

Willi Kantlehner und Peter Speh

Orthoamide, XXI<sup>1)</sup>

## Reaktionen von Dialkylamino-methoxy-acetonitrilen und Bis-dimethylamino-acetonitril mit Alkalialkoholaten. Eine neue Synthese von Säureamidacetalen und Aminalestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 29. November 1971)

■

Dialkylamino-methoxy-acetonitrile (**1**) reagieren mit Alkalialkoholaten unter Bildung von Formamidacetalen (**2a–e**). Aus Bis-dimethylamino-acetonitril (**4**) und alkoholischen Alkoholaten werden weitere Säureamidacetale **2** erhalten. Die Umsetzung von **4** mit alkoholfreiem Alkoholat liefert die Aminalester **5**.

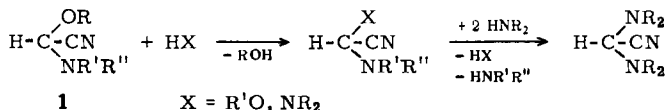
Orthoamides, XXI<sup>1)</sup>

Reactions of (Dialkylamino)methoxyacetonitriles and Bis(dimethylamino)acetonitrile with Alcoholates. — A New Synthesis for Amide Acetals and Amino Esters

(Dialkylamino)methoxyacetonitriles (**1**) react with alcoholates to form formamide acetals (**2a–e**). Reactions of bis(dimethylamino)acetonitrile (**4**) with alcoholic alcoholates afford further amide acetals **2**. **4** reacts with alcoholates in absence of alcohols to yield the corresponding amino esters **5**.

■

Kürzlich berichteten wir über Synthesen von *O,N*- und *N,N*-Acetalen der  $\alpha$ -Keto-carbonsäurenitrile<sup>2)</sup> sowie über einige Reaktionen von Dimethylamino-alkoxy-acetonitrilen (**1**) mit nucleophilen Reagentien<sup>3)</sup>. Dabei wurden vorwiegend Reaktionen beschrieben, in deren Verlauf die Alkoxygruppe sowie — unter verschärften Reaktionsbedingungen — auch die Dimethylaminogruppe von **1** gegen andere nucleophile Reste ausgetauscht werden:



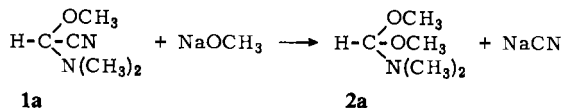
Heute berichten wir über Reaktionen von **1**, bei denen nur der Cyanidrest substituiert wird, sowie über Reaktionen des Bis-dimethylamino-acetonitrils, in deren Verlauf entweder nur der Cyanidrest oder aber der Cyanidrest und eine Dimethylaminogruppe ausgetauscht werden.

<sup>1)</sup> XX. Mitteil.: H. Bredereck, G. Simchen und G. Beck, Chem. Ber. 104, 3794 (1971).

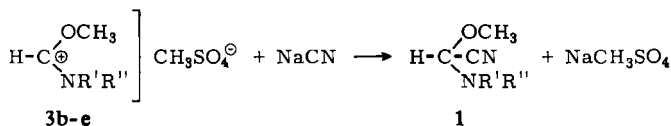
<sup>2)</sup> H. Bredereck, G. Simchen und W. Kantlehner, Chem. Ber. 104, 924 (1971).

<sup>3)</sup> H. Bredereck, G. Simchen und W. Kantlehner, Chem. Ber. 104, 932 (1971).

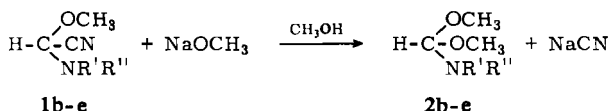
Bei der Umsetzung von **1** mit höheren Alkoholen erfolgt, analog wie bei den *N,N*-Dimethyl-formamidacetalen<sup>4,5</sup>, Umacetalisierung<sup>3</sup>). Läßt man dagegen auf Dimethylamino-methoxy-acetonitril (**1a**) Natriummethylat einwirken, so wird die Cyanidgruppe durch eine Methoxygruppe substituiert unter Bildung von *N,N*-Dimethyl-formamid-dimethylacetal (**2a**):



Um die allgemeine Anwendbarkeit dieser Synthese zu zeigen, stellten wir durch Umsetzung von Natriumcyanid mit den entsprechenden Säureamid-Dimethylsulfat-Addukten **3** einige neue *O,N*-Acetale des Formylcyanids (**1b–e**) dar:



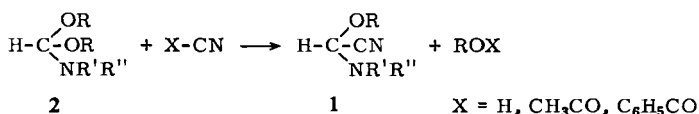
	b	c	d	e
R'	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -O-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -
R''	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			



Bei der Reaktion der *O,N*-Acetale **1b–e** mit Natriummethylat in Methanol wurden ganz analog die Amidacetale **2b–e** gebildet, wodurch die allgemeine Anwendbarkeit der Synthese gezeigt ist.

Amidacetale wurden bisher durch Umsetzung von Dimethylamino-alkoxy-carbonium-tetrafluoroboraten<sup>4</sup>), Säureamid-Dialkylsulfat-Addukten<sup>5</sup>), Amidchloriden<sup>6–8</sup>) und Tetramethylformamidinium-chlorid<sup>9,10</sup>) mit alkoholischem Natriumalkoholat dargestellt.

Die von uns gefundene Reaktion zur Darstellung von **2** stellt die Umkehrung der Bildung von **1** aus **2** dar, denn Cyanidgruppendonatoren wie HCN und Acylcyanide wandeln **2** in **1** um<sup>2</sup>).



<sup>4</sup>) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

<sup>5</sup>) H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdats, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann und P. Grieshaber, Chem. Ber. **101**, 41 (1968).

<sup>6</sup>) H. Eilingsfeld, M. Seefelder und H. Weidinger, Angew. Chem. **72**, 836 (1960).

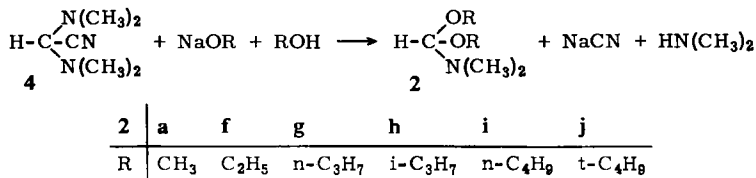
<sup>7</sup>) H. H. Bosshard, E. Jenny und H. Zollinger, Helv. chim. Acta **44**, 1203 (1961).

<sup>8</sup>) H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. **94**, 2278 (1961).

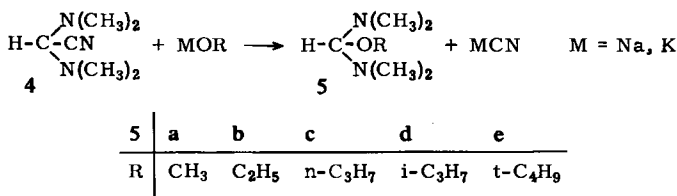
<sup>9</sup>) Z. Arnold und M. Kornilov, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 645 (1964).

<sup>10</sup>) H. Gold, Angew. Chem. **72**, 956 (1960).

Wir ließen weiter auf Bis-dimethylamino-acetonitril (**4**) alkoholische Alkoholatlösungen einwirken. Dabei werden in **4** sowohl eine Dimethylaminogruppe als auch die Cyanidgruppe durch den Alkoxyrest des Alkohols ersetzt. Es entstehen also auch bei dieser Reaktion die Säureamidacetale **2** (**2a** und **2f–j**):



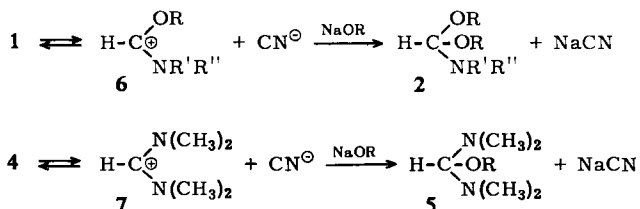
Es lag nun nahe, zu untersuchen, ob sich durch Umsetzung von **4** mit alkoholfreien Alkalialkoholaten Aminalester **5** darstellen lassen. Tatsächlich erhielten wir bei diesen Reaktionen **5** in guten Ausbeuten.



Die erhaltenen Aminalester wurden schon durch Umsetzung von Formamidiniumsalzen mit alkoholfreiem Natrium- oder Kaliumalkoholat in Äther oder Cyclohexan dargestellt<sup>5)</sup>. Die von uns gefundene Reaktion besitzt gegenüber dem zitierten Verfahren den Vorteil, daß sich **4** in Äther und Cyclohexan löst, ein Formamidiniumsalz jedoch nicht, so daß die Reaktion wesentlich schneller abläuft.

Auch bei dieser Reaktion handelt es sich um die Umkehrung der Bildung von **4** aus **5** durch Einwirkung von Blausäure oder Acylcyaniden<sup>2)</sup>.

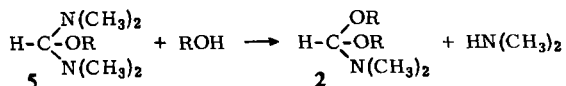
Aus Leitfähigkeitsmessungen in Dimethylformamid an **4** und an Dimethylaminoäthoxy-acetonitril ist bekannt, daß Verbindungen vom Typ **1** und **4** schwach dissoziiert sind<sup>11)</sup>. Wir nehmen daher an, daß bei allen beschriebenen, zu Orthoamiden **2** und **5** führenden Reaktionen der erste Reaktionsschritt eine Dissoziation der Nitrile **1** bzw. **4** in die heterosubstituierten Carbonium-Ionen **6** bzw. **7** und Cyanid-Ionen ist.



Der zweite Schritt der Reaktionen besteht in der Vereinigung der Carbonium-Ionen mit dem Alkoholat unter Bildung der Amidacetale **2** bzw. der Aminalester **5**.

<sup>11)</sup> P. Horn, Dissertation, Univ. Stuttgart 1967.

Im Fall der Bildung von Amidacetalen aus **4** und alkoholischem Alkoholat schließt sich daran noch die nucleophile Substitution einer Dimethylaminogruppe des intermediär gebildeten Aminalesters **5** durch einen weiteren Alkoholatrest an. Diese Reaktion wird durch die Leichtflüchtigkeit des Dimethylamins begünstigt.



## Beschreibung der Versuche

### *O.N.-Acetale 1 des Formylcyanids aus Säureamid-Dimethylsulfat-Addukten<sup>5)</sup> 3 und Natriumcyanid*

**Allgemeinvorschrift:** Die Lösung von 53.9 g (1.1 Mol) *Natriumcyanid* in 150 ccm Wasser wird mit 250 ccm Benzol überschichtet und auf +5° gekühlt. Hierzu läßt man unter Kühlen und starkem Rühren bei +5° 1.0 Mol *N.N.-Dialkyl-formamid-Dimethylsulfat-Addukt* tropfen, rührt noch 2 Min. bei +5°, trennt die beiden Schichten, trocknet die obere 2 Stdn. über Natriumsulfat und destilliert über eine 25 cm hohe verspiegelte Kolonne zunächst bei Normaldruck das Benzol ab, danach i. Vak. das Reaktionsprodukt (s. Tab. 1).

Tab. 1. *O.N.-Acetale 1b--e* des Formylcyanids aus *N.N.-Dialkyl-formamid-Dimethylsulfat-Addukten 3* und Natriumcyanid

...-Dimethylsulfat- Addukt	Reaktionsprodukt ...-methoxy- acetonitril	% Ausb.	Sdp./Torr	$n_D^{20}$	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
						C	H	N
Diäthylformamid- <sup>5)</sup> (3b)	Diäthylamino- (1b)	65	82–83°/20	1.4233	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (142.2)	Ber. 59.12 Gef. 59.91	9.92 10.03	19.70 19.15
<i>N</i> -Formyl-pyrrolidin- <sup>5)</sup> (3c)	Pyrrolidino- (1c)	50	99°/19	1.4547	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (140.2)	Ber. 59.97 Gef. 60.54	8.63 8.93	19.99 19.88
<i>N</i> -Formyl-piperidin- <sup>5)</sup> (3d)	Piperidino- (1d)	66.8	103–105°/15	1.4580	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (154.2)	Ber. 62.30 Gef. 63.02	9.15 9.57	18.17 17.96
<i>N</i> -Formyl-morpholin- <sup>5)</sup> (3e)	Morpholino- (1e)	45.8	128°/21	1.4666	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (156.2)	Ber. 53.83 Gef. 53.99	7.74 7.91	17.94 18.10

### *Dialkylformamid-dimethylacetale 2a–e aus O.N.-Acetalen 1a–e des Formylcyanids und Natriummethylat*

**Allgemeinvorschrift:** Zu einer Lösung von 2.3 g (0.1 g-Atom) *Natrium* in 50 ccm absol. *Methanol* läßt man unter Rühren bei 30–40° 0.1 Mol des betreffenden *O.N.-Acetals (1a–e)* tropfen, rührt noch 1 Stde. bei 40° und destilliert dann unter Feuchtigkeitsausschluß über eine 35-cm-Spiegelkolonne mit Kolonnenkopf das *Methanol* ab. Danach wird entweder bei Normaldruck oder i. Vak. das Reaktionsprodukt abdestilliert (bis zur völligen Trockne des zurückbleibenden Natriumcyanids!) (s. Tab. 2).

### *Dimethylformamidacetale 2a und 2f–j aus Bis-dimethylamino-acetonitril (4) und alkoholischen Alkoholatlösungen*

**Allgemeinvorschrift:** 0.1 g-Atom *Natrium* oder *Kalium* werden in 50–70 ccm des betreffenden *Alkohols* gelöst. Zu dieser Lösung läßt man bei 30–40° *Bis-dimethylamino-acetonitril (4)* tropfen, rührt noch 20 Min. bei 40° und destilliert dann unter Feuchtigkeitsausschluß das Dimethylamin und den überschüssigen Alkohol über eine 35-cm-Spiegelkolonne mit Kolonnenkopf ab, sodann entweder unter Normaldruck oder i. Vak. das Reaktionsprodukt (bis zur völligen Trockne des zurückbleibenden Natriumcyanids!) (s. Tab. 3).

Tab. 2. *N,N*-Dialkyl-formamidacetale **2a**–**e** aus *O,N*-Acetalen **1a**–**e** des Formylcyanids und Natriummethylat

Ausgangs- Verb.	Reaktionsprodukt	% Ausb.	Sdp./Torr gef. (Lit.)	$n_D^{20}$ gef. (Lit.)
<b>1a</b>	Dimethylformamid- dimethylacetal ( <b>2a</b> )	63	104–106°/760 (104–105°/731 <sup>4)</sup> )	1.3966 (1.3962 <sup>5)</sup> )
<b>1b</b>	Diäthylformamid- dimethylacetal ( <b>2b</b> )	70	143–144°/760 (143–144°/760 <sup>4)</sup> )	1.4052 (1.4070 <sup>5)</sup> )
<b>1c</b>	Pyrrolidino-dimethoxy- methan ( <b>2c</b> )	73	160°/760 (160–161°/760 <sup>4)</sup> )	1.4302 (1.4320 <sup>5)</sup> )
<b>1d</b>	Piperidino-dimethoxy- methan ( <b>2d</b> )	75.5	78°/10 (83°/15 <sup>4)</sup> )	1.4380 (1.4411 <sup>5)</sup> )
<b>1e</b>	Morpholino-dimethoxy- methan ( <b>2e</b> )	73.8	87–88°/15 (87°/15 <sup>4)</sup> )	1.4385 (1.4420 <sup>12)</sup> *)

\*) In l. c.<sup>5)</sup> wurde irrlicherweise für  $n_D^{20}$  von **2e** der Brechungsindex des Adduktes **3e** angegeben.

Tab. 3. Dimethylformamidacetale **2a** und **2f**–**j** aus Bis-dimethylamino-acetonitril (**4**) und alkoholischen Alkoholatlösungen ROH/ROM

Alkohol ROH Alkoholat ROM R M	Reaktionsprodukt: Dimethylformamid-...	% Ausb.	Sdp./Torr gef. (Lit.)	$n_D^{20}$ gef. (Lit.)
CH <sub>3</sub> Na	-dimethylacetal ( <b>2a</b> )	70	105°/760 (104–105°/731 <sup>4)</sup> )	1.3970 (1.3962 <sup>5)</sup> )
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Na	-diäthylacetal ( <b>2f</b> )	75	135–136°/760 (135–136°/740 <sup>4)</sup> )	1.4000 (1.3992 <sup>5)</sup> )
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Na	-dipropylacetal ( <b>2g</b> )	78	57–59°/12 (173–175°/760 <sup>4)</sup> )	1.4089 (1.4083 <sup>5)</sup> )
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Na	-diisopropylacetal ( <b>2h</b> )	74	43–45°/15 (69°/50 <sup>4)</sup> )	1.4012 (1.4000 <sup>5)</sup> ) 1.4010 <sup>10)</sup> )
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Na	-dibutylacetal ( <b>2i</b> )	82	96–98°/20 (93°/12 <sup>4)</sup> )	1.4142 (1.4164 <sup>5)</sup> )
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> K	-di-tert.-butylacetal ( <b>2j</b> )	79	75–78°/25 (56–57°/8 <sup>9)</sup> )	1.4160 (1.4140 <sup>5)</sup> )

#### Aminalester **5** aus Bis-dimethylamino-acetonitril (**4**) und Alkalialkoholaten

*Allgemeinvorschrift:* Bei 20° läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren zu einer Suspension von 0.1 Mol alkoholfreiem *Alkalialkoholat* in 60 ccm absol. Äther 0.1 Mol **4** tropfen, rührt noch 10 Min. und destilliert dann den Äther und anschließend den Rückstand i. Vak. in eine mit Eis/Kochsalz gekühlte Vorlage ab (bis zur völligen Trockne des zurückbleibenden Natriumcyanids!) (s. Tab. 4).

Tab. 4. Aminalester **5a**–**e** aus Bis-dimethylamino-acetonitril (**4**) und alkoholfreien Alkali-alkoholaten ROM

ROM R M	Reaktionsprodukt: ...-methan	% Ausb.	Sdp./Torr gef. Lit.	$n_D^{20}$ gef. Lit.
CH <sub>3</sub> Na	Bis-dimethylamino- methoxy- ( <b>5a</b> )	82	32–33°/25 128°/760	1.4159 1.4158 <sup>5)</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Na	Bis-dimethylamino- äthoxy- ( <b>5b</b> )	81.5	45–46°/22 142–144°/760	1.4176 1.4175 <sup>5)</sup>
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Na	Bis-dimethylamino- propyloxy- ( <b>5c</b> )	78	60–61°/21 50–52°/12	1.4208 1.4232 <sup>5)</sup>
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Na	Bis-dimethylamino- isopropyloxy- ( <b>5d</b> )	76	43–45°/15 41°/10	1.4165 1.4160 <sup>5)</sup>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> K	Bis-dimethylamino- tert.-butyloxy- ( <b>5e</b> )	83.5	50–52°/12 48–52°/10–12	1.4250 1.4260 <sup>5)</sup>

<sup>12)</sup> W. Kantlehner, Dissertation, Univ. Stuttgart 1968.