

# ANGEWANDTE CHEMIE

89. Jahrgang 1977

Heft 7

Seite 437–506

## Die Wittig-Reaktion in der industriellen Praxis<sup>[\*\*]</sup>

Von Horst Pommer<sup>[\*]</sup>

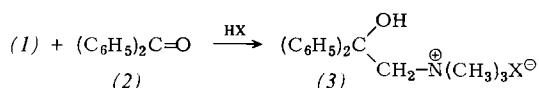
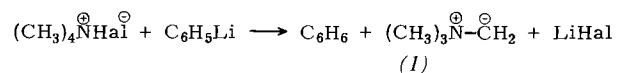
Professor Georg Wittig zum 80. Geburtstag gewidmet

Am Beispiel der Wittig-Reaktion wird versucht, die Auswirkungen einer wissenschaftlichen Entdeckung auf die industrielle Synthese zu zeigen. Das Vorhaben, die Wittig-Reaktion zur Verknüpfung terpenoider Synthesebausteine zu Vitamin A und Carotinoiden im industriellen Maßstab anzuwenden, induzierte umfangreiche Forschungs- und Entwicklungsarbeiten synthetischer und verfahrenstechnischer Natur. Die Bedeutung der Wittig-Reaktion und ihrer Varianten für die Synthese von Wirkstoffen und Feinchemikalien in der industriellen Forschung wird in diesem Aufsatz durch Beispiele belegt.

### 1. Die Entdeckung der Wittig-Reaktion

Kurz nach dem Zweiten Weltkrieg befaßte sich *Wittig* mit der Frage der Existenz fünfbindiger Stickstoffverbindungen und fand bei diesen Untersuchungen die Stickstoffylide vom Typ (1)<sup>[1]</sup>.

Die Bildung des Stickstoffylids (1) wurde durch Addition an Benzophenon (2) zum (2-Hydroxy-2,2-diphenylethyl)trimethylammoniumsalz (3) nachgewiesen.

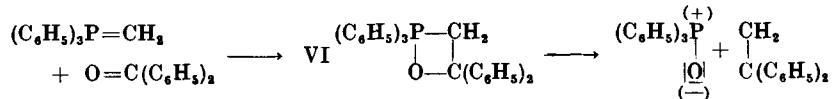


*Wittigs* Arbeiten zeichneten sich immer durch ein hohes Maß an Systematik aus, und so war es nur konsequent, daß die Untersuchung am Stickstoff später mit dem im Periodensy-

48

Wittig und Geissler

Überraschend war das Verhalten von V gegenüber Benzophenon. Bei dieser Umsetzung wurden Triphenyl-phosphinoxid (etwa 80%) und 1,1-Diphenyl-äthylen (84%) vom Schmp. 5–6° (Mischprobe) gewonnen. Danach hat sich die Methylengruppe gegen den Sauerstoff des Ketons vielleicht über den Vierring VI:



ausgetauscht;

Abb. 1. Die Wittig-Reaktion; Faksimile der Erstveröffentlichung [2].

[\*] Prof. Dr. H. Pommer  
BASF Aktiengesellschaft  
D-6700 Ludwigshafen/Rh.

[\*\*] Diesem Aufsatz liegt der Festvortrag anlässlich des 80. Geburtstages von Prof. *Wittig* zugrunde.

stem nächsthöheren Element, dem Phosphor, wiederholt wurden. In der 1953 erschienenen Publikation mit *Geissler*<sup>[2]</sup> wird als Ziel dieser Arbeiten die Herstellung von Stereoisomeren des Pentaphenylphosphors als Vertreter eines neuen Verbin-

dungstyps formuliert. Dabei gelang erstmals die Synthese des Methylentriphenylphosphorans in kristalliner Form. Beim Versuch, dieses analog (1) an Benzophenon zu addieren, trat eine überraschende neue Reaktion ein. Mit insgesamt sechs Zeilen beschrieben *Wittig* und *Geissler* die nahezu quantitative Umsetzung des Methylentriphenylphosphorans mit Benzophenon zu Triphenylphosphinoxid und 1,1-Diphenylethylen (Abb. 1).

Diese Reaktion, als Wittig-Reaktion oder Wittig-Olefinierung inzwischen chemisches Allgemeinwissen<sup>[3]</sup>, sollte wie kaum eine andere in den folgenden Jahren die Entwicklung der synthetischen organischen Chemie beeinflussen. In vielen Laboratorien rund um die Welt wurden schöpferische Aktivitäten ausgelöst, als es galt, das präparative Potential der Reaktion auszuloten, ihre mechanistischen Aspekte, z. B. den stereochemischen Ablauf, zu untersuchen oder Ausstrahlungen auf benachbarte Gebiete nachzugehen.

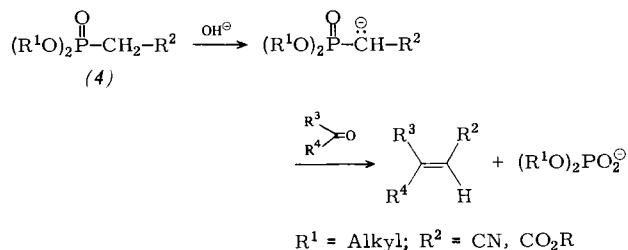
## 2. Die Wittig-Reaktion und ihre Varianten in der industriellen Praxis

## 2.1. Verfahrensvereinfachungen

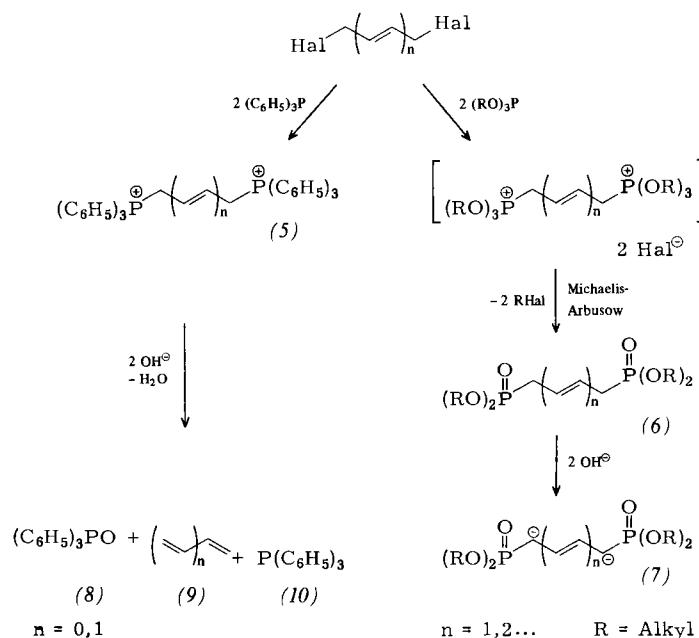
Der traditionell enge Kontakt zwischen den chemischen Instituten der deutschen Universitäten und der chemischen Industrie führte dazu, daß die Wittig-Reaktion sehr frühzeitig Eingang in die industrielle Praxis gefunden hat. Anfang der fünfziger Jahre, als die BASF-Forschung sich mit Arbeiten zur Entwicklung von Synthesen für Vitamin A und  $\beta$ -Carotin befaßte, stellte Wittig in einer Diskussion mit *Reppé* und *Pommer* die von ihm gefundene neue Reaktion vor. Ihre Bedeutung für die Synthese von Verbindungen der genannten Art wurde rasch erkannt. Sofort wurden Arbeiten aufgenommen, deren Ziel die technische Realisierung der neuen Reaktion für die Synthese von ungesättigten Verbindungen, speziell des Vitamins A und der Carotinoide, war.

So einfach die Reaktion im Laboratorium zu handhaben ist, so schwierig gestaltete sich ihre Übertragung in den technischen Maßstab, insbesondere unter den scharfen Kriterien der Sicherheit und der Wirtschaftlichkeit. Anstelle der ursprünglich verwendeten Organolithium-Verbindungen, die im Molverhältnis 1:1 verbraucht werden, mußten andere Protoneenacceptoren gefunden werden; ebenso mußte man technisch anwendbare Lösungsmittel finden. Eine weitere Aufgabe bestand darin, eine technische Synthese für Triphenylphosphan zu entwickeln, das ebenfalls im Molverhältnis 1:1 gebraucht wird und die Reaktion als Triphenylphosphanoxid verläuft<sup>[41]</sup>.

Es stellte sich auch die Frage, ob die Wittig-Reaktion auf die Verwendung von Triphenylphosphan beschränkt bleibt. Bei Arbeiten mit dem Ziel, die praktische Durchführung der Wittig-Reaktion zu vereinfachen, wurden schon frühzeitig andere Derivate des Phosphors untersucht. Im Arbeitskreis von Wittig<sup>[5]</sup> wandte man sich den Arylphosphiten zu. In der BASF-Forschung konzentrierten sich Pommer und Stilz auf Alkylphosphite, deren Addukte an Alkylhalogenide sich in einer Michaelis-Arbusow-Reaktion<sup>[6]</sup> zu Phosphonaten umlagern. Diese Autoren fanden, daß sich Phosphonate (4) analog den Alkylidenphosphoranen der Olefinierung unterwerfen lassen, und legten die Ergebnisse dieser Arbeiten in Patentanmeldungen nieder<sup>[7]</sup>.



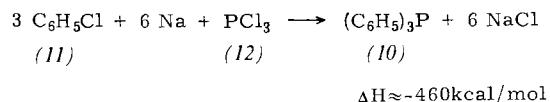
Unabhängig davon wurde dieser Reaktionstyp von Horner et al.<sup>[8]</sup> am Beispiel der Phosphinoxide gefunden und erstmalig veröffentlicht. Heute ist die Reaktion unter dem Namen PO-aktivierte Olefinierung oder Wittig-Horner-Reaktion bekannt. Als Variante der Wittig-Reaktion ist sie besonders dann geeignet, wenn das aus dem Phosphonat (4) erzeugte Carbanion durch benachbarte elektronenziehende Gruppen wie Carbonyl-, Carboxylat-, Nitril- oder Phenylgruppen resonanzstabilisiert ist<sup>[9]</sup>. Die aktivierten Phosphonsäureester (4) können schon unter milden Bedingungen deprotoniert werden; so genügt wäßriges Alkali, um die Alkoxy carbonyl- oder Cyano-methylenphosphonate in die für die Olefinierung benötigten Carbanionen zu überführen<sup>[7]</sup>. Ein Unterschied zu Triphenylphosphoranen wird im Reaktionsverhalten der Dianionen (7) von vinylogen  $\alpha,\beta$ -Bisphosphonaten deutlich, die man bequem darstellen und einer doppelten Olefinierung unterwerfen kann; die Bis(triphenylphosphonium)salze (5) hingegen fragmentieren mit Alkali zu Triphenylphosphinoxid (8), Olefin (9) und Triphenylphosphan (10)<sup>[10]</sup>.



## 2.2. Herstellung und Regenerierung von Triphenylphosphan

Die Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphorylidien zeigt sich der PO-aktivierten Olefinierung mit Phosphonaten überlegen, wenn es sich um Verbindungen mit Alkylresten oder mit Resten terpenoider Kohlenwasserstoffe handelt. Für die Herstellung von Vitamin A war die Wittig-Reaktion somit die Methode der Wahl. Deshalb mußte die schon lange

bekannte Synthese des Triphenylphosphans (10) aus Chlorbenzol (11), Natrium und Phosphortrichlorid (12) zu einem



sicheren technischen Verfahren entwickelt werden. Das Problem wurde schließlich durch Ausarbeitung eines kontinuierlichen Verfahrens mit kleinem, beherrschbarem Reaktionsvolumen gelöst (Abb. 2).

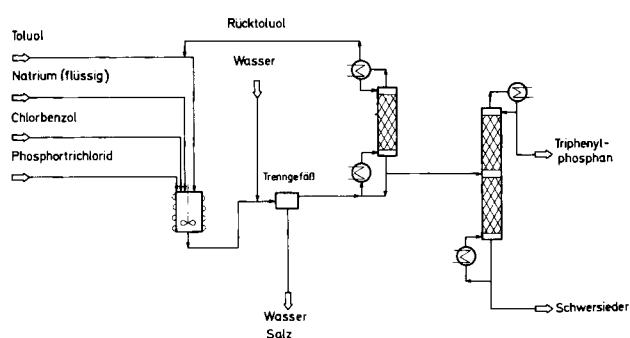
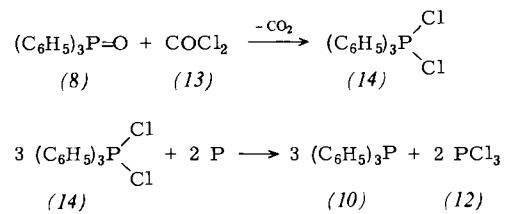


Abb. 2. Schema der technischen Herstellung von Triphenylphosphan.

Da das teure Triphenylphosphan bei der Wittig-Reaktion irreversibel in Triphenylphosphinanoxid übergeht, war es notwendig, dieses zwangsläufig anfallende Produkt aus der technischen Synthese entweder in anderer Weise zu nutzen oder seine Wiederverwendung zu ermöglichen. Für die Rückführung des Triphenylphosphinanoxids in den Kreislauf wurde ein neues, wirtschaftlich arbeitendes Verfahren gefunden<sup>[11]</sup>. Triphenylphosphinanoxid (8) wird mit Phosgen in das Dichlorid (14) überführt, das mit Phosphor zu Triphenylphosphan (10) und Phosphortrichlorid symproportioniert.



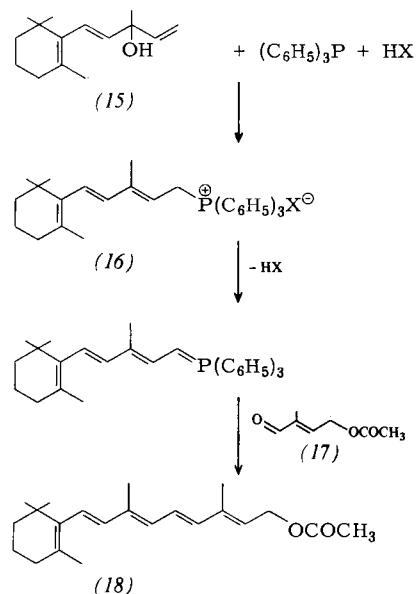
Auch in anderer Beziehung konnte das Verfahren der Wittig-Reaktion an technische Gegebenheiten angepaßt werden. In den Metallalkoholaten wurden billige und einfach zu handhabende Protonenacceptoren als Ersatz für die ursprünglich eingesetzten Organolithium-Verbindungen gefunden, und als Reaktionsmedium konnten technisch brauchbare Lösungsmittel, z. B. Methanol oder Dimethylformamid, verwendet werden.

Die Entscheidung, die Wittig-Reaktion in einer technischen Synthese einzusetzen, induzierte somit eine Reihe von Arbeiten, die für ihre wirtschaftliche Gestaltung unerlässlich waren.

### 2.3. Das Vitamin-A-Verfahren der BASF

1971 wurde in der BASF eine Vitamin-A-Produktionsanlage in Betrieb genommen<sup>[25]</sup>. Der entscheidende Schritt der Vit-

amin-A-Synthese der BASF benutzt die Wittig-Olefinition zur Verknüpfung eines C<sub>15</sub>-Bausteins – Vinyl-β-ionol (15) – mit einem C<sub>5</sub>-Baustein – γ-Formylcrotylacetat (17) – wie dem Schema der inzwischen gut bekannten Reaktion zu entnehmen ist<sup>[4]</sup>. Vitamin A wird in Form seines Acetats (18) erhalten.



Die Beherrschung der außerordentlich großen Wärmetönung der Wittig-Reaktion, im Falle der vorstehenden Umsetzung  $60 \pm 2$  kcal/mol, erwies sich als relativ schwierig. Auch unter Einhaltung ausgeklügelter Sicherheitsvorrichtungen bleibt die Durchführung einer Wittig-Reaktion in einem Reaktionskessel von mehreren Kubikmetern Inhalt problematisch. Die technische Lösung brachte die Wahl eines kontinuierlichen Verfahrens mit einem kleinen Reaktionsvolumen und adiabatischer Wärmeführung.

In Abbildung 3 ist das Schema des technischen Verfahrens der Wittig-Reaktion dargestellt, wie es z. B. für die Herstellung von Vitamin A und Carotinoiden verwendet wird<sup>[2,5]</sup>.

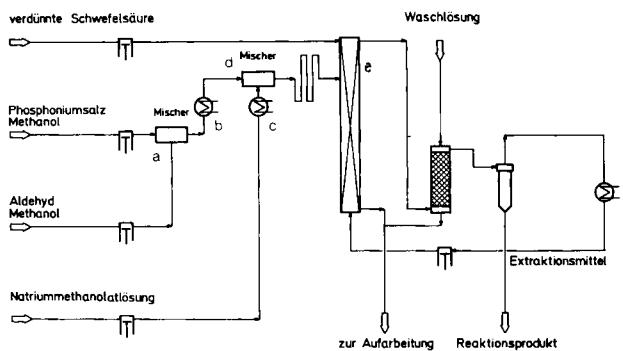


Abb. 3. Schema der kontinuierlichen technischen Wittig-Synthese. Einzelheiten siehe Text.

Die Lösung des Triphenylphosphoniumsalzes in Methanol wird mit einer methanolischen Lösung der Carbonylverbindung kontinuierlich im Mischreaktor a gemischt und in einem Vorkühler b auf  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. In einem weiteren Vorkühler c wird gleichzeitig eine Natriummethanolatlösung auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Beide Lösungen werden sodann über gekühlte

Dosierpumpen in den Mischreaktor d eingeleitet und dort zur Reaktion gebracht. Die Reaktion setzt sofort ein und läuft nach einer kurzen Verweilzeit vollständig ab. Die Temperatur steigt dabei an und wird durch adiabatische Wärmeführung unterhalb der Zersetzungsschwelle des Phosphorans gehalten. Das durch entstehendes Kochsalz gallertartige Gemisch von Reaktionsprodukt und Triphenylphosphorantritt in eine Extraktionskolonne e ein, in der das gewünschte Reaktionsprodukt nach Ansäuern mit Schwefelsäure durch Kohlenwasserstoffe im Gegenstrom extrahiert wird. Der Kohlenwasserstoff-Extrakt wird in einer zweiten Kolonne ebenfalls kontinuierlich mit wäßrigem Alkohol zur Entfernung letzter Reste von Triphenylphosphoran gewaschen. Nach schonendem Eindampfen des Extrakts in einem Dünnschichtverdampfer erhält man das gewünschte Produkt. Das Destillat mündet wieder in den Extraktionskreis ein. Abbildung 4 gibt einen Eindruck von den Ausmaßen der Anlage.

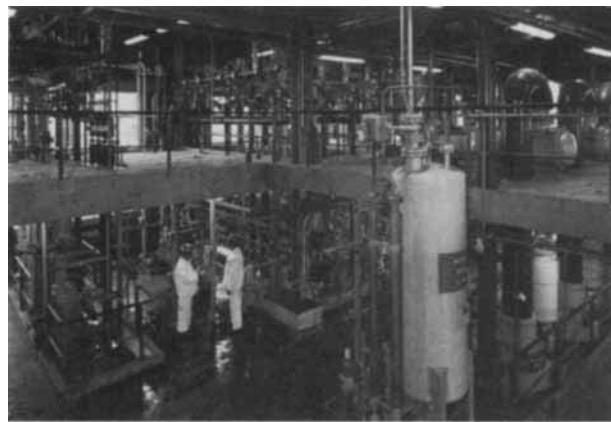
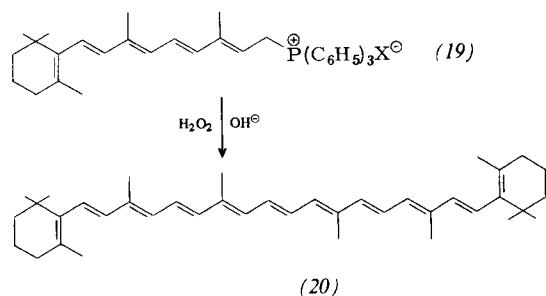


Abb. 4. Teil der Destillationseinrichtungen der Vitamin-A-Anlage der BASF.

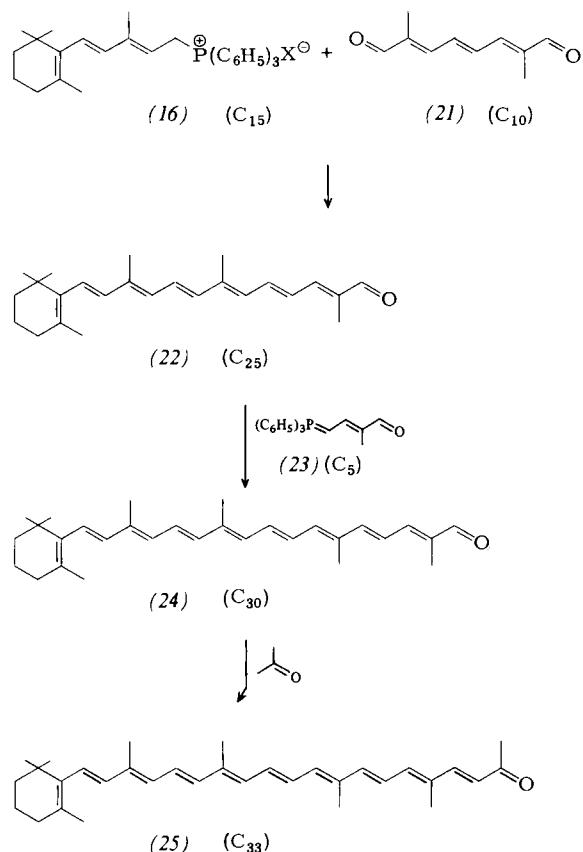
#### 2.4. Herstellung von $\beta$ -Carotin und Citranaxanthin

Mit der Vitamin-A-Produktion hat die Wittig-Reaktion sicher ihre bisher bedeutendste industrielle Anwendung gefunden, aber das Verfahren, isoprenoide Bausteine durch die Wittig-Reaktion zu verknüpfen, hat auch einen bequemen Weg zu anderen wirtschaftlich interessanten Produkten eröffnet. Dazu gehören  $\beta$ -Carotin (20) und Citranaxanthin (25), das in Citrusfrüchten vorkommt. Beide werden als Lebensmittelfarbstoffe verwendet.  $\beta$ -Carotin (20) und andere symmetrische Carotinoide kann man u. a. durch oxidative Kupplung resonanzstabilisierter Alkylidetriphenylphosphorane (19) erhalten, wobei aus zwei Alkylenresten unter Austritt von Triphenylphosphorantritt das symmetrische Olefin gebildet wird. Diese Reaktion wurde 1963 von Bestmann<sup>[12]</sup> in der

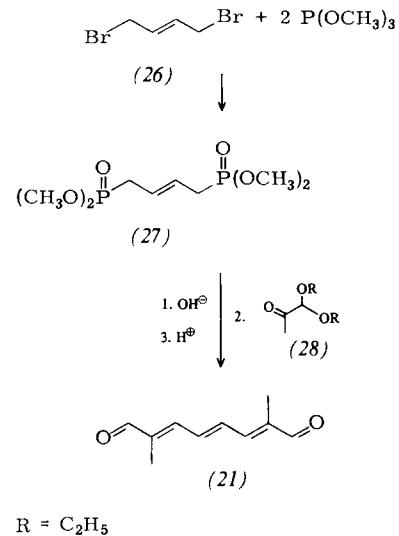


Autoxidation der Alkylidensphosphorane gefunden und eingehend untersucht. Die gezielte Verwendung von Wasserstoffperoxid brachte eine wesentliche Verbesserung der Ausbeute<sup>[13]</sup>. Die bevorzugte Arbeitsweise ist die Umsetzung wässriger Lösungen der betreffenden Phosphoniumsalze mit Perhydrol in Gegenwart schwacher Basen.

Für die Herstellung von Citranaxanthin (25) kann man vom gleichen C<sub>15</sub>-Baustein (16) wie bei der Vitamin-A-Synthese ausgehen, der mit dem C<sub>10</sub>-Dialdehyd (21) einseitig zum Aldehyd (22) kondensiert wird. Anschließende Wittig-Reaktion mit dem C<sub>5</sub>-Phosphoran (23) und Aldolkondensation mit Aceton<sup>[26]</sup> liefert Citranaxanthin (25)<sup>[4, 27]</sup>.



Bei der Synthese des C<sub>10</sub>-Dialdehyds (21) wird von der Fähigkeit der vinylogen Bisphosphonate zur doppelten Olefin-

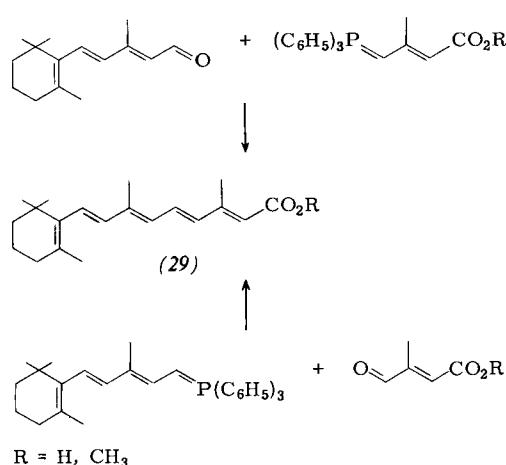


nierung Gebrauch gemacht<sup>[10]</sup>, was – wie schon gesagt – mit den entsprechenden Bisyliden nicht gelingt. Aus 1,4-Dibrom-2-buten (26) und Trimethylphosphit erhält man das 2-Buten-1,4-bis(dimethylphosphonat) (27), das mit Alkoholat ins doppelte Anion überführt und mit Methylglyoxal-diethylacetal (28) zum Bis(diethylacetal) des C<sub>10</sub>-Dialdehyds (21) umgesetzt wird.

Die wechselseitige Ergänzung der Phosphonat- und Triphenylphosphoran-Methode zeigt sich bei der Synthese des Citranaxanthin (25) besonders deutlich.

## 2.5. Herstellung von Vitamin-A-Säure

Eine der ersten Verbindungen, die in einem Industrielaboratorium über die Wittig-Reaktion synthetisiert wurde, war die Vitamin-A-Säure (29), da zu dem Zeitpunkt, als erste Einzelheiten über die neue Reaktion bekannt wurden, im BASF-Hauptlaboratorium die entsprechenden Bausteine zur Verfügung standen<sup>[4]</sup>.

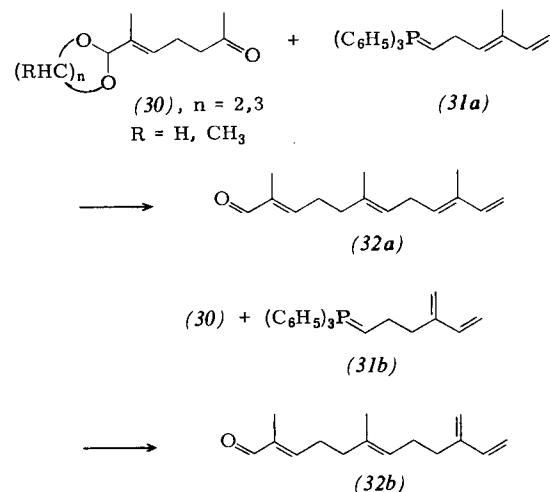


Vitamin-A-Säure wurde schon in den fünfziger Jahren von Kimmig<sup>[29]</sup> im Hinblick auf die Wirksamkeit bei der Heilung bestimmter Hautkrankheiten untersucht. Seit einigen Jahren wird sie in der medizinischen Praxis zur Behandlung der Akne verwendet<sup>[30]</sup>.

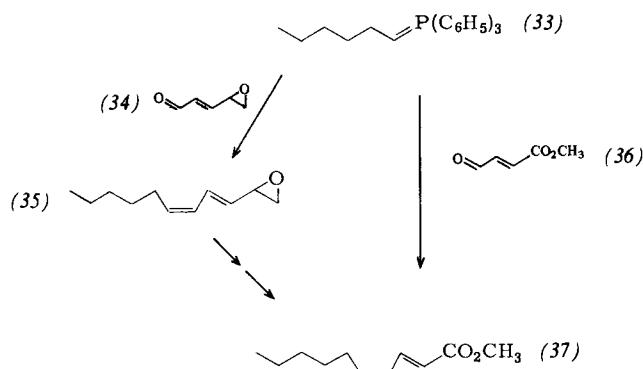
## 2.6. Herstellung von Riech- und Aromastoffen

Seit dem Altertum zählen die terpenoiden Riech- und Aromastoffe natürlicher Herkunft zu den wertvollsten Handelsobjekten. Sie werden heute in zunehmenden Mengen verbraucht, und in ihrer synthetischen Herstellung liegt häufig die einzige Chance, den steigenden Bedarf zu decken. Die Einführung der Wittig-Reaktion in die industrielle Praxis eröffnete einen Weg zu wirtschaftlichen Synthesen. Als Beispiele seien die Sesquiterpene  $\alpha$ - (32a) und  $\beta$ -Sinensal (32b) genannt, die das Aroma natürlicher Orangenöle bestimmen. Ihre Synthese gelingt durch Verknüpfen eines C<sub>8</sub>- (30) und eines C<sub>7</sub>-Bausteins (31) mit Hilfe einer Wittig-Reaktion<sup>[14]</sup>.

Die Qualität vieler Riech- und Aromastoffe hängt in starkem Maße von deren Reinheit ab, insbesondere der stereochemischen Reinheit. In einer von Ohloff et al.<sup>[15]</sup> veröffentlichten Synthese des Birnenesters (37) ergab die Umsetzung von Hexylidetriphenylphosphoran (33) mit 4,5-Epoxy-2-trans-

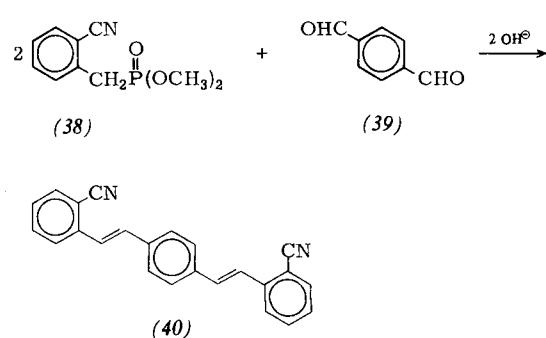


pentenal (34) unter den üblichen Bedingungen der Wittig-Reaktion die gewünschte *cis*-Doppelbindung zu 87 %. Der anschließende oxidative Abbau des Epoxids (35) zu Birnenester lässt das *cis-trans*-Verhältnis auf 75:25 absinken. Die in der BASF<sup>[16]</sup> ausgearbeitete Synthese liefert vom gleichen Hexylidetriphenylphosphoran (33) ausgehend mit Fumar-esterhaldehyd (36) direkt den Birnenester (37). Die Verknüpfung von (33) und (36) zur *cis*-Doppelbindung mit einer Selektivität von 85 % wird u.a. unter Ausnutzung der ursprünglich von Schlosser<sup>[17]</sup> eingeführten salzfreien Variante der Wittig-Reaktion erreicht.



## 2.7. Herstellung des optischen Aufhellers Palanilbrilliantweiß R®

Die industrielle Anwendung der Wittig-Reaktion oder ihrer Varianten ist nicht auf terpenoide Verbindungen beschränkt. So stellt die BASF 2,2'-(*p*-Phenylendivinylen)dibenzonitril

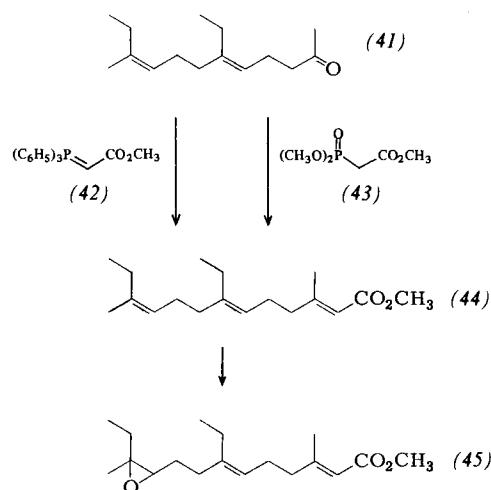


(40) unter der Bezeichnung Palanilbrilliantweiß R<sup>®</sup> her, das als optischer Aufheller für Polyester- und Baumwollfasern im Handel ist. In glatter doppelter Reaktion entsteht aus dem *o*-Cyanobenzylphosphonat (38) und Terephthalaldehyd (39) die gewünschte Verbindung (40)<sup>[18]</sup>.

### 3. Die Wittig-Reaktion in der industriellen Forschung und Entwicklung

#### 3.1. Synthese von Juvenilhormon und Juvenilhormonmimiks

Als sehr wertvoll hat sich die Wittig-Reaktion in der Wirkstoffforschung und -entwicklung für die Synthese von Verbindungen mit spezifischen Wirkungen im Pflanzenschutz, in der Tierernährung und in der Medizin erwiesen. Sie ist eine der gängigen Synthesereaktionen, mit der auf rationelle Weise komplizierte ungesättigte Verbindungen hergestellt und in ausreichender Menge für eingehende Prüfungen auf Wirkstoffqualitäten bereitgestellt werden können. Aus der Fülle der vorliegenden Beispiele seien einige ausgewählt.

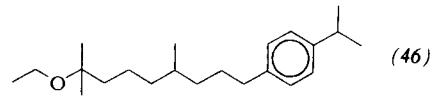


Mit der Strukturaufklärung des C<sub>18</sub>-Cecropia-Juvenilhormons (45), die Röller et al.<sup>[19]</sup> 1967 gelang, hat der Kampf gegen Schadinsekten richtungsweisende Impulse erhalten. Es besteht die Hoffnung, mit Juvenilhormonen oder strukturell verwandten Verbindungen (Juvenilhormonmimiks) gezielt Schadinsekten bekämpfen zu können, indem man mit deren artspezifischer Hormonwirkung die Entwicklung des Insekts im Larvenstadium aufhält. Bereits die erste, 1967 von Röller et al.<sup>[20]</sup> veröffentlichte Synthese des Juvenilhormons bediente sich in zwei Syntheseschritten der PO-aktivierten Olefinierung. 1969 wurden zwei Synthesen des Juvenilhormons (45) aus der Arbeit industrieller Forschungslabore veröffentlicht, die ebenfalls von der Wittig-Reaktion bzw. der PO-aktivierten Olefinierung Gebrauch machten<sup>[28]</sup>.

Die beiden Synthesen unterscheiden sich in der Herstellung des ungesättigten Ketons (41), das in einem Fall ebenfalls über zwei Wittig-Olefinierungen<sup>[21]</sup> erhalten wird, und in der Verwendung von Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (42)<sup>[21]</sup> bzw. Dimethylmethoxycarbonylmethylphosphonat (43)<sup>[22]</sup> zur Synthese des ungesättigten Esters (44).

Die an das Juvenilhormon geknüpften Hoffnungen haben sich bisher nicht erfüllt. Größere Chancen in der Bekämpfung von Insekten scheint man den Juvenilhormonmimiks einzuräumen. Auch bei deren Synthese werden die Wittig-Reaktion und ihre Varianten benutzt. Von den inzwischen in großer Zahl synthetisierten Verbindungen hat 2-Ethoxy-9-(*p*-isopropylphenyl)-2,6-dimethylnonan (46) eine herausragende Aktivität gegen Stall- und Hausfliegen<sup>[23]</sup>.

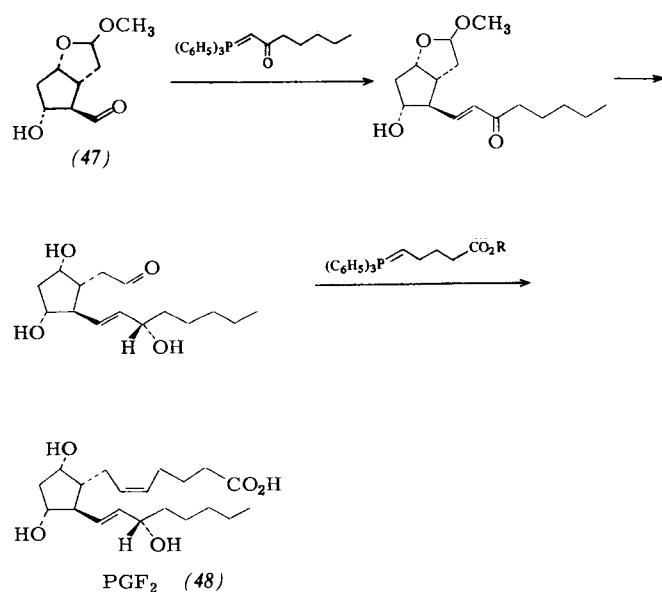
räumen. Auch bei deren Synthese werden die Wittig-Reaktion und ihre Varianten benutzt. Von den inzwischen in großer Zahl synthetisierten Verbindungen hat 2-Ethoxy-9-(*p*-isopropylphenyl)-2,6-dimethylnonan (46) eine herausragende Aktivität gegen Stall- und Hausfliegen<sup>[23]</sup>.



#### 3.2. Synthese von Prostaglandinen

In den vergangenen Jahren nahm die Entwicklung der Prostaglandine in der medizinischen Forschung erheblichen Raum ein. Sowohl in der Industrie als auch an den Hochschulen haben Chemiker durch Synthesen Prostaglandine und ihre Derivate zugänglich gemacht und so erst eine eingehende pharmakologische Untersuchung dieser in der Natur in außergewöhnlich kleinen Konzentrationen vorkommenden Verbindungen ermöglicht.

Diesen körpereigenen Verbindungen mit großer Wirkungsstärke und -vielfalt, aber auch komplizierter Struktur, ist ein mehrfach substituierter Cyclopantanring gemeinsam. Bei nahezu allen Prostaglandin-Synthesen wurden die Seitenketten am Cyclopantanring (47) über eine Wittig-Reaktion eingeführt. Die von Woodward und seinen Mitarbeitern<sup>[24]</sup> am Woodward-Research-Institut in Basel ausgearbeitete Synthese des Prostaglandins PGF<sub>2</sub> (48) möge hier als Beispiel stehen.



#### 4. Schluß

Mit den vorgetragenen Beispielen für die Anwendung der Wittig-Reaktion und ihrer Varianten konnte nur ein kleiner Teil vorgestellt werden. In vielen Laboratorien werden weitere neue Synthesen bearbeitet, und die eine oder andere wird ihren Weg in die industrielle Praxis nehmen. Wittig hat mit seinen nicht zweckgebundenen, der reinen Erkenntnis dienenden Arbeiten die Tatsache untermauert, daß die reine Wissenschaft der Motor auch des wirtschaftlichen Fortschritts ist.

– eine Tatsache, die in vielen modernen Diskussionen nur zu oft übersehen wird.

Eingegangen am 23. März 1977 [A 166]

- [1] G. Wittig, M. Wetterling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 557, 193 (1947).
- [2] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 580, 44 (1953).
- [3] Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*. Thieme, Stuttgart 1972, Bd. V/1 b bis V/1d; A. W. Johnson: *Ylid Chemistry*. Academic Press, New York 1966; A. Maercker, *Org. React.* 14, 270 (1965).
- [4] H. Pommer, *Angew. Chem.* 72, 811, 911 (1960); H. Pommer, A. Nürrenbach, *Pure Appl. Chem.* 43, 527 (1975).
- [5] G. Wittig, persönliche Mitteilung.
- [6] A. E. Arbusow, A. A. Dunin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 60, 291 (1927).
- [7] W. Stilz, H. Pommer, DBP 1109672 (1958); DBP 1108208 (1959), beide BASF.
- [8] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* 91, 61 (1958); L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *ibid.* 92, 2499 (1959).
- [9] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* 74, 87 (1974); L. Horner, *Fortschr. Chem. Forsch.* 7, 1 (1966); G. Wittig, *Accad. Naz. Lincei* 1968, 341.
- [10] W. Stilz, H. Pommer, DBP 1092472 (1958), BASF; W. Stilz, Diplomarbeit, Universität Tübingen 1954.
- [11] G. Wunsch, H. Wintersberger, H. Geierhass, DBP 1247310 (1966), BASF; R. Appel, W. Heinzelmann, DBP 1192205 (1962), BASF.
- [12] H. J. Bestmann, O. Kratzer, *Chem. Ber.* 96, 1899 (1963); H. J. Bestmann, L. Kieslowski, W. Distler, *Angew. Chem.* 88, 297 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 298 (1976).
- [13] B. Schulz, J. Paust, J. Schneider, DOS 2505869 (1976), BASF; A. Nürrenbach, J. Paust, H. Pommer, J. Schneider, B. Schulz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
- [14] M. Baumann, W. Hoffmann, H. Pommer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1626.
- [15] G. Ohloff, M. Pawlak, *Helv. Chim. Acta* 56, 1176 (1973).
- [16] M. Baumann, W. Hoffmann, DOS 2534859 (1975), BASF; *Synthesis*, im Druck.
- [17] M. Schlosser, *Top. Stereochem.* 5, 1 (1970).
- [18] W. Stilz, H. Pommer, DBP 1108219 (1959); W. Stilz, H. Pommer, K.-H. König, DBP 1112072 (1959), beide BASF.
- [19] H. Röller, K. H. Dahm, C. C. Sweely, B. M. Trost, *Angew. Chem.* 79, 190 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6, 179 (1967).
- [20] K. H. Dahm, B. M. Trost, H. Röller, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5292 (1967).
- [21] H. Schulz, I. Sprung, *Angew. Chem.* 81, 258 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 271 (1969).
- [22] W. Hoffmann, H. Pasedach, H. Pommer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 729, 52 (1969).
- [23] M. Schwarz, R. W. Miller, J. E. Wright, W. F. Chamberlain, D. E. Hopkins, *J. Econ. Entomol.* 67, 598 (1974).
- [24] J. Ernest, *Angew. Chem.* 88, 244 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 207 (1976); W. Bartmann, *Angew. Chem.* 87, 143 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 337 (1975).
- [25] W. Reif, H. Grassner, *Chem.-Ing. Tech.* 45, 646 (1973).
- [26] H. Yokoyama, M. J. White, *J. Org. Chem.* 30, 2481 (1965).
- [27] H. Freysschlag, W. Reif, A. Nürrenbach, H. Pommer, DBP 1210780 (1963); Brit. Pat. 1137429 (1966); Schweiz. Pat. 506513 (1967); alle BASF.
- [28] W. S. Bowers, *Science* 164, 323 (1969); C. A. Henrick, J. B. Siddall, DBP 2202021 (1972), Zeecon; A. Franke, G. Mattern, W. Traber, *Helv. Chim. Acta* 58, 268 (1975).
- [29] J. Kimmig, persönliche Mitteilung.
- [30] H. König, K. Lämmerhirt, J. Paust, C. H. Pich, H. Schumacher, *Arzneim.-Forsch.* 24, 1184 (1974), und folgende Arbeiten.

## Sterische Wechselwirkungen in der organischen Chemie: Der Raumbedarf von Substituenten

Von Hans Förster und Fritz Vögtle<sup>[\*]</sup>

Professor Georg Wittig zum 80. Geburtstag gewidmet

Aus dem sehr umfangreichen Tatsachenmaterial über sterische Wechselwirkungen in der organischen Chemie werden in diesem Aufsatz diejenigen Arbeiten diskutiert, aus denen sich Anhaltspunkte über die „Größe“ (den „Raumbedarf“) von Substituenten ergeben. Nach einem einleitenden Abriß der mit Hilfe spektroskopischer Daten und durch Analyse chemischer Reaktionen gewonnenen Ergebnisse werden konformativ Prozesse betrachtet, darunter die Rotationsbehinderung in Ethanen, im Biphenylsystem, in Butadienen, mehrfach substituierten Arenen, molekularen Propellern und Triptycenen. Den Schwerpunkt des Aufsatzes bildet die Erklärung sterisch gehinderter Ringinversionen in überbrückten Arenen, einer zum Studium sterischer Wechselwirkungen besonders gut geeigneten Verbindungsklasse. Die durch Variation der Parameter in diesem System erhaltenen Ergebnisse werden gleichfalls im Hinblick auf den Raumbedarf organischer Substituenten erörtert.

### 1. Einleitung

Sterische Effekte sind in der organischen Chemie allgegenwärtig und vielfältig, jedoch schwer quantitativ zu fassen. Die Situation ist einmal mit folgenden Worten charakterisiert

worden: „Steric hindrance...has become the last refuge of the puzzled organic chemist“<sup>[1]</sup>. In der Tat wird der Einfluß sterischer Wechselwirkungen auf Geschwindigkeit oder Gleichgewichtslage chemischer Reaktionen seit langem mit mehr oder weniger Berechtigung zur Deutung experimenteller Befunde herangezogen.

Als erster hat wohl *Kehrmann*<sup>[2]</sup> den Einfluß der Raumerfüllung von Substituenten auf chemische Reaktionen erkannt. Vor allem *Viktor Meyer*<sup>[3]</sup>, *Wegscheider*<sup>[4]</sup> und *Goldschmitt*<sup>[5]</sup>

[\*] Dr. H. Förster, Prof. Dr. F. Vögtle  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Max-Planck-Straße 1, D-5300 Bonn