

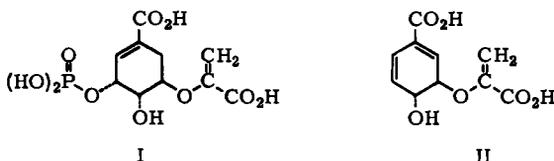
MANFRED ENGELHARDT, HANS PLIENINGER und PETER SCHREIBER

Zur Darstellung von Brenztraubensäure-enoläthern durch Wittig-Reaktion

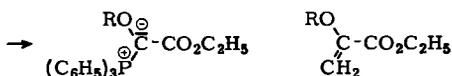
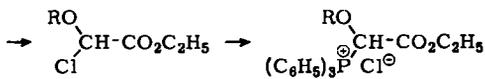
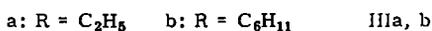
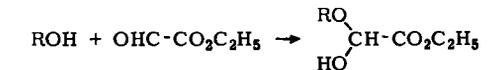
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 5. Februar 1964)

Glyoxylsäureester wird über stabile Halbacetale und Chloracetale in Phosphoniumsalze V übergeführt. Die hieraus erhältlichen Ylide setzen sich mit Formaldehyd zu Enoläthern VII der Brenztraubensäure um, die als Modellverbindungen für gewisse Naturstoffe (z. B. I und II) Interesse verdienen.

Bei der Biosynthese der Phenylbrenztraubensäure werden verschiedene alicyclische Verbindungen durchlaufen, von denen zwei als Enoläther der Brenztraubensäure erkannt wurden. Es handelt sich um Shikimisäure-3-enolbrenztraubensäure-5-phosphat (I)¹⁾ und Chorisminsäure (II)²⁾.



Für die Synthese dieser Naturstoffe oder einfacherer Modellverbindungen ist ein unter milden Bedingungen ablaufendes Verfahren zur Gewinnung von Enoläthern der Brenztraubensäure wichtig.



Folgende Methode scheint vielseitig anwendbar zu sein: Glyoxylsäureester reagiert mit Alkoholen unter Bildung stabiler Halbacetale III. Diese lassen sich mit Thionylchlorid/Pyridin in die Chloracetale IV verwandeln³⁾, welche mit Triphenylphosphin

¹⁾ J. G. LEVIN und D. B. SPRINSON, Biochem. biophysics. Res. Commun. **3**, 157 [1960].

²⁾ F. GIBSON und L. M. JACKMAN, Nature [London] **198**, 388 [1963].

³⁾ E. BLAISE und L. PICARD, Bull. Soc. chim. France [4] **11**, 540 [1912].

umgesetzt werden. Hierbei entstehen Phosphoniumsalze V, die mit Kalium-tert.-butylat beständige Ylide VI ergeben. Durch direktes Versetzen mit Paraformaldehyd oder beim Einblasen von Formaldehyd im Stickstoffstrom erhält man die gewünschten Enoläther VII.

Die Methode ist eine Variante der bekannten Umsetzung von Alkoxy-methylenphosphoranen mit Carbonylverbindungen⁴⁻⁶). Durch die Anwesenheit der Estergruppe werden die hier beschriebenen Ylide schon mit relativ schwachen Basen gebildet und sind stabiler als die bekannten Alkoxy-methylenphosphorane.

Die beiden bisher dargestellten Enoläther VIIa und VIIb des Brenztraubensäure-äthylesters zeichnen sich im IR-Spektrum durch intensive Absorptionen bei 1620 und 1740/cm aus. Die nach der neuen Methode hergestellte Verbindung VIIa erwies sich nach IR-Spektrum und Brechungsindex als identisch mit derjenigen, die durch Äthanol-Abspaltung aus dem Diäthylacetal des Brenztraubensäure-äthylesters gewonnen war⁷).

α -Cyclohexyloxy-acrylsäure-äthylester (VIIb) nimmt bei 20° und Pd-Katalyse die theoretische Menge Wasserstoff auf. In Tetrachlorkohlenstoff wird ein Mol. Brom entfärbt. VIIb unterliegt beim Stehenlassen einer allmählichen Polymerisation; nach 20 Tagen ist die bei -25° aufbewahrte Lösung nicht mehr vollständig mit Methanol mischbar.

Über Umsetzungen von VIa mit anderen Aldehyden als Formaldehyd soll später berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Glyoxylsäure-äthylester wurde in Anlehnung an die Methode von W. TRAUBE⁸) aus α -Hydroxy- α -äthoxy-essigsäure-äthylester⁹) dargestellt. Hierzu destilliert man 100 g möglichst schnell über eine etwa 30 cm lange, mit gläsernen Raschig-Ringen gefüllte Kolonne (Durchmesser ca. 30 mm), wobei der unterhalb von 125° übergehende Anteil verworfen wird. Zwischen 125 und 140° geht roher Glyoxylsäureester über, der im Kühler gelb wird. Oberhalb von 140° kommt ein Nachlauf, dessen Dämpfe beim Abkühlen nicht gelb werden; dieser wird ebenfalls verworfen. Die zwischen 125 und 140° übergehenden Anteile werden nach Zusatz von 1 g Phosphorpentoxid nochmals destilliert und die Fraktionen zwischen 128 und 135° aufgefangen. Der Prozeß wird nochmals wiederholt. Der Ester siedete bei 128–129°/752 Torr und erwies sich im Gaschromatogramm als zu 95% rein. Die Verbindung muß sofort weiterverarbeitet werden, da nach einiger Zeit Polymerisation zu einem farblosen hochviskosen Öl eintritt. Ausb. 18 g (26% d. Th.).

α -Hydroxy- α -cyclohexyloxy-essigsäure-äthylester (IIIb): Zu 18 g (0.176 Mol) *Glyoxylsäure-äthylester* werden 17.5 g reines dest. *Cyclohexanol* gegeben. Hierbei verschwindet die gelbe Farbe, und das Gemisch erwärmt sich. Sdp.₄₀ 82–84°. n_D^{25} 1.4353. Ausb. 31 g (90% d. Th.).

$C_{10}H_{18}O_4$ (202.4) Ber. C 59.40 H 8.97 Gef. C 59.78 H 9.12

4) G. WITTIG, W. BÖLL und K. KRÜCK, Chem. Ber. **95**, 2514 [1962].

5) G. WITTIG und M. SCHLOSSER, Chem. Ber. **94**, 1373 [1961].

6) S. G. LEVINE, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6150 [1958].

7) L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2932 [1896]; **31**, 1019 [1898].

8) Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 4942, insbesondere 4953 [1907].

9) Herrn Dr. POMMER von der Badischen Anilin & Soda-Fabrik, Ludwigshafen/Rh., danken wir besonders für die Überlassung dieser Verbindung.

α-Chlor-α-cyclohexyloxy-essigsäure-äthylester (IVb): 27 g (0.134 Mol) *IIIb* versetzt man langsam mit 35 g (0.3 Mol) reinem *Thionylchlorid*, dann mit 5 Tropfen Pyridin und läßt das Gemisch über Nacht bei 20° stehen. Nun wird überschüss. Thionylchlorid i. Vak. abgedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.05} 80–82°. Ausb. 18.5 g (60% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals destilliert. n_D^{25} 1.4640.

C₁₀H₁₇ClO₃ (220.7) Ber. C 54.42 H 7.76 Gef. C 54.63 H 7.44

Umsetzung mit Triphenylphosphin: Zu einer Lösung von 40.5 g (0.15 Mol) *Triphenylphosphin* (über P₂O₅ getrocknet) in 150 ccm Tetrahydrofuran (über LiAlH₄ getrocknet) gibt man bei 20° 22.5 g (0.10 Mol) *IVb* und rührt die Mischung unter strengem Feuchtigkeitsausschluß 24 Stdn. Anschließend wird der größte Teil des Tetrahydrofurans i. Vak. abdestilliert und die entstehende Fällung durch Zugabe von absol. Äther vervollständigt. Das *Phosphoniumsalz Vb* wird mehrfach mit absol. Äther digeriert und die überstehende Lösung abgessogen, wobei überschüss. Triphenylphosphin im Äther verbleibt. Schließlich wird möglichst rasch abgesaugt und sofort im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. 22.5 g (46% d. Th.). Auf eine Analyse wurde wegen der hygroskopischen Eigenschaften des Salzes verzichtet.

In gleicher Weise wird *α-Chlor-α-äthoxy-essigsäure-äthylester (IVa)* mit *Triphenylphosphin* zu *Va* umgesetzt.

α-Äthoxy-acrylsäure-äthylester (VIIa): In eine Natriumäthylatlösung aus 1.38 g Natrium (60 mg-Atom) in 150 ccm absol. Äthanol gibt man unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit 25 g (60 mMol) des *Phosphoniumsalzes Va*. Die entstehende gelbe Färbung des Ylids verschwindet auf Zugabe von 3.6 g (120 mMol) trockenen *Paraformaldehyds* nach einigen Min. Man rührt weitere 4 Stdn. bei 20°. Nun destilliert man unter Kühlung der Vorlage auf –20° unter vermindertem Druck Lösungsmittel und Reaktionsprodukt ab. Das Destillat wird mit Eiswasser versetzt und mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther bei Normaldruck über eine kleine Kolonne abdestilliert. Die zurückbleibende gelbliche Flüssigkeit siedet bei 65°/12 Torr. Ausb. 5.5 g (65% d. Th.). Das IR-Spektrum mit Banden bei 1740 und 1620/cm stimmt vollständig mit *α-Äthoxy-acrylsäure-äthylester*⁷⁾ (VIIa) überein.

α-Cyclohexyloxy-acrylsäure-äthylester (VIIb): In eine Kalium-tert.-butylatlösung aus 0.95 g (25 mg-Atom) Kalium in 100 ccm absol. tert.-Butylalkohol werden 11.25 g (25 mMol) des *Phosphoniumsalzes Vb* unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit eingetragen, wobei sich die Mischung intensiv gelb färbt. Jetzt wird im Stickstoffstrom *Formaldehyd* eingeblasen, der aus 1.5 g Paraformaldehyd in einem gesonderten Kolben durch Erhitzen freigesetzt wurde. Nach einiger Zeit verschwindet die gelbe Färbung. Nach 2 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 20° abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und weitgehend eingeeengt, wobei sich Triphenylphosphinoxid ausscheidet. Die Fällung wird durch Zugabe von Petroläther vervollständigt. Das Rohprodukt wird zunächst bei 42–52°/17 Torr von leichter flüchtigen Beimengungen befreit und schließlich i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.6} 80 bis 82°. n_D^{25} 1.4636. Ausb. 3.5 g (36% d. Th.) *VIIb*.

C₁₁H₁₈O₃ (198.3) Ber. C 66.64 H 9.15 OC₂H₅ 22.73 Gef. C 66.51 H 9.05 OC₂H₅ 22.48

α-Cyclohexyloxy-propionsäure-äthylester: 913 mg frisch dest. *VIIb* werden in 20 ccm Methanol mit Pd/Kohle bei Normaldruck hydriert. Nach 5 Stdn. sind 120 ccm *Wasserstoff* (758 Torr, 16°) aufgenommen. Man destilliert das Methanol i. Vak. ab und fraktioniert den Rückstand. Sdp._{0.5} 74°. n_D^{25} 1.442. Ausb. 685 mg (75% d. Th.).

C₁₁H₂₀O₃ (200.3) Ber. C 65.96 H 10.07 Gef. C 65.68 H 10.34