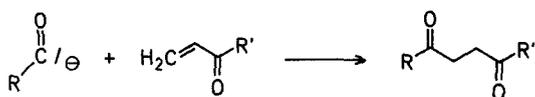


### 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen durch Michael-Addition deprotonierter Aminonitrile an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen

Hubertus AHLBRECHT\*, Hans-Michael KOMPTER<sup>1</sup>

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

Eine der naheliegendsten Synthesemöglichkeiten für die wichtige Substanzklasse der 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen ist die Michael-Addition eines Acylanion-Equivalentes an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen.



Dieser Syntheseweg konnte allerdings bisher nur relativ selten angewendet werden, da leider die meisten Acylanion-Equivalente die 1,2-Addition bevorzugen oder zumindest wenig selektiv reagieren<sup>2,3,4</sup>. Erst in jüngster Zeit gelang es, diese unbefriedigende Situation zu verbessern<sup>5,6</sup>. Schon sehr alte<sup>7</sup> Acylanion-Equivalente sind deprotonierte Aminonitrile wie **2**, deren synthetisches Potential zunehmend erkannt wird<sup>8</sup>. Michael-Addition von Acylanion-Equivalenten des Typs **2** an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone<sup>9,10</sup> und Ester<sup>9,11</sup> sind vereinzelt beschrieben worden. Die nucleophilen Acylierungsmittel **2** gewinnen vor allem auch dadurch an Bedeutung, daß sie nicht nur durch Deprotonierung von Aminonitrilen wie **1** (Weg A), sondern auch durch Michael-Addition an Aminoacrylnitrile wie **3** (Weg B)<sup>12,13</sup> erzeugt werden können.

Während die Deprotonierung weitgehend unabhängig von der Struktur der Amin-Komponente zu sein scheint<sup>8</sup>, gelingt die

Addition an **3** besonders glatt und mit einer Vielzahl von Organometall-Verbindungen nur, wenn man Methylanilin als Amin-Komponente verwendet<sup>14</sup>. Die Reaktivität dieser speziellen Reagentien (**2**) ist daher von besonderem Interesse. Ihre Umsetzung mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen und Estern verläuft völlig regioselectiv zu den Michael-Addukten **5**. Ein Angriff an der Carbonyl-Gruppe wird nicht beobachtet. Die Addukte **5** werden ohne Reinigung zu den Dicarbonyl-Verbindungen **6** hydrolysiert. Ausbeute mindernde Nebenreaktion ist die Re protonierung von **2** zu **1** durch die relativ aciden Carbonyl-Verbindungen **4**. Optimierungsversuche<sup>1</sup> bei der Bildung von **6a** zeigen, daß man die Umprotonierung, die in Tetrahydrofuran zu ~50–60% abläuft, weitgehend unterdrücken kann, wenn man **2** durch Zusatz von HMPT zum Reaktionsmedium und **4** durch Komplexierung mit Lithiumbromid aktiviert. Unter diesen Bedingungen ist die Addition selbst bei  $-78^\circ\text{C}$  schon nach 5 Minuten beendet. Sie kann aber auch mit gleich gutem Erfolg bei Raumtemperatur durchgeführt werden<sup>1</sup>. Wie Tabelle 1 zeigt, lassen sich so 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen **6** in guten bis sehr guten Ausbeuten gewinnen. Nur bei der Umsetzung mit Butenon läßt sich die Umprotonierung nicht völlig unterdrücken. Die relativ niedrige Ausbeute bei der Umsetzung mit Acrylester (**6d**, **6l**) ist auf eine zweite Michael-Addition an das primär gebildete Enolat zurückzuführen.

Erwartungsgemäß ist die Michael-Addition gegenüber sterischer Hinderung. So gelang weder die Addition an 3-Methyl-2-cyclohexanon noch an (-)-Carvon. Abgesehen von diesen Begrenzungen bildet die geschilderte Reaktion

nach Variante B eine attraktive Möglichkeit, in einer Eintopfreaktion unter zweifacher C—C-Verknüpfung 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen nach dem Baukastenprinzip zu synthetisieren.

**Tabelle 1.** 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen (**6**) durch Addition deprotonierter Aminonitrile (**2**) an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen (**4**)

<b>6</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Methode	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	Kp/torr <sup>b</sup> [°C]	Summenformel <sup>c</sup> bzw. Kp/torr [°C] aus Lit.
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	H		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	A	83	68°/0.006	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> (154.2)
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	A	72	46°/0.008	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> (140.2)
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	A	42	85°/12	45°/0.05 <sup>13</sup>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	56	104°/13	109–112°/18 <sup>18</sup>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	65	95°/12	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (172.2)
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	A	87	45°/0.006	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (168.2)
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	A	81	45°/0.006	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> (154.2)
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	A	46	96°/12	92–94°/12 <sup>19</sup>
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	82	50°/0.05	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (172.2)
<b>j</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	B	73	70°/0.008	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (196.3)
<b>k</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	B	62	68°/0.008	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> (182.3)
<b>l</b>	<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	54	55°/0.008	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (200.3)

<sup>a</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf **1** (Methode A) oder **3** (Methode B) und gelten für destillierte 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen.

<sup>b</sup> Temperatur des Kugelrohrforns, nach Angaben der Hersteller etwa 20°C über der Siedetemperatur.

<sup>c</sup> Die Mikroanalysen waren in befriedigender Übereinstimmung mit den berechneten Werten: C, ±0.26; H, ±0.28. Ausnahmen: **6b** (C, -0.48), **6c** (C, -0.53), **6j** (C, -0.47). Die Analysen wurden mit einem Carlo-Erba-Analysator 1104 durchgeführt.

**Tabelle 2.** N.M.R.-Daten der 1,4-Dicarbonyl-Verbindungen **6**

<b>6</b>	<sup>1</sup> H-N.M.R. (CDCl <sub>3</sub> /TMS <sub>int</sub> ) <sup>a</sup> δ [ppm]	<sup>13</sup> C-N.M.R. (CDCl <sub>3</sub> /TMS <sub>int</sub> ) <sup>b</sup> δ [ppm]
<b>a</b>	1.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.3–3.1 (m, CH <sub>2</sub> , CH)	7.7 (q, CH <sub>3</sub> ); 24.9, 27.5 (t, CH <sub>2</sub> ); 34.1 (t, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 40.9, 42.6 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 49.9 (d, CH); 209.6, 211.1 (s, C=O)
<b>b</b>	1.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.8–2.8 (m, CH <sub>2</sub> ); 3.1–3.5 (m, CH)	7.7 (q, CH <sub>3</sub> ); 26.1 (t, CH <sub>2</sub> ); 34.6 (t, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 37.5, 40.1 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 47.4 (d, CH); 211.3, 216.5 (s, C=O)
<b>c</b>	1.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 2.1 (s, CO—CH <sub>3</sub> ); 2.43 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 2.6 (s, CH <sub>2</sub> )	7.8 (q, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 29.8 (q, CO—CH <sub>3</sub> ); 35.7, 35.8, 37.0 (t, CH <sub>2</sub> ); 207.2, 209.8 (s, C=O)
<b>d</b>	1.05, 1.2 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.34–2.79 (q, m, CH <sub>2</sub> ); 4.11 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, OCH <sub>2</sub> )	7.8 (q, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 14.2 (q, O—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 28.1 (t, CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> ); 35.9, 36.7 (t, CH <sub>2</sub> ); 60.5 (t, O—CH <sub>2</sub> ); 172.8 (s, CO <sub>2</sub> ); 209.1 (s, C=O)
<b>e</b>	1.04, 1.22 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 1.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 2.1–3.15 (m, CH <sub>2</sub> , CH); 4.02 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, OCH <sub>2</sub> )	7.8 (q, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 14.2 (q, O—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 16.9 (q, CH—CH <sub>3</sub> ); 34.3, 37.3 (t, CH <sub>2</sub> ); 49.9 (d, CH); 60.5 (t, O—CH <sub>2</sub> ); 172.3 (s, CO <sub>2</sub> ); 213.3 (s, C=O)
<b>f</b>	1.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 1.5–2.5 (m, CH <sub>2</sub> ); 2.76 (sept, erscheint als quint, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 2.85–3.2 (m, breit, CH—CH <sub>2</sub> )	18.0, 18.6 (q, CH—CH <sub>3</sub> ); 24.9, 27.5 (t, CH <sub>2</sub> ); 39.1 (d, CH—CH <sub>3</sub> ); 40.9, 42.8 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 48.2 (d, CH—CH <sub>2</sub> ); 209.2, 214.1 (s, C=O)
<b>g</b>	1.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 1.7–2.4 (m, CH <sub>2</sub> ); 2.79 (sept, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 3.3–3.7 (m, CH—CH <sub>2</sub> )	18.0, 18.4 (q, CH—CH <sub>3</sub> ); 26.4 (t, CH <sub>2</sub> ); 37.3, 39.8 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 40.6 (d, CH—CH <sub>3</sub> ); 45.6 (d, CH—CH <sub>2</sub> ); 214.6, 216.2 (s, C=O)
<b>h</b>	1.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 2.1 (s, CO—CH <sub>3</sub> ); 2.66 (s, CH <sub>2</sub> ); 2.61 (sept, CH—CH <sub>3</sub> )	18.3 (q, CH—CH <sub>3</sub> ); 29.8 (q, CO—CH <sub>3</sub> ); 33.9, 36.9 (t, CH <sub>2</sub> ); 40.7 (d, CH—CH <sub>3</sub> ); 207.0, 212.9 (s, C=O)
<b>i</b>	1.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH—CH <sub>3</sub> ); 1.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 2.4–2.85 (m, CH <sub>2</sub> ); 4.08 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, O—CH <sub>2</sub> )	14.2 (q, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 18.3 (q, CH—CH <sub>3</sub> ); 28.1 (t, CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> ); 34.8 (t, CH <sub>2</sub> ); 40.8 (d, CH—CH <sub>3</sub> ); 60.5 (t, O—CH <sub>2</sub> ); 172.8 (s, CO <sub>2</sub> ); 212.5 (s, C=O)
<b>j</b>	1.02 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.4 (s, CH <sub>2</sub> —C); 1.4–3.0 (m, CH <sub>2</sub> , CH)	24.7, 27.0 (t, CH <sub>2</sub> ); 29.5 (q, CH <sub>3</sub> ); 30.8 (s, C <sub>quart</sub> ); 40.7, 42.2 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 51.3 (d, CH); 52.8 (t, CH <sub>2</sub> —C); 209.0, 210.0 (s, C=O)
<b>k</b>	1.0 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.4 (s, CH <sub>2</sub> —C); 1.65–2.85 (m, CH <sub>2</sub> ); 3.0–3.36 (m, breit, CH)	25.7 (t, CH <sub>2</sub> ); 29.6 (q, CH <sub>3</sub> ); 30.8 (s, C <sub>quart</sub> ); 37.2, 39.7 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 49.0 (d, CH); 53.4 (t, CH <sub>2</sub> —C); 210.2, 216.2 (s, C=O)
<b>l</b>	1.0 (s, CH <sub>3</sub> ); 1.23 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 2.28 (s, CH <sub>2</sub> —C); 2.3–2.85 (m, CH <sub>2</sub> ); 4.05 (q, <i>J</i> = 7 Hz, O—CH <sub>2</sub> )	14.2 (q, CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ); 27.9 (t, CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> ); 29.7 (q, C—CH <sub>3</sub> ); 31.0 (s, C <sub>quart</sub> ); 39.3 (t, CH <sub>2</sub> —CO); 54.7 (t, CH <sub>2</sub> —C); 60.3 (t, O—CH <sub>2</sub> ); 172.6 (s, CO <sub>2</sub> ); 208.0 (s, C=O)

<sup>a</sup> Gemessen bei 60 MHz bzw. 100 MHz mit einem Varian T 60- bzw. Jeol JNM-MH-100-Spektrometer.

<sup>b</sup> 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  $\alpha$ -Aminonitrile **1** werden nach Lit.<sup>15</sup> hergestellt, 2-(*N*-Methylanilino)-propennitril nach Lit.<sup>13</sup>.

**1,4-Dicarbonyl-Verbindungen (6); allgemeine Arbeitsvorschriften:**

**Methode A, aus  $\alpha$ -Aminonitrilen (1):** Die Deprotonierung der  $\alpha$ -Aminonitrile (10 mmol) erfolgt in Tetrahydrofuran/Hexan (2/1, 25 ml) mit Lithium-diisopropylamid nach Lit.<sup>16</sup>.

**Methode B, aus 2-(*N*-Methylanilino)-propennitril (3):** Die Addition von *t*-Butyllithium (10 mmol) an 2-(*N*-Methylanilino)-propennitril (3) (10 mmol) erfolgt nach Lit.<sup>12</sup>.

Die nach Methode A oder B erzeugten Lösungen der deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrile (**2**) werden bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPT; 2 ml, 10 mmol) versetzt. Anschließend läßt man unter Rühren langsam die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindung **4** (11 mmol), gelöst in einer gesättigten Lösung von Lithiumbromid in Tetrahydrofuran (5 ml), zutropfen. Nach 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  wird das Gemisch in 3 normale Salzsäure (25 ml) gegossen und 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Ether ( $3 \times 25$  ml) und Trocknung der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wird das Solvens im Wasserstrahl-Vakuum abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert (Kugelrohr).

Die hier beschriebene Hydrolyse versagt bei den  $\alpha$ -Aminonitrilen **5d**, **e**, **i**. In diesen Fällen wird anstatt mit Salzsäure nach Lit.<sup>17</sup> mit 25%iger Kupfersulfat-Lösung (25 ml) 40 h bei Raumtemperatur gerührt und das so erhaltene Gemisch mit Ether ( $3 \times 25$  ml) extrahiert. Die organische Phase wird zur Entfernung von *N*-Methylanilin mit 3 normaler Salzsäure ( $2 \times 20$  ml) gewaschen und dann wie oben aufgearbeitet.

Das  $\alpha$ -Aminonitril **5j** wird statt 40 h bei Raumtemperatur 5 h unter Rückfluß gerührt.

*Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.*

Eingang: 23. Februar 1983

\* Korrespondenz-Adresse.

- <sup>1</sup> H. M. Kompter, *Diplomarbeit*, Universität Gießen, 1982.
- <sup>2</sup> B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.
- <sup>3</sup> O. W. Lever, *Tetrahedron* **32**, 1943 (1976).
- <sup>4</sup> A. Krief, *Tetrahedron* **36**, 2531 (1980).
- <sup>5</sup> C. A. Brown, A. Yamaichi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 100.  
C. A. Brown, O. Chapa, A. Yamaichi, *Heterocycles* **18**, 187 (1982).
- <sup>6</sup> J. Lucchetti, A. Krief, *J. Organomet. Chem.* **194**, C 49 (1980); und dort zitierte Literatur.
- <sup>7</sup> C. R. Hauser, H. M. Taylor, T. G. Ledford, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1786 (1960).
- <sup>8</sup> D. Enders, H. Lotter, *Tetrahedron Lett.* **23**, 639 (1982); und dort zitierte Literatur.
- <sup>9</sup> H. M. Taylor, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1790 (1960).
- <sup>10</sup> G. Stork, A. A. Ozorio, A. Y. W. Leong, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5175.
- <sup>11</sup> H. Schick, F. Theil, H. Jablokoff, S. Schwarz, *Z. Chem.* **21**, 68 (1981).
- <sup>12</sup> H. Ahlbrecht, K. Pfaff, *Synthesis* **1978**, 897.
- <sup>13</sup> H. Ahlbrecht, K. Pfaff, *Synthesis* **1980**, 413.
- <sup>14</sup> K. Pfaff, *Dissertation*, Universität Gießen, 1980.
- <sup>15</sup> H. M. Taylor, C. R. Hauser, *Org. Synth. Coll. Vol.* **V**, 437 (1973).
- <sup>16</sup> H. Ahlbrecht, W. Raab, C. Vonderheid, *Synthesis* **1979**, 127.
- <sup>17</sup> G. Büchi, P. H. Liang, H. Wüest, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2763.
- <sup>8</sup> P. A. Wehrli, V. Chu, *J. Org. Chem.* **38**, 3436 (1973).
- <sup>9</sup> H. Stetter, H. Kuhlmann, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4505.