

## ALFRED DORNOW und HERBERT GRABHÖFER

Über Umsetzungen von  $\alpha$ -Ketonitrilen, V<sup>1)</sup>Über die Verwendung von  $\alpha$ -Ketonitrilen zur C-Acylierung\*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 27. Mai 1958)

In Gegenwart von Trialkylaminen lassen sich aromatische  $\alpha$ -Ketonitrile gut zur Acylierung von Verbindungen mit aktiver Methylengruppe verwenden. Diese Acylierungsmethode ermöglicht die Darstellung von C-Monoacylverbindungen unter milden Bedingungen. Analog reagieren Cyanameisensäure-äthylester und Cyanameisensäure-diäthylamid unter Einführung der Carbäthoxy- bzw. Carbamidgruppe.

In Fortführung unserer Arbeiten zur Anlagerung von  $\alpha$ -Ketonitrilen an ungesättigte Verbindungen untersuchten wir die Einwirkung von Benzoylcyanid auf Acrylnitril in Gegenwart von Trimethylamin. Hierbei stellten wir außer einer Anlagerung eine C-Acylierung fest. Diese Beobachtung veranlaßte uns zu prüfen, ob allgemein die  $\alpha$ -Ketonitrile unter dem Einfluß von Trialkylaminen auf Verbindungen mit aktiver Methylengruppe acylierend wirken.

Die Benzoylierung einer Methyl- bzw. Methylengruppe mittels Benzoylcyanids ist bisher nur in speziellen Fällen beobachtet worden. Mit Diäthylzink reagiert Benzoylcyanid unter Bildung von Propiophenon<sup>2)</sup>, mit Acetanhydrid unter den Bedingungen der Perkinischen Synthese zu Acetophenon<sup>3)</sup>.

Wir haben nun gefunden, daß verschiedene aromatische  $\alpha$ -Ketonitrile sowie Cyanameisensäure-äthylester und Cyanameisensäure-diäthylamid in Gegenwart von Trimethylamin bereits bei Zimmertemperatur acylierend auf aktive Methylengruppen einwirken<sup>4)</sup>. Nach einfacher Aufarbeitung — Ansäuern des Reaktionsgemisches und Extrahieren mit Äther — erhält man die Acylderivate in meist guten Ausbeuten. Nach dieser Methode lassen sich u. a. auch solche Verbindungen acylieren, bei denen die üblichen Acylierungsmittel Schwierigkeiten bereiten.

So konnten weder R. SCHENCK und H. FINKEN<sup>5)</sup> mit Hilfe der Esterkondensation noch R. FUSCO und R. JUSTONI<sup>6)</sup> mittels Benzoylchlorids eine Benzoylierung des Malonitrils erreichen.

Dagegen führt die Umsetzung von Benzoylcyanid mit Malonitril in Gegenwart von Ammoniumacetat unter Blausäureentwicklung zum Ammoniumsalz des Benzoyl-

\*) Vorgetragen bei der Nordwestdeutschen Chemiedozententagung am 28. IV. 1958 in Marburg.

1) IV. Mittel.: A. DORNOW und S. LÜPFERT, Chem. Ber. **90**, 1780 [1957].

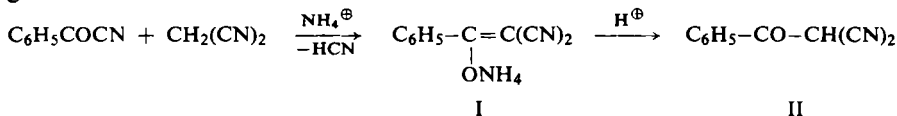
2) E. FRANKLAND und D. A. LOUIS, J. chem. Soc. [London] **37**, 742 [1880].

3) EU. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **491**, 264 [1931].

4) Dtsch. Bundes-Pat.-Anmeld. D 25096 IVb/12 o v. 6. 3. 1957.

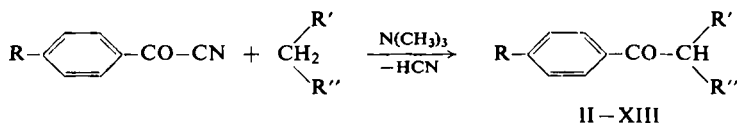
5) Liebigs Ann. Chem. **462**, 158 [1928].      6) Gazz. chim. ital. **68**, 59 [1935].

malonitrils (I). Mit Mineralsäure kann daraus das Benzoyl-malonitril (II) in Freiheit gesetzt werden.



Die Ausbeute beträgt hierbei nur 35%, da ein Teil des Benzoylcyanids mit Ammoniumacetat unter Bildung von Benzamid reagiert. Unter Verwendung von Triäthylamin läßt sich die Ausbeute auf über 80% steigern.

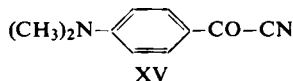
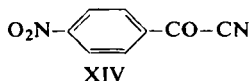
In analoger Weise reagieren auch andere Aroylcyanide mit Malonitril zu III–V, mit Benzoylcyaniden zu VI–IX und mit verschiedenen Estern zu X–XIII.



- II: R = H; R' = R'' = CN  
 III: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R' = R'' = CN  
 IV: R = Cl; R' = R'' = CN  
 V: R = NO<sub>2</sub>; R' = R'' = CN  
 VI: R = H; R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'' = CN  
 VII: R = H; R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·NO<sub>2</sub>(*p*); R'' = CN  
 VIII: R = NO<sub>2</sub>; R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·NO<sub>2</sub>(*p*); R'' = CN  
 IX: R = H; R' = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·Cl(*p*); R'' = CN  
 X: R = H; R' = CN; R'' = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 XI: R = H; R' = CN; R'' = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XII: R = NO<sub>2</sub>; R' = CN; R'' = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 XIII: R = H; R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CO; R'' = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Nach F. NERDEL und G. BANKWITZ<sup>7)</sup> entstehen bei der Umsetzung von Benzoylchlorid oder anderen Säurehalogeniden mit dem Natriumsalz des *p*-Nitro-benzoylcyanids Diacylderivate, während wir bei der Einwirkung von  $\alpha$ -Ketonitrilen auf *p*-Nitro-benzoylcyanid die monoacylierten Verbindungen VII und VIII erhalten konnten.

Das zu einigen Umsetzungen benutzte *p*-Nitro-benzoylcyanid (XIV) bereiten wir aus *p*-Nitro-benzoylchlorid und Kupfer(I)-cyanid; das noch nicht beschriebene *p*-Dimethylamino-benzoylcyanid (XV) stellten wir durch Oxydation von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd-cyanhydrin mit Chromsäure/Eisessig her.



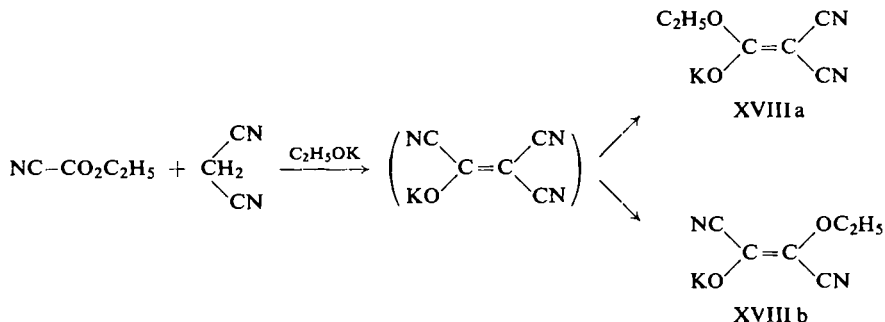
Als  $\alpha$ -Ketonitrile im weiteren Sinne sind auch Cyanameisensäure-äthylester und Cyanameisensäure-diäthylamid aufzufassen. Sie stehen in naher Beziehung zu den *p*-substituierten Benzoylcyaniden, von denen sie sich durch den die funktionellen Gruppen verknüpfenden Benzolkern unterscheiden. Daher war zu erwarten, daß sie in analoger Weise mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe besitzen, unter Blausäureabspaltung und Einführung der Carbäthoxy- bzw. Carbamidgruppe

<sup>7)</sup> Chem. Ber. 87, 330 [1954].

reagieren. Unter Verwendung von Malonitril erhält man in glatter Reaktion Dicyanessigsäure-äthylester (XVI) und Dicyanessigsäure-diäthylamid (XVII).



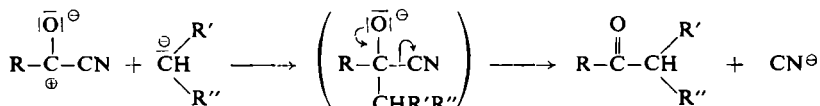
Wie R. SCHENCK und H. FINKEN<sup>5)</sup> fanden, entsteht bei der Umsetzung von Cyanameisensäure-äthylester mit Malonitril in Gegenwart von Kaliumäthylat eine Kaliumverbindung unbekannter Konstitution. Sie nahmen an, daß zunächst eine Esterkondensation erfolgt ist. In dem alkoholischen Medium soll dann eine der drei Cyangruppen des nicht isolierten Zwischenproduktes gegen eine Äthoxygruppe ausgetauscht worden sein.



Wir konnten nun nachweisen, daß aus dem von SCHENCK und FINKEN isolierten Kaliumsalz mit Mineralsäure der Dicyanessigsäure-äthylester (XVI) entsteht, was nur mit der Strukturformel XVIII a in Einklang zu bringen ist.

Unsere Vermutung, daß es sich bei der von SCHENCK und FINKEN aufgefundenen Reaktion ebenfalls um eine Acylierung handelt, wird dadurch gestützt, daß Cyanameisensäure-äthylester mit Malonitril auch in inerten Lösungsmitteln, wie z. B. Äther oder Benzol, unter Bildung von Dicyanessigsäure-äthylester reagiert. Damit wird die Annahme des Cyanaustausches hinfällig.

Die Umsetzungen von  $\alpha$ -Ketonitrilen mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe besitzen, kann man sich als nucleophile Substitutionsreaktionen vorstellen. Dabei lagert sich zunächst ein Carbeniat-Ion an die Carbonylgruppe des  $\alpha$ -Ketonitrils unter Bildung eines  $\alpha$ -Hydroxynitril-Ions an, das im basischen  $p_{\text{H}}$ -Bereich instabil ist und in Blausäure und Acylderivat zerfällt.



Diese Acylierungsreaktion wird durch basische Katalysatoren beeinflusst, die die Aufgabe haben, der zu acylierenden Verbindung ein Proton zu entziehen und die bei der Acylierung entstehenden sauren Enole zu binden.

Wir danken für die Unterstützung der Arbeit aus dem FONDS DER CHEMIE, sowie der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Bewilligung von Mitteln und Überlassung der Verbrennungsapparatur.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Ammoniumsalz des Benzoyl-malonitrils (I)*: 13.1 g *Benzoylcyanid* (0.1 Mol), 6.6 g *Malonitril* (0.1 Mol) und 6 g Eisessig wurden in 100 ccm Benzol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. In die heiße Lösung wurden anteilweise 7.7 g *Ammoniumacetat* (0.1 Mol) eingeführt. Beim Abkühlen kristallisierte *I* in gut ausgebildeten Prismen aus. Rohausb. 6.5 g (35 % d. Th.). Schmp. 219° (aus Acetonitril).

$C_{10}H_9N_3O$  (187.1) Ber. C 64.16 H 4.85 N 22.45 Gef. C 64.52 H 4.86 N 22.57

Aus dem Filtrat konnten 5 g *Benzamid* isoliert werden.

*Benzoyl-malonitril (II)*: 1.8 g *Ammoniumsalz I* wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit eiskalter, verd. Schwefelsäure angesäuert. Die Lösung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand auf Ton abgepreßt und aus Acetonitril/Benzol (1:3) umkristallisiert. Schmp. 129–130°. Ausb. 0.9 g (53 % d. Th.).

$C_{10}H_6N_2O$  (170.2) Ber. N 16.46 Gef. N 16.35

*Benzoyl-malonitril (II)* gibt mit Eisen(III)-chlorid in methanol. Lösung eine rote Farb-reaktion. Aus Natriumcarbonatlösung wird  $CO_2$  in Freiheit gesetzt. Mit Ammoniumacetat entsteht das Ammoniumsalz I.

Mit *Diazomethan* erhält man in äther. Lösung in quantitat. Ausb. [*Methoxy-phenyl-methylen*]-malonitril vom Schmp. 94° (aus Methanol).

$C_{11}H_8N_2O$  (184.2) Ber. N 15.21 Gef. N 15.22

*Acylierungen mit verschiedenen  $\alpha$ -Ketonitrilen in Gegenwart von Trialkylaminen*

Äquimolare Mengen der Reaktionspartner wurden in Äther gelöst und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen. Das ausgeschiedene Öl wurde von der äther. Phase abgetrennt, mit Eiswasser versetzt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Acylderivat wurde sofort in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit geglühtem  $Na_2SO_4$  und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand auf Ton abgepreßt und anschließend umkristallisiert.

Unter den als Katalysatoren verwendeten Trialkylaminen hat sich Trimethylamin am besten bewährt. Wegen der schlechten Dosierbarkeit des Trimethylamins benutzten wir häufig Triäthylamin, das ebenfalls gute Resultate lieferte. Voraussetzung für das Gelingen der Acylierung ist der völlige Ausschluß von Feuchtigkeit.

Wendet man bei der Acylierung einen Überschuß an Benzoylcyanid an, so empfiehlt es sich, diesen nach Ablauf der Reaktion durch Zusatz von Methanol zu zerstören, denn Benzoylcyanid ergibt bei der Behandlung mit Mineralsäuren Benzoesäure, die nur schwer von den ebenfalls sauren Acylierungsprodukten abzutrennen ist. Methanol überführt das überschüss. Benzoylcyanid sofort in den Benzoesäure-methylester, der bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes keinen störenden Einfluß ausübt.

*Benzoyl-malonitril (II)*: Aus 6.6 g *Malonitril* (0.1 Mol), 13.1 g *Benzoylcyanid* (0.1 Mol) und 10.1 g *Triäthylamin* in 150 ccm absol. Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 129–130° (aus wäbr. Methanol). Ausb. 15 g (88 % d. Th.).

[*p*-*Dimethylamino-benzoyl*]-malonitril (III): Aus 1.7 g *p*-*Dimethylamino-benzoylcyanid* (XV) (0.01 Mol), 0.7 g *Malonitril* (0.01 Mol) und 1 g *Triäthylamin* (0.01 Mol) in 70 ccm absol. Benzol. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 210–211° (aus Methanol) (Lit.<sup>8)</sup>: 210°). Ausb. 1.6 g (76 % d. Th.).

<sup>8)</sup> W. J. MIDDLETON, Amer. Pat. 2726249 vom 6. 12. 1955; C. A. 50, 10775 [1956].

*[p-Chlor-benzoyl]-malonitril (IV)*: Aus 1.65 g *p-Chlor-benzoylcyanid* (0.01 Mol), 0.7 g *Malonitril* (0.01 Mol) und 1 g *Triäthylamin* (0.01 Mol) in 25 ccm absol. Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 195° (aus wäßr. Methanol). Ausb. 1.5 g (75% d. Th.).

$C_{10}H_5ClN_2O$  (204.6) Ber. N 13.72 Gef. N 14.09

*[p-Nitro-benzoyl]-malonitril (V)*: Aus 3.5 g *p-Nitro-benzoylcyanid (XIV)* (0.02 Mol), 2.1 g *Malonitril* (0.03 Mol) und 3 g *Triäthylamin* (0.03 Mol) in 50 ccm absol. Benzol. Zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 125° (aus n-Butanol/Ligroin). Ausb. 3.7 g (86% d. Th.).

$C_{10}H_5N_3O_3$  (215.2) Ber. C 55.82 H 2.34 N 19.53 Gef. C 55.70 H 2.44 N 19.51

*α-Benzoyl-benzylcyanid (VI)*: Aus 3.9 g *Benzoylcyanid* (0.03 Mol), 4.1 g *Benzylcyanid* (0.035 Mol) und 3 g *Triäthylamin* (0.03 Mol) in 50 ccm absol. Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 91–92° und Misch-Schmp. 91°. Ausb. 3.5 g (53% d. Th.).

*α-Benzoyl-4-nitro-benzylcyanid (VII)*: Aus 3.9 g *Benzoylcyanid* (0.03 Mol), 4 g *4-Nitro-benzylcyanid* (0.03 Mol) und 3 g *Triäthylamin* (0.03 Mol) in 100 ccm absol. Äther. Orangefarbene Kristalle vom Schmp. 163.5° (aus Methanol). Ausb. 5.3 g (81% d. Th.).

$C_{15}H_{10}N_6O_3$  (266.2) Ber. C 67.66 H 3.79 N 10.52 Gef. C 67.72 H 4.01 N 10.60

*α-[4-Nitro-benzoyl]-4-nitro-benzylcyanid (VIII)*: Aus 1.7 g *4-Nitro-benzoylcyanid (XIV)* (0.01 Mol), 1.6 g *4-Nitro-benzylcyanid* (0.01 Mol) und 6 ccm 10-proz. äther. *Trimethylamin-Lösung* in 100 ccm absol. Äther. Ziegelrote Kristalle vom Schmp. 242<sup>9)</sup> (aus Äthanol). Ausb. 3 g (97% d. Th.).

$C_{15}H_9N_3O_5$  (311.3) Ber. C 57.88 H 2.91 N 13.50 Gef. C 57.63 H 3.13 N 13.58

*α-Benzoyl-4-chlor-benzylcyanid (IX)*: Aus 3.9 g *Benzoylcyanid* (0.03 Mol), 4.5 g *4-Chlor-benzylcyanid* (0.03 Mol) und 3 g *Triäthylamin* (0.03 Mol) in 50 ccm absol. Benzol. Farblose Kristalle vom Schmp. 92° (Lit.<sup>10)</sup>: 92°). Ausb. 6 g (78% d. Th.).

*Benzoyl-cyanessigsäure-methylester (X)*: Aus 7.5 g *Benzoylcyanid* (0.058 Mol), 5 g *Cyanessigsäure-methylester* (0.05 Mol) und 5 g *Triäthylamin* (0.05 Mol) in 50 ccm absol. Äther. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. 74°. Ausb. 8 g (80% d. Th.).

*Benzoyl-cyanessigsäure-äthylester (XI)*: Aus 13 g *Benzoylcyanid* (0.1 Mol), 11.3 g *Cyanessigsäure-äthylester* (0.1 Mol) und 10 g *Triäthylamin* (0.1 Mol) in 100 ccm absol. Äther. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. 41°. Ausb. 18 g (83% d. Th.).

*[4-Nitro-benzoyl]-cyanessigsäure-äthylester (XII)*: Aus 6.5 g *4-Nitro-benzoylcyanid (XIV)* (0.04 Mol), 4.6 g *Cyanessigsäure-äthylester* (0.04 Mol) und 4 g *Triäthylamin* (0.04 Mol) in 100 ccm absol. Äther. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. 159°. Ausb. 7.9 g (78% d. Th.).

*Dibenzoyl-essigsäure-äthylester (XIII)*: Aus 7.5 g *Benzoylcyanid* (0.058 Mol), 10 g *Benzoyl-essigsäure-äthylester* (0.05 Mol) und 12 g *Dimethylanilin* (0.124 Mol) in 100 ccm absol. Äther. Farblose Kristalle vom Schmp. 110–112° (aus Methanol). Misch-Schmp. 110°. Ausb. 10 g (68% d. Th.).

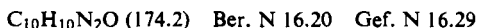
*4-Nitro-benzoylcyanid (XIV)*: 18.5 g *4-Nitro-benzoylchlorid* (0.1 Mol) wurden mit 13.5 g *Kupfer(I)-cyanid* (0.15 Mol) gut vermengt und unter Zusatz von 5 Tropfen Phosphortribromid 3 Stdn. im Ölbad auf 200–220° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 80° wurden 250 ccm absol. Benzol hinzugefügt, die Masse wurde gut durchgerührt und dann vom Kupfer(I)-chlorid

<sup>9)</sup> G. HELLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 291 [1913], gibt für die auf anderem Wege hergestellte Verbindung den Schmp. 266° an.

<sup>10)</sup> R. v. WALTHER, J. prakt. Chem. [2] 67, 379 [1903].

abfiltriert. Das Benzol wurde abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>15</sub> 170°, Schmp. 116° (aus Ligroin). Misch-Schmp. 116°. Ausb. 11.8 g (67% d. Th.).

*4-Dimethylamino-benzoylcyanid (XV)*: 9 g *4-Dimethylamino-benzaldehyd-cyanhydrin* (0.05 Mol) wurden in 50 ccm Eisessig gelöst und innerhalb von 1 Stde. mit einer Lösung von 5.7 g *Chromsäureanhydrid* und 10 Tropfen Acetanhydrid in 150 ccm Eisessig versetzt. Anschließend wurde das Gemisch i. Vak. auf ca. 50 ccm eingeengt und in 250 ccm Wasser gegossen. Das ausgefallene Ketonitril wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton abgepreßt. Gelbe Kristalle vom Schmp. 170° (aus Ligroin). Ausb. 4.2 g (48% d. Th.).



*Dicyan-essigsäure-äthylester (XVI)*

a) In Äther: 7 g Malonitril (0.1 Mol) und 10 g Cyanameisensäure-äthylester (0.1 Mol) wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst und bei 0° tropfenweise mit 10 g Triäthylamin (0.1 Mol) in 50 ccm Äther versetzt. Die Mischung blieb, gegen Luftfeuchtigkeit gut verschlossen, 48 Stdn. im Kühlschrank stehen. Das ausgeschiedene Öl wurde abgetrennt und in der oben angegebenen Weise weiter verarbeitet. Farblose Kristalle vom Schmp. 39–40° (aus Chloroform). Misch-Schmp. 39°. Ausb. 11.7 g (84% d. Th.).

b) Aus dem Kaliumsalz XVIIIa: 1.8 g Kaliumsalz<sup>5)</sup> (0.01 Mol) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit eiskalter, verd. Schwefelsäure angesäuert. Aus den äther. Auszügen wurde ein Öl erhalten, das beim Anreiben erstarrte. Aus Chloroform farblose Kristalle vom Schmp. und Misch-Schmp. 39°. Ausb. 0.9 g (64% d. Th.).

*Dicyanessigsäure-diäthylamid (XVII)*: 2.6 g Malonitril (0.04 Mol) und 5 g Cyanameisensäure-diäthylamid (0.04 Mol) wurden in 30 ccm absol. Äther gelöst und mit 4 g Triäthylamin (0.04 Mol) versetzt. Die Mischung wurde 24 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Danach hatten sich 2 Phasen gebildet. Die äther. Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 167°.

Das Öl wurde mit eiskalter, verd. Schwefelsäure behandelt und ausgeäthert. Nach dem Eindampfen wurden ebenfalls Kristalle vom Schmp. 167° erhalten. Gesamtausb. 3.5 g (54% d. Th.).

