

Karl Kindler und Klaus Lührs

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, XXIII¹⁾

Hydrierungen von Nitrilen unter Verwendung von Terpenen als Wasserstoffdonatoren

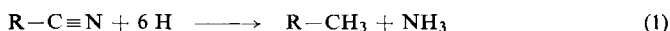
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 19. Juni 1965)

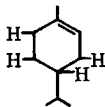
Mit Terpenen als H-Donatoren konnte die Cyangruppe katalytisch (Pd/Kohle) zur Methylgruppe hydriert werden. Bei analogen Hydrierungen von veresterten Mandelsäurenitrilen entstanden Äthylbenzole; hier wurde zusätzlich der Acyloxyrest durch Wasserstoff ersetzt.

Vor kurzem¹⁾ haben wir gezeigt, daß bei Verwendung leicht zugänglicher Terpene als Wasserstoffdonatoren zahlreiche Hydrierungen bei 120–170° bequem gelingen, falls Palladium als Katalysator dient. So wurden z. B. olefinische Doppelbindungen leicht abgesättigt und aromatisch gebundenes Chlor oder Brom durch Wasserstoff ersetzt, während die Carbonylgruppe von Ketonen unangegriffen blieb.

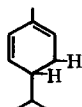
In der vorliegenden Arbeit dienen, bei Hydrierungen unter analogen Bedingungen, *Nitrile als Wasserstoffacceptoren*. Dabei wird der CN-Rest, unter Loslösung des Stickstoffs in Form von Ammoniak, zur Methylgruppe hydriert (1):



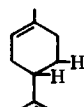
Die Fähigkeit der Terpene, ihren katalytisch aktivierten Wasserstoff in der angedeuteten Weise an eine CN-Gruppe abzugeben, hängt ganz ähnlich von der Konstitution der Terpene ab, wie bereits früher¹⁾ bei anderen Hydrierungen gezeigt. Es erweisen sich also auch hier das Camphen als praktisch unbrauchbarer und α - und β -Pinen sowie *p*-Menthan als nur träge wirkende Wasserstoffdonatoren, während α -Phellandren, Limonen und Δ^1 -*p*-Menthen rasch und mit gutem Ergebnis hydrieren. Diese Abstufung der Hydriertüchtigkeit bei den genannten sieben Terpenen ergibt sich aus vergleichenden Hydrierungen des 3,4-Dimethoxy-benzylcyanids zum 3,4-Dimethoxy-äthylbenzol. Die Geschwindigkeit dieser Hydrierungen ließ sich, ähnlich wie bei analogen Umsetzungen anderer Nitrile, durch Titration des abgespaltenen Ammoniaks messen (s. Versuchsteil, S. 230).



1. Δ^1 -*p*-Menthen



2. α -Phellandren



3. Limonen

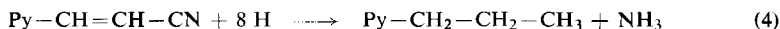
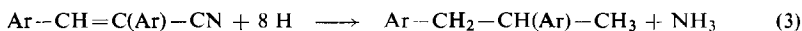
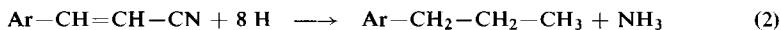
¹⁾ XXII. Mittel.: K. Kindler und K. Lührs, Liebigs Ann. Chem. **685**, 36 (1965); zugleich VI. Mittel. „Über Hydrierungen und über spezifische Hydrierungen mittels gebundenen Wasserstoffs“.

In den Terpenen 1–3, die nach unseren Messungen gut brauchbare Wasserstoffdonatoren sind, liegen Derivate des Cyclohexens bzw. des Cyclohexadiens vor.

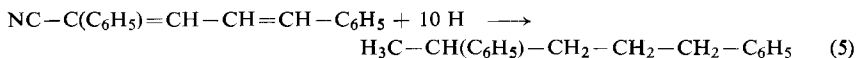
Die Verbindungen 1, 2 und 3 neigen beim Erhitzen mit Pd/Kohle dazu, durch Dehydrierung elementaren Wasserstoff zu bilden bzw. durch Disproportionierung in die sehr stabilen Produkte *p*-Cymol und *p*-Menthan überzugehen. Setzt man vorher einen Wasserstoffacceptor zu, so übernimmt auch er einen Teil des aktivierten Wasserstoffs. Inwieweit dieser *angestrebte Vorgang* die unerwünschte Dehydrierung bzw. Disproportionierung überwiegt, hängt von der chemischen Natur des Wasserstoffacceptors und des Wasserstoffdonators ab. Während z. B. bei den von uns früher¹⁾ studierten Hydrierungen mancher Olefinderivate und mancher Halogenverbindungen α -Phellandren und Limonen dem Δ^1 -*p*-Menthen als Wasserstoffdonatoren deutlich überlegen waren, erwies sich bei der hydrierenden Umwandlung der CN-Gruppe in den CH₃-Rest das Δ^1 -*p*-Menthen (1) als der beste Wasserstoffdonator. Deswegen haben wir mit ihm fast alle Hydrierungen dieser Arbeit ausgeführt. Dabei konnten wir die nie ganz auszuschließenden Nebenreaktionen der Dehydrierung und Disproportionierung mitunter durch Verwendung geeigneter Lösungsmittel zurückdrängen, wie im Versuchsteil gezeigt wird.

Mittels 1 gelingt die Hydrierung aromatischer Nitrile besonders leicht (s. Tab. 1, S. 231). Analog lassen sich zahlreiche aliphatische Nitrile mit einem oder mit mehreren aromatischen Substituenten hydrieren (s. Tab. 2, S. 231). Sehr gute Ergebnisse wurden weiterhin bei Hydrierungen von Nitrilen der Pyridin- und Chinolinreihe erzielt (Tab. 3, S. 232). Bei ihnen verläuft die Umsetzung, selbst bei relativ hoher Reaktionstemperatur, streng auswählend: der heterocyclische Ring wird auch nicht spurenweise angegriffen.

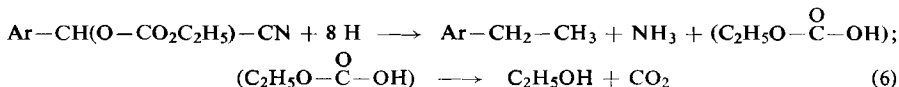
Auf Grund unserer Erfahrungen bei Hydrierungen mit Terpenen¹⁾ war zu erwarten, daß bei Nitrilen mit olefinischen Doppelbindungen oder aromatisch gebundenem Chlor zusätzlich die Doppelbindungen abgesättigt bzw. das Halogen durch Wasserstoff ersetzt wird. Das ist in der Tat der Fall (Gl. 2–4).



Beim Hydrieren von 1-Cyan-1.4-diphenyl-butadien bildet sich 2.5-Diphenylpentan (Gl. 5), während *o*- bzw. *p*-Chlor-benzonitril neben Chlorwasserstoff Toluol ergeben.

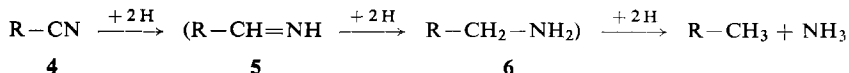


Äthylbenzole lassen sich durch Hydrierung von veresterten Mandelsäurenitrilen mittels 1 gewinnen. Dabei wird zusätzlich der Acyloxyrest durch Wasserstoff ersetzt; am leichtesten bei *O*-Äthoxycarbonyl-mandelsäurenitrilen. Das hier entstehende Äthylcarbonat zerfällt leicht in Äthanol und Kohlendioxyd, die rasch aus dem heißen Reaktionsgemisch entweichen (Gl. 6):



Die Hydrogenolyse eines Säurerestes erfolgt in der Regel leichter als die Hydrierung der Nitrilgruppe. Wir konnten daher bei Unterbrechung der Hydrierung von *o*- oder *p*-Chlor-benzonitril zu Toluol bzw. von *O*-Äthoxycarbonyl-mandelsäurenitril zu Äthylbenzol als Zwischenprodukte Benzonitril bzw. Benzylcyanid abfangen.

Die Umwandlung der CN-Gruppe in einen Methylrest dürfte über Aldimine bzw. primäre Amine ablaufen:



Dafür spricht die Tatsache, daß wir analog wie die Nitrile Nr. 1, 13 und 23 (Tab. 1, 2 bzw. 3) die ihnen entsprechenden primären Amine (Benzylamin, β -[3.4-Dimethoxyphenyl]-äthylamin und β -Aminomethyl-pyridin) rasch und mit gutem Erfolg zu den in den Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Produkten hydrieren konnten.

Außer der Hydrierung einer CN-Gruppe zu Methyl durch Δ^1 -*p*-Menthen findet im geringen Maße eine analoge Hydrierung durch jenen *elementaren Wasserstoff* statt, der sich bei einer partiellen Dehydrierung des genannten Wasserstoffdonators bildet. Daß diese Hydrierungen gegenüber denen durch gebundenen Wasserstoff zurücktreten, ergibt sich aus vergleichenden Versuchen, bei denen auf Nitrile entweder **1** oder H₂ einwirkte. Über diese noch nicht völlig abgeschlossenen Untersuchungen wird später berichtet werden.

Die vorstehend beschriebene Hydrierung der Gruppierungen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{OCO}_2\text{C}_2\text{H}_5)\text{CN}$ und $-\text{CN}$ zur *n*-Propyl-, Äthyl- bzw. Methylgruppe kann für analytische oder präparative Zwecke genutzt werden. Viele Nitrile sind nämlich aus organischen Halogenverbindungen, Aldehyden und Carbonsäuren leicht zugänglich. Auch bei manchen Aminosäuren, die beim Abbau von Alkaloiden oft entstehen, läßt sich so die Carboxylgruppe über einen CN-Rest gegen Methyl austauschen. So gelangt man z. B. vom Chinin über die Chininsäure und deren Nitril leicht zum 6-Methoxy-lepidin, das sich durch Salze bequem identifizieren läßt und das, wegen der Reaktionsfähigkeit seines 4-ständigen Methyls, zu mancherlei Synthesen benutzt werden kann.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden wir in dankenswerter Weise finanziell durch den *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Für die Anfertigung der Wasserstoffdonatoren sind wir der „*Dragoco*“ zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Als Reaktionsgefäß diente ein 200-ccm-Zweihalskolben mit NS 29 in der Mitte und NS 14.5 seitlich. Durch den seitlichen Hals führte ein Tropftrichter und durch den mittleren ein Kühler. Sein oberes Ende trug einen Schliff mit zwei Rohren, von denen eins kurz unterhalb des Schliffes endete, während das zweite durch den Kühler bis ins Reaktionsgefäß reichte. Es diente als Einleitungsrohr für Stickstoff, mit dem vor der Reaktion der Luftsauerstoff entfernt und während der Umsetzung das gebildete Ammoniak in die bereits früher²⁾ im Bild wiedergegebene Vorlage übergeführt wurde. Durch Titration des NH₃ mit *n* HCl ließ sich der Verlauf der Reaktion verfolgen. Der erwähnte Tropftrichter wurde nur in den seltenen Fällen benötigt, wo die Neigung zu unerwünschten Nebenreaktionen wie Dehydrierung und Disproportionierung so groß war, daß man ihr durch langsames Zutropfen des Wasserstoffdonators

²⁾ K. Kindler und D. Matthies, Chem. Ber. 95, 1994 (1962).

entgegenarbeiten mußte. Die meisten Hydrierungen gelangen jedoch ohne Zutropfen bei den in den Tabellen angegebenen Mengenverhältnissen von Nitril, Δ^1 -*p*-Menthen (1) und Katalysator (10-proz. Pd/Kohle, Degussa Typ 0). Das Reaktionsgemisch wurde so lange zum Sieden erhitzt, bis durch Titration 85–95% der ber. Menge Ammoniak nachgewiesen war. 100% wurden in keinem Fall erreicht, weil sich aus den postulierten Zwischenprodukten (Aldimin 5 und prim. Amin 6) unter Mitwirkung des Katalysators kleine Mengen höhermolekularer *N*-haltiger Produkte, wie z. B. sek. und tert. Amine, bilden können.

Die von uns benutzte Pd/Kohle ist sehr empfindlich gegenüber Katalysatorgiften. Deshalb reinigten wir sämtliche Nitrile durch Kochen mit Kohle in reinstem Methanol oder *n*-Butanol. Anschließend wurden sie destilliert oder bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkristallisiert. Die Wasserstoffdonatoren, bezogen von der Fa. Dragoco, wurden nur fraktioniert destilliert. Die Hydrierungsprodukte konnten, falls neutral, nach dem Abfiltrieren von Pd/Kohle durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation rein erhalten werden. Die basischen Hydrierungsprodukte der Pyridin- und Chinolinreihe entzogen wir dem erwähnten Filtrat mit Salzsäure. Die durch Waschen mit Benzol gereinigten salzsauren Auszüge ergaben beim Eindunsten unter vermindertem Druck Hydrochloride, aus denen mit wenig konz. Kalilauge die Amine freigesetzt und in Benzol gelöst wurden. Aus der mit KOH getrockneten Lösung fällte benzolische Pikrinsäurelösung die Pikrate, die aus Wasser oder Methanol umkristallisiert wurden. Die meisten der von uns benutzten Ausgangsstoffe und der gewonnenen Hydrierungsprodukte finden sich in der Literatur beschrieben. In Fällen, wo dies nicht zutrifft oder wo wir Abweichungen von den Lit.-Angaben feststellten, wurde die Reinheit durch Elementaranalysen bewiesen (Tab. 4, S. 232; die Nummer der jeweiligen Analyse ist in den Tabellen 1, 2 und 3 angegeben).

Hydrierung von 3,4-Dimethoxy-benzylcyanid zu 3,4-Dimethoxy-äthylbenzol und Ammoniak mittels verschiedener Terpene als Wasserstoffdonatoren: Eine Lösung von 5 mMol 3,4-Dimethoxy-benzylcyanid in 70 ccm des jeweiligen Terpens wurde nach Zusatz von 1 g 10-proz. Pd/Kohle zum lebhaften Sieden erhitzt. Nach bestimmten Zeiten titrierten wir jeweils das entwickelte NH_3 . Nach 120 Min. Reaktionsdauer hatte Camphen keine nennenswerten Mengen Ammoniak gebildet. Auch α - und β -Pinen sowie *p*-Menthan hydrierten nur träge: sie lieferten innerhalb von 120 Min. 3,2 bzw. 8% der ber. Menge NH_3 . Dagegen ergab Δ^1 -*p*-Menthen bereits in 60 Min. 90% NH_3 . Bei analogen Hydrierungen mit α -Phellandren oder Limonen war die Geschwindigkeit der NH_3 -Entwicklung nicht meßbar, weil dabei durch Dehydrierung explosionsartig große Mengen Wasserstoff entstanden. Es gelingt zwar, dieser Nebenreaktion durch Verwendung von *p*-Cymol als Lösungsmittel entgegenzuarbeiten, wobei dann α -Phellandren und Limonen sogar etwas hydriertüchtiger sind als Δ^1 -*p*-Menthen. Trotzdem haben wir die Hydrierungen dieser Arbeit vorwiegend mit letzterem vorgenommen. Denn so konnten wir ohne Lösungsmittel arbeiten und erhielten nach dem Erhitzen fast stets farblose Reaktionsgemische, die sich leicht und mit gutem Ergebnis aufarbeiten ließen.

Hydrierung von O-Äthoxycarbonyl-mandelsäurenitrilen: 50 mMol O-Äthoxycarbonyl-mandelsäurenitril wurden nach Zusatz von 120 ccm 1 und 2 g Pd/Kohle 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Filtrat vom Katalysator ergab bei der fraktionierten Destillation 83% Phenyläthan vom Sdp. 137°. Ein analoger Versuch mit O-Äthoxycarbonyl-3,4-dimethoxy-mandelsäurenitril lieferte 80% 3,4-Dimethoxy-phenyläthan vom Sdp. 112°. Wiederholt man die beiden Versuche unter Verwendung von nur 40 ccm 1 und nur 1 g Pd/Kohle als Katalysator, so läuft, falls man die Reaktionstemperatur durch Zusatz von 30 ccm Toluol herabsetzt, die Hydrierung relativ langsam ab. Es gelingt daher, nach 180 Min. als Zwischenprodukte 60% Benzylcyanid vom Sdp. 234° bzw. 65% 3,4-Dimethoxy-benzylcyanid vom Schmp. 64° abzufangen. Alle Konstanten dieses Versuchsabschnitts stimmten mit den Lit.-Angaben überein.

Tab. 1. Hydrierungen aromatischer Nitrile. (Es wurden in der Regel 100 mMol Nitril mit 120 ccm Δ^1 -*p*-Menthen und 2 g 10-proz. Pd/Kohle hydriert, Ausb. 85–90%.)

Nr.	Nitril	Dauer (Min.)	Hydrierungsprodukte in Klammern Lit.-Konstanten
1	Benzonitril	80	Toluol; Sdp. 110° (110°)
2	Benzonitril + 80 ccm Menthen + 80 ccm Propionsäure + 2 g Pd/Kohle	60	Toluol; Ausb. und Sdp. wie bei 1
3	4-Methyl-benzonitril	120	<i>p</i> -Xylol; Sdp. 138° (138°)
4	3.4-Dimethoxy-benzonitril	40	3.4-Dimethoxy-toluol; Sdp. 218° (218°)
5	3.4.5-Trimethoxy-benzonitril	90	3.4.5-Trimethoxy-toluol; Sdp. 253° (237°); Analyse Nr. 5 (Tab. 4)
6	3.4-Methylendioxy-5-methoxy-benzonitril, Schmp. 161°; Analyse Nr. 6a (Tab. 4)	50	3.4-Methylendioxy-5-methoxy-toluol; Schmp. 61°; Analyse Nr. 6b (Tab. 4)
7	2-Chlor-benzonitril *)	120	Toluol; Sdp. 110° (110°)
8	4-Chlor-benzonitril *)	120	Toluol; Sdp. 110° (110°)
9	1-Cyan-naphthalin	115	1-Methyl-naphthalin; Sdp. 244° (244°)
10	2-Cyan-naphthalin	60	2-Methyl-naphthalin; Sdp. 241° (241°)
11	9-Cyan-phenanthren	265	9-Methyl-phenanthren; Schmp. 91° (91°)

*) Die Hydrogenolyse des Halogens erfolgt etwas rascher als die Hydrierung der CN-Gruppe. Daher konnte bei verkürzter Reaktionsdauer Benzonitril als Zwischenprodukt nachgewiesen werden.

Tab. 2. Hydrierung aromatisch-aliphatischer Nitrile. (Es wurden in der Regel 10 mMol Nitril mit 70 ccm Δ^1 -*p*-Menthen und 1 g Pd/Kohle hydriert, Ausb. 70–80%.)

Nr.	Nitril	Dauer (Min.)	Hydrierungsprodukte in Klammern Lit.-Konstanten
12	Phenylacetonitril *)	90	Phenyläthan; Sdp. 137° (137°)
13	3.4-Dimethoxy-phenyl-acetonitril	67	3.4-Dimethoxy-phenyläthan; Sdp. ₉ 112° (Sdp. ₉ 112°)
14	α -[Bis-(3.4-dimethoxy-phenyl)]-phenylacetonitril	100	1-[Bis-(3.4-dimethoxy-phenyl)]-1-phenyl-äthan; Schmp. 116°; Analyse Nr. 14 (Tab. 4)
15	3.4-Dimethoxy-zimtsäure-nitril	70	1-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-propan; Sdp. 246° (246°)
16	α . β -Diphenyl-acrylnitril	100	1.2-Diphenyl-propan; Sdp. 280°; Analyse Nr. 16 (Tab. 4)
17	α . β -Bis-[4-methoxy-phenyl]-acrylnitril	120	1.2-Bis-[4-methoxy-phenyl]-propan; Sdp. ₁₈ 225°, Schmp. 81°; Analyse Nr. 17 (Tab. 4)
18	α -Phenyl- β - <i>p</i> -tolyl-acrylnitril	63	2-Phenyl-1- <i>p</i> -tolyl-propan; Sdp. 291°; Analyse Nr. 18 (Tab. 4)
19	α -Phenyl- β -[3.4-methylen-dioxy-phenyl]-acrylnitril	300	2-Phenyl-1-[3.4-methylen-dioxy-phenyl]-propan; Sdp. ₆ 180°; Analyse Nr. 19 (Tab. 4)
20	1.4-Diphenyl-1-cyan-butadien	210	2.5-Diphenyl-pentan; Sdp. 315°; Analyse Nr. 20 (Tab. 4)
21	1.4-Diphenyl-1-cyan-butan	180	2.5-Diphenyl-pentan; Sdp. 315°; Analyse Nr. 21 (Tab. 4)

*) ¹/₁₀ Mol Nitril wurde zusetztropft zu einem siedenden Gemisch von 80 ccm Propionsäure, 80 ccm Δ^1 -*p*-Menthen und 2 g Pd-Kohle. Ausb. 76% Phenyläthan.

Tab. 3. Hydrierung von Cyanpyridinen und Cyanchinolen. (Es wurden 10 mMol Nitril mit 70 ccm Δ^1 -*p*-Menthen und 1 g Pd/Kohle hydriert, Ausb. an alkylierten Pyridinen bzw. Chinolen (als Pikrate) 85 bis 95%.)

Nr.	Nitril	Dauer (Min.)	Hydrierungsprodukte in Klammern Lit.-Konstanten
22	2-Cyan-pyridin	120	2-Methyl-pyridin; Pikrat-Schmp. 169° (169°)
23	3-Cyan-pyridin	150	3-Methyl-pyridin; Pikrat-Schmp. 150° (150°)
24	4-Cyan-pyridin	120	4-Methyl-pyridin; Pikrat-Schmp. 167° (167°)
25	Pyridyl-(3)-acetonitril	200	3-Äthyl-pyridin; Pikrat-Schmp. 128° (128°)
26	Pyridyl-(3)-acrylnitril	210	3-Propyl-pyridin; Pikrat-Schmp. 104°, Analyse Nr. 26 (Tab. 4)
27	4-Cyan-chinolin	95	4-Methyl-chinolin; Pikrat-Schmp. 208° (208°)
28	6-Methoxy-4-cyan-chinolin	120	6-Methoxy-4-methyl-chinolin; Pikrat-Schmp. 223° (223°)

Tab. 4. Analysen der in den Tabellen 1—3 bezeichneten Produkte

Nr.	Summenformel	Mol.-Gew.	C	H	N
5	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	(182.2)	Ber. 66.00 Gef. 66.34	7.91 7.70	
6a	C ₉ H ₇ NO ₃	(177.2)	Ber. Gef.		7.92 8.08
6b	C ₉ H ₁₀ O ₃	(166.2)	Ber. 65.00 Gef. 65.23	6.02 5.87	
14	C ₂₄ H ₂₆ O ₄	(378.5)	Ber. 76.17 Gef. 76.06	6.93 7.24	
16	C ₁₅ H ₁₆	(196.3)	Ber. 91.84 Gef. 91.59	8.22 8.23	
17	C ₁₇ H ₂₀ O ₂	(256.3)	Ber. 79.70 Gef. 79.61	7.82 8.04	
18	C ₁₆ H ₁₈	(210.3)	Ber. 91.40 Gef. 90.94	8.58 8.86	
19	C ₁₆ H ₁₆ O ₂	(240.3)	Ber. 80.00 Gef. 79.90	6.66 6.58	
20	C ₁₇ H ₂₀	(224.3)	Ber. 91.04 Gef. 90.82	8.94 9.14	
21	C ₁₇ H ₂₀	(224.3)	Ber. 91.04 Gef. 90.71	8.94 8.82	
26	C ₈ H ₁₂ NJC ₆ H ₂ N ₃ O ₇	(350.3)	Ber. 48.01 Gef. 47.80	4.00 3.90	16.00 16.52

6-Methoxy-lepidin: Chininsäure, aus Chinin auf verschiedenen Wegen leicht erhältlich, läßt sich nach Karrer³⁾ rasch und fast quantitativ in das gelbe Hydrochlorid des Chininsäurechlorids umwandeln. Aus ihm entstanden 94% farbloses Chininsäureamid, wenn man das genannte Salz in xylolischer Suspension unter Schütteln mit NH₃ und beim Abfrühen mit Wasser behandelte. Zu der siedenden Lösung von 5 g trockenem Amid in 50 ccm Dimethylformamid gab man innerhalb von 5 Min. 7.5 g P₂O₅ und hielt die Reaktionsmasse 60 Min. im Sieden. Dem erkalteten Reaktionsgemisch wurde das Chininsäurenitril mittels Chloroform entzogen und nach dem Abdunsten dieses Lösungsmittels aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 161°, Ausb. 70%. — Die Hydrierung des Nitrils zum 6-Methoxy-lepidin gelang fast quantitativ (Tab. 3).

³⁾ P. Karrer, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1504 (1917).