

Wolfgang Kirmse und Werner Gruber

Stereochemie aliphatischer Carbonium-Ionen, 3<sup>1)</sup>

## Umlagerungen im 2-Phenyl-butyl-System

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Lahn)<sup>2)</sup>

(Eingegangen am 26. Februar 1971)

Die Desaminierung von (2*R*,3*R*)-2-Amino-3-phenyl-butan (**1**) lieferte neben anderen Produkten 2-Phenyl-butan-ol-(2) (**5**) mit 6.1% Inversion am Ausgangspunkt der 1,2-Wasserstoff-Verschiebung. Ein sehr ähnliches Resultat (6.5% Inversion) wurde bei der Umwandlung von (*S*)-1-Amino-2-phenyl-butan (**6**) in **5** erhalten. Dagegen verlief bei der Desaminierung von **6** die Phenylwanderung mit 97% Inversion, die Äthylwanderung mit 28% Inversion am Ausgangspunkt der Umlagerung.

Stereochemistry of Aliphatic Carbonium Ions, 3<sup>1)</sup>

### Rearrangements in the 2-Phenylbutyl System

The deamination of (2*R*,3*R*)-2-amino-3-phenylbutane (**1**) afforded among other products 2-phenylbutan-2-ol (**5**) with 6.1% inversion at the origin of the 1,2 hydride shift. A similar result (6.5% inversion) was obtained in the conversion of (*S*)-1-amino-2-phenylbutane (**6**) into **5**. The phenyl and ethyl shifts induced by the deamination of **6** proceeded with 97 and 28% inversion, respectively, at the migration origin.

Bei der Desaminierung von (2*R*,3*S*)-2-Amino-3-cyclohexyl-butan und (*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan beobachteten wir überwiegend 1,2-Wasserstoff-Verschiebung, die unter weitgehender Racemisierung am Ausgangspunkt der Umlagerung verlief<sup>1)</sup>. Die geringe optische Aktivität des erhaltenen 2-Cyclohexyl-butanols-(2) entsprach einer Konfigurationserhaltung. Ein wesentlich höheres Maß von Retention fanden Cram<sup>3)</sup> und wir<sup>1)</sup> bei der Solvolyse der entsprechenden Tosylate. Wir berichten nun über Versuche am 2-Phenyl-butyl-System, die in zweifacher Hinsicht abweichende Ergebnisse liefern: 1) eine teilweise Inversion am Ausgangspunkt der 1,2-Wasserstoff-Verschiebung; 2) eine starke Beteiligung von Phenyl- und Alkylgruppen an den Umlagerungen.

### Desaminierung von (2*R*,3*R*)-2-Amino-3-phenyl-butan (**1**)

Cram und McCarty<sup>4)</sup> führten die Desaminierung von **1** (dort als *L*-erythro bezeichnet) in Eisessig durch, reduzierten das Produktgemisch mit Lithiumalanat und analysierten

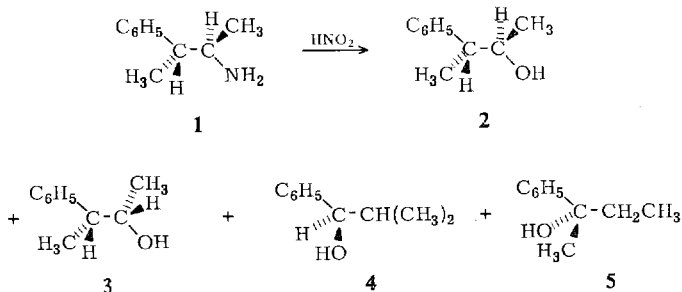
<sup>1)</sup> 2. Mittel.: W. Kirmse und W. Gruber, Chem. Ber. **104**, 1789 (1971), vorstehend.

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

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

<sup>4)</sup> D. J. Cram und J. E. McCarty, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2866 (1957).

die so erhaltenen Alkohole (Tab. 1). Sie fanden volle optische Aktivität des Hauptprodukts (2*R*.3*R*)-3-Phenyl-butanol-(2) (**2**) und schlossen daraus auf ein verbrücktes Phenonium-Ion als Zwischenstufe. Methylwanderung unter Bildung von 2-Methyl-1-phenyl-propanol-(1) (**4**) erfolgte zu 6% und mit 3% Inversion (97% Racemisierung) am Ausgangspunkt der Umlagerung. Für das Produkt der Wasserstoff-Verschiebung, 2-Phenyl-butanol-(2) (**5**), konnte die optische Aktivität nicht bestimmt werden, da **5** bei der Aufarbeitung dehydratisiert wurde. Um auch hier einen Vergleich zum 2-Cyclohexyl-butyl-System zu haben, führten wir die Desaminierung von **1** in wäßriger Perchlorsäure bei pH 4 durch und isolierten **5** nach Oxydation der sekundären Alkohole säulenchromatographisch. Dieses Präparat zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.11^\circ$ , 6.1% der maximalen Drehung von (*S*)-**5**<sup>5</sup>). Am Ausgangspunkt der Wasserstoff-Verschiebung ist demnach Konfigurationsumkehrung eingetreten.



Tab. 1. Produkte der Desaminierung von **1**<sup>a)</sup>

	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>1</b> , NaNO <sub>2</sub> , HOAc <sup>4)</sup>	68 (100)	6 (100)	6 (3)	20 (?)
<b>1</b> , NaNO <sub>2</sub> , HClO <sub>4</sub>	54 (?)	3 (?)	3 (?)	40 (6)

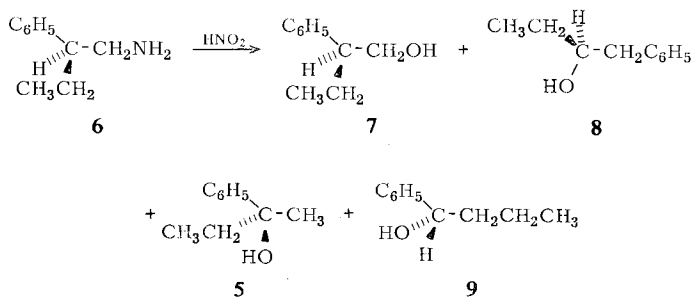
<sup>a)</sup> In % der Alkohol-Fraktion (Gesamtausbe. 50–60%). In Klammern optische Aktivität in % der maximalen Drehung.

### Desaminierung von (*S*)-1-Amino-2-phenyl-butan (**6**)

**6** wurde aus 2-Phenyl-butanol-(1)<sup>1)</sup> über das Tosylat und Azid dargestellt (optische Reinheit 87%). Bei der Desaminierung von **6** in wäßriger Perchlorsäure (pH 4) entstanden überwiegend Produkte der Phenylwanderung, 1-Phenyl-butanol-(2) (**8**) und 1-Phenyl-butene (zusammen 78%). Wasserstoff-Verschiebung zu 2-Phenyl-butanol-(2) (**5**) (12%) und Äthylwanderung zu 1-Phenyl-butanol-(1) (**9**) (5%) traten in geringem Umfang auf. Durch präparative Gaschromatographie konnten **8** und **5** in reiner Form, **7** und **9** dagegen nur zusammen abgetrennt werden. Die Zusammensetzung des Gemischs von **7** und **9** wurde aus dem NMR-Spektrum ermittelt. Eine Probe von reinem **9** konnte durch Säulenchromatographie isoliert werden.

**8** zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+29.1^\circ$ , unter Berücksichtigung der optischen Reinheit von **6** sind dies 97% der maximalen Drehung von (*S*)-**8**<sup>6)</sup>. Demnach bildet sich **8** unter nahezu

<sup>5)</sup> A. G. Davies, J. Kenyon und L. W. F. Salame, J. chem. Soc. [London] 1957, 3148; D. J. Cram und J. Allinger, J. Amer. chem. Soc. 76, 4516 (1954).

Tab. 2. Produktverhältnis (Mol-%) der Desaminierung von **6**

Phenylwanderung	<b>8</b>	60.0
	<i>trans</i> -1-Phenyl-buten-(2)	13.7
	<i>cis</i> -1-Phenyl-buten-(2)	3.1
	<i>trans</i> -1-Phenyl-buten-(1)	0.6
	<i>cis</i> -1-Phenyl-buten-(1)	0.5
H-Verschiebung	<b>5</b>	11.8
	<i>cis</i> -2-Phenyl-buten-(2)	0.5
Äthylwanderung	<b>9</b>	4.9
Direkte Substitution	<b>7</b>	2.3
Nicht identifiziert		2.4

vollständiger Inversion am Ausgangspunkt der Phenylwanderung. Dieses Resultat ist mit einem verbrückten Phenonium-Ion als Zwischenstufe vereinbar. **9** zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-11.3^\circ$ , 28% der maximalen Drehung von (*S*)-**9**<sup>7)</sup>. Das Ausmaß der Inversion am Ausgangspunkt der Äthylwanderung entspricht etwa dem Wert (36%), den wir bei der Desaminierung von (*S*)-1-Amino-2-methyl-butan gefunden hatten<sup>8)</sup>. Die optische Drehung von **5**,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.05^\circ$ , entspricht 6.5% Inversion (93.5% Racemisierung) am Ausgangspunkt der Wasserstoff-Verschiebung. Alle bei der Desaminierung von **6** auftretenden Umlagerungen führen also zu einer Konfigurationsumkehrung an ihrem Ausgangspunkt, jedoch nimmt die Fähigkeit der wandernden Reste zur „Abschirmung“ des entstehenden Carbonium-Ions in der Reihe Phenyl > Äthyl > H ab. Durch verschiedenartige Wasserstoff-Verschiebung (aus **1** bzw. **6**) erzeugte 2-Phenyl-butyl-(2)-Kationen zeigen sehr ähnliches stereochemisches Verhalten. Die Stereochemie der 1,2-Wasserstoff-Verschiebungen wird in der 4. Mitteilung<sup>9)</sup> zusammenfassend diskutiert.

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

<sup>6)</sup> P. A. Levene und G. Stevens, J. biol. Chemistry **87**, 375 (1930).

<sup>7)</sup> K. Mislow und C. L. Hamermesh, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1590 (1955).

<sup>8)</sup> W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **103**, 23 (1970).

<sup>9)</sup> W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **104**, 1800 (1971), nachstehend.

## Beschreibung der Versuche

**Desaminierung von (2*R*,3*R*)-2-Amino-3-phenyl-butan (1):** Zu einer Lösung von 16 g (107 mMol) **1**<sup>4)</sup>,  $[\alpha]_D^{25}$ : +9.26° (unverdünnt), in 2*n* HClO<sub>4</sub> vom pH 3.5 tropfte man bei 20° unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 8.3 g (0.12 Mol) Natriumnitrit in 60 ccm Wasser. Der pH-Wert wurde mit einer Glaselektrode kontrolliert und durch Zugabe von 2*n* HClO<sub>4</sub> bei 3.8–4.0 gehalten. Nach 5–6 Stdn. wurde das Produktgemisch dreimal mit je 70 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingengt. Gaschromatographische Analyse: Fraktometer F6 (Perkin-Elmer), 50 m Kapillarsäule IG3 (Polypropylen glykol), 130°, 0.9 ccm N<sub>2</sub>/Min. Retentionszeiten: **5** 21.2; **3** 22.2; **2** 25.9; **4** 30.0 Min.

Zur Isolierung von **5** wurde die oben erhaltene Ätherlösung mit 14 g Natriumdichromat in 60 ccm Wasser und 10 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 Stde. kräftig gerührt, die Ätherphase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde an 200 g Kieselgel S mit Äther/Petroläther 1 : 20 und 1 : 10 chromatographiert. Fraktionen von je 30 ccm wurden gaschromatographisch überprüft. Sie enthielten anfangs nur Olefine und Ketone, später reines **5**. Nach Destillation i. Vak. wurde **5** unverdünnt in einer 10-cm-Küvette vermessen,  $[\alpha]_D^{25}$ : –1.115°. Durch Blindversuche mit optisch aktivem **5** wurde eine Racemisierung während der Aufarbeitung ausgeschlossen.

**Desaminierung von (S)-1-Amino-2-phenyl-butan (6):** Die Darstellung von **6** aus (*S*)-2-Phenyl-butanol-(1)<sup>10)</sup>, optische Reinheit 87%, folgte der früher für (*S*)-1-Amino-2-cyclohexyl-butan gegebenen Vorschrift<sup>11)</sup>; Ausb. 83%, Sdp.<sub>1.5</sub> 69°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +6.0° (unverdünnt), Lit.<sup>11)</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$ : +4.6°.

Desaminierung und gaschromatographische Analyse wurden wie bei **1** durchgeführt. Retentionszeiten: *cis*-2-Phenyl-buten-(2) 8.2; *trans*-1-Phenyl-buten-(2) 8.6; *cis*-1-Phenyl-buten-(1) 8.9; *cis*-1-Phenyl-buten-(2) 9.2; *trans*-1-Phenyl-buten-(1) 11.7; 2-Phenyl-butanal<sup>12)</sup> 18.4; **5** 25.0; **8** 34.4; **7** und **9** 47.3 Min.

**Präparative Trennung:** Auf einer Säule 1 × 300 cm, 15% Siliconöl SE 30 auf Chromosorb P, 130°, 120 ccm H<sub>2</sub>/Min. wurde das Produktgemisch in drei Fraktionen zerlegt. Die erste Fraktion enthielt die Olefine; Hydrierung mit Adams-Katalysator in Essigester ergab 1-Phenyl-butan und 2-Phenyl-butan im Verhältnis 16 : 1. In der zweiten Fraktion war 2-Phenyl-butanol-(2), in der dritten 1-Phenyl-butanol-(2) und 1-Phenyl-butanol-(1) angereichert. Durch erneute Gaschromatographie der zweiten Fraktion an einer Säule 0.8 × 270 cm, 20% Apiezon M auf Chromosorb A, 110°, 250 ccm N<sub>2</sub>/Min., konnte **5** in einer Reinheit von 95% erhalten werden. Die Verunreinigung erwies sich als 2-Phenyl-butanal, das wegen seines hohen Drehwertes (unverdünnt mindestens  $\alpha_D^{25}$ : –29.9°) die Drehung von **5** stark verfälschen würde. Kontrollversuche zeigten jedoch, daß 2-Phenyl-butanal unter den obigen Gaschromatographie-Bedingungen racemisiert. Ferner wurde das Gemisch aus **5** und 2-Phenyl-butanal in Hexan mit *n*-Butyllithium umgesetzt, hydrolysiert, getrocknet und durch erneute Gaschromatographie **5** in reiner Form von 3-Phenyl-octanol-(4)<sup>13)</sup> abgetrennt. **5** zeigte folgende Drehwerte: vor der Behandlung mit *n*-Butyllithium  $[\alpha]_D^{25}$ : –0.995° (unverdünnt), –1.14° (*c* = 18.4 in *n*-Pentan); nach der Behandlung mit *n*-Butyllithium:  $[\alpha]_D^{25}$ : –1.23° (*c* = 24.6° in *n*-Pentan). Auch hieraus ergibt sich, daß die Verunreinigung keine nennenswerte Drehung aufweisen kann.

<sup>10)</sup> W. A. Bonner und T. W. Greenlee, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3336 (1959).

<sup>11)</sup> P. A. Levene, L. A. Mikeska und K. Passoth, J. biol. Chemistry **88**, 27 (1930).

<sup>12)</sup> D. J. Cram und R. Davis, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3871 (1949).

<sup>13)</sup> P. A. Levene und L. Marker, J. biol. Chemistry **97**, 379 (1932).

Als maximale Drehung von **5** werden  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-18.4^\circ$  (unverdünnt)<sup>5</sup> und  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+17.45^\circ$  (unverdünnt)<sup>14</sup> angegeben. Zur Kontrolle der präparativen Trennung wurde *racem.* **5** in Form seines Phthalsäurehalbesters mit Brucin in die Antipoden gespalten<sup>14</sup>) und ein Präparat mit  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+11.35^\circ$  ( $c = 17.6$  in Pentan) der Gaschromatographie an den beiden oben verwendeten Säulen unterworfen. Das zurückgewonnene **5** zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+11.14^\circ$  ( $c = 14.9$  in Pentan), obwohl das Auftreten von *cis*- und *trans*-2-Phenyl-buten-(2) im Gaschromatogramm eine teilweise Dehydratisierung anzeigte.

Aus der dritten Fraktion der Vortrennung konnten an der Apiezon-Säule **8** rein sowie **7** und **9** als Gemisch abgetrennt werden. **8** zeigte  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+29.1^\circ$  (unverdünnt); die maximale Drehung wird für (*S*)-**8** mit  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+34.5^\circ$  angegeben<sup>6</sup>). Das Gemisch von **7** und **9** zeigte im NMR-Spektrum (60 MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS als innerer Standard) ein Dublett ( $J = 6.5$  Hz) bei 3.5 ppm, das der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe von **7** zukommt, und ein Triplett ( $J = 5.5$  Hz) bei 4.35 ppm, das der C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH(OH)-Gruppe von **9** zukommt. Die Integration ergab ein Intensitätsverhältnis von 1:1,13, d. h. 31% **7** und 69% **9**. Der Drehwert des Gemischs war  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-4.28^\circ$  ( $c = 10.5$  in Benzol). Chromatographie von 330 mg des Gemischs von **7** und **9** an 5 g Kieselgel S (Merck) mit Essigester/Petroläther 1:5 ergab in den ersten Fraktionen ca. 150 mg reines **9**,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-11.3^\circ$  ( $c = 10$  in Benzol); bei einer optischen Reinheit des Ausgangsmaterials von 87% entspricht dies 28% der maximalen Drehung von (*S*)-**9**,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-45.9^\circ$  ( $c = 6$  in Benzol)<sup>7</sup>). **7** konnte auch durch Säulenchromatographie nicht rein erhalten werden; aus der Zusammensetzung des Gemischs und den Drehwerten für Gemisch und **9** ergibt sich für **7**  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+11.4^\circ$  ( $c = 3.1$  in Benzol). Dieser Wert liegt etwas niedriger als der des Ausgangsmaterials,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+14.8^\circ$  ( $c = 3.2$  in Benzol). Eine partielle Racemisierung des Produktes „direkter“ Substitution wurde auch bei der Desaminierung von (*S*)-1-Amino-2-methyl-butan beobachtet und dort eingehend diskutiert<sup>8</sup>).

<sup>14</sup>) H. H. Zeiss, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2391 (1951).