

Hans Jürgen Bestmann¹⁾, Heinz Schulz, Rudolf Kunstmann und Kai Rostock

Reaktionen mit Phosphinalkylenen, XIII ²⁾

Eine Synthese bishomologer Carbonsäuren

Aus den Instituten für Organische Chemie der Technischen Hochschule München und der Universität Erlangen-Nürnberg

(Eingegangen am 27. Dezember 1965)

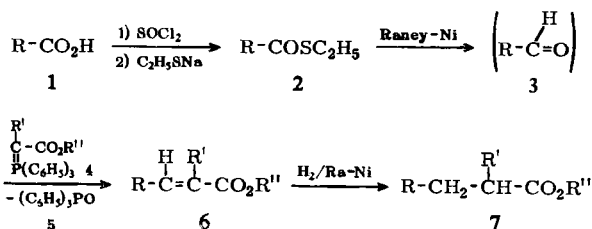
■

Bei der Entschwefelung von Thioestern **2** mit Raney-Nickel in Gegenwart von Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen entstehen α,β -ungesättigte Carbonsäureester. Diese gehen bei der katalytischen Hydrierung oder beim Kochen mit Raney-Nickel in die gesättigten Carbonsäureester über, deren Kohlenstoffkette um 2 C-Atome gegenüber dem Ausgangsester **2** verlängert ist. Analog lassen sich bei Verwendung von Triphenylphosphin- α -alkoxycarbonylalkylden **4** α -verzweigte Carbonsäureester **7** aufbauen.

■

Vor einigen Jahren berichteten wir über die Darstellung von Aldehyden **3** aus Thioestern **2** mit Raney-Nickel, das nicht desaktiviert wurde³⁾. Die Carbonylverbindungen wurden bei dieser Methode mit *Wanzlicks* Reagenz (1,2-Dianilino-äthan)⁴⁾ abfangen.

Wir fanden nun, daß man in einfacher Weise Carbonsäuren **1** in die um zwei C-Atome reicheren, bishomologen Carbonsäuren **7** ($R' = R'' = H$) überführen kann, wenn man Thioester **2** mit Raney-Nickel in Gegenwart von Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen (**4**, $R' = H$, $R'' = CH_3$) umsetzt, verseift und anschließend hydriert.



Der primär gebildete Aldehyd **3** setzt sich sofort mit dem Ylid **4** ($R' = H$, $R'' = CH_3$) in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Carbonsäureester **6** ($R' = H$, $R'' = CH_3$) um. Zur Gewinnung der bishomologen Säure **7** ($R' = R'' = H$) bzw. ihres Esters

¹⁾ Adresse: Erlangen, Henkestr. 42.

²⁾ XII. Mitteil.: H. J. Bestmann und H. Hartung, Chem. Ber. **99**, 1198 (1966).

³⁾ H. J. Bestmann und H. Schulz, Chem. Ber. **92**, 530 (1959).

⁴⁾ H. W. Wanzlick und W. Löchel, Chem. Ber. **86**, 1463 (1953).

werden die Verbindungen **6** nach Abtrennung des Triphenylphosphinoxyds (**5**) katalytisch hydriert, wobei es zweckmäßig ist, bei der Gewinnung der freien Säuren vor der Hydrierung zu verseifen.

Besonders einfach gestaltet sich die Methode zur Überführung von **1** in **7** ($R' = R'' = H$) bei aliphatischen bzw. araliphatischen Carbonsäuren **1**. Nach der Wittig-Reaktion findet man in diesen Fällen schon bis zu 25% des gesättigten Esters **7** ($R' = H, R'' = CH_3$). Gibt man nach der Entschwefelung nochmals Raney-Nickel zu und kocht sodann 12 Stdn. unter Rückfluß, so wird die Doppelbindung in **6** von dem im Nickel gebundenen Wasserstoff vollständig hydriert. Nach Abtrennung des Triphenylphosphinoxyds und Verseifen kann die reine Säure **7** ($R' = R'' = H$) isoliert werden. Die Hydrierung durch Kochen mit Raney-Nickel versagt bei Thioleestern **2** aromatischer Carbonsäuren.

Analog lassen sich bei Verwendung von Triphenylphosphin-alkoxycarbonyl-alkyilden der allgemeinen Formel **4** α -verzweigte Carbonsäuren **7** aufbauen. Dicarbonsäuren können an beiden Kettenenden gleichzeitig verlängert werden. Die Tabelle gibt einen Überblick über die durchgeführten Versuche.

Bishomologe Carbonsäuren $R-CH_2-\overset{R'}{\underset{|}{CH}}-CO_2H$ (**7**) aus Thioleestern $R-COSC_2H_5$ (**2**) mit Raney-Nickel in Gegenwart von Triphenylphosphin-alkoxycarbonyl-alkyilden $R'-C-CO_2R''$ (**4**) nach Verseifung und Hydrierung

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{R}-\text{C}-\text{CO}_2\text{R}'' \text{ (4)} \\ || \\ \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \end{array}$$

Nr.	Eingesetzter Thiolester der	R	R'	R''	isolierte Carbonsäure 7	% Ausb.
1	Buttersäure	C ₃ H ₇	H	CH ₃	Capronsäure	55
2	Laurinsäure	C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	Myristinsäure	65
3	Phenyllessigsäure	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH ₃	γ -Phenyl-buttersäure	62
4	Cyclohexyl-carbonsäure	C ₆ H ₁₁	H	CH ₃	β -Cyclohexyl-propionsäure	58
5	Benzoesäure	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Hydrozimsäure	63
6	<i>p</i> -Methylbenzoesäure	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	H	CH ₃	<i>p</i> -Methylhydrozimsäure	60
7	α -Naphthoesäure	α -C ₁₀ H ₇	H	CH ₃	β -[α -Naphthyl]-propionsäure	61
8	β -Naphthoesäure	β -C ₁₀ H ₇	H	CH ₃	β -[β -Naphthyl]-propionsäure	59
9	2,6-Dimethoxybenzoesäure	2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	CH ₃	2,6-Dimethoxyhydrozimsäure	53
10	Bernsteinsäurehalbester	CH ₃ O ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CH ₃	Adipinsäure	54
11	Adipinsäure (Dithiolester)	C ₂ H ₅ S-OCC ₄ H ₈	H	CH ₃	Sebacinsäure	65
12	Benzoesäure	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	α -Methylhydrozimsäure	64
13	α -Naphthoesäure	α -C ₁₀ H ₇	CH ₃	C ₂ H ₅	α -Methyl- β -[α -naphthyl]-propionsäure	67
14	Laurinsäure	C ₁₁ H ₂₃	CH ₃	C ₂ H ₅	α -Methylmyristinsäure	66

Das Ylid **4** wird in 2–3fachem Überschuß eingesetzt. Als Lösungsmittel hat sich Tetrahydrofuran bewährt. Die günstigste Reaktionstemperatur für die Entschwefelung liegt bei 0°.

Das Raney-Nickel wurde nach ⁵Mozingo⁵⁾ dargestellt. Es braucht nicht deaktiviert zu werden. Die Thiolester **2** lassen sich nach den früher von uns beschriebenen Methoden³⁾ leicht in hoher Ausbeute aus den Säurechloriden gewinnen.

Das Ylid **4** mit R' = H und R'' = CH₃ ist am besten aus α -Brom-essigsäure-methylester herzustellen⁶⁾. Zur Synthese von Verbindungen **4** mit anderen Resten R' kann die Alkoxy-carbonylierung von Phosphinalkylden⁷⁾ und die Alkylierung des erstgenannten Ylids **4**, R' = H, R'' = CH₃⁸⁾ herangezogen werden.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemie* und den *Farbwerken Hoechst* für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

1) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung bishomologer Carbonsäuren

a) Zu 0.05–0.06 Mol *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-alkyliden 4* in 80 ccm trockenem Tetrahydrofuran und 25–30 g *Raney-Nickel*⁵⁾ in einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer läßt man bei 0° unter Rühren eine Lösung von 0.02 Mol des *Thiolesters 2* in 20 ccm Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Min. tropfen. Die Temperatur steigt dabei oft um einige Grad an. Man rührt anschließend 4 Stdn., ohne das Eisbad zu entfernen. Dann wird vom Raney-Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel über eine kleine Kolonne abdestilliert. Zum Rückstand gibt man 120 ccm einer äther. Zinkchloridlösung (3 g wasserfreies ZnCl₂ in 100 ccm absol. Äther)⁹⁾, wobei Triphenylphosphinoxid und nicht umgesetztes Ylid **4** als farblose Komplexverbindung ausfallen. Man läßt über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden je einmal mit verd. Salzsäure und verd. Natronlauge gewaschen, das Lösungsmittel sodann i. Vak. vertrieben und der Rückstand mit einer Lösung von 5 g KOH in 10 ccm Wasser und 30 ccm Äthanol durch 2stdg. Kochen verseift. Das Äthanol zieht man sodann i. Vak. ab und wäscht die Lösung zur Entfernung eventuell vorhandenen Schwefels mit Benzol. Anschließend wird auf pH 1 angesäuert, einige Male ausgeäthert, nach Trocknen der äther. Lösung mit MgSO₄ das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand in bekannter Weise katalytisch hydriert; bewährt hat sich die Hydrierung in wäbr. Methanol mit Raney-Nickel. Die Zinkchloridfällung ist immer dann angebracht, wenn die Trennung der Säuren **6** oder **7** von der durch Verseifung des Ylids **4** entstehenden Säure Schwierigkeiten macht, d. h. wenn sie durch Ausäthern aus der angesäuerten Lösung isoliert werden muß. Ist dies nicht der Fall, kann wie folgt verfahren werden:

Nach Abfiltrieren des Raney-Nickels wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wäbr. methanol. Kalilauge verseift. Anschließend entfernt man das Methanol i. Vak. und saugt das ausgefallene Triphenylphosphinoxid ab oder schüttelt es mit Benzol aus. Nach Ansäuern wird die ungesättigte Säure **6** abgetrennt und hydriert.

⁵⁾ R. Mzingo, D. E. Wolf, S. A. Harris und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943).

⁶⁾ O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller, Helv. chim. Acta **40**, 1242 (1957).

⁷⁾ H. J. Bestmann und H. Schulz, Liebigs Ann. Chem. **674**, 11 (1964).

⁸⁾ H. J. Bestmann und H. Schulz, Chem. Ber. **95**, 2921 (1962).

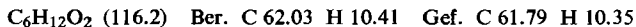
⁹⁾ Zur Methode, Triphenylphosphinoxid abzutrennen, vgl. H. J. Bestmann, H. Buckschewski und H. Leube, Chem. Ber. **92**, 1345 (1959).

b) Wie unter a) beschrieben, werden 0.05–0.06 Mol des *Ylids 4* mit 25–30 g *Raney-Nickel* und 0.02 Mol *Thioester 2* bei 0° in Tetrahydrofuran (muß frei von Carbonylverbindungen sein!) umgesetzt. Nach 4stdg. Rühren filtriert man vom Nickel ab, setzt 10–20 g neues *Raney-Nickel* zu und kocht unter kräftigem Rühren 12 Stdn. unter Rückfluß. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen, das Lösungsmittel über eine kleine Kolonne zur Hälfte abdestilliert, die Lösung mit 120 ccm äther. Zinkchloridlösung (3 g $ZnCl_2$ in 100 ccm absol. Äther) versetzt und der ausgefallene Niederschlag nach 6 Stdn. abgetrennt. Die Ätherlösung wäscht man sodann mit verd. Salzsäure und verd. Natronlauge, trocknet sie über Magnesiumsulfat und vertreibt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit 5 g *KOH* in 10 ccm Wasser und 30 ccm Äthanol durch 2stdg. Kochen verseift, anschließend das Äthanol i. Vak. abdestilliert und die Lösung auf pH 1–3 angesäuert. Die bishomologe Säure **7** kann durch Abfiltrieren oder Ausäthern isoliert werden.

Ist die Säure **7** in Wasser unlöslich, so kann auf die Zinkchloridfällung verzichtet werden. Nach dem 12stdg. Kochen wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand verseift. Das gebildete Triphenylphosphinoxyd wird vor dem Ansäuern abgetrennt.

Will man statt der freien Säuren die Ester isolieren, so ist die Verwendung der Zinkchloridfällung besonders empfehlenswert, da das Phosphinoxyd oft bei der Destillation oder dem Umkristallisieren des Esters stört.

2) *Capronsäure (Tab., Nr. 1)*: Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen*⁶⁾ und *Thio-buttersäure-S-äthylester*¹⁰⁾ mit *Raney-Nickel* nach 1 a) und 1 b). Ausb. 55%, Sdp.₁₀ 101–102° (Lit.¹¹⁾: Sdp.₁₀ 102–103°).



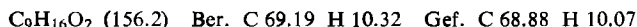
Isoliert man nach der Entschwefelung den gebildeten Ester, so zeigt sich gaschromatographisch, daß ein Gemisch aus 75% des ungesättigten Esters **6** ($R = C_3H_7$, $R' = H$, $R'' = CH_3$) und 25% des gesättigten Esters **7** ($R = C_3H_7$, $R' = H$, $R'' = CH_3$) entstanden ist (Säulendimension 2 m × 0.25 cm², Dinonylphthalat auf Kieselgur, 70°, 1.4 at Helium).

3) *Myristinsäure (Tab., Nr. 2)*: Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *Thio-laurinsäure-S-äthylester*¹²⁾ mit *Raney-Nickel* nach 1 a) und 1 b). Ausb. 65%; farblose Kristalle aus Äthanol/Wasser (3 : 2). Schmp. und Misch-Schmp. 51–52°.

4) *γ-Phenyl-buttersäure (Tab., Nr. 3)*: Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *Phenylthioessigsäure-S-äthylester*¹³⁾ mit *Raney-Nickel* nach 1 a). Ausb. 62%, Schmp. und Misch-Schmp. 49°.

Nach der Verseifung kann man die *γ-Phenyl-vinylessigsäure* isolieren, die durch Umlagerung aus der primär gebildeten *γ-Phenyl-crotonsäure* entstanden ist. Schmp. und Misch-Schmp. 87–88°.

5) *β-Cyclohexyl-propionsäure (Tab., Nr. 4)*: Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *Cyclohexanthiocarbonsäure-S-äthylester*¹⁴⁾ mit *Raney-Nickel* nach 1 a) oder 1 b). Sdp._{0.3} 89° (Lit.¹⁵⁾: Sdp.₁₁ 143°, Ausb. 58%.



10) *H. J. Bestmann* und *B. Arnason*, *Chem. Ber.* **95**, 1513 (1962).

11) *A. Lieben* und *A. Rossi*, *Liebigs Ann. Chem.* **159**, 70 (1871).

12) *R. Sasin*, *G. S. Binns*, *R. M. Haff* und *G. S. Sasin*, *J. org. Chemistry* **24**, 1143 (1959).

13) *G. W. Driver* und *M. F. C. Paige*, *Brit. Pat.* 789985, *C. A.* **52**, 13804i (1958).

14) *S. Kushner*, *H. Dalalian*, *F. L. Bach*, *D. Centola*, *J. L. Sanjurjo* und *J. H. Williams*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1152 (1955).

15) *N. Zelinsky*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **41**, 2676 (1908).

6) *Hydrozimtsäure* (Tab., Nr. 5): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *Thiobenzoessäure-S-äthylester*¹⁶⁾ mit Raney-Nickel nach 1 a). Ausb. 63%, Schmp. und Misch-Schmp. 45–47°.

Nach der Verseifung kann *Zimtsäure* vom Schmp. und Misch-Schmp. 133° isoliert werden. Ausb. 68%.

7) *p-Methyl-hydrozimtsäure* (Tab., Nr. 6): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *p-Methyl-thiobenzoessäure-S-äthylester*¹⁷⁾ mit Raney-Nickel nach 1 a). Ausb. 60%, Schmp. und Misch-Schmp. 115°.

Nach der Verseifung können 65% *p-Methyl-zimtsäure* vom Schmp. und Misch-Schmp. 197° isoliert werden.

8) β -[α -Naphthyl]-*propionsäure* (Tab., Nr. 7): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und α -*Thionaphthoesäure-S-äthylester*¹³⁾ mit Raney-Nickel nach 1 a). Ausb. 61%, Schmp. und Misch-Schmp. 148°.

In 65-proz. Ausb. erhält man nach der Verseifung β -[α -Naphthyl]-*acrylsäure*. Schmp. und Misch-Schmp. 210°.

9) β -[β -Naphthyl]-*propionsäure* (Tab., Nr. 8): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und β -*Thionaphthoesäure-S-äthylester*¹³⁾ mit Raney-Nickel nach 1 a). Reaktionszeit 6 Stdn. Ausb. 59%, Schmp. und Misch-Schmp. 133°.

10) *2,6-Dimethoxy-benzoylchlorid*: Aus *2,6-Dimethoxy-benzoessäure* und *Thionylchlorid* durch Kochen bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Ausb. 67%, Sdp._{0.4} 120–125°. Schmp. 62–63°.

C₉H₉ClO₃ (200.4) Ber. C 53.94 H 4.53 Cl 17.63 Gef. C 54.17 H 4.79 Cl 17.23

11) *2,6-Dimethoxy-thiobenzoessäure-S-äthylester*: Aus *2,6-Dimethoxy-benzoylchlorid* und *Natrium-äthylmercaptid* nach bekanntem Verfahren³⁾. Ausb. 91%; farblose Nadeln aus Benzol. Schmp. 88°.

C₁₁H₁₄O₃S (226.2) Ber. C 58.41 H 6.25 S 14.15 Gef. C 58.73 H 6.34 S 13.72

12) *2,6-Dimethoxy-hydrozimtsäure* (Tab., Nr. 9): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *2,6-Dimethoxy-thiobenzoessäure-S-äthylester* (Vers. 11) mit Raney-Nickel nach 1 a). Reaktionszeit 24 Stdn. Ausb. 53%. Farblose, glänzende Blättchen aus Äthanol/Wasser, Schmp. 109°.

C₁₁H₁₄O₄ (210.2) Ber. C 62.89 H 6.71 Gef. C 63.29 H 6.56

13) *Thiobernsteinsäure-O-methylester-S-äthylester*: Aus *Bernsteinsäure-methylester-chlorid* und *Natrium-äthylmercaptid* nach bekannter Methode³⁾. Ausb. 84%, Sdp._{0.2} 70–71°.

C₈H₁₄O₃S (190.3) Ber. C 51.48 H 7.42 Gef. C 51.08 H 7.51

14) *Adipinsäure* (Tab., Nr. 10): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* und *Thiobernsteinsäure-O-methylester-S-äthylester* mit Raney-Nickel nach 1 a) oder 1 b). Die Reaktionszeit wird auf 10 Stdn. erhöht, wobei während der letzten 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt wird. Ausb. 54%. Schmp. und Misch-Schmp. 148°.

15) *Sebacinsäure* (Tab., Nr. 11): Aus *Triphenylphosphin-methoxycarbonyl-methylen* (0.10 bis 0.12 Mol) und *Dithioadipinsäure-S-S'-diäthylester*³⁾ (0.02 Mol) mit Raney-Nickel nach 1 a) oder 1 b). Reaktionszeit 6 Stdn. Ausb. 65%. Schmp. und Misch-Schmp. 133–134°.

¹⁶⁾ R. Seifert, J. prakt. Chem. [2] 31, 462 (1885).

¹⁷⁾ J. H. Sachs und E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. 38, 2746 (1916).

16) α -Methyl-hydrozimtsäure (Tab., Nr. 12): Aus Triphenylphosphin-[1-äthoxycarbonyl-äthylid]^{2,6)} (4, R' = CH₃, R'' = C₂H₅) und Thiobenzoessäure-S-äthylester mit Raney-Nickel nach 1 a). Ausb. 64%. Sdp.₁₃ 162–163° (Lit.¹⁸⁾: Sdp.₁₃ 163–164°.

C₁₀H₁₂O₂ (164.2) Ber. C 73.17 H 7.31 Gef. C 72.62 H 7.86

Nach der Verseifung isoliert man 66% α -Methyl-zimtsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 74°.

17) α -Methyl- β -[α -naphthyl]-propionsäure (Tab., Nr. 13): Aus Triphenylphosphin-[1-äthoxycarbonyl-äthylid]²⁾ und α -Thionaphthoesäure-S-äthylester mit Raney-Nickel nach 1 a). Ausb. 67%. Schmp. und Misch-Schmp. 89° (aus Äthanol/Wasser).

18) α -Methyl-myristinsäure (Tab., Nr. 14): Aus Triphenylphosphin-[1-äthoxycarbonyl-äthylid]²⁾ und Thiolaurinsäure-S-äthylester mit Raney-Nickel nach 1 a) oder 1 b). Ausb. 66%. Schmp. 34–35° (Lit.¹⁹⁾: 36° aus Äthanol/Wasser.

C₁₅H₃₀O₂ (242.4) Ber. C 74.32 H 12.47 Gef. C 73.98 H 12.19

¹⁸⁾ R. H. Pickard und J. Yates, J. chem. Soc. [London] 95, 1011 (1909).

¹⁹⁾ F. Bloch, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 206, 679 (1938).