

Abb. 15. Circular dichroism of human serum albumin in aqueous solution after reduction of the disulfide bonds with 2-mercaptoethanol in the presence of various concentrations of urea.

wird. Darüberhinaus ist die Kurve bei einer Harnstoffkonzentration von 9 M und gleichzeitiger Anwesenheit des Reduktionsmittels verschieden von der Kurve, die man mit 9 M Harnstoff allein erhält. Sie scheint aber mit der Kurve für statistisch geknäuelte Poly-L-glutaminsäure ähnlich zu sein.

Diese Unterschiede sind möglicherweise durch eine erhöhte Flexibilität des Proteins zu erklären, wenn die Disulfidbrücken geöffnet worden sind. Andererseits beobachtet man ähnliche Unterschiede mit Dodecylsulfat als Denaturierungsmittel nicht; hier haben die Kurven vielmehr vor und nach der Reduktion den gleichen Verlauf.

Wir schließen aus diesen Beobachtungen, daß die Disulfidbrücken die Proteinstrukturen (Helix und statistisches Knäuel) stabilisieren [23a], möglicherweise indem sie eine Konformation aufrechterhalten, in der empfindliche Gruppen gegen das umgebende Medium abgeschirmt sind [24]. Es scheint, daß Dodecylsulfat den Zusammenbruch der Strukturen verhindern kann, wenn die Disulfidbrücken geöffnet worden sind.

Schluß

Diese wenigen Beispiele aus dem Gebiet der Polypeptide und Proteine zeigen, welche Folgerungen aus Messungen des Dichroismus im fernen Ultravioletten gezogen werden können. Infolge der Absorption der normalerweise verwendeten Lösungsmittel sind Untersuchungen in diesem Spektralbereich nicht ganz einfach, doch werden diese Schwierigkeiten ausgeglichen durch die Möglichkeit, die optische Aktivität derjenigen Übergänge direkt zu beobachten, die das Rotationsvermögen im nahen Ultravioletten und im sichtbaren Spektralbereich bestimmen.

Eingegangen am 23. Februar 1965 [A 476]

[23a] Im nativen Protein sind die nicht helixartig gebauten Bereiche nicht periodisch angeordnet, ihre Positionen lassen sich aber durch die Angabe von drei Koordinaten beschreiben (siehe Röntgendiagramme von Proteinen). Dagegen ist die Proteinkette nach der Denaturierung flexibel.

[24] G. Markus in H. Peeters: Proceedings 11th Colloquium on Protides of the Biological Fluids, Burges (Belgien) 1963. Elsevier, Amsterdam 1964.

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV [*]

Neue Reaktionen von Phosphinalkylenen und ihre präparativen Möglichkeiten III [**] Phosphinalkylen und Reagentien mit Mehrfachbindungen

VON PROF. DR. H. J. BESTMANN

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Als Beispiele für präparativ brauchbare Synthesen mit Phosphinalkylenen und Substanzen, die eine CN- oder CC-Doppelbindung enthalten, seien die Darstellung von Olefinen, Allenen, Pyran- und Cyclopropanderivaten genannt. Olefine, Ketone, mono- und polycyclische Verbindungen sind durch Autoxydation von Phosphinalkylenen erhältlich, während man z. B. α,β -Dioxoverbindungen – auch cyclische – gut durch Persäureoxydation darstellen kann. Phosphinalkylen können ebenfalls zur Synthese von Azinen und Schiffsschen Basen dienen. – Von den vielen Möglichkeiten der Wittig-Reaktion wird nur die Darstellung T-markierter Aldehyde und Olefine besprochen.

Inhaltsübersicht:

Teil I. Der Säure-Base-Charakter von Phosphoniumsalzen und Phosphinalkylenen
A. Einleitung
B. Phosphoniumsalze und Phosphinalkylen als korrespondierende Säure-Base-Paare

C. Die Umylidierung
D. Zur Darstellung von Phosphoniumsalzen und Phosphinalkylenen
1. Phosphoniumsalze
2. Phosphinalkylen

Teil II. Phosphinalkylene und Halogenverbindungen

A. Einleitung

B. Reaktionen, die unter Umylidierung verlaufen

1. C-Acylierung von Phosphinalkylenen
2. Reaktion von Phosphinalkylenen mit Chlorameisen-säureester. Aufbau von Carbonsäuren
3. Reaktion mit organischen Halogeniden und Carbo-niumsalzen
4. Reaktion von Phosphinalkylenen mit Halogenen

C. Reaktionen, die unter β -Eliminierung verlaufen

1. Zum Mechanismus des Hofmann-Abbaus quartärer Phosphoniumsalze
2. Synthese von β -Acylacrylsäureestern
3. Synthese α,β -ungesättigter Carbonsäureester

D. Reaktionen, die unter γ -Eliminierung verlaufen

1. Umsetzung von Triphenylphosphin-allylen mit Chlorameisen-säureestern. Darstellung von Polyencarbon-säureestern
2. Synthese von Allencarbonsäureestern

E. Reaktionen von Phosphinalkylenen und Halogenverbindungen im Molverhältnis 1:1

1. Aufbau α -verzweigter β -Ketosäureester
2. Reaktionen mit Diazonium-, Nitrilium- und Oxo-niumsalzen

F. Intramolekulare Ringschlüsse

1. Monocyclische Verbindungen
2. Polycyclische Verbindungen

Teil III. Phosphinalkylene und Reagentien mit Mehrfachbindungen

A. Umsetzung mit der Carbonylgruppe (Die Wittig-Reaktion)

B. Reaktion mit der CC-Doppelbindung

1. Allgemeines
2. Bildung von Cyclopropanderivaten
3. Michaeladdition
4. Synthese von Pyranderivaten

C. Reaktion mit der CN-Doppelbindung

1. Synthese von Olefinen analog der Wittig-Reaktion
2. Synthese von Allenen
3. Umsetzung von Phosphinalkylenen mit Phenylisocyanat

D. Umsetzung mit Acetylendicarbonsäureestern

E. Autoxydation von Phosphinalkylenen

1. Olefine aus primären Alkylhalogeniden oder Alkoholen
2. Olefine und Ketone aus sekundären Alkylhalogeniden oder Alkoholen
3. Cyclisierungen durch Autoxydation von Bis-yliden. Synthese mono- und polycyclischer Verbindungen

F. Persäureoxydation

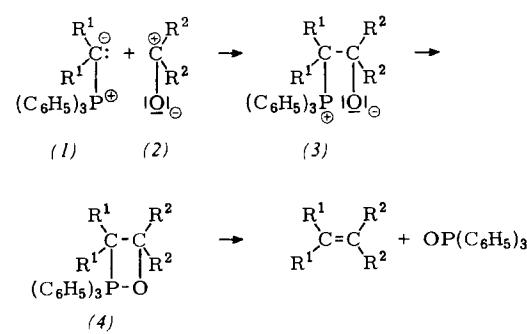
G. Ozonspaltung

H. Sonstige Reaktionen von Phosphinalkylenen

1. Umsetzung mit aliphatischen Diazoverbindungen
2. Umsetzung mit Phenylazid
3. Reaktion mit Carbenen
4. Reaktion des Triphenylphosphin-äthoxycarbonyl-methylen mit Epoxyden

A. Umsetzung mit der Carbonylgruppe (Die Wittig-Reaktion)

Die Renaissance der Chemie der Phosphinalkylenen (ihr erster Vertreter wurde schon 1919 dargestellt [1]) setzte mit der Entdeckung Wittigs [2a–2c] ein, daß die polarisierte CP-Doppelbindung der Ylide (1) mit der polarisierten CO-Doppelbindung von Carbonylverbindungen (2) zu reagieren vermag. Es bildet sich dabei zunächst



[*] Die Beiträge der vorangehenden drei Reihen sind gesammelt in drei Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Englische Ausgabe: Academic Press, New York-London.

[**] Teil I siehe Angew. Chem. 77, 609 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 583 (1965); Teil II siehe Angew. Chem. 77, 651 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 645 (1965).

[1] H. Staudinger u. J. Meyer, Helv. chim. Acta 2, 635 (1919).

[2a] G. Wittig u. G. Geissler, Liebigs Ann. Chem. 580, 44 (1953).

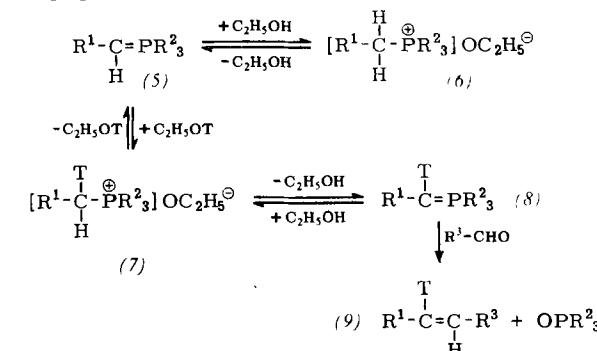
[2b] G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954).

[2c] G. Wittig u. W. Haag, Chem. Ber. 88, 1654 (1955).

ein Betain (3), das über die Vierringverbindung (4) in ein Olefin und Triphenylphosphinoxyd zerfällt.

Von den zahlreichen Möglichkeiten der Wittig-Reaktion soll an dieser Stelle nur die Darstellung tritium- oder deuteriummarkierter Olefine besprochen werden [3].

Phosphinalkylen (5) setzen sich mit Äthanol in einer Gleichgewichtsreaktion zum Phosphoniumalkoholat (6) um [2c].

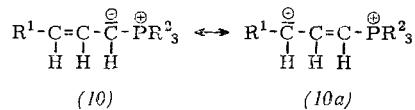


Gibt man zu einer Ylidlösung $\text{C}_2\text{H}_5\text{OT}$, so bildet sich das tritiummarkierte Phosphoniumalkoholat (7), das im Gleichgewicht $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ abspalten kann. Das dadurch entstehende markierte Ylid (8) läßt sich durch Wittig-Reaktion mit einem Aldehyd aus dem Gleichgewicht entfernen, so daß sich Olefine (9) bilden, die an der CC-Doppelbindung Tritium tragen.

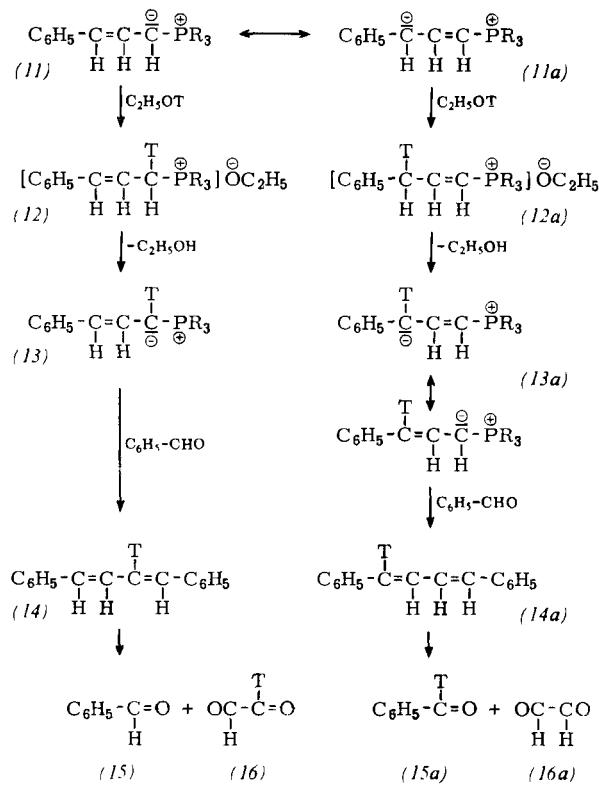
Da bei der Umsetzung von Tricyclohexylphosphinalkylenen mit Carbonylverbindungen nur trans-Olefine

[3] H. J. Bestmann, O. Kratzer u. H. Simon, Chem. Ber. 95, 2750 (1962).

entstehen [4], lassen sich auf diesem Wege auch sterisch spezifisch markierte Olefine darstellen. Mit dieser Methode konnte das Auftreten mesomerer Formen bei den Phosphinallylenen bewiesen werden [3]. Phosphin-allylene vom Typ (10) sollten auch durch die mesomere Form (10a) zu beschreiben sein [5].



Im allgemeinen symbolisiert (10) die Reaktionsweise bei der Wittig-Reaktion. Unsere Untersuchungen zeigten, daß man manchmal auch mit Reaktionen von (10a) rechnen muß, wie dies inzwischen bei der Umsetzung von Triphenylphosphin-allylen mit Chlorameisensäure-estern bestätigt wurde [6].



Setzt man ein Phosphincinnamylen in Gegenwart von C_2H_5OT mit Benzaldehyd um, so kann sich sowohl an (11) als auch an (11a) Tritium anlagern. Über die Phosphoniumalkoholate (12) und (12a) entstehen die markierten Ylide (13) bzw. (13a), die bei der Umsetzung mit Benzaldehyd die an verschiedenen Stellen markierten 1,4-Diphenylbutadiene (14) bzw. (14a) ergeben. Eine Spaltung der Doppelbindungen mit OsO_4/KJO_4 ergab sowohl T-markierten Benzaldehyd (15a) wie T-markiertes Glyoxal (16). Damit ist die Anlagerung von Tritium sowohl an (11) als auch an (11a) bewiesen.

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

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

[6] H. J. Bestmann u. H. Schulz, Angew. Chem. 73, 27 (1961); Liebigs Ann. Chem. 674, 11 (1964).

Arbeitsvorschrift:

[1-T]-trans-1,2-Diphenyläthylen (Stilben)

Aus 0,40 g Natrium und 40 ml absolutem Äthanol bereitet man unter Stickstoff in einem Schlenk-Rohr eine Äthylat-Lösung. Anschließend wird der Alkohol an der Wasserstrahl-pumpe unter Feuchtigkeitsausschluß weitgehend abgezogen. Zum Rückstand gibt man 4,0 ml T-markiertes absolutes Äthanol sowie 6,0 g Tricyclohexylbenzyl-phosphoniumchlorid und läßt 1 Std. zum Tritiumaustausch bei Raumtemperatur stehen. Anschließend versetzt man mit 1,45 g frisch destilliertem Benzaldehyd und kocht $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß. Ab jetzt kann der Stickstoffschutz entfallen. Nach Eingießen des Ansatzes in etwa 50 ml halbkonzentrierte Salzsäure saugt man das ausgeschiedene trans-Stilben ab. Nach Umkristallisieren aus Methanol wird es im Vakuum getrocknet; $F_p = 122^\circ\text{C}$, Ausbeute 2,4 g (90 %).

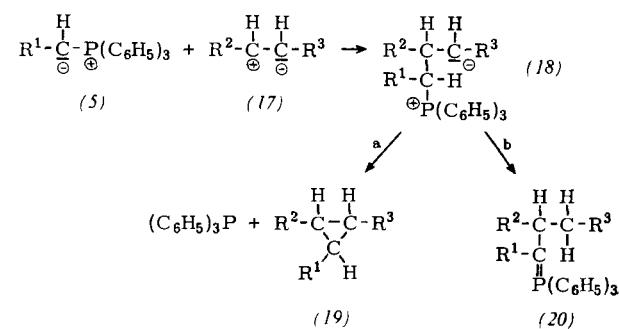
Die T-Aktivität des Äthanols betrug vor dem Austausch 154 Imp./min μ Mol, die des erhaltenen Stilbens wurde zu 96,2 Imp./min μ Mol gemessen [3].

B. Reaktion mit der CC-Doppelbindung

1. Allgemeines

Die Wittig-Reaktion wird durch einen nucleophilen Angriff des Phosphinalkylens (1) auf die polarisierte CO-Doppelbindung eingeleitet. Es war zu erwarten, daß Phosphinalkylene auch mit anderen polarisierten Mehrfachbindungen unter Betainbildung reagieren können.

Bei systematischen Untersuchungen wurden zunächst Phosphinalkylene (5) mit Verbindungen (17), die aktivierte CC-Doppelbindungen enthalten, umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß sich das primär gebildete Betain (18) durch zwei Sekundärreaktionen (Weg a oder b) stabilisieren kann [7], wobei der Reaktionsweg vom Rest R¹ des Phosphinalkylens (5) bestimmt wird.



2. Bildung von Cyclopropanderivaten

Ist im Phosphinalkylen (5) der Rest R¹ „elektronendrückend“, so stabilisiert sich das Betain (18), das in manchen Fällen isoliert werden kann [8], unter Abspaltung von Triphenylphosphin zum Cyclopropanerivat (19) [7]. Eine solche Cyclopropanbildung wurde bereits früher bei der Umsetzung eines sterisch gehinderten α,β -ungesättigten Ketons mit einem Ylid [9] und bei der

[7] H. J. Bestmann u. F. Seng, Angew. Chem. 74, 154 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 116 (1962).

[8] H. J. Bestmann u. F. Seng, unveröffentlicht.

[9] J. P. Freeman, Chem. and Ind. 1959, 1254.

[5] J. T. Freeman, *Chem. and Ind.* 1959, 125.

Umsetzung von Triphenylphosphin-butyliden mit 9-Butyliden-fluoren beobachtet [10]. Die Reaktion ermöglicht auch die Synthese solcher Cyclopropanderivate, die nach der Carbenmethode schlecht darzustellen sind.

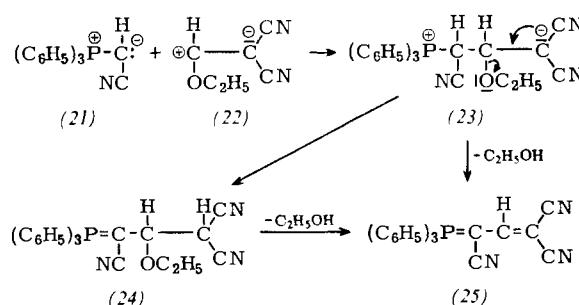
Arbeitsvorschrift:

2.3-Dimethyl-cyclopropancarbonsäure-äthylester

Aus 18,5 g (50 mMol) Triphenyläthyl-phosphoniumbromid wird nach der Natriumamidmethode eine salzfreie Ylidlösung dargestellt (siehe Teil I, Abschnitt D 2), die man anschließend mit 5,7 g Crotonsäure-äthylester versetzt. Dabei wird die hellrote Lösung unter Erwärmung schwarz-rot. Nach 12 Std. Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung mit 10-proz. Schwefelsäure durchgeschüttelt und die über $MgSO_4$ getrocknet Benzolphase zur Abscheidung des Triphenylphosphins 30 min mit 10 g Methyljodid gekocht. Es fallen 12,1 g Triphenyl-methyl-phosphoniumjodid (60 %) aus. Nach Abdestillieren des Benzols und Fraktionieren des Rückstandes erhält man 3,6 g 2,3-Dimethyl-cyclopropancarbonsäure-äthylester (50 %), $K_p = 165-170^\circ C$.

3. Michaeladdition

Ist der Rest R^1 in (5) elektronenanziehend, so lockert er das α -H-Atom im Betain (18). Das Proton wandert dann an die negative Stelle des Moleküls unter Bildung von (20). Die Reaktion kann man als Michaeladdition des Phosphinalkylen (5) an das Olefin (17) auffassen [7]. Eine dritte Reaktionsmöglichkeit tritt auf, wenn das Olefin mehrere stark aktivierende Gruppen trägt [11].



Aus dem Triphenylphosphin-cyanmethylen (21) und dem stark aktivierten Olefin (22) bildet sich das Betain (23). Nach *Trippett* stabilisiert es sich durch direkten Übergang in (25), wobei Alkohol abgespalten wird. Es wurde jedoch nicht ausgeschlossen, daß primär eine Michaeladdition zu (24) eintritt, der eine Alkoholabspaltung zu (25) folgt, so daß die Frage offen bleibt, ob es sich hier um eine dritte Möglichkeit der Stabilisierung von Betainen handelt [11].

Arbeitsvorschrift:

Triphenylphosphin-1,2-bis-(methoxycarbonyl)-3-benzoyl-propyliden

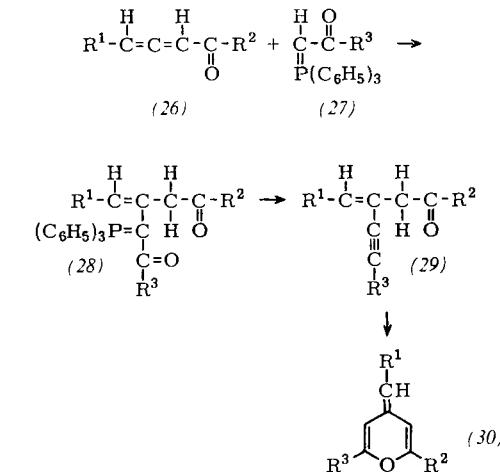
Man kocht äquivalente Mengen Benzoylacrylsäuremethylester und Triphenylphosphin-methoxycarbonylmethylen 2 Std. in absolutem Essigester. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum kristallisiert das Michaeladditionsprodukt aus; $F_p = 187^\circ C$, Ausbeute 74 %.

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

[11] S. Trippett, J. chem. Soc. (London) 1962, 4733.

4. Synthese von Pyranderivaten

Durch Michael-Addition von Phosphinalkylenen (27) an Acyl-allene (26) lassen sich Pyranderivate aufbauen [12]. Das Additionsprodukt (28) spaltet Triphenylphosphinoxyd ab und geht in das Acetylenderivat (29) über, das aus seiner Enolform heraus den Ring zum Pyranderivat (30) schließt.



Das Allenderivat (26) wird auch als Zwischenprodukt der Umsetzung von Säurechloriden $R-CH_2-CO-Cl$ mit Phosphinalkylenen (27) postuliert. Es entstehen ebenfalls Pyranderivate (30) [12]. Der Reaktionsmechanismus ist noch nicht völlig aufgeklärt. Präparative Angaben liegen nicht vor.

Ähnlich wie Acyl-allene (26) reagieren Acyl-äthylenimine [(26), $R^1-N=$ statt $R^1-CH=$] [13]. Präparative Angaben fehlen bisher für diese interessante Reaktion.

C. Reaktion von Phosphinalkylenen mit der CN-Doppelbindung

Die Reaktionen von Phosphinalkylenen mit der CO- und der CC-Doppelbindung ließen vermuten, daß sich die Ylide auch mit der CN-Doppelbindung umsetzen können. Bisher sind zwei Reaktionswege bekannt [14].

1. Synthese von Olefinen analog der Wittig-Reaktion

Ylide (5), die in β -Stellung zum P-Atom keine CH_2 -Gruppe tragen, setzen sich bei 150 bis $180^\circ C$ mit Schiffschen Basen (31) analog der Wittig-Reaktion zu Olefinen (34) und Triphenylphosphin-phenylimin (35) um. Es wird angenommen, daß das primär entstehende Betain (32) wie bei der Wittig-Reaktion eine Vierringverbindung (33) bildet, die dann zerfällt. Tabelle 1 zeigt Beispiele für Olefine (34).

[12] H. Strzelecka, M. Simalty-Siemiatycki u. Ch. Prévost, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 257, 926 (1963).

[13] H. Strzelecka, M. Simalty-Siemiatycki u. Ch. Prévost, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 258, 6167 (1964).

[14] H. J. Bestmann u. F. Seng, Angew. Chem. 75, 475 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 393 (1963); Tetrahedron, im Druck.

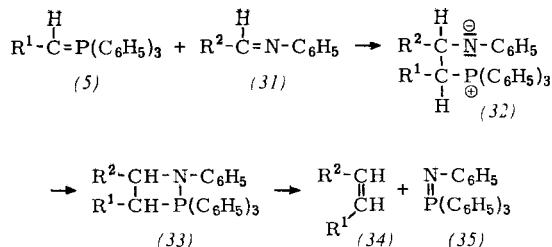
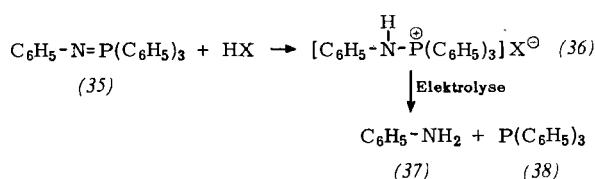


Tabelle 1. Olefine $R^1CH=CHR^2$ (34) aus Phosphinalkylenen (5) und Schiffsschen Basen (31).

R ¹	R ²	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	72
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ —CH=CH	68
C ₆ H ₅ —CH=CH	C ₆ H ₅	68

Aus dem Triphenylphosphin-phenylimin (35) kann Triphenylphosphin leicht zurückgewonnen werden [8].



Mit Halogenwasserstoffsäuren lässt sich das Phosphin-imin (35) leicht in ein Salz (36) überführen, das bei der Elektrolyse in wässriger Lösung in Anilin (37) und Tri-phenylphosphin (38) zerfällt.

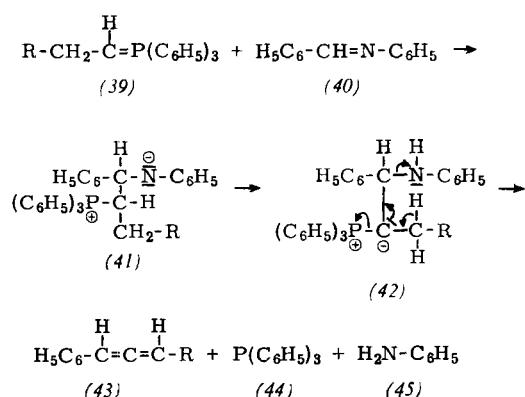
Arbeitsvorschrift:

Stilben

Nach der Natriumamid-Methode (siehe Teil I, Abschnitt D 2) wird aus 7,8 g (20 mMol) Triphenyl-benzyl-phosphonium-chlorid eine benzolische Lösung von Triphenylphosphin-benzyliden dargestellt. Die rote Lösung versetzt man mit 3,6 g (20 mMol) Benzyliden-anilin, destilliert das Benzol ab und erhitzt den Rückstand 5 min auf 190–200 °C. Nach dem Abkühlen nimmt man in 100 ml Äther auf und schüttelt mit 100 ml 2 N Schwefelsäure. Aus der Ätherphase gewinnt man durch Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol 2,6 g trans-Stilben (72 %), $F_p = 121\text{--}122^\circ\text{C}$. Aus der sauren Phase fallen mit Natronlauge 4,95 g Triphenylphosphin-phenylimin aus (70 %), $F_p = 131\text{--}132^\circ\text{C}$.

2. Synthese von Allenen

Ylide (39), die in β -Stellung zum P-Atom eine CH_2 -Gruppe tragen, ergeben bei der Umsetzung mit Benzylidenanilin (40) zunächst ein Betain (41), das beim Erwärmen auf 120–130 °C in ein Allen (43), Triphenylphosphin (44) und Anilin (45) zerfällt [14].



Das Betain (41) lässt sich isolieren [8]. Vermutlich geht es zunächst durch Protonenwanderung in das Ylid (42) über, das durch intramolekulare β -Eliminierung (Übergang eines Protons aus der β -Stellung zum P-Atom an das freie Elektronenpaar des Stickstoffes) einem intramolekularen Hofmann-Abbau unterliegt. Dabei entstehen (43), (44) und (45) (vgl. hierzu auch die Allenbildung aus Phosphinalkylenen und 1-Dimethylamino-1-chlorverbindungen, bei der der letzte Reaktionsschritt analog ist (Teil II, Abschnitt B 3b)). Die recht hohen Zersetzungstemperaturen (150 bis 200 °C) der Betaine (41) haben eine teilweise Umlagerung der gebildeten Allene (43) in die isomeren Acetylenderivate zur Folge.

Arbeitsvorschrift:

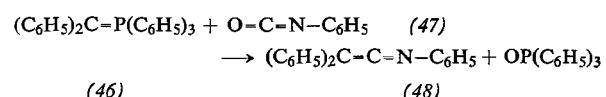
Phenylallen

Zu einer salzfreien benzolischen Lösung von 20 mMol Triphenylphosphin-äthylen [(39), R = H] gibt man unter Stickstoff 20 mMol Benzylidenanilin. Nach 1 Std. bei Raumtemperatur wird das Benzol im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 60 °C abgezogen. Es hinterbleibt das Betain, das beim Versetzen mit Petroläther/Äther (5:2) zu gelben Kristallen erstarrt. Man saugt ab und zersetzt es in einem rotierenden Kugelrohr bei etwa 15 Torr, wobei die Badtemperatur bis 190 °C gesteigert wird. Ab jetzt kann der Stickstoffschutz entfallen.

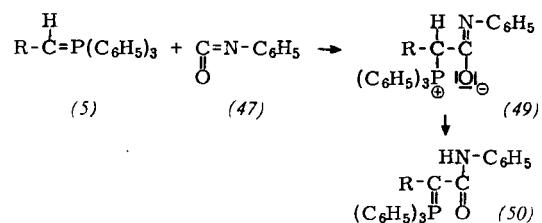
Das Destillat – Anilin und Phenylallen – wird in 30 ml 25-proz. Schwefelsäure gegossen. Man äthert aus, vertreibt nach Trocknen der Ätherphase das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Vakuum. Phenylallen siedet bei 69–70°C/11Torr; Ausbeute 58 %. Der Zersetzungsrückstand besteht aus Triphenylphosphin, das aus Methanol umkristallisiert werden kann. Aus der schwefelsauren Lösung erhält man mit Laugen Anilin.

3. Umsetzung von Phosphinalkylenen mit Phenylisocyanat

Triphenylphosphin-diphenylmethylen (46) ergibt mit Phenylisocyanat (47) das Diphenylketen-phenylimin (48) [15].



Phosphinalkylene (5), die am α -C-Atom ein H-Atom tragen, reagieren aber mit Phenylisocyanat anders: Das primär gebildete Betain (49) stabilisiert sich hier durch Protonenwanderung zum neuen Ylid (50) [16].



Ob sich diese Umsetzung zur allgemeinen Synthese von Carbonsäureaniliden eignet, bleibt zu prüfen.

[15] *H. Staudinger u. J. Meyer*, Ber. dtsch. Chem. Ges. 53, 72 (1920).

[16] Vgl. auch *S. Trippett* u. *D. M. Walker*, J. chem. Soc. (London) 1959, 3874.

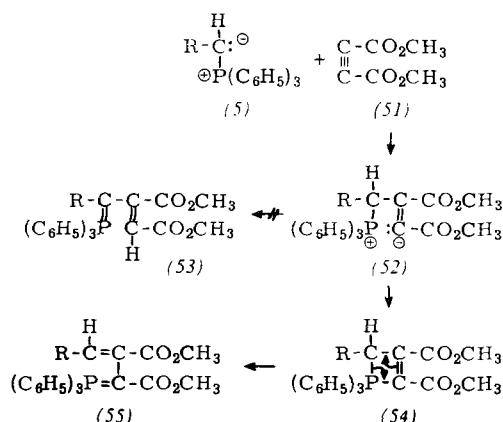
Arbeitsvorschrift:

Triphenylphosphin- α -äthoxycarbonyl- α -phenylcarbamoyl-methylen [(50), $R = CO_2C_2H_5$]

Zu einer Lösung von 3,5 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen in 40 ml Chloroform gibt man 2 g Phenylisocyanat und läßt das Reaktionsgemisch 2 Std. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Butanol umkristallisiert. $F_p = 189-190^\circ\text{C}$, Ausbeute 90 %.

D. Umsetzung von Phosphinalkylenen mit Acetyldicarbonsäureestern

Phosphinalkylen (5) reagieren spontan mit Acetyldicarbonsäureestern (51) [17].



Das primär gebildete Betain (52) stabilisiert sich nicht durch eine Protonenwanderung zu (53) [18], sondern bildet über den Vierring (54) das Ylid (55). Die Struktur von (55) wurde durch Abbaureaktionen sowie die IR- und NMR-Spektren bewiesen. – Analog reagieren auch Phosphinalkylen, die kein H-Atom am α -C-Atom tragen [17, 19, 20].

E. Autoxydation

1. Olefine aus primären Alkylhalogeniden oder Alkoholen

Phosphinalkylen (5), die an der polarisierten Doppelbindung ein H-Atom tragen, d. h. die man aus primären Alkylhalogeniden oder primären Alkoholen gewinnt, gehen bei Einwirkung von Sauerstoff in symmetrische Olefine (56) und Triphenylphosphinoxid über [21].

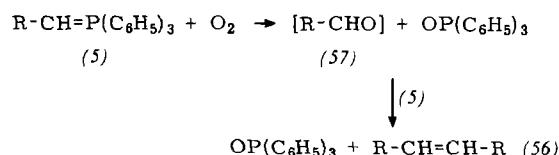
[17] H. J. Bestmann u. O. Rothe, Angew. Chem. 76, 569 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 512 (1964).

[18] S. Trippett, J. chem. Soc. (London) 1962, 4733.

[19] Ein gleicher Mechanismus wird als Analogieschluß, ohne Strukturbeweis für das Endprodukt, der Umsetzung von Triphenylphosphin-diphenylmethylen mit Acetyldicarbonsäureestern von G. W. Brown, R. C. Cookson, I. D. R. Stevens, T. C. Mak und J. Trotter, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 86, angenommen.

[20] J. B. Hendrickson, R. Rees u. J. F. Templeton, J. Amer. chem. Soc. 86, 107 (1964), geben ohne experimentelle Angaben und Beweise an, daß bei der Umsetzung von (51) mit Triphenylphosphin-benzoyl-methylen sowohl ein Michaeladditionsprodukt (53) wie eine Verbindung (54) entstehen kann. Auf die Arbeit

Es wird angenommen, daß zunächst aus einem Molekül Ylid und einem Molekül Sauerstoff Triphenylphosphinoxid und der Aldehyd (57) entstehen. Der Aldehyd ergibt dann sofort mit einem Molekül nicht oxydierten Ylids in einer Wittig-Reaktion das Olefin (56) und ein weiteres Molekül Triphenylphosphinoxid. Die Wittig-Reaktion verläuft also bei Yliden der Struktur (5) schneller als die Autoxydation.



Ylide mit aromatischem Rest R reagieren langsamer als Ylide mit aliphatischem Rest. Aus Triphenylphosphin-cyclohexylmethylen konnte der Hexahydrobenzaldehyd [(57), $R = C_6H_{11}$] in 14-proz. Ausbeute abgefangen werden.

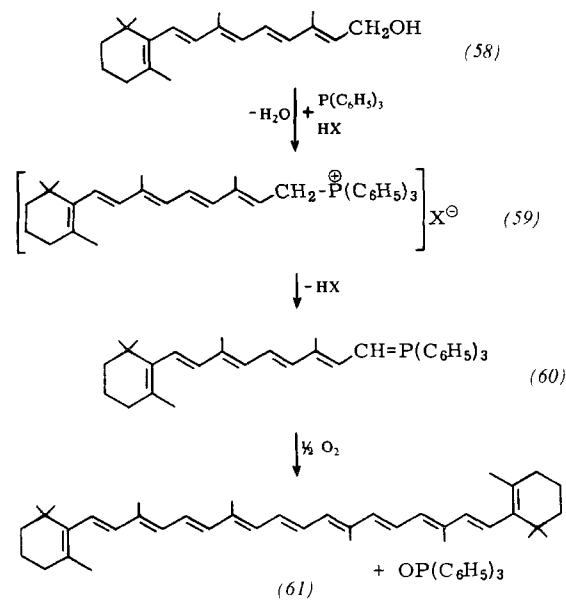
Tabelle 2. Olefine $R-\text{CH}=\text{CH}-R$ (56) durch Autoxydation von Phosphinalkylenen $R-\text{CH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ [21].

Alkylhalogenid [a]	R	Ausb. an Olefin [%] [b]
Benzylchlorid	C_6H_5	72
p-Methoxy-benzylbromid	$(p)\text{CH}_3\text{O}-C_6\text{H}_4$	60
Äthylbromid	CH_3	61
n-Propylbromid	C_2H_5	68
n-Butylbromid	$n-C_3H_7$	66
Hexahydrobenzylbromid	Cyclohexyl	61

[a] Zur Darstellung des Phosphinalkylen verwendet.

[b] Bezogen auf das zur Darstellung des Ylids eingesetzte Phosphonium-salz.

Die Olefinbildung bei der Autoxydation von Phosphinalkylenen ermöglicht die Synthese des β -Carotins aus zwei Molekülen Vitamin A (58) [22].



von J. B. Hendrickson, J. Amer. chem. Soc. 83, 2018 (1961), in der berichtet wird, daß bei dieser Reaktion eine heterocyclische Verbindung mit fünfbindigem Phosphor entsteht, wird dabei nicht eingegangen.

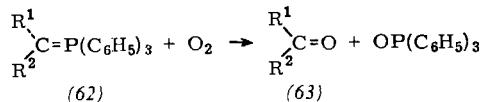
[21] H. J. Bestmann, Angew. Chem. 72, 34 (1960); H. J. Bestmann u. O. Kratzer, Chem. Ber. 96, 1899 (1963).

[22] H. J. Bestmann u. O. Kratzer, Angew. Chem. 73, 757 (1961).

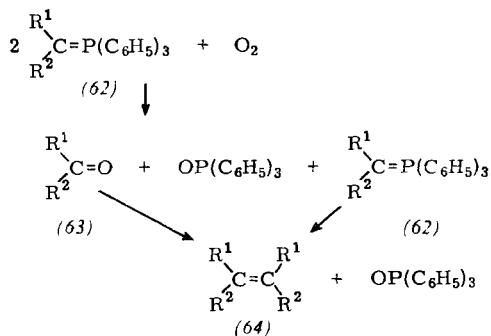
Aus (58) läßt sich das Phosphoniumsalz (59) in praktisch quantitativer Ausbeute gewinnen und anschließend in das Ylid (60) überführen [23,24]. Unterwirft man eine Lösung von (60) der Autoxydation mit Sauerstoff, so erhält man beim Aufarbeiten sofort kristallisiertes β -Carotin in einer Rohausbeute von 35 %.

2. Olefine und Ketone aus sekundären Alkylhalogeniden oder Alkoholen

Phosphinalkylene (62), die man aus sekundären Alkylhalogeniden oder Alkoholen gewinnt, gehen durch Autoxydation in Ketone (63) über [21].



Die geringe Reaktionsfähigkeit der primär entstehenden Ketone bewirkt, daß die Autoxydation schneller abläuft als die Wittig-Reaktion, so daß die tetrasubstituierten Olefine (64) nicht gebildet werden. Man kann sie jedoch erhalten, wenn man die Sauerstoffzufuhr nach Aufnahme von $1/2 \text{ O}_2$ unterbricht und anschließend das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur stehen läßt oder gegebenenfalls unter Rückfluß kocht. Dann reagiert das durch Autoxydation gebildete Keton (63) mit noch



nicht oxydiertem Phosphinalkylen (62) zum Olefin (64). Diese Dimerisierung gelingt nicht, wenn R^1 oder R^2 aromatisch sind. Die Autoxydation des aus Cyclohexylbromid gewonnenen Ylids führt ebenfalls nur bis zum Cyclohexanon.

Phosphinalkylene mit stark resonanzstabilisierten Gruppen ($\text{R} = \text{CO}_2\text{R}^1$ oder R^1CO) werden von Sauerstoff nicht angegriffen.

Tabelle 3. Ketone $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$ und Olefine $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^1\text{R}^2$ durch Autoxydation von Phosphinalkylenen $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$.

Alkylhalogenid [a]	R^1	R^2	Ausb. an Keton [%]	Ausb. an Olefin [%]
Isopropylbromid	CH_3	CH_3	60	60
2-Brom-butanol	CH_3	C_2H_5	55	57
1-Phenyl-1-bromäthan	CH_3	C_6H_5	68	
Diphenyl-brommethan	C_6H_5	C_6H_5	70	
Cyclohexylbromid	$-\text{C}_6\text{H}_{10}-$		65	

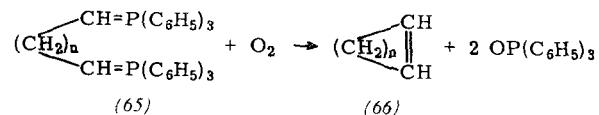
[a] Zur Darstellung des Phosphinalkylen verwendet.

[23] DBP 1046046 (11. Dez. 1958), BASF, Erf.: *W. Sarnecki u. H. Pommer*.

[24] DBP 1068709 (28. April 1960), BASF, Erf.: *H. Pommer u. W. Sarnecki*.

3. Cyclisierungen durch Autoxydation von Bis-yliden. Synthese mono- und polycyclischer Verbindungen

Durch Autoxydation von Bis-phosphinalkylenen (65) lassen sich z. B. Cycloolefine (66) gewinnen [25].



Aus dem Bis-ylid (67) entsteht durch dimerisierende Cyclisierung 1,5-Cyclooctadien (68).

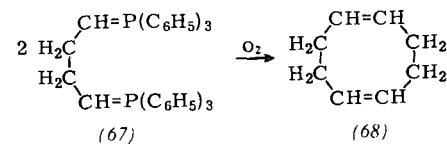
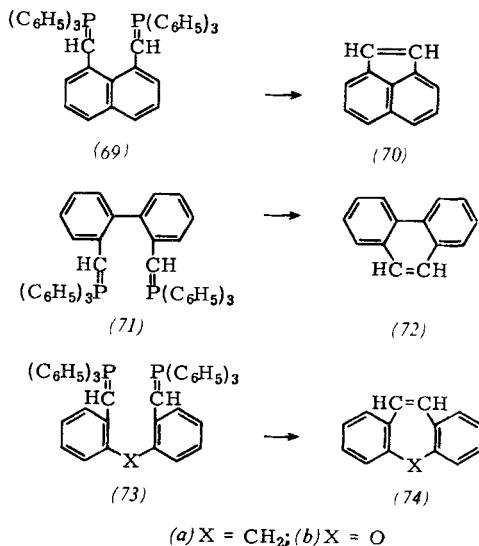


Tabelle 4. Cycloolefin durch Autoxydation von Bis-phosphinalkylenen

n	Cycloolefin	Ausb. [%]
5	Cyclohepten	61
4	Cyclohexen	60
3	Cyclopenten	68
2	1,5-Cyclooctadien	52

Die Synthese polycyclischer Verbindungen gelingt nach diesem Prinzip ebenfalls.



Aus dem Naphthalin-Derivat (69) erhält man Acenaphthylen (70) (30 % Ausbeute) und aus dem Biphenyl-Derivat (71) Phenanthren (72) (70 %). (73a) ergibt bei Autoxydation Dibenzocycloheptatrien (74a) (45 %), und (73b) liefert Dibenzooxepin (74b) (52 %).

Arbeitsvorschrift:

Autoxydation von Phosphinalkylenen

Die Ylidlösung wird nach der Natriumamid-, Alkoholat- oder Dimethylsulfat-Methode hergestellt (siehe Teil I, Abschnitt D 2).

Die Ylidlösung wird in einem Schlenk-Rohr mit einem zusätzlichen, eingeschmolzenen Gaseinleitungsrohr oxydiert.

[25] *H. J. Bestmann, H. Häberlein u. O. Kratzer, Angew. Chem. 76, 226 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 226 (1964).*

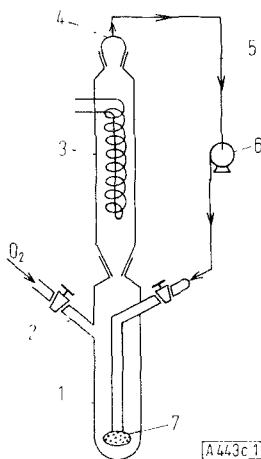


Abb. 1. Schema einer Apparatur zur Autoxydation von Phosphinalkylenen. 1: Schlenk-Rohr; 2: Ansatz mit Hahn; 3: Rückflußkühlrohr; 4: Olive; 5: Schlauchpumpe; 6: Schlauchpumpe; 7: Gaseinleitungsrohr mit Hahn [26].

Abbildung 1 zeigt schematisch eine Oxydationsapparatur, die es gestattet, ein abgemessenes Sauerstoffvolumen im Kreislauf umzupumpen.

Die Apparatur wird zunächst unter Stickstoff zusammengesetzt und dann mit der Vorratsbürette verbunden, in der sich Sauerstoff befindet, der vorher über P_2O_5 und Schwefelsäure getrocknet wurde. Anschließend wird die Pumpe in Betrieb gesetzt. Der Sauerstoffverbrauch kann an der Bürette abgelesen werden.

Will man aus den Yliden (5) Olefine oder aus den Yliden (62) Ketone herstellen, ist die genaue Dosierung des Sauerstoffes nicht unbedingt erforderlich. Man kann dann solange trockenen Sauerstoff durch die Phosphinalkylen-Lösung schicken, bis die Lösung entfärbt ist (oft bleibt sie hellbraun). Bei aliphatischen Resten R^1 und R^2 in (5) und (62) ist die Reaktion exotherm.

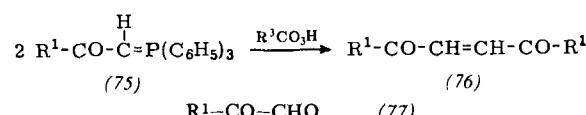
Sind R^1 oder R^2 aromatisch, so ist es zweckmäßig, bei erhöhten Temperaturen zu oxydieren. Analoges gilt für die Cyclisierung von Bis-yliden durch Autoxydation.

Will man aus den Yliden (62) Olefine gewinnen, so muß die Sauerstoffzufuhr nach Aufnahme von $1/2$ Mol-Äquivalent O_2 unterbrochen werden. Danach wird der in der Apparatur befindliche Sauerstoff durch Stickstoff verdrängt und die Reaktionslösung solange bei Raumtemperatur stehen gelassen oder unter Rückfluß gekocht, bis die Ylidlösung weitgehend entfärbt ist.

Zu Olefinen (64) führt auch folgende Variante: Die Ylidlösung wird halbiert. Die eine Hälfte oxydiert man wie beschrieben zum Keton und gibt dann nach Verdrängen des Sauerstoffes durch Stickstoff die nicht oxydierte Hälfte zu. Anschließend wird wie bei einer normalen Wittig-Reaktion verfahren.

F. Persäureoxydation

Eine wertvolle Ergänzung der Autoxydation ist die Persäureoxydation [27], denn stabile Ylide, die von Sauerstoff nicht angegriffen werden, lassen sich mit Persäure oxydieren. Dabei gelten die gleichen Regeln wie bei der Autoxydation.

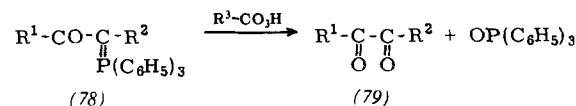


[26] Sehr bewährt hat sich die Laborschlauchpumpe Typ LPA der Firma W. A. Bachofen, Basel.

[27] G. B. Denney u. L. C. Smith, J. Amer. chem. Soc. 82, 2396 (1960); D. B. Denney, L. C. Smith, J. Song, C. J. Rossi u. C. D. Hall, J. org. Chemistry 28, 778 (1963).

Acylphosphinalkylene [(75), R^1 = Alkyl, Aryl oder OR^2], die an der CP-Doppelbindung ein H-Atom tragen, werden durch Persäuren in Diacyläthylene (76) übergeführt, wobei die primäre Bildung eines α -Oxo-aldehyds (77) angenommen wird, der sich mit unverändertem Ylid (75) zum Olefin (76) umsetzt.

Stabile Phosphinalkylene (78), die an der CP-Doppelbindung kein H-Atom tragen, werden durch Persäuren in α,β -Dioxoverbindungen (79) übergeführt.



Diese Methode wurde zur Darstellung cyclischer 1,2-Diketone herangezogen [28]. Phosphinalkylene, die sich autoxydieren lassen, werden von Persäuren nicht oxydiert. Beide Methoden ergänzen sich also.

Arbeitsvorschrift:

1.2-Bis-(*p*-nitrobenzoyl)-äthylen [27]

Zu einer Lösung von 6,5 g *p*-Nitrobenzoyl-triphenylphosphinalkylen in 75 ml CH_2Cl_2 gibt man bei $-30^\circ C$ unter Rühren 2,56 g Percaprylsäure in 20 ml CH_2Cl_2 . Man röhrt 90 min und engt im Vakuum ein, bis sich Kristalle ausscheiden, die abgesaugt werden. Man erhält 1,14 g 1,2-Bis-(*p*-nitrobenzoyl)-äthylen, Ausbeute 46 %, $F_p = 200^\circ C$.

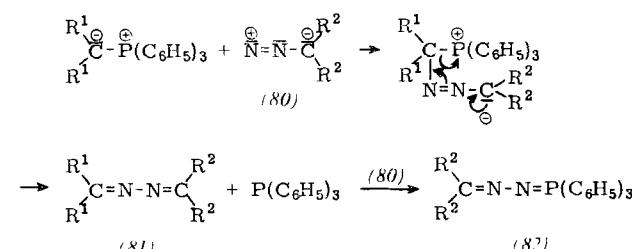
G. Ozonspaltung

Acylphosphinalkylene (78) werden bei $-70^\circ C$ durch Ozon in α,β -Dicarbonylverbindungen (79) übergeführt, wobei R^1 oder R^2 auch Wasserstoff sein kann [29].

H. Sonstige Reaktionen von Phosphinalkylenen

1. Umsetzung mit aliphatischen Diazoverbindungen

Phosphinalkylen reagieren mit aliphatischen Diazoverbindungen (80) unter Bildung von Azinen (81) und Triphenylphosphin [30, 31].



Das entstandene Triphenylphosphin reagiert oft mit einem noch nicht umgesetzten Molekül der Diazoverbindung (80) zum Phosphazin (82), so daß man (81) und (82) erhält.

[28] H. O. House u. H. Babad, J. org. Chemistry 28, 90 (1963).

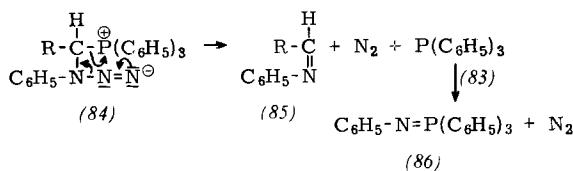
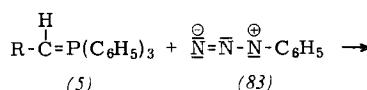
[29] F. Ramirez, R. B. Mitra u. N. B. Desai, J. Amer. chem. Soc. 82, 5763 (1960).

[30] G. Wittig u. M. Schlosser, Tetrahedron 18, 1023 (1962).

[31] G. Märkl, Tetrahedron Letters 1961, 811.

2. Umsetzung mit Phenylazid

Phosphinalkylen (**5**) reagieren mit Phenylazid (**83**) unter Stickstoffentwicklung zu Schiffsschen Basen (**85**) und Triphenylphosphin-phenylimin (**86**) [32].

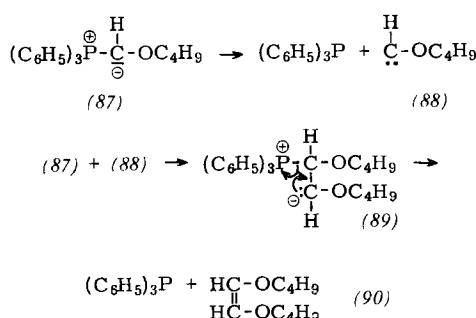


Es wird angenommen, daß zunächst ein Betain (84) entsteht, das unter N_2 -Abspaltung in die Schiffssche Base (85) und Triphenylphosphin zerfällt, das mit einem zweiten Molekül Azid zum Phosphinimin (86) [1] reagiert.

Ob sich die Reaktion allgemein zur Darstellung von Aldehyden oder Schiffsschen Basen eignet, bleibt zu prüfen.

3. Reaktion mit Carbenen

Die elektrophilen Carbene reagieren erwartungsgemäß mit Phosphinalkylenen [33]. Triphenylphosphin-butoxy-methylen (87) spaltet sich beim Erwärmen in Triphenylphosphin und das Butoxycarben (88). Dieses Carben liefert mit einem zweiten Molekül Ylid das Bis-butoxy-äthylen (90) und Triphenylphosphin, wobei vermutlich das Betain (89) als Zwischenstufe auftritt.



Bei der Umsetzung von Triphenylphosphin-fluorenylidenen mit Halogencarbenen bilden sich Dihalogenmethylene-fluorenylidene in Ausbeuten von 50 bis 80 % [34].

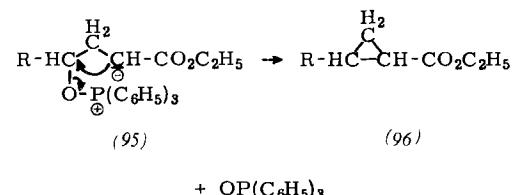
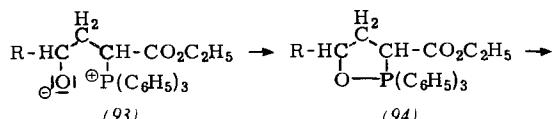
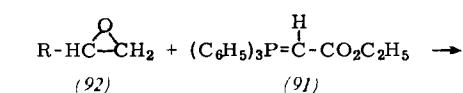
4. Reaktion des Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen mit Epoxyden

Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen (91) reagiert mit Epoxyden (92) unter Bildung von Cyclopropancarbonsäureestern (96) [35]. Es wird angenommen,

[32] H. Hoffmann, Chem. Ber. 95, 2563 (1962).

[33] Erste Beobachtungen stammen von G. Wittig u. W. Böll, Chem. Ber. 95, 2526 (1962).

[34] R. Oda, Y. Ito u. M. Okano, Tetrahedron Letters 1964, 7.



daß die Zwischenstufen (93), (94) und (95) durchlaufen werden [35, 36a, 36b].

Stärker basische Phosphinalkylene reagieren mit Epoxidien nicht einheitlich [36a, 37–39]. Eine Deutung des gesamten Reaktionsablaufs gibt *Trippett* [39].

Arbeitsvorschrift:

Norcarancarbonsäure

5 g Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen und 10 g Cyclohexenoxyd werden 9 Std. auf 200 °C erwärmt. Man verdünnt dann mit einer Mischung von 50 ml Methanol und 15 ml 6 N KOH und versieft den Ansatz durch 12 Std. Kochen. Anschließend wird mit 100 ml Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die wässrige Phase ausgeäthert. Die Noracarancarbonsäure geht in die Ätherphase und kann nach Vertreiben des Äthers aus Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 1,5 g (63 %), Fp = 87–89 °C.

Es darf abschließend gesagt werden, daß die Arbeiten von *Wittig*, die zur Wiederentdeckung der Phosphin-alkylene und ihrer Reaktion mit der CO-Doppelbindung führten, immer mehr an Bedeutung gewinnen, da sie der Ausgangspunkt vieler neuer Untersuchungen sind. Sie haben eine Entwicklung eingeleitet, deren Höhepunkt sicher noch nicht erreicht ist.

Die angeführten eigenen Arbeiten sind das Ergebnis gemeinsamer Untersuchungen mit B. Arnason, J. Bertold, G. Graf, Dr. H. Häberlein, Dr. H. Hartung, Dr. O. Kratzer, I. Pils, K. Rostock, O. Rothe, Dr. H. Schulz und Dr. F. Seng. Meinen Mitarbeitern danke ich herzlich für ihre Ausdauer und ihren Fleiß bei der Lösung unserer gemeinsamen Probleme.

Eingegeben am 2. November 1964 [A 443c]

[35] D. B. Denney u. M. J. Boskin, J. Amer. chem. Soc. 81, 6330 (1959); D. B. Denney, J. J. Vill u. M. J. Boskin, J. Amer. chem. Soc. 84, 3944 (1962).

[36a] Zu Untersuchungen über die Reaktionsmechanismen vgl. *W. E. McEwen, A. Bladé-Font u. C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc.* 84, 677 (1962).

[36b] *J. Tömösközi*, *Tetrahedron* **19**, 1969 (1963).

[37] *W. E. McEwen and A. P. Wolf*, *J. Amer.*

(1962).

[38] E. Zbiral, *Mh. Chem.* 94, 78 (1963).