

Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen.

(I. Mitteilung: Dreifach α -verzweigte Amine)¹.

Von

F. Kuffner und E. Polke.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. Jan. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Febr. 1951.)

Dreifach α -verzweigte aliphatische Amine, z. B. das Triisopropylamin, sind bisher nicht bekannt geworden. Dies ist insofern merkwürdig, als die Einführung dreier ringförmiger, also von Natur aus „ α -verzweigter“ aromatischer oder hydroaromatischer Reste in die Ammoniakmolekel keine Schwierigkeiten bereitet, da sowohl Triphenylamin wie auch Tricyclohexylamin und Tricyclopentylamin bekannt sind. Es schien uns also, daß sterische Momente hier keine prinzipielle Schranke vorstellen, sondern daß die zur Synthese angewandte Methodik den Ausschlag geben könnte.

Ähnliche Verhältnisse haben sich auch beim Studium 3fach α -verzweigter Kohlenstoffverbindungen ergeben: Während das Diisopropylketon mit Isopropyl-Mg-chlorid keine Spur des an sich zu erwartenden Triisopropylcarbinols liefert², läßt sich mit Hilfe von Lithium diese Verbindung erhalten, wenn auch mit mäßiger Ausbeute (26%)³. Arbeitet man jedoch mit Natrium, so kann aus dem Pivalinsäureester sogar das noch stärker verzweigte Tri-*t*-butylcarbinol gewonnen werden⁴.

Diese Befunde sind vor allem deshalb bemerkenswert, weil sich die

¹ Zum Teil vorgetragen auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Frankfurt/M. am 17. Juli 1950; *Angew. Chem.* **62**, 451 (1950).

² *A. H. Blatt* und *J. F. Stone jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 1495 (1930). — *J. B. Conant* und *A. H. Blatt*, ebenda **51**, 1227 (1927). — *J. Stas*, *Chem. Zbl.* **1925 II**, 1268.

³ *W. G. Young* und *J. D. Roberts*, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1444 (1944).

⁴ *P. D. Bartlett* und *A. Schneider*, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 141 (1945). — *E. A. Cadwallader*, *A. Fookson*, *Th. W. Mears* und *F. L. Howard*, *Chem. Zbl.* (Ost) **1949 II**, 1067.

zuletzt genannte Verbindung mit den *Stuartschen* Atonkalotten überhaupt nicht, das Triisopropylcarbinol nur in starrer Anordnung der Atomgruppen aufbauen läßt, wie insbesondere Betrachtungen von *Wolffhardt*⁵ gezeigt haben. Wenn auch diese Atomkalotten (wir benutzten *Fisher-Hershberg-Modelle*), wie schon *Stuart* selbst angibt⁶, nicht völlig maßstabgetreu sind, so haben sie doch, z. B. in der Hand von *Lüttringhaus*⁷, wertvolle Voraussagen bei der Lösung von Fragen sterischer Natur gestattet, welche vom Experiment bestätigt wurden. Andererseits hat gerade wieder *Lüttringhaus* und in neuester Zeit *Briegleb* ebenfalls auf Abweichungen der Modelle hingewiesen⁸.

Weder die Umsetzung von Ammoniak mit Isopropylhalogeniden, noch die reduktive Aminierung oder andere, in der Literatur beschriebene Methoden haben bisher über die Stufe des sekundärenamins hinausgeführt, und auch die Technik, welche Diisopropylamin faßweise liefert, scheint bisher Triisopropylamin noch nie isoliert zu haben⁹.

Wir haben deshalb die Synthese derartiger Amine auf einem kleinen Umweg versucht. Der leitende Gedanke war dabei der, erst ein einzelnes C-Atom in das Diisopropylamin einzuführen; daß dies keine Schwierigkeiten bereitet, geht daraus hervor, daß Methyl-diisopropylamin¹⁰ und n-Propyl-diisopropylamin¹¹ bekannt sind. Gelang es ferner, an dieses C-Atom zwei weitere Reste anzubauen, war unser Problem gelöst.

Ein geeigneter Weg dazu bot sich in der Umsetzung dialkylierter Säureamide mit *Grignard-Verbindungen*. Diese Reaktion ist ursprünglich hauptsächlich untersucht worden, um Oxoverbindungen zu erhalten, sie hat aber auch zur Synthese tertiärer, verzweigter Amine gedient. Die meisten methodischen Werke¹² erwähnen sie überhaupt nicht, in einem Buche von *Runge*¹³ wird sie als Nebenreaktion bei der oben genannten Bildung von Oxoverbindungen erwähnt. Zur Gewinnung von

⁵ *E. Wolffhardt*, Chem. Ber. 80, 64 (1947).

⁶ *H. A. Stuart*, Z. physik. Chem., Abt. B 27, 350 (1934); vgl. Z. Naturforsch. 3 B, 233 (1949).

⁷ Z. B. *A. Lüttringhaus* und *H. Gralheer*, Liebigs Ann. Chem. 550, 67 (1940). — *A. Lüttringhaus*, ebenda 528, 223 (1937); Naturwiss. 30, 40 (1942).

⁸ *G. Briegleb*, Angew. Chem. 62, 262 (1950).

⁹ Privatmitteilung der Sharples Chemicals Inc., New York.

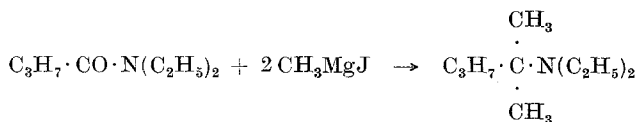
¹⁰ *F. Klages*, *G. Nöber*, *F. Kircher* und *M. Bock*, Liebigs Ann. Chem. 547, 1 (1941).

¹¹ *A. Skita*, *F. Keil* und *H. Havemann*, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1400 (1933).

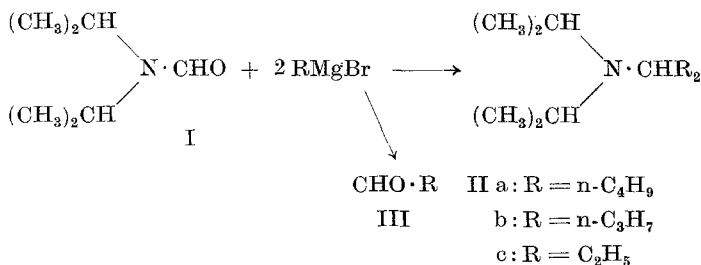
¹² *C. Weygand*, Organisch-chemische Experimentierkunst, 2. Aufl. 1948. — *A. I. Vogel*, Textbook of Practical Organic Chemistry. 1948. Organic Syntheses, Vol. I bis XXX.

¹³ *F. Runge*, Organometallverbindungen. 1944.

Aminen wurde sie erstmalig wohl von *Busch* und *Fleischmann*¹⁴ angewandt, später recht eingehend von *Montagne* und anderen Autoren studiert¹⁵. *Montagne* hat insbesondere für folgendes Beispiel einen befriedigenden Konstitutionsbeweis beigebracht:



Um also zu Aminen des Formeltyps II zu gelangen, haben wir Diisopropylformamid (I) mit *Grignard*-Verbindungen umgesetzt.



Bei der Darstellung des bisher unbekanntes Diisopropylformamides (I) haben wir Ameisensäure im Überschuß angewandt. Bei der Destillation des Amides zeigte sich, daß es mit Ameisensäure ein Azeotrop gibt, das um mehr als 80° höher siedet als die niedriger siedende Komponente. Während nach *Ruhoff* und *Reid*¹⁶ die Dimethylamide der Fettsäuren — mit Ausnahme der Ameisensäure — mit den zugehörigen Fettsäuren Azeotrope geben, welche niedriger siedet als die Komponenten, scheinen Azeotrope zwischen Formamiden und Ameisensäure bisher nicht bekannt geworden zu sein.

Für die weiteren Versuche wurde das Azeotrop völlig entsäuert und mit einem Überschuß *Grignard*-Reagens (Äthyl-, n-Propyl- und n-Butylbromid wurden angewandt) umgesetzt. Um die gesuchten Dialkylcarbin-diisopropylamine (II) vom gleichzeitig entstandenen Aldehyd III zu befreien, haben wir die mit Schwefelsäure umgesetzte Reaktionsflüssigkeit mit Äther extrahiert.

Zu unserer Überraschung zeigte sich, daß aus der sauren, Bromionen

¹⁴ *M. Busch* und *M. Fleischmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 2553 (1910). — Vgl. *C. Béis*, C. R. Acad. Sci. Paris **137**, 575 (1903). — *L. Bouveault*, Bull. Soc. chim. France (3) **31**, 1324 (1904).

¹⁵ *M. Montagne*, C. R. Acad. Sci. Paris **183**, 216 (1926). — *N. Maxim*, Bull. Soc. chim. France (4) **41**, 809 (1927). — *P. Couturier*, C. R. Acad. Sci. Paris **205**, 800 (1937).

¹⁶ *J. R. Ruhoff* und *E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 401 (1937); diese Azeotropen sind in dem neuen Werke von *Lecat*, Tables azéotropiques, Brüssel 1949, nicht erwähnt.

enthaltenden Lösung die Bromhydrate der dreifach α -verzweigten Amine (II) mit Äther extrahierbar sind, und zwar um so leichter, je mehr C-Atome R enthält.

Bessere Ausbeuten ergab eine Aufarbeitung durch saure Wasserdampfdestillation des Aldehyds und anschließende alkalische der freien Base. Diese wurde in den untersuchten Fällen als Bromhydrat und durch das gleichfalls gut kristallisierende Chlorhydrat charakterisiert. Beim Versuche, die Base IIa in ein Jodmethylat umzuwandeln, entstand statt des quartären Jodides das Jodhydrat der tertiären Base IIa.

Wir haben die Base IIa in etwas größerer Menge dargestellt und ihren Siedepunkt sowie ihre Molekularrefraktion bestimmt. Ersterer stimmte innerhalb der üblichen Grenzen mit dem nach der *Boiling-Point-Number*-Methode von *Kinney*¹⁷ berechneten überein. Die Molekularrefraktion dagegen lag bemerkenswerterweise um 0,91 Einheiten unter dem berechneten Wert.

Während Versuche von *Maxim*¹⁵ mit kleineren Alkylen mehr Base lieferten als solche mit größeren, haben wir gerade die umgekehrten Erfahrungen gemacht; Äthylbromid gibt geringere Ausbeuten als n-Propyl- und n-Butylbromid, während mit Methyljodid keine Spur Triisopropylamin erhalten werden konnte.

Da die tertiären Basen wesentlich schwerer in Wasser löslich sind als das nur 6 C-Atome aufweisende Diisopropylamin, kann man z. B. im Wasserdampfdestillat durch rasche Titration erst die genannte sekundäre Base titrieren und dann bei langsamer Fortsetzung der Titration auch die langsam in Lösung gehende Base IIa erfassen.

Die Arbeit wird nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

Der Sharples Chemicals Inc. bzw. der Airco Corp. (International), New York, möchten wir auch an dieser Stelle für die kostenlose Überlassung von Diisopropylamin bestens danken.

Experimenteller Teil.

Diisopropylformamid (I).

42,7 g Diisopropylamin wurden mit einem 50%igen Überschuß wasserfreier Ameisensäure 18 Stdn. zum gelinden Sieden auf 200 bis 220° Badtemp. erhitzt. Bei der Destillation über eine kurze *Vigreux*-Kolonne ging nach einem sauer reagierenden Vorlauf bei 186 bis 189° (760 Torr) das Azeotrop in einer Menge von 54 g über. Eine Probe wurde gegen Methylrot titriert: 438,2 mg benötigten zur Neutralisation 11,80 ml n/10 NaOH, das Azeotrop enthielt also rund 28 Mol-% Ameisensäure.

Es wurde mit Äther verdünnt, mit konz. Kaliumcarbonatlösung gründlich entsäuert, mit geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Ein kleiner Vorlauf zeigte nunmehr basische Reaktion, die Hauptmenge ging an einer *Jantzen*-Kolonne bei 196° (760 Torr) über. Phosphorpentoxyd ent-

wickelte aus diesem reinen Produkt kein CO. Das Diisopropylformamid besaß angenehmen, kampferartigen Geruch, reagierte neutral, und war mischbar mit Wasser, Alkohol und Äther, anscheinend in allen Proportionen.

$$d_{20}^{20} = 0,890, \quad n_D^{20} = 1,437.$$

5-Diisopropylamino-nonan (IIa).

Aus 0,4 Mol n-Butylbromid, 10 g Mg und 80 ml absol. Äther wurde eine Grignard-Lösung bereitet und dann eine Lösung von 0,08 Mol Diisopropylformamid in 40 ml Äther zutropfen gelassen. Nach dem Stehen bei 18° über Nacht wurde unter Eiskühlung mit 4 n-Schwefelsäure zersetzt und mit Äther im Extraktionsapparat erschöpfend extrahiert. Dabei schied sich im Extrakt das Bromhydrat des 5-Diisopropylamino-nonans in dicken Krusten ab, die meist zu Kügelchen zerfielen.

Präparativ ergiebiger erfolgt die Aufarbeitung der schwefelsauren Lösung durch Wasserdampfdestillation, bis ins Destillat kein Aldehyd mehr übergeht, worauf man alkalisch macht und nun die Base ebenfalls mit Dampf übertreibt.

Bei rascher Titration des Destillates mit n-HCl bis zum Umschlag wird nur das mit übergegangene Diisopropylamin neutralisiert; man gewinnt nun freies 5-Diisopropylamino-nonan mit Ausbeuten bis zu 67%, indem man ausäthert, den Äther mit Kaliumhydroxyd trocknet und die Base bei 243° (760 Torr) oder bei 121° (15 Torr) destilliert.

Dichte und Brechung wurden an drei verschiedenen, von zwei verschiedenen Bearbeitern dargestellten Präparaten eng übereinstimmend gefunden.

$$n_D^{20} = 1,4405, \quad d_{20}^{20} = 0,8053.$$

$$R_M = 74,50. \quad C_{15}H_{33}N, \text{ ber. } R_M \text{ 75,41.}$$

Durch Eindampfen der Base mit verd. Salzsäure erhält man das Chlorhydrat, Schmp. 130 bis 132°.

$$C_{15}H_{34}NCl. \text{ Ber. Cl 13,40. Gef. Cl 13,14.}$$

Das Bromhydrat zeigt nach dem Lösen in Alkohol und mehrmaligem Einengen unter Zugabe von Dioxan den Schmp. 179 bis 181°.

$$C_{15}H_{34}NBr. \text{ Ber. C 58,42, H 11,12, Br 25,93.}$$

$$\text{Gef. C *58,77, *58,62, H *11,30, *11,11, Br 25,80, 25,85.}$$

Das Jodhydrat der Base entstand an Stelle des erwarteten Jodmethylates, als 1,4 g Base mit 7,5 g Methyljodid 1 Woche in einer Bombe im siedenden Wasserbade erhitzt wurden. Beim Öffnen der Bombe entströmte brennbares Gas. Das Jodhydrat des 5-Diisopropylamino-nonans schmolz nach 3maligem Umlösen aus Alkohol-Dioxan bei 202 bis 204°.

$$C_{15}H_{34}NJ. \text{ Ber. J 35,70. Gef. J 35,74*, 35,83*.}$$

$$(C_{16}H_{36}NJ, \text{ d. i. Jodmethylat: Ber. J 34,4.})$$

Zur Bestätigung des analytischen Befundes wurde daraus das Bromhydrat (Schmp. 178 bis 180°) gewonnen und durch Mischprobe identifiziert.

¹⁷ C. R. Kinney, J. Amer. chem. Soc. 60, 3032 (1938).

4-Diisopropylamino-heptan (IIb).

12,3 g n-Propylbromid wurden wie oben mit Diisopropylformamid umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Ätherextraktion als Bromhydrat der Base IIb, welche 30 Stdn. erforderte. Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol oder Chloroform, schwer in Äther oder Ligroin. Es schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol-Dioxan in der oben angegebenen Weise bei 189 bis 191°.

$C_{13}H_{30}NBr$. Ber. C 55,70, H 10,80, Br 28,53.

Gef. C *56,06, H *10,23, Br 28,90.

Ein Teil des Salzes wurde auf freie Base IIb verarbeitet und in das Chlorhydrat umgewandelt. Schmp. 143 bis 145°.

$C_{13}H_{30}NCl$. Ber. Cl 15,00. Gef. Cl 14,80.

Die extrahierte schwefelsaure Lösung wurde zur Entfernung des gebildeten Aldehyds mit Wasserdampf destilliert, dann alkalisch gemacht und weiter destilliert. Die lösliche Base im Destillat (Diisopropylamin) verbrauchte bei rascher Titration 8,0 ml n-HCl, die schwerlösliche tertiäre (IIb) bei langsamer Fortsetzung der Titration noch 2,0 ml. Dadurch erhöht sich die Ausbeute an 4-Diisopropylamino-heptan auf 46%.

An einem Gemisch bekannter Mengen von Diisopropylamin mit 4-Diisopropylamino-heptan konnte nachgewiesen werden, daß die „rasche Titration“ eine recht genaue Bestimmung der beiden Basen nebeneinander gestattet.

3-Diisopropylamino-pentan (IIc).

10,9 g Äthylbromid wurden wie oben mit Diisopropylformamid in Reaktion gebracht. Da die Ätherextraktion der schwefelsauren Reaktionsflüssigkeit überaus langsam vor sich ging, wurde erst sauer mit Wasserdampf vom entstandenen Propionaldehyd befreit, abgekühlt, deutlich alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Dem Extrakt wurden die Basen mit verd. Salzsäure entzogen, die saure Lösung eingedampft und das Chlorhydratgemisch aus Alkohol-Dioxan umkristallisiert. Schmp. des 3-Diisopropylamino-pentan-chlorhydrats: 127 bis 129°.

$C_{11}H_{26}NCl$. Ber. C 63,56, H 12,62, Cl 17,07.

Gef. C *63,65, H *12,54, Cl 16,85.

Das Bromhydrat dieser Base (IIc) wurde durch Umsetzung des Chlorhydrats mit wäßr. KBr-Lösung, Eindampfen und Ausziehen mit Chloroform dargestellt. Schmp. 178 bis 180°. Kleine Mengen dieses Bromhydrats können bei 0,01 Torr und 120° (Luftbadtemp.) sublimiert werden; Mischprobe.

Diisopropylamin-bromhydrat.

Im Verlaufe unserer Arbeiten wurde auch das genannte Bromhydrat (Schmp. 250 bis 252°) dargestellt.

Die im Versuchsteil mit einem Sternchen * bezeichneten Analysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Universitätslaboratoriums durchgeführt.