

Peter Tinapp

Hydrierung aromatischer Nitrile mit Raney-Nickel in Gegenwart starker Säuren

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 7. März 1969)

Aromatische Nitrile lassen sich in wäßrigem Tetrahydrofuran in Gegenwart von Schwefelsäure mit Raney-Nickel selektiv zu Aldehyden hydrieren. Die Art und Menge der im Hydrieremisch anwesenden Säure hat einen wesentlichen Einfluß auf den Ablauf der Hydrierung.

Die katalytische Wirksamkeit von Raney-Nickel wird bekanntlich in Gegenwart größerer Mengen Säure aufgrund seines unedlen Charakters stark herabgesetzt bzw. völlig aufgehoben¹⁾. Eine Hydrierung ungesättigter Verbindungen mit Raney-Nickel unter solchen Bedingungen ist daher im allgemeinen nicht möglich²⁾. Eine Ausnahme hiervon bildet die Hydrierung aromatischer Nitrile, die sogar noch in Gegenwart starker Mineralsäuren gelingt³⁾. Zum Unterschied zu den bisher bekannten Varianten der Nitrilhydrierung läßt sich mit Raney-Nickel in Gegenwart von Säure eine selektive Hydrierung der CN-Dreifachbindung erreichen, was bisher ohne Anwendung besonderer Kunstgriffe (z.B. *Plieninger-Methode*) nicht möglich war⁴⁾. Die folgende Untersuchung soll am Beispiel des Benzonitrils (**1**) den Einfluß der Reaktionsbedingungen auf den Ablauf der Hydrierung darlegen.

Die Möglichkeit einer selektiven Absättigung der CN-Dreifachbindung in **1** ist nur in Gegenwart relativ starker Säuren gegeben. Beispielsweise wurde mit Essigsäure ($pK_a = 4.76$) nach Zusatz relativ großer Mengen (Molverhältnis Nitril: Säure = 1 : 5) keine partielle Hydrierung von **1** beobachtet, während dagegen Oxalsäure ($pK_a = 1.23$) den gewünschten Effekt schon bei Zusatz von weniger als der Hälfte zeigte. Die besten Ergebnisse, auch hinsichtlich der Löslichkeitsverhältnisse, wurden schließlich mit Schwefelsäure erzielt.

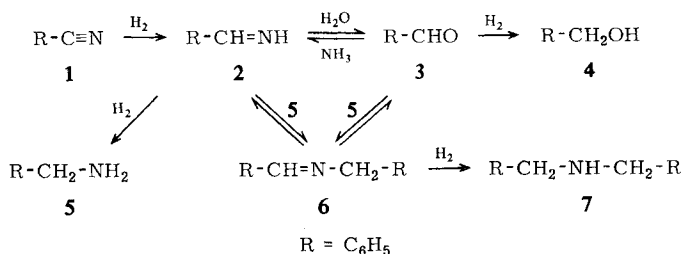
Die Menge der zugesetzten Schwefelsäure beeinflusst den Ablauf der Hydrierung von **1** entscheidend. In einem Gemisch von 50 ccm Tetrahydrofuran und 5 ccm Wasser wurden jeweils 0.1 Mol **1** in Gegenwart steigender Mengen Schwefelsäure mit Raney-Nickel hydriert. Dabei wurden unterschiedliche Mengen Benzaldehyd (**3**), Benzylalkohol (**4**), Benzylamin (**5**) und Dibenzylamin (**7**) erhalten.

¹⁾ J. N. Pattison und E. F. Degering, J. Amer. chem. Soc. **73**, 611 (1951).

²⁾ H. Adkins, Reactions of Hydrogen, S. 25, The University of Wisconsin Press, Madison Wisconsin, 1937; W. Wenner, J. org. Chemistry **15**, 301 (1950).

³⁾ P. Tinapp, Angew. Chem. **80**, 152 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 141 (1968).

⁴⁾ F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 270ff., Enke-Verlag, Stuttgart 1965.



Benzaldimin (2) war nur bei Ausschluß von Wasser isolierbar (s. unten). In einigen Fällen wurde auch unveränderter Ausgangsstoff zurückgewonnen. Die Ergebnisse der verschiedenen Hydrierversuche sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Hydrierung von 0.1 Mol Benzonitril in Tetrahydrofuran/Wasser (10 : 1) in Gegenwart unterschiedlicher Mengen Schwefelsäure (A und B siehe Text)

Vers.- Nr.	H ₂ SO ₄ (Mol)	Ausb. (%), bezogen auf Gesamtausb. = 100 R = C ₆ H ₅										H ₂ -Verbrauch (ccm)		
		R-CHO (3)		R-CH ₂ OH (4)		R-CH ₂ NH ₂ (5)		(R-CH ₂) ₂ NH (7)		R-CN (1)		Kurven- knick A	nach 15 Stdn. B	S = $\frac{A}{B}$
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B			
1	—	24 ^{a)}	8.5	—	—	47 ^{a)}	12.5	—	79	29 ^{a)}	—	2400 ^{a)}	4250	
	—	23 ^{b)}	—	—	—	77 ^{b)}	—	—	—	—	—	4080 ^{b)}		
2	0.04	46	20.5	—	41	9.5	23	—	15.5	44.5	—	1100	3750	0.29
3	0.05	50	40	—	32	7.3	12	2.0	16	40.7	—	1400	3300	0.42
4	0.06	63	63	—	15	8.0	17.1	1.3	4.9	24.7	—	1510	2750	0.55
5	0.07	67.5	65	4.8	22	11.4	8.2	0.6	4.8	15.7	—	1800	2600	0.69
6	0.08	82	84	10	8.7	4.9	6.3	3.1	1	—	—	1985	2125	0.93
7	0.09	84	83	8.7	9	7.3	8	—	—	—	—	2000	2000	1.00
8	0.1	84.5	82	8.5	9.2	7	8.8	—	—	—	—	2020	2040	0.99
9	0.15	82	68	7.8	21.2	10.2	10.8	—	—	—	—	2080	2100	0.99
10	0.3	56	54	5.3	6	38.7	40	—	—	—	—	2200	2300	0.95
11	0.15 ^{c)}	82	81	—	—	18	19	—	—	—	—	2380	2390	0.99
12	Essig- säure 0.5 Mol	69.5 ^{a)}	1.6	—	7.6	9.7 ^{a)}	8.8	9.3 ^{a)}	82	11.5 ^{a)}	—	2340 ^{a)}	4600	

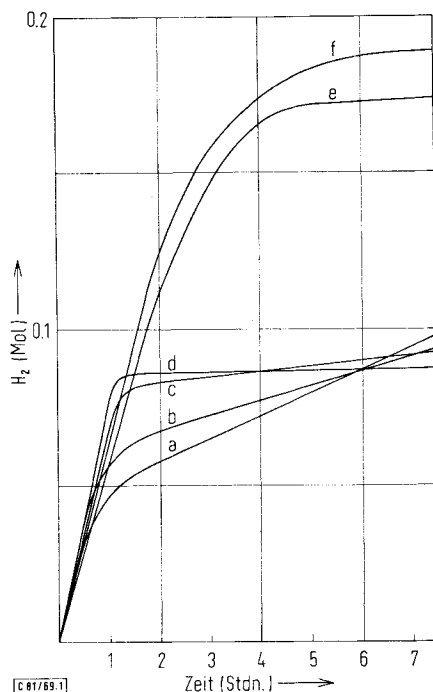
^{a)} Nach Absorption von 0.1 Mol Wasserstoff abgebrochen (Hydrierzeit ca. 2 Stdn.).

^{b)} Nach 4 Stdn. Hydrierzeit abgebrochen.

^{c)} Ohne Zusatz von Wasser.

Unterbricht man den Hydriervorgang, nachdem eine deutliche Abnahme der Hydriergeschwindigkeit zu erkennen ist, so hat das Reaktionsprodukt die in der Tabelle jeweils unter A angegebene Zusammensetzung. Nach ca. 15 Stdn. fanden wir die unter B aufgeführten Mengen. Den zeitlichen Verlauf der Wasserstoffabsorption bei einigen Versuchen von Tab. 1 zeigt Abbild. 1.

Die zur partiellen Absättigung der CN-Dreifachbindung erforderliche Menge Wasserstoff wird nicht vollständig erreicht. Die Ursache hierfür ist die Auflösung einer Menge Raney-Nickel, die der beobachteten H₂-Differenz äquivalent ist. Das Ausmaß der Auflösung ist umso größer, je aktiver das Raney-Nickel ist. Ältere, weniger aktive Chargen oder gebrauchtes Raney-Nickel werden während der Hydrierung von der Schwefelsäure kaum noch angegriffen. Ein Einfluß auf das Gesamtergebnis der Hydrierung wurde hierbei nicht beobachtet.



Abbild. 1. Hydrierung von 0.1 Mol Benzonitril

- a In Gegenwart von 0.04 Mol Schwefelsäure
- b In Gegenwart von 0.06 Mol Schwefelsäure
- c In Gegenwart von 0.08 Mol Schwefelsäure
- d In Gegenwart von 0.1 Mol Schwefelsäure
- e Ohne Säure-Zusatz
- f In Gegenwart von 0.5 Mol Essigsäure

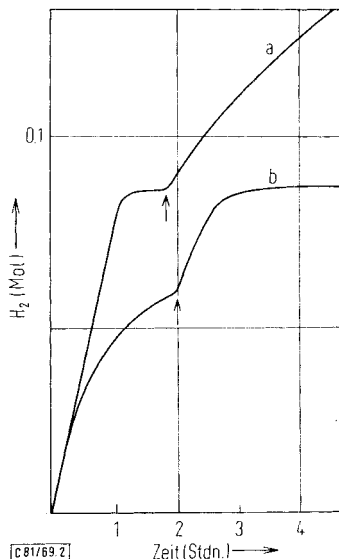
Die optimale Säuremenge für die selektive Hydrierung von **1** zu **3** liegt bei ca. 1 Moläquiv. (Tab. 1). Die Weiterhydrierung zu **4** bzw. **5** ist unter diesen Bedingungen von untergeordneter Bedeutung. Durch Unterbrechung des Hydriervorganges kann man zeigen, daß in stark saurer Lösung die Hydrierung von **3** zu **4** erst dann einsetzt, wenn **1** im Reaktionsgemisch nicht mehr nachweisbar ist. Bei den Versuchen 6–10 (Tab. 1) hängt der Anteil an **4** im Reaktionsprodukt also weitgehend davon ab, wann man die Hydrierung unterbricht.

Der hemmende Einfluß von Mineralsäuren auf die Hydrierung der Carbonylgruppe mit Raney-Nickel wurde schon früher an ungesättigten Ketonen und Aldehyden festgestellt⁵⁾. Andererseits bewirkt in den gleichen Fällen der Zusatz geringer Mengen Alkalilauge eine wesentliche Beschleunigung der Hydrierung der Carbonylgruppe⁶⁾. Schon der relativ geringe, vom Herstellungsprozeß herrührende Alkaligehalt des

⁵⁾ Y. Abdoh und M. R. Darvish, J. appl. Chem. **17**, 256 (1967).

⁶⁾ M. Delepine und A. Horeau, Bull. Soc. chim. France **4**, 31 (1937).

Raney-Nickels ist offensichtlich notwendig für die Aktivität gegenüber Carbonylgruppen, denn wie *Cornubert* und *Phelisse* gezeigt haben, verliert Raney-Nickel, welches durch mehrfaches Auswaschen alkalifrei gemacht wurde, speziell gegenüber Carbonylgruppen einen beträchtlichen Teil seiner Aktivität⁷⁾. So überrascht es nicht, daß auch die Hydrierung aromatischer Nitrile in Gegenwart von Mineralsäure mit Raney-Nickel nur bis zur Aldehydstufe führt. Wird jedoch bei den Versuchen 6–10 (Tab. 1) die überschüssige Schwefelsäure durch Zugabe von Natriumacetat abgepuffert, nachdem die Wasserstoffabsorption zum Stillstand gekommen ist, so nimmt das Hydriergemisch erwartungsgemäß erneut Wasserstoff auf, bis insgesamt etwa 0.2 Mol Wasserstoff verbraucht worden sind (s. Abbild. 2, Kurve a).



Abbild. 2. Hydrierung von 0.1 Mol Benzonitril

- a In Gegenwart von 0.1 Mol Schwefelsäure, beim Pfeil Zusatz von Natriumacetat-Puffer
b In Gegenwart von 0.05 Mol Schwefelsäure, beim Pfeil Zusatz von 0.05 Mol Schwefelsäure

Die stark mineralsaure Lösung und die Gegenwart von Wasser lassen die Bildung der Schiffischen Base **6** aus **5** und **2** nicht zu, so daß **7** bei der sauren Hydrierung von **1** nicht entstehen kann. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung von *Hartung*, wonach bei der Hydrierung von Nitrilen mit Palladium die Bildung von sekundären Aminen verhindert werden kann, wenn die Reaktion in Gegenwart von Mineralsäuren ausgeführt wird⁸⁾.

Schwache Säuren begünstigen dagegen die Bildung der Schiffischen Base, denn in essigsaurer Lösung (Versuch 12, Tab. 1) führt die Hydrierung von **1** mit Raney-Nickel hauptsächlich zur Bildung des sekundären Amins **7**. Aber auch andere Faktoren wie z. B. die Hydrierzeit (s. Versuch 1, Tab. 1, vgl. A und B) beeinflussen das Bildungsverhältnis von primärem zu sekundärem Amin⁹⁾.

⁷⁾ *R. Cornubert* und *J. Phelisse*, Bull. Soc. chim. France **19**, 403 (1952).

⁸⁾ *W. H. Hartung*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 3370 (1928).

⁹⁾ *R. Schröter* in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/1, S. 554ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

Um eine ständig saure Reaktion des Hydriergemisches während der gesamten Hydrierzeit zu gewährleisten, waren für die in Tab. 1 angeführten Hydrierungen mindestens 0.08 Mol Schwefelsäure notwendig. Davon wurden für das bei der Hydrierung von 0.1 Mol **1** entstehende Basengemisch maximal 0.05 Mol Schwefelsäure benötigt, während der Rest größtenteils in der oben erwähnten Weise zur Bildung von Nickelsalzen verbraucht wurde.

Bei den Hydrierversuchen 2–5 (Tab. 1) ohne ausreichende Menge Schwefelsäure sank die Hydriergeschwindigkeit vorzeitig ab (s. Abbild. 1), obwohl zu diesem Zeitpunkt (Kurvenknick) noch relativ große Mengen **1** vorhanden waren. Gleichzeitig mit dem Absinken der Hydriergeschwindigkeit wanderte der pH-Wert des Reaktionsgemisches vom sauren in den alkalischen Bereich. Gab man an dieser Stelle erneut Schwefelsäure hinzu, so stieg die Hydriergeschwindigkeit wieder an, und es wurde solange Wasserstoff absorbiert, bis eine den Versuchen 6–10 entsprechende Wasserstoffmenge verbraucht war (Abbild. 2, Kurve b).

Ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn die beschriebenen Versuche in Abwesenheit von Wasser ausgeführt werden (Versuch 11, Tab. 1). Da hierbei **4** nicht gebildet wird, kann **3** nach Zusatz von Wasser aus der sauren Lösung ohne Schwierigkeiten rein erhalten werden. Das hierbei gebildete Benzaldimin (**2**) fällt jedoch in der schwefelsauren Lösung als Sulfat aus, wodurch das Hydriergemisch allmählich zu einem Kristallbrei verdickt wird, was die Hydrierung stark verzögern kann.

Benutzt man bei der sauren Hydrierung von **1** Äthanol als Lösungsmittel, so kann bei geeigneter Aufarbeitung direkt Benzaldehyd-diäthylacetal erhalten werden. Unter diesen Bedingungen wird neben den eingangs erwähnten Reaktionsprodukten in geringem Umfang auch Benzyläthyläther gebildet.

Die Anwendbarkeit der sauren Hydrierung auf andere aromatische Nitrile zeigt Tab. 2. Die aufgeführten Ergebnisse wurden erzielt durch Hydrierung von 0.1 Mol

Tab. 2. Hydrierung von 0.1 Mol Nitril in Tetrahydrofuran/Wasser (10:1) in Gegenwart von 0.1 Mol Schwefelsäure

-benzonitril	Ausb. (%), bezogen auf Gesamtausb. = 100				H ₂ Verbrauch (ccm)	Hydrierzeit (Min.)
	Ar-CHO	Ar-CH ₂ OH	Ar-CH ₂ NH ₂ + (Ar-CH ₂) ₂ NH	Ar-CN		
2-Methoxy-	65	2.5	28.5	4	1875	480
3-Methoxy-	86	—	14	—	2240	160
4-Methoxy-	86.5	—	13.5	—	2250	165
3,4-Dimethoxy-	92	—	8	—	2210	225
2-Methyl-	50	10	31	9	1800	900
3-Methyl-	79	8	13	—	2240	105
4-Methyl-	82	13.5	4.3	—	2125	110
3,4-Dimethyl-	80	4.5	15.5	—	2115	165
4-tert.-Butyl-	83	13	4	—	2120	110
3-Chlor-	82	8	10	—	2340	110
4-Chlor-	83	6.7	10.3	—	2350	105
4-Brom-	80	10	10	—	2400	135
4-Hydroxy-	85	—	15	—	2230	170
4-Hydroxy- 3-methoxy-	86	—	14	—	2220	175

des betreffenden Nitrils in Tetrahydrofuran/Wasser in Gegenwart von 0.1 Mol Schwefelsäure. Die Hydrierung wurde jeweils abgebrochen, wenn die Geschwindigkeit der Wasserstoffabsorption deutlich zu sinken begann.

Wie die Tabelle zeigt, wirken sich bei den *o*-substituierten Benzonitrilen die sterischen Verhältnisse ungünstig auf den Ablauf der Hydrierung aus. Durch die verlängerten Hydrierzeiten ist der gesamte Reaktionsablauf hinsichtlich der Bildung der Aldehyde wesentlich uneinheitlicher.

Herrn Professor F. Zymalkowski danke ich für die Förderung und Diskussion dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Raney-Nickel: Für sämtliche Hydrierungen wurde „Raney-Nickel gebrauchsfertig“ der Firma Degussa verwendet. Da sich ein Teil des Raney-Nickels, besonders bei frischen Chargen, während der Hydrierung löste, wurde es vor dem Gebrauch zur Einschränkung dieses unerwünschten Effektes in einer 10proz. Lösung von Benzonitril (**1**) in 25proz. äthanol. Schwefelsäure während ca. 2 Std. gerührt und anschließend sorgfältig mit Tetrahydrofuran und Äthanol ausgewaschen. Das auf diese Weise vorbehandelte Raney-Nickel wurde während der Hydrierung nur noch wenig von der Schwefelsäure angegriffen. Ältere Chargen bedurften einer solchen Vorbehandlung meist nicht.

Apparaturen: Die Hydrierungen wurden unter Normaldruck bei Raumtemp. in den hierfür üblichen¹⁰⁾ Apparaturen ausgeführt (Durchmischung mittels Magnetrührer).

Die Gaschromatogramme wurden mit einem Becker Unigraph, Modell 1435, aufgenommen. Die Auftrennung von Benzaldehyd/Benzylalkohol/Benzonitril/Benzyläthyläther erfolgte an einer 2-m-Säule (Hyprose 20%/Chromosorb W 45/60) bei 140°.

Hydrierung von Benzonitril (1) (allgemeine Arbeitsvorschrift): Unter Kühlung mischt man 10.2 g 96proz. Schwefelsäure (0.1 Mol) mit 5 g Wasser und gibt dann 50 ccm Tetrahydrofuran hinzu. (Bei Hydrierungen in Abwesenheit von Wasser ist es empfehlenswert, die Tetrahydrofuran-Menge um die Hälfte zu erhöhen.) Zu der kalten Lösung werden 10.3 g Benzonitril (0.1 Mol) gegeben. (Bei festen Nitrilen, die sich nicht vollständig in der angegebenen Lösungsmittelmenge lösen, kann unbedenklich in Suspension hydriert werden, da der daraus entstehende Aldehyd meist wesentlich leichter löslich ist.) Nach Zugabe von ca. 3 g mit Tetrahydrofuran gewaschenem Raney-Nickel wird bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Da die Reaktion zu Anfang exotherm verläuft (besonders bei Verwendung von sehr aktivem Raney-Nickel), empfiehlt es sich, entsprechend zu kühlen. Nach beendeter Wasserstoff-Absorption (Abnahme der Hydriergeschwindigkeit) wird in ca. 300 ccm Wasser gegossen und die saure Lösung mehrmals mit Äther extrahiert (das Raney-Nickel läßt sich dabei zum größten Teil mit Hilfe eines Magnetrührstabes entfernen). Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man etwa 9 g Rohprodukt. Zur Ermittlung der Ausb. wird der im Rohprodukt enthaltene Benzaldehyd als Semicarbazon abgetrennt: Ausb. 12.7 g (78%), Schmp. 222°.

Bei der Hydrierung in Gegenwart von Wasser wird der Anteil des gleichzeitig entstehenden Benzylalkohols planimetrisch aus dem Gaschromatogramm des Rohproduktes ermittelt: Ausb. 0.78 g (7.2%).

Zur Bestimmung der basischen Anteile des Reaktionsproduktes werden in der von Benzaldehyd und Benzylalkohol befreiten Lösung ca. 5 g Weinsäure gelöst. Anschließend alkaliisiert man mit 15proz. Natronlauge und äthert mehrfach aus. Die äther. Extrakte werden

¹⁰⁾ I. c. 4), S. 11.

über NaOH/K₂CO₃ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 0.7 g Rohprodukt erhalten. Die Trennung des darin enthaltenen *Benzylamins* und *Dibenzylamins* erfolgte durch Zugabe von ca. 20proz. wäßr. *Salzsäure*, wobei Dibenzylamin (falls vorhanden) als Hydrochlorid fast vollständig ausfällt, während Benzylamin-hydrochlorid gelöst bleibt. Ausb. an Dibenzylamin-hydrochlorid vgl. Tab. I, an *Benzylamin-hydrochlorid* 0.86 g (6%), Schmp. 246°.

Benzaldehyd-diäthylacetal: Man führt die oben beschriebene Hydrierung von **1** statt in Tetrahydrofuran/Wasser in 50 ccm absol. *Äthanol* aus. Nach beendeter *Wasserstoff*-Absorption wird das Reaktionsgemisch unter Kühlen mit wasserfreiem Triäthylamin neutralisiert und anschließend in 300 ccm Wasser gegossen. Die Mischung wird mehrmals mit Äther extrahiert. Die Destillation ergibt ca. 2.7 g Vorlauf und 11.5 g (64%) *Benzaldehyd-diäthylacetal*, Sdp.₁₅ 120°.

Der Vorlauf besteht, abgesehen von geringen Mengen Lösungsmittel, aus 1.3 g (12.2%) *Benzaldehyd*, 0.5 g (4.6%) *Benzylalkohol*, 0.3 g (2.2%) *Benzyläthyläther* und 0.4 g (2.2%) *Benzaldehyd-diäthylacetal*.

[81/69]