: Zu einer siedenden Suspension von 11,4 g (0,3 mol) LiAlH₄ in 200 ml absol. THF wird unter Rühren die Lösung von 0,3 mol 2-Dialkylamino-2-phenyl-essigsäure-ethylester [6] in 100 ml THF hinzugetropft und 3 h lang zum Sieden erhitzt. Man kühlt im Eisbad, versetzt mit 350 ml H₂O, 85,0 g Kalium-natriumtartrat x 4 H₂O sowie mit 150 g NaOH und trennt die leicht gelb gefärbte org. Phase ab. Nach dreimaligem Ausschütteln der wäss. Phase mit je 250 ml Et₂O werden die org. Phasen vereint, getrocknet, eingengt und i. Feinvak. destilliert.

2. Chlorierung der Alkohole zu **8a-d**: Die unter 1. gewonnenen Aminoalkohole löst man in CH₂Cl₂, leitet bei 0°C trockenes HCl-Gas ein, trennt die Hydrochloride ab, versetzt diese mit der 10fach molaren Menge SOCl₂ und erwärmt 24 h lang auf 60°C. SOCl₂ wird i. Vak. bei maximal 50°C vollständig entfernt, der kristalline Rückstand in Aceton suspendiert, kurze Zeit zum Sieden erhitzt und über Nacht gerührt. Diese Operation wird evtl. wiederholt:

8a: Ausbeute: 80,5%, Schmp.: 150°C, 202-203°C (s. **7a**).

8b: Ausbeute: 85,5%, Schmp.: 160°C, 180-181°C (s. **7b**).

8c: Ausbeute: 75,0%, Schmp.: 145°C, 192-194°C (s. **7c**).

8d: Ausbeute: 80,5%, Schmp.: 145°C, 183-185°C (s. **7d**).

4-Dialkylamino-2,2,3-triphenyl-butyronitrile (**6a-d**)

Allgemeine Herstellungsvorschrift: s. Herstellung von **1a-d/2a-d**. Es werden sowohl **7a-d** als auch **8a-d** eingesetzt, die Produkte sind identisch.

4-Dimethylamino-2,2,3-triphenyl-butyronitril (6a): Ausbeute: 79,5%, Schmp.: 203-204°C.

C₂₄H₂₄N₂ (340,47) Ber.: C 84,67 H 7,11 N 8,23; Gef.: C 84,68 H 7,17 N 8,36. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)[aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 2,16 (s, 2 CH₃); 2,85 (dd, 1H, J₁ = 12,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz, CH₂); 3,21 (dd, 1H, J₁ = 12,8 Hz, J₂ = 10,3 Hz, CH₂); 3,93 (dd, 1H, J₁ = 10,3 Hz, J₂ = 2,3 Hz, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz) [aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 46,12 (CH₃); 51,85 (CH); 57,48 (C_{qu}); 61,36 (CH₂); 121,56 (CN). MS: m/z (%) = 340 (1) [M⁺], 165 (3), 104 (1), 91 (2), 77 (2), 58 (100), 51 (2).

4-Piperidino-2,2,3-triphenyl-butyronitril (6b): Ausbeute: 82,2%, Schmp.: 185-186°C.

C₂₇H₂₈N₂ (380,54) Ber.: C 85,22 H 7,42 N 7,36; Gef.: 85,26 H 7,56 N 7,42. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)[aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 1,26 (m, 6H, 3 CH₂); 2,24 (m, 4H, 2 CH₂); 2,95 (dd, 1H, J₁ = 13,1 Hz, J₂ = 2,8 Hz, CH₂); 3,10 (dd, 1H, J₁ = 13,1 Hz, J₂ = 8,8 Hz, CH₂); 3,94 (dd, 1H, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 2,8 Hz, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz) [aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 24,30 (CH₂); 26,05 (2 CH₂); 51,85 (CH); 55,10 (2 CH₂); 57,61 (C_{qu}); 61,37 (CH₂); 121,81 (CN). MS: m/z (%) = 380 (1) [M⁺], 165 (3), 104 (4), 98 (100), 91 (1), 77 (2), 56 (7), 51 (3).

4-Morpholino-2,2,3-triphenyl-butyronitril (6c): Ausbeute: 81%, Schmp.: 185-186°C. C₂₆H₂₆N₂O (382,51) Ber.: C 81,64 H 6,85 N 7,32; Gef.: 81,76 H 6,73 N 7,48. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)[aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 2,29 (m_c, 4 H, 2 CH₂); 2,98 (dd, 1H, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz CH₂); 3,15 (dd, 1H, J₁ = 13,0 Hz, J₂ = 9,0 Hz, CH₂); 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz, 2 CH₂); 3,96 (dd, 1H, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz) [aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 51,47 (CH); 54,12 (2 CH₂); 57,42 (C_{qu}); 61,05 (CH₂); 66,95 (2 CH₂); 121,64 (CN). MS: m/z (%): 382 (1) [M⁺], 165 (3), 104 (6), 100 (100), 91 (3), 77 (2), 56 (11), 51 (2).

4-Pyrrolidino-2,2,3-triphenyl-butyronitril (6d): Ausbeute: 81%, Schmp.: 190°C. C₂₆H₂₆N₂ (366,51) Ber.: C 85,21 H 7,15 N 7,64; Gef.: C 85,36 H 7,28 N 7,73. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)[aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 1,60 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,34 (m_c, 4 H, 2 CH₂); 3,21 (d, 1H, J = 3,8 Hz, CH₂); 3,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH₂); 3,97 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 3,8 Hz, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50,3 MHz) [aliphatischer Teil]: δ(ppm) = 23,57 (2 CH₂); 52,77 (CH); 54,85 (2 CH₂); 57,43 (C_{qu}); 58,23 (CH₂); 121,67 (CN). MS: m/z (%): 366 (1) [M⁺], 165 (2), 104 (3), 91 (2), 84 (100), 77 (2), 56 (3), 51 (7).

Literatur

- 1 Bockmühl, M., Ehrhart, G., Schaumann, O. (1949), Liebigs Ann. Chem. **561**, 52.
- 2 Schultz, E. M., Sprague, J. M. (1948), J. Am. Chem. Soc. **70**, 48; s. auch Schultz, E. M., Robb, C. M., Sprague, J. M. (1947), J. Am. Chem. Soc. **69**, 188 u. 2454.
- 3 Poupaert, J. H., van der Jeugo, P., Gerardy, B. M., Claesen, M., Dumont, P. (1981), J. Chem. Res. (S) 192; J. Chem. Res. (M) 2484.
- 4 Coesfeld, B. (1997), Diss., Univ. Münster.
- 5 Shapiro, S. L., Soloway, H., Freedman, L. (1958), J. Am. Chem. Soc. **80**, 6060.
- 6 Klosa, J. (1952), Arch. Pharm. (Weinheim) **332**, 1152.

Eingelangt am 16. Juni 2000
Angenommen am 11. Juli 2000