

Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen, 4. Mitt.:

Ergiebigere Synthesen des Triisopropylamins

Von

Friedrich Kuffner und Werner Koechlin

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 31. Dezember 1961)

Während Diisopropylformamid weder mit Methylmagnesiumjodid noch mit dem -bromid tertiäre Base liefert, konnte mit Methylmagnesiumchlorid Triisopropylamin erhalten werden. Diisopropylamin läßt sich mit Diisopropylsulfat, aber nicht mit den Isopropylhalogeniden oder mit Triisopropylphosphat, zum Triisopropylamin alkylieren. Schließlich wird diese Base auch durch Anwendung einer von *Bruylants* gefundenen Reaktion — Einwirkung von Alkylmagnesiumhalogenid auf Dialkylaminonitrile — erhalten, und zwar mit über 50% Ausbeute.

Einige pK*-Werte werden in Methylglykol—Wasser bestimmt.

Von den zahlreichen Verwendungen, welche für aliphatische Amine vorgeschlagen und geschützt wurden, ist vielleicht die interessanteste die als Arzneimittel, als welche vor allem hochverzweigte Amine, wie das Di-tert. Butylamin¹ und das tert. Butyl-isopropylamin² geeignet sind, also Basen, in welchen das Stickstoffatom, ähnlich wie im 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, von flankierenden Alkylresten abgeschirmt erscheint¹.

Wir haben deshalb in Fortführung unserer Arbeiten über hochverzweigte Amine³ nach ergiebigeren Synthesen für das Triisopropylamin

¹ L. Bretherick, G. E. Lee, E. Lunt, W. R. Wragg und N. D. Edge, Nature [London] **184**, 1707 (1959).

² R. Hiltmann, H. Wollweber, W. Wirth und R. Gösswald, Angew. Chem. **72**, 1001 (1960).

³ F. Kuffner und E. Polke, Mh. Chem. **82**, 330 (1951); b) F. Kuffner und W. Seifried, ebda. **83**, 748 (1952); c) F. Kuffner, S. Sattler-Dornbacher und W. Seifried, ebda. **93**, 469 (1962).

gesucht und gefunden, daß dieses Amin zwar nicht nach den trivialen Methoden zur Herstellung tertiärer Amine zugänglich zu sein scheint, aber doch mit besseren Ausbeuten und einfacher gewonnen werden kann als bei der Erstsynthese, welche wir^{3b} vor einigen Jahren beschrieben haben.

Seit wir kürzlich^{3b} die ältere Literatur, welche das Triisopropylamin zu beschreiben versucht, kritisch gesichtet haben, wurde die Base von *T. N. Ghosh* und Mitarbeitern⁴ erwähnt, doch geht aus den dort genannten Eigenschaften und aus der Tatsache, daß es sich um ein Handelsprodukt (Eastman) handelte, eindeutig hervor, daß das Triisopropanolamin gemeint ist, welches ein hydroxyliertes Derivat des Tri-*n*-propylamins vorstellt. Mehrfach wurde die direkte Alkylierung von Ammoniak unter scharfen Bedingungen auch mit sek. Alkoholen, also auch mit Isopropylalkohol, summarisch beschrieben und dabei die Entstehung von tertiären Aminen (also auch Triisopropylamin) behauptet. Eine direkte Anfrage bei I. C. I.⁵ ergab jedoch, daß nichts von der „höher siedenden Fraktion“ (d. i. sek. und tert. Basen) erhältlich ist. *Popow* und *Schwikin*⁶ geben in ihrer Arbeit über eine ähnlich durchgeführte Reaktion sogar Ausbeuten an, wobei die tertiären Basen die primären an Menge übertreffen; sie beschreiben dann die erhaltenen Produkte, nämlich altbekannte Äthyl- und *n*-Butylamine, machen dagegen keinerlei Angaben über Di- oder Triisopropylamin.

Beim Studium einer Arbeit von *Hünig* und *Kiessel*^{7a} fiel uns auf, daß diese Autoren aus Diisopropylamin und Diäthylsulfat viel bessere Ausbeuten an tertiärer Base erhielten als wir bei der Verwendung von *n*-Propyljodid (s. exper. Teil vorliegender Arbeit und^{3c}). Wir haben deshalb Diisopropylamin mit Diisopropylsulfat umgesetzt und glatt Triisopropylamin in einer Ausbeute von 18% erhalten, während mit Isopropylhalogeniden kaum eine Spur der tert. Base erhalten wurde. Das für Alkylierungen ebenfalls empfohlene Trialkylphosphat^{8a}, in unserem Falle das Triisopropylphosphat^{8b}, gab kein Triisopropylamin.

Kuffner und *Seifried* haben in drei Fällen die *Bouveault-Busch*-Reaktion sowohl unter Verwendung von Alkylmagnesiumbromid als auch -chlorid durchgeführt und festgestellt, daß das Chlorid bessere Ausbeuten gibt als das Bromid^{3c}. Im Falle der Umsetzung von Diisopropylformamid hatte bisher weder Methylmagnesiumjodid noch -bromid zu isolierbaren Mengen Triisopropylamin geführt; wir haben nun Versuche mit Methyl-

⁴ *T. N. Ghosh, A. N. Bose* und *S. N. Mitra*, Science and Culture [Calcutta] **11**, 150 (1945); Chem. Abstr. **40**, 1970⁶ (1946). Indian Med. Gazz. **81**, 13 (1946).

⁵ *W. Whitehead* (I. C. I.), Brit. Pat. 649 980 (1951); Chem. Abstr. **1951**, 8548b.

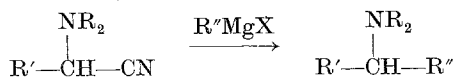
⁶ *M. A. Popow* und *N. I. Schwikin*, Iswest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Chim. Nauk **1955**, 308; Chem. Zbl. **1956**, 3815.

⁷ *S. Hünig* und *M. Kiessel*, a) Chem. Ber. **91**, 380 (1958); b) J. prakt. Chem. [4] **5**, 224 (1958).

⁸ a) *C. R. Noller* und *G. R. Dutton*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 424 (1933); b) *R. Huisgen* und *L. Zirngibl*, Chem. Ber. **91**, 2375 (1958).

magnesiumchlorid ausgeführt und dabei das gesuchte Triisopropylamin, u. zw. mit 11—13% Ausbeute, isolieren können. Der Einfluß des Halogens eines Grignardreagens ist also bei dieser Reaktion sehr erheblich. Bei Verwendung von Äthyl-Mg-chlorid erhielten wir das Diisopropylaminopentan mit etwa doppelt so hoher Ausbeute (23%) als mit dem Bromid^{3b}.

Für eine dritte Synthese benützten wir eine wenig bekannte Reaktion, welche z. B. nicht in dem bekannten Werke von *Wagner* und *Zook*, auch nicht bei *Krauch* und *Kunz*⁹, erwähnt wird. Diese von *Bruylants*¹⁰ entdeckte, später auch von anderen Autoren benutzte Umsetzung von α -Dialkylaminonitrilen mit Grignardreagens verläuft unter Austausch der Cyangruppe gegen den Alkylrest der metallorganischen Verbindung. Die



spärlichen Literaturerfahrungen¹¹ ließen es als möglich erscheinen, daß diese Reaktion bei Verwendung von Diisopropylaminoacetonitril und Methyl- oder Äthyl-magnesiumchlorid günstige Ergebnisse liefern würde. Tatsächlich erhielten wir dabei 54% Triisopropylamin, also eine schon recht gute Ausbeute. Selbstverständlich kann nach diesen so verschiedenen Synthesen an der Konstitution des Triisopropylamins keinerlei Zweifel mehr bestehen, wenn auch die kürzlich publizierten Ergebnisse^{3c} dafür hätten genügen können. Die Eigenschaften der Base und ihrer Salze (mit einer Ausnahme, s. exper. Teil) stimmen mit den Angaben von *Kuffner* und *Seifried*^{3b} sehr gut überein; wir haben der Vollständigkeit halber einige schon in einer früheren Arbeit^{3c} angeführt.

Das Triisopropylamin hat schon vor seiner experimentellen Zugänglichkeit das Interesse der Theoretiker gefunden, und *H. C. Brown*¹² gibt sogar eine Kurve an, wie er sich, wegen des „Back-strains“, die Änderung der Basizitäten vorstellt, wenn man im Tri-n-propylamin die Propylreste nach und nach gegen Isopropyl ersetzt. *Hünig* und *Kiessel*^{7b} haben deshalb Messungen an einigen dieser Amine durchgeführt, allerdings gerade auf das Triisopropylamin verzichtet, da es sich mit Atomkalotten nicht aufbauen läßt; diese Autoren äußern sich dabei nicht darüber, ob sie also an der Existenzfähigkeit des Triisopropylamins zweifeln, welches wir ja übrigens damals schon beschrieben hatten^{3b}.

⁹ *R. B. Wagner* und *H. D. Zook*, *Synthetic Org. Chem.*, Wiley 1953; *H. Krauch* und *W. Kunz*, *Namenreaktionen der org. Chem.*, Heidelberg 1960.

¹⁰ *P. Bruylants*, *Bull. Acad. Roy. Belge, Classe sci.* [5] **10**, 126 (1924); *Chem. Zbl.* **1924** II, 336.

¹¹ *M. S. Kharasch* und *O. Reinmuth*, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, S. 777; New York 1954.

¹² *H. C. Brown*, *Science* [New York] **103**, 385 (1946).

Jedenfalls haben auch wir solche Meßreihen durchgeführt, u. zw. eine in dem von *Hünig* und *Kiessel*^{7b} benutzten Solvens, welches aus Methylglykol und Wasser im ungefähren Molverhältnis 55:1 besteht, eine zweite beim Molverhältnis 1:1. Im ersten Fall erhielten wir eine Kurve, welche im interessierenden Bereich der von *Hünig* und *Kiessel* erhaltenen parallel verlief und für welche wir auch das Triisopropylamin vermessen haben; es ist hier ein erheblich niedrigerer pK^* -Wert für dieses Amin vermessen worden als selbst für Monopropyl-diisopropylamin. Im wasserreichen Solvens lag dagegen der pK^* -Wert des Triisopropylamins nur wenig unter dem des Diisopropyl-mono-n-propylamins, also ganz anders, als nach älteren Auffassungen von *H. C. Brown*¹² zu erwarten war. Inzwischen hat sich freilich die Fragestellung, besonders durch Berücksichtigung der Solvatisierbarkeiten, nach anderen Gesichtspunkten zu verschoben¹³.

Experimenteller Teil

Darstellung von Diisopropylsulfat

Für die behelfsmäßige Herstellung von Laboratoriumsmengen wurde in Anlehnung an die Literatur¹⁴ Propylen, u. zw. in Form von technischem Propan aus Stahlflaschen (welches ca. 25% Propylen enthielt) in Schwefelsäure in der Weise eingeleitet, daß über ein mit Quecksilber gefülltes Steigrohrsystem ein Überdruck von etwa 100 mm Hg aufrechterhalten werden konnte. Bei -3 bis -10°C wurde nach etwa 15stdg. Einleiten, Verdünnen durch Aufgießen auf Eis, Aufnehmen in Äther, Entsäuern der Ätherschicht mit Sodalösung und Destillation der getrockneten Ätherlösung bei $60^\circ/1$ Torr etwa 45 Teile Diisopropylsulfat aus 100 Gew.-Teilen Schwefelsäure erhalten.

Umsetzung mit Diisopropylamin

0,5 Mol Diisopropylsulfat und 0,5 Mol Diisopropylamin wurden 2 Stdn. auf 110° mit aufgesetztem Kühler erhitzt, dann 2 Stdn. auf 140° und noch 16 Stdn. auf 160° . Der erkaltete Kristallkuchen wurde in 10proz. NaOH gelöst, gründlich ausgeäthert und der getrocknete Äther abdestilliert. An der Drehbandkolonne ließ sich nach einem Vorlauf von Diisopropylamin das Triisopropylamin (18% d. Th.) bei 139° sauber herausfraktionieren.

Diisopropylformamid

Die Umsetzung der Base mit Chloral nach einem von *A. W. Hofmann*^{15a} stammenden Verfahren in einer von *Blicke*^{15b} ausgearbeiteten Form gab keine besseren Ausbeuten an Diisopropylformamid als die Umsetzung mit Ameisensäure, auch neigte das Produkt zur Verfärbung. Wir haben deshalb das Verfahren von *Kuffner* und *Polke*^{3a} etwas verbessert, indem wir 85 g Diisopropylamin

¹³ *H. A. Staab*, Einführung i. d. theoret. org. Chem., 2. Aufl., S. 360, Weinheim 1960.

¹⁴ *A. L. Kranzfelder* und *F. J. Sowa*, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 1491 (1937).

¹⁵ a) *A. W. Hofmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **5**, 247 (1872); b) *F. F. Blicke* und *Chi-Jung Lu*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3933 (1952).

mit 69 g 100proz. Ameisensäure 16 Stdn. bei 170° Badtemp. unter Rückfluß erhitzten und anschließend unter allmählicher Steigerung der Badtemp. fraktionierten. Eine gaschromatographische Untersuchung der 4 abgenommenen Fraktionen zeigte, daß nur die letzten beiden Fraktionen, welche bei 176—186° (70 g) bzw. 186—190° (58 g) übergegangen waren, eine Weiterverarbeitung wert waren. Sie wurden vereinigt, über K_2CO_3 entsäuert, wobei zur Verringerung der Löslichkeit des Carbonats 180 ml Äther zugesetzt wurden, dann die Ätherlösung destilliert. Die Hauptmenge (80 g = 74% d. Th.) war gaschromatographisch reines Diisopropylformamid, welches bei 195—197,5° überging; $n_D^{20} = 1,4355$ in Übereinstimmung mit einem Befund von E. Polke (Dissertat., Univ. Wien, 1950).

Umsetzung des Diisopropylformamids mit Methyl-MgCl

Die Grignardierung von Methylchlorid, das einer Stahlflasche entnommen wurde, erfolgte in Anlehnung an die in Runges Buche^{16a} abgedruckte Vorschrift, welche von Schmalfuß^{16b} stammt. Nach unseren Erfahrungen von zahlreichen Versuchen ist die Reaktion nie heftig, ja sie springt oft trotz Zusatzes von Jod bei kleinem Äthervolum nicht immer leicht an. Wir haben dann den Äther einfach mit Methylchlorid gesättigt und das Reaktionsgemisch über Nacht sich selbst überlassen. Am Morgen war immer eingetretene Umsetzung festzustellen, und nun wurde unter Zusatz von mehr Äther weiterhin MeCl (über einen $CaCl_2$ -Turm) eingeleitet, bis alles Mg verbraucht war; dazu waren für 3 g Atom Mg 15 Stdn. erforderlich. Da ein Überschuß MeJ bei der Bouveault-Busch-Reaktion Anlaß zu Nebenreaktionen gibt¹⁷, wurde das überschüssige MeCl, über das diesbezüglich allerdings keine Erfahrungen vorliegen, vorsichtshalber weggekocht.

Nun wurde das Gaseinleitungsrohr gegen einen Tropftrichter ausgewechselt, durch den eine Lösung von 1 Vol. Diisopropylamin in 1 Vol Äther zutropft wurde, u. zw. soviel, daß auf 1 Mol Amin $3\frac{1}{2}$ Mol Grignardverbindung entfielen (die Grignardierung verläuft fast quantitativ). Kühlung ist nicht erforderlich und wohl auch nicht zu empfehlen. Man rührt 30 Min. weiter und zersetzt unter Kühlung erst mit Wasser, dann vorsichtig mit 2,5 m- H_2SO_4 . Schließlich wurde der Äther abgetrennt, die wäßrige Lösung stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Für die aus 1 Mol Diisopropylformamid entstehende tert. Base genügen 300 ml Destillat vollkommen. Durch Fraktionierung an einer guten Widmer- oder über eine Drehbandkolonne wurden 11—13% d. Th. an *Trisopropylamin* gewonnen.

Umsetzung des Diisopropylformamids mit Äthyl-MgCl

Die Grignardierung von (mit $CaCl_2$ getrocknetem) Äthylchlorid springt lebhaft an, nach etwa 4stdg. Einleiten von C_2H_5Cl aus der Stahlflasche sind 0,5 g Atom Mg umgesetzt. Umsetzung und Aufarbeitung wie bei vorstehendem Beispiel. Ausb. 10 g 3-Diisopropylaminopentan (23% d. Th.). Sdp.₁₀: 64° C, $n_D^{20} = 1,4298$.

Das Pikrat der Base schmilzt bei 117°, das Pikrolonat bei 131—137°. Zur Reinheitskontrolle wurde das Pikrat in wasserfr. Eisessig gelöst und gegen Kristallviolett mit $n/20-HClO_4$ (in Eisessig) titriert; das gef. Formelgewicht stimmte mit dem ber. innerhalb der Genauigkeit des Umschlags einwandfrei überein.

¹⁶ a) F. Runge, Organometallverbindungen (S. 214), Stuttgart 1944; b) H. Schmalfuß, J. prakt. Chem. [2] **108**, 88 (1924).

¹⁷ M. Montagne, C. r. hebdomad. Acad. Sci. **186**, 874 (1928).

Das *Hydrobromid* schmolz bei 177—179°; keine Depression mit dem Präparat von *Kuffner* und *Seifried*^{3b}.

Darstellung von α -Diisopropylamino-propionitril

1 Mol Diisopropylamin wurde mit konz. HCl gerade neutralisiert und so viel Wasser zugefügt, daß sich das Salz eben löste. Zu dieser Lösung wurde eine gesätt. Lösung von 1 Mol KCN hinzugefügt, dann auf etwa 0° gekühlt und langsam 1 Mol Acetaldehyd zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch unter dauerndem Rühren Zimmertemp. angenommen hatte, wurde die untere Schicht im Scheidetrichter abgetrennt, mit K_2CO_3 versetzt und 3mal ausgeäthert. Die Ätherextrakte wurden mit der oberen Schicht vereinigt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde im Vak. fraktioniert und nach einem zweiphasigen Vorlauf das Nitril (60 g = 40% d. Th.) bei 70—79°/13 Torr aufgefangen; $n_D^{20} = 1,4258$.

Gegen Ende der Vakuumdestillation geht das Vakuum zurück und es gehen große, farblose Kristalle über, die nicht weiter untersucht wurden.

Das *Pikrat* des Aminonitrils schmolz bei 148—150°.

*Bruglants-Reaktion*¹⁹

In eine wie oben aus 30 g Mg bereitete MeMgCl-Lösung wurden langsam unter Rühren 55 g Diisopropylaminopropionitril, mit 50 ml Äther verdünnt, zutropfen gelassen, dann 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach vorsichtigem Behandeln mit Wasser wurde die abgetrennte wäßrige Schicht mit Öllauge zersetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die ersten 500 ml Destillat wurden 3mal ausgeäthert und wie oben 30 g *Triisopropylamin* (54% d. Th.) herausfraktioniert.

Ganz ähnlich wurde durch Umsetzung des Nitrils mit Äthyl-MgCl das *3-Diisopropylaminobutan* (sek. Butyl-diisopropylamin) in 60% Ausb. erhalten. Sdp. 160—162°, $n_D^{20} = 1,4265$. Sein *Hydrobromid* schmolz bei 194—197°.

Triisopropylamin

Das nach den drei beschriebenen Methoden dargestellte Triisopropylamin stimmte mit den Angaben von *Kuffner* und *Seifried* überein, doch konnte die pyridinähnliche Geruchsnuance nicht wieder festgestellt werden.

Das *Chlorhydrat* ist bei höherer Temp. so flüchtig, daß der Schmp. im zugeschmolzenen Röhrchen bestimmt werden mußte; er lag bei 234—236° (in der Arbeit von *Kuffner* und *Seifried* steht hier versehentlich der Schmp. des Diisopropylamin-chlorhydrats).

Das *Pikrat* wurde durch Eintropfen von Triisopropylamin in gesätt. äther. Pikrinsäurelösung dargestellt. Es läßt sich aus Alkohol zu Schuppen, aus genug Wasser zu Nadeln umkristallisieren; beide Formen schmelzen bei 203—205°. Bei der Titration mit $n/20-HClO_4$ in Eisessig gegen Kristallviolett fiel das *Perchlorat* aus, das nach Waschen mit Äther bei 266—280° (u. Zers.) schmolz.

Das *Hydrobromid* schmolz nach Umkristallisieren aus Dioxan bei 258 bis 262° (u. Zers.).

Das *Pikrolonat*, in Äther dargestellt, schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol—Äther bei 171—175°.

Diisopropyl-n-propylamin

Bei der Darstellung dieser Base folgten wir den Angaben von *Kuffner*, *Sattler-Dornbacher* und *Seifried*^{3c}, doch wurde der Ansatz 63 Stdn. unter

Rückfluß gekocht. Nach dem Abtrennen des Diisopropylamin-hydrojodids (0,22 Mol aus je 0,44 Mol Diisopropylamin und Propyljodid) wurde das Filtrat mit Äther verdünnt, mehrmals mit 3n-HCl ausgeschüttelt und aus der sauren Lösung die Basen durch Versetzen mit KOH und Ausäthern isoliert. Bei der frakt. Destillation wurden 28 g (45% d. Th.) an gaschromatographisch reinem Diisopropyl-n-propylamin erhalten.

Untersuchung der Basizität der tertiären Propyl- und Isopropylamine

Die zu den Messungen verwendeten Basen wurden über die Pikrate gereinigt, welche aus Alkohol umkristallisiert wurden. Die Pikrate wurden 30 Min. mit 2n HCl gekocht, die Pikrinsäure durch Absaugen und anschließendes Ausäthern entfernt, die wäßrige Schicht mit Öllauge alkalisch gemacht und ausgeäthert; schließlich wurde die mit NaOH getrocknete Ätherlösung eingedampft und der Rückstand destilliert.

Eine Meßreihe führten wir ganz wie *Hünig* und *Kiessel*^{7b} in sorgfältig gereinigtem Glykolmonomethyläther, dem 4,3% Wasser zugesetzt worden waren (Molverhältnis 55:1), durch. Eine zweite Reihe haben wir mit einem Gemisch von 80% Glykolmonomethyläther und 20% Wasser (d. s. rund 50 Molprozent H₂O) durchgeführt; bei dieser wurde mit einem schreibenden Titriergerät TTT 1a von Radiometer mit einer Glaselektrode G 302B gegen eine Kalomelektrode K 4312 gearbeitet. Hier wurden stets 3—6 Parallelbestimmungen, welche meist um weniger als 1% im pK*-Wert differierten, gearbeitet. Wir geben die Meßwerte nur für 0,1n HClO₄ an, doch haben wir auch mit 0,3n- und n-HClO₄ (gleichfalls in 80proz. Methylglykol—H₂O) verwendet. Während im wasserarmen Medium das Triisopropylamin erheblich geringeres pK* aufweist als Diisopropyl-n-propylamin und Di-n-propyl-monoisopropylamin, zeigt es bei 50 Molproz. H₂O zwar einen Abfall im pK*-Wert gegenüber dem Diisopropyl-n-propylamin, liegt aber etwas höher als das Di-n-propyl-isopropylamin.

	pK*-Werte in Glykolmonomethyläther mit 4,32% H ₂ O-Gehalt		mit 20% H ₂ O 0,1n HClO ₄
		Lit. 7 ^b	
Tri-n-propylamin		7,3	8,71
Di-n-propyl-isopropylamin .	7,3	7,6	9,00
n-Propyl-diisopropylamin ..	7,5	7,8	9,29
Triisopropylamin	6,9	—	9,21
Tri-n-butylamin		7,5	8,62
Triäthylamin			9,21