

## KURZE MITTEILUNGEN

Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht  
Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen

## Beitrag zur Kenntnis der Sulfonierung von Aromaten mit Schwefeltrioxid\*

## Summary

The rate of the sulfonation of aromatic compounds with sulfur trioxide in aprotic mediums is initially very fast and proportional to  $[\text{ArH}][\text{SO}_3]^2$ , but exhibits a marked retardation after a conversion of 60–70% of the aromatic compound, if stoichiometric amounts of sulfur trioxide are used. A new explanation is given for this characteristic run of reaction, justified by experiments specially with 4-nitrotoluene: In concurrence to the desired sulfonation the aromatic sulfonic acid formed is dehydrated by sulfur trioxide to aromatic sulfonic anhydride. As the small amounts of sulfur trioxide remaining in this equilibrium can further react with the unconverted aromatic compound, the equilibrium reaction runs backwards reforming sulfur trioxide, so that the completion of the sulfonation is only slowly reached.

Als Grundlage für die technische Sulfonierung von Aromaten mit reinem Schwefeltrioxid wurden Untersuchungen über den Mechanismus und den Verlauf dieser Reaktion in aprotischen Lösungsmitteln, wie Schwefeldioxid, und auch ohne Lösungsmittel durchgeführt.

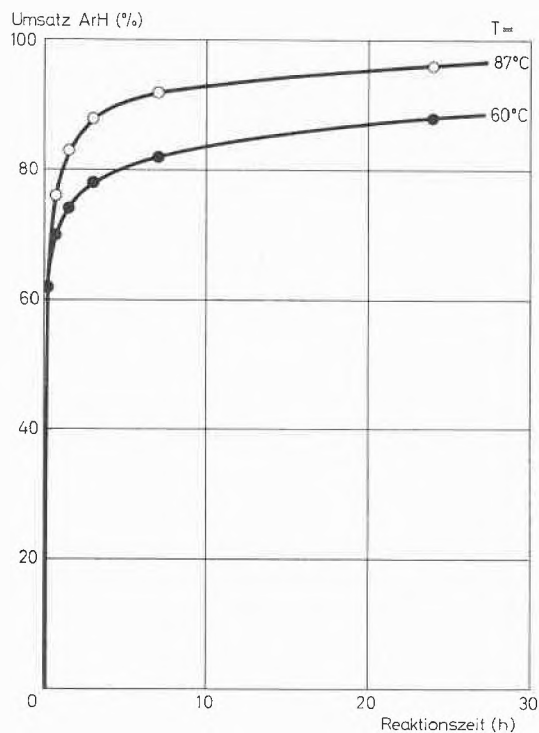
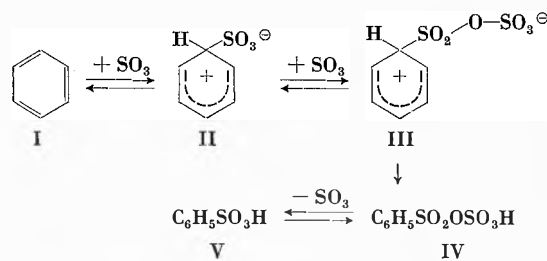


Abb. 1. Umsatz ArH in Abhängigkeit der Reaktionsdauer

Die Kinetik der Sulfonierung gehorcht hierbei bekanntlich dem Geschwindigkeitsgesetz:  $d[\text{ArH}]/dt = k[\text{ArH}][\text{SO}_3]^n$ , wobei der Exponent  $n = 2$  ist, im Gegensatz zur Sulfonierung in protischen Medien, wo er 1 beträgt. Verfolgt man den Verlauf der Sulfonierung in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Schwefeldioxid, unter Verwendung stöchiometrischer Mengen ArH und Schwefeltrioxid, so gilt, wie auch schon von HINSELWOOD<sup>1</sup> beobachtet, obiges Geschwindigkeitsgesetz nur für einen ersten, rasch verlaufenden Teil der Reaktion. Nach einem Umsatz von etwa 60 bis 70% des Aromaten unterliegt der Fortgang der Sulfonierung einer starken Hemmung, so daß sich der in Abb. 1 dargestellte charakteristische Reaktionsverlauf ergibt.

Aufgrund der quadratischen Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Schwefeltrioxidkonzentration am Anfang der Umsetzung schloß HINSELWOOD<sup>1</sup>, daß entweder dimeres Schwefeltrioxid das aktive Sulfonierungsmittel sein müsse, oder daß ein zweites Schwefeltrioxidmolekül eine Art Komplexbildung mit der primär gebildeten Sulfonsäure eingehen würde. Der zweite, langsame Teil der Reaktion wäre dann durch die Konzentration des mit diesem «Komplex» im Gleichgewicht stehenden Schwefeltrioxides kontrolliert. CERFONTAIN<sup>2</sup> nimmt für die Sulfonierung in aprotischen Lösungsmitteln folgendes Reaktionsschema an:



An den aus einem Aromaten ArH (I) und Schwefeltrioxid gebildeten primären  $\sigma$ -Komplex (II) lagert sich in einem protischen Medium ein Proton, unter aprotischen Bedingungen ein zweites Schwefeltrioxidmolekül an. Dies erklärt die beobachtete, vom Medium abhängige Reaktionsordnung bezüglich Schwefeltrioxid. Der entsprechende  $\sigma$ -Komplex (III) ist saurer als (II) und spaltet deshalb leichter das Proton vom tetraedrischen Koh-

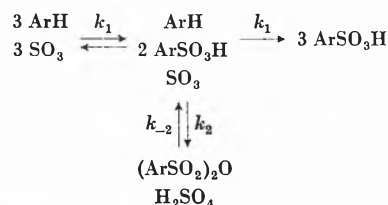
\* Eingegangen am 9. Dezember 1967.

<sup>1</sup> C. N. HINSELWOOD *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1939, 1372, 1944, 469, 649.

lenstoff ab. Als weitere wesentliche Zwischenstufe nimmt nun CERFONTAIN<sup>2</sup> Arylpyrosulfonsäure (IV) an. Nach seinen Aussagen kann hierbei aber die Bildung der Pyrosulfonsäure (III  $\rightarrow$  IV) nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein, da sich beim Arbeiten in aprotischen Lösungsmitteln kein kinetischer Isotopeneffekt feststellen lasse. Da zudem bekannt ist, daß die Umsetzung des Schwefeltrioxides praktisch momentan erfolgt<sup>3</sup>, ist anzunehmen, daß die Reaktionen I bis IV während der ersten, sehr raschen Periode der Sulfonierung ablaufen, und es bestände dann die Möglichkeit, daß im zweiten, langsamen Teil der Umsetzung die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Nachlieferung des Schwefeltrioxides aus dem Gleichgewicht IV  $\rightleftharpoons$  V bestimmt wäre. Dem ist nun allerdings entgegenzuhalten, daß es bis heute nicht gelang, Arylpyrosulfonsäure bei der Sulfonierung von Aromaten nachzuweisen.

Es gelang uns nun zu zeigen, daß nach beendeter Zugabe von Schwefeltrioxid, d. h. am Schluß des rasch verlaufenden Teiles der Reaktion, nur wenig freie Arylsulfonsäure, hingegen erhebliche Mengen Sulfonsäureanhydrid vorliegen. Mit dem weiteren, allerdings langsameren Fortschreiten der Reaktion wird der Anteil an Sulfonsäureanhydrid kleiner.

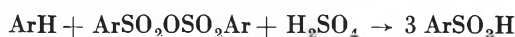
Diese Tatsache, zusammen mit Messungen über den Einfluß der Verdünnung, der Temperatur und der Schwefeltrioxidmenge, führten zur Aufstellung des folgenden Reaktionsschemas, das eine eindeutige Erklärung für den beobachteten Reaktionsverlauf gibt:



Wird der aromatischen Komponente Schwefeltrioxid zugegeben, so entsteht nach dem bereits beschriebenen Reaktionsmechanismus und dem Geschwindigkeitsgesetz 3. Ordnung die Arylsulfonsäure. In Konkurrenz zu dieser Primärreaktion tritt nun aber eine Folgereaktion der Arylsulfonsäure mit Schwefeltrioxid ein, indem 2 Mol Arylsulfonsäure mit 1 Mol Schwefeltrioxid zum entsprechenden Anhydrid und Schwefelsäure umgesetzt werden. Wie nachgewiesen werden konnte, handelt es sich hierbei um ein Gleichgewicht, das stark auf der Anhydridseite liegt. Wird kein weiteres Schwefeltrioxid mehr zugesetzt, so sinkt dessen Konzentration auf jenen Wert ab, der durch das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten  $k_2/k_{-2}$  gegeben ist. Das im Gleichgewicht vorhandene freie Schwefeltrioxid kann nun aber mit noch nicht umgesetztem ArH zur gewünschten Arylsulfonsäure reagieren. Die Schwefeltrioxidkonzentration

vermindert sich auf diese Weise; damit beginnt eine rückläufige Reaktion mit der Geschwindigkeit  $k_{-2}$ , d. h. Rückbildung von Schwefeltrioxid aus dem Anhydrid und Schwefelsäure mit der Tendenz, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Infolge der sehr kleinen Konzentration an Schwefeltrioxid verläuft die Sulfonierung des noch vorhandenen Aromaten zwangsläufig bedeutend langsamer, was den Übergang der Umsatzkurve in den flachen Ast bewirkt (Abb. 1).

Zur Erhärtung des aufgestellten Reaktionsschemas wurde die sulfonierende Wirkung des Gemisches aus Arylsulfonsäureanhydrid und Schwefelsäure entsprechend der Bruttogleichung:



separat ermittelt und diesbezüglichen Versuchen ohne Anhydrid gegenübergestellt. Die Resultate eines solchen Versuchspaars mit 4-Nitrotoluol sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Sulfonierung von 4-Nitrotoluol mit 4-Nitrotoluolsulfonsäureanhydrid und Schwefelsäure

Reaktionstemperatur 100 bis 105°C. Reaktionszeit 24 Stunden

Gemessene Größe		Versuch 1 a	1 b
Einwaage $(\text{ArSO}_2)_2\text{O}$	mMol	50	—
ArH	mMol	50	50
$\text{H}_2\text{SO}_4$	mMol	52	58
Nicht umgesetzte $\text{H}_2\text{SO}_4$	mMol	$27 \pm 1,5$	$55 \pm 1,5$
Umsatz $\text{H}_2\text{SO}_4$	%	$48 \pm 3$	$5 \pm 3$
ArH	%	$50 \pm 3$	$6 \pm 3$

Bei entsprechenden Versuchen in Schwefeldioxid als Lösungsmittel wurden die gleichen Unterschiede erhalten.

Damit zeigt sich eindeutig, daß Sulfonsäureanhydrid unter diesen Bedingungen mit Schwefelsäure hydratisiert werden kann und die postulierte Rückreaktion wirklich unter Rückbildung von Schwefeltrioxid abläuft. Es ist aus diesen Versuchen auch ersichtlich, daß diese Sulfonierung mit Sulfonsäureanhydrid und Schwefelsäure sehr langsam verläuft und damit für den langsamen Verlauf im zweiten Teil der Reaktion verantwortlich ist.

Als weiterer Beweis für die Richtigkeit des aufgestellten Reaktionsmechanismus wurden Versuche mit verschiedenen Molverhältnissen  $\text{SO}_3/\text{ArH}$  durchgeführt. Mit steigendem Molverhältnis müßten schon in der rasch verlaufenden, primären Reaktion immer höhere Umsatzwerte an ArH erreicht werden. Bei einem Verhältnis von  $3 \text{ SO}_3$  zu  $2 \text{ ArH}$  sollte sich praktisch momentan alles ArH nach folgender Bruttogleichung umsetzen:



Die experimentellen Werte, wie sie bei der Sulfonierung von 4-Nitrotoluol mit verschiedenen Molverhältnissen

<sup>2</sup> H. CERFONTAIN, *Recu. Trav. Chim. Pays-Bas* 83 (1964) 1103.

<sup>3</sup> G. A. RATCLIFF, *Diss. Abstr.* 14 (1954) 2018.

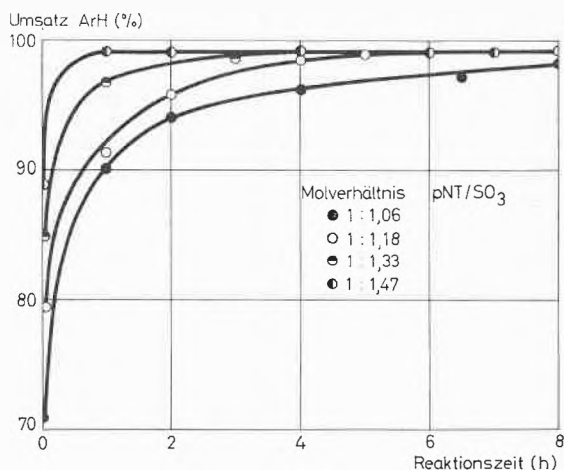


Abb. 2. Umsatz ArH in Abhängigkeit der Reaktionszeit bei verschiedenen Molverhältnissen 4-Nitrotoluol/Schwefeltrioxid

ArH/SO<sub>3</sub> in Schwefeldioxid als Lösungsmittel erhalten wurden, sind in Abb. 2 dargestellt und ergeben eine klare Bestätigung obiger Annahme.

Damit wird auch verständlich, warum in der Praxis bis anhin stets mit einem mindestens 50prozentigen Überschuß an Schwefeltrioxid gearbeitet wurde. Bei Verwendung äquimolarer Mengen hängt die Verteilung des Schwefeltrioxides auf die beiden Reaktionen (Sulfonierung und Anhydrierung) vom Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten  $k_1/k_2$  ab. Die Untersuchung des Temperatureinflusses ergab, wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, daß der steile Anstieg der Umsatzkurven des ArH mit steigender Temperatur höhere Werte erreicht.

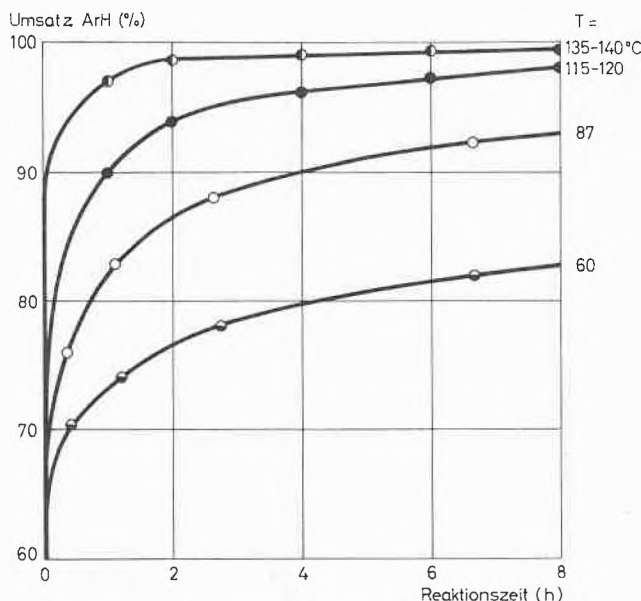
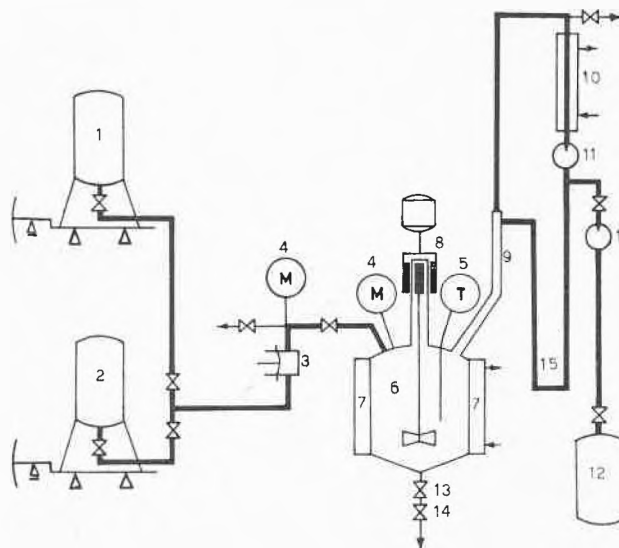


Abb. 3. Umsatz ArH in Abhängigkeit der Reaktionszeit bei verschiedenen Temperaturen. Molverhältnis ArH/SO<sub>3</sub> = 1:1,06

<sup>4</sup> Chem. Eng. News 1949, 2504.

Durch Erhöhung der Temperatur wird somit eine Verschiebung des Verhältnisses  $k_1/k_2$  zugunsten von  $k_1$  erzielt und damit auch ein günstigeres Verhältnis ArSO<sub>3</sub>H/Arylsulfonsäureanhydrid. Der Temperatursteigerung sind aber durch die bei höheren Temperaturen auftretenden Verkohlungserscheinungen und Zersetzungen Grenzen gesetzt. 4-Nitrotoluolsulfonsäure soll sich oberhalb 140°C explosionsartig zersetzen<sup>4</sup>. Eigene Untersuchungen dieser Zersetzung ergaben einen von der Zusammensetzung der Sulfonierungsgemische unabhängigen, stets gleichen Reaktionsverlauf: Beginn der Zersetzung bei 175°C, spontane Zersetzung oberhalb 190°C, wobei unter Gasentwicklung Temperaturspitzen bis über 300°C auftraten.



- 1 Vorratsbombe für flüssiges SO<sub>2</sub>
- 2 Vorratsbombe für flüssiges SO<sub>2</sub>/SO<sub>3</sub>-Gemisch
- 3 Membranpumpe
- 4 Fühlermanometer
- 5 Thermoelement
- 6 Autoklav
- 7 Heiz-/Kühlmantel
- 8 magnetischer Rührantrieb
- 9 Destillationskolonne
- 10 Kühler
- 11 Schauglas
- 12 Destillationsvorlage
- 13 Kugelventil
- 14 Kegelfventil
- 15 Rücklaufsyphon

Abb. 4. Schema der Apparatur

Nicht berücksichtigt wurde im postulierten Reaktionsschema die Sulfonbildung, da diese bei der Sulfonierung von 4-Nitrotoluol nur sehr gering ist (Größenordnung 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>). Aufgrund der Literatur ist anzunehmen, daß bei dieser Nebenreaktion das Sulfonyl-Kation das wirksame Agens ist. Daß letzteres über die Arylpyrosulfonsäure als Zwischenstufe entsteht, dürfte nicht sehr wahrscheinlich sein; eher ist zu vermuten, daß auch bei die-

ser Reaktion das Sulfonsäureanhydrid als Zwischenprodukt betrachtet werden muß<sup>5</sup>.

Versuche über die Sulfonierung von Chlorbenzol und Chlornitrobenzol bestätigten die allgemeine Gültigkeit des aufgestellten Reaktionsschemas. Auch hier gelang es, die Anhydridbildung und ihre Rückreaktion mit Schwefelsäure zu Arylsulfonsäure eindeutig nachzuweisen, wobei allerdings große Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten und damit auch in der Gleichgewichtseinstellung Sulfonsäureanhydrid/Arylsulfonsäure bestehen<sup>6</sup>.

### Experimentelles

#### 1. Apparatur

Die Apparatur ist schematisch in Abb. 4 dargestellt und gliederte sich in drei Teile. Der erste bestand aus einem Vorratsgefäß für Schwefeldioxid und Schwefeltrioxid und den Dosiereinrichtungen, der zweite aus dem Druckreaktionsgefäß, in welchem die Sulfonierungen in flüssigem Schwefeldioxid als Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durchgeführt wurden, der dritte aus einer Destillationseinrichtung zum Abtrennen des Schwefeldioxides aus dem Reaktionsgemisch.

<sup>5</sup> S. P. SPRYSKOV, *Chem. Abstr.* 55 (1966) 8335.

<sup>6</sup> R. FLEURY, Dissertation ETH, Nr. 3857 (1966).

#### 2. Analytik

Die Proben aus dem Autoklaven, welche 30 bis 120 mMol des Aromaten enthielten, wurden mit 50 ml Wasser abgeschreckt, einige Stunden stehen gelassen und hernach 15 Minuten am Rückfluß gekocht, um das 4-Nitrotoluolsulfonsäure-2-anhydrid zu hydrolysieren. Die nicht umgesetzte Arylverbindung (4-Nitrotoluol) wurde durch zweimaliges Ausschütteln mit 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden noch zweimal mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt, eingedampft, in Eisessig aufgenommen und im Meßkolben auf 100 ml gestellt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch kurzes Kochen vom gelösten Äther befreit und ebenfalls im Meßkolben auf 100 ml gestellt. Die quantitative Erfassung des Nitroaromaten dieser beiden Phasen erfolgte durch Bestimmung der Nitrogruppe mittels Titanometrie oder saurer Reduktion an einem Zink-Reduktor.

Die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure erfolgte durch Titration eines aliquoten Teils mit Bariumacetat, wobei der Endpunkt papierchromatographisch festgestellt wurde. Die Nachweisgrenze für Schwefelsäure lag bei 0,01 Mol/Liter, was für die Korrektur des Titrationsendpunktes berücksichtigt wurde.

Es sei an dieser Stelle der Firma J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit bestens gedankt.

P. GUYER, R. FLEURY und H. U. REICH

Technisch-Chemisches Laboratorium  
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

## Beitrag zur katalytischen Cycloaminierung von Äthanolaminen\*

### Summary

By the investigation of the synthesis of piperazine from diethanolamine in liquid phase, it could be shown that the cycloamination of ethanolamines in the presence of hydrogenation catalysts follows an oxido-reduction mechanism. The ways of the formation of the different identified by-products are explained. Herewith, directions are obtained, how the selectivity of this cycloamination can be ameliorated.

Der katalytische Austausch einer Hydroxylgruppe gegen eine Aminogruppe erfolgt bekanntlich entweder durch Aminolyse an Dehydratisierungskontakten oder an Hydrierungs-Dehydrierungs-Katalysatoren. Nach dem ersten Weg werden Äthanolamine in der Gasphase bei 350 bis 450 °C über aktives Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> geleitet. Die Reaktion verläuft hierbei jedoch wenig spezifisch; durch Parallel- und Folgereaktionen entsteht eine große Zahl von Nebenprodukten<sup>1</sup>. Demgegenüber kann die Cycloaminierung an Hydrierungskatalysatoren in der flüssigen Phase bei bedeutend milderer Bedingungen und damit selektiver durchgeführt werden<sup>2,3</sup>.

Am Beispiel der Synthese von Piperazin aus Diäthanolamin (DEOA) gelang der Nachweis, daß dieser Umset-

zung ein Oxido-Reduktionsmechanismus zugrunde liegt. Am Hydrierungs-Dehydrierungs-Katalysator findet primär eine Dehydrierung der einen Hydroxylgruppe zum Aldehyd (I) statt, welcher mit Ammoniak unter Wasserabspaltung ein Aldimin (II) bildet. Diese sehr unbeständige Verbindung muß nun aber möglichst rasch zum entsprechenden Amin (HEEDA) hydriert werden. Versuche mit und ohne Wasserstoff (Tabelle 1) haben bestätigt, daß der bei der Dehydrierung durch den Katalysator aufgenommene Wasserstoff jedoch nicht ausreicht, um diese geforderte Hydrierung genügend rasch durchführen zu können. Es entstehen harzartige Nebenprodukte, die den Katalysator rasch desaktivieren, wes-

Tabelle 1. Umsetzung von Diäthanolamin mit Ammoniak mit und ohne Wasserstoff

Reaktionstemperatur: 220 °C  
Reaktionsdauer: 8 Stunden  
Eduktmolverhältnis DEOA : NH<sub>3</sub> 1 : 5,8  
Katalysator: 2% Raney-Nickel W-4

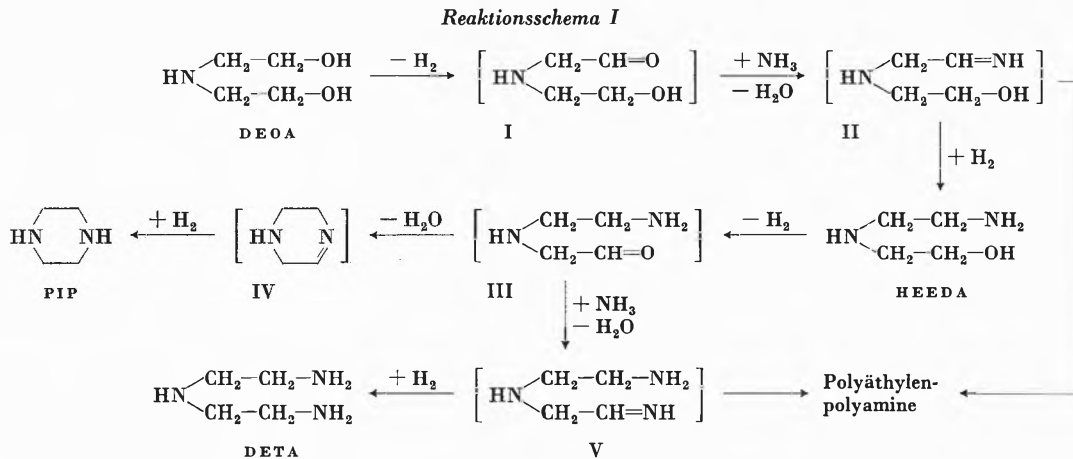
Versuch Nr.	Druck NH <sub>3</sub>	(at) H <sub>2</sub>	Umsatz DEOA %	Ausbeute PIP, bezogen auf umgesetztes DEOA (%)
1	160	—	31	18
2	160	40	90	47
3	160	140	100	35

\* Eingegangen am 12. Dezember 1967.

<sup>1</sup> A. DE SAVIGNAC, *J. Chromatogr.* 7 (1962) 261.

<sup>2</sup> Dow Chemical Co., A.P. 2910477 (1959).

<sup>3</sup> Jefferson Chemical Co., E.P. 833 589 (1960).



halb auch nur ein sehr unvollständiger Umsatz erhalten wird. Das als Zwischenprodukt gebildete N-(2-Hydroxyäthyl)-äthylendiamin (HEEDA) wird durch weitere Oxido-Reduktion entweder in eine zyklische Schiffsche Base (IV) und damit zu Piperazin (PIP) oder durch Hydroaminierung zum Diäthylentriamin (DETA) umgesetzt.

Daß bei der Cycloaminierung von Diäthanolamin tatsächlich N-(2-Hydroxyäthyl)-äthylendiamin als Zwischenprodukt auftritt und unter den gewählten Versuchsbedingungen rasch weiterreagiert, ist aus den in Abb. 1 dargestellten Versuchsergebnissen deutlich ersichtlich.

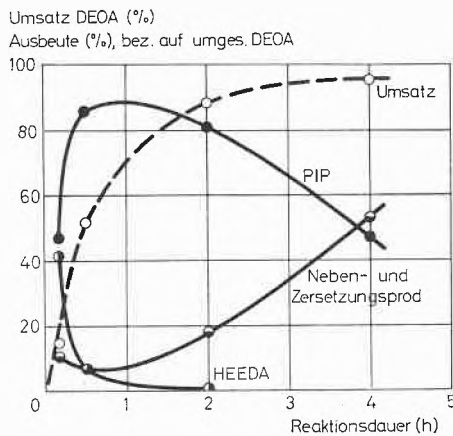


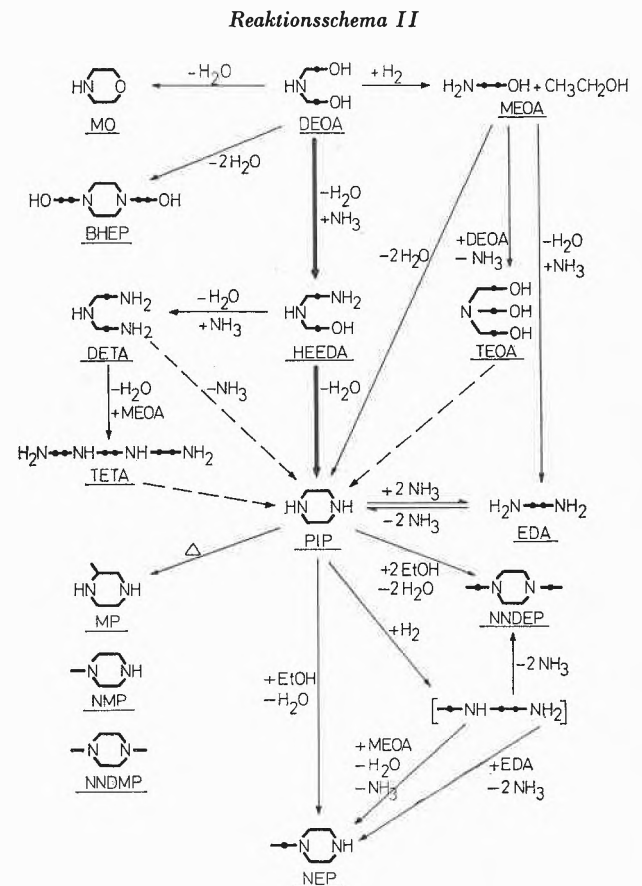
Abb. 1. Cycloaminierung von Diäthanolamin in Funktion der Reaktionsdauer

Reaktionstemperatur: 220°C  
 Totaldruck: 200 atü  
 Wasserstoffpartialdruck: 40 atü  
 Eduktmolverhältnis DEOA: NH<sub>3</sub> 1: 5  
 Katalysator: 20 Gew.-% Raney-Nickel

Die Ausbeute an Piperazin durchläuft infolge der gleichzeitig einsetzenden Piperazinzerersetzung ein Maximum. Der Anteil an Zersetzungsprodukten nimmt damit mit längerer Reaktionsdauer stark zu. Das Auftreten eines Minimums an Nebenprodukten ist darauf zurückzuführen, daß sich unter diesen noch Komponenten befinden, die im weiteren Verlauf der Reaktion eben-

falls zu Piperazin umgesetzt werden können. Durch Ausarbeitung einer dünn-schichtchromatographischen Methode zur Auftrennung sämtlicher Amine des Reaktionsgemisches<sup>4</sup> gelang es, die Nebenreaktionen quantitativ zu erfassen.

Reaktionsschema II zeigt in vereinfachter Form, daß sich die einzelnen Reaktionen in verschiedene Gruppen aufteilen lassen: Oxido-Reduktionen, Dehydratisierungen, hydrierende Spaltungen sowie Zersetzungsreaktio-



<sup>4</sup> R. GNEHM, H. U. REICH und P. GUYER, *Chimia* 19 (1965) 585.  
 R. GNEHM, Dissertation ETH, Nr. 3890.

nen durch Pyrolyse. Dabei sind aus Gründen der Übersichtlichkeit die intermediär gebildeten Zwischenstufen (Aldehyde, Aldimine und Schiffsche Basen) weggelassen worden.

Nach einem Oxido-Reduktionsmechanismus verlaufen die Reaktionsstufen von Diäthanolamin (DEOA) zu N-(2-Hydroxyäthyl)-äthylendiamin (HEEDA), dessen Umsetzung zu Piperazin sowie zu Diäthylentriamin (DETA) und Triäthylentetramin (TETA). Der gleiche Reaktionstypus liegt bei der Bildung von Triäthanolamin (TEOA) aus Diäthanolamin und Monoäthanolamin (MEOA) vor. Ebenso entsteht Äthylendiamin (EDA) aus Monoäthanolamin.

Die direkte Dehydratisierung von Diäthanolamin führt zu Morpholin (MO) und N,N'-Bishydroxyäthylpiperazin (BHEP), welche jedoch beide nur in geringen Mengen entstehen.

Diäthanolamin kann andererseits hydrierend gespalten werden, wobei Monoäthanolamin und Äthanol entstehen. Aus Piperazin wird analog N-Äthyl-äthylendiamin gebildet, das anschließend zu N-Äthylpiperazin (NEP) oder N,N'-Diäthylpiperazin (NNDP) kondensiert. Dies gibt auch die Erklärung, warum bei Anwendung von sehr hohen Wasserstoffpartialdrücken eine leichte Verminderung der Piperazinausbeute festgestellt wurde (Tabelle 1). Das bei der hydrierenden Spaltung gebildete Äthanol kann nun seinerseits mit Piperazin unter Wasserabspaltung direkt zu den N-substituierten Piperazinen reagieren.

Unter die Zersetzungsreaktionen bei Pyrolysebedingungen fallen schließlich die aus Piperazinbruchstücken zusammengesetzten Methylpiperazine, nämlich 2-Methylpiperazin (MP), N-Methylpiperazin (NMP) und N,N'-Dimethylpiperazin (NNDMP). Mehrere der azyklischen Nebenprodukte können sich allerdings ihrerseits wieder zu Piperazin umsetzen, während die zyklischen Nebenprodukte für die Synthese von Piperazin verloren sind.

Um nähere Anhaltspunkte bezüglich der hydrierenden Spaltung sowie der thermischen Zersetzung von Piperazin zu erhalten, wurden Abbauversuche mit Piperazin als Ausgangsprodukt durchgeführt. Wie Tabelle 2 ent-

nommen werden kann, wird die Bildung der beiden N-substituierten Äthylpiperazine durch die Anwesenheit von Wasserstoff begünstigt, was die Annahme des oben angegebenen Mechanismus einer hydrierenden Ring-spaltung erhärtet.

Oberhalb 220°C tritt eine starke Zunahme der methyl-substituierten Piperazine in Erscheinung. Die Bruchstücke des Piperazingerüsts führen dabei zu den an sich stabileren Methylpiperazinen.

Ein hoher Ammoniaküberschuß führt nun aber auch zu einer Verschiebung des Oxido-Reduktionsgleichgewichtes. Hierbei ist verständlich, daß vor allem die Bildung von Äthylendiamin bevorzugt wird. Piperazin dürfte zuerst zur Di-Schiffschen Base dehydriert werden, worauf Ammoniak angelagert und unter Aufspaltung Äthylendiamin gebildet wird. Andererseits kann die Schiffsche Base in Umkehrung der Piperazinbildungsreaktion mit Wasser reagieren und damit Äthanolamine liefern. Versuche ergaben, daß dieses Gleichgewicht unter den bei der Piperazinherstellung üblichen Bedingungen jedoch stark auf der Seite des Piperazins liegt.

Die Vielzahl an Nebenprodukten hat nun aber zur Folge, daß die Variation jeder einzelnen Reaktionsbedingung, wie z. B. Temperatur, Reaktionsdauer, Wasserstoffpartialdruck usw., für die selektive Herstellung von Piperazin von Bedeutung ist. Es sei dies anhand einiger ausgewählter Versuche gezeigt, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind.

Demnach ist es für die Piperazinausbeute vorteilhaft, bei Temperaturen nicht über 220°C und unter einem Wasserstoffpartialdruck von etwa 40 at zu arbeiten. Die Reaktionsdauer darf nicht zu kurz gewählt werden, um einerseits einen vernünftigen Umsatz und andererseits eine genügende Weiterreaktion des Zwischenproduktes N-(2-Hydroxyäthyl)-äthylendiamin zu gewährleisten. Wird die Reaktion bei höherer Temperatur durchgeführt, verläuft sie wohl rascher; es entsteht aber N-Methylpiperazin als Hauptprodukt. Höherer Wasserstoffpartialdruck führt andererseits zu den N-Äthylpiperazinen. Wenn Diäthanolamin der hydrierenden Spaltung unterliegt, tritt besonders Monoäthanolamin

Tabelle 2. Zersetzung von Piperazin

	Versuch Nr.	1	2	3	4
Reaktionstemperatur	°C	240	240	240	220
Versuchsdauer	min	240	240	240	240
Totaldruck	atü	170	148	185	170
Wasserstoffpartialdruck	at	20	0	20	20
Eduktmolverhältnis PIP : NH <sub>3</sub> : H <sub>2</sub> O		1 : 4 : 2	1 : 4 : 2	1 : 20 : 12	1 : 4 : 18
Katalysator: Raney-Nickel	Gew.-%	5	5	5	5
Hydrierende Spaltung zu N-Äthylpiperazin	%	24	11	14	2
Rückreaktion zu Hydroxyäthyl-äthylendiamin, Mono- und Triäthanolamin, Äthylendiamin	%	8	10	16	2
Thermische Zersetzung zu 2-Methylpiperazin und N-Methylpiperazinen	%	35	48	23	—
Unzersetztes Piperazin	%	33	31	47	96

Tabelle 3. Produktverteilung bei der Piperazinsynthese in Abhängigkeit der Versuchsvariablen

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	
Reaktionstemperatur	°C	220	250	220	220	220
Versuchsdauer	min	30	240	240	240	10
Totaldruck	atü	200	200	300	200	200
Wasserstoffpartialdruck	at	40	40	140	40	40
Eduktmolverhältnis DEOA : NH <sub>3</sub>		1 : 5	1 : 5	1 : 5	1 : 5	1 : 5
Ni/Mg-Raney-Katalysator	Gew.-%	20	20	20	5	20
Ausbeuten, bezogen auf umgesetztes DEOA :						
PIP		86	15	35	15	47
HEEDA	%	7	—	—	53	42
DETA	%	—	1	—	—	—
MEOA	%	4	1	< 1	20	6
TEOA	%	—	1	1	—	—
EDA	%	1	1	< 1	4	—
NEP	%	—	2	33	2	—
NNDEP	%	—	1	9	—	—
MP	%	—	—	1	—	—
NMP	%	2	74	20	6	5
NNDMP	%	—	1	< 1	—	—
MO	%	—	3	1	—	—
Umsatz DEOA	%	52	97	100	15	15

in Erscheinung, da dieses nur langsam zu Äthylendiamin und Piperazin weiterreagiert. Die übrigen Nebenprodukte ergeben zwar wertvolle Hinweise bezüglich des Reaktionsmechanismus, treten jedoch nur in unbedeutenden Mengen auf. Insbesondere zeigt es sich, daß durch geeignete Wahl der Bedingungen die Bildung der Polyäthylenpolyamine zurückgedrängt und die Synthese in Richtung einer intramolekularen Kondensation des N-(2-Hydroxyäthyl)-äthylendiamins zur zyklischen Schiffschen Base und damit Piperazin gelenkt werden kann.

### Experimentelles

#### 1. Apparatur

Als Reaktionsgefäß diente ein elektrisch beheizter Wiegeautoklav aus V4A-Stahl von 500 ml Inhalt. Um einen Einfluß der Aufheizperiode auf die Reaktion auszuschalten, wurde das Diäthanolamin in den vorgeheizten Autoklaven eingepumpt. Dabei waren Ammoniak, Katalysator und Wasserstoff bereits vorgelegt worden. Während der Versuche konnten über ein Abbläsventil Flüssigkeitsproben entnommen werden, ohne daß der stückige Katalysator ausgetragen wurde.

#### 2. Analytik

Die dem Autoklaven entnommenen Proben wurden mittels Dünnschichtchromatographie quantitativ nach einer früher beschriebenen Methode<sup>4</sup> analysiert.

#### 3. Katalysatorherstellung

Pulverförmiges Raney-Nickel der Aktivität W-4 wurde nach der Vorschrift von PAVLIC und ADKINS<sup>5</sup> hergestellt. Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von stückigem Raney-Nickel auf Nickel-Magnesium-Basis diente eine 50prozentige Nickel-Magnesium-Legierung. Zur Aktivierung wurden 20% des vorhandenen Magnesiums mit 5prozentiger Essigsäure bei 50°C herausgelöst. Die Korngröße des Katalysators betrug 1,5 bis 3,0 mm. Der mit destilliertem Wasser neutral gewaschene Katalysator wurde unter Petroläther aufbewahrt.

R. GNEHM, H. U. REICH und P. GUYER

Technisch-Chemisches Laboratorium  
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

<sup>5</sup> A. A. PAVLIC und H. ADKINS, *J. Amer. Chem. Soc.* 68 (1946) 1471.

## Zur enzymatischen Bildung von Steringlykosiden durch Partikelfractionen aus Blättern von Lattich und Spinat\*

### Summary

Particulate fractions from lettuce (*Lactuca sativa* L.) and spinach (*Spinacia oleracea* L.) leaves incorporate glucose-<sup>14</sup>C from UDP-glucose-<sup>14</sup>C into steryl glycosides and esterified steryl glycosides. The activity of the enzyme was found to be optimal at pH 8.5 (Tris/HCl). The reaction, which is stimulated by ATP, depends on the presence of free sterols. Spinach leaf

preparations, which were lyophilized and extracted with petroleum ether, convert not only  $\alpha$ -spinasterol, which is the major sterol of this plant<sup>4</sup>, but also  $\beta$ -sitosterol and cholesterol into glucosides. There is good evidence that both reactions, glycosylation and acylation, are associated with the same particles.

\* Eingegangen am 16. Dezember 1967.

Neben Sterinen und Sterinestern enthalten grüne Pflanzen regelmäßig auch Steringlykoside. 1964 fand LEPAGE<sup>1</sup> in Kartoffeln ein Acyl-Steringlykosid (esterified steryl glycoside), das eine zuckergebundene Fettsäure trägt und das als häufiger Begleiter der übrigen Sterinverbindungen auftritt. Während der chemische Aufbau dieser Stoffe als aufgeklärt gelten darf, sind über ihre Bildung in der Pflanze keine Angaben zu finden.

Kürzlich konnten wir beobachten, daß durch Blattgewebestücke aus Lattich (*Lactuca sativa* L., Burpee's Ruby Red), die mit UDP-<sup>14</sup>C-Glucose (u. l.) inkubiert wurden, Glucose auf die im Gewebe vorhandenen freien Sterine übertragen wird unter Bildung von Steringlycosid und Acyl-Steringlycosid<sup>2,3</sup>. Da dieselbe Übertragungsreaktion auch mit Blättern von Spinat (*Spinacia oleracea* L.) und Bohnen (*Phaseolus vulgaris* L.) durchgeführt werden konnte, scheint sie von allgemeiner Bedeutung zu sein und kommt damit als natürlicher Bildungsweg dieser Lipide in Frage. Die Bildung der Steringlykoside ist auch darum von Interesse, weil über den Stoffwechsel der Sterinverbindungen in der Pflanze praktisch erst sehr wenig bekannt ist. Wir haben deshalb weitere Versuche unternommen, diese Glykosylierung näher zu studieren.

Zunächst versuchten wir, die Reaktion mit einem zellfreien System durchzuführen. Lattichblätter wurden in einem Glashomogenisator mit 0,2-M Phosphatpuffer, pH 7,4, zerkleinert und das Homogenat mit 0,05  $\mu$ C UDP-<sup>14</sup>C-Glucose (u. l., 76  $\mu$ C/ $\mu$ M, Radiochemical Centre, Amersham) 3 Stunden bei 20°C inkubiert. Die Lipide wurden darauf mit Methanol und Chloroform extrahiert und auf DC-Platten zweidimensional chromatographiert<sup>2</sup>. Im Autoradiogramm traten intensive Flecke mit der für Steringlykosid und Acyl-Steringlykosid typischen Lage auf, was für einen intensiven Einbau von Glucose in diese Verbindungen spricht. Da keine weiteren Lipide radioaktiv markiert waren, haben wir in der Folge den Einbau direkt am unaufgetrennten Lipid gemessen. Um Anhaltspunkte über den Sitz des glucose-

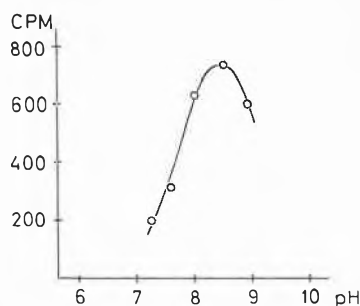


Abb. 1. pH-Abhängigkeit des Einbaus von Glucose in die Steringlykoside durch Partikelfraktion aus Lattich. 1,5 mg Protein, 0,01  $\mu$ C UDP-<sup>14</sup>C-Glucose, 0,2  $\mu$ M ATP, 0,05-M Tris/HCl-Puffer, 2 1/2 h, 24°C

<sup>1</sup> M. LEPAGE, *J. Lipid Res.* 5 (1964) 587.

<sup>2</sup> W. EICHENBERGER und D. W. NEWMAN, im Druck.

<sup>3</sup> W. EICHENBERGER, D. W. NEWMAN und E. C. GROB, Vortrag, gehalten an der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft, am 30. September 1967 in Schaffhausen.

<sup>4</sup> W. EICHENBERGER und W. MENKE, *Z. Naturforsch.* 21b (1966) 859.

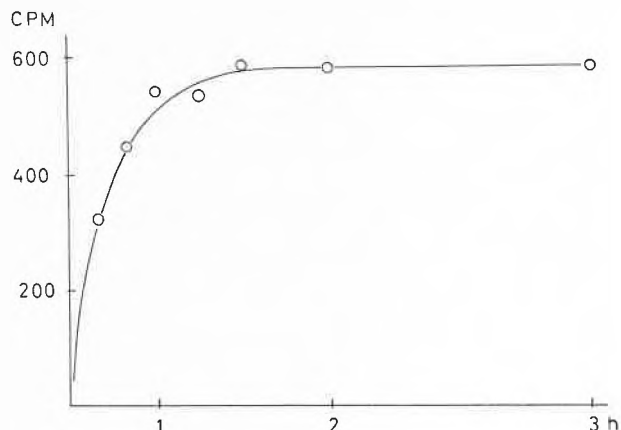


Abb. 2. Einbau von Glucose in die Steringlykoside durch Partikelfraktion aus Lattich. 3,2 mg Protein, 0,2  $\mu$ M ATP, 0,025  $\mu$ C UDP-<sup>14</sup>C-Glucose, 24°C

übertragenden Enzymsystems zu gewinnen, wurde ein im Starmix mit 0,37-M Saccharose hergestelltes Homogenat fraktioniert. Durch fraktionierte Zentrifugation während je 10 min bei 1500, 3000, 5000, 7000, 15000 und 22000 g wurden 6 Partikelfractionen erhalten, die anschließend noch zweimal mit Wasser gewaschen wurden. Davon wurden Proben (enthaltend etwa 0,5 mg Protein) in 0,02-M Tris-Puffer, pH 8,5, mit UDP-<sup>14</sup>C-Glucose (0,01  $\mu$ C) 15 min bei 28°C inkubiert. Mit allen 6 Partikelfractionen wurde ein Einbau erhalten, woraus wir schließen, daß das entsprechende Enzymsystem mit Partikeln assoziiert ist. Über die Natur dieser Strukturen können wir zur Zeit allerdings noch keine näheren Angaben machen. Die pH-Abhängigkeit der Reaktion wurde mit Tris-Puffer untersucht. Wie aus Abb. 1 hervorgeht, liegt das Wirkungsoptimum bei einem pH von 8,5. Die Zeitabhängigkeit des Glucose-Einbaus ist in Abb. 2 dargestellt. Um zu zeigen, daß der Vorgang tatsächlich

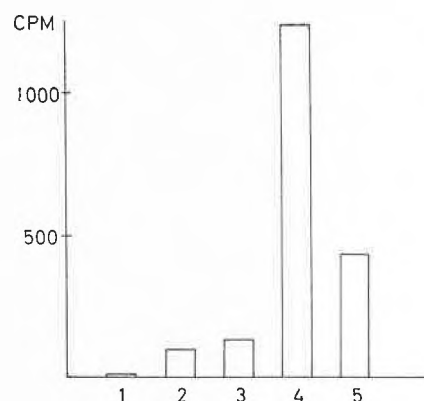


Abb. 3. Sterinabhängigkeit des Glucose-Einbaus in die Steringlykoside durch lyophilisierte und mit Petroläther extrahierte Partikelfraktion aus Lattich. 0,1-M Tris-Puffer, pH 8,5, 0,2  $\mu$ M ATP, 3 1/2 h, 30°C

1 ohne Partikelfraktion

2 Partikelfraktion hitzeinaktiviert

3 ohne Sterin

4 komplett (mit  $\beta$ -Sitosterin)

5 komplett (mit Petrolätherextrakt)



von der Anwesenheit freier Sterine abhängt, war eine Entfernung der in den Partikeln anwesenden Sterine notwendig. Die Partikelfraktion wurde lyophilisiert, mit Petroläther extrahiert und dann in üblicher Weise mit dem Glucose-Donor inkubiert. Wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, findet ein Einbau nur dann statt, wenn dem nunmehr sterinfreien System zusätzlich freie Sterine angeboten werden. Zur Prüfung der Spezifität in bezug auf die Art des angebotenen Sterins wurden einer petrol-

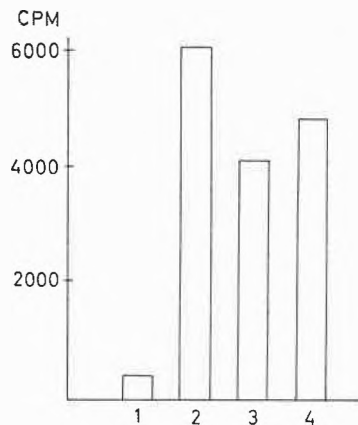


Abb. 4. Einbau verschiedener Sterine in die Steringlykoside durch lyophilisierte und mit Petroläther extrahierte Partikelfraktion aus Spinat. 3,6 mg Protein, 0,2  $\mu$ M ATP, 0,02  $\mu$ c UDP- $^{14}$ C-Glucose, 0,02-M Tris-Puffer, pH 8,5, etwa 0,5  $\mu$ M Sterin, 1 h, 27°C

- 1 ohne Sterin
- 2 mit  $\beta$ -Sitosterin
- 3 mit Cholesterin
- 4 mit  $\alpha$ -Spinasterin

äther-extrahierten Partikelfraktion aus Spinat verschiedene Sterine angeboten. Wie Abb. 4 zeigt, werden außer  $\alpha$ -Spinasterin ( $C_{29}$ ,  $\Delta^{7,22}$ ), welches das Hauptsterin dieser Pflanze darstellt, auch  $\beta$ -Sitosterin ( $C_{29}$ ,  $\Delta^5$ ) und Cholesterin ( $C_{27}$ ,  $\Delta^5$ ) in die entsprechenden Glykoside übergeführt. Daraus ziehen wir den Schluß, daß für die Auswahl der Sterinkomponente die Lage der Ringdoppelbindung sowie die Länge und Sättigung der Seitenkette eine untergeordnete Rolle spielen. Im Gegensatz dazu scheint bezüglich der Zuckerkomponente eine gewisse Spezifität zu bestehen, da angebotene Galaktose nicht direkt, sondern erst nach vorheriger Epimerisierung zu Glucose eingebaut wird<sup>2</sup>. Durch Zusatz von ATP wurde der Einbau um durchschnittlich 25% erhöht, wogegen Gaben von Magnesiumchlorid keinen deutlichen Einfluß ausübten.

Aus der Tatsache, daß mit allen untersuchten Partikelfractionen ein Teil der eingebauten Glucose im Acyl-Sterin glycosid auftritt, ist zu schließen, daß mit der Glykosylierung eine zweite Reaktion, nämlich eine Acylierung, verbunden ist, die nach den bisherigen Ergebnissen an dieselben Zellstrukturen gebunden zu sein scheint. Die Beziehungen zwischen den beiden Vorgängen näher zu studieren, bildet den Gegenstand unserer weiteren Versuche.

Die Arbeiten wurden mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds durchgeführt.

W. EICHENBERGER und E. C. GROB

Institut für Organische Chemie der Universität Bern