

3,3-Diphenyl-3-cyanpropylisocyanat-(1), 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) und deren Umwandlungsprodukte

I. Mitteilung;

Über basisch substituierte Diphenylmethanderivate

Von

H. Bretschneider, H. Deutscher, W. Klötzer und M. Sander ¹

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 28. Januar 1958)

Die bereits beschriebene 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonylsäure (III) und die 3,3-Diphenyl-3-cyanpropancarbonylsäure (IIIa) wurden durch Curtiusabbau der entsprechenden Säureazide (IV, IVa) in die entsprechenden Nitrilisocyanate (V, Va) bzw. das Nitrilformylamin (VI) übergeführt. Das Azid (IV) und das Nitrilisocyanat (V) wurden in das 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N,N-dimethylpropylamin (VII) (Zwischenprodukt der Methadonsynthese) verwandelt. Dieselbe Reaktionsfolge wurde mit optisch aktivem (—)-drehendem (III) zu (—)-drehendem (VII) durchgeführt. An Derivaten der Nitrilcarbonylsäuren wurden das zugehörige Säureamid (XVI) und durch Säurehydrolyse der Nitrilgruppe die Diphenylglutarimide (XII, XIIa) erhalten. Weiters wurden die Dimethylaminoäthylderivate von (XII und XIIa) und deren Methobromide dargestellt. Das Diphenyliminopiperidon (XV) wurde aus Diphenylacetonitril und Methacrylsäureamid erhalten.

Ziel der Untersuchungsreihe war, einen Weg zum 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N,N-dimethylpropylamin-(1) (VII) ausfindig zu machen, der dieses für die Herstellung des Analgetikums 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon)^{2,2a} wichtige Zwischenprodukt a) in einsinnig

¹ Namen in alphabetischer Reihenfolge. Vgl. Dissertation M. Sander, Innsbruck 1952, und Dissertation H. Deutscher, Innsbruck 1953. — W. Klötzer ist die abschließende Bearbeitung der mit dieser Mitteilung begonnenen Arbeitsreihe I—IV zu verdanken. Er referierte über diese Arbeiten auf dem Kongreß für Reine und Angewandte Chemie (Juli 1957) in Paris.

² M. Bockmühl, G. Ehrhart und O. Schaumann, Ann. Chem. **561**, 52 (1949). O. Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **216**, 48 (1952).

^{2a} Vgl. M. Sander, Basische 1,1-Diphenylalkanderivate. Arzneimittelforsch. **4**, 183—189, 257—262, 375—380 (1954).

verlaufender Reaktion, b) möglichst verlustlos in Form des wichtigeren (—)-drehenden Isomeren darzustellen gestattet. Obgleich das Ziel prinzipiell erreicht wurde, ist das Verfahren letztendlich anderen bekannt gewordenen^{2,2a} hinsichtlich Stufenzahl und Ausbeute nicht überlegen. Im folgenden wird eine derartige Reaktionsfolge beschrieben sowie in dieser und in den folgenden Mitteilungen eine Reihe neuer Verbindungen, die mit der ursprünglichen Problemstellung nur insoweit zusammenhängen, als sie sich fast alle von einem wichtigen Zwischenprodukt, dem 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat-(1) (V) ableiten.

Vom Diphenylacetonitril (I) aus wurde durch Michael-Kondensation mit Methacrylsäureester der Ester der 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure (II) erhalten (Vers. 1), welcher nach üblichen Methoden in sehr guter Ausbeute über die freie Säure³ (III) und das Säurechlorid in das Säureazid (IV) übergeführt wurde (Vers. 2, 3). Die thermische Zersetzung des Säureazids (IV) in Benzol lieferte unter Stickstoffentwicklung das oben erwähnte Isocyanat (V) (Vers. 4).

In analoger Weise wurden die um eine Methylgruppe ärmeren homologen Verbindungen (IIa, IIIa, IVa) von Diphenylacetonitril und Acrylsäureester ausgehend (Vers. 5) synthetisiert und das 3,3-Diphenyl-3-cyan-propylisocyanat (Va) erhalten (Vers. 6).

Zur Gewinnung des Dimethylaminonitrils (VII) wurde das Nitrilisocyanat (V) — angeregt durch eine Arbeit von *Horning*⁴ — mit dem gemischten Anhydrid der Ameisensäure und der Essigsäure in das Formylaminonitril (VI) übergeführt (Vers. 7). Durch Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure wurde daraus das gesuchte Dimethylaminonitril (VII) in ca. 58%iger Ausbeute erhalten (Vers. 8). Die sicher anzunehmenden Nebenprodukte wurden in der rac. Reihe nicht isoliert.

Man kann auch vom Säureazid (IV) aus, ohne die Zwischenstufen des Isocyanates und Formylaminonitrils zu isolieren, direkt zum Dimethylaminonitril (VII) gelangen (Vers. 9).

Zur Gewinnung des (—)-drehenden Dimethylaminonitrils (VII) wurde die 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure (III) über die Phenyläthylthiuroniumsalze gespalten⁵ und der (—)-drehende Antipode in ähnlicher Weise wie in der Racem-Reihe via Säureazid und (—)-drehendem Formylaminonitril (VI) in das (—)-Dimethylaminonitril (VII) übergeführt. Bei diesem Versuch wurde auch ein kristallisiertes, optisch aktives Nebenprodukt mit basischen Eigenschaften erhalten, in welchem auf Grund der analytisch festgelegten Bruttoformel $C_{19}H_{20}N_2O$, jedoch sonst unbewiesenermaßen, ein (—)-drehendes 3,3-Diphenyl-1,5-dimethyl-2-formyliminopyrrolidin (VIII) angenommen wird (Vers. 10).

³ *W. Wilson*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3524.

⁴ *E. C. Horning, R. V. Schock jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2941 (1948).

⁵ *W. Klötzer*, Mh. Chem. **87**, 346 (1956).

Zur möglichst vollständigen Gewinnung des (—)-drehenden Dimethylaminonitrils (VII) kann die nach der Abtrennung des (—)-Antipoden isolierbare, optisch nicht einheitliche, (+)-drehende 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) mit Alkohol-Salzsäure in den (+)-Ester übergeführt werden, welcher mit katalytischen Mengen an absol. alkohol. Natriumalkoholat racemisiert und anschließend mit Natronlauge zur racemischen Ausgangssäure verseift werden kann (Vers. 11).

Als weitere sich vom Nitrilisocyanat (V) ableitende Verbindungen seien das sehr leicht erhältliche Methylurethan (IX) (Vers. 12) sowie das einmal unfreiwillig, durch Spontanzersetzung des feuchten Nitrilazides (IV) erhaltene Harnstoffderivat (X) erwähnt (Vers. 13). Ein weiteres Umwandlungsprodukt des Isocyanates (V) ist das 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N,N-diacetylpropylamin (XI), welches aus dem Isocyanat durch Essigsäureanhydridbehandlung erhalten wird (Vers. 14).

Bei allen Acyl-Derivaten des 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-propylamins (z. B. in dieser Arbeit VI, IX, XI) wurde in der Formelübersicht die *Ketten-* und nicht die *cyclotautomere* Schreibweise (Pyrrolidinstruktur) gewählt. Es geschah dies, weil das N-Formyl-Derivat (VI) nach *Eschweiler-Clarke* in das identifizierte (VII) überführbar war, was mit der Cyclotautomerenstruktur nicht gut vereinbar erscheint. Auch das Infrarotspektrum von (VI) ist mit der offenen Struktur zu vereinbaren⁶.

Einige Derivate der 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) und der 3,3-Diphenyl-3-cyanpropancarbonsäure-(1)

Die partielle Verseifung der Cyangruppe in den beiden Cyansäuren (III und IIIa) mit Schwefelsäure-Eisessig ergab als cyclische Reaktionsprodukte das 3,3-Diphenyl-5-methylglutarimid (XII) (Vers. 15) bzw. das 3,3-Diphenylglutarimid (XIIa) (Vers. 17). Von (XII) und (XIIa) aus wurden durch Alkylierung mit Dimethylaminoäthylchlorid die N-Dimethylaminoäthylderivate (XIII) (Vers. 16) und (XIIIa) (Vers. 18) als basische, in Salzform wasserlösliche Verbindungen erhalten. Weiters wurden (XIII) und (XIIIa) durch Quartärisierung mit Methylbromid in die ebenfalls wasserlöslichen Quartärsalze (XIV) und (XIVa) übergeführt (Vers. 16, 18).

Die Michael-Kondensation des Diphenylacetonitrils (I) mit Methacrylsäureamid lieferte eine basische Verbindung, in welcher ein cyclisches Amidderivat, das 6-Imino-5,5-diphenyl-3-methylpiperidon-(2) (XV) angenommen wird. Die Verbindung (XV) kann durch kurze Mineral-

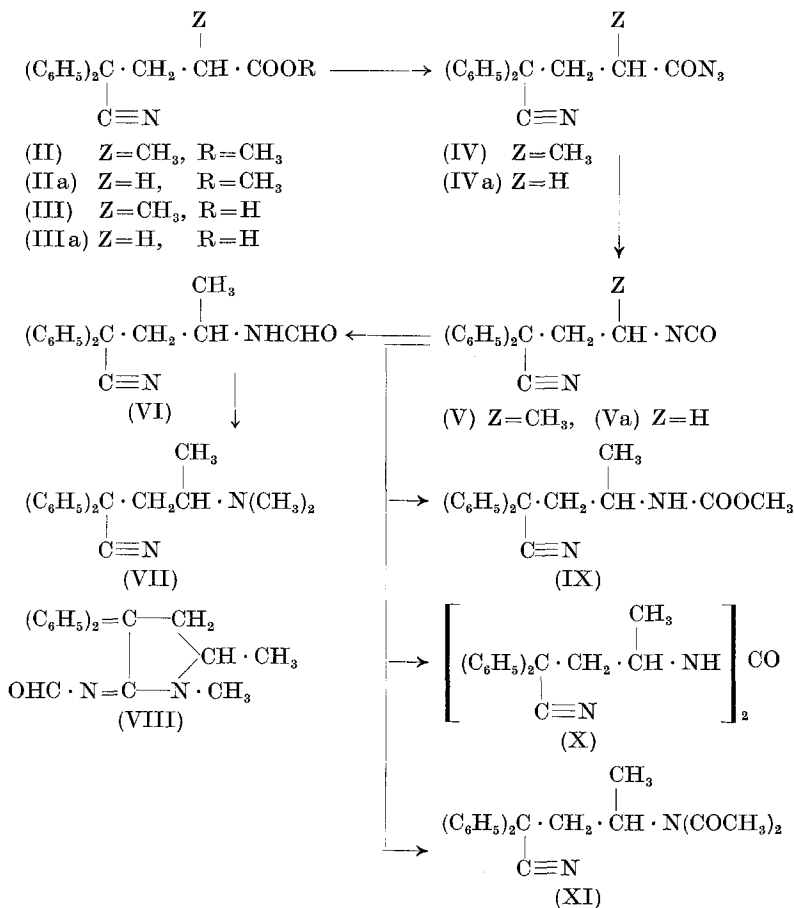
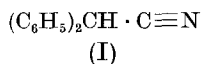
⁶ Den Herren *F. W. Holly*, *N. R. Trenner* und *R. W. Walker* (Merck, Sharp & Dohme, Rahway [N. J.], USA) sind wir für die Aufnahme und Diskussion zahlreicher IR-Spektren von in dieser und in folgenden Arbeiten vorkommenden Verbindungen zu großem Dank verpflichtet.

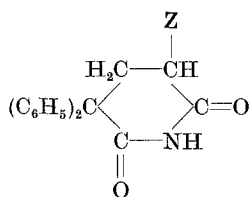
säurehydrolyse leicht in das oben beschriebene Glutarimid (XII) umgewandelt werden (Vers. 19).

Das vorerwähnte Iminopiperidon (XV) ist nicht identisch mit der isomeren, nicht basischen Verbindung (XVI), die aus dem 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäurechlorid mit Ammoniak erhältlich ist (Vers. 20). Die Verbindung (XVI) muß somit das 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäureamid-(1) sein.

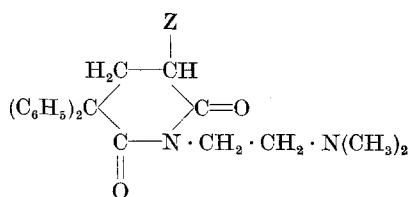
Durch *Hofmann*schen Abbau in Methanol erhält man aus diesem Carbonsäureamid (XVI) das im Hauptteil erwähnte Methylurethan (IX) (Vers. 20).

Formelübersicht

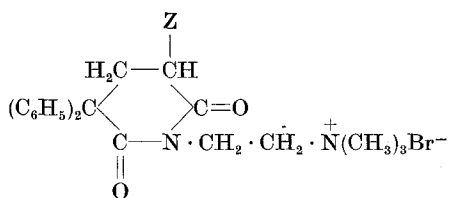


(XII) Z=CH₃

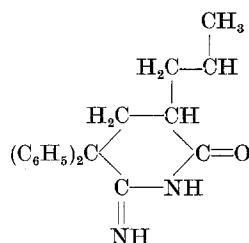
(XIIa) Z=H

(XIII) Z=CH₃

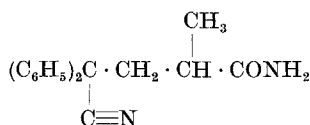
(XIIIa) Z=H

(XIV) Z=CH₃

(XIVa) Z=H



(XV)



(XVI)

Experimenteller Teil

Versuch 1: Michael-Kondensation von Diphenylacetonitril mit Methacrylsäureester zum Cyanester (II)

1,3 g Na werden in 53 cm absol. Methanol gelöst. Dann werden zuerst 100 g Diphenylacetonitril und, nachdem dieses in der Hitze in Lösung gegangen ist, 53 g Methacrylsäuremethylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, wobei die Lösung immer homogen bleibt. Nach dieser Zeit wird rasch in ein Becherglas gegossen, mit 4,25 cm Eisessig angesäuert und mit 170 cm Methanol verdünnt, wobei Kristallisation eintritt. Um sie zu vervollständigen, wird in einer Kältemischung weiter abgekühlt, filtriert, mit je 25 cm eiskaltem Methanol zweimal gewaschen und im Vak. getrocknet. Man erhält so 142,4 g (93,5% d. Th.) an bei 104—105° schmelzendem 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1)-methylester (II). Zur Analyse wird zweimal aus Methanol umgelöst.

C₁₉H₁₉NO₂ (293,14). Ber. C 77,79, H 6,53, N 4,80, OCH₃ 10,65.

Gef. C 77,96, H 6,68, N 4,76, OCH₃ 10,83.

Versuch 2: Verseifung des Cyanesters (II) zur Cyansäure (III)³

600 ccm Wasser und 72 g Natronlauge werden im siedenden Wasserbad erhitzt. Unter intensivem Rühren wird 142,2 g Cyanester (II) in die heiße Lauge eingetragen. Nach 20 Min. ist die kräftig gerührte Suspension fast gänzlich in Lösung gegangen. Nun wird mit 600 ccm kaltem Wasser verdünnt, abgekühlt, mit etwas Aktivkohle versetzt und filtriert. Die kalte Lösung wird mit konz. Salzsäure bis zur beginnenden Trübung angesäuert, angeimpft und nun erst die restliche Salzsäure, ohne umzuschütteln, bis zur kongosäuren Reaktion zugesetzt. Nach Stehen über Nacht ist die als milchiges Öl ausgefallene Säure kristallisiert. Nach der Isolierung und Trocknung (bei 95°) werden 133,9 g bei 139—141° schmelzender 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) (III, 98% d. Th.) erhalten. Die Säure läßt sich sehr gut aus heißem Methanol (9 Teile Säure — 7 Teile Methanol) umkristallisieren.

Versuch 3: Umsatz der Säure (III) zum Säureazid (IV)

102,3 g getrocknete 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) (III) werden mit 53,3 ccm Thionylchlorid versetzt und unter Rückfluß im Wasserbad langsam erwärmt. Nach 20 Min. ist die Säure in Lösung gegangen. Man erhitzt noch weitere 20 Min. und destilliert dann das überschüssige Thionylchlorid im Vak. am siedenden Wasserbad ab. Nach Versetzen mit 25 ccm absol. Benzol wird nochmals im Vak. abdestilliert und dieselbe Operation wiederholt. Das geschmolzene Säurechlorid wird in einen weithalsigen Kolben eingegossen und mit 50 ccm absol. Äther nachgespült. Dann setzt man langsam 400 ccm Petroläther zu, stellt in eine Kältemischung und saugt nach ca. 20 Min. scharf ab. Die isolierte Kristallisation wird zweimal mit einem eisgekühlten Gemisch von Äther-Petroläther (1 : 1, je 50 ccm) gewaschen. (Das so erhaltene Säurechlorid darf an der Luft nicht mehr rauchen.) Man erhält 101 g Säurechlorid der Säure (III) (93% d. Th., Schmp. 68—70°).

101 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1)-chlorid werden in 250 ccm alkoholfreiem Aceton gelöst und in einen 1 l-Rundkolben, der mit Tropftrichter, Thermometer und gut wirkendem Rührer versehen ist, gefüllt. Dann werden 29,0 g Natriumazid in 90 ccm kaltem Wasser gelöst und langsam der auf 0—5° abgekühlten Acetonlösung zugesetzt. Die Temperatur soll dabei 5° nicht übersteigen. Das anfänglich ölig ausfallende Säureazid wird bald kristallin und bildet einen leicht rosa gefärbten Kristallbrei. Ist die Azidlösung zugegeben, rührt man noch 15 Min., um die Reaktion zu vervollständigen, und setzt dann unter Rühren 750 ccm Wasser zu. Nun isoliert man das Azid, wäscht mit kaltem Wasser und preßt mit einem Hornspatel ab. Man erhält so 144 g feuchtes 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäureazid (IV).

Versuch 4: Zersetzung des Säureazids (IV) zum Isocyanat (V)

Das feuchte Azid IV (144 g) wird in 350 ccm Benzol gelöst. Die Lösung wird im Scheidetrichter vom abgeschiedenen Wasser so gut wie möglich abgetrennt. Nun wird die Benzollösung in einem Kolben mit 10—20 g Natriumsulfat umgeschüttelt und eine $\frac{1}{2}$ Std. in Eis gestellt. Dann wird in einen 750 ccm-Rundkolben filtriert, das Natriumsulfat mit wenig Benzol ausgewaschen und im Wasserbad langsam unter Rückfluß (CaCl₂-Rohr) erwärmt. Bei einer Badtemp. von ca. 65° beginnt die Stickstoffentwicklung. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird noch $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß

gekocht, die Benzollösung auf 80—100 ccm eingeengt, in ein Eisbad gestellt und angeimpft. Nach 1 Std. saugt man gut ab und wäscht zweimal mit je 25 ccm einer eisgekühlten Mischung von Benzol-Petroläther (1 : 1). Man erhält so 60 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-propylisocyanat (V); aus der eingedampften Mutterlauge können durch Umlösen aus Äther-Petroläther noch weitere 8,50 g (V) erhalten werden (Gesamtausbeute 73,2% d. Th., ber. auf Säurechlorid). Zur Analyse wird aus Petroläther-Äther umgelöst (Schmp. 111—114°).

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276,33). Ber. C 78,23, H 5,84, N 10,14.

Gef. C 78,38, H 5,92, N 10,17.

Versuch 5: Kondensation von Diphenylacetonitril mit Acrylsäureester zum Cyanester (IIa) und Verseifung zur Cyansäure (IIIa)³

0,5 g Na werden in 25 ccm absol. Methanol gelöst und dann 50 g reines Diphenylacetonitril zugesetzt. Nun wird bis zur völligen Lösung des Nitrils unter Rückfluß erhitzt und dann langsam 23,4 g Acrylsäuremethylester durch den Kühler zugesetzt. Die Lösung kocht dabei auf und wird noch 1 Std. im Sieden erhalten. Zur weiteren Verarbeitung wird der Ester nicht isoliert, sondern die Kondensationslösung gleich verseift.

Den 3,3-Diphenyl-3-cyanpropioncarbonsäure-(1)-methylester (IIa) erhält man nach üblicher Aufarbeitung durch Destillation; $K_{p0,03}$: 177°. Der Schmp. des reinen Esters liegt bei 32—33° ($n_{22}^D = 1,5619$). Er ist leicht löslich in Äther und warmem Methanol.

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279,33). Ber. C 77,39, H 6,13, N 5,02.

Gef. C 77,47, H 6,39, N 5,16.

250 ccm 12%ige Natronlauge werden unter kräftigem Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt und dann mit der oben erhaltenen Kondensationslösung versetzt. Nach 10—15 Min. wird eine klare homogene Lösung erhalten. Dann wird mit 400 ccm kaltem Wasser verdünnt, die im Eisbad abgekühlte Lösung mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Nach Ansäuern (wie im Versuch 2) wird abgesaugt und mit sehr verd. Salzsäure, anschließend mit Wasser gewaschen. Die isolierte Säure wird aus 350 ccm heißem Methanol umkristallisiert. Als erste Fraktion werden 54,7 g (Schmp. 160—161°) erhalten. Aus der Mutterlauge kristallisieren weitere 1,50 g vom Schmp. 154—156° (82% d. Th., ber. auf eingesetztes Diphenylacetonitril) an 3,3-Diphenyl-3-cyanpropioncarbonsäure-(1) (IIIa)³.

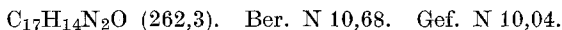
Versuch 6: Darstellung des Isocyanates (Va) aus der Cyancarbonsäure (IIIa)

10 g 3,3-Diphenyl-3-cyanpropioncarbonsäure (IIIa) werden in gleicher Weise, wie bei der homologen Säure (III) im Versuch 3 angegeben, in das Säurechlorid verwandelt; 10,1 g (95% d. Th.), Schmp. 70°.

10,1 g dieses Säurechlorides werden in 40 ccm Aceton gelöst und bei 0° mit 2,5 g Natriumazid in 12 ccm Wasser, wie im Versuch 3 angegeben, behandelt. Das nach dem Verdünnen mit 250 ccm Wasser erhaltene ölige Säureazid wird sofort in 100 ccm Benzol aufgenommen und die benzol. Lösung 2 Stdn. bei 0° mit Natriumsulfat getrocknet.

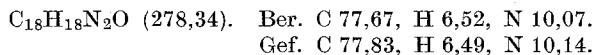
Zur Zersetzung des Azides wird die benzol. Lösung langsam zum Sieden erhitzt (N_2 -Entwicklung). Nach 30 Min. Kochen wird das Benzol abdestilliert. Der Rückstand (9,0 g, helles Öl) stellt das rohe 3,3-Diphenyl-3-cyanpropylisocyanat (Va) vor. Zur Analyse wird die Verbindung im Kugelrohr

bei 0,1 Torr destilliert. Bei der Destillation polymerisiert ein Teil der Verbindung im Destillationsgefäß zu einem glasartigen Körper, während ca. 20% bei 180—190° (Luftbadtemp.) übergehen:



Versuch 7: Umsatz des Isocyanates (V) zum Formylaminonitril (VI)

6,0 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat (V; aus Vers. 4) werden in 35 ccm absol. Äther suspendiert und bei 70° tropfenweise mit 9 ccm des gemischten Anhydrids der Essigsäure/Ameisensäure (siehe Vers. 9) versetzt. Bereits nach kurzem Erwärmen im Wasserbad entsteht eine homogene Lösung, die noch 5 Stdn. im Wasserbad gekocht wird. Dann wird erkalten gelassen und mit 600 ccm Äther verdünnt. Nun wird zweimal mit 2 n Salzsäure durchgeschüttelt und anschließend mit gesättigter Sodalösung entsäuert. Sollten sich nun in der Ätherphase kristallisierte Anteile abscheiden, so sind diese abzufiltrieren und der durch Abdampfen des getrockneten Äthers gewonnenen Hauptmenge an kristallisiertem Formylderivat hinzuzufügen. Erhalten werden so 5,56 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N-formylpropylamin (VI) (93% d. Th.). Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst (Schmp. 139—141°).



Versuch 8: Umsatz des Formylaminonitrils (VI) zum Dimethylaminonitril (VII)

5,0 g Formylaminonitril (VI) werden mit 5,0 g Paraformaldehyd vermischt und mit 20 ccm 95%iger Ameisensäure versetzt. Die so erhaltene Reaktionsmischung wird nun 18 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann im Vak. von überschüssiger Ameisensäure und Formaldehyd befreit, mit 25 ccm 2 n Salzsäure versetzt und nochmals auf die Hälfte eingengt. Dann wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und die unlöslichen Anteile ausgeäthert. Die Rohbasen (4,4 g) werden nach Alkalisieren in üblicher Weise isoliert. Sie werden in 3 ccm trockenem Pyridin aufgenommen, mit 3 ccm Acetanhydrid versetzt und 1 Std. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 4,38 g Basen erhalten, die in 40 ccm 96%igem Äthanol gelöst werden. Diese Lösung wird in der Siedehitze mit 35 ccm heißem Wasser versetzt, etwas erkalten gelassen, dann angeimpft und bei Zimmertemperatur, zuletzt auf Eis kristallisieren gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit wenig 30%igem Äthanol gewaschen. Nach Trocknen im Vak. werden 2,90 g (58% d. Th., Schmp. 86—91°) an reinem 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N,N-dimethylpropylamin erhalten, welches mit einem Präparat anderer Herkunft identifiziert wurde.

Versuch 9: Umsatz des Säureazides (IV) zum Dimethylaminonitril (VII) (direkter Weg)

Das aus 10 g Cyancarbonsäure (III) nach Vers. 3 erhaltene rohe Säureazid (IV) wird in 70 ccm auf 0° abgekühltem Dichlormethan gelöst und die Lösung in eine Kältemischung eingestellt. Man schwenkt zweckmäßig öfter um, damit das vorhandene Wasser an der Wand des Kolbens anfrieren kann. Um die letzte Trübung zu entfernen, wird etwas entwässertes Magnesiumsulfat zugesetzt. Nach ca. 15 Min. wird filtriert.

Inzwischen bereitet man durch Vermischen von 50,0 ccm 98%iger Ameisensäure, 15,05 g Acetanhydrid und 2stdg. Erwärmen auf 50° im Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß das gemischte Anhydrid der Essigsäure/Ameisensäure.

Die kalte Anhydridlösung wird mit der ebenfalls kalten Azidlösung vereinigt und langsam erst im Wasserbad, dann über freier Flamme erhitzt, wobei das abdestillierende Dichlormethan aufgefangen wird. Erreichen die übergelenden Dämpfe eine Temperatur von 90—94°, unterbricht man die Erwärmung und setzt 8 g Paraformaldehyd zu. Nun kocht man 36 Stdn. unter Rückfluß, wobei nach einiger Zeit die Lösung homogen wird.

Nach 36 Stdn. entfernt man den Überschuß des Lösungsmittels am Wasserbad im Vak. und nimmt den Eindampfstoff in 2 n Salzsäure auf. Die nach zweimaligem Ausäthern erhaltene saure wäßrige Lösung wird zur Entfernung des gelösten Äthers erwärmt und mit Aktivkohle filtriert. Nach dem Erkalten wird mit Natronlauge alkalisiert und die dabei ausfallenden öligen Basen dreimal ausgeäthert, die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther abdestilliert. Als öliger Rückstand werden 8,49 g Rohbasen erhalten. Durch Destillation wird eine bei 166—167°/0,2 Torr übergelende Hauptfraktion von 6,55 g (65% d. Th., bezogen auf Nitrilcarbonensäure [III]) erhalten. Das Destillat kristallisiert beim Anreiben (Schmp. 82—87°). Das erhaltene 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-dimethylpropylamin (VII) (Amidonitril) wird aus 55%igem Methanol umkristallisiert.

Versuch 10: Darstellung des (—)-drehenden Dimethylaminonitrils (VII) aus (—)-drehender Cyancarbonensäure (III)

14 g (—)-3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropioncarbonensäure⁵ (Schmp. 83—86°, $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$, Pyridin) werden in 30 ccm Benzol gelöst und unter Durchleiten von trockenem Stickstoff innerhalb 2 Stdn. tropfenweise mit 7 g Thionylchlorid (reinst) bei 20° versetzt. Die Reaktionszeit (N₂-Durchleiten, 20°) beträgt 5 Stdn. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei 40° im Vak. wird der Rückstand mit 20 ccm Petroläther angerieben. Das so erhaltene optisch aktive Säurechlorid (13,5 g) wird, wie in Vers. 3 angegeben, in 60 ccm Aceton gelöst und mit 4 g Natriumazid in 10 ccm Wasser zum optisch aktiven Säureazid (IV) umgesetzt. Das hier ölige Säureazid wird sofort in 75 ccm Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und bei 0° mit Na₂SO₄ getrocknet. Die trockene Lösung wird nach 30 Min. in 50 ccm Ameisensäure-Essigsäureanhydrid (siehe Vers. 9) eingefiltriert. Die Mischung wird langsam zum Sieden erhitzt und 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit 50 ccm Äther und 50 ccm Petroläther (Gemisch) angerieben. Man erhält so 12,6 g (+)-drehendes Formylamin (VI), Schmp. 150—162° (aus Toluol Schmp. 164—167°, $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$, CHCl₃).

Das rohe Formylaminonitril (12,6 g) wird mit 11 g Paraformaldehyd und 35 ccm wasserfreier Ameisensäure 20 Stdn. rückflußgekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Aufarbeiten auf basische Reaktionsprodukte (siehe Vers. 9) wird 11,3 g basisches Reaktionsprodukt erhalten. Die Rohbase (11,3 g) wird in 20 ccm Aceton gelöst und mit 6,1 g Weinsäure in 50 ccm Aceton versetzt. Nach 24stdg. Stehen bei 20° kann 12 g weinsaures Salz des (—)-drehenden (VII) (Schmp. 105°) isoliert werden.

Die Acetonmutterlauge scheidet auf Zusatz von Äther 2,5 g eines zweiten Tartrates vom Schmp. 175° ab.

Die wie üblich ausgeführte Zerlegung des Tartrates von (VII) ergibt 7,5 g (—)-Dimethylaminonitril (57% d. Th., Schmp. 98—100°, $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$,

Alkohol). Die Mischprobe mit einem auf anderem Wege dargestellten optisch aktivem (VII) gibt es keine Depression?

Die aus dem zweiten Tartrat (Schmp. 175°, 2,5 g) erhaltene freie Base schmilzt, aus Methanol umkristallisiert, bei 106—108°; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (Methanol). Der Analyse nach ist dieses Nebenprodukt 3,3-Diphenyl-1,5-dimethyl-2-formyliminopyrrolidin (VIII).

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292,36). Ber. C 78,05, H 6,89, N 9,58.

Gef. C 77,99, H 7,00, N 9,49.

Versuch 11: Racemisierung der (+)-drehenden 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) (III)

15 g der bei der Herstellung des (—)-drehenden Antipoden der Nitrilcarbonsäure (III) anfallenden, optisch nicht reinen (+)-drehenden Nitrilcarbonsäure⁵ (III) werden gut getrocknet und in 200 ccm absol. Methanol gelöst. Die Lösung wird mit HCl-Gas gesättigt und 9 Stdn. rückflußerhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergibt 14,5 g (+)-drehenden Ester (II, Schmp. 50—80° unscharf; $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$, Alkohol).

13 g dieses Esters (über P_2O_5 getrocknet) werden mit 50 ccm wasserfr. Alkohol, welcher 0,3 g Natrium gelöst enthält, 12 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit werden ca. 30 ccm Alkohol abdestilliert. Der Kolbeninhalt wird mit 7,2 g NaOH in 60 ccm Wasser versetzt und 20 Min. unter Rühren am siedenden Wasserbad erwärmt, wobei fast alles in Lösung geht. Die Lösung wird mit Tierkohle filtriert, kongosauer gemacht und kaltgestellt. Man erhält so 11,6 g rohe Nitrilsäure (III) (Schmp. 120—130°). Die Säure besitzt keine optische Aktivität mehr und kann, wie im Vers. 2 beschrieben, umgelöst werden.

Versuch 12: Herstellung des Methylurethans (IX) aus dem Isocyanat (V)

3,2 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropylisocyanat (V) werden mit 20 ccm absol. Methanol 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach dem Einengen der Lösung auf 10 ccm tritt in der Kälte Kristallisation des 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N-carbomethoxypropylamins (IX) (2,8 g, 71% d. Th.) ein. Zur Analyse wird aus Methylalkohol umgelöst (Schmp. 147,5—150°).

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,18). Ber. C 73,98, H 6,54, N 9,09, CH_3O 10,07.

Gef. C 73,47, H 6,80, N 9,04, CH_3O 10,32.

Versuch 13: Bildung des Harnstoffes (X) aus dem Isocyanat (V)

Aus 119,5 g Cyansäurechlorid wurde wie im Vers. 3 das entsprechende Säureazid dargestellt. Beim Absaugen und Abpressen desselben verstrich so viel Zeit (ca. 1 Stde.), daß sich das Säureazid auf der Nutsche unter Selbst-erwärmung zu zersetzen begann. Dabei entstand ein farbloses, mit Kristallen durchsetztes Harz, das, aus Aceton kristallisiert, 65 g farblose Kristalle lieferte. Die Analyse ergibt auf die Formel eines N-N'-Di-[(3,3-diphenyl-3-cyan-1-methylpropyl-(1))-harnstoffs gut stimmende Werte. Der nochmals aus Aceton umgelöste Harnstoff schmilzt bei 179,5—181°, ist in Wasser, Säuren und Laugen unlöslich und wenig löslich in Äther, Äthanol, Methanol, Benzol und Aceton.

$C_{35}H_{34}N_4O$ (526,65). Ber. C 79,81, H 6,51, N 10,64.

Gef. C 79,37, H 6,49, N 10,76.

⁵ E. Walton, P. Ofner und R. H. Thorp, J. chem. Soc. [London] **1949**, 648, geben Schmp. 99—101°, $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ (Alkohol) an.

Versuch 14: Umsatz des Isocyanates (V) zum N-Diacylderivat (XI)

2,0 g Isocyanat (V) werden mit 5 cem Essigsäureanhydrid im Stickstoffstrom auf 140—150° Badtemperatur rückflußerhitzt. Dabei entweicht CO₂ (nachgewiesen mit Barytlaug). Nach 2 Stdn. ist die Reaktion beendet. Das überschüssige Acetanhydrid wird im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand wird bei 115—135° und 0,1 Torr im Kugelrohr destilliert und das Destillat aus 85%igem Methanol umgelöst.

Die Ausbeute an 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-N,N-diacetylpropylamin (XI) beträgt 1,71 g (70% d. Th., Schmp. 78,5—79,5°).

C₂₁H₂₂N₂O₂ (334,41). Ber. C 75,42, H 6,63, N 8,38, CH₃CO 25,74.

Gef. C 75,59, H 6,56, N 8,51, CH₃CO 26,11.

Versuch 15: Darstellung des Glutarimides (XII) aus der Cyancarbonsäure (III)

0,8 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäure-(1) (III) werden 3 Stdn. mit 20 cem konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wird mit 100 cem Wasser verdünnt, der erhaltene Kristallbrei abgesaugt, mit Sodalösung digeriert, abermals abgesaugt, neutral gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 0,6 g (75% d. Th.) 3,3-Diphenyl-5-methylglutarimid (XII) (Schmp. 183—186°). Zur Analyse wird nochmals aus Alkohol umgelöst.

C₁₈H₁₇NO₂ (279,33). Ber. C 77,39, H 6,14, N 5,02.

Gef. C 77,55, H 6,25, N 5,28.

Versuch 16: Dimethylaminoalkylierung von (XII) zu (XIII) und Quartärisierung zu (XIV)

4,0 g fein gepulvertes 3,3-Diphenyl-5-methylglutarimid werden in 15 cem absol. Toluol suspendiert und 0,59 g fein gepulv. Natriumamid zugefügt. Die schon bei Zimmertemperatur einsetzende Ammoniakentwicklung wird beim Erwärmen stürmisch. Die so erhaltene Reaktionslösung wird 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden erhalten; in die erkaltete homogene Lösung werden 1,69 g β-Dimethylaminoäthylchlorid eingetragen und anschließend 7 Stdn. rückflußerhitzt (Braunfärbung). Zur Aufarbeitung wird der erkaltete Ansatz mit etwa 100 cem Benzol, der gleichen Menge Wasser und 15 cem 2 n Salzsäure versetzt, die wäßrige Phase noch zweimal mit etwa 20 cem Benzol extrahiert, mit Aktivkohle kurz aufgeköcht und filtriert. Die beim Alkalisieren mit NaOH ausfallenden Basen werden in 200 cem Äther aufgenommen, die alkalische wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 cem Äther extrahiert und die vereinigten Ätherlösungen über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers werden 3,82 g Rohbasen als kristalliner Eindampfrestand erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96%igem Äthanol (7 cem) werden 3,35 g 3,3-Diphenyl-5-methyl-N-dimethylaminoäthylglutarimid (XIII) (Schmp. 111—113°, 66,8% d. Th.) erhalten.

Das Hydrochlorid von (XIII) wird durch Versetzen einer alkohol. Lösung der Base mit absol. alkoholischer Salzsäure und Fällen mit Äther gewonnen (Schmp. 238—241°).

C₂₂H₂₇ClN₂O₂ (386,90). Ber. N 7,25. Gef. N 7,39.

Zur Quartärisierung werden 1,5 g Base (XIII) in einen Glasautoklaven gefüllt, durch Erwärmen im Wasserbad in 10 cem trockenem Aceton gelöst und die erhaltene Lösung auf — 15° abgekühlt. Nun werden 3 cem gut vorgekühltes Methylbromid eingefüllt, der Autoklav verschlossen, langsam auf

80° erwärmt, $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei dieser Temp. belassen und wieder abgekühlt (Kristallabscheidung). Der Inhalt des Autoklaven wird langsam mit der etwa 4—5fachen Menge absol. Äther verdünnt, die Fällung mit absol. Äther gewaschen und getrocknet. 2 g des erhaltenen Salzes werden in 2 ccm absol. Methanol gelöst, mit 10 ccm trockenem Aceton verdünnt, filtriert und dann durch Verdünnen mit reichlich absol. Äther wieder gefällt. Nach zweimaliger Reinigung werden 1,65 g (86,5% d. Th.) an bei 186—189° schmelzendem Quartärsalz (XIV) erhalten.

$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$ (445,35). Ber. N 6,29. Gef. N 6,10.

Versuch 17: Darstellung des Glutarimids (XIIa) aus der Cyansäure (IIIa)

10,0 g 3,3-Diphenyl-3-cyanpropioncarbonsäure-(1) (IIIa) werden in ein Gemisch von 40 ccm Eisessig und 20 Tropfen konz. Schwefelsäure^a eingetragen und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die homogene Lösung wird nun in 500 ccm eiskalte konz. Sodalösung unter Rühren eingegossen und bei Zimmertemp. einige Stunden gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wird nun abgESAUGT, mit reichlich Wasser neutral gewaschen und anschließend aus Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen farblosen Kristalle stellen das gewünschte 3,3-Diphenylglutarimid (XIIa) dar. Man erhält so 8,46 g (84% d. Th.), Schmp. 158—160°.

$C_{17}H_{15}NO_2$ (265,3). Ber. C 76,96, H 5,70, N 5,28.

Gef. C 77,13, H 5,77, N 5,44.

Versuch 18: Dimethylaminoalkylierung von (XIIa) zu (XIIIa) und Quartärierung zu (XIVa)

4,0 g fein gepulvertes 3,3-Diphenylglutarimid werden in 25 ccm absol. Toluol suspendiert und 0,62 g gepulvertes Natriumamid zugefügt. Der Ansatz wird 30 Min. im Ölbad unter Rühren rückflußerhitzt, wobei das Reaktionsgemisch durch das ausfallende Na-Salz des Glutarimids ein steifer Brei wird. In den erkalteten Ansatz wird nun 1,78 g β -Dimethylaminoäthylchlorid eingerührt und im Ölbad wie oben weiter erhitzt. Nach 3 Stdn. ist das voluminöse Na-Salz unter NaCl-Abscheidung in Lösung gegangen. Nach insgesamt 7stdg. Rückflußerhitzen wird filtriert und das Filtrat im Vak. zur Trockene eingedampft. Der erhaltene kristalline Eindampfrest wird aus 32 ccm 96%igem Äthanol umkristallisiert und das so erhaltene 3,3-Diphenyl-N-dimethylaminoäthylglutarimid (XIIIa) zur weiteren Reinigung nochmals aus 22 ccm Äthanol umgelöst (2,2 g, Schmp. 146—147°).

Das Hydrochlorid von (XIIIa) wird durch Lösen der Base in Aceton, Versetzen mit Äther/HCl und Fällen mit Äther dargestellt. Zur Reinigung wird das Hydrochlorid aus Methanol-Äther umgefällt. (Schmp. 250—255°).

$C_{21}H_{25}ClN_2O_2$ (372,88). Ber. N 7,51, Gef. N 7,58.

1,20 g Base (XIIIa) werden in 20 ccm warmem Aceton gelöst, in einen Glasautoklaven gefüllt und auf —15° abgekühlt. Nun werden 6 ccm Methylbromid zugesetzt, der Autoklav verschlossen, langsam auf 80° erhitzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur belassen (Kristallabscheidung). Das äthergewaschene Rohprodukt wird in 20 ccm absol. Methanol in der Hitze gelöst und in der Kälte mit der fünffachen Menge absol. Äther gefällt. Man erhält 1,4 g Quartärbromid (XIVa) vom Schmp. 276—279° (91% d. Th.).

$C_{22}H_{27}BrN_2O_2$ (431,37). Ber. N 6,49. Gef. N 6,54.

^a E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann, Helv. chim. Acta **35**, 1235 (1952).

Versuch 19: Kondensation von Diphenylacetonitril mit Methacrylsäureamid zum Iminopiperidon (XV)

0,1 g Na werden in 25 ccm absol. Methanol gelöst. Dazu werden 8,7 g Diphenylacetonitril und 3,8 g Methacrylsäureamid gegeben und am Wasserbad 4 Stdn. erwärmt. Aus der anfangs homogenen Lösung scheiden sich gegen Ende des Erhitzens Kristallkrusten ab; beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt zu einem dicken Kristallbrei. Dieser wird mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit heißem Wasser gründlich gewaschen. Der Rückstand wird dreimal mit je 100 ccm Äther in der Wärme ausgezogen. Beim Eindampfen der Ätherlösung werden 5,1 g Diphenylacetonitril zurückerhalten (59% d. Th.). Der in Äther schwer lösliche Rückstand (XV) (3,8 g) schmilzt, aus Alkohol umkristallisiert, bei 225—227°.

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,34). Ber. C 77,67, H 6,52, N 10,06.

Gef. C 77,46, H 6,52, N 10,18.

Das 5,5-Diphenyl-3-methyl-6-iminopiperidon-(2) (XV) erweist sich durch Löslichkeit in verd. Säuren als Base. Es ist schwer löslich in Alkohol, Methanol, Aceton, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

Beim Kochen der Base in verd. Salzsäure scheidet sich nach 10 Min. eine kristalline Substanz aus, die als 3,3-Diphenyl-5-methylglutarimid (XII, Vers. 15) identifiziert wird.

Versuch 20: Umsatz der Cyansäure (III) zum Cyancarbonamid (XVI); *Hofmann*-Abbau zum Urethan (IX)

4,7 g aus (III) nach Vers. 3 dargestelltes Säurechlorid werden in 40 ccm Benzol gelöst. In die Lösung wird Ammoniak eingeleitet, wobei alsbald ein Gemisch von 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methylpropancarbonsäureamid (XVI) und NH_4Cl ausfällt. Sobald nichts mehr ausfällt, wird der Niederschlag abfiltriert und zur Entfernung des Ammonchlorides mit heißem Wasser gründlich gewaschen. Das hinterbleibende Amid (XVI) wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 3,4 g (= 75% d. Th.). Schmp. 158—160°.

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,34). Ber. C 77,67, H 6,52, N 10,06.

Gef. C 77,53, H 6,62, N 10,20.

Die Verbindung ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser, verd. Säuren und Laugen.

4 g dieses Amides (XVI) geben beim Umsatz mit 2 Mol Na-Methylat und 1 Mol Brom in 20 ccm Methylalkohol unter den Bedingungen des *Hofmann*-schen Abbaues, Verdünnen mit Wasser und Umlösen der erhaltenen Rohfällung aus Methanol 2,1 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-2-methyl-N-carbomethoxypropylamin (IX), welches mit dem im Versuch 12 beschriebenen Urethan (IX) identisch ist.