

Eine neue Methode zur Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen, III¹⁾

Addition von aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an α, β -ungesättigte Nitrile

Hermann Stetter* und Manfred Schreckenberg

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen,
D-5100 Aachen, Prof.-Pirlet-Straße 1

Eingegangen am 3. August 1973

Aromatische und heterocyclische Aldehyde addieren unter dem katalytischen Einfluß von Cyanid-Ionen glatt an α, β -ungesättigte Nitrile, wobei γ -Oxonitrile gebildet werden.

A New Method for the Addition of Aldehydes to Activated Double Bonds, III¹⁾ Addition of Aromatic and Heterocyclic Aldehydes to α, β -Unsaturated Nitriles

Aromatic and heterocyclic aldehydes add smoothly to α, β -unsaturated nitriles under the catalytic influence of cyanide ions, whereby γ -oxonitriles are formed.

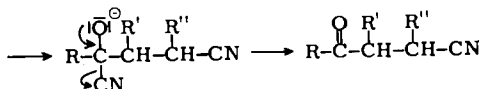
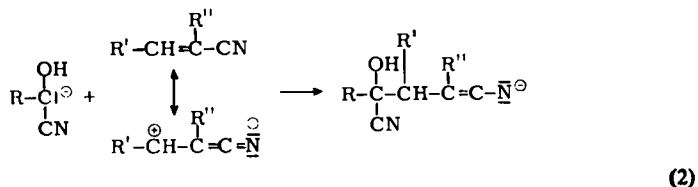
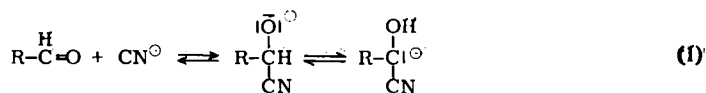
In den beiden ersten Mitteilungen¹⁾ dieser Reihe zeigten wir, daß aromatische und heterocyclische Aldehyde unter dem katalytischen Einfluß von Cyanid-Ionen an α, β -ungesättigte Nitrile, Ketone und Carbonsäureester addiert werden können, wobei γ -Ketonitrile, γ -Diketone und γ -Ketocarbonsäureester erhalten werden.

Hier geben wir einen Überblick über die Additionen von aromatischen und heterocyclischen Aldehyden an α, β -ungesättigte Nitrile. Als Mechanismus für diese cyanidkatalysierten Additionen nehmen wir eine Reaktionsfolge entsprechend dem nachstehenden Formelschema an.

In einer Reihe von Fällen beobachteten wir, daß der eigentlichen Reaktion die Benzoin-Kondensation vorgelagert ist. Infolge der Reversibilität der Benzoin-Kondensation wird hierdurch der Reaktionsablauf nicht gestört.

Als Lösungsmittel kommen aprotische Lösungsmittel mit ausreichendem Lösungsvermögen für Alkalicyanide in Betracht. Am besten bewährte sich Dimethylformamid. Auch Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphorsäuretriamid sind als Lösungsmittel geeignet. Sie ergeben aber in der Regel geringere Ausbeuten. Als Katalysator wurde Natriumcyanid in 0.1–1 M Menge angewandt. Als Nitrile wurden Acryl-, Methacryl-, Crotonsäure- und Zimtsäurenitril eingesetzt. Durch Abänderung der Reaktionsbedingungen konnten in einigen Fällen die Ausbeuten gegenüber den Angaben in den ersten Veröffentlichungen wesentlich erhöht werden.

¹⁾ II. Mitteil.: H. Stetter und M. Schreckenberg, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1461; I. Mitteil.: H. Stetter und M. Schreckenberg, *Angew. Chem.* 85, 89 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 12, 81 (1973); Deutsche Patentanmeldung P 22 62 343.4 vom 20. 12. 72, Erf.: H. Stetter und M. Schreckenberg.



1-11

| | R | R' | R'' | %Ausb. |
|----|--|-------------------------------|-----------------|--------|
| 1 | C ₆ H ₅ | H | H | 80 |
| 2 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | H | H | 91 |
| 3 | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | H | H | 81 |
| 4 | 2-Naphthyl | H | H | 81 |
| 5 | 3-Pyridyl | H | H | 89 |
| 6 | 4-Pyridyl | H | H | 71 |
| 7 | 2-Furyl | H | H | 54 |
| 8 | 2-Thienyl | H | H | 85 |
| 9 | C ₆ H ₅ | H | CH ₃ | 73 |
| 10 | C ₆ H ₅ | CH ₃ | H | 71 |
| 11 | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | H | 80 |

Vor kurzem beschrieben *Leete, Chedekel und Bodem*²⁾ die Herstellung von 4-Oxo-4-(3-pyridyl)buttersäurenitril (5) durch Addition von Morpholino(3-pyridyl)acetonitril an Acrylnitril und anschließende Hydrolyse des Primäradduktes. Im Vergleich mit unserer Methode erweist sich dieses Verfahren als erheblich aufwendiger. Außerdem ergaben eigene vergleichende Untersuchungen, daß infolge der starken sterischen Abschirmung des Carbanions nur in β -Stellung unsubstituierte ungesättigte Verbindungen für die Addition in Frage kommen.

Experimenteller Teil

Das verwendete Dimethylformamid wurde mit Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzt und durch anschließende Destillation i. Vak. gereinigt. Als Katalysator wurde Natriumcyanid (zur Analyse) der Firma Merck verwendet. Reaktion und Aufarbeitung müssen in einem gut ziehenden Abzug durchgeführt werden. Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff durchgeführt. Die Schutzgasatmosphäre ist nicht in allen Fällen notwendig, trägt aber zur Steigerung

²⁾ E. Leete, M. R. Chedekel und G. B. Bodem, J. Org. Chem. 37, 4465 (1972).

der Ausbeute bei. Zur Identifizierung wurden die Nitrile durch Erhitzen mit 10proz. Schwefelsäure oder mit konst. siedender Salzsäure in die γ -Ketocarbonsäuren übergeführt. Zur Sicherung der Struktur wurden außerdem die IR- und NMR-Spektren verglichen.

4-Oxo-4-phenylbuttersäurenitril (1): Eine Lösung aus 10.6 g (0.1 mol) frisch dest. Benzaldehyd und 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird in 10 min zur Mischung von 2.45 g (0.05 mol) Natriumcyanid und 50 ml Dimethylformamid unter Rühren bei 35°C zuge tropft. Man rührt noch 5 min und tropft dann in 20 min 4.0 g (0.075 mol) Acrylnitril (frisch dest.) in 100 ml Dimethylformamid bei 35°C zu. Man rührt noch 3 h bei der gleichen Temp. und versetzt dann das Reaktionsgemisch mit der doppelten Menge Wasser. Nach mehrmaligem Ausziehen mit Chloroform werden die vereinigten Extrakte mit verd. Schwefelsäure (pH 2), danach mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Vak., Ausb. 9.5 g (80%), Sdp. 114°C/0.3 Torr, Schmp. 76°C (aus Äthanol) (Lit.³⁾ 76°C).

Daraus 4-Oxo-4-phenylbuttersäure, Schmp. 115–116°C (Lit.⁴⁾ 115–116°C), Misch-Schmp. keine Depression.

4-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxobuttersäurenitril (2): Wie voranstehend wird eine Lösung von 14.05 g (0.1 mol) frisch dest. *p*-Chlorbenzaldehyd in 50 ml Dimethylformamid der Mischung von 2.5 g (0.05 mol) Natriumcyanid und 50 ml Dimethylformamid zuge tropft. Hierzu gibt man 4.0 g (0.075 mol) frisch dest. Acrylnitril in 100 ml Dimethylformamid. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei 1. Ausb. 13.2 g (91%), Sdp. 137°C/0.25 Torr, Schmp. 73°C (aus Äthanol) (Lit.⁵⁾ 72.5°C).

Hieraus 4-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxobuttersäure, Schmp. 131°C (Lit.⁶⁾ 131°C).

4-(*p*-Bromphenyl)-4-oxobuttersäurenitril (3): Wie im ersten Beispiel werden 4.62 g (25 mmol) frisch dest. *p*-Brombenzaldehyd in 30 ml Dimethylformamid zur Mischung von 0.6 g (12.5 mmol) Natriumcyanid und 30 ml Dimethylformamid getropft. Nach der Zugabe von 1 g frisch dest. Acrylnitril in 60 ml Dimethylformamid arbeitet man wie bei 1 auf. Ausb. 3.6 g (81%), Sdp. 150–151°C/0.3 Torr, Schmp. 96°C (aus Isopropylalkohol) (Lit.⁵⁾ 81°C).

$C_{10}H_8BrNO$ (238.1) Ber. C 50.44 H 3.39 N 5.89

Gef. C 50.65 H 3.65 N 5.89

Mol.-Masse 236.1 (osmometr. in Chloroform)

Hieraus 4-(*p*-Bromphenyl)-4-oxobuttersäure, Schmp. 148°C (Lit.⁵⁾ 148°C).

4-(2-Naphthyl)-4-oxobuttersäurenitril (4): Analog werden 5.2 g (33 mmol) frisch dest. 2-Naphthalincarbaldehyd in 30 ml Dimethylformamid zur Mischung aus 0.8 g (16.5 mmol) Natriumcyanid und 30 ml Dimethylformamid getropft. Nach dem Zutropfen von 1.4 g (25 mmol) frisch dest. Acrylnitril in 60 ml Dimethylformamid arbeitet man wie bei 1 auf. Ausb. 4.23 g (81%), Sdp. 179–180°C/0.3 Torr, Schmp. 116°C (aus Äthanol) (Lit.⁵⁾ 114°C).

Hieraus 4-(2-Naphthyl)-4-oxobuttersäure, Schmp. 173°C (Lit.⁷⁾ 174°C).

4-Oxo-4-(3-pyridyl)buttersäurenitril (5): Wie im ersten Beispiel tropft man 5.35 g (50 mmol) frisch dest. 3-Pyridincarbaldehyd in 50 ml Dimethylformamid zur Mischung von 2.45 g (50 mmol) Natriumcyanid mit 50 ml Dimethylformamid. Nach dem anschließenden Zu-

³⁾ C. F. H. Allen, M. R. Gilbert und D. M. Joung, J. Org. Chem. **2**, 231 (1937).

⁴⁾ W. Kues und C. Paal, Ber. Deut. Chem. Ges. **18**, 3325 (1885).

⁵⁾ E. B. Knott, J. Chem. Soc. **1947**, 1190.

⁶⁾ S. Skraup und E. Schwamberger, Liebigs Ann. Chem. **462**, 148 (1928).

⁷⁾ G. Schroeter, H. Müller und J. Y. S. Huang, Ber. Deut. Chem. Ges. **62**, 657 (1929).

tropfen von 2.0 g (38 mmol) frisch dest. Acrylnitril in 100 ml Dimethylformamid rührt man 3 h, versetzt mit der doppelten Menge Wasser und gibt verd. Schwefelsäure bis pH 2–3 zu. Nun neutralisiert man mit Natriumhydrogencarbonat und perforiert die wäbr. Lösung 24 h mit Chloroform. Das nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rohprodukt wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 5.4 g (89%), Sdp. 148–149°C/0.15 Torr, Schmp. 73°C (aus Isopropylalkohol) (Lit.²⁾ 66–67°C).

$C_9H_8N_2O$ (160.2) Ber. C 67.48 H 5.03 N 17.49

Gef. C 67.40 H 4.86 N 17.39 Mol.-Masse 162.4 (osmometr. in Aceton)

Hieraus 4-Oxo-4-(3-pyridyl)buttersäure, Schmp. 160–161°C (Lit.⁸⁾ 161–162°C).

4-Oxo-4-(4-pyridyl)buttersäurenitril (6): Wie bei 5 beschrieben erhält man aus 5.35 g (50 mmol) frisch dest. 4-Pyridincarbalddehyd und 2.0 g (38 mmol) dest. Acrylnitril 4.25 g (71%) des Reaktionsproduktes. Sdp. 129–132°C/0.15 Torr, Schmp. 53°C (aus Ligroin und Isopropylalkohol).

$C_9H_8N_2O$ (160.2) Ber. C 67.48 H 5.03 N 17.49

Gef. C 67.49 H 5.08 N 17.35 Mol.-Masse 162.9 (osmometr. in Aceton)

Hieraus 4-Oxo-4-(4-pyridyl)buttersäure, Schmp. 183°C (Lit.⁹⁾ 185°C).

4-(2-Furyl)-4-oxobuttersäurenitril (7): 9.6 g (0.1 mol) frisch dest. Furfurol in 50 ml Dimethylformamid werden in 30 min zur Mischung aus 2.45 g (0.05 mol) Natriumcyanid und 50 ml Dimethylformamid unter Rühren bei 35°C getropft. Man rührt noch 30 min und tropft dann in 2½ h 4 g (0.075 mol) frisch dest. Acrylnitril in 100 ml Dimethylformamid bei 35°C zu. Nachdem man noch 3 h bei gleicher Temp. gerührt hat, arbeitet man wie bei 5 auf, wobei die wäbr. Lösung 12 h mit Chloroform perforiert wird. Ausb. 6.05 g (54%), Sdp. 104–105°C/0.35 Torr, Schmp. 77–78°C (aus Isopropylalkohol) (Lit.⁵⁾ 74–76°C).

Hieraus 4-(2-Furyl)-4-oxobuttersäure, Schmp. 115°C (Lit.⁵⁾ 115°C).

4-Oxo-4-(2-thienyl)buttersäurenitril (8): Wie im Beispiel 7 werden 11.2 g (0.1 mol) 2-Thiophencarbalddehyd und 4 g (0.075 mol) dest. Acrylnitril zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 1. Ausb. 10.5 g (85%), Sdp. 118–119°C/0.2 Torr, Schmp. 67°C (aus Isopropylalkohol) (Lit.⁵⁾ 66°C).

Hieraus 4-Oxo-4-(2-thienyl)buttersäure, Schmp. 120°C (Lit.¹⁰⁾ 120°C).

2-Methyl-4-oxo-4-phenylbuttersäurenitril (9): Eine Lösung von 42.4 g (0.4 mol) frisch dest. Benzaldehyd in 100 ml Dimethylformamid wird zu 2 g (0.04 mol) Natriumcyanid und 200 ml Dimethylformamid in 1 h bei 35°C getropft. Man rührt noch 1 h bei gleicher Temp. und tropft anschließend in 2½ h 20.1 g (0.3 mol) frisch dest. Methacrylnitril in 100 ml Dimethylformamid zu. Nachdem man noch 3 h bei gleicher Temp. gerührt hat, arbeitet man wie im ersten Beispiel auf. Ausb. 38.0 g (73%), Sdp. 123°C/0.5 Torr, Schmp. 44°C (aus Isopropylalkohol).

$C_{11}H_{11}NO$ (173.2) Ber. C 76.27 H 6.40 N 8.09

Gef. C 76.25 H 6.33 N 8.09

Mol.-Masse 174.7 (osmometr. in Chloroform)

Hieraus 2-Methyl-4-oxo-4-phenylbuttersäure, Schmp. 140–141°C (Lit.¹¹⁾ 140.5°C).

8) E. Wada und K. Yamasaki, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 155 (1954).

9) S. Pavlov und V. Arsenijevic, Glas. Hem. Drus. Beograd **32**, 469 (1967) [C. A. **71**, 49734 (1969)].

10) L. F. Fieser und R. G. Kennelly, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1615 (1935).

11) A. Oppenheim, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 4228 (1901).

3-Methyl-4-oxo-4-phenylbuttersäurenitril (10): Nach der Vorschrift für **9** werden aus 42.4 g (0.4 mol) frisch dest. Benzaldehyd und 20.1 g (0.3 mol) Crotonsäurenitril 36.9 g (71 %) **10** isoliert. Sdp. 103–104°C/0.15 Torr, Schmp. 60°C (aus Isopropylalkohol).

C₁₁H₁₁NO (173.2) Ber. C 76.27 H 6.40 N 8.09

Gef. C 76.43 H 6.28 N 8.25 Mol.-Masse 172 (osmometr. in Aceton)

Hieraus 3-Methyl-4-oxo-4-phenylbuttersäure, Schmp. 59°C (Lit.¹²) 59–60°C).

4-Oxo-3,4-diphenylbuttersäurenitril (11): Nach der bei Beispiel **1** gegebenen Vorschrift werden 10.6 g (0.1 mol) frisch dest. Benzaldehyd in 50 ml Dimethylformamid in 1 h zur Mischung aus 2.45 g (0.05 mol) Natriumcyanid und 50 ml Dimethylformamid getropft. Man läßt noch 2 h rühren und tropft anschließend in 6 h 9.7 g (0.75 mol) Zimtsäurenitril in 100 ml Dimethylformamid zu. Man rührt noch weitere 6 h und arbeitet wie im Beispiel **1** auf. Ausb. 14.1 g (80%), Sdp. 161°C/0.3 Torr, Schmp. 85°C (aus Isopropylalkohol).

C₁₆H₁₃NO (235.3) Ber. C 81.68 H 5.57 N 5.95

Gef. C 81.83 H 5.56 N 5.95 Mol.-Masse 238.8 (osmometr. in Aceton)

Hieraus 4-Oxo-3,4-diphenylbuttersäure, Schmp. 161–162°C (Lit.¹³) 162°C).

¹²) L. Higginbotham, A. Layworth und G. Simpson, J. Chem. Soc. **125**, 2342 (1924).

¹³) E. Erlenmeyer, Ber. Deut. Chem. Ges. **29**, 2586 (1896).