

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV [*]

Synthese natürlich vorkommender Fettsäuren durch sterisch kontrollierte Carbonyl-Olefinierung

VON DR. L. D. BERGELSON UND PROF. DR. M. M. SCHEMJAKIN

INSTITUT FÜR NATURSTOFFCHEMIE, AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER UDSSR,
MOSKAU (UDSSR)

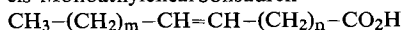
Es wird gezeigt, daß die Carbonyl-Olefinierung (Reaktion von Carbonyl-Verbindungen mit Phosphorylenen) sterisch kontrolliert werden kann. In vielen Fällen läßt sich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen eine cis-Olefinierung erreichen; die trans-Olefinierung hängt von der Struktur der Olefine ab. Mit Hilfe dieser Reaktionen lassen sich ungesättigte und polyungesättigte Fettsäuren mit unterschiedlicher Lage und Aufeinanderfolge von cis- und trans-Doppelbindungen sowie ω -Hydroxy- und verzweigte Fettsäuren stereospezifisch synthetisieren.

I. Einleitung

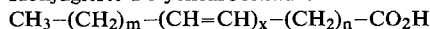
II. Sterische Kontrolle der Carbonyl-Olefinierung

III. Anwendung der cis- und trans-Carbonyl-Olefinierung zur Synthese natürlich vorkommender ungesättigter Fettsäuren

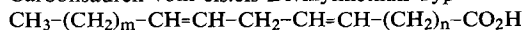
1. cis-Monoäthylencarbonsäuren



2. Konjugierte Polyencarbonsäuren



3. Carbonsäuren vom cis,cis-Divinylmethan-Typ



4. Polyene vom Divinyläthan-Typ

5. Ungesättigte ω -Hydroxycarbonsäuren

6. Höhere Carbonsäuren mit verzweigter Kette

I. Einleitung

Ungesättigte Fettsäuren gewinnen an Interesse, vor allem als Bestandteile von Lipoiden, besonders Phospholipoiden, die als Bausteine cellullärer und subcellullärer Membranen bei den Grundvorgängen des Lebens eine Rolle spielen. Zahlreiche neue Säuren dieser Art sind während der beiden letzten Jahrzehnte in den Lipoiden des Gehirns, der Leber, des Herzens und anderer Säugtierorgane, in Fischtranen und in Lipoiden pflanzlichen Ursprungs entdeckt worden [1, 2]. Im gleichen Zeitraum sind aber kaum Fortschritte in der Synthese dieser Säuren

zu verzeichnen. Die gegenwärtigen Syntheseverfahren sind im allgemeinen kompliziert, erfordern schwierig zugängliches Ausgangsmaterial und geben nur geringe Endausbeuten [3]. Beispielsweise besteht eines der kürzesten Verfahren zur Synthese von Ölsäure [4] aus sieben Stufen, und die auf das Ausgangsmaterial, Pimelinsäure, bezogene Ausbeute beträgt nur 2 %. Noch umständlicher sind die zur Synthese von Polyencarbonsäuren beschriebenen Verfahren (beispielsweise die zehnstufige Synthese der α -Eläostearinsäure [5]). Hinzu kommt, daß die meisten Verfahren (mit Ausnahme der

[*] Die Beiträge der vorangehenden Reihen I–III sind in drei Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bersgr., erschienen.

[1] F. D. Gunstone in: Progress in Organic Chemistry. Butterworths, London 1958, Bd. 4, S. 1.

[2] J. Asselineau u. E. Lederer, Ann. Rev. Biochem. 30, 71 (1961).

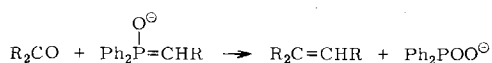
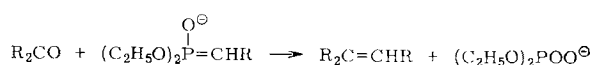
[3] W. J. Gensler, Chem. Rev. 57, 191 (1957).

[4] W. F. Huber, J. Amer. chem. Soc. 73, 2730 (1951).

[5] L. Crombie u. A. G. Jacklin, J. chem. Soc. (London) 1957, 1632.

von Acetylderivaten ausgehenden) nicht stereospezifisch sind. Man erhält gewöhnlich überwiegend das trans-Isomer, während die natürlich vorkommenden ungesättigten Säuren vorzugsweise cis-Konfiguration haben. Die Entwicklung neuer, stereospezifischer Methoden zur Synthese höherer ungesättigter Fettsäuren ist daher ein wichtiges Ziel der Lipoidchemie.

In unserem Institut sind kürzlich Verfahren zur Darstellung der in der Natur am häufigsten vorkommenden ungesättigten Fettsäuren ausgearbeitet worden. Sie gehen von leicht zugänglichen Stoffen aus, bestehen aus nur wenigen Stufen und sind sehr stereospezifisch. Ihnen liegen die von den Autoren und ihren Mitarbeitern vor einigen Jahren [5a] entdeckten Möglichkeiten zur sterischen Kontrolle der zu Olefinen führenden Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Triphenylphosphorylen [6] oder Dialkylphosphonat- und Diphenylphosphinoyd-Anionen [7] zugrunde.



Die unter der Bezeichnung Carbonyl-Olefinierung zusammengefaßten Reaktionen haben auf vielen Gebieten der organischen Chemie als recht allgemein brauchbare Mittel zur Synthese ungesättigter Verbindungen Anwendung gefunden. Die neu entdeckte Möglichkeit der sterischen Kontrolle erweitert ihren Anwendungsbereich, besonders für die Darstellung von Naturstoffen.

II. Sterische Kontrolle der Carbonyl-Olefinierung

Die Stereochemie der Carbonyl-Olefinierung ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Triphenylphosphorylen (die Wittig-Reaktion [8,9]) galt allgemein als nicht stereospezifisch und – da sie größtenteils trans-Produkte liefert – als wenig aussichtsreich für die Synthese natürlich vorkommender, ungesättigter Fettsäuren. Überhaupt keine Daten gibt es über die Stereochemie der Reaktion zwischen Carbonylverbindungen und Dialkylphosphonat- oder Diphenylphosphinoyd-Anionen [10,11].

[5a] Siehe L. D. Bergelson, V. A. Vaver u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1960, 1900 und spätere Veröffentlichungen.

[6] L. D. Bergelson u. M. M. Shemyakin, Tetrahedron 19, 149 (1963).

[7] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, L. I. Barsukov u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss., im Druck.

[8] U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959).

[9] S. Trippett in: Advances in Organic Chemistry. Interscience, New York, London 1961, Bd. 1, S. 83.

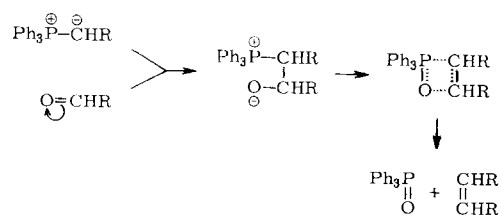
[10] L. Horner, H. Hoffmann u. H. G. Wippel, Chem. Ber. 91, 61 (1958).

[11] L. Fieser u. M. Fieser: Topics in Organic Chemistry. Reinhold, New York 1963, S. 482.

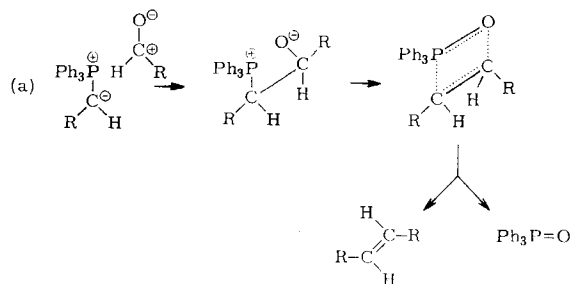
Durch eine systematische Untersuchung der Umsetzung von Aldehyden mit Triphenylphosphorylen [6] konnten wir zeigen, daß sich die Stereochemie dieses Prozesses durch die Wahl der Reaktionsbedingungen und mit Hilfe struktureller Faktoren kontrollieren läßt. Wir beschreiben im folgenden die grundlegenden stereochemischen Beziehungen, die sich aus diesen Arbeiten ergaben, und ihre Anwendung zur Synthese ungesättigter Verbindungen.

1. In Gegenwart einer genügend nucleophilen Lewis-Base reagieren Aldehyde mit Triphenylphosphorylen unter Bildung des cis-Isomers.

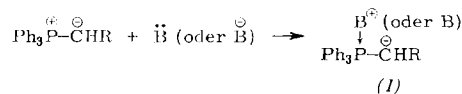
Als erster Schritt der Reaktion von Phosphorylenen mit Carbonylverbindungen gilt allgemein der elektrophile Angriff des Carbonyl-C-Atoms auf den Ylen-Kohlenstoff [8,9] (obwohl der nucleophile Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs am Ylen-Phosphor nicht ausgeschlossen werden kann).



In Abwesenheit von Lewis-Basen und in unpolaren Medien bilden sich durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung und durch Abstoßung zwischen den Resten R der Reaktionspartner bevorzugt die trans-Isomeren (a).



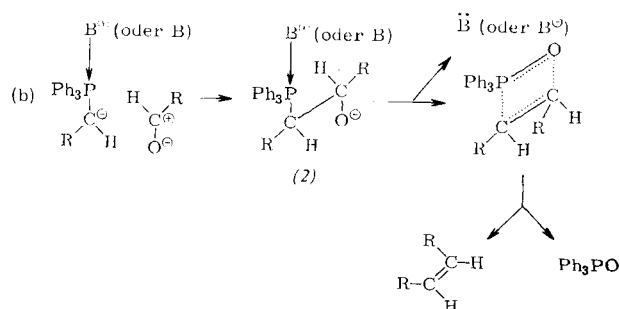
Lewis-Basen ($B:$ oder B^{\ominus}) beeinflussen den sterischen Verlauf der Umsetzung, da sie mit dem Ylen-Phosphor, der sein Elektronen-Octett zum Decett aufzuweitern bestrebt ist, in Wechselwirkung treten können [6]. Das



Phosphoratom ist im so entstehenden Komplex (1) weniger elektrophil und sterisch weniger gut zugänglich als im ursprünglichen Phosphorylen, so daß Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen Ylen und Aldehyd die Orientierung der Reaktionspartner nicht mehr entscheidend beeinflussen. Diese ordnen sich jetzt vielmehr so an (2), daß die Reaktion zum cis-Olefin führt.

Man beobachtet diesen cis-Effekt von Lewis-Basen bei der Umsetzung verschiedener Aldehyde mit Alkyliden-

oder Aralkylen-triphenylphosphoranen. Seine Ausprägung kann jedoch von der Natur der Reaktionspartner abhängen, vor allem von der Verzweigung der Reste



R [11a]. Besonders wirksame Lewis-Basen sind Halogenid-Ionen (Br^- und vor allem I^-) sowie einige Amine. Mit Lewis-Basen vom gleichen Typ ist die relative Ausbeute des cis-Isomers um so größer, je stärker nucleophil die Base ist, d.h. sie nimmt in der Reihenfolge $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ oder p-Aminobenzoat < Anilin < Phenylhydrazin < N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin zu. Bei den Aminen hängt die Bildung des cis-Isomers aber auch stark von sterischen Faktoren ab und wird beispielsweise in der Reihe Butylamin > Diäthylamin > Triäthylamin deutlich geringer. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß Lewis-Basen zwar die Bildung des cis-Isomers fördern, die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion aber herabsetzen [6, 13, 17].

2. Die relative Ausbeute des cis-Isomers ist größer, wenn Aldehyd und Triphenylphosphorylen in einem polaren aprotischen Lösungsmittel miteinander reagieren.

So steigt die Ausbeute beispielsweise in der Reihenfolge Benzol < Äthyläther < Tetrahydrofuran < Dimethylformamid an [12, 13]. Dieser Effekt läßt sich erklären, wenn man annimmt, daß das Lösungsmittel Phosphor- und Sauerstoff-Atom solvatisiert und damit die Bildung der Zwischenstufe (2) mit erythro-Konfiguration fördert.

3. Triphenylphosphorylene mit einer Carbonyl-Gruppe am α -C-Atom reagieren mit Aldehyden überwiegend zu trans-Olefinen.

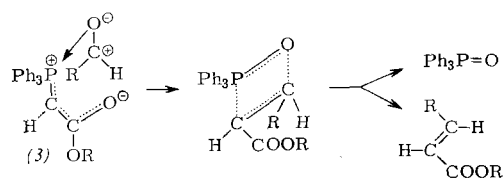
Kennzeichnend für derartige Ylene [siehe (3) und (4)] ist eine herabgesetzte Nucleophilie des α -C-Atoms. Daher muß hier mit der Möglichkeit eines Angriffs des Carbonyl-Sauerstoffs am Ylen-Phosphor gerechnet werden, obwohl direkte Beweise für einen solchen Mechanismus noch fehlen.

[11a] Bei der Reaktion von Phosphorylenen mit Ketonen ist ein ausgeprägter cis-Effekt von Lewis-Basen nur dann zu erwarten, wenn sich die Volumina der an die Carbonylgruppe gebundenen Reste hinreichend voneinander unterscheiden.

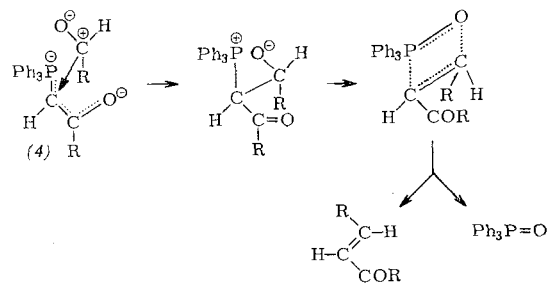
[12] L. D. Bergelson, V. A. Vaver u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1961, 729.

[13] M. M. Shemyakin, V. A. Vaver u. L. D. Bergelson, Ind. Chim. Belges 27, 547 (1962).

Es ist jedoch leicht ersichtlich, daß auch bei einem C-C-Angriff die Reaktion von (3) oder (4) zu trans-Olefinen führt, da die Bildung des cis-Isomers durch die gegenseitige Abstoßung von negativen Gruppen behindert ist.



Bemerkenswerterweise wird die Stereochemie dieser Reaktion weder von der Polarität des Lösungsmittels noch durch Lewis-Basen beeinflusst. Natürlich geben



nicht nur Phosphorylene vom Typ (3), sondern auch deren Vinyloge, z.B. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-(\text{CH}=\text{CH})_n-\text{CO}_2\text{R}$ [14], und β,γ -ungesättigte Phosphorylene der Struktur $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHR}$ [15] bevorzugt trans-Olefine.

4. Phosphorylene mit genügend geringer positiver Ladung am P-Atom reagieren mit Aldehyden – unabhängig vom Milieu – überwiegend zu trans-Olefinen.

Die positive Ladung am P-Atom läßt sich durch Substituenten mit einem starken (+I)-Effekt vermindern. Ylene dieser Art, beispielsweise Dialkylphosphonat- und Dialkylphosphinoxid-Ionen [7] oder Tricyclohexylphosphorylene [16], können mit Lewis-Basen keine Komplexe bilden. Sie reagieren daher mit Aldehyden nach Gleichung (a) unter bevorzugter Bildung von trans-Olefinen, unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels oder der Anwesenheit von Halogenid-Ionen.

Die Kombination dieser vier Prinzipien ermöglicht die stereoselektive Synthese zahlreicher ungesättigter Verbindungen, von einfachen Monoolefinen bis zu komplizierten Polyenen. So ist es uns gelungen, die Umsetzung von Triphenylphosphorylenen mit Aldehyden so zu modifizieren, daß fast ausschließlich cis-Olefine entstehen [17]. Man arbeitet dazu entweder in einem polaren, protonenfreien Lösungsmittel (am besten Dimethylformamid) mit Jodid- oder Bromid-Ionen als Lewis-Basen

[14] L. D. Bergelson, E. V. Dyatlovitskaya u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 388.

[15] L. D. Bergelson, V. D. Solodovnik u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss., im Druck.

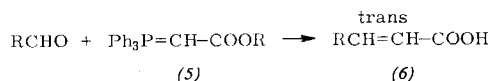
[16] H. J. Bestmann u. O. Kratzer, Chem. Ber. 95, 1894 (1962).

[17] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, L. I. Barsukov u. M. M. Shemyakin, Ber. Akad. Wiss. USSR 143, 111 (1962).

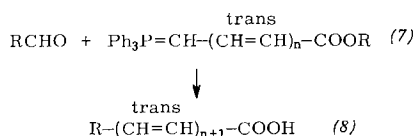
oder in einem unpolaren Lösungsmittel in Gegenwart von feinst verteiltem LiJ. Das Produkt enthält unter diesen Bedingungen gewöhnlich nicht mehr als 5 bis 6% trans-Olefin, so daß wir diese Reaktion cis-Carbonyl-Olefinierung genannt haben.

Dagegen erfordert eine trans-Carbonyl-Olefinierung günstige strukturelle Bedingungen. So geben Dialkylphosphonat- oder Diphenylphosphinoxid-Anionen mit Aldehyden trans-Olefine. Die relative Unbeständigkeit der Dialkylphosphonate hat ihre Verwendung für diesen Zweck bisher begrenzt [11]. Wir fanden jedoch kürzlich, daß ihre Stabilität beträchtlich größer ist, wenn man in einem tertiären Amin oder in Dimethylformamid als Lösungsmittel arbeitet.

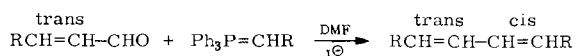
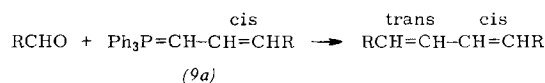
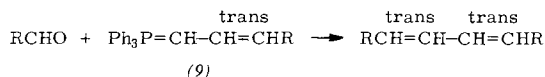
Ein anderes Verfahren zur Synthese von trans-Olefinen nutzt das Verhalten von Phosphorylenen mit geringer Elektronendichte am α -C-Atom aus. Beispielsweise entsteht bei der Kondensation eines Aldehyds mit einem α -Alkoxy-carbonyl-triphenylphosphorylen (5) eine trans- α,β -ungesättigte Carbonsäure (6) [6], und aus einem



all-trans-Vinylogen (7) des Phosphorylens erhält man eine all-trans-Polyencarbonsäure (8) [14].



Mit Hilfe der sterisch kontrollierten Carbonyl-Olefinierung gelingt auch die gezielte Synthese stereoisomerer 1,4-substituierter 1,3-Butadiene, $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$, verhältnismäßig leicht. So führt die Kondensation gesättigter Aldehyde mit trans- β,γ -ungesättigten Phosphorylenen (9) zu trans.trans-Dienen [15], während sich aus cis- β,γ -ungesättigten Phosphorylenen (9a) trans.cis-Diene bilden [15]. Eine andere Möglichkeit zur Synthese

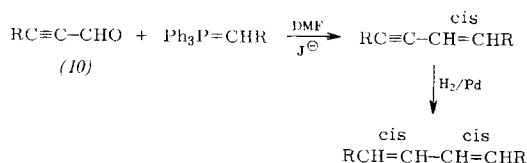


von trans.cis-Dienen ist die Reaktion von trans- α,β -ungesättigten Aldehyden mit Alkylidientriphenylphosphoranen unter den Bedingungen der cis-Carbonyl-Olefinierung [18].

Cis.cis-Diene sollten sich aus Triphenylphosphorylenen und cis- α,β -ungesättigten Aldehyden darstellen lassen.

[18] L. D. Bergelson, V. D. Solodovnik, E. V. Dyatlovitskaya u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 683.

Da diese aber leicht isomerisieren, geht man besser von substituierten Propionaldehyden (10) aus.



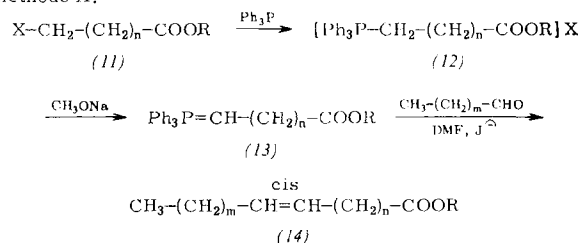
In den folgenden Abschnitten beschreiben wir an einigen Beispielen die Anwendung der sterisch kontrollierten Carbonyl-Olefinierung zur Synthese der wichtigsten Typen natürlich vorkommender ungesättigter Fettsäuren.

III. Anwendung der cis- und trans-Carbonyl-Olefinierung zur Synthese natürlich vorkommender ungesättigter Fettsäuren

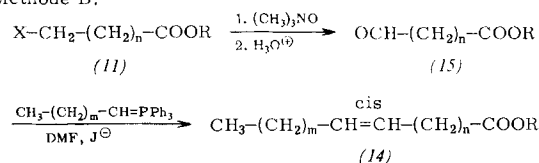
1. cis-Monoäthylencarbonsäuren

Ausgangsstoffe für die Synthese von cis-Monoäthylencarbonsäuren, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, sind aliphatische Aldehyde oder Alkylhalogenide und ω -Chloralkancarbonsäuren, $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$, die als technische Produkte leicht zugänglich sind [19]. Man gewinnt sie durch Hydrolyse der aus CCl_4 und Äthylen durch Telomerisation entstehenden Produkte, so daß im Handel nur ω -Chloralkancarbonsäuren mit ungerader Kohlenstoffzahl zu haben sind. Säuren mit gerader Kohlenstoffzahl lassen sich daraus durch Kettenverlängerung nach dem Verfahren von Arndt-Eistert oder durch Abbau nach Barbier-Wieland herstellen.

Methode A:



Methode B:



Schema 1. Umwandlung von ω -Chloralkancarbonsäuren in cis-Monoäthylencarbonsäuren.

Die Umwandlung der ω -Chloralkancarbonsäuren (11), $\text{R} = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$, in cis-Monoäthylencarbonsäuren gelingt nach einer der beiden im Schema 1 skizzierten Methoden.

[19] R. Kh. Freidlina u. E. I. Vasilieva, Chem. Wiss. Ind. (russ.) 2, 2 (1957).

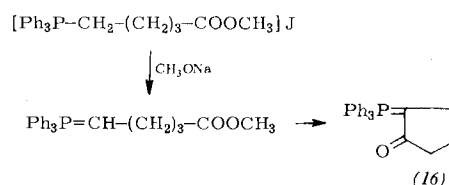
Methode A [20,21]

Die ω -Chloralkancarbonsäure wird durch Destillation ihres Methyl- oder Äthylesters gereinigt. ω -Chloralkancarbonsäureester (11), $R = CH_3$ oder C_2H_5 , $X = Cl$, reagieren mit Triphenylphosphin nur beim Erhitzen in Dimethylformamid, wogegen sich die ω -Jod-Verbindungen schon in benzolischer Lösung umsetzen. Man kocht den ω -Chlorester also mit KJ in Methyl-äthyl-keton. Diese Umwandlung in das Jod-Derivat empfiehlt sich auch deshalb, weil die ω -Alkoxycarbonylalkyl-triphenylphosphonium-chloride (12), $X = Cl$, bei der mit Natriumalkoholat eingeleiteten Überführung in die Ylene (13) leichter unter Abspaltung von Triphenylphosphin zerfallen als die Jodide. Außerdem ist das Jodid-Ion die zur Bildung des cis-Isomers notwendige Lewis-Base.

ω -Alkoxycarbonylalkyl -triphenylphosphonium-jodide (12), $X = J$, sind verhältnismäßig inert. Im Gegensatz zu den α -Alkoxycarbonyl-triphenylphosphonium-Salzen [8] gehen sie mit Alkoholaten oder Natriumamid in Äther oder Benzol nicht in die entsprechenden Ylene über, reagieren aber glatt in Tetrahydrofuran, Diäthylenglykol-dimethyläther oder Dimethylformamid. Besonders das zuletzt genannte Lösungsmittel erwies sich als geeignet, denn Ylenbildung (12) und anschließende Reaktion mit dem Aldehyd treten hier schon bei Raumtemperatur ein.

schwach aktivem Aluminiumoxyd oder – nach Hydrolyse des rohen Esters zur Säure – durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Extraktion des Natriumsalzes mit Äther.

Nach Methode A wurden cis-Monoäthylencarbonsäuren vom Typ (14), $R = H$, mit $n = 6, 7$ oder 9 dargestellt, die in zahlreichen tierischen und pflanzlichen Lipiden vorkommen (vgl. Tabelle 1). Das Verfahren erwies sich jedoch als unbrauchbar für Säuren vom Typ (14), $R = H$, mit $n = 3$, denn die entsprechenden Phosphorylene [(13), $n = 3$] verhalten sich anomal [22]. Sie cyclisieren bereits bei ihrer Entstehung intramolekular zu 2-Ketocyclopentyliden-triphenylphosphoranen (16) [22a].



Methode B [21]

Um Δ^5 -ungesättigte Säuren (14), $R = H$, $n = 3$, darstellen zu können, entwickelten wir eine Variante der stereospezifischen Synthese von cis-Monoäthylencarbonsäuren, bei der Alkyliden-triphenylphosphorane mit ω -

Tabelle 1. Ungesättigte Fettsäuren vom Typ $CH_3-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-CO_2H$

Säure	Synth. nach Methode	Ausb. [%]	Natürliches Vorkommen	Fp [°C] der Säure	
				synthet.	natürl.
cis-8-Hexadecensäure ($m = 6, n = 6$)	A	56	Heringstran	-10	[a]
Palmitoleinsäure ($m = 5, n = 7$)	A	64	Fett höherer Tiere, Pflanzenöle	0-1	0,5-1 [26]
Palmitvaccensäure ($m = 3, n = 9$)	A	59	Lipoide von Streptococcen	60-70 [b]	[a]
cis-7-Octadecensäure ($m = 9, n = 5$)	A	53	Menschliche Faeces [c]	85-86 [b]	[a]
Ölsäure ($m = 7, n = 7$)	A	73	Lipoide der meisten Tiere und Pflanzen	11-13	13 [27]
cis-Vaccensäure ($m = 5, n = 9$)	A	71	Lipoide von Bakterien, Pflanzen und höheren Tieren	10-12	10-12 [28]
Gadoleinsäure ($m = 9, n = 7$)	A	60	Fischtran und Fette von Meerestieren	21,5-22,5	24,5 [27]
cis-11-Eicosensäure ($m = 7, n = 9$)	A	67	Samenöl von Kreuzblütlern, Fischtran	21-22	22 [29]
Cetoleinsäure ($m = 9, n = 9$)	A	54	Fette von Meerestieren	29-30	33 [30]
cis-5-Docosensäure ($m = 15, n = 3$)	B	47	Samenöl von <i>Limnanthes douglasii</i>	32-34	[a]
cis-9-Hexacosensäure ($m = 15, n = 7$)	B	31	Lipoide von Meeresschwämmen	43-45	[a]

[a] Die natürlich vorkommende Säure wurde nicht in reiner Form isoliert.

[b] Schmelzpunkt des Amids.

[c] Konfiguration der natürlich vorkommenden Säure nicht bekannt.

Die Suche nach den optimalen Reaktionsbedingungen ergab, daß man die ungesättigten Ester (14) nur dann in zufriedenstellender Ausbeute erhält, wenn das Phosphoniumsalz in großem Überschuß zugegen ist, da es vom Alkoholat teilweise unter Bildung von Triphenylphosphin zersetzt wird. Dessen Trennung vom ungesättigten Ester (14) gelingt durch Chromatographie an

Alkoxycarbonylaldehyden (15) kondensiert werden. Diese erhält man durch Rosenmund-Reduktion von Dicarbonsäure-esterchloriden [23], doch entstehen dabei auch Verunreinigungen, die mit den Phosphorylenen

[20] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, V. Yu. Kovtun, L. B. Senyavina u. M. M. Shemyakin, J. allg. Chem. (russ.) 32, 1802 (1962).

[21] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, L. I. Barsukov u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 1417.

[22] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, L. I. Barsukov u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 1135.

[22a] Das Phosphorylen (16) ist eine stabile Verbindung, die glatt mit Aldehyden reagiert. Diese Umsetzung bietet die Grundlage für eine neue Synthese α -substituierter Cyclopentanone, ausgehend von ω -Chlorvaleriansäure [22].

[23] E. Mosettig u. R. Mozingo, Org. Reactions 4, 362 (1948).

(Fußnoten [24-30] s. S. 118)

reagieren. Diese Verunreinigungen lassen sich – infolge der geringen Stabilität der Alkoxy-carbonylaldehyde – schlecht entfernen, so daß man die Aldehyde besser aus ω -Jodalkancarbonsäure-estern (11), $X = J$, und Trimethylaminoxid mit anschließender saurer Hydrolyse synthetisiert [24]. Nach einer einfachen Destillation sind die ω -Alkoxy-carbonylaldehyde (15) genügend rein und können direkt mit Phosphorylenen kondensiert werden. Methode B erwies sich nicht nur für die Synthese Δ^5 -ungesättigter Säuren als nützlich, sondern auch zur Darstellung höherer Säuren vom Typ (14) mit $m > 11$, denn höhere Alkylbromide sind häufig leichter zugänglich als entsprechende Aldehyde. Ungesättigte höhere Fettsäuren, die als Nebenbestandteile in Pflanzensamen und in den Lipoiden von Meeresschwämmen vorkommen, wurden nach diesem Verfahren synthetisiert (vgl. Tabelle 1).

Beide Methoden, A und B, sind etwas weniger spezifisch als die einzige bisher bekannte stereospezifische Synthese höherer cis-Monoäthylencarbonsäuren aus den Acetylen-Derivaten. Beispielsweise enthielt nach Methode A gewonnenes Äthyl-oleat bis zu 6 % Elaidinsäureester [20], während der Gehalt an trans-Isomerem in einer durch Hydrierung des entsprechenden Acetylen-Derivates erhaltenen Ölsäure-Probe nur 2 % betrug [25].

Synthese der Ausgangsstoffe

a) ω -Methoxycarbonylalkyl-triphenylphosphonium-jodide (12), $R = CH_3$, $X = J$ [20]:

Ein Gemisch aus 0,15 Mol wasserfreiem NaJ und 150 ml trockenem Methyl-äthyl-keton wird 30 min auf 80 °C erhitzt; 0,1 Mol ω -Chloralkancarbonsäure-methylester (11), $R = CH_3$, $X = Cl$ [31], wird hinzugefügt und das Gemisch weitere 10 Stunden unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man und destilliert den größten Teil des Lösungsmittels ab. Der Rückstand wird mit 150 ml Benzol verdünnt, die Lösung mit Wasser, mit 5-proz. $Na_2S_2O_3$ -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Einengen auf 100 ml fügt man 0,12 Mol Triphenylphosphin hinzu und erhitzt erneut 10 Stunden auf 80 °C. Das Benzol wird dann abdestilliert und der Rückstand gründlich mit 100 ml trockenem Äther verrieben. Dabei kristallisiert das Phosphoniumsalz, man filtriert es ab, wäscht es mit absolutem Äther und trocknet es im Vakuum. Ausbeute: 80 bis 90 %.

b) ω -Methoxycarbonylaldehyde (15), $R = CH_3$ [21]:

Zu einer Lösung von 0,108 Mol wasserfreiem Trimethylaminoxid in 50 ml trockenem Chloroform gibt man in Chloroform gelösten ω -Jodalkancarbonsäure-methylester (wie oben beschrieben aus dem entsprechenden Chloresther synthetisiert), kocht 2 Stunden unter Rückfluß, kühlt und behandelt das Gemisch nacheinander mit 2 N HCl, 5-proz. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser. Der ω -Methoxycarbonyl-

aldehyd wird durch Destillation gereinigt. Ausbeute: 50 bis 60 %.

Synthese von cis-Monoäthylencarbonsäuren (14), $R = H$, nach Methode A [20,31a]

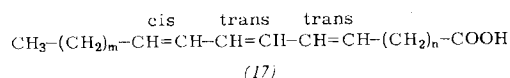
Eine Lösung von 25 mMol ω -Methoxycarbonylalkyliden-triphenylphosphonium-jodid (12), $R = CH_3$, $X = J$, in 40 ml trockenem Dimethylformamid gibt man rasch zu 20 mMol trockenem Natriummethylat und rührt das Gemisch 1 Std. bei Raumtemperatur. Zur orange-roten Lösung des Phosphorylens (13) fügt man unter Kühlung mit Eiswasser eine Lösung von 0,15 mMol Aldehyd in 10 ml Dimethylformamid, rührt weitere 2 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur und läßt die Mischung dann über Nacht bei 20 °C stehen. Nach dem Verdünnen mit Wasser extrahiert man mit Hexan, dampft den Extrakt ein und kocht 1 bis 1,5 Std. mit 25 ml 80-proz. Methanol, das 5 % NaOH enthält. Sodann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Äther extrahiert, angesäuert und auf eine Kieselgelsäule (50 cm lang, 1,5 cm Durchmesser) gegeben. Man eluiert das Triphenylphosphin mit Hexan und die ungesättigte Säure (14), $R = H$, mit Hexan/Äther (1:1).

Synthese von cis-Monoäthylencarbonsäuren (14), $R = H$, nach Methode B [21]

Zu 10 mMol trockenem Natriummethylat gibt man eine Lösung von 12 mMol Alkyltriphenylphosphonium-bromid oder -jodid in 30 ml Dimethylformamid. Nach 30 min werden der rötlich-braunen Lösung des Phosphorylens 7,5 mMol ω -Methoxycarbonylaldehyd (15), $R = CH_3$, zugefügt. Das Gemisch rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur und läßt es dann über Nacht bei 20 °C stehen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels extrahiert man den Rückstand mit Hexan, engt den Extrakt ein und chromatographiert ihn mit Hexan an einer Säule, die 250 g neutrales Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe IV) enthält. Im Eluat erscheint zunächst das Triphenylphosphin und dann der ungesättigte Ester (14), $R = CH_3$, der wie oben beschrieben verseift wird.

2. Konjugierte Polyencarbonsäuren

In den Lipoiden einiger höherer Pflanzen kommen C_{18} -Säuren mit drei konjugierten Doppelbindungen vor. Es sind dies die α -Eläostearinsäure (20) (Hauptbestandteil der im Tung-Öl enthaltenen Fettsäuren [27]), die Catalpasäure (17), $m = 3$, $n = 7$, (aus der Pflanze *Catalpa ovata* [32]) und deren cis.trans.cis-Isomer, die Punica-säure (aus dem Samenöl des Granatapfels und aus Pflanzen der Familie *Trichosanthes* [32a]). Mit diesen Verbindungen nah verwandt sind die Calendinsäure (17), $m = 4$, $n = 6$, (aus *Calendula officinalis* [33]) und ihr cis.-trans.cis-Isomer Jacarandasäure (aus *Jacaranda mimosifolia* [34]).



[24] V. Franzen u. S. Otto, Chem. Ber. 94, 1360 (1961).

[25] D. E. Ames u. P. J. Isip, J. chem. Soc. (London) 1961, 351.

[26] H. Bull, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 3570 (1906).

[27] T. P. Hilditch: The Chemical Constitution of Natural Fats. Chapman and Hall, London 1956.

[28] J. D. Morton u. A. R. Todd, Biochem. J. 47, 327 (1950).

[29] W. Karrer: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. Birkhäuser, Basel 1958, S. 306.

[30] Y. Toyama, J. Soc. chem. Ind. Japan 30, 597 (1927).

[31] A. N. Nesmeyanov u. L. I. Zakharkin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1955, 224.

[31a] Darstellung und Umsetzungen des Phosphorylens (13) müssen unter trockenem Stickstoff ausgeführt werden.

[32] C. Y. Hopkins u. M. J. Chisholm, J. chem. Soc. (London) 1962, 573.

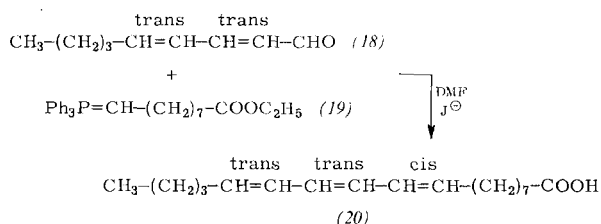
[32a] Siehe [5] und die dort zitierte Literatur.

[33] M. J. Chisholm u. C. Y. Hopkins, Canad. J. Chem. 38, 2501 (1960).

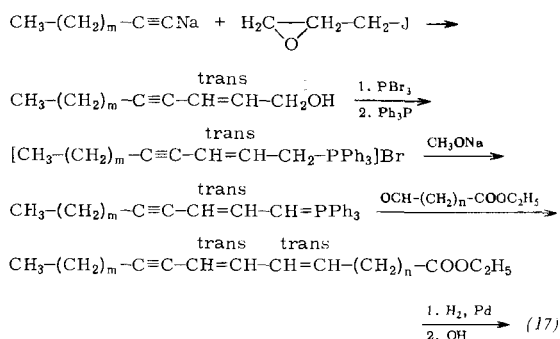
[34] M. J. Chisholm u. C. Y. Hopkins, J. org. Chemistry 27, 3137 (1962).

Die sterisch kontrollierte Carbonyl-Olefinierung gestattet auch die gezielte Synthese dieser stereoisomeren Triencarbonsäuren. Die Isomerisierung wird dadurch vermieden, daß man die cis-Doppelbindung erst im letzten Syntheseschritt einführt.

α -Eläostearinsäure (20) ließ sich durch Kondensation von 2(trans).4(trans)-Nonadien-1-al (18) [35] mit 8-Äthoxycarbonyloctylden-triphenylphosphoran (19) unter Bedingungen synthetisieren, die zur Bildung einer cis-Doppelbindung führen [36].



Catalpasäure (17), $m = 3$, $n = 7$, und Calendinsäure (17), $m = 4$, $n = 6$, wurden mit Hilfe der trans-Carbonyl-Olefinierung nach folgendem Schema synthetisiert [36a]:



Synthese der α -Eläostearinsäure [36,36b]

Zu einer Lösung von 8-Äthoxycarbonyloctylden-triphenylphosphoran (19), dargestellt aus 16,55 g (29 mmol) γ -Äthoxycarbonyloctyl-triphenylphosphonium-jodid (siehe S. 118), in 35 ml Dimethylformamid gibt man im Verlauf von 20 Minuten 2 g (4,5 mmol) 2(trans).4(trans)-Nonadien-1-al (18) [35], rührt das Gemisch 15 Stunden bei Raumtemperatur, setzt danach 50 ml Wasser zu und extrahiert fünfmal mit je 50 ml Leichtbenzin. Der Extrakt wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Öl (4,85 g) in Hexan auf eine Säule gegeben, die 750 g neutrales Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe IV) enthält. Man eluiert mit Hexan/Benzol (2:1). Die ersten Fraktionen des Eluates (90 ml) enthalten Triphenylphosphin, dem dann der Äthylester der α -Eläostearinsäure folgt. Dieser wird durch Destillation bei $135^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-2}$ Torr gereinigt und anschließend mit alkoholischer Natronlauge bei 20°C verseift. Die aus Leichtbenzin umkristallisierte α -Eläostearinsäure (20) schmilzt bei 46,5 bis 48°C .

[35] E. L. Pipen u. M. Nonaka, J. org. Chemistry 23, 1580 (1958).

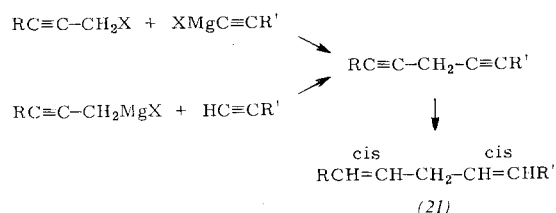
[36] L. D. Bergelson, V. D. Solodovnik u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1962, 1315.

[36a] L. D. Bergelson, V. D. Solodovnik u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss., im Druck.

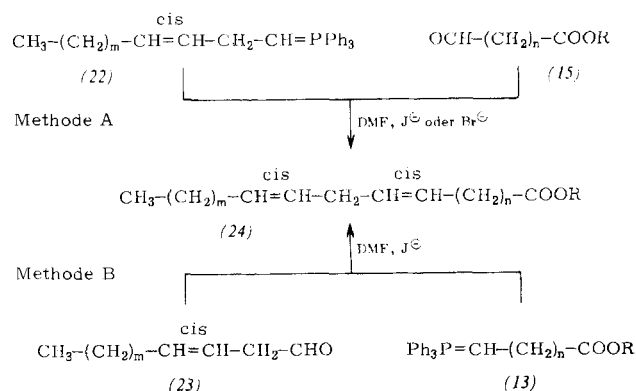
[36b] Die gesamte Synthese wird unter trockenem Stickstoff ausgeführt.

3. Säuren vom cis.cis-Divinylmethan-Typ

Die cis.cis-Divinylmethan-Struktur (21) ist für eine große Gruppe biologisch bedeutender ungesättigter Fettsäuren charakteristisch, die man in den Phosphatiden menschlicher und tierischer Gewebe und zahlreicher Pflanzen findet [37,38]. Alle bisher mitgeteilten Synthesen dieser Säuren beruhen auf der Kondensation von Propargylhalogeniden mit Acetylenen [39–51].



Einen grundsätzlich neuen Weg zur Darstellung von Polyencarbonsäuren, deren Doppelbindungen durch eine Methylengruppe voneinander getrennt sind, eröffnet die stereospezifische cis-Carbonyl-Olefinierung. Man geht (Methode A) von gesättigten Aldehydestern (15) und γ,δ -ungesättigten Phosphorylenen (22) oder (Me-



[37] E. Klenk u. H. Debuch, Ann. Rev. Biochem. 28, 42 (1959).

[38] J. Asselineau u. E. Lederer, Ann. Rev. Biochem. 30, 71 (1961).

[39] R. A. Raphael u. F. Sondheimer, J. chem. Soc. (London) 1950, 2100.

[40] H. M. Walborsky, R. N. Davis u. D. R. Howton, J. Amer. chem. Soc. 73, 2590 (1951).

[41] W. J. Gensler u. G. R. Thomas, J. Amer. chem. Soc. 73, 4601 (1951).

[42] G. A. Serebryannikova, T. K. Mitrofanova, A. A. Kraevskii, I. K. Sarycheva u. N. A. Preobrazhenskii, Ber. Akad. Wiss. USSR 140, 1083 (1961).

[43] Yu. B. Pyatnova, I. A. Kovtun, M. G. Pleshakov, A. A. Kraevskii, I. K. Sarycheva u. N. A. Preobrazhenskii, J. allg. Chem. (russ.) 32, 135 (1962).

[44] I. K. Sarycheva, G. I. Myagkova u. N. A. Preobrazhenskii, J. allg. Chem. (russ.) 29, 2318 (1959).

[45] A. A. Kraevskii, Yu. B. Pyatnova, G. I. Myagkova, I. K. Sarycheva u. N. A. Preobrazhenskii, Ber. Akad. Wiss. USSR 146, 1349 (1962).

[46] J. M. Osbond, P. G. Philpott u. J. C. Wickens, J. chem. Soc. (London) 1961, 2779.

[47] J. M. Osbond, J. chem. Soc. (London) 1961, 5270.

[48] D. E. Ames u. F. J. Islip, J. chem. Soc. (London) 1961, 4409.

[49] S. S. Nigam u. B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. (London) 1956, 4049.

[50] A. I. Rachlin, W. Wasyliw u. M. M. Goldberg, J. org. Chemistry 26, 2688 (1961).

[51] S. N. Ege, R. Wolovsky u. W. J. Gensler, J. Amer. chem. Soc. 83, 3080 (1961).

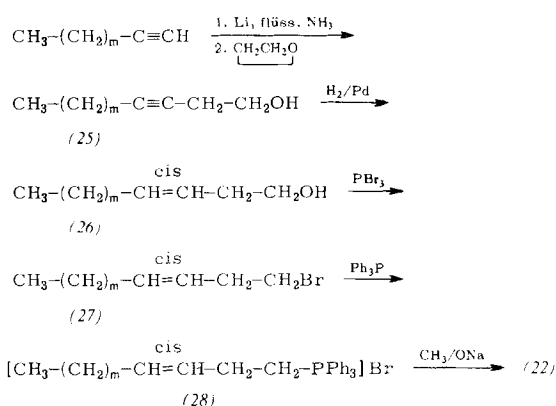
thode B) von β,γ -ungesättigten Aldehyden (23) und ω -Alkoxy-carbonylalkyliden-triphenylphosphoranen (13) aus [52].

Mit Hilfe dieser beiden Methoden sind Linolsäure und ihre Analogen dargestellt worden. Beide Methoden eignen sich außerdem zur Synthese höherer Polyencarbon-säuren, die drei, vier oder mehr durch Methylengruppen voneinander getrennte cis-Doppelbindungen enthalten.

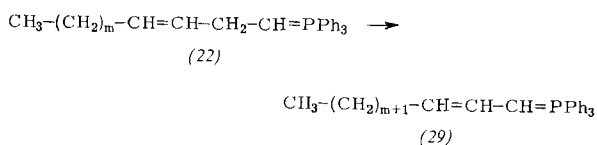
Methode A

Ausgangsstoffe für die Herstellung von Divinylmethan-carbonsäuren nach diesem Verfahren sind ω -Alkoxy-carbonylaldehyde (15) (siehe S. 118) und cis- Δ^3 -Alkenyl-bromide (27), die sich leicht aus Alkylacetylenen und Äthylenoxyd gewinnen lassen.

Die katalytische Hydrierung der Δ^3 -Acetylenalkohole (25) zu den cis-Äthylenalkoholen (26) geht mit der Bildung des trans-Isomers einher, vgl. z. B. [53]. Dieses läßt sich jedoch auf der Stufe des Phosphoniumsalzes (28) entfernen, da das Salz gewöhnlich einfach durch Umkristallisieren zu reinigen ist. Man erhält die Phos-



phoniumsalze durch Erhitzen der Δ^3 -Alkenylbromide (27) mit Triphenylphosphin in Benzol im zugeschmolze-nen Rohr. Eine unerfreuliche Nebenreaktion bei der Umwandlung dieser Salze (28) in die γ,δ -ungesättigten Phosphorylene (22) ist deren Isomerisierung zu den konjugierten Phosphorylenen (29).

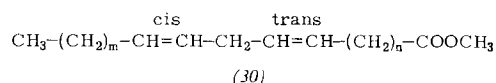


Alkalische Reagentien, Licht und Wärme fördern diese Isomerisierung, doch erhält man γ,δ -ungesättigte Phos-phorylene (22), die nur sehr wenig mit dem konjugierten Isomer (29) verunreinigt sind, wenn man Natrium-methylat vorsichtig im Dunkeln und in der Kälte zur Lö-sung des Phosphoniumsalzes in Dimethylformamid gibt. Bei der Kondensation der Phosphorylene (22) mit ω -Methoxycarbonylaldehyden (15) in Gegenwart von Bromid- oder Jodid-Ionen als Lewis-Basen entstehen

[52] L. D. Bergelson, V. A. Yaver u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1962, 1894.

[53] F. Sondheimer, J. chem. Soc. (London) 1950, 877.

Ester von cis,cis-Divinylmethancarbonsäuren (24), R = CH₃, die gewöhnlich weniger als 10 % des trans,cis-Isomers (30) enthalten.

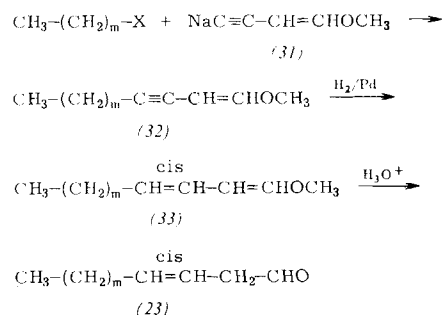


Die Trennung der Isomeren voneinander und vom Tri-phenylphosphin (siehe S. 118) gelingt durch Chromato-graphie an neutralem, schwach aktivem Aluminiumoxyd in einer Stickstoff-Atmosphäre.

Methode B

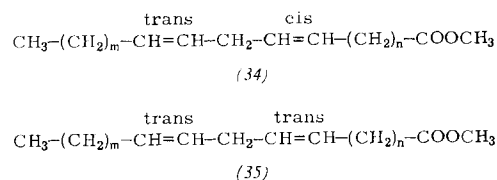
Nach diesem Verfahren werden cis,cis-Divinylmethan-carbonsäuren durch Kondensation von ω -Alkoxy-carbonylalkyliden-triphenylphosphoranen (13), vgl. S. 118, mit cis- β,γ -ungesättigten Aldehyden (23) dargestellt. Die Aldehyde erhält man [54] aus Alkylhalogeniden und dem Natrium-Derivat des Methoxybutenins (31) nach Schema 2.

Die Isomerisierung des Aldehyds (23) zur α,β -ungesät-tigten Verbindung läßt sich vermeiden, wenn man die saure Hydrolyse des Methoxydiens (33) unter milden, genau eingehaltenen Bedingungen ausführt, doch bildet sich bei der anschließenden Kondensation von (23) mit dem Phosphorylen (13) zu einem Teil auch das konju-gierte Isomer. Außerdem enthält der cis,cis-Diencarbon-säureester (24), R = CH₃, neben dem trans,cis-Isomer



Schema 2. Synthese von cis- β,γ -ungesättigten Aldehyden (23).

(das infolge der unvollkommenen Stereospezifität der cis-Carbonyl-Olefinierung entsteht) immer auch das cis,trans- (34) und das trans,trans-Isomer (35), denn das

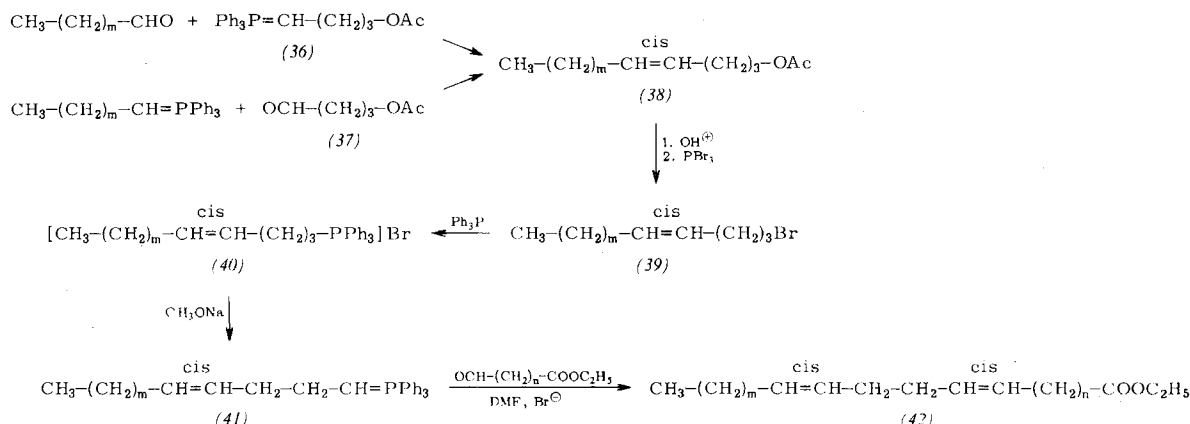


durch katalytische Hydrierung gewonnene cis-Methoxy-dien (33) ist mit seinem trans-Isomer verunreinigt, und dieses läßt sich nur schwer entfernen. Methode B ergibt daher im allgemeinen weniger reine Produkte als Metho-de A.

[54] H. H. Inhoffen, F. Bohlman u. G. Rummert, Liebigs Ann. Chem. 569, 226 (1950).

Synthese von Linolsäure-methylester nach Methode A:

Ein Gemisch aus 1,37 g (6,7 mMol) *cis*-3-Nonenylbromid (27), $m = 4$, und 2,10 g (8 mMol) Triphenylphosphin in 20 ml absolutem Benzol wird 10 Stunden auf 120 °C erhitzt und die beim Abkühlen erhaltene Masse mit 15 ml absolutem Äther verrieben. Das kristallisierte Phosphoniumbromid (28), $m = 4$, filtriert man ab, wäscht es mit absolutem Äther und



Schema 3. Synthese von Verbindungen mit einer *cis,cis*-Divinyläthan-Gruppierung

trocknet es im Vakuum. Ausbeute: 2,93 g (94 %), $F_p = 111$ bis 114 °C.

Das in 15 ml Dimethylformamid gelöste Phosphoniumsalz (6,3 mMol) gibt man zu einer Suspension von 5,5 mMol Natriumhydrid in 2,5 ml Dimethylformamid [54a]. Die dunkelrote Lösung des Phosphorylens (22), $m = 4$, wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0,83 g (4,5 mMol) ω -Methoxycarbonyl-octanal (15), $n = 7$, $R = \text{CH}_3$, in 2,5 ml Dimethylformamid versetzt. Man läßt das Gemisch 24 Stunden bei 20 °C stehen, erhitzt dann eine Stunde auf 100 °C, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit Äther. Nach dem Waschen des Extraktes mit Wasser wird dieser über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Äther befreit. Der Linolsäure-methylester läßt sich durch präparative Dünnschicht-Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe IV) mit Heptan/Äther (10:1) isolieren. Man verwendet $18 \times 24 \text{ cm}^2$ große Platten mit je 100 g Aluminiumoxyd und trägt auf jede Platte 500 mg Rohprodukt auf. Ausbeute: 0,92 g (71 %), Reinheit des Produktes (gaschromatographisch bestimmt): 97 %.

4. Polyene vom Divinyläthan-Typ

Verbindungen mit einer Divinyläthan-Struktur $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, findet man häufig unter den ungesättigten Naturstoffen. So enthalten beispielsweise Veilchenblätter 2(*trans*).6(*cis*)-Nonadien-1-al [55], und der zugehörige Alkohol ist einer der Geruchsstoffe in den Blüten dieser Pflanzen [56]. Auch einige aus *Anacyclus pyrethrum*, *Heliopsis longipes* und anderen Pflanzen isolierte Polyencarbonsäurebutylamide, haben eine Divinyläthan-Struktur [1]. Schließlich sind in den Fetten von Meerestieren Polyencarbonsäuren entdeckt worden, deren oxydativer Abbau Bernsteinsäure ergibt, so daß auf ein System aus zwei Doppelbindungen, die

[54a] Von dieser Stufe an wird die Synthese unter trockenem Stickstoff ausgeführt.

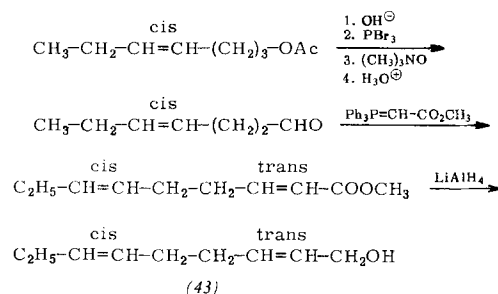
[55] L. Ruzicka u. H. Schinz, *Helv. chim. Acta* 25, 760 (1942).

[56] L. Ruzicka u. H. Schinz, *Helv. chim. Acta* 18, 381 (1935).

durch zwei Methylengruppen getrennt sind, geschlossen werden kann [57–59a]. Die sterisch kontrollierte Carbonyl-Olefinierung hat auch zur Synthese der *cis,cis*- und *trans,cis*-Divinyläthan-Verbindungen einen neuen stereospezifischen Weg eröffnet.

Die Darstellung von Substanzen mit der *cis,cis*-Divinyläthan-Gruppierung gelingt nach Schema 3 [60].

Ausgangsmaterial ist das leicht zugängliche 4-Brombutylacetat [63], das mit Triphenylphosphin zu einem Phosphoniumsalz reagiert, aus dem man mit Natriummethylat das Phosphorylen (36) erhält. Dessen Kondensation mit einem Aldehyd unter den Bedingungen der *cis*-Carbonyl-Olefinierung (siehe S. 118) führt zum Acetat des Δ^4 -ungesättigten Alkohols (38), das gewöhnlich zu über 90 % aus dem *cis*-Isomer besteht. Ungefähr das gleiche Isomeren-Verhältnis bildet sich bei der Kondensation von Alkyliden-triphenylphosphoranen mit 4-Acetoxybutanal (37), das aus Trimethylaminoxid und 4-Acetoxy-1-brombutan dargestellt wird [24]. Da die ungesättigten Acetate (38) und Bromide (39) Öle sind,



Schema 4. Synthese des 2(*trans*).6(*cis*)-Nonadien-1-ols (43)

[57] Y. Toyama et al., *Bull. chem. Soc. Japan* 4, 83 (1929).

[58] Y. Toyama et al., *Bull. chem. Soc. Japan* 10, 192, 232, 296, 441 (1935).

[59] Y. Toyama et al., *Bull. chem. Soc. Japan* 11, 745, 751 (1936).

[59a] Eingehendere Untersuchungen haben gezeigt, daß mindestens ein Teil der sogenannten Divinyläthan-carbonsäuren in Wirklichkeit Divinylmethan-Struktur hat [61, 62].

[60] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, A. A. Bezzubov u. M. M. Shemyakin, *Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss.*, im Druck.

[61] Y. Toyama et al., *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 61, 846 (1959).

[62] E. Klenk u. W. Bongard, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 292, 51 (1953).

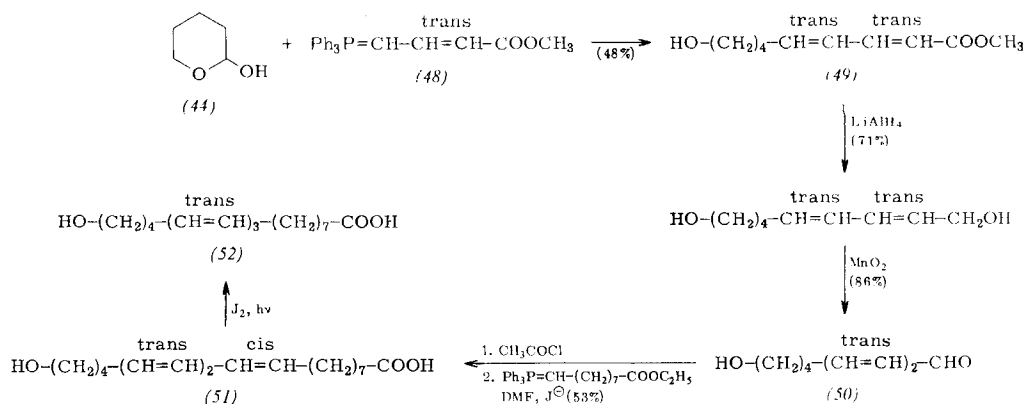
[63] L. M. Smorgonskii u. Ya. L. Goldfarb, *J. allg. Chem. (russ.)* 10, 1113 (1940).

trennt man die Isomeren am besten auf der Stufe der kristallinen Phosphoniumsalze (40). Die aus diesen Salzen zugänglichen cis- Δ^4 -Alkyliden-triphenylphosphorane (41) geben bei der Kondensation mit ω -Äthoxycarbonylaldehyden (siehe S. 118) in Gegenwart von Bromid-Ionen und in Dimethylformamid die Ester von cis,cis-Divinyläthancarbonsäuren (42), die nur kleine Mengen der trans,cis-Isomeren enthalten.

Analog baut man das trans,cis-Divinyläthan-System mit Hilfe der Methoden der trans- und cis-Carbonyl-Olefinierung auf. So ließ sich das 2(trans).6(cis)-Nonadien-1-ol (43), auf dem kurzen, im Schema 4 skizzierten Weg aus cis-4-Heptenylacetat (38), $m = 1$, synthetisieren [64].

5. Ungesättigte ω -Hydroxycarbonsäuren

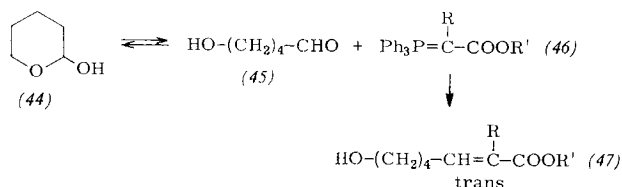
Unter den natürlich vorkommenden ungesättigten Fettsäuren finden sich auch solche mit endständiger OH-Gruppe, beispielsweise die trans-10-Hydroxydec-2-ensäure im Weiselzellensaft der Honigbienen [65], die ω -Hydroxyölsäure in der Borke des Korkbaumes [66], die Ambrettolinsäure (16-Hydroxyhexadec-7-ensäure) [67]



in den Samen von *Hibiscus abelmoschus* als makrocyclisches Lacton, und die ω -Hydroxy- α -eläostearinsäure (α -Camolensäure) (51) im Samenöl von *Euphorbiaceae* [68, 69].

Einige dieser ungesättigten ω -Hydroxycarbonsäuren lassen sich durch die Umsetzung von Phosphorylenen mit 2-Hydroxy-tetrahydropyran (44) darstellen [14, 70, 71]. Es ist bekannt [72], daß (44) mit Malonsäure als tauto-

meres 5-Hydroxypentanal (45) reagiert. Mit ω -Alkoxy-carbonylalkyliden-triphenylphosphoranen (13) verläuft die Umsetzung unbefriedigend, denn 2-Hydroxy-tetrahydropyran ist sehr viel weniger reaktionsfähig als aliphatische Aldehyde, so daß sich die Ylene vom Typ (13) in der für die Reaktion benötigten Zeit allmählich zersetzen. Mit den stabileren α -Alkoxy-carbonylalkyliden-triphenylphosphoranen (46), $\text{R} = \text{H}$ oder CH_3 , kondensiert 2-Hydroxy-tetrahydropyran dagegen zu Estern



trans- α,β -ungesättigter ω -Hydroxycarbonsäuren (47), $\text{R} = \text{H}$ oder CH_3 , obwohl auch diese Reaktion weniger glatt verläuft als die Kondensation der gleichen Phosphorylene mit aliphatischen Aldehyden [70].

Mit Hilfe dieser Umsetzung gelang die Synthese von niederen Homologen der trans-10-Hydroxydec-2-ensäure,

nämlich der Verbindungen (47), $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$, und (47), $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$ [71].

Die sterische Kontrolle der Carbonyl-Olefinierung hat auch die Totalsynthese der α -Camolensäure (51) aus 2-Hydroxy-tetrahydropyran (44) ermöglicht [14]: dessen Kondensation mit dem trans-Phosphorylen (48) führt zum trans,trans-Hydroxydiencarbonsäure-ester (49), den man in den trans,trans-Hydroxydienaldehyd (50) umwandelt. Das Acetat dieses Hydroxyaldehyds wird mit 8-Äthoxycarbonyloctyliden-triphenylphosphoran unter den Bedingungen einer cis-Carbonyl-Olefinierung kondensiert und die entstehende α -Camolensäure (51) zur β -Camolensäure (52) isomerisiert.

6. Höhere Carbonsäuren mit verzweigter Kette

Einige Lipide enthalten neben normalen Fettsäuren auch solche mit verzweigter Kette. Beispielsweise wurden aus Gerberfett (Degras) und Butter Fettsäuren isoliert, die in einer Isopropyl- oder sec-Butylgruppe enden (sogenannte Iso- bzw. Anteiso-Säuren). Verzweigte Fettsäuren spielen im Stoffwechsel einiger Bakterien, beson-

[64] L. D. Bergelson, V. A. Vaver u. L. I. Ilyukhina, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss., im Druck.

[65] A. Butenandt u. H. Rembold, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 308, 284 (1957).

[66] I. Ribas u. E. Scoane, An. Fisica Quim. 50B, 971 (1954); Chem. Abstr. 50, 806 (1956).

[67] M. Kerschbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 902 (1927).

[68] L. Crombie u. J. L. Tayler, J. chem. Soc. (London) 1954, 2816.

[69] S. D. Gupta u. J. S. Aggarwal, J. Amer. Oil Chemist's Soc. 12, 501 (1955).

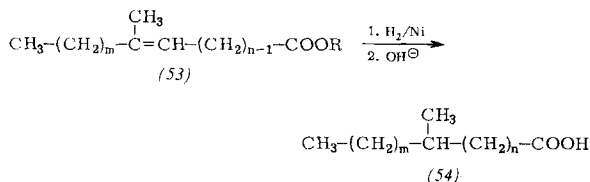
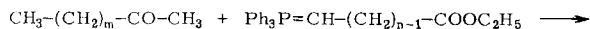
[70] L. D. Bergelson, E. V. Dyatlovitskaya u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 506.

[71] L. D. Bergelson, E. V. Dyatlovitskaya u. M. M. Shemyakin, Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 506.

[72] G. I. Fray, R. H. Jaeger, E. D. Morgan, R. Robinson u. A. D. B. Sloan, Tetrahedron 15, 18 (1961).

ders der Mycobakterien, eine bedeutende Rolle. So bilden alle bekannten Stämme der Mycobakterien Tuberculostearinsäure [D-(-)-10-Methylstearinsäure]. Mehrfach methylsubstituierte Säuren sind aus den Lipoiden der Mycobakterien isoliert worden [73].

Infolge ihrer biologischen Aktivität und der ungewöhnlichen Biosynthese haben die verzweigten Säuren starke Beachtung gefunden. Mehrere Verfahren zu ihrer Synthese wurden ausgearbeitet [3], aber im allgemeinen erfordern sie viele Stufen oder liefern das Endprodukt nur mit schlechter Ausbeute. Die bei der Entwicklung der



Schema 5. Verfahren zur Synthese höherer verzweigter Fettsäuren.

stereospezifischen Carbonyl-Olefinierung gewonnenen Erfahrungen wiesen einen Weg auch zur Synthese höherer verzweigter Fettsäuren. Schema 5 skizziert das Verfahren [74].

Wie bei der Umsetzung mit Aldehyden entsteht auch bei der Reaktion eines Phosphorylens (13) mit einem Keton in Dimethylformamid Triphenylphosphin, das sich am besten nach Umwandlung der Ester in die Natriumsalze der Säuren durch Extraktion mit Äther aus wäßriger Lösung abtrennen läßt.

Synthese der (±)-Tuberculostearinsäure (54), m = 7, n = 8:

Eine Lösung von 25 mMol Methyl-octyl-ke-ton in 15 ml Dimethylformamid gibt man im Verlauf einer Stunde unter Stickstoff zu einer Lösung von 8-Methoxycarbonylocty-liden-triphenylphosphoran (13), n = 7, (dargestellt aus 0,55 mMol Phosphoniumsalz, siehe S. 118) in 40 ml Dimethylformamid. Das Gemisch wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 30 Stunden stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Dimethylformamids im Vakuum extrahiert man den Rückstand mit Äther, engt den Extrakt ein, verdünnt mit 100 ml Hexan, filtriert rasch durch eine Aluminiumoxyd-Säule (1,5 cm Durchmesser, 20 cm lang, 60 g Al₂O₃) und wäscht mit 300 ml Hexan nach. Der beim Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Ester wird durch Erhitzen mit 80-proz. Methanol, das 5 % NaOH enthält, verseift. Das Methanol destilliert man teilweise ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mit Äther und säuert den Rückstand an.

Umsetzung mit Diazomethan ergibt den Methylester (54), R = CH₃, m = 7, n = 8, Kp = 151 bis 155 °C/1,5 Torr, n_D²⁰ = 1,4557. Durch Hydrierung dieses Esters über Raney-Nickel bei 20 °C und anschließende Verseifung mit 80-proz. Me-

Tabelle 2. Fettsäuren mit verzweigter Kette $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$

Säure	Ausb. [%]	Fp [°C] der Säure		Fp [°C] des Amids	
		synthet.	natürl.	synthet.	natürl.
12-Methyltridecansäure [a] (m = 0, n = 10)	55	52–53	50,5–51 [77]	105–107	107 [78]
12-Methyltetradecansäure [b] (m = 1, n = 10)	42	24,5–26	25,8 [79]	85–86	86 [79]
10-Methylheptadecansäure [c] (m = 6, n = 8)	26	16–18	—	76–77	—
10-Methyloctadecansäure [d] (m = 7, n = 8)	32	18–20	20–21 [80]	76,5–77	75–76 [80]

[a] Das (+)-Isomer ist aus Butter isoliert worden. [b] Das (+)-Isomer kommt in tierischen Fetten vor.

[c] Auf Grund indirekter Beweise wurde der aus Butter [75] und Gänsefett [76] isolierten rechtsdrehenden C₁₃-Säure die Struktur der 10-Methylheptadecansäure zugeschrieben.

[d] = (±)-Tuberculostearinsäure.

Im Gegensatz zu Aldehyden kondensieren Ketone mit Phosphorylenen vom Typ (13) nur schwierig, selbst dann, wenn man in Dimethylformamid arbeitet. Die Ausbeute (bezogen auf das Keton) ist aber gewöhnlich zufriedenstellend, wenn das Phosphorylen in zweifacher Menge eingesetzt wird. Hydrierung und Verseifung des entstehenden Esters (53) ergeben die verzweigte Säure (54). Ausbeuten zeigt Tabelle 2.

[73] E. Lederer, Angew. Chem. 72, 372 (1960).

[74] L. D. Bergelson, V. A. Vaver, A. A. Bezzubov u. M. M. She-myakin, J. allg. Chem. (russ.) 32, 1807 (1962).

[75] R. P. Hansen, F. B. Shorland u. N. J. Cooke, Chem. and Ind. 1951, 839.

thanol, das 5 % NaOH enthält (2 Stunden unter Rückfluß kochen) kommt man zur (±)-Tuberculostearinsäure (Fp = 18 bis 20 °C nach Reinigung durch Umkristallisieren aus Hexan bei –20 °C).

Eingegangen am 3. Mai 1963, ergänzt am 13. Januar 1964 [A 350]
Übersetzt von Dr. H. Grünewald, Heidelberg

[76] G. Weitzel, Fette, Seifen, Anstrichmittel 58, 667 (1956).

[77] C. R. Fordyce u. J. R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 55, 3368 (1933).

[78] R. P. Hansen, F. B. Shorland u. N. J. Cooke, Biochem. J. 53, 374 (1953).

[79] E. V. Truter, Quart. Rev. 5, 390 (1951).

[80] M. A. Spielman, J. biol. Chemistry 106, 87 (1934).