

Neuere präparative Methoden der organischen Chemie II

13. Carbonyl-Olefinierung mit Triphenyl-phosphin-methylenen*)

Wittig-Reaktion

Von Dr. U. SCHÖLLKOPF

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

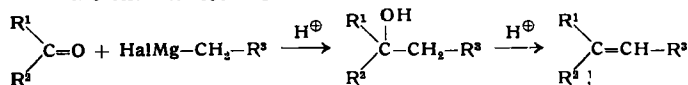
Bei der Umsetzung von Triphenyl-phosphin-methylen und seinen in der Methylen-Gruppe substituierten Derivaten mit Carbonyl-Verbindungen (Wittig-Reaktion) wird der Carbonyl-Sauerstoff gegen den Methylen-Rest ausgetauscht, wobei Triphenyl-phosphin-oxyd und die entsprechenden Olefine entstehen.

- I. Einleitung
- II. Die Triphenyl-phosphin-methylene
- III. Mechanismus der Wittig-Reaktion
- IV. Umsetzungen mit den einzelnen Carbonyl-Verbindungen
 - A. Mit aromatischen Aldehyden
 - B. Mit einfach ungesättigten Aldehyden
 - C. Mit Polyen-Aldehyden
 - D. Mit Polyen-in-Aldehyden
 - E. Mit aromatischen Ketonen
 - F. Mit aliphatischen Ketonen
 - G. Mit alicyclischen Ketonen
 - H. Mit ungesättigten Ketonen

- I. Mit Isoocyanaten und Ketenen
- K. Mit Carbonestern
- V. Sonstige Umsetzungen
 - A. Mit Thiocarbonyl-Verbindungen
 - B. Mit Nitroso-Verbindungen
 - C. Mit der Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindung
- VI. Allgemeines zur Methodik
 - A. Darstellung der Triphenyl-alkyl-phosphoniumsalze
 - B. Darstellung und Umsetzung der Triphenyl-phosphinmethylen
 1. Die metallorganische Methode
 2. Die Alkoholat-Methode
 3. Darstellung der Triphenyl-acyl- und Triphenyl-carbalkoxyl-methylene

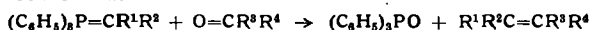
I. Einleitung

Bei dem gebräuchlichen Verfahren zur Umwandlung einer C=O- in eine C=C-Bindung (Carbonyl-Olefinierung) lagert man an das Carbonyl ein Grignard-Reagens an und spaltet aus dem intermediär entstehenden Carbinol ein Molekül Wasser ab.

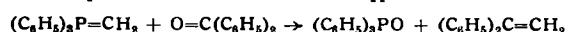
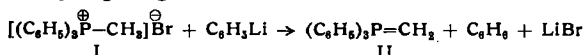


Diese klassische Methode gestattet aber nicht, aliphatische Aldehyde oder Ketone in einheitliche Olefine mit genau definierter Lage der Doppelbindung überzuführen. Bei sek. und tert. aliphatischen Alkoholen vermag sich die Wasserabspaltung in zwei bzw. drei Richtungen zu vollziehen.

In solchen Fällen verwendet man vorteilhafter die von G. Wittig¹⁾ ausgearbeitete Methode, die Triphenyl-phosphin-methylene²⁾ benutzt. Diese Derivate des fünfbindigen Phosphors können ihren Methylen-Rest gegen den doppelt gebundenen Sauerstoff einer Carbonyl-Gruppe austauschen.



Das neuartige Verfahren gründet sich auf eine Arbeit von G. Wittig und G. Geißler³⁾, denen 1953 folgende Umsetzungen gelangen:



Das aus Triphenyl-phosphin und Methylbromid leicht zugängliche Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid (I) wurde mit Phenyl-lithium behandelt und ging dabei in das

Triphenyl-phosphin-methylen (II) über. Dessen Reaktion mit Benzophenon lieferte fast quantitativ asymm. Diphenyl-äthyl- und Triphenyl-phosphin-oxyd.

Im Anschluß daran zeigten G. Wittig, U. Schöllkopf und W. Haag^{4, 5)}, daß auch andere Phosphin-Alkylene und Carbonyl-Verbindungen die Austauschreaktionen eingehen, und daß man dabei die Olefine in meist guten Ausbeuten erhält. Sie schlugen daraufhin vor⁴⁾, Triphenyl-phosphin-methylene generell für die Carbonyl-Olefinierung zu verwenden. Das Verfahren hat unter dem Namen Wittig-Reaktionen rasch Eingang in die Laboratoriumspraxis gefunden und nimmt heute einen festen Platz im Instrumentarium des präparativ arbeitenden Organikers ein.

Sein Vorzug liegt in erster Linie darin, daß sich die Doppelbindung stets an der Stelle ausbildet, an der ursprünglich die Carbonyl-Gruppe saß. Diese Regel scheint im großen und ganzen auch für α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen zu gelten, bei denen im Prinzip die Möglichkeit einer 1,4-Addition besteht. Bislang sind nur in zwei Fällen Produkte isoliert worden, die von einer 1,4-Addition eines Ylens an ein $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}=\text{C}-\text{C} \end{array}$ -System herrühren könnten (vgl. unten).

Von besonderer präparativer Bedeutung ist ferner, daß sich der Austausch in alkalischem Milieu vollzieht und meist schon in der Kälte oder bei nur wenig erhöhten Temperaturen abläuft. Daher bietet der Prozeß einen Zugang zu empfindlichen Olefinen wie zu Carotinoiden, Vitamin A, Methylen-Steroiden und dergl., die sonst nicht oder doch nur sehr schwer dargestellt werden können. Man darf sagen, daß die Wittig-Reaktion gerade auf diesen Gebieten der Naturstoffchemie neue Impulse zu geben vermochte.

II. Die Triphenyl-phosphin-methylene

Zur Darstellung der Reagentien läßt man nach G. Wittig und Mitarb.^{4, 5)} auf Triphenyl-alkyl-phosphonium-halogenide in einem geeigneten Lösungsmittel (siehe Kap. VI) ein Äquivalent einer starken Base B^- (Phenyl-lithium, Na-

*) 12. Mitteilung dieser Reihe vgl. K. Thomas u. D. Jerchel, diese Ztschr. 70, 719 [1958].

1) G. Wittig, Experientia 12, 41 [1956]; diese Ztschr. 68, 505 [1956]; Festschrift A. Stoll, Verlag Birkhäuser, Basel 1957, S. 48.

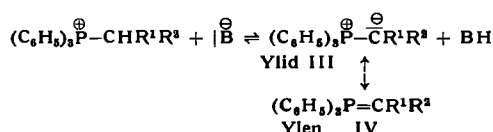
2) Die hier verwendete Benennung stammt von H. Staudinger und J. Meyer, den Entdeckern dieser Stoffklasse. Ein neuerer Nomenklaturvorschlag (Chem. Engng. News 30, 1415 [1952]) sieht vor, die Substanzen als Derivate des hypothetischen Phosphorans, PH_5 , zu betrachten und entsprechend zu benennen. Danach wäre das Triphenyl-phosphin-methylen, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$, als Triphenyl-methylen-phosphoran bzw. als Methylen-triphenyl-phosphoran zu bezeichnen.

3) Liebigs Ann. Chem. 580, 44 [1953].

4) G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1954].

5) G. Wittig u. W. Haag, Chem. Ber. 88, 1654 [1955].

triumäthylat und dergl.) einwirken. Die Base entzieht dem Salz ein Proton, und es kommt in einer Gleichgewichtsreaktion zur Bildung des Triphenyl-phosphin-methylens

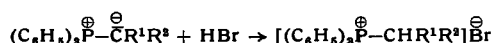


Der Vorgang beruht auf der protonen-lockernden Wirkung des positiv geladenen Zentralatoms, das eine negative Ladung am Nachbarkohlenstoff induktiv und mesomer zu stabilisieren vermag. Mesomer deshalb, weil der Phosphor als ein Element der zweiten Periode dazu befähigt ist, seine Valenzschale unter Einbeziehung von d-Niveaus zum Dezett aufzuweiten⁹⁾, so daß er das freie Elektronenpaar unter Bildung einer P=C-Bindung teilweise zu sich herüberziehen vermag. Daher hat man die Triphenyl-phosphin-methylene als Resonanzhybride zweier mesomerer Grenzstrukturen, der Ylid-Form III und der Ylen-Form IV, aufzufassen.

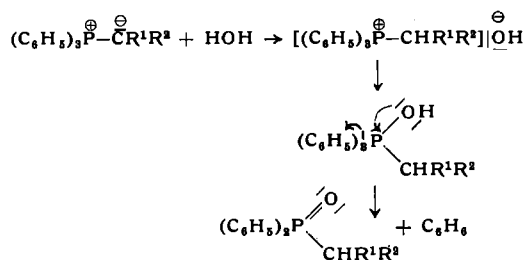
Für eine $\text{>P=C} \leftrightarrow \text{>P}^{\oplus}-\overset{\ominus}{C}$ Mischbindung spricht neben theoretischen Überlegungen besonders eine kinetische Studie W. v. E. Doerings und A. K. Hoffmanns⁷⁾. Danach gibt Tetramethyl-phosphoniumjodid bei der Ylid-Bildung etwa 10⁶ mal rascher ein Proton ab als Tetramethyl-ammoniumjodid, obwohl die abstoßenden Coulomb-Kräfte beim Phosphoniumsalz mit dem größeren Abstand (P-C 1,87 Å gegenüber N-C 1,47 Å) schwächer sind als beim Ammoniumsalz. Die größere Bildungsfreudigkeit der Phosphor-Ylide ist auf die Ylen-Ylid-Mesomerie zurückzuführen, die sich bereits im Übergangszustand der Deprotonierung energienekend bemerkbar macht.

Die semipolare Ylid-Struktur III verleiht den Triphenyl-phosphin-methylenen nucleophilen Charakter und macht es verständlich, daß sie mit der C=O-Gruppe reagieren (siehe Kap. III) oder polare Addenden anlagern.

Mit Halogenwasserstoffsäuren z. B. erhält man in Umkehr der Bildungsreaktion die Ausgangsprodukte



und mit Wasser sinngemäß die Hydroxyde



Obwohl die Hydrolyse an sich eine umkehrbare Reaktion ist und daher zu einem Gleichgewicht führen sollte, verläuft sie praktisch nur in einer Richtung; denn die entstehenden Phosphoniumhydroxyde sind meist instabil und zerfallen irreversibel zu Diphenyl-alkyl-phosphin-oxyd und Benzol (z. T. auch zu Triphenyl-phosphin-oxyd und Alkan)⁸⁾. Das ist der Grund, weshalb bei den Umsetzungen mit Triphenyl-phosphin-methylenen auf Feuchtigkeitsausschluß zu achten ist, und warum sich Hydroxyl-Ionen im allgemeinen für die Halogenwasserstoff-Abspaltung nicht eignen.

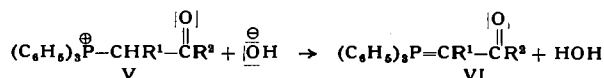
Ausnahmen bilden die Triphenyl-acyl-phosphoniumsalze (V), die durch Natron- oder Kalilauge rasch

⁹⁾ Daß der Phosphor ein Elektronen-dezett auszubilden vermag, wird durch den von G. Wittig und M. Rieber dargestellten Pentaphenyl-phosphor bewiesen (Liebigs Ann. Chem. 562, 187 [1949]).

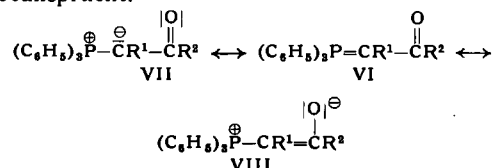
⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 521 [1955].

⁸⁾ C. W. Fenton u. C. I. Ingold, J. chem. Soc. [London] 1929, 2342.

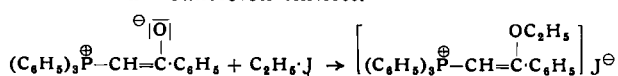
und quantitativ in die Triphenyl-phosphin-acyl-methylene (VI) übergehen^{9, 10)}.



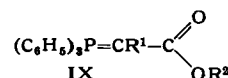
Bei den letzteren handelt es sich um wohlkristallisierte, farblose Substanzen, die gegen Wasser weitgehend inert sind und erst beim Kochen Hydrolyse erleiden. Für ihre Beständigkeit dürfte eine Mesomerie mit den Grenzformeln VI, VII und VIII verantwortlich sein, in denen neben dem Phosphor noch die C=O-Gruppe das einsame Elektronen-paar beansprucht.



Der Formel VIII entsprechend verhalten sie sich bei der Alkylierung, die nach F. Ramirez und S. Dhersowitz¹⁰⁾ ausschließlich am Sauerstoff eintritt.

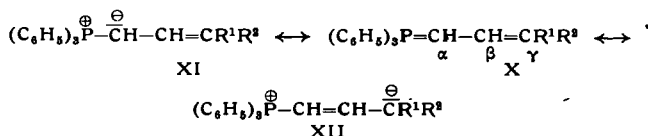


Trotz dieser Resonanzstabilisierung sind die Phosphin-acyl-methylene noch zur Carbonyl-Addition befähigt¹⁰⁾. Einige Vertreter dieser Klasse, nämlich die Triphenyl-phosphin-carbalkoxyl-methylene der Formel IX,

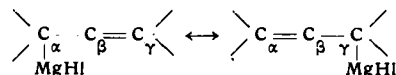


beanspruchen sogar besonderes präparatives Interesse. Sie dienten O. Isler und Mitarb. als wertvolle Hilfsmittel zur Synthese von Polyen-carbonestern der Carotinoid-Reihe (vgl. weiter unten).

Auch die aus substituierten Triphenyl-allyl-phosphoniumsalzen erhältlichen Ylide des Typus X stellen



trotz ihrer Resonanzfähigkeit recht kondensationsfreudige Verbindungen dar, denen große präparative Bedeutung zukommt. Soweit bis jetzt untersucht, reagieren sie ausschließlich am α-C-Atom, obwohl die Grenzform XII auch für das γ-C-Atom eine gewisse nucleophile Reaktionsbereitschaft voraussehen läßt. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Phosphor-Ylene also grundsätzlich von den verwandten Allyl-magnesiumhalogeniden, die erfahrungsgemäß an beiden Enden ihres Dreikohlenstoff-Systems



zu reagieren vermögen.

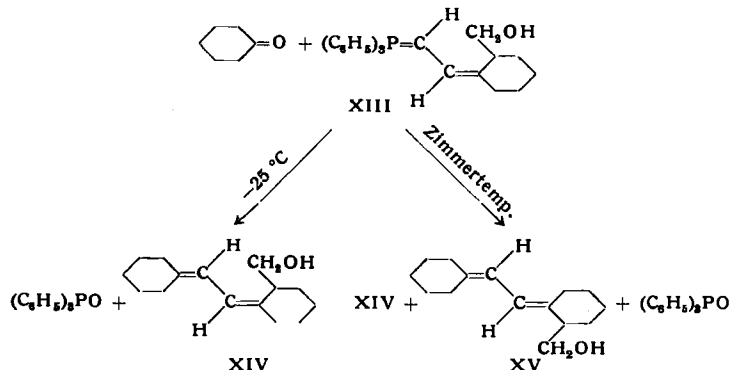
Die Mesomerie XI ↔ X ↔ XII und die damit verbundene Delokalisierung der π-Elektronen verrät sich aber u. U. an der bereits bei Zimmertemperatur mehr oder weniger rasch eintretenden cis ↔ trans-Isomerisation an der C_β=C_γ-Bindung. So erhielten I. T. Harrison und B. Lythgoe¹¹⁾ aus dem Ylen XIII mit Cyclohexanon bei -25 °C in Tetrahydrofuran fast ausschließlich das erwartete cis-Dien XIV, bei höheren Temperaturen aber daneben beträchtliche Mengen des trans-Isomeren XV.

⁹⁾ A. Michaelis u. E. Köhler, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1566 [1899].

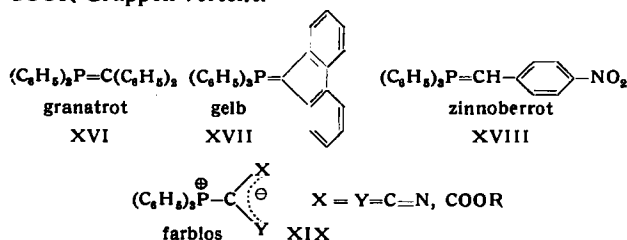
¹⁰⁾ F. Ramirez u. S. Dhersowitz, J. org. Chemistry 22, 41 [1957].

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1958, 843.

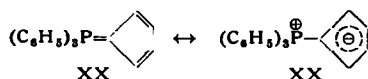
Verknüpft man das Methylen-Kohlenstoffatom mit einem weiteren ungesättigten, d. h. resonanzfähigen Substituenten, so entstehen im allgem. Phosphor-Ylene, die gegenüber Aldehyden und Ketonen inert sind. Als Beispiele seien genannt: das Triphenyl-phosphin-diphenylmethylen (XVI)¹³, das Fluorenyl (XVII)¹³, das p-Nitrobenzyl (XVIII)¹⁴ und die von L. Horner und H.



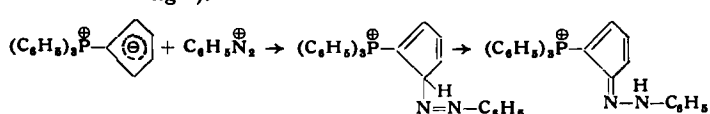
Oediger¹⁵ studierten Verbindungen der Formel XIX. Dem UV-Absorptionsspektrum nach ist bei den letzteren die negative Ladung vollständig auf die beiden CN- bzw. COOR-Gruppen verteilt.



Als ein kuriose Phosphor-Ylen darf das Triphenylphosphin-cyclopentadienylyd (XX)¹⁶ gelten, bei dem ein quasi-aromatisches System, nämlich das Cyclopentadienylyl-Anion, am Phosphor haftet.



XX reagiert auch unter forcierten Bedingungen nicht mehr mit der C=O-Gruppe, wohl aber noch mit dem stärker elektrophilen Phenyl-diazonium-Ion, das auffallenderweise nicht am Ylid-C-Atom kuppelt, sondern in der 2-Stellung¹⁶.



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Verhalten der Phosphor-Ylene nicht nur von der Ylen-Ylid-Mesomerie bestimmt wird, sondern auch entscheidend von der Natur der am α-C-Atom haftenden Liganden abhängt. Und zwar sinkt die Reaktionsbereitschaft in dem Maße, in dem das Dublett noch in andere Resonanzbezirke einbezogen wird.

Wie die erhöhte Stabilität so ist auch die bei einigen Phosphor-Ylenen deutlich ausgeprägte Neigung zum Zer-

¹³ XVI wurde bereits 1919 von H. Staudinger und J. Meyer durch Pyrolyse des Triphenylphosphin-benzophenon-azins dargestellt: $(C_6H_5)_3P=N-N=C(C_6H_5)_2 \rightarrow (C_6H_5)_3P=C(C_6H_5)_2 + N_2$ (Helv. chim. Acta 2, 635 [1919]). Andere Triphenylphosphin-methylene lassen sich offenbar nach der Phosphazin-Methode nicht bereiten (vgl.¹⁷) sowie L. Horner und E. Lingnau, Liebigs Ann. Chem. 591, 135 [1955].

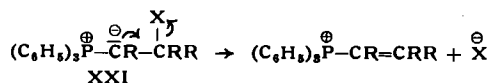
¹⁴ L. Pink u. G. Hilpert, J. Amer. chem. Soc. 69, 722 [1947].

¹⁵ F. Kröhnke, Chem. Ber. 83, 291 [1950].

¹⁶ Chem. Ber. 91, 437 [1958].

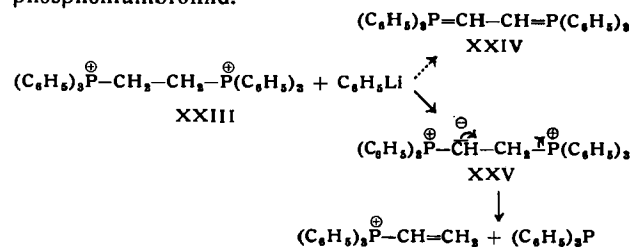
¹⁷ F. Ramirez u. S. Levy, J. Amer. chem. Soc. 79, 67 [1957]; 79, 6167 [1957].

fall an bestimmte Voraussetzungen gebunden. Allgemein scheinen Systeme des Typs XXI

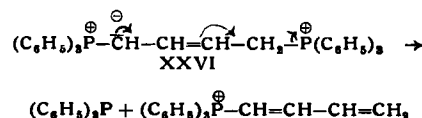


instabil zu sein, wenn X eine anionisch leicht bewegliche Gruppe darstellt, etwa Onium-, Alkoxyl, Halogen und dergl. In solchen Fällen vermag das Molekül eine β-Eliminierung einzugehen.

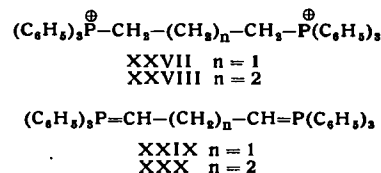
Beispielsweise liefert nach G. Wittig und W. Stilz¹⁷ das aus 1,2-Dibrom-äthan und Triphenylphosphin leicht zugängliche Bis-Phosphoniumsalz XXIII bei der Einwirkung von Phenyl-lithium in Äther nicht das gewünschte bifunktionelle Ylen XXIV, sondern – vermutlich über XXV als Zwischenstufe – Triphenylphosphin und Triphenyl-vinylphosphoniumbromid.



Auch das zu XXV vinyloge Ylid XXVI spaltet leicht Triphenylphosphin ab¹⁸; dabei sind die Elektronen der zentralen Doppelbindung beteiligt.



Demgegenüber bereitet die Verwandlung von Trimethylen-¹⁹ und Tetramethylen-bis-(triphenylphosphonium)-dibromid (XXVII) bzw. (XXVIII) in die zugehörigen Di-Ylene XXIX und XXX keine Schwierigkeiten.



Allerdings entstehen bei den Umsetzungen des Tetramethylen-Derivates XXVIII mit lithium-organischen Verbindungen in Äther noch Nebenprodukte²⁰, so daß es zweckmäßig ist, hier in Alkohol mit Natriumalkoholat als Protonen-Acceptor zu arbeiten.

Bifunktionelle Phosphoniumsalze mit mehreren zentralen Doppelbindungen oder mit einer mittelständigen Acetylen-Bindung scheinen noch nicht untersucht worden zu sein. Doch ist zu erwarten, daß die aus ihnen in der ersten Phase hervorgehenden Mono-Ylene eine im Vergleich zu XXV erhöhte Stabilität aufweisen.

Auch bei den alkoxy-substituierten Phosphor-Ylenen erwies sich die Stabilität als von der Stellung des Substituenten abhängig¹⁹: hier ist XXXI beständig und als Olefinierungsreagens brauchbar, während XXXII mit einer zum P-Atom β-ständigen Methoxy-Gruppe nicht erhalten werden konnte.



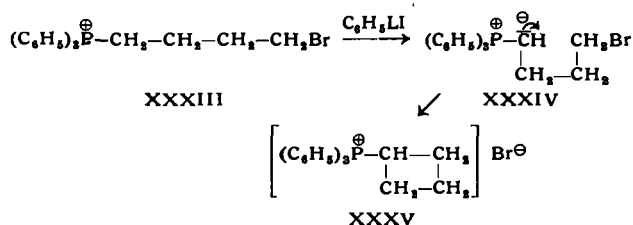
¹⁷ W. Stilz, Dissertation Tübingen 1955.

¹⁸ H. Burger, Dissertation Tübingen 1957.

¹⁹ P. Duffner, Dissertation Tübingen 1957.

²⁰ A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. 603, 115 [1957].

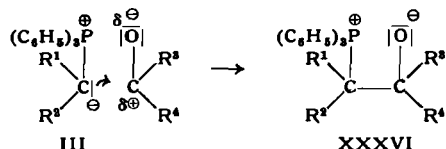
Daß in besonders gelagerten Fällen die Zersetzung eines Ylens auch zu ringförmigen Produkten führen kann, bemerkte unlängst A. Mondon²⁰): XXXIII liefert mit Phenyl-lithium in Äther ein tiefrotes Ylid XXXIV, das sich langsam in ein neues Phosphoniumsalz umwandelt, dem wahrscheinlich die Struktur eines Triphenyl-cyclobutyl-phosphoniumbromids (XXXV) zukommt.



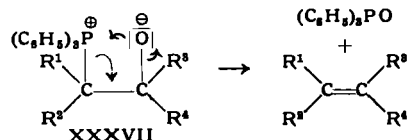
Stößt man in der Praxis auf solche unbeständige Vertreter, so wird man versuchen, sie möglichst rasch, am besten gleich im Augenblick ihrer Bildung, mit der C=O-Komponente zu kondensieren. Von den zur Auswahl stehenden Arbeitsweisen (s. dort) eignet sich dafür das Alkoholat-Verfahren am besten. Dieses kann man unschwer so modifizieren, daß sich der Aldehyd oder das Keton bereits während der Ylid-Bildung im Reaktionsgemisch befindet.

III. Chemismus der Wittig-Reaktion

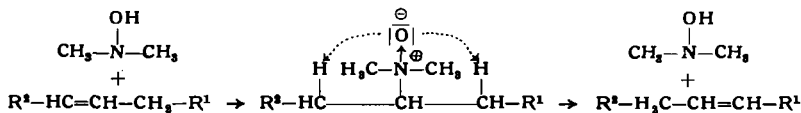
Nach G. Wittig und U. Schöllkopf⁴) ist der Chemismus des olefin-bildenden Schrittes so zu interpretieren, daß sich das Phosphor-Ylen in seiner mesomeren Ylid-Form III zunächst an die polarisierte Carbonyl-Gruppe zu einem Phosphonium-betain XXXVI anlagert:



Der Tendenz des Phosphors zur Koordination mit Sauerstoff entgegenkommend wird nun eines der freien Dublette am Sauerstoff mit dem Zentralatom anteilig werden und den Zerfall zu Phosphin-oxyd und Olefin einleiten. Dabei verschieben sich die Elektronen vermutlich synchron innerhalb des viergliedrigen Übergangszustandes XXXVII. Die Abspaltung verläuft also stereospezifisch.



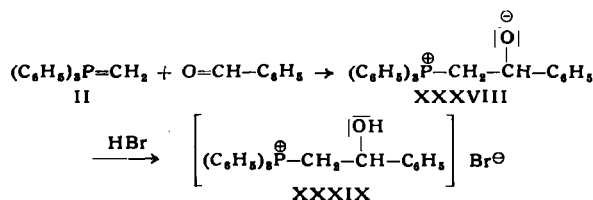
Diese Ansicht vom Verlauf der Phosphin-oxyd-Abspaltung setzt den Vorgang in Parallele zu anderen, bereits seit langem präparativ gebrauchten cis-Eliminierungen, etwa zu der Tschugasoff-Reaktion oder der Aminoxyd-Pyrolyse. Während diese Reaktionstypen aber im allgemeinen zu einem Gemisch zweier



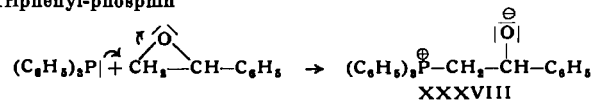
struktur-isomerer Olefine führen, wie an einer Aminoxyd-Pyrolyse schematisch angedeutet sei, verläuft die Phosphin-oxyd-Abspaltung naturgemäß nur in eine Richtung.

Daß die Addition der Phosphor-Ylide an das Carbonyl in der ersten Phase tatsächlich zu einem Zwitterion XXXVI führt, ließ sich beweisen, als man Benzaldehyd mit Triphenyl-phosphin-methylen (II) umsetzte. In diesem Falle

konnte XXXVIII, das erst bei 60–65 °C zerfällt, isoliert und als sein Hydrobromid XXXIX charakterisiert werden²¹).

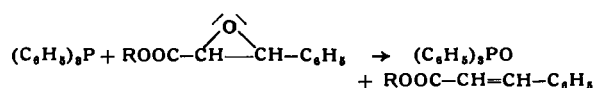


Zu dem Betain XXXVIII gelangten G. Wittig und W. Haag⁶), auch auf einem anderen Wege, ausgehend von Styroloxid und Triphenyl-phosphin

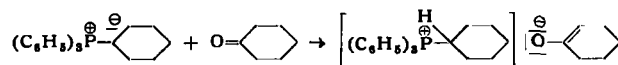


XXXVIII ist allerdings unter den zur Öffnung des Oxyd-Ringes nötigen forcierten Reaktionsbedingungen (150 °C) nicht beständig, sondern zerfällt gleich zu Styrol und Triphenyl-phosphin-oxyd.

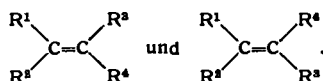
Darauf gründet sich eine Methode zur Desoxydation von Olefin-oxyden. Z. B. läßt sich Phenylglycid-ester auf diese Weise in 82proz. Ausbeute zum Zimtsäureester reduzieren.



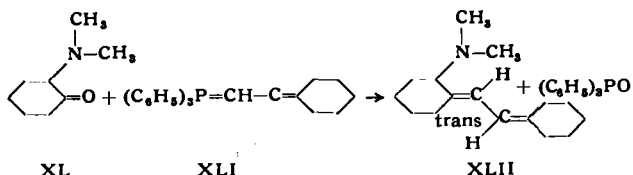
In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß sterisch behinderte Ylide mit enolisationsfähigen Ketonen unter Enolat-Bildung reagieren können, anstatt sich an die C=O-Gruppe anzulagern. Mitunter kann dieser Nebenweg sogar zur Hauptreaktion werden, wie bei der Umsetzung des Triphenyl-phosphin-cyclohexylens mit Cyclohexanon²¹):



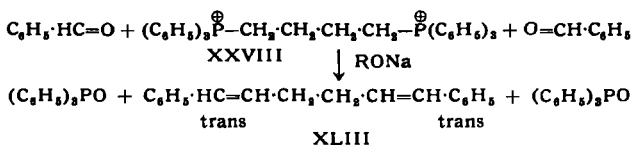
Sind die Ylid- und die Carbonyl-Komponente unsymmetrisch substituiert ($R_1 \neq R_2$; $R_3 \neq R_4$), so erhält man normalerweise ein Gemisch zweier cis-trans-isomerer Olefine



Meist überwiegt das trans-Alken (die beiden größten Reste in trans-Stellung). Manchmal bildet sich nur das trans-Isomere, besonders wenn dieses aus sterischen Gründen energetisch sehr viel günstiger ist als die cis-Form. Ein Beispiel ist die Reaktion des 2-(Dimethylamino)-cyclohexanons-1 (XL) mit dem Ylid XLI, die unter dem Einfluß der sperrigen Dimethylamino-Gruppe praktisch nur XLII liefert (H. H. Inhoffen und Mitarb.²²).



Auch die Umsetzung des Tetramethylen-bis-(triphenylphosphonium)-dibromids (XXVIII) mit zwei Mol Benzaldehyd in Gegenwart von alkoholischem Natriumäthylat führt überwiegend zum trans-trans-1.6-Diphenyl-hexadien-(1.5) (XLIII)²⁰



XLIII

²¹) U. Schöllkopf, Dissertation Tübingen 1955.

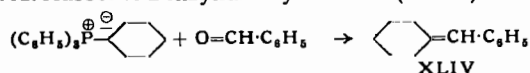
²²) H. H. Inhoffen, K. Brückner, G. Domagk u. H. Erdmann, Chem. Ber. 88, 1415 [1955].

Systematische Untersuchungen bezüglich der Stereochemie der Wittig-Reaktion liegen noch nicht vor. Auch steht noch nicht endgültig fest, ob Änderungen der Reaktionsbedingungen Einfluß auf das Verhältnis cis-Olefin:trans-Olefin haben.

IV. Umsetzungen mit den einzelnen Carbonyl-Verbindungen

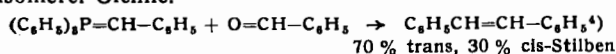
A) Mit aromatischen Aldehyden

Die Umsetzungen der Phosphor-Ylene mit Benzaldehyd selbst verlaufen meist glatt und bieten keine Besonderheiten. Zum Unterschied von Benzophenon lassen sich auch sterisch behinderte Ylide addieren, etwa das Triphenyl-phosphin-cyclohexylen, das mit dem Aldehyd in 71 proz. Ausbeute Benzyliden-cyclohexan (XLIV) liefert²¹⁾.

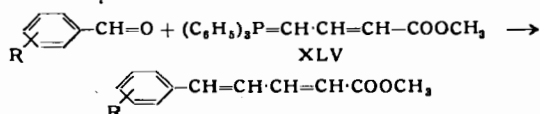


(Hier und in den weiteren Formulierungen in diesem Kapitel ist das Triphenyl-phosphin-oxyd weggelassen worden).

Erwartungsgemäß führt die Verwendung unsymmetrisch substituierter Ylide zu einem Gemisch cis-trans-isomerer Olefine.



F. Bohlmann²²⁾ setzte kernsubstituierte Benzaldehyde mit dem aus γ -Brom-crotonester erhältlichen Ylid XLV um

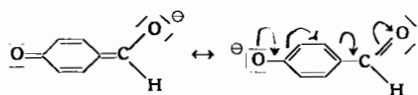


und verglich die Ergebnisse mit denen einer Reformatsky-Synthese. Die Resultate zeigt Tabelle 1.

R-C ₆ H ₄ ·(CH=CH) ₂ ·COOCH ₃ R =	Ausbeute %	
	nach Wittig	nach Reformatsky
p-OCH ₃	48	40
p-OH	3	6
o-OH	25	25
p-Cl	35	5
p-N(CH ₃) ₂	25	15
o,m,p-Trimethoxy	35	90
p-OCH ₃ , m-OAc	50	33
o,o',p-Trimethyl	46	55
m-Nitro	40	—

Tabelle 1

Nach Tabelle 1 ist die Wittig-Reaktion in den meisten Fällen vorzuziehen, vor allem bei Benzaldehyden mit Nitro-, Chlor- und Hydroxyl-Funktionen. Bemerkenswerterweise lassen sich auch freie o-Hydroxy-Verbindungen olefinieren. Die schlechte Ausbeute beim p-Hydroxybenzaldehyd dürfte auf den positiven mesomeren Effekt des Phenolat-Sauerstoffs zurückzuführen sein,



der die Aldehyd-Gruppe so erheblich desaktiviert, daß sich nur noch ein kleiner Teil der Ylid-Molekeln — nämlich jener, der über die nötige Aktivierungsenergie verfügt — anzulagern vermag. Wie der Autor betont, ist die Wittig-Reaktion experimentell einfacher als die Reformatsky-Synthese.

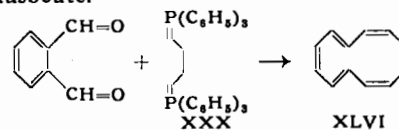
Allgemeine Arbeitsvorschrift

In 10 ml absol. Methanol werden 0,23 g Natrium gelöst und die Lösung unter Rühren mit 4,3 g des Triphenyl-phosphoniumsalzes aus γ -Brom-crotonsäure-methylester versetzt. Nach 15 min fügt man 0,01 Mol des Aldehyds zu und rührt noch weitere 15 min. Dann kühlt man auf -10°C ab. (Die Umsetzungen sind praktisch

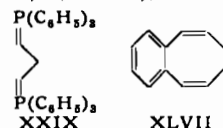
²²⁾ Chem. Ber. 90, 1519 [1957].

nach 5 min beendet.) Schon beim Abkühlen kristallisieren oft die Reaktionsprodukte aus. Leichter lösliche Ester isoliert man nach dem Verdünnen mit Wasser durch Extraktion mit Äther.

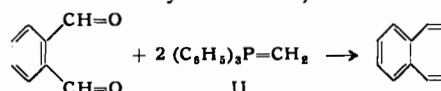
Ähnlich wie Benzaldehyd, doch nicht ganz so störungsfrei läßt sich auch o-Phthal-dialdehyd olefinieren. Nach G. Wittig, U. Schöllkopf und H. Eggers^{24, 25)} liefert der Aldehyd mit dem Di-Ylen XXX das bislang unbekannte 1.2-Benzo-cyclo-octatrien-(1.3.7) (XLVI) in 18% Ausbeute.



Ganz analog gelingt die Synthese des 1.2-Benzo-cycloheptatriens-(1.3.5) (XLVII), wenn man XXIX verwendet.



Beachtung verdient ferner die einfache Darstellungsmethode für o-Divinyl-benzol²⁶⁾.



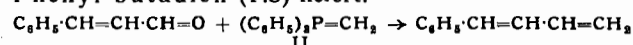
o-Divinyl-benzol²⁶⁾

60 mMol Natriumamid in 300 ml flüss. Ammoniak wurden mit 55 mMol Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid vereinigt und das Ammoniak abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Äther unter Rückfluß gekocht. In die orangefarbene Lösung des Triphenyl-phosphin-methylens rührte man in 15 min 28 mMol o-Phthalaldehyd in 100 ml Äther ein und kochte die Mischung 2 h. Nach Absaugen, Einengen des Filtrats auf 50 ml und erneutem Absaugen von Triphenyl-phosphin-oxyd lieferte das Filtrat 2,7 g o-Divinyl-benzol vom Kp₁₄ 75–78°C; Ausbeute 75% d.Th.

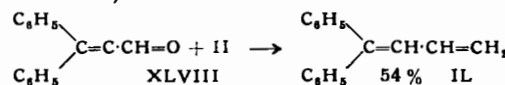
B) Mit einfach ungesättigten Aldehyden

Soweit bis jetzt untersucht, reagieren α,β -ungesättigte Aldehyde mit den Phosphor-Ylenen „normal“, d. h. im Sinne einer 1.2-Addition.

G. Wittig und U. Schöllkopf⁴⁾ fanden, daß Zimtaldehyd mit Triphenyl-phosphin-methylen (II) ausschließlich 1-Phenyl-butadien-(1.3) liefert.

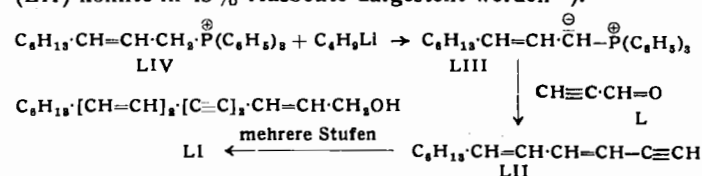


Auch β -Phenyl-zimtaldehyd (XLVIII) setzt sich mit II normal um, wobei das bislang unbekannte, überaus polymerisationsfreudige 1.1-Diphenyl-butadien-(1.3) (IL) entsteht¹⁹⁾.



Die Olefinierung des Propargylaldehyds (L) untersuchten F. Bohlmann und Mitarb. im Hinblick auf die Synthese natürlich vorkommender Polyacetylen-Verbindungen. Aus den Versuchen seien zwei ausgewählt.

Das als Zwischenprodukt für die Synthese des Önanthetols^{25a)} (LI) benötigte Dodecadien-(3.5)-in-(1) (LII) konnte in 43% Ausbeute dargestellt werden²⁶⁾.



²⁴⁾ U. Schöllkopf, Dissertation Tübingen 1955.

²⁵⁾ G. Wittig, H. Eggers u. P. Duffner, Liebigs Ann. Chem. 619, 10 [1958].

^{25a)} Önanthetol wurde von B. Lythgoe u. Mitarb. (J. chem. Soc. [London] 1953, 309) aus den giftigen Extrakten der Rebendolde (*Oenanthe crocata*) isoliert.

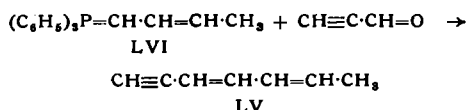
²⁶⁾ F. Bohlmann u. H. G. Viehe, Chem. Ber. 88, 1245 [1955].

Das ungesättigte Ylid LIII erhält man aus Triphenyl-nonenyl-phosphoniumbromid (LIV) und Butyllithium in Äther.

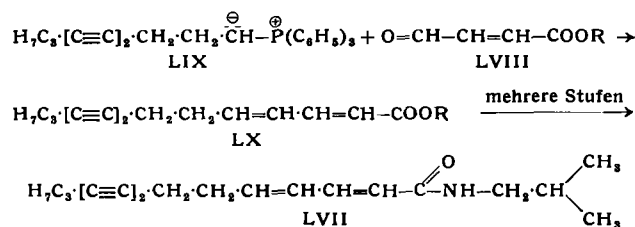
Dodecadien-(3.5)-in-(1)²⁸ (LII)

3,8 g Triphenyl-nonen-(2)-yl-phosphoniumbromid (LIV) wurden in absol. Äther mit 95% d. theoret. Menge Butyllithium umgesetzt. Die zunächst tiefdunkelrote Lösung hatte nach zwei Stunden eine orange Farbe angenommen. Unter Rühren wurde nun 1 cm³ Propargylaldehyd (L) zugefügt. Der weiße Brei wurde noch 2 h gerührt, dann saugte man ab, wusch das Filtrat mit Wasser und verd. HCl und nochmals mit Wasser und destillierte den Rückstand im Kugelrohr. Man erhielt 43% Dodecadien-(3.5)-in-(1) vom Kp_{0,05} 50 °C; Ausbeute 43% d. Th.

Das Heptadien-(3.5)-in-(1) (LV) gewannen F. Bohlmann und P. Herbst²⁷ in guter Ausbeute, indem sie Triphenyl-phosphin-propenyl-methylen (LVI) auf Propargylaldehyd einwirken ließen.



Zur Synthese des Anacyclins (LVII), einer aus *Anacyclus pyrethrum* isolierten Di-acetylen-Verbindung, kondensierten F. Bohlmann und E. Inhoffen²⁸ Fumaraldehyd-säure-ester (LVIII) mit dem Phosphor-Ylid LIX zum Polyen-in-carbonester LX.



Dieser in befriedigender Ausbeute entstehende Ester (LX) wurde verseift, in das Chlorid verwandelt und anschließend mit Isobutylamin in das Isobutylamid übergeführt, welches in allen Eigenschaften mit dem natürlichen Anacyclin übereinstimmte. Bei der Kondensation LIX + LVIII → LX erwies es sich als zweckmäßig, die Ylid-Lösung zu einer Lösung des Aldehyds zu geben, weil sonst offenbar auch das Ester-carbonyl reagiert.

Tetradecadien-(2.4)-diin-(8.10)-säure-1-methylester (LX)²⁸

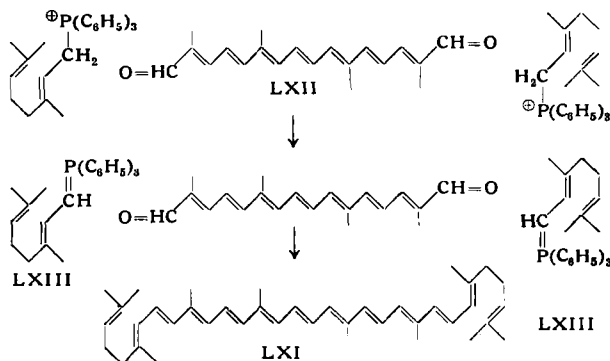
22 g des entsprechenden Phosphoniumsalzes wurden sorgfältig getrocknet und gemahlen in 200 ml Äther suspendiert und unter Rühren mit der äquivalenten Menge Butyllithium in Äther versetzt. Nach 1 h war die Ylid-Bildung beendet und die rote Lösung wurde mit Stickstoff in die gerührte Lösung von 4,7 g des Aldehyds LVII übergedrückt. Es fiel sofort ein grauer Niederschlag aus. Die Reaktionslösung kochte man noch 2 h und filtrierte das ausgefallene Phosphin-oxyd/Salz-Gemisch ab. Die Äther-Lösung wurde gewaschen und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Petrol-äther-Äther (10:1) wurden 5 g des Esters LX eluiert.

C) Mit Polyen-Aldehyden

Nach allen bisherigen Erfahrungen lassen sich auch mehrfach ungesättigte Aldehyde mit befriedigenden Ausbeuten olefinieren. Daher bietet die Wittig-Reaktion die willkommene Möglichkeit zur Synthese empfindlicher Polyene.

Von O. Isler und Mitarb. stammen schöne Beispiele für die Brauchbarkeit des Verfahrens auf dem Carotinoid-Gebiet. Unter anderem ließ sich das Lycopin (LXI) aufbauen, ausgehend von Crocetin-dialdehyd (LXII), der

beiderseitig mit dem aus Triphenyl-geranyl-phosphoniumbromid und Phenyl-lithium erhältlichen Ylen LXIII kondensiert wurde²⁹.

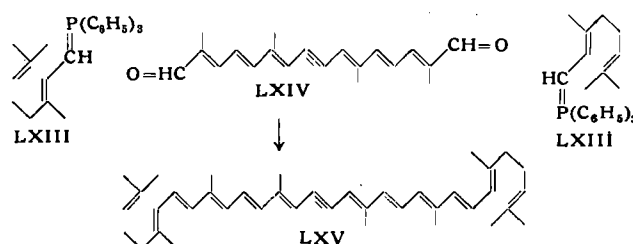


Einmaliges Umkristallisieren lieferte den reinen Farbstoff, der sich im Schmelz- und Mischschmelzpunkt sowie im IR-Spektrum als identisch mit dem natürlich vorkommenden all-trans-Lycopin erwies. Demnach sind die beiden neuen Doppelbindungen in der trans-Konfiguration entstanden.

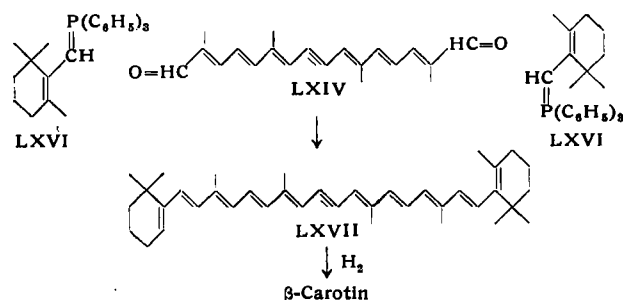
Lycopin²⁹

Eine Suspension von 100 g Geranyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 1 l absol. Äther wurde unter Rühren mit 200 ml 1n-ätherischer Phenyl-lithium-Lösung versetzt. Nach einstündigem Rühren gab man zu der tiefrotgefärbten Lösung des Ylens eine Lösung von 20 g Crocetin-dialdehyd in 500 ml wasserfreiem Methylenchlorid innerhalb von 5 min. Man rührte noch 15 min bei 30 °C und 5 h unter Kochen am Rückfluß. In die warme Lösung wurden dann auf einmal 600 ml Methanol gegeben und unter Rühren auf 10 °C abgekühlt. Der Kristallbrei wurde unter Begasung mit CO₂ abgesaugt. Das rohe Lycopin wurde bei max. 40 °C in 300 ml säurefreiem Methylenchlorid gelöst und mit 500 ml Methanol wieder gefällt. Ausbeute 25 g, Fp 172–173 °C.

Mit 8.8'-Dehydro-crocetindialdehyd (LXIV) und LXIII erhielten die Autoren sinngemäß 15.15'-Dehydro-lycopin (LXV).



Analog zur Lycopin-Synthese konnte auch β-Carotin synthetisiert werden: Die Kondensation des aus β-Cyclogeranyl-triphenyl-phosphoniumbromid erhältlichen Ylens LXVI mit LXIV führte zunächst zum 15.15'-Dehydro-β-carotin (LXVII), das bei der katalytischen Hydrierung β-Carotin ergab²⁹.

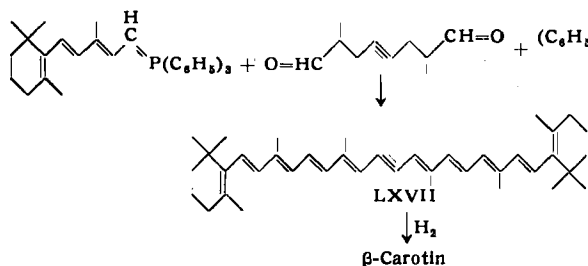


²⁷) Chem. Ber. 91, 1631 [1958].

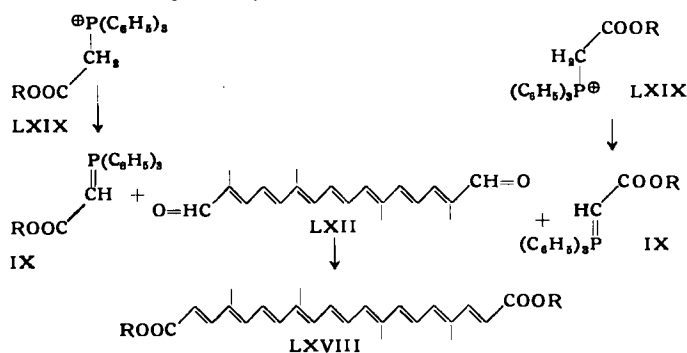
²⁸) Chem. Ber. 89, 1276 [1956].

²⁹) O. Isler, H. Guttman, H. Lindlar, E. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 39, 463 [1956].

Ebenfalls zum β -Carotin gelangte *H. Pommer*³⁰⁾, dessen Synthese dem $C_{15} + C_{10} + C_{15} = C_{40}$ -Aufbauprinzip folgt.



Zur Synthese mehrerer Di-ester LXVIII des Norbixins^{31a)} verknüpften *O. Isler* und Mitarb.³¹⁾ Crocetin-dialdehyd (LXII) mit zwei Mol eines Triphenyl-carbalkoxymethylens der Formel IX.



Die Halogenwasserstoff-Abspaltung aus den Triphenyl-carbalkoxymethyl-phosphoniumsalzen (LXIX) kann man entweder in alkoholischer Lösung mit Natriumalkoholat oder in wäßriger Lösung mit Natronlauge vornehmen.

Beim Arbeiten in wäßriger Lösung werden die in Wasser schwer löslichen Ylide gemäß der in dieser Arbeit zitierten Vorschrift isoliert und durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther gereinigt. Ihre Kondensation mit dem Aldehyd erfolgt dann durch Kochen in Benzol (Methode a).

Spaltet man den Halogenwasserstoff aber in Methanol mit Natrium-methylat ab, so bleiben die Ylide in Lösung und werden ohne Isolierung direkt mit LXII umgesetzt (Methode b). — Für beide Arbeitsweisen sei jeweils ein Beispiel angeführt.

Methyl-bixin (LXVIII, $R = CH_3$) nach der Methode a)³¹⁾.

1,5 g Crocetin-dialdehyd (LXII) und 4,5 g Triphenyl-phosphin-carbomethoxy-methylen (IX, $R = CH_3$) werden in 50 ml trockenem Benzol in einer Stickstoff-Atmosphäre 6 h erhitzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisieren ca. 1,2 g Methyl-bixin aus. Nach Einengen des Filtrats erhält man weitere 0,8 g. Nach dem Umkristallisieren schmilzt das Methyl-bixin bei 203 °C.

Norbixin-diäthylester (LXVIII, $R = C_2H_5$) nach der Methode b)³¹⁾

Die klare Lösung von Carbäthoxymethyl-triphenyl-phosphoniumbromid (LXIX, $R = C_2H_5$) in 300 ml trockenem Methylenchlorid wird in einer Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren mit 75 ml 2n-Natrium-methylat-Lösung versetzt, wobei starke Trübung auftritt. Nach halbstündigem Rühren gibt man innerhalb 5 min eine Lösung von 19 g Crocetin-dialdehyd in 300 ml Methylenchlorid hinzu und kocht 5 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird vom ausgefallenen Triphenyl-phosphin-oxyd abgesaugt. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch eine Säule mit 1 kg Aluminiumoxyd filtriert. Mit Methylenchlorid lassen sich 22 g Norbixin-diäthylester eluieren; F_p 189–190 °C.

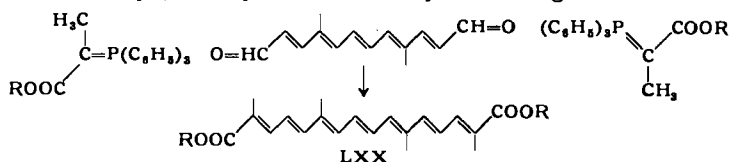
³⁰⁾ DBP. 954247 Kl 120; Erfinder *G. Wittig* u. *H. Pommer*; C. 1958, 1843.

³¹⁾ *O. Isler, H. Guttmann, M. Montavon, R. Ruegg, G. Ryser* u. *P. Zeller*, *Helv. chim. Acta* 40, 1242 [1957].

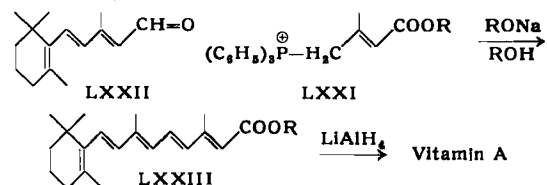
^{31a)} Norbixin ist eine C_{42} -Polyen-dicarbonsäure. Ihr Mono-methylester wird als Bixin bezeichnet und findet sich in den Samen der tropischen Pflanze *Bixa orellana*. Rohkonzentrate dieses Farbstoffes werden zur Lebensmittelfärbung verwendet.

Analog konnten Diester (LXX) des Crocetins (eine als Digentiobiose-ester im Safran vorkommende C_{20} -Dicarbonsäure) aufgebaut werden. Wie das Schema zeigt, folgt die Synthese hier dem $C_3 + C_{14} + C_3 = C_{20}$ -Prinzip³¹⁾.

Von beiden Dicarbonsäuren wurden die Dimethyl-, Diäthyl- und die Dicetyl-Ester hergestellt.



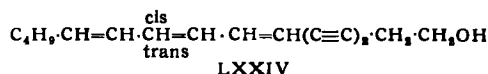
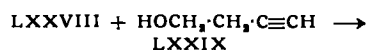
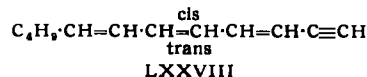
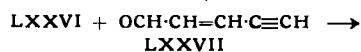
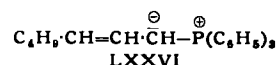
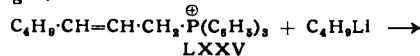
Über einen neuen Zugang zum Vitamin A berichtete *H. Pommer*³²⁾.



γ -Brom- β -methyl-crotonsäureester wurde mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz LXXI vereinigt, das sich mit β -Jonyliden-acetaldehyd (LXXII) in Gegenwart von alkoholischem Natrium-äthylat zum Vitamin A-Säureester (LXXIII) kondensiert. LXXIII ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum Vitamin A reduzieren.

D) Mit Polyen-in-Aldehyden

F. Bohlmann und *H. G. Viehe*³³⁾ benutzten zur Synthese des aus dem Wasserschierling isolierten Cicutols (LXXIV) eine Wittig-Reaktion.



LXXV gibt mit Butyl-lithium in Äther ein tiefrotes Ylid LXXVI, dessen Umsetzung mit Penten-(2)-in-(4)-al-(1) (LXXVII) zu 60% d.Th. das Dodecatrien-(3.5.7)-in-(1) (LXXVIII) lieferte. Die oxydative, gekreuzte Dimerisierung dieses Polyen-ins mit dem Carbinol LXXIX führte zu einem Gemisch dreier Kohlenwasserstoffe, aus dem sich das all-trans-Cicutol chromatographisch abtrennen ließ. Aus der Mutterlauge des trans-Cicutols erhielt man geringe Mengen einer flüssigen Verbindung, vermutlich 10-cis-Cicutol.

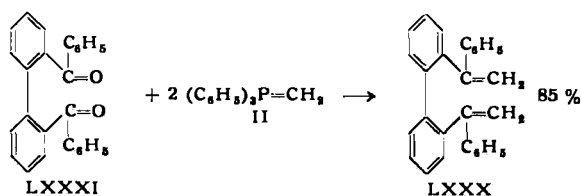
E) Mit aromatischen Ketonen

Wittig-Reaktionen mit Benzophenon und der Mehrzahl seiner kernsubstituierten Derivate sind präparativ von untergeordneter Bedeutung, da sich diese Ketone meist ohne Schwierigkeiten nach der Grignard-Methode olefinieren lassen. Man wird hier nur in Sonderfällen von dem Phosphin-Alkylen-Verfahren Gebrauch machen.

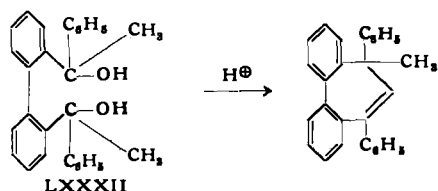
³²⁾ DBP. 950552 Kl 120; Erfinder *G. Wittig* u. *H. Pommer*; C. 1957, 5362. — Über einen weiteren Weg zum Vitamin A siehe DBP. 951212 Kl 120; C. 1957, 4194.

³³⁾ *Chem. Ber.* 88, 1347 [1957].

Einen solchen Spezialfall stellt die Synthese des o,o'-Distyryl-diphenyls (LXXX) dar³⁴).



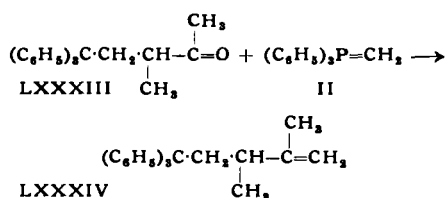
Diese Synthese ist insofern von Bedeutung, als das aus LXXXI mit zwei Mol Methyl-magnesiumhalogenid entstehende Glykol LXXXII bei der Dehydratisierung nicht LXXX, sondern einen cyclischen Kohlenwasserstoff liefert³⁴).



Beachtung verdient weiterhin ein Befund von G. Wittig und Mitarb.^{4, 5}), wonach auch p-Nitro-benzophenon der Austauschreaktion zugänglich ist. Mit Triphenylphosphin-methylen (II) gibt das Keton p-Nitro-diphenyl-äthylen (60%), mit Triphenylphosphin-benzyl p-Nitro-stilben. Bei diesen Austauschreaktionen bleibt also die Nitro-Gruppe weitgehend intakt, während sie bei der Grignard-Reaktion erfahrungsgemäß angegriffen wird.

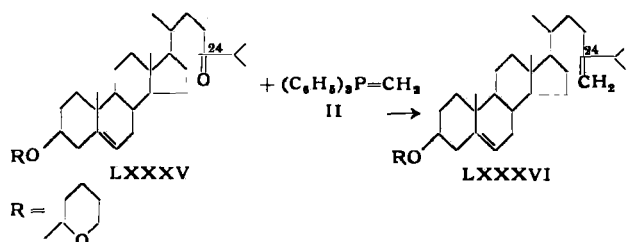
F) Mit aliphatischen Ketonen

Als erstes aliphatisches Keton untersuchten G. Wittig und U. Schöllkopf⁴) das 3-Methyl-(1.1.1)-triphenyl-pentan-4-on (LXXXIII), das sich mit II in glatter Reaktion zum isomerenfreien 3.4-Dimethyl-(1.1.1)-triphenyl-penten-4-on (LXXXIV) umsetzte (Ausbeute 71% d.Th.).



Die Beobachtung, daß auch bei verzweigten Ketonen die Doppelbindung stets am Ort der ursprünglichen C=O-Gruppe auftritt, wurde in der Folgezeit immer wieder bestätigt.

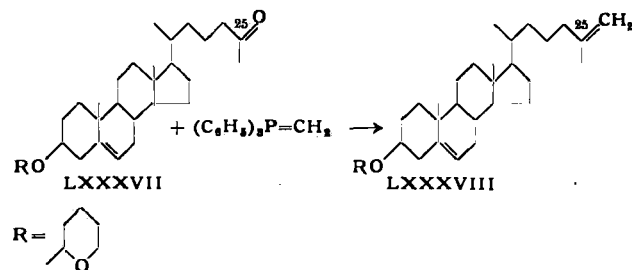
W. Bergmann und J. P. Dusza³⁵) ließen II auf 24-Keto-cholesterin (LXXXV) einwirken und erhielten dabei 24-Methylen-cholesterin (LXXXVI). Die so erst-



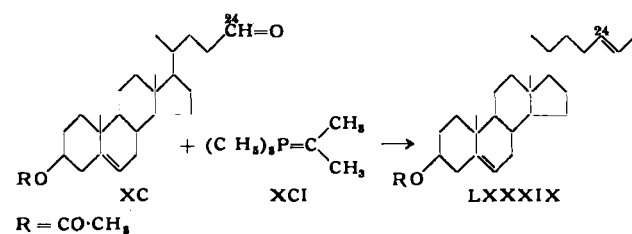
³⁴) G. Wittig u. W. Stilz, Liebigs Ann. Chem. 598, 93 [1956].
³⁵) Liebigs Ann. Chem. 603, 36 [1957].

malig rein dargestellte Methylen-Verbindung erwies sich als identisch mit einem aus Schwämmen und See-Anemonen isolierten Sterin, dem sog. Chalinasterin, dessen Struktur umstritten war.

In jüngster Zeit wurde auch das 25-Keto-norcholesterin (LXXXVII) einer Wittig-Reaktion unterworfen; dabei entstand in sehr guter Ausbeute das auf klassischem Wege nicht zugängliche 25-Dehydro-cholesterin (LXXXVIII) (W. Bergmann und J. Dusza³⁶).



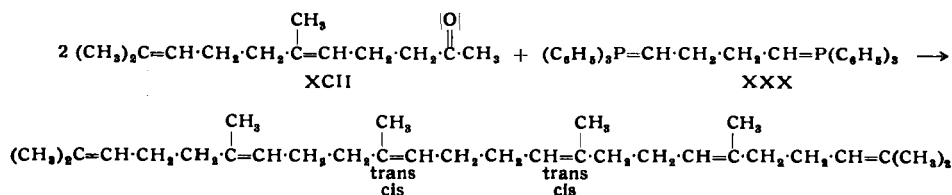
Die zum Vergleich benötigte 24-Dehydro-Verbindung LXXXIX ließ sich ebenfalls nach Wittig bereiten, ausgehend von 3β-Acetoxy-5-choleinaldehyd (XC) und Triphenylphosphin-dimethyl-methylen (XCI)³⁷.



24-Dehydro-cholesterin LXXXIX³⁷)

3,08 g Triphenyl-isopropyl-phosphoniumbromid wurden in 25 ml Äther suspendiert und mit 12,9 ml (8 mMol) 0,62 n-Butyllithium-Lösung über Nacht in einer Druckflasche geschüttelt. Dazu gab man dann 840 mg 3β-Acetoxy-5-choleinaldehyd (XC) und schüttelte 1 h bei Zimmertemperatur. Anschließend wurde 6 h auf 65 °C erwärmt. Man filtrierte, wusch das Filtrat mit Wasser und engte nach dem Trocknen ein. Durch Chromatographie ließen sich 205 mg 24-Dehydro-cholesterin-acetat isolieren.

Abschließend sei eine Squalen-Synthese erwähnt, die neuerdings fast gleichzeitig in drei verschiedenen Laboratorien ausgearbeitet wurde^{38, 39, 40}). Man geht dabei von zwei Äquivalenten Geranylacetone (XCII) aus, die mit einem Mol des bifunktionellen Ylens XXX umgesetzt werden.



D. W. Dicker und M. C. Whiting³⁹), die reines trans-Geranyl-aceton benutzten, vermochten aus dem rohen Reaktionsprodukt (25% d.Th. Gesamtausbeute) über die Thioharnstoff-Einschlußverbindung 12,5% an reinem all-trans-Squalen zu isolieren, das sich von dem natürlichen Terpen nicht unterschied.

Etwa dieselbe Ausbeute erzielte A. Mondon⁴⁰), der Natrium-äthylat in Äthanol als Kondensationsmittel verwendete.

³⁶) J. org. Chemistry 23, 459 [1958].
³⁷) Ö. Fagerlund u. D. Idler, J. Amer. chem. Soc. 79, 6473 [1957].
³⁸) S. Trippett, Chem. and Ind. 1956, 80.
³⁹) Ebenda 1956, 351; J. chem. Soc. [London] 1958, 1944.
⁴⁰) Liebigs Ann. Chem. 603, 115 [1957].

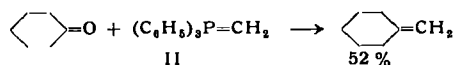
Squalen (nach A. Mondon)⁴⁰⁾

Zu einer Lösung von 14,5 g Tetramethylen-bis-(triphenyl-phosphonium)-dibromid (XXVIII) in 75 ml Äthanol gab man eine Lösung von 0,92 g Natrium in 50 ml Äthanol und 8,15 g Geranyl-aceton. Die Mischung wird unter Stickstoff 5 Tage aufbewahrt. (Zimmertemp.). Dann wird der Alkohol abgedampft und der Rückstand extrahiert, 1. mit Petroläther, 2. mit Benzol und 3. mit Chloroform. Der unlösliche Rückstand besteht aus Natriumbromid. Die Extrakte mit Petroläther werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur reichlichen Kristallausscheidung eingeeengt. Nach Aufbewahren im Eisschrank werden 4,03 g Triphenyl-phosphin-oxyl abgesaugt. Das Filtrat hinterläßt 8,4 g Öl, das, in Pentan gelöst, durch Chromatographie gereinigt wird. Aus der mit Pentan eluierten Hauptfraktion lassen sich 2,12 g (26 %) Squalen gewinnen (Isomerengemisch), $Kp_{0,04}$ 155–175 °C. Diese Fraktion enthält 0,4 g all-trans-Squalen, das über die Thioharnstoff-Einschlußverbindung isoliert wird.

G) Mit alicyclischen Ketonen

Auf keinem anderen Gebiet ist die Wittig-Reaktion so rasch zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel geworden wie auf dem der alicyclischen Ketone. Sie stellt die einzige Methode dar, um ein Ringketon in sein Olefin mit semi-cyclischer Lage der Doppelbindung überzuführen. Bekanntlich liefert das Grignard-Verfahren praktisch nur die endocyclisch ungesättigten Isomeren.

Cyclohexanon gibt nach G. Wittig und U. Schöllkopf⁴¹⁾ mit Triphenyl-phosphin-methylen (II) isomerenfreies Me-

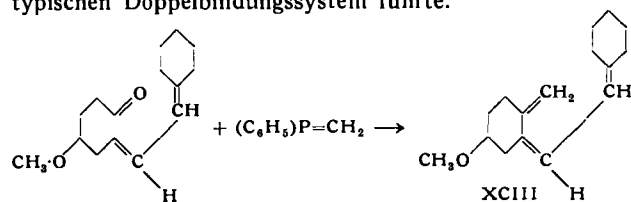


thylen-cyclohexan, mit Triphenyl-phosphin-benzylen sinngemäß Benzyliden-cyclohexan (XLIV).

Methylen-cyclohexan⁴⁾

Zu einer Lösung von 100 mmol Triphenyl-phosphin-methylen (dargestellt aus Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid und Butyl-lithium; vgl. weiter unten) in 200 ml absol. Äther gibt man 9,8 g (100 mmol) Cyclohexanon, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag bildet. Nach 3 h bei 65 °C zentrifugiert man vom Niederschlag ab, den man noch mehrmals mit Äther wäscht. Nach dem Waschen der Äther-Schicht mit Wasser und nach Abdampfen des Äthers wird das zurückbleibende Öl über eine 30 cm hohe Vigreux-Kolonne fraktioniert. Man erhält 5,4 g (= 52 % d.Th.) Methylen-cyclohexan, Kp_{744} 100–103 °C.

Hier anknüpfend beschriften N. A. Milas und Mitarb.⁴¹⁾ in Modellreaktionen zu einer Vitamin D_2 -Synthese den Weg, der zu dem Trien XCIII mit einem für das Calciferol typischen Doppelbindungssystem führte.

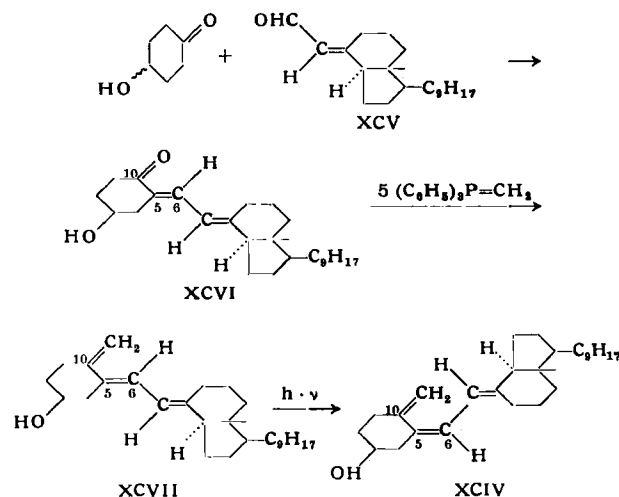


Ein einfacheres Vitamin D-Modell erhielten I. T. Harrison und B. Lythgoe⁴²⁾.

H. H. Inhoffen und Mitarb.⁴³⁾ beschrieben kürzlich eine Synthese des Vitamins D_2 (XCIV), bei der die semicyclische Methylen-Gruppe am C_{10} nach Wittig eingeführt wird.

Zunächst kondensiert man den C_{21} -Abbau-Aldehyd (XCV) des Vitamins D_2 mit p-Hydroxy-cyclohexanon zum Hydroxy-trienon XCVI. Dessen 3 β -Isomeres, welches sich aus dem Epimerengemisch chromatographisch abtrennen

läßt, wird dann in das 5,6-trans-Vitamin D_2 (XCVII) verwandelt, indem man es mit einem fünffachen Überschuß von II in Äther erhitzt. Eine Photoisomerisation des in 50proz.-Ausbeute anfallenden trans-Vitamins führt schließlich zum Calciferol (XCIV).

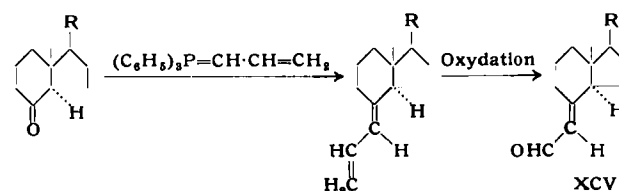


3 β -5,6-trans-Vitamin D_2 ⁴²⁾ (XCVII)

5,63 mmol Butyl-lithium werden mit absol. Äther auf 15 ml verdünnt und unter Rühren mit 2,7 g Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid versetzt. Man rührt einige Zeit bei Zimmertemperatur, fügt dann unter Eiskühlung 450 mg 3 β -Hydroxy-trienon (XCVI) hinzu und rührt noch bei Zimmertemperatur weiter. Anschließend wird im Ölbad 3 h zum gelinden Sieden erhitzt. Man arbeitet mit Äther, Kochsalz und dest. Wasser auf und chromatographiert das Rohprodukt an 45 g Aluminiumoxyd. Erst wird mit Petroläther-Äther (8:2) das Phosphin-oxyl eluiert und dann mit Petroläther-Äther (7:3) das 3 β -5,6-trans-Vitamin D_2 ; Ausbeute 44,6 % d.Th.

Ebenfalls zum Vitamin D_2 (Epimerengemisch am C_3) gelangten I. T. Harrison und B. Lythgoe⁴²⁾, die das cis-Isomere des Triens XCVI der Wittig-Reaktion unterwarfen und in Tetrahydrofuran arbeiteten.

Nach H. H. Inhoffen, G. Quinckert und S. Schütz⁴⁴⁾ soll sich auch der obenerwähnte C_{21} -Aldehyd XCV mit Hilfe der Phosphin-Alkylen-Methode bereiten lassen:



Bemerkenswerterweise bleibt trotz des alkalischen Reaktionsmilieus die trans-Struktur des C/D-Ringsystems erhalten.

Die Beispiele zeigen, daß die Wittig-Reaktion ein Kernproblem der VitaminD-Chemie, nämlich die Einführung einer Methylen-Gruppe am C_{10} , zu lösen vermochte. Demgegenüber ist es bisher noch nicht gelungen, so auch die 5,6-Doppelbindung in der richtigen Konfiguration (cis) aufzubauen. Bei entsprechenden Versuchen erhielten H. H. Inhoffen und andere stets die trans-Isomeren.

Die Olefinierung von insgesamt dreizehn Steroid-Ketonen, darunter auch solche mit OH- und C=C-Funktionen, beschreiben F. Sondheimer und R. Mechoulam⁴⁵⁾. Die Ausbeuten schwanken zwischen 30 und 70 %; ein Ylid-Überschuß scheint sich günstig auf die Ausbeute auszuwirken. Z. B. erhält man aus Androstan-3 β -ol-17-on (IC) mit drei Äquivalenten Triphenyl-phosphin-methylen 32 %, mit

⁴¹⁾ N. A. Milas, L. Ching-Chiang, C. P. Priesing, A. A. Hyatt u. J. Peters, J. Amer. Chem. Soc. 77, 4180 [1955].

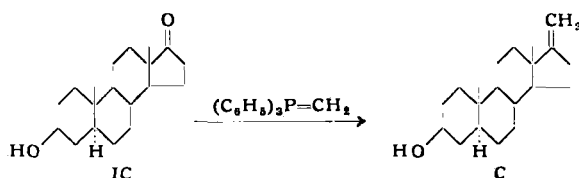
⁴²⁾ J. chem. Soc. [London] 1958, 837.

⁴³⁾ H. H. Inhoffen, K. Irmscher, H. Hirschfeldt, U. Stache u. A. Kreutzner, Chem. Ber. 91, 2309 [1958]. — H. H. Inhoffen u. Mitarb. konnten bereits 1955 ein C_2 -Epimerengemisch des 5,6-trans-Vitamins D_2 darstellen. Seinerzeit schützten die Autoren das Hydroxyl durch einen Acetyl-Rest (diese Ztschr. 67, 276 [1955]; Liebig's Ann. Chem. 603, 25 [1957]).

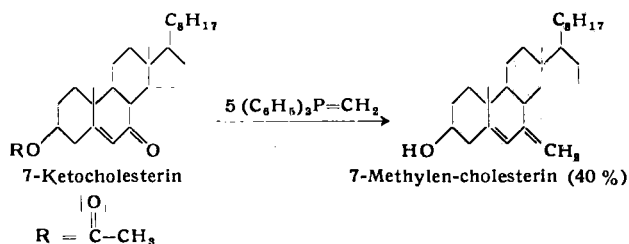
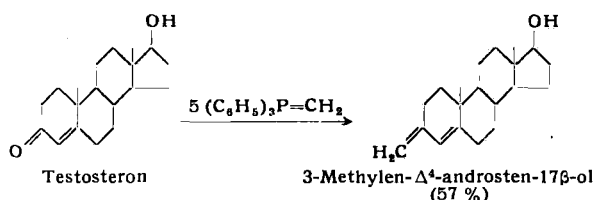
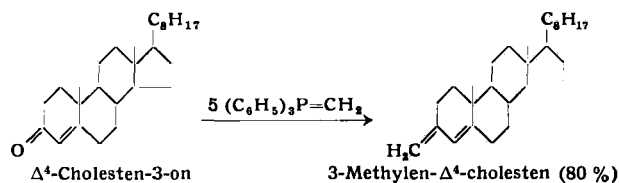
⁴⁴⁾ Chem. Ber. 90, 1283 [1957].

⁴⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 79, 5029 [1957].

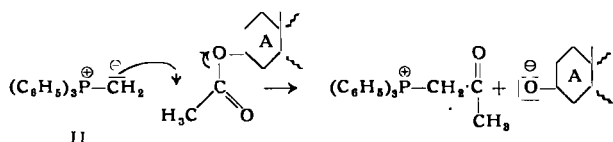
fünf Äquivalenten aber 58% d.Th. an 17-Methylen-androstan-3 β -ol (C).



Die Wittig-Reaktion ist auch auf ungesättigte Steroid-Ketone anwendbar.



Beim 7-Ketocholesterin, das man als Acetat einsetzte, wurde die Acetyl-Gruppe im Verlauf der Umsetzung durch das Ylid abgespalten:

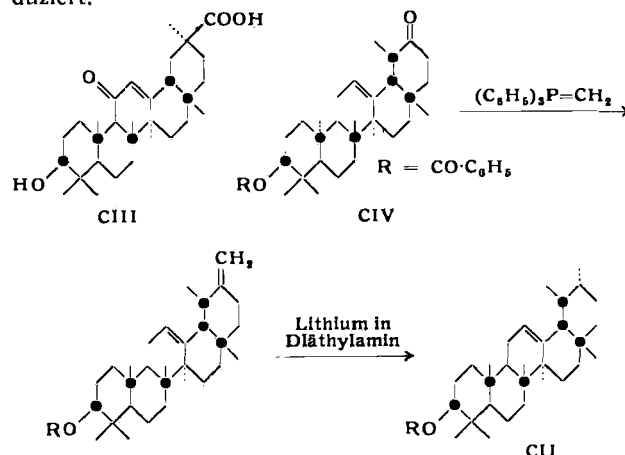


Weiterhin studierten die Autoren, welchen Einfluß eine Schutzgruppe für das Hydroxyl auf die Ausbeute hat. Zu diesem Zwecke ließen sie jeweils drei Äquivalente von II (a) auf Δ^5 -Androsten-3 β -ol-17-on (CI), (b) auf dessen Acetat und (c) auf dessen Tetrahydropyranyl-Äther einwirken. Die Ausbeuten betrugen: a) 36%, b) 27% und c) 44%. Obwohl der Tetrahydropyranyl-Äther die besten Ausbeuten liefert, wird empfohlen, das freie Ketol zu verwenden, da die Bildung und die Spaltung des Äthers mit größeren Substanzverlusten verbunden ist.

Olefinierung von Steroid-Ketonen mit Triphenyl-phosphin-methylen⁴⁶⁾

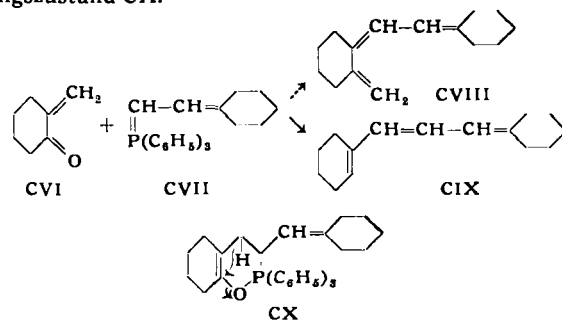
Zu 3,57 g Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid, das in 50 ml absol. Äther suspendiert ist, fügt man unter Rühren 9 ml einer 1 n ätherischen Butyl-lithium-Lösung. Die Mischung wird 2 h geschüttelt. Dann fügt man das Keton, in 50–100 ml Äther gelöst, hinzu und schüttelt weitere 4 h. Nach dem Stehen über Nacht destilliert man den Äther ab und gibt gleichzeitig Tetrahydrofuran zu. Dann wird 6 h unter Rückfluß gekocht, gekühlt, mit Wasser verdünnt und die Mischung mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen (evtl. auch mit verd. Säure), getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand isoliert man das Methylen-steroid durch Kristallisation oder Chromatographie.

Eine neuere Studie⁴⁶⁾, die der Klärung stereochemischer Zusammenhänge in der Triterpen-Reihe dient, beschäftigt sich mit dem Aufbau des α -Amyrins (CII), ausgehend von der Glycerrethsäure (CIII), einem (konfiguratv bekannten) Derivat des β -Amyrins. Das aus dieser gewonnene Keton CIV wird im Zuge der Synthese mit II olefiniert und die Methylen-Verbindung CV selektiv zum α -Amyrin reduziert.

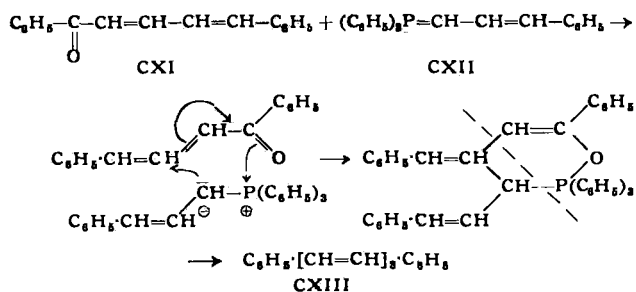


H) Mit ungesättigten Ketonen

Während sich ungesättigte Aldehyde mit den Phosphorylenen durchweg normal umsetzen, sind bei ungesättigten Ketonen offenbar 1.4-Additionen möglich. H. H. Inhoffen und Mitarb.²²⁾ z. B. erhielten aus 1-Methylen-cyclohexanon-2 (CVI) mit dem Ylen CVII nicht CVIII, sondern CIX. Sie nehmen eine 1.4-Addition mit gleichzeitiger Wasserstoff-Verschiebung an und diskutieren den Übergangszustand CX.



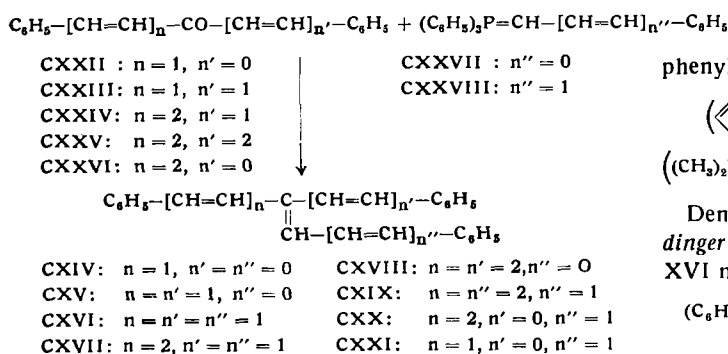
F. Bohlmann⁴⁷⁾ setzte das gekreuzt konjugierte Keton CXI in siedendem Tetrahydrofuran mit CXII um und isolierte neben dem normalen Reaktionsprodukt noch 1.6-Diphenyl-hexatrien-(1.3.5) (CXIII), dessen Auftreten ebenfalls mit einer 1.4-Addition erklärbar ist:



Meist nehmen aber auch hier die Olefinierungen einen normalen Verlauf, wie schon die unter G angeführten Beispiele aus der Reihe der Steroide und 9.10-seco-Steroide zeigen.

⁴⁶⁾ E. J. Corey u. E. W. Cantrall, J. Amer. chem. Soc. 80, 499 [1958].
⁴⁷⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. 89, 2191 [1956].

F. Bohlmann⁴⁷⁾ stellte eine Anzahl gekreuzt konjugierter Kohlenwasserstoffe (CXIV–CXXI) dar, indem er auf die Ketone CXXII–CXXVI die Phosphor-Ylene CXXVII und CXXVIII einwirken ließ.



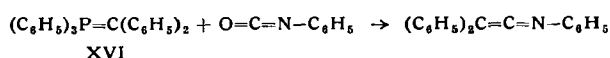
Die Ausbeuten sind durchweg gut; lediglich das Keton CXXVI fällt aus der Reihe und zeigt etwas 1.4-Addition. Die reinen Substanzen erhielt man teilweise direkt durch Kristallisation aus den rohen Reaktionsprodukten.

Darstellung der Kohlenwasserstoffe CXIV–CXXI

0,06 Mol Phosphoniumsalz suspendiert man in 50 ml absol. Äther und versetzt unter Rühren mit 0,05 Mol Butyl-lithium. Nach 30 min gibt man 0,05 Mol Keton in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt noch 1 h. Anschließend filtriert man über eine Schicht Aluminiumoxyd und wäscht das Filtrat mit verd. Schwefelsäure und mit Wasser. Aus den Rückständen der ätherischen Lösungen isoliert man die Reaktionsprodukte durch Kristallisation bzw. Chromatographie.

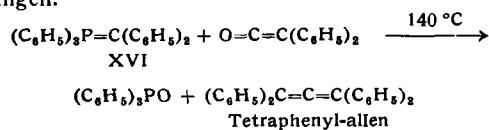
I) Mit Isocyanaten und Ketonen

H. Staudinger und J. Meyer⁴⁸⁾ beschrieben bereits 1919 die Umsetzung des Triphenyl-phosphin-diphenyl-methylens (XVI) mit Phenyl-isocyanat, die zum Phenyl-imin des Diphenyl-ketens führt.



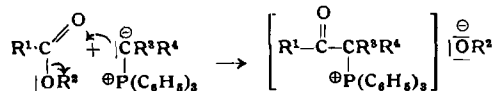
Andere Isocyanate scheinen bislang noch nicht untersucht worden zu sein.

Wie G. Lüscher fand^{49, 50)}, vermag XVI seinen Methylen-Rest auch gegen den Carbonylsauerstoff des Diphenyl-ketens auszutauschen; allerdings erst unter forcierten Bedingungen.



K) Mit der Ester-Gruppe

Als Carbanionen sind die Phosphor-Ylide imstande, sich an das Carbonyl einer COOR-Funktion anzulagern; dabei wird ein Alkoholat-Anion abgespalten und man erhält die Triphenyl-acyl-phosphoniumsalze.



Die normale C=O-Gruppe, besonders die eines Aldehyds, reagiert jedoch rascher als ein Ester-carbonyl, so daß man unter geeigneten Reaktionsbedingungen (inverse Addition, Kühlung) auch Keto- bzw. Aldehyd-carbonsäure-ester selektiv olefinieren kann.

⁴⁸⁾ Helv. chim. Acta 2, 639 [1919].

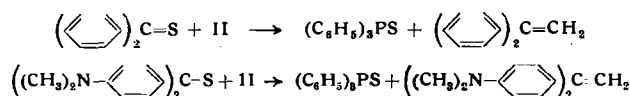
⁴⁹⁾ G. Lüscher, Dissertation Zürich 1922.

⁵⁰⁾ J. Meyer, Helv. chim. Acta 40, 1052 [1957]; Chem. Ber. 89, 842 [1956].

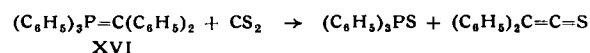
V. Sonstige Umsetzungen

A) Mit Thiocarbonyl-Verbindungen

Thiobenzophenon und Thio-Michlers-Keton ähneln in ihrem Verhalten dem der entsprechenden Ketone und geben mit Triphenyl-phosphin-methylen (II) asymm. Diphenyl-äthylen bzw. Bis-(p-dimethylamino-phenyl)-äthylen neben Triphenyl-phosphin-sulfid¹⁹⁾.

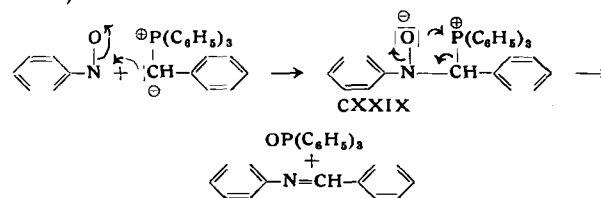


Demselben Reaktionsschema folgt auch die von H. Staudinger⁴⁹⁾ entdeckte Umsetzung des Diphenyl-methylens XVI mit Schwefelkohlenstoff.

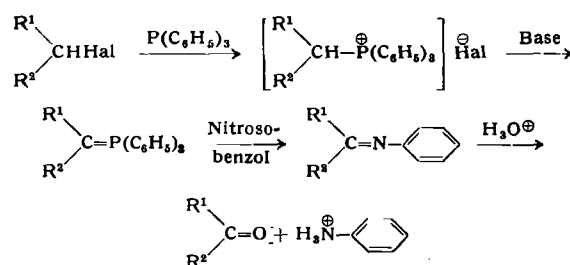


B) Mit Nitroso-Verbindungen

Die N=O-Gruppe in Nitroso-Verbindungen besitzt – analog der C=O-Funktion – elektrophilen Charakter und vermag Triphenyl-phosphin-alkylene anzulagern. So gibt Nitrosobenzol mit Triphenyl-phosphin-benzylen das Betain CXXIX, welches bereits bei Zimmertemperatur spontan zu Benzalanilin und Triphenyl-phosphin-oxyd zerfällt²¹⁾.



Auch andere Phosphin-Alkylene gehen diese Kondensation mit Nitrosobenzol ein. Da die entstehenden Schiff-basen leicht zu Aldehyden und Ketonen hydrolysiert werden können, stellt die Reaktionsfolge



eine neuartige Synthese für Carbonyl-Verbindungen dar⁵¹⁾.

Citral⁵¹⁾

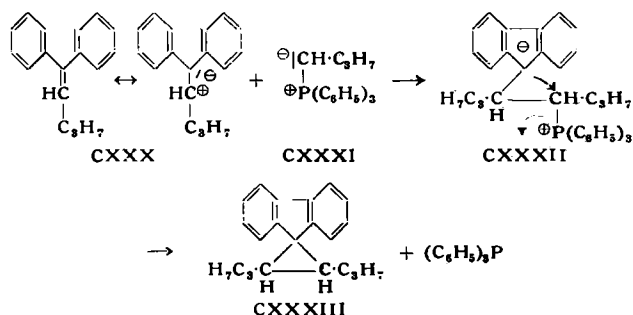
70 g Geranyl-triphenyl-phosphonium-bromid werden in 100 g Dimethyl-formamid gelöst und unter Luftausschluß bei 10 °C mit 27 g einer 30-proz. methanolischen Natrium-methanolat-Lösung versetzt. Es bildet sich sofort das tiefrote Ylen. Dazu gibt man unter Rühren und Eiskühlen vorsichtig und portionsweise 15 g Nitrosobenzol. Es findet eine exotherme Reaktion statt, und die rote Ylid-Farbe verschwindet. Nach 30 min Rühren wird die schwarzbraune Lösung mit 200 g 10-proz. Phosphorsäure versetzt und Wasserdampf eingeleitet. Das Wasserdampf-Destillat wird mit Petroläther extrahiert, die Petroläther-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man erhält 16,5 g Citral vom Kp₁₃ = 104 bis 105 °C.

C) Mit der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung

Die leicht polarisierbare C=C-Bindung des 9-n-Butyldenfluorens (CXXX) kann Triphenyl-phosphin-propyl-methylen (CXXXI) aufnehmen. Das dabei primär entstehende

⁵¹⁾ DBP.-Anm. d. BASF-Ludwigshafen. B 44558 IVb/120; Erfinder G. Wittig, U. Schöllkopf u. H. Pommer.

Zwitterion CXXXII stabilisiert sich unter Abspaltung von Triphenyl-phosphin zum Spiro-(2.3-di-n-propylcyclopropan-1.9'-fluoren) (CXXXIII)⁵².

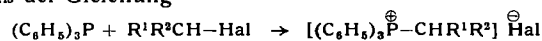


Dasselbe Produkt bildet sich auch bei der Umsetzung von Fluorenen mit drei Äquivalenten CXXXI. Offenbar findet zunächst eine normale Carbonyl-Olefinierung statt, die zu CXXX führt, das dann mit dem überschüssigen Phosphin-Methylen zu CXXXIII weiterreagiert.

VI. Allgemeines zur Methodik

A) Darstellung der Phosphoniumsalze

Die Triphenyl-alkyl-phosphoniumsalze bereitet man gemäß der Gleichung



aus Triphenyl-phosphin und den prim. oder sek. Alkylhalogeniden.

Hier wie sonst reagieren die Alkyl-jodide schneller als die Bromide und Chloride. Im allgem. verwendet man die Bromide, die meist einfacher darzustellen sind als die Jodalkyle. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt ferner noch von der Natur der Alkyl-Reste ab; schnell reagieren die Methyl-, Benzyl- und Allyl-halogenide sowie solche Verbindungen, deren Halogen durch die unmittelbare Nachbarschaft einer C=O- bzw. COOR-Gruppe aktiviert ist. Hier genügt es, die Komponenten in Benzol oder Äther solange stehen zu lassen (gegebenenfalls unter Erwärmen), bis sich das Salz quantitativ abgeschieden hat.

Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid⁴⁾

In einer Druckflasche löst man 100 g Triphenyl-phosphin in Benzol und gibt bei -10 °C 50 g Methylbromid hinzu. Die Mischung läßt man zwei Tage bei Raumtemperatur stehen und saugt dann das abgeschiedene Salz ab. Nach dem Waschen mit Benzol ist es für die Umsetzungen genügend rein. Ausbeute 101 g. Fp 227 bis 229 °C.

Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid²¹⁾

In eine Lösung von 262 g Triphenyl-phosphin in 1200 cm³ Benzol läßt man unter Rühren 144 g Bromessigsäure-methylester innerhalb 30 min eintropfen, wobei die Temperatur auf 30–40 °C steigt. Man rührt noch weiter über Nacht und saugt anderen Tages das Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid ab. Gewaschen wird mit Petroläther, Benzol. Fp nach dem Trocknen bei 50 °C im Vakuum 163 °C; Ausbeute 345 g.

In hartnäckigen Fällen wird man zu höher polaren Lösungsmitteln greifen (Nitromethan, Nitrobenzol, Dimethylformamid) oder die Quaternisierung in der Schmelze (gegebenenfalls im Bombenrohr) bei 100 bis 200 °C vornehmen. Insbesondere die Darstellung der Bis-phosphoniumsalze bedarf solcher forcierten Bedingungen. Arbeitet man in Benzol, so erhält man erfahrungsgemäß nur die Mono-Salze.

Tetramethylen-bis-(triphenyl-phosphonium)-dibromid²⁵⁾

500 g (1,91 Mol) Triphenyl-phosphin und 185 g (0,85 Mol) 1,4-Dibrom-butan werden auf 200 °C erwärmt und dann langsam unter Rühren auf 250 °C erhitzt. Die Mischung erstarrt dann

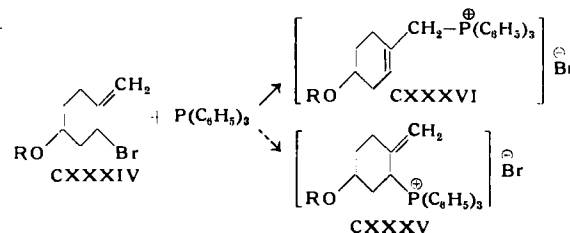
⁴²⁾ R. Mechoulam u. F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 80, 4386 [1958].

kristallin. Sie wird noch 30 min bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wird in siedendem Chloroform gelöst und nach Filtration bis zur beginnenden Kristallisation mit Aceton versetzt. Nach dem Erkalten wird das Bis-phosphoniumsalz abgesaugt und bei 110 °C im Hochvakuum getrocknet; Fp 292 bis 294 °C; Ausbeute 570 g.

Triphenyl-äthyl-phosphoniumbromid

78 g (0,3 Mol) Triphenyl-phosphin werden im Bombenrohr zusammen mit 44 g (0,4 Mol) Äthylbromid 15 h auf 120 °C erhitzt. Das rohe Triphenyl-äthyl-phosphoniumbromid wird mit Benzol ausgekocht und aus Wasser umkristallisiert; Fp 203–204 °C; Ausbeute 90 % d. Th.

Zu beachten ist, daß Allylbromide unter Umständen während der Quaternisierung eine Allyl-Umlagerung erleiden können. So erhielten H. H. Inhoffen und Mitarb.⁵³⁾ aus 1-Brom-2-methylen-5-alkoxyl-cyclohexan (CXXXIV) mit Triphenyl-phosphin nicht das erwartete Phosphoniumsalz CXXXV, sondern dessen Allyl-Isomeres CXXXVI.



Zur Reinigung der Salze genügt es gewöhnlich, sie gründlich mit Benzol auszuwaschen. Reinere Produkte erhält man durch Kristallisation aus höheren Alkoholen (evtl. unter Zusatz von Tetrahydrofuran) oder dadurch, daß man die rohen Verbindungen in Chloroform, Methanol, Äthanol oder einem sonstigen, gut lösenden Solvens auflöst und mit Äther, Aceton oder Essigester wieder ausfällt. Manche Salze sind hygroskopisch oder neigen zur Einlagerung von Kristallsolvens (Chloroform) und müssen daher vor den Umsetzungen gründlich in Vakuum getrocknet werden.

B) Darstellung der Triphenyl-phosphin-methylene und Ausführung der Olefinierungsreaktionen

Im allgemeinen werden die Reagentien nicht isoliert, sondern unmittelbar nach ihrer Bereitung im gleichen Reaktionsgefäß mit der Carbonyl-Verbindung umgesetzt; daher bestimmt die Art der Ylid-Bildung die gesamte Arbeitsweise.

1. Die metallorganische Methode

Bei dieser Methode dienen Phenyl- oder Butyl-lithium als Protonen-Acceptor und Diäthyl-äther bzw. Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Als Reaktionsgefäße verwendet man für kleinere Ansätze zweckmäßig Schlenk-Rohre (Abb. 1), die abgeschmolzen und im Wasserbad gegebenenfalls erwärmt werden können. Für größere Mengen oder wenn ein Erwärmen nicht notwendig ist, eignen sich auch die üblichen Dreihalskolben, welche mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler sowie einem Gaszuleitungsrohr zum Arbeiten unter N₂ versehen sein müssen.

Zu der kräftig gerührten oder energisch geschüttelten Suspension des getrockneten und gepulverten Phosphoniumsalzes in Äther oder Tetrahydrofuran gibt man langsam ein Äquivalent einer (meist) ätherischen

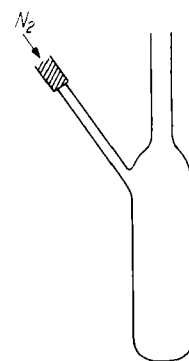


Abb. 1. Schlenk-Rohr

⁵³⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner u. J. Hess, Chem. Ber. 88, 1850 [1956].

Phenyl- oder Butyl-lithium-Lösung. In der Regel tritt die Ylid-Bildung momentan ein und das Salz geht unter Rot- oder Orange-Färbung in Lösung.

Phosphor-Ylen aus Triphenyl-geranyl-phosphonium-bromid²⁹⁾

Eine Suspension von 110 g Triphenyl-geranyl-phosphonium-bromid in 1 l absol. Äther wird unter Rühren innerhalb 10 min mit 200 ml einer in ätherischen Phenyl-lithium-Lösung versetzt. Nach einstündigem Rühren ist eine tiefrohe Lösung des Ylids entstanden.

Triphenyl-phosphin-methylen⁴⁾, $(C_6H_5)_3P=CH_2$ (II)

In ein Schlenk-Rohr gibt man 150 ml Äther und 40 ml einer in Butyl-lithium-Lösung (in Äther). Dazu fügt man langsam unter gutem Umschwenken 14,3 g Triphenyl-methyl-phosphonium-bromid, das vorher staubfein zermahlen worden ist. Anschließend wird das Rohr 3 h geschüttelt. Nur geringe Reste des Salzes bleiben ungelöst am Boden, während das Triphenyl-phosphin-methylen gelborange in Lösung geht. Bei einigen Ansätzen schied sich die Verbindung in blaßgelben Kristallen ab.

Triphenyl-phosphin-vinyl-methylen⁴⁾, $(C_6H_5)_3P=CH-CH=CH_2$

Eine Suspension von 7,7 g (20 mmol) Allyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 120 cm³ absol. Äther wird nach und nach unter Schütteln mit 16,5 cm³ einer 1,23 n Phenyl-lithium-Lösung versetzt, wobei sofort die tiefrohe Farbe des Ylids auftritt und das Salz zusehends in Lösung geht.

Zu den so bereiteten Ylid-Lösungen oder Suspensionen fügt man die zu olefinierende Carbonyl-Verbindung, wobei meist schlagartig das Betain (XXXVI) ausfällt. Die Phosphin-oxyl-Abspaltung verläuft oft schon in der Kälte, besonders wenn eine konjugierte Doppelbindung entsteht. Manchmal muß man jedoch bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder auf 60 bis 70 °C erwärmen. In Tetrahydrofuran vollzieht sich die Betain-Spaltung schneller als in Äther.

Das Triphenyl-phosphin-oxyl scheidet sich im Verlaufe der Umsetzung als schwerlösliches Addukt zusammen mit einem Mol LiHal ab und kann abfiltriert werden. Aus dem Filtrat isoliert man das Olefin auf die übliche Weise. Da das erwähnte Addukt zum Unterschied von der käsigen Fällung des Betains körnig und kristallin ist, kann man mit einiger Erfahrung aus der Veränderung des Niederschlages auf den Fortgang der Reaktion schließen.

Trägt die Carbonyl-Komponente eine oder mehrere Hydroxyl-Gruppen, so muß ein entspr. Ylid-Überschuß angewendet werden (am besten die 3- bis 5-fache Menge), falls man nicht vorzieht, das Hydroxyl vorübergehend mit Dihydropyran zu veräthern oder zu acylieren. Im letzten Falle ist zu beachten, daß auch das Ester-carbonyl mit den Yliden zu reagieren vermag.

G. Wittig und Mitarb.²⁵⁾ schlugen kürzlich eine Variante der metallorganischen Methodik vor, die darin besteht, die Ylid-Bildung in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid vorzunehmen und hinterher das Ammoniak durch Äther oder Tetrahydrofuran zu ersetzen. Eine Arbeitsvorschrift hierfür findet sich auf Seite 264. Weiterhin sei die Darstellung des Bis-Ylens XXX aus Tetramethylen-bis-(triphenyl-phosphonium)-dibromid (XXVIII) beschrieben.

In ca. 300 cm³ flüss. Ammoniak werden unter Stickstoff nach Zusatz einiger Körnchen Fe(III)-nitrat 3,12 g Natrium portionsweise aufgelöst. Zu der farblosen Suspension von 0,135 Mol Natriumamid gibt man 44,4 g des Bis-Phosphoniumsalzes (0,06 Mol), wobei das Bis-Ylen (XXX) als gelber Niederschlag ausfällt. Nach Zusatz von 300 ml Äther wird das Ammoniak über ein Hg-Ventil abgedampft; die letzten Reste werden durch Erwärmen im N₂-Strom entfernt. Zurück bleibt eine orangerote Lösung mit gelbem Bodenkörper. Zu der kräftig gerührten Suspension des Bis-Ylens gibt man die zu olefinierenden Carbonylverbindungen.

2. Die Alkoholat-Methode

Dieses Verfahren, das wegen seiner Einfachheit mehr und mehr verwendet wird, bedient sich des Natrium-äthylats

bzw. -methylats als Protonenfänger und der dazugehörigen Alkohole als Lösungsmittel. Man löst das Phosphoniumsalz und die Carbonyl-Verbindung in Methanol oder Äthanol und fügt anschließend ein Äquivalent einer alkoholischen Natrium-alkoholat-Lösung zu. Natürlich kann man auch umgekehrt zunächst ein Äquivalent Natrium in Alkohol auflösen und dann die Komponenten zufügen.

Das Alkoholat-Anion entzieht dem Salz ein Proton und in der Lösung bildet sich gemäß



das Triphenyl-phosphin-methylen. Dieses reagiert mit der gleichzeitig anwesenden Carbonyl-Verbindung und wird nach Maßgabe seines Verbrauchs aus dem Phosphoniumsalz nachgeliefert.

Bei schwerlöslichen Carbonyl-Verbindungen erwies es sich als zweckmäßig, den Alkohol mit geeigneten Solventen zu verdünnen, etwa mit Methylenechlorid oder mit Dimethyl-formamid. Freilich eignet sich das letztere nur bei Umsetzungen von relativ reaktionsträgen (ungesättigten) Yliden, welche nicht mehr imstande sind, die Carbonamid-Funktion anzugreifen.

Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt in erster Linie von der Aktivität der C=O-Gruppe und von der Natur des entstehenden Olefins ab; Polyene mit konjugierten Doppelbindungen bilden sich — selbst bei tiefen Temperaturen — meist sehr rasch. Da die Base im Verlaufe der Reaktion verbraucht wird, kann man den Fortgang der Umsetzung acidimetrisch verfolgen.

Die Aufarbeitung richtet sich nach den Eigenschaften des Reaktionsproduktes. Ist dieses in Alkohol schwer löslich, so kann man es durch Ausfrieren isolieren. Ansonsten dampft man das Solvens im Vakuum ab und trennt den Rückstand, der neben Triphenyl-phosphin-oxyl noch Natriumhalogenid enthält, durch Destillation, Kristallisation oder Chromatographie. Leicht lösliche Olefine werden zweckmäßig mit kaltem tiefsiedendem Petroläther extrahiert, in dem das Phosphin-oxyl praktisch unlöslich ist.

Das Alkoholat-Verfahren bietet die Möglichkeit, Carbonyl-Verbindungen mit Nitro-, Chlor-, Hydroxyl- und Carbonester-Funktionen ohne besondere Schutzmaßnahmen umzusetzen.

3. Darstellung der Triphenyl-phosphin-acyl- und Triphenyl-phosphin-carbalkoxyl-methylene

Wie erwähnt nehmen diese Phosphor-Ylene (VI bzw. IX) insofern eine Sonderstellung ein, als sie gegen Wasser und Hydroxyl-Ionen inert sind. Sie fallen kristallin aus, wenn man die wäßrige Lösung ihrer Triphenyl-acyl- bzw. Triphenyl-carbalkoxyl-phosphoniumsalze mit Lauge versetzt. Zu ihrer Reinigung empfehlen O. Isler und Mitarb.³¹⁾ eine Kristallisation aus Essigester/Petroläther. Ihre Kondensation mit Aldehyden gelingt dann durch Kochen in Benzol³¹⁾, Tetrahydrofuran¹⁰⁾, Dioxan oder einem sonstigen inerten Solvens.

Triphenyl-phosphin-carbomethoxy-methylen, $(C_6H_5)_3P=CH-COOCH_3$ ³¹⁾

Ca. 40 g Triphenyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid (LXIX, R = CH₃) werden in rund 1 l Wasser gelöst und unter Rühren mit Natronlauge bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und dann aus heißem Essigester durch Zusatz von tiefsiedendem Petroläther umkristallisiert; farblose Prismen; Fp 162–163 °C.

Natürlich lassen sich die Triphenyl-acyl-phosphoniumsalze auch nach dem vorerwähnten Verfahren in Alkohol umsetzen, unter Verwendung von Alkoholat- oder Hydroxyl-Ionen als Kondensationsmittel.

