

Struktur und Entstehung des farbigen Simon-Awe-Komplexes

Structure and Formation of the Coloured Simon-Awe Complex

Wolfgang Wiegreb* und Margit Vilbig

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität,
Postfach 397, D-8400 Regensburg

Z. Naturforsch. 36b, 1297–1304 (1981); eingegangen am 23. April 1981

Acetaldehyde, Disodium-pentakis-(cyano-C)-nitrosyl-ferrate(2), Simon-Awe Reaction,
Enamine Intermediate

A nice blue colour arises from acetaldehyde, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ and piperidine (Simon-Awe Reaction). Structure elucidation of the blue material (leading to 1) by combustion analysis, ligand exchange to $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, reduction to β -aminoethanol and hydrolysis to glyoxal are described. – The blue complex does not contain the amine moiety but is formed *via* an enamine, an colourless immoniumsalt 2 and its hydrolysis to 1. – Loach's experiments are re-evaluated.

Einleitung und Problemstellung

1897 veröffentlichte Simon [1] Untersuchungen über die Bildung eines blauen Farbstoffes aus Nitroprussidnatrium (NPNa) $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, Acetaldehyd und Piperidin bzw. Piperazin. – Awe [2] präzisierte die Reaktionsbedingungen und betonte, daß nur sek. Amine tiefblaue Farben entwickeln. Die Reaktion wird analytisch vielfältig verwendet [3], wir haben daher die Konstitution des Farbstoffes geklärt und den Reaktionsweg untersucht. Da Edukte und Basenkatalyse ähnlich sind, wird ein Bezug der Simon-Awe- zu den Legal-Produkten [4] vermutet [5].

Isolierung des Farbstoffes

Der Farbstoff aus NPNa, Acetaldehyd und Piperidin bildet und zersetzt sich in wäßriger Lösung schnell, in absol. Methanol entsteht andererseits kaum Farbstoff. Als günstigstes Reaktionsmilieu erwies sich Methanol mit 1,0% H_2O . Um Zersetzung und Kondensatbildung aus Acetaldehyd und Amin in Grenzen zu halten, wurde die Reaktion nach 10 min mit Benzol unterbrochen.

Der Farbstoff ist zu labil, um auch bei tiefen Temperaturen durch Chromatographie oder Kristallisation gereinigt werden zu können. NPNa wurde durch Ausfällen weitgehend entfernt: es ist in Methanol/Ether etwas besser löslich. Der farbige Feststoff löst sich blau in Wasser, Methanol und

Ethanol und verfärbt sich in wenigen Minuten über violett nach rot; in apolaren und aprotisch dipolaren Lösungsmitteln ist er nahezu unlöslich.

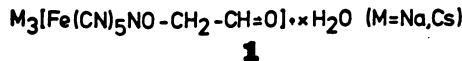
Das Cs-Salz läßt sich aus Wasser mit Ethanol fallen. Im polarisierten Licht erweist es sich als kristallin; an der Luft zerfließt es wie das Na-Salz schnell zu einer schwarzen Masse.

Strukturaufklärung

Wegen Labilität und Löslichkeitseigenschaften des Farbstoffs kamen nur Untersuchungen am Feststoff und Abbaureaktionen in Frage.

Bruttoformel

Im Gegensatz zu den Legal-Verbindungen [4] wurde Struktur 1 gefunden:



Elementaranalysen des Na-Salzes lieferten stark schwankende Ergebnisse; die C/H-Werte waren ständig zu hoch (Erklärung s.u.). GC- und IR-Untersuchungen zeigten, daß die Kristalle 4% Methanol, Spuren von Piperidin und wechselnde Mengen Wasser [6], aber keine Aldehyd-Kondensate oder -Polymerisate enthielten. Die Analyse des Cs-Salzes spricht für



Oxidationsstufe des Eisens

Durch Ligandenaustausch mit Cyanid entsteht $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$: das Zentralatom ist nicht oxidiert worden.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. Wiegreb.

Abbau

Aus den Legal-Produkten entstehen durch alkalische Zersetzung [4] Isonitrosoketone. Dieses Verfahren hätte bei **1** zu Glyoxalmonoxim geführt, das nur – *in situ* erzeugt – als Synthesezwischenprodukt angenommen [7] und im übrigen als „hypothetique“ gilt [8]. Wir zersetzen **1** ($M = Na$) daher sauer in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin und reduzierten **1** mit $LiAlH_4$ [9].

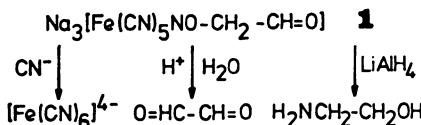


Abb. 1. Strukturaufklärung des blauen Komplexes 1.

Reaktionsmechanismus

Beim NPNa sind Ligandenaustausch- [10] und Additions-Reaktionen [11] bekannt.

Ligandenaustausch

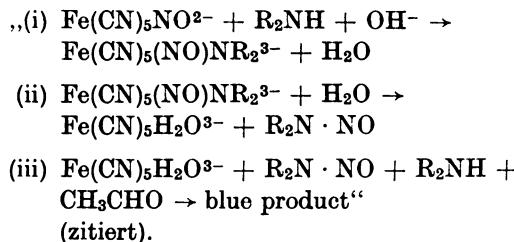
Die Geschwindigkeit des Ligandenaustausches in Pentacyano-ferrat(II)-Komplexen ist umgekehrt proportional zur $d\pi-p\pi$ -backdonation Metall \rightarrow Ligand und zu dessen π -Akzeptorstärke [12], die bei NO^+ nach IR- [13] und Mössbauer-Messungen [14] groß ist. NO^+ kann daher im NPNa nur über einen nucleophilen Angriff von OH^- ($\rightarrow [\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}-\text{OH}]^{3-}$) und nachfolgende Deprotonierung ($\rightarrow [\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2]^{4-}$) als NO_2^- zum Aquokomplex ($[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}]^{3-}$) ausgetauscht werden [15, 16]. – Gegen einen Ligandaustausch bei der Bildung von **1** sprechen die Tatsachen, daß durch Hydrolyse Glyoxal entsteht, das auf das erwähnte hypothetische $\text{HO}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ als Zwischenprodukt hinweist, daß der Stickstoff der NO-Gruppe (Reduktion zu Aminoethanol) im Molekül bleibt, und daß kein NO_2^- nachzuweisen ist.

Addition

McCleverty [16] beschreibt zusammenfassend die Voraussetzungen für elektrophile bzw. nucleophile Additionen an NO, das an Übergangsmetalle koordiniert ist. NPNa zeigt die NO-Streckschwingung bei 1938 cm^{-1} : Komplexe mit $\nu(\text{NO}) > 1886\text{ cm}^{-1}$ werden nach Bottomley [17] nucleophil angegriffen.

– Bei den Legal-Komplexen wirkt das Enolat der CH-aciden Carbonylverbindungen als Nucleophil; ein Enolat-Mechanismus erklärte jedoch nicht, weshalb nur sek. Amine [2] Simon-Awe-Farbstoffe bilden.

Loach und Carvalho [18] halten das Amin für das Nucleophil und lassen einen Nitrosamin-Komplex entstehen (i), der durch Ligandenaustausch zum Aquokomplex wird (ii), der dann mit Nitrosamin, Amin und Aldehyd zum „blue product“ reagiert (iii).



Die Mischung aus $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}]$, Nitroso-piperidin, Acetaldehyd und Piperidin färbt sich nach (iii) schwach blau (Erklärung s.u.), und in einem Farbstoff-Ansatz aus Acetaldehyd, NPNa und Piperidin (1:1:2) fanden wir Nitrosopiperidin [19]. Werden die Edukte dagegen im Verhältnis 1:1:1 eingesetzt, bildet sich eine kräftige Blaufärbung, aber kein Nitrosopiperidin. Nitrosopiperidin ist folglich ein Neben-, kein Zwischenprodukt der Farbstoffbildung. Der nachstehende Enamin-Weg bietet eine Erklärung für die Befunde von Loach [18].

Enamin-Weg

Unter dem Eindruck der Aweschen Arbeit [2] prüften wir, ob ein Enamin aus sek. Amin und Aldehyd das gesuchte Nucleophil ist (Enamine haben ähnlich gute nucleophile Eigenschaften wie Enolate [20]), mit anderen Worten, ob derselbe Farbstoff aus NPNa/N-Vinylpiperidin (Herstellung s.u.) und Acetaldehyd/Piperidin/NPNa entsteht. Vinylpiperidin färbt sich mit NPNa stark blau, der Farbstoff ist nach UV- und IR-Spektrum und Reduktions- und Hydrolyseprodukten identisch mit dem aus Acetaldehyd hergestellten 1.

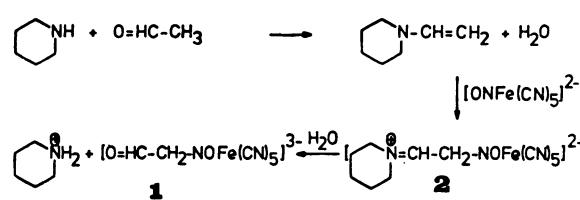


Abb. 2. Reaktion von N-Vinylpiperidin mit $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$.

absol. Methanol lässt sich das schwach rosa gefärbte Immoniumsalz **2** abfangen. Es zeigt IR-Banden bei 1590 bzw. 1647 cm⁻¹, die man $\nu(\text{C}=\text{N})$ bzw. $\nu(\text{N}=\text{O})$ zuordnen kann, und löst sich in Methanol/H₂O 99:1 tiefblau. Der Farbstoff ist nach den genannten Kriterien mit **1** identisch. Das Zwischenprodukt **2** erklärt die erhöhten C/H-Werte der Elementaranalyse (s. Strukturaufklärung): In Methanol/H₂O 99:1 war **2** nicht vollständig hydrolysiert worden. –

Immoniumsalze werden von LiAlH₄ reduziert [21]: wir erhielten aus **2** N-(β -Aminoethyl)-piperidin, Aminoethanol, Piperidin, N-Vinylpiperidin, 1-Piperidinyl(1,3), Ethylamin und Ammoniak.

Die Bildung dieses Gemisches deutet auf 2 Angriffsorte des Hydrids hin:

a) (Abb. 3) Angriff am β -C des aus **2** durch Deprotonierung entstandenen nicht isolierbaren

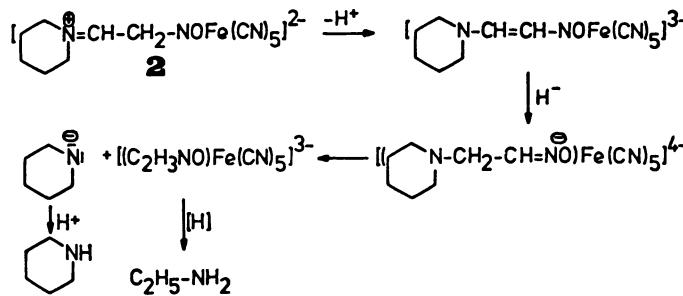


Abb. 3. Reduktion des Nitrosoimmoniumions **2** zu Piperidin und Ethylamin.

Nitrosoenamins kann im Sinne einer Mannich-Spaltung [22] die Entstehung von Piperidin und Ethylamin erklären.

b) (Abb. 4) Angriff an der NO-Gruppe von **2** und Zerfall analog zu β -Hydroxyketonen erklärt die Entstehung von Vinylpiperidin, das (vgl. Mannich [23]

bzw. Opitz [24]) zu Piperidinylbutadien und Piperidin reagiert. Ammoniak könnte als Reduktionsprodukt von $\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{HNO})^{3-}$ [25] entstehen: Wir haben NPNa wie **2** mit LiAlH₄ reduziert und fanden Ammoniak in der Vorlage.

c) Reduktion der NO- und $\text{C}=\text{N}^+$ -Gruppe in **2**

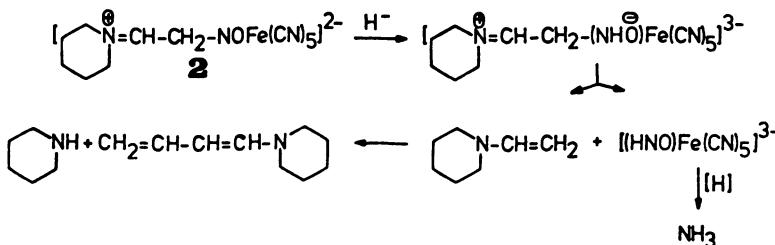


Abb. 4. Reduktion des Nitrosoimmoniumions **2** zu Ammoniak, Piperidin und Piperidinylbutadien.

liefert N-(β -Aminoethyl)-piperidin. – Die Entstehung des β -Aminoethanols können wir noch nicht erklären.

Die Konstitution des Nitrosoimmonium-Ions **2** und seine Funktion als Zwischenprodukt stehen im

Einklang mit unserer Enamin-Hypothese; es kann zugleich die Ergebnisse von Loach [18] erklären: (Abb. 5): Das Enamin reagiert mit Nitrosopiperidin zu Piperidin und einem Nitroso-immonium-Salz, das mit dem Aquokomplex unter Ligandenaustausch

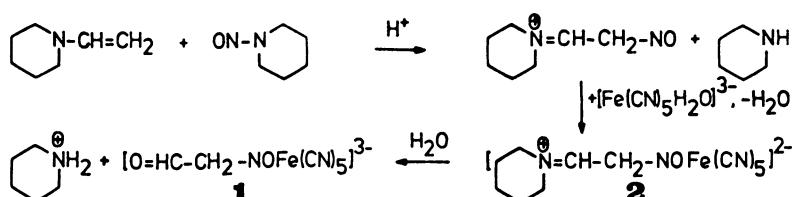


Abb. 5. Interpretation der Befunde von Loach [18].

zu **2** reagiert, das (s.o.) zu **1** hydrolysiert wird. – Wir konnten diese Auffassung mit Cyclohexenylpiperidin [26] stützen, das mit Nitrosopiperidin und $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}]$ einen sehr labilen Farbstoff ($\lambda_{\text{max}} 525 \text{ nm}$) entwickelt, der (Deprotonierung?) sehr schnell in denselben Farbstoff übergeht, wie wir ihn aus Cyclohexenylpiperidin und NPNa erzeugten ($\lambda_{\text{max}} 491 \text{ nm}$). Dieser Farbstoff ist seinerseits identisch mit dem aus Cyclohexanon, NPNa und Lauge dargestellten [27] (Legal-Verfahren); wir sicherten die Identität durch Abbau zu ω -(Hydroxyimino)-capronsäure [27].

Monomeres N-Vinylpiperidin ist bisher nicht beschrieben. Es lässt sich wegen seiner Labilität nicht durch thermische Zersetzung des Aminals aus Acetaldehyd und Piperidin darstellen. Wasserabspaltung aus dem entspr. Halbaminal analog zur Diethylvinylamin-Synthese [28] wurde nicht versucht, weil bei cycl. Aminen das Gleichgewicht stark zur Aminal-Seite verschoben ist [29]. Günstig verlief die *tert*-Butylat katalysierte HCl-Eliminierung aus N-(β -Chlorethyl)-piperidin in DMSO/Benzol (in Ether keine Reaktion; DMF lässt sich nicht von Vinylpiperidin trennen). *tert*-Butanol mußte durch LiAlH_4 als Aluminat gebunden werden, bevor Vinylpiperidin durch Destillation gereinigt werden konnte (mehrere andere Basen waren unwirksam). Die Substanz ist sehr wärme-, luft- und feuchtigkeitsempfindlich, selbst in Trockeneis unter N_2 färbt sie sich nach 24 h mit NPNa nicht mehr blau.

In einer nachfolgenden Publikation werden kinetische Untersuchungen zum Enamin-Mechanismus beschrieben.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Acetaldehyd (Merck), 3–4 d über Molekularsieb 3 Å getrocknet, frisch destilliert, Mittelfraktion 21°. – Piperidin p.a. (Merck), 3–4 d über KOH getrocknet, über KOH destilliert (105–106 °C).

1. Isolierung des Farbstoffes (Na-Salz)

1,25 g (4,2 mmol) feingepulvertes NPNa und 0,17 g (2,1 mmol) wasserfreies NaOAc in 20 ml Methanol/ H_2O (99+1) wurden unter Lichtausschluß und N_2 auf 5° gekühlt und mit 0,85 g (10 mmol) Piperidin und 0,44 g (10 mmol) Acetaldehyd in je 10 ml absol. Methanol versetzt. Die Mischung färbte sich tiefblau, wurde 10 min gerührt und in 180 ml absol. Benzol (N_2 , 10 °C) gegossen. Der blaue Feststoff wurde abzentrifugiert, in 30 ml absol. Methanol (0 °C) gelöst, in 180 ml Benzol

(10 °C, N_2) gegossen, erneut abzentrifugiert, 3 × in 30 ml absol. Methanol gelöst und mit 30 ml Ether (0 °C) gefällt. Nach Trocknen i. Vak. (3 Torr) bei Raumtemp.: ca. 10 mg blaue Substanz.

DC-Prüfung auf Piperidin und NPNa

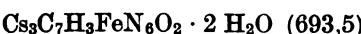
NPNa: Schicht: Cellulose; Probelösung: 0,1% Farbstoff in H_2O ; Vergleichslösung: 0,1% NPNa in H_2O ; Fließmittel: Ethanol/Pyridin/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ (25%) 6:2:1:0,4; Sprühreagenz: Eine wässrige Acetaldehyd-Lösung (10%; v/v) wurde mit dem gleichen Vol. einer 1-proz. Piperidin-Lösung in Methanol unter Eiskühlung vorsichtig gemischt. – NPNa gibt einen violetten Fleck; R_f -Werte: Farbstoff 0,0; NPNa 0,73.

Piperidin: Siehe 6., DC-Angaben für Piperidin-HCl.

Ergebnis: Die Substanz erhielt Spuren von NPNa und Piperidin.

2. Farbstoff aus Nitroprussid-Cs, Acetaldehyd und Piperidin

1 g (3,35 mmol) NPNa wurden in wenig H_2O mit stark saurem Kationenaustauscher (Merck) zur entspr. Säure umgesetzt. Aus 1,8 g (10,2 mmol) CsCl wurde am stark basischen Anionenaustauscher (Merck) CsOH hergestellt. Die Eluate wurden vereinigt, mit Eisessig auf pH 8 gebracht und i. Vak. auf ca. 10 ml eingeengt. Zu der unter N_2 gekühlten Lösung (0 °C) wurden nacheinander 0,23 g (5 mmol) Acetaldehyd und 0,42 g (5 mmol) Piperidin in je 10 ml Ethanol von 0 °C gegeben. Sie färbte sich sofort tiefblau. Durch 30 ml Ethanol (0 °C) nach 5 min fiel der Farbstoff kristallin aus. Er wurde durch 3–4 × Umlösen aus H_2O mit Ethanol wie o. a. gereinigt und i. Vak. (0,1 Torr) bei Raumtemp. getrocknet.



Ber. C 12,1 H 1,04 N 12,1,
Gef. C 11,6 H 0,97 N 12,8.

3. Methanolbestimmung im Farbstoff (Na-Salz)

GC: Säule: Porapak Q; Temp.: Säule 110 °C, Injektor 120 °C, Detektor 150 °C; Abschwächung: Attenuator 4 ×. Eichkurve: 2, 5, 7 und 10 ml einer Lösung von 45,0 mg Methanol p.a. in 100,0 ml H_2O wurden zu 25,00 ml mit H_2O verdünnt, davon je 3 μl zur GC verwendet. Probe: 1,01 mg Farbstoff in 1,00 ml; Einspritzvol.: 3 μl . Auswertung: graphisch, Gesamtretentionszeit × Peakhöhe [30]. Retentionszeit: Methanol 5,9 min.

Ergebnis: 4,15% Methanol im Farbstoff.

4. PC-Nachweis von Fe(II) im Farbstoff

10 mg Farbstoff wurden mit 5 ml 10-proz. KCN-Lösung unter N_2 2 h stehengelassen (Lichtaus-

schluß). Die blaue Lösung färbte sich gelblich, 5 μ l wurden zur PC verwendet.

Papier: Whatman Nr. 1; Vergleichslösungen: $K_4[Fe(CN)_6]$ 2% in H_2O , $K_3[Fe(CN)_6]$ 2% in H_2O ; Fließmittel: *n*-Butanol/ H_2O /25% HCl 7:2:1 - Kammerstättigung; Laufstrecke: 14 cm; Detektion: 10% $FeCl_3$ in H_2O [31]; R_f -Werte: $K_3[Fe(CN)_6]$ 0,64; $K_4[Fe(CN)_6]$ 0,71; Probe 0,71.

Ergebnis: Die Probe enthält nur $[Fe(CN)_6]^{4-}$.

5. Saure Hydrolyse des Farbstoffes

10 mg Farbstoff wurden mit 0,4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 5 ml 30-proz. H_2SO_4 10 min im Wasserbad (80 °C) erhitzt: neben einem rotbraunen DNPHe bildete sich Berlinerblau. Die Mischung wurde zentrifugiert, der Rückstand mit 10-proz. H_2SO_4 und Ethanol gewaschen, getrocknet (60 °C/3 Torr) und mit heißem Aceton extrahiert. Aceton wurde verdampft, das DNPHe aus Nitrobenzol [32] bei max. 130 °C umkristallisiert. Glyoxal-di-DNPHe ist nur in Aceton hinreichend löslich, wird aber nicht umderivatisiert.

Identifizierung von Glyoxal-di-DNPHe

Vergleichssubstanzen: Acetaladol [33] wurde 2× i. Vak. (Hydrochinonzusatz) destilliert (Sdp. 6/60 °C). IR: 3400 (OH), 1720 (CO) cm^{-1} . - Aus Acetaladol, Acetaldehyd, Crotonaldehyd (Fluka) und Glyoxal-lösung (Merck) wurden die DNPHe hergestellt [34]. - Schmelzpunkte: Glyoxal-di-DNPHe: 329–330 °C (Z), (Lit. [32] 329–331 °C (Z)); DNPHe aus Farbstoff 327 °C (Z); Mischschmp. 328 °C (Z).

IR: Deckungsgleiche IR-Spektren der DNPHe aus Farbstoff und Glyoxal.

DC: Schicht: Al_2O_3 ; Vergleichslösungen: 0,2% in Dioxan; Fließmittel: Cyclohexan/Nitrobenzol 4:2,5. - R_f -Werte der DNPHe: Crotonaldehyd 0,89, Acetaldehyd 0,79, Glyoxal 0,63, Acetaladol 0,08, Probe aus Farbstoff 0,63.

Ergebnis: Die Probe enthielt nur Glyoxal-di-DNPHe.

6. Reduktion des Farbstoffs zu β -Aminoethanol

Ca. 30 mg blauer Farbstoff wurden mit 0,5 g $LiAlH_4$ in absol. THF 48 h unter Rückfluß erhitzt (Braunfärbung). Dann wurde mit Eiswasser zerstetzt, der Feststoff durch Zentrifugieren von THF/Wasser getrennt (→ Überstand I), in 20 ml Wasser suspendiert und mit 10% HCl vorsichtig auf pH 2 gebracht; es bildete sich Berlinerblau. Zentrifugieren lieferte Überstand II, der mit Überstand I vereinigt (pH < 2, ggf. etwas HCl zugeben) und i. Vak. eingeengt wurde. Der Rückstand wurde bei 100 °C/3 Torr getrocknet, 3× mit siedendem absol. Ethanol extrahiert und die Lösung zur Trockne eingeengt. Das Feststoffgemisch enthielt Reste anorganischer Salze ($LiCl$, $AlCl_3$), Piperidin-HCl und Aminoethanol-HCl und wurde sc an Cellulosepulver

getrennt [Fließmittel *n*-Butanol/Eisessig/ H_2O 4:1:5 (Oberphase) [35]]. Das Eluat wurde mit 10-proz. HCl auf pH 2 gebracht, i. Vak. eingeengt und aus *n*-Propanol kristallisiert.

Identifizierung des β -Aminoethanol-HCl

Vergleichssubstanzen: 10% Lösungen von β -Aminoethanol (Merck) und Piperidin in Methanol wurden bei 0 °C mit 10% HCl auf pH 2 gebracht, i. Vak. eingeengt, getrocknet (60 °C/3 Torr) und aus *n*-Propanol kristallisiert. Schmelzpunkte: β -Aminoethanol-HCl 82 °C (Lit. [36] 82–83 °C); Reduktionsprodukt 80–81 °C; Mischschmp. 80–81 °C.

IR: Deckungsgleiche IR-Spektren des β -Aminoethanol-HCl und des Reduktionsproduktes.

DC: Schicht: Cellulose; Fließmittel: *n*-Butanol/Eisessig/ H_2O /Pyridin 60:12:20:8 [37]; Detektion: Ninhydrin; R_f -Werte: Aminoethanol-HCl 0,18, Piperidin-HCl 0,41, Reduktionsprodukte 0,18, 0,41.

Ergebnis: Die Probe enthielt Piperidin-HCl und β -Aminoethanol-HCl.

7. Nitrosopiperidin aus NPNa und Piperidin

a) Nach Maltz [19], modifiziert: 2,97 g (10 mmol) NPNa wurden in 15 ml H_2O gelöst (O_2 wurde im N_2 -Strom weitgehend entfernt) und unter N_2 tropfenweise mit 0,85 g (10 mmol) Piperidin in 5 ml H_2O versetzt. Das Gemisch bildete über Nacht unter N_2 bei 4 °C wenig bräunlichen Bodensatz, es wurde mit 3,5 g Na_2CO_3 versetzt und 3× mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Getrocknete (Na_2SO_4) Etherphase = Probe I.

b) Nach Simon-Awe: 1,45 g (5 mmol) NPNa wurden in 5 ml H_2O bei 0 °C mit 0,23 g (5 mmol) Acetaldehyd und 0,42 g (5 mmol) Piperidin tropfenweise versetzt. Es bildete sich sofort ein tiefblauer Farbstoff. Nach 10 min wurde mit 1 g Na_2CO_3 versetzt, 3× mit Ether ausgeschüttelt und nach Trocknen auf ca. 1 ml eingeengt (Probe II).

c) Nach Simon-Awe mit Piperidinüberschüß: Analog b) mit 10 mmol Piperidin (Probe III).

Prüfung der Ansätze a)–c) auf Nitrosopiperidin

Vergleichssubstanz: Nitrosopiperidin wurde nach Knorr [38] hergestellt (Sdp. 11/100 °C). IR: 1425 (NO), 1090 (NN) cm^{-1} .

DC: Schicht: Kieselgel; Vergleichs-Lösung: 0,5% Nitrosopiperidin in Ether; Fließmittel: CH_2Cl_2 /*n*-Propanol 96:6; Detektion: UV 254 nm; R_f -Werte: Piperidin 0,18, Nitrosopiperidin 0,50, Probe I, III 0,50, Probe II –.

IR: Identische IR-Spektren des Nitrosopiperidins und der Proben I und III.

GC: Säule: Carbowax 20 M; Temp.: Injektor 200 °C, Säule 165 °C, Detektor 200 °C; Retentionszeiten: Ether 0,5 min, Nitrosopiperidin 10,4 min; Identifizierung: Zusatz authentischer Substanz.

Ergebnis: Nur die Proben I und III enthielten Nitrosopiperidin.

8. Bildung eines „Simon-Awe-Farbstoffes“ aus Cyclohexenylpiperidin [39], $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ und Nitrosopiperidin

$\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ wurde nach Hofmann [40], modifiziert nach Ašperger [41] hergestellt. Es enthält nach UV-Spektrum und Lit. [42] viel Dimeres.

Lösungen: I 150 mg $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu 10,00 ml H_2O ; II 607 mg Cyclohexenylpiperidin zu 10,00 ml H_2O ; III 124 mg Nitrosopiperidin zu 10,00 ml Ether; IV 150 mg NPNa zu 10,00 ml H_2O .

a) 2 ml Lösung I wurden mit je 1 ml Lösung II und III 2 min geschüttelt. Die Wasserphase färbte sich erst karminrot, dann rotbraun. Sie wurde abgetrennt und 2× mit je 2 ml Ether ausgeschüttelt. Das VIS-Spektrum wurde gegen Lösung I gemessen: $\lambda_{\text{max}} = 491 \text{ nm}$.

b) Vergleich mit dem Cyclohexenylpiperidin/NPNa-Farbstoff: 2 ml Lösung IV wurden mit 1 ml Lösung II und 1 ml Ether 30 sec geschüttelt. Die Wasserphase färbte sich karminrot bis rotbraun, wurde abgetrennt, wie o.a. mit Ether ausgeschüttelt und 1:10 verdünnt; das VIS-Spektrum wurde wie o.a. gemessen.

Ergebnis: Identische Absorptionsspektren der Farbstoffe nach a) und b).

Roter Farbstoff aus Cyclohexenylpiperidin und NPNa

1,0 g (3,4 mmol) NPNa und 0,08 g (1 mmol) NaOAc , wasserfrei, in 10 ml Ethanol (Wassergehalt 1,0%) wurden unter N_2 auf 0 °C gekühlt, mit 1,47 g (10 mmol) Cyclohexenylpiperidin [39] in 5 ml absol. Ethanol (N_2 , 0 °C) versetzt und 20 min bei 0 °C gerührt (N_2 , Lichtausschluß). Dann wurde in 100 ml absol. CH_2Cl_2 /Petrolether (1+1) (N_2 , -10 °C) gegossen. Der Farbstoff schied sich ölig ab, wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und mit 50 ml des o.a. Gemisches gewaschen, dabei wurde er fest. Reinigung durch Lösen in 15 ml absol. Methanol (0 °C) und Ausfällen mit dem gleichen Vol. absol. Ether, Trocknen bei Raumtemp. (3 Torr) (Ausbeute 3–4 mg). – Die Substanz enthält nach 4× Umfällen lt. DC (s. 1) Spuren von NPNa. Unter dem Polarisationsmikroskop zeigte sie feinkristalline Struktur. Im Lösungsverhalten glich sie 1.

Hydrolyse des roten Farbstoffes zu ω -(Hydroxyimino)-capronsäure [27]

Der Roh-Farbstoff aus 5 g NPNa und 6,5 g Cyclohexenylpiperidin wurde 3× mit CH_2Cl_2 /Petrolether (1:1) gewaschen, um überschüssiges Enamin zu entfernen, i. Vak. getrocknet und mit 10 ml 50% KOH 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen (Eisbad) wurde mit Ether geschüttelt, um Cyclohexanon aus dem Immoniumsalz zu entfernen. Nach Ansäuern mit 10% HCl wurde ω -(Hydroxyimino)-capronsäure mit Essigester extrahiert und aus Benzol/ CH_2Cl_2 5:1 umkristallisiert. – Nach

Lit. [27] wurde aus 4 g Cyclohexanon, 3,6 g NaOCH_3 und 13 g NPNa der Farbstoff hergestellt und wie o.a. zu ω -(Hydroxyimino)-capronsäure abgebaut.

Schmelzpunkte: Vergleichssubstanz 114–114,5 °C (Lit. [27] 112–113 °C), fragliche Substanz 114 bis 114,5 °C, Mischschmp. 114–114,5 °C.

IR: Identische IR-Spektren des Hydrolyseproduktes und der ω -(Hydroxyimino)-capronsäure. – Weitere Experimente wurden wegen der Cancero-Genität des Nitrosopiperidins nicht durchgeführt.

9. Isolierung und Reduktion des Immoniumsalzes 2

2,97 g (10 mmol) NPNa in 20 ml absol. Methanol wurden mit 5 g Molekularsieb 3 Å 30 min (Lichtausschluß) gerührt. Dann wurden unter N_2 und Feuchtigkeitsausschluß bei -15 °C 0,44 g (10 mmol) Acetaldehyd und 0,85 g (10 mmol) Piperidin in 10 ml absol. Methanol (-15 °C) zugegeben. Nach 2 min wurde in 200 ml absol. Petrolether (N_2 , -30 °C) gegossen: grau-rosa Niederschlag, der durch Zentrifugieren abgetrennt und mit gekühltem Petrolether gewaschen wurde. Trocknen i. Vak. (0,05 Torr) bei Raumtemp.

Reduktion von 2

0,5 g LiAlH_4 und 0,5 g LiBH_4 in 20 ml absol. THF wurden mit dem aus 3 Ansätzen wie o.a. erhaltenen 248 h bei Raumtemp. gerührt; die braune Lösung wurde über eine Fritte G 4 abgesaugt, mit 10% HCl auf pH 2 gebracht und i. Vak. zur Trockne eingeengt (I). Der Absaug-Rückstand wurde in 30 ml Methanol gegeben (H_2 -Entwicklung) und ebenfalls auf pH 2 angesäuert. Kolloides Berlinerblau wurde durch vorsichtiges Kochen der Methanol-Lösung koaguliert und abzentrifugiert. Der Überstand wurde i. Vak. eingeengt (II). Die Rückstände I und II wurden getrocknet (60 °C/3 Torr) und in 5 ml H_2O gelöst, das 5% NaCl und 5% Na_2CO_3 enthielt. Dann wurde 3× 5 h mit je 5 ml *tert*-Amylalkohol geschüttelt, die Amine wurden durch 3× Ausschütteln der Amylalkoholphase mit N HCl reextrahiert. Die vereinigten HCl-Lösungen wurden i. Vak. zur Trockne eingeengt, getrocknet (60 °C/3 Torr), in 1 ml absol. Methanol gelöst, bandförmig auf eine Kieselgelfertigplatte mit Konzentrierungszone aufgetragen und mit 70% Ethanol/Ammoniak (25%) 4:1 entwickelt. Die Platte wurde 24 h über H_2SO_4 getrocknet, auf Streifen wurde mit Fluram® bzw. Ninhydrin die Lage der Amine ermittelt. Die Kieselgelfzone vom R_f -Wert des N-(β -Aminoethyl)-piperidins wurde ms untersucht (R_f -Werte: Piperidin 0,15, Aminoethanol 0,41, N-(β -Aminoethyl)-piperidin 0,62). – MS: m/z 128 (3%, M^+), 98 (100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NH}_2$), 70 (10%), 55 (14%), 44 (11%, $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$), 30 (7%, $\text{H}_2\text{C} = \text{N}^+\text{H}_2$): Die Fragmentierung entspricht N-(β -Aminoethyl)-piperidin.

IR, DC: Die oben erwähnte Methanol-Lösung wurde sc an Cellulosepulver mit *n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/ H_2O 60:8:12:20 [43] getrennt. Nach

Aminoethanol-HCl und Piperidin-HCl wird N-(β -Aminoethyl)-piperidin-di-HCl mit Methanol/10% HCl 9:1 eluiert. Das Eluat wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand getrocknet (60 °C/3 Torr) und aus n-Propanol kristallisiert. – Piperidinylacetonitril [44] wird zum Vergleich zu N-(β -Aminoethyl)-piperidin hydriert [45]. – N-(β -Aminoethyl)-piperidin-di-hydrochlorid: 1 g Base wird in Methanol mit 10% HCl auf pH 2 angesäuert, das Salz wird mit Ether gefällt. Schmp. 165–167 °C (n-Propanol) [46].

C₇H₁₆N₂ · 2 HCl (201,1)

Ber. Cl 35,26,

Gef. Cl 35,27.

IR: Die IR-Spektren der o. a. Probe und des N-(β -Aminoethyl)-piperidin-di-hydrochlorids sind deckungsgleich.

DC: Schicht: Cellulose; Vergleichs-Lösung: 0,1% in Methanol; Fließmittel: n-Butanol/Pyridin/Eisessig/H₂O 15:2:3:5 [43]; Detektion: Ninhydrin; R_f-Werte: N-(β -Aminoethyl)-piperidin-di-HCl 0,43, Piperidin-HCl 0,67, Aminoethanol-HCl 0,34, Reduktionsprodukte 0,34, 0,43, 0,67. – Die THF-Lösung aus der Reduktion enthielt lt. DC (System vorstehend) vor dem Ansäuern zusätzlich N-Vinylpiperidin (R_f 0,79) und 1-Piperidinyl(1)-butadien-(1,3) (R_f 0,91); mit Ag(NH₃)₂⁺-Spray grau-schwarze Färbungen (Enamine). N-Vinylpiperidin und Acetaldehyd/Piperidingemisch zeigten dieselben Flecke; N-Vinylpiperidin zerfiel zusätzlich in Piperidin (vgl. Abb. 4).

Ergebnis: Durch Reduktion entstanden N-(β -Aminoethyl)-piperidin, Aminoethanol, Piperidin, N-Vinylpiperidin und 1-Piperidinyl(1)-butadien-(1,3).

Ethylamin und Ammoniak durch Reduktion von 2

2 wurde wie o. a. im N₂-Strom in einem Zweihalskolben reduziert, der mit einem Blasenzähler mit 5 ml 0,1 N HCl verschlossen wurde. Der Inhalt des Blasenzählers wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 2 ml H₂O zur DC verwendet. Dann wurde erneut eingeengt, mit 0,5 ml N KOH alkaliert und mit 2 ml *tert*-Amylalkohol 30 min geschüttelt. Die Amylalkohol-Lösung wurde gc untersucht.

Statt 2 wurden 2,97 g NPNa wie o. a. reduziert und aufgearbeitet. DC-Identifizierung des NH₄Cl. Schicht: Cellulose; Vergleichslösung: 0,4% NH₄Cl in H₂O; Fließmittel: Methanol/Isopropanol/H₂O 56:34:10 [47]; Detektion: Pb(NO₃)₂/Co(NO₃)₂ und NaNO₂ [47]; R_f-Werte: NH₄Cl 0,37, Reduktionsprodukt aus 2 bzw. NPNa 0,37.

Ergebnis: Reduktionen von 2 bzw. NPNa lieferten NH₃.

Identifizierung von Ethylamin

Vergleichssubstanz: 10% Ethylamin-Lösung (Merck) wurde mit 10% HCl auf pH 2 gebracht, i. Vak. eingeengt und nach Trocknen aus n-Propanol kristallisiert. Schmp. 110,5–111,5 °C (n-Propanol) [Lit. [48] 110 °C (Ethanol/Wasser)].

DC: Schicht: Cellulose; Vergleichslösung: 0,5% EtNH₂-HCl in Methanol; Fließmittel: n-Amylalkohol/Eisessig/H₂O 40:10:50 (obere Phase) [49]; Detektion: Ninhydrin; R_f-Werte: Methylamin-HCl 0,08, Ethylamin-HCl 0,19, Piperidin-HCl 0,32, Probe 0,19; 0,32.

Ergebnis: Die Probe enthielt Ethylamin und Piperidin.

GC: Säule: Amine 220; Temp.: Injektor 75 °C, Säule 45 °C, Detektor 150 °C; Abschwächung: Attenuator 4 ×. – Vergleichs-Lösung: Die Lösung von 10 mg EtNH₂-HCl in 1 ml N KOH wird mit 5 ml n-Amylalkohol 30 min geschüttelt. Einspritzvolumen: 1 μ l; Retentionszeit: Ethylamin 1,5 min, Identifizierung mit authentischer Substanz.

Ergebnis: Die Probe enthält Ethylamin.

Darstellung von N-Vinylpiperidin

Aus 22,35 g N-(β -Chlorethyl)-piperidin-HCl (Ega) wurden mit 10% KOH 17,9 g (89% d. Th.) Rohbase freigesetzt [50]. Im Dreihalskolben (Innenthermometer/KPG-Rührer) wurden 55,5 g absol. DMSO und 100,8 g absol. Benzol mit 17,5 g K-*tert*-Butylat gerührt und unter N₂ auf –5 °C gekühlt; die Base wurde so zugetropft, daß die Temp. 0 °C nicht überschreit. Anschließend wurde 15 min gerührt und nach Spülen mit N₂ bei –2 °C bis 0 °C (Badtemp.) ohne Kühlung Benzol i. Vak. (3 Torr) in eine Vorlage abgezogen, die auf –78 °C (Trockeneis/Methanol) gekühlt wurde. Dann wurde die Vorlage gegen eine vorher auf –78 °C gekühlte gewechselt, bei Kühltemp. 0 °C (Kryostat) bei 3 Torr und 20 °C Badtemp. weiterdestilliert, bis bei 14–15 °C ca. 25 ml Gemisch aus *tert*-Butanol und Vinylpiperidin übergegangen waren. Das Destillat wurde unter N₂ und Eiskühlung vorsichtig mit 1,0 g LiAlH₄ in Portionen versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung wurde fraktioniert destilliert (Sdp. 23–24 °C/3 Torr). IR: 3105 (CH), 1645 (C=C) cm^{–1}. – MS: m/z 163 (14%, C₅H₁₀N-(CH=CH)₂-CH=CH₂⁺), 138 (29%), 137 (96%, C₅H₁₀N-CH=CH-CH=CH₂⁺), 122 (32%), 111 (100%, M⁺), 96 (17%), 85 (61%, C₅H₁₀NH⁺), 84 (39%). – ¹H-NMR (C₆D₆, in CDCl₃ nicht beständig): δ (ppm) = 1,11–1,59 (m, 4 H, –CH₂–N–CH₂–), 2,40–2,80 (m, 6 H, (–CH₂–)₃), 3,88 (2 H, Vinyl-H, ABX-System, AB-Teil, J = 9 Hz) 6,04 (1 H, ABX-System, X-Teil, J_{AX} = 5,3 Hz J_{BX} = 8,2 Hz).

- [1] L. Simon, C. R. Acad. Sci. **125**, 1105 (1897).
- [2] W. Awe und F. Demelius, Pharm. Zentralhalle Dtschl. **90**, 73 (1951).
- [3] a) Pharm. Helv. VI, Monographie Aethanolum absolutum; DAB 8, Monographie Aethanolum; b) F. Feigl, Spot Tests in Organic Analysis, 7. Aufl. S. 251, Elsevier-Verlag, Amsterdam 1966; c) E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl. S. 844, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967;
- d) B. Kakač und Z. J. Vejdölek, Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen, Bd. II, 1. Aufl. S. 280, Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1973.
- [4] H. J. Roth und K. H. Surborg, Arch. Pharm. Weinheim Ger. **801**, 686 (1968).
- [5] I. Dézsi, B. Molnár, T. Szalay und I. Jászberényi, Chem. Phys. Lett. **18**, 598 (1973).
- [6] D. Pavlović, I. Murati und S. Ašperger, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1978**, 602.
- [7] E. C. Taylor, K. L. Perlman, Young-Ho Kim, I. P. Sword und P. A. Jacobi, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6413 (1973).
- [8] J.-P. Guetté, J. Armand und L. Lacombe, C. R. Acad. Sci. Ser. C **264**, 1509 (1967).
- [9] H. C. Brown, P. M. Weissman und Nung Min Yoon, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1458 (1966).
- [10] z. B. C. Andrade und J. H. Swinehart, Inorg. Chim. Acta **5**, 207 (1971); s. a. [16] und dort zit. Lit.
- [11] F. Bottomley, Acc. Chem. Res. **11**, 158 (1978); s. a. [15].
- [12] H. E. Toma und J. M. Malin, Inorg. Chem. **12**, 2080 (1973).
- [13] R. F. Fenske und R. L. DeKock, Inorg. Chem. **11**, 437 (1972).
- [14] H. E. Toma, E. Giesbrecht, J. M. Malin und E. Fluck, Inorg. Chim. Acta **14**, 11 (1975).
- [15] J. H. Swinehart, Coord. Chem. Rev. **2**, 385 (1967).
- [16] J. A. McCleverty, Chem. Rev. **79**, 53 (1979).
- [17] F. Bottomley, W. V. F. Brooks, S. G. Clarkson und S.-B. Tong, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1978**, 919.
- [18] K. W. Loach und M. Carvalho, Anal. Lett. **6**, 25 (1973).
- [19] H. Maltz, M. A. Grant und M. C. Navaroli, J. Org. Chem. **36**, 363 (1971).
- [20] H. Ahlbrecht, Chimia **31**, 391 (1977).
- [21] G. Opitz und A. Griesinger, Justus Liebigs Ann. Chem. **665**, 101 (1963).
- [22] H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, 1. Aufl. S. 246, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- [23] C. Mannich und E. Kniss, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **74**, 1629 (1941).
- [24] G. Opitz und H. Mildenberger, Justus Liebigs Ann. Chem. **649**, 26 (1961).
- [25] W. L. Bowden, P. Bonnar, D. B. Brown und W. E. Geiger (Jr.), Inorg. Chem. **16**, 41 (1977).
- [26] Organikum, 15. Aufl. S. 481, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.
- [27] A. Ishigaki, M. Oue, Y. Matsushita, I. Masuda und T. Shono, Bull. Chem. Soc. Jpn. **50**, 726 (1977).
- [28] G. Laban und R. Mayer, Z. Chem. **7**, 12 (1967).
- [29] G. Laban und R. Mayer, Z. Chem. **8**, 165 (1968).
- [30] R. Kaiser, Chromatographie in der Gasphase, Bd. IV, 2. Aufl. S. 117, Hochschultaschenbücher-Verlag, Mannheim-Zürich 1969.
- [31] I. M. Hais und K. Maček, Handbuch der Papierchromatographie, Bd. I, 2. Aufl. S. 894, Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1963.
- [32] W. Shive, E. G. Ballweber und W. W. Ackermann, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2144 (1946).
- [33] Vgl. [26] S. 566.
- [34] Vgl. [26] S. 484.
- [35] H. Bayzér, Experientia **20**, 233 (1964).
- [36] J. H. Jones, J. Assoc. Off. Agric. Chem. **27**, 467 (1944); ref. C. A. **38**, 6275/7 (1944).
- [37] A. Askar, Amine und Nitrosamine, S. 161, Technische Universität Berlin, Institut für Lebensmitteltechnologie, Berlin 1976.
- [38] L. Knorr, Justus Liebigs Ann. Chem. **221**, 297 (1883).
- [39] Vgl. [26] S. 482.
- [40] K. A. Hofmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **812**, 1 (1900).
- [41] S. Ašperger, I. Murati und D. Parlović, J. Chem. Soc. **1960**, 730.
- [42] G. Emschwiller, C. R. Acad. Sci. Ser. C **268**, 692 (1969).
- [43] Vgl. [37] S. 160.
- [44] E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **87**, 4073 (1904).
- [45] J. v. Braun, O. Goll und F. Zobel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **59**, 936 (1926).
- [46] J. v. Braun und F. Zobel, Justus Liebigs Ann. Chem. **445**, 265 (1925).
- [47] I. Smith und J. G. Feinberg, Paper and Thin Layer Chromatography and Electrophoresis, 2. Aufl. S. 101, Longman-Verlag, London 1972.
- [48] G. W. Watt und J. B. Otto (Jr.), J. Am. Chem. Soc. **69**, 836 (1947).
- [49] Vgl. [3c] S. 471.
- [50] C. Neuberg und E. Hofmann, Biochem. Z. **252**, 449 (1932).