

Elektrokatalytische Cyanomethylierung von Azomethinen: Eine neue Synthese für β -Aminonitrile

U. Hess, A.-K. Raasch und M. Schulze

Berlin, Fachbereich Pharmazie der Humboldt-Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 17. Oktober 1991 bzw. 10. Februar 1992

Electrocatalyzed Cyanomethylation of Azomethines: A New Synthesis for β -Aminonitriles

Abstract. Certain Schiff-bases (**2–7**) react in acetonitrile (**1**) at a Hg-cathode in a new electrocatalyzed cyanomethylation method in good yields without side-products to β -aminonitriles (**2a–7a**). The synthesis is initiated by an electrochemical deprotonation of **1** by azomethine-radical anions in catalytical amount to acetonitril anions (B^-). During nucleophilic reaction

of B^- with **2–7** up to its complete consumption, the cyanomethylation synthon B^- is regenerated in a cyclic, self-reproducing process. Quantum chemical calculation in context with cyanomethylation product analysis permit mechanistical insights and exact prediction of suitable azomethines and coupling position for B^- .

Einleitung

Acetonitrilanionen $^{\ominus}|\text{CH}_2\text{CN}$ (B^-) stellen ein bisher kaum erschlossenes wertvolles potentiell Synthon für nucleophile Cyanomethylierungen von Carbonylverbindungen und Analoge dar [1].

Die Erzeugung von B^- aus der schwachen Säure Acetonitril **1** ($\text{p}K_s = 25$ [2]) kann thermochemisch durch starke Basen wie *n*-Butyllithium oder Natriumamid erfolgen, durch deprotonierende elektrogenerierte Basen wie Radikalanionen von aromatischen Aldehyden und Ketonen oder Dianionen von Azoverbindungen sowie durch elektroreduktive Spaltung von Phenylsulfonacetonitril bzw. Cyanomethyltriphenylphosphoniumbromid [3].

Während thermochemisch erzeugtes B^- mit einigen Azomethinen in geringer Ausbeute zu entsprechenden β -Aminonitrilen reagiert, ist das über elektroreduktive Spaltung gebildete präparativ nicht nutzbar, da es die C,H-aciden Precursoren unter Rückbildung von **1** deprotoniert [3]. Lediglich das mittels elektrogenerierter Radikalanionen von Benzaldehyd, Aceto- und Benzophenon gebildete B^- reagiert mit den neutralen Edukten zu einem Gemisch von substituierten Propion- und Glutarsäurenitrilen innerhalb einer Zweielektronenreduktion [1].

Frühere Arbeiten zur elektrochemischen Carboxylierung [4, 5, 6] und Brückenringalkylierung [7] machten deutlich, daß einige Azomethin-Radikalanionen (A^-) Tendenz zur Protonenabstraktion aus aproti-

schen Lösungsmittel-Leitsalzsystemen zeigen. Bei Verwendung von **1** als Lösungsmittel bieten sie damit eine potentielle Möglichkeit zur katodischen Generierung von B^- bei gleichzeitiger synthetischer Nutzung für eine neuartige Cyanomethylierung durch nucleophilen Angriff auf die neutrale Schiffsche Base.

Hiermit ergab sich als Zielstellung der vorliegenden Untersuchung, B^- über folgende Azomethin-Radikalanionen zu erzeugen, als Synthon mit der neutralen Schiff-Base zur Reaktion zu bringen und dabei innerhalb eines Kreisprozesses bis zur vollständigen Umsetzung zu regenerieren: Benzylidenanilin **2**, 4-Fluorbenzylidenanilin **3**, 2-Methoxybenzylidenanilin **4**, 4-Phenyliminomethyl-chinolin **5**, Benzyliden-4-methoxyanilin **6**, Benzyliden-2-trifluormethylanilin **7**, Benzyliden-2-amino-5-methylpyridin **8**, Benzyliden-*n*-propylamin **9**, Benzyliden-benzylamin **10**, 2-Phenyliminomethyl-chinolin **11** und Acetophenon-phenylimin **12**.

Ergebnisse

Cyclische Voltammetrie: **2–12** ($c = 10^{-2} \text{ mol/l}$) wurden cyclisch-voltammetrisch zwischen 0 und $-2,5 \text{ V}$ am ruhenden Hg-Tropfen gegen eine Ag/AgI-Referenzelektrode bei Anstiegsgeschwindigkeiten $v_s = 10 - 500 \text{ mVs}^{-1}$ in abs. $1/0,1 \text{ m}$ (nC_4H_9)₄NI vermessen. Hierbei erwies sich die erste Reduktionsstufe von **2–12** bei $v_s = 10 - 500 \text{ mVs}^{-1}$ auf Grund des Fehlens oder des flachen Verlaufs der anodischen Rückpeaks

nicht als voll reversibel. Hingegen weisen die Cyclovoltammogramme der 1. Stufe bei schnellen Anstiegsgeschwindigkeiten ($v_s = 100 \text{ Vs}^{-1}$) [5] eindeutige Reversibilität auf, ebenso wie die Oszillogramme mit typischen reversiblen Einschnitten (der 2. Reduktionspeak von **5** und **11** ist irreversibel). Diese Tatsache spricht für eine schnelle Folgereaktion der primär gebildeten basischen Radikalanionen von **2–12** z. B. durch Abstraktion eines Protons aus dem Lösungsmittel-Leitsalzsystem und erklärt das Fehlen ausgeprägter anodischer Rückpeaks bei langsamen v_s .

Elektrosynthese: Die präparativen Reduktionen erfolgen potentiostatisch beim 1. Peakpotential von **2–12** (E_p s. Tab. 1) in wasserfreiem **1** unter N_2 -Schutzgasatmosphäre an einer Hg-Kathode, wobei nach etwa 10 Minuten ein nahezu vollständiger Stromabfall von anfangs 150–170 mA auf 10 mA einsetzt, der bis zur kompletten Reaktion der Edukte konstant bleibt (Stromverbrauch: 0,1–0,3 F/mol). Die entsprechenden β -Aminonitrile **2a–7a** fallen nahezu nebenproduktfrei an und werden durch Verdampfen von überschüssigem **1** i. Vak., Etherextraktion sowie Kristallisation oder Adsorptionschromatographie des Rückstands rein gewonnen.

Um Möglichkeiten und Grenzen der kathodisch initiierten Cyanomethylierung zu untersuchen, wurden Azomethine mit unterschiedlichen Aryl- und Hetarylgruppen an der C,N-Doppelbindung verwendet

(s. Tab. 1) sowie die Elektrolyseparameter optimiert; hierbei blieb der katalytische Stromverbrauch von etwa 0,3 F/mol auch bei Erhöhung der Eduktkonzentration um das Dreifache gleich.

Diskussion

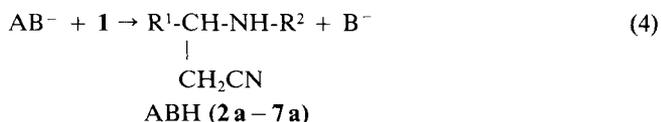
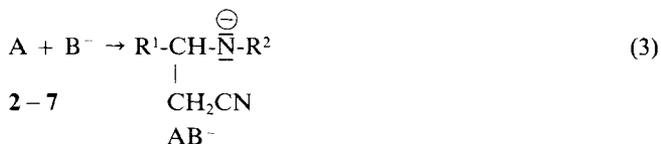
Die Synthese von **2a–7a** wird durch vorgelagerte Abstraktion eines Protons aus **1** unter Bildung von B und entsprechender Radikale (HA^\cdot) mittels kathodisch generierter Azomethin-Radikalanionen (A^\cdot) initiiert (Gl. 1, 2).



Die anschließende nucleophile Addition von B^- erfolgt am C-Atom der neutralen Azomethinbindung von **2–7** zu den cyanomethylierten Anionen AB^- (Gl. 3). Diese reagieren mit **1** unter Protonenabstraktion und chemischer Regenerierung von B^- zu **2a–7a** (Gl. 4), die als Endprodukte ABH mit 70–95 % Ausbeute den mit katalytischem Stromverbrauch stattfindenden Kreislauf verlassen.

Tabelle 1 Peakpotentiale (E_p bei 20°C) von **2–12** ($c = 10^{-2} \text{ m}$) in 1/0,1 m ($n\text{-C}_4\text{H}_9$) $_4\text{NI}$ (vs. Ag/Ag^+ ; 0,1 m **1**; $v_s = 5 \text{ Vmin}^{-1}$); isolierte Produktausbeute **2a–7a** der Cyanomethylierung von je 1,0 g **2–7** in 70 ml 1/0,1 m ($n\text{-C}_4\text{H}_9$) $_4\text{NBr}$; F. von **2–12** sowie **2a–7a**

Nr.	Azomethin	$\text{R}^1\text{-CH}=\text{N-R}^2$		Produkt	$\text{R}^1\text{-CH-NH-R}^2$ CH_2CN % Ausb.		
		R^1	R^2		$-E_p$ (V)	F ($^\circ\text{C}$)	F ($^\circ\text{C}$)
2	C_6H_5	C_6H_5	1,50	49	2a	62	77
3	p-F- C_6H_4	C_6H_5	1,34	37	3a	82	79–81
4	o- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	1,30	44	4a	85	81,5
5	Chinolin-4-yl	C_6H_5	0,86 1,53	85	5a	45	135
6	C_6H_5	C_6H_4 -p-OCH ₃	1,38	72	6a	81	101
7	C_6H_5	C_6H_4 -o-CF ₃	1,20	61,5	7a	76	Öl
8	C_6H_5	4-CH ₃ -Pyrid-2-yl	1,18	117	–	–	–
9	C_6H_5	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1,75	K _p 210	–	–	–
10	C_6H_5	CH ₂ - C_6H_5	1,80	6	–	–	–
11	Chinolin-2-yl	C_6H_5	1,00 1,55	–	–	–	–
12	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}=\text{N-C}_6\text{H}_5$ CH ₃	C_6H_5	1,60	41	–	–	–



B⁻ wird so lange als Cyanomethylierungsreagens aus 1 regeneriert, bis 2-7 vollständig verbraucht ist.

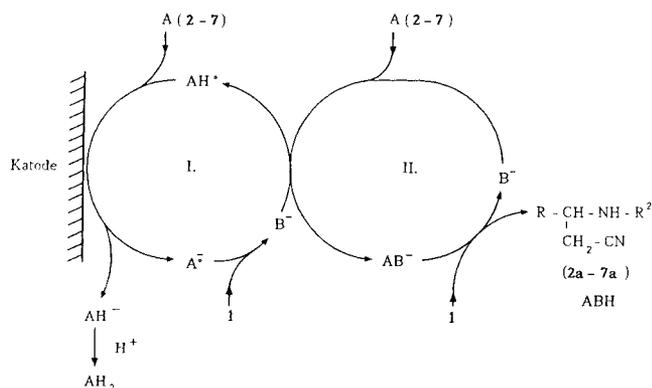
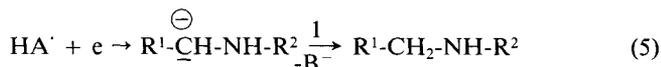


Abb. 1 I. Elektrochemische Initiierung von II.; II. Kreisprozeß der chemischen Hydrocyanomethylierung von 2-7

Da die Hydrocyanomethylierung von 2-7 unter katalytischem Stromverbrauch abläuft (ca. 10-30% für 100% theoretisch berechnete Produktausbeute), werden Nebenprodukte wie sek. Amine, die über eine Elektronenaufnahme und Protonierung von HA• auftreten können (Gl. 5), nur im Einzelfall unter 1% isoliert.



Die kathodisch initiierte Cyanomethylierung ist einerseits abhängig von der Fähigkeit der Radikalanionen zur Abstraktion eines Protons aus 1; andererseits wird die nucleophile Addition von B⁻ an die neutralen Edukte zu AB⁻ (Gl. 3) von der Elektrophilie und dem sterischen Umfeld des C-Atoms der C,N-Doppelbindung von A wie in 12 durch eine Methylgruppe oder andere voluminöse Funktionen ersetzt ist, findet prinzipiell keine Addition von B⁻ statt.

Aus Korrelationen zwischen quantenchemischen CNDO- und EHT-Berechnungen [6, 9] mit Produktanalysen der präparativen Elektrolysen von 2-12 geht hervor, daß die Protonierung am N-Atom von A⁻ (s. Gl. 2) nur erfolgt, wenn die Nettoladung $q_{\text{N}}^{\text{net}} > |-0,319|$ und Gesamtnettoladung $q_{\text{N}}^{\text{net}} \geq |-1,018|$, d. h. relativ groß ausfällt, ebenso wie die Differenz der ungepaarten Elektronendichte an der

C,N-Doppelbindung $q_{\text{C,N}}^{\text{unpair}} \geq 0,157$. Weiterhin findet nur dann eine Addition von B⁻ am Azomethin-C-Atom von 2-12 statt, wenn dort die Nettoladung einen Wert von $q_{\text{C}}^{\text{net}} > 0,090$ ausweist.

Die komplexe Auswertung der quantenchemischen Berechnungen in Korrelation mit den Synthesergebnissen [10] gestatten nicht nur die Erklärung der ausschließlich stattfindenden C-Hydrocyanomethylierung von 2-7, sondern darüber hinaus die eindeutige Voraussage hierfür geeigneter Edukte.

Mit der elektrochemisch über Radikalanionen initiierten Cyanomethylierung, die in katalytischer Menge das Cyanomethylierungsreagens als Anion B⁻ aus Acetonitril 1 primär erzeugen, wurde eine neue Methode zur Synthese von bisher nur sehr schwierig oder nicht zugänglichen β-Aminonitrilen entwickelt. Sie gestattet, innerhalb eines Kreislaufprozesses die kontinuierliche chemische Generierung von primär elektrochemisch erzeugtem B⁻ bis zur vollständigen Reaktion der Azomethine zu 2a-7a.

Beschreibung der Versuche

Die Verbindungen 2-12 erhält man nach bekannten Vorschriften [8] durch Erwärmen einer 1:1 Mischung Aldehyd bzw. Keton und Amin bei etwa 60°C, teilweise unter Zugabe von Ethanol, sowie anschließender Kristallisation oder fraktionierter Destillation i. Vak..

Die cyclischen Voltammogramme wurden mit Hilfe des Mehrzweckpolarographen GWP 673 der Firma ZWG, Berlin Adlershof, durchgeführt. Für Elektrolysen fand ein Potentiostat mit Thyristor-Zusatzgerät der Firma Ultraschalltechnik, Halle, Verwendung.

Zur Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃/TMS; δ in ppm) diente ein 80 MHz Kernresonanzspektrometer TESLA, die Massenspektren wurden mit einem Gerät Varian-Match 6 aufgenommen und die IR-Spektren mit dem IR-Spektrometer UR 20 der Firma Carl Zeiss Jena. Für die DC fanden Kieselgel 60 Fertigplatten (Merck, Schichtdicke 0,25 mm) Verwendung, für PSC Kieselgel G Platten (Merck, Schichtdicke 2,5 mm) und für SC Kieselgel (Merck, Korngröße 0,063-0,2 mm). Laufmittelsysteme: B = Benzol; E = Essigsäureethylester; T = Toluol. Zur Detektion dienten UV-Licht, Ioddämpfe und Dragendorff-Reagens. Multiplizität der ¹H-NMR-Signale: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; m = Multipllett.

Allgemeine Elektrolysedaten und Aufarbeitung

Die Elektrolysen von 1,0 g 2-12 (0,0039-0,0063 mol) erfolgten potentiostatisch jeweils beim Peakpotential in einer Zelle vom H-Typ mit G4-Frittendiaphragma in 70 ml trockenem 1/0,1 m Tetraethylammoniumbromid an einer 10 cm²-Hg-Kathode (Anode: C-Stab) unter N₂-Schutzgasatmosphäre und Magnetrühren und Kühlung bei 20°C. 5-10 Minuten nach Beginn der Elektrolyse setzt ein Stromabfall von 150-170 mA auf etwa 10 mA ein, der bis zum Ende der Reaktion (DC-Kontrolle) mit einem Stromverbrauch von insgesamt 0,1-0,3 F/mol unter Rotbraunfärbung konstant bleibt.

Danach wird **1** i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasser und Ether aufgenommen und die wäßrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Nach Trocknung (Na_2SO_4) und Verdampfen des Ethers reinigt man die erhaltenen öligen Rohprodukte durch Kristallisation, Säulen(SC)- oder präparative Schichtchromatographie (PSC).

Elektrolyse von Benzylidenanilin (**2**)

Die Elektrolyse von 1,0 g **2** ($F_p = 49^\circ\text{C}$) bei $E_p = -1,50\text{ V}$ führt zu 1,15 g Rohprodukt, aus dem mittels PSC (B) 0,75 g **2a** rein gewonnen wird.

3-Anilino-3-phenyl-propionsäurenitril (**2a**)

F_p 77°C [11]; Ausbeute 65 %; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (222,24); $R_F = 0,31$ (B).

MS (70 eV): m/e (%) = 222 (M^+ , 8); 182 (100); 104 (55); 103 (14); 91 (10); 77 (84); 27 (11).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,85$ (d, 2H); 4,3 (s, b, 1H); 4,75 (t, 1H); 6,88 (m, 5H); 7,39 (m, 5H) ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2260, ν_{NH} 3400 cm^{-1} .

Elektrolyse von 4-Fluorbenzylidenanilin (**3**)

Die Elektrolyse von 1,0 g **3** ($F_p = 37^\circ\text{C}$) bei $E_p = -1,34\text{ V}$ liefert 1,1 g Rohprodukt, aus dem mittels PSC (B : E = 10 : 0,5) 0,98 g **3a** isoliert wird.

3-Anilino-3-(4-fluorphenyl)-propionsäurenitril (**3a**)

F_p $79 - 81^\circ\text{C}$; Ausbeute 82 %; $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2$ (240,13); $R_F = 0,46$ (B : E = 10 : 0,5).

MS (70 eV): m/e (%) = 240 (M^+ , 10); 200 (100); 104 (40); 93 (13); 77 (61).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,84$ (d, 2H); 4,2 (s, b, 1H); 4,74 (t, 1H); 6,75 (m, 4H); 7,24 (m, 5H) ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2260, ν_{NH} 3360 cm^{-1} .

Elektrolyse von 2-Methoxybenzylidenanilin (**4**)

Die Elektrolyse von 1,0 g **4** ($F_p = 44^\circ\text{C}$) bei $E_p = -1,30\text{ V}$ gibt 1,1 g Rohprodukt, aus dem man durch SC (B : E = 50 : 2) 1,0 g **4a** rein erhält.

3-Anilino-3-(2-methoxyphenyl)-propionsäurenitril (**4a**)

F_p $81,5^\circ\text{C}$ [11]; Ausbeute 85 %; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252,16); $R_F = 0,48$ (B : E = 9 : 1).

MS (70 eV): m/e (%) = 252 (M^+ , 5); 212 (100); 197 (18); 196 (19); 104 (27); 91 (16); 77 (68).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,9$ (d, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,5 (s, b, 1H); 5,0 (q, 1H); 6,9 (m, 9H) ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2250, ν_{NH} 3400 cm^{-1} .

Elektrolyse von 4-Chinolyl-methylenanilin (**5**)

Nach der Elektrolyse von 1,0 g **5** ($F_p = 85^\circ\text{C}$) bei $E_p = -0,86\text{ V}$ isoliert man 0,9 g Rohprodukt, aus dem mittels PSC (T : E : $\text{CH}_3\text{OH} = 5 : 5 : 0,5$) 0,45 g **5a** rein gewonnen wird.

3-Anilino-3-(4-chinolyl)-propionsäurenitril (**5a**)

F_p 135°C ; Ausbeute 45 %; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (273,18); $R_F = 0,54$ (T : E : $\text{CH}_3\text{OH} = 5 : 5 : 0,5$).

MS (70 eV): m/e (%) = 273 (M^+ , 5); 233 (44); 128 (19); 130 (19); 104 (30); 77 (100).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3,0$ (d, 2H); 3,3 (s, b, 1H); 5,6 (q, 1H); 6,85 (m, 5H); 7,9 (m, 5H); 8,9 (d, 1H) ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2250, ν_{NH} 3400 cm^{-1} .

Elektrolyse von Benzyliden-4-methoxyanilin (**6**)

Die Elektrolyse von 1,0 g **6** ($F_p = 72^\circ\text{C}$) bei $E_p = -1,38\text{ V}$ ergibt 1,18 g Rohprodukt, aus dem nach Lösen in wenig Ether und Zugabe von Pentan bis zur Trübung **6a** in Form hellgelber Kristalle ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Ether werden 0,94 g **6a** rein isoliert.

3-(4-Methoxyanilino)-3-phenyl-propionsäurenitril (**6a**)

F_p 101°C [11]; Ausbeute 81 %; $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252,16); $R_F = 0,2$ (B).

MS (70 eV): m/e (%) = 252 (M^+ , 7); 212 (100); 120 (40); 104 (10); 91 (22); 77 (33).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,85$ (d, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,2 (t, 2H); 6,9 (m, 9H) ppm.

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2250, ν_{NH} 3400 cm^{-1} .

Elektrolyse von Benzyliden-2-trifluormethylanilin (**7**)

Es wurden nach der Elektrolyse von 1,0 g **7** ($F_p = 61,5^\circ\text{C}$) bei $E_p = -1,20\text{ V}$ 1,0 g Rohprodukt gewonnen, aus dem man mittels PSC (B) 0,88 g **7a** rein erhält.

3-(2-Trifluormethylanilino)-3-phenyl-propionsäurenitril (**7a**)

Farbloses Öl; Ausbeute 76 %; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ (290,15); $R_F = 0,47$ (B).

MS (70 eV): m/e (%) = 290 (M^+ , 12); 250 (100); 161 (25); 145 (10); 127 (24); 77 (12).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2,85$ (d, 2H); 4,6 (s, b, 1H); 4,8 (t, 1H); 6,9 (m, 9H) ppm.

IR (Kap. Schicht): $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2240, ν_{NH} 3460 cm^{-1} .

Literatur

- [1] A.J. Bellamy, G. Howat, J.S. MacKirdy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1978**, 786
- [2] Organikum-Organisch-chemisches Grundpraktikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1986, 138
- [3] A.J. Bellamy, J.S. MacKirdy, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1981**, 1093
- [4] U. Hess, Z. Chem. **20** (1980) 148
- [5] U. Hess, R. Thiele, J. Prakt. Chem. **324** (1982) 385
- [6] J. Komenda, R. Fiala, U. Hess, Z. Phys. Chem. **268** (1987) 48
- [7] U. Hess, C. Lieberenz, B. Feuerherd, J. Prakt. Chem. **328** (1986) 7
- [8] N. Cromwell, B. Babson, Ch. Harris, J. Am. Chem. Soc. **65** (1943) 312
- [9] Entwicklung des Parametrisierungsverfahrens im Institut für physikalische Chemie der Technischen Universität Berlin, (CNDO/S)
- [10] U. Hess, A.-K. Raasch, Unveröffentlichte Ergebnisse 1991.
- [11] K. Shibata, Y. Saito, K. Urano, M. Matsui, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59** (1986) 3323

Korrespondenzanschrift:

Doz. Dr. habil. nat. U. Hess
Humboldt-Universität zu Berlin, Fachbereich Pharmazie
Hessische Str. 1 - 2
O-1040 Berlin, Bundesrepublik Deutschland