

Stereochemie aliphatischer Carbokationen, 14¹⁾

Alkylverschiebungen von sekundären an primäre C-Atome

Wolfgang Kirmse*, Bernd-Rainer Günther, Johannes Knist, Sigrid Kratz, Karin Loosen, Hans-Josef Ratajczak und Gebhard Rauleder

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

Eingegangen am 11. Oktober 1979

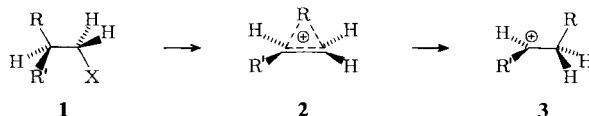
Alkylverschiebungen von sekundären an primäre C-Atome wurden durch Desaminierung geeigneter Amine (**4**, **22**, **39**, **51**) mit salpetriger Säure ausgelöst. Auch Mehrfachumlagerungen ($\sim\text{CH}_3, \text{CH}_3$ und $\sim\text{CH}_3, \text{H}$) wurden untersucht. Am Ausgangspunkt der Alkylverschiebungen beobachteten wir überwiegende, aber unvollständige Inversion (Me 70%, Et 62–64%, nPr 65%, iPr 64%, tBu 55%). Unsere Ergebnisse erfordern das Auftreten offener, sekundärer Carbokationen, denen weniger stabile verbrückte Zwischenstufen vorgelagert sein können.

Stereochemistry of Aliphatic Carbocations, 14¹⁾

Alkyl Shifts from Secondary to Primary Carbon Atoms

Alkyl Shifts from secondary to primary carbon atoms have been induced by the nitrous acid deamination of suitable amines (**4**, **22**, **39**, **51**); they include sequential rearrangements ($\sim\text{CH}_3, \text{CH}_3$ and $\sim\text{CH}_3, \text{H}$). Predominant although incomplete inversion at the migration origin has been observed (Me 70%, Et 62–64%, nPr 65%, iPr 64%, tBu 55%). Our results require the intervention of open secondary carbocations which may be preceded by less stable bridged intermediates.

Bei kationischen Alkylverschiebungen zwischen sekundären C-Atomen sind verbrückte Ionen (protonierte Cyclopropane) als Zwischenstufen sehr wahrscheinlich^{1–3)}. Unsere experimentellen Kriterien sind die Inversion am Ausgangspunkt der Alkylwanderungen, die Regioselektivität von Folgeumlagerungen und die Isomerisierung der verbrückten Kationen durch Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke.

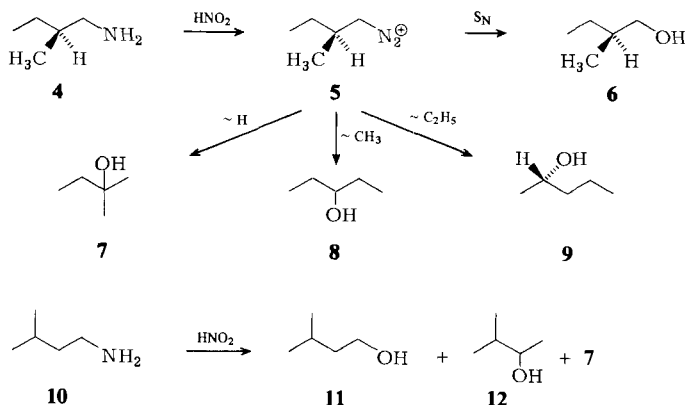


Alkylverschiebungen von sekundären an primäre C-Atome bieten weniger günstige Voraussetzungen für das Auftreten verbrückter Zwischenstufen. Eckenprotoniertes Cyclopropan ist nur wenig stabiler als das 1-Propylkation (1 kcal/mol nach ab initio-Berechnungen mit der Basis 6-31 G*)⁴⁾. Durch die Alkylgruppe R' wird das offene Kation **3** mit lokalisierter Ladung stärker stabilisiert als das verbrückte Ion **2** mit delokalisierte Ladung. Solvation wirkt in die gleiche Richtung⁵⁾. Die Alkylverschiebung in **1**

sollte daher zum offenen Kation **3** führen. Es bleibt die Frage, ob das verbrückte Ion **2** eine Zwischenstufe oder nur ein Übergangszustand auf dem Weg von **1** nach **3** ist.

1. Desaminierung von (*S*)-2-Methylbutylamin (**4**)

Die Desaminierung von **4**⁶ mit Natriumnitrit in wäßriger Perchlorsäure (pH 3.5) ergab 2-Methyl-1-butanol (**6**) durch direkte Substitution, 2-Methyl-2-butanol (**7**) durch 1,2-H-Verschiebung, 3-Pentanol (**8**) durch Methylwanderung und 2-Pentanol (**9**) durch Ethylwanderung. **9** wurde unter überwiegender Inversion gebildet⁶. Sowohl die Produktverteilung als auch die enantiomere Reinheit von **9** erwiesen sich als konzentrationsabhängig (Tab. 1). Wie in früheren Beispielen¹⁻³) fanden wir mit zunehmender Konzentration von **4** eine Abnahme von Direktsubstitution und Alkylwanderung zugunsten der 1,2-H-Verschiebung und verminderte enantiomere Reinheit von **9**. Die Stereochemie der Ethylwanderung ist eine lineare Funktion der Micell-Fraktion $F_m = (c_i - cmc)/c_i$, worin c_i die Anfangskonzentration und cmc die kritische Micell-Konzentration von **4** bedeuten ($cmc = 0.87$ mol/l). Die beobachtete Konzentrationsabhängigkeit geht daher auf eine Aggregation der Alkylammonium-Ionen zurück; Modellvorstellungen des Micell-Effekts wurden an anderer Stelle^{2,3}) diskutiert.



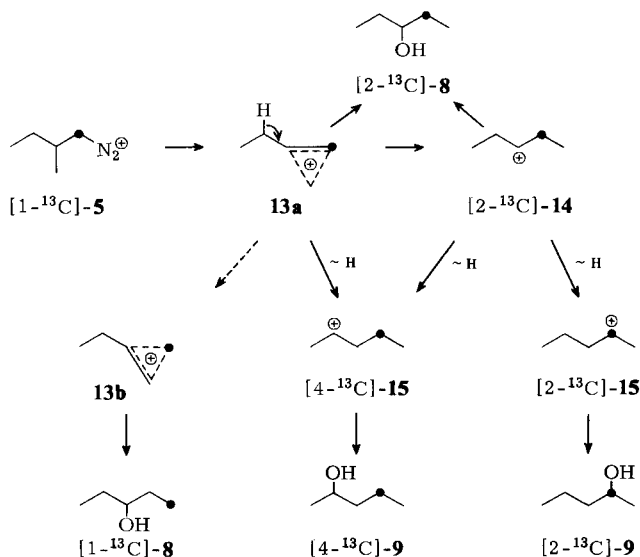
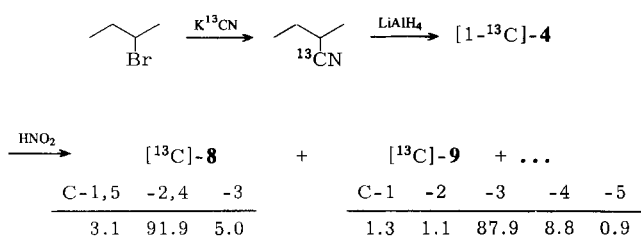
Die früher⁶) erwähnte partielle Racemisierung von **6** aus der Desaminierung von **4** hat eine tri-viale Ursache in der Verunreinigung von **6** mit 3-Methyl-1-butanol (**11**). Die Trennung von **6** und **11** ist auf den üblichen GC-Säulen nicht möglich, gelingt jedoch unter speziellen Bedingungen⁷). Ist das zur Synthese von **4** verwendete **6** mit **11** verunreinigt, so enthält **4** gleichfalls nicht abtrennbares 3-Methylbutylamin (**10**). Die Desaminierung von **10**⁸) ergibt **11** in hoher Ausbeute (53% der Alkoholfraktion bei $c_i = 0.75$ mol/l), während aus **4** relativ wenig **6** entsteht (Tab. 1). Aus der Desaminierung isoliertes **6** enthält dann mehr **11** als das zur Synthese verwendete und hat einen niedrigeren Drehwert. Auch die Bildung von 0.5% 3-Methyl-2-butanol (**12**) aus **4**⁶) ist wahrscheinlich als Artefakt anzusehen, da die Desaminierung von **10** ca. 19% **12** liefert.

Zum Nachweis von Mehrfachumlagerungen wurde $[1-^{13}\text{C}]$ -**4** desaminiert und die ^{13}C -Verteilung in **8** und **9** NMR-spektroskopisch ermittelt (die Signalintensitäten der markierten Reaktionsprodukte wurden mit den Intensitäten der „unmarkierten“ Alkohole korrigiert). Bei einfacher Alkylverschiebung sollte **8** an C-2,4 und **9** an C-3 markiert

Tab. 1. Desaminierung von (*S*)-2-Methylbutylamin (**4**) in HClO₄, pH 3.5, 25 °C

c _i ^{a)}	Produktverteilung (%)				enantiomere Reinheit (%)	
	6	7	8	9	von α ²² _D	(<i>S</i>)- 9 GC ^{b)}
0.095	13.8	70.8	5.3	10.1	54.6	53.7
0.32	13.0	71.9	5.3	9.7	50.8	50.5
0.80	14.5	69.4	5.2	10.9	45.5	44.3
2.50	11.1	75.7	4.9	8.3	31.4	31.3
3.25	6.6	82.6	3.8	7.0	26.2	24.7

a) Anfangskonzentration desamins, wobei als Lösungsvolumen das Mittel von Reaktionsbeginn und -ende eingesetzt wird. – b) GC der diastereomeren (*S*)-2-Methoxypropionsäureester.

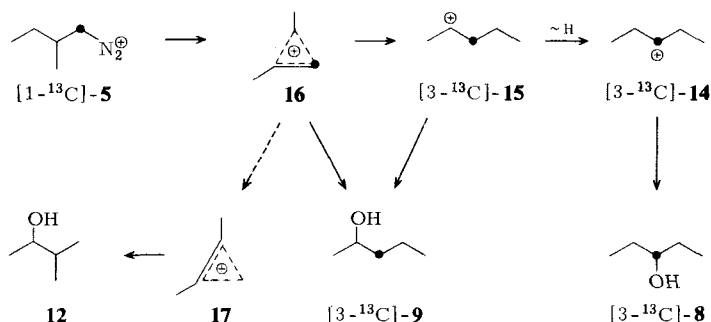


sein. Über die natürliche Isotopenhäufigkeit hinausgehende ¹³C-Anteile fanden wir außerdem an C-3 von **8** und an C-4 von **9**. Sie können durch eine Folge von Alkyl- und H-Verschiebungen erklärt werden.

In einem methylverbrückten Ion **13** kann nur der Wasserstoff an C-3 wandern, da die C-1–H-Bindungen fast orthogonal zu dem elektronenarmen Mehrzentren-Orbital

stehen. Führt die Methylwanderung dagegen zu einem offenen 3-Pentylkation (**14**), so stehen 2-H und 4-H für eine anschließende H-Verschiebung zur Verfügung. Ausgehend von [1-¹³C]-**4** müßte das Auftreten von **14** zu einer gleichmäßigen Markierung von C-2 und C-4 in **9** führen. Da nur an C-4 ein deutlicher ¹³C-Überschuß gefunden wurde, scheint die H-Verschiebung überwiegend von **13a** aus zu erfolgen. Eine Umlagerung **13a** → **13b** durch Protonenverschiebung von Ecke zu Ecke kann weitgehend ausgeschlossen werden, da dieser Prozeß die Markierung von C-1,5 in **8** zur Folge hätte.

Der Ethylwanderung kann sich eine 1,2-H-Verschiebung erst auf der Stufe des offenen 2-Pentylkations **15** anschließen. Ausgehend von [1-¹³C]-**4** entsteht auf diesem Weg [3-¹³C]-**8** in signifikanter Menge. Eine intramolekulare Umlagerung des ethylverbrückten Kations **16** durch Protonenverschiebung sollte zum stabileren Isomeren **17** führen, das 3-Methyl-2-butanol (**12**) ergibt. Man erhält bei der Desaminierung von **4** kleine Mengen (0.5 – 1%) **12**, doch ist dessen Herkunft nicht eindeutig (s. o.).

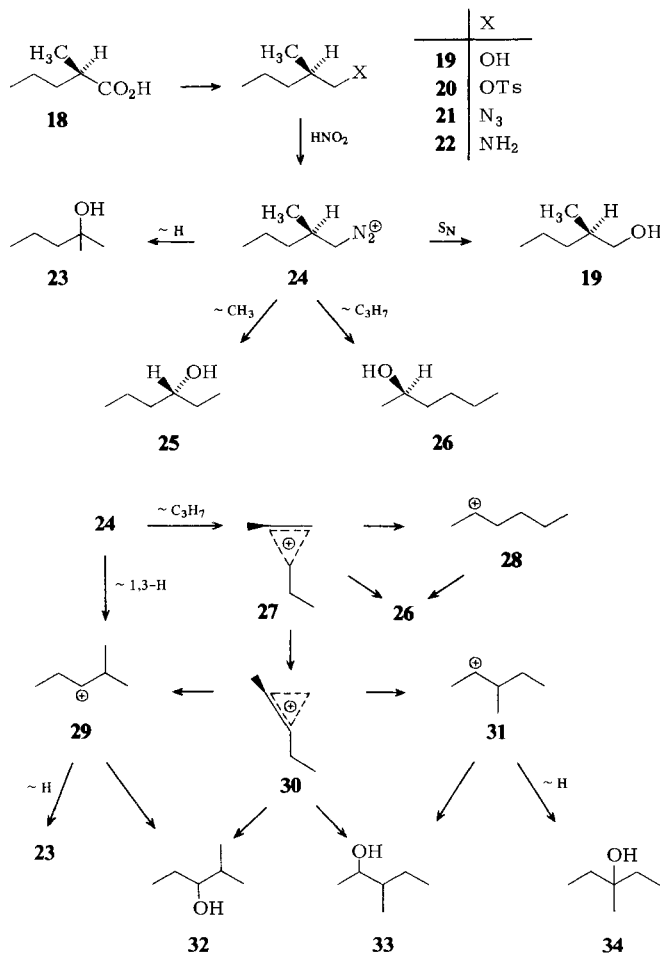


Als Ergebnis bleibt festzuhalten, daß die Ethylwanderung im 2-Methylbutyl-System zu einem offenen 2-Pentylkation (**15**) führt. Dies folgt aus der geringen enantiomeren Reinheit des 2-Pentanol (**9**) – nur ein Teil (ca. 20%) des racemischen **9** kann aus Folgeumlagerungen von **13** bzw. **14** stammen – und aus der rückschreitenden H-Verschiebung zu [3-¹³C]-**8**. Für ein ethylverbrücktes Kation **16** als zusätzliche Zwischenstufe spricht nur die restliche Inversion am Ausgangspunkt der Ethylwanderung.

2. Desaminierung von (*R*)-2-Methylpentylamin (**22**)

Racematspaltung von 2-Methylpentansäure (**18**) mit Chinin⁹ ergab (–)-**18**, für das (*R*)-Konfiguration durch Korrelation mit Glycerinaldehyd bewiesen ist¹⁰. Zur Weiterverarbeitung wurde (*R*)-**18** mit einer enantiomeren Reinheit von 85.7% eingesetzt, bezogen auf den höchsten Drehwert der Literatur^{9,10}. Zur Kontrolle der Literaturangaben wurde (*R*)-**18** nach Curtius zu 1-Methylbutylamin abgebaut, das eine enantiomere Reinheit von 83% besaß (nach GC der diastereomeren (*S*)-2-Acetoxypropionamide). Über die Zwischenstufen **19**–**21** erhielten wir (*R*)-2-Methylpentylamin (**22**), das die gleiche enantiomere Reinheit wie (*R*)-**18** besitzen sollte.

Die Desaminierung von **22** ergab durch direkte Substitution (*R*)-2-Methyl-1-pentanol (**19**), das die gleiche Drehung zeigte wie das zur Synthese von **22** eingesetzte **19**. Durch 1,2-H-Verschiebung entstand 2-Methyl-2-pentanol (**23**), durch Methylwanderung 3-Hexanol (**25**) und durch n-Propylwanderung 2-Hexanol (**26**). **25** und **26** wurden mit

Tab. 2. Desaminierung von (*R*)-2-Methylpentylamin (22)

Produkte	η ₀	c ₁ = 0.1 mol/l		η ₀	c ₁ = 1.82 mol/l	
		Konfig.	enant. Reinh. ^{a)}		Konfig.	enant. Reinh. ^{a)}
19	29.8	<i>R</i>	100	13.1	<i>R</i>	100
23	46.0			65.5		
25	7.2	<i>R</i>	70.3 (69.4)	7.2	<i>R</i>	51.1 (49.7)
26	12.3	<i>R</i>	63.2 (65.7)	12.2	<i>R</i>	40.1 (43.5)
32	0.5			0.4		
33	1.4			0.8		
34	1.0			0.3		

^{a)} Werte ohne Klammern durch Polarimetrie, Werte in Klammern durch GC der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester; bezogen auf enantiomer reines 22.

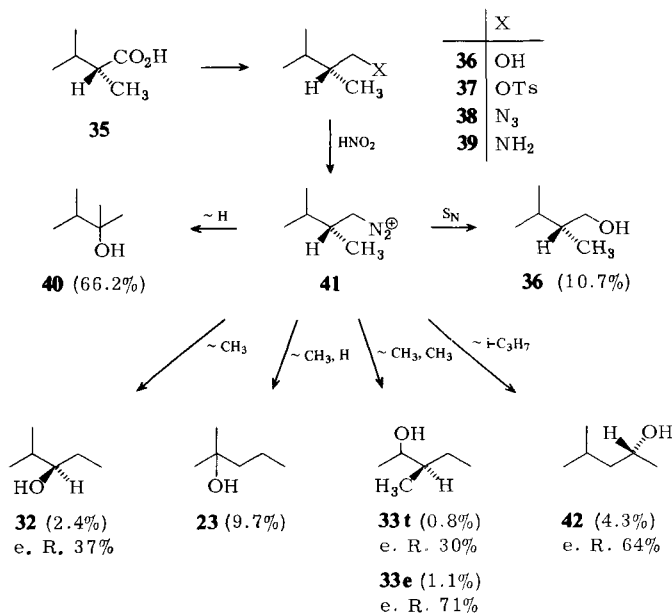
überwiegender Inversion am Ausgangspunkt der Alkylwanderung gebildet; die enantiomere Reinheit von **25** war höher als die von **26** (Tab. 2). Der Einfluß des wandernden Alkylrests auf das Ausmaß der Inversion wird in Abschnitt 5. zusammenfassend diskutiert.

Zusätzlich fanden wir einige Nebenprodukte, deren Entstehung mit einer Umlagerung der propylverbrückten Zwischenstufe **27** in ihr stabileres Isomeres **30** zu erklären ist. 2-Methyl-3-pentanol (**32**) könnte aus dem Diazonium-Ion **24** auch durch eine 1,3-H-Verschiebung über **29** entstehen; für 3-Methyl-2-pentanol (**33**) gibt es jedoch keine solche Alternative. Während sich **32** und **33** direkt aus dem verbrückten Ion **30** ableiten lassen, kann 3-Methyl-3-pentanol (**34**) nur über das offene Kation **31** entstehen. Die Öffnung von **30** zu **31** wurde auch bei anderen Bildungsweisen von **30** beobachtet, jedoch in geringerem Umfang³⁾.

3. Desaminierung von (*R*)-2,3-Dimethylbutylamin (**39**)

2,3-Dimethylbutansäure (**35**) wurde aus 3-Methylbutansäure (Isovaleriansäure) durch Alkylierung des Dianions¹¹⁾ erhalten. Racematspaltung mit Chinin¹²⁾ ergab (–)-**35** und dessen Reduktion mit Lithiumalanat (–)-**36**. Die absolute Konfiguration, (–) (*R*), und die maximale Drehung von **36** sind durch Korrelation mit (*S*)-2-Methylbutanol bekannt¹³⁾; danach hatte unser Präparat eine enantiomere Reinheit von 68%. Über die Zwischenstufen **37** und **38** erhielten wir (*R*)-2,3-Dimethylbutylamin (**39**).

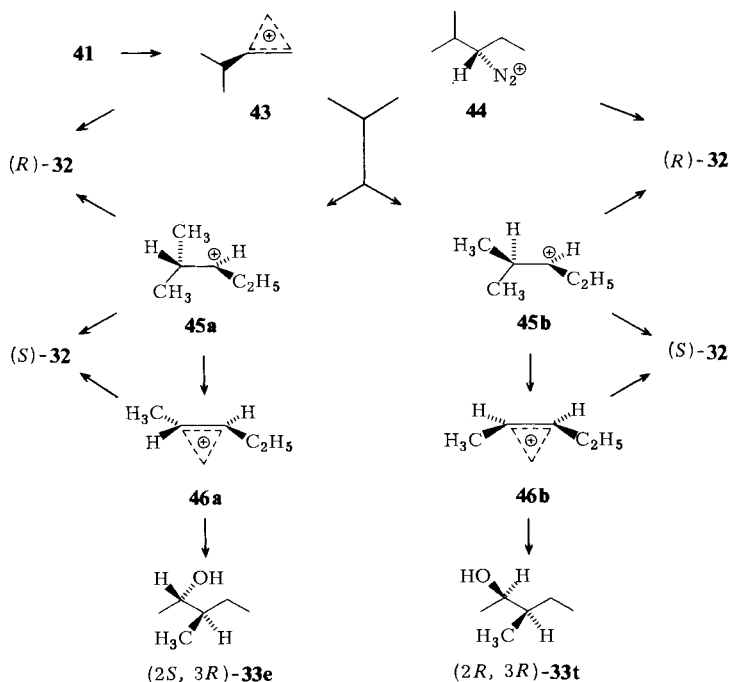
Die Desaminierung von **39** wurde in perchlorsaurer Lösung (pH 3.5) bei $c_i = 0.1$ mol/l, deutlich unterhalb der kritischen Micellkonzentration ($cmc = 0.97$ mol/l) durchgeführt. Die Produktverteilung ist im Formelschema angegeben; 4.8% der



Produkte konnten nicht identifiziert werden. Die enantiomere Reinheit der Alkohole wurde durch GC ihrer (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestimmt und ist auf enantiomer reines **39** bezogen. Die Konfigurationen von **32**¹⁴⁾ und **42**¹⁵⁾ sind bekannt; Zuordnungen von **33t** und **33e** haben wir in einer früheren Arbeit³⁾ vorgenommen.

Neben Direktsubstitution (\rightarrow **36**) und 1,2-H-Verschiebung (\rightarrow **40**) bewirkt die Stickstoffabspaltung aus dem Diazonium-Ion **41** Methyl- und Isopropylwanderung. Der Methylwanderung können sich H- und CH₃-Verschiebungen anschließen (\rightarrow **23**, **33**). Am Ausgangspunkt der Isopropylwanderung beobachten wir Inversion in ähnlichem Ausmaß (64%) wie in den vorausgehenden Abschnitten für Methyl (70%), n-Propyl (65%) und Ethyl (54%). Dagegen verläuft die Methylwanderung mit 37% Inversion scheinbar wenig selektiv im Vergleich zur Desaminierung von **22** (70% Inversion). Wir betrachten dieses Resultat im Zusammenhang mit der Folge von Methylverschiebungen, die zu 3-Methyl-2-pentanol (**33**) führt.

Durch Zerfall des Diazonium-Ions **44** ausgelöste Methylwanderung ergab **33e** in größerer Menge und höherer enantiomerer Reinheit als **33t**³⁾. Wir erklären dies durch konformative Kontrolle¹⁶⁾: Aus den beiden möglichen Konformeren des Diazonium-Ions **44** entstehen zunächst die Konformeren **45a** (bevorzugt) und **45b** eines offenen Kations. Hieraus gehen durch Methylwanderung die Hauptprodukte (*2S,3R*)-**33e** und (*2R,3R*)-**33t** unter Inversion hervor. Durch Rotation um 60° kommt es auf der Stufe **45** zu einer partiellen Racemisierung. Die höhere konformative Spannung von **46b** (*cis*-Stellung von Methyl und Ethyl) dürfte die Ursache sein, weshalb **45b** stärker racemisiert als **45a** und weniger **33t** gebildet wird. Die verbrückten Ionen **46a, b** (und ihre



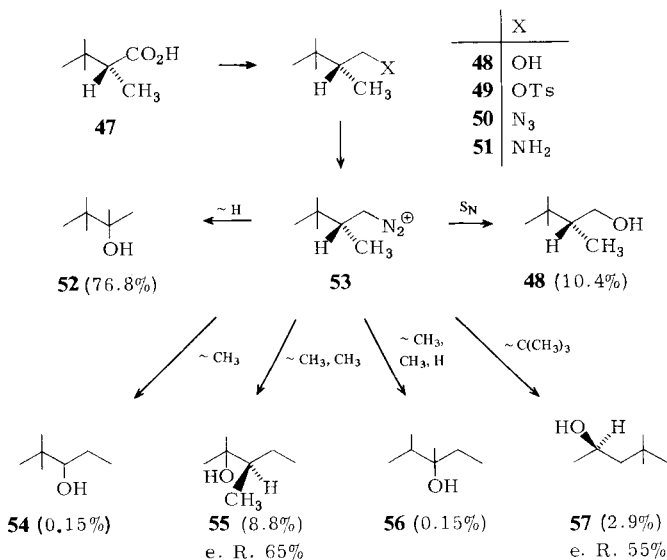
Enantiomeren) wurden als Zwischenstufen angesehen, da die rückschreitende H-Verschiebung zu **34** unbedeutend war.

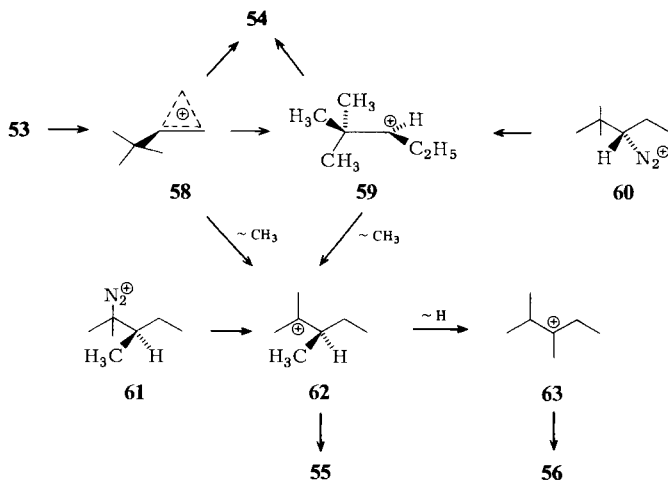
Das gleiche Reaktionsschema erklärt auch die Produktbildung aus **41**. Die wandernde Methylgruppe an C-2 übernimmt die Rolle der Abgangsgruppe an Stelle des Diazonium-Stickstoffs in **44**, mit ähnlichem Ergebnis für die Stereoisomeren-Verhältnisse von **33**. Das Produkt der Methylwanderung, 2-Methyl-3-pentanol (**32**), kann nicht nur aus **43** (?) und **45** hervorgehen, sondern auch aus der verbrückten Zwischenstufe **46** der zweiten Methylverschiebung. Dies bedingt einen höheren Anteil an (*S*)-**32**, d. h. verminderte Inversion am Ausgangspunkt der Methylwanderung.

4. Desaminierung von (*R*)-2,3,3-Trimethylbutylamin (**51**)

Racematspaltung von 2,3,3-Trimethylbutansäure (**47**) mit Dehydroabietylamin ergab (–)(*R*)-**47**¹³. Das hieraus durch Reduktion mit Lithiumalanat erhaltene (*R*)-2,3,3-Trimethyl-1-butanol (**48**) hatte eine enantiomere Reinheit von 99%, bezogen auf den maximalen Drehwert der Literatur¹³. Das in üblicher Weise erhaltene Amin **51** zeigte nach GC der diastereomeren *N*-Trifluoracetyl-(*S*)-prolylamide eine enantiomere Reinheit von 97.5%.

Die Desaminierung von **51** erfolgte bei $c_1 = 0.096$ mol/l, deutlich unterhalb der kritischen Micellkonzentration ($cmc = 0.61$ mol/l). Als Hauptprodukte entstanden 2,3,3-Trimethyl-2-butanol (**52**) durch 1,2-H-Verschiebung und **48** durch direkte Substitution. 2,2-Dimethyl-3-pentanol (**54**), das Ergebnis einer 1,2-Methylwanderung, wurde nur in geringer Menge gefunden, so daß seine enantiomere Reinheit nicht bestimmt werden konnte. Dagegen entstanden bis zu 9% 2,3-Dimethyl-2-pentanol (**55**) durch eine Folge von zwei Methylverschiebungen, denen sich sogar noch eine H-Verschiebung zu 2,3-Dimethyl-3-pentanol (**56**) in bescheidenem Umfang anschloß. Dies entspricht früheren Erfahrungen mit den Diazonium-Ionen **60**³⁾ ($\rightarrow 1.4\%$ **54** + 97% **55**) und **61**¹⁷⁾ ($\rightarrow 96.5\%$





55 + 3.5% 56). Sie zeigen, daß die Methylwanderung $59 \rightarrow 62$ rasch erfolgt im Vergleich zum Lösungsmittelangriff, die H-Verschiebung zwischen tertiären C-Atomen, $62 \rightleftharpoons 63$, dagegen langsam. Die Folge von Methylverschiebungen, $53 \rightarrow 62$, erfordert das offene Kation 59 als Zwischenstufe, da nur durch Rotation um die zentrale C–C-Bindung von 59 die partielle Racemisierung von 55 zu erklären ist. Das Überwiegen von (*R*)- 55 (Inversion am Ausgangspunkt der ersten bzw. Endpunkt der zweiten Methylverschiebung) kommt entweder durch konformative Kontrolle (unvollständige Äquilibrierung von 59) oder durch Beteiligung des verbrückten Ions 58 zustande. Die Konfiguration von 55 wurde durch Synthese von (*S*)- 55 aus (*S*)-2-Methylbuttersäure-methylester festgelegt³, die enantiomere Reinheit durch GC der diastereomeren (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestimmt.

Die Konfiguration von 4,4-Dimethyl-2-pentanol (57) ist ebenfalls bekannt^{18,19}. Wir erhielten (+)-(*S*)- 57 durch Racematspaltung des sauren Phthalats mit Brucin¹⁸. Mit Hilfe dieses Präparats konnten die Retentionszeiten der diastereomeren (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester zugeordnet werden. 57 aus der Desaminierung von 51 war überwiegend (*R*)-konfiguriert und entstand mit 55% Inversion am Ausgangspunkt der *tert*-Butylwanderung.

5. Diskussion der Ergebnisse

Alle hier untersuchten Alkylverschiebungen von sekundären an primäre C-Atome verlaufen mit überwiegender, aber unvollständiger Inversion am Ausgangspunkt. Das Ausmaß der Inversion hängt nur wenig vom wandernden Alkylrest ab: Methyl (70%) > *n*-Propyl (65%) \approx Isopropyl (64%) > *tert*-Butyl (55%) (alle Werte aus Desaminierungen unterhalb der kritischen Micellkonzentration). Die enantiomere Reinheit des 2-Pentanol (9) aus (*S*)-2-Methylbutylamin (4) (54%) gibt die Stereochemie der Ethylwanderung nicht korrekt wieder, da 9 auch durch eine Folge von Methyl- und Wasserstoffverschiebungen entsteht. Berücksichtigt man dies, so ergeben sich für die Ethylwanderung 62–64% Inversion.

Die partielle Racemisierung am Ausgangspunkt der Alkylverschiebungen erfordert das Auftreten offener Kationen **3**. Für die überwiegende Inversion bieten sich zwei alternative Erklärungen an: 1) Verbrückte Kationen **2** sind Zwischenstufen auf dem Reaktionsweg **1** → **3**; sie werden in Konkurrenz zur Öffnung **2** → **3** durch Wasser abgefangen. 2) Die konformative Äquilibrierung der offenen Kationen **3** konkurriert mit dem Lösungsmittelangriff. Dann sind die beiden Seiten der π -Ebene nicht äquivalent; der Angriff von der Seite des Alkylrests R wird sterisch behindert und Inversion begünstigt. Falls die zweite Deutung zutrifft, sollte man mit zunehmender Raumerfüllung von R zunehmende Inversion erwarten, da die Rotation in **3** erschwert und die sterische Hinderung des Lösungsmittelangriffs vergrößert wird. Unsere Ergebnisse zeigen einen entgegengesetzten Trend. Wir bevorzugen daher die erste Interpretation, die auch durch einige unabhängige Hinweise auf verbrückte Ionen gestützt wird.

Experimenteller Teil

(*S*)-2-Methylbutylamin (**4**): Die Darstellung von **4** ist in Lit.⁶) beschrieben; Desaminierung und Aufarbeitung folgten den Angaben in Lit.^{2,3}). Analytisches GC: 50-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 60 °C, 1.3 ml N₂/min. Retentionszeiten (min): **7** 10.7, **12** 16.1, **8** 17.6, **9** 18.9, **6** 31.9. Durch präparative GC wurden auf einer 6-m-Säule (20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb P, 130 °C, 100 ml He/min) zunächst **8** und **9** gemeinsam abgetrennt und anschließend auf der gleichen Säule bei 105 °C **9** angereichert. Restliches **8** (5 – 10%) wurde durch analytische GC bestimmt und bei der Polarimetrie berücksichtigt. Als maximale Drehung von **9** wurde $[\alpha]_D^{20} = 13.9^\circ$ (unverdünnt)²⁰) zugrundegelegt. Nach Veresterung der Proben mit (*S*)-2-Methoxypropionylchlorid²¹)/Pyridin erfolgte die GC-Analyse auf einer 50-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, bei 70 °C; die diastereomeren Ester des 2-Pentanolts hatten Retentionszeiten von 40.8 und 51.9 min.

Analog wurde 2-Methyl-1-butanol (**6**) abgetrennt und durch GC auf einer 2-m-Säule (20% Nonylphenol + 1% Na-Capronat auf Chromosorb P, 80 °C, 36 ml N₂/min)⁷) die Verunreinigung mit 3-Methyl-1-butanol (**11**) bestimmt. Ret.-Zeiten (min): **6** 97, **11** 101. In einem Cyclus von Synthese und Desaminierung ergaben sich folgende Änderungen:

Ausgangsmaterial	Desaminierungsprodukt	
6 + 11 , $[\alpha]_D^{20}$	– 5.74°	– 5.48°
Gehalt an 11	2.0%	4.3%
6 , $[\alpha]_D^{20}$, ber.	– 5.86°	– 5.73°

[1-¹³C]-**4**: 4.52 g (33 mmol) 2-Brombutan und 1.5 g (23 mmol) Kaliumcyanid (90% ¹³C) in 20 ml Dimethylsulfoxid rührte man 40 h bei 80 °C, goß in 110 ml Eiswasser, schüttelte dreimal mit Ether aus, wusch die Etherauszüge zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte an einer 30-cm-Vigreux-Kolonnen auf 10 ml ein. Die Etherlösung tropfte man zu 1.5 g Lithiumalanat in 20 ml Ether, hydrolysierte nach 12 h mit 2.5 g Wasser und 3 ml 20proz. Natronlauge, trennte das Amin über sein Hydrochlorid ab und reinigte es durch Kurzwegdestillation. Ausb. 0.6 g (30%), bezogen auf Kaliumcyanid.

(*R*)-2-Methylpentylamin (**22**): (*R*)-2-Methylpentansäure (**18**) wurde nach 9 Kristallisationen des Chininsalzes von *racem.* **18** aus Aceton/Wasser (1 : 1) mit 20% Ausb. und $[\alpha]_D^{25} = -15.76^\circ$ (unverd.) erhalten; in Lit.⁹) wurde nach 18 Kristallisationen $[\alpha]_D^{25} = -18.4^\circ$ (unverd.) erreicht. Zur Kontrolle der enantiomeren Reinheit führten wir einen Curtius-Abbau durch: Zu 9.12 g

(0.08 mol) (*R*)-**18** in 14 ml Wasser und 50 ml Aceton tropfte man bei 0 °C zunächst 9.4 g (0.095 mol) Triethylamin in 150 ml Aceton, dann 11.5 g (0.11 mol) Chlorameisensäure-ethylester in 40 ml Aceton, anschließend gab man 8 g (0.12 mol) Natriumazid in 24 ml Wasser zu, rührte 1 h bei 0 °C, goß in 1 l Eiswasser, schüttelte dreimal mit je 200 ml Toluol aus, trocknete die Toluol-Auszüge über Magnesiumsulfat und tropfte sie in einen auf 110 °C erhitzten Kolben (N₂-Entwicklung). Nach weiteren 5 h bei 110 °C wurde mit 50 ml 2 N HCl hydrolysiert, die wäßrige Phase i. Vak. eingedampft und das verbleibende Hydrochlorid mit 10proz. Natronlauge umgesetzt. Durch Ausettern und fraktionierende Destillation erhielt man 2.99 g (43%) 1-Methylbutylamin, Sdp. 90–92 °C. 50 mg Amin ließ man mit 0.1 g (*S*)-2-Acetoxypropionylchlorid²²) in 2 ml trockenem Pyridin 12 h bei Raumtemp. reagieren, goß in eine Mischung aus 5 g Eis und 5 ml konz. Salzsäure und schüttelte dreimal mit je 5 ml Ether aus. Nach Waschen, Trocknen und Einengen der Etherauszüge wurden die diastereomeren Amide gaschromatographisch analysiert: 112-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropenylglycol, 80 °C. Retentionszeiten: (*R*) 1192 min, (*S*) 1202 min.

Reduktion von 12.4 g (0.11 mol) (*R*)-**18** mit 3.5 g (0.1 mol) Lithiumalanat in 130 ml Ether ergab nach üblicher Aufarbeitung 8.6 g (76%) (*R*)-2-Methyl-1-pentanol (**19**), $\alpha_D^{25} = 7.17^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm), maximaler Drehwert $[\alpha]_D^{11.5} = -8.36^\circ$ (unverd.)²³. 7.8 g (0.08 mol) (*R*)-**19** setzte man mit 14.6 g (0.08 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 120 ml Pyridin zum Tosylat **20** um (Rohausb. 17.6 g = 90%), das mit 7.5 g (0.115 mol) Natriumazid in 275 ml Dimethylsulfoxid (16 h bei 80–90 °C) 6.1 g (67%) rohes Azid **21** ergab. Die Reduktion von **21** mit 2.5 g (0.06 mol) Lithiumalanat in 70 ml Ether (5 h bei Raumtemp.) und Aufarbeitung über das Hydrochlorid lieferte 4.1 g (85%) (*R*)-**22**, Sdp. 75 °C/140 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +8.57^\circ$ (unverd.). In Lit.⁹) wurde auf anderem Wege (*R*)-**22** mit unbekannter enantiomerer Reinheit, $\alpha_D^{25} = +4.09^\circ$, dargestellt.

Desaminierung von (R)-22: a) 2.53 g (25 mmol) **22** in 250 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5), Zugabe von 2.2 g Natriumnitrit und 4.5 ml 2 N HClO₄ unter Konstanthaltung des pH-Werts ($c_i = 0.1$ mol/l). Nach 6 d (N₂-Entwicklung 565 ml) schüttelte man mehrmals mit Ether aus, wusch die Etherauszüge mit 1 N HClO₄, NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und tropfte zu 2 g Lithiumalanat in 25 ml Ether, um Salpetrigsäureester zu zerstören. Nach Hydrolyse des überschüssigen Lithiumalanats wurde der Ether über eine Vigreux-Kolonne größtenteils abdestilliert. b) 1.0 g (10 mmol) **22** in 5 ml Perchlorsäure (pH 3.5), Zugabe von 0.9 g Natriumnitrit in 0.3 ml Wasser und 0.2 ml halbkonz. Perchlorsäure ($c_i = 1.82$ mol/l), Reaktionsdauer 10 h, Aufarbeitung wie oben.

Analytische GC: 47-m-Kapillarsäule, belegt mit Marlophen, 50 °C. Retentionszeiten (min): **23** 12.2, **34** 13.2, **32** 15.7, **25** 19.4, **33t** 19.4, **33e** 20.6, **26** 22.3, **19** 35.8. **25** und **33t** konnten nur in Form ihrer 2-Acetoxypropionsäureester getrennt werden. Durch präparative GC (6-m-Säule mit 20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb W, 100 °C) wurden folgende Fraktionen erhalten: **25** + **33t**, Gehalt an **25** 98.3%, $[\alpha]_D^{25} = -4.30^\circ$ ($c_i = 0.1$ mol/l) bzw. -3.12° ($c_i = 1.82$ mol/l) (maximaler Drehwert von **25**²⁴) $[\alpha]_D^{18} = -7.13^\circ$; **26**, Reinheit 99.8%, $[\alpha]_D^{25} = -6.33^\circ$ ($c_i = 0.1$ mol/l) bzw. -4.01° ($c_i = 1.82$ mol/l) (maximaler Drehwert von **26**²⁵) $[\alpha]_D^{18} = 11.68^\circ$; **19**, Reinheit 99.7%, $[\alpha]_D^{25} = 7.17^\circ$ ($c_i = 0.1$ mol/l) bzw. 7.19° ($c_i = 1.82$ mol/l), entsprechend dem zur Synthese von **22** verwendeten **19**. Die enantiomere Reinheit von **25** und **26** wurde zusätzlich durch GC der (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester bestimmt (Darstellung nach Lit.³): **25** mit 112-m-Kapillarsäule, belegt mit Polypropylenglycol, 80 °C, (*R*) 593.5 min, (*S*) 599 min (die Ester von **33t** erscheinen unter diesen Bedingungen nach 525 und 535 min); **26** mit 47-m-Kapillarsäule, belegt mit Marlophen, 80 °C, (*R*) 238 min, (*S*) 252 min.

Mit Hilfe eines Vergleichspräparats wurde nachgewiesen, daß sich 3-Methyl-1-pentanol nicht unter den Desaminierungsprodukten von **22** befand. Damit ist eine Verunreinigung von **22** durch 3-Methylpentylamin ausgeschlossen, aus dem **33** und **34** entstehen könnten.

(*R*)-2,3-Dimethylbutylamin (**39**): Alkylierung von Isovaleriansäure mit Lithium-diisopropylamid/Methyliodid nach Lit.¹¹⁾ lieferte 2,3-Dimethylbutansäure (**35**) mit 85% Ausb. Das Chininsalz¹²⁾ von **35** ergab nach vier Kristallisationen aus Aceton (*R*)-**35** mit 49% Ausb. und $[\alpha]_D^{25} = -13.47^\circ$ (unverd.). Reduktion von 22.8 g (0.197 mol) (*R*)-**35** mit 7.45 g (0.197 mol) Lithiumalanat in 750 ml Ether führte zu 16.6 g (83%) (*R*)-2,3-Dimethyl-1-butanol (**36**), $[\alpha]_D^{25} = -3.80^\circ$ (unverd.) nach Reinigung durch präparative GC. In Lit.¹³⁾ wird für (*S*)-**36** von 45.6% enantiomerer Reinheit $[\alpha]_D^{25} = +2.54^\circ$ (unverd.) angegeben. Aus 13.4 g (0.131 mol) (*R*)-**36** erhielten wir über das Tosylat **37** und das Azid **38**, analog Lit.^{2,3)}, 8.2 g (62%) (*R*)-**39**, Sdp. 115–117°, $\alpha_D^{25} = -3.91^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

NMR (CCl₄): $\delta = 0.8$ d ($J = 7$ Hz, 6H), 0.85 d ($J = 7$ Hz, 3H), 1.0–1.8 m (2H), 1.55 s (NH₂), 2.2–2.8 m (2H).

C₆H₁₅N (101.2) Ber. C 71.21 H 14.94 N 13.84 Gef. C 71.14 H 14.78 N 14.36

Desaminierung von **39**: 6 g (59.4 mmol) **39** in 590 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5), Zugabe einer Lösung von 8.69 g Natriumnitrit in 16.5 ml Wasser (12 ml sofort, 2.5 ml nach 24 h, 2 ml nach 48 h) bei konstantem pH, Aufarbeitung nach 72 h, wie für **22** beschrieben. Analytische GC: 47-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax + KOH, 65°C. Retentionszeiten (min): **40** 10.3, **23** 10.6, **32** 13.4, **42** 14.0, **33t** 16.1, **33e** 16.9, **36** 27.7. Durch präparative GC (6-m-Säule mit 20% Carbowax + 3% KOH auf Chromosorb W, 95°C) wurden folgende Fraktionen erhalten: 1) 1.22 g, 77.9% **40** + 11.5% **23** (Rest nicht identifizierte Substanzen); 2) 0.11 g, 51.2% **32** + 47.5% **42**, $\alpha_D^{25} = -3.37^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm); 3) 20 mg, 57.0% **33t** + 37.5% **33e**, $\alpha_D^{25} = +0.29^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm); 4) 0.21 g, 98.7% **36**, $[\alpha]_D^{25} = -3.83^\circ$ (unverd.). Von den Fraktionen 2) und 3) wurden die (*S*)-2-Acetoxypropionsäureester hergestellt; alle Diastereomere konnten durch analytische GC (47-m-Kapillarsäule, belegt mit Carbowax) getrennt werden. Retentionszeiten (min): (*R*)-**42** 14.7, (*S*)-**42** 15.5, (*R*)-**32** 16.9, (*S*)-**32** 17.6, bei 150°C; (2*R*,3*R*)-**33t** 90.5, (2*R*,3*S*)-**33e** 96.3, (2*S*,3*S*)-**33t** 102.7, (2*S*,3*R*)-**33e** 108.0 bei 70°C. Durch Vergleich mit einem Präparat bekannter Konfiguration³⁾ wurde für **32** das Verhältnis (*R*):(*S*) = 62.7:37.3 ermittelt. Mit der maximalen Drehung von **32**, $\alpha_D^{21} = +12.40^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm) von (*R*)-**32**^{14,26)}, erhält man für **32** aus der Desaminierung $\alpha_D^{21} = +3.15^\circ$. Zusammensetzung und Drehung von Fraktion 2) ergeben, daß **42** linksdrehend ist und damit (*R*)-Konfiguration besitzt¹⁵⁾. Zur Zuordnung der Stereoisomeren von **33** siehe Lit.³⁾.

(*R*)-2,3,3-Trimethylbutylamin (**51**): 3,3-Dimethylbutansäure-ethylester erhielten wir analog Lit.^{27,28)} aus dem Kaliumsalz der 3,3-Dimethylbutansäure mit Ethyliodid in Hexamethylphosphorsäuretriamid (2 h, 60°C, Ausb. 67%). Die Methylierung zum 2,3,3-Trimethylbutansäure-ethylester folgte den Angaben in Lit.²⁹⁾ (Ausb. 92%); die Hydrolyse zu 2,3,3-Trimethylbutansäure (**47**) (Ausb. 90%) und deren Racematspaltung ist in Lit.¹³⁾ beschrieben. Wir erhielten nach vier Kristallisationen des Dehydroabietylamin-Salzes aus Ethanol/Chloroform (2:1) (*R*)-**47** mit 33% Ausb. und $[\alpha]_D^{25} = -39.25^\circ$ ($c = 2$, CHCl₃). Reduktion mit Lithiumalanat ergab (*R*)-2,3,3-Trimethyl-1-butanol (**48**), Ausb. 87%, $[\alpha]_D^{25} = -40.99^\circ$ ($c = 2.5$, Ethanol). Lit.¹³⁾ gibt für **48** mit einer enantiomeren Reinheit von 64.0% $[\alpha]_D^{25} = -26.52^\circ$ ($c = 2.5$, Ethanol) an. Aus **48** erhielten wir mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin (4 h bei 0°C) das Tosylat **49**, hieraus mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid (27 h bei 90°C) das Azid **50** und durch dessen Reduktion mit Lithiumalanat in Ether (20 h bei Raumtemp.) (*R*)-**51**, Ausb. 50% (bezogen auf **48**), Sdp. 140–142°C, $\alpha_D^{30} = -39.29^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm).

NMR (CCl₄): $\delta = 0.83$ s (9H), 0.9 d ($J = 7$ Hz, 3H), 1.15 s (NH₂), 1.8–2.4 m (1H), 2.7–3.0 m (2H).

C₇H₁₇N (115.2) Ber. C 72.97 H 14.87 N 12.16 Gef. C 73.00 H 14.89 N 12.21

Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit (97.5%) wurde nach Lit.³⁰⁾ mit *N*-Trifluoracetyl-(*S*)-prolylchlorid umgesetzt. Auf einer 85-m-Kapillarsäule, belegt mit Siliconöl OV 101, 160°C, hatten die diastereomeren Amide Retentionszeiten von 49.5 und 51.3 min.

Desaminierung von 51: 0.57 g (4.95 mmol) **51** in 50 ml verd. Perchlorsäure (pH 3.5), Zugabe von 1 g Natriumnitrit in 3 ml Wasser und 0.2 ml 2 N HClO₄, Reaktionsdauer 36 h, Aufarbeitung wie für **22** beschrieben. Analytische GC: 77-m-Kapillarsäule, belegt mit Marlophen + KOH, 60 °C. Retentionszeiten (min): 3,3-Dimethyl-2-butanol (0.8%) 18.2, **52** 20.7, **54** 23.7, **57** 24.5, **56** 25.2, **55** 26.3, **48** 62.8. Wie ein Kontrollversuch zeigte, entstand 3,3-Dimethyl-2-butanol aus **52** unter den Bedingungen der Desaminierung und Aufarbeitung. Die (S)-2-Acetoxypropionsäureester aller Hauptprodukte konnten ohne vorausgehende Fraktionierung getrennt werden: 30-m-Kapillarsäule, belegt mit Marlophen, 100 °C. Retentionszeiten (min): 3,3-Dimethyl-2-butanol 32.0/35.4, (R)-**57** 43.1, (S)-**57** 48.1, **52** 53.8, (R)-**55** 57.9, (S)-**55** 58.8, **48** 93.2 (unvollständige Auflösung). Die Zuordnung von (S)-**55** erfolgte mit Hilfe eines Vergleichspräparats, das aus (S)-2-Methylbutansäure hergestellt wurde³⁾. Die Racematspaltung des sauren Phthalsäureesters von **57** mit Brucin nach Lit.¹⁸⁾ ergab nach zwei Kristallisationen aus Aceton (+)(S)-**57**, $\alpha_D^{27} = 17.4^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm); maximaler Drehwert $\alpha_D^{27} = 24.8^\circ$ (unverd., $l = 1$ dm)¹⁸⁾.

Literatur

- 1) 13. Mittel.: *W. Kirmse, K. Loosen und E. C. Prolingheuer*, Chem. Ber. **113**, 129 (1980).
- 2) *W. Kirmse, H. J. Ratajczak und G. Rauleder*, Chem. Ber. **110**, 2290 (1977).
- 3) *W. Kirmse und E. C. Prolingheuer*, Chem. Ber. **113**, 104 (1980).
- 4) *P. C. Hariharan, L. Radom, J. A. Pople und P. v. R. Schleyer*, J. Am. Chem. Soc. **96**, 599 (1974).
- 5) *W. L. Jorgensen*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 281 (1977); *W. L. Jorgensen und J. E. Munroe*, Tetrahedron Lett. **1977**, 581.
- 6) *W. Kirmse und H. Arold*, Chem. Ber. **103**, 23 (1970).
- 7) *G. Kortüm, H. v. Biedersee und H. Heidel*, Chem.-Ing.-Tech. **38**, 1287 (1966).
- 8) ^{8a)} *M. S. Silver*, J. Org. Chem. **28**, 1686 (1963). – ^{8b)} *Y. G. Bundel, I. Y. Levina, A. M. Krzhizhevskii und O. A. Reutov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **181**, 97 (1968) [Chem. Abstr. **69**, 85961 m (1968)]. – ^{8c)} *W. Kirmse, J. Knist und H. J. Ratajczak*, Chem. Ber. **109**, 2296 (1976).
- 9) *P. A. Levene und R. E. Marker*, J. Biol. Chem. **98**, 1 (1932).
- 10) *S. Stållberg-Stenhagen und E. Stenhagen*, Ark. Kemi **23A**, Nr. 15, S. 7 (1947); **24B**, Nr. 9, S. 3 (1947).
- 11) *C. Lion und J. E. Dubois*, Tetrahedron **29**, 3417 (1973).
- 12) *P. A. Levene und L. W. Bass*, J. Biol. Chem. **70**, 211 (1926).
- 13) *A. M. Caporusso, G. P. Giacomelli und L. Lardicci*, Atti Soc. Toscana Sci. Nat. Pisa, Mem., P. V. Ser. A **80**, 40 (1973) [Chem. Abstr. **82**, 111 502 c (1975)].
- 14) *P. A. Levene und R. E. Marker*, J. Biol. Chem. **101**, 413 (1933).
- 15) *P. A. Levene und R. E. Marker*, J. Biol. Chem. **90**, 669 (1931); *P. A. Levene und A. Walti*, ebenda **94**, 367 (1932).
- 16) *B. M. Benjamin, H. J. Schaeffer und C. J. Collins*, J. Am. Chem. Soc. **79**, 6160 (1957); *B. M. Benjamin, P. Wilder und C. J. Collins*, ebenda **83**, 3654, 3662 (1961); *C. J. Collins, M. M. Staum und B. M. Benjamin*, J. Org. Chem. **27**, 3525 (1962).
- 17) *W. Kirmse, W. Gruber und J. Knist*, Chem. Ber. **106**, 1376 (1973).
- 18) *K. Mislow, R. E. O'Brien und H. Schaefer*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1940 (1962).
- 19) *S. Yamaguchi, F. Yasuhara und K. Kabuto*, Tetrahedron **32**, 1363 (1976).
- 20) *D. H. Brauns*, J. Res. Nat. Bur. Standards **31**, 83 (1943) [Chem. Abstr. **37**, 5943 (1943)].
- 21) *N. K. Kochetkov, A. M. Likhoshesterov und V. N. Kulakov*, Tetrahedron **25**, 2313 (1969).
- 22) *C. M. Bean, J. Kenyon und H. Phillips*, J. Chem. Soc. **1936**, 307.
- 23) *J. A. Holliday und N. Polgar*, J. Chem. Soc. **1957**, 2934.
- 24) *J. Kenyon und R. Poplett*, J. Chem. Soc. **1945**, 273.
- 25) *T. D. Stewart und D. Lipkin*, J. Am. Chem. Soc. **61**, 3297 (1939).
- 26) *R. H. Pickard und J. Kenyon*, J. Chem. Soc. **101**, 620 (1912).
- 27) *P. E. Pfeffer, T. A. Foglia, P. A. Barr, I. Schmeltz und L. S. Silbert*, Tetrahedron Lett. **1972**, 4063.
- 28) *J. E. Shaw, D. C. Kuerth und J. J. Sherry*, Tetrahedron Lett. **1973**, 689.
- 29) *J. E. Mac Phee und J. E. Dubois*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 694.
- 30) *W. E. Pereira jr. und B. Halpern*, Aust. J. Chem. **25**, 667 (1972).