

Die Reaktion von N,N-Dibromaminen mit Trimethylamin: eine einfache Nitrilsynthese

Von

W. Gottardi

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität
Innsbruck, Österreich

(Eingegangen am 14. August 1973)

*The Reaction of N,N-Dibromo Amines with Trimethyl Amine:
a Convenient Synthesis of Nitriles*

In a one step reaction amines containing an α -methylene group are converted under mild conditions (room temperature) to the corresponding nitriles. The scope of the new method is given.

Wie bereits gezeigt wurde¹, sind N,N-Dibromamine z. T. sehr unbeständige Substanzen, die jedoch in Lösung, vor Wärme und energiereicher Strahlung geschützt, ohne weiteres für einige Zeit haltbar sind.

Infolge der leichten Abspaltbarkeit von HBr beim Vorliegen des Strukturelementes $-\text{CH}_2-\text{NBr}_2$ ¹ ergibt sich eine verhältnismäßig einfache und vielseitig verwendbare Synthese von Nitrilen, die durch äußerst schonende Bedingungen gekennzeichnet ist.

Die HBr-Abspaltung aus N,N-Dibromaminen wurde bereits von A. W. Hofmann² durch Erwärmen mit wäßr. NaOH durchgeführt, sie gelang jedoch nur bei höheren Aminen und mit max. 30% Ausbeute. Andere von Aminen ausgehende Nitrilsynthesen sind die Einwirkung von Oxydationsmitteln, wie $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ³, JF_5 ⁴ und Nickelperoxyd⁵, die katalytische Wasserstoffabspaltung in Gegenwart von Titanvanadat⁶ und die HCl-Abspaltung von N,N-Dichloraminen mit Cäsiumfluorid⁷.

Reaktionsverlauf

Die Reaktion besteht aus den zwei Schritten: 1. Darstellung des N-Dibromamins und 2. Abspaltung von Bromwasserstoff in Gegenwart einer starken Base. Die Isolierung der N-Dibromamine ist hierbei nicht notwendig und würde in Hinblick auf die Instabilität der lösungsmittelfreien Verbindungen keinen Vorteil bringen.

Darstellung des N,N-Dibromamins: Hierüber wurde bereits in der vorherstehenden Arbeit berichtet¹. Als Bromierungsmittel sind die bereits dort erwähnten heterocyclischen N-Bromimide geeignet.

HBr-Abspaltung: Da in Gegenwart von N—H-haltigen Basen eine Umhalogenierung eintritt¹, muß eine tertiäre Base verwendet werden. Es zeigte sich, daß nur Trimethylamin hierfür geeignet ist, während mit Triäthylamin und dessen höheren Homologen infolge der Nebenreaktionen, die an einer Schwarzbraunfärbung der Reaktionsmischung erkenntlich sind, nur sehr geringe Ausbeuten an nicht reinen Substanzen erhalten werden.

Mit Pyridin findet zwar auch — ohne störende Nebenreaktionen — HBr-Abspaltung statt, die Reaktion dauert jedoch viel zu lang. So verhalten sich z. B. bei der HBr-Abspaltung aus N,N-Dibromglycinester in CH_2Cl_2 die Reaktionszeiten von Trimethylamin und Pyridin ungefähr wie 1 : 50.

Die Wahl des (hydrophoben) Lösungsmittels ist ebenfalls von entscheidendem Einfluß auf den Verlauf und die Dauer der Reaktion. Für die Bromierung der Amine erwiesen sich Pentan, Hexan, CCl_4 , Benzol und CH_2Cl_2 als geeignete Reaktionsmedien.

Je nach der Kombination von Bromierungs- und Lösungsmittel kann die Reaktion heterogen (z. B. *NBS*/Hexan oder *DBI*/ CH_2Cl_2) oder weitgehend homogen (*NBS* bzw. Dibromantin/ CH_2Cl_2) und dadurch rascher durchgeführt werden. So ist bei heterogener Reaktionsführung 6—12stdg. Rühren erforderlich, während im vorwiegend homogenen System nur 10—20 Min. benötigt werden.

Einschränkungen ergeben sich nur auf Grund der Schwerlöslichkeit einiger Amine (und deren Bromderivate, z. B. 1,6-Diaminohexan), so daß in diesen Fällen CH_2Cl_2 eingesetzt werden muß.

Der Einfluß des Lösungsmittels auf die homogen verlaufende HBr-Abspaltung äußert sich in einer Reaktionsbeschleunigung mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels, indem Pentan und Hexan weniger, Benzol und vor allem CH_2Cl_2 jedoch sehr gut geeignet sind.

Die Reaktionszeiten bei Zimmertemp. betragen für normale aliphatische N,N-Dibromamine in CH_2Cl_2 ca. 12 Stdn., in CCl_4 ca. 24 Stdn. und in Pentan einige Tage. Im Falle einer Aktivierung der Methylengruppe, z. B. beim N,N-Dibromglycinester, ist die HBr-Abspaltung (in CH_2Cl_2) bereits nach 1 Stde. beendet.

Zahlreiche Versuche mit verschiedenen Lösungs- und Bromierungsmitteln sowie Substraten ergaben als geeignetste Kombination *NBS* oder Dibromantin als Bromierungsmittel und Methylenchlorid als Lösungsmittel (siehe exper. Teil, Allgemeine Arbeitsvorschrift). Hierbei wird das überschüssige Bromierungsmittel und dessen Reduktionsprodukt vor der HBr-Abspaltung nicht abgetrennt, was den Arbeitsaufwand verringert. Zudem lieferte diese Methode die besseren Ausbeuten bei kürzeren Reaktionszeiten.

Die nur bei Verwendung von CH_2Cl_2 auftretende Dunkelfärbung der Reaktionsmischung sowie die Bildung von Chlormethyl-trimethyl-ammo-

niumchlorid⁸ (s. weiter unten) erwiesen sich als nicht störende Nebenreaktionen.

Andererseits verläuft die Reaktion in Hexan oder CCl_4 viel übersichtlicher, indem infolge ihrer Unlöslichkeit sowohl das reduzierte Bromierungsmittel als auch das Trimethylammoniumbromid abgetrennt werden können, so daß die zurückbleibende Lösung praktisch nur noch das Nitril enthält.

Reinigung und Isolierung: Zur Reinigung wurde die Reaktionsmischung nacheinander ausgeschüttelt mit angesäuerter KJ-Lösung (im Falle von Jodausscheidung wurde letzteres mit Thiosulfat reduziert), NaHCO_3 -Lösung, NaHSO_3 -Lösung und Wasser. Hierbei wurden neben dem Trimethylammoniumbromid und dem reduzierten Bromierungsmittel folgende Verunreinigungen entfernt: Nicht umgesetzte Amine sowie deren N-Bromderivate, saure Substanzen und Aldehyde. Das Nitril wurde schließlich durch fraktionierende Destillation vom Lösungsmittel getrennt.

Diskussion

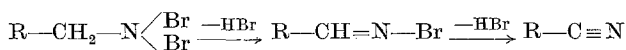
Die Darstellung von Nitrilen aus Aminen durch HBr-Abspaltung aus deren N,N-Dibromderivaten scheint allgemein bei primären Aminen mit einer α -Methylengruppe möglich zu sein. Nebenreaktionen bei der Bromierung sind zu erwarten beim Vorliegen von olefinischen Doppelbindungen, primären und sekundären OH-Gruppen und aktivierten aromatischen Kernen.

Bei mäßig aktivierten Benzolkernen, wie z. B. Benzylamin, erfolgt die Bromierung nur am Stickstoff, während bei starker Aktivierung, z. B. bei Homoveratylamin, auch der Kern bromiert wird. Es gelingt auf diese Weise die einstufige Synthese von 6-Brom-homoveratrum säurenitril (siehe exper. Teil).

Bei der HBr-Abspaltung mit Trimethylamin sind ebenfalls Nebenreaktionen zu erwarten beim Vorliegen von reaktiven Halogenfunktionen, die eine Quartärisierung von Trimethylamin bewirken können.

Diese Reaktion tritt auch in geringem Maße bei Verwendung von Methylenechlorid als Lösungsmittel auf. Das entstehende Chlormethyltrimethylammoniumchlorid⁸ geht jedoch in die wäßrige Phase und stört die Aufarbeitung der Reaktionsmischung nicht.

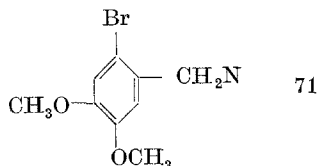
Wie bereits erwähnt wurde¹, erfolgt die Umwandlung der N,N-Dibromamine in Nitrile in 2 Stufen, wobei als Zwischenprodukt N-Bromine auftreten.



Da die N,N-Dibromamine (zum Unterschied von den N-Bromiminen) stark gefärbt sind, ist die Entfärbung der Reaktionsmischung nur ein Hinweis auf den Verlauf der ersten Reaktionsstufe, während die Abspaltung des zweiten Moleküls HBr mit keiner Farbänderung verbunden ist. Eine zu kurze Reaktionsdauer und damit Unvollständigkeit der zweiten Reaktionsstufe äußert sich daher in einem hohen Gehalt an Aldehyden, den Hydrolysenendprodukten der N-Bromimine.

 Tabelle 1. Durch HBr-Abspaltung mit $N(CH_3)_3$ dargestellte Nitrile

	Ausb.*	Ausb. nach anderen Methoden**
$CH_3(CH_2)_2CN$	71	39 ³ , 42,5 ⁴ , 81 ⁷
$CH_3(CH_2)_{10}CN$	85	
$NCCOOEt$	36,4	
$NC(CH_2)_4CN$	60	
C_6H_5-CN	76	59 ³ , 90 ⁴ , 78,5 ⁵ , 46,2 ⁶



* Die angegebenen Werte beziehen sich auf das gereinigte Nitril.

** Von Aminen ausgehend.

Experimenteller Teil

Sämtliche Amine und Lösungsmittel wurden durch Destillation gereinigt. Trimethylamin, Dibromisocyanursäure (*DBI*), N-Bromsuccinimid (*NBS*), 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, alle mit Reinheitsgrad „purum“ wurden ohne zusätzliche Reinigung verwendet. Infolge der Lichtempfindlichkeit der N-Dibromamine wurden die Reaktionen unter weitgehendem Lichtausschluß durchgeführt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die durch Destillation gereinigten Nitrile, deren Identität, sofern nicht anders angegeben, auf Grund der IR-Spektren und durch Derivatbildung sichergestellt wurde.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In eine eisgekühlte Lösung von 0,06 Mol eines primären α -Methylenamins in 80–100 ml CH_2Cl_2 werden unter starkem Rühren langsam 22,5 g *NBS* oder 18 g Dibromantoin (= 0,126 Mol aktives Brom) eingetragen und nach ca. 30 Min. 10 g Trimethylamin (0,17 Mol) eingeleitet. Nach 12 Stdn. Stehen im langsam sich erwärmenden Eisbad wird mit verd. Säure ausgeschüttelt, mit KJ versetzt und das ausgeschiedene Jod mit Thiosulfat reduziert.

Anschließend wird mit NaHCO_3 -Lösung, NaHSO_3 -Lösung und Wasser geschüttelt, die org. Phase getrocknet, bei geeigneter Temperatur und Druck das Lösungsmittel abgedampft und das Nitril durch Destillation gereinigt.

Darstellung von n-Butyronitril: Es wurde nach obiger Vorschrift gearbeitet und 4,38 g n-Butylamin eingesetzt. Die Abtrennung des CH_2Cl_2 erfolgte bei 90 Torr und 0 °C Badtemp. Ausb. 2,94 g Butyronitril (71% d. Th.).

Darstellung von Adipinsäuredinitril: Es wurde nach obiger Vorschrift gearbeitet und 3,49 g 1,6-Diaminohexan eingesetzt. Das Rohprodukt wurde bei 3 Torr und 160 °C destilliert. Ausb. 1,95 g Adipinsäuredinitril (60% d. Th.).

Darstellung von Benzonitril: In eine gekühlte (0–10 °C) Lösung von 3,22 g Benzylamin (0,03 Mol) in 60 ml CCl_4 wurden vorsichtig unter Rühren 9 g DBI (0,01 Mol) eingetragen und bei Zimmertemp. unter Lichtausschluß 12 Stdn. intensiv gerührt. Anschließend wurde von unlöslicher Cyanursäure abfiltriert, unter Eiskühlung 5 g Trimethylamin (0,085 Mol) eingeleitet und 24 Stdn. im langsam sich erwärmenden Eisbad stengelassen. Die vom $(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$ (8,9 g) abfiltrierte Lösung wurde hierauf wie oben aufgearbeitet. Ausb. 2,4 g Benzonitril (76% d. Th.).

Darstellung von 6-Bromhomoveratrumsäurenitril: Es wurde wie beim Benzonitril vorgegangen, jedoch 1,81 g Homoveratrylamin (0,01 Mol), 40 ml Benzol, 5,9 g NBS (0,033 Mol) und 1,5 g Trimethylamin (0,025 Mol) eingesetzt. Ausb. 1,83 g 6-Bromhomoveratrumsäurenitril (71% d. Th.). Schmp. (aus CH_3OH): 90–91 °C (Lit.¹⁰ 90–91 °C). Verseifung mit NaOH lieferte 6-Bromhomoveratrumsäure. Schmp. 117–118 °C (Lit.¹¹ 114–116 °C).

Darstellung von Laurinsäurenitril: Es wurde wie beim Benzonitril vorgegangen, jedoch 1,854 g Dodecylamin (0,01 Mol), 30 ml CCl_4 (Hexan), 3,2 g DBI (oder 4 g NBS), 1,5 g Trimethylamin eingesetzt und zur HBr-Abspaltung 48 (75) Stdn. bei Zimmertemp. stengelassen. Wegen starker Emulsionsbildung wurde die Phasentrennung durch Zentrifugieren beschleunigt. Ausb. 1,54 bzw. 1,4 g Laurinsäurenitril (85 bzw. 77% d. Th.).

Darstellung von Cyanameisensäureäthylester: Es wurde wie in [der allgemeinen Vorschrift angegeben vorgegangen, jedoch 1,4 g Glycinesterhydrochlorid (0,01 Mol) und 0,8 g Pyridin (zur Freisetzung des Amins), 30 ml Methylenchlorid, 3,6 g NBS (0,02 Mol) und 2,0 g Trimethylamin (0,034 Mol) eingesetzt und zur HBr-Abspaltung nur 1 Stde. stengelassen. Ausb. 0,3 g Cyanameisensäureäthylester (36,4% d. Th.).

Literatur

- ¹ Siehe vorhergehende Arbeit, Mh. Chem. **104**, 1681 (1973).
- ² A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 1406, 1920 (1884).
- ³ A. Stojiljković, V. Andrejević und M. Lj. Mihailovi, Tetrahedron **23**, 721 (1967).
- ⁴ T. E. Stevens, J. Org. Chem. **26**, 2531 (1961).
- ⁵ K. Nakagawa und T. Tsuj, Französ. Pat. 1 350 668; Chem. Abstr. **60** P, 15791 (1964).
- ⁶ S. R. Rafikov, B. V. Suvorev und A. D. Kagarlitskii, Izvest. Akad. Nauk Kazakh. S. S. R., Ser. Khim. **1959**, Nr. 1, 77–9; Chem. Abstr. **55**, 2557 (1959).

- ⁷ *C. M. Sharts*, *J. Org. Chem.* **33**, 1008 (1968).
⁸ *H. Böhme* und *E. Boll*, *Chem. Ber.* **90**, 2013 (1957).
⁹ *E. S. Gould*, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie*. Verlag Chemie. 1964.
¹⁰ *R. D. Haworth*, *C. R. Mavin* und *G. Sheldrick*, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1427.
¹¹ *L. Small* und *S. G. Turnbull*, *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1545 (1937).