

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

106. Jahrg. Nr. 5

S. 1365—1710

Stereochemie aliphatischer Carbonium-Ionen, 5¹⁾

Konfiguration der wandernden Gruppe bei der Pinakolon-Umlagerung von 1-Amino-2,3-dimethyl-2-pentanol

Wolfgang Kirmse* und Werner Gruber

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität, D-4630 Bochum, Postfach 2148

Eingegangen am 8. Januar 1973

Die Desaminierung von 1-Amino-2,3-dimethyl-2-pentanol (**11**) mit salpetriger Säure bei pH 3.5—4 lieferte 4-Methyl-3-hexanon (**12**) und 4-Methyl-2-hexanon (**13**) als Hauptprodukte. Bei höherem pH entstanden zunehmende Mengen von 2-*sec*-Butyl-2-methyloxiran (**14**). Die enantiomere Reinheit von **13** (gebildet durch 1,2-Verschiebung der *sec*-Butylgruppe) betrug nur 86—88%, wie durch direkte Korrelation mit **12** gezeigt wurde (**12** entsteht durch Methyl-Verschiebung ohne Beteiligung des chiralen C-Atoms). Die teilweise Racemisierung wird auf das (protonierte) Cyclopropanol **27** als Zwischenstufe zurückgeführt. Für **27** spricht der Deuterium-Einbau in **13** bei der Desaminierung von **11** in D₂O.

Stereochemistry of Aliphatic Carbonium Ions, 5¹⁾

Configuration of the Migrating Group in the Pinacolic Rearrangement of 1-Amino-2,3-dimethyl-2-pentanol

The deamination of 1-amino-2,3-dimethyl-2-pentanol (**11**) at pH 3.5—4 afforded 4-methyl-3-hexanone (**12**) and 4-methyl-2-hexanone (**13**) as major products. Increasing amounts of 2-*sec*-butyl-2-methyloxirane (**14**) were produced at higher pH. The enantiomeric purity of **13** (formed by 1,2-shift of the *sec*-butyl group) was only 86—88%, as shown by direct correlation with **12** (this being formed by methyl shift without participation of the chiral carbon atom). The partial racemization is attributed to the intervention of the (protonated) cyclopropanol **27**. The intermediacy of **27** is supported by the incorporation of deuterium into **13** when **11** was deaminated in D₂O.

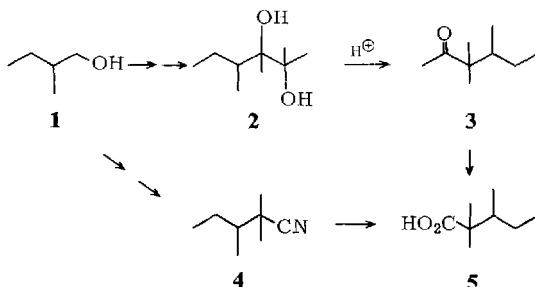
Für die suprafaciale 1,2-Verschiebung in Carbonium-Ionen fordert die Theorie Konfigurationserhaltung der wandernden Gruppe²⁾. Bei zahlreichen Sextett-Um-

¹⁾ 4. Mittel.: W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **104**, 1800 (1971).

²⁾ R. B. Woodward und R. Hoffmann, Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, S. 118, Verlag Chemie, Weinheim 1970.

lagerungen (Hofmann-, Curtius-, Lossen- und Wolff-Umlagerung) haben experimentelle Untersuchungen die erwartete Konfigurationserhaltung bestätigt³⁾, jedoch fehlt entsprechendes Material über die 1,2-Verschiebung in Carbonium-Ionen.

Begs und Meyers⁴⁾ berichteten kürzlich über die säurekatalysierte Pinakolon-Umlagerung von 2,3,4-Trimethyl-2,3-hexandiol (**2**) zu 3,3,4-Trimethyl-2-hexanon (**3**). Durch Abbau von **3** zu 2,2,3-Trimethyl-1-pentansäure (**5**) und deren Synthese auf unabhängigem Weg konnten sie die Konfigurationserhaltung des wandernden *sec*-Butylrests beweisen.

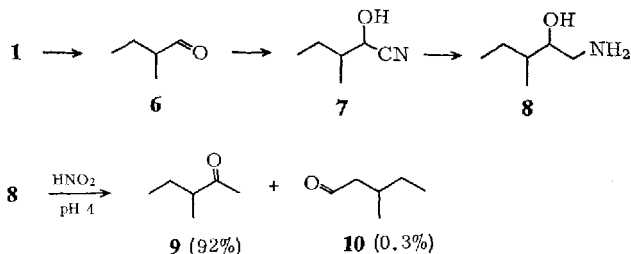


Ihre Arbeit erlaubt jedoch keine quantitativen Aussagen über das Ausmaß der Konfigurationserhaltung, da auf dem Weg **1** → **4** → **5** mehr Racemisierung eintrat als auf dem Weg **1** → **2** → **3** → **5**.

Wir interessierten uns besonders für das Verhalten des wandernden Rests bei Desaminierungsreaktionen, da manche Autoren ihnen eine Sonderstellung unter den kation-bildenden Reaktionen zuschreiben (Auftreten „heiß“⁵⁾ oder „freier“⁶⁾ = wenig solvatisierter Carbonium-Ionen).

Verlauf und Produkte der Desaminierungsreaktionen

(-)(3*S*)-1-Amino-3-methyl-2-pentanol (**8**) wurde aus (-)(*S*)-2-Methyl-1-butanol (**1**) über das Cyanhydrin **7** des (+)(*S*)-2-Methylbutanals (**6**) dargestellt. **8** lag als Diastereomeren-Gemisch (2*R*, 3*S*) + (2*S*, 3*S*) vor. Seine Desaminierung mit Natriumnitrit in perchlorsaurer Lösung (pH 4) ergab als Hauptprodukt (92%) 3-Methyl-2-



³⁾ P. A. S. Smith in *Molecular Rearrangements*, Bd. 1, S. 528 (Herausgeber P. de Mayo), J. Wiley & Sons, New York 1963.

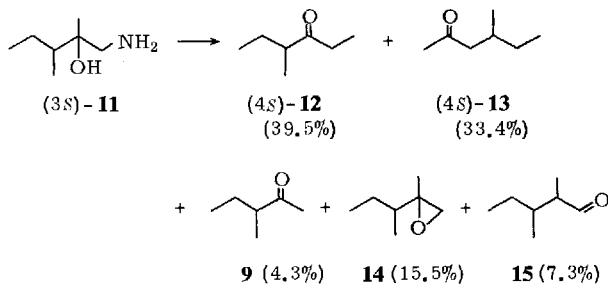
⁴⁾ J. J. Begs und M. B. Meyers, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 930.

⁵⁾ D. Semenov, C. H. Shih und W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5472 (1958).

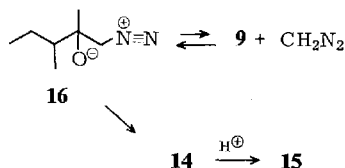
⁶⁾ J. T. Keating und P. S. Skell in *Carbonium Ions*, Bd. 2, S. 573 (Herausgeber G. A. Olah und P. v. R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York 1970.

pentanon (**9**) durch 1,2-Wasserstoff-Verschiebung. 3-Methylpentanal (**10**), das Produkt einer *sec*-Butylwanderung, entstand nur zu 0.3% und konnte daher nicht auf seine optische Reinheit geprüft werden.

Um die Wasserstoffverschiebung auszuschalten, untersuchten wir die Desaminierung von (3*S*)-1-Amino-2,3-dimethyl-2-pentanol (**11**), das aus (+)(*S*)-3-Methyl-2-pentanon (**9**) über das Cyanhydrin dargestellt wurde. Auch hier lag ein Diastereomeren-Gemisch vor; beide Diastereomeren haben jedoch auf Grund der Synthese *S*-Konfiguration an C-3. Die Desaminierung von **11** in schwach saurer Lösung lieferte 4-Methyl-3-hexanon (**12**) und 4-Methyl-2-hexanon (**13**) in nahezu gleichen Mengen, d. h. Methyl- und *sec*-Butylgruppe wandern vergleichbar häufig. Dieses Ergebnis entspricht einem Mittelwert der relativen Wanderungsgeschwindigkeiten Methyl/*sec*-Butyl der beiden Diastereomeren; diese können sich erheblich unterscheiden (konformative Kontrolle)⁷⁾.



Als weitere Desaminierungsprodukte fanden wir 3-Methyl-2-pentanon (**9**), 2-*sec*-Butyl-2-methyloxiran (**14**) und 2,3-Dimethylpentanal (**15**). Die gaschromatographisch bestimmte Gesamtausbeute betrug 83%, in guter Übereinstimmung mit der Stickstoffentwicklung (82%). Es ist daher auszuschließen, daß weitere, nichtflüchtige Produkte (z. B. Glykole) in nennenswerter Menge entstanden sind. Die Bildung von **9** fassen wir als Umkehrung der bekannten Reaktion zwischen Carbonylverbindungen und Diazomethan auf⁸⁾:



Die Beteiligung der benachbarten Sauerstoff-Funktion an der Stickstoffabspaltung führt zu **14**. Diese Reaktion nimmt erwartungsgemäß mit steigendem pH-Wert zu; wir erhielten **14** als Hauptprodukt der Desaminierung von **11** mit Nitroprussidnatrium⁹⁾ bei pH 10–11. Bei der Diskussion des Diazoniumbetains **16** als Zwischenstufe

⁷⁾ D. J. Cram und J. E. McCarty, J. Am. Chem. Soc. **79**, 2866 (1957); W. A. Bonner und C. J. Collins, ebenda **78**, 5587 (1956); B. M. Benjamin, H. J. Schaeffer und C. J. Collins, ebenda **79**, 6160 (1957); C. J. Collins und B. M. Benjamin, ebenda **85**, 2519 (1963).

⁸⁾ C. D. Gutsche, Org. Reactions **8**, 364 (1954).

⁹⁾ H. Maltz, M. A. Grant und M. C. Navaroli, J. Org. Chem. **36**, 363 (1971).

ist zu berücksichtigen, daß die Diazoniumgruppe als starker Elektronenacceptor die Acidität eines benachbarten Hydroxyls erhöht. Zum Vergleich wurde **14** nach einer bekannten Oxiran-Synthese¹⁰⁾ aus *sec*-Butylmagnesiumbromid und Chloraceton dargestellt. Durch Behandlung mit Säuren wurde **14** in **15** umgewandelt; daher waren die relativen Ausbeuten an **14** und **15** aus **11** von der Reaktionsdauer und der Aufarbeitung abhängig.

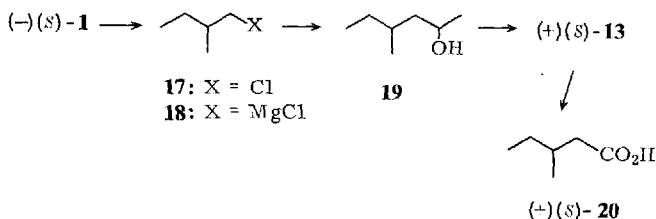
Konfiguration und enantiomere Reinheit der Desaminierungsprodukte

Zur präparativen Gewinnung der besonders interessierenden Ketone **12** und **13** wurde **14** vollständig in **15** umgewandelt und **15** in Chromsäure oxidiert. Die verbleibenden Ketone **9**, **12** und **13** konnten durch präparative Gaschromatographie getrennt werden. Tab. 1 zeigt die Drehwerte von Ausgangs- und Endprodukten bei der Desaminierung von **11**. Die Drehung von **11** ist wegen des unbekanntes Diastereomeren-Verhältnisses als Bezugsprodukt ungeeignet. Durch Perjodsäure-Abbau von **11** zu **9** wurde gesichert, daß während der Syntheschritte **9** → **11** keine Racemisierung an C-3 eintrat (**9** aus der Abbaureaktion zeigte die gleiche Drehung wie das Ausgangsmaterial).

Tab. 1. Spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ (unverdünnt) von Ausgangs- und Endprodukten bei der Desaminierung von **11**

	6	9	12	13
Versuch 1 a	+29.9	+21.2	+24.2	+5.68
1 b	+29.9	+21.2	+24.8	+5.75
2	+34.5	+23.3	+26.7	+6.10
Literaturwerte	+31.2 ¹¹⁾ +32.5	+22.3 ¹³⁾	--	+6.86 ¹²⁾ +7.14 ¹³⁾

Wie Tab. 1 zeigt, lag der Drehwert von **13** aus der Desaminierung von **11** deutlich unter den Literatur-Werten. Ein eigenes Vergleichspräparat von **13**, das aus **1** auf dem Weg über das Chlorid **17**, die Grignard-Verbindung **18** und den Alkohol **19** dargestellt wurde, zeigte $[\alpha]_D^{20} = +6.93^\circ$, in guter Übereinstimmung mit der Literatur^{12,13)}.



¹⁰⁾ M. Tiffeneau, C. R. Acad. Sci. **134**, 774 (1902); L. P. Kyriakides, J. Am. Chem. Soc. **36**, 657 (1914).

¹¹⁾ E. J. Badin und E. Pascu, J. Am. Chem. Soc. **67**, 1352 (1945).

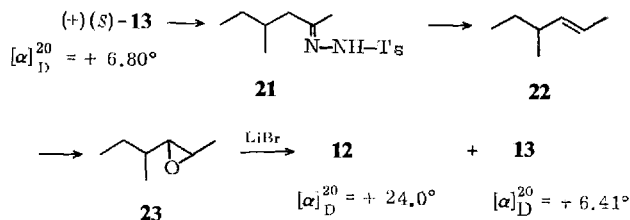
¹²⁾ L. Lardicci, C. Botteghi und E. Benedetti, J. Org. Chem. **31**, 1534 (1966).

¹³⁾ L. Lardicci und R. Rossi, Atti Soc. Toscana Sci. Natur Pisa, Proc. Verbaldi Mem., Ser. B **69**, 22 (1962) [C. A. **63**, 9795a (1965)].

Als zusätzliche Absicherung wurde **13**, $[\alpha]_D^{20} = -6.80^\circ$, durch Haloform-Reaktion in 3-Methylvaleriansäure (**20**), $[\alpha]_D^{20} = +8.58^\circ$ übergeführt. In der Literatur^{14 16} wird als maximale Drehung von **20** $[\alpha]_D = +8.68^\circ$ angegeben. Diese Versuche zeigen, daß die Konfiguration der *sec*-Butylgruppe bei der Reaktionsfolge **1** → **6** → **9** → **11** → **13** überwiegend, aber nicht vollständig erhalten bleibt.

Die teilweise Racemisierung kann während der Umlagerung **11** → **13** oder während der Synthese von **11** erfolgt sein. Z. B. tritt während der Oxidation **1** → **6** sehr leicht Racemisierung ein; wir konnten durch Variation der Methode die höchsten Literatur-Drehwerte von **6** übertreffen, doch ist damit die maximale Drehung möglicherweise immer noch nicht erreicht. Ähnliches gilt für die Darstellung von **9**. Während der Synthese **1** → **17** → **18** → **19** → **13** werden dagegen keine „racemisierungsverdächtigen“ Strukturen durchlaufen, die in Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum eine Carbonylgruppe tragen.

Eine Entscheidung zwischen den genannten Alternativen wäre mit Hilfe des Reaktionsproduktes **12** möglich, das ohne Wanderung der chiralen *sec*-Butylgruppe entsteht. Zeigt **12** die gleiche enantiomere Reinheit wie **13**, so muß teilweise Racemisierung während der Synthese von **11** erfolgt sein. Ist dagegen die enantiomere Reinheit von **12** größer als die von **13**, dann muß die Umlagerung der *sec*-Butylgruppe von teilweiser Racemisierung begleitet sein. Um die Drehwerte von **12** und **13** direkt vergleichen zu können, haben wir **13** auf folgendem Weg in **12** umgewandelt: Das Tosylhydrazon **21** gab bei alkalisch-thermischer Spaltung (+)(*S*)-4-Methyl-*trans*-2-hexen (**22**), aus dem wir mit gepufferter Peressigsäure (-)(*S*)-2-*sec*-Butyl-3-methyloxiran (**23**) erhielten. Die Isomerisierung von **23** mit Lithiumbromid in Benzol/Hexamethylphosphorsäuretriamid lieferte ein Gemisch von **12** und **13**, das durch präparative Gaschromatographie getrennt wurde. Wie der Drehwert des zurückgewonnenen **13** zeigt, ist während dieser Reaktionsfolge etwas Racemisierung eingetreten (wahrscheinlich bei der Spaltung des Tosylhydrazons). Nimmt man für **12** und **13** aus **23** gleiche enantiomere Reinheit an (allenfalls sollte **12** mit dem Chiralitätszentrum in α -Stellung zur Carbonylgruppe geringere enantiomere Reinheit aufweisen), so ergibt sich für **12** eine maximale Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -26.2^\circ$. Sie kommt dem höchsten Wert in Tab. 1 nahe.



Die Korrelation von **12** und **13** zeigt eindeutig, daß die Wanderung der *sec*-Butylgruppe bei der Desaminierungsreaktion **11** → **13** von teilweiser Racemisierung (12 bis 14%) begleitet ist.

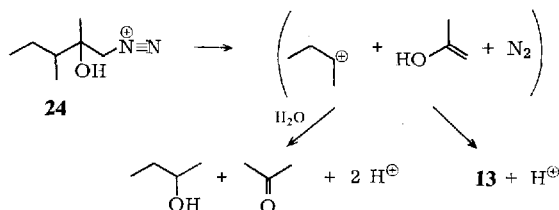
¹⁴ S. Stållberg-Sternhagen, Ark. Kemi **2**, 95 (1950) [C. A. **44**, 7761 (1950)].

¹⁵ K. J. Sax und W. Bergmann, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1910 (1955).

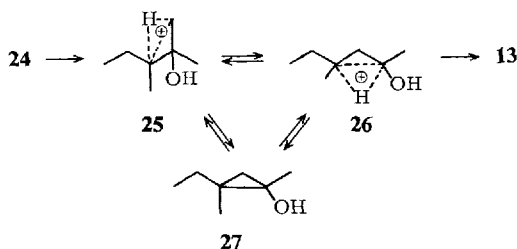
¹⁶ C. Djerassi und L. E. Geller, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2789 (1959).

Ursachen der unvollständigen Konfigurationserhaltung

Statt am theoretischen Postulat der Konfigurationserhaltung zu zweifeln, wird man die Ursache der teilweisen Racemisierung eher in Nebenreaktionen suchen. Z. B. könnte eine Fragmentierung des Hydroxydiazonium-Ions **24** zum *sec*-Butyl-Kation und der Enolform des Acetons einen Verlust der Chiralität bewirken¹⁷⁾. Da aber die Bruchstücke weder durch entgegengesetzte Ladungen (Ionenpaar) noch durch Spin-Wechselwirkungen (Radikalpaar) zusammengehalten werden, sollte man neben der Rekombination zu racemischem **13** auch eine Reaktion mit Wasser zu 2-Butanol und Aceton erwarten. Die Suche nach diesen Produkten verlief ergebnislos; lediglich 2-Butanon – ein mögliches Oxidationsprodukt des 2-Butanols – konnten wir in Spuren (<0.1%) nachweisen. Es erscheint daher höchst zweifelhaft, ob die beschriebene Fragmentierung die Bildung von 12–14% racemischem **13** erklären kann.



Ein anderer Weg zu racemischem **13** verläuft über das Cyclopropanol **27**. 1,3-Wasserstoff-Verschiebung und Cyclopropan-Bildung werden bei Desaminierungsreaktionen häufig beobachtet; als gemeinsame Zwischenstufe beider Reaktionen werden protonierte Cyclopropane angenommen, die auch aus Cyclopropanen und Säure erzeugt werden können^{6,18,19)}. Bisher ist allerdings kein Fall bekannt, in dem die Beteiligung einer tertiären C–H-Bindung an 1,3-Eliminierung und 1,3-Wasserstoff-Verschiebung eindeutig nachzuweisen war. Aus diesem Grund wurde auch die Stereochemie der Cyclopropan-Bildung noch nicht untersucht; sie ist jedoch kaum anders als unter Konfigurationserhaltung denkbar. Dem entspricht die Stereochemie der 6,2-Wasserstoff-Verschiebung im 2-Bicyclo[2.2.1]heptyl-System (*endo* → *endo*)¹⁸⁾. Für die säurekatalysierte Ringöffnung von Cyclopropanolen hat *De Puy*²⁰⁾ Konfigurationserhaltung nachgewiesen. Im vorliegenden Fall bedeutet dies, daß die



¹⁷⁾ Nach einem Vorschlag von Prof. B. M. Trost, University of Wisconsin at Madison, Wisc. USA.

¹⁸⁾ J. L. Fry und G. J. Karabatsos in Carbonium Ions, Bd. 2, S. 521 (Herausgeber F. A. Olah und P. v. R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York 1970.

¹⁹⁾ C. J. Collins, Chem. Rev. **69**, 543 (1969).

²⁰⁾ C. H. De Puy, F. W. Breitbeil und K. R. DeBruin, J. Am. Chem. Soc. **88**, 3347 (1966).

Reaktionsfolge **24** → **27** → **13** zu (3*R*)-**13** führt, dem Enantiomeren des bei *sec*-Butylwanderung entstehenden Produktes. Eine Beteiligung des geschilderten Reaktionsweges zu 6–7% würde die beobachtete enantiomere Reinheit von **13** (86–88%) erklären.

Um diese Vorstellung zu prüfen, führten wir die Desaminierung von **11** in D₂O/DCIO₄ aus. Das Auftreten von **27** als Zwischenstufe sollte dann zum Einbau von Deuterium an C-3 führen. Unter diesen Bedingungen gewonnenes **13** enthielt tatsächlich nicht austauschbares Deuterium. Der massenspektrometrisch ermittelte D-Gehalt betrug 0.042 mol/mol. Dies ist etwas weniger als die erwarteten 0.06 bis 0.07 mol/mol. Man muß jedoch auch eine direkte Umlagerung des protonierten Cyclopropanes **25** in sein Isomeres **26** ohne H- D-Austausch in Betracht ziehen. Hierfür sind ebenfalls Analogien in der Chemie protonierter Cyclopropane bekannt^{6,18,19}. Die unvollständige Konfigurationserhaltung bei der Bildung von **13** ist daher höchstwahrscheinlich durch das intermediäre Auftreten des Cyclopropanols **27** und der protonierten Cyclopropanole **25** und **26** bedingt.

Experimenteller Teil

2-Hydroxy-3-methylvaleronitril (7): Unter Eiskühlung und Rühren tropfte man 8.6 g (0.1 mol) 2-Methylbutanal (**6**)^{1,11} zu 10.4 g (0.1 mol) Natriumhydrogensulfit in 20 ml Wasser. Die fest ausgeschiedene Hydrogensulfitverbindung löste sich bei Zugabe von 4.9 g (0.1 mol) Natriumcyanid unter Bildung eines Öls wieder auf. Das Öl wurde abgetrennt und die wäbr. Phase zweimal mit 20 ml Äther ausgeschüttelt. Man trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, entfernte den Äther am Rotationsverdampfer und destillierte den Rückstand i. Vak. Sdp. 102–104°C/5 Torr (Lit.²¹): Sdp. 115°C/12 Torr, Ausb. 9.1 g (80%).

1-Amino-3-methyl-2-pentanol (8): 20 g (0.177 mol) **7** in 20 ml Äther wurden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 1 h zu 13.3 g (0.35 mol) Lithiumalanat in 300 ml Äther getropft. Man rührte weitere 24 h bei Raumtemp., tropfte nacheinander 14 ml Wasser, 14 ml 2 N NaOH und wieder 14 ml Wasser zu, saugte vom ausgefallenen Hydroxid-Niederschlag ab und kochte diesen mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Sdp. 92–95°C/12 Torr, Ausb. 12 g (58%). — IR (Film): 3300, 2850, 1580, 1450, 1380, 1180, 1140, 1120 cm⁻¹.

C₁₆H₁₅NO (117.2) Ber. C 61.49 H 12.90 N 11.95 Gef. C 61.28 H 12.97 N 12.12

Desaminierung von 8: 7.7 g (66 mmol) **8** in 50 ml Wasser wurden mit Perchlorsäure auf pH 3.5 gebracht und innerhalb von 3 h mit 6.2 g (90 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser versetzt. Während der Umsetzung wurde der pH-Wert mit einer Glaselektrode kontrolliert und durch Zugabe von Perchlorsäure auf 3.5–4 gehalten. Nach 6 h war die N₂-Entwicklung (70%) beendet; man schüttelte zweimal mit je 20 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge mit gesätt. NaHCO₃-Lösung und trocknete über Natriumsulfat. Die gaschromatographische Analyse (Fraktometer F 6, 50-m-Kapillarsäule 1 G 3, belegt mit Polypropylenglykol, 50°C, 0.95 ml N₂/min) zeigte neben 3-Methyl-2-pentanon (**9**) (92%, Ret.-Zeit 9.4 min) und 3-Methylpentanal (**10**)¹⁶ (0.3%, Ret.-Zeit 10.1 min) fünf weitere Substanzen (<2%), die nicht identifiziert wurden.

²¹ P. Bruylants, Bull. Acad. Roy. Belges, Classe Sciences [5] **17**, 1008 (1931) [C. **1932** I, 802]; Bull. Soc. Chim. Belges **41**, 248 (1932) [C. **1932** II, 1284].

Um auszuschließen, daß ein Teil von **10** durch Oxidation während der Desaminierung dem Nachweis entging, wurde der oben erhaltene NaHCO_3 -Auszug mit Schwefelsäure angesäuert, ausgeäthert, und die Ätherphase mit Diazomethan behandelt. Im Gaschromatogramm war kein 3-Methylvaleriansäure-methylester²²⁾ (Ret.-Zeit 27.8 min) nachweisbar.

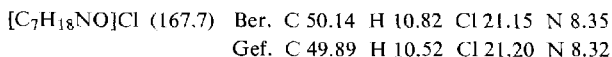
(3*S*)-3-Methyl-2-pentanol: 58 g (0.675 mol) (+)(*S*)-2-Methylbutanal^{1,11)}, $[\alpha]_D^{25} = +29.9^\circ$, wurden unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz zu einer Grignard-Lösung aus 120 g (0.84 mol) Methyljodid, 20.5 g (0.84 mol) Magnesium und 300 ml Äther getropft. Nach 1 h bei 0° und einer weiteren h bei 20° wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Äthers über eine 30-cm-Füllkörperkolonne fraktioniert. Sdp. 68–69°C/50 Torr, Ausb. 62%, $[\alpha]_D^{20} = -10.8^\circ$ (unverdünnt) (Lit.¹³⁾: Sdp. 73°C/50 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -11.3^\circ$). Im Gaschromatogramm (Fraktometer F 7, 2-m-K-Säule – 15% Polyäthylenglykol 1500 auf Celite 545, 70°C, 105 ml H_2/min) waren die beiden Diastereomeren als Doppel-Peak mit Ret.-Zeit 19.0 und 20.4 min zu erkennen.

(+)(*S*)-3-Methyl-2-pentanon (**9**): 42 g (0.413 mol) (3*S*)-3-Methyl-2-pentanol, $[\alpha]_D^{20} = -10.8^\circ\text{C}$, in 200 ml Äther wurden bei 25°C unter Rühren langsam mit 42 g (0.145 mol) Natriumdichromat in 220 ml Wasser und 32 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 2 h wurde die Ätherphase abgetrennt, mit Wasser, NaHCO_3 -Lösung und gesätt. Kochsalz-Lösung gewaschen, der Äther über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand i. Vak. über eine 30-cm-Füllkörper-Kolonne fraktioniert. Sdp. 68–69°C/150 Torr, Ausb. 30 g (73%), $n_D^{20} 1.4003$, $[\alpha]_D^{25} = +21.2^\circ$ (unverdünnt) (Lit.¹³): Sdp. 116–117°C, $n_D^{25} 1.3982$, $[\alpha]_D^{25} = +22.3^\circ$. (Zur optischen Drehung vgl. auch die Versuchsreihe 2, Tab. I.)

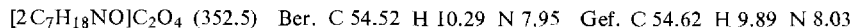
(3*S*)-2-Hydroxy-2,3-dimethylvaleronitril: 30 g (0.3 mol) (+)(*S*)-**9**, $[\alpha]_D^{25} = +21.2^\circ$, und 18.1 g (0.37 mol) Natriumcyanid wurden unter Rühren und Eiskühlung mit 75 ml 40proz. Schwefelsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde ausgeäthert, die Ätherphase mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne destilliert. Sdp. 60°C/0.6 Torr, Ausb. 29.5 g (78%), $n_D^{25} 1.4304$, $\alpha_D^{25} = -17.6^\circ$ (unverdünnt). Die leichte Abspaltung von Cyanwasserstoff verbot Destillation bei höherem Druck und verhinderte korrekte Analysen. – IR (Film): 3430, 2920, 2240, 1470, 1370, 1280, 1160, 1100, 1050, 1020, 990, 970, 930, 895, 845, 785 cm^{-1} .

(3*S*)-1-Amino-2,3-dimethyl-2-pentanol (**11**): Die Reduktion des (3*S*)-2-Hydroxy-2,3-dimethylvaleronitrils mit Lithiumalanat folgte der Vorschrift für **8**, Ausb. 54%, Sdp. 50°C/0.4 Torr, $n_D^{20} 1.4584$, $\alpha_D^{25} = -18.2^\circ$ (unverdünnt).

11-Hydrochlorid: Dargestellt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äther. Lösung von **11**; Schmp. 145°C (aus Aceton).



11-Oxalat: Dargestellt in äther. Lösung, Zers.-P. 210°C (aus Methanol).



5-sec-Butyl-2,2,5-trimethyloxazolidin: 15 g **11**·HCl wurden dreimal aus siedendem Aceton umkristallisiert. Aus dem so erhaltenen Salz setzte man mit 30proz. Natronlauge unter Eiskühlung die Base frei, nahm sie in Äther auf, trocknete über Natriumsulfat und destillierte den Abdampfrückstand zweimal über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne. Sdp. 58–59°C/5 Torr,

²²⁾ K. B. Wiberg und T. W. Hutton, J. Am. Chem. Soc. **78**, 1640 (1956).

Ausb. 9.3 g (61 %), n_D^{20} 1.4421, $\alpha_D^{20} = -6.14^\circ$ (unverdünnt). — IR (Film): 3200, 2920, 1450, 1420, 1370, 1250, 1180, 1120, 1090, 1060, 990, 980, 925, 900, 820 cm^{-1} . — NMR (CCl_4 , TMS innerer Standard): τ 9.0–9.25 m (9H, *sec*-Butyl), 9.00 s, 8.80 s, 8.74 s (je 3 H, CH_3), 7.20 d (2H, Ring- CH_2).

Periodsäure-Abbau von 11: 1.7 g (13 mmol) **11** in 15 ml Wasser, mit Essigsäure auf pH 4.5 gebracht, versetzte man bei 2–5°C mit 2.97 g (13 mmol) H_5JO_6 in 15 ml Wasser, rührte noch 1 h bei 2–5°C, eine weitere h bei 20°C, schüttelte zweimal mit je 15 ml Äther aus, wusch die Ätherphase mit NaHCO_3 -Lösung, trocknete über Natriumsulfat und destillierte den Äther über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne ab. Der Rückstand (**9**) destillierte (ohne Kolonne) bei 116°C, n_D^{20} 1.3984, $[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ$ (unverdünnt).

Desaminierung von 11: Die Umsetzung von **11** mit Natriumnitrit/Perchlorsäure wurde nach der Vorschrift für **8** ausgeführt. Zur Desaminierung in alkalischer Lösung wurden 3.7 g (28 mmol) **11** und 1.5 g (14 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Wasser (pH 10.9) mit 48 g (0.17 mol) Nitroprussidnatrium in 180 ml sauerstoff-freiem Wasser versetzt. Nach 14 h bei Raumtemp. (der pH-Wert lag jetzt bei 8.2) gab man 40 g Kaliumcarbonat zu und schüttelte zweimal mit je 50 ml Äther aus. Die Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und durch Destillation über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne eingengt. 2-*sec*-Butyl-2-methyloxiran (**14**) konnte durch Destillation des Rückstandes rein erhalten werden: Sdp. 65°C/90 Torr, Ausb. 2.28 g (71 %).

Tab. 2 zeigt die gaschromatographisch bestimmte Produktverteilung bei verschiedenen Desaminierungsbedingungen. Fraktometer F 6, 50-m-Kapillarsäule 1 G 3, 50°C, 1.0 ml N_2/min . Retentionszeiten: 3-Pentanon (innerer Standard zur Ausbeute-Bestimmung) 7.3, 3-Methyl-2-pentanon (**9**) 10.2, **14** 13.9 (Doppelpeak der Diastereomeren), 4-Methyl-3-hexanon (**12**) 17.9, 2,3-Dimethylpentanal (**15**) 20.4, 4-Methyl-2-hexanon (**13**) 21.0 min.

Tab. 2. Produktverteilung bei der Desaminierung von **11** in Abhängigkeit vom pH

Reaktionsbedingungen		Produkte (%)				
		9	12	13	14	15
$\text{NaNO}_2/\text{HClO}_4$	pH 3.5–4	4.3	39.5	33.4	15.5	7.3
$\text{NaNO}_2/\text{HClO}_4$	pH 5.2–5.5	2.6	33.2	27.6	36.6	—
$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$	pH 8.2–10.9	—	—	—	100	—

Zur präparativen Aufarbeitung wurde die Ätherlösung der Desaminierungsprodukte mit 2 N HClO_4 geschüttelt, bis **14** gaschromatographisch nicht mehr nachzuweisen war. Anschließend wurde mit 5 g Natriumdichromat in 20 ml Wasser und 3 ml konz. Schwefelsäure 1 h bei 25°C gerührt, die Ätherphase mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne eingengt und durch präparative Gaschromatographie abgetrennt: Fraktometer F 21, K-Säule 450 × 0.7 cm (Polypropylen-glykol), 70°C, 190 ml N_2/min .

Die Ketone **12** und **13** wurden vor der Messung des Drehwerts (Tab. 1) in einer Mikroapparatur destilliert. Die Versuchsreihe 1a der Tab. 1 wurde mit dem oben beschriebenen **11** durchgeführt, Versuchsreihe 1b mit dem hieraus dargestellten 5-*sec*-Butyl-2,2,5-trimethyl-oxazolidin (das Oxazolidin hydrolysiert in verd. wäbr. Säure und kann direkt zur Desaminierung eingesetzt werden). Versuchsreihe 2 ging von 2-Methylbutanal höherer optischer Reinheit aus¹¹.

Zur Untersuchung des Deuterium-Einbaus wurden 10 g (76 mmol) **11** in verd. DClO_4 (dargestellt aus Bariumperchlorat und D_2SO_4) bei pH 3.8–4.2 mit 6 g (85 mmol) Natriumnitrit in 15 ml D_2O desaminiert. Aufarbeitung und Abtrennung von **12** und **13** erfolgten, wie oben beschrieben. **13** zeigte im IR-Spektrum (Flüssigkeitsküvette, Schichtdicke 0.027 mm) eine schwache C–D-Schwingung bei 2140 cm^{-1} . Im Massenspektrum (Varian-MAT CH 5) von **13** betrug das Verhältnis $(M+1)^+/M^+$ 0.125, bei einem Vergleichspräparat 0.074 (Mittelwerte von 5 Messungen); der $(M-1)$ -Peak wurde durch Herabsetzen der Elektronenenergie vollständig unterdrückt. Der Deuteriumgehalt von **13** errechnet sich hieraus zu 0.042 mol/mol. **12** enthielt kein Deuterium.

$(+)(S)$ -4-Methyl-3-hexanon (**12**)²³ wurde analog **9** dargestellt. Aus **6**, $[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$, und Äthylmagnesiumbromid erhielt man 4-Methyl-3-hexanol (Ausb. 69%) und hieraus durch Chromsäure-Oxidation **12** (Ausb. 76%), $[\alpha]_D^{20} = +19.2^\circ$ (unverdünnt). Nimmt man die maximale Drehung von **6** zu $+34.5^\circ \text{ an}^1$, so ergibt sich als maximale Drehung von **12** $[\alpha]_D^{20} = +26.9^\circ$ (vgl. Tab. 1).

$(-)(S)$ -4-Methyl-2-hexanon (**13**): Zu einer Grignard-Lösung aus 21.3 g (0.2 mol) $(+)(S)$ -1-Chlor-2-methylbutan, $[\alpha]_D^{20} = +1.38^\circ$, und 4.8 g (0.2 mol) Magnesium wurden unter Eiskühlung 8.8 g (0.2 mol) frisch dest. Acetaldehyd getropft und 3 h bei 10°C gerührt. Zersetzen mit wäbr. Ammoniumchlorid-Lösung, Trocknen der Ätherphase über Natriumsulfat und fraktionierte Destillation ergab 15.5 g (67%) 4-Methyl-2-hexanol, Sdp. $77-81^\circ\text{C}/45\text{ Torr}$, n_D^{20} 1.4213, $[\alpha]_D^{20} = +10.2^\circ$ (unverdünnt) (Lit.¹³): Sdp. $80-82^\circ\text{C}/50\text{ Torr}$, n_D^{20} 1.4223, $[\alpha]_D^{20} = +10.6^\circ$.

Chromsäure-Oxidation, wie für **9** beschrieben, ergab 9.7 g (61%) **13**, Sdp. $52-53^\circ\text{C}/27\text{ Torr}$, n_D^{20} 1.4069, $[\alpha]_D^{20} = +6.93^\circ$ (unverdünnt) (Lit.¹³): Sdp. $139-142^\circ\text{C}$, n_D^{20} 1.4089, $[\alpha]_D^{20} = +7.14^\circ$

Abbau von **13** zu $(+)(S)$ -3-Methylvaleriansäure (**20**): Zu 20 g (0.5 mol) Natriumhydroxid in 100 ml Wasser tropfte man bei 0° 24 g (0.15 mol) Brom und anschließend 5.7 g (50 mmol) **13**, $[\alpha]_D^{20} = +6.80^\circ$. Nach 1 h bei 25° wurde das gebildete Bromoform abgetrennt, und 5.6 g (25 mmol) Kaliumpyrosulfit ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$) wurden zugegeben; die nunmehr farblose Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Schwefelsäure angesäuert und erneut mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand des letzten Ätherextrakts gab bei der Destillation 3.5 g (60%) **20**, Sdp. $90^\circ\text{C}/12\text{ Torr}$, n_D^{20} 1.4144, $[\alpha]_D^{20} = +8.58^\circ$ (unverdünnt) (Lit.¹⁶): Sdp. $92-93^\circ\text{C}/10\text{ Torr}$, n_D^{20} 1.4140, $[\alpha]_D^{20} = +8.68^\circ$. Behandlung des Ätherextrakts mit Diazomethan ergab gaschromatographisch reinen 3-Methylvaleriansäure-methylester (vgl. Desaminierung von **8**).

4-Methyl-2-hexanon-tosylhydrazon (**21**): Bei der Zugabe von 30 g (0.26 mol) **13**, $[\alpha]_D^{20} = 6.80^\circ$, zu 49 g (0.26 mol) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in 300 ml 3 N H_2SO_4 fiel **21** kristallin aus. Nach 2 h bei 20° wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 69 g (94%), Schmp. $116-117^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -2.91^\circ$ ($c = 3.85$ in Dioxan).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (282.3) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 60.37 H 7.87 N 10.28

$(+)(S)$ -4-Methyl-trans-2-hexen (**22**): 20 g (71 mmol) **21** in 100 ml Diglykoldimethyläther (Diglyme) tropfte man innerhalb 6 h zu einer auf $175-180^\circ\text{C}$ erhitzten, kräftig gerührten Suspension von 20 g (0.37 mol) Natriummethylat in 150 ml Diglyme. Über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne abdestillierende Produkte (**22** und Methanol) wurden in einer Kühlfalle (Aceton/Trockeneis) abgefangen. Man nahm das Destillat in Pentan auf, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und erhielt durch fraktionierte Destillation 4.9 g (70%) **22**, Sdp. 87°C , n_D^{20} 1.4012, $[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$ (unverdünnt) (Lit.²⁴): Sdp. $87.1-87.6^\circ\text{C}$, n_D^{20} 1.400.

²³ P. D. Bartlett und C. H. Stauffer, J. Am. Chem. Soc. **57**, 2580 (1935).

²⁴ F. J. Soday und C. E. Boord, J. Am. Chem. Soc. **55**, 3293 (1933).

Das Präparat war gaschromatographisch einheitlich (100-m-Kapillarsäule 7 G 3, 40°C, 0.9 ml N₂/min, Retentionszeit 22.0 min); sein IR-Spektrum stimmte mit dem des 4-Methyl-*trans*-2-hexens (DMS-Kartei Nr. 5512, Verlag Chemie, Weinheim) überein.

(+)(*S*)-2-*sec*-Butyl-3-methyloxiran (**23**): 15 g (0.15 mol) **22**, $[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$, in 200 ml Methylenchlorid wurden mit 31.2 g 40proz. Peressigsäure und 52 g Natriumcarbonat 2 Tage bei 20°C gerührt. Nach dieser Zeit war gaschromatographisch kein **22** mehr nachweisbar. Man filtrierte, destillierte das Methylenchlorid über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen ab und fraktionierte den Rückstand. Ausb. 5.4 g (31%), Sdp. 122°C, $n_D^{20} 1.4031$, $\alpha_D^{20} = +14.8^\circ$ (unverdünnt) (Diastereomeren-Gemisch). — IR (Film): 2950, 1450, 1380, 1300, 1250, 1150, 1120, 1060, 1010, 980, 960, 910, 860, 835, 815, 785, 750 cm⁻¹.

C₇H₁₄O (114.2) Ber. C 73.63 H 12.36 Gef. C 73.48 H 11.98

Umlagerung von **23** zu **12** und **13**: 5 g (40 mmol) **23**, 1.3 g (15 mmol) Lithiumbromid, 2.7 g (15 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid und 20 ml Benzol wurden 36 h auf 100°C erhitzt. Nach 8, 16 und 24 h gab man weitere 2.7 g (15 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid und 1.3 g (15 mmol) Lithiumbromid zu. Man verdünnte mit 50 ml Äther, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und destillierte den Äther über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen ab. Der Rückstand enthielt **12** und **13** im Verhältnis 43 : 57; er wurde durch präparative Gaschromatographie (vgl. Desaminierung von **11**) getrennt. Die abgetrennten Proben wurden in einer Mikroapparatur destilliert: **12**, $[\alpha]_D^{20} = +24.0^\circ$ (unverdünnt); **13**, $[\alpha]_D^{20} = +6.41^\circ$ (unverdünnt).

2-*sec*-Butyl-2-methyloxiran (**14**): Zu einer Grignard-Lösung aus 68.5 g (0.5 mol) *sec*-Butylbromid und 12.2 g (0.5 mol) Magnesium in 200 ml Äther tropfte man unter Kühlung mit Eis/Kochsalz langsam 46.2 g (0.5 mol) frisch dest. Chloraceton. Nach weiteren 2 h bei 0°C wurde mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherphase abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung mit 71 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser versetzt (Ausfallen eines roten Niederschlags). Man verdünnte mit Wasser, schüttelte mit Äther aus, trocknete über Natriumsulfat, und destillierte (zunächst bei 760 Torr, nach Entfernen des Äthers bei 100 Torr) über eine 30-cm-Füllkörper-Kolonnen, Ausb. 6 g (10%), Sdp. 72–74°C/100 Torr. Da das Produkt im Gaschromatogramm (Bedingungen wie bei der Desaminierung von **11**) noch kleine Verunreinigungen zeigte, wurde es durch präparative Gaschromatographie (Fraktometer F 21, K-Säule 270 × 0.7 cm, 50°C, 190 ml N₂/min) rein isoliert. — IR (Film): 2800, 1420, 1370, 1260, 1110, 1055, 960, 895, 845, 800, 780, 705 cm⁻¹.

C₇H₁₄O (114.2) Ber. C 73.63 H 12.36 Gef. C 72.91 H 12.14

Durch Schütteln der äther. Lösung mit 2 N HClO₄ (vgl. Desaminierung von **11**) oder durch Lithiumbromid/Hexamethylphosphorsäuretriamid (vgl. Umlagerung von **23**) wurde **14** in 2,3-Dimethylpentanal (**15**) umgewandelt, das durch sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 83–84°C, charakterisiert wurde²⁵.

²⁵ M. Portelli und G. Luchi, Ann. Chim. **53**, 1441 (1963) [C. A. **60**, 6736 (1964)].