

KARL KINDLER und DIETER MATTHIES

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, XX¹⁾**Katalytische Oxydo-Reduktionen von Cadaverin und Putrescin zu Piperidin bzw. Pyrrolidin**

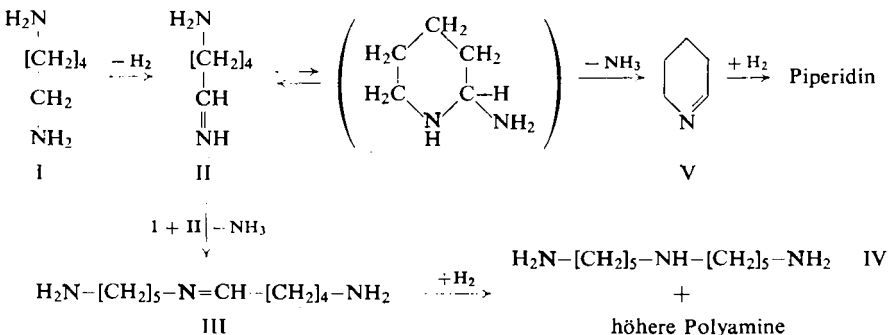
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 16. Februar 1962)

Cadaverin und Putrescin lassen sich durch katalytische Oxydo-Reduktion mittels Raney-Nickels in Piperidin bzw. Pyrrolidin umwandeln; die Ausbeuten hängen weitgehend von der Qualität und Menge des Katalysators und der Dauer seiner Einwirkung ab.

Vor kurzem¹⁾ haben wir gezeigt, daß Monoamine RNH₂, deren NH₂-Gruppe an ein prim. oder sek. C-Atom gebunden ist, durch Erhitzen mit Raney-Nickel leicht in die entsprechenden sek. Amine R₂NH umgewandelt werden, wobei in manchen Fällen auch tert. Amine R₃N entstehen. Bei diesen Umwandlungen liegen, wie wir beweisen konnten, Oxydo-Reduktionen vor, bei denen 2 bzw. 3 Mol prim. Amin, gemäß dem aufgezeigten Reaktionsschema¹⁾, unter Abspaltung von 1 oder 2 Mol NH₃ miteinander reagieren.

Komplizierter als bei den Monoaminen verläuft die Einwirkung von Raney-Nickel auf das Diamin Cadaverin (I). Dieses wird, wie wir auf Grund unserer Einblicke bei den Oxydo-Reduktionen der Monoamine annehmen, zunächst zum Aldimin des δ -Amino-valeraldehyds (II) dehydriert, das sich im Gegensatz zu jenen Aldiminen, die bei Oxydo-Reduktionen von Monoaminen als Zwischenprodukte auftreten, auf zwei Wegen unter Abspaltung von 1 Mol NH₃ in Schiffsche Basen umwandeln kann. Auf dem ersten Wege setzt sich 1 Mol II mit 1 Mol des noch unveränderten Cadaverins I zum Produkt III um, während sich beim zweiten Wege aus II intramolekular unter Ringschluß und NH₃-Abspaltung Δ^1 -Piperidin (V), also eine innere Schiffsche



¹⁾ XIX. Mitteil.: K. KINDLER, G. MELAMED und D. MATTHIES, Liebigs Ann. Chem. **644**, 23 [1961].

Base, bildet, aus der durch Hydrierung Piperidin²⁾ entsteht. Das Produkt III ergibt bei der Hydrierung das Triamin IV, das sich, in analoger Weise wie das Diamin I, durch weitere Oxydo-Reduktionen zu höhermolekularen Polyaminen umsetzen kann.

Die Polyamine bilden sich meist nur in geringem Maße, da die Tendenz zur Bildung des N-haltigen Sechsrings V groß ist. Daher erhielten wir bei den Oxydo-Reduktionen des Cadaverins mit Hilfe genügender Mengen hochaktiven Raney-Nickels mit gutem Ergebnis Piperidin. Raney-Nickel, das bereits längere Zeit unter Wasser aufbewahrt oder das zur Entfernung des Wassers mit siedenden Kohlenwasserstoffen vorbehandelt worden war, lieferte schlechte Ausbeuten. Aber auch mit frisch bezogenem Raney-Nickel, das wir bei Raumtemperatur durch aufeinander folgendes Waschen mit Propanol und Xylol entwässert hatten, war der Verlauf der Oxydo-Reduktionen sehr stark von der Menge des Katalysators abhängig. Verwendete man z. B. bei Parallelversuchen einmal 7 g und ein zweites Mal 1 g des gleichen Katalysators, so entstanden 94 % bzw. nur 26 % Piperidin (s. Tab. 3, Vers. 4 und 1), offenbar weil die als Nebenprodukte entstehenden Polyamine bzw. ihre ungesättigten Vorstufen die aktiven Zentren des Katalysators teilweise blockieren. Dieser Gefahr begegnet man durch Verwendung von viel Katalysator.

Bei den träge verlaufenden Umsetzungen mit wenig Katalysator lassen sich basische hochmolekulare Produkte, vermutlich Gemische der erwähnten gesättigten und ungesättigten Polyamine tatsächlich isolieren.

Die analoge, wohl nach dem gleichen Schema erfolgende Oxydo-Reduktion des Putrescins führt zum Pyrrolidin. Sie läuft rascher ab als die des Cadaverins (vgl. Tab. I und 2). Die Ausbeute hängt wieder, zweifellos aus den gleichen Gründen, weitgehend von der Menge des Raney-Nickels ab (s. Tab. 4).

Bei den Oxydo-Reduktionen des Cadaverins und Putrescins bilden sich auch dann unerwünschte Nebenprodukte, wenn entweder allzuviel Raney-Nickel oder die Dauer seiner Einwirkung zu lang gewählt wird. So sinkt beispielsweise die erzielte Ausbeute an Piperidin von 94 % auf 67 %, wenn man die Menge des Raney-Nickels verdoppelt (s. Tab. 3, Vers. 4 und 5). Bei analogen Parallelversuchen des Putrescins (s. Tab. 4) geht die Ausbeute von 88 % auf 67 % zurück. Verlängert man die Reaktionsdauer von 16.5 Min. auf 165 Min. (Tab. 3, Vers. 4 und 6), so lassen sich nur 73 % Piperidin isolieren. Diese Ausbeuteverminderungen beruhen wahrscheinlich auf Veränderungen des bereits entstandenen Piperidins bzw. Pyrrolidins. Über die Natur der dabei entstehenden Produkte wird später berichtet werden. Der Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Ausbeuten an Piperidin bzw. Pyrrolidin ließ sich relativ leicht erklären, weil die beiden heterocyclischen Amine aus den Reaktionsgemischen mittels Benzoldämpfen abdestilliert und dann als Pikrate gefällt werden konnten.

Die Reaktionstemperatur beeinflusst die Geschwindigkeit der Umsetzungen zwar stark, nicht aber die Höhe der Ausbeuten. So bilden sich in Mesitylen bzw. in Xylol bei etwa 165 bzw. 140° in wenigen Minuten etwa 80 % Piperidin bzw. Pyrrolidin. Ähnliche Ergebnisse werden bei langsam verlaufenden Umsetzungen in Pentan erzielt, dem wir, zur Erhöhung der Löslichkeit des Diamins, kleine Mengen eines aro-

²⁾ Die Bildung kleiner Mengen dieses Amins beim Erhitzen von Cadaverin mit Nickel erwähnten wir bereits kurz in unserer letzten Veröffentlichung¹⁾.

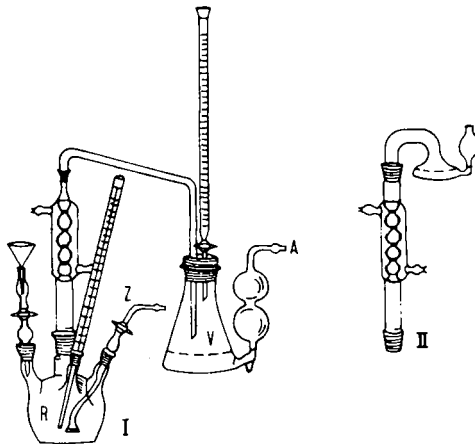
matischen Kohlenwasserstoffs zugesetzt hatten. Die in der vorliegenden Arbeit studierten katalytischen Oxydo-Reduktionen erfolgen also *auch unter sehr milden Bedingungen* (Reaktionstemp. ca. 40–60°; s. Tab. 1, Vers. 7, Tab. 2, Vers. 5 und Tab. 5, Vers. 4). Ferner gelingen, was aus dem angegebenen Chemismus verständlich ist, die Oxydo-Reduktionen auch *ohne Zuführung von Wasserstoff*. So werden z. B. bei den Versuchen der Tab. 5 die Reduktionsvorgänge hauptsächlich durch gebundenen Wasserstoff bewirkt.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit können vielleicht die im Schrifttum³⁾ ausgesprochene Vermutung stützen, nach der in der lebenden Zelle bei analogen Umwandlungen des Cadaverins und Putrescins fermentativ gesteuerte Oxydo-Reduktionen vorliegen.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden wir in dankenswerter Weise durch den FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Als Ausgangsstoffe dienten reinstes Tetramethylen- bzw. Pentamethyldiamin (Cadaverin bzw. Putrescin), die unmittelbar vor der Umsetzung, bei sorgfältigem Schutz gegen Wasser und CO₂, unter vermindertem Druck destilliert wurden. Lösungsmittel waren reinstes Pentan, Benzol, Toluol bzw. Xylol, die letzten beiden in der für die Chromatographie geforderten Reinheit. Das handelsübliche Mesitylen wurde mehrfach mit konz. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Alle messenden Versuche erfolgten in der abgebildeten, gegenüber der früheren¹⁾ modifizierten Apparatur.



Apparatur zur Oxydo-Reduktion von Putrescin und Cadaverin. I unter Durchleiten von Wasserstoff, II Aufsatz auf den mittleren Tubus für Reaktionen ohne Wasserstoff
R: Reaktionsgefäß, V: Vorlage, Z: Wasserstoffzuleitung, A: Wasserstoffableitung

Das Raney-Nickel (50% Ni + 50% Al), von der „DEGUSSA-Hanau“ gebrauchsfertig unter Wasser bezogen, wurde, um es vom Wasser zu befreien, mehrfach mit Propanol und anschließend mit dem für den jeweiligen Versuch ausgewählten Kohlenwasserstoff gewaschen, wobei die Waschflüssigkeit stets mit Wasserstoff gesättigt wurde.

³⁾ K. KINDLER, Liebigs Ann. Chem. **431**, 187 [1923]; **485**, 113 [1931].

A. Oxydo-Reduktionen unter Durchleiten von Wasserstoff

Die Apparatur (Bild I), die im Reaktionsgefäß R den vorbereiteten Katalysator, suspendiert in der Hälfte des ausgewählten Lösungsmittels, enthielt, wurde bei laufendem Kühler ca. 15 Min. mit einem kräftigen Wasserstoffstrom durchspült. Anschließend setzte man die Lösung des Diamins im restlichen Lösungsmittel *) mit Hilfe des Tropftrichters zu und erhitzte das Reaktionsgemisch ohne Unterbrechung des Wasserstoffstroms zum Sieden.

Der Reaktionsverlauf ließ sich durch Titration des gebildeten Ammoniaks verfolgen, das durch einen schwachen Wasserstoffstrom aus R in die Vorlage V gespült wurde. Um eine möglichst weitgehende Abtrennung dieses Gases von den Dämpfen des Lösungsmittels und besonders auch von den Dämpfen des gebildeten heterocyclischen Amins zu erreichen, bewährte es sich, den Kühler mit Methanol von -15° zu beschicken. Diese Arbeitsweise verbietet sich, wenn die Umsetzung in Benzol erfolgt, das im Kühlrohr erstarren würde. Bei den Titrationen des Ammoniaks konnte in keinem Falle die für die Bildung des Piperidins bzw. des Pyrrolidins berechnete Menge NH_3 (1 Mol NH_3 pro Mol Diamin) gefunden werden. Das war schon deswegen unmöglich, weil bei den Oxydo-Reduktionen außer den angestrebten heterocyclischen Aminen stets kleine Mengen Polyamine entstehen, wobei pro Mol Diamin weniger NH_3 als bei der Bildung von Piperidin bzw. Pyrrolidin abgespalten wird. Ferner löst sich Ammoniak, wenn auch nur wenig, in den benutzten Lösungsmitteln, die während der Umsetzung kontinuierlich als Kondensat in das Reaktionsgefäß zurückfließen. Das Lösungsvermögen dieses Kondensats für NH_3 steigt zudem in dem Maße an, wie sich in ihm das gebildete Piperidin bzw. Pyrrolidin anreichert. Aus diesen Gründen unterbrachen wir alle Oxydo-Reduktionen, wenn, nach dem Ergebnis der Titration, nur noch sehr langsam kleine Mengen NH_3 von R nach V durch den Wasserstoffstrom gelangten. Alsdann waren auch die Ausgangsstoffe, wie zahlreiche Versuche zeigten, ganz oder nahezu vollständig aufgebraucht. Die betr. Zeiten sind als „Reaktionsdauer“ in den Tabellen aufgeführt.

Die entstandenen heterocyclischen Amine wurden aus den Reaktionsgemischen ohne Unterbrechung des Wasserstoffstroms mittels Benzoldämpfen abdestilliert. Zu diesem Zweck wurde der mittlere Hals von R nach dem Abkühlen der Reaktionsmasse mit einem aufgeschliffenen Fraktionieraufsatz versehen, dessen absteigender Kühler über einen Vorstoß mit einem Schliffkolben als Vorlage verbunden war. Der Vorstoß war mit einem Rohr zur Ableitung des durch die Apparatur geleiteten Wasserstoffs versehen. Das Benzol wurde mit Hilfe des Tropftrichters zugeführt und ergänzt. Enthielten die Destillate kleine Mengen anderer Amine, so konnten sie auf Grund der verschiedenen Löslichkeit ihrer Pikrate in Kohlenwasserstoffen getrennt werden: Während die Nebenprodukte keine in Benzol schwer löslichen Pikrate bilden, nehmen 10 g dieses Lösungsmittels nur 20 mg Piperidin- bzw. 22 mg Pyrrolidin-pikrat auf. Daher ließen sich die Ausbeuten an angestrebten heterocyclischen Aminen rasch und ausreichend genau dadurch bestimmen, daß ihre Pikrate in gewogenen Teilen der benzolischen Destillate ausgefällt und ihr Gewicht unter Berücksichtigung der gelösten Anteile erhöht wurde.

Die Entstehung leicht flüchtiger Amine, die keine schwer löslichen Pikrate bilden, zeigt sich bei Titration des benzolischen Destillats. Dabei findet man meist mehr Amin, als den gewogenen Pikraten entspricht. Wenn die Pikrat-Werte mit den Titrationswerten übereinstimmen, liegen optimale Versuchsbedingungen für die Bildung des Piperidins bzw. Pyrrolidins vor, d. h., man erhält Benzol-Lösungen von praktisch reinem Piperidin bzw. Pyrrolidin. Diese Lösungen können ohne Schwierigkeiten zur Darstellung auch anderer Salze als der Pikrate bzw. zur Bereitung von Derivaten dieser Amine benutzt werden. So entstand beispielsweise nach der optimalen Oxydo-Reduktion des Cadaverins gemäß Tab. 3, Vers. 4, reines Piperidin-

*) Da Pentan die Diamine schwer löste, wurde es unter Zusatz von Benzol oder Toluol benutzt.

hydrochlorid, Schmp. 244–245° (korr.), wenn das Benzol-Destillat nach Zusatz von überschüss. Salzsäure in üblicher Weise aufgearbeitet wurde. Schütteln des Benzol-Destillats mit Benzoylchlorid und Natronlauge ergab reines *N*-Benzoyl-piperidin, Schmp. 49°. Das Pikrat des Piperidins schmolz bei 151–152° (korr.) und das des Pyrrolidins, nach dem Trocknen in siedendem Wasserbade unter vermindertem Druck, bei 111–112° (korr.). Alle Schmelzpunkte stimmten mit den Angaben der Literatur überein, die Misch-Schmelzpunkte mit authent. Präparaten waren ohne Depression.

Die in den Tab. angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich auf nicht umkristallisierte durch Fällung erhaltene Pikrate. Ihre Schmp. unterschieden sich nur wenig von denen der reinsten Pikrate und gaben mit diesen Salzen etwas erhöhte Misch-Schmelzpunkte. Auch die durch Fällung erhaltenen Pikrate lieferten in der Regel klare Schmelzen außer jenen Pikraten, die bei Versuchen in Pentan öfters durch kleine Mengen der Dipikrate des Cadaverins bzw. des Putrescins verunreinigt waren. Wegen der langen Reaktionsdauer in dem tief siedenden Pentan können allmählich kleine Mengen Piperidin bzw. Pyrrolidin in die Vorlage gelangen und bei der Titration NH_3 vortäuschen. Dadurch kann es zur Unterbrechung der Reaktion vor ihrer Beendigung kommen. In den wenigen Fällen, wo die Pikrate keine klaren Schmelzen ergaben, konnten wir sie durch Umkristallisieren aus Propanol leicht reinigen. In ihm sind die erwähnten Dipikrate sehr schwer löslich. Zu ihrer Entfernung wurde das Gemisch der Salze in siedendem Propanol gelöst, die abgekühlte Lösung durch Filtration rasch von dem ausgefallenen Dipikrat befreit und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Auf diese Weise wurde aus dem Filtrat reines Piperidin- bzw. Pyrrolidin-pikrat und aus dem Rückstand, durch Umkristallisieren aus Wasser, reines Dipikrat des Cadaverins (Schmp. 236–237° (Zers.) (korr.))⁴⁾ bzw. des Putrescins (Schmp. 271–273° (Zers.) (korr.))⁵⁾ erhalten. Die bei den Oxydo-Reduktionen sich bildenden *Polyamine* verblieben, wegen ihrer geringen Flüchtigkeit, bei der beschriebenen Aufarbeitung in der mit Benzoldämpfen behandelten Suspension des Katalysators. In einigen wenigen Fällen (z. B. Tab. 1, Vers. 2) bemühten wir uns vergeblich, nach Abtrennung vom Katalysator eine einheitliche Verbindung durch Destillation bzw. Kristallisation zu isolieren, wahrscheinlich weil die *Polyamine* nur in sehr kleiner Menge und als Gemisch chemisch ähnlicher Verbindungen von verschiedener Molekülgröße erhalten werden.

B. Oxydo-Reduktionen ohne Zufuhr von Wasserstoff

Bei diesen Umsetzungen trug der mittlere Schliff des Reaktionsgefäßes R (Bild I) den unter II abgebildeten Aufsatz, einen kurzen Kugelkühler mit einem aufgeschliffenen Absorptionsgefäß für das bei den Oxydo-Reduktionen sich bildende NH_3 . Dieses Gefäß wurde mit so viel konz. Schwefelsäure beschickt, daß vor wie während der Reaktion die Reaktionsmasse, die bei Raumtemperatur wie bei den unter A beschriebenen Versuchen vorbehandelt worden war, stets gegen den Luftsauerstoff geschützt war. Beim Erhitzen der Reaktionsmasse bis zum Sieden, unter Rühren mit einem in Glas eingeschmolzenen Magnetstab, wurde der Wasserstoff durch die Dämpfe des Lösungsmittels und durch das gebildete NH_3 verdrängt. Sein Volumen war allein schon etwa viermal so groß als der Raum, der, bei den gewählten kleinen Dimensionen, zwischen dem Niveau der Reaktionsmasse und dem der absperrenden Schwefelsäure vorlag. Wenn der Wasserstoff nicht vollständig verdrängt wird, wird ihm der Weg zum Katalysator durch die Dämpfe des Lösungsmittels versperrt. Die Umsetzungen wurden wie bei den Versuchen unter Durchleiten von Wasserstoff aufgearbeitet. Über die Reaktionsdauer und über die Versuchsergebnisse gibt Tab. 5 Aufschluß.

⁴⁾ K. YOSHIMURA, Biochem. Z. 28, 20 [1910]; Schmp. des Cadaverin-dipikrats 225–230° (Zers.) (unkorr.).

⁵⁾ K. YOSHIMURA, Biochem. Z. 28, 19 [1910]; Schmp. des Putrescin-dipikrats um 260° (Zers.) (unkorr.).

Tab. 1. Oxydo-Reduktionen von $1/40$ Mol Cadaverin zu Piperidin mit 7.0 g Raney-Nickel in verschiedenen Kohlenwasserstoffen

Vers.- Nr.	Lösungsmittel in g	Reaktions- dauer	Reaktions- temp.	Piperidin in %	Schmp. des	
					Pikrats (korr.)	Hydrochlorids (korr.)
1	20.0 Mesitylen	3 Min.	ca. 165°	83	151–152°	243–245°
2*)	15.0 Xylol	10 Min.	ca. 141°	85	150–151°	
3	15.0 Xylol	10 Min.	ca. 141°	85	150–151°	243–245°
4	15.0 Xylol	16.5 Min.	ca. 141°	94	149–150°	242–243°
5	20.0 Toluol	60 Min.	ca. 113°	82	150–151°	
6	20.0 Benzol	180 Min.	ca. 85°	71	150–151°	
7	10.0 Pentan 10.0 Benzol	15.5 Stdn.	ca. 48°	76	150–151°	

*) Es wurde ein höher siedender Rückstand gefunden.

Tab. 2. Oxydo-Reduktionen von $1/40$ Mol Putrescin zu Pyrrolidin mit 7.0 g Raney-Nickel in verschiedenen Kohlenwasserstoffen

Vers.- Nr.	Lösungsmittel in g	Reaktions- dauer (Min.)	Reaktions- temp.	Pyrrolidin in %	Schmp. des
					Pikrats (korr.)
1	15.0 Mesitylen	3	ca. 165°	80	110–111°
2	15.0 Xylol	8	ca. 141°	77	111–112°
3	20.0 Toluol	30	ca. 113°	76	110–111°
4	15.0 Toluol	30	ca. 113°	88	110–111°
5	7.0 Pentan 14.0 Benzol	140	ca. 58°	76	110–111°

Tab. 3. Oxydo-Reduktionen von $1/40$ Mol Cadaverin zu Piperidin in 15.0 g Xylol mit wechselnden Katalysatormengen bzw. bei unterschiedlicher Reaktionsdauer

Vers.- Nr.	g-Menge des Katalysators	Reakt.-Dauer in Min.	Piperidin- pikrat in %	Schmp. des Pikrats (korr.)
1	1.0	155	26	um 140° stark getrübt, bei 160–170° (klar)
2	2.0	81	51	148–149°
3	5.0	25	82	147–149°, nur sehr schwach getrübt
4	7.0	16.5	94	149–150°
5	14.0	16.5	67	150–151°
6	7.0	165	73	150–151°

Tab. 4. Oxydo-Reduktionen von $1/40$ Mol Putrescin zu Pyrrolidin in 15.0 g Toluol mit wechselnden Katalysatormengen

Vers.- Nr.	g-Menge des Katalysators	Reakt.-Dauer in Min.	Pyrrolidin- pikrat in %	Schmp. des
				Pikrats (korr.)
1	1.0	120	33	109–110°
2	7.0	30	88	110–111°
3	14.0	14	67	105–106°

Tab. 5. Oxydo-Reduktionen von je $1/40$ Mol Cadaverin und Putrescin zu Piperidin bzw. Pyrrolidin ohne Zufuhr von Wasserstoff unter Rühren und Erhitzen zum Sieden

Vers.- Nr.	Raney-Nickel in g Lösungsmittel in g	Reaktions- dauer	Reaktions- temp.	Pikrat- Ausbeute in %	Pikrats (korr.)	Schmp. des Hydrochlorids (korr.)
Cadaverin-Versuche						
1	7.0 g Ra-Ni 30.0 g Xylol	20 Min.	ca. 141°	86	152--153°	242--243°
2	7.0 g Ra-Ni 20 g Mesitylen	4 Min.	ca. 165°	88	151--152°	242--243°
Putrescin-Versuche						
3	7.0 g Ra-Ni 25.0 g Toluol	20 Min.	ca. 114°	83	110--112°	
4	14.0 g Ra-Ni 15.0 g Pentan 12.0 g Toluol	9 Stdn.	42--44°	81	111--112°	