

- 10 A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, J. J. van den Eynde und N. de Pauw, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **88**, 671 (1979).
- 11 Ch. Ruangsiyanand, H. J. Rimek und F. Zymalkowski, *Chem. Ber.* **103**, 2403 (1970).
- 12 a) A. C. W. Curran, *Brit.* **1.460.457**, 6. 1. 1977; *C. A.* **87**, 23081n (1977); b) H. Oehlschlaeger, O. Riester und H. Meckl, *Ger. Offen.* **2.001.572**, 22. 7. 1971; *C. A.* **75**, 152990j (1971).
- 13 A. C. W. Curran, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 975.
- 14 E. Hardegger und E. Nikles, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1016 (1957).
- 15 G. Bouchon, K. H. Spohn und E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **106**, 1736 (1973).
- 16 K. Berg-Nielsen und L. Skattebol, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **32**, 553 (1978).
- 17 J. Zsindely und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1510 (1968).
- 18 H. Scheurer, J. Zsindely und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **56**, 478 (1973).
- 19 L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, S. 39, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam-London-New York 1971.
- 20 A. Marszak-Fleury, *Ann. Chim. (Paris)* **1958**, 656.
- 21 R. E. Lyle und G. A. Heaver, *J. Org. Chem.* **40**, 50 (1975).
- 22 N. Sogimoto, H. Kugita und T. Tanaka, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **76**, 1308 (1956).
- 23 Dissertation *F. Hahne*, S. 61, Bonn 1978.

[Ph 971]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 878–882 (1985)

Nitramine, 17. Mitt.<sup>1)</sup>

## Alkyl-arylmethyl-nitramine

Bernard Unterhalt\*, Rolf Mohr und Dieter Thamer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6,  
D-3550 Marburg, und Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster

Eingegangen am 5. Juli 1984

---

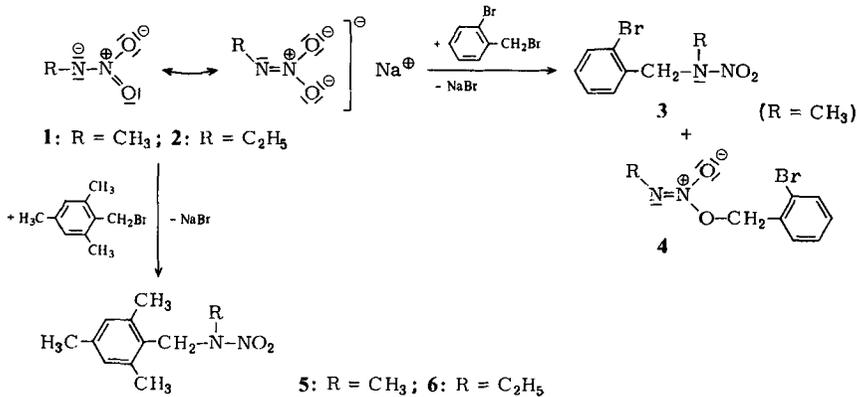
Die Darstellung der Alkyl-benzyl-nitramine **3**, **5** und **6**, des Benzhydryl-methyl-nitramins (**7**) sowie des Methyl-triphenylmethyl-nitramins (**9**) wird beschrieben; die Diazen-oxide **8** und **11** werden charakterisiert.

### Nitramines, XVII: Alkyl(arylmethyl)nitramines

The alkyl(benzyl)nitramines **3**, **5**, **6**, the benzhydryl(methyl)nitramine (**7**), and the methyl(triphenylmethyl)nitramine (**9**) are synthesized; the diazene oxides **8** and **11** are characterized.

Kürzlich berichteten wir ausführlich darüber, daß Benzylierungen von Alkylnitramin-Salzen in Abhängigkeit vom Alkylrest und vom Lösungsmittel entweder am Stickstoff ( $\rightarrow$  Nitramine) oder am Sauerstoff ( $\rightarrow$  Diazen-oxide) erfolgen<sup>2)</sup>. Der Übergang vom Methylnitramin zum tert. Butylnitramin begünstigt die O-Alkylierung, ebenso der Wechsel von dipolar aprotischen Lösungsmitteln, beispielsweise Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPT)<sup>+</sup>, zu protonischen Lösungsmitteln, beispielsweise Ethanol<sup>++</sup>, wobei Ethanol zusätzlich durch Ausbildung von Ethern und Acetalen am Reaktionsgeschehen teilnimmt.

Wir untersuchten den Einfluß der substituierten Benzylhalogenide etwas näher. Während 4-Brombenzylbromid in Ethanol mit Methylnitramin-Natrium (**1**) im N/O-Verhältnis 7:1 und Ethylnitramin-Natrium (**2**) im N/O-Verhältnis 2,5:1 abreagierte<sup>3)</sup>, lieferte 2-Brombenzylbromid mit **1**, wie das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes lehrte, etwa 90 % **3** und 10 % nicht isolierbares **4**. 2,4,6-Trimethylbenzylbromid ergab mit **1** und **2** nur die N-Alkyl-Derivate **5** und **6** (Schema 1). Benzhydrylbromid verhielt sich unter diesen Bedingungen völlig inert.



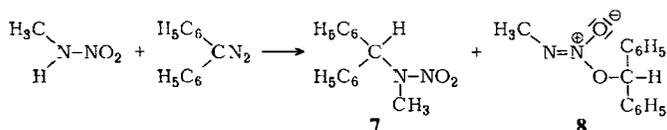
Schema 1

Um trotzdem Benzhydryl-Derivate von Nitraminen zu erhalten, setzten wir Methylnitramin in Anlehnung an die Reaktion mit Diazomethan<sup>4)</sup> mit Diphenyldiazomethan um, das leicht zu gewinnen und gut zu handhaben ist<sup>5)</sup>. Nach 5stdg. Rückflußerhitzen in Toluol fiel ein Rohprodukt an, das im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum neben unverändertem Methylnitramin bei  $\delta = 3,15$  ppm und  $\delta = 3,21$  ppm zwei Singulets im Verhältnis 3:2 erkennen ließ, die den Methylgruppen der Isomere **7** und **8** zukommen sollten. Die Trennung der Isomere

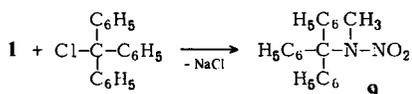
<sup>+</sup> Acetonitril nimmt eine Mittelstellung ein: es fördert die O-Alkylierung im Vergleich zu den anderen dipolar aprotischen Lösungsmitteln.

<sup>++</sup> Außer Ethanol wurde Methanol verwendet. Da die Anfangsergebnisse übereinstimmten, wurde auf den weiteren Einsatz von Methanol verzichtet.

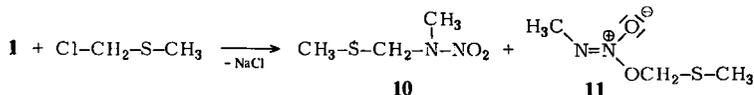
erfolgte durch SC an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether (40°) 1:1; ihre Zuordnung wurde IR-spektroskopisch getroffen, indem **7** die typischen NO<sub>2</sub>-Schwingungen bei 1510 und 1310 cm<sup>-1</sup> und **8** die Azoxy-Bande bei 1570 cm<sup>-1</sup> zeigte. Die Methylgruppe von **7** liegt



im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) bei δ = 3,21 ppm, die Phenylprotonen und das Methinproton erscheinen als Multiplett (60 MHz) zwischen δ = 7,0 und 7,5 ppm. Erst ein 300 MHz-Spektrum löste das Multiplett, das dem von Benzhydrylbromid bis auf die Lage des Methinprotons (δ = 6,27 ppm) stark ähnelt, auf und ließ das Methinproton bei δ = 7,04 ppm sowie 4 Protonen mit dem Zentrum bei δ = 7,25 und 6 Protonen mit dem Zentrum bei 7,4 ppm erkennen. Im entkoppelten <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die 10 unsubstituierten Aromatenkohlenstoffe als Signale bei δ = 127,5 und 128,1 ppm und die beiden substituierten Aromatenkohlenstoffe bei δ = 136,5 ppm zu sehen. Der tert. Kohlenstoff kommt bei δ = 66,7 ppm und der Methylkohlenstoff bei 36,2 ppm zur Resonanz. Die Methylgruppe von **8** liegt demnach bei δ = 3,15, das Methinproton gut erkennbar bei 6,93 ppm, und die Phenylprotonen erscheinen als Singulett bei 7,36 ppm. Derartige Singulett findet man auch beim Benzhydrol (δ = 7,32), beim Benzhydrylchlorid (δ = 7,33) und schließlich beim Benzhydrylmethylether (δ = 7,35 ppm).



Schließlich gelang in DMSO sogar die Umsetzung von **1** mit Chlortriphenylmethan zum Triphenylmethyl-methylnitramin (**9**), dessen IR-Spektrum die beiden NO<sub>2</sub>-Banden bei 1520 und 1305 cm<sup>-1</sup> zeigt.



Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kommen die Methylprotonen bei δ = 3,54 und die Phenylprotonen bei 7,28 ppm als Singulett zur Resonanz.

In diesem Lösungsmittel glückte auch die schon früher versuchte, in Acetonitril ergebnislos verlaufene Reaktion<sup>6)</sup> zwischen **1** und Chlormethyl-methylsulfid zu **10** und **11** (Verhältnis 1:1).

## Experimenteller Teil

**Geräte:** NMR-Spektrometer Varian T 60, Bruker WH 90 und Bruker WM 300 (TMS als int. Stand., 40°); IR-Spektrometer Perkin Elmer 257 und SP3-200 Pye Unicam; Schmp. mit dem Kofler-Heiztischmikroskop Reichert (unkorr.); 185 CHN-Autoanalyser Hewlett-Packard, CH-Analysator Salzer, S und Br nach Schöniger.

### 2-Brombenzyl-methylnitramin (3)

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden unter Feuchtigkeitsausschluß 0,9 g Na in 10 ml Ethanol gelöst und mit 3,0 g Methylnitramin in 40 ml Ethanol versetzt. Man fügt tropfenweise 10,0 g 2-Brombenzylbromid hinzu, erhitzt 10 min zum Sieden und rührt 10 h bei Raumtemp.. Man filtriert, engt i. Vak. ein, gibt Wasser hinzu und ethert aus. Nach dem Trocknen wird der Ether entfernt und der Rückstand destilliert. Sdp<sub>0,02</sub> = 100–102°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5885, Ausb.: 7,2 g (73 % d. Th.). C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (245,1) Ber.: C 39,2 H 3,70 N 11,4 Br 32,6 Gef.: C 39,5 H 3,77 N 11,3 Br 32,5. <sup>1</sup>H-NMR(CCl<sub>4</sub>): δ (ppm) = 3,35 (s, 3H); 4,97 (s, 2H); 7,0–7,7 (m, 4H).

### 2,4,6-Trimethylbenzyl-methylnitramin (5)

Analog 3: Schmp.: 60–61° (Ethanol), Ausb.: 4,2 g (50 % d. Th.). C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (208,3) Ber.: C 63,4 H 7,74 N 13,5 Gef.: C 63,3 H 7,58 N 13,8. <sup>1</sup>H-NMR(CCl<sub>4</sub>) δ (ppm) = 2,22 (s, 9H); 2,92 (s, 3H); 4,90 (s, 2H); 6,80 (s, 2H).

### 2,4,6-Trimethylbenzyl-ethylnitramin (6)

Analog 3 aus 9,0 g Ethylnitramin und 16,8 g 2,4,6-Trimethylbenzylbromid: Schmp.: 48–49° (Ethanol), Ausb.: 5,2 g (23 % d. Th.). C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (222,3) Ber.: C 64,8 H 8,16 N 12,6 Gef.: C 64,7 H 8,14 N 12,7. <sup>1</sup>H-NMR(CCl<sub>4</sub>): δ (ppm) = 1,03 (tr, J = 7 Hz, 3H); 2,26 (s, 9H); 3,40 (qu., J = 7 Hz, 2H); 4,96 (s, 2H), 6,83 (s, 2H).

### Umsetzung von Methylnitramin mit Diphenyldiazomethan zu 7 und 8

Zu einer Lösung von 4,8 g Diphenyldiazomethan<sup>5</sup> in 40 ml Toluol werden unter Rühren 1,5 g Methylnitramin portionsweise hinzugegeben. Man erhitzt so lange zum Sieden, bis die Violettfärbung der Lösung verschwindet. Nach dem Einengen gibt man den öligen Rückstand auf eine Kieselgelsäule (5 × 40 cm, Kieselgel 60, Korngröße 0,063–0,200 mm, Petrolether (40°)/Diethylether 3 : 2). Die erste Fraktion enthält das O-Benzhydryl-Produkt 8, danach folgt das Nitramin 7.

**7:** Schmp.: 93°, Ausb.: 1,4 g (29 % d. Th.). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (242,3) Ber.: C 69,4 H 5,82 N 11,6 Gef.: C 69,8 H 5,75 N 11,6.

**8:** Schmp.: 74°, Ausb. 2,2 g (46 % d. Th.). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (242,3) Ber.: C 69,4 H 5,82 N 11,6 Gef.: C 69,7 H 5,79 N 11,3.

### Triphenylmethyl-methylnitramin (9)

Eine Suspension von 1,0 g Methylnitramin-Natrium (1) in 30 ml DMSO wird mit 2,8 g Chlortriphenylmethan in 10 ml DMSO versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. gießt man in 200 ml Wasser und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Schmp.: 166° (Petrolether); Ausb.: 2,8 g (88 % d. Th.). C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (318,4) Ber.: C 75,5 H 5,70 Gef.: C 75,3 H 5,69.

### Umsetzung von Methylnitramin mit Chlormethyl-methylsulfid zu 10 und 11

Analog 9 aus 1,95 g 1 und 1,9 g Chlormethyl-methylsulfid. Nach dem Einengen der Lösung wird

i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Zunächst geht **11** v. Sdp.<sub>-1,5</sub> = 51° über. Ausb.: 1,0 g (37 % d. Th.); dann folgt **10** v. Sdp.<sub>-12</sub> = 112–115° (s.<sup>6</sup>). Eine weitere Synthesemöglichkeit besteht in der Einwirkung von Chlormethyl-methylsulfid (1,9 g) auf das Triethylammoniumsalz von Methyl-nitramin (1,5 g Methylnitramin + 2,8 ml Triethylamin) in 30 ml Aceton. **11** Sdp.<sub>-13</sub> = 85°, Ausb.: 1,1 g (40 % d. Th.). C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (136,2) Ber.: C 26,5 H 5,92 N 20,6 S 23,5. Gef.: C 26,9 H 6,00 N 20,3 S 23,8.

### Literatur

- 1 16. Mitt.: B. Unterhalt und F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 726 (1982).
- 2 B. Unterhalt und F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 358 (1983).
- 3 B. Unterhalt und D. Thamer, Tetrahedron Lett. 1971, 4905; die hier nicht aufgeführten Analysendaten stehen in der Dissertation D. Thamer, Marburg 1972.
- 4 B. Unterhalt und D. Thamer, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 731 (1974).
- 5 s. Organic Syntheses, Coll. Vol. III, S. 351.
- 6 D. Thamer und B. Unterhalt, Synthesis 1973, 303.

[Ph 972]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 882–888 (1985)

## Potentielle Radiopharmaka zur Nebennierenzintigraphie, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

### Zur Radioiodmarkierung von p-Hydroxyphenylderivaten des Digitoxigenins, Dihydrodigitoxigenins und Scillarenins

Erhard Röder\* und Johannes Lütz

Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn  
An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 6. Juli 1984

---

Als potentielle Radiopharmaka zur szintigraphischen Darstellung der Nebennieren wurden p-Hydroxyphenylderivate der Aglyka Digitoxigenin (**1**), Dihydrodigitoxigenin (**2**) und Scillarenin (**3**) hergestellt und radioiodiert.

Die Genine werden durch Oxidation zur jeweiligen Ketostufe dehydriert und regioselektiv mit 2-(4-Lithiumphenoxy)-tetrahydropyran (**18**) zu den Verbindungen **7–9** umgesetzt. Diese werden