

Stereochemie von *Grignard*-Reaktionen mit 2-(*N*-Methylanilino)-cyclopentanonen

Von

Hans Berbalk, Karl Eichinger und Eleonore Decker

Abteilung für Analytische Chemie, Institut für Organische Chemie,
Technische Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 25. September 1975)

Stereochemistry of Grignard-Reactions with 2-(N-Methylanilino)- cyclopentanones

The *Grignard* reactions of the 2-anilino-cyclopentanones (**1 a** and **1 b**) with CH_3MgI and $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CMgBr}$, giving the 2-anilino-cyclopentanol **2 a**, **2 b**, and **2 c**, and the synthesis of *trans*-1-methyl-2-(4-chloro-*N*-methylanilino)-cyclopentanol (**4**), which was used as a reference compound of known stereochemistry, are described. IR spectroscopic investigations of **2 a**, **2 b**, and **2 c** as compared with **4** lead to the conclusion that **2 a**, **2 b**, and **2 c** have the structures of *cis*-2-(*N*-methylanilino)-cyclopentanol.

Die Stereochemie der Additionsreaktionen an die Carbonylgruppe von in Stellung 2 substituierten Cyclopentanonen ist für einige Substituenten bereits untersucht worden. *Friess* und *Baldrige*¹ sowie *Maurette* et al.² beschrieben die Reduktion von 2-Dialkylamino-cyclopentanonen, *Marcou* et al.³ untersuchten die Reaktion von 2-Chlor-cyclopentanone mit α - und β -ungesätt. *Grignard*-Verbindungen, *Guillerm-Dron* et al.^{4, 5} studierten die Addition von Organometallverbindungen an 2-Methoxycyclopentanone.

Bei fast allen beschriebenen Reaktionen wurden Gemische der epimeren Alkohole erhalten. Das Isomerenverhältnis hängt sowohl von sterischen Faktoren als auch von elektronischen Wechselwirkungen zwischen dem angreifenden Reagens und dem Substituenten in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe ab.

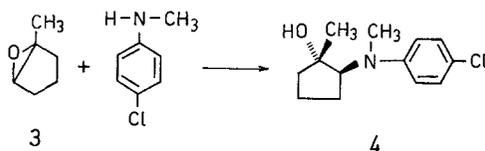
Zur Untersuchung der Stereochemie der *Grignard*-Reaktion mit schwach basischem 2-Aminocyclopentanonen wurden die nach *Berbalk* et al.⁶ dargestellten substituierten 2-Anilino-cyclopentanone **1 a** und **1 b** mit überschüss. CH_3MgI und $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CMgBr}$ in absol. *THF* umgesetzt, nach Zersetzung mit gesätt. NH_4Cl -Lösung die basischen

Produkte extrahiert und deren Zusammensetzung dünnschichtchromatographisch bestimmt. Auf diese Weise konnten **2 b** und **2 c** sofort als (innerhalb der dünnschichtchromatographischen Erfassbarkeit) reine Substanzen erhalten werden. Bei der Darstellung von **2 a** wurden im Dünnschichtchromatogramm etwa 5% eines Nebenproduktes (**4**) gefunden. Nach Destillation des Gemisches konnte **2 a** durch Kristallisation



	R ₁	R ₂		R	R ₁	R ₂
1 a	Cl	H	2 a	CH ₃	Cl	H
1 b	CF ₃	H	2 b	CH ₃	H	CF ₃
			2 c	C ₆ H ₅ C≡C	Cl	H

chromatographisch rein erhalten werden. Reines **4** wurde durch Reaktion des nach *Wagner-Jauregg* und *Roth*⁹ dargestellten Epoxides **3** mit 4-Chlor-N-methylanilin dargestellt. (Diese Ringöffnungsreaktion von **3** mit Aminen liefert nach *Wagner-Jauregg* und *Roth*⁹ sterisch einheitliche *trans*-Aminoalkohole.) Das so erhaltene **4** war dünnschichtchromatographisch identisch mit dem zu etwa 5% entstandenen Nebenprodukt bei der Synthese von **2 a**.



Die Strukturbestimmung von **2 a—2 c** erfolgte mittels IR-Spektroskopie: Bei der Untersuchung des OH-Valenzschwingungsbereiches der chromatographisch reinen Verbindungen **2 a—2 c** als Reinsubstanzen und in CCl₄-Lösungen der Konzentrationen 100 g/l, 20 g/l und 2 g/l wurde zwar eine Zunahme der Intensität der einer freien OH-Valenzschwingung zugeordneten Bande bei 3610 cm⁻¹ gegenüber dem von H-Brückenbindungen herrührenden Bandensystem, im Bereich 3500—3200 cm⁻¹ beobachtet, jedoch blieben auch bei der höchsten Verdünnung H-Brückenbindungsbanden erhalten. Demgegenüber zeigte eine analoge Verdünnungsreihe für **4**, für das die *trans*-Anordnung von OH-Gruppe und Stickstoffatom durch Synthese gesichert war, im IR schon bei einer Konzentration von 20 g/l keine H-Brückenbindungen mehr an, sondern nur eine der freien OH-Valenz-

schwingung entsprechende scharfe Bande bei 3610 cm^{-1} . Diese Ergebnisse können, ähnlich den von *Drehfahl* und *Heublein*⁷ an *cis*- und *trans*-2-Aminocyclopentanol erhaltenen Resultaten, durch das Vorliegen von schwachen intramolekularen 5-Ring-Wasserstoffbrücken bei den Verbindungen **2 a**—**2 c** erklärt werden, in denen bei Raumtemperatur ein Teil der OH-Gruppen nicht intramolekular gebunden vorliegen und somit im IR einen Verdünnungseffekt bemerken lassen. Der, bezogen auf die Messungen von *Drehfahl* und *Heublein*⁷ an *cis*-2-Aminocyclopentanol, stärkere Verdünnungseffekt bei **2 a** — **2 c** ergibt sich aus der vergleichsweise geringeren intramolekularen H-Brücken-Bindungsstärke bei **2 a**—**2 c**. Dies ist unter Berücksichtigung der geringeren Basizität des Anilinstickstoffes gegenüber der NH₂-Gruppe und einer stärkeren räumlichen Abschirmung verständlich.

Versuche, N-Methyl- α,α,α -trifluor-3-toluidin mit **3** zum Zwecke der Synthese des Epimeren von **2 b** umzusetzen, benötigten wegen der zu geringen Nucleophilie des Amins Temperaturen von 170° und Reaktionszeiten von etwa 6 Tagen zum völligen Verbrauch des Amins, führten jedoch zu einem Gemisch von mindestens 10 Verbindungen (nach Dünnschichtchromatogrammen), aus dem kein reines Produkt abgetrennt werden konnte.

Aus den erhaltenen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß bei der *Grignard*-Reaktion von **1 a** und **1 b** die sterische Hinderung der Anilino-Gruppe in Stellung 2 gegenüber einer Komplexbildung des basischen N-Atoms mit dem elektrophilen Magnesiumatom der *Grignard*-Reagentien soweit überwiegt, daß der Angriff ausschließlich bzw. weit überwiegend von der sterisch weniger behinderten Seite der Carboxylgruppe erfolgt.

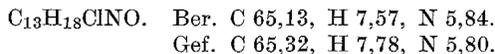
Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Dr. *J. Zak* ausgeführt. Die IR-Spektren wurden in kompensierten CCl₄-Lösungen in KBr-Küvetten mit einem Perkin-Elmer 377 IR-Spektrometer aufgenommen. Alle Dünnschichtchromatogramme wurden mit Kieselgel GF Woelm DC-Platten und dem Fließmittel Benzol—Äther (5 + 1) ausgeführt.

cis-1-Methyl-2-(4-chlor-N-methylanilino)-cyclopentanol (**2 a**)

Zu einer *Grignard*-Lösung aus 1,90 g Mg-Spänen und 11,1 g CH₃J in 20 ml absol. THF wurden 7,0 g **1 a**, gelöst in 50 ml absol. THF, innerhalb von 10 Min. zugefügt und anschließend 5 Stdn. gekocht. Nach Gießen auf eiskalte gesätt. NH₄Cl-Lösung wurde ausgeäthert, die Ätherphase mit 2N-HCl erschöpfend extrahiert, die salzsauren Extrakte mit gesätt. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Es verblieben 5,36 g eines

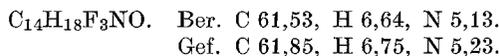
dunklen Öles, das bei 0,01 Torr und 100—110° Luftbadtemp. kugelrohrdestilliert wurde. Das Destillat kristallisierte nach kurzer Zeit. Aus Cyclohexan 3,64 g farblose Prismen, Schmp. 66—67°. Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,6$.



cis-1-Methyl-2-(*N*-methyl- α,α,α -trifluor-3-toluidino)-cyclopentanol (**2 b**)

Ansatz: 5,15 g **1 b** in 50 ml absol. THF. Grignard-Lösung aus 1,15 g Mg und 8,6 g CH_3J in 20 ml absol. THF bereitet.

Reaktionsführung und Aufarbeitung wie bei **2 a**. Nach Kugelrohrdestillation bei 0,01 Torr und 100—110° Luftbadtemp. 4,23 g farbloses Öl. Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,5$.

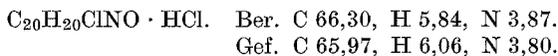


cis-1-Phenyläthynyl-2-(4-chlor-*N*-methylanilino)-cyclopentanol (**2 c**)

Zu einer Grignard-Lösung aus 1,36 g Mg, 6,08 g Äthylbromid in 20 ml absol. THF wurden 5,71 g Phenylacetylen gefügt und 2 Stdn. gekocht. Nach Zutropfen einer Lösung von 5,0 g **1 a** und 5stdg. Kochen wurde das Reaktionsgemisch, wie für **2 a** beschrieben, aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation bei 0,01 Torr und 160—170° Luftbadtemp. wurden 4,1 g gelbliches Öl erhalten.

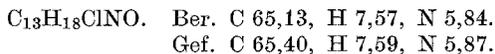
Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,7$.

Zur Mikroelementaranalyse wurde das kristalline Hydrochlorid von **2 c** dargestellt. 1 g **2 c** wurde in 150 ml absol. Äther gelöst und unter Rühren 10 ml mit HCl-Gas gesätt. absol. Äther zugetropft; aus Methanol/Äther 0,8 g farblose Nadeln, Schmp. (Zers.) 154°.



trans-1-Methyl-2-(4-chlor-*N*-methylanilino)-cyclopentanol (**4**)

Ein Gemisch aus 3,5 g **3**, 3,8 g 4-Chlor-*N*-methylanilin und 3 ml Äthanol wurde 70 Stdn. bei 150° im Bombenrohr erhitzt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch im Vak. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis nichts mehr abdestillierte, und der Rückstand über eine 1 m lange und 2 cm dicke Säule aus Kieselgel 60 (Korngröße 0,063—0,200 mm, E. Merck) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptfraktion und Kugelrohrdestillation (0,02 Torr, 120—130° Luftbadtemp.) wurden 2,3 g schwach gelbliches Öl erhalten. Dünnschichtchromatogramm: $R_f = 0,5$.



Literatur

- ¹ S. L. Friess und H. D. Baldrige, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2482 (1956).
- ² M. T. Maurette, C. Benard und A. Lattes, Tetrahedron **30**, 3695 (1974).
- ³ A. Marcou, W. Chodkiewicz und P. Cadiot, Bull. Soc. Chim. France **1967**, 2429.

- ⁴ *D. Guillermin-Dron, M. L. Capmau und W. Chodkiewicz*, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci **C 273**, 759 (1971).
- ⁵ *D. Guillermin-Dron, M. L. Capmau und W. Chodkiewicz*, Tetrahedron Lett. **1972**, 37.
- ⁶ *H. Berbalk, K. Eichinger und E. Decker*, Mh. Chem. **107**, 401 (1976).
- ⁷ *G. Drehfahl und G. Heublein*, Chem. Ber. **94**, 915 (1961).
- ⁸ *A. W. Baker*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3598 (1958).
- ⁹ *Th. Wagner-Jauregg und M. Roth*, Chem. Ber. **93**, 3036 (1960).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. H. Berbalk
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich*