

HANS JÜRGEN BESTMANN, OTTO KRATZER  
und HELMUT SIMON

## Darstellung wasserstoffmarkierter Olefine durch Austausch- reaktion an Phosphinalkylenen und Wittig-Reaktion<sup>1)</sup>

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München  
(Eingegangen am 25. Mai 1962)

Tricyclohexyl-alkyl-phosphoniumhalogenide ergeben bei der Behandlung mit T-markiertem Alkohol/Alkoholat, auf Grund des Gleichgewichtes Phosphoniumalkoholat  $\rightleftharpoons$  Phosphinalkylen, T-markierte Phosphinalkylene. Die anschließende Wittig-Reaktion führt stereospezifisch zu *trans*-Olefinen. Bei Verwendung von Yliden des Typs  $R-CH=CH-CH=PR'_3$  wird T auch in die  $\gamma$ -Stellung eingeführt, was einen Beweis für das Vorliegen mesomerer Formen des Phosphinalkylens darstellt.

Tritium- bzw. deuteriummarkierte Olefine sind aus einer Reihe von Gründen von Interesse. Sie können als solche für Traceruntersuchungen verwendet werden oder als Ausgangsmaterial für die Darstellung anderer wasserstoffmarkierter Verbindungen dienen. In den letzten Jahren wurden besonders häufig deuteriummarkierte Olefine für IR-spektroskopische Untersuchungen dargestellt, während für biochemische oder analytische Zwecke T-markierte Olefine gewonnen wurden.

Bisher sind in der Literatur u. a. folgende Verfahren zur Darstellung angegeben: Hydrierung einer Dreifachbindung mit dem Lindlar-Katalysator<sup>2)</sup> bzw. Ersatz von Halogen, z. B. durch Zink und Säure in entsprechend substituierten Kohlenwasserstoffen. Auf diese Weise wurden verschiedene deuteriummarkierte Butene, Butadiene und Pentene dargestellt<sup>3)</sup>.

Die Zersetzung der Grignard-Verbindung aus 1-Brom-propen-(1) mit  $D_2O$  lieferte Propen-[1-D]<sup>4)</sup>. Durch Addition von Dialkylaluminiumhydrid bzw. -deuterid an Hexin-(1) und Hexin-(3) und Hydrolyse bzw. Deuterolyse der aluminiumorganischen Verbindungen stellten G. WILKE und H. MÜLLER<sup>5)</sup> eine Anzahl deuterisierter Hexene dar.

M. L. WHISMAN<sup>6)</sup> machte von der Tatsache Gebrauch, daß isolierte Doppelbindungen bei der sog. Wilzbach-Markierung Tritium addieren. Hexadien-(1.5) wurde so direkt markiert und gaschromatographisch das Hexen abgetrennt. Octen-(1) wurde durch Umsetzung von Wilzbach-markiertem Amyl-magnesiumbromid mit 3-Chlor-propen-(1) erhalten.

Wir möchten nachfolgend über eine Darstellungsmethode H-markierter Olefine berichten, die wegen ihrer Einfachheit und der Möglichkeit, auch stereospezifische Produkte zu gewinnen, von allgemeinem Interesse sein sollte.

1) a) IV. Mitteil.: Reaktionen mit Phosphinalkylenen, b) III. Mitteil.: H. J. BESTMANN und O. KRATZER, Chem. Ber. **95**, 1894 [1962].

2) D. CRAIG, F. A. REGENASS und R. B. FOWLER, J. org. Chemistry **24**, 240 [1959].

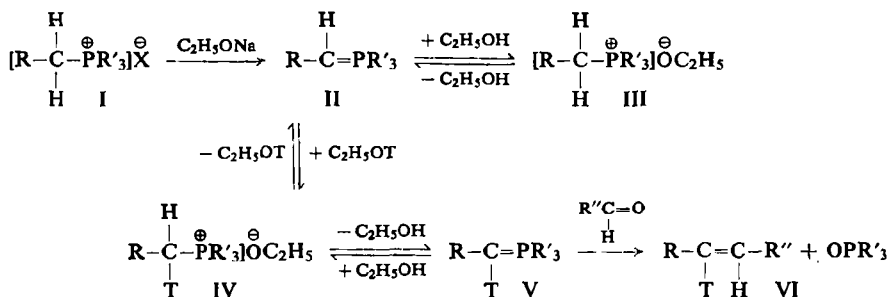
3) A. T. MORSE und L. C. LEITSCH, J. org. Chemistry **23**, 990 [1958]; D. KOVACHIC und L. C. LEITSCH, Canad. J. Chem. **39**, 363 [1961]; L. PICHAT und G. CHATELAN, Centre d'études nucleaires de Saclay, Rapport CEA 1265 [1959]; D. CRAIG und R. B. FOWLER, J. org. Chemistry **26**, 713 [1961].

4) W. P. NORRIS, J. org. Chemistry **24**, 1579 [1959].

5) Liebigs Ann. Chem. **618**, 267 [1958].

6) Analyt. Chem. **33**, 1284 [1961].

Bei der Carbonyl-Olefinierung durch das Alkoholat-Verfahren nach G. WITTIG und W. HAAG<sup>7)</sup> wird aus dem Phosphoniumsalz I mit Natriumalkoholat das Phosphinalkylen II gebildet. Dabei soll das Phosphinalkylen mit dem vorhandenen Alkohol in einer Gleichgewichtsreaktion das entsprechende Phosphonium-alkoholat III bilden<sup>8)</sup>. Durch Umsetzung von II mit Carbonylverbindungen zu Olefinen wird das Ylid aus dem Gleichgewicht entfernt.

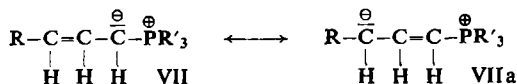


Dieses Gleichgewicht eignet sich, wie wir fanden, zur Einführung von Tritium in Phosphinalkylene und somit zur einfachen Synthese tritiummarkierter Olefine. In den beschriebenen Beispielen benutzten wir dabei die Tricyclohexyl-phosphinalkylene<sup>1b)</sup>, die bei der Wittig-Reaktion sterisch einheitliche *trans*-Olefine liefern.

Gibt man nach Überführung von I in das Phosphinalkylen II zu der im Vakuum teilweise eingeeengten Lösung tritiummarkierten Alkohol C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OT, so stehen mit dem Ylid II das tritiummarkierte Phosphonium-alkoholat IV, das tritiummarkierte Phosphinalkylen V sowie III im Gleichgewicht. Bei der Umsetzung mit Carbonylverbindungen entstehen daher auch Olefine (VI), die an der Doppelbindung unsymmetrisch mit Tritium markiert sind.

Das so dargestellte *trans*-Stilben zeigte 63%, der erhaltene Zimtsäure-methylester 64% der molaren Alkoholaktivität. Da die Gleichverteilung sicherlich erreicht war, ist der Wert durch einen Gleichgewichts-Isotopeneffekt zu erklären.

Substituierte Phosphin-allylene vom Typ VII sollten mit zwei mesomeren Grenzformeln zu beschreiben sein<sup>9)</sup>:



Im allgemeinen symbolisiert VII die Reaktionsweise bei der Wittig-Reaktion; gelegentliche Beobachtungen zeigen den Einfluß von VIIa<sup>10)</sup>. Mit der Mesomerie VII ↔ VIIa werden weiterhin Isomerieerscheinungen an der C=C-Doppelbindung bei Umsetzungen mit Verbindungen der Struktur VII erklärt<sup>11)</sup>.

<sup>7)</sup> Chem. Ber. **88**, 1654 [1955].

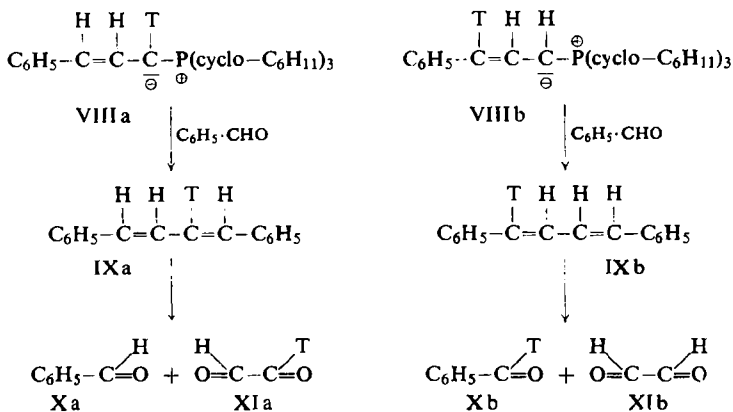
<sup>8)</sup> Ein analoges Gleichgewicht wurde bei der Einwirkung von Mercaptan auf Phosphinalkylene bewiesen. Vgl. dazu H. J. BESTMANN und B. ARNASON, Chem. Ber. **95**, 1513 [1962].

<sup>9)</sup> Vgl. dazu U. SCHÖLLKOPF, Angew. Chem. **71**, 260 [1959].

<sup>10)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. **89**, 2191 [1956]; H. H. INHOFFEN, K. BRÜCKNER, G. FRIEDRICH und H.-M. ERDMANN, Chem. Ber. **88**, 1415 [1955].

<sup>11)</sup> I. T. HARRISON und B. LYTHGOE, J. chem. Soc. [London] **1958**, 843.

Unsere Untersuchungen ergaben einen direkten Beweis für die Verteilung der negativen Ladung. Setzt man Tricyclohexyl-phosphin-cinnamyliden (entspr. VIII, H statt T) nach erfolgtem T-Austausch mit Benzaldehyd um, so erhält man 1.4-Diphenyl-butadien (IX). Die Spaltung der Doppelbindungen nach der Osmiumtetroxyd-Perjodat-Methode<sup>12)</sup> ergab sowohl T-markierten Benzaldehyd (X b) wie T-markiertes Glyoxal (XI a), d. h. während der Austauschreaktion entstanden zwei verschiedenen markierte Phosphinalkylene VIII a und VIII b, die nur durch Anlagerung von C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OT an die mesomeren Formen VII und VII a (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) gebildet sein können.



In den Fällen, in denen die Anwendung der Alkoholat-Methode unvorteilhaft ist, kann man zu einer nach der Natriumamid-Methode<sup>13)</sup> dargestellten Ylidlösung T-markierten Alkohol geben, wie am Beispiel der Umsetzung von Triphenylphosphin-methylen mit Benzophenon zum 1.1-Diphenyl-äthylen-[2-T] im experimentellen Teil beschrieben. Diese Arbeitsweise sollte besonders zur Darstellung D-markierter Olefine geeignet sein, da beispielsweise 100-proz. D-Alkohol keine Verdünnung durch das Lösungsmittel erfährt.

Es sei darauf hingewiesen, daß bei Verwendung der Triphenyl-alkyl-phosphonium-halogenide, die für die Natriumamid-Methode besonders geeignet sind, die Stereospezifität der Reaktion verloren geht.

Herrn Prof. Dr. F. WEYGAND und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, den FARBERWERKEN HOECHST und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für Chemikalienspenden.

Die Tritiumbestimmungen wurden von Frl. H. PFLAUMER durchgeführt.

<sup>12)</sup> R. PAPPO, D. S. ALLEN, R. U. LEMIEUX und W. S. JOHNSON, *J. org. Chemistry* **21**, 478 [1956].

<sup>13)</sup> G. WITTIG, H. EGGERS und P. DUFFNER, *Liebigs Ann. Chem.* **619**, 10 [1958].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

1. *trans-1,2-Diphenyl-äthylen-[1-T]*: Aus 0.40 g Natrium und 40 ccm absol. Äthanol bereitet man in einem Schlenk-Rohr eine Äthylat-Lösung. Der Alkohol wird an der Wasserstrahlpumpe unter Feuchtigkeitsausschluß weitgehend abgezogen. Zum Rückstand gibt man 4.0 ccm T-markiertes absol. Äthanol sowie 6.0 g *Tricyclohexyl-benzyl-phosphoniumchlorid* und läßt 1 Stde. zum Tritiumaustausch bei Raumtemperatur stehen. Anschließend versetzt man mit 1.45 g frisch dest. *Benzaldehyd* und kocht  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß. Bis hierher sind alle Reaktionen unter Stickstoffschutz auszuführen. Nach Eingießen in ca. 50 ccm halbkonzentrierte Salzsäure saugt man das ausgeschiedene *trans-Stilben* ab. Nach Umkristallisieren aus Methanol wird i. Vak. getrocknet. Schmp. 122°. Ausb. 2.4 g (90% d. Th.).

Das genaue Mischungsverhältnis von markiertem zu nicht markiertem Alkohol wird jeweils durch Wägung bestimmt. Beim Austausch betrug die T-Aktivität des Alkohols 154 ipm/ $\mu$ Mol, die des isolierten Stilbens wurde zu 96.2 ipm/ $\mu$ Mol gemessen<sup>14)</sup>.

2. *1,4-trans-trans-Diphenyl-butadien-(1.3)-[1 u. 3-T]* wird analog 1. dargestellt. Aus 0.35 g Natrium und 40 ccm Äthanol bereitet man das Äthylat. Nach dem Einengen wird mit 60 ccm T-markiertem Äthanol und mit 5.0 g *Tricyclohexyl-cinnamyl-phosphoniumbromid* versetzt und 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend versetzt man mit 1.1 g frisch dest. *Benzaldehyd*, saugt nach 2stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur ab und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 149–150°. Ausb. 1.6 g (74% d. Th.).

Beim Austausch betrug die T-Aktivität des Alkohols 154 ipm/ $\mu$ Mol, die des 1,4-Diphenyl-butadiens 205.9 ipm/ $\mu$ Mol.

3. *Zimtsäure-methylester-[ $\alpha$ -T]*: Wie unter 1. beschrieben, versetzt man das aus 0.46 g Natrium und 50 ccm absol. Äthanol bereitete Alkoholat nach dem Einengen mit 60 ccm T-markiertem Äthanol und 8.66 g *Tricyclohexyl-carbomethoxymethyl-phosphoniumbromid*, läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, gibt dann 2.0 g *Benzaldehyd* zu und kocht 48 Stdn. unter Rückfluß. Dann wird vom Natriumbromid abfiltriert und das Filtrat an einer Kolonne vom Äthanol befreit. Das zurückbleibende, gallertartige Produkt schüttelt man zur Abscheidung des Tricyclohexylphosphoniumoxyds mehrmals heftig mit Petroläther. Nach Abdampfen des Petroläthers wird aus dem Rückstand der Ester destilliert. Sdp.<sub>0,4</sub> 93–95°. Ausb. 2.6 g (82% d. Th.).

Beim Austausch betrug die T-Aktivität des Alkohols 158.5 ipm/ $\mu$ Mol, die des Zimtsäuremethylesters 101.5 ipm/ $\mu$ Mol.

4. *all-trans-1,6-Diphenyl-hexatrien-(1.3.5)-[1 u. 3 bzw. 4 u. 6-T]* wird, wie unter 1. beschrieben, dargestellt. Das aus 0.23 g Natrium und 35 ccm absol. Äthanol bereitete Äthylat versetzt man nach dem Einengen mit 40 ccm T-markiertem Äthanol und 4.0 g *Tricyclohexyl-cinnamyl-phosphoniumbromid*. Nach 1stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur gibt man 1.9 g frisch dest. *Zimtaldehyd* dazu und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Bereits nach kurzer Zeit beginnt sich das Trien in blaßgelben Blättchen abzuschneiden. Es wird abgesaugt und mit 60-proz. Äthanol gut nachgewaschen. Schmp. 198–199°. Ausb. 0.70 g (38% d. Th.).

Beim Austausch betrug die T-Aktivität des Alkohols 161.4 ipm/ $\mu$ Mol, die des 1,6-Diphenyl-hexatriens 197.3 ipm/ $\mu$ Mol.

5. *Perjodatspaltung von 1,4-Diphenyl-butadien-(1.3)-[1 u. 3-T] mit Osmiumtetroxyd-Katalysator*: 0.50 g 1,4-Diphenyl-butadien-(1.3)-[1 u. 3-T] (205.9 ipm/ $\mu$ Mol) werden in einem Gemisch von 30 ccm aldehyd- und ketonfreiem Dioxan (über Lithiumaluminiumhydrid dest.)

\*) Alle Reaktionen werden, wenn nicht anders angegeben, unter Stickstoff in Schlenk-Rohren ausgeführt.

<sup>14)</sup> Die Tritiummessungen erfolgten in Proportionalgaszählrohren: H. SIMON, H. DANIEL und J. F. KLEBE, *Angew. Chem.* 71, 303 [1959].

und 8 ccm dest. Wasser gelöst und mit 30 mg Osmiumtetroxyd 20 Min. lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelbraun. Anschließend gibt man portionsweise innerhalb einer Stunde 2.5 g feingepulvertes Natriumperjodat bei Raumtemperatur zu. Nach weiterem 1stdg. Rühren entfärbt sich das Reaktionsgemisch, ein dicker, voluminöser Niederschlag scheidet sich aus. Darauf wird ohne vorherige Filtration dreimal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge versetzt man nach Filtration durch  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  mit der äquivalenten Menge einer alkoholischen, schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Sofort scheiden sich die Hydrazone als oranger Niederschlag aus. Um die Bildung des Glyoxalosazons zu beschleunigen, wird anschließend 15–30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zum Schluß verdampft man den Äther und saugt ab. Ausb. 2.25 g (92% d. Th.) eines Gemisches aus Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazone und Glyoxal-2,4-dinitrophenylosazon.

Zur Trennung von Hydrazone und Osazon wird das Gemisch 5–6mal mit Äthanol ausgekocht. Das leichter lösliche Benzaldehydderivat geht dabei in Lösung. Der Rückstand besteht aus Osazon. Die alkoholischen Auszüge dampft man ein und kristallisiert den Rückstand dreimal aus Äthanol und am Schluß noch zweimal aus Benzol um. Schmp. und Misch-Schmp. 235–237°. T-Aktivität des Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazons: 62.3 ipm/ $\mu\text{Mol}$ .

Das Rohprodukt von Glyoxalosazon wird 2–3mal aus wenig heißem Nitrobenzol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 324–327°. T-Aktivität des Glyoxal-2,4-dinitrophenylosazons: 39.4 ipm/ $\mu\text{Mol}$ .

6. 1,1-Diphenyl-äthylens-[2-T]: Zu ca. 75 ccm wasserfreiem flüssigem Ammoniak gibt man einige Körnchen Eisennitrat und fügt dazu 1.2 g fein zerschnittenes Natrium. Sobald die zunächst auftretende blaue Farbe in Grau übergegangen ist, gibt man 11 g gut getrocknetes und zerriebenes Triphenyl-methyl-phosphoniumbromid zu, rührt mit einem Glasstab gut um und vertreibt das Ammoniak über ein Quecksilberventil. Den Rückstand kocht man mit 100 ccm Benzol aus (Rückflußkühler mit einem Quecksilberventil verschlossen) und filtriert die so entstandene Ylidlösung durch eine G-3-Fritte in ein Schlenk-Rohr. Anschließend gibt man 10 ccm T-markiertes Äthanol zu, läßt einige Minuten stehen und fügt 5.4 g Benzophenon zu. Beim 24stdg. Kochen unter Rückfluß wird die Lösung entfärbt. Bei der weiteren Aufarbeitung kann der Stickstoffschutz entfallen.

Das Lösungsmittel wird am Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther digeriert. Dabei scheiden sich 9.6 g an Phosphinoxyd und nicht umgesetztem Phosphoniumsalz ab. Nach Vertreiben des Petroläthers läßt sich das 1,1-Diphenyl-äthylens destillieren. Sdp.<sub>0.1</sub> 86–90°. Ausb. 1.9 g (35% d. Th.). Zur Reinigung wird die Verbindung an einer  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule (Woelm Akt.-St. I, neutral) mit Petroläther chromatographiert.

Die Tritium-Aktivität des Alkohols betrug 2950.1 ipm/ $\mu\text{Mol}$ , die des 1,1-Diphenyl-äthylens 1659.1 ipm/ $\mu\text{Mol}$ .