

Wolfgang Kirmse, Hermann Arold und Brigitte Kornrumpf

Stereochemie aliphatischer Carbonium-Ionen, 1

Wasserstoff-Verschiebung im 1-Hydroxy-2-methyl-butyl-System

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Lahn)¹⁾

(Eingegangen am 26. Februar 1971)

Die Desaminierung von (+)(*R*)-2-Amino-2-methyl-butanol-(1) (**7**) lieferte (–)(*R*)-2-Methylbutanal (**2**) mit mindestens 30% Inversion (70% Racemisierung) am Endpunkt der Umlagerung. Die LiClO₄-katalysierte Umlagerung von (–)(*R*)-2-Methyl-2-äthyl-oxiran (**12**) gab **2** mit 6% Inversion, während die säurekatalysierte Pinakolin-Umlagerung von (–)(*S*)-2-Methyl-butandiol-(1.2) (**9**) zu racemischem **2** führte. Die Ergebnisse machen eine synchrone Dissoziation und 1,2-Wasserstoffverschiebung unwahrscheinlich; sie werden besser durch unsymmetrisch solvatisierte Carbonium-Ionen erklärt.

Stereochemistry of Aliphatic Carbonium Ions, 1

Hydride Shifts in the 1-Hydroxy-2-methylbutyl System

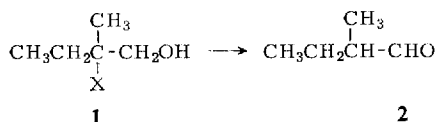
The deamination of (+)(*R*)-2-amino-2-methylbutan-1-ol (**7**) afforded (–)(*R*)-2-methylbutanal (**2**) with at least 30% inversion (70% racemization) at the migration terminus. The LiClO₄-catalyzed rearrangement of (–)(*R*)-2-methyl-2-ethylloxirane (**12**) produced **2** with 6% inversion, whereas the acid-catalyzed pinacolic rearrangement of (–)(*S*)-2-methylbutane-1.2-diol (**9**) led to racemic **2**. In the light of these results, a 1,2 hydride shift concerted with dissociation appears less likely than the intervention of unsymmetrically solvated carbonium ions.

Anionotrope Alkylwanderungen bei Solvolyse- und Desaminierungsreaktionen verlaufen in der Regel unter Inversion am Endpunkt der Alkylwanderung²⁾. Das Ausmaß der Konfigurationsumkehrung scheint dann besonders hoch zu sein, wenn die Wanderung an ein primäres C-Atom (–CHDX) führt³⁾. Über die Stereochemie am Endpunkt einer 1,2-Wasserstoffverschiebung ist bisher nichts bekannt. Wir berichten hier über Beispiele einer Pinakolin-Umlagerung, bei der Wasserstoff aus der 1-Stellung an das chirale, tertiäre C-Atom des 1-Hydroxy-2-methyl-butyl-Systems **1** wandert. Die Abgangsgruppe X in **1** wurde variiert, das Endprodukt war in allen Fällen 2-Methylbutanal (**2**).

¹⁾ Neue Anschrift: Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität, 463 Bochum-Querenburg.

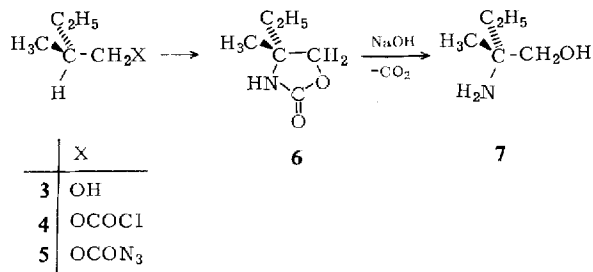
²⁾ D. Bethell und V. Gold, Carbonium Ions, S. 207–211, 263–266, Academic Press, London 1967.

³⁾ R. D. Guthrie, J. Amer. chem. Soc. **89**, 6718 (1967).



Desaminierung von (+)(*R*)-2-Amino-2-methyl-butanol-(1) (7)

7 wurde aus (–)(*S*)-2-Methyl-butanol-(1) (3)⁴⁾ (optisch aktiver Gärungsamylalkohol) auf folgendem Weg über 4, 5 und 6 dargestellt:



Smolinsky und *Feuer*⁵⁾ fanden, daß die intramolekulare Nitren-Einschiebung bei der Thermolyse des Azides 5 zu einem optisch aktiven Produkt führt. *Yamada* et al.⁶⁾ gelang die Verknüpfung von 7 mit (*R*)-2-Amino-2-methyl-buttersäure; nach ihren Angaben verläuft die Umwandlung 5 → 6 unter vollständiger Konfigurationserhaltung. Allerdings geben sie für 7 $[\alpha]_D^{25} : +2.6^\circ$ in Äthanol an, während *Smolinsky* und *Feuer* $[\alpha]_D^{25} : +3.4^\circ$ (in Äthanol) fanden. Unser Präparat zeigte (unverdünnt) $\alpha_D^{25} : +2.8^\circ$.

7 wurde mit Natriumnitrit in wäßriger Perchlorsäure bei pH 3.0–3.5 desaminiert. Das entstandene 2-Methyl-butanal (2) wurde als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon abgetrennt und vermessen, Ausbeute 16%, $[\alpha]_D^{25} : -9.8^\circ$ (in Aceton). Durch Oxydation von (–)(*S*)-3 und Umsetzung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin dargestelltes (+)(*S*)-2-Dinitrophenylhydrazon zeigt einen maximalen Drehwert $[\alpha]_D^{25} : +32.8^\circ$ (in Aceton)⁷⁾. Durch Desaminierung von 7 erhält man demnach (*R*)-2; die Wasserstoffverschiebung verläuft mit mindestens 30% *Inversion* (70% *Racemisierung*) am Endpunkt der Umlagerung⁸⁾.

Umlagerung von (–)(*S*)-2-Methyl-butandiol-(1,2) (9)

(+)(*S*)-2-Hydroxy-2-methyl-buttersäure⁹⁾ (8) wurde mit Lithiumalanat zu 9 reduziert. In zahlreichen Versuchen wurden optimale Bedingungen zur säurekatalysierten

4) Absolute Konfiguration: *K. Freudenberg* und *W. Hohmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **584**, 54 (1955).

5) *G. Smolinsky* und *B. I. Feuer*, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3085 (1964).

6) *S. I. Yamada*, *S. Terashima* und *K. Achiwa*, *Chem. pharmac. Bull. [Tokio]* **13**, 751 (1965).

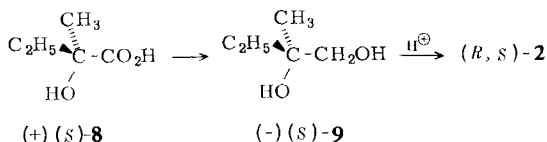
7) *E. J. Badin* und *E. Pascu*, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1352 (1945).

8) Hierbei ist optische Reinheit von 7 vorausgesetzt⁶⁾. Ist 7 teilweise racemisch, so ergibt sich ein höherer Wert für die Konfigurationsumkehrung während der Wasserstoffverschiebung.

9) Absolute Konfiguration: *B. W. Christensen* und *A. Kjaer*, *Acta chem. scand.* **16**, 2466 (1962).

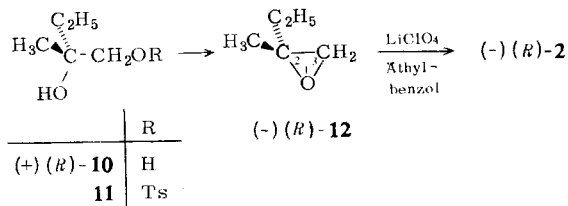
Umlagerung von **9** in **2** ermittelt. In 50proz. Schwefelsäure und 25–35proz. Perchlorsäure entstanden Folgeprodukte von **2** (wahrscheinlich Trimere), die auch aus **2** selbst unter diesen Bedingungen gebildet wurden. Extraktion mit Pentan während der Umsetzung verbesserte die Aldehyd-Ausbeute nur wenig.

Wurde jedoch bei 80–90° gearbeitet und **2** im Stickstoffstrom übergetrieben, so konnte 99proz. Aldehyd in ca. 60% Ausbeute isoliert werden. In Blindversuchen wurde festgestellt, daß optisch aktives **2** unter diesen Bedingungen zu ca. 30% racemisierte. Aus (–)(*S*)-**9** dargestelltes **2** zeigte dagegen keine meßbare Drehung. Auch die Umsetzung von (–)(*S*)-**9** mit saurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung ergab optisch inaktives 2-Dinitrophenylhydrazon. Im Gegensatz zur Desaminierung von **7** verläuft also die säurekatalysierte Pinakolin-Umlagerung von **9** unter Racemisierung an C-2.



Umlagerung von (–)(*R*)-2-Methyl-2-äthyl-oxiran (**12**)

Zur Darstellung von **12** wurde (+)(*R*)-2-Methyl-butandiol-(1,2) (**10**) in das Monotosylat **11** umgewandelt und dieses mit methanolischer Kalilauge zu **12** cyclisiert. Zur Umlagerung von **12** in **2** erwies sich Lithiumperchlorat in Äthylbenzol als besonders geeignet. Andere Katalysatoren (Bortrifluorid-ätherat, Magnesiumbromid, Lithiumbromid) und Lösungsmittel (Äther, Hexamethylphosphorsäuretriamid) gaben keine befriedigenden Aldehyd-Ausbeuten. Aus der Umsetzung mit LiClO₄ konnte (–)(*R*)-**2** durch präparative Gaschromatographie oder Destillation über eine Drehbandkolonne in ca. 50proz. Ausbeute abgetrennt werden. Nach beiden Aufarbeitungsverfahren zeigte das Umlagerungsprodukt 6% seiner maximalen Drehung. Die 1,2-Wasserstoffverschiebung verläuft also auch hier unter Inversion am Endpunkt der Umlagerung, jedoch in geringerem Maße als bei der Desaminierung von **7**.



Diskussion der Ergebnisse

Die partielle Inversion am Endpunkt der 1,2-Wasserstoffverschiebung bei den Umsetzungen von **7** und **12** ist mit einem freien (= symmetrisch solvatisierten und während seiner Lebensdauer rasch um C–C-Bindungen rotierenden) Carbonium-Ion als Zwischenstufe unvereinbar. Um die teilweise Konfigurationsumkehrung zu er-

klären, kann man eine Konkurrenz zwischen einem Synchronprozeß (der völlig stereospezifisch sein sollte) und der Bildung eines freien Carbonium-Ions diskutieren. Oder man kann eine chirale Zwischenstufe annehmen, deren Dissymmetrie durch die (noch) endliche Entfernung der Abgangsgruppe und ihrer Solvathülle vom Reaktionsort bedingt ist. Die zweite Deutung scheint unseren Ergebnissen besser zu entsprechen. Mit einem Synchronprozeß (Nachbargruppenbeteiligung) verbindet man die Vorstellung, daß der wandernde Rest den Austritt der Abgangsgruppe aktiv unterstützt. Wir finden die höchste Stereospezifität aber gerade bei der besten Abgangsgruppe (Diazonium-Stickstoff), die einer Nachbargruppen-Hilfe am wenigsten bedarf. Andererseits liegt bei der — wahrscheinlich exothermen — Stickstoffabspaltung aus einem aliphatischen Diazonium-Ion der Übergangszustand nahe beim Ausgangszustand. Es ist daher plausibel, daß eine Wasserstoff-Verschiebung eintreten kann, bevor die Chiralität des positiven C-Atoms völlig aufgehoben ist.

Bei **9** und **12** fungiert als Abgangsgruppe der protonierte bzw. komplexierte Sauerstoff¹⁰. Bei **12** kann der Wasserstoff an C-3 nicht die für einen Synchronprozeß günstige *trans*-Stellung zur Abgangsgruppe einnehmen. Trotzdem verläuft die Umlagerung bei **12** unter teilweiser Inversion, während bei dem frei drehbaren **9** vollständige Racemisierung eintritt. In **12** wird durch die Ringspannung die Dissoziation der C—O-Bindung erleichtert. Bei **9** dürfte der Dissoziationsvorgang reversibel sein¹¹ und zur Racemisierung noch vor der Umlagerung führen.

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

Beschreibung der Versuche

(+)(*R*)-2-Amino-2-methyl-butanol-(1) (**7**): 85 g (0.97 Mol) (*S*)-2-Methyl-butanol-(1) (**3**), $[\alpha]_D^{25}$: -5.0° , wurden unter Rühren und Luftausschluß zu 1000 g einer 12.5proz. Lösung von Phosgen in Benzol gegeben, 30 Min. unter Eiskühlung und 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Abziehen von Benzol und überschüss. Phosgen i. Vak. wurde der Rückstand mit 70 g Natriumazid in 400 ccm Wasser und 100 ccm Methanol 15 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, das Gemisch dreimal mit je 150 ccm Petroläther (40–60°) ausgeschüttelt, die Auszüge mit Wasser und 2*n* K₂CO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und der Petroläther i. Vak. abgezogen. Ausb. 120 g rohes **5**, α_D^{25} : $+5.3^\circ$ (unverdünnt).

70 g (0.45 Mol) **5** in 50 ccm Diphenyläther wurden langsam in 200 ccm auf 180–190° erhitzten Diphenyläther getropft (Gasentwicklung 11 l). Die Reaktionsmischung gab man auf eine Säule (6 × 35 cm) von basischem Aluminiumoxid und eluierte mit Petroläther (60–70°), bis das Eluat frei von Diphenyläther war. Anschließend wurde mit Benzol eluiert; das Eluat gab bei der alkalischen Verseifung kein **7** und wurde daher verworfen. Das restliche Material wurde mit Isopropylalkohol/Benzol (1:1) eluiert und nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. 20 Stdn. mit 3*n* NaOH unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde mit Kaliumcarbonat gesättigt, abgekühlt und dreimal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge engte man auf 150 ccm ein, schüttelte zweimal mit je 50 ccm 1*n* HCl aus,

¹⁰ J. G. Pritchard und F. A. Long, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2663, 6008 (1956).

¹¹ J. B. Ley und C. A. Vernon, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2987, 3256.

versetzte die salzsaure Phase mit 60 ccm 30proz. Natronlauge, sättigte mit Kaliumcarbonat und schüttelte erneut dreimal mit je 50 ccm Äther aus. Die Ätherlösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. fraktioniert. Ausb. 3.8–6.5 g (8–17%) **7**, Sdp.₁₄ 65–68°, α_D^{22} : +2.4 bis 2.8° (unverdünnt). Lt. Gaschromatogramm (Fraktometer F7, 2 m O-Säule (Siliconöl), 80°, 90 ccm/Min. Wasserstoff) war **7** (Ret.-Zeit 11.5 Min.) mit geringen Mengen **3** (Ret.-Zeit 4 Min.) verunreinigt. Da **3** links dreht, wird hierdurch die gemessene Drehung von **7** herabgesetzt (Lit.-Werte⁵) bis +3.4°.

Desaminierung von 7: 2.7 g (26 mMol) **7** wurden in ca. 100 ccm Wasser gelöst und der pH-Wert durch Zugabe von 2*n* HClO₄ auf 3.0 gebracht. Während des Zutropfens von 4.1 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser wurde der pH-Wert durch weitere HClO₄-Zugabe zwischen 3.0 und 3.5 gehalten (Glaselektrode). Nach Beendigung der Gasentwicklung (560 ccm) wurde die Reaktionsmischung in eine Lösung von 6 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 100 ccm 35proz. Phosphorsäure und 100 ccm Methanol gegeben. 1.12 g (16%) 2-Dinitrophenylhydrazon wurden abgesaugt und einmal aus Methanol umkristallisiert. Drehwerte (aus verschiedenen Präparaten von **7**): $[\alpha]_D^{22}$: -9.7° (*c* = 0.35 in Aceton), -9.6° (*c* = 1 in Aceton), -9.9° (*c* = 0.5 in Aceton). In Blindversuchen wurde gesichert, daß partiell racemisches 2-Dinitrophenylhydrazon bei einmaligem Umkristallisieren aus Methanol seine Drehung nur unwesentlich ($\pm 2\%$) ändert und daß **3** (in **7** als Verunreinigung enthalten) unter den Desaminierungsbedingungen nicht in **2** übergeht.

(-)(*S*)-2-Methyl-butandiol-(1,2) (**9**): Durch Racemat-Spaltung von 2-Hydroxy-2-methylbuttersäure mit Brucin¹²) wurden 25–30% (-)(*R*)-Säure, $[\alpha]_D^{22}$: -5.44° (*c* = 3.8 in CHCl₃) und 15% (+)(*S*)-Säure, $[\alpha]_D^{22}$: +4.42° (*c* = 3.8 in CHCl₃) erhalten.

Diese Drehwerte liegen zwar über den in l. c.¹²) angegebenen, die Drehung von (+)(*S*)-**8** aus natürlichem Material (alkalische Hydrolyse von Glaucarubin)¹³) betrug jedoch $[\alpha]_D^{20}$: +9° (*c* = 1.3 in CHCl₃). Durch fortgesetztes, verlustreiches Umkristallisieren des schwerer löslichen Brucinsalzes aus Methanol/Aceton (1:1) konnten wir einen Drehwert der (-)(*R*)-Säure von $[\alpha]_D^{22}$: -8.22° (*c* = 3.8 in CHCl₃) erreichen. Wegen der geringen Ausbeute wurden für die weiteren Umsetzungen Präparate geringerer optischer Reinheit eingesetzt.

14 g (0.12 Mol) (+)(*S*)-**8** (optische Reinheit 49%) in 50 ccm Äther wurden zu 8.9 g (235 mMol) Lithiumalanat in 75 ccm Äther getropft, über Nacht wurde sodann bei Raumtemp. gerührt, nacheinander mit 2.5 ccm Essigester, 9 ccm Wasser, 9 ccm 20proz. Natronlauge und 9 ccm Wasser zersetzt. Der Aluminiumhydroxid-Niederschlag wurde abgesaugt und zweimal mit je 100 ccm Äther 30 Min. ausgekocht. Die vereinigten Ätherauszüge wurden i. Vak. eingengt und der Rückstand destilliert. Ausb. 9.9 g (81%) (-)(*S*)-**9**, Sdp.₁₄ 94–95°, n_D^{20} 1.4400, $[\alpha]_D^{22}$: -4.8° (unverdünnt).

Pinakolin-Umlagerung von (-)(S)-9: 4.1 g (40 mMol) (-)(*S*)-**9** wurden in 12 ccm auf 80–90° erhitzte, 35proz. Perchlorsäure getropft und der entstehende Aldehyd in einem langsamen Stickstoffstrom über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne in eine mit Trockeneis gekühlte Falle übergetrieben. Ausb. 2.0 g (59%) **2**, gaschromatographische Reinheit 99% (Fraktometer F6, 50 m Kapillarsäule 1 G 3 (Polypropylenglykol), 80°, 0.95 ccm N₂/Min., Ret.-Zeit von **2**: 3.9 Min., Produkte der säurekatalysierten Umwandlung von **2**: 19.0 und 27.1 Min.), keine meßbare Drehung (unverdünnt). In einem Blindversuch wurde (+)(*S*)-**2**, $[\alpha]_D^{22}$: +28.4° (unverdünnt), den gleichen Bedingungen ausgesetzt. Die Drehung des zurückgewonnenen **2** betrug 70 \pm 5% des Ausgangswertes.

¹²) A. R. Mattocks, J. chem. Soc. [London] **1964**, 1918.

¹³) E. H. Ham, H. M. Schafer, R. G. Denkwalter und N. G. Brink, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6006 (1954).

300 mg (2.9 mMol) (–)(*S*)-**9** wurden bei Raumtemperatur mit 25 ccm 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung umgesetzt (vgl. Desaminierung von **7**). Ausb. 405 mg (53%) **2-Dinitrophenylhydrazon**, Schmp. 125–126°, keine meßbare Drehung ($c = 4.8$ in Aceton).

(–)(*R*)-2-Methyl-2-äthyl-oxiran (**12**): (9.4 mMol) (+)(*R*)-2-Methyl-butandiol-(1.2) (**10**), $[\alpha]_D^{25}$: 5.91° (optische Reinheit 66%), in 45 ccm Pyridin wurden mit 14.6 g (7.7 mMol) *p*-Toluolsulfoclorid 18 Stdn. bei ca. 3° und 1 Sde. bei Raumtemperatur umgesetzt. Man versetzte mit 12.3 g (0.22 Mol) Kaliumhydroxid in 75 ccm Methanol und 100 ccm Wasser, schüttelte dreimal mit je 50 ccm Äther aus, wusch die vereinigten Ätherlösungen mit 10proz. Schwefelsäure, 5proz. Natronlauge sowie Wasser und trocknete über Kaliumcarbonat. Die Hauptmenge des Äthers wurde über eine 1-m-Drehbandkolonne (Teflonband) abdestilliert und der Rückstand i. Vak. (14 Torr) in eine Kühlfalle übergetrieben. Ausb. 5.5 g einer ca. 60proz. Lösung von **12** in Äther. Die weitere Trennung erfolgte durch präparative Gaschromatographie (Fraktometer F21, Säule 0.9 × 300 cm mit 20% Polypropylenglykol 20000 auf Chromosorb A, 50°, 240 ccm Stickstoff/Min.).

Ausb. 2.14 g (32.5%) **12**, $[\alpha]_D^{25}$: –12.3°. Unter der Annahme, daß während der Synthese aus **10** keine Racemisierung eintrat, ergibt sich für optisch reines (–)(*R*)-**12** $[\alpha]_D^{25}$: –18.7° (unverdünnt).

Umlagerung von (–)(*R*)-**12**: 2.14 g (25 mMol) (–)(*R*)-**12**, $[\alpha]_D^{25}$: –12.3°, und 3.2 g (30 mMol) Lithiumperchlorat in 11 ccm Äthylbenzol wurden unter starkem Rühren in ca. 15 Min. auf 90° erhitzt, 15–20 Min. bei dieser Temperatur gehalten und anschließend i. Vak. in eine Kühlfalle abdestilliert. Die Abtrennung des Aldehyds erfolgte durch präparative Gaschromatographie (Bedingungen wie oben, Ret.-Zeiten: **12** 15 Min., **2** 25 Min., Äthylbenzol 60 Min.). Ausb. 1.13 g (52.5%) **2**, $[\alpha]_D^{25}$: –1.13° (bei einer optischen Reinheit des Ausgangsmaterials von 66% sind dies 5.5% der maximalen Drehung⁷⁾).

0.45 g (5.3 mMol) (–)(*R*)-**12** wurden mit 0.68 g (6.4 mMol) Lithiumperchlorat in 3 ccm Toluol wie oben umgesetzt. Die Toluollösung wurde mit 44 ccm 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung (2.4 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, 56 ccm 70proz. Perchlorsäure, 42 ccm Wasser) geschüttelt. Ausb. 825 mg (59%) **2-Dinitrophenylhydrazon**, Schmp. 126°, $[\alpha]_D^{25}$: –1.25° ($c = 4.8$ in Aceton) (5.9% der maximalen Drehung⁷⁾).