

Wolfgang Kirmse und Hermann Arold

Desaminierung von (–)(*S*)-1-Amino-2-methyl-butan¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 21. Juli 1969)

Die Umsetzung von (–)(*S*)-1-Amino-2-methyl-butan (7) mit Natriumnitrit in wäßriger Perchlorsäure (pH 3.5–3.9) liefert 2-Methyl-butanol-(2) (8) (70%), 2-Methyl-butanol-(1) (6) (15%), Pentanol-(2) (9) (9.5%), Pentanol-(3) (10) (5%) und 3-Methyl-butanol-(2) (11) (0.5%); Gesamtausbeute 91–92%. Die Bildung von 9 erfolgt unter vorwiegender *Inversion* am Ausgangspunkt der Umlagerung. Die scheinbar „direkte“ Substitution zu 6 verläuft unter teilweiser Racemisierung. Die Bedeutung der stereochemischen Befunde für den Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Deamination of (–)(*S*)-1-Amino-2-methylbutane

On treatment with sodium nitrite in aqueous perchloric acid (pH 3.5–3.9), (–)(*S*)-1-amino-2-methylbutane affords 2-methylbutan-2-ol (8) (70%), 2-methylbutan-1-ol (6) (15%), pentan-2-ol (9) (9.5%), pentan-3-ol (10) (5%), and 3-methylbutan-2-ol (11) (0.5%); total yield 91–92%. 9 is formed with predominant *inversion* at the migration origin. The apparently „direct“ substitution leading to 6 proceeds with partial racemization. The mechanistic implications of the stereochemical results are discussed.

Eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung nach Art der Gl. (1) kann unterschiedliche stereochemische Ergebnisse haben. Aus einem symmetrisch solvatisierten Carbonium-Ion 3 entstehen die Enantiomeren 5 und 5' in gleicher Menge. Das Auftreten eines verbrückten Ions 4 führt dagegen zu einer *Inversion* am Chiralitätszentrum von 1. Teilweise *Inversion* ($5/5' > 1$) ist zu erwarten, wenn 4 nicht streng verwirklicht ist, der wandernde Rest aber doch einen Abschirmeffekt beim Angriff des Lösungsmittels ausübt. Dieser Fall ist das intramolekulare Analogon einer S_N1 -Substitution mit teilweiser Konfigurationsumkehrung²⁾. Als Beispiel untersuchten wir die Desaminierung des (–)(*S*)-1-Amino-2-methyl-butans (7).

7 wurde bereits von *Marckwald*³⁾ aus (–)(*S*)-2-Methyl-butanol-(1) (6)⁴⁾ (optisch aktiver Gärungsmylalkohol) über das Bromid nach der *Gabriel*-Methode erhalten, $[\alpha]_D^{25}$: -5.86° .

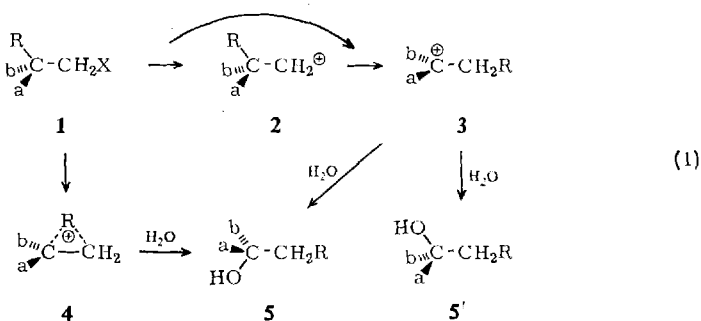
¹⁾ Desaminierungsreaktionen, V. IV. Mittel.: *W. Kirmse* und *H. Schütte*, *Liebigs Ann. Chem.* **718**, 86 (1968).

²⁾ *A. Streitwieser, jr.*, *Solvolytic Displacement Reactions*, S. 59, 69–72, McGraw Hill Book Co., New York 1962.

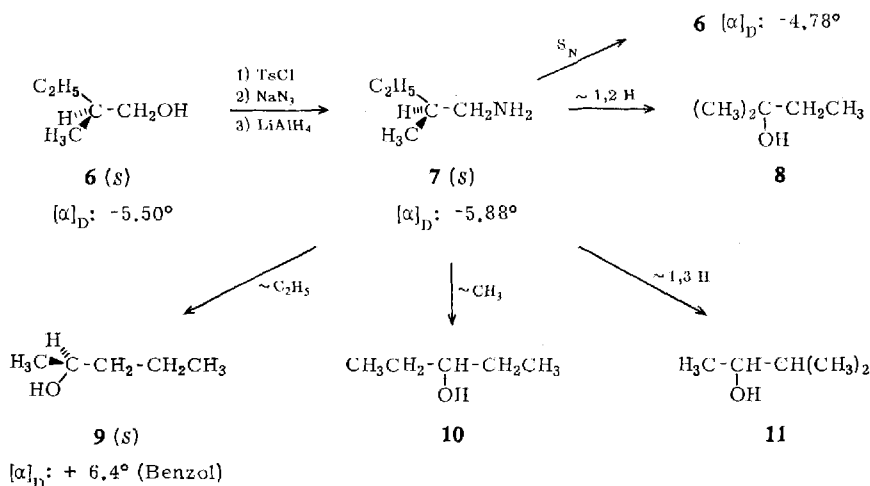
³⁾ *W. Marckwald*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **37**, 1038 (1904).

⁴⁾ Absolute Konfiguration: *K. Freudenberg* und *W. Hohmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **584**, 54 (1953).

Wir stellten aus **6** über das Tosylat das Azid her und reduzierten dieses mit Lithiumalanat zu **7**, $[\alpha]_D^{25}$: -5.88° . *Levene* und *Rothen*⁵⁾ hatten bei Darstellung des Azids über das Jodid und Reduktion mit H_2/PtO_2 nur $[\alpha]_{597}^{25}$: -2.46° erzielt.



Die Desaminierung von **7** mit Natriumnitrit in wässriger Perchlorsäure (pH 3.5 bis 3.9) lieferte vorwiegend das Produkt der 1,2-Wasserstoffverschiebung, 2-Methylbutanol-(2) (**8**) (70%). Daneben entstand durch „direkte“ Substitution 2-Methylbutanol-(1) (**6**) (15%), durch Äthylwanderung Pentanol-(2) (**9**) (9.5%), durch Methylwanderung Pentanol-(3) (**10**) (5%) und durch 1,3-Wasserstoffverschiebung 3-Methylbutanol-(2) (**11**) (0.5%). Die Eliminierungsprodukte (Olefine) wurden nicht untersucht, da die gaschromatographisch bestimmte Gesamtausbeute an Alkoholen 91–92% betrug.



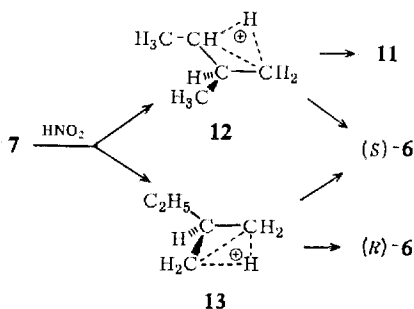
Unter den Reaktionsprodukten interessieren besonders die optisch aktiven Verbindungen **6** und **9**. (Auch **11** ist möglicherweise chiral, konnte aber wegen der geringen Ausbeute nicht untersucht werden.) Präparativ ließen sich **9** und **10** nur gemeinsam abtrennen; da jedoch **10** optisch inaktiv ist und der Gehalt der Mischung an **9** durch Gaschromatographie auf Kapillarsäulen bekannt ist, können wir die Drehung von **9**

⁵⁾ P. A. *Levene* und A. *Rothen*, J. biol. Chemistry **115**, 424 (1936).

recht genau angeben. Sie entspricht 36% der maximalen Drehung des (S)-Pentanol-(2)^{6,7)}. Wie das Formelschema zeigt, bedeutet die S-Konfiguration von **9** vorwiegende *Inversion* am Ausgangspunkt der Äthylwanderung.

Die einzige uns bekannte Arbeit, die sich ebenfalls mit der Stereochemie am Ausgangspunkt einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung befaßt, stammt von *Cram* und *McCarty*⁸⁾. Diese Autoren fanden bei der Desaminierung von *threo*-2-Amino-3-phenyl-butan 16% *Inversion*, mit *erythro*-2-Amino-3-phenyl-butan 3% *Inversion* am Ausgangspunkt einer Methylwanderung. Die Umlagerung führt hier zu einem Benzylkation, dessen erhöhte Stabilität die Racemisierung begünstigen dürfte.

Die optische Drehung des Desaminierungsprodukts **6** war deutlich geringer als die des Ausgangsmaterials **6**. Eine teilweise Racemisierung auf dem Weg von **6** nach **7** ist sehr unwahrscheinlich, da zwei verschiedene Verfahren gut übereinstimmende Drehwerte ergaben. Die partielle Racemisierung muß also während der Desaminierung erfolgen, obwohl das Chiralitätszentrum bei der Umwandlung von **7** in **6** scheinbar unberührt bleibt. Einen Hinweis auf den möglichen Racemisierungsmechanismus gibt die 1,3-Wasserstoffverschiebung, die zur Bildung von **11** führt. Solche 1,3-Verschiebungen verlaufen nach heutiger Kenntnis⁹⁾ über ein protoniertes Cyclopropan als Zwischenstufe. Außer dem protonierten Cyclopropan **12**, das zu **11** führt, ist aber auch ein protoniertes Cyclopropan **13** denkbar, aus dem racemisches **6** hervorgeht. Die Bildung von Methylcyclopropan bei der Desaminierung von Isobutylamin⁹⁾ zeigt, daß auch Methylgruppen an der Genese protonierter Cyclopropane teilnehmen können. Eine Beteiligung von **13** mit 2% am gesamten Reaktionsgeschehen würde die teilweise Racemisierung von **6** erklären; Hauptweg zu **6** (13% der Gesamtreaktion) bleibt die direkte Substitution.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

⁶⁾ R. H. Pickard und J. Kenyon, J. chem. Soc. [London] **103**, 1923 (1913); P. A. Levene und H. L. Haller, J. biol. Chemistry **77**, 555 (1928); D. H. Brauns, J. Res. nat. Bur. Standards **31**, 83 (1943), C. A. **37**, 5943 (1943).

⁷⁾ Absolute Konfiguration: W. Klyne, Progress in Stereochemistry, Bd. 1, S. 195, Butterworths, London 1954.

⁸⁾ D. J. Cram und J. E. McCarty, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2866 (1957).

⁹⁾ L. Friedman und A. T. Jurewicz, J. Amer. chem. Soc. **91**, 1800, 1803 (1969) und dort zitierte Literatur.

Beschreibung der Versuche

(-)-(*S*)-1-Amino-2-methyl-butan (**7**): Zu 71 g (0.8 Mol) 2-Methyl-butanol-(1) (Schuchardt), $[\alpha]_D^{20}$: -5.50° , in 400 ccm trockenem Pyridin gab man bei -5 bis -10° unter Rühren innerhalb 1 Stde. 152 g (0.8 Mol) *p*-Toluolsulfochlorid, ließ auf Raumtemp. erwärmen und rührte weitere 5 Stdn. Man goß in eine Mischung von 1.2 kg Eis und 1 l konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 300 ccm Äther aus, wusch die Ätherauszüge mit 10proz. Salzsäure und NaHCO_3 -Lösung und trocknete über Natriumsulfat. Das nach Abziehen des Äthers erhaltene Rohprodukt wurde in Portionen von 20–30 g destilliert, Sdp._{0,01} 136–139°, Ausb. 109 g (57%) 2-Methyl-butyl-*p*-toluolsulfonat, $[\alpha]_D^{20}$: $+3.75^\circ$.

48.4 g (0.2 Mol) dieses Tosylats, 14.5 g (0.22 Mol) Natriumazid, 1 l Dimethylsulfoxid und 30 ccm Wasser wurden 2 Stdn. auf 90° erwärmt, in 7 l Wasser gegossen, dreimal mit je 200 ccm Äther ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wurde fraktioniert: 11.5 g (51%) 2-Methyl-butylazid, Sdp.₁₄ 50–54°, $[\alpha]_D^{20}$: $+10.1^\circ$.

35 g (0.31 Mol) 2-Methyl-butylazid wurden langsam zu einer Suspension von 47 g (1.24 Mol) Lithiumalanat in 400 ccm siedendem Äther getropft. Nach beendeter Reaktion wurden vorsichtig 35 ccm Methanol und anschließend 100 ccm Wasser zugegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen, die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers fraktionierte man über eine 1-m-Drehbandkolonne mit Teflonband: 18 g (67%) **7**, Sdp. 97.5° , $[\alpha]_D^{20}$: -5.88° .

Desaminierung von **7**: Zu einer Lösung von 9.4 g (0.108 Mol) **7** in 1 n HClO_4 vom pH 3.6–3.8 tropfte man bei 20° unter Rühren 15 g (0.22 Mol) Natriumnitrit in 100 ccm Wasser. Der pH-Wert wurde mit einer Glaselektrode kontrolliert und durch Zugabe von 1 n HClO_4 zwischen 3.5 und 3.9 gehalten. Nach 12 Stdn. war die Gasentwicklung (2.7 l) beendet; das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit je 60 ccm Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug über Kaliumcarbonat getrocknet und ein Teil des Äthers über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert. Zur Ausbeutebestimmung wurden 10 ccm des Reaktionsgemisches vor dem Ausschütteln mit 24 mg Pentanol-(1) als innerem Standard versetzt.

Gaschromatographische Analyse: Fraktometer F6 (Perkin-Elmer), 100 m Kapillarsäule 1 G 7 (Polypropylenglykol), 85° , 1.43 ccm Stickstoff/Min., Retentionszeiten: **8** 16.8, **11** 20.2, **10** 21.3, **9** 21.9, **6** 29.1, Pentanol-(1) (Standard) 35.0 Min. Produktverteilung und Ausbeute waren bei mehreren Ansätzen auf $\pm 2\%$ reproduzierbar; die Angaben auf S. 24 sind Mittelwerte.

Präparative Gaschromatographie: Säule 200×3 cm, 15% Polyäthylenglykol 20000 auf Kieselgur, 100° , 0.5 atü Helium (Umwälzanlage). Die zur Vermessung von **9** abgetrennte Fraktion bestand nach Analyse auf der Kapillarsäule aus 60% **9**, 30% **10**, 1% **11** und 9% **6**, α_D^{20} : $+0.236^\circ$ ($c = 6.98$ in Benzol), α_D^{20} : $+0.121^\circ$ ($c = 3.49$ in Benzol). $[\alpha]_D$ berechnet für **9**: 6.4° (unter Berücksichtigung des Drehwerts von **6**, ohne Berücksichtigung von **11**). Die zur Vermessung von **6** abgetrennte Fraktion bestand nach Analyse auf der Kapillarsäule aus 98% **6** und 2% **9**. α_D^{20} : -0.188° ($c = 4.43$ in Benzol), $[\alpha]_D$ (korr.): -4.37° . **6** (Ausgangsmaterial) mit $[\alpha]_D^{20}$: -5.5° (unverdünnt) zeigte in Benzol ($c = 4.58$) $[\alpha]_D^{20}$: -5.05° .

[276/69]