

Schlüsselschritt der Synthese ist die Vierring-Vierring-Umacyclisierung (2)→(3), die – wie die Struktur der Absangprodukte zeigt^[4] – zumindest bei den Isopropyl-Derivaten unter Inversion an C-4 abläuft. Ähnlich überraschend ist die mit einer Fragmentierung gekoppelte Ringöffnung (3)→(5).

Bei -78°C in Tetrahydrofuran (THF) läßt sich (4a) mit LDA glatt deprotonieren und mit Methyliodid umsetzen; wie bei (1)→(2) greift das Elektrophil *trans* zur Isopropylgruppe an, so daß auch 3,3,4-trisubstituierte Verbindungen (4) stereisch einheitlich hergestellt werden können. Beispiel ist das *c*-4-Isopropyl-3-methyl-*r*-3-phenyl-2-thietan-N-phenylimin (4c).

Erhitzt man (4a) ohne Lösungsmittel auf 120°C , lagert es sich vollständig zu (6a) um; im Gegensatz zu β -Lactonen bildet (4) bei der Thermolyse also kein Olefin.

Arbeitsvorschrift

500 mg (2.63 mmol) 4-Isopropyl-3-phenyl-2-oxetanon werden in 2 ml wasserfreiem THF bei -78°C mit 2.63 mmol LDA deprotoniert. Nach 10 min gibt man 2.63 mmol Phenylisothiocyanat zu, läßt 30 min auftauen, gibt dann Wasser zu und arbeitet mit Ether auf. Das Rohprodukt besteht aus (4a) und (6a) (70:30) und wird an Silicagel mit Pentan/Ether (95:5) chromatographiert; Ausbeute 305 mg (41%) (4a) und 270 mg (36%) (6a). Analog werden 405 mg (52%) (4b) und 310 mg (40%) (6b) aus 2.63 mmol des entsprechenden Edukts erhalten.

Abfangversuche: (2a): Sofort nach Zugabe des Isothiocyanats wird bei -78°C Methylfluorosulfat (Molverhältnis 1:1.25) zugefügt; Ausbeute nach Aufarbeitung mit $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 185 mg (21%) (7a). – (3a): Man läßt nach Zugabe des

Tabelle 1. Selektivität κ und Maximalausbeute Y_{\max} für die NBS-Bromierung von drei substituierten Toluolen in elf Lösungsmitteln; obere Werte: bei den Siedepunkten, untere Werte: auf 20°C korrigiert.

Solvens	n_{D}^{20} [5a]	<i>p</i> -Nitrotoluol		4-Methylbiphenyl		<i>p</i> - <i>tert</i> -Butyltoluol	
		κ	Y_{\max}	κ	Y_{\max}	κ	Y_{\max}
HCO_2Me	1.3433	13.94	0.82	40.14	0.91	38.76	0.91
$\text{CCl}_2\text{FCClF}_2$	1.3557	15.86	0.83	48.26	0.92	46.43	0.92
		1.05	0.38	21.66	0.86	21.34	0.86
MeCO_2Me	1.3593	1.05	0.38	31.45	0.89	30.88	0.89
		9.53	0.77	25.77	0.88	24.31	0.87
$t\text{BuCO}_2\text{Me}$	1.388	13.71	0.81	43.79	0.92	40.94	0.91
		—	—	18.58	0.85	19.65	0.85
CH_2Cl_2	1.4242	7.76	0.74	23.34	0.87	28.71	0.89
		9.25	0.76	30.66	0.89	38.43	0.91
CHCl_3	1.4459	5.70	0.69	18.81	0.85	19.52	0.85
		7.81	0.74	32.27	0.90	33.81	0.90
CCl_4 (rein)	1.4601	3.37	0.60	10.98	0.79	8.73	0.76
		4.52	0.65	20.11	0.86	15.04	0.82
CCl_4 (Uvasol)	1.4601	4.37	0.65	12.56	0.80	11.29	0.79
		6.28	0.71	23.80	0.87	20.82	0.86
CCl_4 (P_2O_5)	1.4601	4.31	0.64	17.67	0.84	9.99	0.77
		6.17	0.70	36.57	0.90	17.85	0.84
CCl_4 (KOH)	1.4601	4.49	0.65	12.19	0.80	8.19	0.75
		6.50	0.71	22.92	0.86	13.87	0.82
C_2HCl_3	1.4773	2.63	0.55	12.47	0.80	—	—
		3.47	0.60	26.76	0.88	—	—
C_6H_6	1.5011	4.62	0.66	14.73	0.82	17.55	0.84
		6.93	0.72	30.43	0.89	38.05	0.91
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	1.5248	4.28	0.64	—	—	—	—
		9.06	0.76	—	—	—	—
CS_2	1.6280	2.67	0.56	13.00	0.81	10.78	0.78
		2.97	0.58	17.41	0.84	14.14	0.82

Isothiocyanats 10 min auftauen, gibt dann Methylfluorosulfat (Molverhältnis 1:1.25) zu und arbeitet mit $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ auf; Ausbeute 280 mg (32%) (8a). – (5a): Man verfährt wie bei der Darstellung von (4a)/(6a), setzt aber Methyliodid zu (Molverhältnis 1:8). Übliche Aufarbeitung ergibt 880 mg (56%) eines Gemisches von (9a) und (10a) (63:37).

Eingegangen am 28. Februar 1980 [Z 468b]

CAS-Registry-Nummern:

(4a): 73688-15-0 / (4b): 73688-16-1 / (6a): 73688-17-2 / (6b): 73688-18-3 / (7a): 73688-19-4 / (8a): 73688-20-7 / (9a): 73688-21-8 / (10a): 73688-22-9 / 4-Isopropyl-3-phenyl-2-oxetanon: 73688-23-0 / 4-*tert*-Butyl-3-phenyl-2-oxetanon: 57015-12-0 / Phenylisothiocyanat: 103-72-0.

[1] V. Bertolaso, G. Gilli, Acta Crystallogr. B 34, 3403 (1978); A. Dondoni, A. Battaglia, P. Giorgianni, G. Gilli, M. Sacerdoti, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 43.

[2] J. Mulzer, Th. Kerkemann, J. Am. Chem. Soc., im Druck.

[3] Die *trans*-Konfiguration von (4a) und (4b) folgt aus der ^1H -NMR-Kopplungskonstanten $J_{3,4}=4.5$ Hz; denselben Wert fanden wir auch bei *trans*-3,4-disubstituierten β -Lactonen. Daß es sich bei (4) um Thietanamine und nicht um die isomeren β -Thiolactame [Stickstoffangriff im Schritt (2)→(3)] handelt, folgt aus den Massenspektren von (4). Die eingezeichnete Fragmentierung führt zu einem Signal $m/e=193$ ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}-\text{NPh}$); bei $m/e=134$ ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}-\text{S}$) erscheint kein Signal. Auch die IR-Bande bei ca. 1660 cm^{-1} ist charakteristisch (vgl. [1]).

[4] Die Konfigurationszuordnung von (7a) und (8a) stützt sich auf die durch Diastereotropie bedingte Anisochronie der Isopropyl- CH_3 im ^1H -NMR-Spektrum (vgl. Tabelle 1); dies deutet auf eine zur Isopropylgruppe vicinale *cis*-ständige Phenylgruppe. In (4a) sind diese Gruppen *trans*-ständig; es tritt keine Anisochronie auf.

Bromierungen mit *N*-Bromsuccinimid: Solvens und Selektivität^[**]

Von Werner Offermann und Fritz Vögtle^[**]

Wir fanden, daß Bromierungen mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) um so selektiver zum Benzylbromid-Derivat führen, je niedriger der Brechungsindex des Lösungsmittels ist. Da das Reaktivität-Selektivität-Prinzip^[2] zu gelten scheint, kann man ein Lösungsmittel wählen, in welchem die Reaktivität

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dr. W. Offermann

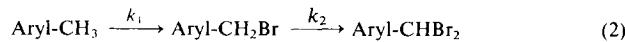
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Selektivität der NBS-Bromierung, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Dipl.-Chem. B. Jansen danken wir für die Durchführung der Experimente mit Benzo[15]krone-5. – 5. Mitteilung: [1].

so hoch wie nötig und die Selektivität so groß wie möglich ist. Im traditionellen Solvens Tetrachlormethan^[3] ist die Selektivität sehr gering. Sehr „selektive Lösungsmittel“ wie Ameisensäuremethylester lenken Brom in den Kern elektronenreicher Arene; diese Eigenschaft lässt sich präparativ zur Bromierung von Benzo[15]krone-5 nutzen.

Durch ¹H-NMR-integrative Auswertung von Konkurrenzexperimenten^[1] haben wir die Selektivität κ bei NBS-Bromierungen in elf Lösungsmitteln bestimmt (Tabelle 1).

$$\kappa = k_1/k_2 \quad (1)$$



Modellsubstrate waren *p*-*tert*-Butyltoluol, 4-Methylbiphenyl (*p*-Phenyltoluol) und *p*-Nitrotoluol; die Solventen wurden nach zwei Kriterien ausgewählt: Dielektrizitätskonstante unter 10, um Kernbromierung zu vermeiden, Verfügbarkeit im Hinblick auf die präparative Anwendung.

Die an den Siedepunkten bestimmten Selektivitäten κ wurden über die isoselektive Temperatur^[2] auf 20 °C korrigiert^[4]. Aus diesen Werten und den σ^+ -Werten der Toluolsubstituenten (NO_2 , Ph, *t*Bu) lassen sich die Struktur-Selektivitäts- (σ^+/κ -) Beziehungen (3) bis (9) (gültig bei 20 °C) abschätzen:

$$\text{Ameisensäuremethylester: } \lg \kappa = 1.57 - 0.47 \sigma^+ \quad (3)$$

$$\text{Essigsäuremethylester: } \lg \kappa = 1.52 - 0.48 \sigma^+ \quad (4)$$

$$\text{Dichlormethan: } \lg \kappa = 1.41 - 0.57 \sigma^+ \quad (5)$$

$$\text{Trichlormethan: } \lg \kappa = 1.38 - 0.62 \sigma^+ \quad (6)$$

$$\text{Tetrachlormethan [1]: } \lg \kappa = 1.09 - 0.62 \sigma^+ \quad (7)$$

$$\text{Benzol: } \lg \kappa = 1.38 - 0.69 \sigma^+ \quad (8)$$

$$\text{Schwefelkohlenstoff: } \lg \kappa = 1.04 - 0.71 \sigma^+ \quad (9)$$

Solvenseinflüsse auf Radikalreaktionen sind kaum quantitativ beschrieben. Von den Solvensparametern $n^{20[\text{sa}]}$, $(M/\varrho) \cdot (n-1)^{[\text{sb}]}$, $(M/\varrho) \cdot (n^2-1)/(n+0.4)^{[\text{sb}]}$, $(n^2-1)/(n+0.4)$, $(M/\varrho) \cdot (n^2-1)/(n^2+2)^{[\text{sb}]}$, $(n^2-1)/(n^2+2)$, $(1-1/n^2)^{[\text{sc}]}$, $(1/n^2-1/D)^{[\text{sc}]}$, $(\varrho/M) \cdot (D-1)/(2D+1)^{[\text{sd}]}$, $(D-1)/(2D+1)^{[\text{sd}]}$, $E_1^{[\text{sc}]}$ und $\delta^{[\text{sf},6]}$ ergeben der Brechungsindex n und seine Funktionen die besten Korrelationen, wenn man die Tetrachlormethan-Werte ausspart. Mit $(1-1/n^2)$, dem solvensabhängigen Term einer Energiegröße^[5c], erhält man die Beziehungen (10) bis (12) (gültig bei 20 °C):

$$\text{p-tert-Butyltoluol: } \lg \kappa = 0.315 + 2.50/n^2 \quad (r^2 = 0.763) \quad (10)$$

$$\text{4-Methylbiphenyl: } \lg \kappa = 0.392 + 2.32/n^2 \quad (r^2 = 0.944) \quad (11)$$

$$\text{p-Nitrotoluol: } \lg \kappa = -0.972 + 3.93/n^2 \quad (r^2 = 0.981) \quad (12)$$

Abbildung 1 verdeutlicht das Sonderverhalten von Tetrachlormethan. In besonders gereinigtem Tetrachlormethan (Tabelle 1) ist die Selektivität zwar höher, doch ordnen sich auch diese Werte nicht in die Beziehungen (10) bis (12) ein.

Als Lösungsmittel für NBS-Bromierungen empfehlen sich folglich Ameisensäuremethylester und Dichlormethan, die zwei selektivitätsfördernde Eigenschaften vereinen: niedrigen Brechungsindex und niedrige Anwendungstemperatur^[4]. Diese Lösungsmittel erhöhen die Ausbeuten unter Umständen auf das Doppelte^[7]. Sehr schwach reaktive Substrate werden in Ameisensäuremethylester auch von überschüssigem NBS nicht mehr bis zum errechenbaren Anteil $Y_{\max}^{[1]}$ umgesetzt (Abb. 1). Schrittweise Erhöhung des Brechungsindex passt das Lösungsmittel an träge Substrate an. Das „ideale“ Solvens deckt gerade den „Reaktivitätsbedarf“ des Substrats. Diese Anpassung ist um so wichtiger, als unreaktive Substrate, dem inversen Reaktivität-Selektivität-Prinzip gehorchen, auch unselektiv reagieren^[11].

„Selektive“ Medien führen bei NBS-Bromierungen elektronenreicher Substrate zu hohen Anteilen kernbromierter

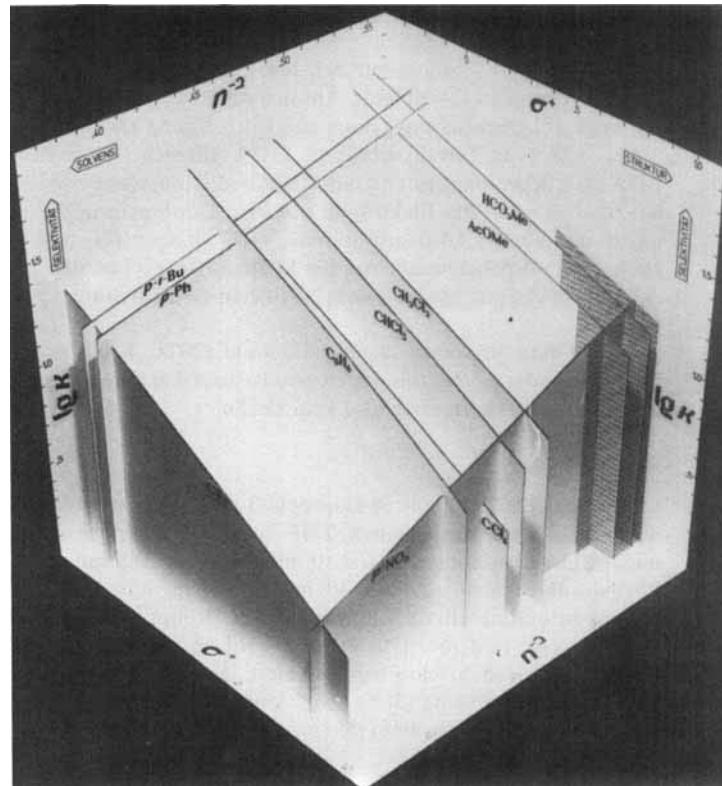


Abb. 1. Solvens- und Substrateinfluss auf die Selektivität (bei 20 °C). Schraffiert: unreaktiv.

Produkte. Man kann so die Kernbromierung von Benzo[15]krone-5^[8] verbessern (Tabelle 2).

Tabelle 2. Kernbromierung von Benzo[15]krone-5 mit NBS bei den Siedepunkten.

Solvans	Katalysator [mol AlCl ₃ /mol Edukt]	Ausb. [%]
CCl ₄	—	57 [8]
CCl ₄	1	85
HCO ₂ Me	—	80
HCO ₂ Me	1	63
HCO ₂ Me	2	59

Ameisensäuremethylester wirkt im Solvatkomplex wie eine Lewis-Säure auf Brom. Diese Art der Solvatation steigert auch dessen Selektivität in Radikalreaktionen. Im Gegensatz dazu nimmt bei der Chlorierung die Selektivität in basischem Medium zu^[9].

Eingegangen am 12. Dezember 1979 [Z 470]

- [1] W. Offermann, F. Vögle, J. Org. Chem. 44, 710 (1979).
- [2] B. Giese, Angew. Chem. 89, 162 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 125 (1977).
- [3] P. S. Skell, J. C. Day, Acc. Chem. Res. 11, 381 (1978); L. Horner, E. H. Winckelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959); A. Roedig in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie Bd. IV/4. Thieme, Stuttgart 1960, S. 391; C. Djerasi, Chem. Rev. 43, 271 (1948).
- [4] W. Offermann, Dissertation, Universität Bonn 1979.
- [5] a) J. A. Riddick, W. B. Bunker: Organic Solvents, Wiley, New York 1970; b) Formeln für die Molrefraktion: F. Klages: Lehrbuch der Organischen Chemie II, de Gruyter, Berlin 1957; c) E. S. Amis: Solvent Effects on Reaction Rates and Mechanisms, Academic Press, New York 1966; d) J. A. Howard, K. U. Ingold, Can. J. Chem. 42, 1044 (1964); e) C. Reichardt, Angew. Chem. 91, 119 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 98 (1979); f) M. H. Abrams, Prog. Phys. Org. Chem. 11, 1 (1974).
- [6] M = Relative Molekülmasse, ϱ = Dichte, D = Dielektrizitätskonstante.
- [7] Vgl. W. Offermann, F. Vögle, Synthesis 1977, 272.
- [8] R. Ungaro, B. El Hadch, J. Smid, J. Am. Chem. Soc. 98, 5198 (1976).
- [9] G. A. Russell, J. Am. Chem. Soc. 80, 4987 (1958).