

Studien über Elimination

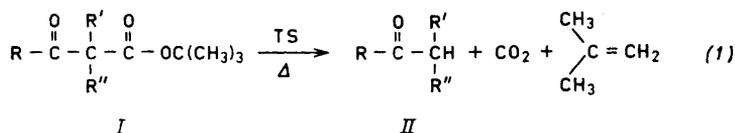
IV *. Eine neue Methode zur Darstellung von δ -Ketonitrilen

GUNNEL NÄSLUND, ALEXANDER SENNING** und
SVEN-OLOV LAWESSON**

Laboratorium für Organische Chemie, Chemisches Institut der Universität Uppsala,
Uppsala, Schweden

t-Butylazetoazetat und alkyl- und aralkylsubstituierte *t*-Butylazetoazetate wurden zyanäthylert und anschliessend die Karbo-*t*-butoxygruppe durch Erhitzen der Addukte auf 150° in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure eliminiert. Auf diese Weise wurden hohe Ausbeuten der entsprechenden δ -Ketonitrile erzielt, ohne dass die Zyangruppe angegriffen wurde. In *t*-Butyl-(2-zyanäthyl)azetoazetat wurde auch die Benzoyloxygruppe durch Umsetzung der Natriumverbindung mit Benzoylperoxyd in Benzol eingeführt. Elimination lieferte dann eine Verbindung vom Azylointyp: 4-Azetyl-4-benzoyloxybutannitril.

Lawesson und Mitarbeiter studierten kürzlich die Chemie des *t*-Butylazetoazetats^{1,2}, einer Verbindung, die sich leicht aus Diketen und *t*-Butanol darstellen lässt³. Hauser und Mitarbeiter^{4,5} fanden 1944, dass *t*-Butylhydrogenmalonat beim Erhitzen eine Eliminierungsreaktion erleidet. Auf diesem Gebiet ist auch weiterhin noch gearbeitet worden (ausführliche Literaturhinweise finden sich bei Frisell und Lawesson⁶). Im allgemeinen erleiden β -Karbonylverbindungen vom Typ I beim Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure (TS) eine Karbo-*t*-butoxy-Elimination wie folgt:



* Teil I: Frisell, C. und Lawesson, S.-O. *Arkiv Kemi* 17 (1961) 401; Referenz¹ soll als Teil II und Referenz² als Teil III dieser Reihe betrachtet werden.

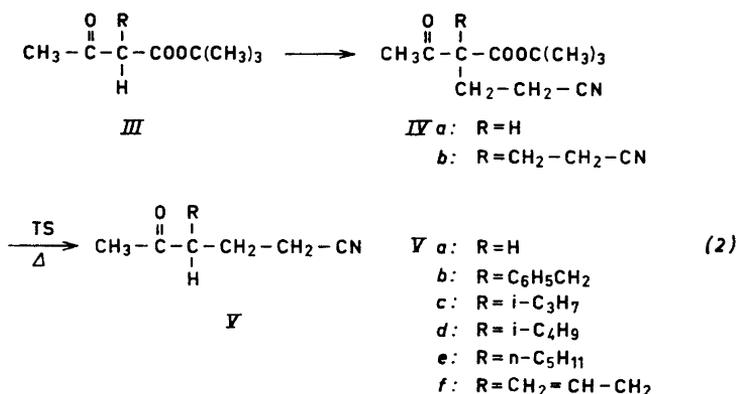
** Neue Anschrift: Chemisches Institut der Universität Aarhus, Aarhus, Dänemark.

wobei $R = OC_2H_5$, $OC(CH_3)_3$ oder CH_3 , während R' und R'' verschiedene funktionelle Gruppen oder Alkylgruppen sind. Da *t*-Butylazetoacetat (I, $R = CH_3$, $R' = R'' = H$) die am leichtesten zugängliche Verbindung dieses Typs ist, wurde es in einer Reihe von Untersuchungen ⁷⁻⁹ als Modellsubstanz benutzt; durch Darstellung anderer *t*-Butyl- β -ketoester müsste sich zeigen lassen, dass die hier entwickelten Methoden ganz allgemein für den präparativ-organisch arbeitenden Chemiker von Wert sind.

In Gegenwart eines basischen Katalysators lassen sich Ketone, die mindestens ein α -Wasserstoffatom enthalten, durch Umsetzung mit Akrylnitril zyanäthylieren. Allgemein wird die zweite Zyanäthylgruppe, wenn sich am selben Kohlenstoffatom mehr als ein α -Wasserstoffatom befindet, leichter addiert als die erste und die dritte leichter als die zweite. Überschuss an Keton begünstigt die Bildung des Produkts mit weniger Zyanäthylgruppen ¹⁰. Die Monozyanäthylierung des Zylohexanons wurde in hohen Ausbeuten dadurch erreicht, dass das Keton vor der Zyanäthylierung in sein Pyrrolidinenamin überführt wurde ¹¹. Dieses Enamin kann dann leicht zum Ketonitril hydrolysiert werden.

Allerdings wurden unseres Wissens in den wenigen Fällen, in denen Ketone mit Akrylnitril umgesetzt wurden ^{12,13} nur niedrige Ausbeuten an monozyanäthylierten Ketonen erzielt. Ausserdem muss betont werden, dass man auf Grund von Strukturbetrachtungen bei unsymmetrischen aliphatischen Ketonen monozyanäthylierte Isomere erwarten muss, obwohl eine Methingruppe reaktiver als eine Methylengruppe und eine Methylengruppe reaktiver als eine Methylgruppe (in Nachbarschaft einer Carbonylgruppe) ist; andererseits gibt ein symmetrisches Keton nur ein Monozyanäthylderivat.

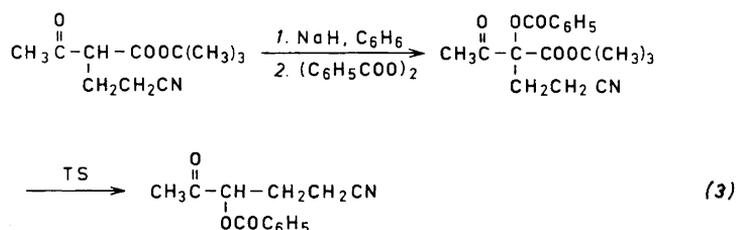
Es war daher zu erwarten, dass sich aus *t*-Butylazetoacetat oder seinen Derivaten die entsprechende Zyanäthylverbindung darstellen lassen würde und dass nach Eliminierung der Karbo-*t*-butoxygruppe das entsprechende δ -Ketonitril auf indirektem Wege erhalten werden würde.



Die Zyanäthylierung von β -Ketoestern ist bekannt ¹³, aber nach Verseifung des Addukts werden Glutarsäuren isoliert, da die Zyangruppe sofort angegriffen wird. Albertson ¹⁷ stellte jedoch durch Hydrolyse der Estergruppe mit wässriger Natriumkarbonatlösung aus zwei Monozyanäthyl- β -ketoestern δ -Ketoni-

trile dar. Dieselbe Methode wurde später auch unabhängig von Yoho und Levine¹⁸ entwickelt. Wir fanden jetzt, dass die Zyanäthylierung von *t*-Butyl azetoazetaten glatt verläuft und dass die Zyangruppe beim Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure nicht hydrolysiert wird. Nur in zwei Fällen wurden analysenreine Addukte isoliert (IVa und b); die anderen Zyanäthylverbindungen zersetzten sich langsam beim Destillieren und wurden daher, ohne erst isoliert zu werden, sofort zu δ -Ketonitrilen pyrolysiert (in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure). Beim unsubstituierten *t*-Butylazetoazetat wurden sowohl Mono- als auch Dizyanäthylverbindungen isoliert. Alle substituierten *t*-Butylazetoazetate gaben hohe Ausbeuten mit Ausnahme des sterisch behinderten *t*-Butyl-*i*-propylazetoazetats, das unter abweichenden Bedingungen (Erhitzen, Überschuss an Akrylnitril) nur eine Gesamtausbeute von 20–30 % δ -Ketonitril gab.

Schliesslich wurde die Benzoyloxygruppe in *t*-Butyl-(2-zyanäthyl)-azetoazetat (IVa) eingeführt, indem zuerst die Natriumverbindung von IVa in Benzol hergestellt und diese bei 0° mit Benzoylperoxyd (in Benzol) umgesetzt wurde. Dadurch wird die Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung des Peroxyds gespalten und die Benzoyloxygruppe eingeführt:



Diese allgemeingültige Methode zur Einführung von Benzoyloxygruppen in sogenannte aktive Methylenverbindungen wurde kürzlich von Lawesson und Mitarbeitern^{1,2,19–22} bearbeitet und vor ganz kurzem wurde der Mechanismus dieser Reaktion aufgeklärt²³.

Die Methode zur Darstellung von δ -Ketonitrilen, die hier beschrieben wird, scheint noch nicht bekannt zu sein. Sie liefert im allgemeinen hohe Ausbeuten, geht von billigen und leicht zugänglichen Substanzen aus und ist ausserordentlich leicht auszuführen. Auf diese Weise lassen sich verschiedene Typen von substituierten δ -Ketonitrilen darstellen, die als Ausgangsmaterial für physiologisch aktive Piperidinderivate und andere Verbindungen von potentiellm Interesse sind.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Ausgangsmaterialien. *t*-Butylazetoazetat und dessen Alkylderivate wurden nach bekannten Methoden^{1–3} dargestellt. Das Akrylnitril des Handels wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Das Benzoylperoxyd wurde bei niedrigen Temperaturen aus Chloroform und Methanol umkristallisiert. Die Analysen wurden von der Firma Alfred Bernhardt, Mülheim (Ruhr), Deutschland, im Institut für Analytische Chemie der Universität Uppsala und im Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Uppsala ausgeführt. Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

Darstellung von t-Butyl-(2-zyanäthyl)-azetoazetat (IVa) und t-Butyl(2,2-biszyanäthyl)-azetoazetat (IVb). In einem 500-ml-Dreihalskolben, der mit einem kräftigen Rührer, einem

Rückflusskühler und einem Tropftrichter versehen war, wurden 158 g (1 Mol) *t*-Butylazetoazetat in 100 ml absolutem Alkohol gelöst. Darauf wurden 0,7 g Natrium zugesetzt. Zu der schwach gelben Lösung wurden 42,5 g (0,8 Mol) Akrylnitril so zugetropft, dass sich die Temperatur zwischen 40° und 45° hielt. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Min. gerührt (bis zum Ende der exothermen Reaktion) und dann das Äthanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und mit 1 ml Essigsäure und Wasser neutral gewaschen. Die Ätherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Die Hauptfraktion, das Monozyanäthylazetoazetat, hatte Kp. 97°–98°/0,02 mm Hg und n_D^{20} 1,4406. Ausbeute 58,6 g (35 % der Theorie). (Gef. C 62,51; H 7,96. Ber. für $C_{11}H_{17}O_3N$: C 62,54; H 8,11).

Der Destillationsrückstand liess sich nicht unzersetzt destillieren und kristallisierte beim Abkühlen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurden weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 55°–57° erhalten. Ausbeute an Biszyanäthylazetoazetat 43,6 g (21 % der Theorie). (Gef. C 63,81; H 7,73; N 10,68. Ber. für $C_{14}H_{20}O_3N_2$: C 63,61; H 7,63; N 10,60).

Darstellung von δ -Ketonitrilen

4-Azetyl-n-butannitril (Va). 24,3 g (0,12 Mol) *t*-Butyl-*a*-(2-zyanäthyl)-azetoazetat und 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in einem Destillationskolben in ein Ölbad von 150° gebracht. Nach etwa 15 Min. hatte die pyrolytische Gasentwicklung aufgehört, so dass im Destillationsapparat konstanter Druck herrschte. Beim Destillieren wurde eine farblose Flüssigkeit vom Kp. 107°–108°/10 mm Hg und n_D^{20} 1,4316 erhalten. Ausbeute: 12,8 g (96 % der Theorie). Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz zwischen 155° und 157° (aus Äthanol).

4-Azetyl-5-phenyl-n-pentannitril (Vb): In einen 250-ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer, Thermometer und Rückflusskühler wurden 99,2 g (0,4 Mol) *t*-Butyl-*a*-benzylazetoazetat und 40 ml Äthanol gebracht. In dieser Ester-Alkohol-Lösung wurden 0,3 g Natrium gelöst. Darauf wurden 15,9 g (0,3 Mol) Akrylnitril im Laufe von 40 Min. zugegeben (die Temperatur wurde unter 45° gehalten). Nach weiteren 30 Min. wurde das Äthanol abdestilliert, Äther zugesetzt und die Ätherphase mit 0,5 ml Essigsäure und Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther und unumgesetztes Akrylnitril und Ester abdestilliert. Dem Rückstand wurden 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt und danach wie oben bei 165°–170° pyrolysiert. Durch Fraktionieren wurde eine farblose Flüssigkeit vom Kp. 122°/0,1 mm Hg, n_D^{20} 1,5182 erhalten. Ausbeute: 59,0 g (98 % der Theorie). (Gef. C 77,70; H 7,30; N 6,99. Ber. für $C_{13}H_{15}ON$: C 77,58; H 7,51; N 6,96).

4-Azetyl-5-methyl-n-hexannitril (Vc). Zu einer Lösung von 80,0 g (0,4 Mol) *t*-Butyl-*a*-*i*-propylazetoazetat in 45 ml Äthanol wurden 0,3 g Natrium zugesetzt. 15,9 g (0,3 Mol) Akrylnitril wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Stunden auf 35°–40° gehalten. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Nach der Pyrolyse bei 160° wurde beim Fraktionieren eine farblose Flüssigkeit vom Kp. 118°–119°/11 mm Hg und n_D^{20} 1,4427 erhalten. Ausbeute: 10,0 g (22 % der Theorie). (Gef. C 70,88; H 9,42; Ber. für $C_9H_{15}ON$: C 70,55; H 9,87).

4-Azetyl-6-methyl-n-heptannitril (Vd): 30,0 g (0,14 Mol) *t*-Butyl-*a*-*i*-butylazetoazetat, 14 ml Äthanol, 0,1 g Natrium und 6,9 g (0,13 Mol) Akrylnitril wurden in der üblichen Weise bei 35° miteinander umgesetzt (6 Stunden). Nach der Pyrolyse bei 150°–155° (0,1 g TS) ging beim Fraktionieren zwischen 133°/12 mm Hg und 134°/12 mm Hg eine farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1,4420, über. Ausbeute: 12,7 g (59 % der Theorie). (Gef. C 71,50; H 10,15. Ber. für $C_{10}H_{17}ON$: C 71,80; H 10,25).

4-Azetyl-n-nonannitril (Ve). 47,9 g (0,21 Mol) *t*-Butyl-*a*-*n*-amylazetoazetat, 21 ml Äthanol, 0,2 g Natrium und 9,0 g (0,17 Mol) Akrylnitril wurden wie oben bei 35° miteinander umgesetzt (5 Stunden). Nach Pyrolyse in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure bei 155°–160° wurde eine farblose Flüssigkeit vom Kp. 149°–150°/12 mm Hg, n_D^{20} 1,4450 erhalten. Ausbeute: 29,7 g (97 % der Theorie). (Gef. C 72,56; H 10,90. Ber. für $C_{11}H_{19}ON$: C 72,80; H 10,57).

4-Azetyl-4-allyl-n-butannitril (Vf): 51,0 g (0,26 Mol) *t*-Butyl-*a*-allylazetoazetat, 25 ml Äthanol, 0,2 g Natrium und 10,6 g (0,20 Mol) Akrylnitril wurden bei 35°–40° miteinander

umgesetzt (3,5 Stunden). Die Karbo-*t*-butoxygruppe wurde bei 150° eliminiert. Das Produkt war eine farblose Flüssigkeit, Kp. 130°–131°/11 mm Hg, n_D^{20} 1,4571. Ausbeute: 25,2 g (84 % der Theorie). (Gef. C 71,24; H 9,06. Ber. für C₉H₁₃ON: C 71,49; H 8,67).

4-Azetyl-4-benzoyloxy-n-butannitril: In einen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 3,4 g (0,14 Mol) Natriumhydrid und 100 ml trockenes Benzol gebracht. 29,0 g (0,14 Mol) *t*-Butyl-*a*-(2-zyanäthyl)-azetoacetat wurden zugesetzt und nach 2,5-Stunden hatte der grösste Teil des Natriumhydrids reagiert und die Gasentwicklung aufgehört. 24,2 g (0,10 Mol) Benzoylperoxyd in 260 ml trockenem Benzol wurden im Laufe von 25 Min. zu der auf 0–4° gekühlten Natriumverbindung zugetropft. Nachdem das Gemisch über Nacht gerührt worden war, wurde es in kaltes Wasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydroxydlösung (zur Entfernung von Benzoesäure) und Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet (aus der angesäuerten alkalischen Wasserphase wurden 8,0 g Benzoesäure erhalten). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand zusammen mit 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure im Ölbad auf 155° erhitzt. Nach Beendigung der Zersetzung lieferte die fraktionierte Destillation eine schwach gelbe Flüssigkeit vom Kp. 160°–162°/0,2 mm Hg, n_D^{20} 1,5207. Ausbeute: 14,3 g (62 % der Theorie). (Gef. C 67,41; H 5,50. Ber. für C₁₃H₁₃O₃N: C 67,52; H 5,67).

Die Verfasser sind dem Institutsvorstand, Herrn Professor A. Fredgö, für den Arbeitsplatz und dem *Schwedischen Naturwissenschaftlichen Forschungsrat* sowie *Lucidol Division, Wallace and Tiernan, Inc., Buffalo, New York, Vereinigte Staaten*, für finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

1. Lawesson, S.-O., Grönwall, S. und Andersson, M. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 457.
2. Lawesson, S.-O., Dahlén, M. und Frisell, C. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1191.
3. Treibs, A. und Hintermeier, K. *Ber.* **87** (1954) 1163.
4. Baumgarten, E. und Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 1037.
5. Breslow, D. S., Baumgarten, E. und Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 1286.
6. Frisell, C. und Lawesson, S.-O. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 401.
7. Frisell, C., Näslund, G. und Lawesson, S.-O. *In Vorbereitung*.
8. Näslund, G., Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1329.
9. Näslund, G., Senning, A. und Lawesson, S.-O. *In Vorbereitung*.
10. Baumgarten, H. E. und Eifert, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 3015.
11. Stork, G., Terrell, R. und Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 2029.
12. Bruson, H. A. in *Organic Reactions*, Band 5, Kapitel 2, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.
13. Bergmann, E. D., Ginsburg, D. und Pappo, R. in *Organic Reactions*, Band 10, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1959 (Kapitel 3).
14. Barkley, L. B. und Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 3699.
15. Campbell, A. D., Carter, C. L. und Slater, S. N. *J. Chem. Soc.* **1948** 1741.
16. Zellars, G. R. und Levine, R. *J. Org. Chem.* **13** (1948) 911.
17. Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 2594.
18. Yoho, C. W. und Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 5597.
19. Lawesson, S.-O., Busch, T. und Berglund, C. *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 260.
20. Lawesson, S.-O. und Frisell, C. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 409.
21. Lawesson, S.-O., Andersson, M. und Berglund, C. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 429.
22. Lawesson, S.-O., Jönsson, P.-G. und Taipale, J. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 441.
23. Lawesson, S.-O., Frisell, C., Denney, D. Z. und Denney, D. B. *In Vorbereitung*.

Eingegangen am 23. Dezember 1961.