

FRIEDHELM KORTE, ROLAND HEINZ und DIETER SCHARF

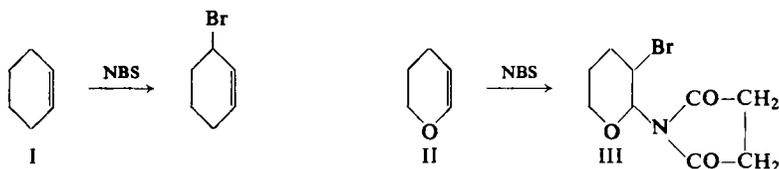
Über die Reaktion von *N*-Brom-succinimid mit Derivaten des 5.6-Dihydro-4*H*-pyrans und 4.5-Dihydro-furans

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 24. Oktober 1960)

5.6-Dihydro-4*H*-pyrane und 4.5-Dihydro-furane setzen sich je nach Substitution mit *N*-Brom-succinimid (NBS) zu unterschiedlichen Reaktionsprodukten um. 3-Carbalkoxy-dihydropyrane und -furane werden in Allylstellung bromiert. 2-Carbalkoxy-dihydropyrane addieren aus Nebenreaktionen entstandenen Bromwasserstoff. 3-Carboxy-dihydropyrane reagieren zu 3-Brom-5.6-dihydro-pyranen.

5.6-Dihydro-4*H*-pyran- und 4.5-Dihydro-furan-Verbindungen sind durch Umlagerung von α -Acyl- δ - und - γ -lactonen leicht darstellbar¹⁾. Wir haben untersucht, ob sich diese Verbindungen mit NBS in Allylstellung bromieren lassen. Die so erhaltenen 4-Bromderivate sollten durch Umsetzung mit Dimethylamin die zur Synthese natürlich vorkommender 4-Dimethylamino-5.6-desoxyzucker vom Typ des Pikrocins²⁾ geeigneten Ausgangsverbindungen liefern. Nach K. ZIEGLER³⁾ läßt sich Cyclohexen (I) mit NBS in 75-proz. Ausbeute in Allylstellung bromieren. Weiterhin stellten R. PAUL und S. TCHELITSCHEFF⁴⁾ und andere Autoren⁵⁾ fest, daß beim unsubstituierten 5.6-Dihydro-4*H*-pyran (II) eine Allylbromierung mit NBS nicht gelingt. In diesem Falle addiert sich das NBS an die Doppelbindung des Dihydro-pyrans unter Bildung von 3-Brom-2-succinimido-tetrahydropyran (III):



H. FIESSLMANN⁶⁾ gelang dagegen beim 2.5.6-Triphenyl-2-benzoyl-2.3-dihydropyran eine Allylbromierung mit NBS. Das Ausbleiben der Addition beruht im letzteren Falle offenbar auf sterischen Effekten.

Nach unseren Ergebnissen werden aber die Verbindungen IV, VI und XII (Tab. 1) mit NBS in Allylstellung bromiert, obwohl in diesen Fällen eine Addition sterisch nicht gehindert ist.

1) F. KORTE und K. H. BÜCHEL, *Angew. Chem.* **71**, 709 [1959].

2) H. BROCKMANN und R. STRUFE, *Chem. Ber.* **86**, 876 [1953].

3) K. ZIEGLER, G. SCHENCK, E. W. KROCKOW, A. SIEBERT, A. WENZ und H. WEBER, *Liebigs Ann. Chem.* **551**, 1 [1942], dort S. 22.

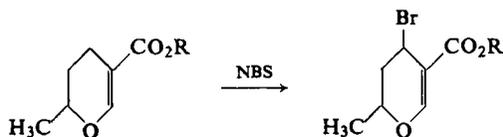
4) C. R. *hebd. Séances Acad. Sci.* **236**, 1968 [1953].

5) J. R. SHELTON, *J. org. Chemistry* **23**, 1128 [1958].

6) *Chem. Ber.* **89**, 657 [1956].

Folgende Reaktionsabläufe werden festgestellt:

1. 3-Carbalkoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrane werden durch NBS in Allylstellung bromiert (Beispiele: Tab. 1, IV und VI)



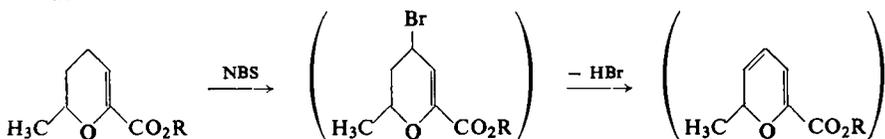
2. Aus 3-Carboxy-5,6-dihydro-4*H*-pyranen entstehen mit NBS 3-Brom-dihydro-pyran (Beispiel: Tab. 1, VIII)



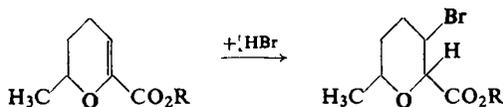
3. 2-Carbalkoxy-5,6-dihydro-4*H*-pyrane reagieren mit NBS zu 3-Brom-2-carbalkoxy-tetrahydro-pyranen (Beispiel: Tab. 1, X)



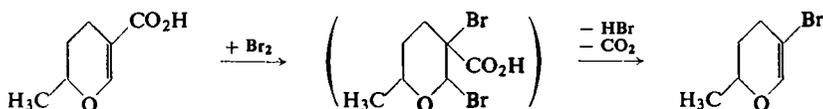
Der Reaktionsablauf kann in folgender Weise gedeutet werden: Der Dihydro-pyran-Ring wird zunächst in Allylstellung bromiert (Fall 1) und spaltet anschließend HBr ab.



Der Bromwasserstoff lagert sich an die Doppelbindung eines weiteren Dihydro-pyran-Moleküls unter Bildung des 3-Brom-tetrahydro-pyran-Derivates an (Fall 3):



Andererseits kann (Fall 2) der Bromwasserstoff mit NBS zu Brom reagieren⁷⁾, das durch Anlagerung an das Dihydro-pyran zu einer 2,3-Dibromverbindung weiterreagiert. Durch Abspaltung von HBr und Decarboxylierung beim Erwärmen auf 150–155° entsteht daraus das 3-Brom-dihydro-pyran (IX, s. Tab. 1):



⁷⁾ L. HORNER und E. WINKELMANN, Angew. Chem. 71, 349 [1959].

Welcher der drei möglichen Reaktionswege eingeschlagen wird, hängt von Art und Stellung der Substituenten des 5.6-Dihydro-4*H*-pyran-Systems ab.

Der Ersatz des allylständigen Broms durch Dimethylamin führt zu den 4-Dimethylamino-carbonsäureestern, die stabiler als die 4-Bromderivate sind.

Die von H. BROCKMANN und Mitarb.²⁾ beobachtete Alkaliempfindlichkeit der in 4-Stellung stehenden Dimethylaminogruppe des Pikrocins haben wir bei unseren strukturähnlichen Verbindungen ebenfalls festgestellt.

Die folgende Tab. 1 gibt eine Übersicht über die von uns untersuchten Verbindungen der Pyranreihe.

Tab. 1. Typische Reaktionen von 5.6-Dihydro-4*H*-pyranen mit *N*-Brom-succinimid, teilweise gefolgt von Umsetzung mit Dimethylamin

Ausgangsverbindung (Dibenzoylperoxyd in % ^{*)}	Katalysator: [Reaktionsdauer]	Hauptprodukte	Ausb. in % d. Th.
	1 [4–7 Min.]		58
IV: R = CH ₃		V: R = CH ₃	
VI: R = C(CH ₃) ₃	3 [8 Min.]	VII: R = C(CH ₃) ₃	44.5
VIII: R = H	-- [1/2 Stde.]		50
	– [1/2 Stde.]		17.5
X		XI	
	2 [3–5 Min.]		51.5
XII		XIII	

* Bezogen auf die Menge der eingesetzten Ausgangsverbindung.

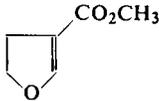
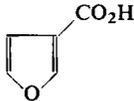
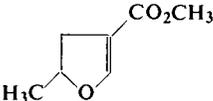
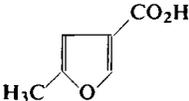
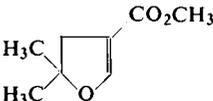
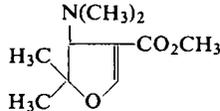
Die Reaktionen wurden in absol. Tetrachlorkohlenstoff, zum Teil unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd, durchgeführt.

Die Umsetzung der 4,5-Dihydro-furan-Verbindungen XIV und XVI mit NBS unter analogen Bedingungen ergibt keine stabilen Bromverbindungen. Die Reaktionsprodukte sind rote Öle, die an feuchter Luft HBr abgeben und keine einheitlichen Destillate geben.

Die Umsetzung dieser bromierten Substanzen mit überschüssigem wäbr. KOH in der Hitze ergibt in guten Ausbeuten Furan-carbonsäure-(3) (XV) bzw. 5-Methylfuran-carbonsäure-(3) (XVII). Diese Verbindungen entstehen wahrscheinlich durch Allylbromierung von XIV bzw. XVI und anschließende Abspaltung von HBr sowie Verseifung der Estergruppe.

Bei Umsetzung der Verbindung XVIII mit NBS ist eine Abspaltung von HBr und eine damit verbundene Bildung des stabilen Furan-Systems nicht möglich. Die nicht isolierte 4-Bromverbindung wurde mit Dimethylamin in glatter Reaktion in den Methylester der 4-Dimethylamino-5.5-dimethyl-4.5-dihydro-furan-carbonsäure-(3) (XIX) übergeführt.

Tab. 2. Typische Reaktionen von 4.5-Dihydro-furanen mit *N*-Brom-succinimid mit nachfolgender Abspaltung von HBr und Verseifung bzw. Austausch des Broms gegen Dimethylamin

Ausgangsverbindung	Reaktionsdauer in Min.	Isoliertes Hauptprodukt	Ausb. in % d. Th.
 XIV	1	 XV	58
 XVI	1	 XVII	50.6
 XVIII	5–10	 XIX	52

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

UV-Messungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, in Methanol p. a. mit einem Beckman-DK1-Spektrophotometer ausgeführt.

4-Dimethylamino-6-methyl-5.6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-methylester (V)

a) 4-Brom-6-methyl-5.6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-methylester: 10 g IV¹⁾ (0.06 Mol) und 9.1 g NBS⁸⁾ (0.051 Mol) werden in 50 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff unter Rühren und bei Rückfluß auf 78° erwärmt. Nach 4–7 Min. ist die heftige Reaktion beendet. Nach Abkühlen auf 0° wird das ausgefallene Succinimid abgesaugt (4.2 g = 84% d. Th.). Die Substanz ist nicht unzersetzt destillierbar und wird deshalb sofort weiterverarbeitet.

b) 4-Dimethylaminoester (V): Der obigen Lösung des 4-Bromesters in Tetrachlorkohlenstoff läßt man bei 0° unter Rühren langsam 3.9 g (0.088 Mol) Dimethylamin, gelöst in absol. Dioxan, zutropfen. Anschließend rührt man noch 6 Stdn. bei Raumtemperatur und saugt vom ausgefallenen Dimethylamin-hydrobromid ab. Die Lösungsmittel werden i. Vak. abdestilliert,

⁸⁾ K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAP, W. SCHUMANN und E. WINKELMANN, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 [1942], dort S. 109.

und das zurückbleibende braune, basische Öl wird in 30 ccm 2 *n* HCl gelöst (Eiskühlung). Nicht bromierter Ester wird durch Extraktion mit Äther entfernt. Die salzsaure Lösung wird mit Kaliumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit K₂CO₃-Lösung auf *p*_H 9 eingestellt. Das abgeschiedene Öl wird fünfmal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man ein farbloses Öl, welches i. Hochvak. fraktioniert destilliert wird. Ausb. 7.4 g (58% d. Th., bez. auf IV). Sdp._{0.02} 57–58°. UV-Absorption: λ_{max} 230 mμ (log ε = 3.83).

C₁₀H₁₇NO₂ (199.0) Ber. C 60.30 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.46 H 8.63 N 6.94

6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-tert.-butylester (VI): 12 g Magnesium in 40 ccm absol. Äther werden mit 70 g *Methyljodid* in 140 ccm absol. Äther umgesetzt. Unter Kühlung mit Eis läßt man 36.5 g *tert.-Butylalkohol* in 60 ccm absol. Äther zu der Grignard-Lösung tropfen. Anschließend läßt man 79 g *6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-chlorid*¹⁾ in 400 ccm absol. Äther unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz langsam zutropfen. Unter Feuchtigkeitsausschluß rührt man noch 12 Stdn. weiter und gießt dann die Reaktionslösung in eine Mischung von 250 ccm konz. Schwefelsäure und ca. 1.2 kg Eis ein. Der Ester wird in 1 l Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man eine angenehm fruchtartig riechende, farblose Flüssigkeit. Ausb. 70 g (71.5% d. Th.). Sdp._{0.01} 53.5°.

C₁₁H₁₈O₃ (198.2) Ber. C 66.60 H 9.15 Gef. C 66.31 H 9.31

4-Dimethylamino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-tert.-butylester (VII): 18.6 g VI (0.094 Mol) werden mit 14.2 g *NBS* (0.08 Mol) und 1.8 g *Dibenzoylperoxyd* in 80 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff bis zum Einsetzen der Reaktion auf dem Wasserbad erwärmt. Da die Reaktion exotherm verläuft, muß anschließend gekühlt werden. Der entstandene instabile 4-Bromester wird sofort weiter zum 4-Dimethylaminoester umgesetzt. Dazu läßt man 8.45 g *Dimethylamin* (0.188 Mol) in absol. Dioxan unter Rühren bei 0° der Lösung des 4-Bromesters zutropfen. Nach beendetem Eintropfen rührt man noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur und saugt vom ausgefallenen Dimethylamin-hydrobromid ab. Die Lösung wird wie bei V aufgearbeitet und gereinigt. Farbloses Öl⁹⁾, Ausb. 8.5 g (44.5% d. Th.). Sdp._{0.01} 52–53°. UV-Absorption: λ_{max} 229 mμ (log ε = 4.01).

C₁₃H₂₃NO₃ (241.3) Ber. C 64.70 H 9.61 N 5.80 Gef. C 64.80 H 9.56 N 5.90

3-Brom-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran (IX): 15 g VIII (0.105 Mol), 14.2 g *NBS* (0.08 Mol) und 0.75 g *Dibenzoylperoxyd* werden in 250 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff auf dem Wasserbad 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wird vom abgeschiedenen Succinimid abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Erhitzt man den Rückstand auf 150–155°, so setzt eine lebhafte CO₂- und HBr-Entwicklung ein, die nach etwa 30 Min. beendet ist. Anschließend wird bei 1–3 Torr destilliert, wobei das Destillat in einer Kühlfalle (Methanol/Trockeneis) aufgefangen wird. Nach erneutem Fraktionieren erhält man eine farblose Flüssigkeit, die bei –15° erstarrt. Beim Belichten färbt sich die Substanz violett. Ausb. 7 g (50% d. Th.), Sdp.₂₀ 63°. UV-Absorption: λ_{max} 212 mμ (log ε = 3.99).

C₆H₉BrO (177.0) Ber. C 40.70 H 5.13 Gef. C 40.87 H 5.29

6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(2)-tert.-butylester (X): 5.05 g Natrium (0.22 Mol) werden in 400 ccm *tert.-Butylalkohol* unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird auf 45° abgekühlt und schnell mit 32 g *6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(2)-chlorid*¹⁰⁾

⁹⁾ Bei einigen Ansätzen schieden sich im Kühlschrank farblose Kristalle vom Schmp. 35° aus. Die Verbindung besitzt die gleiche Zusammensetzung wie VII, zeigt jedoch andere UV-Absorption (λ_{max} 210 mμ, log ε = 3.71).

¹⁰⁾ R. HEINZ, Dissertat. Univ. Bonn 1959.

versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung in 300 ccm Eiswasser eingegossen und die wäßrige Lösung im Perforator mit Äther 10 Stdn. extrahiert. Nach Trocknen der Ätherauszüge über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit. Ausb. 25 g (64% d. Th.), Sdp._{0.01} 40–42°.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198.3) Ber. C 66.60 H 9.15 Gef. C 66.47 H 9.17

3-Dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(2)-tert.-butylester (XI): 12.5 g *X* (0.063 Mol) und 10.1 g *NBS* (0.057 Mol) werden in 63 ccm Tetrachlorkohlenstoff $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Succinimids läßt man 9.16 g *Dimethylamin* (0.21 Mol) in absol. Dioxan bei 0° langsam eintropfen. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgeschiedene Dimethylamin-hydrobromid abfiltriert und wie bei *V* aufgearbeitet. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man gelbe Nadeln, die i. Wasserstrahlvak. bei 60–80° (Badtemperatur) durch Sublimation gereinigt werden. Nach mehrmaligem Sublimieren erhält man 2.4 g (17.5% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 72°.

$C_{13}H_{26}NO_3$ (243.3) Ber. C 64.16 H 10.27 N 5.76 Gef. C 64.06 H 10.19 N 5.71

4-Dimethylamino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-dicarbon säure-(2,3)-dimethylester (XIII): 46.5 g *XII*¹⁾ (0.217 Mol), 32.4 g *NBS* (0.182 Mol) und Dibenzoylperoxyd werden in 200 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff bis zum beginnenden Sieden erwärmt. Die Heftigkeit der nun einsetzenden Reaktion muß durch Eiskühlung gemildert werden. In 3–5 Min. ist die Reaktion beendet. Nach Abkühlen auf 0° und Abfiltrieren des Succinimids läßt man 16.4 g *Dimethylamin* (0.364 Mol) in absol. Dioxan langsam zutropfen. Aufarbeitung wie bei *V* ergibt ein gelbliches Öl, welches in 2 *n* HCl gut löslich ist. Ausb. 24 g (51.5% d. Th.), Sdp._{0.01} 91–93°.

$C_{12}H_{19}NO_5$ (257.2) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44 Gef. C 56.28 H 7.68 N 5.72

*Reaktion von NBS mit 4,5-Dihydro-furan-carbonsäure-(3)-methylester (XIV)*¹⁾. *Isolierung von Furan-carbonsäure-(3) (XV)*: 12.8 g *XIV* (0.1 Mol), 18 g *NBS* (0.101 Mol) und 0.5 g Dibenzoylperoxyd werden in 80 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff bis zum Sieden erhitzt. Die Reaktion setzt heftig unter vorübergehender Braunfärbung des Reaktionsgemisches ein und ist nach wenigen Minuten beendet. Nach Abkühlen auf 0° wird das Succinimid (7.5–8.5 g, d. s. 76–86% d. Th.) abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es hinterbleibt ein gelbes bis braunrotes Öl, welches nicht unzersetzt destillierbar ist und an der Luft spontan HBr abspaltet. Nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß mit überschüssigem wäßr. KOH scheiden sich beim Ansäuern mit verd. Salzsäure 7.8 g *XV* als Kristalle aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Kohle bei 116° schmelzen. Ausb. 6.5 g (58% d. Th., bezogen auf *XIV*). UV-Absorption¹¹⁾: λ_{max} 200, 235 m μ ($\log \epsilon = 3.85, 3.39$).

$C_5H_4O_3$ (112.1) Ber. C 53.61 H 3.68 Gef. C 53.58 H 3.60

*Reaktion von NBS mit 5-Methyl-4,5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)-methylester (XVI)*¹²⁾. *Isolierung der 5-Methyl-furan-carbonsäure-(3) (XVII)*: 14.2 g *XVI* (0.1 Mol), 18 g *NBS* (0.101 Mol) und 0.5 g Dibenzoylperoxyd werden in 80 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff unter gleichen Bedingungen wie *XIV* umgesetzt und aufgearbeitet. Nach dem Ansäuern erhält man 8.7 g *XVII* vom Schmp. 119° (mehrmals aus Wasser umkristallisiert). Ausb. 6.4 g (50.6% d. Th.). UV-Absorption¹¹⁾: λ_{max} 200, 240 m μ ($\log \epsilon = 3.92, 3.34$).

$C_6H_6O_3$ (126.1) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 56.74 H 4.89

4-Dimethylamino-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)-methylester (XIX): 15.6 g *XVIII*¹²⁾ (0.1 Mol) werden in 100 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 17.8 g *NBS*

¹¹⁾ Gemessen in Methanol, Gerät: Cary 14.

¹²⁾ F. KORTE, K. H. BÜCHEL, D. SCHARF und A. ZSCHOCKE, Chem. Ber. 92, 884 [1959].

(0.1 Mol) und 1.5 g Dibenzoylperoxyd versetzt und unter Rühren bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Die Reaktion setzt langsam ein und ist nach 5–10 Min. beendet. Es wird auf 0° gekühlt, das abgeschiedene Succinimid (9.4 g = 96% d. Th.) abfiltriert und die Tetrachlorkohlenstofflösung sofort mit 9 g *Dimethylamin* in absol. Dioxan umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie bei V erhält man ein hellgelbes Öl, das unzersetzt destillierbar ist. Ausb. 10.3 g (51.7% d. Th., bez. auf XVIII), Sdp._{0.05} 47–48°. UV-Absorption: λ_{max} 210, 223 m μ (log ϵ = 3.8, 3.6).

C₁₀H₁₇NO₃ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.26 H 8.66 N 7.20

WOLFGANG LANGENBECK, MANFRED AUGUSTIN und FRITZ HELMUT RICHTER

Über organische Katalysatoren, LX¹⁾

Chelatkatalysen, X²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle

(Eingegangen am 24. Oktober 1960)

Die Katalasewirkung der Manganionen wird durch die Chelatliganden *N.N'.N''*-Trimethyl-diäthylentriamin und besonders *N.N'.N''.N'''*-Tetramethyl-triäthylentetramin stark aktiviert.

J. H. WANG³⁾ hat u. a. Versuche über die Katalasewirkung von Chelaten des Eisens und Mangans mit Diäthylentriamin und Triäthylentetramin angestellt. Er fand insbesondere bei Triäthylentetramin-eisen starke Aktivitäten. Da nach der Elektrentheorie der organischen Katalysatoren⁴⁾ die Aktivitäten von Chelatkatalysatoren stark von den Affinitäten der Chelatliganden zum Metallion abhängen, interessierte es uns, Derivate der genannten Amine auf ihre katalytische Wirkung zu untersuchen. Wir begannen mit den *N*-Methylderivaten.

Diäthylentriamin und Triäthylentetramin enthalten endständig primäre, mittelständig sekundäre Aminogruppen. Beim *N.N'.N''*-Trimethyl-diäthylentriamin (I) und *N.N'.N''.N'''*-Tetramethyl-triäthylentetramin (II) sind dagegen die endständigen Aminogruppen sekundär, die mittelständigen tertiär. Es waren also recht verschiedenartige Wirkungen zu erwarten.



¹⁾ Als LIX. Mitteil. soll gelten: W. SCHÜTZE und H. SCHUBERT, J. prakt. Chem. [4] 8, 306 [1959].

²⁾ IX. Mitteil.: W. SCHÜTZE und H. SCHUBERT, a. a. O.

³⁾ J. H. WANG, J. Amer. chem. Soc. 77, 822, 4715 [1955]; 80, 786, 6477 [1958].

⁴⁾ W. LANGENBECK, Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. 2, 357 [1960].