

Desaminierungsreaktionen, 28¹⁾

Untersuchungen zur 1,3-Wasserstoffverschiebung

Wolfgang Kirmse*, Johannes Knist und Hans-Josef Ratajczak

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

Eingegangen am 7. November 1975

Die Desaminierung verschiedener acyclischer Amine wurde besonders im Hinblick auf 1,3-Wasserstoffverschiebungen untersucht. Zwischen tertiären C-Atomen wurden keine derartigen Verschiebungen beobachtet (13, 31). Von tertiären zu sekundären (43) und von tertiären zu primären C-Atomen (69) wurden 1,3-H-Verschiebungen in Konkurrenz mit einer Folge von 1,2-H-Verschiebungen durch D-Markierung nachgewiesen. Der Beitrag der 1,3-H-Verschiebung zur Bildung bestimmter Produkte variierte zwischen 9 und 37%; ihr Anteil an der Gesamtreaktion blieb jedoch stets unter 5%. Die Stereochemie der Alkohol-Bildung (46) an einem C-Atom β zur Abgangsgruppe wird durch Micell-Effekte kontrolliert; in verdünnter Lösung beobachteten wir überwiegende Konfigurationsumkehrung. Versuche, die 1,3-H-Verschiebung durch Einführung von β -Hydroxygruppen zu fördern (31, 73), blieben erfolglos.

Deamination Reactions, 28¹⁾

A Study of 1,3-Hydride Shifts

The deamination of various acyclic amines has been investigated with emphasis on a search for 1,3-hydride shifts. No such shifts were observed between tertiary carbon atoms (13, 31). 1,3-H shifts from tertiary to secondary (43) and from tertiary to primary carbon (69) were shown to proceed in competition with consecutive 1,2-H shifts by means of D labels. The contribution of 1,3-hydride shifts to the formation of specific products varied from 9 to 37% whereas their part in the overall reaction was consistently below 5%. The stereochemistry of alcohol formation (46) at a carbon atom β to the leaving group was found subject to micellar control; predominant inversion of configuration was observed in dilute solution. Attempts to enhance 1,3-H shifts by the introduction of β -hydroxy groups (31, 73) were unsuccessful.

1,3-Wasserstoffverschiebungen und ihre möglichen Zwischenstufen (protonierte Cyclopropane) sind von zentraler Bedeutung für Strukturprobleme der Kohlenstoffkationen. Theorie^{2,3)} und Experiment⁴⁾ weisen darauf hin, daß protoniertes Cyclopropan stabiler ist als das 1-Propylkation, jedoch weniger stabil als das 2-Propylkation. Nach ab initio-

¹⁾ 27. Mitteil.: W. Kirmse und Th. Olbricht, Chem. Ber. 108, 2629 (1975).

²⁾ P. C. Hariharan, L. Radom, J. A. Pople und P. v. R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. 96, 601 (1974).

³⁾ P. K. Bischof und M. J. S. Dewar, J. Amer. Chem. Soc. 97, 2278 (1975).

⁴⁾ S. L. Chong und J. L. Franklin, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6347 (1972).

Rechnungen (Basissatz 6-31G*)²⁾ ist ecken-protoniertes (corner-protonated) Cyclopropan energieärmer als seiten-protoniertes (edge-protonated), während MINDO/3 zum umgekehrten Resultat führt³⁾. Studien der 1,3-H- und 1,2-Alkylverschiebung^{5,6)} ergeben, daß diese Umlagerungen verschiedene Reaktionswege beschreiten. Die Alkylwanderungen verlaufen wahrscheinlich über ecken-protonierte Cyclopropane⁶⁾; dagegen ist die Struktur der Zwischenstufen (Übergangszustände) bei 1,3-H-Verschiebungen noch weitgehend ungeklärt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an acyclischen Systemen Mechanismus, Umfang und strukturelle Voraussetzungen der 1,3-H-Verschiebung zu untersuchen.

Wasserstoffverschiebung zwischen tertiären C-Atomen

In Supersäuren zeigt das Isopropylidimethylcarbenium-Ion (1) eine degenerierte Umlagerung, die auch bei den tiefsten erreichbaren Temperaturen rasch auf der NMR-Zeitskala ist⁷⁾ ($E_a < 6$ kcal/mol). Aus dem temperaturabhängigen NMR-Spektrum des Isobutyldimethylcarbenium-Ions (2) läßt sich dagegen für die degenerierte 1,3-Wasserstoffverschiebung $E_a = 8.5$ kcal/mol ableiten⁸⁾. Bei der Desaminierung desamins 3 in schwach saurer Lösung erhielt man neben 96.5% des Alkohols 6 nur 3.5% des Umlagerungsprodukts 7⁹⁾. Hier wird das Kation 4 irreversibel erzeugt und abgefangen; die 1,2-H-Verschiebung $4 \rightarrow 5$ (analog $1 \rightarrow 1'$) ist langsamer als der Lösungsmittel-Angriff. Überträgt man die relativen Geschwindigkeiten von 1,2- und 1,3-H-Verschiebungen in Supersäuren auf die wäßrige Lösung, so ist bei der Desaminierung von 13 keine Umlagerung zu erwarten. Tatsächlich entstand 14 als einziger Alkohol, 15 wurde nicht gebildet. Das Amin 13 erhielten wir isomerenfrei durch Malonester-Synthese und Curtius-Abbau über die Zwischenstufen 9–11. Verschiedene Versuche, 14 in 13 umzuwandeln, ergaben kein einheitliches Produkt.

Die Tendenz zur 1,2-H-Verschiebung erhöht sich beträchtlich, wenn man in 3 eine β -Alkylgruppe durch Hydroxyl ersetzt. Wie Tab. 1 zeigt, erhielten wir bei der Desaminierung von 3-Amino-3-methyl-2-butanol (17) mit salpetriger Säure 3-Methyl-2-butanon (20) als Hauptprodukt. Bezogen auf die Reaktion mit Wasser ist die Geschwindigkeit der 1,2-H-Verschiebung in 18 gegenüber 4 um den Faktor 30 erhöht. Die Ursache wird man in der Mesomeriestabilisierung des Ions 19 sehen. Sie bedingt, daß die Umlagerung $18 \rightarrow 19$ mit einem deutlichen Energiegewinn verbunden ist, der sich auch auf die Aktivierungsenergie der 1,2-H-Verschiebung auswirkt.

Zulässig ist diese Deutung nur dann, wenn andere Wege zu 20 ausgeschlossen werden können. Das Auftreten des Eliminierungsprodukts 16 legt nahe, daß auch von C-2 ein Proton abgelöst werden könnte unter Bildung des Enols 26, das zu 20 tautomerisiert.

¹⁾ J. L. Fry und G. J. Karabatsos in *Carbonium Ions* (Herausg. G. A. Olah und P. v. R. Schleyer), Vol. II, S. 527, J. Wiley, New York 1970.

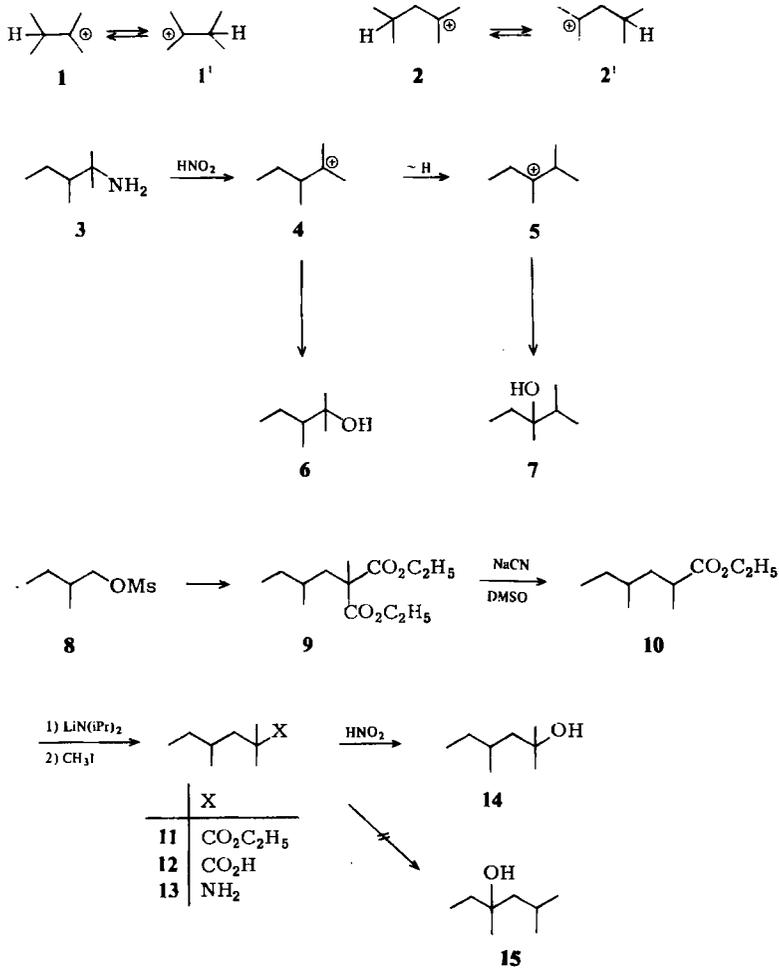
²⁾ M. Saunders, P. Vogel, E. L. Hagen und J. Rosenfeld, *Acc. Chem. Res.* **6**, 53 (1973).

³⁾ G. A. Olah und J. Lukas, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 4739 (1967); G. A. Olah, J. R. De Member, A. Commeyras und J. L. Brides, ebenda **93**, 459 (1971); D. M. Brouwer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **87**, 210 (1968); D. M. Brouwer und J. A. van Doorn, ebenda **89**, 88 (1970); M. Saunders, M. H. Jaffe und P. Vogel, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 2558 (1971).

⁴⁾ D. M. Brouwer und J. A. van Doorn, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **88**, 573 (1969); M. Saunders und J. J. Stofko, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 252 (1973).

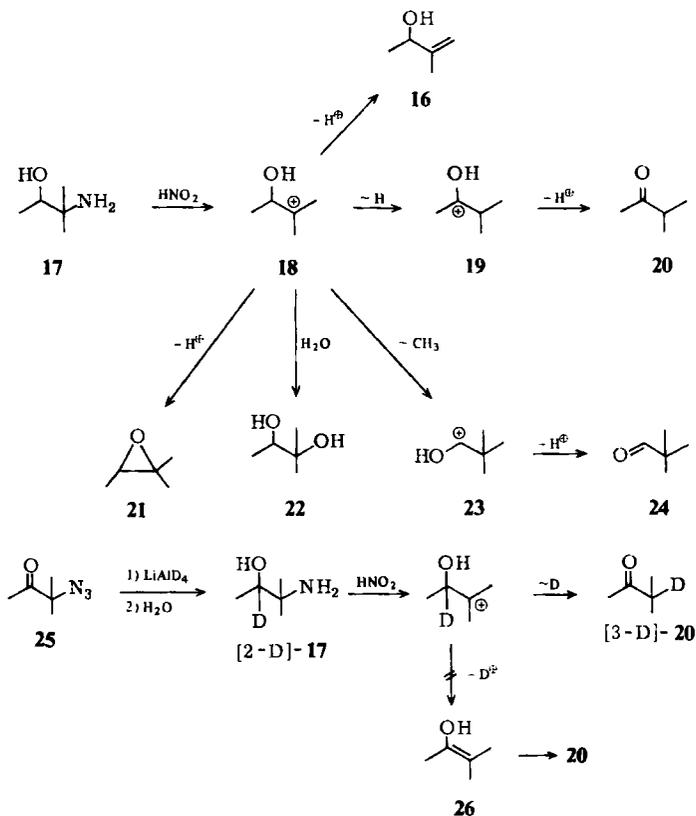
⁵⁾ W. Kirmse, W. Gruber und J. Knist, *Chem. Ber.* **106**, 1376 (1973).

Diese Möglichkeit überprüften wir mit Hilfe von [2-D]-17, das aus dem Azidoketon **25** erhalten wurde. Das NMR-Spektrum des 3-Methyl-2-butanons zeigte, daß aus [2-D]-17 nur [3-D]-20 und kein **20** entstand (Nachweisgrenze ca. 5%).

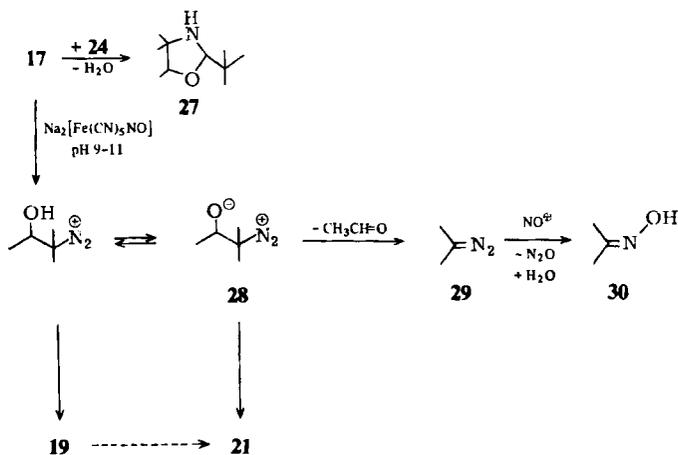


Ein weiterer Weg zu **20** wäre die säurekatalysierte Umlagerung des Oxirans **21**, das bei der Desaminierung von **17** nur in Spuren gefunden wurde. Da diese Umlagerung ebenfalls über **18** verläuft, bedeutet sie keine echte mechanistische Alternative. Trotzdem haben wir auch die alkalische Desaminierung von **17** mit Dinatrium-pentacyanonitrosylferrat (Nitroprussidnatrium)¹⁰⁾ untersucht. Unter diesen Bedingungen sind Oxirane stabil. Die Umsetzung des Amins **17** war unvollständig (N_2 -Entwicklung 30%) und die Absolutausbeute der Produkte entsprechend gering (Tab. 1). Trimethyloxiran (**21**) entstand in höherem Anteil als bei der sauren Desaminierung, doch war 3-Methyl-2-butanon

¹⁰⁾ H. Maltz, M. A. Grant und C. Navaroli, J. Org. Chem. **36**, 363 (1971).



(20) nach wie vor eines der Hauptprodukte. Auch die erhöhte Nucleophilie der benachbarten Hydroxygruppe in alkalischer Lösung (teilweise Deprotonierung zur Oxido-Gruppe) vermag die 1,2-H-Verschiebung nicht zu unterbinden. Zusätzlich zu den Pro-



dukten der sauren Desaminierung entstand mit Pentacyanonitrosylferrat das Oxazolidin **27** durch Kondensation des Aldehyds **24** mit **17** und Acetonoxim (**30**) durch Fragmentierung¹¹⁾ des 3-Diazonio-3-methyl-2-butanolats (**28**), gefolgt von einer Nitrosierung des 2-Diazopropan (**29**)¹²⁾.

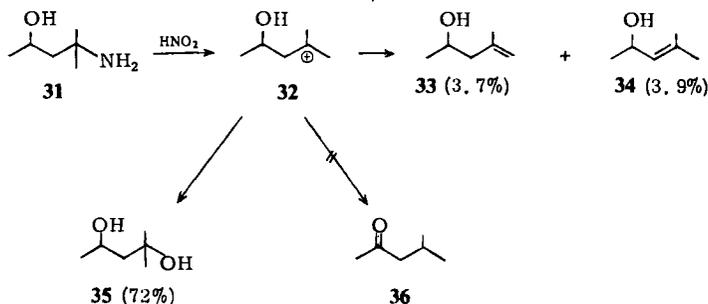
Tab. 1. Desaminierung von **17**

Bedingungen	16	20	21	Ausb. (% ^{a)})			
				22	24	27	30
NaNO ₂ , HClO ₄ pH 3,5	4.1	43.7	Spur	38	2.8	—	—
Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO] ^{b)} pH 9–11	5.1	11.2	5.2	1	Spur	13.6	7.7

^{a)} Absolutausb., gaschromatographisch mit inneren Standards bestimmt.

^{b)} 30% Umsatz (N₂-Entwicklung).

Die erhöhte Umlagerungstendenz von **18** im Vergleich zu **4** veranlaßte uns, auch in **13** eine β -Alkylgruppe durch Hydroxyl zu ersetzen und zu prüfen, ob dann eine 1,3-H-Verschiebung stattfindet. Die Desaminierung von 4-Amino-4-methyl-2-pentanol (**31**) verlief jedoch überwiegend unter Substitution zu 2-Methyl-2,4-pentandiol (**35**). Daneben entstanden durch Eliminierung die ungesättigten Alkohole **33** und **34**; 4-Methyl-2-pentanon (**36**), das Resultat einer 1,3-H-Verschiebung, befand sich nicht unter den Reaktionsprodukten. Damit steht fest, daß 1,3-H-Verschiebungen zwischen tertiären Zentren in wäßriger Lösung nicht mit dem Angriff des nucleophilen Solvens zu konkurrieren vermögen.



1,3-H-Verschiebung von einem tertiären an ein sekundäres C-Atom

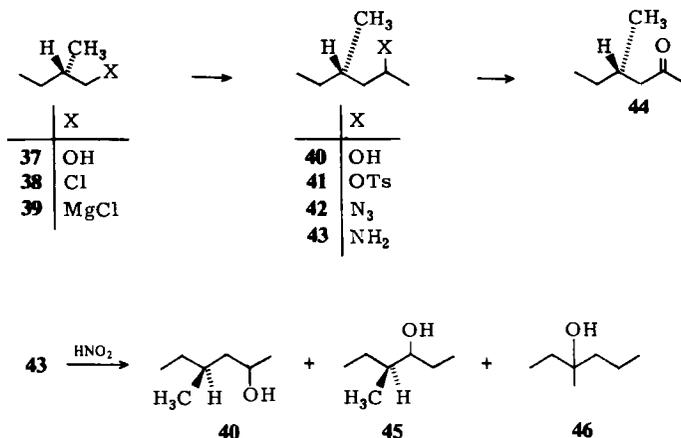
1. Desaminierung von (3*S*)-1,3-Dimethylpentylamin (**43**)

Die Synthese von **43** ging von (–)(*S*)-2-Methyl-1-butanol (**37**) (optisch aktivem Gärungsamylalkohol) aus. Über das Chlorid **38** und die Grignard-Verbindung **39** erhielten wir durch Umsetzung mit Acetaldehyd (4*S*)-4-Methyl-2-hexanol (**40**) als Gemisch der

¹¹⁾ W. Kirmse und W. Gruber, Chem. Ber. **106**, 1365 (1973); W. Kirmse, J. Alberti und H. G. Varbelow, ebenda **107**, 2788 (1974).

¹²⁾ Eine ausführliche Mitteilung über den Mechanismus der Desaminierung mit Dinatriumpentacyanonitrosylferrat ist in Vorbereitung.

Diastereomeren (2*S*,4*S*) und (2*R*,4*S*), dessen konfigurative Reinheit an C-4 (94%) durch Oxidation zu 4-Methyl-2-hexanon überprüft wurde¹¹⁾. Über das Tosylat **41** und das Azid **42** wurde (3*S*)-1,3-Dimethylpentylamin (**43**) erhalten, das ebenfalls als nicht trennbares Gemisch von Diastereomeren vorlag.



Die Desaminierung von **43** in wäßriger Perchlorsäure bei pH 3.5 ergab neben Alkenen die Alkohole **40**, **45** und **46**. Die Produktverteilung war von der Ausgangskonzentration des Amins abhängig (Tab. 2). Dieser Effekt wird wahrscheinlich durch Micellbildung der Alkylammonium-Ionen hervorgerufen. Die „kritische Micellkonzentration“ (cmc) von $43 \cdot \text{HClO}_4$, bestimmt aus der Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung, beträgt 0.50 mol/Liter. Oberhalb der cmc verläuft ein Teil der Desaminierung innerhalb der Micellen¹³⁾. Die effektive Wasserkonzentration ist dort geringer als in der freien Lösung, so daß die Bildung von Alkoholen zugunsten von Eliminierungsreaktionen abnimmt.

Tab. 2. Desaminierung von **43** mit NaNO_2 , HClO_4 (pH 3.5)

c_i (mol/Liter) ^{a)}	Alkene	Produktverteilung (%)		
		40	45	46
0.14	43.3	44.6	2.6	9.5
0.82	48.0	40.0	3.2	8.8
1.67	48.4	41.9	2.8	6.9
2.12	49.7	41.1	2.1	7.1

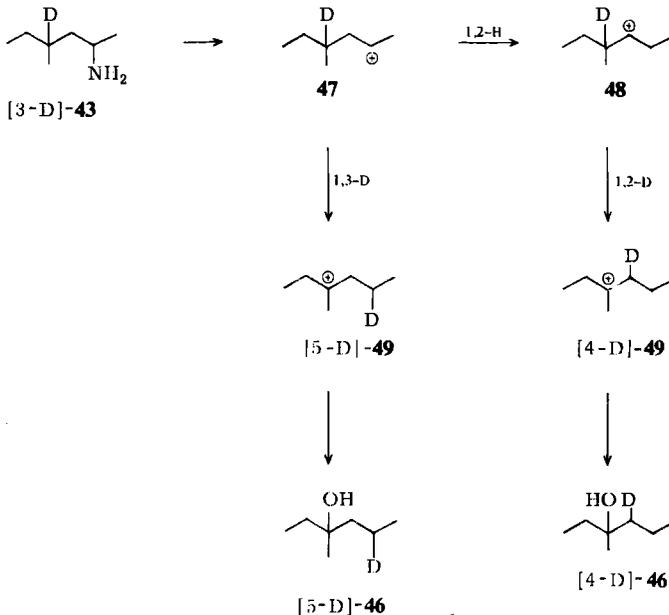
^{a)} Anfangskonzentration des Amins, wobei als Lösungsvolumen das Mittel von Reaktionsbeginn und -ende eingesetzt wird.

2. Nachweis der 1,3-H-Verschiebung

Der tertiäre Alkohol **46** kann aus **43** durch eine Folge von 1,2-H-Verschiebungen und/oder durch 1,3-H-Verschiebung entstehen. Durch Deuterium-Markierung lassen sich diese Prozesse unterscheiden. Das Kation **47** ergibt durch 1,3-D-Verschiebung

¹³⁾ R. A. Moss, C. J. Talkowski, D. W. Reger und C. E. Powell, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 5215 (1973).

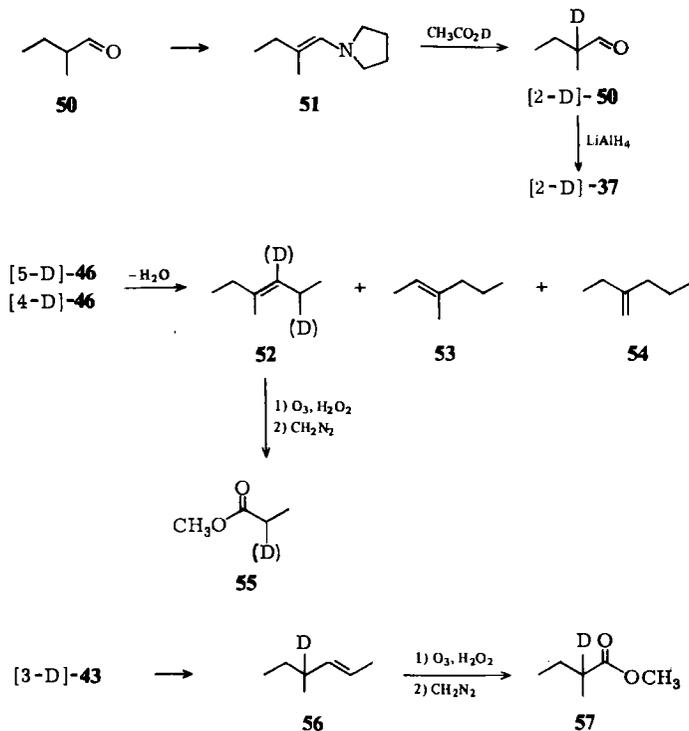
[5-D]-46, während durch 1,2-H-Verschiebung zu 48 und anschließende 1,2-D-Verschiebung [4-D]-46 entsteht. Die Einführung des Deuteriums erfolgte auf der Stufe des 2-Methylbutanals (50) durch Deuterolyse des Enamins 51. [2-D]-2-Methyl-1-butanol ([2-D]-37) wurde nach der oben beschriebenen Reaktionsfolge in [3-D]-43 umgewandelt. Die Desaminierung von [3-D]-43 ($c_i = 0.8$ mol/Liter) ergab 50.6% Alkene, davon 94% *trans*-4-Methyl-2-hexen (56), 38.6% 40, 2.6% 45 und 5.8% 46 neben 2.5% nicht identifizierten Produkten.



Zunächst wurde versucht, die Deuteriumverteilung in 46 NMR-spektroskopisch zu ermitteln. Mit Hilfe des Lanthanid-Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ließ sich 6-H von den übrigen Protonen separieren. In [5-D]-46 erscheint 6-H als Dublett, in [4-D]-46 als Triplett. Kontrollversuche mit Gemischen aus authentischem [5-D]-46 (dargestellt aus [2-D]-1-Brompropan und 2-Butanol durch Grignard-Synthese) und 46 zeigten jedoch, daß Anteile von [5-D]-46 unter 10% nicht mehr erfaßt wurden und höhere Anteile nur mit einem recht großen Fehler bestimmt werden konnten.

Durch Desaminierung von [3-D]-43 erhaltenes, durch präparative Gaschromatographie abgetrenntes 46 wurde zu einem Gemisch der Alkene 52–54 dehydratisiert, dieses einer Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung unterworfen und das erhaltene Säure-Keton-Gemisch mit Diazomethan behandelt. Nun trennte man gaschromatographisch Propionsäure-methylester (55) ab und bestimmte dessen Deuteriumgehalt durch Massenspektrometrie. Auswertung des Molekülions (m/e 88 bzw. 89) ergab 0.355 mol D/mol und Auswertung des Acylium-Ions (m/e 57 bzw. 58) 0.346 mol D/mol. Da 55 nur aus 3-Methyl-3-hexen (52) entstanden sein kann und nur das Deuterium in 5-Stellung von 52 bei der Ozonolyse erhalten bleibt, gibt der D-Gehalt von 55 direkt den Anteil der 1,3-D-Verschiebung an. Zur Kontrolle des Ausgangsmaterials und des Abbauprozesses wurden die Alkene aus der Desaminierung von [3-D]-43 (vorwiegend

56) entsprechend verarbeitet, 2-Methylbuttersäure-methylester (57) abgetrennt und sein D-Gehalt zu 0.94 mol D/mol ermittelt. 46 entsteht demnach aus [3-D]-43 zu 36–37% durch 1,3-D-Verschiebung.



3. Stereochemie am Ausgangspunkt der Wasserstoffverschiebungen

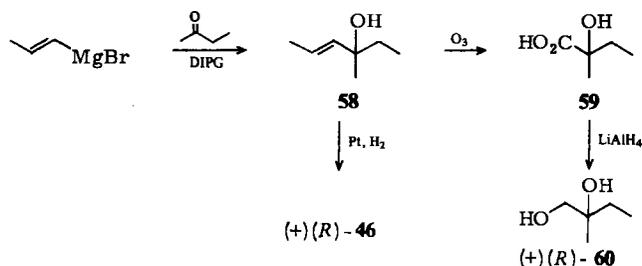
Aus der Desaminierung von (3*S*)-43 isolierten wir optisch aktives 3-Methyl-3-hexanol (46), dessen Konfiguration und enantiomere Reinheit von der Amin-Konzentration c_i abhing (Tab. 3). Um Aussagen über die Stereochemie an C-3 machen zu können, wurde die absolute Konfiguration von 46 wie folgt ermittelt: Aus 1-Propenylmagnesiumbromid und 2-Butanon erhielten wir unter asymmetrischer Induktion mit 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-glucufuranose¹⁴⁾ optisch aktives 3-Methyl-4-hexen-3-ol (58). 58 wurde einerseits zu (+)-46 hydriert, andererseits zu (-)-2-Hydroxy-2-methylbuttersäure (59) ozonisiert, welche *R*-Konfiguration besitzt¹⁵⁾. Wegen Schwierigkeiten bei der Isolierung von 59 wurde der Ozonolyseansatz zu (+)(*R*)-2-Methyl-1,2-butandiol (60), $\alpha_D^{22} = +0.155^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) reduziert. Dieser Wert entspricht 1.6% der maximalen Drehung¹⁶⁾. Die geringe asymmetrische Induktion bei der Bildung von 58 macht die Berechnung des maximalen Drehwerts von 46 ($\alpha_D^{22} = 1.49^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm)) recht ungenau. Die enantiomere Reinheit von 46 (Tab. 3) wurde daher mit Hilfe des chiralen Verschiebungs-

¹⁴⁾ T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury und D. J. Sellers, Tetrahedron Lett. 1969, 3657.

¹⁵⁾ B. W. Christensen und A. Kjaer, Acta Chem. Scand. 16, 2466 (1962).

¹⁶⁾ W. Kirmse, H. Aroid und B. Kornrumpf, Chem. Ber. 104, 1783 (1971).

reagenzes Tris(3-heptafluorpropylhydroxymethylen-*d*-camphorato)europium(III)¹⁷⁾ bestimmt (Aufspaltung der Methylgruppe an C-3).



Tab. 3. Stereochemie der Bildung von **46** aus (3*S*)-**43**

c_i	α_D^{22}	Konfig.	enantiomere Reinheit (%) aus α_D^{22}	Optishift (%)	Reaktionsverlauf
0.14	-0.238	S	17.7	20.2	21.5% Inv.
0.82	-0.165	S	12.3	11.8	12.6% Inv.
1.67		S		3.7	3.9% Inv.
2.12		R		3.9	4.1% Ret.

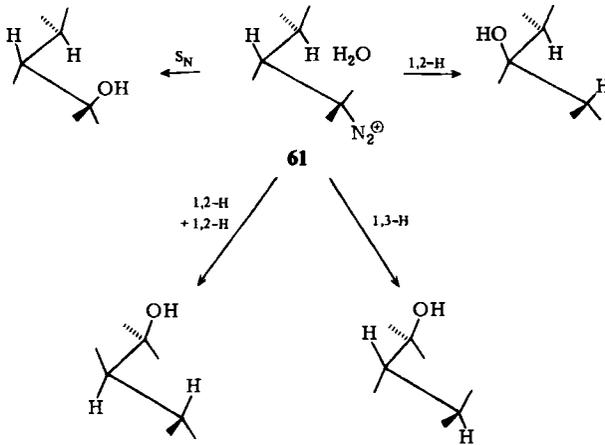
Wie Tab. 3 zeigt, beobachtet man bei Aminkonzentrationen unterhalb der cmc Inversion am Chiralitätszentrum, die bei steigendem c_i abnimmt und schließlich in Retention übergeht. Dieses Verhalten entspricht der micellaren Kontrolle bei der direkten Substitution an 2-Octandiazonium-Ionen¹³⁾. Am Ausgangspunkt von 1,2-H-Verschiebungen fanden wir den umgekehrten Trend (Retention \rightarrow Inversion mit Zunahme von c_i)¹⁸⁾. Das Verhalten von **43** bestätigt das Modell micellarer Kontrolle^{13, 18)}, wonach sich die Stereochemie an jedem folgenden C-Atom umkehren sollte: Orientierung des Lösungsmittels auf der Rückseite der Abgangsgruppe („normale“ Orientierung in verdünnter Lösung) führt zu Inversion an C-1 und C-3, aber zu Retention an C-2 (vgl. **61**). Orientierung des Lösungsmittels auf der Seite der Abgangsgruppe (durch die Micellbildung erzwungen) ergibt Retention an C-1 und C-3, dagegen Inversion an C-2 (vgl. **62**). Die Konformation des Diazonium-Ions in **61** und **62** berücksichtigt, daß für 1,2-H-Verschiebungen Inversion am Endpunkt der Umlagerung nachgewiesen ist^{16, 19)} (d. h. antiplanare Anordnung von Abgangsgruppe und wanderndem Wasserstoff), während man für 1,3-H-Verschiebungen eine synplanare Anordnung annehmen darf (protoniertes Cyclopropan als Übergangszustand oder Zwischenstufe). Die individuellen Beiträge von 1,3- und doppelter 1,2-H-Verschiebung zur Stereochemie an C-3 lassen sich aus unseren Versuchen nicht entnehmen.

¹⁷⁾ Eu-Optishift IP® der Fa. Willow Brook Laboratories, Waukesha, Wisconsin, USA.

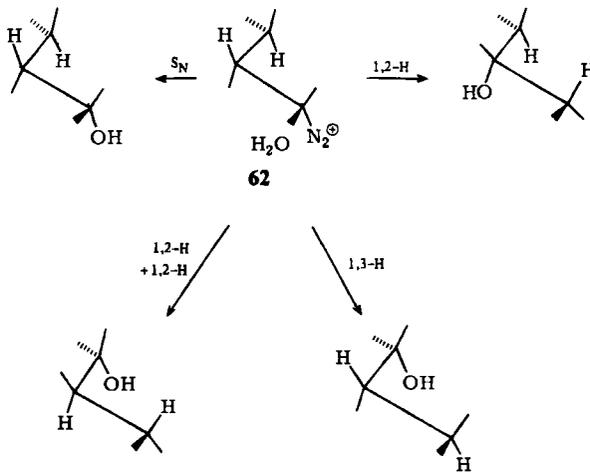
¹⁸⁾ W. Kirmse, G. Rauleder und H. J. Ratajczak, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 4141 (1975).

¹⁹⁾ W. Kirmse und D. Krause, Chem. Ber. **108**, 1855 (1975).

Reaktion in Lösung



Micell-Reaktion



1,3-H-Verschiebung von einem tertiären an ein primäres C-Atom

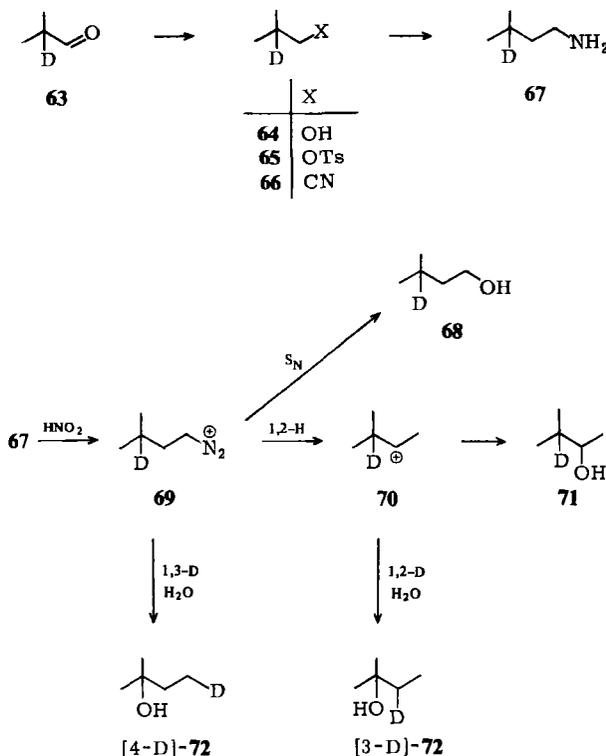
1. Desaminierung von [3-D]-3-Methylbutylamin (67)

Die Umsetzung von 3-Methylbutylamin mit Natriumnitrit in saurer Lösung liefert neben Alkenen 3-Methyl-1-butanol (68), 3-Methyl-2-butanol (71) und 2-Methyl-2-butanol (72)^{20, 21}. In wäßriger Perchlorsäure fanden wir die Produktverteilung stark konzentrationsabhängig. Die Abnahme des Substitutionsprodukts 68 und die Zunahme von

²⁰⁾ M. S. Silver, J. Org. Chem. **28**, 1686 (1963).

²¹⁾ Y. G. Bundel, I. Y. Levina, A. M. Krzhizhevskii und O. A. Reutov, Dokl. Akad. Nauk SSSR **181**, 97 (1968).

Eliminierung und Umlagerung mit wachsender Anfangskonzentration (c_i) führen wir auf den zunehmenden Micell-Anteil der Reaktion zurück (Tab. 4).



2-Methyl-2-butanol (72) kann wieder durch 1,3-H-Verschiebung oder durch eine Folge von 1,2-H-Verschiebungen über 70 als Zwischenstufe entstehen. Bereits Reutov und Mitarbeiter²¹⁾ setzten [3-D]-3-Methylbutylamin (67) als Ausgangsmaterial ein und untersuchten die D-Verteilung in 72 NMR-spektroskopisch. Sie fanden, daß vorwiegend [3-D]-72 vorlag, konnten aber keine genauen Angaben über den Anteil an [4-D]-72 machen. Wir stellten 67 aus [2-D]-Isobutyraldehyd (63) über die Zwischenstufen 64–66 her, isolierten 72 aus den Desaminierungsansätzen der Tab. 4 und bestimmten die D-Verteilung durch Wasserabspaltung, Ozonolyse, Veresterung und Massenspektrometrie des Essigsäure-methylesters (analog 46). Die Ergebnisse in Tab. 4 zeigen, daß der Anteil

Tab. 4. Desaminierung von 67 mit NaNO_2 , HClO_4 (pH 3.5)

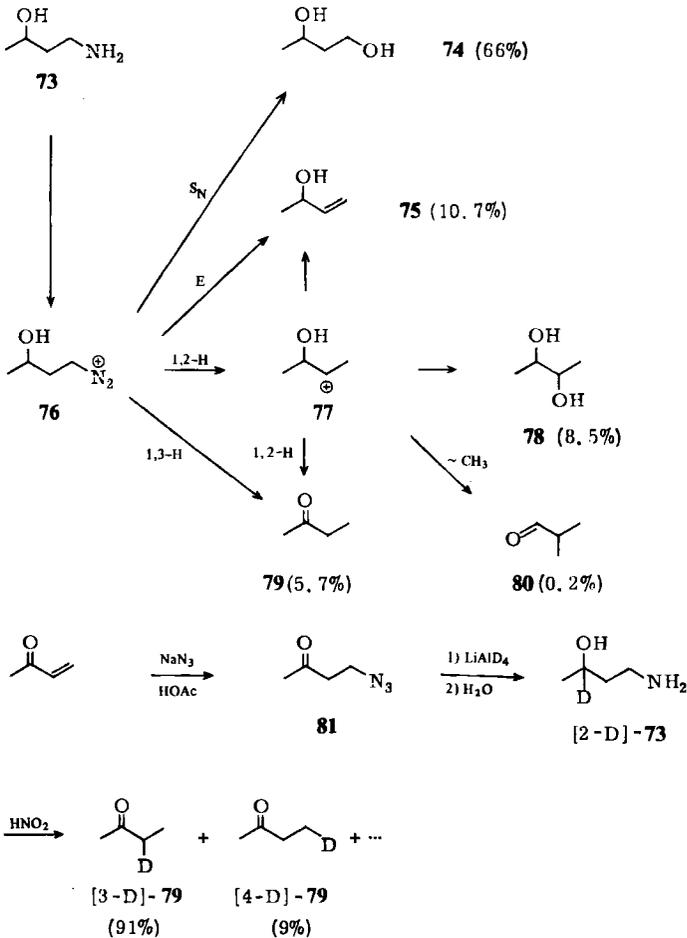
c_i (mol/Liter)	Alkene	Produktverteilung (%)				$X^a)$
		68	71	[3-D]-72	[4-D]-72	
0.20	40.5	34.2	12.0	10.5	2.2	0.6
0.75	43.2	30.1	10.8	12.9	2.3	0.7
2.13	52.6	17.0	7.8	17.8	1.9	2.9

^{a)} Summe aller nicht identifizierten Produkte.

der 1,3-H-Verschiebung an der Bildung von **72** von 17% bei $c_i = 0.2$ auf 9.6% bei $c_i = 2.1$ zurückging. Betrachtet man jedoch den Anteil von [4-D]-**72** am gesamten Produktgemisch, so ist dieser annähernd konstant, während [3-D]-**72** zunimmt. Dieser Gang läßt sich mit Hilfe des Micell-Effekts plausibel deuten: durch die geringere effektive Wasserkonzentration in der Micelle wird das sekundäre Kation **70** langsamer substituiert (Abnahme von **71**), so daß die zweite 1,2-H-Verschiebung an Bedeutung gewinnt.

2. Desaminierung von 4-Amino-2-butanol (**73**)

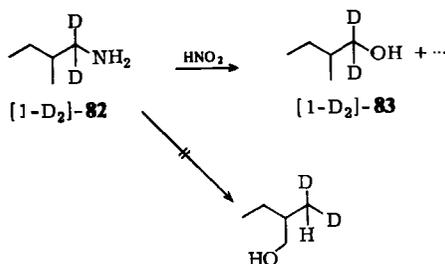
Ähnlich wie bei den eingangs erwähnten Verbindungspaaren **3/17** und **13/31** sollte der Vergleich von **67** mit **73** zeigen, wie eine zusätzliche Stabilisierung der positiven Ladung am Endpunkt der Umlagerung die konkurrierenden Wasserstoffverschiebungen beeinflusst. Überraschend entstand 2-Butanon (**79**), das Resultat einer 1,3-H- oder doppelten 1,2-H-Verschiebung, aus **73** nur mit 5.7% Ausbeute. Allgemein fällt im Produktbild von **73** das Vorherrschen der Substitution gegenüber Eliminierungs- und Umlagerungsreaktionen auf, vielleicht eine Folge der guten Solvation des hydrophilen Aminoalkohols.



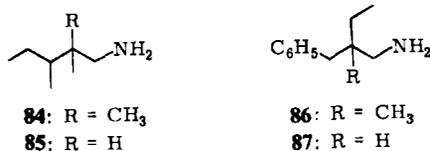
Um den Beitrag der 1,3-H-Verschiebung zur Bildung von **79** zu ermitteln, wurde [2-D]-**73** aus 4-Azido-2-butanon (**81**) hergestellt und wie üblich desaminiert. Den Anteil von [4-D]-**79** bestimmte man nach alkalischem Austausch des 3-ständigen Deuteriums massenspektrometrisch zu $9 \pm 1\%$. Dieser Anteil ist relativ (bezogen auf **79**) und absolut (bezogen auf die gesamten Reaktionsprodukte) geringer als bei der Desaminierung von **73**. Die Einführung einer Hydroxygruppe in 3-Stellung erweist sich – wie schon bei **31** – nicht als förderlich für die 1,3-H-Verschiebung.

Diskussion der Ergebnisse

Die 1,3-Wasserstoffverschiebung in acyclischen Systemen ist an eng begrenzte strukturelle Voraussetzungen gebunden. Wir konnten in dieser Arbeit 1,3-Verschiebungen des Typs tertiär \rightarrow sekundär und tertiär \rightarrow primär nachweisen, dagegen solche des Typs tertiär \rightarrow tertiär ausschließen. Bereits früher zeigten *Karabatsos* und Mitarbeiter, daß die Desaminierung markierter Butylamine²²⁾ und Pentylamine²³⁾ ohne 1,3-H-Verschiebung verläuft (Typ sekundär \rightarrow sekundär und sekundär \rightarrow primär). Wir hatten vermutet, daß die teilweise Racemisierung des 2-Methyl-1-butanol (**83**) aus der Desaminierung von (*S*)-2-Methylbutylamin (**82**) auf eine 1,3-H-Verschiebung zurückgehen könnte²⁴⁾. Durch Einsatz von [1-D₂]-**82** wurde eine solche Verschiebung des Typs primär \rightarrow primär ausgeschlossen. Die teilweise Racemisierung von **83** hat andere Ursachen²⁵⁾.



Auch die hier nachgewiesenen Typen der 1,3-H-Verschiebung werden durch geminale Dialkyl-Substitution an C-2 unterbunden. So liefert **84** – im Gegensatz zu **85** – bei der Desaminierung keine Produkte einer 1,3-H-Verschiebung⁹⁾. Mit **87** erreicht die 1,3-H-Verschiebung 5,8%²⁶⁾, während sie bei **86** völlig fehlt²⁷⁾. *Karabatsos*²⁸⁾ erklärte die



²²⁾ G. J. Karabatsos, R. A. Mount, D. O. Rickter und S. Meyerson, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 1248 (1970).

²³⁾ G. J. Karabatsos, M. Anand, D. O. Rickter und S. Meyerson, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 1254 (1970).

²⁴⁾ W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **103**, 23 (1970).

²⁵⁾ J. Knist, Dissertation, Univ. Bochum 1975.

²⁶⁾ W. Kirmse, P. Feyen, W. Gruber und W. Kapmeyer, Chem. Ber. **108**, 1839 (1975).

²⁷⁾ P. Feyen, Dissertation, Univ. Bochum 1974.

²⁸⁾ G. J. Karabatsos, N. Hsi und S. Meyerson, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 621 (1970).

analoge Abnahme der 1,3-H-Verschiebung in der Reihe n-Propyl, Isobutyl, Neopentyl durch konformative Destabilisierung der intermediären protonierten Cyclopropane (zunehmende ekliptische Wechselwirkungen Alkyl-H bzw. Alkyl-Alkyl).

Neben konformativen Effekten erscheint uns wichtig, welche Reaktionen im Primärschritt des Diazonium-Zerfalls mit der 1,3-H-Verschiebung konkurrieren. Z. B. bringt bei **43** die 1,2-H-Verschiebung **48** → **49** keinen Energiegewinn und spielt daher eine untergeordnete Rolle. Infolgedessen ist der Beitrag der 1,3-H-Verschiebung zur Bildung des tertiären Alkohols **46** relativ hoch. Ausgehend vom primären Diazonium-Ion **69** ist dagegen die 1,2-H-Verschiebung energetisch begünstigt; es entsteht mehr tertiärer Alkohol auf dem Weg **69** → **70** → **72**. Betrachtet man den Anteil der 1,3-D-Verschiebung am gesamten Reaktionsgeschehen, so ist dieser bei [3-D]-**43** und **67** vergleichbar (ca. 2.2%). Mit den Produktverhältnissen aus **43** und [3-D]-**43** läßt sich der Isotopieeffekt zu 1.5–2 abschätzen²⁹⁾. Auch in „günstigen“ acyclischen Systemen ist demnach die 1,3-H-Verschiebung zu <5% an der Gesamtreaktion beteiligt, obwohl ihr Beitrag zur Bildung einzelner Produkte erheblich sein kann. Dies steht im Gegensatz zur Bedeutung der 1,3-H-Verschiebung in vielen konformativ starren bicyclischen Kationen⁵⁾.

Wir danken Herrn Dr. D. Müller für die Aufnahme von Massenspektren und Herrn Dr. W. Gruber für erste Versuche mit 1,3-Dimethylpentylamin.

Experimenteller Teil

1,1,3-Trimethylpentylamin (13)

Methyl-(2-methylbutyl)-malonsäure-diäthylester (**9**) erhielten wir nach Lit.³⁰⁾, jedoch mit 2-Methyl-1-butanol-mesylat (**8**) (erhalten analog Lit.³¹⁾) an Stelle des Bromids. 122 g (0.5 mol) **9** und 68 g (1.5 mol) Natriumcyanid wurden in 500 ml trockenem Dimethylsulfoxid 7 h bei 160°C gerührt (analog Lit.³²⁾). Nach Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Pentan isolierte man 49.6 g (57%) 2,4-Dimethylhexansäure-äthylester (**10**) als 1:1-Gemisch der beiden Diastereomeren; Sdp. 64–66°C/10 Torr, n_D^{25} 1.4138.

NMR (TMS intern): δ 4.1 ppm (q, O–CH₂), 2.4 (m, 2-H), 1.7–0.7 (m, 17H). – IR (Film): $\nu_{C=O}$ 1725 cm⁻¹.

C₁₀H₂₀O₂ (172.3) Ber. C 69.72 H 11.70 Gef. C 69.86 H 11.71

In Anlehnung an Lit.³³⁾ wurden 43 g (0.25 mol) **10** mit 0.4 mol Lithium-diisopropylamid in 300 ml Tetrahydrofuran bei –78°C metalliert und anschließend bei 10°C mit 72 g (0.5 mol) Methyljodid 12 h gerührt. Nach Abziehen des Tetrahydrofurans, Ansäuern mit 2 N HCl und Ausäthern erhielt man 38.3 g (83%) (S)-2,2,4-Trimethylhexansäure-äthylester (**11**), Sdp. 74 bis 75°C/10 Torr, n_D^{25} 1.4186, $\alpha_D^{25} = +9.82^\circ$ (unverd., $l = 1$ cm).

NMR (TMS intern): δ 4.1 ppm (q, O–CH₂), 1.2 s (2-CH₃), 1.7–0.7 (m, 14H). – IR (Film): $\nu_{C=O}$ 1730 cm⁻¹.

C₁₁H₂₂O₂ (186.3) Ber. C 70.92 H 11.90 Gef. C 70.88 H 11.79

²⁹⁾ Nimmt man für die Umwandlungen **48** → **49** und **47** → **49** den gleichen Isotopieeffekt an, so ergibt sich $k_H/k_D \approx 1.5$. Rechnet man mit dem üblichen Wert von 1.2–1.3 für 1,2-H-Verschiebungen, so folgt für die 1,3-H-Verschiebung $k_H/k_D \approx 2$.

³⁰⁾ R. P. Frohardt, H. W. Dion, Z. L. Jakubowski, A. Ryder, J. C. French und Q. R. Bartz, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5500 (1959).

³¹⁾ R. K. Crossland und K. L. Servis, J. Org. Chem. **35**, 3195 (1970).

³²⁾ A. P. Krapcho, G. A. Glynn und B. J. Grenon, Tetrahedron Lett. **1967**, 215.

³³⁾ M. W. Rathke und A. Lindert, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 2318 (1971).

Alkalische Verseifung von 35.5 g (0.18 mol) **11** mit 17.6 g (0.31 mol) Kaliumhydroxid in 23 ml Wasser und 45 ml Äthanol, 24 h rückfließend erhitzt, ergab 23.3 g (83%) (*S*)-2,2,4-Trimethylhexansäure (**12**), Sdp. 109–110°C/6 Torr, n_D^{25} 1.4313, $\alpha_D^{20} = +11.29^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

$C_9H_{18}O_2$ (158.2) Ber. C 68.31 H 11.47 Gef. C 68.36 H 11.45

Zu 15.8 g (0.1 mol) **12** in 160 ml Aceton tropfte man bei 0°C 12.4 g (0.13 mol) Triäthylamin in 36 ml Aceton und anschließend 12.6 g (0.13 mol) Chlorameisensäure-methylester in 36 ml Aceton. Nach 30 min gab man langsam 9.8 g (0.15 mol) Natriumazid in 30 ml Wasser zu, rührte 1 h, goß in 400 ml Eiswasser und extrahierte dreimal mit je 70 ml kaltem Toluol. Nach Trocknen über Natriumsulfat im Kühlschrank tropfte man die Toluol-Lösung in einen auf 100°C erhitzten Kolben, wobei Stickstoff entwickelt wurde (2.0 Liter = 90%) und Aceton abdestillierte. Nach beendeter Zugabe erhitze man noch 1 h auf 100–120°C, tropfte dann bei 60°C 50 ml konz. Salzsäure zu und rührte 1 h. Die wäbr. Phase wurde abgetrennt, dreimal ausgeäthert und dann unter Eiskühlung mit konz. Natronlauge neutralisiert. Man nahm das abgeschiedene Amin in Äther auf, wusch mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung, trocknete über Natriumsulfat und fraktionierte über eine 15-cm-Vigreux-Kolonnen. Ausb. 8.6 g (66.5%) (*S*)-1,1,3-Trimethylpentylamin (**13**), Sdp. 68–69°C/62 Torr, n_D^{23} 1.4420, $\alpha_D^{20} = +8.78^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

IR (Film): 3340, 3270, 1600 cm^{-1} (N–H).

$C_8H_{19}N$ (129.2) Ber. C 74.34 H 14.82 N 10.84 Gef. C 74.33 H 14.82 N 10.89

Desaminierung von 13: Zu 2.0 g **13** in ca. 16 ml 2 N $HClO_4$ (eingestellt auf pH 3.5, Glaselektrode) tropfte man 2.1 g (30 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser und hielt den pH-Wert durch Zugabe von 2 N $HClO_4$ konstant. Nach 24 h gab man 0.26 g (2 mmol) 2,5-Dimethyl-2-hexanol³⁴⁾ als inneren Standard zu, schüttelte dreimal mit je 10 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge mit 1 N $HClO_4$ und gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und trocknete über Kaliumcarbonat. GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + 20% KOH, 70°C, 1 ml N_2 /min) zeigte 26.5% Alkene (279–459 s), 72.2% 2,4-Dimethyl-2-hexanol (**14**)³⁵⁾ (1931 s) und 1.3% nicht identifizierte Produkte, darunter jedoch kein 3,5-Dimethyl-3-hexanol (**15**)³⁶⁾ (1861 s).

Desaminierung von 3-Amino-3-methyl-2-butanol (17)

a) mit Natriumnitrit/Perchlorsäure: 1.5 g (14.5 mmol) **17**³⁷⁾ in 10 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) wurden mit 1.9 g (30 mmol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser umgesetzt ($c_i = 0.97$) und nach Zugabe von 2-Pentanon als innerem Standard nach den Angaben für **13** aufgearbeitet. GC: 50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + 20% KOH, 65°C, 1 ml N_2 /min, Retentionszeiten: 2,2,3-Trimethyl-oxiran (**21**)³⁸⁾ 6.5 min, 2,2-Dimethylpropanal (**24**) 7.4, 3-Methyl-2-butanon (**20**) 8.3, 2-Pentanon (Standard) 9.5, 3-Methyl-3-buten-2-ol (**16**)³⁹⁾ 19.1 (Mengenangaben in Tab. 1). Zur Isolierung des 2-Methyl-2,3-butandiol (**22**)⁴⁰⁾ wurde die mit Natriumchlorid gesättigte, wäbr. Lösung 2 d kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der nach Trocknen und Einengen des Ätherauszugs verbleibende Rückstand erwies sich durch IR- und NMR-Spektren als reines **22**.

b) mit Dinatrium-pentacyanonitrosylferrat (Nitroprussidnatrium): 3.2 g (30 mmol) **17**, 4.7 g (45 mmol) Natriumcarbonat und 165 g (0.6 mol) Nitroprussidnatrium in 225 ml sauerstoff-freiem Wasser rührte man 120 h (N_2 -Entwicklung 600 ml, ca. 30%). Nach Zugabe von 2-Pentanon

³⁴⁾ R. C. Huston, J. Org. Chem. **6**, 253 (1941).

³⁵⁾ P. A. Levene und R. Marker, Biol. Chem. **91**, 416 (1931); G. Y. Brakow und W. R. Brode, J. Org. Chem. **13**, 197 (1948).

³⁶⁾ A. Meyer und M. Tuot, C. R. Acad. Sci. **196**, 1232 (1933); E. R. H. Jones, J. Chem. Soc. **1945**, 93.

³⁷⁾ G. D. Jones, J. Org. Chem. **9**, 484 (1941).

³⁸⁾ S. Winstein und L. L. Ingraham, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1160 (1952).

³⁹⁾ M. B. Green und W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1957**, 3262.

⁴⁰⁾ N. A. Milas und S. Sussman, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1302 (1936).

als Standard schüttelte man dreimal mit je 50 ml Äther aus, sättigte dann die wäbr. Lösung mit Natriumcarbonat und schüttelte noch dreimal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. GC (wie oben) zeigte neben **16**, **20** und **21** 2-*tert*-Butyl-4,4,5-trimethyl-1,3-oxazolidin (**27**) (24.5 min) und Acetonoxim (**30**) (43.9 min). **16**, **27** und **30** wurden durch präp. GC (Säule 600 × 1 cm, 20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb W, 160°C, 90 ml He/min) abgetrennt und durch spektroskopischen Vergleich mit authentischen Proben identifiziert.

2-*tert*-Butyl-4,4,5-trimethyl-1,3-oxazolidin (**27**) erhielten wir analog Lit.⁴¹⁾ aus **17** und **24** durch Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider und reinigten es durch präp. GC (wie oben). Das Präparat war ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereomeren, wie ein Doppel-Peak im GC und das Auftreten von zwei q für 5-H im NMR-Spektrum anzeigt.

IR (Film): 2960, 2905, 2865, 1480, 1430, 1395, 1380, 1370, 1215, 1190, 1140, 1105, 1070, 1050, 1000, 970, 935, 915, 895, 870, 820, 740, 700, 670 cm⁻¹. – NMR (CCl₄, TMS intern): δ 4.13 ppm (d, *J* = 10 Hz, 2-H), 4.55 und 4.3 (q, *J* = 7 Hz, 5-H), 1.5 (breit, NH), 1.06 (d, *J* = 7 Hz, 5-CH₃), 1.12 und 0.98 (s, 4-CH₃), 0.88 (s, C(CH₃)₃).

C₁₀H₂₁NO (171.3) Ber. C 70.12 H 12.36 N 8.18 Gef. C 70.15 H 12.48 N 8.12

[2-*D*]-3-Amino-3-methyl-2-butanol ([2-*D*]-**17**): Zu 4.2 g (0.1 mol) LiAlD₄ in 200 ml Äther tropfte man bei Raumtemp. 12.7 g (0.1 mol) 3-Azido-3-methyl-2-butanol (**25**)⁴²⁾ in 30 ml Äther, rührte 48 h und gab nacheinander 5 ml Wasser, 5 ml 0.5 N NaOH und 20 ml Wasser zu. Die Ätherlösung wurde vom Aluminiumhydroxid-Niederschlag abgesaugt, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Ausb. 5.8 g (56%), Sdp. 63–65°C/15 Torr. Das fehlende Signal des 2-H im NMR-Spektrum (D₂O) ließ auf einen D-Gehalt >95% schließen.

Desaminierung von [2-*D*]-**17**: Ausführung wie bei **17**, Abtrennung von [3-*D*]-**20** durch präp. GC. Die D-Verteilung ergibt sich am deutlichsten aus der Aufspaltung des CH₃-4 zu einem Triplett (*J*_{H,D} = 1.1 Hz) und dem Fehlen des CH₃-4-Dubletts (*J*_{H,H} = 6.4 Hz) von **20** (Nachweisgrenze ca. 5%).

Desaminierung von 4-Amino-4-methyl-2-pentanol (**31**): 4 g (34 mmol) **31** (dargestellt durch Reduktion von 4-Amino-4-methyl-2-pentanon⁴³⁾ mit Natriumboratan analog Lit.⁴⁴⁾, Sdp. 58–59°C/5 Torr) in 40 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) wurden mit 4 g (60 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser nach den Angaben für **13** umgesetzt und aufgearbeitet. Durch GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 65°C, 1 ml N₂/min) wurden 4-Methyl-3-penten-2-on (Oxidationsprodukt von **34**, Ret.-Zeit 18.1 min, 1.3%), 4-Methyl-3-penten-2-ol (**34**)⁴⁵⁾ (22.3 min, 3.9%) und 4-Methyl-4-penten-2-ol (**33**)⁴⁶⁾ (23.2 min, 3.7%) mit Hilfe von 3,3-Dimethyl-2-butanon (9.5 min) als innerem Standard nachgewiesen. 4-Methyl-2-pentanon (**36**) (11.4 min) war nicht vorhanden. Durch kontinuierliche Extraktion der wäbr. Lösung wurden 72% 2-Methyl-2,4-pentandiol (**35**) isoliert, das in seinen Spektren mit einer authentischen Probe⁴⁷⁾ übereinstimmte.

(3*S*)-1,3-Dimethylpentylamin (**43**): Die Grignard-Verbindung aus (+)(*S*)-1-Chlor-2-methylbutan (**38**), [α]_D²³ = +1.58° (Lit.⁴⁸⁾ [α]_D²³ = +1.65°) setzte man mit Acetaldehyd zu 4-Methyl-

⁴¹⁾ H. R. Nace und M. J. Collis, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5189 (1952).

⁴²⁾ W. Pfeleiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966).

⁴³⁾ L. Orthner, Liebigs Ann. Chem. **456**, 225 (1927), dort S. 245; M. E. Smith und H. Adkins, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 409 (1938).

⁴⁴⁾ J. Sallay, F. Dutka und G. Fodor, Helv. Chim. Acta **37**, 778 (1954).

⁴⁵⁾ S. W. Chaikin und W. G. Brown, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 122 (1949).

⁴⁶⁾ D. Seyferth und M. A. Weiner, J. Org. Chem. **24**, 1395 (1959).

⁴⁷⁾ H. Adkins und H. I. Cramer, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 4349 (1930); L. Schmerling, B. S. Friedman und V. N. Ipatieff, ebenda **62**, 2446 (1940).

⁴⁸⁾ H. C. Brown, M. S. Kharash und T. H. Chao, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3435 (1940).

2-hexanol (40)^{49, 50} um (Ausb. 75%, $\alpha_D^{20} = -8.16^\circ$ ($l = 1$ dm, unverd.), Diastereomeren-Gemisch). Oxidation dieses Präparats mit Chromsäure ergab (S)-4-Methyl-2-hexanon (44), $[\alpha]_D^{20} = +6.44^\circ$ (unverd.), entspr. 94% enantiomerer Reinheit (Lit.⁵¹): $[\alpha]_D = +6.86^\circ$.

Zu 32 g (0.28 mol) 40 in 260 ml trockenem Pyridin gab man unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz innerhalb 1 h 53.5 g (0.28 mol) *p*-Toluolsulfochlorid. Nach weiteren 30 h bei Raumtemp. goß man in 650 ml konz. Salzsäure und 780 g Eis, schüttelte dreimal mit je 200 ml Äther aus, wusch die Ätherauszüge mit 10proz. Salzsäure und NaHCO₃-Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. Ausb. 71.3 g (96%) rohes Tosylat 41. — IR (Film): 2960, 2930, 2870, 1600, 1460, 1360, 1190, 1175, 1100, 910, 890, 820, 750, 665 cm⁻¹.

94 g (0.35 mol) 41 und 46 g (0.7 mol) Natriumazid in 900 ml Dimethylsulfoxid rührte man 20 h bei 80°C, goß dann in 5 Liter Eiswasser und schüttelte dreimal mit je 500 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Hauptmenge des Äthers wurde über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert, der Rest im Rotationsverdampfer entfernt. Ausb. 49 g (98%) rohes Azid 42. — IR (Film): 2960, 2930, 2880, 2100, 1460, 1380, 1250 cm⁻¹.

Zu einer Suspension von 38 g (1.0 mol) Lithiumalanat in 600 ml Äther tropfte man langsam unter Rühren 49 g (0.34 mol) 42. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde unter Kühlung mit Eis/Kochsalz nacheinander 40 ml Wasser, 30 ml 20proz. Natronlauge und 90 ml Wasser zugetropft, vom Aluminiumhydroxid abgesaugt, die Ätherlösung eingeengt und mit 10proz. Salzsäure angesäuert. Nach Ausschütteln der sauren, wäßr. Phase mit Äther wurde das Amin 43 mit 20proz. Natronlauge freigesetzt, in Äther aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 24.2 g (62%), Sdp. 66–67°C/70 Torr, $\alpha_D^{20} = +12.94^\circ$ (Diastereomeren-Gemisch). Als Racemat wurde 43 bereits auf einem anderen Weg erhalten⁵² (Sdp. 131–133°C). — IR (Film): 3360, 3280, 2960, 2920, 2880, 1600, 1460, 1380, 825 cm⁻¹.

Desaminierung von 43: Jeweils 7.0 g (61 mmol) 43 in 407, 88, 31 bzw. 25 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) wurden mit 5.5 g (80 mmol) Natriumnitrit in 20, 15, 10 bzw. 7 ml Wasser umgesetzt, wobei man den pH-Wert durch Zugabe von Perchlorsäure konstant hielt. Nach 30, 24 bzw. 16 h nahm man die Reaktionsprodukte in Äther auf, behandelte zur Reduktion von Salpetrigsäureestern mit 2 g Lithiumalanat (2 h bei Raumtemp.) und hydrolysierte dessen Überschuß mit 3 ml Wasser und 2 ml 20proz. Natronlauge. Bei den höheren Konzentrationen enthielt diese Lösung noch 43 und wurde daher mit 1 N HClO₄ ausgeschüttelt, mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet.

Die Produktverteilung (Tab. 2) wurde durch GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + 3% KOH, 75°C, 1 ml N₂/min) mit Hilfe authentischer Proben von 40 (s. oben), 45⁵³ und 46⁵⁴ bestimmt. Nach Einengen der Ätherlösung wurde 46 durch präp. GC (Säule 0.8 × 600 cm, 20% Carbowax + KOH auf Chromosorb W, 105°C, 160 ml He/min) abgetrennt. Bei den höheren Konzentrationen durchgeführte Desaminierungen ergaben kein völlig reines 46, so daß in diesen Fällen die enantiomere Reinheit nicht polarimetrisch bestimmt werden konnte. Die Optishift-Methode¹⁷ (Aufspaltung des 3-CH₃-Singulets durch chirales Verschiebungsreagens) ist gegenüber kleinen Verunreinigungen unempfindlich (Ergebnisse in Tab. 3).

[3-D]-1,3-Dimethylphtylamin ([3-D]-43): Aus 43 g (0.5 mol) 2-Methylbutanal (50)²⁴ und 35.5 g (0.5 mol) Pyrrolidin erhielt man nach 5 h Erhitzen am Wasserabscheider und Destillation

⁴⁹) W. C. Davies, R. S. Dixon und W. J. Jones, J. Chem. Soc. 1930, 468.

⁵⁰) P. A. Levene und R. E. Marker, J. Biol. Chem. 91, 761 (1931).

⁵¹) L. Lardicci, C. Botteggi und E. Benedetti, J. Org. Chem. 31, 1534 (1966).

⁵²) E. Rohrmann und H. A. Schonle, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1516 (1944).

⁵³) D. I. Duven und J. Kenyon, Bull. Soc. Chim. Fr. [5] 5, 1120 (1938).

⁵⁴) A. G. Davies, J. Kenyon und L. W. F. Salamé, J. Chem. Soc. 1957, 3148; A. G. Davies und R. Feld, ebenda 1958, 4637.

über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne 60.9 g (88 %) des Enamins **51**, Sdp. 74°C/22 Torr, n_D^{25} 1.4742. Hydrolyse von **51** mit Deuterioessigsäure nach der Vorschrift für Isobutyraldehyd (**63**)⁵⁵ ergab 34.2 g (90 %) [2-D]-**50**, dessen NMR-Spektrum (s für CH=O und t, $J = 1$ Hz für 2-CH₃) einen D-Gehalt >95 % anzeigte. Man reduzierte mit Lithiumalanat zu [2-D]-**37** und folgte dann den Angaben für die Synthese von **43**.

Desaminierung von [3-D]-43: 7.0 g Amin in 70 ml verd. Perchlorsäure und 5.5 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser wurden nach der Vorschrift für **43** umgesetzt und aufgearbeitet. **46** wurde mit 0.1 ml 80proz. Phosphorsäure 24 h auf 130°C (Bad) erwärmt (Auffangen flüchtiger Produkte in einer Kühlfalle), mit 4 ml Wasser verdünnt und mit 5 ml Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanphase versetzte man mit 5 ml Methanol, ozonisierte bei -78°C, tropfte die Lösung zu 3.1 g (50 mmol) Dimethylsulfid in 5 ml Methanol und rührte 5 h bei Raumtemp. Nun gab man 16 g Silbernitrat in 40 ml Wasser und 25 ml Methanol und anschließend 10 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser zu. Nach 12 h wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. auf ca. 20 ml eingengt. Unter Eiskühlung säuerte man mit konz. Salzsäure auf pH 2-3 an, überschichtete mit 30 ml Äther und gab ätherische Diazomethan-Lösung im Überschuß zu. Nach 30 min wurde der Äther über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne weitgehend abdestilliert und aus dem Rückstand durch präp. GC (Säule 0.8 × 600 cm, 20 %, Carbowax auf Chromosorb W, 70°C) Propionsäure-methylester isoliert. MS zeigte 35.5 % d₁, 64.5 % d₀ (m/e 88, 89 = M⁺) bzw. 34.6 % d₁, 65.4 % d₀ (m/e 57, 58 = C₂H₃CO⁺). Eine analoge Ozonolyse der Alkene aus der Desaminierung ergab 2-Methylbuttersäure-methylester (**57**), 94 % d₁, 6 % d₀ (m/e 85, 86 = C₄H₉CO⁺).

Konfiguration von 46: Eine Grignard-Lösung aus 39.5 g (0.35 mol) 1-Brompropen (*cis/trans*-Gemisch) und 8.5 g (0.35 mol) Magnesium in 140 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei ca. 50°C zu 52 g (0.2 mol) 1,2:5,6-Diisopropyliden-D-glucufuranose („Diacetonglucose“) in 300 ml Äther. Danach gab man bei 0°C langsam 7.2 g (0.1 mol) 2-Butanon in 50 ml Äther zu, rührte 2 h bei Raumtemp. und hydrolysierte unter Eiskühlung mit je 50 g Eis und Ammoniumchlorid. Die abgetrennte Ätherphase trocknete man über Natriumsulfat und entfernte den Äther im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde zerkleinert, 1 h mit 500 ml Pentan intensiv gerührt und von ungelöster Diacetonglucose abgesaugt. Während 5 h bei -30°C kristallisierte weitere Diacetonglucose aus. Nach erneutem Absaugen wurde die Pentanlösung i. Vak. eingengt und fraktioniert. Ausb. 5.2 g (46 %) 3-Methyl-4-hexen-3-ol (**58**), Sdp. 53-54°C/16 Torr, $\alpha_D^{25} = -0.063^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) (*cis/trans*-Gemisch). Lit.⁵⁶: Sdp. 40°C/2 Torr für das Racemat.

Hydrierung von **58** mit Adams-Katalysator (PtO₂) in Essigester und Reinigung durch präp. GC ergab (+)(*R*)-**46**, $\alpha_D^{25} = +0.024^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm). Ozonolyse von **58** mit reduktiver Aufarbeitung nach Lit.²⁶ lieferte (+)(*R*)-2-Methyl-1,2-butandiol (**60**), $\alpha_D^{25} = +0.155^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm); maximale Drehung¹⁶ 9.8°.

[3-D]-3-Methylbutylamin (**67**)²¹: [2-D]-Isobutyraldehyd⁵⁵ reduzierte man mit Lithiumalanat zu [2-D]-2-Methyl-1-propanol (**64**) (96 % Ausb.) und stellte nach den Angaben für **41** das Tosylat **65** her (94 % Ausb.). 114.5 g (0.5 mol) rohes **65** tropfte man in 1 h bei 70°C zu 24.5 g (0.54 mol) Natriumcyanid in 200 ml Dimethylsulfoxid, rührte weitere 14 h bei 70°C, goß in 1.5 Liter Wasser und schüttelte 5 mal mit je 100 ml Äther aus. Nach Waschen mit 10proz. Salzsäure und NaHCO₃-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und fraktionierter Destillation erhielt man 36 g (86 %) [3-D]-3-Methylbutyronitril (**66**), Sdp. 69-70°C/100 Torr. Die Reduktion von 34 g (0.4 mol) **66** mit 30.4 g (0.8 mol) Lithiumalanat nach der Vorschrift für **43** ergab 20.5 g (58 %) **67**, Sdp. 94-96°C. Im NMR-Spektrum (CCl₄, TMS intern) von **67** erscheinen die 3-CH₃-Gruppen als t, $J = 1$ Hz, und 2-H als t, $J = 6.5$ Hz, mit Feinstruktur.

⁵⁵ W. Kirmse, H. D. von Scholz und H. Arold, Liebigs Ann. Chem. 711, 22 (1968).

⁵⁶ Th. Herbertz, Chem. Ber. 92, 541 (1959).

Desaminierung von 67: Man setzte 67 in verd. Perchlorsäure bei verschiedenen Anfangskonzentrationen mit Natriumnitrit um, wie für 43 beschrieben, und bestimmte die Produktverteilung (Tab. 4) nach Zugabe von 3-Pentanol als Standard durch GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 65°C, 1 ml N₂/min). 2-Methyl-2-butanol (72) und 3-Methyl-1-butanol (68) wurden durch präp. GC (Säule 0.8 × 600 cm, 20% Carbowax + KOH auf Chromosorb W, 110°C, 100 ml He/min) abgetrennt. 72 wurde nach den Angaben für 46 dehydratisiert und ozonisiert; nach Methylierung der Säurefraktion isolierte man Essigsäure-methylester durch präp. GC und bestimmte dessen D-Gehalt massenspektrometrisch (*m/e* 45, 46 = CH₃CO⁺). 68 diente zur Kontrolle des D-Gehalts von 67; man wertete im Massenspektrum des Trimethylsilyläthers den M - CH₃-Peak (*m/e* 145, 146) aus und fand 96 ± 2% d₁.

Desaminierung von 4-Amino-2-butanol (73): 3.0 g (34 mmol) 73⁵⁷⁾ in 34 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) setzte man mit 2.8 g (40 mmol) Natriumnitrit in 4 ml Wasser um (N₂-Entwicklung 780 ml), gab 2-Butanol und 1,4-Butandiol als Standards zu, sättigte mit Natriumchlorid und extrahierte 2 d kontinuierlich mit Äther. GC-Analyse der Glycole: 25-m-Kapillarsäule, belegt mit Siliconöl DC 200, 70°C, 1 ml N₂/min; Ret.-Zeiten: *meso*-78 2.5 min, *d, l*-78 2.8 min, 74 4.4 min, 1,4-Butandiol (Standard) 8.1 min. GC der leichtflüchtigen Produkte: 50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 50°C, 1 ml N₂/min; Ret.-Zeiten: 80 4.3 min, 79 5.6 min, 2-Butanol (Standard) 9.5 min, 75⁵⁸⁾ 12.6 min.

[2-D]-4-Amino-2-butanol ([2-D]-73): 36 g (0.32 mol) 4-Azido-2-butanol (81)⁵⁹⁾ (dargestellt analog Lit.⁶⁰⁾) reduzierte man nach den Angaben für 25 zunächst mit 4.5 g (0.107 mol) LiAlD₄ und verfolgte die Reaktion IR-spektroskopisch. Nach Verschwinden der Carbonylbande (1710 cm⁻¹) gab man 20.2 g (0.535 mol) LiAlH₄ zu und arbeitete nach 48 h auf. Ausb. 6.5 g (23%), Sdp. 82–83°C/18 Torr. Im NMR-Spektrum erscheint 1-H als s (verbreitert) und 3-H als t (*J* = 6.5 Hz).

Desaminierung von [2-D]-73: Aus der Umsetzung von 8 g (70 mmol) [2-D]-73 mit 8 g (0.13 mol) Natriumnitrit wurde 79 durch präp. GC abgetrennt (0.15 g) und sein D-Gehalt massenspektrometrisch bestimmt (*m/e* 72, 73 = M⁺): d₀ 13.7%, d₁ 85.5%, d₂ 0.8%. 0.11 ml dieser Probe rührte man mit 1 ml 2 N NaOCH₃ 2 d bei Raumtemp., trennte durch Kurzwegdestillation i. Vak. vom Natriummethylat ab und isolierte 79 durch präp. GC (Säule 0.8 × 600 cm, 20% Fluorsilikon QF 1 auf Chromosorb, 115°C, 100 ml He/min). Mit der Hauptmenge von 79 wurde der Austausch noch zweimal wiederholt. Massenspektrometrie (*m/e* 72, 73 = M⁺) ergab nach dem 2. Austausch 93% d₀, 6.7% d₁, 0.3% d₂; nach dem 3. Austausch 92.2% d₀, 7.3% d₁, 0.5% d₂.

⁵⁷⁾ R. Robinson und H. Suginone, J. Chem. Soc. 1932, 298; J. Lichtenberger und R. Lichtenberger, Bull. Soc. Chim. Fr. 1948, 1002.

⁵⁸⁾ H. H. Zeiss und M. Tsutsui, J. Amer. Chem. Soc. 75, 897 (1953).

⁵⁹⁾ A. S. R. Donald und R. E. Marks, Chem. Ind. (London) 1965, 1340.

⁶⁰⁾ J. H. Boyer, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5248 (1952).