

Chem. Ber. 113, 129–141 (1980)

Stereochemie aliphatischer Carbokationen, 13¹⁾

Protonierte Cyclopropane als Zwischenstufen von 1,2-Alkylverschiebungen

Wolfgang Kirmse*, Karin Loosen und Ernst-Christoph Prolingheuer

Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, D-4630 Bochum 1

Eingegangen am 19. März 1979

Die Desaminierung von 2-Ethyl-1-methylbutylamin (**10**), 1,2-Diethylbutylamin (**35**) und 2-Ethyl-1-methylpentylamin (**43**) mit salpetriger Säure wurde im Hinblick auf 1,2-Alkylverschiebungen untersucht. Soweit möglich wurden optisch aktive und deuterium-markierte Amine eingesetzt. Die Struktur, Konfiguration und Deuterium-Verteilung verschiedener Produkte (z. B. **16** aus **10**, **40** und **48** aus **35**, **56** aus **43**) wird am besten erklärt mit Hilfe alkylverbrückter Zwischenstufen (eckenprotonierter Cyclopropane), die durch Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke isomerisieren. Die alternative Umwandlung offener Kationen durch 1,3-H-Verschiebung ist mit unseren experimentellen Ergebnissen unvereinbar.

Stereochemistry of Aliphatic Carbocations, 13¹⁾

Protonated Cyclopropanes as Intermediates in 1,2-Alkyl Shifts

The nitrous acid deamination of 2-ethyl-1-methylbutylamine (**10**), 1,2-diethylbutylamine (**35**), and 2-ethyl-1-methylpentylamine (**43**) has been studied with respect to 1,2-alkyl shifts. Optically active and deuterated amines were employed whenever possible. The structure, configuration, and deuterium distribution of various products (e. g. **16** from **10**, **40** and **48** from **35**, **56** from **43**) are most reasonably explained in terms of alkyl-bridged intermediates (corner-protonated cyclopropanes) which isomerize via proton shifts from corner to corner. The alternative interconversion of open ions via 1,3-H shifts is incompatible with our experimental results.

In vorausgehenden Arbeiten^{1,2)} untersuchten wir, ob bei 1,2-Alkylverschiebungen in acyclischen Carbokationen verbrückte Zwischenstufen (protonierte Cyclopropane) auftreten. Die Stereochemie am Ausgangspunkt der Alkylwanderung und die Regioselektivität von Folgeumlagerungen dienten als Kriterien, die übereinstimmend auf methylverbrückte Kationen hinweisen. Bei Ethylwanderungen beobachteten wir partielle Racemisierung am Ausgangspunkt, die nicht durch offene Ionen verursacht sein kann. Wir erklärten sie mit einer Protonenverschiebung innerhalb ethylverbrückter Kationen und konnten dieses Konzept durch D-Markierungsversuche belegen. Da diese Umlagerungen zusätzliche Informationen über die Natur der Zwischenstufen geben, sind weitere, zweifelsfreie Beispiele erwünscht.

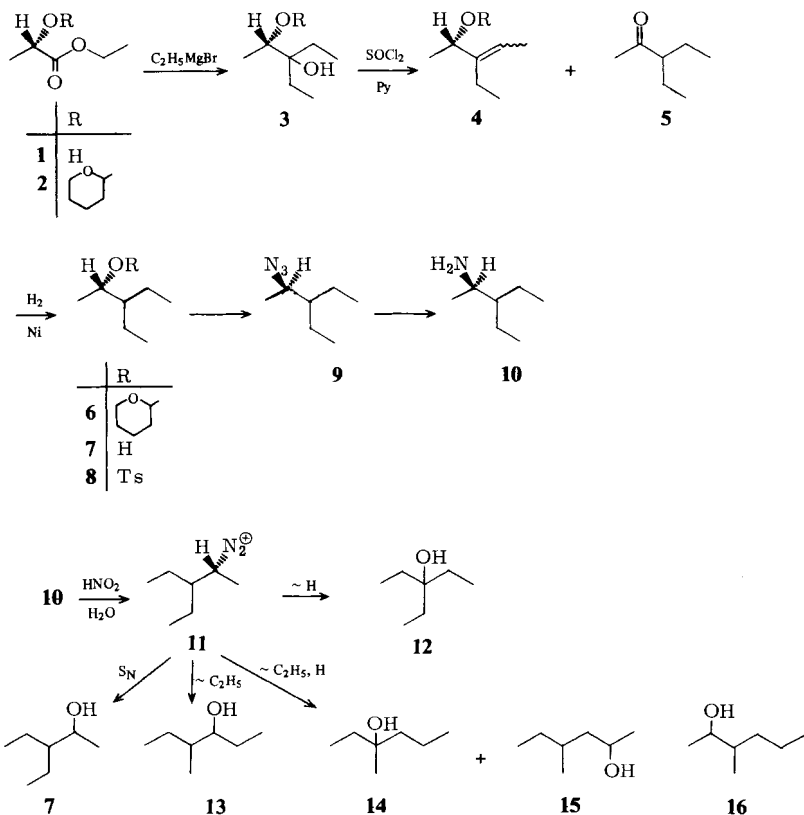
1. Desaminierung von (*R*)-2-Ethyl-1-methylbutylamin (**10**)

Zur Synthese von **10** wurde die Hydroxygruppe des (*S*)-Milchsäure-ethylesters (**1**) geschützt und die Estergruppe mit Ethylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **3**

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1980

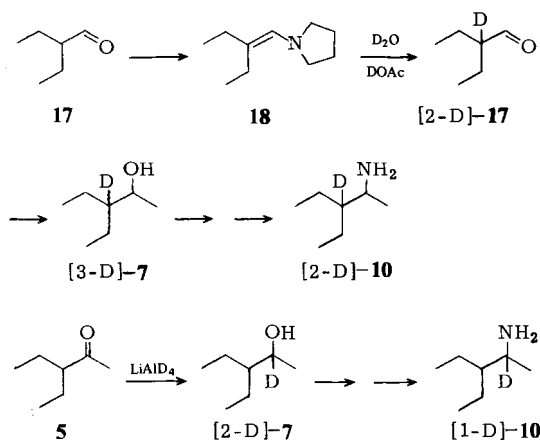
0009–2940/80/0101–0129 \$ 02.50/0

umgesetzt. Dehydratisierung von **3** mit Thionylchlorid/Pyridin ergab **4** als Gemisch von 4 Diastereomeren. Als Nebenprodukt der Dehydratisierung entstand 3-Ethyl-2-pentanon (**5**); offenbar wird aus dem primär gebildeten Enolether die Tetrahydropyranylgruppe unter den Reaktionsbedingungen abgespalten. Die anschließende Hydrierung gelingt nur mit Raney-Nickel im Autoklaven oder nach gaschromatographischer Reinigung von **4**. Rohes **4** enthält Katalysator-Gifte aus dem Dehydratisierungs-Schritt. Auch bei der Hydrierung erfolgt als Nebenreaktion Abspaltung der Schutzgruppe; das so entstandene **7** zeigte geringe enantiomere Reinheit und wurde von **6** destillativ getrennt. Die Hydrolyse von reinem **6** lieferte 3-Ethyl-2-pentanol (**7**) mit einer enantiomeren Reinheit von 95–96%. Die Umwandlung von **7** in das Amin **10** über das Tosylat **8** und das Azid **9** war unproblematisch.



Die Desaminierung von **10** erfolgte mit Natriumnitrit in wäßriger Perchlorsäure bei pH 3.5 unterhalb und oberhalb der kritischen Micellkonzentration ($cmc = 0.69 \text{ mol/l}$). Die Identifizierung und Konfigurationszuordnung der Reaktionsprodukte wurde bereits bei der Desaminierung von 1-Ethyl-2-methylbutylamin^{1,2)} behandelt. Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurden auch die deuterierten Amine [1-D]-**10** und [2-D]-**10** (jeweils als Racemate) in üblicher Weise dargestellt. Durch Oxidation der Desaminie-

rungsprodukte zu den Ketonen wurde das Deuterium in α -Stellung entfernt; eine weitergehende Analyse der D-Verteilung gelang nicht.



Tab. 1. Desaminierung von (*R*)-2-Ethyl-1-methylbutylamin (10)

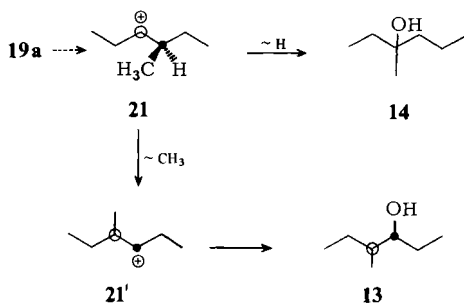
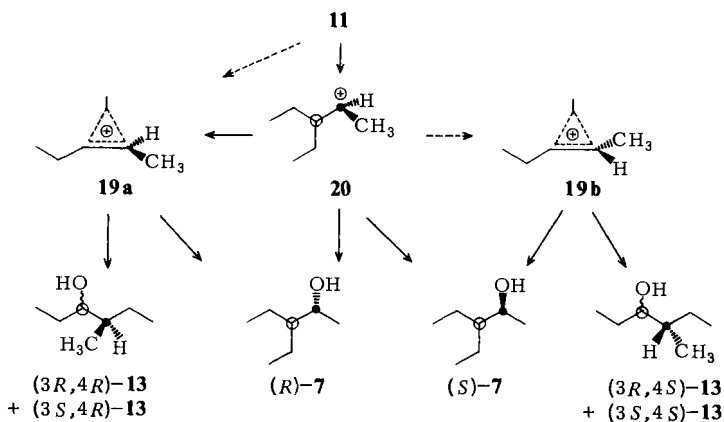
Produkte	%	$c_i = 0.098 \text{ mol/l}$		%	$c_i = 1.18 \text{ mol/l}$	
		Konfig.	enant. Reinh.		Konfig.	enant. Reinh.
12	44.8			39.9		
7	27.5	<i>R</i>	45.6	33.5	<i>R</i>	51.2
13t	9.9	3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	83.3	8.4	3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	78.3
13e	8.6	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	84.9	8.7	3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	75.8
14	0.9			2.7		
15	0.1			0.2		
16t	5.7	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	93.3	5.0	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>	98.0
16e	2.4	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	34.6	2.7	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>	26.9

Tab. 2. Desaminierung von [1-D]-10 und [2-D]-10 ($c_i = 0.098 \text{ mol/l}$)

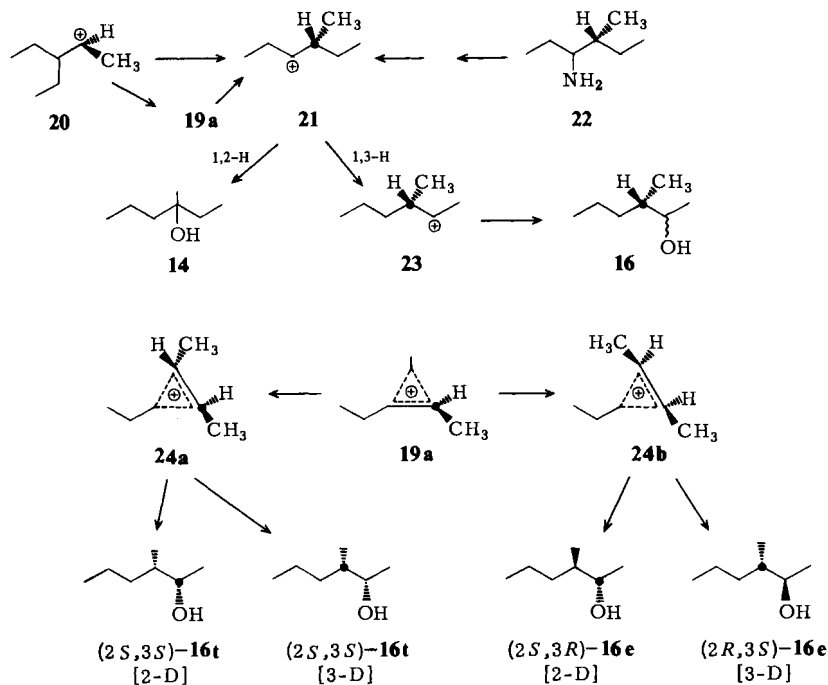
Produkte	[1-D]-10		[2-D]-10	
	%	% α -D	%	% α -D
12	45.5		45.2	
7	27.7	89.4	28.0	0
13t	9.5	0.7	9.4	99.0
13e	8.5		8.6	
14	1.0		1.0	
15	0.2		0.1	
16t	4.9	30.4	5.6	0.7
16e	2.8		2.1	

Die Bildung von 3-Ethyl-2-pentanol (7) aus 10 verläuft mit überwiegender Erhaltung der Konfiguration, wie bei anderen β -verzweigten Aminen¹⁻³. Am Endpunkt der Ethyl-

wanderung **11** → **13** finden wir bis zu 85% Inversion. Der Zerfall des Diazonium-Ions **11** dürfte zunächst das offene Kation **20** ergeben, aus dem unter konformativer Kontrolle überwiegend das verbrückte Kation **19a**, in kleiner Menge auch **19b**, entsteht. Sowohl **20** wie auch **19** tragen zur Bildung des Substitutionsprodukts **7** bei. Hierbei sollte aus [1-D]-**10** ausschließlich [2-D]-**7** entstehen. Wie Tab. 2 zeigt, befinden sich jedoch 10–11% des Deuteriums in anderen Positionen, so daß weitere Reaktionswege beteiligt sein müssen (s. unten).



Von **19a,b** gibt es *cis*- und *trans*-Isomere. *trans*-**19a** führt zu (3*R*,4*R*)-**13t**, *cis*-**19a** zu (3*S*,4*R*)-**13e**. Die ähnlichen Ausbeuten von **13t** und **13e** zeigen, daß die *trans*-Konfiguration nur wenig begünstigt ist. Umgelagerte, offene Kationen **21** spielen in verdünnter Lösung eine untergeordnete Rolle, wie das geringe Ausmaß von Folgeumlagerungen verdeutlicht. Die rückschreitende H-Verschiebung ist an der Bildung von 3-Methyl-3-hexanol (**14**) abzulesen. Eine analoge Sequenz von Ethyl- und Methylverschiebungen würde **13** ergeben, aber mit vertauschter D-Markierung. Wir finden ausgehend von [1-D]-**10** keine signifikante Menge Deuterium in der 3-Position von **13**; aus [2-D]-**10** erhaltenes **13** trägt jedoch 99% des Deuteriums in der α -Stellung. Der Weg **21** → **21'** produziert daher maximal 1% von **13**. Wird **21** dagegen durch Desaminierung von **22** erzeugt, so macht die degenerierte Methylverschiebung **21** – 22% aus¹⁾.



Von besonderem Interesse für den Reaktionsmechanismus ist die Bildung von 3-Methyl-2-hexanol (16). Der „klassische“ Weg zu 16 ist eine Ethylwanderung $20 \rightarrow 21$, gefolgt von einer 1,3-H-Verschiebung $21 \rightarrow 23$. Dieser Weg ist mit verschiedenen experimentellen Daten unvereinbar:

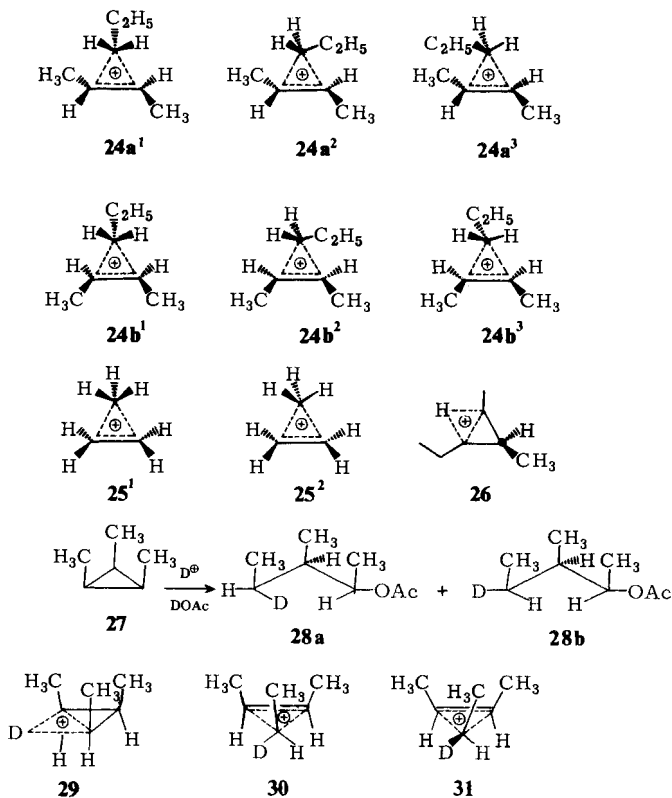
1. Erzeugt man 21 durch Desaminierung von 22, so entstehen 14 und 16 im Verhältnis 25:1¹⁾. Dies entspricht der Erfahrung, daß 1,3-H-Verschiebungen in aliphatischen Carbokationen unbedeutend sind, wenn sie mit einer energetisch günstigen 1,2-H-Verschiebung konkurrieren müssen⁴⁾. Aus 10 entstehen 14 und 16 dagegen im Verhältnis 1:8

2. Der Weg $20 \rightarrow 21 \rightarrow 23$ verlangt, daß 16t und 16e an C-3 sowie 13 an C-4 übereinstimmende enantiomere Reinheit besitzen. Die Stereochemie am methylsubstituierten C-Atom wird während der Ethylwanderung festgelegt und danach nicht mehr verändert. Wir finden jedoch für 16t eine höhere, für 16e eine erheblich geringere enantiomere Reinheit als für 13 (Tab. 1).

3. Ausgehend von [1-D]-10 sollte Deuterium ausschließlich an C-3 von 16 auftreten. Tatsächlich finden wir 30% des Deuteriums an C-2 (Tab. 2).

Die experimentellen Resultate werden verständlich, wenn man eine Isomerisierung der ethylverbrückten Kationen 19 durch Protonenverschiebung annimmt. Hierbei können die propylverbrückten Ionen 24 in der *trans*-Form (24a) oder *cis*-Form (24b) entstehen. (Wir betrachten zur Vereinfachung nur die Isomerisierung des mengenmäßig überwiegenderen 19a; aus 19b erhält man enantiomere Produkte.) 24a ist chiral und liefert durch nucleophile Substitution (2*S*,3*S*)-16t. Gleichberechtigter Lösungsmittel-Angriff auf beide

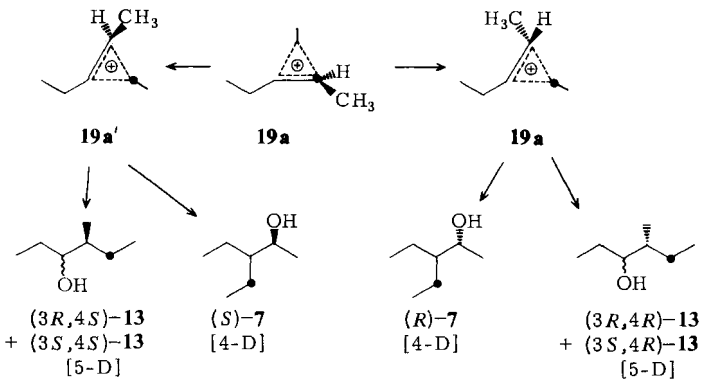
methylsubstituierte Ecken (d. h. gleichmäßige Verteilung einer D-Markierung auf C-2 und C-3 von **16t**) ist allerdings nur von der Konformation **24a¹**, nicht von **24a²**, **a³** zu erwarten. In der *cis*-Reihe ist **24b¹** achiral, nicht aber **24b²**, **b³**. **24b** liefert **16e**, das nach Tab. 1 mit einer enantiomeren Reinheit von 35% anfällt. Nach *ab initio*-Berechnungen (6-31G*) haben die Konformeren **25¹** und **25²** des eckenprotonierten Cyclopropanes ähnliche Energie⁵⁾; der Einfluß von Alkylgruppen wurde noch nicht untersucht.



Zwischenstufen des Typs **24** sollten auch durch Protonierung von Alkylcyclopropanen zugänglich sein. *DePuy* und Mitarbeiter haben über die Stereochemie dieser Reaktion berichtet⁶⁾. Danach verläuft der Angriff des Nucleophils stets mit >95% Inversion, der Angriff des Elektrophils (Protons) dagegen mit überwiegender, aber unvollständiger Retention. Z. B. entstehen aus *cis,cis*-1,2,3-Trimethylcyclopropan (**27**) die Produkte **28a** (Retention) und **28b** (Inversion) im Verhältnis 68:32. Diese Befunde sind mit einem seitenprotonierten Cyclopropan **29** (das vollständige Retention ergeben müßte) ebenso unvereinbar wie mit einem symmetrischen, eckenprotonierten Cyclopropan **30** (das Retention: Inversion = 1:1 erwarten läßt). Die Ergebnisse sprechen für ein unsymmetrisches, eckenprotoniertes Cyclopropan **31**, dessen Geometrie einer trigonalen Bipyramide angenähert ist. Die (zufällige?) Übereinstimmung mit der Stereochemie von **24b** ist bemerkenswert.

Alternativ läßt sich die unvollständige Racemisierung von **16e** und das Überwiegen von [3-D]-**16** erklären, wenn man das seitenprotonierte Cyclopropan **26** nicht als Übergangszustand, sondern als Zwischenstufe der Umwandlung **19** → **24** ansieht. Aus **26** können nur (2*S*,3*S*)-**16t** und (2*R*,3*S*)-**16e** mit D-Markierung an C-3 hervorgehen. **26** müßte dann aber auch Zwischenstufe der „direkten“ 1,3-H-Verschiebung **21** → **23** sein. Die Desaminierung von **22**¹⁾ ergibt jedoch eine andere Stereoisomeren-Verteilung von **16** als die Desaminierung von **10**. Eine gemeinsame Zwischenstufe **26** ist daher wenig wahrscheinlich; wir bevorzugen die oben diskutierte Alternative eines unsymmetrischen, eckenprotonierten Cyclopropan.

Wenn im ethylverbrückten Kation **19** Protonenverschiebungen stattfinden, dann sollten diese auch zwischen den methylsubstituierten Ecken erfolgen. Diese Umlagerung führt nicht zu einer Strukturänderung, jedoch zu einer partiellen Racemisierung (**19a'** ist das Enantiomere von **19a**) und zu einer Umverteilung der D-Markierung. Hierdurch werden folgende experimentelle Resultate verständlich: 1. Die enantiomere Reinheit von **13** ist geringer als die von **16t**, obwohl sich beide Produkte aus dem ethylverbrückten Kation **19** ableiten. Während jedoch bei der Umlagerung **19a** → **24a** → **16t** die ursprüngliche (im Schritt **20** → **19a** + **19b** festgelegte) enantiomere Reinheit von **19** erhalten bleibt, bewirkt die Umlagerung **19a** → **19a'** eine zusätzliche Racemisierung von **13**.

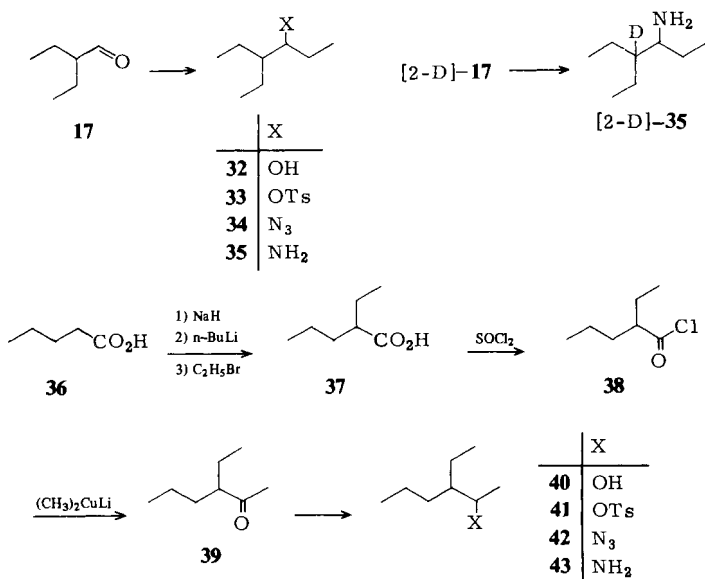


2. Bei der Desaminierung von [1-D]-**10** findet man nur 89–90% des Deuteriums an C-2 von **7** wieder. Die Protonenverschiebung zwischen den methylsubstituierten Ecken von **19** führt zu [4-D]-**7**. Auch quantitativ stimmt der D-Verlust an C-2 von **7** und die zusätzliche Racemisierung von **13** überein. Dies ist dann zu erwarten, wenn aus **19** ähnliche Mengen von **13** und **7** hervorgehen.

2. Desaminierung von 1,2-Diethylbutylamin (**35**) und 2-Ethyl-1-methylpentylamin (**43**)

Die Amine **35** und **43** sind Homologe von **10**; ihre Umsetzungen sollten die für **10** abgeleiteten Reaktionswege bestätigen. Aus 2-Ethylbutanal (**17**) und Ethylmagnesiumbromid erhielten wir 4-Ethyl-3-hexanol (**32**), das über **33** und **34** in 1,2-Diethylbutylamin (**35**) umgewandelt wurde. Analog stellten wir aus [2-D]-**17** das deuterierte Amin [2-D]-**35** her. Zur Synthese von **43** wurde Valeriansäure in α -Stellung ethyliert; über das Säurechlorid **38** und das Keton **39** erhielt man 3-Ethyl-2-hexanol (**40**). Die wesentlich

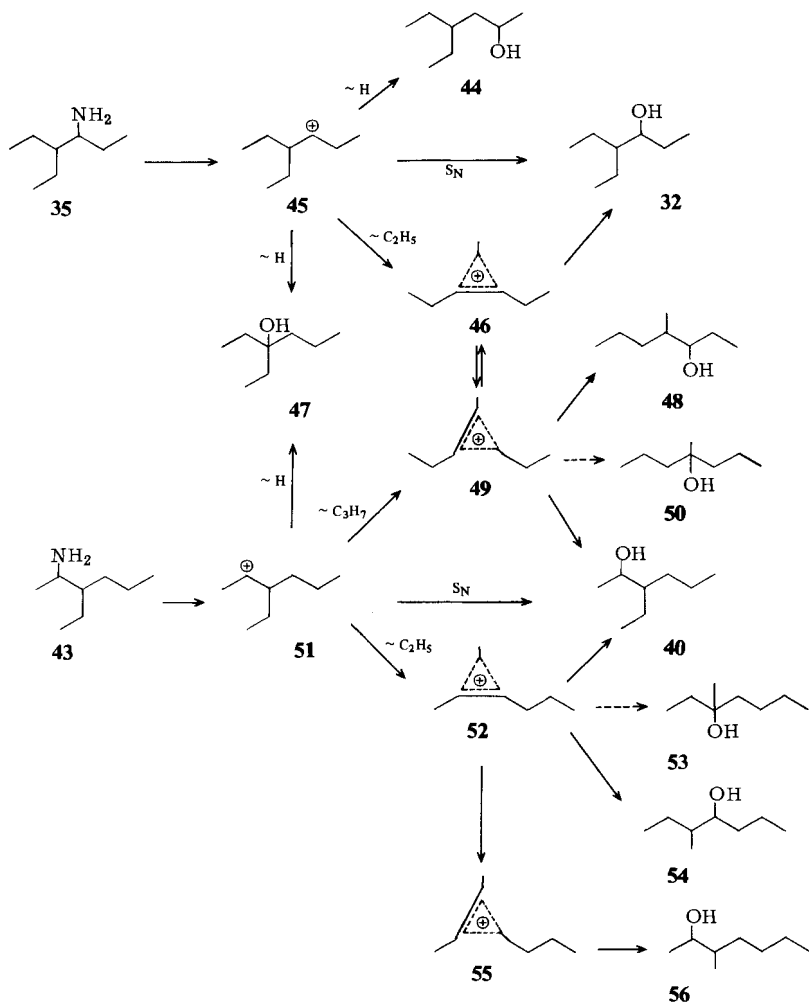
einfachere Darstellung von **40** aus 1-Ethylbutylmagnesiumbromid und Acetaldehyd gab kein isomerenfreies **40**, da 3-Bromhexan stets mit 2-Bromhexan verunreinigt war. Die Umwandlung **40** → **43** verlief in bekannter Weise.



Die ursprünglich beabsichtigten stereochemischen Untersuchungen erwiesen sich als undurchführbar, da bei einigen Reaktionsprodukten die Bestimmung der enantiomeren Reinheit durch GC diastereomerer Ester mißlang. Wir mußten uns daher auf die Desaminierung der *racem.* Amine beschränken. Alle Alkohole wurden durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert. Bei unvollständiger Trennung (**40/44**, **32/48**) wurde die quantitative Analyse nach Oxidation zu den Ketonen durchgeführt. Auf diesem Weg ließ sich auch die D-Verteilung in einigen Produkten aus [2-D]-**35** ermitteln.

Zur Bildung von 4-Ethyl-3-hexanol (**32**) aus **35** tragen direkte Substitution und Ethylwanderung bei: [D]-**32** aus [2-D]-**35** enthielt 31% ($c_i = 0.08$ mol/l) bzw. 18% ($c_i = 2.99$ mol/l) des [3-D]-Isomeren. Bei der Desaminierung von **43** führt Propylwanderung zu 4-Methyl-3-heptanol (**48**), Ethylwanderung zu 3-Methyl-4-heptanol (**54**). Diese Produkte müssen überwiegend aus verbrückten Ionen, **49** bzw. **52**, hervorgehen. Die rückschreitende H-Verschiebung zu **50** bzw. **53**, ein Indiz für offene Kationen, ist in verdünnter Lösung unbedeutend. Wie in früheren Beispielen^{1,2)} wird der Beitrag offener Ionen durch Micellbildung erhöht, bei gleichzeitiger Abnahme aller Alkylverschiebungen.

Wie Tab. 3 zeigt, entstehen aus **35** und **43** Alkohole, die auf eine Umlagerung protonierter Cyclopropane hinweisen. Z. B. ist für die Bildung von **40** und **48** aus **35** der Weg **45** → **46** → **49** sehr wahrscheinlich. Eine gegenseitige Umwandlung der offenen Kationen **45** und **51** durch 1,3-H-Verschiebung kann weitgehend ausgeschlossen werden, weil dann aus **35** auch deutlich nachweisbare Mengen von **54** entstehen müßten. Einen zusätzlichen Beleg liefert die D-Verteilung in [D]-**40** aus der Desaminierung von [2-D]-**35**. Durch Oxidation von [D]-**40** gewonnenes 3-Ethyl-2-hexanon enthält noch das gesamte Deu-



Tab. 3. Produktverteilung bei der Desaminierung von 35, [2-D]-35 und 43 (%)

Produkte	$c_i = 0,08 \text{ mol/l}$ [2-D]-35			$c_i = 2,93 \text{ mol/l}$ [2-D]-35		
	35	43	43	35	43	43
32	32.9	40.9	1.3	32.9	34.8	0.3
40	6.0	7.4	35.0	2.8	2.8	34.5
44	2.6	3.5	—	5.1	5.4	—
47	56.0	45.3	39.3	58.0	55.8	53.1
48	2.5	2.9	10.1	1.2	1.2	3.0
50	—	—	0.3	—	—	1.9
53	—	—	0.6	—	—	3.3
54	—	—	10.1	—	—	3.0
56	—	—	3.4	—	—	0.9

terium; davon befinden sich im McLafferty-Fragment $m/e = 86, 87$ – d. h. an C-3 – 53% ($c_1 = 0.08 \text{ mol/l}$). Der Weg $45 \rightarrow 46 \rightarrow 49 \rightarrow 40$ muß zu einer Verteilung des Deuteriums auf C-3 und C-4 von 40 führen, während die 1,3-H-Verschiebung $45 \rightarrow 51 \rightarrow 40$ nur [3-D]- 40 ergibt.

Die umgekehrte Route, $51 \rightarrow 49 \rightarrow 46$, ist für die Bildung von 32 aus 43 naheliegend, wenn auch nicht eindeutig bewiesen. Dagegen kann 3-Methyl-2-heptanol (56) aus 43 kaum anders als durch Umlagerung des protonierten Cyclopropanes 52 in 55 entstehen.

3. Diskussion der Ergebnisse

Bei Alkylverschiebungen zwischen sekundären C-Atomen sind verbrückte Kationen (protonierte Cyclopropane) produktbestimmend. In früheren Arbeiten stützten wir diese Aussage auf die Stereochemie am Ausgangspunkt der Alkylwanderungen und auf die Regioselektivität von Folgeumlagerungen. Hinzu kommt nun als weiteres Argument die Isomerisierung der verbrückten Kationen durch Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke. Diesen Prozeß galt es abzugrenzen gegenüber einer Isomerisierung offener Kationen durch „direkte“ 1,3-H-Verschiebung. Wir konnten zeigen, daß weder die Struktur und Konfiguration der Produkte noch der Verbleib einer D-Markierung durch „direkte“ 1,3-H-Verschiebung befriedigend erklärt werden kann. (Ein Beitrag der 1,3-H-Verschiebung zur Bildung einzelner Produkte ist hierdurch nicht ausgeschlossen.)

Die Konkurrenz von Substitution und Isomerisierung weist die verbrückten Kationen als Ort einer Reaktionsverzweigung aus und unterstreicht ihren Zwischenstufen-Charakter. Unter unseren Bedingungen – in Wasser – ist der Lösungsmittelangriff 3–10mal rascher als die Protonenverschiebung; wir konnten daher letztere als praktisch irreversibel ansehen. Bei langer Lebensdauer der Kationen – in Supersäuren – werden die gleichen Isomerisierungen als reversible Prozesse beobachtet⁷⁾. 1,2-Alkylverschiebungen und Protonierung von Cyclopropanen⁶⁾ führen zu Zwischenstufen mit übereinstimmendem Verhalten; die Übereinstimmung erstreckt sich auch darauf, daß die höchstmögliche Symmetrie eckenprotonierter Cyclopropane nicht realisiert wird.

Experimenteller Teil

(*R*)-2-Ethyl-1-methylbutylamin (**10**): 30 g (0.25 mol) (–)-(*S*)-Milchsäure-ethylester (**1**) und 125 ml 3,4-Dihydro-2*H*-pyran wurden mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 3.5 h bei Raumtemp. gerührt (Verschwinden der HO-Bande im IR-Spektrum bei 3450 cm^{-1}). Nach Zugabe von etwas festem NaHCO_3 wurde überschüssiges Dihydropyran bei $25^\circ\text{C}/28 \text{ Torr}$ abdestilliert. Das zurückbleibende rohe **2** (51.5 g) nahm man in 250 ml Ether auf und tropfte die Lösung zu Ethylmagnesiumbromid aus 14.6 g (0.6 mol) Magnesium, 65.4 g (0.6 mol) Ethylbromid und 250 ml Ether. Nach 2 h Erwärmen unter Rückfluß wurde mit 50 g Eis und 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherauszüge wusch man mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat, entfernte den Ether i. Vak. und fraktionierte den Rückstand. Ausb. 48.5 g **3** (90%, bezogen auf **1**), Sdp. $75 - 76^\circ\text{C}/0.001 \text{ Torr}$.

Zu 48.5 g (0.23 mol) **3** in 450 ml trockenem Pyridin tropfte man 29.5 g (0.25 mol) Thionylchlorid und erhitzte 1.5 h auf 140°C . Nach Zugabe von 1.3 kg Eis und 500 g konz. Salzsäure wurde viermal mit je 600 ml Ether ausgeschüttelt; die Etherauszüge wusch man zweimal mit je 200 ml 1 *N* HCl,

einmal mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser, trocknete über Kaliumcarbonat und entfernte den Ether i. Vak. Nach Kurzwegdestillation im Ölvakuum bestand das Rohprodukt (25.3 g) zu 80% aus **4**, R = Tetrahydro-2-pyranyl, und war verunreinigt mit 3-Ethyl-3-penten-2-ol (**4**, R = H) und 3-Ethyl-2-pentanon (**5**) (GC, 50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 80°C).

Die Lösung des Rohprodukts **4** in 250 ml Methanol wurde mit frisch hergestelltem Raney-Nickel (aus 50 g Ni-Al-Legierung mit 50% Ni) versetzt, zum Sieden erhitzt und die filtrierte Lösung mit einer neuen Charge Raney-Nickel bei 150 at Wasserstoff-Druck und Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators entfernte man das Methanol i. Vak. und fraktionierte über eine 1-m-Drehbandkolonne bei einem Rücklaufverhältnis 1:10. Bei 78–79°C/48 Torr ging 3-Ethyl-2-pentanol (**7**) über, dessen enantiomere Reinheit nur ca. 70% betrug. Bei 56°C/1 Torr folgten 19.9 g **6** (Ausb. 43%, bezogen auf **3**), $\alpha_D^{20} = +10.91^\circ$ (Diastereomeren-Gemisch).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (200.3) Ber. C 72.01 H 12.12 Gef. C 71.95 H 12.08

19.9 g (0.1 mol) **6** wurden mit 65 ml 2 N HCl und 65 ml Methanol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man gab 100 ml Ether und soviel Wasser hinzu, daß eine Phasentrennung eintrat, schüttelte zweimal mit je 100 ml Ether aus und extrahierte die wäßrige Phase noch 7 Tage kontinuierlich mit Ether. Nach Waschen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde über eine Drehband-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 10.6 g (92%) (*S*)-3-Ethyl-2-pentanol (**7**), Sdp. 78–79°C/48 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +1.98^\circ$ (unverd.) (nach erneuter Reinigung durch GC: 6-m-Säule mit 20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb W, 150°C), enantiomere Reinheit 95.4% (nach GC der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester¹⁾). **7** ist als Racemat beschrieben⁸⁾.

Zu 10.6 g (0.09 mol) **7** in 140 ml trockenem Pyridin gab man unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz innerhalb von 1 h 19 g (0.1 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid. Nach weiteren 20 h bei Raumtemp. goß man in 330 g Eis und 270 g konz. Salzsäure, schüttelte dreimal mit je 150 ml Ether aus, wusch die Etherauszüge mit verd. Salzsäure, NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und erhielt nach Abziehen des Ethers i. Vak. 23.3 g (96%) rohes Tosylat **8**.

21.3 g (0.08 mol) **8**, 8.2 g (0.13 mol) Natriumazid und 300 ml Dimethylsulfoxid rührte man 20 h bei 80°C, goß dann in 2 l Eiswasser und schüttelte dreimal mit je 200 ml Ether aus. Die Etherauszüge wurden mit 200 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet; Entfernen des Ethers i. Vak. ergab 8.3 g (74%) rohes Azid **9**. Dieses tropfte man unter Rühren und Eiskühlung zu 4.0 g (0.1 mol) Lithiumalanat in 80 ml Ether, hielt 20 h bei Raumtemp. und hydrolysierte vorsichtig mit soviel Wasser, daß ein filtrierbarer Niederschlag entstand, der abgesaugt und gründlich mit Ether gewaschen wurde. Die vereinigten Etherlösungen wurden stark eingeengt und mit 10proz. Salzsäure versetzt. Die salzsaure, wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt, mit 20proz. Natronlauge alkalisch gemacht und das freigesetzte Amin dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Man trocknete über Kaliumcarbonat und erhielt durch fraktionierte Destillation 3.9 g (46%, bezogen auf **8**) (*R*)-2-Ethyl-1-methylbutylamin (**10**), Sdp. 138–139°C. $\alpha_D^{20} = -0.31^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}$ (115.2) Ber. C 72.95 H 14.87 N 12.16 Gef. C 72.86 H 14.86 N 12.28

Die Desaminierung von **10**, die Analyse der Reaktionsprodukte und die Bestimmung ihrer enantiomeren Reinheit folgten den Angaben für 1-Ethyl-2-methylbutylamin in Lit.^{1,2)}. Die Ergebnisse in Tab. 1 sind mit der enantiomeren Reinheit von **10** (95.4%) korrigiert.

[1-D]- und [2-D]-2-Ethyl-1-methylbutylamin: Umsetzung von 2-Ethylbutanal mit Methylmagnesiumiodid ergab 99% 3-Ethyl-2-pentanol⁸⁾, das mit Pyridinium-chlorochromat⁹⁾ zu 3-Ethyl-2-pentanon (**5**)¹⁰⁾ oxidiert wurde (Ausb. 91%). Reduktion von **5** mit Lithiumaluminiumdeuterid lieferte [2-D]-**7** mit 95% Ausb. Die Umwandlung von [2-D]-**7** in [1-D]-**10** folgte den Angaben für (*S*)-**7**. Der D-Gehalt wurde aus dem Massenspektrum des Trimethylsilyl ethers von [2-D]-**7** (Auswertung des (M – 15)⁺-Peaks $m/e = 173, 174$) zu 100% bestimmt.

[2-D]-2-Ethylbutanol⁴⁾ wurde mit Methylmagnesiumiodid zu [3-D]-7 umgesetzt, D-Gehalt laut Massenspektrum des Trimethylsilylethers 93.6%. Oxidation von [3-D]-7 mit Pyridiniumchlorochromat ergab [3-D]-5 mit 93.9% D (Auswertung des Molekülpeaks). Die Darstellung von [2-D]-10 aus [3-D]-7 erfolgte analog (R)-10.

Zu 5.75 g (0.05 mol) [1-D]-10 oder [2-D]-10 in 500 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) tropfte man 4.6 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser und hielt den pH-Wert durch allmähliche Zugabe von 4.2 ml 2 N HClO₄ konstant (Glaselektrode). Nach 7 Tagen waren 1110 ml Stickstoff entstanden. Man schüttelte mehrmals mit Ether aus, wusch die Etherauszüge mit 1 N HClO₄, NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und reduzierte evtl. vorhandene Salpetrigsäureester mit Lithiumalanat. In dieser Lösung wurde durch GC (50-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 90°C) die Produktverteilung (Tab. 2) bestimmt. Nach Einengen auf ca. 10 ml tropfte man die Reaktionsprodukte zu 13 g Pyridinium-chlorochromat⁹⁾ in 50 ml trockenem Methylenchlorid und erhitze 12 h unter Rückfluß. Nach Zugabe von 50 ml trockenem Ether wurde ein Teil der Chromsalze abfiltriert und die Lösung einer Kurzwegdestillation unterworfen. Anschließend destillierte man die Lösungsmittel über eine 30-cm-Vigreux-Kolonnen ab und trennte durch präparative GC (6-m-Säule mit 20% Carbowax auf Chromosorb W, 100°C). Nach dem unveränderten tertiären Alkohol 12 (28.0 min) erhielt man 4-Methyl-3-hexanon aus 13 (45.7 min), 5 aus 7 (49.7 min) und 3-Methyl-2-hexanon aus 16 (52.6 min) jeweils in einer Reinheit von >99%. Der Deuteriumgehalt der Ketone wurde massenspektrometrisch (Auswertung des Molekülpeaks, *m/e* = 114, 115) ermittelt; die Angaben in Tab. 2 sind mit dem D-Gehalt des Ausgangsmaterials korrigiert.

1,2-Diethylbutylamin (35): Aus 2-Ethylbutanal (17) und Ethylmagnesiumbromid erhielt man 4-Ethyl-3-hexanol (32)¹¹⁾ mit 86% Ausb. Die weiteren Umsetzungen zum Tosylat 33 (94%), Azid 34 (75%) und 1,2-Diethylbutylamin (35) (65%) folgten den Vorschriften zur Synthese von 10. Sdp. 90–92°/92 Torr, *n*_D²² = 1.4295, cmc = 0.65 mol/l (in verd. Perchlorsäure, pH 3.5).

C₈H₁₉N (129.3) Ber. C 74.34 H 14.82 N 10.84 Gef. C 74.37 H 14.74 N 10.98

Analog wurde aus [2-D]-17⁴⁾ [2-D]-35 dargestellt.

Desaminierung von 35: 5.08 g (0.039 mol) 35 in 475 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5) mit 4.6 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser (*c*_i = 0.08 mol/l) bzw. 6.5 g (0.05 mol) 35 in 16.2 ml Perchlorsäure mit 4.14 g (0.06 mol) Natriumnitrit in 8 ml Wasser (*c*_i = 2.93 mol/l). GC: 79-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 70°C. Retentionszeiten: 3-Ethyl-3-hexanol (47)¹²⁾ 40.2 min, *threo*-4-Methyl-3-heptanol (48t) 54.8, 4-Ethyl-3-hexanol (32)¹¹⁾ 55.4, *erythro*-4-Methyl-3-heptanol (48e) 57.2, 4-Ethyl-2-hexanol (44)¹¹⁾ 64.5, 3-Ethyl-2-hexanol (40)¹²⁾ 65.3 (keine Trennung der Diastereomeren). Ein Diastereomeren-Gemisch 48t, e¹³⁾ erhielten wir aus 1-Methylbutylmagnesiumbromid und Propionaldehyd; 48e im Gemisch mit 40 entstand durch Umsetzung von *cis*-1-Ethyl-2-methyloxiran¹⁴⁾ mit Dipropylmagnesium (vgl. die analoge Reaktion von *trans*-2,3-Dimethyloxiran in Lit.²⁾).

Die Produkte aus der Desaminierung von [2-D]-35 wurden nach der Vorschrift für [2-D]-10 oxidiert und durch präparative GC (6-m-Säule mit Fluorsilicon QF 1 auf Chromosorb W, 105°C) getrennt. Neben unverändertem 47 (25 min) wurden 4-Ethyl-3-hexanon aus 32 (36 min) und 3-Ethyl-2-hexanon aus 40 (42 min) rein erhalten, während 4-Methyl-3-heptanon aus 48 (38 min) nicht sauber zu isolieren war. Der Deuteriumgehalt der Ketone wurde massenspektrometrisch bestimmt.

2-Ethyl-1-methylpentylamin (43): Zu 6.4 g (0.2 mol) Natriumhydrid, 20.2 g (0.2 mol) Diisopropylamin und 200 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man 20.4 g (0.2 mol) Pentansäure (Valeriansäure). Nachdem man die Mischung kurz zum Sieden erhitzt und anschließend wieder abgekühlt hatte, wurden unterhalb 10°C 160 ml 1.3 M Butyllithium in Ether zugegeben. Nach

kurzem Erwärmen auf 30°C tropfte man unter Eiskühlung 21.8 g (0.2 mol) Ethylbromid zu und rührte über Nacht bei Raumtemp. Zur Auflösung der Salze gab man Wasser zu, trennte die wäßrige Phase ab, säuerte mit verd. Salzsäure an, schüttelte dreimal mit Ether aus und trocknete die Etherauszüge über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. wurde über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne destilliert; Ausb. 20.8 g (80%) 2-Ethylpentansäure (37)¹⁵, Sdp. 103–105°C/13 Torr.

Aus 20 g (0.15 mol) 37 erhielt man mit Thionylchlorid 19.6 g (87%) 2-Ethylpentanoylchlorid (38)¹⁵, Sdp. 46–48°C/13 Torr. Eine etherische Suspension von 73.1 g (0.384 mol) Kupfer(I)-iodid wurde mit Methyllithium bei 0°C zu Lithium-dimethylcuprat umgesetzt (insgesamt ca. 1.5 l Ether). Bei –78°C tropfte man 19 g (0.128 mol) 38 zu, zersetzte nach 15 min bei –78°C mit Methanol, erwärmte auf Raumtemp. und filtrierte von unlöslichen Salzen ab. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne destilliert. Ausb. 11.5 g (70%) 3-Ethyl-2-hexanon (39)¹², Sdp. 85–86°C/74 Torr. Reduktion von 39 mit Lithiumalanat ergab 3-Ethyl-2-hexanol (40)¹² mit 85% Ausb. Die weitere Umsetzung zum Tosylat 41 (92%), Azid 42 (73%) und zu 43 (68%) verlief nach den Angaben für 10. Sdp. 93–94°C/92 Torr, $n_D^{22} = 1.4284$, $cmc = 0.68$ mol/l (in verd. Perchlorsäure, pH 3.5).

$C_8H_{19}N$ (129.3) Ber. C 74.34 H 14.82 N 10.84 Gef. C 74.25 H 14.80 N 10.99

Die Desaminierung von 43 folgte den Angaben für 35. Zusätzlich zu den dort bereits identifizierten Alkoholen traten auf 4-Methyl-4-heptanol (50)¹⁶ 38.9 min, 3-Methyl-3-heptanol (53)¹⁶ 41.8 min, 3-Methyl-4-heptanol (54)¹³ 53.6 und 56.2 (keine Zuordnung der Diastereomeren), threo-3-Methyl-2-heptanol (56t) 66.6, erythro-3-Methyl-2-heptanol (56e) 70.1. Ein Gemisch 56t, e¹³ erhielt man aus 1-Methylpentylmagnesiumbromid und Acetaldehyd, die threo-Form 56t aus trans-2,3-Dimethyloxiran und Dibutylmagnesium (vgl. die analoge Reaktion mit Dipropylmagnesium in Lit.¹¹).

Literatur

- ¹) 12. Mitteil.: W. Kirmse und E.-C. Prolingheuer, Chem. Ber. **113**, 104 (1980), vorstehend.
- ²) W. Kirmse, H. J. Ratajczak und G. Rauleder, Chem. Ber. **110**, 2290 (1977).
- ³) W. Kirmse und D. Krause, Chem. Ber. **108**, 1855 (1975); A. G. Meek, Z. Z. Martin, H. A. Nadworny und M. S. Silver, J. Org. Chem. **41**, 323 (1976).
- ⁴) W. Kirmse, J. Knist und H. J. Ratajczak, Chem. Ber. **109**, 2296 (1976).
- ⁵) P. C. Hariharan, L. Radom, J. A. Pople und P. v. R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. **96**, 599 (1974).
- ⁶) C. H. De Puy, A. H. Andrist und P. C. Fünfschilling, J. Am. Chem. Soc. **96**, 948 (1974); C. H. De Puy und R. H. McGirk, ebenda **96**, 1121 (1974); C. H. De Puy, P. C. Fünfschilling, A. H. Andrist und J. M. Olson, ebenda **99**, 6297 (1977).
- ⁷) M. Saunders, P. Vogel, E. L. Hagen und J. Rosenfeld, Acc. Chem. Res. **6**, 53 (1973).
- ⁸) R. O. Duthaler, R. S. Stingelin-Schmid und C. Ganter, Helv. Chim. Acta **59**, 307 (1976).
- ⁹) E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. **1975**, 2647.
- ¹⁰) S. Sarel und M. S. Newman, J. Am. Chem. Soc. **78**, 5416 (1956).
- ¹¹) D. Kallina und F. Kuffner, Monatsh. Chem. **91**, 289 (1960).
- ¹²) L. Clarke und E. R. Riegel, J. Am. Chem. Soc. **34**, 674 (1912).
- ¹³) G. L. Dorough, H. B. Glass, T. L. Gresham, G. B. Malone und E. E. Reich, J. Am. Chem. Soc. **63**, 3100 (1941).
- ¹⁴) J. Lucas, M. J. Schlatter und R. C. Jones, J. Am. Chem. Soc. **63**, 22 (1941).
- ¹⁵) M. P. Rasetti, Bull. Soc. Chim. Fr. [3] **33**, 684 (1905).
- ¹⁶) R. C. Huston und R. V. Smith, J. Org. Chem. **15**, 1074 (1950).