

KARL KINDLER und DIETER MATTHIES

Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, XXI¹⁾

Über Bildung und Öffnung N-haltiger heterocyclischer Ringe durch katalytische Oxydo-Reduktion am Beispiel des Hexamethylenimins, Piperidins und Pyrrolidins

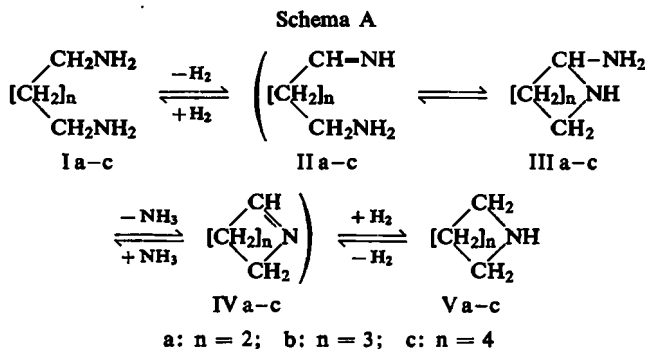
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 21. August 1962)

Bei der Umwandlung von Hexamethyldiamin in Hexamethylenimin durch katalytische Oxydo-Reduktion entstehen als Nebenprodukte Polyamine, darunter das 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan aus 3 Moll. Imin unter Öffnung eines heterocyclischen Ringes; analog gewinnt man aus Piperidin 1.5-Dipiperidino-pentan und aus Pyrrolidin 1.4-Dipyrrolidino-butan.

Vor kurzem¹⁾ haben wir gezeigt, daß sich Tetramethyldiamin und Pentamethyldiamin bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator leicht unter Abspaltung von Ammoniak in Pyrrolidin bzw. Piperidin umwandeln lassen; bei dieser katalytischen Oxydo-Reduktion werden von dem jeweiligen Imin 70–90% erhalten und zwar weitgehend unabhängig von der Reaktionstemperatur, auch dann, wenn dem Reaktionsgemisch kein Wasserstoff zugeführt wird.

Bei analogen Oxydo-Reduktionen des Hexamethyldiamins wird, nach den Messungen dieser Arbeit, gleichfalls *rasch* Ammoniak abgespalten, ja mitunter sogar schneller und in größeren Mengen als bei den entsprechenden Umsetzungen des Pentamethyldiamins. Trotz der großen Tendenz zur NH₃-Abspaltung bilden sich jedoch keine oder relativ kleine Mengen des zu erwartenden Hexamethylenimins und zwar besonders bei Reaktionstemperaturen über 100°. So läßt sich beispielsweise, wie Tab. 1 (S. 927) zeigt, kein Hexamethylenimin mehr isolieren, wenn Raney-



¹⁾ XX. Mitteil.: K. KINDLER und D. MATTHIES, Chem. Ber. 95, 1992 [1962].

Nickel 80 Min. auf die siedende xylolische Lösung des Hexamethyldiamins einwirkt. Diese Erscheinungen kann man durch die Tatsache erklären, daß bei der Umwandlung der Diamine in Imine (Schema A) die Verbindung IIc ($n = 4$) die größte stationäre Konzentration erreicht. Denn die Siebenringe IIIc und IVc bilden sich daraus langsamer und sind im Gleichgewicht weniger begünstigt als die entsprechenden Heterocyklen mit 5 oder 6 Ringgliedern (IIIa, IVa oder IIIb, IVb).

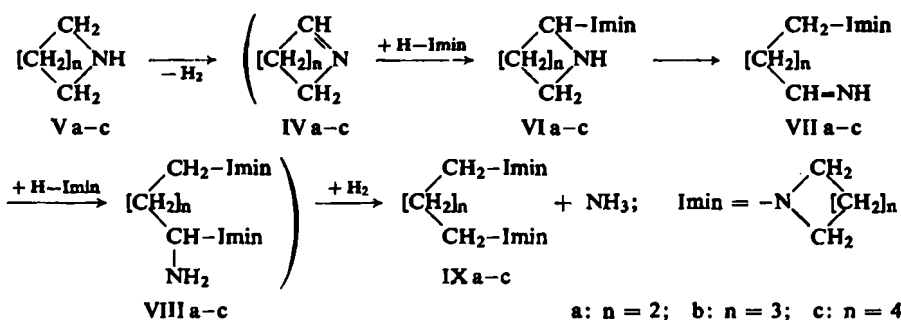
Wegen der großen Lebensdauer von IIc ist die Wahrscheinlichkeit intermolekularer Reaktionen unter Umwandlung in prim.-sek. *Polyamine*¹⁾ viel größer als bei den homologen Verbindungen IIa und IIb.

Außer den prim.-sek. Polyaminen können, unter Mitwirkung von 2 Moll. des bereits entstandenen Imins V, durch Oxydo-Reduktion von I über II folgende α,ω -Diamino-alkane entstehen: 1.4-Dipyrrolidino-butan (IXa), 1.5-Dipiperidino-pentan (IXb) und 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan (IXc).

Sie werden aus den *diprimären Diaminen I* durch analoge Oxydo-Reduktionen gebildet, wie früher²⁾ für die Bildung von tert. Aminen bei der Einwirkung von Raney-Nickel auf das Gemisch eines *prim. Monamines* mit einem sek. Amin formuliert.

Die ditert. Amine IX entstehen, wie wir weiter fanden, auch ohne Mitwirkung von I bzw. II, direkt aus den Iminen V bei deren Umsetzung mit Raney-Nickel. Dabei erfolgt eine Oxydo-Reduktion unter Öffnung eines heterocyclischen Ringes entsprechend Schema B.

Schema B



Die formulierten Vorgänge entsprechen, wenn das Imin (H-Imin) durch NH_3 ersetzt wird, denen bei der Rückbildung des Diamins I aus dem Imin V (s. Schema A). Diese Rückbildung unterbleibt bei den von uns beschriebenen Oxydo-Reduktionen von Diaminen zu Iminen, weil das dabei entstehende NH_3 , im Gegensatz zu den Iminen, sich nur sehr wenig löst und weil evtl. gelöste Spuren unter den gewählten Versuchsbedingungen rasch in die mit Säure beschickte Vorlage wandern.

Die Umwandlung der Imine in α,ω -Bis-oligomethylenimino-alkane erfolgt aus den geschilderten Gründen beim Hexamethylenimin viel leichter als beim Piperidin und

²⁾ XIX. Mittel.: K. KINDLER, G. MELAMED und D. MATTHIES, Liebigs Ann. Chem. 644, 23 [1961].

Pyrrrolidin. Beim Hexamethylenimin genügt 7stündige Einwirkung von Raney-Nickel auf die siedende benzolische Lösung des Imins zur Bildung von etwa 60% IXc. Aus Pyrrrolidin bzw. Piperidin konnten wir dagegen das angestrebte IXa bzw. IXb in Ausbeuten von höchstens 16% erhalten und dies auch nur bei beträchtlich längerer Reaktionsdauer und meist auch bei höherer Reaktionstemperatur (s. Tab. 2, S. 928).

Infolge der verschiedenen großen Neigung zur Ringöffnung entstanden bei der katalytischen Oxydo-Reduktion eines Gemisches von Hexamethylenimin und Piperidin 37% 1.6-Dipiperidino-hexan, daneben höchstens in Spuren IXb, obwohl dessen Bildung durch die gewählten Mengenverhältnisse begünstigt war. Seine Entstehung unterblieb fast vollständig wegen der relativ großen Beständigkeit des Sechsringes. Noch günstiger als die Synthese des 1.6-Dipiperidino-hexans verlief die des 1.6-Bis-[4-methyl-piperidino]-hexans. Von ihm entstanden 59%, als Hexamethylenimin in Anwesenheit von 4-Methyl-piperidin mit Raney-Nickel erhitzt wurde. Wir hatten dieses Piperidin-Derivat gewählt, weil es nach unseren bereits veröffentlichten Erfahrungen²⁾ leichter als Piperidin *N*-alkyliert wird, wenn man es bei Gegenwart eines Aldimins reduziert.

Schwieriger als bei Anwesenheit eines sek. Amins gelingt die Ringöffnung des Hexamethylenimins durch katalytische Oxydo-Reduktion mittels Raney-Nickels unter Zusatz eines *prim.* Amins, da diese Amine bekanntlich²⁾ durch Oxydo-Reduktion leicht in die entsprechenden sek. Amine umgewandelt werden. Wir erhielten daher bei der Einwirkung von Raney-Nickel auf Hexamethylenimin bei Anwesenheit von Cyclohexylamin neben 77% Dicyclohexylamin nur 17% 1.6-Bis-cyclohexylamino-hexan.

Die Konstitution aller durch Ringöffnung gewonnenen Diamine bewiesen wir durch Vergleich mit Syntheseprodukten, erhalten durch Umsetzung des erforderlichen α,ω -Dibrom-alkans mit einem großen Überschuß des entsprechenden Monamins zwecks Unterdrückung der Bildung von quartären Ammoniumsalzen. Da solche Quartärisierungen bei den beschriebenen Oxydo-Reduktionen von Iminen zu α,ω -Diamino-alkanen nicht möglich sind, kann dieser neue Weg vielleicht in solchen Fällen präparativ nützlich sein, wo das benötigte Imin leicht zugänglich ist.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Oxydo-Reduktionen von Hexamethyldiamin (Ic) zu Hexamethylenimin (Vc) bzw. zu 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan (IXc)

Das Hexamethyldiamin wurde, bei sorgfältigem Schutz gegen Wasser und CO₂, unmittelbar vor der Umsetzung unter vermindertem Druck destilliert. Für den Reinheitsgrad der benutzten Lösungsmittel, die Herkunft und Vorbehandlung des Raney-Nickels sowie die Art und Weise seiner Einwirkung auf die Lösung des Diamins gilt das früher¹⁾ bei der katalytischen Oxydo-Reduktion des Cadaverins und Putrescins zu Piperidin bzw. Pyrrrolidin Gesagte. Wie bei diesen Umsetzungen wurde, unter Benutzung der früher¹⁾ abgebildeten Apparatur, der Verlauf der Reaktionen durch titrimetrische Messung des abgespaltenen Ammoniaks verfolgt. Dieses Gas wurde in der Regel rascher abgespalten als bei den entsprechenden Umsetzungen der beiden nächst niederen Homologen. Erhitzte man die drei

Diamine solange mit Raney-Nickel, bis kein NH_3 mehr abgespalten wurde, so bildete sich die größte Menge dieses Gases stets bei den Umsetzungen des Hexamethyldiamins.

Bei der Aufarbeitung aller Versuche wurde zunächst unter Schutz gegen CO_2 vom Katalysator abfiltriert, wobei das Raney-Nickel sorgfältig mit heißem Toluol ausgewaschen wurde.

Aus dem Filtrat destillierten wir das evtl. als Lösungsmittel benutzte Benzol und anschließend das Toluol ab. Durch die Kohlenwasserstoffe wurde das gebildete Hexamethyleniminazeotrop in die Vorlage befördert, bei einigen Versuchen erst dann vollständig, wenn man zusätzlich Toluol in das Destillationsgefäß eintrug. In 10% des Gesamtdestillats wurde die Menge der basischen Anteile durch Titration mit n HCl bestimmt und anschließend ein zweiter Teil des Destillats mit der nach der Titration berechneten Menge Pikrinsäure + 10% versetzt. Die beim Einengen des Reaktionsgemisches erhaltenen rohen Pikrate schmolzen bei Umsetzungen in Benzol bei 142–143° und bei Umsetzungen in Xylol oder Mesitylen bei 139–140°. Die Rohprodukte, deren Misch-Schmp. mit reinstem Hexamethylenimin-pikrat vom Schmp. 146.5° (korr.) stets erhöht waren, zeigten aus Methanol den geforderten Schmp. Bei der Berechnung der Ausbeuten wurde die Löslichkeit der Pikrate in Toluol berücksichtigt: 10 g Toluol lösen bei 20° 50 mg dieses Salzes.

Zur Isolierung des 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexans (IXc) wurde das vom Hexamethylenimin befreite Reaktionsgemisch fraktioniert destilliert. Das Dipikrat des bei 210–212°/14 Torr übergelenden Diamins schmolz wie ein Vergleichspräparat, das wir aus dem entsprechenden *synthetisierten* Diamin (s. Abschnitt D unter 1.) bereitet hatten, bei 210–211° (Mischprobe!). — Bei der fraktionierten Destillation von IXc verblieb im Kolben ein nicht mehr unzersetzt destillierbarer basischer Rückstand, zweifellos höhermolekulare gesättigte bzw. ungesättigte prim.-sek. Polyamine, wie nach den Darlegungen im allgemeinen Teil als Nebenprodukte zu erwarten.

Über die bei den einzelnen Versuchen unter Variation der Bedingungen erzielten Ergebnisse gibt Tab. 1 Aufschluß. Aus Gründen, die wir bei den Oxydo-Reduktionen des Penta-

Tab. 1. Oxydo-Reduktionen von 1/40 Mol Hexamethyldiamin mit 7 g Raney-Nickel

Vers. Nr.	Lösungsmittel in g	Dauer des Siedens	Hexamethylenimin-pikrat in %	1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan-pikrat in %
1a	20.0 Mesitylen	2–3 Min.	ca. 24	12
1b	20.0 Mesitylen	41 Min.	kein Imin	33
2a	20.0 Xylol	7 Min.	ca. 24	16
2b	20.0 Xylol	80 Min.	kein Imin	47
3a	30.0 Benzol	145 Min.	38	nur Spuren
3b	30.0 Benzol	10 Std.	kein Imin	28

methyldiamins zum Piperidin angegeben haben¹⁾, wurden die Umsetzungen 1a–3a (bei denen wir die Bildung des Hexamethylenimins anstrebten) unterbrochen, wenn nur noch sehr langsam NH_3 entwickelt wurde. Das war in der Regel der Fall, wenn etwa 80% der für die Bildung des Imins berechneten Menge Ammoniak in die Vorlage übergegangen waren. Bei den Versuchen 1b–3b (die eine Weiterführung der Oxydo-Reduktion zum 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan zum Ziel hatten) erhitzen wir das Reaktionsgemisch solange zum Sieden, bis keine nennenswerten Mengen NH_3 meßbar waren.

B. Oxydo-Reduktionen von Tetramethyldiamin (1a) und Pentamethyldiamin (1b) zu 1.4-Dipyrrolidino-butan (IXa) bzw. 1.5-Dipiperidino-pentan (IXb)

Bei der früher¹⁾ beschriebenen Bereitung von Pyrrolidin bzw. Piperidin durch Oxydo-Reduktion der Diamine 1a bzw. 1b bildeten sich IXa bzw. IXb wegen der damals gewählten

sehr kurzen Reaktionsdauer nur in Spuren. Bei einer wesentlich längeren Reaktionszeit erhielten wir von beiden Derivaten 11%. Wir ließen 14 g Raney-Nickel auf eine siedende Lösung von 4.54 g Tetramethyldiamin in 25 g Xylol 3.5 Stdn. einwirken bzw. 28 g Raney-Nickel auf 10.2 g Pentamethyldiamin in 25 g Mesitylen 6 Stdn. Bei der Aufarbeitung wurde zunächst das gebildete Pyrrolidin bzw. Piperidin, gemäß den Angaben unserer letzten Veröffentlichung¹⁾, mittels Benzoldämpfen abdestilliert und anschließend das Filtrat vom Katalysator, unter Berücksichtigung des Sdp. des angestrebten IXa (s. Abschnitt D unter 6.) bzw. IXb (s. Abschnitt D unter 5.), fraktioniert destilliert. Aus den Fraktionen, in denen die genannten ditertiären Amine vorliegen mußten, wurden in benzolischer Lösung Dipikrate bereitet. Sie stimmten nach Schmp. und Misch-Schmp. überein mit jenen Dipikraten, die wir aus den synthetisierten ditertiären Aminen gewonnen hatten (s. Abschnitt D unter 5. und 6.).

C. Oxydo-Reduktionen von Polymethyleniminen V zu α,ω -Diamino-alkanen IX

Die Lösungen des jeweiligen Polymethylenimins wurden analog mit Raney-Nickel erhitzt, wie im Abschnitt A für die Oxydo-Reduktionen des Hexamethyldiamins angegeben. Die

Tab. 2. Oxydo-Reduktionen von Polymethyleniminen V zu α,ω -Diamino-alkanen IX

Vers. Nr.	a) Polymethylenimine V			Reakt.-Dauer in Stdn.	a) α,ω -Diamino-alkane IX Ausbeute und Sdp.		
	b) Lösungsmittel	c) Raney-Nickel (alles in g)			b) Schmp. des Dihydrochlorids	c) Schmp. des Dipikrats	
1a	a) 4.95 Vc	b) 25 Benzol	c) 14	7	a) IXc: 60%, Sdp. ₁₄ 210–212°	c) Schmp. 207–208° ³⁾	
1b	a) 9.9 Vc	b) 35 Xylol	c) 30	1	a) IXc: 49%, Sdp. ₉ 203–207°	b) Schmp. 241–242°	
2	a) 20.2 Vb	b) 60 Xylol	c) 65	16	a) IXb: 7%, Sdp. ₁₀ 165–166°	c) Schmp. 191–192° ⁴⁾	
3a	a) 14.2 Va	b) 45 Xylol	c) 50	4	a) IXa ⁵⁾ : 16%, Sdp. ₁₄ 130–133°	c) Schmp. 157–158°; Dihydrat: Schmp. 60°	
3b	a) 7.1 Va	b) 30 Benzol	c) 28	15	a) IXa: 13%, Sdp. ₁₃ 128–132°	c) Schmp. 157–158°	
4	a) 4.95 Vc + 17 Vb	b) 30 Xylol	c) 21	1.5	a) 1.6-Dipiperidino-hexan ^{6a)} : 37%, Sdp. ₁₁ 180–183°	b) Schmp. 256–257° c) Schmp. 211–212° d) Dijodmethylat ^{6b)} : Schmp. 240°	
5a	a) 4.95 Vc + 19.8 γ -Pipicolin	b) 30 Xylol	c) 14	1.5	a) 1.6-Bis-[4-methyl-piperidino]-hexan: 48%, Sdp. ₁₂ 195–199°	c) Schmp. 191–192°	
5b	a) 4.95 Vc + 19.8 γ -Pipicolin	b) 30 Xylol	c) 14	2.5	a) 1.6-Bis-[4-methyl-piperidino]-hexan: 59%, Sdp. ₁₃ 198–201°	c) Schmp. 189–190° ⁷⁾	
6	a) 4.99 Vc + 19.8 Cyclohexylamin	b) 30 Xylol	c) 14	1.5	a) 1.6-Bis-cyclohexylamino-hexan: 17%, isoliert als Dibenzoylverbindung ⁸⁾ , Schmp. 106–107°		

³⁾ C₁₈H₃₆N₂·2C₆H₃N₃O₇ (738.7) Ber. C 49.2 H 5.73 Gef. C 49.17 H 5.93.

⁴⁾ C₁₅H₃₀N₂·2C₆H₃N₃O₇ (696.6) Ber. C 46.57 H 5.21 Gef. C 46.78 H 5.25.

⁵⁾ C₁₂H₂₄N₂·2C₆H₃N₃O₇ (654.5) Ber. N 17.12 Gef. N 16.66.

⁶⁾ a) C₁₆H₃₂N₂ (252.4) Ber. N 11.11 Gef. N 10.41.

b) C₁₆H₃₂N₂·2CH₃I (536.3) Ber. C 40.63 H 7.14 N 5.22 Gef. C 40.47 H 6.87 N 5.84.

⁷⁾ C₁₈H₃₆N₂·2C₆H₃N₃O₇ (738.7) Ber. C 49.2 H 5.73 Gef. C 49.04 H 5.80

⁸⁾ C₃₂H₄₄N₂O₂ (488.7) Ber. N 5.73 Gef. N 5.58

Reaktionsmasse blieb so lange zum Sieden erhitzt, bis durch Titration praktisch kein NH_3 mehr nachzuweisen war. Das gebildete α,ω -Diamino-alkan wurde aus dem Filtrat des Katalysators durch fraktionierte Destillation erhalten und z. T. in das Dihydrochlorid bzw. Dipikrat umgewandelt. Das erstere ließ sich in üblicher Weise durch Fällen mit Äther aus äthanol. Lösung reinigen. Das Dipikrat wurde entweder aus Wasser oder aus Methanol + Aceton umkristallisiert. Die so gereinigten Salze zeigten keine Schmp.-Depressionen mit den aus synthetisierten α,ω -Diamino-alkanen (s. Abschnitt D) bereiteten. Eine Übersicht über die vorgenommenen Umsetzungen vermittelt Tab. 2.

D. α,ω -Diamino-alkane aus α,ω -Dibrom-alkanen

$2/_{10}$ Mol des jeweiligen *Imins* bzw. des *Cyclohexylamins* wurden, unter Verwendung von Wasser als Lösungsmittel mit $1/_{20}$ Mol des erforderlichen α,ω -Dibromids unter Rückfluß 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Im Falle des 1.4-Dibrom-butans bzw. des 1.5-Dibrom-pentans besteht große Neigung zur Bildung eines Fünf- bzw. Sechsrings. Dabei entstehen quartäre Ammoniumbromide. Bei der Darstellung von 1.4-Dipyrrolidino-butan (IXa) störte diese Nebenreaktion so stark, daß nur Spuren IXa entstanden, weshalb wir diese Verbindung nicht durch Destillation, sondern über ihr Dipikrat gereinigt haben. Bei den Umsetzungen des 1.6-Dibrom-hexans entstanden infolge der geringen Bildungstendenz des Siebenrings 50–70% der angestrebten Diamine.

So wurden dargestellt:

1. 1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan (IXc): Sdp.₁₁ 203–204°. Dihydrochlorid: Schmp. 244–245°, Dipikrat⁹⁾: Schmp. 210–211°.
2. 1.6-Dipiperidino-hexan^{10a)}: Sdp.₁₁ 177–180°, Dihydrochlorid: Schmp. 259–260°, Dijodmethylat^{10b)}: Schmp. 240°, Dipikrat: Schmp. 212–213°.
3. 1.6-Bis-[4-methylpiperidino]-hexan: Sdp.₁₂ 194–197°. Dipikrat¹¹⁾: Schmp. 193–194°.
4. 1.6-Bis-cyclohexylamino-hexan: Sdp.₁₄ 225–227°. *N,N'*-Dibenzoylverbindung¹²⁾, Schmp. 106–107°.
5. 1.5-Dipiperidino-pentan (IXb): Sdp.₁₁ 163–164°. Hydrochlorid: Schmp. 252–253°, Dipikrat¹³⁾: Schmp. 190–191°.
6. 1.4-Dipyrrolidino-butan (IXa): Dipikrat¹⁴⁾: Schmp. 155–156°, Dihydrat: Schmp. 60°.

⁹⁾ $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (738.7) Ber. C 49.2 H 5.73 Gef. C 48.83 H 5.98

1.6-Bis-hexamethylenimino-hexan: D. JERCHEL und G. JUNG (Chem. Ber. 85, 1138 [1952]): Sdp._{0.1} 141–145°.

¹⁰⁾ a) $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (252.4) Ber. N 11.11 Gef. N 10.65

b) $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{J}$ (536.3) Ber. C 40.63 H 7.14 N 5.22 Gef. C 40.61 H 6.62 N 5.64
Derivate des 1.6-Dipiperidino-hexans: J. v. BRAUN (Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2861 [1910]):
Dijodmethylat, Schmp. 240°; Dipikrat, Schmp. 208°. A. P. PHILLIPS (J. Amer. chem. Soc. 77, 1693 [1955]): Sdp.₄ 165–167°; Dihydrochlorid, Schmp. 263–264°.

¹¹⁾ $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (738.7) Ber. C 49.2 H 5.73 Gef. C 49.15 H 6.07.

¹²⁾ $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ (488.7) Ber. N 5.73 Gef. N 5.51.

¹³⁾ $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (696.6) Ber. C 46.57 H 5.21 Gef. C 46.67 H 5.21.

Derivat des 1.5-Dipiperidino-pentans: J. I. JONES (J. chem. Soc. [London] 1950, 1396):
Dipikrat, Schmp. 197.5°.

¹⁴⁾ $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (654.5) Ber. C 44.05 H 4.61 N 17.12 Gef. C 43.96 H 4.64
N 17.19.

Derivat des 1.4-Dipyrrolidino-butans: W. REPPE und Mitarbb. (Liebigs Ann. Chem. 596, 143 [1955]): Dipikrat, Schmp. 158°.