

Hermann Oediger, Hans-Joachim Kabbe, Friedrich Möller und Karl Eiter

1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5).

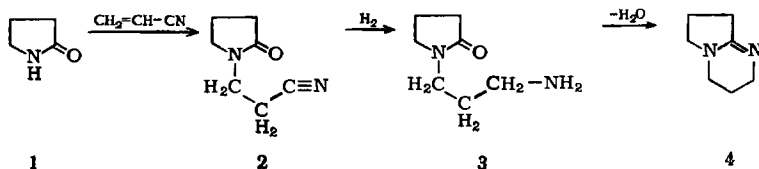
Ein neues Reagenz zur Einführung von Doppelbindungen

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen
(Eingegangen am 27. Dezember 1965)

Das aus Pyrrolidon in drei Stufen leicht zugängliche 1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5) (**4**) eignet sich zur Halogenwasserstoffabspaltung aus geeigneten Halogeniden weit besser als die meisten der bisher üblichen Basen. **4** bewährte sich beispielsweise im Verlaufe einer neuen Vitamin-A-Synthese und bei der Herstellung von Phosphorylenen im Zuge von Wittig-Synthesen.

A. Herstellung von Olefinen

Wie bereits in einigen Mitteilungen beschrieben¹⁻⁴), eignet sich 1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5) (**4**) besonders gut zur Abspaltung von Halogenwasserstoff aus sekundären Halogeniden. Die neue Base ist aus Pyrrolidon (**1**) über die Stufen **2** und **3** leicht in guten Ausbeuten zu gewinnen⁵).



Ihre Überlegenheit gegenüber vielen bisher üblichen Basen zeigte sich zum ersten Male im Verlaufe einer neuen Vitamin-A-Synthese¹⁾. Aus den sekundären Halogeniden **6a** und **6b** erhält man lediglich mit der bicyclischen Base in guten Ausbeuten Vitamin-A-acetat (**7**).

5 läßt sich nach dem Aufbauschema $C_{14} + C_6 = C_{20}$ aus dem von uns hergestellten Allo- β - C_{14} -aldehyd⁶⁾ und 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-ol-(1) mit Hilfe von in der Vitamin-A-Chemie üblichen Methoden¹⁾ herstellen.

¹⁾ Farbenfabriken Bayer AG (Erf. H. Oediger und K. Eiter), Dtsch. Bundes-Pat. 1157 606, C. A. **60**, P 5569a (1964).

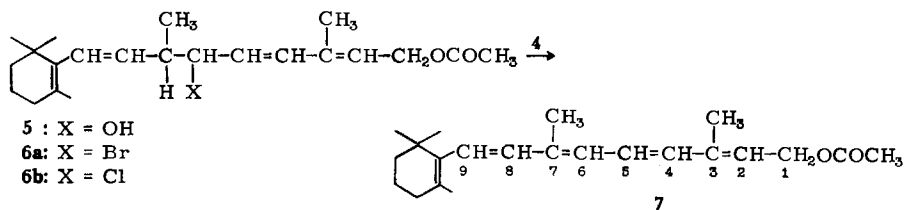
²⁾ Farbenfabriken Bayer AG (Erf. H. Oediger, K. Eiter, F. Möller und H. J. Kabbe), Dtsch. Bundes-Pat. 1186063, C. A. **62**, P 14498a (1965).

³⁾ E. Truscheit und K. Eiter, Liebigs Ann. Chem. **658**, 65 (1962).

⁴⁾ K. Eiter und H. Oediger, Liebigs Ann. Chem. **682**, 62 (1965).

⁵⁾ Farbenfabriken Bayer AG (Erf. Fr. Möller), Dtsch. Bundes-Pat. Anm.

⁶⁾ H. Oediger und K. Eiter, Chem. Ber. **97**, 549 (1964); Farbenfabriken Bayer AG (Erf. K. Eiter, H. Oediger, R. Lorenz und E. Stein), Dtsch. Bundes-Pat. 1142 592, C. A. **58**, P 11238h (1963).


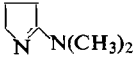



Im Gegensatz zu anderen organischen Basen reagiert **4** mit **6a** schon bei Raumtemperatur exotherm, so daß zur Vervollständigung der Reaktion milde Versuchsbedingungen ausreichen.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die überraschend große Überlegenheit von **4** gegenüber den anderen verwendeten Basen.

6b wurde mit den angegebenen Basen 15 Min. auf 100° erwärmt und der erfolgte Umsatz zu **7** durch die Extinktionshöhe des Rohproduktes im UV-Absorptionsmaximum gemessen.

Chlorwasserstoffabspaltung aus **6b** zu Vitamin-A-acetat

Base	Extinktion (ϵ)
Pyridin	—
Dimethylanilin	—
Tetramethyläthylendiamin	—
N-Methyl-pyrrolidin	—
N-Methyl-morpholin	—
8 	1400
9 	7500
10  in Pyridin	17500
1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5) (4)	33500

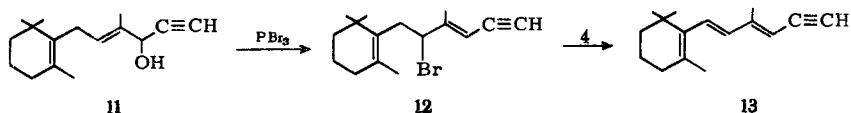
Die in **7** neu gebildete Doppelbindung ist weitgehend *cis*-ständig. (Der entsprechende ϵ -Wert für reines **6-cis**-Vitamin-A-acetat beträgt 39400^{7).})

Diese den verwendeten Basen überlegene Reaktionsfähigkeit von **4** legt einen allgemeinen und weiten Anwendungsbereich als Halogenwasserstoffabspalter nahe.

So sind α - β -ungesättigte, endständige Acetylenverbindungen über die Dehydrohalogenierung mit **4** gut zugänglich geworden^{4).} Da sie zumeist unbeständig sind, ist der Herstellungsweg mit **4** auf Grund der niedrigen Reaktionstemperatur besonders geeignet. Darüber hinaus ergaben sich hierdurch neue Synthesemöglichkeiten für Isobombykol³⁾, den Sexuallockstoff des Seidenspinners, und für die sogenannte Königinnensubstanz⁴⁾ der Honigbiene.

⁷⁾ C. D. Robeson, J. D. Cawley, L. Weisler, M. H. Stern, C. C. Eddinger und A. J. Checkak, J. Amer. chem. Soc. 77, 4111 (1955).

Auch der C₁₆-Kohlenwasserstoff 13, dessen Synthese bereits auf anderem Wege gut gelang⁸⁾ und der eine Schlüsselsubstanz zur Synthese von Vitamin A nach dem Aufbauschema C₁₆ + C₄ = C₂₀⁹⁾ darstellt, ist mit Hilfe von 4 bequem und mit hohem *all-trans*-Anteil seiner exocyclischen olefinischen Doppelbindungen herzustellen. Man kondensiert den β-C₁₄-Aldehyd mit Acetylen, ersetzt in 11 die sekundäre Hydroxylgruppe durch Brom, wobei gleichzeitig Allylumlagerung eintritt, und spaltet aus 12 HBr mit 4 ab.



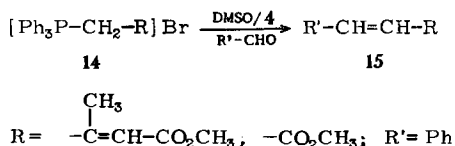
Auch gesättigte sekundäre Bromverbindungen, z. B. Cyclohexylbromid und 2-Bromheptan, gehen mit 4 glatt in die entsprechenden Olefine über. Dabei entsteht aus 2-Bromheptan ein Gemisch von 20% Hepten-(1) und 80% Hepten-(2), das auf Grund des IR-Spektrums und des Gaschromatogramms fast ausschließlich in der *cis*-Konfiguration vorliegt. Untersuchungen über den Mechanismus der Reaktion sind im Gange.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Dehydrohalogenierung eines vicinalen Dibromids ist die von Vogel und Mitarbb.¹⁰⁾ erstmals beschriebene Synthese von Oxepin, die nur mit 4 gelingt, während andere Basen versagen¹¹⁾.

Die Grenzen der Abspaltungsreaktion werden bei den gesättigten primären Bromiden, z. B. bei *n*-Octylbromid, deutlich. Hier bleibt die Umsetzung auf der Stufe des Ammoniumsalzes stehen.

B. Wittig-Reaktion mit 4

Im Laufe der Jahre hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Wittig-Reaktion für spezielle Erfordernisse präparativ zu vereinfachen. 4 ist in der Lage, Phosphoniumsalze, die zu resonanzstabilisierten Yliden führen, zu dehydrobromieren. In Gegenwart von Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel erhält man in homogener Phase mit Aldehyden in guten Ausbeuten die entsprechenden Verbindungen 15.



Der Einsatz von 4 empfiehlt sich vor allem bei alkaliempfindlichen Aldehyden.

Die Verwendung von 4 bei Reaktionen, in denen die bisher üblichen Basen in stöchiometrischen und katalytischen Mengen verwendet werden, läßt weitere interessante Ergebnisse erwarten.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Pestemer, Fräulein Dr. Lauerer und Herrn Prof. Dr. Hoyer für Aufnahme und Diskussion zahlreicher UV- und IR-Spektren.

⁸⁾ Farbenfabriken Bayer AG (Erf. K. Eiter, E. Truscheit und H. Oediger), Dtsch. Bundes-Pat. 1110 158, C. A. 56, P 9999 h (1962).

⁹⁾ K. Eiter und E. Truscheit, Medizin und Chemie 7, 719 (1963).

¹⁰⁾ E. Vogel, R. Schubart und W. A. Böll, Angew. Chem. 76, 535 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 510 (1964).

¹¹⁾ Privatmitteil. E. Vogel.

Beschreibung der Versuche

Herstellung von 1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5) (4)

a) 1-[2-Cyan-äthyl]-pyrrolidon-(2) (2): Man erwärmt 1275 g (15 Mol) *Pyrrolidon* mit 3 g KOH-Pulver auf 80° und läßt bei dieser Temperatur 875 g (16.5 Mol) *Acrylnitril*, das mit 4.5 g Hydrochinon stabilisiert ist, innerhalb von 1.5 Stdn. zufließen. Man rührt anschließend 2 Stdn. bei 80°, versetzt mit 8 ccm konz. Salzsäure und entfernt alle bis 100°/12 Torr flüchtigen Bestandteile. Man erhält 2150 g rohes 2, das direkt zu 3 weiterverarbeitet werden kann. Sdp._{0.1} 119–121°; Reinausb. 1941 g (94%).

b) 1-[3-Amino-propyl]-pyrrolidon-(2) (3)¹²⁾: 2150 g rohes 2 werden in 400 ccm Methanol und 800 ccm flüssigem Ammoniak bei 100° unter 120 atü in Gegenwart von 100 g Raney-Nickel hydriert. Man filtriert vom Katalysator, engt bei 100°/10 Torr ein und destilliert den Rückstand i. Hochvak.; Sdp._{0.02} 108–110°. Ausb. 1790 g (84%, bez. auf Pyrrolidon).

c) 1.5-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonen-(5) (4): 1790 g 3 werden in Gegenwart von 18 g *p-Toluolsulfonsäure* mit 2500 ccm Xylol am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa 10–12 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man engt i. Vak. ein und destilliert den Rückstand. Sdp.₁₁ 97–99°. Ausb. 1375 g (88%), n_D^{20} 1.5196. Gesamtausb. über alle Stufen 74%.

C₇H₁₂N₂ (124.2) Ber. C 67.70 H 9.74 N 22.55 Gef. C 67.72 H 9.88 N 23.00

*C*₂₀-*Bromid* 6a: In ein Gemisch von 21.3 g 5 und 64 ccm Äther läßt man bei –20° eine Lösung von 16.6 g *Phosphortribromid* in 64 ccm Äther einfließen, rührt anschließend 1 Stde. bei Raumtemp., gießt den Ansatz in ein Gemisch von 50 g Eis und 50 ccm Wasser, extrahiert mit Petroläther (30–50°), wäscht die organische Phase zuerst zweimal mit Natriumchloridlösung, dann zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich neutral. Man trocknet kurz über Natriumsulfat und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemp. 21.2 g (84%) 6a als gelbes Öl, das schnell nachdunkelt und sofort weiterverarbeitet wird.

UV: λ_{\max} (ϵ) 244 m μ (16500).

Vitamin A-acetat (7): Man löst 21.2 g 6a in 40 ccm absol. Benzol, läßt dazu eine Lösung von 13.4 g 4 und 40 ccm absol. Benzol einfließen, erwärmt unter N₂ auf 80° und hält bei dieser Temperatur 15 Min. Nach dem Abkühlen wird in ein Gemisch von 50 g Eis und 100 ccm 1 *n* H₂SO₄ gegossen. Man extrahiert mit Petroläther (30–50°), wäscht den Extrakt neutral und trocknet ihn über Natriumsulfat. Man erhält daraus 14.2 g rohes Vitamin-A-acetat, löst das Rohprodukt in 15 ccm Petroläther (30–50°) und chromatographiert diese Lösung an neutralem Al₂O₃ (Akt.-St. II) nacheinander mit Petroläther, Petroläther/10% Benzol und Petroläther/20% Benzol. Aus diesen Fraktionen erhält man 10.7 g (63%) 7.

UV: λ_{\max} (ϵ) 328 m μ (35000).

C₂₂H₃₂O₂ (328.5) Ber. C 80.43 H 9.82 Gef. C 80.36 H 10.03

*C*₁₆-*Kohlenwasserstoff* 13¹³⁾: 40.4 g (0.2 Mol) 11 werden in 200 ccm Äther bei –20° mit einer Lösung von 19 g (0.07 Mol) *Phosphortribromid* in 200 ccm Äther versetzt. Man erwärmt auf 25°, rührt 1 Stde. bei dieser Temperatur, gießt auf 200 g Eis, extrahiert nach Abtrennung der organischen Phase die wäbr. Schicht mit Petroläther (30–50°), wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumchlorid-, dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet sie kurz über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 47 g 12.

IR: 3270 (=C–H), 2080/cm (α,β -ungesättigte C≡C).

¹²⁾ W. Reppe, Liebigs Ann. Chem. 596, 210 (1955).

¹³⁾ Herstellungsvorschriften für andere α,β -ungesättigte endständige Acetylenverbindungen siehe l. c.⁴⁾

12 wird in 80 ccm Benzol gelöst, bei 10° mit 40 ccm **4** versetzt, 30 Min. bei 25° und dann 30 Min. bei 50° gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf ein Gemisch von 50 g Eis und 200 ccm 2*n* H₂SO₄ gegossen, mit Petroläther (30–50°) extrahiert, diese organische Phase hintereinander dreimal mit *n* H₂SO₄ und zweimal mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält so 38 g **13**, das durch Chromatographie an 400 g neutralem Al₂O₃ (Akt.-St. II) mit Hilfe von Petroläther (30–50°) gereinigt wird. Man erhält 30 g **13** (70%, bez. auf **11**). n_D^{20} 1.5672, Sdp._{0.01} 70–80°.

IR: 3280 (=C–H), 2080/cm (α,β -ungesättigte C=C).

UV: λ_{\max} (ϵ) 286 m μ (22500).

C₁₆H₂₂ (214.4) Ber. C 89.65 H 10.35 Gef. C 89.43 H 10.29

Cyclohexen: Eine Lösung von 82 g (0.5 Mol) *Cyclohexylbromid* in 40 ccm Dimethylsulfoxid (DMSO) wird bei 20° mit 70 g (0.55 Mol) **4** versetzt und langsamerwärmt. Die Reaktion beginnt bei 60° und verläuft bei 110° sehr heftig. Man destilliert das *Cyclohexen*, das sich als obere Schicht auf dem Reaktionsgemisch befindet, ab. Ausb. 38 g (92%), Sdp. 80–83°, n_D^{20} 1.4468 (Lit. ¹⁴): n_D^{20} 1.44637).

Dehydrobromierung von 2-Brom-heptan: Man erwärmt 37 g (0.3 Mol) **4** auf etwa 100° und läßt bei dieser Temperatur 45 g (0.25 Mol) *2-Brom-heptan* langsam einfließen. Anschließend wird das Reaktionsprodukt abdestilliert und erneut destilliert. Sdp.₇₆₀ 95–97°, Ausb. 11.3 g (46%), n_D^{20} 1.4042 (Lit. ¹⁵): n_D^{20} 1.406, *cis*).

IR: 1638, 990, 908/cm (HC=CH₂) (alle schwach), 962/cm (HC=CH *trans*) fehlt.

Gaschromatogramm (Perkin-Elmer Modell 116, 4 mm/4 m, Trikresylphosphat 25% auf Chromosorb P, Helium, 0.5 atü Eingangsdruck): 20.1% Hepten-(1), 79.2% Hepten-(2).

Wittig-Reaktion (15): Man löst 0.05 Mol des entsprechenden *Triphenylphosphoniumbromids* in 80 ccm absol. DMSO, versetzt das Gemisch bei 20° mit einer Lösung von 6.8 g (55 mMol) **4** in 10 ccm absol. DMSO, rührt 10 Min. bei 25°, läßt dann 0.05 Mol des entsprechenden *Aldehyds*, gelöst in 10 ccm absol. DMSO, bei 20° zuffließen, erwärmt 4 Stdn. auf 80°, gießt nach dem Abkühlen in ein Gemisch von 50 ccm 10-proz. Phosphorsäure und 950 ccm Wasser, extrahiert Lösung und Festanteile mit Äther, wäscht die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Das nach Abdampfen des Äthers i. Vak. verbleibende Rohprodukt wird durch Behandeln mit Äther vom Triphenylphosphinoxid weitgehend befreit und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert.

Beispiele für die Synthese von ungesättigten Estern durch Wittig-Reaktion unter Verwendung von **4**

Phosphoniumsalz [Ph ₃ P–CH ₂ –R]Br	Aldehyd R'–CHO	Reaktionsprodukt R'–CH=CH–R	Sdp./Torr	% Ausb.
R	R'			
–CO ₂ CH ₃	Ph	Ph–CH=CH–CO ₂ CH ₃	85–86°/0.08 ¹⁶⁾	76
–C=CH–CO ₂ CH ₃ CH ₃	Ph	Ph–CH=CH–C=CH–CO ₂ CH ₃ CH ₃	113–115°/ 0.003 ¹⁷⁾	72

¹⁴⁾ H. I. Waterman und H. A. van Westen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **48**, 637 (1929).

¹⁵⁾ Fr. D. Rossini und K. S. Pitzer, Selected Values of Physical and Thermodynamic Properties of Hydrocarbons and Related Compounds, S. 56, Carnegie-Press 1953, Pittsburg.

¹⁶⁾ J. Kendall und J. E. Booge, J. Amer. chem. Soc. **38**, 1712 (1916).

¹⁷⁾ K. Ziegler, W. Schumann und E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. **551**, 120 (1942).