

Notiz / Note

Desaminierungsreaktionen, 54^[1]

Zerfall von 1-Cyan-1-propandiazonium-Ionen

Michael Bunse und Wolfgang Kirmse*

Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, W-4630 Bochum 1

Eingegangen am 8. Februar 1993

Key Words: α -Cyanodiazonium ions / α -Cyanoalkyl radicals / Carbocations, destabilized / Substitution, nucleophilic / Deamination reactions / Diazonium ions / RadicalsDeamination Reactions, 54^[1]. – Decomposition of 1-Cyano-1-propanediazonium Ions

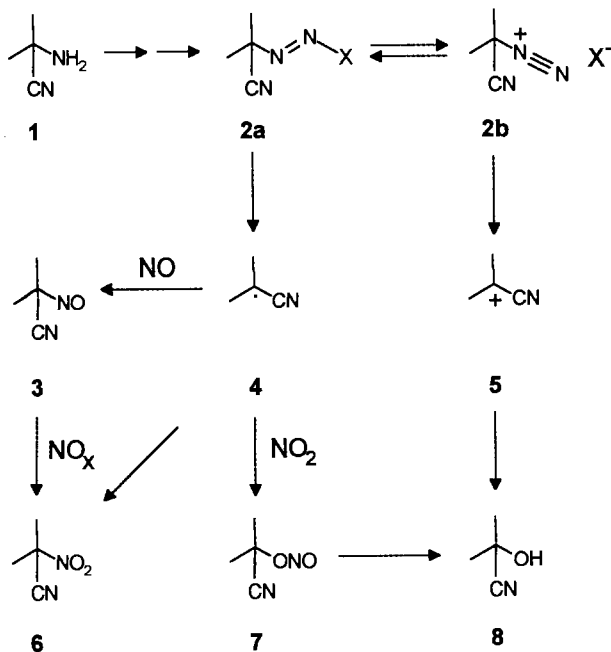
The nitrous acid deamination of 2-aminobutanenitrile (**9**) was studied with regard to product distribution and stereochemistry. The formation of 2-(hydroxyimino)butanenitriles (**21**, **22**; 8–28%) indicates the intervention of 1-cyanopropyl radicals (**24**) that are captured by NO. The polar reactions lead mainly to elimination (**10–13**) and nucleophilic substitution (**14–16**),

rearrangement playing a minor role. (*R*)-**9** was prepared from (*R*)-2-aminobutanoic acid. The nitrous acid deamination of (*R*)-**9** afforded the cyanohydrin **16** with 81% net inversion. Owing to destabilization of the carbocation **26** by CN, the S_N2 route of nucleophilic displacement is preferred over S_N1 . The influence of CN is shown to be smaller than that of CF_3 .

Aliphatische Diazonium-Ionen reagieren fast immer nach polaren Mechanismen (S_N1/S_N2)^[2]. Kürzlich fanden wir, daß die Umsetzung von α -Aminonitrilen (z.B. **1**) mit salpetriger Säure zu Radikalen **4** führt, die durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) oder durch Sauerstoff abgefangen werden können^[3]. In Abwesenheit solcher Radikalfänger reagiert **4** mit NO oder NO_2 , wobei letztlich Nitroverbindungen **6** entstehen (Schema 1). Cyanhydrine **8** werden vermutlich auf verschiedenen Wegen gebildet: aus **4** über den Salpetersäureester **7** und über **5** auf einem konkurrier-

renden kationischen Reaktionsweg, der auch ungesättigte Nitrile liefert. In allen bisher untersuchten Beispielen trugen die α -Aminonitrile zwei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen in α -Stellung. Die Desaminierung sekundärer α -Aminonitrile verspricht zusätzlich In-

Schema 1



Tab. 1. Desaminierungsprodukte aus 2-Aminobutanitril (%)

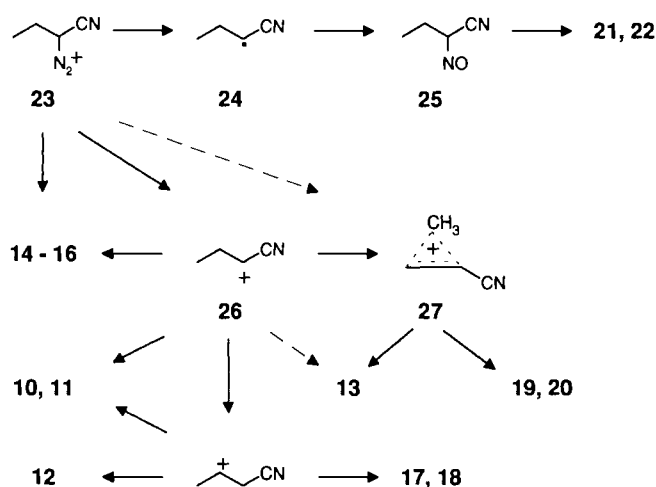
		NaNO ₂ HClO ₄ - H ₂ O		NaNO ₂
		pH 3.5 ^a	pH 1.4	HOAc - NaOAc
	10	14.2	16.1	9.0
	11	12.7	13.6	5.0
	12	3.7	4.8	2.1
	13	4.2	5.2	2.0
	X			
	Cl 14	0.4	0.8	0.8
	OAc 15			34.4
	OH 16	48.6	46.1	10.9
	OAc 17			6.7
	OH 18	4.7	2.5	0.1
	OAc 19			0.9
	OH 20	0.3	0.2	-
	syn 21	5.4	5.5	14.9
	anti 22	3.4	5.2	13.0

^a 2.4 % eines unbekanntes Produkts.

formationen über den Reaktionsverlauf, unter anderem durch stereochemische Studien.

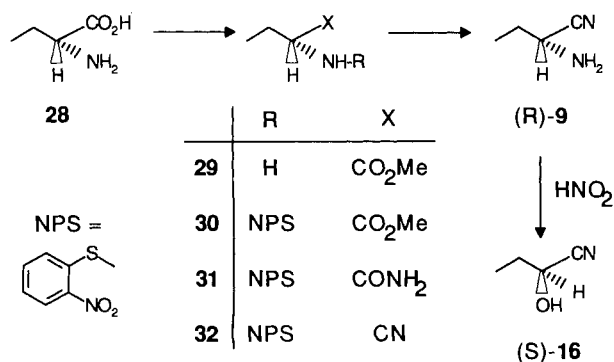
Racemisches 2-Aminobutannitril (**9**) ist durch Strecker-Synthese leicht zugänglich; zur Desaminierung wurde das kristalline Hydrochlorid^[4] eingesetzt. Die Produkte (Tab. 1) entstehen unter anderem durch Eliminierung (**10–13**), Substitution (**14–16**) und Umlagerung (**17–20**); ihre wahrscheinliche Bildungsweise ist in Schema 2 erläutert. Ungewöhnlich ist das Auftreten der α -(Hydroxyimino)nitrile **21** und **22**, die zur Bestätigung der Konstitution durch Oxidation von 2-(Hydroxyamino)butannitril dargestellt wurden^[5]. Wir sehen in **21** und **22** die Endprodukte des radikalischen Reaktionswegs **23** \rightarrow **24** \rightarrow **25**. Bei den früher untersuchten tertiären Systemen verriert sich die Nitrosoverbindung (z. B. **3**) durch ihre blaue Farbe und konnte durch Diene abgefangen werden^[3]; unter „normalen“ Desaminierungsbedingungen wurde **3** jedoch in die Nitroverbindung **6** umgewandelt. Im vorliegenden Fall entzieht sich die sekundäre Nitrosoverbindung **25** solchen Folgereaktionen durch rasche Isomerisierung zum Oxim **21** und **22**. Wie in anderen Beispielen^[3] nimmt auch hier der Beitrag radikalischer Prozesse deutlich zu, wenn man von Wasser zum weniger polaren Lösungsmittel Eisessig übergeht.

Schema 2



Auffallend ist auch der relativ hohe Anteil von Cyclopropancarbonitril (**13**) unter den Eliminierungsprodukten (11–13%). Aus dem sekundären 2-Butandiazonium-Ion entstanden maximal 4% Methylcyclopropan^[6], und selbst das primäre 1-Propandiazonium-Ion (10% Cyclopropan)^[7] wird von **23** noch übertroffen. Ferner finden wir die Produkte einer formalen Methylwanderung (**19, 20**) in kleinen, aber signifikanten Mengen. Da das Auftreten eines of-

Schema 3



fenen, primären Carbokations sehr unwahrscheinlich ist^[8], schreiben wir die Bildung von **13**, **19** und **20** dem methylverbrückten Kation **27** zu.

Um die nucleophile Substitution der Diazonium-Gruppe (**23** \rightarrow **16**) näher zu charakterisieren, stellten wir (*R*)-2-Aminobutansäure (**28**) dar. Hierzu schützten wir die Aminogruppe des Mylesters **29** durch Umsetzung mit *o*-Nitrophenylsulfenylchlorid^[9], wandelten die Estergruppe von **30** in Anlehnung an ein bekanntes Verfahren^[10] in die Nitrilgruppe um und spalteten schließlich **32** mit HCl/Et₂O^[9] (Schema 3). Laut GC der (*S*)-2-Acetoxypropansäureamide betrug die Enantiomerenreinheit (e.e.) von (*R*)-**9** 91.2 \pm 0.9%. Nach der Umsetzung von (*R*)-**9** mit NaNO₂/HClO₄/H₂O wurde durch analoge Derivatisierung festgestellt, daß (*S*)-**16**^[11] mit 57.1 \pm 0.7% e.e. (pH = 3.5) und 74.3 \pm 1.1% e.e. (pH = 1.3) entstanden war. Reversible Deprotonierung des Diazonium-Ions **23** zu 2-Diazobutannitril dürfte für die geringere Enantiomerenreinheit bei pH = 3.5 verantwortlich sein. Wir betrachten daher 81.5% Nettoinversion (18.5% Racemisierung) bei pH = 1.3 als Mindestwert für die Stereoselektivität der nucleophilen Substitution **23** \rightarrow **16**.

Tab. 2. Polare Reaktionswege von 1-X-Propan-1-diazonium-Ionen

X	S _N 1	S _N 2	1,2-H-Versch.	Eliminierung
CN	10	43	3	44
CF ₃ ^[11]	5	11	24	60

Im Hinblick auf die Destabilisierung von Carbokationen durch Akzeptor-Substituenten ist der Vergleich zwischen **23** und 1,1,1-Trifluorbutan-2-diazonium-Ionen (CF₃ statt CN in **23**) interessant^[12]. Im Gegensatz zu **23** gaben die CF₃-Analoge keinen Hinweis auf radikalische Prozesse; dies ist mit der besseren Radikalstabilisierung durch α -CN in **24** zu erklären. Normiert man die polaren Reaktionswege von **23** auf 100%, so ergeben sich die in Tab. 2 aufgeführten Daten. Man findet für α -CN größere S_N1- und S_N2-Anteile, aber weniger 1,2-H-Verschiebungen und Eliminierung als für CF₃. Die geringere Raumerfüllung von CN dürfte die S_N2-Substitution begünstigen. Die Ausbildung einer positiven Ladung wird durch CF₃ noch stärker behindert als durch CN. Analoge Ergebnisse erhielten wir bei der Untersuchung bicyclischer Systeme^[13].

Experimenteller Teil

Allgemeines: Siehe Lit.^[13].

Desaminierung von 2-Aminobutannitril (9): Eine Lösung von 54 mg (0.41 mmol) **9** · HCl^[4] in 7.5 ml Wasser wurde mit 2 N HClO₄ auf pH = 3.5 (1.4) eingestellt (Glaselektrode). Unter Rühren tropfte man 0.15 g (2.2 mmol) Natriumnitrit in 1 ml Wasser zu, wobei der pH-Wert durch gleichzeitige Zugabe von 2 N HClO₄ zwischen 3.5 und 4 (1.0 und 1.8) gehalten wurde. Anschließend rührte man bei pH = 3.5 (1.4) und Raumtemp. 20–24 h, sättigte mit Natriumchlorid und schüttelte 5mal mit je 7.5 ml Ether aus. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet (MgSO₄), durch Destillation über eine 15-cm-Vigreux-Kolonnen auf 1 ml eingeeengt und gaschromatographisch analysiert: 54 m Polypropylynglykol, 90–130°C (Temperaturprogramm); 157 m Marlophen, 110°C; 16.5 m Fraktionnitril, 90°C. Folgende Produkte wurden durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert (Reihenfolge der Elution auf PGC): (*Z*)-2-Butennitril (**10**), 3-Butennitril (**12**), (*E*)-2-Butennitril (**11**), Cyclopropancarbonitril^[14] (**13**), 2-Chlorbutannitril^[15] (**14**), 2-Hydroxybutannitril^[16] (**16**), 3-Hydroxybutannitril^[17] (**18**), 3-Hy-

droxy-2-methylpropanitril^[18] (**20**) (siehe unten), *syn*- und *anti*-2-(Hydroxyimino)butannitril^[5] (**21**, **22**). In Lit.^[5] wurden **21** und **22** als Gemisch beschrieben. Wir trennten die Stereoisomeren mittels HPLC [Kieselgel, Pentan/Ether (7:3)]. – **21**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.49 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 9.20 (br. s, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 10.64 (C-4), 25.54 (C-3), 109.91 (C-1), 135.13 (C-2). – **22**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 9.34 (br. s, 1H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 9.57 (C-4), 20.62 (C-3), 114.16 (C-1), 141.60 (C-2). Die Zuordnungen erfolgten in Analogie zu den Oximen unsymmetrischer Ketone^[19].

Zu einer Lösung von 50 mg (0.41 mmol) **9** · HCl in 2 ml Eisessig gab man 35 mg (0.42 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 150 mg (2.2 mmol) Natriumnitrit, rührte 24 h bei Raumtemp. und tropfte die Mischung in 30 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung, die mit 15 ml Ether überschichtet war. Nach Abtrennung der Etherphase wurde die wäßrige Lösung 4mal mit je 7.5 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet (MgSO₄), destillativ (15-cm-Vigreux-Kolonne) auf ca. 1 ml eingengt und gaschromatographisch (wie oben) analysiert. Neben den Produkten der wäßrigen Desaminierung fanden wir 2-Acetoxybutannitril^[20] (**15**), 3-Acetoxybutannitril^[21] (**17**) und 3-Acetoxy-2-methylpropanitril (**19**). Ein Vergleichspräparat von **19** erhielten wir aus 3-Brom-2-methylpropanitril^[22] und Kaliumacetat unter Phasentransferbedingungen^[23] (H₂O/CCl₄/TEBA, 50°C, 8 h). – **19**: IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2250 cm⁻¹ (CN), 1735 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.7–3.2 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H). – C₆H₉NO₂ (127.1): ber. C 56.68, H 7.14, N 11.02; gef. C 56.76, H 7.24, N 11.14.

Die Spaltung von **19** mit Methanol/*p*-Toluolsulfonsäure (Kat.) bei Raumtemp.^[24] ergab **20**, das wir nach Lit.^[18] nicht darstellen konnten.

(*R*)-2-Aminobutanitril-hydrochlorid [(*R*)-**9** · HCl]: Zu 1.48 g (9.6 mmol) (*R*)-2-Aminobutansäure-methylester-hydrochlorid^[25] (**29** · HCl) in 25 ml Chloroform tropfte man 2.8 ml Triethylamin und gab anschließend 1.83 g (9.6 mmol) *o*-Nitrophenylsulfenylchlorid portionsweise hinzu. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wusch man mit Wasser, 50proz. Essigsäure und NaHCO₃-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat, engte im Rotationsverdampfer ein und erhielt 2.31 g (88%) **30** als gelben Feststoff; Schmp. (roh) 99–100°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.6–2.05 (m, 2H), 3.15–3.6 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.1–7.7 (m, 2H), 8.0–8.3 (m, 2H).

45 ml trocknes Methanol wurden bei 0°C mit Ammoniak gesättigt. Dazu gab man 2.3 g (8.5 mmol) **30**, ließ auf Raumtemp. erwärmen und rührte 90 h. Einengen im Rotationsverdampfer ergab 2.0 g (92%) **31** als gelben Feststoff; Schmp. (roh) 150–152°C. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.5–1.9 (m, 2H), 3.0–3.4 (m, 1H), 7.2–8.4 (m, 4H) (NH-Signal nicht sichtbar).

2.0 g (7.8 mmol) **31** in 12 ml trockenem Pyridin wurden unter Kühlung (Innentemp. –10°C) mit 2.6 g (17 mmol) POCl₃ versetzt. Unter Rühren ließ man während 30 min auf Raumtemp. erwärmen, goß in 100 ml Eis/Wasser und schüttelte 4mal mit je 30 ml Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen rührte man bei 0°C kräftig mit 10proz. Schwefelsäure, wusch mit Wasser und NaHCO₃-Lösung, trocknete mit Magnesiumsulfat und engte im Rotationsverdampfer ein. Den zurückgebliebenen Feststoff (1.62 g \cong 87% rohes **32**) nahm man in 50 ml Essigester auf und gab bei 0°C 3.25 ml einer 2.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Ether hinzu. Man rührte 1 h bei 0°C, saugte den Niederschlag ab und gab zum Filtrat 1 ml etherischen Chlorwasserstoff. Nach weiteren 30 min saugte man erneut ab und kristallisierte die vereinigten Feststoffe (0.57 g, 69%) aus Essigester/Methanol um. Man erhielt 265 mg (32%) reines

(*R*)-**9** · HCl; Schmp. 158–159°C (Zers.). – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.6–2.2 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 8.0 und 6.2 Hz, 1H), 9.34 (br. s, 3H).

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde in eine Suspension von 20 mg (0.17 mmol) (*R*)-**9** · HCl in 25 ml trockenem Ether bei 0°C Ammoniak geleitet (ca. 30 min). Das ausgefallene Ammoniumchlorid filtrierte man ab, entfernte den Ether durch Destillation, nahm den Rückstand in 1 ml trockenem Pyridin auf und versetzte mit 60 mg (0.40 mmol) (*S*)-2-Acetoxypropansäurechlorid^[26], dessen e.e. durch Umsetzung mit (*R*)-(-)-2-Butanol zu 87.9 ± 0.3% bestimmt worden war. Man rührte 2 h bei Raumtemp., goß auf 20 g Eis und 2 ml konz. Salzsäure, schüttelte 4mal mit je 5 ml Ether aus, wusch die vereinigten Etherauszüge mit NaHCO₃-Lösung, trocknete mit MgSO₄, engte destillativ auf ca. 1 ml ein und analysierte gaschromatographisch (20 m OV 17 oder OV 101, 140°C). Nach Korrektur mit dem e.e. des Reagens betrug die Enantiomerenreinheit von (*R*)-**9** 91.2 ± 0.9%.

Nach wäßriger Desaminierung von (*R*)-**9** wurden die Desaminierungsprodukte analog derivatisiert. GC des-2-Acetoxypropansäureesters von **16** (20 m OV 101, 100°C oder 53 m PPG, 130°C) ergab 57.1 ± 0.7% e.e. (pH = 3.5) und 74.3 ± 1.1% (pH = 1.3). Die Konfiguration wurde nach Lit.^[11b] zugeordnet (Derivatisierung von enzymatisch^[11a] dargestelltem **16**).

^[1] 53. Mitteilung: W. Kirmse, G. Feldmann, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1531–1543.

^[2] Zusammenfassungen: ^[2a] K. Laali, G. A. Olah, *Rev. Chem. Intermed.* **1985**, *6*, 237–253. – ^[2b] W. Kirmse, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 273–283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 251–261.

– ^[2c] E. H. White, D. J. Woodcock in *The Chemistry of the Amino Group* (Herausg. S. Patai), Wiley, London **1968**, *S.* 440–482. – ^[2d] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 439–463.

^[3] M. Bunse, D. Jödicke, W. Kirmse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 47–49.

^[4] J. Jenni, H. Kühne, B. Prijs, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1163–1171.

^[5] L. W. Kissinger, H. E. Ungnade, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1471–1473.

^[6] A. Streitwieser, Jr., W. D. Schaeffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2888–2893.

^[7] P. S. Skell, I. Starer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2971.

^[8] Anders als früher vermutet^[6], werden aus 1-Alkandiazonium-Ionen keine primären Alkylkationen gebildet: D. Brosch, W. Kirmse, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 907–908.

^[9] L. Zervas, D. Borovas, E. Gazis, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3660–3666.

^[10] K. Kawashiro, H. Yoshida, S. Morimoto, *Chem. Lett.* **1975**, 323–326.

^[11] ^[11a] W. Becker, H. Freund, E. Pfeil, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1079. – ^[11b] S. Julia, J. M. Sans, *J. Chromatograph. Sci.* **1979**, *17*, 651–655. – ^[11c] C. M. Garner, J. M. Fernandez, J. A. Gladysz, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3931–3934.

^[12] K.-R. Gassen, W. Kirmse, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2233–2248.

^[13] W. Kirmse, A. Wonner, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 409–414.

^[14] G. M. Lampmann, D. A. Horne, G. D. Hager, *J. Chem. Eng. Data* **1969**, *14*, 396–397.

^[15] H. Nambu, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5790–5791.

^[16] C. L. Stevens, E. Farkas, B. Gillis, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2695–2698.

^[17] G. Sosnowsky, J. A. Krogh, S. G. Umhoefer, *Synthesis* **1979**, 722–724.

^[18] E. N. Silberman, A. A. Michurin, *Zh. Org. Khim.* **1965**, *1*, 707–711; *Chem. Abstr.* **1965**, *63*, 5487.

^[19] G. E. Hawkes, K. Herwig, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1017–1028.

^[20] T. Hiyama, H. Oishi, Y. Suetsugu, K. Nishide, H. Saimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2139–2150.

^[21] T. Itoh, Y. Takagi, S. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1521–1524.

^[22] C. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 165–167.

^[23] T. Toru, S. Kurosumi, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Synthesis* **1974**, 867–868.

^[24] W. Fischer, C. A. Grob, G. von Sprecher, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 806–815.

^[25] R. S. Compagnone, H. Rappoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1713–1719.

^[26] C. M. Bean, J. Kenyon, H. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1936**, 303–311.

[41/93]