

Hellmut Bredereck, Gerhard Simchen und Willi Kantlehner<sup>1)</sup>

Orthoamide, XVI<sup>2)</sup>

## Synthese von *O.N.*- und *N.N.*-Acetalen der $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile sowie von Iminoestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 30. November 1970)

*O.N.*-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile (**1**) entstehen aus Dimethylformamid-dialkylacetalen und Acylcyaniden sowie aus Dialkylformamid-Dimethylsulfat-Addukten und Natriumcyanid in Wasser. Die entsprechenden *N.N.*-Acetale (**2**) entstehen aus **1** mit Dimethylamin bzw. aus Aminalester mit Acylcyaniden oder aus Tetramethylformamidinium-methylsulfat mit Natriumcyanid in Wasser. *N.*-Monoalkylsubstituierte Säureamid-Dimethylsulfat-Addukte (**3**) bilden mit Natriumcyanid in Wasser *N.*-Alkyl-iminoester (**5**).

Orthoamides, XVI<sup>2)</sup>

### Syntheses of *O.N.*- and *N.N.*-Acetals of $\alpha$ -Keto Carbonitriles and Iminoesters

*O.N.*-acetals of  $\alpha$ -keto carbonitriles (**1**) are formed by the reaction of dimethylformamide dialkylacetals with acyl cyanides as well as by the reaction of adducts of dialkylformamide and dimethyl sulfate with sodium cyanide in water. The corresponding *N.N.*-acetals (**2**) are produced by reaction of **1** with dimethylamine, by reaction of aminalester with acyl cyanide, or by treatment of tetramethylformamidinium methyl sulfate with sodium cyanide in water. *N.*-Alkylcarboxamide dimethyl sulfate adducts (**3**) react with sodium cyanide in water to give the methyl ester of the corresponding *N.*-alkylcarboximidic acid (**5**).

In einer Kurzmitteilung<sup>3)</sup> haben wir über die Umsetzung von Amidacetalen, Bis-dimethylamino-tert.-butyloxy-methan (Aminal-tert.-butylester) bzw. 1.1-Bis-dimethylamino-äthylen (Keten-*N.N.*-acetal) mit flüssiger Blausäure zu *O.N.*- (**1**) und *N.N.*-Acetalen (**2**) der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile berichtet.

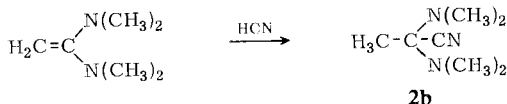
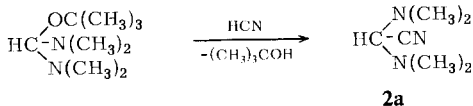
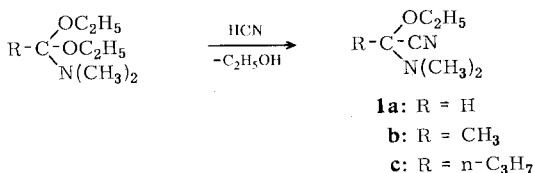
Nach derselben Methode haben wir auch 2-Dimethylamino-2-äthoxy-capronitril (**1d**, R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) und  $\alpha$ -Dimethylamino- $\alpha$ -äthoxy-benzylcyanid (**1e**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) dargestellt; **2a** erhielten wir außerdem bei der Umsetzung von Tris-dimethylamino-methan mit flüssiger Blausäure<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> W. Kantlehner, Dissertation, Univ. Stuttgart 1968.

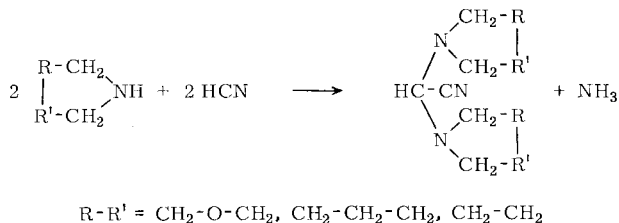
<sup>2)</sup> XV. Mitteil.: H. Bredereck, G. Simchen und G. Kapaun, Chem. Ber. **104**, 792 (1971).

<sup>3)</sup> H. Bredereck, G. Simchen und P. Horn, Angew. Chem. **77**, 508 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 523 (1965).

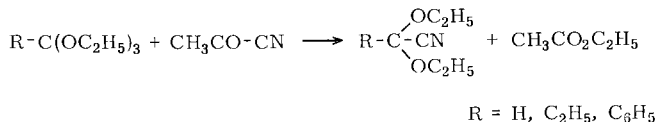
<sup>4)</sup> H. Bredereck, G. Simchen und P. Horn, Chem. Ber. **103**, 210 (1970).



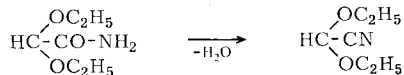
*Erickson*<sup>5)</sup> hat als ersten Vertreter der *N,N*-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile das Dimorpholino-acetonitril durch Umsetzung von Morpholin mit Blausäure erhalten, *Seefelder*<sup>6)</sup> die Dipiperidino- und Dipyrrolidino-acetonitrile durch die analoge Reaktion mit Piperidin bzw. Pyrrolidin.



*O,O*-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile haben *Böhme* und *Neidlein*<sup>7)</sup> durch thermische Spaltung von Orthoestern mit Acylcyaniden dargestellt.



Diäthoxy-acetonitril erhielten *Scheibler* und Mitarbb.<sup>8)</sup> aus Diäthoxy-acetamid durch Wasserabspaltung in Gegenwart von Chinolin und Phosphorpentoxid.



5) *J. G. Erickson*, *J. org. Chemistry* **20**, 1569 (1955).

6) *M. Seefelder*, *Chem. Ber.* **99**, 2678 (1966).

7) *H. Böhme* und *R. Neidlein*, *Chem. Ber.* **95**, 1859 (1962).

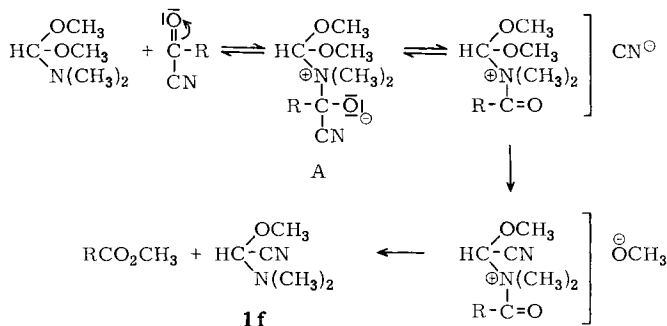
8) *H. Scheibler*, *W. Beiser*, *H. Cobler* und *A. Schmidt*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **67**, 1507 (1934).

In Fortsetzung unserer Arbeiten<sup>3)</sup> setzten wir zunächst Amidacetale und Aminalester mit Acylcyaniden um, um so das Arbeiten mit flüssiger Blausäure zu umgehen.

Dimethylformamid-dimethylacetal reagiert bereits bei Raumtemperatur beim Zutropfen von Acetylcyanid so heftig, daß gekühlt bzw. in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt werden muß. Das Dimethylamino-methoxy-acetonitril (**1f**) wurde hierbei zu 81% isoliert. Dasselbe Reaktionsprodukt erhielten wir in 78proz. Ausb. mit dem leichter zugänglichen Benzoylcyanid.

Im Gegensatz hierzu erfordert die Reaktion von Orthoestern mit Acetylcyanid 20–50stdg. Erhitzen auf 80–90° und führt nur zu Ausbeuten von 45–52%<sup>7)</sup>.

Den Reaktionsablauf formulieren wir über ein Addukt A, aus dem die CN-Gruppe eliminiert wird, die dann als starkes Nucleophil eine Methoxy-Gruppe substituiert. Nach der irreversiblen Addition des Methylat-Ions an die Carbonylgruppe entsteht unter Spaltung das Reaktionsprodukt **1f** sowie der Carbonsäureester.



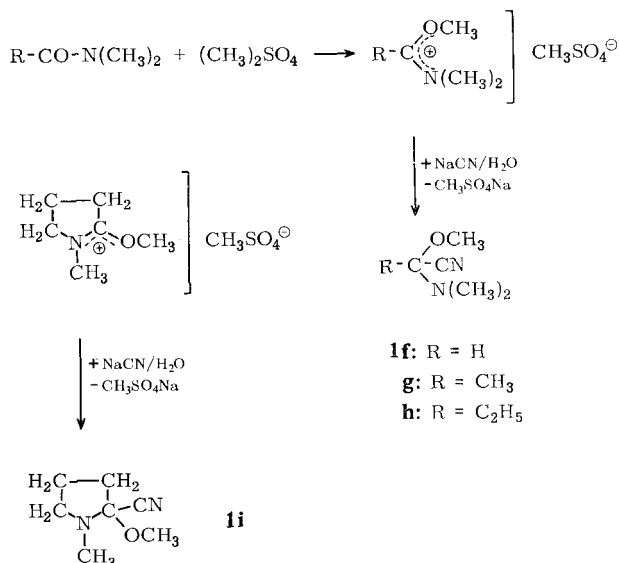
Um die Synthese von *O,N*-Acetalen der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile zu vereinfachen, versuchten wir, die *N,N*-Dimethyl-carbonsäureamid-Dimethylsulfat-Addukte — die Vorstufe der Amidacetale — mit Natriumcyanid umzusetzen.

Das Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Addukt ließ sich mit Natriumcyanid weder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen bis zu 60° (bei höheren Temperaturen erfolgt Zerfall des Adduktes in seine Ausgangsprodukte und eventuell Weiterreaktion des Dimethylsulfats mit dem Natriumcyanid) noch mit in Äther suspendiertem Natriumcyanid (vermutlich wegen der zu geringen Löslichkeit des Natriumcyanids) umsetzen.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß das Dimethylamino-methoxy-acetonitril (**1f**) eine für seine Struktur ungewöhnliche Stabilität gegenüber Wasser aufweist — es ist mit Wasser nicht mischbar und hydrolysiert bei Raumtemperatur erst nach 12stdg. Stehenlassen — versuchten wir trotz der Hydrolyseempfindlichkeit des Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Adduktes eine Umsetzung mit wäßriger Natriumcyanid-lösung. Hierzu überschichteten wir die wäßrige Natriumcyanidlösung mit Cyclohexan und ließen das Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Addukt unter kräftigem Rühren und Kühlen auf +5° zutropfen. Das hierbei gebildete **1f** löste sich sofort in der Cyclohexanschicht und konnte daraus zu 68% isoliert werden.

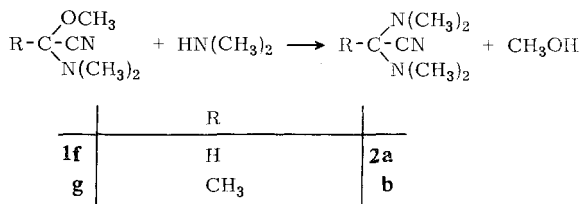
In Cyclohexan ist das ebenfalls bei der Reaktion entstehende Dimethylformamid nur wenig löslich, sodaß das Reaktionsprodukt nur geringe Verunreinigungen an Dimethylformamid enthält. Diese lassen sich zwar von **1f** nicht abtrennen, machen sich jedoch in der Elementaranalyse nicht bemerkbar und sind lediglich spektroskopisch nachweisbar.

Diese einfache Synthese für *O,N*-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile läßt sich allgemein anwenden, wie die Umsetzungen einiger *N,N*-Dimethyl-carbonsäureamid-Dimethylsulfat-Addukte mit Natriumcyanid zeigen. Mit dem *N*-Methyl-pyrrolidon-(2)-Dimethylsulfat-Addukt erhielten wir analog das 2-Methoxy-1-methyl-2-cyan-pyrrolidin (**1i**) (s. Tab. 1).

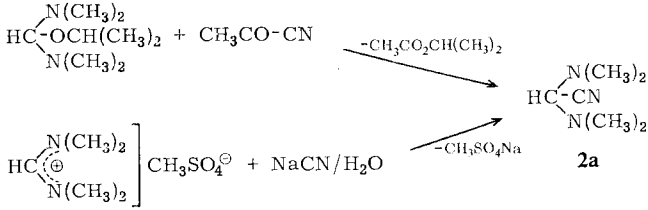


Bei einem größeren Ansatz (ca. 10 Mol) stellten wir fest, daß ein Teil des Reaktionsproduktes **1f** unter Dimethylamin-Abspaltung hydrolysiert wird; das Dimethylamin reagiert sofort mit **1f** weiter zum Bis-dimethylamino-acetonitril (**2a**). Das *O,N*-Acetal kann daher — auch bei kleineren Ansätzen — bis zu 10% *N,N*-Acetal enthalten.

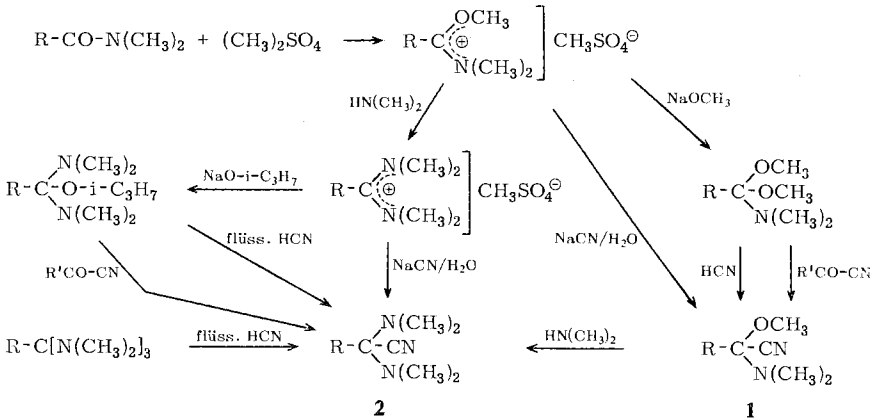
Diese Nebenreaktion ließ sich für die Synthese der *N,N*-Acetale nutzbar machen. Bei der Umsetzung von **1f** und **1g** mit Dimethylamin erhielten wir die *N,N*-Acetale **2a**, **b** in 86 bzw. 91 proz. Ausbeute.



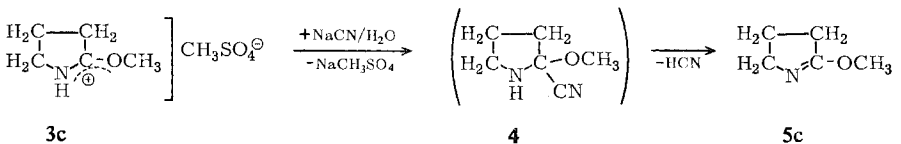
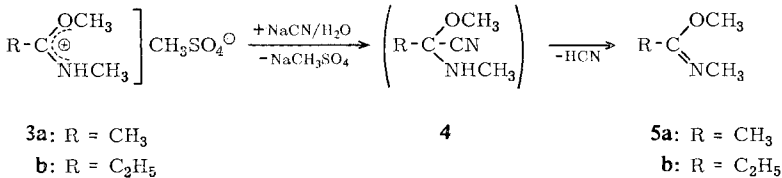
Setzt man anstelle der Amidacetale die Aminalester mit Acylcyaniden um, so erhält man direkt die *N,N*-Acetale **2**, wie wir am Beispiel der Umsetzung von Bis-dimethylamino-isopropoxy-methan mit Acetylcyanid zu **2a** zeigen konnten (Ausb. 76%). Ebenso führt die Umsetzung von Tetramethylformamidinium-methylsulfat — die Vorstufe der Aminalester — mit wäßriger Natriumcyanidlösung zu **2a**.



Die geschilderten Synthesen erlauben in einfacher Weise die Darstellung der *O,N*- (**1**) bzw. *N,N*-Acetale (**2**) von  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrilen mit guten Ausbeuten (s. nachstehendes Gesamtschema).

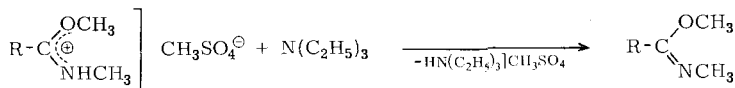


Bei der Umsetzung der Dimethylsulfat-Addukte *N*-monoalkylsubstituierter Säureamide<sup>9)</sup> **3a – c** mit wäßriger Natriumcyanidlösung in Cyclohexan oder *n*-Pentan isolierten wir als Reaktionsprodukte die Iminoester **5**. Die primär entstehenden 1-Alkylamino-1-alkoxy-alkannitrile **4** spalten als Ortho-Derivate von Säureamiden mit einer NH-Gruppe leicht HCN ab.

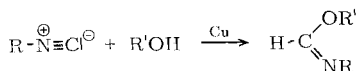


<sup>9)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und E. Henseleit, Chem. Ber. **98**, 2754 (1965).

Freie Iminoester (5, R = H, CH<sub>3</sub>) haben wir bereits früher aus *N*-monoalkylsubstituierten Säureamid-Dimethylsulfat-Addukten und Triäthylamin synthetisiert<sup>9)</sup>.



*Saegusa* und Mitarbb.<sup>10)</sup> hatten diese Verbindungen durch Addition von Alkoholen an Isocyanide in Gegenwart von Kupfer oder Kupferoxid erhalten.



## Beschreibung der Versuche

### *O,N*-Acetale der $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile (I)

a) Aus *Dimethylformamid-dimethylacetal* und *Acetylcyanid*: Zu der Lösung von 0.5 Mol *Acetylcyanid* in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran (bzw. 0.5 Mol *Benzoylcyanid* in 100 ccm absol. Äther) läßt man unter Eiskühlung und Rühren die Lösung von 0.5 Mol *Dimethylformamid-dimethylacetal* in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran (bzw. in 100 ccm absol. Äther) zutropfen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird i. Vak. fraktioniert. Man erhält neben **I** auch den entstandenen Ester. Es wird nochmals über eine Kolonne destilliert (s. Tab. I).

Tab. I. Dargestellte *O,N*-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile (I)

Ausgangs- verbindungen	Reaktionsprodukt	% Ausb.	Sdp./Torr	$n_D^{20}$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
						C	H	N
<i>Nach a)</i>								
Dimethylformamid- dimethylacetal <sup>11)</sup> + Acetylcyanid (in Tetrahydrofuran)	Dimethylamino- methoxy- acetonitril (Ia)	81	61 – 63°/23	1.4142	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (114.1)	Ber. 52.61 Gef. 52.57	8.83 9.11	24.54 24.68
Dimethylformamid- dimethylacetal <sup>11)</sup> + Benzoylcyanid (in Äther)	Dimethylamino- methoxy- acetonitril (Ia)	78	61°/20	1.4118				
<i>Nach b)</i>								
Dimethylformamid- Dimethylsulfat- Addukt <sup>12)</sup> + Natriumcyanid	Dimethylamino- methoxy- acetonitril (Ia)	68	63 – 65°/25	1.4110				
<i>N,N</i> -Dimethyl-acet- amid-Dimethylsulfat- Addukt <sup>12)</sup> + Natriumcyanid	2-Dimethylamino- 2-methoxy- propionitril (Ic)	70	48 – 51°/15	1.4193	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (128.2)	Ber. 56.22 Gef. 55.48	9.44 9.50	21.86 21.97
<i>N,N</i> -Dimethyl- propionamid- Dimethylsulfat- Addukt <sup>12)</sup> + Natriumcyanid	2-Dimethylamino- 2-methoxy- butyronitril (Ib)	73	58 – 60°/12	1.4352	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (142.2)	Ber. 59.12 Gef. 59.34	9.92 10.02	19.70 20.00
<i>N</i> -Methyl- pyrrolidon-(2)- Dimethylsulfat- Addukt <sup>13)</sup> + Natriumcyanid	2-Methoxy- 1-methyl-2-cyan- pyrrolidin (Ii)	66	72°/12	1.4475	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (140.2)	Ber. 59.97 Gef. 59.74	8.63 8.29	19.99 20.13

<sup>10)</sup> T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, N. Takeda und K. Hirota, Tetrahedron Letters [London] **14**, 1273 (1967).

<sup>11)</sup> H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdats, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann und P. Grieshaber, Chem. Ber. **101**, 41 (1968).

<sup>12)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem. Ber. **96**, 1350 (1963).

<sup>13)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und H. P. Beyerlin, Chem. Ber. **97**, 3076 (1964).

b) Aus *Dialkylformamid-Dimethylsulfat-Addukt und Natriumcyanid*: Die Lösung von 49.0 g (0.99 Mol) *Natriumcyanid* in 150 ccm Wasser wird mit 250 ccm Cyclohexan überschichtet und auf +5° gekühlt. Hierzu läßt man 1.0 Mol *Dialkylformamid-Dimethylsulfat-Addukt* unter Kühlen und starkem Rühren bei +5° zutropfen, führt noch 5 Min. bei +5°, trennt die beiden Schichten im Scheidetrichter, trocknet die obere Schicht 2 Stdn. über Natriumsulfat und destilliert über eine 25 cm hohe Spiegelkolonne zunächst bei Normaldruck das Cyclohexan ab, danach i. Vak. das Reaktionsprodukt (s. Tab. 1).

*N,N-Acetale der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile (2)*

- a) aus *O,N-Acetalen der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile und Dimethylamin*
- b) aus *Aminalester und Acetylcyanid*
- c) aus *Tetramethylformamidinium-methylsulfat und Natriumcyanid*

*Bis-dimethylamino-acetonitril (2a)*

*Nach a*: 1) Zu 11.45 g (0.1 Mol) *Dimethylamino-methoxy-acetonitril (1f)* gibt man 16.3 g (0.15 Mol) einer methanolischen *Dimethylamin-Lösung*, die durch Einleiten von 15.0 g trockenem Dimethylamin in 21.0 g absol. Methanol hergestellt worden war, läßt 1 Stde. bei Raumtemp. stehen, destilliert über eine 40 cm hohe Spiegelkolonne zunächst Methanol und überschüss. Dimethylamin ab und anschließend bei Sdp.<sub>17</sub> 58–60° 10.6 g (83%) **2a**,  $n_D^{20}$  1.4270 (Lit.<sup>3)</sup>; Sdp.<sub>18</sub> 58°,  $n_D^{20}$  1.4282).

2) In 11.45 g (0.1 Mol) **1f** leitet man unter Eiskühlung über KOH getrocknetes *Dimethylamin* bis zur Sättigung ein und arbeitet wie vorstehend auf. Ausb. 11.1 g (86%) **2a**, Sdp.<sub>17</sub> 58–60°,  $n_D^{20}$  1.4280.

*Nach b*: Die Lösung von 14.2 g (88 mMol) *Bis-dimethylamino-isopropoxy-methan*<sup>12)</sup> in 20 ccm absol. Äther wird langsam unter Rühren und Eiskühlung mit 6.12 g (88 mMol) *Acetylcyanid* in 50 ccm absol. Äther versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Der Äther wird abdestilliert, anschließend wird der Rückstand über eine 15 cm hohe Einstichkolonne fraktioniert. Bei Sdp.<sub>15</sub> 54–55° gehen 8.6 g (76%) **2a** über,  $n_D^{20}$  1.4283.

*Nach c*: Zur Lösung von 49.0 g (1.0 Mol) *Natriumcyanid* in 150 ccm Wasser, mit 250 ccm Cyclohexan überschichtet und auf +5° gekühlt, läßt man 212.3 g (1.0 Mol) *Tetramethylformamidinium-methylsulfat*<sup>14)</sup> (im Tropftrichter geschmolzen) unter Kühlen und starkem Rühren bei +5° innerhalb 10–15 Min. zutropfen und arbeitet wie bei **1** (nach b) auf. Ausb. 67.8 g (53%) **2a**, Sdp.<sub>25</sub> 64°,  $n_D^{20}$  1.4270.

*2.2-Bis-dimethylamino-propionitril (2b)*: Nach a leitet man in 12.8 g (0.1 Mol) *2-Dimethylamino-2-methoxy-propionitril (1g)* unter Eiskühlung über KOH getrocknetes *Dimethylamin* bis zur Sättigung ein und arbeitet wie bei **2a** (nach a, 2) auf. Ausb. 12.9 g (91%) **2b**, Sdp.<sub>17</sub> 68°,  $n_D^{20}$  1.4370.

*N-Methylsubstituierte Säureamid-Dimethylsulfat-Addukte 3 nach l. c.<sup>9)</sup>*

*N-Methyl-propionamid-Dimethylsulfat-Addukt (3b)*: 87.0 g (1.0 Mol) *N-Methyl-propionamid* und 126.0 g (1.0 Mol) dest. *Dimethylsulfat* werden 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Das gebildete schwach gelbe Öl wird dreimal mit je 50 ccm absol. Äther ausgeschüttelt, die Ätherreste werden i. Vak. entfernt. Ausb. 211.0 g (99%),  $n_D^{20}$  1.4579.

*Pyrrolidon-(2)-Dimethylsulfat-Addukt (3c)*: 85.0 g (1.0 Mol) *Pyrrolidon-(2)* und 126.0 g (1.0 Mol) dest. *Dimethylsulfat* läßt man bei Raumtemp. 24 Stdn. stehen. Ausb. 211.0 g (100%),  $n_D^{20}$  1.4137.

Auf Analysen von **3b** und **3c** wurde verzichtet, da ihre Struktur durch die nachfolgenden Umsetzungen gesichert ist.

<sup>14)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem. Ber. **98**, 1078 (1965).

*Iminoester 5*: Die Lösung von 49.0 g (1.0 Mol) *Natriumcyanid* in 140 ccm Wasser wird mit 300 ccm *n*-Pentan oder 300 ccm Cyclohexan überschichtet und auf  $+5^{\circ}$  gekühlt. Unter starkem Rühren und Kühlen auf  $+5^{\circ}$  läßt man 1 Mol *Säureamid-Dimethylsulfat-Addukt 3* zutropfen, rührt noch 5 Min., trennt die beiden Schichten, schüttelt die wäßr. Schicht zweimal mit je 50 ccm Cyclohexan bzw. *n*-Pentan aus, vereinigt die organischen Phasen, trocknet sie 2 Stdn. über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel unter Normaldruck über eine 50 cm Einstichkolonne ab und fraktioniert den Rückstand bei Normaldruck (Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte Iminoester **5a – c**

-Dimethylsulfat- Addukt	Iminoester <b>5</b>	% Ausb.	Sdp./760 Torr	$n_D^{20}$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
						C	H	N
<i>N</i> -Methyl- acetamid- <sup>9)</sup> ( <b>3a</b> )	<i>N</i> -Methyl-acetimid- säure-methylester ( <b>5a</b> )	58	78–79° 77–78° <sup>9)</sup>	1.4039 1.4018 <sup>9)</sup>				
<i>N</i> -Methyl-propion- amid- ( <b>3b</b> )	<i>N</i> -Methyl-propion- imidsäure- methylester ( <b>5b</b> )	56	96–98°	1.4126	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO (101.1)	Ber. 59.37 Gef. 59.60	10.96 10.94	13.85 14.09
Pyrrolidon-(2)- ( <b>3c</b> )	2-Methoxy- $\Delta^1$ - pyrrolin ( <b>5c</b> )	57	117–118°	1.4402	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO (99.1)	Ber. 60.58 Gef. 60.36	9.15 9.12	14.13 14.80

[416/70]