

## WALTER HÜCKEL und KLAUS-DIETRICH THOMAS

Zur Kenntnis der Waldenschen Umkehrung, X<sup>1)</sup>***cis*- und *trans*-1-Methyl-2-amino-cyclopentan  
und salpetrige Säure, II<sup>2)</sup>**

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 20. April 1963)

Eine erneute Untersuchung der Desaminierung von *cis*- und *trans*-1-Methyl-2-amino-cyclopentan hat ergeben, daß früher<sup>2)</sup> wegen unzureichender Analytik die Bildung von 1-Methyl-cyclopentanol-(1) übersehen worden war und daß sich mehr als zwei Kohlenwasserstoffe bilden. Das Reaktionsprodukt aus *cis*-Amin enthält in der Alkoholfraktion 77%, das aus *trans*-Amin 46% tertiären Alkohol. Die WALDENSche Umkehrung ist beim sekundären Alkohol aus dem *cis*-Amin mit 94% fast vollständig, beim *trans*-Amin bleibt die Konfiguration zu 80% erhalten. Die Kohlenwasserstofffraktion, 29% beim *cis*-, 35% beim *trans*-Amin, besteht aus 78 bzw. 45.5%  $\Delta^1$ -Methyl-cyclopenten; der Rest ist ein Gemisch von  $\Delta^2$ -Methyl-cyclopenten und einem dritten Kohlenwasserstoff.

Ein Gemisch von *cis*- und *trans*-1-Methyl-cyclopentanol-(2) kann mit Hilfe der Schmelzpunkte ihrer *p*-Nitrobenzoate nicht einwandfrei analysiert werden<sup>3)</sup>. Darauf gegründete Ergebnisse der Umsetzung der strukturanalogen Amine mit salpetriger Säure<sup>2)</sup> müssen daher angezweifelt werden. Hierbei war überdies nicht mit der Anwesenheit von tertiärem Alkohol, der auch ein kristallines *p*-Nitrobenzoat bildet, gerechnet worden, wie er beim ringhomologen *cis*-Amin der Cyclohexanreihe in erheblicher Menge entsteht. Weiter muß die damals durchgeführte kinetische Analyse der die Alkohole begleitenden Kohlenwasserstoffe durch Titration mit Benzopersäure in Äther/Chloroform, in welchen Lösungsmitteln keine exakten Resultate zu erwarten sind<sup>4)</sup>, als unzuverlässig angesehen werden.

Die Wiederaufnahme der Untersuchung mit modernen analytischen Methoden hat diese Zweifel als berechtigt erwiesen. Die Reaktion verläuft komplizierter als damals angenommen. Aus *beiden* 1-Methyl-2-amino-cyclopentanen entsteht neben den sekundären Alkoholen auch viel tertiärer Alkohol, nicht nur, wie in der Cyclohexanreihe, beim *cis*-Isomeren.

Das Kohlenwasserstoffgemisch enthält außer  $\Delta^1$ - und  $\Delta^2$ -Methyl-cyclopenten noch eine dritte Komponente, was von vornherein eine kinetische Analyse durch Oxydation mit Benzopersäure illusorisch macht.

Die Desaminierung ist diesmal statt in phosphorsaurer vorteilhafter<sup>5)</sup> in essig-saurer Lösung durchgeführt worden; Acetate bilden sich dabei nur in Spuren. Daß

1) IX. Mitteil.: W. HÜCKEL und K. HEYDER, Chem. Ber. **96**, 220 [1963].

2) W. HÜCKEL und R. KUPKA, Chem. Ber. **89**, 1694 [1956].

3) W. HÜCKEL und E. MÖGLE, Liebigs Ann. Chem. **649**, 13 [1961].

4) W. HÜCKEL und A. HUBELE, J. prakt. Chem. [4] **7**, 1 [1958]; vgl. schon T. S. LEE und I. M. KOLTHOFF, Ann. N. Y. Acad. Sci. **53**, 1093 [1951].

5) W. HÜCKEL und K.-D. THOMAS, Liebigs Ann. Chem. **645**, 177 [1961].

dadurch keine grundsätzlichen Unterschiede bedingt sind, zeigt die Tatsache, daß das Verhältnis von Alkohol : Kohlenwasserstoff praktisch mit dem früher gefundenen übereinstimmt: Beim *trans*-Amin 65 : 35, beim *cis*-Amin 71 : 29 (letzteres früher 77 : 23).

#### VERGLEICHE MIT ANDEREN DESAMINIERUNGEN

Im Vergleich mit den beiden ringhomologen 1-Methyl-2-amino-cyclohexanen ergibt sich eine Analogie für das *cis*-Amin, auch hinsichtlich der Menge gebildeten  $\Delta^1$ -Kohlenwasserstoffs, nicht dagegen für das *trans*-Amin; was die Zusammensetzung des Alkoholgemisches betrifft, besteht in keinem Falle Übereinstimmung.

Der Vergleich mit der Desaminierung der 1-Cyclopentyl-2-amino-cyclopentane<sup>6)</sup> zeigt für die *cis*-Isomeren weitgehende Übereinstimmung sowohl im Verhältnis Alkohol : Kohlenwasserstoff wie in der Zusammensetzung des Gemisches der Alkohole; das Ausmaß der WALDENSchen Umkehrung beim sekundären Alkohol beträgt über 90%, das Verhältnis zum tertiären ist nur wenig verschieden. Dagegen ist das Mengenverhältnis der isomeren Kohlenwasserstoffe nicht das gleiche. Bei den *trans*-Isomeren besteht dagegen eine Analogie nur im Anteil des  $\Delta^1$ -Kohlenwasserstoffes; die Konfiguration des sekundären Alkohols bleibt bei der Methylverbindung überwiegend, zu etwa 80%, erhalten, bei der Cyclopentylverbindung erfolgt überwiegend Umkehrung.

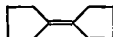
Ein Vergleich mit der Methanolyse der konfigurationsanalogen Toluolsulfonate der stereoisomeren 1-Methyl-cyclopentanol-(2)<sup>3)</sup> ergibt eine Analogie lediglich hinsichtlich der fast vollständigen WALDENSchen Umkehrung beim *cis*-Isomeren.

Im einzelnen sind die Mengenverhältnisse der Reaktionsprodukte aus nachstehender Übersicht zu entnehmen:

#### Desaminierung

Fünfring	Alkohole			sek. % Umkehrung	Kohlenwasserstoffe		
	$\Sigma$ Gew. %	sek. : tert.			$\Sigma$ Gew. %	$\Delta^1$	: ( $\Delta^2 + x$ )
<i>cis</i> -Methyl-Verb.	71	23	77	94	29	78	22 [8 + 14] *)
<i>cis</i> -Cyclopentyl-Verb.	63	18	82	92	37	45.5	23.5 + 31 **)
<i>trans</i> -Methyl-Verb.	65	54	46	19.5	35	31	69 [40 + 29] **)
<i>trans</i> -Cyclopentyl-Verb.	46	39	61	80	54	32.5	59 + 8.5 **)

\*) Schätzung. \*\*)



#### Sechsring

<i>cis</i> -	69	54	46	10	31	79	21 (nur $\Delta^2$ )
<i>trans</i> -	96.5	99	1	16	3.5	21 *)	79 (72 + 7 **)

\*) + Spur Vinylcyclopentan. \*\*) Äthylidencyclopentan.

#### Methanolyse

Fünfring *)	Methyläther			Kohlenwasserstoffe		
<i>cis</i> -	70	86	14	98	30	92
<i>trans</i> -	82	30	70	40	18	100

\*) Lit.<sup>3)</sup> S. 15 sind Mol % angegeben. Dort auch Vergleich mit Sechsring. Die geringen Mengen von Nebenprodukten bei der Desaminierung — 6 bis 8% — sind in dieser Übersicht nicht berücksichtigt.

6) W. HÜCKEL und G. UDE, Chem. Ber. 94, 1026 [1961].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-Methyl-cyclopentanon-(2)* wurde durch Ketonspaltung des rohen methylierten Cyclopentanoncarbonesters gewonnen<sup>3)</sup>. Eine vorherige Reinigung des Esters ist nicht erforderlich, weil sich nach Herstellung der Methylcyclopentylamine beigemengtes Cyclopentylamin durch sorgfältige Destillation quantitativ abtrennen läßt.

*1-Methyl-2-amino-pentan:* Ein 83% *trans*-Form enthaltendes Gemisch entsteht in über 70-proz. Ausbeute durch Reduktion des Ketoxims mit Natrium und Alkohol<sup>2)</sup>. Ein 62 bis 65% der *cis*-Form (früher<sup>2)</sup> 72%) enthaltendes Gemisch entsteht bei der Hydrierung des Ketons (40 g) in Methanol (320 ccm) und Ammoniak (25-proz., 160 g) mit Raney-Nickel (4 Teelöffel) durch Aufnahme von 9 l Wasserstoff während 72 Stdn. in einer Ausbeute von 70 bis 76%.

Hydrierungen des Oxims in Eisessig mit Platinmohr nach WILLSTÄTTER ergaben nur in geringer Ausbeute ein 74% *cis*-Form enthaltendes Gemisch; in der Hauptsache entsteht anscheinend sekundäres Amin neben anderen Produkten.

Die Bestimmungen der Stereoisomerenverhältnisse erfolgten gaschromatographisch: BECKMAN GC2, 8-m-Chromosorbsäule mit Siliconöl DC 710 + KOH, 130°, 3.1 Atm. H<sub>2</sub>. Retentionszeit des *trans*-Amins 9 Min., des *cis*-Amins 10 Min.

Präparativ wurden die Amine an einer 1-m-Drehbandkolonne der Fa. E. HAAGE, Mülheim (Ruhr), bei einem Rücklaufverhältnis 1:120 und einer Destillationsgeschwindigkeit von 1 g/Stde. getrennt: Etwas Cyclopentylamin, Sdp.<sub>740</sub> 107.5°; *trans*-Amin 120.5°, *cis*-Amin 124.0°.

*Umsetzung mit salpetriger Säure*

5 g Amin, 3.5 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser und 3.15 g Eisessig wurden zusammengegeben, auf 60° erwärmt und nach Zugabe von 6 ccm 10-proz. Essigsäure und 2 ccm Wasser 5 Stdn. auf dieser Temperatur gehalten<sup>5)</sup>. Das in Äther bei 4° aufgenommene und mit Kochsalz- und Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelte und über Natriumsulfat getrocknete Reaktionsprodukt wurde an einer wirksamen Kolonne unter Vermeidung von Verlusten an Kohlenwasserstoff weitgehend vom Äther befreit und gaschromatographiert: Perkin-Elmer Fraktometer 116, 10-m-K-Säule, Carbowax 1500, 120°, 2.5 Atm. He. Durch Vergleich der Flächenwerte der Peaks konnte das Mengenverhältnis der Hauptprodukte mit genügender Genauigkeit ermittelt werden, wie durch Analysen von Vergleichsgemischen festgestellt wurde.

Es wurden gefunden:

Stoff	Ret.-Zeit	Mol %	
		aus <i>cis</i> -Amin	aus <i>trans</i> -Amin
Diäthyläther	3.2	—	—
Δ <sup>2</sup> -Methyl-cyclopenten + Kohlenwasserstoff x	4.0 (Schulter)	6.0	22.1
Δ <sup>1</sup> -Methyl-cyclopenten	4.8	21.5	9.9
1-Methyl-cyclopentanol-(1)	39.6	51.1	27.8
<i>cis</i> -1-Methyl-cyclopentanol-(2)	59.0	1.0	6.3
<i>trans</i> -1-Methyl-cyclopentanol-(2)	68.2	14.5	26.0
Nebenprodukte	—	6	8

Retentionszeiten (Min.): Kohlenwasserstoffe 5, 5.5 (Cyclohexen?), 6.1, 7.6; unbekannt 9.6, 12.2, 13.6; tert. Acetat 35.2; sek. Acetat oder Keton 43.0, 46.0; unbekannt 97.0.

Wegen der geringen Menge von Acetaten würde ihre Verseifung am Mengenverhältnis der Alkohole praktisch nichts ändern.

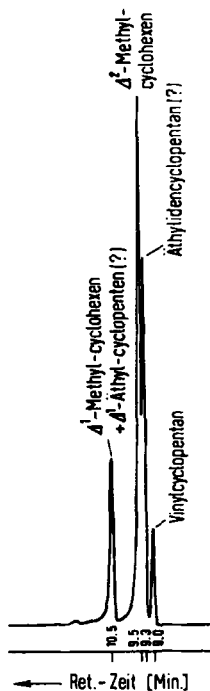
Das Gemisch der Reaktionsprodukte wurde anfangs bei Atmosphärendruck unter Verwendung einer Kühlfalle, nach Erreichen einer Ölbadtemperatur von 140° im schwachen Vakuum destilliert und so in 2 Fraktionen zerlegt. Die erste bestand aus Diäthyläther mit etwa 15% Kohlenwasserstoff, die zweite aus nur wenig Kohlenwasserstoff enthaltendem Alkoholgemisch. Aus ihnen wurden die Hauptprodukte mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie im Perkin-Elmer Fraktometer 116 herausgearbeitet und durch ihre IR-Spektren charakterisiert. Bei dieser Trennung konnte das *cis*-1-Methyl-cyclopentanol-(2) aus der Desaminierung des *cis*-Amins wegen der geringen Menge nicht erhalten werden, wohl aber aus dem Produkt der Desaminierung des *trans*-Amins, das übrigens die Alkohole hartnäckig begleitende Spuren von Carbonylverbindungen enthielt, was bei dem Reaktionsprodukt aus dem *cis*-Amin nicht der Fall war.

Der Kohlenwasserstoff, Ret.-Zeit 4.0 Min., präparativ abgetrennt — 2-m-Silikonsäule C Perkin-Elmer, 60°, 0.5 Atm. He im Fraktometer 116 — zeigte außer den Banden des  $\Delta^2$ -Methyl-cyclopentens noch folgende charakteristische Banden: 760 (sehr stark), 1210 und 1235 (mittel); eine weitere bei 1118/cm fällt wahrscheinlich praktisch mit einer Bande des  $\Delta^2$ -Methyl-cyclopentens zusammen, die dadurch verstärkt erscheint. Die Banden stimmen nicht mit denen des Methencyclopentans überein. Das Mengenverhältnis zum  $\Delta^2$ -Methyl-cyclopenten läßt sich grob schätzen: Kohlenwasserstoff aus *cis*-Amin 70:30  $\Delta^2$ , aus *trans*-Amin 40:60  $\Delta^2$ .

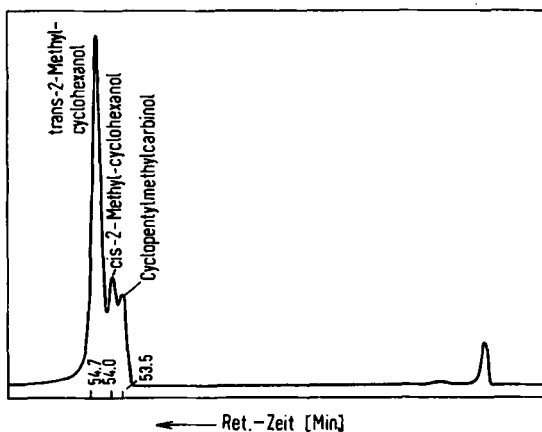
#### Nachtrag zur VIII. Mitteilung<sup>5)</sup>

Die Reaktionsprodukte der Desaminierung vom *trans*-1-Methyl-2-amino-cyclohexan haben sich mit Hilfe von Kapillarsäulen weiter auftrennen lassen. Es findet zu etwas über 10% Umlagerung über das Ion  $\text{cyclo-C}_5\text{H}_9 \cdot \overset{\oplus}{\text{C}}\text{H} \cdot \text{CH}_3$  statt: Der im ganzen nur etwa 3.5% ausmachende Kohlenwasserstoff enthält außer  $\Delta^1$ - und  $\Delta^2$ -Methyl-cyclohexen nebst Spuren von Vinyl-cyclopentan<sup>5)</sup> noch ungefähr 25% Äthylidencyclopentan (Abbild. 1) und wohl auch etwas  $\Delta^1$ -Äthyl-cyclopenten. Die Alkoholfraktion besteht zu 86% aus *trans*-2-Methyl-cyclohexanol, 4% *cis*-2-Methyl-cyclohexanol und 10% Cyclopentylmethylcarbinol, das jetzt gaschromatographisch herausgeschnitten und durch den Vergleich seines IR-Spektrums (Abbild. 3) mit dem eines Vergleichspräparates identifiziert werden konnte. Das Gaschromatogramm einer durch Drehbanddestillation der Alkoholfraktion erhaltenen Mittelfraktion läßt die Anwesenheit dieser drei Alkohole erkennen (Abbild. 2); wegen des sehr starken Überwiegens von *trans*-2-Methyl-cyclohexanol ist das Gaschromatogramm des Rohproduktes unanschaulich.

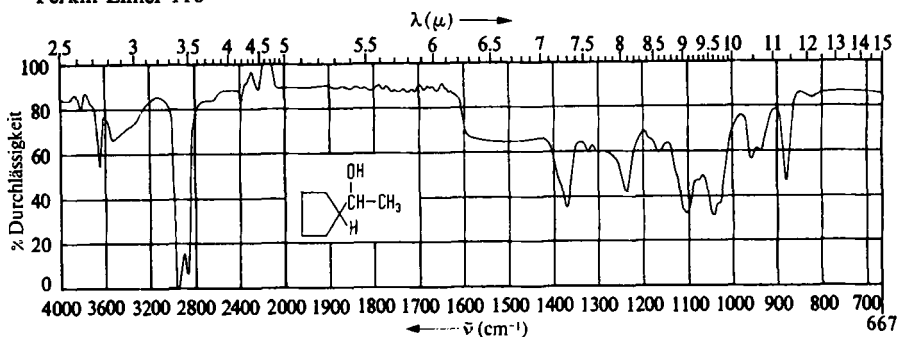
Die bei der Solvolyse der Toluolsulfonate von *cis*- und *trans*-2-Methyl-cyclohexanol entstehenden Kohlenwasserstoffe, die erneut analysiert wurden, enthalten keine Strukturisomeren.



Abbild. 1. Gaschromatographische Trennung der Kohlenwasserstoffe aus *trans*-2-Methyl-cyclohexylamin. 50-m-Kapillar-Polypropenglykol, 90°, 0.8 Atm. N<sub>2</sub>, Perkin-Elmer 116



Abbild. 2. Gaschromatographische Trennung der Alkohole aus *trans*-2-Methyl-cyclohexylamin. Mittlere Fraktion, aus der ein Teil des Cyclopentylmethylcarbinols und viel *trans*-2-Methyl-cyclohexanol abgetrennt sind. 50-m-Kapillar-Polypropenglykol, 90°, 0.8 Atm. N<sub>2</sub>, Perkin-Elmer 116



Abbild. 3. IR-Spektrum von Cyclopentylmethylcarbinol