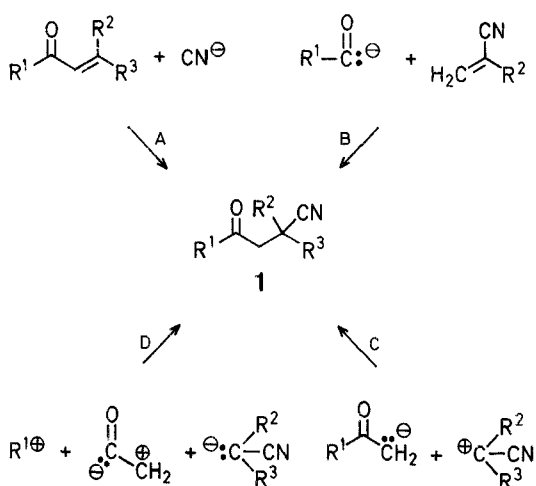


4-Oxoalkannitrile (2-Cyanoalkyl-ketone) durch Addition lithiierter Nitrile an 2-(N-Methylanilino)-acrylonitril

Hubertus AILBRECHT*, Marcellinus IBE¹

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

4-Oxoalkannitrile (2-Cyanoalkyl-ketone, **1**) sind vielseitig verwendbare Synthese-Bausteine^{2,3}. Sie werden gewöhnlich durch Hydrocyanierung α,β -ungesättigter Ketone hergestellt (Weg A)^{2,3}.

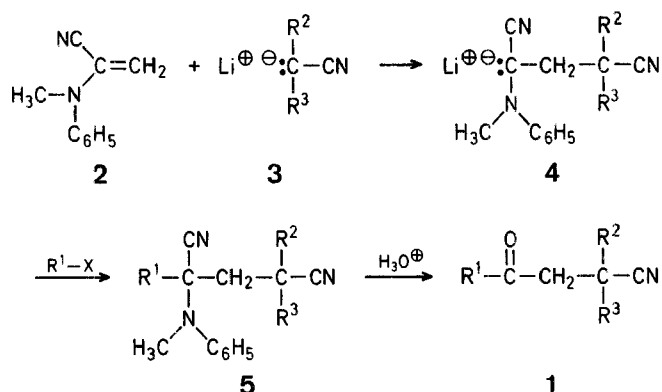


Synthetische Varianten, bei denen das dem Keton zugrundeliegende Kohlenstoffgerüst aufgebaut wird, sind selten verwendet worden. Bekannt sind bisher zwei Strategien. Einmal die Michael-Addition von Acylanion-Equivalenten an Acrylonitril (Weg B)^{4,5}, zum anderen die elektrophile α -Cyanoalkylierung eines Enolat-Equivalentes (Weg C) entweder direkt durch Umsetzung eines Enamins mit Chloroacetonitril³ oder indirekt über eine Mannich-Reaktion und anschließenden Ersatz der Amino- durch die Cyano-Gruppe^{2,3}. Beide Wege sind bezüglich der Substituenten R^1, R^2, R^3 nicht allgemein anwendbar. So ist Weg B nur mit

aromatischen Aldehyden attraktiv ($R^1 = \text{Aryl}$, $R^3 = \text{H}$)^{4,5} und nach Weg C nur die Bildung von α -Methylenitrilen ($R^2 = R^3 = \text{H}$) bekannt³.

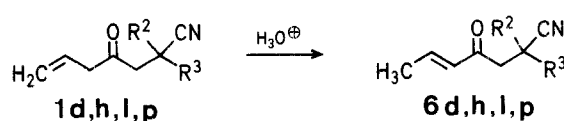
Wir beschreiben hier eine weitere Strategie, die in der nucleophilen Cyanoalkylierung eines Enolkation-Equivalentes besteht (Weg D).

2-(N-Methylanilino)-acrylonitril (**2**)⁶, ein vielseitiger 2-C-Michael-Akzeptor^{6,7}, setzt sich mit lithiierten Nitrilen (**3**)⁸ schon bei -78°C zu den Addukten **4** um, die vor allem in Gegenwart von HMPT glatt zu den 2-Aminopentadinitrilen **5** alkylierbar sind. Saure Hydrolyse von **5** liefert die 4-Oxoalkannitrile **1**.



Die bei Verwendung α -unverzweigter Nitrile ($R^2 = \text{Alkyl}$, $R^3 = \text{H}$) denkbare Mehrfach-Alkylierung⁸ oder Umprotonierung auf der Stufe des Adduktes **4**^{7,9} wurde nicht beobachtet. Eine solche Umprotonierung tritt allerdings auf, wenn man Acetonitril selbst oder ein aktiviertes Nitril wie Phenylacetonitril einsetzt.

Verwendet man Allylbromid bei der Alkylierung von **4**, dann lassen sich bei vorsichtiger Hydrolyse die dekonjugierten Ketone vom Typ **1** erhalten, allerdings immer verunreinigt durch die konjugierten Tautomeren **6**.



Die konjugierten Ketone **6** entstehen ausschließlich unter den »normalen« von uns verwendeten Hydrolysebedingungen.

Wie die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, sind die Ausbeuten durchweg gut bis sehr gut. Die bei **1a** auftretende Verminderung der Ausbeute ist auf Verluste bei der Aufarbeitung dieser deutlich wasserlöslichen Verbindung zurückzuführen.

Da außer primären auch sekundäre Nitrile glatt reagieren ($R^2 = R^3 = \text{Alkyl}$, Cycloalkyl) eröffnet die beschriebene Reaktionsfolge die Möglichkeit, in einer Eintopfreaktion einfach, ergiebig und bezüglich der Substituenten R^1, R^2, R^3 sehr variabel 4-Oxoalkannitrile (2-Cyanoalkyl-ketone) aufzubauen.

4-Oxoalkannitrile (**1**) bzw. 4-Oxo-5-alkannitrile (**6**) allgemeine Arbeitsvorschrift:

In eine gerührte Lösung von Diisopropylamin (1.1 g, 11 mmol) in Tetrahydrofuran (25 ml) läßt man bei 0°C unter Argon eine Lösung

Tabelle 1. 4-Oxoalkannitrile (**1**) bzw. 4-Oxo-5-alkennitrile (**6**) aus α -Lithionitrilen (**3**), 2-(*N*-Methylanilino)-acrylonitril (**2**) und Alkyl-halogeniden

Produkt	R ¹ —X	R ²	R ³	Ausbeute %	Kp/torr ^a [°C]	Summenformel ^b
1a	H ₃ C—J	CH ₃	H	40	100°/1	C ₆ H ₉ NO (111.1)
1b	C ₂ H ₅ —J	CH ₃	H	70	50°/0.01	C ₇ H ₁₁ NO (125.2)
1c	C ₆ H ₅ —CH ₂ —Br	CH ₃	H	92	90°/0.05	C ₁₂ H ₁₃ NO (187.2)
6d	H ₂ C=CH—CH ₂ —Br(→H ₃ C—CH=CH—)	CH ₃	H	75	50°/0.01	C ₈ H ₁₁ NO (138.1)
1e	H ₃ C—J	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	94	50°/0.01	C ₉ H ₁₅ NO (153.2)
1f	C ₂ H ₅ —J	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	85	80°/0.01	C ₁₀ H ₁₇ NO (167.3)
1g	C ₆ H ₅ —CH ₂ —Br	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	70	150°/0.01	C ₁₅ H ₁₉ NO (229.3)
6h	H ₂ C=CH—CH ₂ —Br(→H ₃ C—CH=CH—)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	89	90°/0.01	C ₁₁ H ₁₇ NO (179.3)
1i	H ₃ C—J	CH ₃	CH ₃	76	70°/0.01	C ₇ H ₁₁ NO (125.1)
1j	C ₂ H ₅ —J	CH ₃	CH ₃	75	50°/0.01	C ₈ H ₁₃ NO (139.1)
1k	C ₆ H ₅ —CH ₂ —Br	CH ₃	CH ₃	72	(F: 54°) ^c	C ₁₃ H ₁₅ NO (201.2)
6l	H ₂ C=CH—CH ₂ —Br(→H ₃ C—CH=CH—)	CH ₃	CH ₃	69	80/0.01	C ₉ H ₁₃ NO (151.2)
1m	H ₃ C—J	—(CH ₂) ₅ —		84	100/0.01	C ₁₀ H ₁₅ NO (165.2)
1n	C ₂ H ₅ —J	—(CH ₂) ₅ —		88	110/0.01	C ₁₁ H ₁₇ NO (179.3)
1o	C ₆ H ₅ —CH ₂ —Br	—(CH ₂) ₅ —		70	118/0.01	C ₁₆ H ₁₉ NO (241.3)
6p	H ₂ C=CH—CH ₂ —Br(→H ₃ C—CH=CH—)	—(CH ₂) ₅ —		88	125/0.01	C ₁₁ H ₁₇ NO (191.3)

^a Die Verbindungen wurden mit einem Kugelrohrföfen GKR 50 der Firma Büchi destilliert. Es kann daher nur die Ofentemperatur angegeben werden, die laut Angabe des Herstellers ~20°C über der Siedetemperatur liegt.

^b Die Microanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ± 0.40; H, ± 0.14; N, ± 0.20. Ausnahmen: **1a**: C, ± 0.53; **1b**: N, ± 0.47; **1c**: C, ± 0.61; **1f**: C, ± 0.44. Die Analysen wurden mit einem Carlo-Erba-Analysator 1104 durchgeführt.

^c Umkristallisiert aus Isopropanol. Der Schmelzpunkt wurde in einem Kupferblock nach Lindström bestimmt und ist unkorrigiert.

Tabelle 2. N.M.R.-Spektren der Verbindungen **1** und **6**

Ver- bin- dung	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^a δ [ppm]	¹³ C-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^b δ [ppm]
1a	1.28 (d, CH ₃ , <i>J</i> = 8 Hz); 2.16 (s, H ₃ C—CO); 2.62–2.76 (m, CH ₂); 2.92–3.12 (m, CH—CN)	17.5 (q, CH ₃); 20.2 (d, CH—CN); 29.7 (q, H ₃ C—CO); 46.5 (t, CH ₂); 122.7 (s, CN); 204.3 (s, CO)
1b	1.06 (t, H ₃ C—CH ₂); 1.3 (d, H ₃ C—CH, <i>J</i> = 8 Hz); 2.4 (q, CH ₂ —CH ₃); 2.56–2.76 (m, CH ₂); 2.92–3.18 (m, CH—CN)	7.5 (q, H ₃ C—CH ₂); 17.6 (q, CH ₃); 20.4 (d, CH—CN); 35.7 (t, CH ₂ —CH ₃); 45.4 (t, CH ₂); 122.9 (s, CN); 207.1 (s, CO)
1c	1.12 (d, H ₃ C—CH, <i>J</i> = 8 Hz); 2.42–2.66 (m, CH ₂); 2.76–2.96 (m, CH—CN); 3.6 (s, CH ₂ —C ₆ H ₅); 7.0–7.18 (m, C ₆ H ₅)	17.2 (q, H ₃ C—CH); 20.1 (d, CH—CN); 44.9 (t, CH ₂); 49.1 (t, CH ₂ —C ₆ H ₅); 122.6 (s, CN); 127.0 (d, C ₆); 128.7, 129.6 (je d, C _o , C _m); 134.0 (s, C _i); 203.9 (s, CO)
6d	1.34 (d, H ₃ C—CH, <i>J</i> = 6 Hz); 1.92 (d/d, H ₃ C—CH=); <i>J</i> = 8/1 Hz); 2.6–3.18 (m, CH ₂ , CH—CN); 6.08 (d/c, CO—CH=, <i>J</i> = 16/1 Hz); 6.84 (d/q, H ₃ C—CH=, <i>J</i> = 16/8 Hz)	17.7 (q, CH ₃); 18.3 (q, H ₃ C—CH=); 20.4 (d, CH—CN); 43.2 (t, CH ₂); 122.7 (s, CN); 131.3 (d, CO—CH=); 144.3 (d, H ₃ C—CH=); 195.3 (s, CO)
1e	0.96 (m, CH ₃); 1.54 (m, 3 × CH ₂); 2.24 (s, H ₃ C—CO); 2.78–2.84 (m, CH ₂ —CO); 3.0 (m, CH—CN)	13.8 (q, CH ₃); 22.1 (t, CH ₂); 29.2 (t, CH ₂); 29.8 (q, H ₃ C—CO); 31.4 (t, CH ₂); 45.3 (t, CH ₂ —CO); 121.8 (s, CN); 204.0 (s, CO)
1f	1.0–1.08 (je t, 2 × CH ₃); 1.51 (m, 3 × CH ₂); 2.44 (q, CO—CH ₂ —CH ₃); 2.62–2.78 (m, CH ₂ —CO); 2.96 (m, CH—CN)	7.6 (q, CH ₃); 13.8 (q, H ₃ C—CH ₂ —CH ₂); 22.2 (t, CH ₂); 22.6 (d, CH—CN); 29.3 (t, CH ₂); 31.6 (t, CH ₂); 34.8 (t, CH ₂); 44.1 (t, CH ₂); 121.9 (s, CN); 206.8 (s, CO)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Ver- bin- dung	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^a δ [ppm]	¹³ C-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^b δ [ppm]
1g	0.86 (m, CH ₃); 1.36 (m, 3 × CH ₂); 2.58–2.7 (m, CH ₂ —CO); 2.84 (m, CH—CN); 3.62 (s, CH ₂ C ₆ H ₅); 7.18 (m, C ₆ H ₅)	13.7 (q, CH ₃); 21.8 (t, CH ₂); 22.1 (d, CH—CN); 26.0 (t, CH ₂); 29.1 (t, CH ₂); 31.3 (t, CH ₂); 43.6 (t, CH ₂ —CO); 50.0 (t, CH ₂ —C ₆ H ₅); 121.6 (s, CN); 127.4 (d, C ₆); 128.9, 129.5 (je d, C _o , C _m); 133.5 (s, C _i); 203.7 (s, CO)
6h	1.86 (d/d, H ₃ C—CH=, <i>J</i> = 7.5/1 Hz); 6.01 (d/q, CO—CH=, <i>J</i> = 16/1 Hz); 6.8 (d/q, H ₃ C—CH=, <i>J</i> = 16/7.5 Hz)	18.3 (q, H ₃ C—CH=); 114.0 (d, CO—CH=); 195.2 (s, CO)
1h	3.14 (d, CH ₂ —CH=, <i>J</i> = 8 Hz); 4.98–5.12 (m, H ₂ C=CH); 5.6–5.88 (m, CH=CH ₂)	47.4 (t, CH ₂ —CH=); 119.0 (t, H ₂ C=CH); 204.1 (s, CO)
6h + 1h	0.92 (t, CH ₃); 1.48 (m, 3 × CH ₂); 2.6–3.08 (m, CH ₂ —CO, CH—CN)	13.9 (je q, CH ₃); 22.2 (je t, CH ₂); 26.0, 26.2 (je d, CH—CN); 29.3 (je t, CH ₂); 31.5, 31.6 (je t, CH ₂); 41.8, 44.0 (je t, CH ₂ —CO); 121.7, 121.9 (je s, CN); 130.4, 131.4 (je d, CH=CH ₂ , =CH—CH ₃)
1i	1.44 (s, CH ₃); 2.14 (s, H ₃ C—CO); 2.76 (s, CH ₂)	26.7 (q, CH ₃); 29.2 (s, C—CN); 30.5 (q, H ₃ C—CO); 52.2 (t, CH ₂); 124.4 (s, CN); 203.8 (s, CO)
1j	1.02 (t, H ₃ C—CH ₂); 1.42 (s, CH ₃); 2.5 (q, H ₃ C—CH ₂); 2.7 (s, CH ₂)	7.5 (q, H ₃ C—CH ₂); 26.7 (q, CH ₃); 29.3 (s, C—CN); 36.4 (t, H ₃ C—CH ₂); 50.9 (t, CH ₂); 124.5 (s, CN); 206.8 (s, CO)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Ver- bin- dung	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^a δ [ppm]	¹³ C-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) ^b δ [ppm]
1k	1.36 (s, CH ₃); 2.62 (s, CH ₂); 3.62 (s, CH ₂ —C ₆ H ₅); 7.1 (m, C ₆ H ₅)	26.6 (q, CH ₃); 29.4 (s, C—CN); 50.4, 50.7 (je t, CH ₂ , CH ₂ —C ₆ H ₅); 124.2 (s, CN); 127.4 (d, C _p); 129.0, 129.4 (je d, C _o , C _m); 133.5 (s, C _i); 203.4 (s, CO)
6l	1.46 (s, CH ₃); 1.86 (d/d, H ₃ C—CH=, J = 6.5/1.5 Hz); 2.8 (s, CH ₂); 6.0 (d/q, CO—CH=, J = 15.5/1.5 Hz); 6.8 (d/q, H ₃ C—CH=, J = 15.5/6.5 Hz)	8.1 (q, H ₃ C—CH=); 26.8 (q, CH ₃); 29.4 (s, C—CN); 48.7 (t, CH ₂); 124.5 (s, CN); 131.8 (d, CO—CH=); 143.7 (d, H ₃ C—CH=); 195.2 (s, CO)
1m	0.9–2.08 (m, c-C ₆ H ₁₀); 2.14 (s, CH ₃); 2.62 (s, CH ₂)	22.7 (t, 2 × CH ₂); 25.2 (t, CH ₂); 30.8 (q, CH ₃); 35.3 (t, 2 × CH ₂); 35.7 (s, C—CN); 52.1 (t, CH ₂ —CO); 122.8 (s, CN); 203.8 (s, CO)
1n	1.02 (t, CH ₃); 1.04–1.96 (m, c-C ₆ H ₁₀); 2.32 (q, H ₃ C—CH ₂); 2.6 (s, CH ₂)	7.5 (q, CH ₃); 22.8 (t, 2 × CH ₂); 25.2 (t, CH ₂); 35.5 (t, 2 × CH ₂); 35.9 (s, C—CN); 36.9 (t, H ₃ C—CH ₂); 51.0 (t, CH ₂ —CO); 122.8 (s, CN); 206.6 (s, CO)
1o	0.88–1.98 (m, c-C ₆ H ₁₀); 2.62 (s, CH ₂); 3.6 (s, CH ₂ —C ₆ H ₅); 7.14 (m, C ₆ H ₅)	22.7 (t, 2 × CH ₂); 25.1 (t, CH ₂); 35.2 (t, 2 × CH ₂); 35.8 (s, C—CN); 50.2, 50.7 (je t, CH ₂ —C ₆ H ₅ , CH ₂ —CO); 122.6 (s, CN); 127.2 (d, C _p); 128.8, 129.4 (je d, C _o , C _m); 133.6 (s, C _i); 203.4 (s, CO)
6p	1.0–2.12 (m, c-C ₆ H ₁₀); 1.86 (d/d, H ₃ C—CH=, J = 6.5/1.5 Hz); 2.7 (s, CH ₂); 5.98 (d/q, CO—CH=, J = 15.5/1.5 Hz); 6.68 (d/q, H ₃ C—CH=, J = 15.5/6.5 Hz)	18.2 (q, CH ₃); 22.8 (t, 2 × CH ₂); 25.2 (t, CH ₂); 35.6 (t, 2 × CH ₂); 36.1 (s, C—CN); 48.9 (t, CH ₂ —CO); 122.8 (s, CN); 131.9 (d, CO—CH=); 143.9 (d, H ₃ C—CH=); 195.1 (s, CO)

^a Gemessen bei 100 MHz mit einem Jeol JNM-MH-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.

von Butyllithium (11 mmol) in Hexan (~7 ml) tropfen. Anschließend wird das Gemisch noch 30 min bei 0°C gerührt, auf –78°C abgekühlt, mit dem entsprechenden Nitril (10 mmol) versetzt und noch 30 min bei –78°C gerührt. Danach läßt man eine Lösung von 2-(N-Methylanilino)-propennitril (**2**; 1.58 g, 10 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) zutropfen und rührt 30 min bei –78°C. Dann versetzt man mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (2 ml) und gibt anschließend das Alkylhalogenid (15 mmol) zu. Man läßt noch 2 h bei –78°C und 4 h bei Raumtemperatur rühren und wäscht mit Wasser (4 × 20 ml). Bei den Verbindungen **5d**, **h**, **i**, **p** zieht man das Solvens ab und nimmt den Rückstand in Acetonitril (25 ml) auf. Man versetzt mit 3 normaler Salzsäure (25 ml), rührt 40–50 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ether (3 × 25 ml). Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, das Solvens abgezogen und der Rückstand im Kugelrohrföfen destilliert.

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

Eingang: 8. Juni 1984

* Korrespondenz-Adresse.

¹ Ibc, M., *Diplomarbeit*, Universität Gießen, 1983.

² Nagata, W., Yoshioka, M., *Org. React.* **1977**, 25, 255.

³ Bayer, O., in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Auflage, herausgegeben von Müller, E., Band 7/2c, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977, p. 2498 ff.

⁴ Stetter, H., *Angew. Chem.* **1976**, 88, 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 639.

⁵ Reutrakul, V., Nimgirawath, S., Panichanun, S., Ratananukul, P., *Chem. Lett.* **1979**, 399.

⁶ Ahlbrecht, H., Pfaff, K., *Synthesis* **1980**, 413.

⁷ Ahlbrecht, H., Pfaff, K., *Synthesis* **1978**, 892.

⁸ Watt, D.S., *Tetrahedron Lett.* **1974**, 707.

⁹ Ahlbrecht, H., Dietz, M., *Synthesis* **1985**, 417.