

Walter Hückel und Norman Collins Franklin

Änderungen des Molekülbaus bei chemischen Reaktionen, XVIII \*)

## Isomenthylamin und salpetrige Säure

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 3. Juni 1965)

■

Bei der Desaminierung des Isomenthylamins in essigsaurer Lösung werden als Hauptprodukte 37% Isomenthol (zum Teil als Acetat) und 39% *cis*- $\Delta^2$ -Menthen gebildet. Daneben entstehen die beiden tertiären Menthanole-(4), Spuren von Neomenthol und Neoisomenthol (als Acetat), 8% teilweise racemisiertes  $\Delta^3$ -Menthen und eine Spur  $\Delta^1$ -Menthen. Der aus Neomenthylamin durch Desaminierung entstandene tertiäre Alkohol ist kein Menthanol (4).

■

Die Desaminierung primärer Amine durch salpetrige Säure kann auch dann anomale Reaktionen zur Folge haben, wenn sich die Aminogruppe an einem sekundären Kohlenstoffatom befindet. Weil diese meist nur als Nebenreaktionen ablaufen<sup>1)</sup>, waren sie früher übersehen worden. Dies hat dazu beigetragen, die Allgemeingültigkeit der Millschen Regel<sup>2)</sup> anzunehmen, wonach Amine mit äquatorialer Aminogruppe am Cyclohexanring den konfigurationsgleichen sekundären Alkohol ohne nennenswerte Bildung von ungesättigtem Kohlenwasserstoff geben sollen. Was letzteren betrifft, so hat Mills den Fall des überwiegend als äquatorial anzusprechenden Isomenthylamins = 3'-Amino-1<sup>c</sup>-methyl-4<sup>c</sup>-isopropyl-cyclohexan übersehen, das bei der Desaminierung neben viel Isomenthol erhebliche Mengen Menthen (als teilweise racemisiertes  $\Delta^3$ -Menthen angesprochen) liefert<sup>3)</sup>.

Später<sup>4)</sup> wurde der Kohlenwasserstoff, nach Fraktionieren auf knapp ein Drittel des Reaktionsproduktes geschätzt, als hauptsächlich aus *cis*- $\Delta^2$ -Menthen bestehend erkannt, und der rasch kristallisierende Alkohol für nahezu reines Isomenthol gehalten. Dabei wurde aber der Möglichkeit der Entstehung tertiären Alkohols nicht Rechnung getragen, wie sie kurz zuvor, beim allerdings axialen Neomenthylamin, beobachtet worden war, in welchem, anders als beim Isomenthylamin, Aminogruppe und Isopropyl in *cis*-Stellung zueinander stehen<sup>5)</sup>.

Die Wiederholung der Desaminierung des Isomenthylamins erschien daher geboten unter Benützung von Gaschromatographie und IR-Spektroskopie als analytische Hilfsmittel. Die Umsetzung mit salpetriger Säure in essigsaurer Lösung ergab jetzt ein wesentlich komplizierteres Bild als früher, wengleich sich bestätigte, daß der

\*) XVII. Mittel.: W. Hückel, J. prakt. Chem. [4], im Druck.

1) W. Hückel und K. D. Thomas, Liebigs Ann. Chem. **645**, 177 (1961).

2) J. A. Mills, J. chem. Soc. [London] **1953**, 260.

3) J. Read, G. J. Robertson und A. M. Cook, J. chem. Soc. [London] **1927**, 1280.

4) W. Hückel und H. Wagner, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 687 (1941). Die Arbeit mußte plötzlich wegen Einziehung von H. Wagner zum Heeresdienst abgebrochen werden.

5) W. Hückel, W. Tappe und G. Legutke, Liebigs Ann. Chem. **543**, 191 (1940), und zwar S. 198; G. Legutke, Dissertat. Univ. Breslau 1940, S. 13.

Alkohol in der Hauptsache aus Isomenthol und der Kohlenwasserstoff überwiegend aus *cis*- $\Delta^2$ -Menthen besteht. Das molare Verhältnis von Alkohol (+ Acetat) : Kohlenwasserstoff beträgt jedoch 51 : 49 anstelle des früher geschätzten Gewichtsverhältnisses von ca. 70 : 30. Die Alkoholfraktion enthält neben Isomenthol ca. 20% der beiden tertiären *p*-Menthanole-(4) im Verhältnis 1 : 3. Außerdem sind in Spuren — je unter 1% — Neoisomenthol und Neomenthol als schwer verseifbare Acetate nachweisbar.

Geringe Mengen eines weiteren Alkohols geben sich im Gaschromatogramm durch Schulterbildung bei einem tertiären Menthanol-(4) zu erkennen. Er ist möglicherweise mit dem tertiären Alkohol identisch, der bei der Desaminierung von Neomenthylamin zu vielleicht 25% entsteht<sup>5)</sup> und, wie jetzt durch Infrarotspektroskopie festgestellt wurde, mit keinem der beiden synthetisch gewonnenen *p*-Menthanole-(4)<sup>6)</sup> identisch ist. Seine Konstitution konnte bisher nicht ermittelt werden.

Das gaschromatographisch ermittelte Verhältnis der einzelnen Menthene ist: *cis*- $\Delta^2 = 73.2\%$ ,  $\Delta^3 = 20.0\%$ ,  $\Delta^{4.(8)} = 5.4\%$ ,  $\Delta^1 = 1.4\%$ . Drei Kohlenwasserstoffe mit etwas kürzeren Retentionszeiten, zusammen etwa 8% der Kohlenwasserstoff-Fraktion, sind keine Menthene; sie konnten noch nicht identifiziert werden.

Früher<sup>4)</sup> war festgestellt worden, daß die spezifische Drehung der Menthen-Fraktion bei der Behandlung mit alkoholischer Toluolsulfonsäure von  $+28.1^\circ$  auf  $+17.2^\circ$  zurückgeht, woraus sich ein Gehalt von 12% an optisch aktivem und 38% *rac*- $\Delta^3$ -Menthen errechnet hatte. Angesichts der Tatsache, daß noch weitere *rac*-Kohlenwasserstoffe, möglicherweise auch noch optisch aktive in nicht zu vernachlässigender Menge zugegen sind (s. oben), ist diese Rechnung natürlich wertlos. Die Folgerung, daß starke Racemisierung eingetreten sein muß, bleibt jedoch schon angesichts der geringen positiven Drehung der Menthenfraktion richtig.

Die teilweise Racemisierung des  $\Delta^3$ -Menthens erklärt sich durch eine doppelte Bildungsweise, einmal durch Entstehung des tertiären C-4-Ions durch Hydridverschiebung, wodurch auch etwas  $\Delta^{4.(8)}$ -Menthen entsteht, das andere Mal durch normale Protonabspaltung von C-4 aus dem C-3-Ion.

Die spurenweise Entstehung von  $\Delta^1$ -Menthen dürfte auf eine doppelte Hydridverschiebung, zuerst von 4 nach 3, dann von 1 nach 4 zurückzuführen sein. Für letztere müßte der Sechsring die Wannenform annehmen; dies würde das geringe Ausmaß verständlich machen.

Eine doppelte Hydridverschiebung, allerdings in anderer Richtung, ist zur Erklärung von Methyläthern der *trans*-Kohlenwasserstoffreihe bei der Methanolyse der Toluolsulfonate von 1<sup>c</sup>.2<sup>f</sup>.4<sup>c</sup>-Carvomenthol<sup>7)</sup> und 1<sup>c</sup>.3<sup>f</sup>.4<sup>c</sup>-tert.-Butylmenthol<sup>8)</sup> herangezogen worden, die beide dem Isomenthol analog konfiguriert sind. Beim Isomenthyl-tosylat zeigen sich dagegen keine Anomalien.

<sup>6)</sup> W. Hückel und Mitarb. (M. Heinzel), Liebigs Ann. Chem. **645**, 115 (1961), und zwar S. 159.

<sup>7)</sup> W. Hückel und P. Heinzelmann, Liebigs Ann. Chem. **687**, 82 (1965).

<sup>8)</sup> W. Hückel und W. Sommer, Liebigs Ann. Chem. **687**, 112 (1965).

In diesen Arbeiten müssen die Stellungen im Ausgangsphenol anders numeriert werden: 5-Methyl-2-tert.-butyl-phenol statt 2-Methyl-5-tert.-butyl.

Beim Vergleich der Methanolyse des Tosylats mit der Desaminierung des entsprechenden Amins ergeben sich folgende Unterschiede. Für die  $S_N1$ -Substitution bei der Desaminierung bleibt die Konfiguration zu etwa 99% erhalten; bei der Methanolyse erfolgt zu 74% Konfigurationsumkehr. Beide Vorgänge sind nicht vergleichbar, da bei den Solvolysen der Ester teilweise im Sinne einer  $S_N2$ -Reaktion mit dem Lösungsmittel reagiert<sup>9)</sup>. Die E1-Abspaltung ist dagegen vergleichbar. Bei der Desaminierung überwiegt das *cis*- $\Delta^2$ -Menthen stark, bei der Methanolyse entstehen *cis*- $\Delta^2$ - und  $\Delta^3(+\Delta^{4(8)})$ -Menthen zu etwa gleichen Teilen.

## Beschreibung der Versuche

*Isomenthylamin*, aus optisch reinem Isomenthonoxim durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhalten, wurde durch Gegenstromverteilung gereinigt, war gaschromatographisch einheitlich und ließ auch bei der Dünnschichtchromatographie<sup>10)</sup> keine Verunreinigung erkennen.

5.0 g *Isomenthylamin* wurden zu einer Lösung von 2.2 g *Natriumnitrit* in 17.5 ccm Wasser gegeben, tropfenweise mit 2.0 g *Eisessig* versetzt und auf 60° erwärmt. Durch Zugabe von 0.4 g *Eisessig* (20% Überschuß) in 3.6 ccm Wasser wurde die Reaktion in Gang gebracht. Nach 6 Stdn. wurde mit 10-proz. Natronlauge alkalisch gemacht; die entstandenen Essigsäureester wurden durch Erwärmen auf dem Wasserbad während 4 Stdn. weitgehend verseift. Dreimalige Extraktion mit je 50 ccm Petroläther lieferte nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels an einer Vigreux-Kolonnen 6.0 g Reaktionsprodukt, das noch etwas Petroläther enthielt.

Die gaschromatographische Analyse wurde im F & M-810-Gerät mit einer Silicon/KOH-Säule<sup>11)</sup> und Stickstoff als Trägergas durchgeführt. Temperaturprogramm 150–190°, Steigerung 2° pro Min., Endtemperatur 15 Min. konstant.

Zur Trennung der fast gleiche Retentionszeiten besitzenden Kohlenwasserstoffe  $\Delta^3$ - und *cis*- $\Delta^2$ -Menthen sowie eines unbekanntes Kohlenwasserstoffes diente eine 50-m-Golay-Säule, Polypropenglykol als stationäre Phase, 100°, 0.3 atü  $N_2$  (Perkin-Elmer-Fraktometer 116 E). Die Reihenfolge ihrer Retentionszeiten ist dieselbe wie an der Siliconsäule: *cis*- $\Delta^2 > \Delta^3 >$  unbekannter Kohlenwasserstoff.

Aus den Flächenwerten des mit Siliconsäule und Flammenionisationsdetektor erhaltenen Gaschromatogrammes werden die molaren Mengenverhältnisse der Reaktionsprodukte errechnet: Die Werte für die Menthene werden mit 0.72, die der Menthole mit 0.64, die ihrer Acetate mit 0.60 multipliziert. Für die Struktur- wie die Stereoisomeren haben sich innerhalb der Fehlergrenzen die gleichen Faktoren ergeben; für Isomenthon gilt fast der gleiche Faktor wie für Isomenthol. Durch Analyse einer größeren Anzahl von Gemischen bekannter Zusammensetzung ist die Zuverlässigkeit der Berechnung mit den aus binären Gemischen abgeleiteten Faktoren erwiesen worden.

9) V. Gold, J. chem. Soc. [London] 1956, 4633; W. Hüchel, Nova Acta Leopoldina (Halle), im Druck; H. Weiner und R. A. Sreen, J. Amer. chem. Soc. 87, 287 (1965).

10) Vgl. H. Feltkamp und F. Koch, J. Chromatogr. [Amsterdam] 15, 314 (1964), aber mit Fließmittel 25-proz. Ammoniak/Aceton/Petroläther (50–70°) = 1 : 49 : 200.

11) H. Feltkamp und K. D. Thomas, J. Chromatogr. [Amsterdam] 10, 9 (1963).

Der so ermittelte molare Prozentgehalt an den einzelnen Reaktionsprodukten ist nach Abzug der nicht umgesetzten 5.6% Isomenthylamin folgender:

		Retentionszeit		%
		Min.	Sek.	
1.	Unbekannter Kohlenwasserstoff	8	55	2.3
2.	Unbekannter Kohlenwasserstoff	10	52	} 40.2
3.	$\Delta^3$ -Menthen <sup>12)</sup>	11	11	
4.	<i>cis</i> - $\Delta^2$ -Menthen <sup>12)</sup>	11	25	
5.	$\Delta^4$ -(8)-Menthen <sup>12)</sup>	13	4	
6.	$\Delta^1$ -Menthen <sup>12)</sup>	13	22	0.6
7.	<i>p</i> -Menthanol-(4), Schmp. 11°	18	38	2.5
8.	<i>p</i> -Menthanol-(4), Schmp. 55°	21	2	7.8
9.	Isomenthon	23	9	5.0
10.	Isomenthol	25	0	31.1
11.	Neomenthylacetat	27	30	0.6
12.	Isomenthylacetat	30	35	6.0
13.	Neoisomenthylacetat	32	45	0.9

Für die Menthene ist das Verhältnis nach der Höhe der Peaks im Chromatogramm mit der Golay-Säule 3 : 4 : 5 : 6 = 20 : 73.2 : 5.4 : 1.4. Die Brauchbarkeit der Peakhöhe für die Ermittlung des Mengenverhältnisses wurde an künstlichen Menthengemischen, die bis zu 80% *cis*- $\Delta^2$ -Menthen enthielten, nachgewiesen. Der unbekannte Kohlenwasserstoff, Ret.-Zeit 10 Min., 52 Sek., macht  $\frac{1}{5}$  des  $\Delta^3$ -Menthens aus.

Die einzelnen Peaks wurden in ihrer Zugehörigkeit zu den einzelnen Stoffen durch selektive Erhöhung nach Zugabe der betreffenden Substanz erkannt.

Zum Chromatogramm der Siliconsäule ist noch zu bemerken, daß der unbekannte Kohlenwasserstoff unter 1. durch eine Schulter die Anwesenheit von schätzungsweise 10% eines anderen unbekanntem Kohlenwasserstoffs erkennen läßt. Das Isomenthon enthält eine nicht abtrennbare Beimengung, die sicher weniger als 20% ausmacht (Menthon?).

<sup>12)</sup> Menthene, Gaschromatographie und Strukturen: *W. Hückel* und *C.-M. Jennwein*, *Z. analyt. Chem.* **205**, 202 (1964), und zwar S. 207.