

Wolfgang Kirmse und Werner Gruber

Stereochemie aliphatischer Carbonium-Ionen, 2¹⁾

Wasserstoff-Verschiebung im 2-Cyclohexyl-butyl-System

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Lahn)²⁾

(Eingegangen am 26. Februar 1971)

Die Desaminierung von (–)(2*R*.3*S*)-2-Amino-3-cyclohexyl-butan (**4**) und von (–)(*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan (**14**) lieferte 2-Cyclohexyl-butanol-(2) (**7**) unter weitgehender Racemisierung am Ausgangspunkt der 1,2-Wasserstoff-Verschiebung. Im Gegensatz dazu verläuft die Solvolyse der entsprechenden Tosylate **6**³⁾ und **12** mit erheblicher Konfigurationserhaltung. Mit der Wasserstoff-Verschiebung konkurriert „direkte Substitution“; Alkylwanderung erfolgt auch bei den Desaminierungsreaktionen nur in geringem Umfang.

Stereochemistry of Aliphatic Carbonium Ions, 2¹⁾

Hydride Shifts in the 2-Cyclohexylbutyl System

The deamination of (–)(2*R*.3*S*)-2-amino-3-cyclohexylbutane (**4**) and of (–)(*S*)-1-amino-2-cyclohexylbutane (**14**) afforded 2-cyclohexylbutan-2-ol (**7**) with almost complete racemization at the migration origin. In contrast, the solvolyses of the corresponding tosylates **6**³⁾ and **12** proceeded with appreciable retention of configuration. „Direct“ substitution competed with hydride shift, whereas alkyl migration accounted only for minor products even in the deamination reactions.



Für die 1,2-Wasserstoff-Verschiebung im 1-Hydroxy-2-methyl-butyl-System haben wir Konfigurationsumkehrung am *Endpunkt* der Umlagerung nachgewiesen¹⁾. Mit der Stereochemie am *Ausgangspunkt* einer anionotropen 1,2-Wasserstoff-Verschiebung befaßt sich eine Arbeit von *Cram* und *Tadanier*³⁾. Diese Autoren erhielten bei der Solvolyse von 3-Cyclohexyl-butanol-(2)-tosylat (**2**) vorwiegend 2-Cyclohexyl-butanol-(2) (**7**). Das Lösungsmittel reagierte am tertiären C-Atom bevorzugt von der Seite, die ursprünglich durch das Wasserstoffatom eingenommen wurde. Die Konfigurationserhaltung betrug bei **6** (*threo*) 59% und bei **2** (*erythro*) 44%. *Cram* und *Tadanier* erklären dieses stereochemische Verhalten mit Hilfe eines wasserstoff-verbrückten Carbonium-Ions, das von der Seite der Wasserstoffbrücke her angegriffen werden soll. Die Beteiligung des Wasserstoffs am Ionisierungs-Schritt stützen sie durch kinetische Messungen und Deuterium-Isotopeneffekte.

¹⁾ 1. Mitteil.: *W. Kirmse, H. Arold* und *B. Kornrumpf*, Chem. Ber. **104**, 1783 (1971), vorstehend.

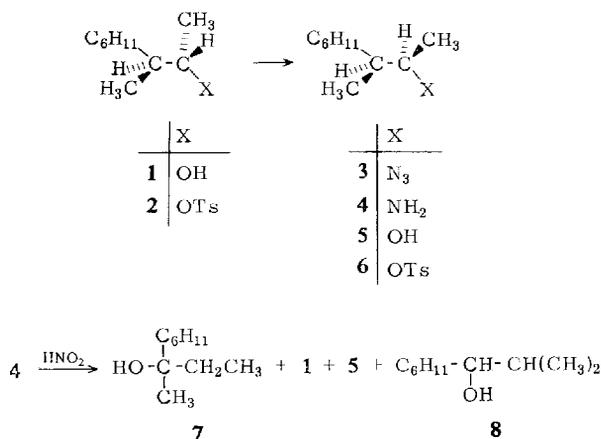
²⁾ Neue Anschrift: Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität, 463 Bochum-Querenburg.

³⁾ *D. J. Cram* und *J. Tadanier*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2737 (1959).

Da Nachbargruppen-Beteiligung bei der Stickstoff-Abspaltung aus aliphatischen Diazonium-Ionen weniger wahrscheinlich ist als bei der Solvolyse von Tosylaten⁴⁾, haben wir die Desaminierung von 2-Amino-3-cyclohexyl-butan (4) untersucht. Ferner wurden Solvolyse und Desaminierung an 2-Cyclohexyl-butyl-(1)-Derivaten verglichen. Das wesentliche Reaktionsprodukt ist auch dort 2-Cyclohexyl-butanol-(2).

Desaminierung von (—)(2*R*.3*S*)-2-Amino-3-cyclohexyl-butan (4)

(+)(2*S*.3*S*)-3-Cyclohexyl-butanol-(2)-tosylat (2) wurde nach *Cram*³⁾ dargestellt (dort als *D-erythro* bezeichnet), mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid zum Azid 3 umgesetzt und 3 mit Lithiumalanat zum Amin 4 reduziert. Da die Umwandlung 2→3 nach S_N2 verläuft, besitzt 4 die (2*R*.3*S*)-Konfiguration. Die Desaminierung von 4 in wäßriger Perchlorsäure bei pH 3.8–4.0 lieferte Olefine, die nicht näher untersucht wurden, 2-Cyclohexyl-butanol-(2) (7), die beiden diastereomeren 3-Cyclohexyl-butanole-(2) (1 und 5) sowie 2-Methyl-1-cyclohexyl-propanol-(1) (8) als Ergebnis einer Methylwanderung. Die Produktverteilung ist in Tab. 1 mit den Ergebnissen der Solvolyse von *threo*-Tosylat (6) in 80proz. Dioxan³⁾ zusammengefaßt.



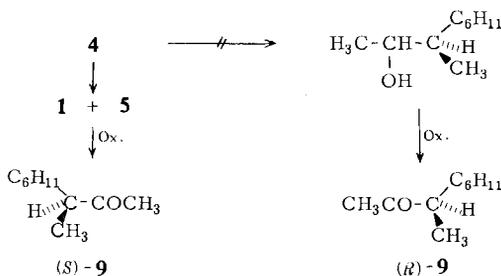
Tab. 1. Produktverteilung (in Mol-%) bei der Desaminierung von 4 und bei der Solvolyse von 6

	Olefine	7	1	5	8	unbekannt
4 + NaNO ₂ /HClO ₄	54.0	14.9	5.1	18.3	3.6	4.1 (4 Prodd.)
6, 80proz. Dioxan ³⁾	61	33	5.4	0.6	—	—

Die Verbindungen der Tab. 1 wurden gaschromatographisch getrennt und durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert. Zur Isolierung größerer Mengen von 7 wurde das Alkoholgemisch mit Chromsäure in Äther oxydiert und anschließend die aus 1, 5 und 8 entstandenen Ketone von unverändertem 7 durch Säulenchromato-

⁴⁾ J. T. Keating, P. S. Skell und L. Friedman in „Carbonium Ions“, Vol. II (Herausgeber G. A. Olah und P. v. R. Schleyer), S. 573 ff., 655 ff., Wiley-Interscience, New York 1970.

graphie an Kieselgel S getrennt. Auf diesem Weg gewonnenes **7** zeigte α_D^{25} : -0.027° (unverdünnt); dieser Wert entspricht nur 1% der maximalen Drehung von (*R*)-**7**, α_D^{25} : $-3.52^{(3)}$. Im Gegensatz zur Solvolyse von **2** und **6** liefert die Desaminierung von **4** weitgehend racemisches **7**. Einen weiteren Unterschied zwischen Desaminierung und Solvolyse findet man im Verhältnis der Diastereomeren **1** und **5**. Während bei der Solvolyse die „direkte“ Substitution unter vorwiegender Inversion verläuft, wird bei der Desaminierung Retention beobachtet. Wir haben geprüft, inwieweit eine Cyclohexyl-Wanderung zur Bildung von **1** und **5** beiträgt. Das aus **1** und **5** durch Chromsäure-Oxydation gebildete und durch Säulenchromatographie isolierte 3-Cyclohexylbutanon-(2) zeigte α_D^{25} : $+31.05^\circ$ und erreichte damit fast den Drehwert von reinem (*S*)-**9**, α_D^{25} : $+31.76^{(5)}$. Da Alkylwanderungen in der Regel unter partieller Inversion am Endpunkt der Umlagerung verlaufen⁶⁾, kann ein solcher Prozeß bei der Desaminierung von **4** ausgeschlossen werden.



Moss und Reger⁷⁾ haben kürzlich nachgewiesen, daß die Stereochemie der Desaminierung von 2-Amino-octan zu Octanol-(2) konzentrationsabhängig ist. In stark verdünnter Lösung erfolgt Inversion, während oberhalb der kinetischen Micell-Konzentration zunehmend Retention einsetzt. Ein solcher Effekt könnte auch bei **4** vorliegen, da wir die Desaminierung in ca. 1 *m* Lösung durchführten.

Solvolyse von (–)(*S*)-2-Cyclohexyl-butanol-(1)-tosylat (**12**) und Desaminierung von (–)(*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan (**14**)

Aus optisch reiner (+)(*S*)-2-Phenyl-buttersäure⁸⁾ wurde durch Reduktion mit Lithiumalanat (+)(*S*)-2-Phenyl-butanol-(1) (**10**) dargestellt. Bei dieser Reaktion trat zu 10% Racemisierung ein. **10** wurde in Äthanol mit Raney-Nickel bei 130° und 140 atü hydriert. Um die optische Reinheit und Konfiguration des erhaltenen 2-Cyclohexyl-butanol-(1) (**11**) zu überprüfen, wurde das Tosylat **12** mit Lithiumalanat zu (–)(*S*)-2-Cyclohexyl-butan (**13**), α_D^{25} : -1.44° , reduziert. Cram und Tadanier³⁾ erhielten aus **2** (+)(*R*)-**13**, α_D^{25} : $+1.51^\circ$. Aus **12** stellten wir über das Azid (–)(*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan (**14**) dar.

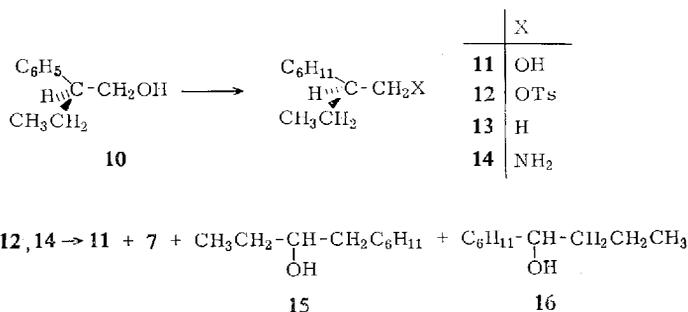
⁵⁾ D. J. Cram und F. D. Greene, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6005 (1953).

⁶⁾ D. Bethell und V. Gold, Carbonium Ions, S. 207–211, 263–266, Academic Press, London 1967.

⁷⁾ R. A. Moss und D. W. Reger, J. Amer. chem. Soc. **91**, 7539 (1969).

⁸⁾ Absolute Konfiguration: D. J. Cram und J. Allinger, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4516 (1954); S. Mitsu, Chem. and Ind. **1964**, 233.

Als primäres Tosylat forderte **12** energische Solvolysebedingungen (65 Stdn. in 75proz. Aceton bei 150° in Gegenwart von Calciumcarbonat). Neben **11** und **7** entstanden 3 weitere Alkohole, die nicht identifiziert werden konnten. Übersichtlicher verlief die Desaminierung von **14** in wäßriger Perchlorsäure. Die Ergebnisse der Produktanalyse zeigt Tab. 2.



Tab. 2. Produktverteilung (in Mol-%) bei der Desaminierung von **14** und bei der Solvolyse von **12**

	Olefine	7	11	15	16	unbekannt
14 + NaNO ₂ /HClO ₄	32.9	53.1	5.3	1.5	2.7	4.5
12 , 75proz. Aceton	0.6	32.7	40.0	—	0.4	26.3

Aus der Solvolyse isoliertes **7** zeigte α_D^{25} : -0.358° , das sind 11% der maximalen Drehung von $(-)(R)$ -**7**. Die Zugehörigkeit des Umlagerungsproduktes zur *R*-Reihe bedeutet Konfigurationserhaltung am Ausgangspunkt der Wasserstoff-Verschiebung. Qualitativ stimmt das stereochemische Resultat mit den Beobachtungen an **2** und **6** überein; ein quantitativer Vergleich ist wegen der um 100° höheren Temperatur bei der Solvolyse von **12** problematisch. Die Desaminierung von **14** lieferte **7** von geringer optischer Aktivität, α_D^{25} : $-0.092^\circ = 3\%$ der maximalen Drehung. Die Stereochemie der durch Cyclohexyl-Wanderung und Äthyl-Wanderung entstandenen Produkte **15** und **16** konnte wegen der geringen Ausbeute nicht festgelegt werden.

Unser Ergebnis — weitgehende Racemisierung am Ausgangspunkt der Wasserstoff-Verschiebung bei der Desaminierung, deutliche Konfigurationserhaltung bei der Solvolyse — scheint die eingangs erwähnten Vorstellungen von *Cram*³⁾ zu bestätigen. Weitere Untersuchungen zur Stereochemie von 1,2-Wasserstoff-Verschiebungen^{9,10)} zeigen jedoch, daß die Befunde am 2-Cyclohexyl-butyl-System nicht verallgemeinert werden dürfen.

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

⁹⁾ W. Kirmse und W. Gruber, Chem. Ber. **104**, 1795 (1971), nachstehend.

¹⁰⁾ W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **104**, 1800 (1971).

Beschreibung der Versuche

(-)(2*R*.3*S*)-2-Amino-3-cyclohexyl-butan (4): 40 g (0.128 Mol) (+)(2*S*.3*S*)-3-Cyclohexyl-butanol-(2)-*p*-toluolsulfonat (2)³⁾, $[\alpha]_D^{25}$: +12.25° ($c = 3.2$ in Äthanol), in 500 ccm Dimethylsulfoxid wurden mit 20 g (0.3 Mol) Natriumazid in 50 ccm Wasser 7 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde in 3 l Wasser gegossen, dreimal mit je 200 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Rückstand 20 g (86%) rohes Azid 3, α_D^{25} : -25.2° (unverdünnt).

20 g (0.11 Mol) 3 in 500 ccm Äther wurden mit 15 g (0.4 Mol) Lithiumalanat durch 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur reduziert. Nach dem Zersetzen von überschüss. Lithiumalanat mit Essigester und Wasser wurde zweimal mit je 100 ccm 2*n* HCl ausgeschüttelt, der Auszug mit überschüss. 2*n* NaOH alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Abdampfen des Äthers und fraktionierter Destillation i. Vak. wurden 10 g (57%, bez. auf 2) 4 erhalten; Sdp.₁ 52°; n_D^{20} 1.4694; α_D^{25} : -13.46° (unverdünnt).

C₁₀H₂₁N (155.3) Ber. C 77.35 H 13.63 N 9.02 Gef. C 77.27 H 13.62 N 8.96

Desaminierung von 4: Zu einer Lösung von 7.75 g (50 mMol) 4 in 1*n* HClO₄ vom pH 3.5 tropfte man bei 20° unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 3.6 g (52 mMol) Natriumnitrit in 20 ccm Wasser. Der pH-Wert wurde mit einer Glaselektrode kontrolliert und durch Zugabe von 1*n* HClO₄ bei 3.8–4.0 gehalten. Nach 5–6 Stdn. war die Gasentwicklung beendet (1.2 l); darauf wurde dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Gaschromatographische Analyse: Fraktometer F 6 (Perkin-Elmer), 50 m Kapillarsäule 1 G 3 (Polypropylenlykol), 140°, 1 ccm Stickstoff/Min. Retentionszeiten: 7 20.5; 8 21.2; 1 26.2; 5 28.1 Min.

Das Produktgemisch in Äther wurde mit 2 g Natriumdichromat in 10 ccm Wasser und 1.5 ccm 2*n* H₂SO₄ 2 Stdn. bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren oxydiert. Anschließend wurde die Ätherphase mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, i. Vak. eingedampft und der Rückstand an 150 g Kieselgel S (Merck) chromatographiert. Zur Elution wurden nacheinander Äther/Petroläther 1 : 20, 1 : 15 und 1 : 10 verwendet. Die Fraktionen (je 30 ccm) wurden gaschromatographisch (Bedingungen wie oben) untersucht. Die Olefin-Fraktion, α_D^{25} : +1.75°, 3-Cyclohexyl-butanon-(2) (9), Ret.-Zeit 16.7 Min., α_D^{25} : +31.05°, und 2-Cyclohexyl-butanol-(2) (7), α_D^{25} : -0.027°, wurden sauber voneinander getrennt.

(-)(*S*)-2-Cyclohexyl-butanol-(1) (11): 33 g (0.22 Mol) (+)(*S*)-2-Phenyl-butanol-(1) (10), α_D^{25} : +17.45°, optische Reinheit 90%¹¹⁾, wurden in 250 ccm Äthanol bei 130° und einem Ausgangsdruck von 140 atü Wasserstoff mit Raney-Nickel katalytisch hydriert (24 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Äthanol wurde i. Vak. destilliert: 30.5 g (90%), Sdp.₁ 73°, n_D^{25} 1.4724, α_D^{25} : -5.16° [Lit.¹²⁾]; Sdp.₁₈ 119–121°, α_D^{20} : -1.14°. Das IR-Spektrum zeigte keine Aromaten-Banden mehr, das UV-Spektrum im Bereich 300–220 nm keine Absorption.

(-)(*S*)-2-Cyclohexyl-butanol-(1)-*p*-toluolsulfonat (12): Zu 46 g (0.3 Mol) 11 in 200 ccm Pyridin gab man bei 0° innerhalb einer Stde. 56 g (0.3 Mol) *p*-Toluolsulfochlorid, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, rührte weitere 3 Stdn., goß in eine Mischung von 400 g Eis und 300 ccm konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 100 ccm Äther aus, wusch die Äther-

¹¹⁾ W. A. Bonner und T. W. Greenlee, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3340 (1959).

¹²⁾ E. Bowden und H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. **56**, 689 (1934).

auszüge mit 10proz. Salzsäure und NaHCO_3 -Lösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. wurden 90.3 g (98%) **12** als farbloses Öl erhalten; α_D^{22} : -6.66° (unverdünnt). Schmp. (aus Pentan) 26° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$ (310.4) Ber. C 65.78 H 8.44 S 10.31 Gef. C 65.73 H 8.46 S 10.21

Reduktion von 12: 15 g (48 mMol) **12** wurden zu einer Suspension von 20 g (0.19 Mol) *Lithiumalanat* in 500 ccm Äther getropft und 48 Stdn. bei 20° gerührt. Nach Zersetzen des überschüss. *Lithiumalanats* wurde der Äther über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert und 2-Cyclohexyl-butan (93.5%) von Toluol (6.5%) durch präparative Gaschromatographie getrennt: Fraktometer F 21 (Perkin-Elmer), Säule 0.8×270 cm, 20% Apiezon M auf Chromosorb A, 200 ccm $\text{N}_2/\text{Min.}$, Temperaturprogramm zwischen 80 und 120° . Das abgetrennte 2-Cyclohexyl-butan (**13**) zeigte nach Destillation i. Vak. α_D^{22} : -1.44° ; Lit.³⁾ α_D^{27} : -1.56° . Die optische Reinheit des 2-Cyclohexyl-butans entspricht damit der des eingesetzten 2-Phenylbutanols-(1).

Solvolyse von 12: 20 g **12** und 20 g Calciumcarbonat wurden mit 180 ccm 75proz. Aceton im Rührautoklaven 65 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung i. Vak. zeigte der Rückstand keine für den Tosylrest typischen IR-Banden. Gaschromatographische Analyse: Bedingungen wie bei der Desaminierung von **4**, jedoch eine neue IG3-Säule, Retentionszeiten: **7** 19.1; **15** 23.2; **16** 23.8; **11** 35.5 Min.

Präparative Gaschromatographie: Aerograph 90-P3, Säule 0.5×300 cm, 20% Polyäthylenglykol auf Chromosorb P, 135° , 130 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$ **7** konnte rein, $[\alpha]_D^{22}$: -0.585° ($c = 10$ in Benzol), **11** mit ca. 10% Verunreinigungen, α_D^{22} : -5.0° (unverdünnt) erhalten werden. Aufarbeitung des Produktgemischs durch Chromsäureoxydation und Säulenchromatographie, wie bei der Desaminierung von **4** beschrieben, lieferte **7**, α_D^{22} : -0.358° (unverdünnt), $[\alpha]_D^{22}$: -0.593° ($c = 11.2$ in Benzol).

(-)(*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan (**14**): 50 g (0.16 Mol) **12** in 500 ccm Dimethylsulfoxid wurden mit 21 g (0.32 Mol) *Natriumazid* in 50 ccm Wasser 3 Stdn. auf 100° erhitzt und, wie für **3** beschrieben, aufgearbeitet. Rohausb. 29 g (99%) (-)(*S*)-1-Azido-2-cyclohexyl-butan, α_D^{22} : -5.67° . Die Reduktion des Azids mit *Lithiumalanat* folgte der Vorschrift für **4** und ergab 22.5 g (90%) **14**, Sdp._{0.5} $56-57^\circ$, n_D^{23} 1.4701, α_D^{22} : -2.08° (unverdünnt).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}$ (155.3) Ber. C 77.35 H 13.63 N 9.02 Gef. C 77.34 H 13.64 N 9.19

Desaminierung von 14: Ausführung vgl. Desaminierung von **4**; analytische und präparative Gaschromatographie wie bei der Solvolyse von **12**. **7** konnte gaschromatographisch nur in 95proz. Reinheit erhalten werden; der Drehwert dieser Probe, α_D^{22} : -0.224° (unverdünnt), ist daher fragwürdig. Reines **7** wurde durch Chromsäureoxydation und zweimalige Chromatographie an Kieselgel S isoliert, α_D^{22} : -0.092° (unverdünnt).