

2,4-Disubstituierte 4-Oxoalkannitrile und 3-Cyano-1,5-diketone durch Michael-Addition von Lithioacetonitrile an 2-(*N*-methylanilino)acrylnitril. Eine regioselektive Vierkomponentenkuppelung

Hubertus Ahlbrecht,* Marcellinus Ibe¹

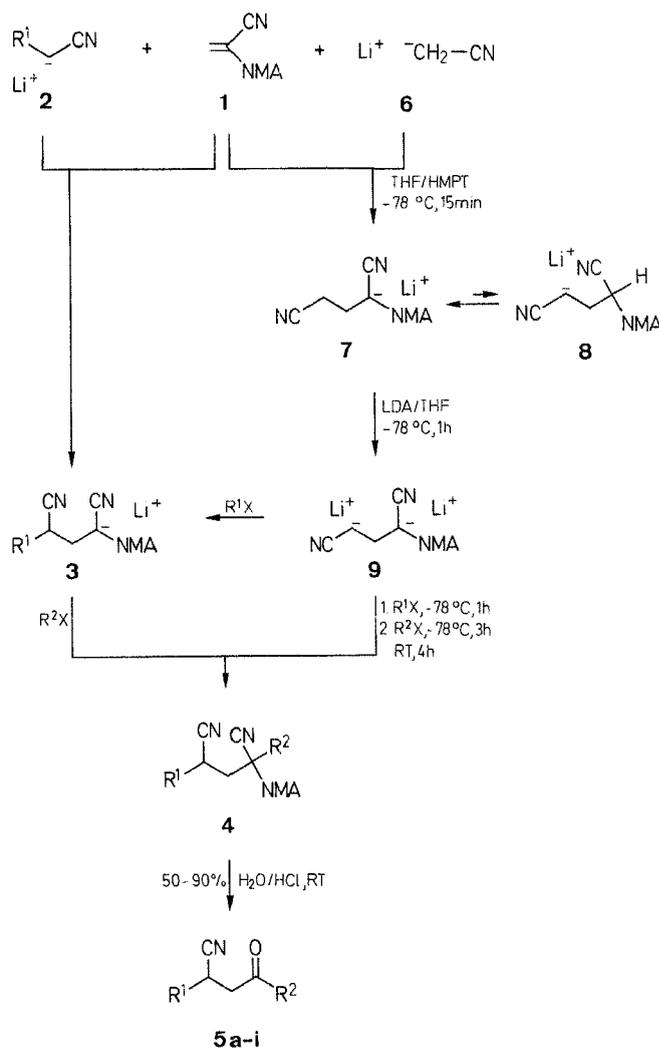
Fachbereich Chemie der Universität Gießen, Institut für Organische Chemie, Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen, West Germany

2,4-Disubstituted 4-Oxoalkanenitriles and 3-Cyanoalkane-1,5-diones via Michael-Addition of Lithioacetonitriles to 2-(*N*-Methylanilino)acrylonitrile. A Regioselective Four Component Coupling Reaction

A new method for the synthesis of the title compounds by a one-pot reaction is described. It consists of the regioselective alkylation of a 1,3-dithio derivative of 3-cyanoacrylonitrile. The key intermediate is prepared by addition of lithioacetonitrile to 2-(*N*-methylanilino)acrylonitrile and subsequent lithiation. In a similar way, synthesis of symmetrical 3-cyanoalkane-1,5-diones is possible.

Kürzlich² haben wir eine neue Strategie zur Synthese der präparativ interessanten 4-Oxoalkannitrile **5** beschrieben. Sie bestand in der nucleophilen Cyanoalkylierung des von uns schon länger³ bearbeiteten Enolkation-Äquivalentes **1**. Addition eines lithiierten Alkannitrils **2** an **1** zu **3** und nachfolgende Umsetzung mit einem Alkylhalogenid lieferte nach Hydrolyse der Aminonitrile **4** die 4-Oxoalkannitrile **5** in guten Ausbeuten (Schema A, Weg A). Nur die Umsetzung mit lithiiertem Acetonitril **6** selbst ergab Schwierigkeiten, da durch partielle Umprotonierung nach der Addition ein Gemisch der Anionen **7** und **8** gebildet wurde.²

Wir fanden nun, daß man dieses Gemisch mit Lithiumdiisopropylamid glatt in die einheitliche Dilithio-Verbindung **9** überführen kann, denn Reaktionen mit zwei Äquivalenten Methyljodid liefert nach Weg B dasselbe dialkylierte Cyanoketon **5a** ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$), das wir aus Propionitril (**1**) und Methyljodid nach

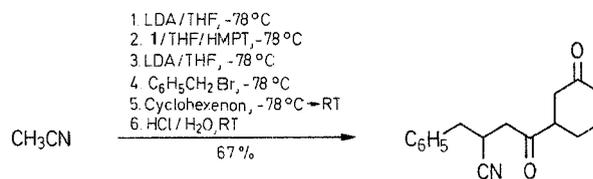


NMA = *N*-Methylanilino

Schema A

Weg A schon hergestellt haben.² Synthetisch wertvoll wird die Dilithio-Verbindung **9** durch den großen Reaktivitätsunterschied der beiden nucleophilen Zentren: Setzt man **9** zuerst mit einem Äquivalent Ethyljodid und dann mit einem Äquivalent Methyljodid um, so isoliert man als einziges Produkt das Oxialkannitril **5c** ($R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$)! Völlig regioselektiv greift das erste Alkylhalogenid nur die Nitril-Seite unter Bildung von **3** an, so daß letztlich von den vier aus **9** möglichen 4-Oxonitrilen nur eines, nämlich **5** gebildet wird.

Durch schlichte Vertauschung der zeitlichen Reihenfolge lassen sich daher auch in hohen Ausbeuten gezielt Regioisomere darstellen, wie die Beispiele **5d/5e** und **5f/5g** in Tabelle 1 zeigen. Als zweites Elektrophil kann man erwartungsgemäß² auch ein ungesättigtes Keton als Michaelakzeptor verwenden. Wie Schema B zeigt, läßt sich ausgehend von Acetonitril in einer Eintopfreaktion die C_{17} -Verbindung **5i** auf einfache Weise nach dem Baukastenprinzip aus den aufgeführten vier Komponenten zusammenfügen.



Schema B

5i

Tabelle 1. 4-Oxoalkannitrile **5** aus Lithioacetonitril (**6**), 2-(*N*-Methylanilino)-acrylnitril (**1**) und Alkylhalogeniden

Produkt	R ¹ X	R ² X	Ausbeute (%)	Sdp. (°C)/0.01 Torr ^a	Summenformel ^b (Molmasse) bzw. Lit. Sdp. (°C/Torr)
5a	CH ₃ I	CH ₃ I	50	70	100/1 ²
5b	C ₂ H ₅ I	C ₂ H ₅ I	70	90	C ₈ H ₁₃ NO (139.2)
5c	C ₂ H ₅ I	CH ₃ I	65	80	85–87/0.05 ⁴
5d	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	H ₂ C=CHCH ₂ Br ^c	84	120	C ₁₄ H ₁₅ NO (213.3)
5e	H ₂ C=CHCH ₂ Br ^c	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	88	115	C ₁₄ H ₁₅ NO (213.3)
5f	CH ₃ I	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	74	120	90/0.05 ²
5g	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	CH ₃ I	90	110	C ₁₃ H ₁₃ NO (187.2)
5h	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ Br	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	80	120	C ₁₃ H ₂₅ NO (271.4)
5i	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	2-Cyclohexanon	67	140	C ₁₇ H ₁₆ NO (269.3)

^a Temperatur des Kugelrohrfens, nach Angaben der Hersteller etwa 20 °C über der Siedetemperatur.^b Die Mikroanalysen stimmen mit den berechneten Werten gut überein: C ± 0.35, H ± 0.27, N ± 0.49.^c Umgelagertes Keton: R² = CH₃CH=CH.**Tabelle 2.** 3-Cyano-1,5-diketone **11** aus Lithioacetonitril (**6**), 2-(*N*-Methylanilino)-acrylnitril (**1**) und Alkylhalogeniden

Produkt	RX	Ausbeute (%)	Sdp. (°C)/0.01 Torr ^a	Summenformel ^b (Molmasse)
11a	C ₂ H ₅ I	64	110	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ (181.2)
11b	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	66	105 ^c	C ₂₀ H ₁₆ NO ₂ (305.4)
11c	H ₂ C=CHCH ₂ Br ^d	50	140	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205.3)
11d	<i>n</i> -C ₄ H ₉ I	51	100	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ (237.3)

^a Temperatur des Kugelrohrfens, nach Angaben der Hersteller etwa 20 °C über der Siedetemperatur.^b Die Mikroanalysen stimmen mit den berechneten Werten gut überein: C ± 0.22, H ± 0.11, N ± 0.23. Ausnahme: **11c** N + 0.77; **11a** N + 0.76, H + 0.44, N + 0.82.^c Umkristallisiert aus Ethanol.^d Umgelagertes Keton: R = CH₃CH=CH.**Tabelle 3.** NMR-Daten der neuen 4-Oxoalkannitrile **5** und **11**

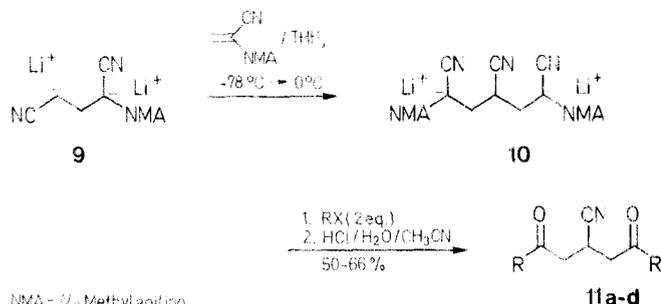
Nr.	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^a δ, J(Hz)	¹³ C-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^b δ
5b	1.11, 1.14 (2 × t, CH ₃ , J = 7); 1.66 (m, CH ₂ CH ₂); 2.46 (q, COCH ₂ CH ₃ , J = 7); 2.74 (m, COCH ₂); 2.94 (m, CHCN)	7.6, 11.5 (q, CH ₃); 25.2 (t, CH ₂); 27.7 (d, CHCN); 36.0 (t, CH ₂ CH ₂ CO); 43.8 (t, CH ₂ CO); 121.6 (s, CN); 206.8 (s, CO)
5c	1.09 (t, CH ₃ CH ₂ , J = 7); 1.63 (m, CH ₂ CH ₂); 2.22 (s, COCH ₃); 2.86 (m, CH ₂ CO, CHCN)	11.5 (q, CH ₃); 25.1 (t, CH ₃ CH ₂); 27.6 (d, CHCN); 29.9 (q, COCH ₃); 44.9 (t, COCH ₂); 121.7 (s, CN); 204.2 (s, CO)
5d	1.8 (dd, CH ₃ CH, J = 6.5, 1.5); 2.68–2.88 (m, 2 × CH ₂); 3.26 (m, CHCN); 5.98 (dq, =CHCO, J = 16/1.5); 6.74 (dq, =CHCH ₃ , J = 16, 6.5); 7.22 (s, C ₆ H ₅)	18.2 (q, CH ₃ CH); 28.1 (d, CHCN); 37.3 (t, CH ₂ C ₆ H ₅); 40.8 (t, CH ₂ CO); 121.4 (s, CN); 127.3 (d, C _p); 128.7, 129.1 (2 × d, C _o , C _m); 131.1 (d, =CHCO); 136.8 (s, C _i); 144.3 (d, =CHCH ₃); 198.1 (s, CO)
5e	2.16 (dd, erscheint als t, =CHCH ₃ , J = 6); 2.68 (m, CH ₂ CO); 2.96 (m, CHCN); 3.62 (s, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.86–5.08 (m, =CH ₂); 5.38–5.78 (m, =CH); 7.12 (m, C ₆ H ₅)	25.6 (d, CHCN); 35.3 (t, CH ₂ CH=); 42.6 (t, CH ₂ CO); 49.7 (t, CH ₂ C ₆ H ₅); 119.2 (t, =CH ₂); 121.1 (s, CN); 127.2 (d, C _p); 128.8, 129.4 (2 × d, C _o , C _m); 132.7 (d, =CH); 133.5 (s, C _i); 203.6 (s, CO)

Tabelle 3. (Fortsetzung)

Produkt	RX	Ausbeute (%)	Sdp. (°C)/0.01 Torr ^a	Summenformel ^b (Molmasse)
5g	2.0 (s, CH ₃); 2.52–2.76 (m, CH ₂); 2.96–3.24 (m, CHCN); 7.16 (s, C ₆ H ₅)		27.8 (d, CHCN); 29.6 (q, CH ₃); 37.1 (t, CH ₂ C ₆ H ₅); 44.1 (t, CH ₂ CO); 121.4 (s, CN); 127.2 (d, C _p); 128.7, 129.1 (2 × d, C _o , C _m); 136.9 (s, C _i); 204.0 (s, CO)	
5h	0.86 (m, CH ₃); 1.18–1.44 (m, CH ₂); 2.58–2.98 (m, CH ₂ CO, CHCN); 3.58 (s, CH ₂ C ₆ H ₅); 7.1 (m, C ₆ H ₅)		14.0 (q, CH ₃); 22.6 (t, CH ₂); 26.0 (d, CH); 27.0 (t, CH ₂); 28.9, 31.6 (2 × t, CH ₂); 43.5 (t, CH ₂ CO); 50.0 (t, CH ₂ C ₆ H ₅); 121.6 (s, CN); 127.3 (d, C _p); 128.9, 129.4 (2 × d, C _o , C _m); 133.4 (s, C _i); 203.7 (s, CO)	
5i	1.48–3.32 (m, breit, CH ₂ , CH); 7.16 (s, C ₆ H ₅)		24.3, 26.8 (2 × t, CH ₂); 27.8 (d, CHCN); 37.1, 40.6 (2 × t, CH ₂); 41.8 (2 × t, CH ₂); 49.6 (d, CHCO); 121.2 (s, CN); 127.3 (d, C _p); 128.7, 129.0 (2 × d, C _o , C _m); 136.5 (s, C _i); 206.6, 208.9 (2 × s, CO)	
11a	1.03 (t, CH ₃ , J = 7); 2.5 (q, CH ₂ CH ₃ , J = 7); 2.86 (m, COCH ₂); 3.34 (m, CHCN)		7.5 (q, CH ₃); 21.0 (d, CHCN); 35.7 (t, CH ₂ CH ₃); 42.9 (t, CH ₂ CO); 121.7 (s, CN); 207.2 (s, CO)	
11b	2.66 (d, CH ₂ CO, J = 6); 3.24 (t, CHCN, J = 6); 3.52 (s, CH ₂ C ₆ H ₅); 6.8–7.3 (m, C ₆ H ₅)		21.0 (d, CHCN); 42.2 (t, CH ₂ CO); 49.8 (t, CH ₂ C ₆ H ₅); 120.8 (s, CN); 127.4 (d, C _p); 128.9, 129.2 (2 × d, C _o , C _m); 133.2 (s, C _i); 203.7 (s, CO)	
11c	1.9 (dd, CH ₃ , J = 6.5, 1.2); 2.95 (m, CH ₂ CO); 3.46 (m, CHCN); 6.04 (dq, =CHCO, J = 6, 1.2); 6.86 (dq, =CHCH ₃ , J = 16, 6.5)		18.3 (q, CH ₃); 21.4 (d, CHCN); 40.7 (t, CH ₂ CO); 121.3 (s, CN); 131.2 (d, =CHCO); 144.5 (d, =CHCH ₃); 195.2 (s, CO)	
11d	0.9 (m, CH ₃); 1.12–1.72 (m, CH ₂); 2.43 (t, COCH ₂ CH ₂ , J = 7); 2.82 (m, COCH ₂ CH); 3.42 (m, CHCN)		13.8 (q, CH ₃); 21.0 (d, CHCN); 22.3 (t, CH ₂ CH ₃); 25.8 (t, CH ₂ CH ₂); 42.4, 43.2 (2 × t, CH ₂ CO); 121.4 (s, CN); 206.6 (s, CO)	

^a Gemessen bei 100 MHz mit einem Jeol JNM-MH-100- bzw. einem Varian XL-100-Spektrometer.^b Gemessen bei 20 bzw. 25.16 MHz mit einem Varian CFT-20- bzw. XL-100-Spektrometer. Die angegebenen Multiplizitäten beziehen sich auf „off resonance“-Spektren.

Die Reaktivität der Dilithio-Verbindung **9** reicht auch aus, um das Enolkation-Äquivalent **1** selbst zu addieren. Es bildet sich das dilithiierte Bisaminonitril **10** des 3-Cyano-glutaraldehyds, das durch Alkylierung und Hydrolyse in das symmetrische 3-Cyano-1,5-diketon **11** überführt werden kann (siehe Schema C und Tabelle 2).



Schema C

Die selektive Bildung unsymmetrischer Produkte mißlingt hier allerdings, da die Nucleophilie des Dianions **10** und des durch Monoalkylierung gebildeten Monoanions offenbar so ähnlich sind, daß bei aufeinanderfolgender Zugabe zwei verschiedener Elektrophile immer auch symmetrische Produkte auftreten.

Die Verwendung von Allylbromid bei der Alkylierung der Aminonitril-Funktion ergibt nach der Hydrolyse erwartungsgemäß² die umgelagerte Ketone **5d** und **11c**.



4-Oxoalkannitrile **5**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer gerührten Lösung von Diisopropylamin (1.1 g, 11 mmol) in THF (20 mL) wird bei 0°C unter Argon eine Lösung von *n*-Buli (11 mmol) in Hexan (7 mL) getropft und 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt, mit Acetonitril (0.41 g, 11 mmol) versetzt und noch 1 h bei -78°C gerührt. Danach wird bei -78°C eine Lösung von 2-(*N*-Methylanilino)acrylnitril (1.158 g, 10 mmol) in THF (5 mL) zugetropft, 10 min gerührt, mit HMPT (2 mL) versetzt und 5 min gerührt. Danach wird eine frisch bereitete Lösung von LDA (11 mmol) in THF (10 mL) zugespritzt und noch 1 h bei -78°C weitergerührt.

Zu der so erzeugten Lösung von **9** wird bei -78°C ein Äquivalent R¹X getropft und 1 h bei -78°C (bei **5g** 2 h) gerührt; dann werden 1.2 Äquivalente R²X zugetropft. 3 h bei -78°C und danach 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser (3 × 25 mL) gewaschen. Anschließend wird mit wäbr. HCl (3 N, 25 mL) versetzt, etwa 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, mit Et₂O oder CH₂Cl₂ (3 × 25 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel entfernt und im Vakuum (Kugelrohr) destilliert oder umkristallisiert.

Wird als R¹X Methyljodid eingesetzt, muß vor der Zugabe von R²X auf -18°C erwärmt werden.

3-Cyano-1,5-diketone **11**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu der nach obiger Vorschrift hergestellten Lösung von **9** wird eine Lösung von 2-(*N*-Methylanilino)acrylnitril (1.158 g, 10 mmol) in THF (5 mL) getropft, und jeweils 1 h bei -78°C und bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man RX (2 Äquivalente) zu, rührt jeweils 1 h bei 0°C und danach 4 h bei Raumtemperatur und arbeitet wie oben auf. Bei Verbindung **11** wurde die Hydrolyse mit 3 N HCl in CH₃CN (30 mL) durchgeführt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

- (1) Ibe, M. *Dissertation*, Universität Gießen, 1987.
- (2) Ahlbrecht, H., Ibe, M. *Synthesis* **1985**, 421.
- (3) Ahlbrecht, H., Pfaff, K. *Synthesis* **1978**, 897.
- Ahlbrecht, H., Dietz, M., Weber, L. *Synthesis* **1987**, 251.
- (4) Jacobson, R.M., Rath, R.A., McDonald, J.D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2545.