

Beiträge zur Stereochemie des Allylbromierens

VON MIKLÓS HALMOS UND TIVADAR MOHÁCSI

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Beim Bromieren von β -Methylcrotonsäureestern(I) (Dimethylacrylsäureestern) mit N-Bromsuccinimid können zwei Typen stereoisomerer Monobromprodukte entstehen, je nach dem ob man das Bromatom im Verhältnis zur Estergruppe in eine Cis-Stellung (II) oder aber in eine Trans-Stellung (III) einführt.

CANONICA und MARTINOLLI¹⁾ stellten den γ -Brom- β -methylcrotonsäure-äthylester auf die oben geschilderte Weise zwecks Synthese von Verbindungen mit Polyisoprengerüst her, sie erwähnen jedoch nichts über die Stereostruktur des erhaltenen Produktes. Bei der Durchsicht der diesbezüglichen Literatur fanden wir nur sehr spärliche Angaben über die Stereochemie des Allylbromierens. Gerade die zusammenfassenden Abhandlungen dieses Gebietes²⁾³⁾ befassen sich nicht ausführlich mit diesem Problem.

Bei der zuerst von ZIEGLER und Mitarbeitern⁴⁾ angewandten Methode, d. h. beim Bromieren mittels N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstofflösung wird das Bromatom in die Allyl-Stellung nach dem Mechanismus der freien Radikale⁵⁾ eingeführt. Wird jedoch ein polares Lösungsmittel wie z. B. Eisessig angewandt, so reagiert das N-Brom-succinimid mit der Olefinbindung nach einem Ionen-Mechanismus, durch Trans-Addition, wie JOVTSCHEFF⁶⁾ beim Bromieren von ungesättigten Fettsäuren in Eisessig beobachtet hat. In diesem Fall erleidet die Bindung Stickstoff-Brom im N-Brom-succinimid eine heterolytische Aktivierung, und Bromkationen werden dabei gebildet.

¹⁾ L. CANONICA u. M. MARTINOLLI, Gazz. chim. Ital. **83**, 341.

²⁾ A. BRUYLANTS, Bull. Soc. chim. Belgique **59**, 107 (1950).

³⁾ A. CARL DJEROSI, Chem. Rev. **43**, 271.

⁴⁾ K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN u. E. WINKELMANN, Ann. **551**, 80 (1942).

⁵⁾ G. F. BLOOMFIELD, J. Chem. Soc. London **1944**, 117.

⁶⁾ A. JOVTSCHEFF, Compt. rend. de l'Acad. bulg. des Sci. **12**, 235 (1959).

Bei unseren Untersuchungen arbeiteten wir im Tetrachlorkohlenstoff-Medium. Nach dem Mechanismus der freien Radikale erfolgt unter solchen Umständen eine Substitution. Es war daher zu erwarten, daß im erhaltenen γ -Brom- β -methylcrotonsäureester die räumliche Stellung des eingeführten Bromatoms wie auch die Bildungsverhältnisse einer cis- bzw. trans-Verbindung durch die Stabilitätseigenschaften der Endprodukte bestimmt werden.

Von den in der Literatur beschriebenen zahlreichen Synthesen⁷⁻²³) wählten wir zwei Verfahren für die Herstellung der β -Methylcrotonsäure aus. Die eine Methode beruht — mit gewissen Modifikationen — auf der von KOHN¹⁸) veröffentlichten Synthese und besteht in der Oxydation des Mesityloxids mit Kaliumhypobromit. Bei der zweiten Methode wurde die Kondensation nach REFORMATZKY auf Grund des durch VERCIER²³) vorgeschlagenen Verfahrens mit der Modifikation angewandt, daß in der Phase des tertiären Carbinols an Stelle von Schwefelsäure Phosphorpentoxyd als Wasserentziehungsmittel diente. Auf solche Weise wurden Methyl- und n-Butylester der β -Methylcrotonsäure dargestellt. Letztere Verbindung ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Die freien Säuren wurden auf die übliche Weise verestert, d. h. in Anwesenheit von Schwefelsäure mit dem entsprechenden Alkohol bzw. im Falle des Methylesters mit Diazomethan.

Bei der Untersuchung der Bromierung des β -Methylcrotonsäurebutylesters wurde N-Brom-succinimid in unterschiedlichen Molverhältnissen angewandt und es zeigte sich, daß es zweckdienlicher ist, statt

7) DUVILLIER, Bull. Soc. chim. France (3) 5, 848.

8) W. H. PERKIN, J. chem. Soc. London 69, 1470 (1895).

9) DUVILLIER, Ann. de Chimie et de Physique (5) 19, 428.

10) M. WEINIG, Ann. 280, 253 (1894).

11) W. H. PERKIN, J. chem. Soc. London 69, 1471 (1896).

12) H. RUPE, Ann. 368, 338 (1909).

13) W. SERNOW, J. der Russ. Phys. Chem. Ges. 32, 811 (1901); Chem. Zbl. 1901, I. 665.

14) W. MILLER, Ann. 200, 261 (1880).

15) A. SEMLJANIZIN u. A. SOIZEW, Ann. 197, 73 (1879).

16) FRIEDMAN, Beiträge zur Chem. Phys. und Path. 11, 374.

17) H. PAULY, Chem. Ber. 30, 484 (1897).

18) M. KOHN, Mh. Chem. 24, 770 (1903).

19) GARBOW, KESSLER, J. der Russ. Phys. Chem. Ges. 19, 431.

20) W. MASSOT, Chem. Ber. 27, 1225 (1894).

21) E. KNÖVENAGEL, DRP. 162281; Chem. Zbl. 1905. II. 726.

22) DESFONTAINES, Compt. rend. 134, 295.

23) P. VERCIER, Bull. Soc. chim. France 1958, 1122.

des in der Literatur allgemein angewandten Molverhältnisses 1:0,5 der zu bromierenden Verbindungen zu N-Brom-succinimid ein Molverhältnis von 1:1 einzuführen. Obwohl in letzterem Fall auch ein höher bromiertes Produkt entsteht, ergibt die Reaktion das Monobromprodukt in günstigeren Ausbeuten, und die Menge des unveränderten Ausgangsmaterials ist geringer. Diese Versuche wiesen außerdem darauf hin, daß das Bromieren des Methylesters das Monobromprodukt in höheren Ausbeuten liefert als das des n-Butylesters. Die Ergebnisse der Bromierungsversuche sind in den Tabellen I und II angeführt.

Um die Stereostruktur des so erhaltenen γ -Brom- β -methylcrotonsäure-esters zu ermitteln, wurde die Verbindung der Hydrolyse mit verdünnter Alkalilauge unterworfen. Bei der mit verdünnter Lauge durchgeführten Hydrolyse des gesättigten Chlorderivates analoger Struktur erhielten RAMBAUD und Mitarbeiter²⁴⁾ unmittelbar das Laktone. Eine ähnlich durchgeführte Hydrolyse der von uns hergestellten Bromverbindung lieferte neben ein wenig Hydroxysäure-ester (IV) eine Hydroxysäure (V), vermutlich die trans-Hydroxysäure, da sie bei der Destillation nicht cyclisiert wurde. Das entsprechende cis-Hydroxysäure-laktone (VI)

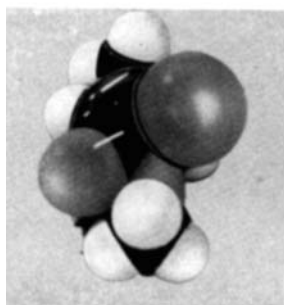


Abb. 1.

cis-

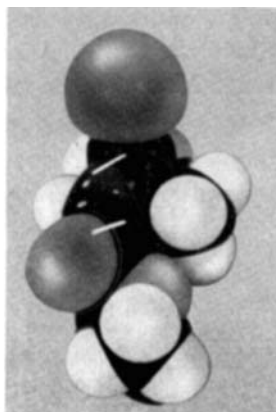
 γ -Brom- β -methylcrotonsäure-methylester

Abb. 2.

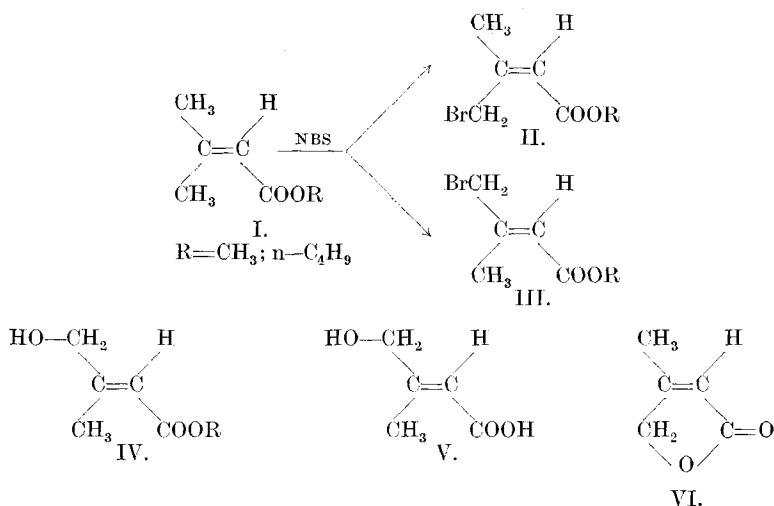
trans-

ist eine bekannte stabile Verbindung²⁵⁾. Unsere Annahme wurde durch das Studieren der STUART-BRIEGLEBSchen Modelle der beiden stereo-

²⁴⁾ R. RAMBAUD et al., Bull. Soc. chim. France **1958**, 1426.

²⁵⁾ G. KUSCHINSKY, G. LANGE, CH. SCHOLTISEK and F. TURBA, Biochem. Z. **327**, 314 (1955).

isomeren γ -Brom- β -methylcrotonsäure-ester unterstützt, indem das Bromatom ein großes Raumausfüllvermögen besitzt. Darüber hinaus beabsichtigen wir, die genaue Raumstruktur der erhaltenen Hydroxysäure auch noch mit anderen Versuchsergebnissen zu ermitteln.



Zusammenfassung

Nach modifizierten Reproduktionen der in der Literatur beschriebenen Synthesen wurde der Methyl ester bzw. der n-Butylester der β -Methylcrotonsäure auf verschiedenen Wegen hergestellt. Die so erhaltenen Ester wurden sodann mit N-Brom-succinimid unter Anwendung verschiedener Molverhältnisse bromiert und die entstandenen bromierten Produkte einer Fraktionierung unterworfen. Es wurde festgestellt, daß die Einstellung eines Molverhältnisses von 1 Mol N-Brom-succinimid zu 1 Mol Ester die besten Ergebnisse liefert, und daß der Methyl ester geeigneter erscheint als der n-Butylester. Die Hydrolyse des Monobromproduktes mit verdünnter Lauge lieferte eine Hydroxysäure, die man nicht zu einem Laktonringschluß bringen konnte. Sie ist vermutlich ein Trans-Derivat, in Übereinstimmung mit den durchgeführten Modellstudien.

Beschreibung der Versuche

β -Methylcrotonsäure. Ein Gemisch aus 150 g frisch destilliertem Mesityloxyd (Sdp.: 128–132°) und 5000 ml Wasser wurde unter ständigem Rühren mit kleinen Anteilen einer Kaliumhypobromitlösung versetzt. (Letztere wurde aus 400 g Kaliumhydroxyd und 112 ml Brom so hergestellt, daß man das Brom in kleinen Anteilen zur abgekühlten Lösung der Lauge in 5000 ml Wasser hinzugab.) Das Rühren wurde noch 3–4 Stunden lang fortgesetzt, sodann das Reaktionsgemisch für 24 Stunden stehen gelassen. Nach

Einengen auf 700 ml in einem Intensivverdampfer (Luwa) wurden 250 ml 84proz. Phosphorsäure unter Kühlung in kleinen Anteilen zur Lösung zugegeben, und das ausgefällte Salz abfiltriert. Nach Extraktion des Filtrates mit 8 · 150 ml Petroläther und sodann mit 4 · 150 ml Äther wurden die vereinigten und über Natriumsulfat (siccum) getrockneten Extrakte bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand verfestigte sich beim Kühlen und beim Reiben. Durch Umkristallisieren aus 450 ml Heißwasser erhielt man 30 g (20%) Nadelkristalle, Schmp. 67–69°.

β -Methylcrotonsäure-methylester. a) Eine Lösung von 7,5 g β -Methylcrotonsäure in 12 ml abs. Methanol wurde unter Schütteln mit 0,4 ml konz. Schwefelsäure versetzt und das Gemisch 12 Stunden lang unter Rückfluß auf dem Dampfbad gekocht. Nach dem Abkühlen gab man 10 ml Wasser hinzu und extrahierte den teilweise abgeschiedenen Ester mit 2 · 10 ml Äther. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit 2 · 5 ml 5proz. Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat (siccum) getrocknet, sodann der Äther abdestilliert und der Rückstand der Destillation unterworfen. Sdp. 135 bis 138°; Ausbeute 6,7 g (77%); $n_D^{21} = 1,4390$.

b) Der Methylester wurde auf die übliche Weise aus 3 g Säure mit einer ätherischen Diazomethanlösung hergestellt. Sdp.: 135–138°; Ausbeute 2,4 g (69%), $n_D^{21} = 1,4391$.

β -Methylcrotonsäure-butylester wurde aus 11,35 g Säure nach dem unter a) beschriebenen Verfahren bereitet. Sdp. 195–196°, Ausbeute 9,35 g (53%), $n_D^{23} = 1,4412$, $n_D^{27} = 1,4401$.

Analyse: $C_9H_{16}O_2$; berechnet: C 69,19; H 10,32;
gefunden: C 68,98; H 10,52.

Synthese nach REFORMATSKY. 60 mg (zuvor mit etwas Jod aktiviertes) pulverisiertes Zink wurden in einen 1000-ml-, mit Rührer, Rückflußkühler und Dosiertrichter versehenen Dreihalskolben eingewogen und 15 ml eines Gemisches zugegeben, das auf folgende Weise hergestellt war: Man versetzte 150 g (110 ml) frisch vorbereitetes Bromacetyl-bromid mit 50 g abs. Aceton, 120 ml abs. Benzol und 30 ml abs. Äther. Sodann erwärmte man das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad bis zum Beginn der Reaktion, unterbrach das Erwärmen und gab das Reagens in einem solchen Tempo hinzu, daß die Reaktion gleichmäßig verlief. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht, dann unter Kühlung mit 250 ml 10proz. Schwefelsäure versetzt, die organische Phase abgetrennt, der Reihe nach mit 2 · 100 ml 5proz. Schwefelsäure, 2 · 50 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung und 2 · 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat (siccum) getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde mit 15 g Phosphorpentoxyd versetzt, eine Stunde lang auf dem Ölbad unter mildem Rückfluß erwärmt, nach Abkühlen mit 100 ml Äther verdünnt und sodann mit 5 · 150 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung und 3 · 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der so erhaltenen ätherischen Phase über Natriumsulfat (siccum) wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand einer fraktionierten Destillation unterworfen. Sdp.: 194–196°. Sdp._{5 mm}: 90–92°, $n_D^{23} = 1,4410$, Ausbeute: 132 g (55%) β -Methylcrotonsäure-butylester.

Analyse: $C_9H_{16}O_2$; berechnet: C 69,19; H 10,32;
gefunden: C 60,01; H 10,12.

Allylbromieren. Das Bromieren wurde auf folgende Weise durchgeführt: Die in den Tabellen angeführten Mengen des Esters und des N-Brom-succinimids wurden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff 10 Stunden lang unter Rückflußkühler gekocht, sodann mit Eis abgekühlt, das ausgefällte Succinimid abfiltriert, das Lösungsmittel aus dem Filtrat

durch Destillation entfernt und der Rückstand einer fraktionierten Destillation bei vermindertem Druck unterworfen.

a) Das Bromieren des β -Methylcrotonsäure-butylesters wurde auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt. Bei der ersten Reaktion (B. I) wurde auf je 1 Mol Ester 0,5 Mol N-Bromsuccinimid (NBS) angewandt, während bei der zweiten Reaktion (B. II) das Molverhältnis Ester: NBS 1:1 betrug.

Die beiden beschriebenen Versuche hatten den Zweck, die Einwirkung der Konzentration des N-Brom-succinimids auf den Verlauf der Reaktion, auf die Bildungsverhältnisse des erhaltenen Monobromproduktes und die des höher bromierten Produktes zu studieren bzw. festzustellen, ob ein Überschuß an N-Brom-succinimid bei der Isolierung des Produktes etwa zu einer Verunreinigung führen könnte. Für diesen Zweck wurde das bei der Reaktion entstandene Succinimid isoliert und gewogen. Im Falle der Reaktion B. I wurde das Succinimid bis zu 96,28% zurückgewonnen, bei der Reaktion B. II bis zu 97,47%.

Beide Reaktionen wurden im Tetrachlorkohlenstoff-Medium durchgeführt. Am Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch gekühlt, um das gelöste Succinimid auszufrieren. Letzteres wurde abfiltriert, der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert und die erhaltene Substanz unter vermindertem Druck einer fraktionierten Destillation unterworfen. Die Ergebnisse sind auf Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Aus der bei der Reaktion B. I erhaltenen Substanz trennten wir vier Fraktionen ab (B 1, B 2, B 3 und B 4). Aus diesen Fraktionen wurden B 1 und B 2 auf Grund des Brechungsindex als unverändertes Ausgangsmaterial identifiziert, welches mit etwas bromiertem Produkt verunreinigt war. Fraktion B 3 wurde wieder einer Fraktionierung unterworfen, wobei drei neue Fraktionen, nämlich B 5, B 6 und B 7 gewonnen wurden. Die wiederholte Destillation der Fraktion B 4 lieferte die Fraktion B 8.

B. I. 25 g β -Methylcrotonsäure-butylester als Ausgangssubstanz wurde mit 0,5 g N-Brom-succinimid bromiert. Der Brechungsindex des reinen Esters betrug $n_D^{24} = 1,4410$. Analysendaten, auf Monobromverbindung berechnet: C 45,96, H 6,43, Br 33,91.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß — während Fraktion B 7 noch bedeutende Mengen an Esterverunreinigungen enthält — Fraktion B 8 schon als beinahe reine Monobromverbindung anzusehen ist. Außer durch die Brechungsindizes wird diese Feststellung durch abnehmende Gehalte an Kohlenstoff und wachsende Gehalte an Brom eindeutig unterstützt.

Aus den Produkten der Reaktion B. II erhielten wir drei Fraktionen: B 9, B 10 und B 11. Von diesen lieferte Fraktion B 10 bei der wiederholten Fraktionierung zwei weitere Fraktionen: B 12 und B 13. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Fraktion	Badtemperatur °C	Druck mm Hg	Gewicht der Fraktion g	n_D^{25}	Analyse		
					% C	% H	% Br
B 1	90—106	5	6,4	1,4429	—	—	—
B 2	106—116	3	4,8	1,4426	—	—	—
B 3	116—140	4	11,2	—	—	—	—
B 4	140—155	5	3,5	—	—	—	—
B 5	116—125	4	0,5	1,4436	—	—	—
B 6	125—135	4	0,8	1,4448	—	—	—
B 7	135—170	3	8,3	1,4867	48,39	6,00	30,60
B 8	140—170	3	7,9	1,4888	46,04	6,30	33,72

Tabelle 2

Fraktion	Badtemperatur °C	Druck mm Hg	Gewicht der Fraktion g	n_D^{25}	Analyse		
					% C	% H	% Br
B II (Rohprodukt)	—	—	47,1	1,4878	—	—	—
B 9	110—125	4	4,3	1,4471	—	—	—
B 10	125—145	4	21,4	1,4889	—	—	—
B 11	145—170	4	3,4	1,4951	43,95	4,91	57,75
B 12	120—133	4	9,8	1,4881	46,70	6,49	32,51
B 13	133—145	4	8,0	1,4890	46,06	6,24	33,91

B. II. 25 g β -Methylcrotonsäure-butylester als Ausgangssubstanz wurden bromiert mit 1 Mol N-Brom-succinimid.

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß Fraktion B 9 aus etwas verunreinigter Ausgangssubstanz besteht, während Fraktion B 10 hauptsächlich die Monobromverbindung, und Fraktion B 11 schon höher bromierte Verbindungen mit enthält. Die durch wiederholte Fraktionierung der Fraktion B 10 erhaltene Fraktion B 12 ist die mit etwas Ester verunreinigte Monobromverbindung, während Fraktion B 13 aus einem Gemisch der Monobromverbindung mit höher bromierten Verbindungen besteht. Es geht aus Tabelle 2 hervor, daß die Ausbeuten hier höher sind als bei der Reaktion B. I.

b) Auch die Allylbromierung des β -Methylcrotonsäure-methylester wurde versucht (B III). Auf Grund der beim Bromieren des Butylesters gemachten Erfahrungen wurde hier das N-Brom-succinimid im Verhältnis 1:1 angewandt. Es wurden jedoch 97,62% der Ausgangs-

substanz Succinimid zurückgewonnen. Wurde aber die Reaktion auf ähnliche Weise durchgeführt wie bei der Reaktion B. II im Falle des Butylesters, so lieferten die weiteren Fraktionierungen des Rohproduktes die Fraktionen B 14, B 15 und B 16. Von diesen ergab Fraktion B 14 bei der wiederholten Fraktionierung drei weitere Fraktionen: B 17, B 18 und B 19. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

B. III. Ausgangssubstanz: 23,4 g β -Methylcrotonsäure-methylester, bromiert mit 1 Mol N-Brom-succinimid. Brechungsindex der Ausgangssubstanz: $n_D^{21} = 1,4390$; Gesamtgehalt (berechneter) der Monobromverbindung: C 37,13, H 5,19, Br 41,18; berechneter Gesamtgehalt der Dibromverbindung: C 26,40, H 3,32, Br 58,50.

Aus den Angaben der Tabelle 3 geht hervor, daß die Ausbeuten im Falle des Methylesters viel günstiger sind und daß beinahe kein unbromiertes Produkt übrig bleibt. Die Fraktionen B 14 und B 17 bestehen aus mit etwas Ausgangsmaterial verunreinigten Monobromderivaten, Fraktion B 15 ist die Monobromverbindung mit geringem Anteil an höher bromiertem Produkt, Fraktion B 16 enthält hauptsächlich höher bromierte Produkte, während die Fraktionen B 18 und B 19 reine Monobromverbindungen darstellen.

Tabelle 3

Fraktion	Badtemperatur °C	Druck mm Hg	Gewicht der Fraktion g	n_D^{22}	Analyse		
					% C	% H	% Br
B. III (Rohprodukt)	—	—	32,3	—	—	—	—
B 14	95—107	1	21,8	1,4984	—	—	—
B 15	107—130	1	1,8	1,5038	36,57	4,50	43,14
B 16	130—150	1	4,0	1,5345	29,17	3,38	55,72
B 17	70—85	3	1,6	1,4930	39,58	4,60	38,23
B 18	107—110	3	11,3	1,5020	37,34	5,10	41,38
B 19	110—125	3	5,3	1,5026	37,54	4,90	41,80

γ -Hydroxy- β -methylcrotonsäure. 16 g γ -Brom- β -methylcrotonsäure-methylester wurden in 107,5 ml abgekühlter 2n Natriumhydroxydlösung gelöst, sodann wurde die Temperatur der Lösung unter energischem Rühren auf 80° erhöht und die Lösung zwei Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Eine homogene grüngelbe Lösung entstand, und der Ester löste sich auf. Nach dem Abkühlen säuerte man die Lösung mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure an und extrahierte sie mit 15 · 100 ml Äther. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat (siccum) wurde der Äther abdestilliert. Der rückständige viskose Sirup verfestigte sich teilweise über Nacht. Er wurde in 15 ml heißem abs. Benzol gelöst, geklärt und unter Kühlen über Nacht stehengelassen. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wurde abfiltriert, mit wenig abs. Benzol gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid siccum auf mit Paraffin imprägnierten Papierstreifen getrocknet. Aus-

beute 5,92 g (62%), Schmp. 105–110°. Nach Umkristallisieren aus abs. Benzol: Ausbeute 5,44 g (57%), Schmp. 113–115°.

Analyse: $C_5H_8O_3$; berechnet: C 51,71, H 6,94;
gefunden: C 52,02, H 6,87.

Die Mutterlaugen beider Umkristallisationen wurden vereinigt, das Benzol bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand fraktioniert; bei einer Badtemperatur von 90–100° destillierte bei einem Druck von 6 mm Hg eine Flüssigkeit, vermutlich der Methylester der Hydroxysäure: 1,4 g.

Analyse: $C_6H_{10}O_3$; berechnet: C 55,37, H 7,74;
gefunden: C 55,60, H 7,34.

Dank gebührt dem analytischen Laboratorium unseres Institutes, namentlich Frau Dr. KORNÉLIA L. LÁNG und Frau GIZELLA B. BOZÓKI für ihre Untersuchungen.

Szeged (Ungarn), Organisch-Chemisches Institut der Universität Szeged.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Januar 1960.