

Ann. Chem. 564, 49-54 (1949)

Studien über den Mechanismus
chemischer Reaktionen XI

Über die Lenkung der katalytischen Hydrierung bei Estern
des Mandelsäurenitrils

Von *Karl Kindler* und *Karl Schrader*

(Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg)

(Eingegangen am 12. April 1949)

Bei der Fortsetzung unserer Versuche zur Lenkung der katalytischen Hydrierung fanden wir, daß sich auch bei der Hydrierung von Estern des Mandelsäurenitrils die Geschwindigkeit und die Richtung der Reaktion durch die Natur des Lösungsmittels und durch Zusatz von starken Säuren als Aktivatoren beeinflussen läßt. So werden beispielsweise bei der Hydrierung von *O*-Carbäthoxymandelsäurenitril in Methanol bei Anwesenheit von Chlorwasserstoff pro $\frac{1}{10}$ Mol Nitril innerhalb von etwa 30 Minuten $\frac{3}{10}$ Mol Wasserstoff verbraucht und 90% β -Phenyläthylamin gebildet. Unterbricht man die Hydrierung, nachdem erst $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff aufgenommen worden ist, so erhält man an-

nähernd soviel β -Phenyläthylamin, wie der Wasserstoffaufnahme entspricht. Benzylecyanid bildet sich gar nicht oder nur spurenweise.

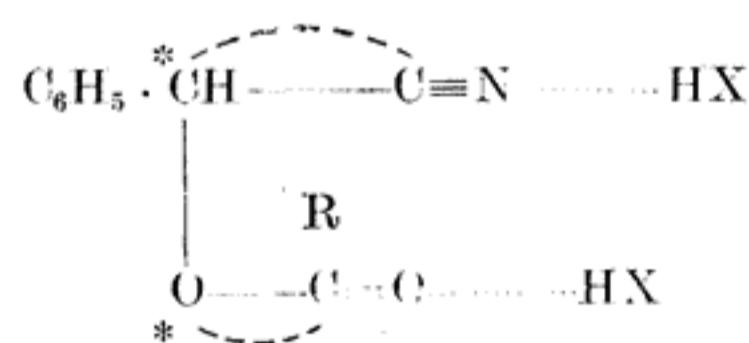
Bei Abwesenheit von Chlorwasserstoff erfordert der Verbrauch von $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff etwa das 10fache der Zeit, die man bei Anwesenheit dieser Säure benötigt und es entsteht als Hauptprodukt Benzylecyanid, während β -Phenyläthylamin sich nur spurenweise bildet.

Ähnlich wie die Hydrierungen des O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrils verlaufen die Hydrierungen anderer Ester des Mandelsäurenitrils, z. B. des O-Benzoyl- und O-Acetyl-mandelsäurenitrils. Bei Hydrierungen zum β -Phenyläthylamin konnten wir den Chlorwasserstoff durch Schwefelsäure bzw. Überchlorsäure und das Methanol durch Eisessig bzw. Propionsäure ersetzen. Von den genannten Säuren wirkt Chlorwasserstoff am schwächsten reaktionsfördernd. Bei Verwendung von Überchlorsäure erhält man an Stelle des β -Phenyläthylamins β -Cyclohexyläthylamin, wenn man die Hydrierung zu Ende gehen läßt.

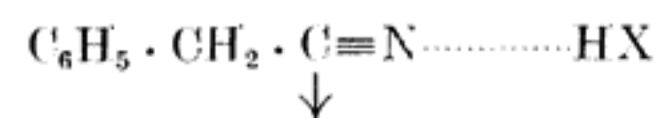
Zur Deutung unserer Beobachtungen nehmen wir an, daß bei allen Hydrierungen zuerst der Säurerest ($R \cdot COO-$) durch Wasserstoff ersetzt und Benzylecyanid gebildet wird:



Das erfolgt rascher bei Anwesenheit als bei Abwesenheit von starken Säuren (HX), weil sie mit den Estern des Mandelsäurenitrils Molekülverbindungen bilden, in denen der $R \cdot COO$ -Rest aufgelockert ist. Denn die mit einem * versehenen Atome sind stark abgesättigt:



Bei Anwesenheit von HX wird das gebildete Benzylecyanid sofort in die reaktionstüchtige Molekülverbindung:



umgewandelt, die rasch zum β -Phenyläthylamin weiterhydriert wird.

Für unsere Annahme spricht die Tatsache, daß Benzylecyanid, das wir aus O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril durch katalytische Hydrierung bereitet hatten und das daher völlig frei von Katalysatorgiften war, bei Anwesenheit der genannten Aktivatoren sehr rasch und mit gutem Ergebnis zu β -Phenyläthylamin hydriert werden konnte (siehe Versuch IV, 1).

Die Tatsache, daß auch bei Abwesenheit von HX kleine Mengen β -Phenyläthylamin bzw. Di-(β -phenyläthyl)-amin entstehen, kann man

durch die Annahme deuten, daß die schwachen Säuren: $R \cdot COOH$, die sich bei der Hydrierung aller Ester des Mandelsäurenitrils bilden, gleichfalls, wenn auch in viel geringerem Maße als die starken Säuren HX, die Reaktionsfähigkeit des Benzylecyanids zu steigern vermögen. Für diese Annahme sprechen folgende von uns gemachten Beobachtungen:

1. Die Hydrierung von Benzylecyanid in schwachen Säuren, wie Eisessig oder Propionsäure, verläuft rascher und liefert mehr Amin (β -Phenyläthylamin und Di-(β -phenyläthyl)-amin) als die Hydrierung in neutralen Lösungsmitteln, wie Methanol oder Benzol.
2. Hydriert man O-Acetyl-mandelsäurenitril in Benzol oder Cyclohexan unter Zusatz von Wasser, so erhält man weniger Amin und mehr Benzylecyanid als ohne diesen Zusatz, weil das Wasser dem Reaktionsgemisch die bei der Hydrierung sich bildende Essigsäure entzieht (siehe Versuch II, 4).
3. Entfernt man bei der Hydrierung des O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrils in Methanol oder Benzol die neben Benzylecyanid sich bildende Äthylkohlenensäure rasch aus dem Reaktionsgemisch, so unterbleibt die Aktivierung und damit auch die Hydrierung des Benzylecyanids. Man erhält daher dieses Cyanid in fast quantitativer Ausbeute (siehe Versuch III, 1 und III, 2).

Wir haben gezeigt, daß Ester des Mandelsäurenitrils bei Anwesenheit von starken Säuren ausschließlich in β -Phenyläthylamin und in neutralen Lösungsmitteln vorwiegend in Benzylecyanid umgewandelt werden, wenn man sie mit elementarem Wasserstoff katalytisch hydriert. Macht man die Annahme, daß das Lösungsmittel bzw. die zugesetzte Säure den Verlauf der Hydrierungen bei Estern des Mandelsäurenitrils auch dann in der beschriebenen Weise beeinflußt, wenn man an Stelle von elementarem Wasserstoff gebundenen verwendet, so erklärt sich die von uns früher¹⁾ veröffentlichte Tatsache, nach der O-Benzoyl-mandelsäurenitril mit gutem Erfolg in Benzylecyanid umgewandelt wird, wenn man diese Benzoylverbindung mit Tetralin und Palladiummohr erhitzt. Denn hierbei hydriert man in neutralem Medium, weil das Tetralin sowohl als Lösungsmittel, als auch als Wasserstoffdonator dient.

Versuchsteil

I. Hydrierungen von Estern des Mandelsäurenitrils bei Anwesenheit von starken Säuren („Aktivatoren“)

1. O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Schwefelsäure

Zur Suspension des Katalysators, der durch Hydrierung von 1 g Palladium-II-chlorid in Anwesenheit von 2 g Aktiv-Kohle und 50 g Methanol bereitet wurde, fügte man eine Lösung von 10 g O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 40 ccm Metha-

¹⁾ Kindler und Peschke, A. 501, 191 (1933); Ang. 1933, 431.

nol und 4,8 g konz. Schwefelsäure. Die Hydrierung erfolgte bei Zimmertemperatur und 2 atü. Bereits nach 6 Minuten waren 73% der theoretisch notwendigen Menge Wasserstoff verbraucht. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde im Filtrat vom Katalysator die Schwefelsäure mit Kalilauge neutralisiert, der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und die salzsaure Lösung mit Äther gewaschen. Aus der salzsauren Lösung erhielt man durch Übersättigen mit festem Kaliumhydroxyd und Extrahieren mit Äther 92% β -Phenyläthylamin vom Sdp. 89° (15 mm).

Die ätherische Lösung, die beim Waschen der salzsauren Lösung erhalten worden war, wurde nacheinander mit Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Der beim Abdunsten des Äthers erhaltene Rückstand erwies sich frei von Benzylecyanid.

2. *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Chlorwasserstoff

Zur Suspension des Kohle-Palladium-Katalysators, der wie beim I. Versuch aus 2 g Palladium-II-chlorid und 4 g Aktivkohle in 50 ccm Methanol bereitet wurde, fügte man eine Lösung von 17 g *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 50 ccm methylalkoholischer Salzsäure, die 3,7 g Chlorwasserstoff enthielt. Bei der Hydrierung, die wie bei Versuch I erfolgte, wurden 70% der berechneten Menge Wasserstoff innerhalb von 17 Minuten aufgenommen. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde das Filtrat vom Katalysator durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wie bei Versuch I weiterverarbeitet, wobei 90% β -Phenyläthylamin erhalten wurden. Sein Chlorhydrat schmolz bei 219° und seine *N*-Benzoylverbindung bei 116—117°.

Etwas schlechter war die Ausbeute bei der Hydrierung des *O*-Acetyl- bzw. *O*-Benzoyl-mandelsäurenitrils. Diese beiden Verbindungen ergaben bei der Hydrierung in Eisessig-Schwefelsäure etwa 75% β -Phenyläthylamin.

3. *O*-Acetyl-mandelsäurenitril in Eisessig-Überchlorsäure

Die Hydrierung und Aufarbeitung erfolgte wie bei Versuch I, jedoch wurde die Schwefelsäure durch $\frac{5}{40}$ Mol 70proz. Überchlorsäure ersetzt. Die Hydrierung ging auch nach dem Verbrauch der für die Bildung von β -Phenyläthylamin berechneten Menge Wasserstoff langsam weiter. Bei der Aufarbeitung eines Versuches, der nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff unterbrochen worden war, wurde ein Gemisch von β -Phenyläthylamin und kleinen Mengen Cyclohexyläthylamin erhalten. Da die beiden Amine sich im Siedepunkt nur wenig voneinander unterscheiden, konnten sie durch Destillation nicht getrennt werden. Wir erhielten 70% reines *N*-Benzoyl- β -phenyläthylamin, wenn wir das Gemisch der beiden Amine in der üblichen Weise benzoylierten und das mit Wasser gewaschene Rohprodukt bis zur Erreichung eines konstanten Schmelzpunktes aus Alkohol umkristallisierten.

4. *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in Methanol-Chlorwasserstoff

Dieser Versuch unterscheidet sich vom Versuch 2 lediglich dadurch, daß er nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Nitril, die innerhalb von 4 Minuten erfolgte, unterbrochen wurde. Bei der Aufarbeitung wurde neben unverändertem Ausgangsmaterial annähernd so viel β -Phenyläthylamin erhalten, als der zugeführten Wasserstoffmenge entsprach.

II. Hydrierungen von Estern des Mandelsäurenitrils in Abwesenheit von starken Säuren

1. *O*-Benzoyl-mandelsäurenitril

Eine Lösung von $\frac{1}{10}$ Mol Nitril in 150 ccm Methanol wurde nach Zusatz von 1,5 g Palladiummohr bei 2 atü und Zimmertemperatur hydriert. Nach dem Verbrauch von $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff wurde das Filtrat vom Katalysator durch Abdestillieren vom Alkohol befreit, der Rückstand in Äther gelöst und der ätherischen Lösung die gebildete Benzoesäure (6,7 g) durch Ausschüteln mit Kalilauge und Wasser entzogen. Hierauf behandelte man die ätherische Lösung mit 10proz. Salzsäure, wobei sich 2,3% Di-(β -phenyläthyl)-aminchlorhydrat abschieden. Das Salz zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den geforderten Schmelzpunkt von 271°.

Die ätherische Lösung ergab nach dem Trocknen und Destillieren 53% reines Benzylecyanid vom Sdp. 230°.

2. *O*-Acetyl-mandelsäurenitril

$\frac{1}{10}$ Mol frisch bereitetes *O*-Acetyl-mandelsäurenitril wurde wie die entsprechende *O*-Benzoylverbindung hydriert. Dabei wurde $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff, das bei Anwesenheit von starken Säuren, wie Schwefelsäure oder Überchlorsäure, in wenigen Minuten verbraucht worden war, innerhalb von 1½ Stunden aufgenommen. Die Aufarbeitung, die wie beim vorangehenden Versuch erfolgte, ergab neben kleinen Mengen Amin 65% Benzylecyanid.

3. *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril

Die Hydrierung und Aufarbeitung erfolgte wie beim Benzoyl-mandelsäurenitril. Außer kleinen Mengen Chlorhydrat des Di-(β -phenyläthyl)-amins wurden 45% Benzylecyanid erhalten.

4. *O*-Acetyl-mandelsäurenitril in Benzol oder Cyclohexan ohne bzw. mit Zusatz von Wasser

Die Hydrierungen von $\frac{1}{20}$ Mol Nitril in 40 ccm thiophenfreiem Benzol bzw. in 80 ccm Cyclohexan erfolgten unter Zusatz von 1 g Palladiummohr bei 3,5 atü und Zimmertemperatur. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei Versuch II,1. Bei den Versuchen ohne Zusatz von Wasser wurden etwa 45% Benzylecyanid erhalten. Bei Zusatz von 10—30 ccm Wasser betrug die Ausbeute an Benzylecyanid 70—75%.

III. Hydrierungen von *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril unter Durchleiten von Wasserstoff

1. *In Benzol.* Durch eine am Rückflußkühler siedende Lösung von $\frac{1}{10}$ Mol *O*-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 50 ccm thiophenfreiem Benzol wurde nach Zugabe von 1,5 g Palladiummohr solange Wasserstoff geleitet, bis in dem entweichenden Wasserstoff kein Kohlendioxyd mehr nachweisbar war. Das war nach etwa 4 Stunden der Fall. Das Filtrat vom Katalysator, dessen salzsaure Ausschüttelung sich als frei von Aminen erwies, ergab bei der Destillation 90% reines Benzylecyanid.

2. *In Methanol.* Eine siedende Lösung von 10 g O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril in 100 ccm Methanol wurde bei Gegenwart von 1,5 g Palladiummohr unter Durchleiten von Wasserstoff 2½ Stunden hydriert. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die ätherische Lösung, die sich beim Ausschütteln mit Salzsäure als frei von Aminen erwies, ergab beim Eindunsten einen öligen Rückstand, der, wie die fraktionierte Destillation zeigte, neben unverbrauchtem O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril 4,2 g Benzyleyanid enthielt. Auf angegriffenes Material berechnet betrug die Ausbeute 98% d. Th.

IV. Hydrierungen von Benzyleyanid

1. *In Methanol-Schwefelsäure.* $\frac{1}{20}$ Mol Benzyleyanid, das durch Hydrierung von O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril gemäß Versuch III,1 bereitet worden war, wurde entsprechend den Angaben von Versuch I,1 hydriert. Dabei wurde $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff in 5 Minuten und $\frac{2}{10}$ Mol in 22 Minuten verbraucht. Die übliche Aufarbeitung ergab 92% β -Phenyläthylamin.

2. *In Eisessig.* Während Benzyleyanid, wie besonders aus dem Verlauf der Versuche III,1 bzw. III,2 hervorgeht, in Methanol bzw. in Benzol, also in neutralen Lösungsmitteln, nur äußerst träge mit katalytisch angeregtem Wasserstoff reagierte, wurde es in Eisessig relativ rasch hydriert. Eine Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol Benzyleyanid in 60 ccm Eisessig verbrauchte $\frac{1}{20}$ Mol Wasserstoff (50% d. Th.) innerhalb von etwa 20 Minuten. Unterbrach man die Hydrierung in diesem Stadium, so wurden etwa 50% unverändertes Benzyleyanid, 1,8 g β -Phenyläthylamin und 0,8 g Di-(β -phenyläthyl)-amin erhalten. Auf zugeführten Wasserstoff berechnet ergibt sich mithin eine Ausbeute von 60% β -Phenyläthylamin und 15% Di-(β -phenyläthyl)-amin.
