

Über die elektrolytische Reduktion von zyklischen Säureimiden zu hydrierten zyklischen Basen

Von

Ernst Späth, w. M. d. Akad. d. Wiss., und Fritz Breusch

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Juli 1928)

Allgemeines.

Julius Tafel¹ hat in der elektrolytischen Reduktion an Bleikathoden ein ausgezeichnetes Verfahren zur Darstellung wichtiger Verbindungen geschaffen. So ermöglicht seine Methode, aus den leicht zugänglichen Imiden der Bernsteinsäure und ähnlich gebauten Stoffen Pyrrolidone zu gewinnen. Trotz vieler Mühe gelang es ihm aber nicht, die weitere Reduktion der als Zwischenprodukte gebildeten Pyrrolidone zu den Pyrrolidinen zu erreichen. Und doch hätte eine derartige Synthese mit Rücksicht auf die meist bequeme Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien, ferner im Hinblick auf die häufig schwierige Darstellungsweise der Pyrrolidine, die im Zusammenhang mit den Naturstoffen Interesse beanspruchen, eine besondere Bedeutung.

Vor einigen Jahren haben Späth und Prokopp² beim Abbau des Galegins eine Base erhalten, die nach den Angaben von Tanret mit 3-Methyl-pyrrolidin hätte identisch sein sollen. Zum Vergleich stellten diese Autoren 3-Methyl-pyrrolidin durch Reduktion von 3-Methyl-succinimid im Tafelschen Apparat her, wobei eine Ausbeute von 20% an der zyklischen Base erzielt wurde. Dieses Ergebnis zeigt also, daß entgegen der Annahme von Tafel die Reduktion von Succinimiden in gewissen Fällen bis zu den Pyrrolidinen eintreten kann.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche wurden unternommen, um festzustellen, ob die elektrolytische Reduktion von 3- oder 3,4-substituierten Bernsteinsäureimiden oder ähnlich gebauten Verbindungen zu den entsprechenden Pyrrolidinen oder anderen Ringbasen allgemein durchführbar ist und ob diese Reaktion präparative Bedeutung besitzt. Diese Versuche besaßen um so mehr Berechtigung, als die Erfahrung zeigt, daß einige Succinimide mit Natrium und Alkohol zu den Pyrrolidinen reduziert werden können. Die hiebei beobachteten zumeist sehr geringen Ausbeuten lassen sich in der Weise erklären, daß neben der Reduktion die Verseifung der Succinimide Platz greift und die als Zwischenprodukte auftretenden Pyrrolidone zu den Aminosäuren aufgespalten werden.

¹ B. 33, 2209 (1900).

² B. 57, 474 (1924).

Die von uns verwendete Apparatur glich der, welche Tafel für offene Reduktionen beschrieb. Die schlechten Erfahrungen, welche Tafel bei der Verwendung von nicht ganz reinem Blei gemacht hat, können wir bestätigen. Wir hatten keinen Erfolg, als wir gewöhnliches Blei zum Bau des Apparates benützten, auch dann nicht, als dieses Material einer Präparierung nach Tafel unterzogen worden war. Schließlich ließen wir von der Firma Bartsch, Quilitz & Co., Berlin, aus chemisch reinem Blei becherförmige Elektroden gießen, die sich bei Einhaltung der von Tafel angegebenen Reinigungsvorschriften gut bewährt haben. Die Arbeitsweise wird im experimentellen Teil genauer beschrieben.

Die folgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht über die verwendeten Ausgangsmaterialien und über die erzielten Ausbeuten der entsprechenden Basen.

3-Methylsuccinimid	gab 32	%	3-Methyl-pyrrolidin,
3-Phenyl-succinimid	„ 40·3	%	3-Phenyl-pyrrolidin,
3, 4-Diphenyl-succinimid	„ 1·2	%	3, 4-Diphenyl-pyrrolidin,
Phthalimid	„ 32	%	Dihydro-isoindol,
Homophthalimid	„ 15	%	Tetrahydro-isochinolin,
Isatin	„ 4	%	Dihydro-indol,
Naphthalsäure-imid	„ 15	%	Hydro-benz-iso-chinolin.

Chinolinsäure-imid, Diphensäure-imid und Malonsäure-diamid konnten nicht zu den Aminen reduziert werden.

Die Versuche zeigen, daß die bearbeiteten 3-substituierten Succinimide z. T. recht gute Ausbeuten an Pyrrolidinen geben. Dagegen lieferte das 3,4-Diphenyl-succinimid nur eine sehr geringe Menge der zyklischen Base und beim Chinolinsäure-imid wurde überhaupt kein zyklisches Amin erhalten. Im allgemeinen kann man beobachten, daß in den Fällen, in welchen 5- oder 6-gliedrige Ringe entstehen sollen, einigermaßen gute Ausbeuten erzielt werden. Der bei der Reduktion des Diphensäureimids zu erwartende stickstoffhaltige Siebenerring wurde nicht gebildet. Daß auch Malonsäurediamid bei der elektrolytischen Reduktion kein Trimethyldiamin lieferte, steht in Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Kindler³, nach welcher nicht substituierte Säureamide bei der elektrolytischen Reduktion keine oder nur geringe Ausbeuten an Basen geben. Der Reaktionsverlauf der Reduktion zyklischer Säureimide zu zyklischen Basen wird naturgemäß sehr von der Geschwindigkeit abhängig sein, mit der die untersuchten Säureimide in der 50%igen Schwefelsäure Aufspaltung zu den Amidsäuren erfahren. Ist die Aufspaltung der bearbeiteten Imide ein rasch verlaufender Vorgang, so wird keine wesentliche Ausbeute an Ringbasen erzielt werden können, es wäre denn, daß auch der Reduktionsvorgang mit besonderer Geschwindigkeit vor sich geht. Das Verhältnis der Strommenge, die zur Reduktion nutzbar gemacht worden ist, zur aufgewendeten

³ A. 431, 211 (1924).

Strommenge, d. i. die Stromausbeute, ist bei den beschriebenen Reduktionen ungünstig.

Immerhin zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, daß die elektrolytische Reduktion von zyklischen Säureimiden in einigen Fällen mit leidlichen Ausbeuten zu den entsprechenden zyklischen Basen führt. Falls eine Tafelsche Apparatur zur Verfügung steht oder leicht beschafft werden kann, wird es sich bei der Darstellung von Pyrrolidinen und ähnlichen Basen empfehlen, vor der Durchführung anderer vielleicht umständlicher Methoden beim Vorliegen leicht zugänglicher Säureimide die elektrolytische Reduktion derselben zu versuchen.

Beschreibung der Versuche.

Apparatur und Arbeitsweise.

Die zur Reduktion verwendete Apparatur war ähnlich wie das von Tafel beschriebene offene System und besaß die folgenden Dimensionen: Innerer Durchmesser der Kathode 100 mm, Höhe der Kathode 160 mm, äußerer Durchmesser der Anode 40 mm, Höhe der Anode 160 mm, Wandstärke der Elektroden 4 mm, äußerer Durchmesser des Diaphragmas 75 mm, Höhe des Diaphragmas 200 mm. In einem becherförmigen Gefäß aus Zinkblech mit Überlaufrinne und 4 Rohranschlüssen für Kühlwasser stand isoliert auf einem Porzellanexsikkatoreinsatz die becherförmige Kathode. In dieser befand sich, wieder durch einen Einsatz isoliert, das Tondiaphragma. Im Diaphragma war am Boden eine kreisförmig geschnittene Glasplatte, auf der die innen mit Wasser gekühlte Anode saß. Die Bleigefäße waren aus chemisch reinem Blei gebaut. Vor der Verwendung wurde die Apparatur nach Tafel präpariert. Alle bei der Reduktion verwendeten Gummiteile mußten vor jeder Reduktion mit reiner Vaseline dick überstrichen werden, da sonst das entstandene Ozon das Gummi leicht zerstört. Als Stromquelle stand eine Akkumulatorenbatterie zur Verfügung, die eine Spannung von 110 Volt aufwies.

Im allgemeinen wurde in der folgenden Weise reduziert: 10 g des Säureimids wurden in 300 cm³ 50-gewichtsprozentiger Schwefelsäure suspendiert und 4 Stunden bei 18–20° und dann 2 Stunden bei langsam bis 60° steigender Temperatur mit 45 Ampère reduziert. Die Stromdichte für 1 cm² Kathodenfläche betrug 0.1–0.2 Ampère. Als Anodenflüssigkeit wurden 200 cm³ derselben Schwefelsäure verwendet. Beim Einschalten des Stromes bietet die Apparatur wegen des schlecht leitenden Diaphragmas einen erheblichen Widerstand, so daß eine Spannung von 40–50 Volt abgelesen werden kann. Nach wenigen Minuten sinkt die Spannung und bleibt etwa 3 Stunden bei 45 Ampère auf 6–8 Volt konstant. Wegen der später an der Anode eintretenden Konzentrationsänderung und des dadurch bedingten höheren Widerstandes steigt die Spannung im Lauf der Zeit wieder an. Man kann sie konstant

halten, wenn man jede folgende Stunde etwa 30 cm^3 destilliertes Wasser zur Anodenflüssigkeit gibt. Bei sehr langer Dauer der Elektrolyse verarmt der Kathodenraum an Schwefelsäure, so daß man zur Konstanthaltung der Spannung nach etwa 7 Stunden 10 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure zur Kathodenflüssigkeit gibt. Wenn eine schwerlösliche Substanz auf der Kathodenflüssigkeit schwimmt, schäumt dieselbe infolge Wasserstoffentwicklung oft über. Man kann dieser Schwierigkeit dadurch begegnen, daß man den Strom abstellt und ganz langsam, etwa im Lauf einer Stunde, wieder auf 45 Ampère steigen läßt oder indem man vorsichtig von Zeit zu Zeit etwas Alkohol aufgießt. Rühren vergrößert das Übel.

Die Aufarbeitung geschah zumeist so, daß die vereinigten Kathoden- und Anodenflüssigkeiten unter Vermeidung zu großer Erwärmung mit technischer Natronlauge alkalisch gemacht und so lange mit Wasserdampf destilliert wurden, bis die übergende Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagierte. Nun wurde das Destillat mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht, mit einem geringen Überschuß von Salzsäure versetzt und dann entweder am Wasserbad oder, falls Hydrolyse des Chlorhydrates und Verlust an Base zu befürchten war, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Nach dem Versetzen mit sehr konzentrierter Lauge wurde im Extraktionsapparat mit Äther völlig ausgezogen. Die erhaltenen Amine wurden zumeist einer fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen.

Reduktion von 3-Methyl-succinimid zu 3-Methyl-pyrrolidin.

Diesen Reduktionsvorgang haben bereits Späth und Prokopp vorgenommen, doch konnten wir die Ausbeute auf 32% erhöhen.

5 g 3-Methyl-succinimid wurden in 300 cm^3 50-gewichtsprozentiger Schwefelsäure, die als Kathodenflüssigkeit eingegossen war, suspendiert und insgesamt 6 Stunden bei 45 Ampère reduziert. Die Aufarbeitung gab 1.2 g 3-Methyl-pyrrolidin.

Das Chlorhydrat erwies sich in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur als stark hygroskopisch.

Das Pikrat, das durch Vermischen einer Lösung von 0.1 g Base in wenig Alkohol mit der äquivalenten Menge Pikrinsäure erhalten wurde, schmolz nach einmaligem Umlösen aus Alkohol bei 106° , was mit den Angaben von Oldach⁴ in Übereinstimmung steht.

Reduktion von 3-Phenyl-succinimid zu 3-Phenyl-pyrrolidin.

Die hierzu verwendete Phenylbernsteinsäure wurde nach Alexander⁵ aus Phenylbromessigester und Natriummalon-

⁴ B. 20, 1657 (1887).

⁵ A. 258, 70 (1890).

ester gewonnen und dann durch Destillation des Ammoniumsalzes in das Imid übergeführt.

8 g 3-Phenyl-succinimid wurden analog wie im vorangehenden Versuch der elektrolytischen Reduktion unterzogen. Die Rohbase gab bei der Destillation bei 120—122° und 12 mm 2·9 g einer Flüssigkeit, die 3-Phenyl-pyrrolidin vorstellte. Es ist ein wasserkläres Öl, das an der Luft langsam CO₂ anzieht, in Alkohol und Äther leicht, in Wasser schwer löslich ist.

0·0552 g Substanz gaben 0·1640 g CO₂ und 0·0432 g H₂O.

C₁₀H₁₃N. Ber. C 81·57, H 8·91 %.

Gef.: C 81·03, H 8·76 %.

Das durch Eindampfen der Base mit Salzsäure im Vakuum erhaltene Chlorhydrat ist hygroskopisch und alkohollöslich.

Zur Darstellung des Pikrates wurden 0·15 g der Base in 1 cm³ Alkohol mit der berechneten Menge Pikrinsäure, die in wenig Alkohol gelöst war, vermischt. Die erhaltenen Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren konstant bei 166°.

Reduktion von 3, 4-Diphenyl-bernsteinsäureimid zu 3, 4-Diphenyl-pyrrolidin.

Die Diphenylbernsteinsäure wurde nach einer Vorschrift des Prof. Brand (Gießen), die dem einen von uns (Breusch) zugänglich war, durch Kondensation von Benzyleyanid mit Benzaldehyd, Anlagerung von Blausäure an die Doppelbindung des Kondensationsproduktes und Verseifung des Nitrils dargestellt. Das Imid dieser Säure erhielten wir, indem wir in einem Jenaer Kölbchen das Ammoniumsalz bei 200° schmolzen und dann bei derselben Temperatur durch 10 Minuten einen Strom von trockenem Ammoniak durchleiteten. Nun wurde langsam abkühlen gelassen und weiter Ammoniak eingeleitet, bis die Masse erstarrte. Das aus etwa der vierfachen Menge Eisessig umkristallisierte Reaktionsprodukt schmolz bei 198°.

0·2101 g Substanz gaben 10·6 cm³ N (23°, 745 mm).

C₁₆H₁₃O₂N. Ber. N 5·58 %.

Gef.: N 5·70 %.

Zur Reduktion wurden 12 g 3, 4-Diphenylbernsteinsäureimid in 300 cm³ 50-gewichtsprozentiger Schwefelsäure suspendiert. Zur Erhöhung der geringen Löslichkeit des Imids wurden 100 cm³ Alkohol zur Kathodenflüssigkeit zugesetzt. Dann wurde 3 Stunden bei 20° und 3 Stunden bei 40—70° mit 45 Ampère reduziert. Die Aufarbeitung geschah ähnlich wie früher. Nur mußten bei der Wasserdampfdestillation größere Mengen Wassers übergetrieben werden, da die Verbindung nur geringe Flüchtigkeit zeigte. Bei einer Luftbadtemperatur von 195—200° und 14 mm Hg gingen 0·15 g einer Base über, die ölige Beschaffenheit besaß. Nach der vorgenommenen Synthese und der durchgeführten Analyse stellt die Verbindung wahrscheinlich 3, 4-Diphenyl-pyrrolidin dar.

0·0411 *g* Substanz gaben 0·1289 *g* CO₂ und 0·0283 *g* H₂O.

C₁₆H₁₇N. Ber. C 86·05, H 7·68.

Gef.: C 85·55, H 7·71.

Reduktion von Phthalimid zu Dihydro-isoindol.

Bei der Reduktion von 25 *g* käuflichem Phthalimid wurden 7·5 *g* Rohbase erhalten, von der 6·5 *g* bei 10 *mm* und 88—91° übergingen. Die nach der Destillation vollkommen farblose Verbindung erwies sich in allen ihren Eigenschaften als identisch mit Dihydroisoindol. An der Luft zieht sie rasch Kohlendioxyd an und bräunt sich auch im verschlossenen Gefäß bereits nach einigen Tagen.

Die Acetylverbindung der Base wurde durch längeres Stehenlassen eines Gemisches von 0·3 *g* des Reduktionsproduktes und 0·8 *g* Essigsäureanhydrid, Vertreiben des Essigsäureanhydrids im Vakuum und Umlösen des Rückstandes aus viel Petroläther erhalten. Die Verbindung schmilzt nach dem Trocknen im Vakuum bei 76°, während Tiffeneau⁶ für das Acetyldihydroisoindol den Schmelzpunkt 77° findet.

0·1623 *g* Substanz gaben 0·4450 *g* CO₂ und 0·0980 *g* H₂O.

C₁₀H₁₁ON. Ber. C 74·49, H 6·88.

Gef.: C 74·78, H 6·75.

Das Chlorhydrat wurde durch Eindampfen der Base mit Salzsäure im Vakuum erhalten und schmolz bei 256°. Gabriel und Neumann⁷ bestimmten den Schmelzpunkt des Dihydroisoindol-chlorhydrats zu 255—256°.

Läßt man die Base einige Zeit an der Luft stehen, so entsteht binnen kurzem das kristallisierte Carbonat, das bei 110° übereinstimmend mit den Angaben von Düring⁸ schmilzt.

Reduktion des Homo-phthalimids zu Tetrahydroisochinolin.

8 *g* Homo-phthalimid wurden ähnlich wie bei den vorangehenden Versuchen reduziert. Die Rohbase wurde im Vakuum destilliert, wobei bei 14 *mm* und einer Luftbadtemperatur von 105° 0·96 *g* eines farblosen Öles übergingen. Diese Verbindung war identisch mit Tetrahydroisochinolin.

Das Pikrat schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol entsprechend den Angaben der Literatur bei 202°.

Das Chlorhydrat schmolz bei 194—195°, was mit den Angaben von Gabriel und Colman⁹ übereinstimmt.

0·1023 *g* Substanz gaben 0·2379 *g* CO₂ und 0·0621 *g* H₂O.

C₉H₁₂NCl. Ber. C 63·69, H 7·13.

Gef.: C 63·42, H 6·79.

⁶ Bull. Soc. Chim., (4) 9, 824 (1911).

⁷ B. 26, 527 (1893).

⁸ B. 28, 607 (1895).

⁹ B. 33, 988 (1900).

Reduktion des Isatins zu Dihydroindol.

15 g käufliches Isatin wurden in der eingangs beschriebenen Weise reduziert. Als die Rohbase bei einer Luftbadtemperatur von 103° und 14 mm Hg destilliert wurde, gingen 0.48 g Dihydroindol über.

Das Chlorhydrat wurde durch Eindampfen der Base mit Salzsäure im Vakuum erhalten. Es bräunte sich bei etwa 180° und schmolz bei 262°. Die Analyse stimmte auf Dihydro-indol-chlorhydrat.

0.1624 g Substanz gaben 0.3650 g CO₂ und 0.0885 g H₂O.

C₈H₁₀NCl. Ber. C 61.71, H 6.44.

Gef.: C 61.30, H 6.10.

Das Pikrat der von uns erhaltenen Base schmolz bei 175°, während Carrasco¹⁰ für das Dihydro-indol-pikrat den Schmelzpunkt 174° bestimmte.

Reduktion des Naphthalsäure-imids zu Hydrobenzisoquinolin.

Die verwendete Naphthalsäure wurde durch Oxydation von Acenaphthen gewonnen.

Das Reduktionsprodukt, das aus 9 g Naphthalimid gewonnen worden war, wurde bei 14 mm Hg und einer Luftbadtemperatur von 140—160° übergetrieben, wobei 1.2 g einer bei 70° schmelzenden Base erhalten wurden. Die Kristalle sind in Äther und Alkohol leicht, in Wasser und Petroläther schwerer löslich.

0.0664 g Substanz gaben 0.2054 g CO₂ und 0.0406 g H₂O

4.405 mg „ „ 13.605 mg CO₂ „ 2.940 mg H₂O

4.925 mg „ „ 15.100 mg CO₂ „ 3.430 mg H₂O.

C₁₂H₁₁N. Ber. C 85.16, H 6.56. — C₁₂H₁₃N. Ber. C 84.16, H 7.66.

Gef.: C 84.88, 84.23, 83.62; H 6.88, 7.47, 7.79.

Das aus Alkohol kristallisierende Pikrat besteht aus gelben Nadeln, die sich bei 195° bräunen und bei 200° unter Zersetzung schmelzen.

Reduktionsversuche mit Chinolinsäureimid, Diphensäureimid und Malonsäure-diamid.

Bei der Reduktion von 8.5 g Chinolinsäureimid und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurden nur geringe Mengen eines dunklen Harzes gewonnen, das sich nicht weiter verarbeiten ließ.

5.5 g Diphensäureimid wurden durch 6 Stunden mit 45 Ampère reduziert. Beim Eindampfen der mit Wasserdampf übergehenden Basen mit Salzsäure wurde nur Chlorammon erhalten.

¹⁰ Gazz. 38, II, 301 (1908).

19 g Malonsäure-diamid wurden der elektrolytischen Reduktion unterworfen. Beim Eindampfen des in Salzsäure aufgefangenen Wasserdampfdestillates wurde die berechnete Menge Chlorammon erhalten.

Bemerkungen zur Darstellung des α -Pyrrolidons.

Um zu prüfen, ob die verwendete Apparatur während der ganzen Dauer der Versuche den von Tafel beobachteten günstigen Bedingungen genügt hatte, wurden zuletzt 20 g Succinimid reduziert. Bei der Aufarbeitung zeigte sich, daß entgegen der Auffassung von Tafel in der neutralisierten Lösung nicht α -Pyrrolidon, sondern wahrscheinlich γ -Aminobuttersäure vorlag. Der Lösung ließ sich nämlich auch durch tagelanges Extrahieren mit Äther kein Pyrrolidon entziehen, obwohl diese Verbindung in Äther löslich ist. Entfernt man aber durch Barytlaugung die in der Lösung befindliche Schwefelsäure, engt dann die Lösung ein und destilliert den Rückstand im Vakuum, so erhält man die Menge von α -Pyrrolidon, die Tafel angibt, ein Zeichen, daß die Apparatur auch am Ende der Versuche noch in Ordnung war.
