

Manfred Schlosser, Karl-Friedrich Christmann und Alois Piskala

Olefinierungen mit Phosphor-Yliden, II¹⁾

β -Oxido-phosphor-ylide (Betain-Ylide) in salzfreiem und salzhaltigem Medium

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem Institut für experimentelle Krebsforschung am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg^{*)}

(Eingegangen am 23. April 1970)

Phosphor-Betaine bevorzugen nur dann ganz eindeutig die *threo*-Form und können somit stereoselektiv in *trans*-Olefinen übergeführt werden, wenn lösliche Lithiumsalze im Reaktionsgemisch zugegen sind.

Olefination Reactions with Phosphorus Ylids, II¹⁾

β -Oxido Phosphorus Ylids in the Presence and Absence of Soluble Alkaline Metal Salts

trans-Stereoselective olefin synthesis by means of the modified Wittig reaction cannot be achieved in salt-free medium, since only in the presence of soluble lithium salts do the phosphorus betaines exist predominantly in the *threo* form.

Die stereochemische Beeinflussung der Olefin-Synthese mit reaktiven Phosphor-Yliden gründet sich auf zwei Besonderheiten^{1,2)}:

1. Kinetisch gesteuert vereinigen sich Ylide mit Aldehyden ganz überwiegend zu *erythro*-konfigurierten Addukten („P-Betainen“). Vermeidet man nachträgliche Epimerisierung, so gelangt man anschließend zu *cis*-Olefinen^{3,4)}.

2. In Gegenwart von Lithiumsalzen kann man das Diastereomeren-Gleichgewicht zwischen *erythro*- und *threo*-Betainen einstellen. Das Gleichgewicht liegt weit auf der Seite der *threo*-Form, aus der dann nahezu reines *trans*-Olefin freigesetzt werden kann^{1,5)}.

Ursprünglich betrachtete man es als einzige Aufgabe des Lithiumsalzes, im Verlauf der *trans*-selektiven Olefinierung die Umwandlung des Adduktes zu Olefin und Triphenylphosphinoxid solange zu blockieren, bis das Diastereomeren-Gleichgewicht

^{*)} Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Universität, 69 Heidelberg, Tiergartenstr. 2.

¹⁾ I. Mitteil.: M. Schlosser und K. F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. 708, 1 (1967).

²⁾ M. Schlosser, Topics in Stereochemistry (Hrsg. E. L. Eliel und N. L. Allinger), Bd. 5, im Druck, Interscience Publ., New York 1970.

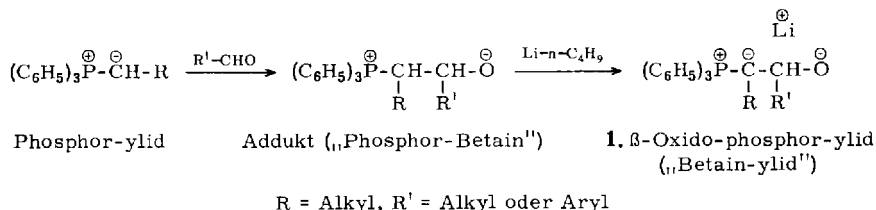
³⁾ M. Schlosser, G. Müller und K. F. Christmann, Angew. Chem. 78, 677 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 667 (1966).

⁴⁾ A. Piskala und M. Schlosser, unveröffentlichte Versuche.

⁵⁾ M. Schlosser und K. F. Christmann, Angew. Chem. 78, 115 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 126 (1966).

eingestellt ist. Unbekannt blieb jedoch, ob nicht das Lithiumsalz zugleich die Gleichgewichtslage verändert. Dies ist in der Tat der Fall, wie die vorliegende Untersuchung zeigen soll.

Es war bereits beobachtet worden, daß die Addukte aus Triphenylphosphonio-alkyliden und aromatischen oder aliphatischen Aldehyden erst oberhalb von -25° bzw. 0° zu Triphenylphosphinoxid und Olefin zerfallen^{1,3)}. Versetzt man solche Addukte bei -78° mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium, so wird durch die metallorganische Base ein Proton aus der α -Stellung zum Phosphor rasch abstrahiert, und es entsteht die intensiv braunrote bis blutrote Lösung eines β -Oxido-phosphor-ylids („Betain-ylids“) **1**⁴⁾.



Zur Charakterisierung wurde das ausgehend von Triphenylphosphonio-methylid und Benzaldehyd gewonnene Betain-ylid (**1**, R = H, R' = C₆H₅) bei -30° mit der stöchiometrischen Menge Deuteriumchlorid behandelt. Nach kurzem Erwärmen auf Raumtemperatur und Hydrolyse isolierte man Styrol, das nahezu 1 Atom Deuterium pro Molekel enthielt.

Das homologe β -Oxido-phosphor-ylid, das von Triphenylphosphonio-äthylid (R = CH₃) aus zugänglich ist, lieferte bei der Einwirkung von überschüssigem Chlorwasserstoff in Äther ein Gemisch diastereomerer β -Hydroxy-phosphoniumchloride, aus welchem mit Kalium-tert.-butanolat praktisch epimerisierungsfrei⁶⁾ 82% *cis*- und *trans*- β -Methylstyrol im Verhältnis 24 : 76 freigesetzt werden konnten. Die *cis-trans*-Verhältnisse der auf dem Umweg über salzfreie β -Oxido-ylide gewonnenen Olefine weichen also erheblich von jenen ab, die sich bei *trans*-selektiven Olefinierungen in Gegenwart von Lithiumsalzen erzielen lassen (Tab. 1).

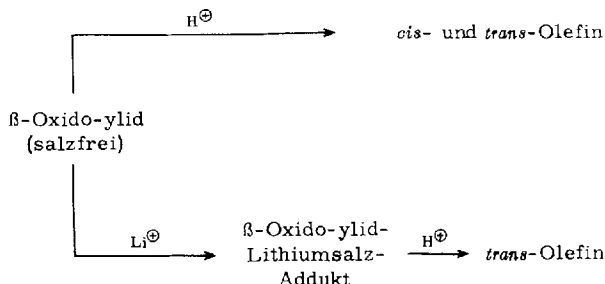
Tab. 1. Ausbeuten und *cis-trans*-Verhältnisse von Olefinen, hervorgegangen aus β -Oxido-phosphor-yliden („Betain-yliden“) in salzfreiem Milieu bzw. in Gegenwart von Lithiumsalzen

Olefin	Carbonyl-Komponente	% Ausb.	salzfrei	mit Lithiumsalz	
			<i>cis</i> : <i>trans</i>	% Ausb.	<i>cis</i> : <i>trans</i>
C ₂ H ₅ -CH=CH-n-C ₅ H ₁₁	Propanal	76	41 : 59	67	1 : 99
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₃	Benzaldehyd	82	24 : 76	69	3 : 97
C ₆ H ₅ -CH=CH-n-C ₅ H ₁₁	Benzaldehyd	80	25 : 75	73	3 : 97

Besonders eindrucksvoll sind die im Falle des Nonens erzielten Ergebnisse. In zwei Parallelansätzen stellte man bei -78° salzfreies β -Oxido-phosphor-ylid (R = n-C₅H₁₁, R' = C₂H₅) her. Den einen Ansatz behandelte man direkt mit ätherischem

⁶⁾ Vgl. I. c.¹⁾, und zwar S. 9 und 15.

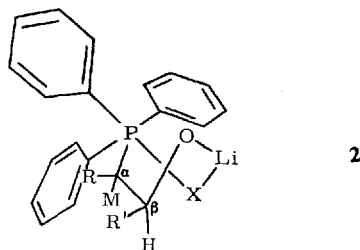
Chlorwasserstoff, um über das Betain das Olefin freizusetzen, den anderen versetzte man jedoch vor der Protonierung mit zwei Äquivalenten des leicht löslichen Lithiumperchlorats. Während im salzfreien Medium annähernd gleiche Mengen *cis*- und *trans*-Nonen-(3) entstanden, unterdrückte das Lithiumsalz die Bildung des *cis*-Isomeren praktisch vollkommen.



Der *threo*-dirigierende Einfluß löslicher Salze bleibt sogar — wenngleich weniger ausgeprägt — erhalten, wenn *Natrium*-Ionen die Rolle der Lithium-Ionen übernehmen. Das Äthyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurde in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid bei -33° in das Ylid und dieses bei -78° mit Benzaldehyd in das Betain ($R = \text{CH}_3$, $R' = \text{C}_6\text{H}_5$) übergeführt. Wie am Auftreten einer orangefarbenen Farbe ersichtlich war, gelang es bei -60° durch Einwirkung eines zweiten Äquivalentes Natriumamid das zugehörige β -Oxido-phosphor-ylid zu gewinnen. Nach Protolyse mit Ammoniumchlorid und Olefinbildung isolierte man ein Isomerenmischung, das viel *cis*- β -Methyl-styrol enthielt (*cis* : *trans* = 32 : 68). Führt man die gleiche Umsetzung in flüssigem Ammoniak durch, das mit Natriumnitrat gesättigt war, so betrug jedoch das Isomerenverhältnis 7 : 93.

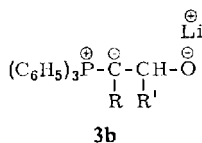
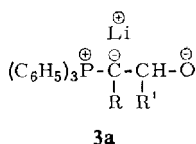
Gegenwärtig läßt sich noch nicht mit Gewißheit entscheiden, auf welche Weise die Metallsalze in das stereochemische Geschehen einzugreifen vermögen. Die folgenden Überlegungen²⁾ stehen somit nur im Rang einer plausiblen Arbeitshypothese: Man mag sich vorstellen, daß sich Phosphor-Betaine mit Metallsalzen, insbesondere Lithiumsalzen, zu einem sechsgliedrigen Ring zusammenlagern. Dessen Vorzugskonformation könnte die Gestalt einer verzerrten Wanne („twist-boat“) haben, denn diese Anordnung besitzt — wenngleich um den Preis beinahe-ekliptischer Ausrichtung der exocyclischen Bindungen am α - und β -ständigen Kohlenstoff — eine Reihe von Vorzügen: ekliptische Wechselwirkungen zwischen P-Phenyl-Bindungen und der $\text{C}^\alpha\text{—C}^\beta$ -Bindung sind vermieden, der Abstand zwischen dem positiv geladenen Phosphor-Atom und dem negativ geladenen Sauerstoff-Atom ist so gering wie möglich, Ladungsdipole werden intern optimal ausgeglichen, und das Lithium-Kation ist solvatisierenden Lösungsmittel-Molekeln gut zugänglich.

Wenn **2** wirklich die für Betain-Lithiumsalz-Addukte günstigste Konformation veranschaulicht, leuchtet der beträchtliche Energieunterschied ($\Delta G_0 = 2\text{—}3$ kcal/Mol) zwischen *erythro*- und *threo*-Diastereomeren ohne weiteres ein. Die *cis*-ständigen Reste der *erythro*-Form müssen sich sterisch stark behindern. Sobald die Umwandlung des Betains ($M = \text{H}$) zum β -Oxido-phosphor-ylid ($M = \text{Li, Na}$) die Möglichkeit dazu

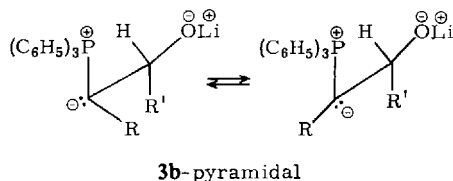
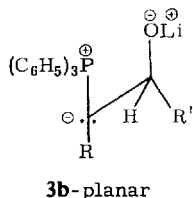


bietet, wird deshalb das *erythro*-Diastereomere zur weniger gespannten *threo*-Form epimerisieren. Durch Protonierung geht daraus unter Konfigurationserhaltung⁷⁾ das *threo*-Betain und aus diesem das *trans*-Olefin hervor.

Im salzfreien Medium vermag das β -Oxido-phosphor-ylid in zwei verschiedenen, metallotropen Formen (**3a** und **3b**) aufzutreten. Vermutlich wird sich das Lithium eher für das elektronenreiche Sauerstoff-Anion statt für das Carbanion als Bindungs-ort entscheiden.



Gleichgültig, ob nun der Ylid-Kohlenstoff trigonal-planar (**3b-planar**) oder tetragonal-pyramidal (**3b-pyramidal**) konfiguriert ist⁸⁾: beidemale ist kein streng richtungsgebundener Verlauf der Protonierung zu erwarten, zumal das Proton möglicherweise zuerst am Sauerstoff gebunden und von da aus auf den Kohlenstoff übertragen wird.



Die großzügige finanzielle Unterstützung und die Gewährung eines *Liebig-Stipendiums* an K. F. Christmann durch den *Fonds der Chemischen Industrie* waren für die vorliegende Untersuchung von höchstem Wert.

⁷⁾ R. L. Letsinger, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4842 (1950); W. H. Glaze, C. H. Selman, A. L. Ball und L. E. Bray, J. org. Chemistry **34**, 641 (1969).

⁸⁾ Vgl. III. Mitteil.: A. Piskala, M. Zimmermann, G. Fouquet und M. Schlosser, Collect. czechoslov. chem. Commun., im Druck.

Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden bis zur Hydrolyse unter „reinem“ Stickstoff (99.7% N₂) ausgeführt. Diäthyläther und Tetrahydrofuran wurden vor der Verwendung durch Abdestillieren von dem blauen Natrium-*n*-Octyl des Benzophenons, Ammoniak durch Abdestillieren von einer blauen Natrium-Lösung getrocknet. — Die in Tetrahydrofuran eingesetzten Phosphorylide wurden als „salzfreie“ Lösungen⁹⁾ hergestellt und in Büretten unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

Umsetzungen in Tetrahydrofuran

Styrol- α -d: 30 mMol orangefarbenes Triphenylphosphonio-methylid (0.48 M Lösung in Tetrahydrofuran) wurden bei -50° mit 31 mMol Benzaldehyd versetzt, wobei die Lösung homogen blieb und nur noch ganz schwach ockerfarben war. Nach 10 Min. tropfte man unter Rühren bei -50° 35 mMol *n*-Butyllithium (0.23 M in Hexan) binnen 10 Min. zu und ließ die Temperatur der dunkelroten Lösung anschließend langsam auf -30° ansteigen. Dann wurde mit 35 mMol ätherischem Deuteriumchlorid¹⁾ behandelt, worauf sich ein farblos Niederschlag abschied. Nach Zugabe von 50 mMol sublimiertem Kalium-*tert*.-butanolat rührte man 2 Stdn. kräftig bei Raumtemperatur.

Der Ansatz wurde mehrfach mit je 10 ccm Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Calciumsulfat getrocknet und mit 0.1 g Hydrochinon stabilisiert. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel destillierte man den Rückstand i. Wasserstrahlvak. Bei Sdp.₂₅ 52° gingen 59% *Styrol* über. Laut Massenspektrum war es 95proz. monodeutert, und laut Kernresonanzspektrum war das Deuterium gleichmäßig auf die *cis*- und *trans- α* -Position verteilt (*cis*-H: Dublett von Dublett bei -5.72 ppm; *trans*-H: Dublett von Dublett bei -5.20 ppm bezügl. TMS; $J_{HHtrans} = 17.5$ Hz, $J_{HHcis} = 11$ Hz, $J_{HHgem} = 1$ Hz).

1-Phenyl-propen (β -Methyl-styrol)

a) 3 mMol Triphenylphosphonio-äthylid in 5 ccm Tetrahydrofuran wurden bei -78° mit 3.3 mMol Benzaldehyd gemischt, wobei die charakteristische Ylid-Farbe sofort verblaßte. Eine Minute später fügte man unter Rühren 3.3 mMol *n*-Butyllithium (0.23 M in Hexan, salzfrei) hinzu. Die Lösung färbte sich augenblicklich braunrot. Sie wurde auf -30° aufgetaut und 15 Min. lang bei dieser Temperatur gehalten. Dann versetzte man mit 3.3 mMol ätherischem Chlorwasserstoff und rührte anschließend 1 Stde. lang mit 4 mMol sublimiertem Kalium-*tert*.-butanolat. Nach der üblichen Aufarbeitung ließen sich 82% *cis*- und *trans*- β -Methyl-styrol im Verhältnis 24 : 76 gaschromatographisch (1.5 M 15proz. Carbowax 20 M, 160° , Cumol als Bezugssubstanz) nachweisen.

Verzichtete man auf den Zusatz von Kalium-*tert*.-butanolat, so lagen nach 1stdg. Rühren erst 31% des Olefins (*cis* : *trans* = 16 : 84) vor.

b) Gleichartig, wie im Abschnitt a) beschrieben, wurden 3 mMol β -Oxido-ylid bereitet und dann bei -30° mit einem großen Überschuß (12 mMol) ätherischem Chlorwasserstoff versetzt. Man dekantierte die überstehende Lösung so weit wie möglich von dem ausgefallenen Niederschlag, filtrierte den Rest, wusch und trocknete die vereinigte klare Lösung. Die gaschromatographische Analyse zeigte 11% *cis*- und *trans*- β -Methyl-styrol im Verhältnis 19 : 81 an. Der Niederschlag wurde i. Ölpumpenvak. (0.2 Torr, 30 Min., 65°) von Lösungsmittel und allen anderen flüchtigen Stoffen befreit und dann mit 4.5 mMol Kalium-*tert*.-butanolat in 10 ccm Äther 1 Stde. gerührt. Es bildete sich 84% *cis*- und *trans*- β -Methyl-styrol im Verhältnis 22 : 78.

⁹⁾ G. Wittig, H. Eggers und P. Duffner, Liebigs Ann. Chem. **619**, 10 (1958).

1-Phenyl-hepten-(1)

a) Wie im vorangehenden Beispiel unter a) beschrieben, wurde im 30-mMol-Maßstab *Triphenylphosphonio-n-hexylid* mit *Benzaldehyd*, *n-Butyllithium* und ätherischem *Chlorwasserstoff* behandelt. Die Aufarbeitung lieferte nach der Hydrolyse 80% *1-Phenyl-hepten-(1)* vom Sdp.₁₅ 125–133°.

C₁₃H₁₈ (174.3) Ber. C 89.59 H 10.41 Gef. C 89.29 H 10.17

Laut Gaschromatographie (2 m 15proz. Silikonöl DC 200, 198¹⁰) setzte sich das Reaktionsprodukt aus zwei Substanzen im Verhältnis 25 : 75 zusammen, wovon sich die Hauptkomponente (längere Retentionszeit!) in Mischgaschromatogrammen als mit *trans-1-Phenyl-hepten-(1)* (s. unten) identisch erwies.

b) Analog wie früher beschrieben¹⁰⁾ wurde *1-Phenyl-hepten-(1)* *trans*-selektiv hergestellt. Der 30-mMol-Ansatz lieferte bei der destillativen Aufarbeitung 73% des Olefins; Sdp.₁₃ 130–134°. Die *cis-trans*-Isomerenzusammensetzung betrug 3 : 97; die *trans*-Konfiguration des Hauptproduktes wurde kernresonanzspektroskopisch sichergestellt (aromatische, olefinische und allylständige Wasserstoffe sowie Methylen- und Methyl-Wasserstoffe in Form schlecht aufgelöster, komplizierter Multipletts, zentriert um –7.2, –6.2, –2.1, –1.3 bzw. –0.9 ppm bezügl. TMS im Mengenverhältnis 5 : 2 : 2 : 6 : 3).

Nonen-(3)

a) 3 mMol *Triphenylphosphonio-n-hexylid* in 10 ccm Tetrahydrofuran wurden bei –78° mit 3.2 mMol *Propanal* und 15 Min. später mit 3.4 mMol *n-Butyllithium* versetzt. Nachdem man unter Rühren die Temperatur bis auf 0° hatte ansteigen lassen, ließ man wieder bei –78° 6 ccm einer 2.5 *m* Lösung von *Chlorwasserstoff* in Äther einfließen. Die Lösungsmittel wurden abrotiert und der farblose Rückstand zweimal mit je 20 ccm trockenem Dichlormethan ausgekocht. Nach dem Filtrieren wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit 10 ccm Äther überschichtet und 90 Min. mit 6 mMol *Kalium-tert.-butanolat* gerührt. Nach Zugabe von 0.25 g *n-Octan* als „innerem Standard“ wurden gaschromatographisch 76% *cis*- und *trans-Nonen-(3)* im Verhältnis 41 : 59 nachgewiesen (2 m 5proz. Silbernitrat plus 10% Benzylcyanid, 40°).

Das Olefin wurde anhand eines authent. Vergleichsmaterials identifiziert, das im 50-mMol-Maßstab durch konventionelle Wittig-Reaktion (aus Hexyl-(1)-triphenylphosphoniumbromid, Phenyllithium und Propanal) hergestellt und durch fraktionierte Destillation (Sdp. 123–127°) isoliert wurde.

C₉H₁₈ (126.2) Ber. C 85.63 H 14.37 Gef. C 85.58 H 14.15

b) Es wurde genau, wie in Abschnitt a) geschildert, verfahren, mit dem einzigen Unterschied, daß vor der Behandlung des dunkelroten β -Oxido-ylids mit Chlorwasserstoff bei –30° 0.7 g (6.6 mMol) wasserfreies *Lithiumperchlorat* zugegeben und so lange (30 Min.) gerührt wurden, bis eine klare, immer noch intensiv rote Lösung entstanden war. Die Protolyse wurde wieder bei –78° ausgeführt. Gaschromatographisch entdeckte man 66% *Nonen-(3)* mit einem *cis/trans*-Verhältnis < 1 : 99.

Reaktionen in flüssigem Ammoniak

a) Eine Suspension von 30 mMol *Äthyl-triphenyl-phosphoniumbromid* in 100 ccm trockenem Ammoniak und 50 ccm Tetrahydrofuran wurde unter kräftigem Rühren mit 30 mMol *Natriumamid*-Pulver versetzt. Die Suspension färbte sich augenblicklich gelb. Man ließ kurzzeitig auf –33° auftauen. Nachdem der Ansatz wieder auf –78° gekühlt worden war, gab man eine Lösung von 30 mMol *Benzaldehyd* in 10 ccm Tetrahydrofuran zu. Die jetzt creme-

¹⁰⁾ l. c.¹⁾, S. 35.

farbene Mischung kochte noch 2 Stdn. bei -33° unter Rückfluß; dann ließ man das Ammoniak durch ein Quecksilberventil entweichen. Mit 20 ccm Äther wurden die Reaktionsprodukte aus dem Rückstand extrahiert, dreimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Laut Gaschromatogramm (2 m 15proz. Polyäthylenglykol 1500 160°, Cumol als „innerer Standard“) waren 83% *trans*- und *cis*- β -Methylstyrol im Verhältnis 23 : 77 entstanden.

b) Anfänglich wurde genau so verfahren, wie vorstehend beschrieben. Unmittelbar nach der Zugabe des Benzaldehyds versetzte man dann erneut mit 30 mMol Natriumamid. Die sofort auftretende gelbe Farbe vertiefte sich beim Auftauen auf -60° zu einem leuchtenden Orangerot. Bei -30° fügte man 30 mMol Ammoniumchlorid zu und rührte den ausfallenden, voluminösen, farblosen Niederschlag noch 2 Stdn. unter Rückfluß, ehe man, wie beschrieben, aufarbeitete. Es wurden 39% *trans*- und *cis*- β -Methylstyrol im Verhältnis 68 : 32 nachgewiesen.

Das Ergebnis blieb unverändert, als man das Betain-ylid nicht mit Ammoniumchlorid protonierte, sondern zuerst das Ammoniak abdampfte, dann mit 30 mMol ätherischem Chlorwasserstoff behandelte und noch 10 Stdn. lang bei Raumtemperatur rührte.

Die Ausbeute sank auf 33%, das *trans* : *cis*-Verhältnis stieg jedoch auf 93 : 7 an, als man dem Ammoniak kein Tetrahydrofuran zumischte, stattdessen aber das Lösungsmittel bei -78° mit 25 g Natriumnitrat sättigte. Allylbenzol, das bei basenkatalysierter Isomerisierung des β -Methylstyrols ebenfalls — zu wenigen Prozenten — entstehen sollte, wurde nicht entdeckt.

[147/70]