

Ernst Schmitz und Detlef Murawski*)

Hofmann-Löffler-Reaktion mit primären Aminen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 11. November 1965)



Die in schwach saurem Medium eintretende Disproportionierung von *N*-Chlor-alkylaminen ($R-NH-Cl$) bleibt in konzentrierter Schwefelsäure aus. Daher läßt sich die intramolekulare Chlorübertragung (Hofmann-Löffler-Reaktion) auch an primären Aminen durchführen. Man erhält mit $R = n-C_4H_9$, $n-C_5H_{11}$ und $n-C_7H_{15}$ sekundäre Pyrrolidinbasen.

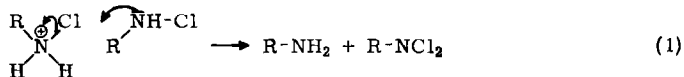


Die *N*-Chlorderivate sekundärer Amine neigen in Gegenwart von starken Säuren zur homolytischen Spaltung der $N-Cl$ -Bindung. Thermisch¹⁾, photolytisch²⁾ oder durch Eisen(II)-salze³⁾ lassen sich Kettenreaktionen auslösen, die über Aminium-Radikale (**1**) verlaufen.



Als Folgereaktion der Aminium-Radikale (**1**) ist der intramolekulare Wasserstoff-Entzug als Hofmann-Löffler-Reaktion lange bekannt⁴⁾. Er führt bei entsprechendem R zu tertiären Pyrrolidinbasen. In neuerer Zeit sind außerdem $C-C$ -Spaltung⁵⁾ sowie Anlagerung an ungesättigte Systeme⁶⁾ beschrieben worden.

Diese Reaktionen sind bisher ausschließlich mit *N*-halogenierten sekundären Aminen durchgeführt worden. Da sich die *N*-Monohalogenderivate primärer Amine schon in schwach saurem Medium zu Amin und Dichloramin disproportionieren, hat man nie versucht, sie der Hofmann-Löffler-Reaktion, die in der Regel 85–98-proz. Schwefelsäure erfordert, zu unterwerfen.



*) Gegenwärtige Anschrift: Institut für angewandte Isotopenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Buch.

1) A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 5 (1885).

2) S. Wawzonek und T. P. Culbertson, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3367 (1959).

3) E. J. Corey und W. R. Hertler, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1657 (1960).

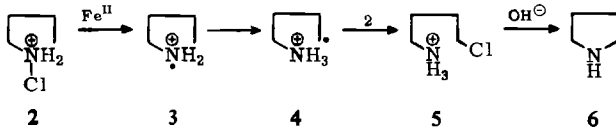
4) Zusammenfassende Darstellung: M. E. Wolff, Chem. Reviews **63**, 55 (1963).

5) G. Adam und K. Schreiber, Tetrahedron Letters [London] **14**, 923 (1965).

6) R. S. Neale und R. L. Hinman, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2666 (1963); H. Bock und K.-L. Kompa, Angew. Chem. **77**, 807 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 783 (1965).

Die Formulierung der Disproportionierung entsprechend Gleichung (1) läßt jedoch erkennen, daß neben einem protonierten *N*-Chlor-alkylamin auch ein unprotoniertes benötigt wird. Es bestand daher Aussicht, daß die Disproportionierung in sehr stark saurem Medium, in dem das *N*-Chlor-alkylamin vollständig protoniert ist, nicht abläuft. Dann sollten die Folgereaktionen der Aminium-Radikale auch zu beobachten sein, wenn man von primären Aminen ausgeht.

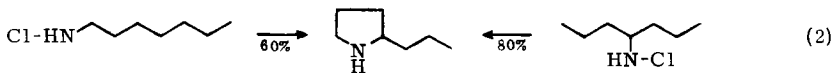
Wir versuchten daher die Hofmann-Löffler-Reaktion mit *n*-Butylamin. Eine Lösung von *N*-Chlor-butylamin (**2**) in konzentrierter Schwefelsäure reagierte nach Zusatz katalytischer Mengen von Eisen(II)-salz unter Selbsterwärmung. Die alkalische Aufarbeitung ergab in 72-proz. Ausbeute Pyrrolidin (**6**), das als Tosylverbindung und als freie Base mit authentischen Präparaten identifiziert wurde.



Sehr wahrscheinlich werden analoge Zwischenstufen durchlaufen wie bei der Hofmann-Löffler-Reaktion sekundärer Amine (Wawzonek-Mechanismus²⁾). Die Auslösung der Reaktion mit Eisen(II)-salz deutet auf eine radikalische Zwischenstufe, das primäre Aminium-Radikal **3**. Das als Produkt einer Radikal-Ketten-Reaktion über **4** zu erwartende 4-Chlor-butylamin (**5**) ließ sich bei geeigneter Aufarbeitung in guter Ausbeute isolieren.

Wir haben uns davon überzeugt, daß *N,N*-Dichlor-butylamin unter den Reaktionsbedingungen kaum Pyrrolidin liefert, also nicht Zwischenstufe der Reaktion sein kann.

1-Amino-pentan wurde analog über die *N*-Chlorverbindung in 2-Methyl-pyrrolidin übergeführt. Bei der Synthese von 2-Propyl-pyrrolidin ergab sich ein einfacher Beweis für die Fünfringbildung, der zugleich die Leistungsfähigkeit des Verfahrens zeigt: Aus 1-Amino-heptan und aus 4-Amino-heptan entstand die gleiche Base (Gleichung 2).



Die jahrzehntelang gültige Annahme, die Hofmann-Löffler-Reaktion sei auf sekundäre Amine beschränkt, ist also ungerechtfertigt.

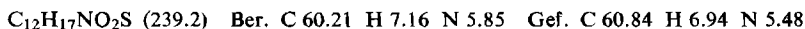
Beschreibung der Versuche

Die *N*-Chlor-alkylamine wurden nach *E. Schmitz* und *Schinkowski*⁷⁾ dargestellt und mit Pentan extrahiert. Die Ausbeuten wurden jodometrisch bestimmt, die Reinheit durch den „BO-Quotienten“ (Basenäquivalent: Oxydationsäquivalent) überprüft⁸⁾.

Pyrrrolidin und 2-Alkyl-pyrrrolidine aus N-Chlor-alkylaminen: Eine Lösung von 0.1 Mol *N*-Chlor-alkylamin in 100 ccm Pentan wurde unter kräftigem Rühren zu 80 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure getropft. Die Pentanschicht wurde verworfen, die Reaktionsmischung mit 0.5 g Ammonium-eisen(II)-sulfat versetzt und durch Evakuieren restliches Pentan entfernt. Die Reaktion setzte nach kurzer Zeit ein; durch gelegentliches Kühlen mit Leitungswasser sorgte man dafür, daß die Temperatur nicht wesentlich über Raumtemperatur anstieg. Nach einer Stde. war die Hauptmenge der oxydierenden Substanz verschwunden. Nach Stehenlassen über Nacht wurde auf Eis gegossen und alkalisch gemacht. Die flüchtigen Basen wurden mit Wasserdampf in verd. Essigsäure destilliert. Man engte zur Trockne ein und untersuchte den Rückstand papierchromatographisch im System Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1). Primäre Amine wurden mit einer 0.25-proz. Lösung von Ninhydrin in Aceton sichtbar gemacht, sekundäre Amine mit Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd⁹⁾.

Pyrrrolidin: Der Salzurückstand der Umsetzung von *N*-Chlor-butylamin war praktisch frei von Butylamin. Die in 72-proz. Ausb. erhaltene freie Base destillierte bei 86–88°/760 Torr. *Pikrat*: Schmp. 110–112° (Lit.¹⁰⁾: 112°. *N-p-Toluolsulfonylderivat*: In Schmp. und Misch-Schmp. (123–124°) mit einem Vergleichspräparat identisch.

1-[p-Toluolsulfonyl]-2-methyl-pyrrrolidin: Aus 44 mMol *N*-Chlor-1-amino-pentan wurde entsprechend ein Salzurückstand erhalten, der durch Tosylierung¹¹⁾ 9.0 g (85%) *1-Tosyl-2-methyl-pyrrrolidin* ergab. Schmp. 95–96° (aus Äthanol).



Durch Spaltung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von Phenol wurde 2-Methyl-pyrrrolidin in 60-proz. Ausb. erhalten; Schmp. des *Pikrates* 82–85°.

2-Propyl-pyrrrolidin: Entsprechend wurde *1-Tosyl-2-propyl-pyrrrolidin* aus *N*-Chlor-4-amino-heptan in 80-proz. Ausb., aus *N*-Chlor-1-amino-heptan in 61-proz. Ausb. erhalten. Die Reindarstellung erfolgte durch eine modifizierte Hinsberg-Trennung mit Natrium in Äther¹²⁾. Die nach beiden Wegen hergestellten Produkte waren in Schmp. und Misch-Schmp. (63–64°) identisch. 2-Propyl-pyrrrolidin erhielt man entweder durch Spaltung der *N*-Tosylverbindung mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr oder über das Nitrosamin. Dazu wurde der Salzurückstand eines Ansatzes aus 100 mMol *N*-Chlor-1-amino-heptan in 40 ccm Wasser gelöst und mit 0.1 ccm 1*n* HCl und portionsweise mit insgesamt 10 g Natriumnitrit versetzt. Das ölig ausgeschiedene Nitrosamin wurde mit 200 ccm konz. Salzsäure und 35 g Kupfer(I)-chlorid 90 Min. erhitzt. Das gebildete Amin wurde als *Pikrat* und als *Pikrolonat* charakterisiert.

2-Propyl-pyrrrolidin-pikrat: Schmp. 104–105° (Lit.¹³⁾: 104°.



⁷⁾ *E. Schmitz* und *K. Schinkowski*, Chem. Ber. **97**, 49 (1964).

⁸⁾ *E. Schmitz*, *R. Ohme* und *D. Murawski*, Chem. Ber. **98**, 2516 (1965).

⁹⁾ *I. M. Hais* und *K. Macek*, Handbuch der Papierchromatographie, Band I, S. 750, G. Fischer-Verlag, Jena 1958.

¹⁰⁾ *C. D. Hodgeman*, Tables for Identification of Organic Compounds, Chemical Rubber Publishing Company, Cleveland 1960.

¹¹⁾ Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Band 2, S. 651, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

¹²⁾ l. c.¹¹⁾, S. 652.

¹³⁾ *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1259 (1905).

2-Propyl-pyrrolidin-pikrolonat: Schmp. 205–207° (aus Äthanol).

$C_7H_{16}N]C_{10}H_7N_4O_5$ (377.4) Ber. C 54.10 H 6.14 N 18.56 Gef. C 54.64 H 6.10 N 18.27

4-Chlor-butylamin-hydrochlorid (5): Nach Umsetzung von 200 mMol *N-Chlor-butylamin* in 50 ccm konz. *Schwefelsäure* wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und mit einer Lösung von 222 g *Bariumchlorid-dihydrat* in 400 ccm Wasser versetzt. Das ausgeschiedene *Bariumsulfat* wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die Mutterlauge, die kein Sulfat mehr enthielt, zur Trockne eingeeengt. Durch Umlösen aus Äthanol erhielt man 16.5 g *4-Chlor-butylamin-hydrochlorid* (57%), das in Aceton gelöst, mit *Calciumchlorid* getrocknet und nach Einengen mit Äther gefällt wurde. Farblose hygroskopische Blättchen vom Schmp. 161–163°.

$C_4H_{11}ClN]Cl$ (144.1) Ber. C 33.35 H 7.70 N 9.73 Gef. C 33.79 H 8.03 N 9.94

In saurer Lösung ließ sich die Hälfte des Chlors argentometrisch titrieren (Ber. Cl 24.61, Gef. Cl 24.66). Nach Alkalisieren der austitrierten Lösung und erneutem Ansäuern ließ sich die zweite Hälfte des Chlors argentometrisch erfassen (Gef. Cl 24.43).

Nach Behandeln des Salzes mit *Natronlauge* war *Pyrrolidin* als einziges basisches Produkt papierchromatographisch nachweisbar.

[514/65]