

Trimethylsilylcyamid als Umpolungsreagens, X¹⁾

α,β -Ungesättigte Carbonylverbindungen aus gesättigten Carbonsäuren durch Redox-Umpolung

Ulrich Hertenstein²⁾, Siegfried Hünig*, Helmut Reichelt³⁾
und Rainer Schaller⁴⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 5. Juli 1985

Die aus den Carbonsäurechloriden **A** gut zugänglichen substituierten 2-(Trimethylsiloxy)-acrylonitrile **C** lassen sich zu den ambidenten Anionen **E** deprotonieren, die zu **G** alkyliert werden, so daß schließlich **I** entsteht (Schema 1). Die Deprotonierung gelingt regioselektiv nur an einer Methylgruppe (oder aktivierten Methylengruppe) und nicht an einem längeren Alkylrest. Damit sind aus gesättigten α -Methylcarbonsäuren α -Methylenketone mit guter Ausbeute in einer Redoxumpolung zugänglich.

Trimethylsilyl Cyanide – A Reagent for Umpolung, X¹⁾

α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds from Saturated Carboxylic Acids by Redox Umpolung

2-(Trimethylsiloxy)acrylonitriles **C**, easily available from acyl chlorides **A**, can be deprotonated to the ambident anions **E**. These are attacked by alkylating agents in α -position mainly with formation of **G** which finally is transformed to **I** (Scheme 1). Deprotonation of **C** occurs regioselectively at a methyl group (or activated methylene group) but not on a longer alkyl group. This way saturated α -methylcarboxylic acids can be transformed into α -methylene ketones in reasonable yields by redox umpolung.

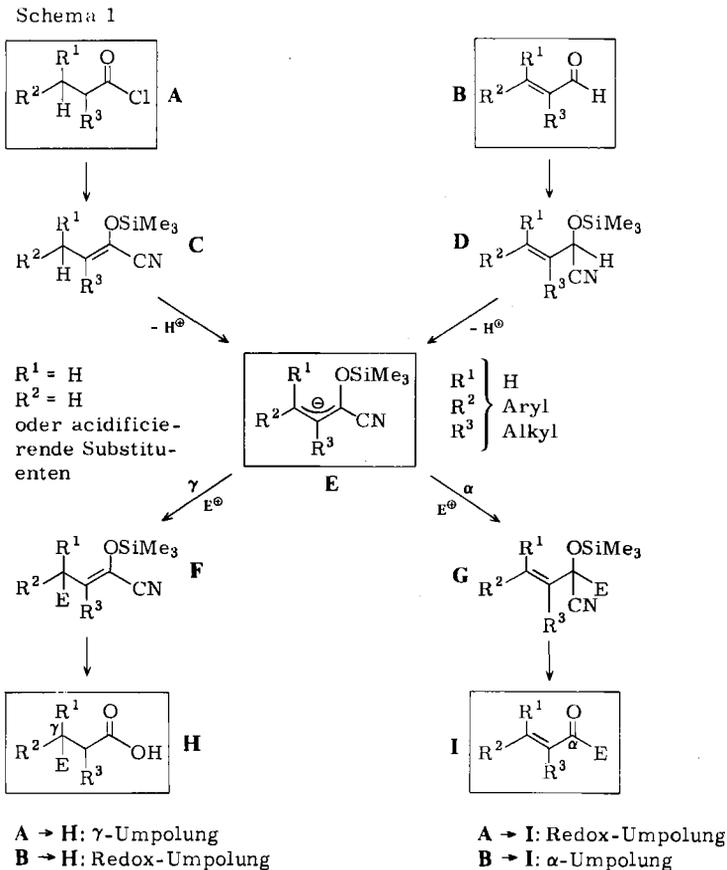
In der V. Mitteilung⁵⁾ dieser Reihe haben wir gezeigt, daß sich α,β -ungesättigte Aldehyde **B** nach Reaktion mit Trimethylsilylcyamid zu **D** in das ambidente Anion **E** verwandeln lassen. Dieses reagiert mit Alkylierungsmitteln als Elektrophilen nahezu ausschließlich in α -Position zu **G**, so daß nach milder Hydrolyse als Ergebnis einer Umpolungsreaktion das α,β -ungesättigte Keton **I** resultiert (Schema 1).

In der gleichen Arbeit wurde bereits angedeutet, daß die aus den Chloriden gesättigter Carbonsäuren **A** bequem zugänglichen Derivate des 2-(Trimethylsiloxy)-2-propennitrils **C**⁶⁾ prinzipiell zum gleichen ambidenten Anion **E** deprotoniert werden können. In diesem Falle stellt das durch Alkylierung erzeugte α,β -ungesättigte Keton **I** das Ergebnis einer Redoxumpolung dar: In die gesättigte Kette **A** wurde eine Doppelbindung eingeführt und gleichzeitig die Carboxyl- zur Carbonylgruppe reduziert.

Chlorsilane oder -stannane hingegen greifen das schwach substituierte Anion **E** ausschließlich in γ -Stellung an⁷⁾, so daß **F** entsteht, das leicht in die Carbonsäure **H** oder eines ihrer Derivate verwandelt werden kann. Ausgehend vom ungesättigten Aldehyd **B** liegt also eben-

falls eine Redoxumpolung vor, während das gleiche Produkt von A aus durch Umpolung der γ -Position (Homoenolreaktion) entsteht (Schema 1)⁸⁾.

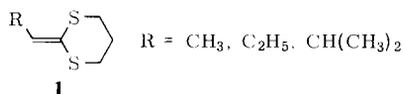
Die vorliegende Mitteilung beschreibt den Anwendungsbereich der Redoxumpolung $A \rightarrow I$ im Vergleich zur normalen Umpolung $B \rightarrow I$.



Erzeugung der ambidenten Anionen E aus den Isomeren C und D

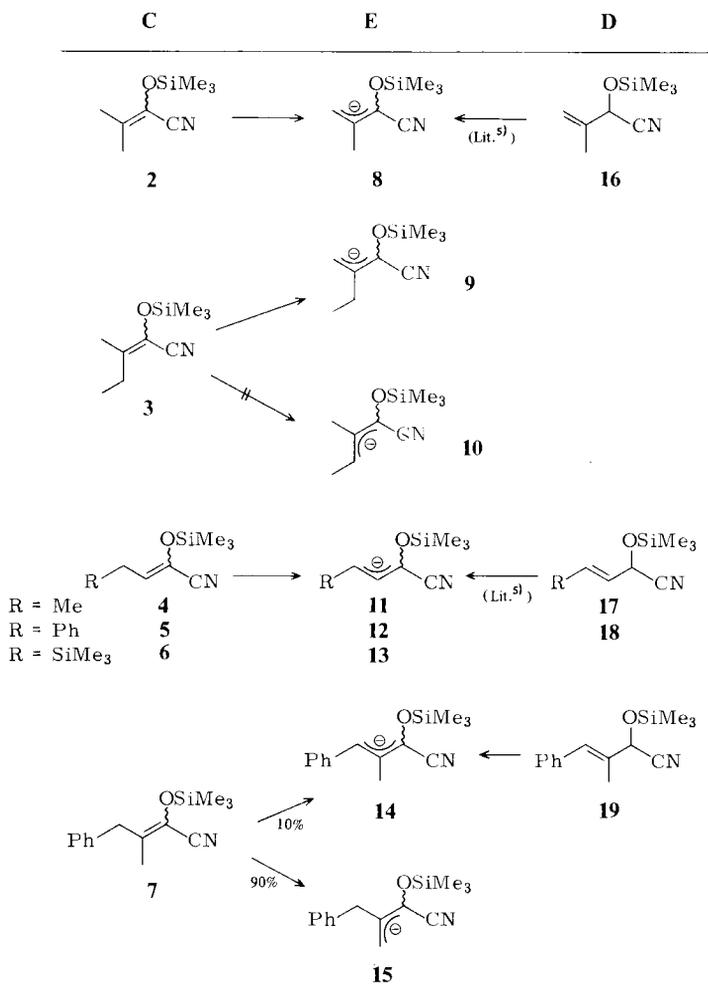
Wie gezeigt, lassen sich die silylierten Cyanhydrine C auch bei Anwesenheit verschiedener (vorwiegend Alkyl- und Aryl-)Substituenten glatt zu den Anionen E deprotonieren⁵⁾ (vgl. die Beispiele 16–19 in Schema 2). Beim Einsatz von Acrolein oder α -Methylacrolein muß lediglich die leichte O \rightarrow C-Umlagerung der Silylgruppe in E berücksichtigt werden⁷⁾. Für das Carbonsäurederivat C sind die Grenzen viel enger gesteckt: Nur Methylgruppen an der Doppelbindung werden mit Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran deprotoniert (z. B. 2,3), längere Alkylreste (z. B. 4) dagegen nicht⁵⁾ (Schema 2). *E/Z*-Isomere⁶⁾ verhalten sich gleichartig. Auch schärfere Bedingungen, z. B. längere Reaktionszeit, Kalium als Gegenion, Komplexierungszusätze, helfen nicht und führen höchstens zur Zersetzung

von **4**, vermutlich durch Entsilylierung. Dieser unerwartet starke Reaktivitätsabfall findet sich in ähnlicher Form bei Dithian **1**. So wird **1** mit $R = \text{CH}_3$ glatt, mit $R = \text{C}_2\text{H}_5$ schwer und mit $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ nicht mehr deprotoniert⁹⁾.



Dieser krasse Reaktivitätsunterschied ist kinetisch bedingt und nicht durch die Stabilität der zugehörigen Anionen, wie die glatte Deprotonierung von **17** zeigt.

Schema 2. Einfluß von Alkylgruppen in den Siloxynitrilen **2–7** und den Silylcyanhydrinen **16–19** auf die Deprotonierung mit LDA(THF) zu den Anionen **8–15**

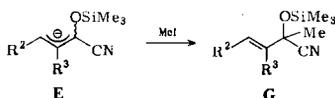


Trägt die Methylgruppe einen acidifizierenden Substituenten wie Phenyl in 5 oder Trimethylsilyl in 6, so erzeugt Lithium-diisopropylamid ebenfalls die zugehörigen Anionen 12 und 13⁵⁾ (12 bildet sich auch glatt aus 18^{5,10)}). Dennoch wird, wenn, wie in 7, eine Benzylgruppe und eine Methylgruppe für die Deprotonierung zur Wahl stehen, die Methylgruppe stark bevorzugt¹⁰⁾ (Verhältnis 14:15 = 10:90).

Wie früher schon gezeigt⁵⁾, werden die Anionen 8 und 9 von Methylidid fast nur in α -Stellung methyliert. Verständlicherweise gilt dies auch für 10 und 11 und sogar für 14 und 15. Dagegen bewirken die Substituenten in 12 und 13 bei der Methylierung ein α : γ -Verhältnis von ca. 60:40^{5,10)}.

Wie Tab. 1 erkennen läßt, liefern die Siloxynitrile C und die O-Silylcyanhydrine D vergleichbare Ausbeuten an α -Methylierungsprodukt G, falls die genannten Voraussetzungen erfüllt sind. Dazu ist es allerdings manchmal erforderlich, die geringere kinetische Protonenaktivität von C durch 2–3 Äquivalente Lithium-diisopropylamid auszugleichen. Außerdem signalisiert das Ausbleiben der Methylierung von 3 (Typ C mit $R^2 = R^3 = \text{Me}$) zu G die hohe Regioselektivität der Deprotonierung von 3 zu 9.

Tab. 1. Reaktion der Anionen E 8–15 (Schema 2) mit Methylidid (THF, Gegenion Li^+ , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$), ausgehend von den Siloxynitrilen C 2–7 oder den Silylcyanhydrinen D 16–19. Verhältnis der α : γ -Methylierung im Rohprodukt (G:F, E = Me) und Ausbeute an destilliertem α -Methylierungsprodukt G (vgl. Schemata 1 und 2)

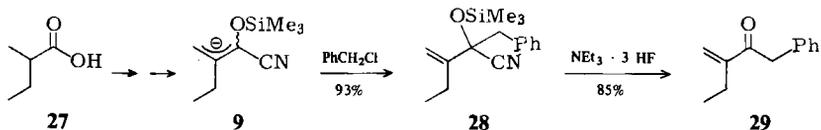


Edukt	Anion	α : γ -Methylierung (G:F) ^{a)}	Isoliertes Produkt G	R^2	R^3	Ausb. [%]
2	8	>95:5	20	H	Me	73
16 ⁵⁾	8	>95:5	20	H	Me	80 ⁵⁾
3	9	>95:5	21	H	Et	72
4	(11)	—	(22)	Me	H	0
17 ⁵⁾	11	>95:5	22	Me	H	87 ⁵⁾
5	12	60:40	23	Ph	H	— ^{b)}
18	12	60:40	23	Ph	H	45 ^{c)}
6	13	60:40	24	Me_3Si	H	77 ^{d)}
7	{ 14 15	>95:5	25	Ph	Me	68 ^{e)}
			26	H	CH_2Ph	
19	14	>95:5	25	Ph	Me	66

^{a)} Bestimmt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts. — ^{b)} Im Rohprodukt α : γ = 58:42 (Gesamt-Rohausbeute 94%). — ^{c)} Zusätzlich 33% γ -Produkt F ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$) isoliert. — ^{d)} Im Gemisch mit γ -Produkt (α : γ = 60:40). — ^{e)} Gesamtausbeute 25:26 = 10:90.

Die besprochene Reaktionsfolge bietet die Möglichkeit β -Methylcarbonsäuren durch Redoxumpolung in α -Methylenketone zu verwandeln, wie das Beispiel 27 \rightarrow 29 zeigt. Nur das schwach selektive Methylidid erzeugt zusätzlich wenig γ -Produkt, das sich bei der Aufarbeitung mit Ammoniumchloridlösung leicht als

Säureamid vom Hauptprodukt abtrennen läßt. Diese Trennungsmethode eignet sich auch bei höherem Anteil an γ -Alkylierungsprodukt (vgl. Tab. 1). Wie aus der folgenden Mitteilung¹⁰⁾ zu ersehen ist, erhöhen geringfügige Variationen, wie z. B. eine Methylgruppe am zentralen Allyl-C-Atom (**12** \rightarrow **15**) oder ein längerkettiges Alkylierungsmittel den α -Alkylierungsanteil drastisch.



Die vorliegende Methode sollte sich allgemein zur *Überführung von β -Alkyl-carbonsäuren in α,β -ungesättigte Ketone durch Redoxumpolung eignen, wenn die β -Alkylgruppe einen schwach acidifizierenden Substituenten trägt. Liegen nicht aktivierte β -Alkylgruppen vor, so muß man den Weg über die aus den Carbonsäureestern zugänglichen Ketendithioacetale wählen. Diese lassen sich unter schärferen Bedingungen deprotonieren und führen durch „disproportionierende Alkylierung“^{9a)} zum gleichen Ergebnis.*

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie*, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie der *BASF AG*, Ludwigshafen/Rhein, für die Förderung dieser Untersuchung. Außerdem danken wir der Fa. *Riedel-de-Haën*, Seelze, für die Überlassung von Triethylamintrifluorid.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben siehe Lit.¹⁾. – Darstellung der Ausgangsmaterialien: **2–7** siehe Lit.⁶⁾, **16, 17** und **18** siehe Lit.⁵⁾, **19** siehe Lit.¹⁰⁾. – Lithium-diisopropylamid = LDA

Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1. Alkylierung der 2-(Trimethylsilyloxy)-2-butennitrile (C) bzw. 2-(Trimethylsilyloxy)-3-butennitrile (D) und Aufarbeitung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung: In der üblichen Weise wird unter Stickstoff Lithium-diisopropylamid (1.1–3.0 Äquivv.) in Tetrahydrofuran (THF) (1.5 ml pro 1.0 mmol Edukt) erzeugt. Zu der auf -78°C gekühlten Lösung läßt man unter Rühren eine Lösung von C (**2–7**) oder D (**16–19**) in absol. Tetrahydrofuran (2 ml/10 mmol) tropfen. In einigen Fällen scheiden sich bei weiterem Rühren hellgelbe Kristalle ab bzw. färbt sich die Lösung gelb bis rot. Man tropft 2 Äquivv. Methyljodid, gelöst in THF (2 ml/10 mmol), innerhalb 0.5–2.0 h unter Rühren zu und läßt anschließend das Reaktionsgemisch über Nacht langsam auf Raumtemp. kommen oder rührt die bezeichnete Zeit bei der angegebenen Temperatur. Falls nicht anders angegeben, wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung und Ether (je 1 ml/1 mmol Edukt) die Reaktion abgebrochen. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert, die organische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Solvens befreit. Das α/γ -Verhältnis wird aus dem so erhaltenen Rohprodukt mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt.

Die Abtrennung des γ -Produktes (Säureamid), das, falls vorhanden, als Feststoff anfällt, erfolgt durch Behandeln des Reaktionsgemisches mit Pentan oder Ether (Ultraschallbad) und Abtrennen der Kristalle. Dieser Vorgang muß meist mehrmals wiederholt werden. Das γ -Produkt läßt sich dann durch Sublimation und Umkristallisieren, das α -Produkt G durch

Kugelrohrdestillation der verbliebenen Flüssigkeit reinigen. Spektroskopische und analytische Daten der Verbindungen **G** siehe Tab. 2.

Tab. 2. Spektroskopische und analytische Daten der nach AAV 1 dargestellten neuen Verbindungen **G**

Nr.	IR ^{a)} [cm ⁻¹] (C=C)	¹ H-NMR (CDCl ₃)[δ(ppm), J (Hz)]	Summen- formel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
21	1640	0.24 (s, 9H, SiMe ₃), 1.10 (t, J = 7, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.67 (s, 3H, CH ₃), 2.17 (mc, 2H, CH ₂), 5.00 + 5.44 (2 breite s, je 1H, CH ₂ =)	C ₁₀ H ₁₉ NOSi (197.4)	Ber. 60.85 Gef. 60.53	9.70 9.90	7.10 7.10
23	1650	0.37 (s, 9H, SiMe ₃), 1.83 (s, 3H, CH ₃), AB [δ _A = 6.27 (1H, 3-H), δ _B = 7.01 (1H, 4-H), J _{AB} = 16.5], 7.48 (mc, 5H, C ₆ H ₅)	C ₁₄ H ₁₉ NOSi (245.4)	Ber. 68.52 Gef. 68.07	7.80 7.83	5.71 5.49
25		0.35 (s, 9H, SiMe ₃), 1.78 (s, 3H, 2-CH ₃), 1.97 (d, J = 1.5, 3H, 3-CH ₃), 6.98 (breites s, 1H, 4-H), 7.32 (breites s, 5H, C ₆ H ₅)	C ₁₅ H ₂₁ NOSi (259.4)	Ber. 69.45 Gef. 69.79	8.16 8.33	5.39 5.02
26	1640	0.22 (s, 9H, SiMe ₃), 1.68 (s, 3H, CH ₃), 3.48 (breites s, 2H, CH ₂), 4.80 + 5.51 (2 breite s, 2H, CH ₂ =), 7.28 (mc, 5H, C ₆ H ₅)	C ₁₅ H ₂₁ NOSi (259.4)	Ber. 69.45 Gef. ^{b)} 69.21	8.16 8.22	5.39 5.08
28	1640	0.12 (s, 9H, SiMe ₃), 1.19 (t, J = 7.5, CH ₂ CH ₃), 2.25 (mc, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.08 (s, 2H, CH ₂ C ₆ H ₅), 5.09 + 5.43 (2 breite s, je 1H, CH ₂ =), 7.32 (breites s, 5H, C ₆ H ₅)	C ₁₆ H ₂₃ NOSi (273.4)	Ber. 70.28 Gef. 70.39	8.48 8.56	5.12 5.22

a) Film. — b) Gemisch aus **23** und **26**.

2,3-Dimethyl-2-(trimethylsilyloxy)-3-butennitril (20): Nach AAV 1 liefern 1.69 g (10.0 mmol) **2** mit 20.0 mmol LDA 1.34 g (73%) **20** mit Sdp. 90°C/17 Torr. Analytische Daten siehe Lit.⁹⁾.

2-Methyl-3-methylen-2-(trimethylsilyloxy)pentannitril (21): Nach AAV 1 liefern 3.67 g (20.0 mmol) **3** mit 40.0 mmol LDA 2.84 g (72%) **21** mit Sdp. 90°C/12 Torr; kein Hinweis auf ein regioisomeres Produkt. Beim Einengen der Rohlösung fallen 70 mg farblose Kristalle an, die laut ¹H-NMR-Spektrum ein Substanzgemisch darstellen, laut MS (70 eV) liegt unter anderem **2-Ethylbutanamid** (γ-Produkt) vor [*m/z* = 115 (M⁺)].

Versuchte Darstellung von 2-Methyl-2-(trimethylsilyloxy)-3-pentennitril (22): Ausgehend von **4** werden nach AAV 1 nur Zersetzungsprodukte isoliert.

2-Methyl-4-phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-3-butennitril (23)

a) Nach AAV 1 liefern 1.16 g (5.00 mmol) **5** mit 6.5 mmol LDA 990 mg (94%) Rohprodukt bezüglich α:γ = **23**:**3-Phenylbutanamid** = 58:42).

b) 2.31 g/10.0 mmol) **18** ergeben mit 13.0 mmol LDA 1.09 g (45%) **23** mit Sdp. 100°C/0.05 Torr und 530 mg (33%) **3-Phenylbutanamid** mit Schmp. 104–105°C (Lit.¹¹⁾ 105°C) (Rohprodukt: 1.96 g, α:γ = 62:38).

2-Methyl-2-(trimethylsiloxy)-4-(trimethylsilyl)-3-butennitril (**24**): 1.13 g (5.00 mmol) **6** werden mit 5.50 mmol LDA und Methyljodid nach AAV 1 umgesetzt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvak. eingengt, dann werden 5 ml Ether zugegeben, vom Niederschlag wird abfiltriert und das Solvens entfernt. Die letzten Operationen werden solange wiederholt, bis man eine klare Lösung erhält. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man isoliert 930 mg (77%) eines Gemisches aus **24** und 2-(Trimethylsiloxy)-4-(trimethylsilyl)-2-pentennitril (γ -Produkt) im Verhältnis 60:40, Sdp. 60°C/0.02 Torr. Analytische Daten siehe Lit.⁵⁾

2,3-Dimethyl-4-phenyl-2-(trimethylsiloxy)-3-butennitril (**25**) und 3-Benzyl-2-methyl-2-(trimethylsiloxy)-3-butennitril (**26**)

a) Nach AAV 1 werden 491 mg (2.00 mmol) **7** mit 6.00 mmol LDA und 852 mg (6.00 mmol) MeI umgesetzt. Nach 14 h bei -78°C wird mit NH₄Cl-Lösung wie beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 351 mg (68%) eines Gemisches aus **25/26** im Verhältnis 10:90, Sdp. 100°C/0.01 Torr. **25** liegt laut ¹H-NMR-Spektrum vermutlich als *E*-Isomeres vor.

b) 490 mg (2.00 mmol) **19** ergeben nach AAV 1 mit 2.60 mmol LDA und Methyljodid 1.71 g (66%) **25**, Sdp. 120°C/0.01 Torr.

2-Benzyl-3-methylen-2-(trimethylsiloxy)pentannitril (**28**): Nach AAV 1 liefern 1.83 g (10.0 mmol) **3** mit 13.0 mmol LDA und 1.65 g (13.0 mmol) Benzylchlorid als Alkylierungsmittel 2.55 g (93%) **28** mit Sdp. 100°C/0.02 Torr.

3-Ethyl-1-phenyl-3-buten-2-on (**29**): 820 mg (3.00 mmol) **28** werden mit 483 mg (3.00 mmol) NEt₃ · 3HF¹²⁾ in 3 ml THF 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 3 ml Wasser wird noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 ml 2 N NaOH geschüttelt sowie mit gesättigter NH₄Cl-Lösung nachgewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Konzentration und Kugelrohrdestillation bei 120°C/12 Torr liefern 442 mg (85%) **29**. — IR (Film): 1675 (C=O); 1625 cm⁻¹ (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.54 (breites q, 2H, CH₂CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 5.97 + 6.27 (2 breite s, je 1H, CH₂=), 7.45 (breites s, 5H, C₆H₅). — MS (70 eV): *m/z* = 174 (M⁺, 11.6%), 83 (85), 55 (100).

C₁₂H₁₄O (174.2) Ber. C 82.72 H 8.10 Gef. C 82.47 H 8.13

¹⁾ IX. Mittel.: U. Hertenstein, S. Hünig, H. Reichelt und R. Schaller, Chem. Ber. **119**, 699 (1986), vorstehend.

²⁾ Aus der Dissertation U. Hertenstein, Univ. Würzburg 1977.

³⁾ Aus der Dissertation H. Reichelt, Univ. Würzburg 1984.

⁴⁾ Aus der Dissertation R. Schaller, Univ. Würzburg 1981.

⁵⁾ V. Mittel.: U. Hertenstein, S. Hünig und H. Öller, Chem. Ber. **113**, 3783 (1980).

⁶⁾ VIII. Mittel.: U. Hertenstein, S. Hünig, H. Reichelt und R. Schaller, Chem. Ber. **115**, 261 (1982).

⁷⁾ VI. Mittel.: S. Hünig und M. Öller, Chem. Ber. **113**, 3803 (1980).

⁸⁾ Übersicht zur Homoenolreaktion: ^{8a)} N. H. Werstivk, Tetrahedron **39**, 205 (1983). — D. Hoppe, Angew. Chem. **96**, 930 (1984); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **23**, 932 (1984).

⁹⁾ ^{9a)} D. Seebach und M. Kolb, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 811. — ^{9b)} G. H. Posner und D. J. Brunelle, J. Org. Chem. **88**, 2747 (1973).

¹⁰⁾ XI. Mittel.: S. Hünig und H. Reichelt, Chem. Ber., in Vorbereitung.

¹¹⁾ K. P. Kohler und M. Reimer, J. Am. Chem. Soc. **33**, 353 (1905).

¹²⁾ R. Franz, J. Fluorine Chem. **15**, 423 (1980).