

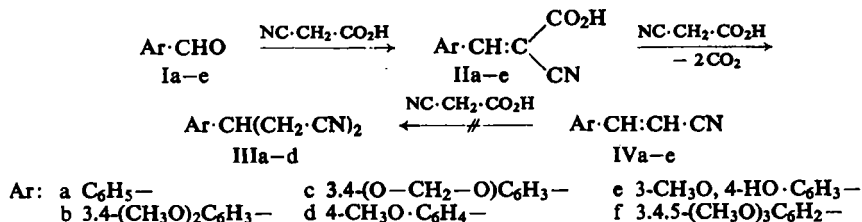
GÜNTER PAULUS SCHIEMENZ¹⁾ und HERMANN ENGELHARDSynthesen mit Cyanessigsäure, II²⁾Michael-Addition von Cyanessigsäure an α -Cyan-zimtsäuren

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem
Laboratorium für Organische Chemie der Universität von Wisconsin

(Eingegangen am 29. Juni 1961)

Michael-Addition von Cyanessigsäure an α -Cyan-zimtsäuren führt in guten Ausbeuten zu β -Aryl-glutarsäuredinitrilen.

β -Aryl-glutarsäuren sind präparativ vielseitig verwendbar. Sie dienen zur Darstellung von 3-Phenyl-pentan-diol-(1.5)³⁾ und γ -Phenyl-pimelinsäure^{3,4)} sowie zum Aufbau der Ringsysteme des 4-Aryl-cyclopentan-dions-(1.2)⁵⁾, Indanons-(1)⁴⁾, 1-Oxotetrahydronaphthalins³⁾, 1.6-Dioxo-hexahydro-phenalins³⁾ und Hydrocarbostyrils⁶⁾, meist mit Seitenketten, die zu weiteren Umsetzungen befähigte funktionelle Gruppen tragen. Über die cyclischen Anhydride wurden präparativ interessante monofunktionelle Derivate dargestellt²⁾. Die in den verschiedenen Nitril- und Amid-Reaktionen liegenden synthetischen Möglichkeiten wurden noch nicht ausgenutzt, da die bifunktionellen Stickstoff-Derivate der β -Aryl-glutarsäuren bisher nicht bequem zugänglich waren⁷⁻⁹⁾. Ferner schließt die Mehrzahl der bisherigen Synthesen von β -Aryl-glutarsäuren^{3,10)} längeres Erhitzen mit konz. Halogenwasserstoffsäuren ein (z. B. 30stdg. Kochen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure³⁾) und dürfte somit zur Darstellung von β -[Alkoxy-phenyl]-glutarsäuren wenig geeignet sein¹¹⁾.



¹⁾ Anschrift: Department of Chemistry, The University of Wisconsin, Madison/Wis/USA.

²⁾ Als I. Mitteil. bezeichnen wir nachträglich: G. P. SCHIEMENZ und H. ENGELHARD, Chem. Ber. 93, 1751 [1960]; vgl. auch G. P. SCHIEMENZ, Angew. Chem. 72, 578 [1960].

³⁾ R. H. MANSKE, J. Amer. chem. Soc. 53, 1104 [1931].

⁴⁾ D. H. HEY und D. H. KOHN, J. chem. Soc. [London] 1949, 3177.

⁵⁾ W. DIECKMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1930 [1899].

⁶⁾ G. SCHROETER und H. MEERWEIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2073 [1902].

⁷⁾ R. H. CURTIS, J. N. E. DAY und L. G. KIMMINS, J. chem. Soc. [London] 123, 3131 [1923].

⁸⁾ J. GHOSEZ, Bull. Soc. chim. Belgique 41, 477 [1932].

⁹⁾ Vgl. auch I. c.³⁾. Einen Einzelfall glatter Bildung eines Glutarsäuredinitrils mit einem heterocyclischen Substituenten in β -Stellung beschrieb A. P. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. 70, 452 [1948].

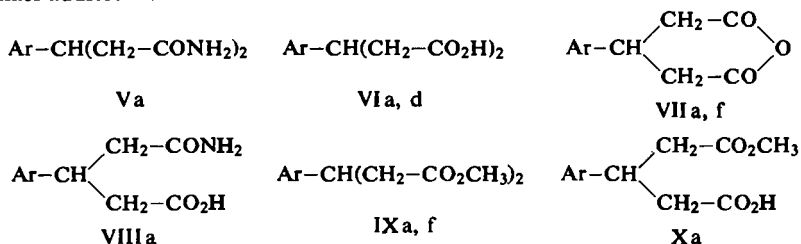
¹⁰⁾ Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., Hauptwerk Bd. IX, S. 878.

¹¹⁾ Einige β -[Alkoxy-phenyl]-glutarsäuren wurden durch Kondensation von Aldehyden mit Acetessigestern⁴⁾ sowie durch Michael-Addition von Malonester an Alkoxyzimtsäureester¹⁴⁾ mit anschließender alkal. Verseifung und Decarboxylierung dargestellt. Saure Verseifung bewirkte Entmethylierung von Methoxygruppen¹⁴⁾.

Wir fanden, daß die Michael-Addition von Cyanessigsäure an α -Cyan-zimtsäuren in siedendem Pyridin mit Piperidinzusatz²⁾ einen einfachen und ergiebigen Weg zu den β -Aryl-glutarsäuredinitrilen (auch mit Alkoxy-Substituenten im Kern) eröffnet.

Die Bildung der α -Cyansäuren II sowie deren Umsetzung zu den Glutarsäuredinitrilen III ließ sich auch bequem als Eintopfreaktion durch Erhitzen der Aldehyde mit zwei Moll. Cyanessigsäure in Pyridin/Piperidin durchführen.

Die Addition fand nicht statt, wenn die Acceptor-Doppelbindung durch ein *p*-Hydroxyl im Kern deaktiviert war oder wenn die Carboxylgruppe fehlte: Aus dem Aldehyd Ie entstand selbst in Gegenwart von 3.5 Moll. Cyanessigsäure lediglich IVe, und auch die Zimtsäurenitrile IVa, b addierten keine Cyanessigsäure. Der Befund ist bezüglich IVa bemerkenswert, da dieses glatt Malonsäure-diäthylester nach Michael addiert¹²⁾.



Aus den Glutarsäuredinitrilen IIIa, d stellten wir die freien Säuren VIa, d sowie aus IIIa auch das Diamid Va und das Anhydrid VIIa her. Letzteres lieferte als HCl-haltiges Rohprodukt mit Ammoniak das Monoamid VIIIa, mit Methanol jedoch (wie VIIf²⁾) den Dimethylester (IXa), während reines VIIa zum Monomethylester Xa führte. Daß dieser mit Spuren HCl in Methanol glatt IXa gab, bestätigt unsere frühere Annahme über die Entstehung des Dimethylesters IXf aus VIIf²⁾.

Fa. Dragoco, Holzminden, danken wir für die freundliche Überlassung einiger Aldehyde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden wie früher²⁾ bestimmt und sind nicht korrigiert.

1. *Umsetzung der Aldehyde mit 2 Moll. Cyanessigsäure:* Die Komponenten wurden mit Pyridin + Piperidin in den in der Tabelle angegebenen Mengen zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Hauptmenge der Basen i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand in Benzol gelöst. Die Benzol-Lösungen wurden mit Hydrogensulfit, Wasser, Natriumcarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen. Im Falle b kristallisierte ein Teil des Produkts bereits beim Stehenlassen der Lösung aus; die Hauptmenge, in den anderen Fällen die Gesamtmenge, hinterblieb nach Destillation des Benzols i. Vak. als Öl. IIIa wurde durch Destillation, IIIb, c durch Umkristallisation gereinigt, III d als Rohprodukt zu VI d verseift.

2. *Umsetzung von α -Cyan-zimtsäure mit Cyanessigsäure:* 12.57 g (72 mMol) α -Cyan-zimtsäure¹³⁾ (IIa), 16.57 g (195 mMol) Cyanessigsäure, 50 ccm Pyridin und 2.0 ccm Piperidin (28 Mol-%) wurden 8 Stdn. gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung, bei der keine α -Cyan-zimtsäure zurückgewonnen wurde, hinterblieb ein Öl, aus dem bei 135–140° Badtemp./24 Torr 1.23 g (entspr. 9% der eingesetzten IIa) Zimtsäurenitril (IVa) herausdestillierten.

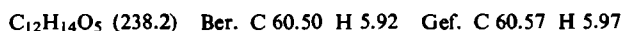
12) C. F. KOELSCH, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2459 [1943].

13) A. LAPWORTH und W. BAKER, Org. Syntheses I, 175 [1932].

Bei Sdp.₁ 158° destillierten sodann 6.60 g (54% d. Th.) IIIa über. IVa wurde durch Verseifung (mit 2.10 g Kaliumhydroxyd in 6 ccm Wasser, 7 Stdn. Rückfluß) zu Zimtsäure (Schmp. und Misch-Schmp. 132–134°), IIIa durch Verseifung (mit 6.05 g Kaliumhydroxyd in 18 ccm Wasser, 7 Stdn. Rückfluß) zu VIa, Schmp. 139–141° (Lit.⁸⁾: 141–142°), Misch-Schmp. mit Zimtsäure ab 100°, charakterisiert. — Zur entspr. Umsetzung einer Alkoxy- α -cyan-zimtsäure vgl. I. c.²⁾.

3. *Behandlung von Zimtsäurenitril mit Cyanessigsäure*: 6.93 g (54 mMol) Zimtsäurenitril (IVa), 25.43 g (300 mMol) Cyanessigsäure, 50 ccm Pyridin und 1.0 ccm Piperidin (18.7 Mol-%) wurden anfangs bei 190°, dann 5.5 Stdn. bei 140° Badtemp. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung ging bei Sdp.₁₈ 130–138° eine einheitliche Fraktion (keine Schlieren) von Zimtsäurenitril über; Ausb. 5.56 g (80% der eingesetzten Menge). Der Dest.-Rückstand gab nach der üblichen Verseifung mit Kaliumhydroxyd 1.03 g (entspr. 0.90 g IVa) einer bräunlichen Säure; aus Wasser farbl. Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit authent. Zimtsäure) 131–131.5°. Insgesamt als Zimtsäurederivat wiedergewonnene Substanz (berechnet als Nitril) 6.46 g (93% der eingesetzten Menge). IIIa bzw. VIa wurde nicht isoliert. — Bei einem entspr. Versuch mit IVb wurde dieses zu 47% zurückgewonnen und kein IIIb beobachtet.

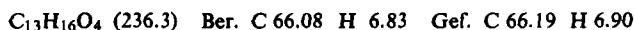
4. *β -[4-Methoxy-phenyl]-glutarsäure (VI_d)*: Die Gesamtmenge des nach 1. hergestellten rohen flüssigen *Nitrils III_d* wurde mit 1.94 g Kaliumhydroxyd in 6 ccm Wasser 5.5 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Die alkalische Lösung wurde durch Ausschütteln mit Benzol von braunem Harz befreit und angesäuert; es fielen 1.35 g (78% d. Th., bezogen auf eingesetzten 4-Methoxybenzaldehyd) leicht bräunlicher Kristalle (*VI_d*), aus Wasser lange, farbl. Nadeln, Schmp. 165–166° (Lit.¹⁴): 165°).



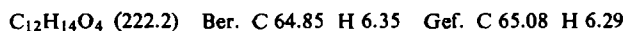
5. *β -Phenyl-glutarsäure (VI_a) und β -Phenyl-glutarsäurediamid (Va)*: 5.17 g (30.4 mMol) dest. IIIa wurden mit 5.72 g Kaliumhydroxyd und 15 ccm Wasser 6 Stdn. auf 145–160° erhitzt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt, dann mit konz. wäbr. Salzsäure angesäuert. In kurzer Zeit begann die Abscheidung farbloser Nadeln, Ausb. 5.99 g (95% d. Th.), Schmp. 139–141° (aus Wasser) (Lit.⁸⁾: 141–142°). — Mit kalter konz. Schwefelsäure gab IIIa analog der Vorschrift für Vf²⁾ das farblose *Diamid Va*, Schmp. 183–185° (aus Nitrobenzol).



6. *β -Phenyl-glutarsäure-anhydrid (VII_a) und β -Phenyl-glutarsäure-dimethylester (IX_a)*: 9.81 g (47.1 mMol) VIa wurden mit 30 ccm Acetylchlorid 5 Stdn. gekocht. Nach Entfernen des Acetylchlorids i. Vak. hinterblieb ein bei 100° flüss. Rückstand, der beim Erkalten erstarrte (*VII_a*). Dieser wurde 8 Stdn. mit 50 ccm Methanol unter Rückfluß erwärmt. Nach Destillation des Methanols i. Vak. blieben 10.86 g (98% d. Th.) farbloser Kristalle (*IX_a*); Schmp. 85–87°, subl. ab 110° (aus Ligroin) (Lit.¹⁵): 86–87°).



7. *β -Phenyl-glutarsäure-monomethylester¹⁶⁾ (X_a)*: Rohes *Anhydrid VII_a* wurde dreimal aus Ligroin umkristallisiert; danach war der wäbrige Extrakt einer Probe gegen AgNO₃ chloridfrei. 1.30 g (6.8 mMol) reines VIIa wurden in *Methanol* 2 Stdn. gekocht. Nach Eindampfen verblieben 1.49 g (98% d. Th.) X_a, Schmp. 95–96° (aus Methanol).



¹⁴⁾ J. G. JACKSON und J. KENNER, J. chem. Soc. [London] 1928, 1657.

¹⁵⁾ D. VORLÄNDER und P. HERRMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1826 [1898]; D. VORLÄNDER, Liebigs Ann. Chem. 320, 66 [1902].

¹⁶⁾ Bearbeitet von Fr. B. WERTH.

8. β -Phenyl-glutarsäure-dimethylester (IXa) aus Monomethylester Xa¹⁶⁾: Über die Lösung von 0.50 g (2.3 mMol) Xa in 20 ccm Methanol wurde während 1/2 Min. ein nur schwacher HCl-Strom geleitet. Dann wurde zum Sieden erhitzt und das Methanol abdestilliert. Es hinterblieb IXa, Schmp. und Misch-Schmp. 86–87° (aus Ligroin).

9. β -Phenyl-glutarsäuremonoamid (VIIa): 1.90 g (10.0 mMol) VIIa, hergestellt, wie unter 6. beschrieben, Schmp. 104–106° (Lit.⁸⁾: 105–106°), lösten sich während 15 Stdn. in 20 ccm konz. wäbr. Ammoniak fast vollständig. Nach Filtration und Ansäuern mit konz. wäbr. Salzsäure fiel ein farbloser Niederschlag (1.51 g). Durch Eindampfen des Filtrats auf dem Wasserbad, Extraktion des krist. Rückstandes mit Äthylacetat aus der Hülse und Abdestillieren des Extraktionsmittels wurden weitere 0.45 g isoliert; Gesamtausb. 1.96 g (95% d. Th.), Schmp. 165–166° (aus Nitrobenzol).



Übersicht über die Umsetzung der Aldehyde mit 2 Moll. Cyanessigsäure

Aldehyd	Art	Ia	Ib	Ic	Id	Ie
	Menge (g)	16.80	11.05	7.50	1.00	7.61
	Menge (mMol)	158	66.7	50	7.3	50
Pyridin	Menge (ccm)	80	50	30	10	30
Piperidin	Menge (ccm)	1.5	1.0	1.0	0.2	1.0
	Mol.-%	9.6	15.2	20.2	27.6	20.2
Cyanessigsäure	Menge (g)	37.35	15.87	10.46	3.07	9.39
	Menge (mMol)	438	187	123	36	108
Erhitzungsdauer (Stdn.)		4.5	8	5.5	8	4a)
Hauptprodukt	Art	IIIa	IIIb	IIIc	III d c)	IV e b)
	Ausbeute (g)	12.89	12.65	9.05		7.22
	Ausbeute (% d. Th.)	48	83	84		83
	umkrist. aus Schmp. (°)	(fl.) fl.	Bzl./P.-Ä. 101–102	Bzl./P.-Ä. 69–71		Ligroin 108–109 (Lit. ^{17,18} : 112)
	Summenformel	—	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂		C ₁₀ H ₉ NO ₂
	Mol.-Gew.	—	230.3	214.2		175.2
	N % ber.	—	12.17	13.08		8.00
	N % gef.	—	12.18	13.12		7.91
Nebenprodukt	Art	IVa	IVb	IIc d)	d)	—
	Menge (g)	4.82	Spuren	0.68	—	—

a) Zeitweise bis 170°. b) Ebenso bei einem Ansatz mit 3.5 Mol Cyanessigsäure pro Mol Ie. c) Flüssig, als Rohprodukt zu VI d verseift (vgl. 4.). d) Nicht auf Spuren IV aufgearbeitet.

¹⁷⁾ J. A. McRAE und W. H. VINING, *Canad. J. Res.* **6**, 409 [1932]; *C.* **1932** II, 856.

¹⁸⁾ K. FREUDENBERG und R. DILLENBURG, *Chem. Ber.* **84**, 67 [1951].