

61. S. CHIAVARELLI e G. B. MARINI-BETTÒLO. — Sulla formazione di basi di Schiff per idrogenazione dei nitrili. Preparazione della 4-fenil-4-formil-N-metilpiperidina.

Riassunto. — Per idrogenazione catalitica con Ni-Raney è stata ottenuta dalla 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina accanto alla 4-fenil-4-ammino-metil-N-metil-piperidina la base di Schiff 4-4'-bis-(4-fenil-N-metil-piperidil) metilal-metilimide non prevedibile secondo le attuali conoscenze sulla riduzione dei nitrili.

Allo scopo di chiarire tale comportamento sono state effettuate esperienze con altri nitrili che permettono di avanzare l'ipotesi che la formazione nella riduzione delle basi di Schiff e quindi di aldeidi sia possibile non solo per i nitrili aromatici ma per tutti quei nitrili che posseggono un gruppo fortemente sostituito adiacente al gruppo CN.

Résumé. — On a obtenu par hydrogénation catalytique en présence de Ni-Raney de la 4-phényl-4-cyano-méthyl-piperidine, à côté de la 4-phényl-4-ammino-méthyl-N-méthyl-pipéridine, la base de Schiff 4-4'-bis (4-phényl-N-méthyl-piperidyl) méthylal-méthylimide dont la formation ne pouvait pas être prévue dans l'état actuel de nos connaissances sur la réduction des nitriles.

Dans le but d'éclaircir cette réaction on a fait des expériences avec d'autres nitriles, ce qui a permis d'avancer l'hypothèse que la formation des bases de Schiff, et par conséquent des aldéhydes dans la réduction, est possible non seulement pour les nitriles aromatiques, mais aussi pour tous les nitriles qui possèdent un groupe fortement substitué adjacent au groupe CN.

Summary. — By catalytic hydrogenation of 4-phenyl-4-cyano-N-methyl-piperidine with Ni-Raney, 4-phenyl-4-aminomethyl-N-methyl-piperidine and Schiff's base 4,4'-bis (4-phenyl-N-methyl-piperidyl) methylal-methylimide were obtained. The formation of the Schiff's base being unpredicted according to our actual knowledge of the reduction of nitriles.

In order to explain such reaction further experiments were carried out with other nitriles. These suggest that the formation, by reduction, of Schiff's bases and consequently of aldehydes, is not only possible for aromatic nitriles but also for all those nitriles possessing a strongly substituted group adjacent to a CN radical.

Zusammenfassung. — Durch katalytische Hydrierung mit Raney Nickel wurde aus 4-phenyl-4-cyan-N-methyl-piperidin neben dem 4-phenyl-4-amino-methyl-N-methyl-piperidin die Schiff'sche Base 4-4-(phenyl-N-methyl-piperidyl) bis methylal-methylimid gewonnen, was nach den bisherigen Erfahrungen nicht vorauszusehen war.

Zur Aufklärung dieses Umstandes wurden einige Experimente mit anderen Nitrilen durchgeführt, welche die hypothetische Voraussetzung hatten, dass die Reduktion der Schiff'schen Base und der Aldehyde nicht nur bei aromatischen Nitrilen möglich ist, sondern auch für alle Nitrile, welche eine mehrfach substituierte Gruppe am Nitril besitzen.

Il comportamento dei nitrili alla idrogenazione catalitica è stato oggetto di numerose ricerche fin dai primi studi effettuati in questo campo ⁽¹⁾.

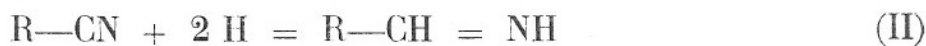
E' noto infatti che nella riduzione dei nitrili si formano accanto alla ammina primaria quantità variabili dell'ammina secondaria e nel caso dei nitrili aromatici anche le basi di Schiff corrispondenti.

Le ricerche di G. MIGNONAC ⁽²⁾, di von BRAUN ⁽³⁾ e quelle recentissime di R. JUDAY e H. ADKINS ⁽⁴⁾ cercano di interpretare alla luce dei risultati sperimentali il meccanismo di questa reazione.

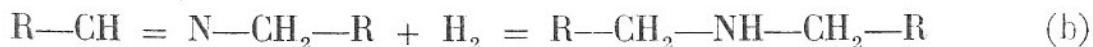
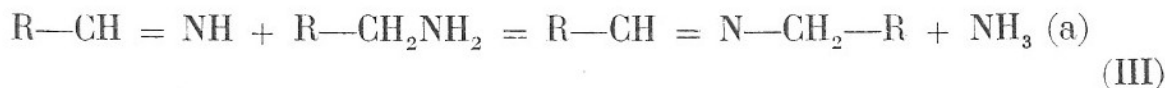
Secondo il J. von BRAUN ⁽³⁾ accanto alla reazione principale di idrogenazione del nitrile ad ammina primaria:

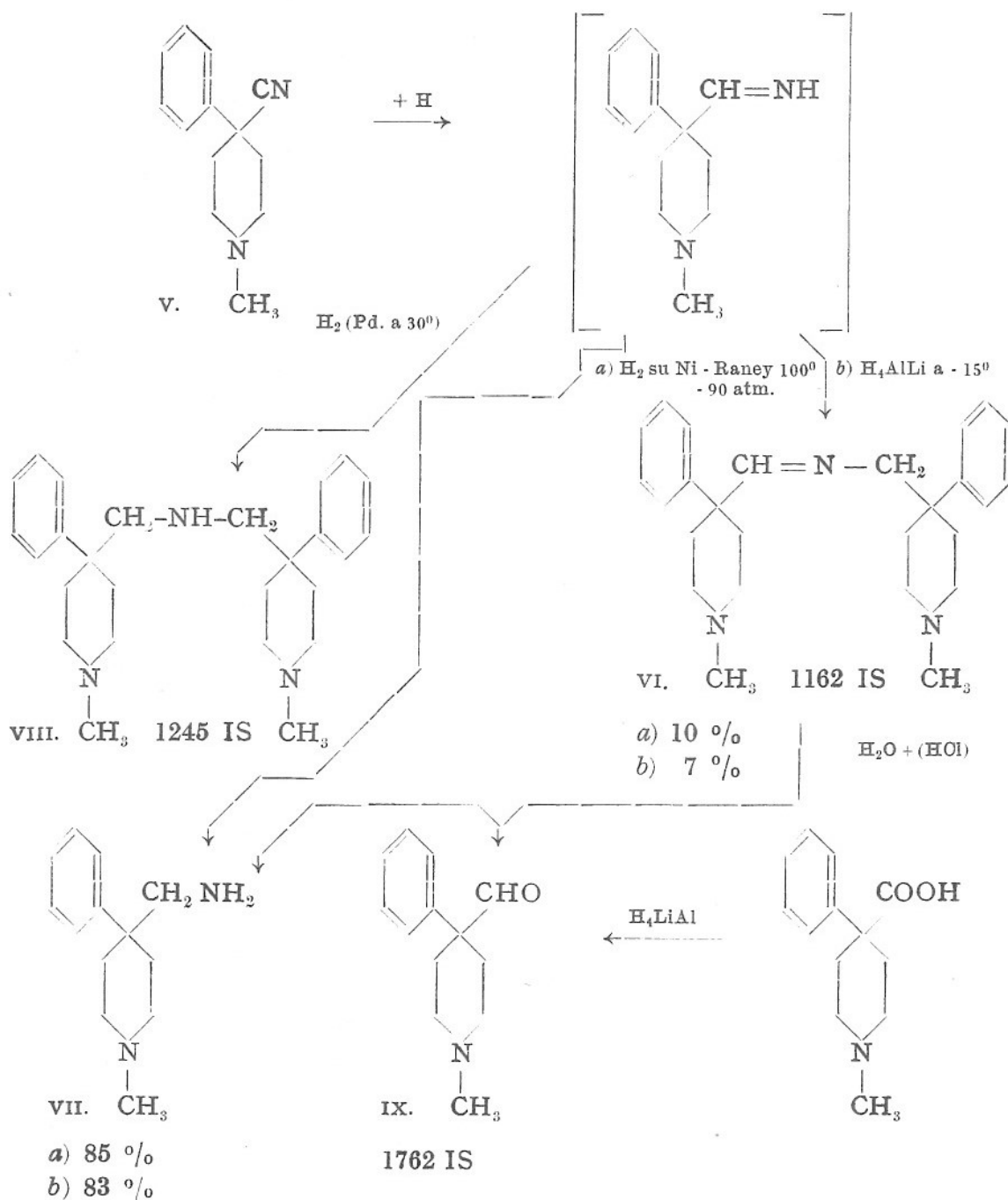


si avrebbe una parziale idrogenazione che porterebbe alla formazione di una aldimmina intermedia, non isolata:



la quale reagendo con una molecola di ammina darebbe luogo ad una ammina secondaria attraverso una serie di reazioni che implicherebbero la formazione di una base di Schiff e di una idrogenolisi con perdita di ammoniac:





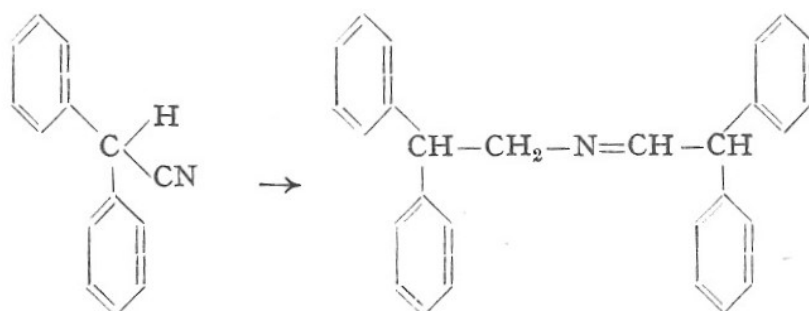
A questo proposito vale la pena osservare che la formazione a bassa temperatura dell'aldimmina è in accordo con la sua funzione di composto intermedio di parziale riduzione del nitrile.

E' logico a questo punto pensare che questa aldimmina possa ulteriormente reagire con altre sostanze presenti, ammine o nitrili, per formare la base di Schiff, che si ritrova tra i prodotti della reazione, come pure non si può escludere che essa venga decomposta in ambiente acquoso ad aldeide la quale in presenza di un eccesso di ammina darebbe luogo alla base di Schiff.

Questo particolare comportamento alla idrogenazione con Ni-Raney

e alla riduzione con idruro di litio ed alluminio dei derivati del 4-fenil-4-cian-piperidina è stato confermato effettuando la riduzione difenil-acetonitrile, che è stato preso come modello di questa reazione.

Anche in questo caso con Ni-Raney si ha la formazione dell'ammina primaria e della base di Schiff corrispondente:



Se si prende invece come modello il fenil-acetonitrile e si opera la riduzione nelle stesse condizioni si ottengono l'ammina primaria β -fenilettilammina e l'ammina secondaria bis (β -fenilettilammina) come avevano del resto osservato anche YUDAY ed ADKINS ⁽⁴⁾ il che sta ad indicare che la formazione della base di Schiff avviene solo quando l'atomo di carbonio adiacente al gruppo CN è fortemente sostituito. Un altro esempio di questo comportamento si trova nella serie eterociclica. Secondo SEKIYA ⁽⁸⁾ infatti per riduzione con Ni-Raney della 2-metil-4-ammino-5-cian-pirimidina si forma come prodotto principale la 2-metil-4-ammino-5-ammino-metil-piridina e come prodotto secondario una base di Schiff il C,C' bis (2-metil-4-ammino-pirimidil)metilal-metil-immide.

In base a queste considerazioni si può ritenere che anche i nitrili aromatici, che danno per riduzione le basi di Schiff, siano appunto il caso limite della sostituzione sull'atomo di carbonio adiacente al gruppo CN.

La costituzione di basi di Schiff dei prodotti di idrogenazione è stata stabilita in base allo studio del loro comportamento chimico e alle loro proprietà fisiche.

Così per il composto 1162 I.S., per il quale si era trovata la formula grezza $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ mediante l'alchilazione è stata messa in evidenza la diversa natura dei tre atomi di azoto. Due di questi infatti sono a funzione amminica terziaria e facilmente trasformabili in sali quaternari mentre il terzo non ha carattere basico.

La idrogenazione di questa sostanza in presenza di catalizzatori di palladio, di platino o di nichel, non porta alla formazione della attesa ammina secondaria ma alla formazione dell'N-metil-4-fenil-4-ossimetil-piperidina. In condizioni più drastiche si ottiene invece la 4-fenil-N-metil-piperidina.

L'idrolisi in ambiente acquoso, in presenza di acidi minerali porta alla formazione di una molecola di 4-fenil-4-amminometil-piperidina

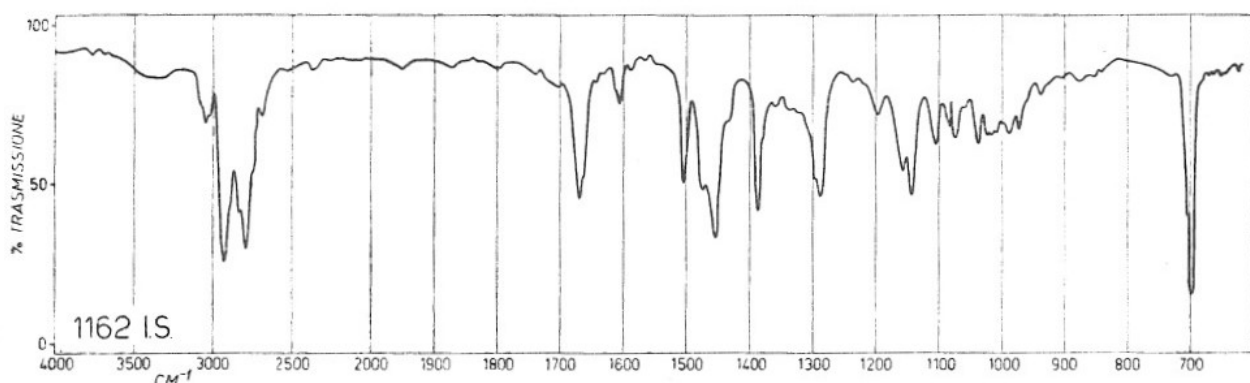
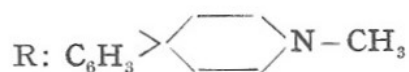
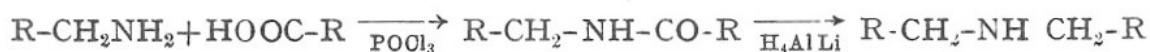


Fig. 4. - Spettro I.R. della 4-4'-bis (4-fenil-N-metil-piperidil)-metilal-metilimide.

(VII) ed una della 4-fenil-4-formil-N-metil-piperidina (IX). Questo può anche essere messo in evidenza per via cromatografica:

Lo spettro U.V. della sostanza 1162 I.S. non presenta bande significative ai fini distintivi, mentre lo spettro I.R. mostra alla frequenza di 1663 cm^{-1} una banda caratteristica attribuibile al legame —C=N (fig. 4). Le altre bande sono invece comuni a quelle del sistema della 4-fenil-4-ammino-metil-piperidina come si riscontra confrontando questo spettro con quello della ammina secondaria corrispondente (fig. 2) ottenuta sia per idrogenazione con palladio dal nitrile che con una nuova sintesi, che non lascia dubbi sulla sua struttura, fondata sulla formazione dell'ammide dall'acido 4-fenil-N-metil-piperidil-4-carbossilico e dalla 4-fenil-4-ammino-metil-N-metil-piperidina e la successiva riduzione del gruppo ammidico ad amminico secondario mediante l'idruro di litio ed alluminio.



La natura aldeidica del composto isolato per idrolisi della base di Schiff è stata messa in evidenza mediante le reazioni caratteristiche del gruppo aldeidico. Inoltre lo spettro I.R. di questa sostanza mostra alla frequenza 1729 cm^{-1} una banda di assorbimento caratteristica del carbonile.

Questa aldeide finora non descritta è stata anche trovata tra i prodotti della riduzione con idruro di litio e alluminio dell'acido 4-fenil-N-metil-piperidin-4-carbonico.

In modo del tutto analogo si dimostra la costituzione della base di Schiff ottenuta per riduzione del difenilacetone nitrile.

I risultati di queste ricerche consentono portare alcuni nuovi elementi all'interpretazione del meccanismo di reazione dei nitrili.

Il confronto tra riduzione catalitica, con diversi catalizzatori metallici, e la riduzione con idruro di litio ed alluminio permette di rilevare

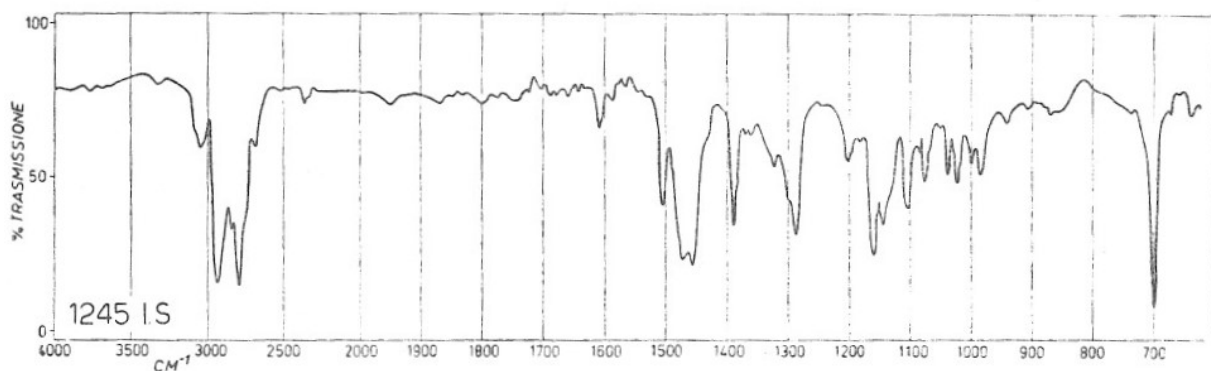


Fig. 2. - Spettro I.R. della 4-4'-bis (4-fenil-4-metil-N-metilpiperidil) immina.

nella aldimmina (reaz. II) il prodotto intermedio più importante di questa reazione.

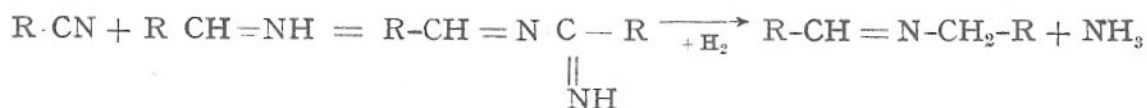
E' tuttavia poco probabile l'interpretazione del successivo meccanismo proposto dal von Braun (cfr, reaz. III) per spiegare la formazione dell'ammina secondaria. Secondo Yuday ed Adkins infatti ⁽⁴⁾ l'aggiunta alla miscela di reazione di una ammina diversa da quella che si formerebbe per riduzione del nitrile non consente di ottenere basi di Schiff miste, mentre si ottengono ammine secondarie miste. Inoltre secondo quanto noi abbiamo osservato nelle normali condizioni dell'esperienza, in presenza di un eccesso di ammina primaria, è molto difficile ridurre ulteriormente la base di Schiff indipendentemente dal catalizzatore impiegato.

La formazione di aldeidi per idrogenazione dei nitrili, effettuata da PLIENINGER ⁽⁹⁾, in ambiente idroalcolico in presenza di Nichel Raney, usando semicarbazide per impegnare l'aldeide appena formata, viene a portare una ulteriore conferma che l'aldimmina (reaz. II) è il composto intermedio più importante nella riduzione dei nitrili.

Infatti in questo caso data l'instabilità dell'aldimmina in ambiente acquoso la reazione di idrolisi prevale sulle altre di idrogenazione, condensazione e idrogenolisi.

In base a quanto sopra osservato si potrebbe supporre che la base di Schiff non costituisca necessariamente un prodotto intermedio della

riduzione ma una deviazione della reazione principale che potrebbe avvenire all'altezza della formazione dell'aldimmina che reagirebbe con un eccesso di nitrile per dare un prodotto intermedio dal quale per idrogenolisi si avrebbe la base di Schiff.



Tale reazione avviene quando è possibile una intensa coniugazione tra il gruppo nitrile e il radicale adiacente il che spiega la ragione della facilità di formazione delle basi di Schiff nel caso dei nitriti aromatici e di quelli sostituiti in α al CN come gli esempi sopra riportati.

Queste osservazioni permettono stabilire che oltre ai nitrili aromatici anche i nitrili sostituiti in α con un gruppo capace di intensa coniugazione possono formare per idrogenazione con Ni-Raney basi di Schiff.

Inoltre si dimostra che per tale via è possibile dai nitrili preparare alcune aldeidi altrimenti difficilmente ottenibili.

PARTE SPERIMENTALE

Idrogenazione del 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina con Ni-Raney

Grammi 100 di 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina vengono idrogenati in presenza di 10 g di Ni-Raney a 100° a 90 atmosfere.

L'assorbimento teorico dell'idrogeno avviene in 80%. Si lascia raffreddare fino alla temperatura di 60° quindi si filtra, per allontanare il catalizzatore e si distilla il prodotto della reazione.

Si raccolgono a 145-160° a 0,5 mm 85 g della 4-fenil-4-ammino-metil-N-metil-piperidina e a 202-203° a 0,3 mm 9,8 g di 4-4'-bis (4-fenil-N-metil-peridil)-metilal metilimide.

Riduzione del 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina con H_4LiAl

A una sospensione di 7,5 g (0,2 mole) di idruro di litio ed alluminio in 250 cm³ di etere anidro si aggiungono lentamente in 30' sotto energica agitazione meccanica 150 g di (0,75 mole) 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina disciolti in 220 cm³ di etere anidro, mantenendo la temperatura durante l'operazione a -15°.

Si mantiene in agitazione per 15' quindi si fa risalire la temperatura a quella ambiente. Dopo alcune ore si raffredda nuovamente a -5°-10° e

si decompone il prodotto di reazione con acqua in modo da avere una poltiglia omogenea.

Il precipitato si raccoglie su filtro e si lava a lungo con etere. Lo strato eterico, si secca su solfato sodico e dopo aver allontanato il solvente, il residuo si distilla nel vuoto.

Si raccolgono a 145-160° a 0,5 mm 120 g di 4-fenil-4-ammino-metil-N-metil-piperidina, e a 182-184° a 0,1 mm 9,5 g di 4-4'-bis(4-fenil-N-metil-piperidil) metilal-metil-immide.

4-4'-bis (4-fenil-N-metil-piperidil)metilal-metilimmide (1162 I. S.) (Formula VI)

La 4,4'-bis(4-fenil-N-metil-piperidil)metilal-metilammide si purifica per rettificazione in colonna di Holtzman nel vuoto.

Il composto è un olio, che bolle a 203° a 0,3 mm.

Il composto ha dato all'analisi:

		trov. % :	C 79,90	H 9,01	N 10,86
			80,16	9,06	10,79
per C ₂₆ H ₃₃ N ₃	P.M.		370	calc.	389

Il composto si idrolizza rapidamente in ambiente acquoso in presenza di tracce di acido. Effettuando la cromatografia su carta è possibile osservare la formazione infatti di tre macchie dovute al composto inalterato, alla ammina corrispondente e all'aldeide.

La base disciolta in alcool e trattata con etere cloridrico dà un cloridrato che ricristallizzato dall'alcool etilico fonde a 297-8° e coincide con il cloridrato della 4-fenil-4-amminometil-N-piperidina. Il punto di fusione misto non ha dato depressione.

Per idrogenazione in presenza di Nichel Raney a 100° e 90 atmosfere il prodotto disciolto in alcool etilico non assorbe idrogeno. Anche elevando la temperatura a 160° non si ha assorbimento di idrogeno.

Lo spettro IR è stato registrato in soluzione di tetracloruro di carbonio al 10% con lo spettrofotometro Perkin Elmer 21 a doppio raggio.

4-fenil-4-formil-N-metil-piperidina (1762 I. S.) (Formula IX)

a) Grammi 5 di 4-4'-bis(4-fenil-N-metil-piperidil)metilal-metilimmide rettificati su colonna di Holtzman (p. eb. 203° a 0,3) si sciolgono in alcool e quindi si aggiunge etere saturo di acido cloridrico senza raffreddare. Si ha un abbondante precipitato che si lascia in ghiacciaia per una notte. L'indomani si raccoglie su filtro alla pompa il precipitato.

Questo è ricristallizzato da etanolo e fonde a 297-293°. Al punto di fusione misto con un campione di cloridrato della 4-fenil-4-amminometil-N-metil-piperidina, ottenuto per idrogenazione del nitrile, non dà depressione.

Il composto ha dato all'analisi:

	trov. % :	C 76,54;	H 5,57;	N 10,64;
per $C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$	calc. :	76,60;	5,47;	10,65.

Il filtrato si concentra a piccolo volume.

Dal filtrato si distilla a bassa pressione il solvente, si ha un residuo di 2,7 g costituito dal cloridrato della 4-fenil-4-formil-N-metilpiperidina.

Il prodotto si scioglie in acqua si decompone con una soluzione di idrato sodico all'8% e si estrae con etere. Si ottengono in tal modo 2,3 g di base. Il composto bolle a 99-103° a 0,2 mm. Lo spettro I.R. è stato registrato su una soluzione in CCl_4 al 10%.

Ha dato all'analisi:

	trov. % :	N 6,89;
per $C_{13}H_{17}NO$	calc. :	6,77.

Il composto reagisce con 2-4-dinitro-fenilidrazina per dare un 2-4-dinitro-fenilidrazone. Si ottiene dal cloridrato della base disciolto in acqua con il reattivo di Bradys soluzione cloridrica 2 N della 2-4-dinitrofenilidrazina satura. Il composto si cristallizza tre volte dall'acqua il composto sinterizza a 96-98° e fonde a 124-125° con decomposizione.

b) Grammi 6 di acido 4-fenil-N-metil-piperidin-4-carbossilico disciolti in 200 cm³ di etere anidro si aggiunge goccia a goccia la soluzione eterea di idruro di litio ed alluminio in quantità stechiometrica.

La temperatura è stata mantenuta a -15° per un quarto d'ora. Si riporta poi a temperatura ambiente, quindi il prodotto della reazione si decompone con acqua; si filtra e si estrae con etere. Dopo avere evaporato il solvente si tratta il residuo con il reattivo di Bradys. Si ha il precipitato del dinitrofenilidrazone che cristallizzato dall'acqua fonde a 124° con decomposizione.

Idrogenazione della 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina in presenza di palladio
4-4'-bis (4-fenil-4-metil-N-metilpiperidil)immina (1245 I. S.) (Formula VIII)

Si idrogenano a pressione e temperatura ordinaria 30 g di 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina disciolti in 400 cm³ di etanolo anidro in presenza

di 20 g di norite e di 50 cm³ di soluzione di cloruro di palladio al 5% in acqua.

Si manifesta assorbimento di idrogeno; quando questo sta per cessare si rinnova l'aggiunta della soluzione di 50 cm³ di soluzione di cloruro di palladio e così per tre volte.

L'assorbimento di idrogeno raggiunge il teorico dopo circa 24 ore. Si filtra poi il catalizzatore e si evapora l'alcool sotto vuoto. Il residuo si riprende con acqua, si alcalinizza con soda al 40% e si estrae con etere.

Dopo avere disidratato la soluzione ed evaporato il solvente si distilla il prodotto che bolle a 188° a 0,2 mm. Resa 16 g. Il prodotto ricristallizzato dall'etere di petrolio fonde a 90°.

Il composto coincide con quello ottenuto per riduzione dell'ammide con idruro di litio ed alluminio, e coincide con quello descritto da BERGEL e coll. (6).

Il composto dà uno iodometilato con ioduro di metile a 80° per 30', che cristallizzato da etanolo fonde a 249°.

All'analisi ha dato:

	trov. % :	J	37,35;
per C ₂₃ H ₄₃ N ₃ J ₂	calc. :		37,58.

4-Fenil-N-metil-piperidil-4-amminometilammide dell'acido 4-fenil-N-metil-piperidil-4-carbossilico (1171 I. S.)

In un pallone munito di refrigerante a ricadere si riscaldano per sei ore 25 g di 4-fenil-4-amminometil-N-metilpiperidina con 28 di acido 4-fenil-N-metil-piperidil-4-carbossilico in presenza di 100 cm³ di POCl₃.

Al termine della reazione si distilla nel vuoto l'eccesso di ossicloruro di fosforo, il residuo si discioglie con acqua mantenendo la temperatura tra 20 e 30°, si alcalinizza con soda all'8% e si estrae tre volte con cloroformio. L'estratto si tratta con Na₂SO₄ anidro, si filtra e si evapora il solvente.

Il residuo si distilla a pressione ridotta, il prodotto bolle a 212° a 0,05 mm. Resa g 17.

All'analisi ha dato:

	trov. % :	C	76,86;	H	8,63;	N	10,70;
per C ₁₄ H ₂₇ ON ₃	calc. :		76,99;		8,70;		10,37.

4-4'-bis(4-fenil-N-metil-piperidil-4-metil)immina (1245 I. S.) (Formula VIII)

In un pallone munito di refrigerante a ricadere contenente 200 cm³ di etere anidro e 100 cm³ di benzolo si aggiungono 11 g di idruro di litio ed alluminio.

Quando il reattivo si è completamente disciolto si aggiungono 15 g della ammidine quindi si riscalda a ricadere per circa 24 ore.

Il prodotto di reazione si decompone cautamente con acqua raffreddando a 0°. Si separa lo strato etere benzolo e si estrae più volte lo strato acquoso con etere.

Gli estratti eterici vengono riuniti, seccati su carbonato potassico: si evapora poi il solvente e si distilla il residuo a bassa pressione.

Il prodotto bolle a 175-188° a 0,2 mm e coincide con quello ottenuto per riduzione con palladio del 4-fenil-4-cian-N-metil-piperidina e fonde cristallizzato dall'etere di petrolio a 89-90°.

Lo spettro IR è stato registrato in soluzione di tetracloruro di carbonio al 10% con spettrofotometro Perkin Elmer mod. 21 a doppio raggio.

Riduzione del difenil-acetonitrile

Grammi 300 di difenil-acetonitrile vengono idrogenati in presenza di 30 g di Ni-Raney a 100° e a 90 atmosfere.

Terminato dopo circa due ore l'assorbimento teorico di idrogeno si lascia raffreddare fino a 60° quindi si filtra per eliminare il catalizzatore, quindi si distilla a pressione ridotta il prodotto di reazione.

Si ottengono in questo modo 238 g di difenil-etilammina che bolle a 150° a 1 mm (¹⁰), quindi dopo una frazione intermedia bollente a 170-190°, 49,5 g di base di Schiff tra la difeniletilammina e la difenil-acetaldeide.

Bis(benzidrol)metilal-metilimide (1760 I. S.)

La base di Schiff così ottenuta è un olio giallo molto viscoso che bolle a 228° a 0,1 mm. Solidifica con il tempo in una massa parzialmente cristallina.

All'analisi ha dato:

trov. % : C 89,56 H 6,71; N 3,73;
per C₂₈H₂₅N calc. : 89,38; 6,83; 3,88.

Il composto si idrolizza rapidamente in ambiente acquoso in presen-

za di acidi minerali, come si può anche mettere in evidenza per via cromatografica.

La soluzione alcolica con acido cloridrico gassoso in etere lascia separare il cloridrato della difenil- β -etilammina che fonde a 255° e non dà depressione con un campione del composto puro.

Le microanalisi sono state eseguite dalla Dr. Marzadro, che ringraziamo.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) P. SABATIER e J. B. SENDERENS - Compt. rend., 140: 482 (1905).
 - (²) G. MIGNONAC - Comp. rend., 171: 114 (1920).
 - (³) J. VON BLESSING e F. ZOPEL - Ber., 53: 1988 (1923).
 - (⁴) R. JUDAY e A. ADREINS - J. Am. Chem. Soc., 77: 4539 (1955).
 - (⁵) S. CHIAVARELLI e G. B. MARINI-BETTÒLO - Rend. Istit. Sup. Sanità, 18: 1014 (1953).
 - (⁶) F. BERGEL, J. W. HAWORTES, A. L. MORRISON and H. RINDERKNECHT - J. Chem. Soc., 261 (1944).
 - (⁷) FRIEDMAN - Ab. Papers 116th meeting Am. Chem. Soc., 18-23 sept. 1949, 5 M.
 - (⁸) R. JUDAY e H. ADKINS - J. Pharm. Soc. Japan, 70: 62 (1950).
 - (⁹) H. PLIENINGER e G. WERST - Ang. Chem., 67: 156 (1955).
 - (¹⁰) FREUND e IMMERWAHR - Ber., 23: 2843 (1890).
-