

Über die Einwirkung von *p*-Toluolsulfamid auf 1,4-Dibrom-*n*-butan und eine neue Synthese des Pyrrolidins

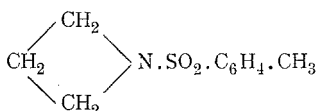
Von

Adolf Müller und Anton Sauerwald

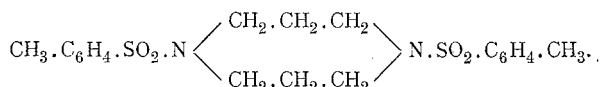
Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 28. April 1927)

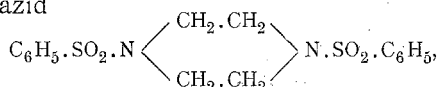
Beim Kochen von Trimethylenbromid $\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{Br}$ mit *p*-Toluolsulfamid $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ und Kalilauge in wässrig-alkoholischer Lösung entsteht nach Marckwald und Droste-Huelshoff¹ *p*-Toluolsulfotrimethylenimid



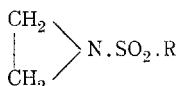
neben wenig Di-*p*-toluolsulfobis(trimethylen)diimid



Aus Äthylenbromid und Benzolsulfamid erhielt Marckwald² Dibenzolsulfopiperazid



während die Bildung eines Äthyleniminderivats



nicht beobachtet werden konnte.

Da in den obengenannten Fällen die Einwirkung von Sulfamiden auf Dibromparaffine zu Ringschlüssen führt, ist es von Interesse zu untersuchen, ob dieser Reaktion allgemeinere Bedeutung zukommt für die Synthese von heterocyclischen Verbindungen mit einem oder zwei Stickstoffatomen. Bei gleicher Anzahl von Ringgliedern beobachtet man hinsichtlich der Bildungsleichtigkeit und Beständigkeit der Ringe eine Ähnlichkeit der carbocyclischen und heterocyclischen

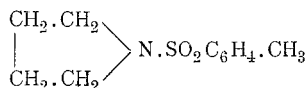
¹ Ber., 31, 3264 (1898).

² Loc. cit., 3261, 3264.

Verbindungen mit einem Heteroatom.¹ Was die carbocyclischen Ringe mit höherer Gliederzahl betrifft, so haben Ruzicka und Mitarbeiter experimentell bewiesen, daß bei der Destillation der Thoriumsalze von Dicarbonsäuren die Ausbeute an cyclischem Keton mit zunehmender Gliederzahl beim Zehnring ein Minimum aufweist, dann ansteigt² und gegen den Zwanzigring wahrscheinlich wieder abnimmt.³ Dieser Befund stützt die schon öfters ausgesprochene⁴ Vermutung, daß die Ringbildungstendenz in gewissem Sinne eine periodische Funktion der Gliederzahl sei.

Nun ist die Möglichkeit vorhanden, daß die Einwirkung von *p*-Toluolsulfamid auf Dibromparaffine entweder zu substituierten cyclischen Polymethylenimininen (Ringhomologen des Piperidins oder Piperazins) oder zu substituierten Diaminen mit offenen Ketten führt. Wenn die erstere Eventualität in Betracht kommen soll, so muß die Reaktion dort, wo die Ringbildungstendenz besonders groß ist, glatt in diesem Sinne verlaufen. Das ist vor allem für die Einwirkung von *p*-Toluolsulfamid auf 1, 4-Dibrom-*n*-butan vorauszusehen, weil der Pyrrolidinring sich bekanntlich leicht bildet.

Die weiter unten beschriebenen Versuche zeigen, daß bei letzterer Reaktion der Ringschluß tatsächlich leicht erfolgt. Man erhält das noch nicht beschriebene *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin



in einer Ausbeute von über 80⁰/₀ der Theorie. Aus dieser Verbindung kann man durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure reines Pyrrolidin in guter Ausbeute gewinnen. Da als Ausgangsmaterial für die Darstellung des 1, 4-Dibrombutans das billige Cyclohexanol Verwendung findet, dürfte diese Synthese des Pyrrolidins auch als Darstellungsmethode in Betracht kommen.

Mit der Untersuchung der Einwirkung von *p*-Toluolsulfamid auf höhergliedrige Dibromparaffine sind wir beschäftigt und hoffen in kurzer Zeit etwas darüber mitzuteilen.

Experimenteller Teil.

Das 1, 4-Dibrom-*n*-butan erhielten wir nach v. Braun und Lemke⁵ durch Umsetzung des *N, N'*-Dibenzoylputrescins mit Phosphor-pentabromid in folgender Weise.

¹ Vgl. Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie, 1. und 2. Aufl., II. Bd., 3. Teil, 6, 7, 1559 ff.

² Helv. Chim. Acta, IX, 251 (1926).

³ Für das letztere sind vorläufig nur Anzeichen vorhanden. Loc. cit., 513, Anmerkung 2.

⁴ Vgl. Meyer-Jacobson, Lehrbuch loc. cit. 1560 und die dort angegebene Literatur. Ruzicka und Mitarbeiter, loc. cit., 513.

⁵ Ber., 55, 3526 (1922).

Für die Darstellung der Adipinsäure aus Cyclohexanol benutzten wir die Methode von Bouveault und Loquin.¹ Durch Eintropfen von 81·5 g käuflichem »Hexalin« (Kp. 155 bis 163°) in 440 g siedende Salpetersäure (D. 1·4) im Verlauf von zirka 3 Stunden erhielten wir im Durchschnitt aus mehreren Operationen aus 300 g Cyclohexanol 243 g Adipinsäure vom Schmelzpunkt 153°.

Das Adipinsäurechlorid ergab sich durch Erwärmen von 1 Mol Adipinsäure mit 3 Mol Thionylchlorid am Rückflußkühler (zirka 2 $\frac{1}{2}$ Stunden) oder Stehenlassen des Gemisches bei Zimmertemperatur (2 bis 3 Tage) bis zur vollständigen Auflösung und Absaugen des überschüssigen Thionylchlorids bei 30 bis 40° im Vakuum als dunkelgefärbte Flüssigkeit. Durch Eintropfen der letzteren in die zehnfache theoretische Menge eisgekühltes 25 prozentiges Ammoniak bereiteten wir das Amid² der Adipinsäure. Ausbeute an rohem, trockenem Amid (schwach bräunlich gefärbt) zirka 60% der Theorie.

196 g des Amids wurden in eine aus 431 g Brom, 1352 g 33 prozentige Natronlauge und 1570 g Eis bereitete Lösung eingetragen, wobei sich das Eis zum größten Teil auflöste. Hierauf wurde 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, nach Abkühlen filtriert und durch Zutropfen von 400 g Benzoylchlorid (die theoretisch berechnete Menge + 5%) unter Schütteln und Wasserkühlung benzoiliert. Nach Stehen über Nacht Niederschlag abgenutscht und aus Alkohol umkrystallisiert. Sm. 179°. Ausbeute aus 196 g rohem Adipinsäureamid 127 g *N, N'*-Dibenzoylputrescin = 31·6% der Theorie.

Aus der Mutterlauge wurden 43 g einer Substanz (nach Umlösen aus Alkohol) vom Sm. 127° erhalten, die sich als Benzamid erwies. Die zur Analyse mehrmals aus Wasser umkrystallisierte Probe hatte den Sm. 128°.

0·1615 g Substanz gaben 0·4118 g CO₂, 0·0794 g H₂O.

0·2051 g » 20·76 cm³ N (19°, 749 mm).

Ber. für C₇H₇ON: C 69·38, H 5·83, N 11·57;

gef.: C 69·54, H 5·50, N 11·46.

1 Mol Dibenzoylputrescin wurde mit 2 Mol Phosphorpentabromid am Rückflußkühler mit möglichst kleiner Flamme erwärmt, bis die Masse vollständig geschmolzen war und sich nur mehr wenig Bromwasserstoff entwickelte. Hierauf destilliert man im Vakuum bis das Thermometer 150° zeigt und erhält ein Destillat, das aus Phosphoroxybromid, Benzonitril und 1,4-Dibrombutan besteht. Man gießt je 100 g Destillat in 63·7 cm³ Wasser (die zur Umwandlung des

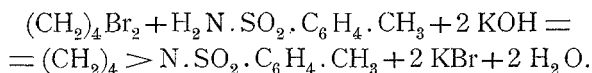
¹ Bull. Soc. Chim. de France (4), 3, 437; C. 1908, I, 1835.

² Ein Versuch, das Adipinsäureamid nach D. R. P. 241.897, C. 1912, I, 176 durch Einleiten von Ammoniakgas in auf 200° erhitzte Adipinsäure darzustellen, schlug fehl. Wegen zu langsamer Wasserabspaltung und der Schwierigkeit während der langen Dauer der Reaktion die Temperatur konstant zu halten, ist dieses Verfahren für den Laboratoriumsversuch nicht geeignet.

Phosphoroxybromids in 48prozentige Bromwasserstoffsäure berechnete Menge) unter Eiskühlung und Schütteln allmählich ein und erhitzt 9 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden, nimmt mit Wasser und Äther auf, wäscht die ätherische Schichte mit Sodalösung, trocknet mit Chlorcalcium, destilliert den Äther ab und destilliert den Rückstand im Vakuum. Das 1,4-Dibrom-*n*-butan geht fast ohne Vorlauf bei 8 mm zwischen 70 und 72° über und wurde in einer Ausbeute von 64% der Theorie (bezogen auf Dibenzoylputrescin) erhalten.

N-p-Toluolsulfonylpyrrolidin

bildet sich beim Erwärmen von *p*-Toluolsulfamid mit 1,4-Dibrombutan und Kalilauge in Gewichtsverhältnissen, die der Gleichung entsprechen:



Wir fügten zu einer während der ganzen Versuchsdauer zum Sieden am Rückflußkühler erhitzten Lösung von 23·76 g *p*-Toluolsulfamid und 30 g 1,4-Dibrombutan in 90 cm³ 95prozentigem Alkohol eine Lösung von 15·6 g Kaliumhydroxyd in 15·6 cm³ Wasser und 156 cm³ 95prozentigem Alkohol in 5 bis 6 Anteilen hinzu. Nach Verbrauch der ersten Alkalimenge setzten wir eine neue Menge desselben zu und so fort, bis innerhalb 7 bis 8 Stunden alles verbraucht war. Dann wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in einer Reibschale mit Wasser zerrieben, abgesaugt, mit Wasser zur Entfernung des Kaliumbromids, dann mit wenig Alkohol zur Entfernung einer geringen öligen Verunreinigung gewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Wir erhielten so 25·3 g = 81% der Theorie. (Unterläßt man das Waschen mit Alkohol, so ist die Ausbeute an Rohprodukt um zirka 10% höher.) Das *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin ist löslich in Alkohol, Äther, Benzol, Eisessig, schwer löslich in Ligroin. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol hat es den Schmelzpunkt 123°, der sich durch Umlösen aus Alkohol nicht ändert.

0·1931 g Substanz gaben 0·4183 g CO₂, 0·1175 g H₂O.

0·4241 g » » 23·92 cm³ N (21°, 759 mm).

0·2022 g » » 0·2112 g BaSO₄.

Ber. für C₁₁H₁₅O₂NS: C 58·61, H 6·71, N 6·22, S 14·24;

gef.: C 59·08, H 6·81, N 6·42, S 14·35.

Bestimmung des Molekulargewichtes nach Rast:

0·0113 g Substanz in 0·1747 g Kampfer gaben eine Depression von 11·4°.

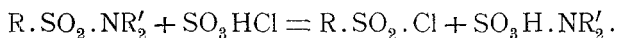
Molekulargewicht ber. 225, gef. 227.

Versuche zur Abspaltung des Pyrrolidins.

Um aus *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin Pyrrolidin zu gewinnen, haben wir zunächst versucht, jenes mit konzentrierter Schwefel-

säure¹ zu verseifen. Dabei zeigte sich, daß durch zweistündiges Erhitzen von 0·5 g Substanz mit 2 cm³ konzentrierter Schwefelsäure im Ölbad auf 130 bis 150°, Übersättigen mit Natronlauge und Destillieren mit Wasserdampf Pyrrolidin auch nicht spurenweise entsteht. Im Destillat findet sich ein beträchtlicher Teil der Substanz unverändert wieder; sie ist also mit Wasserdampf flüchtig.

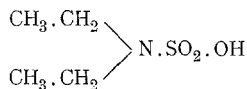
Marckwald und Droste-Huelshoff² fanden eine Spaltungsmethode für disubstituierte Sulfamide, die im Erhitzen mit Chlorsulfonsäure besteht und nehmen an, daß die Reaktion nach folgender Gleichung verläuft:



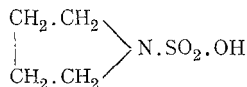
Durch Erhitzen von *p*-Toluolsulfodiäthylamid (C₂H₅)₂N · SO₂ · C₆H₄ · CH₃ mit Chlorsulfonsäure auf 130 bis 150°, Abscheiden des gebildeten *p*-Toluolsulfochlorids mit Wasser und Wasserdampfdestillation des alkalisch gemachten Filtrats ließ sich Diäthylamin gewinnen.³

Bei Übertragung dieser Reaktion auf *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin reagierte letzteres (1 g) mit Chlorsulfonsäure (1 cm³) schon bei Zimmertemperatur unter Wärmeentwicklung; daher erwärmten wir nur 10 Minuten auf siedendem Wasserbad. Durch Verdünnen mit Wasser wurde *p*-Toluolsulfochlorid (identifiziert durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Überführung in das Amid) quantitativ abgeschieden, aber das Filtrat gab nach Übersättigen mit Kalilauge (weder in geringem noch in sehr großem Überschuß und großer Konzentration) und Destillieren mit Wasserdampf keine Spur Pyrrolidin. Bei zweistündigem Erhitzen von 3·4 g Substanz mit 1·7 cm³ Chlorsulfonsäure auf 130 bis 150° und Aufarbeitung in gleicher Weise wurden nur Spuren von Pyrrolidin gefunden.

Wenn der Reaktionsverlauf durch obige Gleichung ausgedrückt wird, so ist es auffallend, daß aus der Verbindung



beim Kochen mit Alkali die sekundäre Base abgespalten wird, während dies bei



nicht der Fall ist.

Schließlich versuchten wir das von Hinsberg³ angegebene Verfahren zur Darstellung sekundärer Amine aus disubstituierten-

¹ Vgl. Meyer und Beck, Monatshefte für Chemie, 36, 733, 748 (1915).

² Loc. cit. 3263. Vgl. auch dieselben, Ber., 32, 2042 (1899).

³ Ann., 265, 180 (1891).

Sulfamiden durch Erhitzen der letzteren mit Salzsäure auf 160°. Auf diese Weise erhielten wir reines Pyrrolidin in guter Ausbeute.

25 g *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin (Rohprodukt) wurden mit 50 cm³ Salzsäure (D. 1·19) im Bombenrohr 7 Stunden auf 150 bis 160° erhitzt. Es entsteht eine strahlig krystallinische Masse neben wenig bräunlicher Lösung. Nach Lösen in Wasser wurde vom Toluol getrennt und die wässerige Lösung auf dem Wasserbad eingedampft bis sich Krystalle auszuschcheiden begannen. Der Rückstand wurde mit Kalilauge im Überschuß versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Aus den ersten Anteilen des Destillats ließ sich durch festes Kaliumhydroxyd das Pyrrolidin abscheiden, das nach Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd destilliert wurde. Es ging ohne Vorlauf zwischen 86·5 und 87·5° (unkorr.) über ohne nennenswerten Rückstand im Destillierkolben. Ausbeute an reinem Pyrrolidin 4·6 g = 58% der Theorie, bezogen auf *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin.

Da *p*-Toluolsulfotrimethylenimid (CH₂)₃ > N·SO₂·C₆H₄·CH₃ beim Erhitzen mit Salzsäure unter Aufspaltung des Trimethyleniminringes γ -Chlorpropylamin CH₂Cl·CH₂·CH₂NH₂ gibt,¹ konnte es als möglich, wenn auch nicht wahrscheinlich gelten, daß der Pyrrolidinring in gleicher Weise unter Bildung von δ -Chlorbutylamin geöffnet wird, daß also bei obiger Reaktion dieses zunächst entsteht und sich dann beim Kochen mit Alkali umlagert.²

Um diese Frage zu entscheiden, haben wir 1·12 g *N-p*-Toluolsulfonylpyrrolidin mit 5 cm³ Salzsäure (D. 1·19) 6½ Stunden auf 180 bis 200° im Bombenrohr erhitzt, mit Wasser aufgenommen, die wässerige Schicht abgetrennt, filtriert (von einer geringen Menge harziger Substanz) und auf dem Wasserbad eingedampft, bis keine sauren Dämpfe mehr entwichen. Das aus dem Rückstand nach sorgfältigem Neutralisieren mit Soda nach Gabriel² dargestellte Pikrat hatte den Schmelzpunkt 113°, der nach Umlösen aus Alkohol konstant blieb. Das Chlorhydrat des nach oben beschriebenen Verfahrens dargestellten Pyrrolidins (welches hier jedenfalls vorliegen mußte, weil durch Destillation aus alkalischer Lösung entstanden), gab ein Pikrat von gleichem Schmelzpunkt und auch der Mischschmelzpunkt der beiden Pikrate war derselbe. Das Pikrat des δ -Chlorbutylamins müßte nach Gabriel² bei 120 bis 121° schmelzen und schwerer löslich sein. Ein solches haben wir nicht beobachtet. Daher verläuft die Hauptreaktion beim Erhitzen mit Salzsäure, wie es scheint, unter Bildung von Pyrrolidin, nicht aber von δ -Chlorbutylamin.

Um die Identität der von uns erhaltenen Base mit Pyrrolidin zu beweisen, stellten wir noch das Goldsalz³ aus dem Chlorhydrat der Base dar. Es schmilzt unter Dunkelfärbung und Gasentwicklung bei 204 bis 206°.

¹ Howard und Marckwald, Ber. 32, 2031 (1899).

² Gabriel, Ber., 24, 3233 f. (1891).

³ Ladenburg, Ber., 19, 782 (1886); 20, 443 (1887).

0·1418 g Substanz gaben 0·0677 g Au.

Ber. für $C_4H_{10}NCl_4Au$: Au 47·97;

gef.: Au 47·74.

Mit Wismutkaliumjodid erhielten wir eine rote, krystallinische Fällung.¹ Das Reaktionsprodukt unserer Base mit Phenylsenföl (das in alkoholischer Lösung sehr leicht entstand), zeigte den Schmelzpunkt 150°. Schlinck gibt für Pyrrolidinphenylthioharnstoff den Schmelzpunkt 148·5° an.²

Daher ist die Base zweifellos mit Pyrrolidin identisch.

¹ Ladenburg, Ber., 20, 443 (1887).

² Schlinck, Ber., 32, 955 (1899).
