

KARL DIMROTH und HANS GÜNTER AURICH¹⁾

Zur Cyanmethylierung schwach basischer Amine

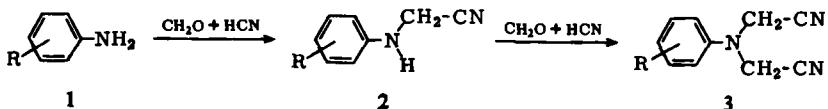
Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 2. April 1965)

Die Synthese von bisher unbekannten *N*-Cyanmethyl- und *N,N*-Bis-cyanmethyl-Derivaten schwach basischer Arylamine in Eisessiglösung unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid aus Arylamin, Paraformaldehyd und Kaliumcyanid wird beschrieben.

Im Zusammenhang mit der Synthese heterocyclischer Verbindungen²⁾ benötigten wir *N,N*-Bis-cyanmethyl-arylamine (3). Bis dahin waren nur Bis-cyanmethyl-Verbindungen aliphatischer Amine, nicht aber solche der schwächer basischen aromatischen Amine bekannt³⁾.

Die *N,N*-Bis-cyanmethyl-Derivate (3) relativ stark basischer Arylamine lassen sich aus den entsprechenden *N*-Cyanmethyl-Verbindungen (2) durch Umsetzung mit Paraformaldehyd und Kaliumcyanid in Eisessig gewinnen^{2a)}. Diese *N,N*-Bis-cyanmethyl-arylamine (3) können auch direkt aus den Aminen 1 in einem Schritt erhalten werden.



Die Herstellung der Bis-cyanmethyl-Verbindungen von schwächer basischen Arylaminen (Aniline mit elektronenanziehenden Substituenten) erfordert eine wesentliche Erhöhung der Acidität des Reaktionsmediums, was durch Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid, konz. Schwefelsäure oder Borfluorid/Essigsäure zum Eisessig erreicht werden kann. Am besten bewährte sich wasserfreies Zinkchlorid, das mit Essigsäure eine komplexe Säure $(\text{CH}_3\text{CO}_2\cdot\text{ZnCl}_2)^{\ominus}\text{H}^{\oplus}$ bildet, die in ihrer Stärke etwa der Schwefelsäure gleichkommt⁴⁾. Wasserfreies Aluminiumchlorid dagegen erwies sich als unwirksam.

Die Menge des zugefügten Zinkchlorids beeinflußt den Verlauf der Reaktion. Während in Gegenwart geringerer Mengen die Umsetzung oftmals nur bis zur Cyanmethyl-Verbindung führt, erhält man mit einer größeren Menge die Bis-cyanmethyl-Verbindung. Aus 2,4,6-Triphenyl-anilin entsteht ohne Zinkchlorid die Cyanmethyl-

1) H. G. Aurich, Dissertat. Univ. Marburg 1962.

2) a) K. Dimroth und U. Pintschovius, Liebigs Ann. Chem. 639, 102 (1961); b) K. Dimroth, D. Holzner und H. G. Aurich, Chem. Ber. 98, 3907 (1965), nachstehend.

3) Eine Ausnahme bilden lediglich die Anthranilsäure und ihre kernsubstituierten Derivate, bei denen durch den Nachbargruppeneffekt der Carboxylgruppe die Einführung der zweiten Cyanmethylgruppe entscheidend gefördert wird. Vergleiche hierzu: Badische Anilin- und Soda-Fabrik, Dtsch. Reichs-Pat. 216748 und 216749 v. 13. 12. 1910, Friedländer 10, 339 und 341 (1910–1912).

4) H. Meerwein, Liebigs Ann. Chem. 455, 227 (1927), dort S. 244.

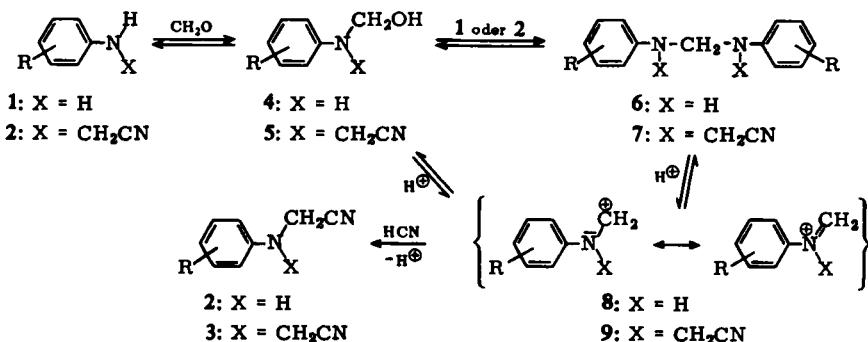
Verbindung, in Gegenwart von Zinkchlorid die Bis-cyanmethyl-Verbindung. Tab. 1 faßt die Ergebnisse zusammen.

Tab. 1. Umsetzung von Aminen mit Paraformaldehyd und Kaliumcyanid

	Amin (mMol)	CH ₂ O + KCN (mMol)	CH ₃ CO ₂ H (ccm)	ZnCl ₂ (mMol)	Reaktions- produkt
2.4.6-Triphenyl-anilin	29	je 90	100	—	R-NH-CH ₂ CN
2.4.6-Triphenyl-anilin	30	je 90	100	73	R-N(CH ₂ CN) ₂
4-Nitranilin	20	je 60	100	73	R-NH-CH ₂ CN
4-Nitranilin	20	je 60	50	153	R-N(CH ₂ CN) ₂
2.4.6-Tribromanilin	20	je 60	100	73	R-NH-CH ₂ CN
2.4.6-Tribromanilin	15	je 60	50	153	R-N(CH ₂ CN) ₂

Tab. 2 (S. 3904) gibt eine Übersicht über die nach dieser Methode dargestellten Mono- und Bis-cyanmethyl-arylamine.

Es scheint zunächst paradox, daß die Cyanmethylierung der schwach basischen Amine ein so stark saures Medium erfordert, denn sowohl die Reaktivität der Amine als auch die der Blausäure müssen durch Säure gehemmt werden. Da jedoch die Cyanmethylierung als Mannich-Reaktion über Carbonium-Imonium-Ionen (8 bzw. 9) verläuft, die im sauren Medium entstehen, ist der Einfluß des Reaktionsmediums auf die Bildung dieser Zwischenstufen aus 4 bzw. 6 oder 5 bzw. 7 verständlich.

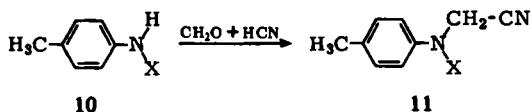


Wie aus Basizitätsmessungen von Cyanmethyl- und Bis-cyanmethyl-aminen bekannt ist⁵⁾, übt die Cyanmethylgruppe einen starken induktiv elektronenanziehenden Effekt aus. Dadurch ist die Mesomeriestabilisierung des Kations 9 wesentlich geringer als die des Kations 8. Folglich ist für die Entstehung von 9 aus 5 bzw. 7 ein stärker saures Reaktionsmedium erforderlich als für die Bildung von 8 aus 4 bzw. 6. In der gleichen Weise vermindern elektronenanziehende Substituenten am Phenylkern die Mesomeriestabilisierung der Kationen 8 und 9 und machen für die einfache oder doppelte Cyanmethylierung stärker saure Reaktionsbedingungen notwendig.

Die Umsetzung mit Paraformaldehyd und Kaliumcyanid in Eisessig läßt sich auch mit aromatischen Aminen durchführen, die am Stickstoff bereits einfach substituiert

5) A. Marxer, Helv. chim. Acta **37**, 166 (1954); G. W. Stevenson und D. Williamson, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5943 (1958); S. Soloway und A. Lipschitz, J. org. Chemistry **23**, 613 (1958).

sind. So können *N*-Cyanmethyl-*N*-[2-cyan-äthyl]-, *N*-[2-Alkoxy carbonyl-äthyl]-*N*-cyanmethyl-, *N*-Alkoxy carbonylmethyl-*N*-cyanmethyl-^{2a)} und *N*-Cyanmethyl-*N*-phenacyl-^{2a)} arylamine (**11a**—**d**) sehr glatt nach dem hier beschriebenen Verfahren dargestellt werden.



Tab. 2. Dargestellte Mono- und Bis-*o*-methyl-acylamine 2 und 3

Ar	Schmp. (% Ausb.)	Metho- de *)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
Ar—N(CH₂CN)₂ (3)						
3a	4-H₃C—C₆H₄	119—120°^{2a)} (84—86)	a			
3b	4-(CH₃)₂N—C₆H₄	127—128°^{2a)} (85)	a			
3c	2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂	32—33.5° (86)	a	C₁₃H₁₅N₃ (213.3)	Ber. 73.20 Gef. 73.20	7.09 19.71
3d	4-Cl—C₆H₄	119—121° (79;45)	c; d	C₁₀H₈ClN₃ (205.7)	Ber. 58.40 Gef. 58.06	3.92 20.43
3e	4-Br—C₆H₄	127—128.5° (79;37)	c; d	C₁₀H₈BrN₃ (250.1)	Ber. 48.02 Gef. 48.43	3.23 (31.95 Br) 3.18 (32.05 Br)
3f	2,4,6-(C₆H₅)₃C₆H₂	171—173° (47)	b	C₂₈H₂₁N₃ (399.5)	Ber. 84.18 Gef. 83.65	5.30 10.52 5.29 10.69
3g	4-HO₂C—C₆H₄	241—245° (Zers.) (75)	c	C₁₁H₉N₃O₂ (215.2)	Ber. 61.39 Gef. 61.36	4.22 19.53 4.30 20.09
3h	4-CH₃CO—C₆H₄	139—140° (68)	c	C₁₂H₁₁N₃O (213.2)	Ber. 67.60 Gef. 67.65	5.20 19.70 5.23 19.44
3i	4-O₂N—C₆H₄	153—155° (67)	c	C₁₀H₈N₄O₂ (216.2)	Ber. 55.54 Gef. 55.25	3.73 25.92 3.92 25.48
3k	3-O₂N—C₆H₄	148—149.5° (57;32)	c; e	C₁₀H₈N₄O₂ (216.2)	Ber. 55.54 Gef. 55.44	3.73 25.92 3.77 25.44
3l	2,4,6-Br₃C₆H₂	111—112.5° (95)	c	C₁₀H₆Br₃N₃ (407.9)	Ber. 29.44 Gef. 29.52	1.48 10.30 1.46 10.64
Ar—NH—CH₂CN (2)						
2i	4-O₂N—C₆H₄	112—113° (44)	b	C₈H₇N₃O₂ (177.2)	Ber. 54.24 Gef. 54.57	3.98 23.72 4.11 23.46
2k	3-O₂N—C₆H₄	100.5—101.5° (76—78)	b	C₈H₇N₃O₂ (177.2)	Ber. 54.24 Gef. 54.48	3.98 23.72 3.85 23.53
2m	2-O₂N—C₆H₄	139—140.5° (83)	c	C₈H₇N₃O₂ (177.2)	Ber. 54.24 Gef. 54.09	3.98 23.72 4.16 23.46
2l	2,4,6-Br₃C₆H₂	147—148° (88)	b	C₈H₅Br₃N₂ (368.9)	Ber. 26.05 Gef. 26.26	1.37 7.59 1.53 8.24
2f	2,4,6-(C₆H₅)₃C₆H₂	145.5—146.5° (81)	a	C₂₆H₂₀N₂ (360.4)	Ber. 86.64 Gef. 86.47	5.59 7.77 5.93 7.72

* 2 In Eisessig ohne Zusatz

b In Eisessig mit Zinkchlorid bis zu 10 g/100 ccm.

c In Eisessig mit Zinkchlorid von 10 g/100 ccm – 42 g/100 ccm.

d. In Eisessig mit konz. Schwefelsäure

In Eisessig mit $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{BF}_3$:

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Cyanalkyl-amine: Die Cyanmethylierung wurde im allgemeinen folgendermaßen durchgeführt: *Arylamin*, *Paraformaldehyd*, *Kaliumcyanid* und gegebenenfalls wasserfreies *Zinkchlorid* wurden im Reaktionskolben vorgelegt. Unter Kühlung mit Eiswasser ließ man Eisessig, dem meist etwa 4 Tropfen konz. Schwefelsäure zugesetzt waren, zulaufen. Nach Erhöhung der Badtemperatur im Verlauf von 20–30 Min. auf 50° wurde mehrere Stdn. bei dieser Temperatur gerührt. Danach gab man meist Wasser zu, wobei die Substanzen dann im allgemeinen relativ rein ausfielen.

N.N-Bis-cyanmethyl-2.4.6-trimethyl-anilin (3c): In 100 ccm Eisessig wurden 8.1 g (60 mMol) frisch dest. 2.4.6-Trimethyl-anilin, 5.4 g (0.18 Mol) *Paraformaldehyd* und 11.8 g (0.18 Mol) *Kaliumcyanid* 5 Stdn. bei 50° umgesetzt. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser ließ man mehrere Tage im Eisschrank stehen. Danach konnte die kristallisierte Substanz abgesaugt werden.

N.N-Bis-cyanmethyl-2.4.6-triphenyl-anilin (3f): In 100 ccm Eisessig wurden 9.6 g (30 mMol) 2.4.6-Triphenyl-anilin, 2.7 g (90 mMol) *Paraformaldehyd*, 5.9 g (90 mMol) *Kaliumcyanid* und 10 g (73 mMol) *Zinkchlorid* 6 Stdn. bei 50° umgesetzt. Danach wurde von wenig unlöslichem abfiltriert und das Filtrat mehrere Tage stehengelassen, bis Kristallisation erfolgt war. Die Verbindung wurde aus n-Butanol umkristallisiert.

N-Cyanmethyl-2.4.6-triphenyl-anilin (2f): Wie 3f, aber ohne Zusatz von Zinkchlorid. Nach 5^{1/2} stdg. Reaktionszeit war bereits teilweise Kristallisation erfolgt, sie wurde durch längeres Stehenlassen im Eisschrank vervollständigt.

N.N-Bis-cyanmethyl-4-nitranilin (3i): 2.8 g (20 mMol) 4-Nitranilin, 1.8 g (60 mMol) *Paraformaldehyd*, 3.9 g (60 mMol) *Kaliumcyanid* sowie 21.0 g (153 mMol) *Zinkchlorid* wurden in 50 ccm Eisessig 8 Stdn. bei 50° umgesetzt. Auf Zugabe von 70 ccm Wasser kristallisierte 3i aus.

N-Cyanmethyl-4-nitranilin (2i): entstand, als die Komponenten im gleichen Verhältnis wie bei 3i in 100 ccm Eisessig in Gegenwart von nur 10.0 g (73 mMol) *Zinkchlorid* umgesetzt wurden.

4-Chlor-N.N-bis-cyanmethyl-anilin (3d): Ein Gemisch von 7.7 g (60 mMol) frisch dest. 4-Chlor-anilin, 5.4 g (0.18 Mol) *Paraformaldehyd* und 11.8 g (0.18 Mol) *Kaliumcyanid* in 100 ccm Eisessig wurde 3^{1/2} Stdn. bei 50° gerührt. Dann gab man unter Eiskühlung 15 ccm konz. Schwefelsäure zu und rührte wieder 4 Stdn. bei 50°. Zugabe von Wasser bewirkte Kristallisation.

N-Cyanmethyl-N-[2-cyan-äthyl]-4-toluidin (11a): 16.0 g (0.10 Mol) *N-[2-Cyan-äthyl]-4-toluidin*⁶⁾ (10a), 3.6 g (0.12 Mol) *Paraformaldehyd* und 9.75 g (0.15 Mol) *Kaliumcyanid* wurden in 100 ccm Eisessig 4 Stdn. bei 50° umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ccm Eiswasser zugegeben, wobei die Substanz auskristallisierte. Sie wurde anschließend aus Eisessig mit Wasser umgefällt. Ausb. 17.5 g (88%), Schmp. 48–49° (aus n-Butanol).

$C_{12}H_{13}N_3$ (199.3) Ber. C 72.34 H 6.58 N 21.09 Gef. C 72.14 H 6.53 N 20.82

N-Cyanmethyl-N-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-4-toluidin (11b): In 100 ccm Eisessig wurden 10.35 g (50.0 mMol) *N-[2-Äthoxycarbonyl-äthyl]-4-toluidin*⁷⁾ (10b) mit 4.5 g (0.15 Mol) *Para-*

⁶⁾ S. A. Heininger, J. org. Chemistry 22, 1213 (1957).

⁷⁾ P. J. Southwick und R. T. Crouch, J. Amer. chem. Soc. 75, 3413 (1953).

formaldehyd und 9.75 g (0.15 Mol) *Kaliumcyanid* 8 Stdn. bei 60° umgesetzt. Die Reaktionsmischung blieb über Nacht stehen, dann wurde sie auf Eiswasser gegossen, mit Natronlauge fast neutralisiert und dreimal mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers destillierte man i. Hochvak. Ausb. 7.5 g (61%), Sdp.-0.05 148—152°, blaßgelbes Öl.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber. C 68.27 H 7.37 Gef. C 68.17 H 7.43

Die Analysenwerte für Stickstoff liegen zu niedrig. Trotz mehrfacher Destillation war die Flüssigkeit noch blaßgelb, offenbar übersteht die Substanz selbst die Hochvakuumdestillation nicht ganz ohne Zersetzung (Blausäuregeruch!). Für das tatsächliche Vorliegen von 11b spricht aber das aus ihr erhaltene Cyclisierungsprodukt^{2b}.

[166/65]