

RÜDIGER BERTHOLD

Über Crotylbromid, III¹⁾

DIE CROTYLIERUNG VON AMINOVERBINDUNGEN

Aus dem Institut für Organische und Organisch-Technische Chemie
der Technischen Hochschule Dresden
(Eingegangen am 21. August 1957)

Das Reaktionsvermögen von Crotylbromid mit verschiedenen Aminoverbindungen und eine Darstellungsmethode für Crotylamin aus Crotyl-harnstoff werden beschrieben.

Die große Beweglichkeit des Broms im Crotylbromid bedingt ein ausgezeichnetes Reaktionsvermögen gegenüber Aminoverbindungen, das fast dem der Säurechloride gleichgesetzt werden kann. So setzt sich Crotylbromid mit aliphatischen Aminen unter beträchtlicher Wärmeentwicklung und meist explosionsartigem Aufsieden des Reaktionsgemisches um. Es ist daher in jedem Falle notwendig, die Reaktion durch entsprechende Maßnahmen zu mäßigen. Für die Umsetzung mit z. B. Butyl- und Dibutylamin kann Äther als Verdünnungsmittel empfohlen werden, weil hier die nebenbei entstehenden Hydrobromide ausfallen und abgesaugt werden können. Die Reaktionsprodukte bestehen aus sämtlichen möglichen Substitutionsprodukten einschließlich der quartären Ammoniumbasen.

Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse beim Hydrazin. Bei der Einwirkung von Crotylbromid auf Hydrazinhydrat in Äther wurde stets ein Gemisch von Di-, Tri- und Tetracrotyl-hydrazin erhalten. Bemerkenswerterweise findet man hier kein Monocrotyl-hydrazin, das ich bevorzugt erhalten wollte. Erst wenn man in Methanol zwischen -10 und 0° und mit einem fast doppelten Überschuß von Hydrazinhydrat arbeitet, erhält man einen kleinen Vorlauf des gewünschten Produktes.

Im Phenylhydrazin, das ebenfalls ausgezeichnet mit Crotylbromid reagiert, dirigiert der Phenylrest eindeutig in β -Stellung. Di- und Tricrotyl-phenylhydrazin konnten nicht erhalten werden. Daß es sich um β -Crotyl-phenylhydrazin handeln muß, geht aus der Umsetzung mit Acetessigester hervor, wobei 1-Phenyl-2-crotyl-3-methyl-pyrazolon-(5) entsteht.

Weiterhin wurde versucht, Crotylamin aus Crotylbromid bequem und mit guten Ausbeuten darzustellen, da die bisher bekannten vier Verfahren, die Reduktion von Crotonaldoxim²⁾, die Hydrierung von Croton-nitril³⁾, die HCl-Abspaltung aus β -Chlor-butylamin⁴⁾ und die Verseifung von Crotylphthalimid⁵⁾, unbefriedigende

1) I. Mitteil.: R. BERTHOLD, Chem. Ber. 90, 793 [1957].

2) SCHINDLER, Mh. Chem. 12, 416 [1891]. Vgl. auch Ber. Schimmel & Co. A.G., Oktober 1910, S. 116.

3) A. MAILHE, Bull. Soc. chim. France [4] 27, 227 [1929]; Ann. Chim. Physique [9] 13, 222 [1920].

4) S. BOOKMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 3114 [1895].

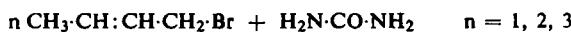
5) K. H. SLOTTA und R. TSCHESCHE, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1401 [1929].

Ausbeuten liefern. Die Nacharbeitung ergab, daß die Phthalimid-Methode die relativ günstigsten Ergebnisse liefert.

Die direkte Crotylierung von Ammoniak verläuft glatt, und zwar sowohl in wäßriger, als auch in nichtwäßriger Phase. Die exotherme Reaktion ist bereits nach wenigen Minuten quantitativ beendet. Leider ist hierbei die Ausbeute an Monocrotylamin gering, da dies sofort mit Crotylbromid zu Di- und Tricrotylamin sowie Tetracrotyl-ammoniumbromid weiterreagiert. Da die Ausbeuteanteile mit zunehmender Crotylierung stark ansteigen, kann man den Schluß ziehen, daß die Reaktionsfähigkeit mit steigender Crotylierung zunimmt. Bei Verwendung von alkoholischem Ammoniak kann man etwas mehr Monocrotylamin erhalten. Versuche, diese Verbindung in der Dampfphase aus den Komponenten zu erhalten, schlugen fehl. Die direkte Crotylierung von Ammoniak ist ein bequemer Weg zur Darstellung von Tricrotylamin.

M. DELEPINE⁶⁾ erhielt Amine durch Reaktion der Alkyhalogenide mit Urotropin und anschließender Zersetzung des entstandenen Additionsproduktes mit alkohol. Salzsäure. Mit Crotylbromid konnte ich eine weiße kristalline Substanz bekommen, deren Bruttoformel ($C_{10}H_{19}N_4Br$) auf eine Mono-Additionsverbindung zwischen Urotropin und Crotylbromid schließen läßt $[(CH_2)_6N_4 \cdot C_4H_7Br]$. Es gelang jedoch nicht, durch Zersetzung mit Salzsäure aus dieser Verbindung zufriedenstellende Mengen Crotylamin zu bekommen.

Die besten Ausbeuten erhält man durch Verseifung von Crotyl-harnstoff, der aus Crotylbromid und Harnstoff dargestellt wurde. Im Gegensatz zu I. A. KOGAN⁷⁾, der an Stelle von Crotylbromid Benzylbromid verwendete, erhält man dabei kein reines Monoamin, sondern ein Gemisch aus Mono-, Di- und Tricrotylamin. Die Ausbeute an Monovertbindung (53 % d. Th., bezogen auf Crotylbromid) ist jedoch besser als nach der Phthalimid-Methode (45 % d. Th.). Die Entstehung von Di- (ca. 20 % d. Th.) und Tricrotylamin (ca. 10 % d. Th.) demonstriert erneut die Reaktionsfreudigkeit des Crotylbromids. Da eine Reaktion von freiem Amin und Harnstoff zum sek. Amin⁸⁾ nicht in Frage kommen kann, weil Kogan unter den gleichen Bedingungen nur Monobenzylamin erhielt, bleibt zur Erklärung der Reaktion nur die Annahme eines Dicrotyl-harnstoffs bzw. Tricrotyl-ammoniumsalzes übrig:



Auch aus Crotylamin und Kaliumcyanat läßt sich Crotyl-harnstoff erhalten; hier erhält man beim Verseifen nur Monocrotylamin.

Aus Crotyl-isocyanat läßt sich ebenfalls Crotylamin erhalten, jedoch ist es nicht möglich, die Umsetzung von Kaliumcyanat und Crotylbromid in Methanol so zu

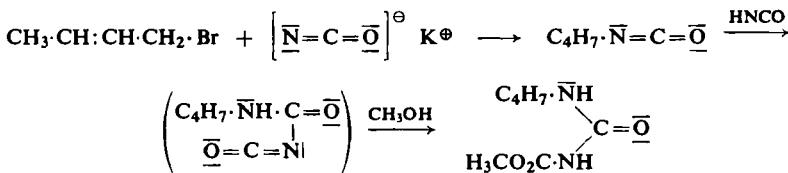
⁶⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **124**, 292 [1897].

⁷⁾ Z. angew. Chem. (UdSSR) **26**, 558 [1953].

⁸⁾ A. GALAT und G. ELION, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1566 [1943], erhalten substituierte Säureamide durch Umsetzung von unsubstituierten Säureamiden mit Aminen.

lenken, daß Isocyanat in größeren Mengen entsteht. Neben einem kleinen Vorlauf, der aus Isocyanat besteht, erhält man als Hauptreaktionsprodukt eine Verbindung, die sich i. Vak. unterhalb von 250° nicht destillieren läßt und beim Erkalten zu einer weißen kristallinen Masse erstarrt; diese erwies sich als Crotyl-allophansäure-methylester, $C_7H_{12}O_3N_2$. Durch vorsichtige Hydrolyse mit verd. Kalilauge entsteht hieraus Crotyl-harnstoff, Methanol und Kohlendioxyd. Auch die Löslichkeitsverhältnisse entsprechen einem Allophansäure-ester.

Da Crotylbromid mit Methanol unter Ätherbildung Bromwasserstoff abspaltet, reagiert die dadurch sekundär aus Kaliumcyanat freiwerdende Cyansäure mit dem sich primär bildenden Crotyl-isocyanat und dem vorhandenen Methanol:

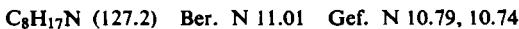


Obwohl man z. T. bessere Ausbeuten erhält als nach den bekannten Methoden, befriedigt keines der oben beschriebenen Verfahren restlos, da nie eindeutig Monosubstitution eintritt. Am besten eignet sich noch die Umsetzung von Crotylbromid mit Harnstoff und anschließender Verseifung zur Darstellung von Crotylamin.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Boëtius, dessen großes Entgegenkommen die Durchführung der Arbeit ermöglichte, meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

1. *Crotyl-butyl- und Dicrotyl-butylamin*, $C_4H_7\cdot NH\cdot C_4H_9$, $(C_4H_7)_2N\cdot C_4H_9$: Zu der Lösung von 150 g *Butylamin* in der dreifachen Menge Äther gibt man unter Röhren und Kühlen 135 g *Crotylbromid*. Das Reaktionsgemisch trübt sich, und bald scheidet sich ein gelbes Öl ab. Man trennt die Schichten und verjagt den Äther. Bei Verwendung von *Phenylhydrazin* oder *Hydrazinhydrat* als Aminkomponente erhält man das Hydrobromid als weißen Niederschlag. Letzterer wird zweckmäßigerweise vor dem Entfernen des Äthers abgetrennt. Den Gesamtrückstand erhitzt man nun 5 Min. mit einer Lösung von 50 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser unter Rückfluß, nimmt nach dem Erkalten in Äther auf und destilliert. Vorlauf: *Butylamin*. Ausb. 31 g (24.4 % d. Th.) *Crotyl-butylamin*, Sdp. 154–156°;



und 48 g (53.1 % d. Th.) *Dicrotyl-butylamin*, Sdp. 15 96°.



Die Ausbeuten schwanken ziemlich stark und werden offenbar durch die Bildung des quartären Salzes — $[(C_4H_7)_3\cdot C_4H_9\cdot N]Br$ — beeinträchtigt. Die erhaltenen Amine sind farblose, charakteristisch aminartig riechende Flüssigkeiten.

*) Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert, die Ausbeuten beziehen sich in jedem Falle auf *Crotylbromid*.

Auf die gleiche Weise wurden erhalten:

Crotyl-hydrazin, $C_4H_7 \cdot NH \cdot NH_2$: Aus *Hydrazinhydrat* und *Crotylbromid* in Methanol bei 0° , wie oben beschrieben. Die Temperatur soll bei der Reaktion möglichst nicht ansteigen. Bei der Aufarbeitung werden die zwischen 135 und 165° übergehenden Anteile nochmals rektifiziert. Ausb. 25% d. Th.; farblose Flüssigkeit, Sdp. 157° .

$C_4H_{10}N_2$ (76.1) Ber. N 32.52 Gef. N 32.45, 32.38

Gibt mit Acetessigester schwer kristallisierendes *1-Crotyl-3-methyl-pyrazolon-(5)*, Schmp. 107° aus Methanol.

β -*Crotyl-phenylhydrazin*, $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot C_4H_7$: Farblose, an der Luft sich gelb färbende Flüssigkeit, Sdp.₁₆ 146 – 147° . Ausb. 78 g (61% d. Th.), bez. auf 1 Mol. *Phenylhydrazin* und $\frac{1}{2}$ Mol. *Crotylbromid*. Riecht nach *Phenylhydrazin*.

$C_{10}H_{14}N_2$ (162.2) Ber. N 17.27 Gef. N 17.18, 17.31

Gibt mit Acetessigester *1-Phenyl-2-crotyl-3-methyl-pyrazolon-(5)*, kurze Nadeln, wenig löslich in Äther, Schmp. 144 – 145° .

Crotyl-dibutylamin, $C_4H_7 \cdot N(C_4H_9)_2$: Aus *Crotylbromid* und *Dibutylamin*, Sdp. 215 bis 217° . Ausb. ca. 60% d. Th.

$C_{12}H_{25}N$ (183.3) Ber. N 7.66 Gef. N 7.57, 7.53

2. *Mono-, Di- und Tricrotylamin*, $C_4H_7 \cdot NH_2$, $(C_4H_7)_2NH$, $(C_4H_7)_3N$: 500 ccm 25-proz. wässr. Ammoniak und 135 g *Crotylbromid* werden in einer Literflasche so lange kräftig geschüttelt, bis das anfangs am Boden des Gefäßes befindliche *Crotylbromid* verschwunden ist. Da die Ausb. an *Mono-crotylamin* mit steigender Temperatur abnimmt, empfiehlt es sich, gegebenenfalls das Reaktionsgemisch noch mit Eisstücken zu versetzen. Die Reaktion ist stark exotherm. Nach etwa 15 bis 20 Min. trennt man die Schichten und äthert dreimal nach. Die wässr. Phase wird destilliert, um den großen Ammoniaküberschub zu entfernen, bis sich der Rückstand leicht zu bräunen beginnt. Letzterer wird in verd. Salzsäure aufgenommen, während das salzsauer gemachte Destillat zur Trockne eingeengt und mit diesem vereinigt wird. Man erhitzt 5 Min. mit einer Lösung von 50 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser unter Rückfluß und äthert dreimal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden rektifiziert, nachdem man über Ätznatron getrocknet hat. Ausb. 10 g (14.1% d. Th.) *Mono-crotylamin*, Sdp. 88° .

C_4H_9N (71.1) Ber. N 19.70 Gef. N 19.68, 19.51

15 g (24% d. Th.) *Dicrotylamin*, Sdp. 156° .

$C_8H_{15}N$ (125.2) Ber. N 11.19 Gef. N 11.08, 11.01

25 g (39.6% d. Th.) *Tricrotylamin*, Sdp. 215 – 217° , Sdp.₁₀ 103 – 105° .

$C_{12}H_{21}N$ (179.3) Ber. N 7.81 Gef. N 7.75, 7.69

Die Ausbeuten sind Maximalausbeuten und unterliegen großen Schwankungen, die von der Reaktionstemperatur und -dauer abhängen. Temperaturen über 25° sind zu vermeiden. Die Amine sind in reinem Zustand wasserklare Flüssigkeiten, die sich im Licht allmählich gelb färben.

Bei Verwendung von konz. alkohol. Ammoniak crotyliert man bei 0° oder darunter, läßt das *Crotylbromid* langsam unter Röhren zutropfen und arbeitet auf wie oben beschrieben. Man erhält etwas bessere Ausbeuten an *Mono-crotylamin* (bis zu 20 g pro Mol-Ansatz), 8 bis 10 g *Dicrotylamin*, 10 bis 12 g *Tricrotylamin*.

3. *Crotyl-urotropin-bromid*, $(CH_2)_6N_4 \cdot C_4H_7Br$: Zu einer kalt gesättigten Lösung von 1 Mol *Urotropin* in Wasser gibt man unter Röhren 1 Mol *Crotylbromid*. Bei rechtzeitiger

Kühlung erhält man einen weißen krist. Niederschlag, der aber je nach der eintretenden Temperatursteigerung rötlich bis braun gefärbt sein kann. Durch Umkristallisieren aus wenig Wasser erhält man ein rein weißes Produkt. Ausb. 50 bis 60 % d. Th. Rohprodukt, *Crotyl-urotropin-bromid*, Schmp. 128°. In Wasser ziemlich löslich.

$C_{10}H_{19}N_4Br$ (275.2) Ber. N 20.36 Gef. N 20.29, 20.41

4. *Crotyl-allophansäure-methylester*, $C_4H_7 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CO_2CH_3$: Man läßt eine Suspension von 81 g *Kaliumcyanat* und 135 g *Crotylbromid* in 500 ccm Methanol über Nacht stehen und destilliert anschließend über eine gut wirksame Kolonne, wobei die Temperatur nicht über 65° ansteigen soll. Den Rückstand nimmt man in 300 ccm Äther, der frei von Äthanol sein soll, auf und schüttelt in zwei Portionen mit 600 ccm Wasser durch, um das restliche Methanol zu entfernen. Nachdem der Äther entfernt ist, erhält man bei 90 bis 95° eine Fraktion, die aus *Crotyl-isocyanat* besteht. Der Rückstand erstarrt nach dem Erkalten. Man saugt vom anhaftenden Öl ab und kristallisiert aus verd. Methanol um. Ausb. 16 g (16.5 % d. Th.) *Crotyl-isocyanat*, Sdp. 93°, farblose, penetrant riechende Flüssigkeit.

C_5H_7ON (97.1) Ber. N 14.41 Gef. N 14.35, 14.31

und 54 g (31 % d. Th.) *Crotyl-allophansäure-methylester*, weiße Nadeln, Schmp. 86.5°.

$C_7H_{12}O_3N_2$ (172.2) Ber. C 48.82 H 7.05 N 16.28
Gef. C 49.14, 49.01 H 6.94, 7.02 N 16.42, 16.39

5. *Crotyl-harnstoff*, $C_4H_7 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$

a) 3 g *Crotyl-allophansäure-methylester* löst man mit 1 g Natriumhydroxyd in 30 ccm Wasser, erwärmt 20 Min. auf dem Wasserbad und läßt erkalten. Das sich ausscheidende Öl erstarrt nach kurzer Zeit und wird vom anhaftenden Öl durch Absaugen befreit. Man kristallisiert aus wenig Wasser oder Benzol um. Ausb. 1 g (81 % d. Th.) roher *Crotyl-harnstoff*, derbe Nadeln, Schmp. 102—103°, wenig löslich in Äther.

b) 3 g *Crotylamin-hydrochlorid* werden wiederholt auf dem Wasserbad mit 2 g *Kaliumcyanat* zur Trockne verdampft. Umkristallisieren wie unter a). Ausb. 2.7 g (84 % d. Th.) *Crotyl-harnstoff*.

c) 2—3 Mol wasserfreier *Harnstoff* und 1 Mol *Crotylbromid* werden unter Rückfluß und Röhren 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das flüssige Reaktionsprodukt gießt man in eine Schale, läßt erkalten und trägt es in die noch warme Lösung von 50 g Äznatron in 100 ccm Wasser ein. Tritt hierbei Ammoniakgeruch auf, so ist die Reaktionslösung zu kühlen. Man trennt die beiden Phasen und läßt das ölige Reaktionsprodukt im Eisschrank erstarrten. Aufarbeitung s. o. Ausb. 71 g (63 % d. Th.) *Crotyl-harnstoff*.

$C_5H_{10}ON_2$ (114.2) Ber. N 19.78 Gef. N 19.80, 19.87

6. *Crotylamin*, $C_4H_7 \cdot NH_2$: 1 Mol *Crotyl-harnstoff-hydrobromid* (Rohprodukt von 5c) wird mit doppeltem Überschuß Natriumhydroxyd (6 Mol) und 100 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. kräftig unter Rückfluß erhitzt. Dann wird bis 250° abdestilliert und das Destillat in äthanolfreiem Äther aufgenommen. Abtrennen, mit Äznatron trocknen und destillieren. Ausb. 38 g (53 % d. Th.) *Crotylamin*, 16 g *Di-crotylamin* und 8 g *Tri-crotylamin*.