

Peter Tinapp

## Herstellung von Mandelaldehyden durch katalytische Hydrierung von Mandelsäurenitrilen mit Raney-Nickel in Gegenwart von Schwefelsäure

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 16. April 1971)

Unter stark sauren Bedingungen gelingt es, aromatische Cyanhydrine mit Raney-Nickel partiell zu Mandelaldehyden zu hydrieren. Die Herstellung der Cyanhydrine wird verbessert.

### Synthesis of Mandelaldehydes by Catalytical Hydrogenation of Mandelonitriles over Raney Nickel in the Presence of Sulphuric Acid

Under strongly acid conditions it is possible with Raney nickel, to hydrogenate partially the aromatic cyanohydrins to mandelaldehydes. An improved method for the preparation of the cyanohydrins is described.

Die katalytische Hydrierung der CN-Gruppe in Cyanhydrinen kann nur in saurem Medium erfolgen, da andernfalls die basische Reaktion des entstehendenamins eine Spaltung der Cyanhydrinfunktion unter Rückbildung der entsprechenden Carbonylverbindung bewirkt. Für die Hydrierung der ungeschützten Cyanhydrine werden daher allgemein Edelmetallkatalysatoren<sup>1)</sup> eingesetzt. Eine Anwendung von Raney-Nickel ist in diesem Zusammenhang bisher nicht beschrieben worden. Dieser Katalysator wird normalerweise in Säuren deaktiviert und häufig aufgelöst. Bei Anwesenheit aromatischer Nitrile ist die Auflösung des Raney-Nickels in Mineral-säuren jedoch stark verzögert. Die katalytische Aktivität gegenüber der CN-Gruppe bleibt dabei erhalten, während der Einfluß auf die CO-Gruppe stark vermindert ist.

Zunächst wurde untersucht, ob auch Cyanhydrine eine solche „Passivierung“ des Raney-Nickels hervorrufen können. An drei Beispielen wurde diese Eigenschaft entsprechend einer früher angegebenen Arbeitsweise quantitativ ausgewertet<sup>2)</sup>. Wie aus Tab. 1 zu entnehmen ist, wird der Passivierungseffekt bei den aromatischen Cyanhydrinen schon durch relativ kleine Konzentrationen ausgelöst.

Tab. 1. Passivierung von Raney-Nickel durch Cyanhydrine

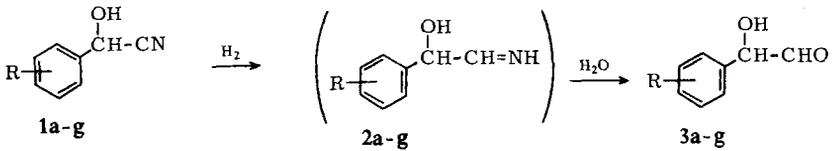
Cyanhydrin	Nitrilaktivität <sup>a)</sup>
Mandelsäurenitril	0.56
4-Methoxy-mandelsäurenitril	0.45
Cyclohexanoncyanhydrin	1.53

<sup>a)</sup> Nitrilkonzentration (Benzonitril = 1), die zur Passivierung erforderlich ist.

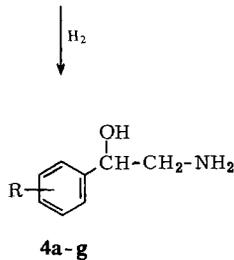
<sup>1)</sup> F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 261 ff., Enke-Verlag, Stuttgart 1965.

<sup>2)</sup> P. Tinapp, Angew. Chem. 80, 152 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 141 (1968).

Die geschilderten Befunde veranlaßten uns, in Anlehnung an ein früher beschriebenes Verfahren<sup>3)</sup>, eine partielle Hydrierung der CN-Gruppe dieser Verbindungsklasse zu versuchen, um auf diesem Wege die sonst nur umständlich herstellbaren Mandelaldehyde zu gewinnen<sup>4)</sup>.



1-4	R
a	H
b	4-Methoxy-
c	4-Chlor-
d	4-Methyl-
e	4-Hydroxy-
f	4-Hydroxy-3-methoxy-
g	3,4-Methylenedioxy-



Versuche, Mandelaldehyd (**3a**) durch saure Hydrolyse seines Acetals oder *O*-Acetyl-Derivats herzustellen, führten stets unter Umlagerung zu Benzoylcarbinol<sup>5)</sup>. Umwandlungen dieser Art sind auch bei anderen  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden beobachtet worden<sup>6)</sup>. Durch Spaltung von Mandelaldehyd-diäthylmercaptopal mit Brom bzw. Jod gelang es jedoch, **3a** in einer polymeren Form herzustellen, ohne daß dabei eine Umlagerung in Benzoylcarbinol eintrat<sup>7)</sup>.

Die hier geschilderten Versuche sind deshalb interessant, weil die bekannten Varianten der partiellen katalytischen Hydrierung der CN-Gruppe (z. B. *Plieninger*-Methode<sup>8)</sup>) im Fall der aromatischen Cyanhydrine nicht durchführbar sind. Unter den hierbei üblichen schwach sauren Reaktionsbedingungen wird das Gleichgewicht zwischen Cyanhydrin und dem entsprechenden aromatischen Aldehyd durch die zugesetzten Aldehydabfangreagenzien vollkommen zur Seite des aromatischen Aldehyds verschoben. So gelingt es beispielsweise nicht, Mandelsäurenitril (**1a**) in Eisessig/Methanol in Gegenwart von Semicarbazid zu hydrieren. Die Wasserstoffaufnahme kommt nach kurzer Zeit zum Stehen, und aus dem Reaktionsgemisch scheidet sich Benzaldehyd-semicarbazon ab.

<sup>3)</sup> P. Tinapp, Chem. Ber. **102**, 2770 (1969).

<sup>4)</sup> I. J. Rinkes, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **39**, 709 (1920); H. A. Staab und H. Bräunling, Liebigs Ann. Chem. **654**, 119 (1962).

<sup>5)</sup> C. R. Parkinson und W. L. Evans, J. Amer. chem. Soc. **35**, 1770 (1913); I. R. Marshall und J. Walker, J. chem. Soc. [London] **1952**, 467.

<sup>6)</sup> Vgl. H. Krauch und W. Kunz, Nomenreaktionen der Organischen Chemie, S. 4, Hüthig-Verlag, Stuttgart 1961.

<sup>7)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann und W. Klieger, Chem. Ber. **91**, 1043 (1958); G. A. Russel und L. A. Ochrymowycz, J. org. Chemistry **34**, 3618 (1969).

<sup>8)</sup> H. Plieninger und G. West, Chem. Ber. **88**, 1956 (1955).

Am Beispiel von **1a** wurde jetzt gefunden, daß unter den stark sauren Versuchsbedingungen, wie sie für die Hydrierung der aromatischen Nitrile beschrieben worden sind<sup>3)</sup>, zunächst keine brauchbaren Ergebnisse zu erhalten sind, da hierbei neben wenig **3a** eine Vielzahl anderer Produkte gebildet wurde. (Auch eine Änderung der Säurekonzentration oder die Verwendung anderer Lösungsmittel ergab keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute an **3a**.)

Durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute an **3a** schließlich deutlich gesteigert werden. Von Nachteil ist allerdings eine damit verbundene Verlängerung der Hydrierzeit.

Die besten Ergebnisse wurden mit Äthanol als Lösungsmittel erzielt; auch Tetrahydrofuran ist geeignet. Ein Zusatz von Wasser wirkte sich in jedem Fall ungünstig aus. Wie aus der Tab. 2 hervorgeht, werden optimale Reaktionsbedingungen bezüglich Ausbeute und Hydrierzeit erreicht, wenn man die Hydrierung bei 0 bis 5° durchführt. Eine Umlagerung von **3a** in Benzoylcarbinol während der Hydrierung wurde in diesem Fall nicht beobachtet. Erst nach längerem Stehen des sauren Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur ließ sich darin das Umlagerungsprodukt deutlich nachweisen.

Tab. 2. Hydrierung von 28 g Mandelsäurenitril (93proz. = 0.2 Mol) in Gegenwart von 7 g Raney-Nickel und 21 g konz. Schwefelsäure in 100 ccm Lösungsmittel<sup>a)</sup>

Reaktions- temperatur	Hydrierzeit (Min.)		% Ausb. an Mandelaldehyd	
	A	B	A	B
25 bis 30°	90	60	15.5	9
10 bis 15°	105	150	55.5	41
0 bis 5°	165	210	61	42
-10 bis -5°	420	650	62	40

<sup>a)</sup> A: Äthanol 100 ccm; B: Äthanol 80 ccm/Wasser 20 ccm.

Ähnliche Verhältnisse ergeben sich bei Verwendung von Tetrahydrofuran bzw. Tetrahydrofuran/Wasser. Bei wesentlich verlängerten Hydrierzeiten ist die Ausbeute an Mandelaldehyd hier jedoch nie größer als 35%.

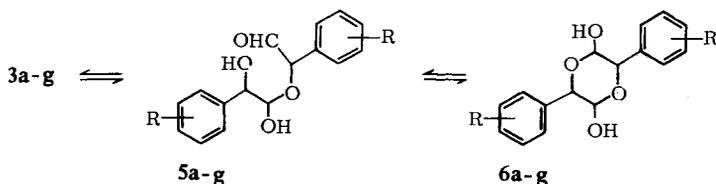
Aus der Hydrierkurve läßt sich entnehmen, daß die Hydrierung von **1a** sehr selektiv verläuft und nach Aufnahme von 1 Moläquiv. Wasserstoff praktisch beendet ist. Insgesamt wurden bei der Hydrierung in Äthanol etwa 87% des eingesetzten Nitrils **1a** in nichtbasische Produkte übergeführt. Der basische Anteil des Reaktionsproduktes bestand größtenteils aus 2-Hydroxy-2-phenyl-äthylamin (**4a**), das als *N*-Benzoylderivat charakterisiert wurde.

Die Anwendbarkeit dieses Hydrierverfahrens auf andere aromatische Cyanhydrine zeigt Tab. 4 (Versuchsteil). Auch hier wurden die günstigsten Ausbeuten erzielt, wenn die Hydrierung in Äthanol/Schwefelsäure bei 0 bis 5° durchgeführt wurde. Sämtliche, zunächst monomeren Mandelaldehyde **3a-g** polymerisieren langsam nach Einengen des Rohextraktes und fallen als farblose, kristalline Produkte aus.

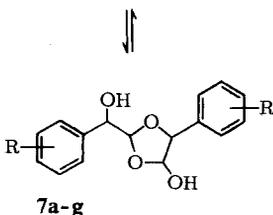
In dieser Form sind sie in den meisten organischen Lösungsmitteln in der Kälte schwer löslich. Durch längeres Kochen, beispielsweise in Äthylacetat oder Tetrahydrofuran, lassen sie sich langsam wieder in die leicht löslichen Monomeren über-

führen. Spuren starker Säuren (z. B. *p*-Toluolsulfonsäure) beschleunigen den Depolymerisationsprozeß erheblich. Wie chromatographische Untersuchungen zeigen, wird aber hierbei ein Teil des betreffenden Aldehyds in andere, nicht näher untersuchte Produkte umgewandelt.

Die Art und der Grad der Polymerisation der Mandelaldehyde **3a–g** sind bisher nicht eindeutig geklärt worden<sup>7,9)</sup>. Spektroskopische Messungen sprechen für das Vorliegen cyclischer Dimerer vom Typ des 1,4-Dioxans **6a–g** und des Dioxolans **7a–g**.



3, 5-7	R
a	H
b	4-Methoxy-
c	4-Chlor-
d	4-Methyl-
e	4-Hydroxy-
f	4-Hydroxy-3-methoxy-
g	3,4-Methylenedioxy-



Im IR-Spektrum fehlt bei den Aldehyden **3a–g** im festen polymeren Zustand die CO-Absorptionsbande im Bereich von  $6\ \mu$ , während die OH-Absorption im Bereich von  $3\ \mu$  auftritt. Werden sie dagegen im monomeren Zustand vermessen, so findet man beide Banden. Charakteristisch für das IR-Spektrum der polymeren Mandelaldehyde **3a–g** sind außerdem die starken Absorptionen im Bereich von  $8.5$  bis  $10\ \mu$ , die auf das Vorliegen von  $\text{--C--O--C--}$ -Bindungen hindeuten.

NMR-Messungen der polymeren Aldehyde **3a–g** in  $\text{DMSO-d}_6$  ergeben keinen Hinweis für das Vorliegen freier Aldehydgruppen in diesem Lösungsmittel. Auffällig sind hierbei jedoch mehrfach aufgespaltene Signale, die im Bereich von  $\tau\ 4.7\text{--}5.7$  auftreten.

Die zur Herstellung der Mandelaldehyde **3a–g** benötigten Mandelsäurenitrile **1a–g** wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert, die jedoch zum Teil schlecht reproduzierbar waren und oft unreine, ölige Produkte ergaben. Nach unseren Erfahrungen lassen sich aber alle aromatischen Cyanhydrine glatt und schnell mit guten Ausbeuten und in großer Reinheit gewinnen, wenn man die für **1e** beschriebene Methode<sup>10)</sup> verwendet.

<sup>9)</sup> P. Le Henaff, Bull. Soc. chim. France **1968**, 4687.

<sup>10)</sup> K. Ladenburg, K. Folkers und R. T. Major, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1292 (1936).

Mit Ausnahme von **1a** erhält man so alle Cyanhydrine direkt als kristalline Produkte, die kühl aufbewahrt längere Zeit unverändert haltbar sind (s. Tab. 3, Versuchsteil).

Bei den NMR-Spektren sämtlicher Mandelsäurenitrile **1a–g** fällt auf, daß das OH-Proton ( $\tau$  6.0–7.2) mit dem benzylständigen Proton ( $\tau$  4.47–4.60) in  $\text{CDCl}_3$  koppelt ( $J = 6.3$  Hz).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind mit dem Apparat nach Tottoli bestimmt worden und nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz angefertigt. Zur Messung der IR-Spektren dienten die Beckman Spektrometer IR 5A und IR 8. Die Spektren wurden in KBr oder als Film vermessen. Die Messung der NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian-Spektrometer A 60 A mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Für sämtliche Hydrierungen wurde „Raney-Nickel gebrauchsfertig“ (Degussa) verwendet, welches im Durchschnitt  $1/4$  bis  $1/2$  Jahr unter Wasser aufbewahrt worden war. Vor Gebrauch wurde das Raney-Nickel 2–3 mal mit Äthanol gewaschen. Alle Hydrierungen wurden unter Normaldruck ausgeführt, wobei die Temperatur mit einer Kühlflüssigkeit in einem Doppelmantelgefäß reguliert wurde.

Das verwendete Mandelsäurenitril entstammte handelsüblichen Produkten mit einem Gehalt von 93–94% (ermittelt nach einer Vorschrift des DAB VI).

### 4-Methoxy-mandelsäurenitril (**1b**)

(Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Mandelsäurenitrile). Vgl. Tab. 3.

Zu einer auf 40° erwärmten Lösung von 40 g Natriumhydrogensulfid in 360 ccm Wasser gibt man unter kräftigem Rühren 44 g 4-Methoxy-benzaldehyd (0.324 Mol). Nach 20 Min. kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0° ab, gibt 200 ccm Äther hinzu und tropft innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 17 g Natriumcyanid in 70 ccm Wasser zu. Man rührt noch 30 Min. bei 0°, trennt dann die organische Phase ab und extrahiert den wäßrigen Anteil zweimal mit je 50 ccm Äther. Die vereinigten ätherischen Extrakte werden über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei 35–40° zurückbleibende Öl erstarrt beim Abkühlen. Die erhaltene Kristallmasse wird auf einem Tonteller abgepreßt und ist rein genug für eine anschließende Hydrierung. Ausb. 47.5 g (90%).

Tab. 3. Herstellung der Mandelsäurenitrile aus den entsprechenden aromatischen Aldehyden

-mandelsäurenitril	<b>1</b>	Ausb. %	Schmp.
4-Methoxy- <sup>a)</sup>	<b>b</b>	90	61–62° (Äther/Petroläther)
4-Chlor- <sup>b)</sup>	<b>c</b>	92	44–45° (Benzol/Petroläther)
4-Methyl- <sup>b)</sup>	<b>d</b>	95	61–62° (Äther/Petroläther)
4-Hydroxy-	<b>e</b>	90	99–102° (Benzol)
4-Hydroxy-3-methoxy- <sup>c)</sup>	<b>f</b>	90	82–84° (Benzol/Äther)
3,4-Methylenedioxy- <sup>b)</sup>	<b>g</b>	88	40–42° (Äther/Petroläther)

<sup>a)</sup> A. Bistrzycki, J. Paulus und R. Perrin, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 2597 (1911).

<sup>b)</sup> Bisher nicht rein isoliert.

<sup>c)</sup> K. N. F. Shaw, A. McMillan und M. D. Armstrong, J. org. Chemistry 23, 27 (1958).

*Mandelaldehyd (3a)*

(Allgemeine Vorschrift für die Hydrierung der Mandelsäurenitrile zu den entsprechenden Mandelaldehyden). Vgl. Tab. 4.

In einem Hydriergefäß mit mechanischem Rührwerk werden 28 g *Mandelsäurenitril* (93proz. = 0.2 Mol) in einer auf 0° vorgekühlten Mischung von 100 ccm *Äthanol* und 21 g *konz. Schwefelsäure* mit 6–7 g *Raney-Nickel* bei 0–5° in üblicher Weise bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von ca. 5400 ccm *Wasserstoff* sinkt die Geschwindigkeit der Wasserstoffabsorption deutlich ab, und man beendet die Hydrierung. Das Reaktionsgemisch wird sofort vom Katalysator abfiltriert, in 1 l Wasser eingegossen und 5–6 Stdn. mit Äther perforiert. Der so erhaltene ätherische Extrakt wird mit der gleichen Menge Benzol versetzt, wobei sich 2 Phasen bilden. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch einmal mit Benzol und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei 40° hinterbleiben 24–25 g eines hellbraunen Sirups. Man überschichtet mit wenig (1–2 ccm) Benzol oder Äthylacetat und stellt 48 Stdn. zur Kristallisation beiseite. Der ausgeschiedene Kristallbrei von *polymerem Mandelaldehyd* wird abgesaugt und mit Benzol oder Äthylacetat gut ausgewaschen. Ausb. 16.6 g (61%).

Durch Einengen der Mutterlauge erhält man nach weiteren 2–3 Tagen nochmals 1–2 g reine Substanz.

Tab. 4. Herstellung der Mandelaldehyde durch Hydrierung der entsprechenden Mandelsäurenitrile in Äthanol/Schwefelsäure bei 0 bis 5°

-mandelaldehyd (Polymere Form) 3	Ausb. <sup>a)</sup> %	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.; monomere Form)	Analysen C H	
(unsubstil.)	a	61	137–140°	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> (136.1)	Ber. 70.57 5.92 Gef. 70.09 5.96
4-Methoxy-	b	65	140–141°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> (166.2)	Ber. 65.05 6.07 Gef. 64.75 6.36
4-Chlor-	c	70	141°	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub> (170.6)	Ber. 56.33 4.13 Gef. 56.34 4.12
4-Methyl-	d	68	137–139°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> (150.2)	Ber. 71.98 6.71 Gef. 71.99 6.69
4-Hydroxy-	e	60	b)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> (152.2)	Ber. 63.15 5.30 Gef. 63.16 5.27
4-Hydroxy-3- methoxy-	f	69	147–153°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (182.2)	Ber. 59.33 5.53 Gef. 58.95 5.45
3,4-Methylen- dioxy-	g	66	140–141°	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (180.2)	Ber. 60.00 4.48 Gef. 59.94 4.47

<sup>a)</sup> Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die nach 48 Stdn. aus dem Rohextrakt auskristallisierten polymeren Mandelaldehyde. Die wahren Ausbeuten liegen etwas höher, da bei längerem Stehenlassen der eingengten Mutterlaugen weitere Mengen an polymeren Mandelaldehyden auskristallisieren.

<sup>b)</sup> Ab 158° Erweichen unter beginnender Zersetzung, völlige Zersetzung bei 170°.

*N-Benzoyl-2-hydroxy-2-phenyl-äthylamin*: Die bei der Darstellung von **3a** im Perforator verbleibende wäßrige Phase wird auf etwa 250 ccm eingedampft. Man gibt 3–4 g Weinsäure hinzu um das Nickel komplex in Lösung zu halten und versetzt anschließend mit 2n *NaOH* im Überschuß. Unter Kühlung und kräftigem Schütteln acyliert man mit 7–8 ccm *Benzoylchlorid* in üblicher Weise. Das abgeschiedene *Amid* wird abgesaugt und aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (8.5%), Schmp. 146–147° (Äthylacetat)<sup>11)</sup>.

<sup>11)</sup> A. Burger und E. D. Hornbaker, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5514 (1952).

Analog wurden dargestellt:

*N-Benzoyl-2-hydroxy-2-[4-methoxy-phenyl]-äthylamin*: Ausb. 4.6 g (8.5%). Schmp. 149 bis 150° (Äthylacetat)<sup>12</sup>.

*N-Benzoyl-2-hydroxy-2-[4-chlor-phenyl]-äthylamin*: Ausb. 4.4 g (8%). Schmp. 215—217° (Äthanol)<sup>11</sup>.

*N-Benzoyl-2-hydroxy-2-[4-methyl-phenyl]-äthylamin*: Ausb. 4.6 g (9%). Schmp. 172—174° (Äthanol).

$C_{16}H_{17}NO_2$  (255.3) Ber. N 5.49 Gef. N 5.38

*N-Benzoyl-2-hydroxy-2-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-äthylamin*: Ausb. 4.5 g (8%). Schmp. 155—157° (Benzol)<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> C. Mannich und E. Thiele, Arch. Pharmaz. **253**, 191 (1915).

<sup>13</sup> F. A. Mason, J. chem. Soc. [London] **119**, 1080 (1921).