

EINE EINFACHE METHODE ZUR NITRILBILDUNG
 UNTER KETTENVERLÄNGERUNG VON AKTIVEN ALKYLGRUPPEN

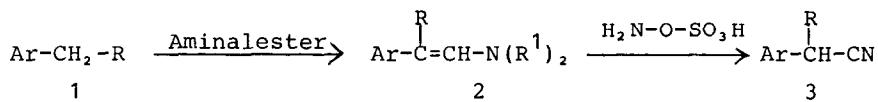
H. Biere ^{†)} und R. Russe

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen
 Müllerstrasse 170-178, 1000 Berlin 65, Germany

Zusammenfassung: Reaktion der Enamine 2 mit Hydroxylamino-O-sulfonsäure liefert bei Raumtemperatur direkt die Nitrile 3.

Die Synthese von substituierten Aryl- oder Heteroarylessigsäurederivaten, die z.B. in der Arzneimittelchemie eine besondere Rolle als Nichtsteroidale Entzündungshemmer ¹⁾ spielen, ist trotz zahlreicher literaturbekannter Verfahren oft umständlich und aufwendig, insbesondere dann, wenn die direkte Carboxylierung von Alkylgruppen bzw. die nucleophile Substitution an Aralkylhalogeniden durch Cyanid mißlingt.

Wir fanden eine einfache Methode, aktive Alkylgruppen unter Kettenverlängerung in 2 Stufen (s. Formelschema) in substituierte Nitrile umzuwandeln:



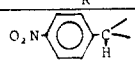
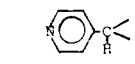
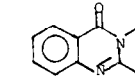
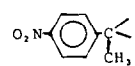
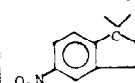
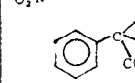
Hierbei werden die Enamine 2 ^{2,3)}, die aus den Verbindungen mit CH-aciden Methylengruppen 1 mit Hilfe von Aminalestern ⁴⁾ oder Dialkylformamidacetalen besonders leicht zugänglich sind, mit überschüssiger Hydroxylamin-O-sulfonsäure [HAS] in wäßrigem Medium einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei direkt die entsprechenden Nitrile 3 in guten Ausbeuten anfallen ¹¹⁾.

Nach J. Streith et al. ⁵⁾ lassen sich aliphatische und aromatische Aldehyde mit HAS zu Nitrilen umsetzen. Wie später gezeigt werden soll, läuft die obengenannte Reaktion der Enamine 2 mit HAS sehr wahrscheinlich jedoch nicht über intermediär gebildete Aldehyde, wenngleich die Reaktion protonenkatalysiert ist ¹²⁾

Tab. 1 enthält einige Reaktionsbeispiele für die Synthesesequenz 1 → 2 → 3. Wie am Beispiel 1f → 2f → 3f demonstriert ist, lassen sich auch Edukte in die Sequenz einsetzen, die andere aktivierende Substituenten R enthalten. Ähnliche Beispiele werden weiter untersucht.

Die geschilderte Umsetzung 2 → 3 ist wohl unabhängig vom Amin-Rest. So setzt sich das Morpholin-Enamin ⁹⁾ des Phenylacetaldehyds ebenfalls leicht zu Phenylacetonitril um.

Tabelle 1: Reaktionsbeispiele a)

Ausgangsmaterial <u>1</u> Ar-CH ₂ R		Enamin <u>2</u> Ar-C=CHN(CH ₃) ₂ R			Nitril <u>3</u> Ar-CH-CN R		
Nr.	Ar-CH ₂ R	Nr.	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Nr.	Ausb. (%)	Schmp. [°C]
<u>1 a</u>		<u>2 a</u>	82	140-2 ²⁾	<u>3 a</u>	78	116 ⁶⁾ (Ethanol)
<u>1 b</u>		<u>2 b</u>	30	103 ²⁾	<u>3 b</u>	68	43 ⁷⁾ (Ethylacetat/ Hexan)
<u>1 c</u>		<u>2 c</u>	89 ^{b)}	236 (Ethanol)	<u>3 c</u>	81	235 (Acetonitril)
<u>1 d</u>		<u>2 d</u>	66	76 (Ethanol)	<u>3 d</u>	80	76 (Ethanol)
<u>1 e</u>		<u>2 e</u>	71	121 (Ethanol/ Ether)	<u>3 e</u>	64	117 (Ethanol)
<u>1 f</u>		<u>2 f</u>	>90	KP _{O,01} 135-40 (GC 99,2%) n _D ²³ 1,5682	<u>3 f</u>	51 ^{c)}	KP _{O,01} 120-5 ⁸⁾

- a) Für alle Verbindungen liegen korrekte Analysen- und Spektraldaten vor.
Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.
- b) Hergestellt unter Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel
- c) Bei der Destillation zum Teil zersetzt!

Literatur und Anmerkungen

- 1) P.F. Juby in R.A. Scherrer and M.W. Whitehouse; "Antiinflammatory Agents", Vol. 1, p. 91; Academic Press, New York - San Francisco - London, 1974.
- 2) H. Bredereck, G. Simchen und R. Wahl, Chem. Ber. 101, 4048 (1968).
- 3) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961).
- 4) H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann und P. Grieshaber, Chem. Ber. 101, 41 (1968).
- 5) J. Streith, Ch. Fizet und H. Fritz, Helv. Chim. Act. 59, 2786 (1976).
- 6) B. Radziszewski, Chem. Ber. 3, 198 (1870).
- 7) A. Banashek und M.N. Shchukina, Zhur. Obshchei Khim. 31, 1479 (1961).
C.A. 55, 24739 g (1961).
- 8) J.C. Hessler, Amer. Chem. Journ. 32, 120 (1904).
- 9) W. Ziegenbein und W. Franke, Chem. Ber. 90, 2291 (1957).
- 10) R.A. Weerman, Liebigs Ann. Chem. 401, 20 (1913).
- 11) Gewähltes Molverhältnis Enamin 2 / HAS = 1 : 2,5.
- 12) Über die Untersuchungen zum Mechanismus wird an anderer Stelle ausführlich berichtet.

(Received in Germany 18 December 1978)