

Wolfgang Kirmse und Hermann Arold

### Desaminierungsreaktionen, IX<sup>1)</sup>

## Alkalische Spaltung von (S)-N-Nitroso-1-phenyl-äthyl-carbamidsäure-methylester

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Lahn) \*)

(Eingegangen am 24. Juli 1970)

In Methanol ergab die Titelreaktion Styrol, 1-Methoxy-1-phenyl-äthan (2) mit partieller Inversion und 1-Phenylethanol (3) mit überwiegender Retention. Das Ausmaß der Inversion bei der Bildung von 2 war von der Methylat-Konzentration unabhängig, wurde jedoch durch Zusatz von 1,2-Dimethoxy-äthan und von Lithiumperchlorat vermindert. S<sub>N</sub>2-Prozesse sind an der Bildung von 2 offenbar nicht beteiligt. Zugesetztes Lithiumazid konnte nur in Dimethoxyäthan/Methanol (4:1) wirksam mit Methanol konkurrieren und lieferte 1-Phenyl-äthylazid (4) mit 74% Inversion (26% Retention). Die Konfiguration und Drehung von optisch aktivem 4 wurden bestimmt.

### Deamination Reactions, IX<sup>1)</sup>

#### Alkaline Cleavage of Methyl (S)-N-Nitroso-(1-phenylethyl)carbamate

In methanol, the title reaction afforded styrene, 1-methoxy-1-phenylethane (2) with partial inversion, and 1-phenylethanol (3) with predominant retention of configuration. The degree of inversion associated with the formation of 2 was independent of the concentration of methoxide but was decreased by the addition of 1,2-dimethoxyethane and of lithium perchlorate. It is concluded that direct displacement does not contribute to the formation of 2. Added lithium azide competed efficiently with methanol only in dimethoxyethane/methanol (4:1) mixtures, producing 1-phenylethyl azide (4) with 74% inversion (26% retention). The configuration and rotation of optically active 4 has been established.

Um den Mechanismus der alkalischen Desaminierung durch Nitrosoacylamin-Spaltung weiter zu präzisieren, haben wir das Verhalten eines chiralen C-Atoms bei dieser Reaktion untersucht. Auf eine vergleichbare Arbeit von Moss<sup>2)</sup> (Hydrolyse von Octyldiazotat-(2)) wird in der Diskussion näher eingegangen.

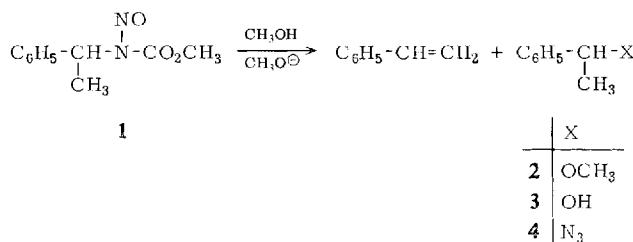
Die alkalische Spaltung von N-Nitroso-1-phenyl-äthylcarbamidsäure-methylester (1) in Methanol lieferte Styrol, 1-Methoxy-1-phenyl-äthan (2), geringe Mengen Acetophenon und 1-Phenyl-äthanol (3) (Tab.). Die Ausbeuten an 3 waren schlecht

\*) Neue Anschrift: Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität, 463 Bochum-Querenburg.

<sup>1)</sup> VIII. Mittel.: W. Kirmse und F. Scheidt, Chem. Ber. 103, 3711 (1970), vorstehend.

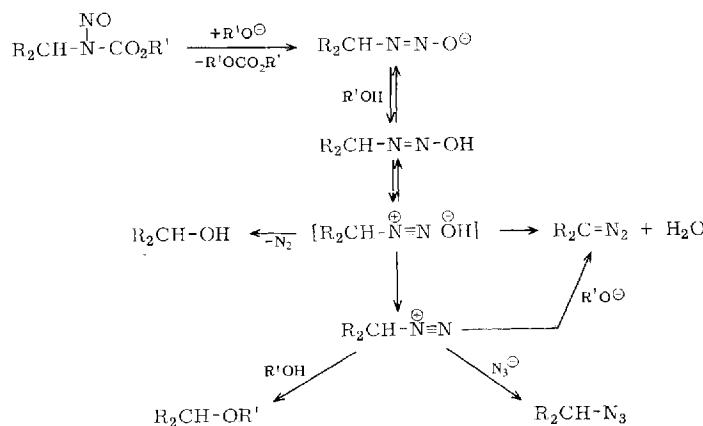
<sup>2)</sup> R. A. Moss und S. M. Lane, J. Amer. chem. Soc. 89, 5655 (1967); R. A. Moss, D. W. Reger und E. M. Emery, ebenda 92, 1366 (1970).

reproduzierbar; eine Ursache hierfür konnte nicht festgestellt werden. Bei Einsatz von optisch aktivem **1** entstand **3** unter weitgehender Konfigurationserhaltung, **2** unter teilweiser Konfigurationsumkehr.



Die alkalische Spaltung von Nitrosoacylaminen beginnt mit der Ablösung des Acylrests und der Bildung eines Alkyldiazotats. Hydrolyse des Diazotats führt zum Diazohydroxid und Alkyldiazonium-Ion, das zum Diazoalkan deprotoniert werden kann<sup>2,3)</sup>. Wenn der Zerfall des Diazonium-Ions zu einem stabilen Carbonium-Ion führt, spielt die Deprotonierung gewöhnlich keine bedeutende Rolle. Auch aus **1** entstanden nur geringe Mengen 1-Diazo-1-phenyl-äthan (Rotfärbung), die bei der Aufarbeitung in das Azin übergingen. Eine Umwandlung von 1-Diazo-1-phenyl-äthan in Solvolyseprodukte fand unter unseren Versuchsbedingungen nur in geringem Umfang statt; bei Verwendung von Deuteriomethanol lag der Deuterium-Einbau unter 5%.

Zerfall des Diazohydroxids kann in einem Ionenpaar-Prozeß Alkohol liefern. Moss et al.<sup>2)</sup> fanden bei der Hydrolyse von Octyldiazotat-(2) mit  $H_2^{18}O$  einen erheblichen Anteil  $^{16}O$  aus der Nitrosogruppe im Endprodukt Octanol-(2). Das  $^{16}O$  enthaltende Octanol-(2) wurde in  $H_2^{18}O$  mit überwiegender (61.5 %) Konfigurationserhaltung, in  $H_2^{18}O/\text{Äther}$ -Mischung mit überwiegender (57–61 %) Konfigurationsumkehrung gebildet. In unserem Fall läßt sich zwischen der „Rückkehr“ des Hydroxid-Gegenions (Bildung von 3) und der Reaktion mit dem Lösungsmittel (Bildung von 2) leicht unterscheiden. Die Konfigurationserhaltung ist bei der Umwandlung 1 → 3 wesentlich.



<sup>3)</sup> W. Kirmse und G. Wächtershäuser, Liebigs Ann. Chem. 707, 44 (1967).

stärker ausgeprägt als bei der Hydrolyse des Octyldiazotats-(2). Die von Moss beobachtete Lösungsmittelabhängigkeit der Stereochemie bietet hierfür eine mögliche Erklärung.

#### Alkalische Spaltung von *N*-Nitroso-1-phenyl-äthylcarbamidsäure-methylester (**1**)

Vers. Nr.	Bedingungen	Gesamt- Ausb. %	Styrol %	%	<b>2</b> $\alpha_D^{21}$	%Inv. <sup>a)</sup>	Aceto- phenon %	<b>3</b> $\alpha_D^{21}$	%	%Ret. <sup>a)</sup>
<b>A) Einfluß der Alkalikonzentration</b>										
1	CH <sub>3</sub> OH/NaHCO <sub>3</sub>	78	21	64	+ 24.8	60.3	3	11	- 40.8	91.4
2	CH <sub>3</sub> OH/Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74	18	65	+ 24.6	60.2	1	16	- 38.0	88.5
3	CH <sub>3</sub> OH/0.1 m CH <sub>3</sub> ONa	74.5	22	69	+ 23.6	59.8	1	7	?	?
4	CH <sub>3</sub> OH/1 m CH <sub>3</sub> ONa	71.5	21	48	+ 22.4	59.3	2	29	- 35.1	85.6
5	CH <sub>3</sub> OH/3 m CH <sub>3</sub> ONa	52	23	45	+ 24.8	60.3	3	29	- 35.0	85.5
<b>B) Lösungsmittel- und Salzeffekte</b>										
6	CH <sub>3</sub> OH/DMÄ (1 : 2)/0.1 m CH <sub>3</sub> ONa	70	25	70	+ 11.6	54.8	1	4	- 43.5	94.1
7	CH <sub>3</sub> OH/DMÄ (1 : 4)/0.1 m CH <sub>3</sub> ONa	70	40	49	+ 5.8	52.4	5	6	?	?
8 <sup>b)</sup>	CH <sub>3</sub> OH/0.1 m LiOCH <sub>3</sub> /2 m LiN <sub>3</sub>	70	29	65	+ 15.6	56.5	2	4	?	?
9	CH <sub>3</sub> OH/0.1 m LiOCH <sub>3</sub> /2 m LiClO <sub>4</sub>	74	24	73	+ 11.6	54.8	1	3	- 41	91.6
10 <sup>c)</sup>	CH <sub>3</sub> OH/DMÄ (1 : 4)/2 m LiN <sub>3</sub>	69	46	25	+ 1.11	50.5	2	5	- 47.8	98.5
11 <sup>d)</sup>	CH <sub>3</sub> OH/DMÄ (1 : 4)/2 m LiN <sub>3</sub>	74	44	31	+ 0.81	50.3	2	Spuren		

<sup>a)</sup> Inversion + Retention = 100. <sup>b)</sup> < 1% 4. <sup>c)</sup> 22% 4,  $\alpha_D^{21}$ : + 53.6°, 74% Inversion. <sup>d)</sup> 23% 4,  $\alpha_D^{21}$ : + 53.2°, 74% Inversion.

Unser besonderes Interesse galt der Umsetzung der aus **1** erzeugten Zwischenstufen mit dem Lösungsmittel und anderen nucleophilen Reaktionspartnern. Weist die Konfigurationsumkehrung bei der Bildung von **2** auf die Beteiligung eines S<sub>N</sub>2-Mechanismus hin? Dies ist wenig wahrscheinlich, da das Ausmaß der Inversion von der Methylatkonzentration unabhängig ist (Versuche 1–5 der Tab.). Zusatz von 1,2-Dimethoxy-äthan (DMÄ), das kationische Zwischenstufen zwar solvatisieren, aber nicht in stabile Endprodukte überführen kann, verringert das Ausmaß der Inversion deutlich (Versuche 6 und 7). Im gleichen Sinne wirken Salzzusätze (Versuche 8 und 9). Die Stereochemie der Ätherbildung wird daher am besten durch die Prinzipien erklärt, welche für S<sub>N</sub>1-Reaktionen mit partieller Inversion entwickelt wurden<sup>4)</sup> (z. B. Abschirmung der „Vorderseite“ des entstehenden Carbonium-Ions durch die Abgangsgruppe). Die Desaminierung von 1-Phenyl-äthylamin mit HNO<sub>2</sub> in schwach saurer, wäßriger Lösung zeigt mit 57% Inversion (43% Retention)<sup>2)</sup> eine ähnliche Stereochemie. Die alkalische Desaminierung verläuft zumindest in polaren Lösungsmitteln wie Methanol weitgehend analog der HNO<sub>2</sub>-Desaminierung in saurer Lösung; sie ist deutlich verschieden von der *Thermolyse* von Nitrosoacylaminen<sup>5,6)</sup> (z. B. 81% Retention bei der Zersetzung von *N*-Nitroso-*N*-[1-phenyl-äthyl]-naphthamid-(2) in Eisessig).

Der Zusatz von Lithiumazid bei der alkalischen Spaltung von **1** in Methanol bewirkte nur einen Salzeffekt; wir fanden weniger als 1% 1-Phenyl-äthylazid (**4**). Dies steht im Gegensatz zu früheren Versuchen mit primären Alkyldiazonium-Ionen<sup>7)</sup> und Cyclopropyldiazonium-Ionen<sup>8)</sup>, die in Methanol/Lithiumazid hohe Ausbeuten an Alkylaziden gaben. Erst bei Verdünnen mit dem „inerten“ Lösungsmittel 1,2-Di-

<sup>4)</sup> A. Streitwieser jr., Solvolytic Displacement Reactions, McGraw Hill, New York 1962.

<sup>5)</sup> R. Huisgen und C. Rüchardt, Liebigs Ann. Chem. **601**, 1 (1956).

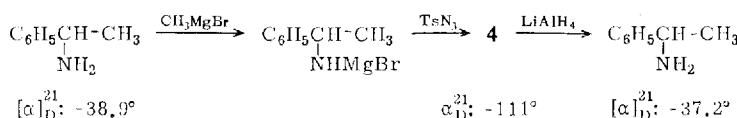
<sup>6)</sup> E. H. White und C. A. Aufdermarsh, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1174, 1179 (1961).

<sup>7)</sup> W. Kirmse und H. A. Rinkler, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg **83**, 547 (1962).

<sup>8)</sup> W. Kirmse und H. Schütte, Chem. Ber. **101**, 1674 (1968).

methoxy-äthan wurden auch aus **1** größere Mengen **4** erhalten (Versuche 10 und 11). Unter diesen Bedingungen gebildetes **4** zeigte 48 % seiner maximalen Drehung und war unter Inversion entstanden. Dieses Ergebnis schließt zumindest für das 1-Phenyl-äthyldiazonium-Ion eine Reaktion mit Azid nach dem Pentazen-Pentazol-Mechanismus<sup>9)</sup> aus, da dieser zu Konfigurationserhaltung führen müßte. Der gleichzeitig entstehende Äther **2** wies nur geringe optische Aktivität auf, was durch eine Kombination von Lösungsmittel- und Salzeffekten zu erklären ist.

1-Phenyl-äthylazid (**4**) war bisher nicht in optisch aktiver Form bekannt<sup>10)</sup>. Um seine Konfiguration und maximale Drehung zu ermitteln, setzten wir Brommagnesium-1-phenyl-äthylamid nach *Anselme*<sup>11)</sup> mit Tosylazid um und reduzierten das so erhaltene, optisch aktive **4** mit Lithiummalanat zum Amin. Während des Reaktionszyklus trat nur geringe Racemisierung ein, die wir der Lithiummalanat-Reduktion zuschreiben (4–5%; verschiedene Versuche gaben etwas abweichende Amin-Drehwerte).



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

*N-Nitroso-1-phenyl-äthylcarbamidsäure-methylester* (**1**): 3.6 g (20 mMol) *1-Phenyl-äthylcarbamidsäure-methylester*<sup>12)</sup> vom Schmp. 41° (dargestellt aus *1-Phenyl-äthylamin* mit  $[\alpha]_D: -39.6^\circ$  (unverdünnt)) und 5 g wasserfreies Natriumacetat in 35 ccm Äther wurden unter Röhren und Kühlung auf 0° mit 3.1 g (34 mMol)  $\text{N}_2\text{O}_4$  in 10 ccm Äther versetzt. Nach 15 Min. wurde filtriert, die Ätherlösung mit kaltem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 20° abgezogen. Der zersetzbare Rückstand wurde ohne weitere Reinigung zu den Desaminierungsversuchen eingesetzt.

*Alkalische Spaltung von **1**: Nitroso-Verbindung* **1** wurde bei 25° (Wasserbad) langsam zu den Lösungen der Tab. (ca. 5 ccm pro mMol **1**) getropft. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung (je nach Basenkonzentration einige Min. bis Std.) wurde ein aliquoter Teil der Lösung mit 1-Methoxy-2-phenyl-äthan als innerem Standard versetzt, mit der sechsfachen Menge Wasser verdünnt und dreimal mit n-Pentan ausgeschüttelt. Die Pentan-Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Ausbeutebestimmung gaschromatographisch analysiert: Fraktometer F 6 (Perkin-Elmer), 50 m Kapillarsäule 1 G 3 (Polypropylenglykol), 120°, 1.4 ccm  $\text{N}_2/\text{Min}$ . Retentionszeiten: *Styrol* 5.8; **2** 8.2; 1-Methoxy-2-phenyl-äthan 13.0; *Acetophenon* 16.1; **4** 18.3; **3** 26.8 Min. Ausbeuteangaben in der Tab. beziehen sich auf 1-Phenyl-äthylcarbamidsäure-methylester und berücksichtigen nicht eine evtl. unvollständige Nitrosierung.

9) *I. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius und M. Vecchi*, Angew. Chem. **68**, 753 (1956); *K. Clusius und M. Vecchi*, Helv. chim. Acta **39**, 1469 (1956); Liebigs Ann. Chem. **607**, 16 (1957).

10) *F. Hiron und E. D. Hughes*, J. chem. Soc. [London] **1960**, 795, setzten (+)-1-Phenyl-äthylchlorid in 80% Äthanol mit Natriumazid um, geben aber keinen Drehwert für **4** an. Die Kinetik der Reaktion und der Drehwert des aus **4** erhaltenen 1-Phenyl-äthylamins,  $\alpha_D: -27^\circ$ , weisen auf erhebliche Racemisierung hin.

11) *W. Fischer und J. P. Anselme*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5284 (1967).

12) *A. Joultry*, Franz. Pat. M 12 (20. 2. 1961); C. A. **58**, 1400 b (1963).

Der Hauptteil der Lösung wurde ebenso, jedoch ohne Standard-Zusatz, aufgearbeitet und nach Abdestillieren des Pentans durch präparative Gaschromatographie getrennt: Fraktometer F 21 (Perkin-Elmer), 2.7 m K-Säule (Polyäthylenglykol), 135°, 350 ccm N<sub>2</sub>/Min. Alle abgetrennten Substanzen wurden i. Vak. destilliert und durch analytische Gaschromatographie überprüft; sie enthielten weniger als 0.5% Verunreinigungen. Den Angaben der Tab. über % Retention bzw. Inversion liegen folgende Daten zugrunde: (—)(S)-2,  $\alpha_D^{25}$ : -120.5° (unverd.;  $l = 1 \text{ dm}$ )<sup>13)</sup>; (—)(S)-3,  $\alpha_D^{25}$ : -44.2° (unverd.;  $l = 1 \text{ dm}$ )<sup>13,14)</sup>. Aus Vers. 10 abgetrenntes 3 zeigte  $\alpha_D^{21}$ : -42.9° (unverd.;  $l = 1 \text{ dm}$ ) und  $[\alpha]_D^{21}$ : -47.8° ( $c = 7.43$  in Benzol). Alle übrigen Proben von 3 wurden in Benzol,  $c = 7.0$ –7.5, vermessen.

(—)(S)-1-Phenyl-äthylazid (4): 10.0 g (—)(S)-1-Phenyl-äthylamin,  $[\alpha]_D^{21}$ : -38.9° (unverdünnt), in 100 ccm Äther wurden unter Röhren, Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre zu 41 ccm 2m CH<sub>3</sub>MgBr in Äther getropft. (Hydrolyse eines derartigen Ansatzes nach 10 Stdn. gab Amin von unverändertem Drehwert.) Nach 2 Stdn. tropfte man 16.0 g *p*-Toluolsulfonyl-azid<sup>15)</sup> in 100 ccm Äther zu und rührte weitere 15 Stdn. bei Raumtemp. Es wurde langsam mit 200 ccm Wasser hydrolysiert, dekantiert, die Ätherlösung mit Wasser bis zur Neutralität der wäßr. Phase gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert. Ausb. 5.0 g (43%), Sdp.<sub>0,2</sub> 28°.

4 wurde durch präparative Gaschromatographie weiter gereinigt: Fraktometer F 21 (Perkin-Elmer), 0.9 m K-Säule (Polyäthylenglykol), 110°, 420 ccm N<sub>2</sub>/Min. Das aufgefangene und nochmals i. Vak. destillierte 4 zeigte  $\alpha_D^{21}$ : -111° (unverd.,  $l = 1 \text{ dm}$ ). Reduktion dieses Präparats mit Lithiumalanat in Äther analogl. c.<sup>16)</sup> lieferte 1-Phenyl-äthylamin,  $[\alpha]_D^{21}$ : -37.2° (unverdünnt).

<sup>13)</sup> D. J. Cram, K. R. Kopecky, F. Hauck und A. Langemann, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5754 (1959).

<sup>14)</sup> E. L. Eliel, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3970 (1949).

<sup>15)</sup> J. E. Leffler und Y. Tsuno, J. org. Chemistry **28**, 902 (1963).

<sup>16)</sup> W. Kirmse und H. Arold, Chem. Ber. **103**, 23 (1970).