

Über die Reaktion von Grignardschen Reagenz auf α -Benzoyloxy-butyronitril.

Von Satoru KUWADA und Yosio SASAGAWA.

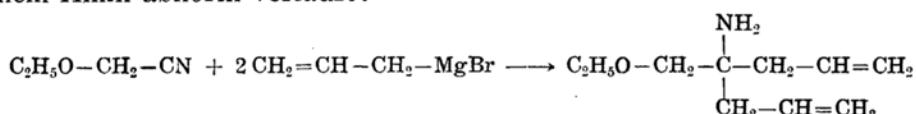
(Eingegangen am 8. September 1941.)

Im Anschluss an die Untersuchung über Stilben-Derivate haben wir⁽¹⁾ das Propioin durch Einwirkung von Überschuss Äthylmagnesiumbromid auf Propionaldehydcyanhydrin dargestellt. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Ausbeute an Propioin durch den Reinheitsgrad des Cyanhydrins stark beeinflusst wird. Also haben wir als Ausgangsmaterial α -Benzoyloxy-butyronitril (I)⁽²⁾ gewählt, welches sich in reinerem Zustand erhalten lässt.

Lässt man nun Äthylmagnesiumbromid auf α -Benzoyloxy-butyronitril (I) einwirken, so erhält man kein zu erwartenden Benzoyl-propioin bzw. dessen Ketiminsalz, sondern ein krystallinisches Produkt $C_{15}H_{23}O_2N$ (II) vom Schmp. 134.5° ⁽³⁾, welches offenbar durch Zusammentreten von zwei Molen Äthylmagnesiumbromid auf einem Mol α -Benzoyloxy-butyronitril zustande kam. Dieses Produkt ist in verd. Mineralsäuren unlöslich und nimmt beim Acylieren eine Acyl-Gruppe auf. Sowohl in konz. Salzsäure als auch in konz. Schwefelsäure löst es sich leicht auf, scheidet sich aber beim Verdünnen mit Wasser nichts aus.

Im gleichen Sinne liefert α -Benzoyloxy-butyronitril durch Einwirkung vom Phenylmagnesiumbromid ein Produkt $C_{23}H_{23}O_2N$ vom Schmp. 128° (III), welches sich gegen Reagentien genau so wie (II) verhält.

Vor kurzem haben Allen und Henze⁽⁴⁾ berichtet, dass die Einwirkung von Allylmagnesiumbromid auf Äthoxy-acetonitril unter Bildung von einem Amin abnorm verläuft:



Zweifellos hat die Reaktion zwischen α -Benzoyloxy-butyronitril und Alkyl- bzw. Arylmagnesiumbromid in der ersten Phase, gleich wie die amerikanischen Forscher angaben, stattgefunden. Dass bei unserem Fall das Produkt keine basische Eigenschaft aufweist, ist darauf zurückzuführen, dass sich die Benzoyl-Gruppe am Hydroxyl zur benachbarten Amino-Gruppe umgelagert hat—eine schon häufig beobachtete Eigenschaft der Alkoholamine⁽⁵⁾. Erst durch Einwirkung von Säuren wird das neutrale N-Acylderivat unter Rückbildung von O-Acylderivat ins Aminsalz übergeführt. Also wollten wir die Einwirkung von Äthyl- bzw.

(1) *J. Pharm. Soc. Japan*, **60** (1940), 224.

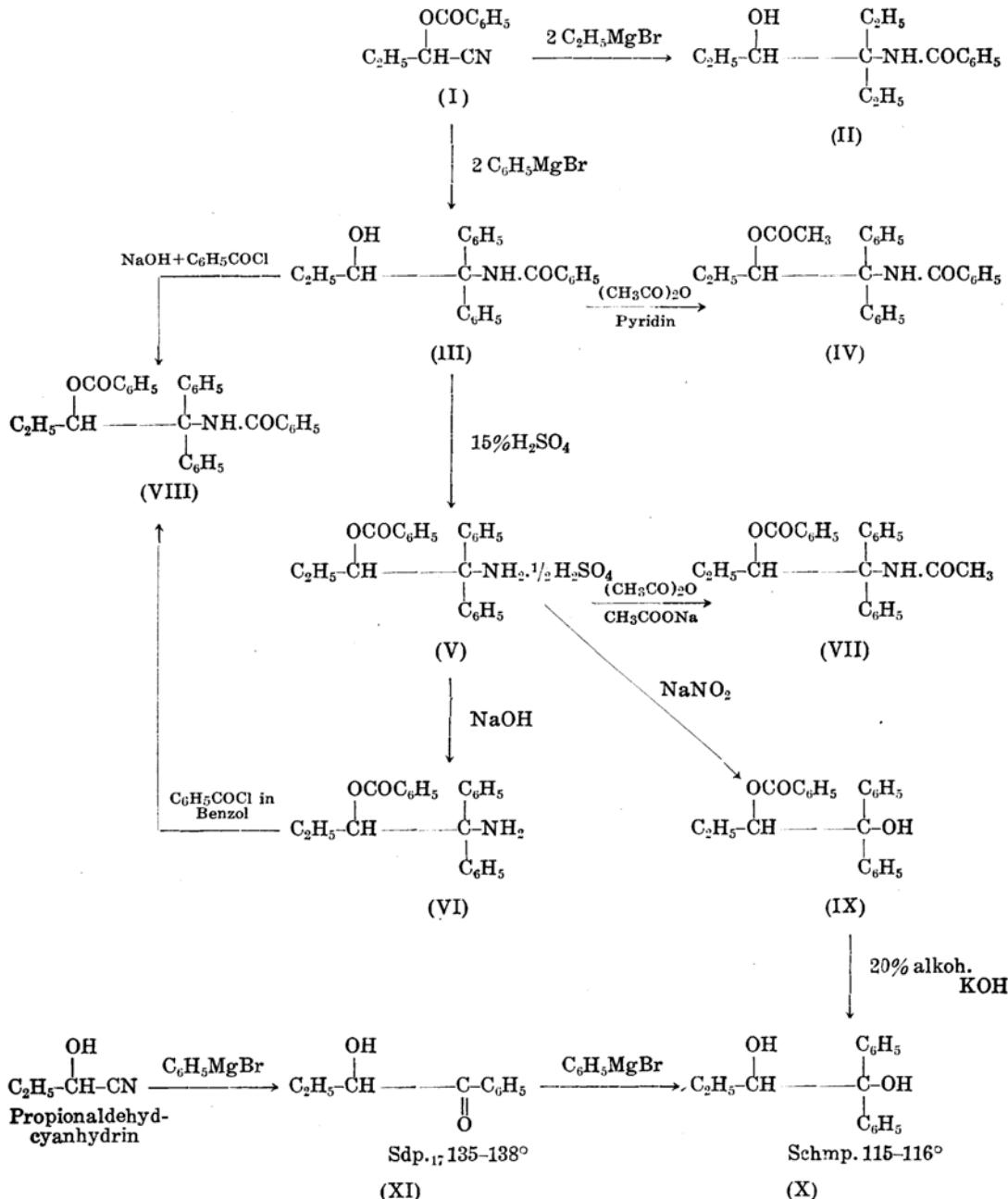
(2) Francis und Davis, *J. Chem. Soc.*, **95** (1909), 1403.

(3) Alle Schmp. und Sdp. sind unkorrigiert.

(4) *J. Am. Chem. Soc.*, **61** (1939), 1790.

(5) Takeda, *J. Pharm. Soc. Japan*, **42** (1917), 1; Vinkler und Bruckner, *J. prakt. Chem.*, [2] **151** (1938), 17.

Phenylmagnesiumbromid auf α -Benzoyloxy-butyronitril und die Umwandlungen des Reaktionsproduktes (III) durch die folgenden Schemata ausdrücken:



Das aus (V) durch Diazotierung dargestellte Monobenzoat des Diphenyläthylglykols (IX) liefert beim alkalischen Verseifen das Glykol (X) vom Schmp. 115–116°, welches sich als identisch mit racem. 2-Aethyl-

2-oxy-1, 1-diphenyläthanol-1 von Roger⁽⁶⁾ erwies. Derselbe Glykol (X) lässt sich auch aus Benzoyläthyl-carbinol (XI) vom Sdp.₁₇ 135–138° (aus Propionaldehydcyanhydrin und Phenylmagnesiumbromid⁽⁷⁾) und Phenylmagnesiumbromid darstellen. Da der Siedepunkt von (XI), im Gegensatz zum Benzoyläthylcarbinol (Sdp.₉ 143°) von Urion und Baum⁽⁸⁾ erheblich niedriger und eher zu dem des Umlagerungsproduktes (Phenylpropionylcarbinols, Sdp.₁₁ 124–128° nach Urion und Baum) näher lag, so wäre es anzunehmen, dass unsere Verbindung (XI) schon eine Umlagerung in Phenylpropionylcarbinol erlitten hätte. Dass es aber nicht der Fall ist, ist daraus ersichtlich, da das Phenylpropionylcarbinol von Urion und Baum durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid das bei 105–106° schmelzende α -2-Phenyl-1, 1-äthylphenyl-glykol⁽⁹⁾ liefert. Auch haben wir durch Einwirkung des Äthylmagnesiumbromids auf Benzoin das β -2-Phenyl-1, 1-äthylphenyl-glykol⁽¹⁰⁾ dargestellt, welches trotz des sehr naheliegenden Schmp. 116–117° in der Mischschmp.-Bestimmung mit unserem 2-Äthyl-1, 1-diphenyl-glykol (X) eine deutliche Depression zeigte. Also liegt daran kein Zweifel mehr, dass die Verbindung (XI) bei der Darstellung keine Umlagerung erlitten hat.

Hiermit wurde es gezeigt, dass Aldehydcyanhydrate auf Grignardschen Reagentien normaler Weise unter Bildung von Ketoalkoholen reagieren⁽⁷⁾, während dessen O-Acyl-Verbindungen mit denselben Mitteln im Sinne der Allen-Henzenischen Reaktion N-Acyl-amine bilden.

Beschreibung der Versuche.

α -Benzoyloxy-butyronitril (I)⁽²⁾. 23.2 g. Propionaldehyd und 56 g. Benzoylchlorid wurden unter Umrührung in die eisgekühlten 250 c.c. Wasserlösung von 31.2 g. Cyankalium zugetropft und noch 4 Stdn. weiter umgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde in Aether aufgenommen und der Aetherrückstand unter verminderter Druck destilliert. Die Fraktion vom Sdp.₁₇ 157–158° beträgt 62.5 g. (82.7% d.Th.). Gefunden: C, 69.92; H, 5.72; N, 7.23. Berechnet für C₁₁H₁₁O₂N: C, 69.81; H, 5.86; N, 7.41%.

2-Äthyl-2-oxy-1, 1-diäthyl-1-benzoylamino-äthan (II). In die Grignardschen Lösung, die aus 22 g. Äthylbromid, 5 g. Magnesiummetall und 150 c.c. abs. Aether dargestellt wurde, wurden 10 g. α -Benzoyloxybutyronitril zugetropft und 5 Stdn. auf dem Wasserbade umgerührt. Nach der Spaltung der Mg-Verbindung mit 20%iger Ammoniumchlorid wurde das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Durch Umlösen des Chloroformrückstands wurden farblose Nadeln vom Schmp. 133–134.5° erhalten. Ausbeute 3.7 g. Die Verbindung ist in Alkohol, Methanol, Aceton und Chloroform leicht löslich, in Aether und Benzol löslich, in Ligroin, Hexan und Petroläther schwer löslich, in kalter Salz-

(6) *Helv. chim. Acta*, **12** (1929), 1063.

(7) Asahina und Terasaka, *J. Pharm. Soc. Japan*, **49** (1928), 19; *Chem. Zentr.*, **1923** III, 434.

(8) *Chem. Zentr.*, **1939**, II, 3041.

(9) Tiffenau und Lévy, *Bull. soc. chim.*, **41** (1927), 1351.

(10) Tiffenau und Dorlencourt, *Compt. rend.*, **143** (1906), 127, 1243, *Ann. chim. phys.*, **[8] 16** (1909), 237.

säure unlöslich. Erhitzt man sie mit 20%iger Schwefelsäure 40 Min., so löst sie in die Säure, aber beim Erkalten scheidet sich keine Substanz aus. Durch Verseifen mit 10%iger Kalilauge liefert sie Benzoësäure. Gefunden: C, 72.11; H, 9.09; N, 5.47. Berechnet für $C_{15}H_{23}O_2N$: C, 72.23; H, 9.30; N, 5.62%. Molekulargewichtsbestimmung nach Barger: 250 ± 20 . Ber. Mol.-Gew. 249.

Acetat: Dargestellt durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Aus verd. Alkohol wurde es in Nadeln vom Schmp. 88–89° erhalten. Gefunden: C, 70.18; H, 8.42; N, 4.73. Berechnet für $C_{17}H_{25}O_3N$: C, 70.05; H, 8.65; N, 4.81%.

2-Äthyl-2-oxy-1,1-diphenyl-1-benzoylamino-äthan (III). In die Grignardschen Lösung, die aus 30 g. Brombenzol, 15 g. Magnesium und 50 c.c. abs. Aether dargestellt wurde, wurden 30 g. α -Benzoyloxybutyronitril eingetropft und gleich wie bei der Darstellung von (II) durchgeführt. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther des in Aether aufgenommenen Reaktionsprodukts erhielt man die farblose flache Nadeln vom Schmp. 127–128.5°. Ausbeute 48 g. (87.7% d.Th.). Die Verbindung ist in Aether, Methanol, Alkohol, Essigester, Aceton, Chloroform, Benzol und Dioxan leicht löslich, in Ligroin, Hexan und Petroläther schwer löslich. Gefunden: C, 79.76; H, 6.76; N, 4.19. Berechnet für $C_{23}H_{23}O_2N$: C, 79.96; H, 6.72; N, 4.06%.

Molekulargewichtsbestimmung nach Barger: 350 ± 25 . Ber. Mol.-Gew. 345.

Acetat (IV): Dargestellt durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Farblose Tafeln vom Schmp. 149–152° (aus Methanol). Gefunden: C, 77.31; H, 6.66; N, 3.78. Berechnet für $C_{25}H_{25}O_3N$: C, 77.48; H, 6.51; N, 3.62%.

Benzoat (VIII): Die Verbindung (III) wurde in ca. 23%iger Kalilauge suspendiert und in der Kälte mit 2.5 g. Benzoylchlorid versetzt, dann noch 5 Stdn. umgerührt. Die mit Aether extrahierte ölige Substanz scheidet nach einem Monate Krystalle, die aus verd. Alkohol in farblose Nadeln vom Schmp. 146.5–148° bilden. Gefunden: C, 80.26; H, 5.88; N, 3.28. Berechnet für $C_{30}H_{27}O_3N$: C, 80.14; H, 6.06; N, 3.12%.

2-Äthyl-2-benzoyloxy-1,1-diphenyl-1-amino-äthan-schwefelsäuresalz (V). Die Verbindung (III) wurde mit 15%iger Schwefelsäure 2–3 Stdn. bis zur Auflösung erhitzt. Beim Stehenlassen scheiden sich daraus farblose Nadeln, die über 90° schmelzen, aber beim Waschen mit Wasser wird der Schmelzpunkt herabgedrückt.

2-Äthyl-2-benzoyloxy-1,1-diphenyl-1-acetylamino-äthan (VII). Das Schwefelsäuresalz (V) wurde mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat auf dem Wasserbad 3 Stdn. erwärmt. Das acetylierte Produkt wurde aus Ligroin umgelöst und die ausgeschiedene farblose feine Nadeln schmelzen bei 189–190°. Gefunden: C, 77.40; H, 6.81; N, 3.58. Berechnet für $C_{25}H_{25}O_3N$: C, 77.48; H, 6.51; N, 3.62%.

2-Äthyl-2-benzoyloxy-1,1-diphenyl-1-amino-äthan (VI). Das Schwefelsäuresalz (V) wurde mit 5%iger Natronlauge neutralisiert und die

ausgeschiedene krystallinische Substanz aus Alkohol umgelöst. Tafeln vom Schmp. 130–132°. Der Mischschmelzpunkt mit 2-Aethyl-2-oxy-1,1-diphenyl-1-benzoylamino-äthan (III) (Schmp. 127–128.5°) liegt bei 109–117°. Gefunden: C, 79.82; H, 6.67; N, 4.47. Berechnet für $C_{23}H_{23}O_2N$: C, 79.96; H, 6.72; N, 4.06%.

Benzoat (VIII): 1 g. der Verbindung (VI) wurde mit 20 c.c. Benzol und 3 g. Benzoylchlorid 12 stundenlang auf dem Wasserbad erwärmt. Das gebildete Benzoat wurde in Aether aufgenommen. Erst nach monatlangem Stehen scheiden sich aus dem Aetherrückstand Krystalle, die aus verd. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 146.5–148° bilden. Eine Mischprobe mit dem Benzoat aus der Verbindung (III) zeigt keine Erniedrigung. Gefunden: C, 80.10; H, 5.88; N, 3.19. Berechnet für $C_{30}H_{27}O_3N$: C, 80.14; H, 6.06; N, 3.12%.

2-Äthyl-2-benzoyloxy-1,1-diphenyl-äthanol-1 (2-Äthyl-1,1-diphenyl-glykol-monobenzoat-2) (IX). 10 g. 2-Aethyl-2-benzoyloxy-1,1-diphenyl-1-amino-äthan-schwefelsäuresalz (V) wurden im Gemisch von 30 c.c. Eisessig und 50 c.c. Wasser unter Eiskühlung mit dem Ueberschüss von kryst. Natriumnitrit versetzt, dann 2 Stdn. weiter umgerührt. Nach dem Behandlung der Reaktionslösung mit Harnstoff wurde die Aethanverbindung in Aether aufgenommen und aus Benzol umkristallisiert. Seidenartige Nadeln vom Schmp. 149–152.5°. Ausbeute 5 g. Gefunden: C, 79.49; H, 6.39. Berechnet für $C_{23}H_{22}O_3$: C, 79.73; H, 6.41%.

2-Äthyl-2-oxy-1,1-di phenyl-äthanol-1 (2-Äthyl-1,1-diphenyl-glykol) (X). a) 1 g. der Verbindung (IX) wurde mit alkoholischer Kalilauge, die 2 g. Kaliumhydroxyd in 2 c.c. Wasser und 10 c.c. Alkohol enthält, 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das mit Aether extrahierte Versifungsprodukt krystallisiert aus Benzol-Petroläther in Rosetten der Nadeln vom Schmp. 115–116°. Gefunden: C, 79.32; H, 7.45. Berechnet für $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79.29; H, 7.49%.

b) In die Grignardschen Lösung, die aus 31 g. Brombenzol, 5 g. Magnesium und 50 c.c. abs. Aether dargestellt wurde, wurden 5 g. Propionaldehyd-cyanhydrin zugetropft und unter Umrührung 5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde die Lösung mit 5%iger Schwefelsäure behandelt. Das mit Aether ausgezogene Substanz (XI) besitzt Sdp.₁₇ 135–138°. Ausbeute 5.1 g. Dieses Oel wurde sofort mit Phenylmagnesiumbromid, das gleich wie oben dargestellt wurde, in Aether zur Grignardschen Reaktion gebracht, wodurch konnten wir farblose Nadeln vom Schmp. 115–116° aus Benzol-Petroläther, die mit obenerwähnten 2-Aethyl-2-oxy-1,1-diphenyl-äthanol-1, d.h. racem. 2-Äthyl-2-oxy-1,1-diphenyl-äthanol-1 von Roger⁽⁶⁾ identisch ist. Gefunden: C, 79.11; H, 7.66. Berechnet für $C_{16}H_{18}O_2$: C, 79.29; H, 7.49%.

β -Äthyl-hydrobenzoin (β -2-Phenyl-1,1-äthylphenyl-glykol). 10 g. Benzoin wurden portionsweise in die Grignardschen Lösung, die aus 22 g. Aethylbromid, 5 g. Magnesium und 200 c.c. abs. Aether dargestellt wurde, zugetropft und 4 Stdn. auf dem Wasserbad umgerührt. Nach dem

Spalten der Magnesiumverbindung mit 20%igem Ammoniumchlorid wurde das Reaktionsprodukt mit Aether extrahiert und aus Alkohol umgelöst. Seidenartige Nadeln vom Schmp. 116–117°. Ausbeute 10.3 g.

*Wissenschaftliches Laboratorium
von Ch. Takeda & Co. Ltd., Osaka, Japan.*
