

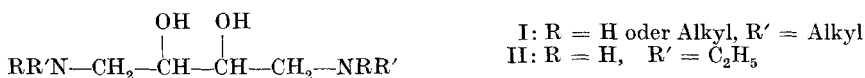
Über die Umsetzung von 1,4-Dihalogenbutandiol-(2,3) mit primären und sekundären Aminen

Von E. UHLIG und D. DORN

Inhaltsübersicht

Durch Umsetzung von meso-1,4-Di-halogen-butandiol-(2,3) mit Äthyl- bzw. Methylamin bei 95° entstehen die N-Alkyl-3,4-dihydroxypyrrolidine. Dimethyl- und Diäthylamin sowie Piperidin reagieren mit den genannten Halogenalkoholen unter Bildung von N,N-Di-alkyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidiniumsalzen. Pyrrolidin liefert dagegen unter vergleichbaren Bedingungen das 1,4-Di-pyrrolidino-butandiol-(2,3). Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert und mit dem verwandter Reaktionen verglichen.

Im Zuge unserer Untersuchungen zur Komplexchemie der Aminoalkohole interessierten wir uns für N-Alkylierungsprodukte des meso-1,4-Diamino-butandiols-(2,3) (I). Eine Durchsicht der Literatur zeigte, daß Verbindungen dieses Typs durch Umsetzung von primären aliphatischen Aminen

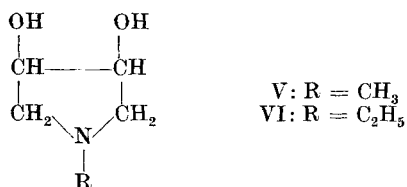


(Butylamin, Heptylamin usw.¹⁾) mit meso-1,4-Di-brombutandiol-(2,3) (III) darstellbar sind. Wir versuchten nun, diese Reaktion auch auf die einfachsten primären Amine, nämlich Methyl- und Äthylamin, zu übertragen und erhitzen zu diesem Zweck die Komponenten (an Stelle von meso-1,4-Di-brom-butandiol-(2,3) (III) wurde auch das meso-1,4-Di-chlor-butandiol-(2,3) (IV) eingesetzt) unter wiederholter Änderung des Molverhältnisses in benzolischer Lösung unter Druck auf 95°. In jedem Fall konnte jedoch aus dem Reaktionsgemisch nur das entsprechende N-Alkylderivat des 3,4-Dihydroxy-pyrrolidins (V, VI)²⁾ isoliert werden. Meso-1,4-Di-äthylamino-butandiol-(2,3) (II) entstand als Nebenprodukt, wenn die Reaktionstempera-

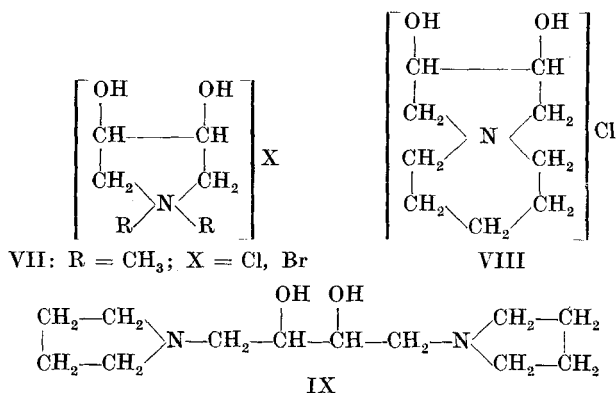
¹⁾ A. J. HILL u. M.-G. McKEON, J. Amer. chem. Soc. 76, 3548 (1954).

²⁾ Da bei unseren Untersuchungen die meso-Formen der Halogenalkohole eingesetzt wurden, dürften die dargestellten Pyrrolidinderivate die Hydroxylgruppen in cis-Stellung enthalten.

tur 85° nicht überschritt; bei dreiviertelstündigem Erwärmen auf 60—65° trat dagegen keine sichtbare Umsetzung ein.



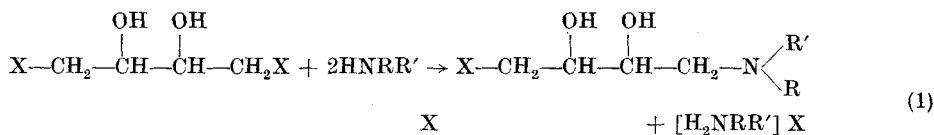
Die Tendenz zur Ausbildung eines Pyrrolidinsystems zeigte sich in noch stärkerem Maße bei der Umsetzung von meso-Di-halogen-butandiolen-(2,3) mit sekundären Aminen. So reagierte Dimethylamin bereits bei Zimmertemperatur mit den Halogenalkoholen III und IV unter Bildung der sehr hydroskopischen N,N-Di-methyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidiniumsalze (VII). Interessanterweise entstand ein Pyrrolidiniumderivat (VIII) auch beim Kochen



des meso-1,4-Di-chlor-butandiols-(2,3) mit Piperidin am Rückfluß (vgl. dazu die Umsetzung von Piperidin mit 1,4-Dibrombutan³⁾), während Pyrrolidin unter gleichen Bedingungen die Diaminoverbindung IX lieferte.

Diese Befunde und die Ergebnisse von HILL u. MCKEON¹⁾ sowie von BEECH⁴⁾, die ähnliche Reaktionen durchgeführt haben, lassen sich nun am besten in der folgenden Weise deuten:

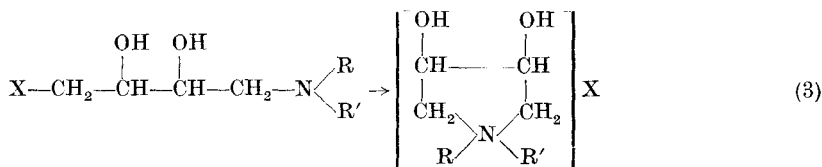
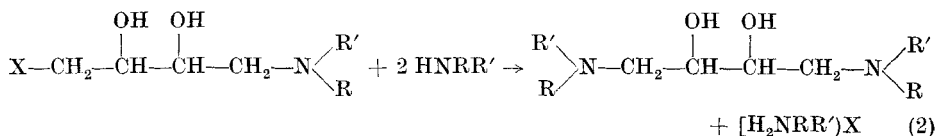
Als Primärprodukt der Umsetzung zwischen den Halogenalkoholen III und IV und primären bzw. sekundären Aminen bildet sich in jedem Fall ein



³⁾ J. v. BRAUN, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 972 (1916).

⁴⁾ W. BEECH, J. chem. Soc. (London) 1951, 2483.

Halogen-aminoalkohol des Typs X (1). Eine solche Verbindung kann bei Vorliegen eines Überschusses an dem Amin HNRR' in 2 Richtungen weiterreagieren: Einmal kann nach (2) das Halogen durch eine Aminogruppe er-



setzt werden, zum anderen ist ein Ringschluß nach (3) möglich. In einem Aminoalkohol des Typs X werden nun sicher Wasserstoffbrücken zwischen einer der alkoholischen Hydroxylgruppen und der Aminogruppe ausgebildet, deren Festigkeit von der Basizität des Aminstickstoffatoms abhängt⁵⁾ Diese Wasserstoffbrücken blockieren den Aminstickstoff und verhindern damit den Ringschluß nach (3). Wenn also der Halogen-aminoalkohol nach (3) weiterreagieren soll, dann muß die Wasserstoffbrücke leicht spaltbar sein, und außerdem muß natürlich der darin enthaltene Aminstickstoff mit dem Aminstickstoff des im Überschuß vorhandenen Amins $\text{RR}'\text{NH}$ hinsichtlich der Basizität konkurrieren können.

Diese Voraussetzungen sind am besten bei der Reaktion mit einem primären aromatischen Amin erfüllt ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ usw.). BERGMANN u. Mitarbeiter⁶⁾ konnten in Lösungen des N-Phenylaminoäthanol in Tetrachlorkohlenstoff schon bei Zimmertemperatur Molekeln nachweisen, in denen keine Wechselwirkung zwischen Hydroxylgruppe und Aminstickstoff auftritt. Auch in den Primärprodukten X der Umsetzung mit aromatischen Aminen sollten daher nur schwache und durch Temperaturerhöhung leicht aufspaltbare Wasserstoffbrücken vorliegen. Weiterhin ist vom Anilin her bekannt, daß eine Alkylsubstitution am Stickstoffatom die Basizität erhöht⁷⁾. Deshalb ist der Aminstickstoff im Primärprodukt X in diesem Fall ein stärkerer Elektronendonator als im primären aromatischen Amin, und es ist erklärlich, daß HILL u. MCKEON¹⁾ beim Kochen alkoholischer Lösungen des Anilins oder anderer aromatischer Amine mit meso-1,4-Di-brom-butandiol-(2,3) (III) immer einen Ringschluß nach (3) fanden.

⁵⁾ Vgl. dazu J. KETELAAR, Chemical Constitution, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1953, S. 376.

⁶⁾ E. BERGMANN, E. GILL-AV u. S. PINCHAS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 68 (1953).

⁷⁾ H. TAYLOR, Nature (London) **181**, 265 (1958).

Sekundäre aliphatische Amine übertreffen durchweg die primären in ihrer Basizität. Im Falle der Umsetzung der Halogenalkohole III und IV mit primären aliphatischen Aminen sind deshalb die Aminstickstoffatome der Primärprodukte ausgeprägte Elektronendonatoren, und es werden relativ starke Wasserstoffbrücken gebildet. Nun erfordert die Reaktion (1) eine gewisse Aktivierungsenergie und verläuft erst bei Temperaturen oberhalb 70°. Bei dieser Temperatur ist aber offensichtlich schon bei einem kleinen Anteil der Moleküle des Typs X die Wasserstoffbrücke gesprengt. Da nun sowohl auf Grund der oben diskutierten Basizitätsverhältnisse als auch auf Grund des intramolekularen Charakters die Reaktion (3) begünstigt ist, verlaufen in diesem Temperaturgebiet die Reaktionen (2) und (3) nebeneinander. Aber schon die relativ geringfügige Erhöhung der Temperatur auf 95° begünstigt die Bildung wasserstoffbrückenfreier Molekeln soweit, daß Reaktion (2) praktisch nicht mehr eintritt. Diese Verhältnisse gelten speziell für die niederen primären aliphatischen Amine. Bei den höheren von HILL u. McKEON¹⁾ untersuchten primären Aminen dürfte die Ringschlußreaktion (3) durch den voluminösen am Aminstickstoff haftenden Rest sterisch behindert werden. Deshalb entstehen hier beim Kochen eines Gemisches aus dem Amin und dem Halogenalkohol III oder IV vorwiegend die Diamine des Typs I. Eigene Untersuchungen unter Verwendung von n-Butylamin zeigten aber, daß auch in diesem Fall der Ringschluß und damit die Pyrrolidinbildung nicht vollständig unterbleibt.

Beim Primärprodukt X mit $R = R' = CH_3$ scheint die Ringschlußreaktion nach (3), die ja zu einem quarternären Ammoniumsalz führt, besonders begünstigt zu sein. Sie setzt bei Zimmertemperatur spontan ein und verläuft unter Wärmeentwicklung. Es ist deshalb etwas verwunderlich, daß bei der Umsetzung des meso-1,4-Di-chlor-butandiols-(2,3) mit Pyrrolidin durch Kochen am Rückfluß kein Ringschluß erfolgt, sondern das Diamin IX gebildet wird. Man muß dabei jedoch folgendes beachten: Pyrrolidin ist eine viel stärkere Base als Dimethylamin⁸⁾. Nun tritt zwar beim Übergang von einem sekundären Amin in ein tertiäres Amin eine Erniedrigung der Basizität ein; immerhin wird man annehmen dürfen, daß in dem von Pyrrolidin abgeleiteten Primärprodukt X eine wesentlich stärkere Wasserstoffbrücke zwischen Aminstickstoff und alkoholischer Hydroxylgruppe ausgebildet wird als im Primärprodukt der Umsetzung mit Dimethylamin. Es ist denkbar, daß diese Wasserstoffbrücke bei der Temperatur des siedenden Pyrrolidins (88°) noch weitgehend intakt ist. Dann muß natürlich die weitere Umsetzung nach (2) zum Diamin führen. Die oben mitgeteilten Beobachtungen über die Reak-

⁸⁾ J. D'ANS u. E. LAX, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Springer, Berlin 1949, S. 845.

tion mit Äthylamin zeigen nun eindeutig, wie nachhaltig schon geringe Temperaturveränderungen das Reaktionsgeschehen verändern können. Darum wird auch die Bildung des N,N-Pentamethylen-3,4-dihydroxy-pyrrolidins bei der Umsetzung von meso-1,4-Dichlor-butandiol-(2,3) mit siedendem Piperidin (106°) verständlich. Es muß in diesem Zusammenhang auf die Arbeit von BEECH⁴⁾ hingewiesen werden, der tatsächlich ein 1,4-Di-piperidino-butandiol-(2,3) bei der Umsetzung von 1,4-Di-chlor-butandiol-(2,3) mit Piperidin in siedendem Benzol erhielt. Es handelte sich dabei allerdings um ein Stereoisomeres der bei unserer Umsetzung zu erwartenden Verbindung, denn er setzte den Halogenalkohol in der d,1-Form ein.

Experimenteller Teil

N-Äthyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidin (VI): 10,8 g meso-1,4-Di-chlorbutandiol-(2,3)⁹⁾ und 18 g Äthylamin werden in 75 ml Benzol gelöst und im Glasautoklaven 2 Stunden auf 95° erwärmt. Es bilden sich dabei 2 Phasen aus, von denen die untere beim Abkühlen auf Zimmertemperatur erstarrt. Die flüssige Phase wird dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand zusammen mit der bei der Umsetzung im Autoklaven erhaltenen festen Phase in absolutem Methanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man Natriummethylat (hergestellt durch Lösen von 5,8 g Natrium in absolutem Methanol) und filtert von dem ausgeschiedenen Natriumchlorid ab. Nach dem Verdampfen des Methanols im Vakuum bleibt ein braunes Öl zurück. Die Destillation im Vakuum (116—117°/1 mm) liefert 9 g (69%) des Pyrrolidins. Die Verbindung ist frisch destilliert farblos, färbt sich aber beim Stehen gelbbraun.

$C_6H_{13}NO_2$ 131,2 ber.: N 10,67;
gef.: N 10,83.

Zur weiteren Charakterisierung ist das Dibenzoat geeignet. Zur Darstellung wird das Pyrrolidin in trockenem Pyridin mit Benzoylchlorid (Molverhältnis 1:2) 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser scheidet sich ein Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Auswaschen der Ätherphase mit 20proz. Sodalösung und Wasser behandelt man mit 6 n Salzsäure. Dabei geht das Dibenzoat in die wäßrige Phase über und kristallisiert als Hydrochlorid aus. Es wird zur Reinigung in Methanol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Äther wieder ausgefällt. Fp. 196°.

$C_{20}H_{22}ClNO_4$ 375,9 ber.: C 63,90; H 5,91; N 3,72;
gef.: C 64,19; H 5,99; N 3,58.

Meso-1,4-Di-äthylamino-butandiol (2,3): Diese Verbindung entsteht als Nebenprodukt, wenn man meso-1,4-Di-chlor-butandiol-(2,3) mit Äthylamin wie bei der Darstellung des N-Äthyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidins zur Reaktion bringt. Nur wird dabei nur 60 Minuten auf 85° im Autoklaven erhitzt. Im Zuge der Aufarbeitung kristallisiert sie beim Einengen der Benzolphase aus. Fp. 148° (aus Benzol)

$C_8H_{20}N_2O_2$ 176,3 ber.: C 54,50; H 11,47; N 15,90;
gef.: C 54,22; H 11,27; N 15,80.

N,N-Dimethyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidiniumchlorid: 2 g meso-1,4-Di-chlor-butandiol-(2,3) und 2,3 g Dimethylamin werden in 30 ml Benzol gelöst und in einem Glasautoklaven

⁹⁾ L. N. OWEN, J. chem. Soc. (London) 1949, 241.

4 Stunden auf 95° erhitzt. Es bilden sich 2 Phasen aus, von denen die untere beim Abkühlen erstarrt. Sie wird unter schwachem Erwärmen in Methanol gelöst. Nach Zusatz von Äther bis zur Trübung kristallisiert die Verbindung in großen, farblosen Nadeln aus. Zur Reinigung wird diese Operation noch dreimal wiederholt. Das Chlorid ist beim Stehen an der Luft schon nach 2 Minuten verflossen. Bei der Darstellung müssen daher wasserfreie Lösungsmittel eingesetzt werden; außerdem arbeitet man zweckmäßig unter Luftaustausch.

$C_6H_{14}ClNO_2$ 167,7 ber.: N 8,35; Cl 21,2;
gef.: N 8,36; Cl 21,1.

N,N-Dimethyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidiniumbromid: Aus 2 g meso-1,4-Di-brom-butandiol-(2,3)¹⁾ und 1,5 g Dimethylamin, gelöst in 30 ml Benzol, bei zwanzigstündigem Stehen bei Zimmertemperatur und Aufarbeitung wie beim Chlorid. Lange, farblose, sehr hygroskopische Nadeln. Aus alkoholischen Lösungen des Bromids und auch des Chlorids fällt das rosafarbene, nicht hygroskopische Reineckat aus (Zersetzungspunkt 264°). Veresterungsversuche blieben erfolglos. Es ist dies auf die Instabilität der Ester von Aminoalkoholen, die quaternäre Stickstoffatome aufweisen, zurückzuführen¹⁰⁾.

$C_8H_{14}BrNO_2$ 212,7 ber.: Br 37,7;
gef.: Br 38,2.

N,N-Diäthyl-3,4-di-hydroxy-pyrrolidiniumchlorid: Diäthylamin und meso-1,4-Dichlorbutandiol-(2,3) im Molverhältnis 1:4 werden mehrere Stunden am Rückfluß gekocht. Dann zieht man das überschüssige Amin im Vakuum ab und kristallisiert aus Methanol/Äther um. Lange, farblose, sehr hygroskopische Nadeln.

$C_8H_{18}ClNO_2$ 195,7 ber.: N 7,15; Cl 18,1;
gef.: N 6,95; Cl 18,2.

N,N-Pentamethylen-3,4-di-hydroxy-pyrrolidiniumchlorid (VIII): Die Darstellung erfolgt wie bei der vorstehenden Verbindung. Bei der Umkristallisation sind die ersten Fraktionen weiter zu verwenden, da in den letzten zunehmenden Mengen an Piperidinhydrochlorid enthalten sind. Farblose, hygroskopische Kristalle; sie lösen sich in Methanol.

$C_9H_{18}ClNO_2$ 207,7 ber.: N 6,74; Cl 17,1;
gef.: N 6,56; Cl 17,3.

Dihydrochlorid des meso-1,4-Di-pyrrolidino-butandiol-(2,3) (IX): Beim Erwärmen von 2 g meso-1,4-Dichlorbutandiol-(2,3) mit 3,6 g Pyrrolidin resultiert eine klare Lösung, in der sich beim Erreichen des Kochpunktes von Pyrrolidin (88°) eine geringe Trübung bemerkbar macht. Nach sechsstündigem Kochen verschwindet diese Trübung, und es entsteht eine zähflüssige Masse, aus der durch Abdestillieren des Pyrrolidins im Vakuum ein festes Produkt erhalten wird. Zur Reinigung kristallisiert man aus Methanol um. Das Dihydrochlorid ist nicht merklich hygroskopisch und schmilzt bei 273°.

$C_{12}H_{26}Cl_2N_2O_2$ 301,3 ber.: N 9,30; Cl 23,6;
gef.: N 9,41; Cl 23,9.

¹⁰⁾ G. AKSNES u. J. PRUE, J. chem. Soc. (London) 1959, 103; L. WOLF u. E. UHLIG, J. prakt. Chem. [4] 17, 241 (1962).

Jena, Institut für Anorganische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Februar 1963.