

NICOLA PETRAGNANI *) und GOTTFRIED SCHILL

Synthese einiger ungesättigter Fettsäuren durch Wittig-Reaktion

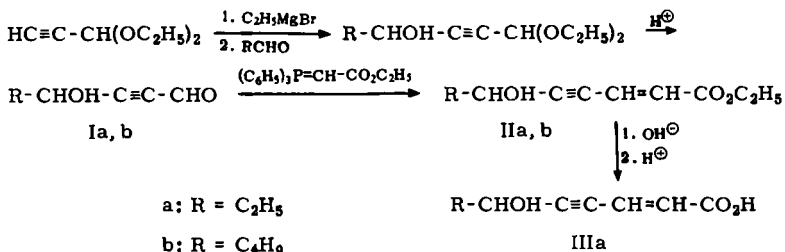
Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg (Brsng.)
und der Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Brasilien

(Eingegangen am 5. Juni 1964)

Es wird über neue Synthesen von Dodecin-(2)-disäure-(1.12), Hexadecen-(11c)-säure-(1)-methylester, *all-trans*-Octadecatrien-(8.10.12)-säure-(1), Heneicosatrien-(11c.13r.15t)-säure-(1)-methylester und über die erstmalige Darstellung von 6-Hydroxy-decen-(2)-in-(4)-säure-(1)-äthylester durch Anwendung der WITTIG-Reaktion berichtet.

Ungesättigte Fettsäuren werden in zunehmender Zahl aus Pflanzen isoliert¹⁾. Sie sind bei mittlerer Kettenlänge oftmals als Pflanzenwuchsstoffe aktiv²⁾. Wir berichten in dieser Arbeit über einige neue und zwar mit Hilfe der WITTIG-Reaktion ausgeführte Synthesen.

So konnten wir einige Vertreter der bisher nicht bekannten 6-Hydroxy-alken-(2)-in-(4)-säuren-(1) durch Umsetzung der entsprechenden Hydroxyaldehyde Ia und Ib, die sich nach J. M. HEILBRON und Mitarbb.³⁾ leicht darstellen ließen, mit Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen in Benzol gewinnen. In 35- bzw. 38-proz. Ausbeute erhielten wir die ungesättigten Hydroxyester IIa und IIb; Verseifung von IIa ergab die freie Säure IIIa:



Die Umsetzung der 4-Hydroxy-alkin-(2)-al-(1)-diäthylacetale nach O. ISLER und Mitarbb.⁴⁾ mit Äthylvinyläther und wasserfreiem Zinkchlorid oder Borfluorid führte dagegen nicht zum Erfolg.

Ebenso gelang es nicht, die freien Aldehyde nach der in vielen Fällen sehr glatt verlaufenden Methode mit Malonsäure in Pyridin umzusetzen.

*) Diese Arbeit wurde von Dezember 1961 bis Dezember 1962 mit einem Stipendium der ROCKEFELLER-STIFTUNG für N. P. in Freiburg durchgeführt.

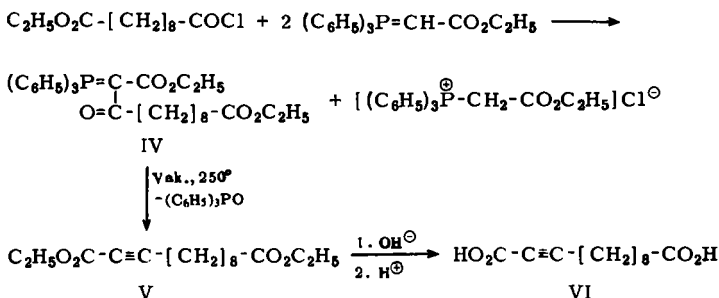
1) F. D. GUNSTONE in: Progress in Organic Chemistry, Bd. 4, S. 1, Butterworths, London 1958.

2) J. ENGLISH JR., J. BONNER und A. J. HAAGEN-SMIT, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3434 [1939].

3) J. M. HEILBRON, E. R. H. JONES und H. P. KOCH, J. chem. Soc. [London] **1942**, 735.

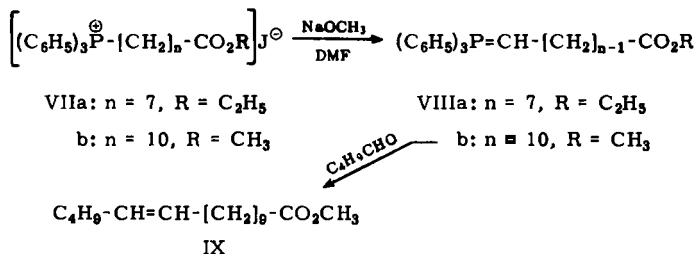
4) O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG und P. ZELLER, Helv. chim. Acta **39**, 249 [1956].

Die erstmals von W. M. LAUER und W. J. GENSLE⁵⁾ synthetisierte Dodecin-(2)-disäure-(1.12) (VI) konnte durch intramolekulare WITTIG-Reaktion nach G. MÄRKL⁶⁾ erhalten werden. Dazu wurde das Triphenylphosphin-[acyl-äthoxycarbonylmethylen] IV, das durch Umsetzung von Sebacinsäure-äthylester-chlorid mit Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen entsteht, auf 250° erhitzt. Durch Verseifung des so erhaltenen Esters V wurde Dodecin-(2)-disäure-(1.12) (VI) in guter Ausbeute gewonnen:



Andere Syntheseveruche, ausgehend von Undecin-(10)-säure-(1)-dimethylamid⁷⁾, führten infolge Versagens der einen oder anderen Stufe nicht zum Ziel.

Eine weitere Synthese langkettiger ungesättigter Fettsäuren durch WITTIG-Reaktion wurde nach der Arbeitsweise von L. D. BERGELSON und M. M. SCHEMJAKIN⁸⁾ durchgeführt. Dabei wurde das Phosphorylen VIII, das durch Umsetzung des Phosphoniumjodids VII mit Natriummethylat in Dimethylformamid entsteht, mit Valeraldehyd in 41-proz. Ausbeute^{8a)} zum Methylester (IX) der in Lipoiden von Streptococcen vorkommenden Palmitvaccensäure (Hexadecen-(11*c*)-säure-(1)) umgesetzt.



Der Gehalt an *trans*-Isomerem dürfte dabei bis etwa 6% betragen⁸⁾.

Ausgehend von Decadien-(2.4)-al-(1), das aus 1-Methoxy-buten-(1)-in-(3) und Hexanal leicht erhalten wird⁹⁾, lassen sich dreifach ungesättigte Fettsäuren gewinnen¹⁰⁾:

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 67, 1171 [1945].

⁶⁾ Chem. Ber. 94, 3005 [1961].

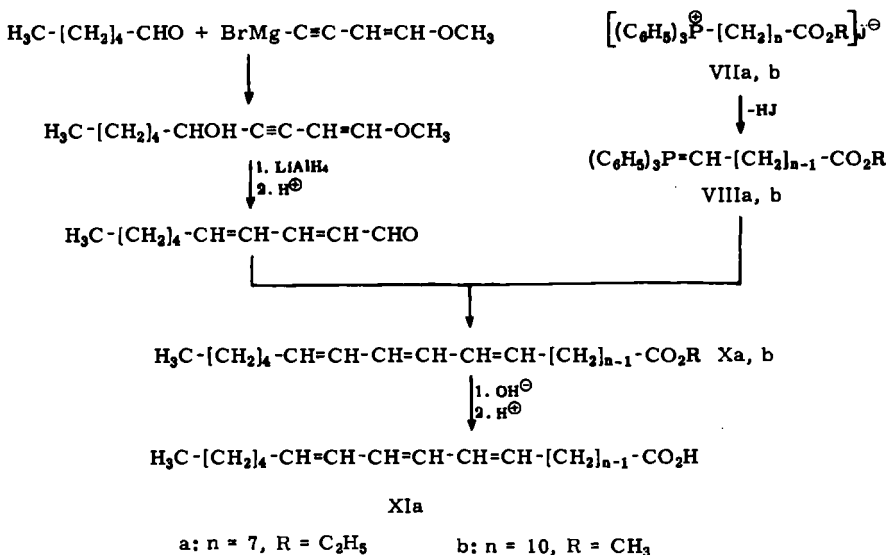
⁷⁾ D. E. AMES und P. J. ISLIP, J. chem. Soc. [London] 1961, 351.

⁸⁾ Angew. Chem. 76, 113 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 250 [1964].

^{8a)} Hexadecen-(11*c*)-säure-(1) ist inzwischen auch von L. D. BERGELSON, V. A. VAYER, L. I. BARSUKOV und M. M. SCHEMJAKIN (Nachr. Akad. Wiss. USSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 1417) synthetisiert worden.

⁹⁾ E. L. PIPPEN und M. NONAKA, J. org. Chemistry 23, 1580 [1958].

¹⁰⁾ Inzwischen haben L. D. BERGELSON, M. M. SCHEMJAKIN und Mitarb. Octadecatrien-(9.11.13)-säure-(1) auf ähnlichem Wege synthetisiert; vgl. l. c. ⁸⁾.



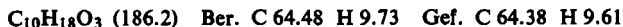
Aus dem Phosphoniumsalz VIIa erhielten wir den Ester Xa, der nach Isomerisierung und Verseifung die *all-trans*-Octadecatrien-(8.10.12)-säure-(1) (Calendinsäure, XIIa) ergab, die erstmals von J. McLEAN und A. H. CLARK¹¹⁾ im Samenöl von *Calendula officinalis* und als *cis-trans-cis*-Isomeres (Jacarandasäure) von M. J. CHISHOLM und C. Y. HOPKINS¹²⁾ aus dem Samenöl von *Jacaranda mimosifolia* isoliert wurde.

Mit dem Phosphoniumsalz VIIb wurde analog das *cis-trans-trans*-Isomere des Heneicosatrien-(11.13.15)-säure-(1)-methylesters (Xb) erhalten.

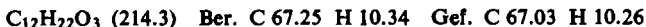
Mit den in dieser Arbeit erwähnten Methoden ist der Weg zu vielen weiteren homologen Fettsäuren vorgezeichnet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*4-Hydroxy-hexin-(2)-al-(1)-diäthylacetal*³⁾: Eine Lösung von 200 mMol *Äthylmagnesiumbromid* in 400 ccm absol. Äther wird langsam zwischen 0 und 5° unter Rühren zu einer äther. Lösung von 22.4 g (200 mMol) *Propargylaldehyd-diäthylacetal* getropft. Nach 2 Std. werden 11.7 g (200 mMol) *Propionaldehyd* in 50 ccm absol. Äther zugegetropft. Dann wird 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit Ammoniumchloridlösung zersetzt, die äther. Lösung abgetrennt, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Sdp._{0.1} 77–80°. Ausb. 17.2 g (46% d. Th.).



4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1)-diäthylacetal wurde wie vorstehend aus *Valeraldehyd* erhalten. Sdp._{0.001} 94–95°. Ausb. 40% d. Th.



¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1956, 777.

¹²⁾ J. org. Chemistry 27, 3137 [1962].

4-Hydroxy-hexin-(2)-al-(1) (Ia): Das *4-Hydroxy-hexin-(2)-al-(1)-diäthylacetal* wird 1 Stde. mit 5-proz. *Oxalsäure* in 50-proz. Äthanol unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser wird ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Sdp._{0.1} 62–72°, Ausb. 60% d. Th.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 92–93°.

$C_{12}H_{12}N_4O_5$ (292.2) Ber. C 49.31 H 4.13 N 19.17 Gef. C 49.42 H 4.26 N 19.24

4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1) (Ib) wird wie vorstehend dargestellt. Sdp._{0.001} 75–83°, Ausb. 68% d. Th.

$C_8H_{12}O_2$ (140.2) Ber. C 68.53 H 8.62 Gef. C 68.40 H 8.75

Das *2.4-Dinitro-phenylhydrazon* kristallisierte nur schlecht.

6-Hydroxy-octen-(2)-in-(4)-säure-(1)-äthylester (IIa): Eine Lösung von 3.1 g (28 mMol) *Ia* und 9.8 g (28 mMol) *Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen*¹³⁾ in 100 ccm absol. Benzol wird 12 Stdn. unter Stickstoff und Rückfluß gekocht. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther versetzt, das ausfallende *Triphenylphosphinoxid* abfiltriert (3.8 g, Schmp. 150°) und die äther. Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther (50–60°) ausgezogen, der Petroläther abgedampft und der Rückstand destilliert. Sdp._{0.1} 91–93°, Ausb. 1.8 g (35% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals destilliert, Sdp._{0.05} 86–87°.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 65.89 H 7.87

6-Hydroxy-decen-(2)-in-(4)-säure-(1)-äthylester (IIb): Wie bei *IIa* wird aus 3.5 g (25 mMol) *Ib* und 8.7 g (25 mMol) *Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen IIb* dargestellt. Sdp._{0.002} 99–100°, Ausb. 2.0 g (38% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals destilliert, Sdp._{0.001} 95°.

$C_{12}H_{18}O_3$ (210.3) Ber. C 68.58 H 8.63 Gef. C 68.44 H 8.65

6-Hydroxy-octen-(2)-in-(4)-säure-(1) (IIIa): *IIa* wird durch 3stdg. Kochen mit 10-proz. *Natronlauge* in 90-proz. Methanol verseift und das Produkt in der üblichen Weise aufgearbeitet. Aus Petroläther (50–60°) und Wasser Schmp. 84–86°.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 65.74 H 7.48

Dodecin-(2)-disäure-(1.12)-diäthylester (V): Eine Lösung von 12.5 g (50.0 mMol) *Sebacinsäure-äthylester-chlorid*¹⁴⁾ in 50 ccm Benzol wird unter Rühren zu einer Lösung von 34.8 g (100 mMol) *Triphenylphosphin-äthoxycarbonylmethylen* in 250 ccm Benzol getropft. Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird das Phosphoniumsalz abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird langsam in einer Destillationsapparatur bei 0.001 Torr auf 250° erhitzt. Dabei destilliert der gebildete Diester zusammen mit *Triphenylphosphinoxid* über. Beim Digerieren mit Petroläther (50–60°) bleiben 11.7 g *Triphenylphosphinoxid* (Schmp. 150°) zurück. Nach Abdampfen des Petroläthers wird der Rückstand destilliert. Ausb. 9.5 g (68% d. Th.) *V*, Sdp._{0.001} 125°.

$C_{16}H_{26}O_4$ (282.4) Ber. C 68.08 H 9.28 Gef. C 68.36 H 9.43

Dodecin-(2)-disäure-(1.12) (VI): *V* wird in 5-proz. *Natronlauge*/Methanol (1:9) gelöst und der nach einigen Min. ausfallende Niederschlag durch Zusatz von Wasser wieder gelöst. Am anderen Morgen wird das Methanol i. Vak. abgezogen und gleichzeitig Wasser zugesetzt, um die Alkalikonzentration etwa konstant zu halten. Die *Dicarbonsäure* wird durch Salzsäure ausgefällt, abfiltriert, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 114–116° (Lit.⁵⁾: 110–112°), Ausb. quantitativ.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226.3) Ber. C 63.69 H 8.01 Gef. C 64.09 H 8.24

¹³⁾ O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, *Helv. chim. Acta* **40**, 1242 [1957].

¹⁴⁾ W. S. BISHOP, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. III, 613 [1955].

Eine Probe wurde mit Palladium/Aktivkohle zu *Dodecandisäure-(1.12)* hydriert. Schmp. 125–127°, in Übereinstimmung mit der Lit.

10-Methoxycarbonyl-decyl-triphenylphosphoniumjodid (VIIb): Äquimol. Mengen von *Triphenylphosphin* und *11-Jod-undecansäure-(1)-methylester* werden in benzol. Lösung 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Benzol wird abgedampft und der Rückstand aus Essigester/Petroläther (60–70°) oder Aceton/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 126–128°, Ausb. 80–90% d. Th. Zur Analyse wurde noch 2mal aus Aceton/Petroläther umkristallisiert, Schmp. 128–130°.

$C_{30}H_{38}O_2PJ$ (588.5) Ber. C 61.22 H 6.51 Gef. C 61.11 H 6.54

Hexadecen-(11c)-säure-(1)-methylester (IX): Zu trockenem *Natriummethylat* (aus 1.3 g (55 mg-Atom) pulverisiertem Natrium und 1.92 g (60.0 mMol) absol. Methanol in Xylol) werden unter Stickstoff 50 ccm absol. Dimethylformamid und anschließend eine Lösung von 29.4 g (50.0 mMol) *VIIb* in 75 ccm absol. Dimethylformamid gegeben. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemperatur werden 4.3 g (50 mMol) *Valeraldehyd* in 10 ccm absol. Dimethylformamid zu der orangefarbenen Lösung getropft. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft, der Rückstand mit Petroläther (50–60°) versetzt und das ausfallende *Triphenylphosphinoxid* abfiltriert (11 g). Nach Abdampfen des Petroläthers destilliert man den Rückstand. Sdp._{0.01} 107°, Ausb. 41% d. Th.

$C_{17}H_{32}O_2$ (268.4) Ber. C 76.06 H 12.01 Gef. C 76.04 H 11.96

Heneicosatrien-(11c.13t.15t)-säure-(1)-methylester (Xb): Wie vorstehend werden 29.4 g (50 mMol) *VIIb* mit 7.6 g (50 mMol) *Decadien-(2.4)-al-(1)*⁹⁾ umgesetzt und 10 g *Triphenylphosphinoxid* und 8.3 g (49.7% d. Th.) *Xb* vom Sdp._{0.002} 169° erhalten. Der Ester wird in Petroläther (50–60°) gelöst, über eine Al_2O_3 -Säule gegeben und nochmals destilliert. Sdp._{0.001} 162°.

$C_{22}H_{38}O_2$ (334.5) Ber. C 78.98 H 11.45 Gef. C 78.70 H 11.40

Durch Hydrieren einer Probe des Esters über Palladium/Aktivkohle wird *Heneicosansäuremethylester* erhalten. Schmp. 47–48° (Lit.¹⁵⁾: 49°).

7-Äthoxycarbonyl-heptyl-triphenylphosphoniumjodid (VIIa): Äquimol. Mengen *Triphenylphosphin* und *8-Jod-caprylsäure-äthylester* werden in Benzol 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Phosphoniumsalz als gelbliches, viskoses Öl erhalten und durch Lösen in Aceton und Ausfällen mit Benzol gereinigt.

Octadecatrien-(8c.10t.12t)-säure-(1)-äthylester (Xa): Eine Lösung von 36.5 g (64 mMol) *VIIa* in 75 ccm absol. DMF wird unter Stickstoff und Rühren zu trockenem *Natriumäthylat* (aus 1.6 g Na) in 60 ccm absol. DMF getropft. Nach einer Stde. werden 9.7 g (64 mMol) *Decadien-(2.4)-al-(1)*⁹⁾ in 10 ccm absol. DMF eingetropt und weiter wie bei IX verfahren. Ausb. 6.0 g *Triphenylphosphinoxid* und 8.0 g *Xa* (41.6% d. Th.), Sdp._{0.1} 165–166°.

$C_{20}H_{34}O_2$ (306.5) Ber. C 78.37 H 11.15 Gef. C 78.16 H 10.92

all-trans-Octadecatrien-(8.10.12)-säure-(1) (XIa): 1 g *Xa* wird in Hexan nach Zusatz einer Spur Jod einen Tag dem Tageslicht ausgesetzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit 10-proz. *Natronlauge* in 50-proz. Methanol 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wird angesäuert, ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 78–79° (Lit.: 77–78°¹¹⁾, 76–77°¹²⁾).

¹⁵⁾ H. R. LE SUEUR und J. C. WITHERS, J. chem. Soc. [London] 107, 736 [1915].