

Über die Darstellung von Polyenen, 2. Mitt.:*

Kondensation von Carbonylverbindungen mit Geranyl-bromid nach Wittig

Von

F. Dallacker, F. Kornfeld und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 24. Juni 1960)

Das aus der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Geranyl-triphenyl-phosphoniumbromid erhaltene Ylen lässt sich mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Carbonylverbindungen in guten Ausbeuten unter gleichzeitiger Bildung von Triphenylphosphin-oxyd kondensieren.

Eine Reihe von Naturprodukten fällt durch eine besondere Regelmäßigkeit hinsichtlich des Aufbaus ihrer Kohlenstoffketten und ihrer Ringgruppierung auf. Denkt man sich diese Substanzen formell in ihre kleinsten Bestandteile zerlegt, so findet man als Grundsystem einen Baustein, bestehend aus vier Kohlenstoffatomen mit einer Methylverzweigung, das Isoprengerüst. Sieht man von den technischen Verwendungsmöglichkeiten der sog. Polyterpene, des Kautschuks und der Guttapercha ab, und bedenkt allein die für den Organismus wichtigen Funktionen der Vitamine A¹, K² und der Ubichinone, einer von R. A. Morton³ aufgefundenen und in ihrer Konstitution aufgeklärten Stoffklasse⁴, deren Fehlen zu Mängelscheinungen führt, so erkennt man auch ohne Berücksichtigung der Steroide die physiologische Bedeutung,

* 1. Mitt.: M. Lipp und F. Dallacker, Chem. Ber. **90**, 1730 (1957).

¹ I. Heilbron und B. C. L. Weedon, Bull. soc. chim. France **1958**, 83.

² O. Isler, Angew. Chem. **71**, 7 (1959).

³ G. N. Festenstein, F. W. Heaton, J. S. Lowe und R. A. Morton, Biochem. J. **59**, 558 (1955); A. M. Pumphrey, E. R. Redfearn und R. A. Morton, ebenda **70**, 1 P (1958); Nature [London] **182**, 1764 (1958).

⁴ R. Rüegg, U. Gloor, R. N. Goel, G. Ryser, O. Wiss und O. Isler, Helv. Chim. Acta **42**, 2616 (1959).

die vielen Isoprenabkömmlingen zukommt. Die Biosynthese des Squalens und damit die einiger Steroide scheint nach Auffinden neuer unter die Isoprenregel fallender Verbindungen, wie z. B. der Mevalonsäure und ihres Lactons⁵, des Isopentenyl-phosphats oder des Farnesyl-pyro-phosphats, anlässlich weiterer Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen⁶ der Aufklärung entgegenzusehen. Bei Durchsicht der Literatur fand man keinerlei Angaben über die Synthese heterocyclischer Verbindungen, die Isoprenbausteine enthalten. Da auch den Heterocyclen, vor allen Dingen den Pyridinabkömmlingen mit bestimmten funktionellen Gruppen, physiologische Bedeutung zukommt, erschien es uns reizvoll, Substanzen darzustellen, die sowohl das Pyridin-, das Furan- oder das Thiophenringsystem als auch Seitenketten besitzen, die auf Grund ihrer konstitutionellen Anordnung unter die Isoprenregel⁷ fallen.

Zur Bildung der Polyene sahen wir von der Anwendung klassischer Methoden der Kohlenstoffkettenverlängerung ab, einmal, weil diese mehr oder weniger Substanzgemische liefern, zum andern wollten wir die Grenze der Anwendbarkeit des von G. Wittig⁸ entwickelten Verfahrens kennenlernen.

Zur Darstellung des Geranyl-triphenylphosphoniumbromides⁹ kann man vom Linalool und vom Geraniol ausgehen. Unter der Einwirkung von Phosphortribromid auf Linalool in Petroläther bei —30° bildet sich zunächst das Bromid, das dann eine anionomere Umlagerung, Allylumlagerung, zum Geranylchlorid eingeht. Da das Geranylchlorid sich selbst bei der Destillation unter verminderterem Druck teilweise zerstellt, wurde das Rohbromid mit Triphenyl-phosphin in benzolischer Lösung umgesetzt; an Stelle des Chlorides kann auch das noch schneller reagierende Jodid verwendet werden. Die Geranyl-triphenylphosphoniumsalzbildung erfolgt glatt und in guter Ausbeute. Das Salz geht bei der Umsetzung mit ätherischer Phenyl-lithium-Lösung als Protonenacceptor in Lösung und in einer Gleichgewichtsreaktion bildet sich das rotbraun gefärbte, in Äther lösliche Triphenylphosphinalkylen, welches ein Re-

⁵ J. M. Stewart und D. W. Wolley, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4951 (1959).

⁶ F. Lynen, B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning und E. M. Mösllein, Angew. Chem. **71**, 657 (1959); F. Lynen und H. Eggerer, Ann. Chem. **630**, 58 (1960); R. Tschesche und H. Machleidt, Ann. Chem. **631**, 61 (1960).

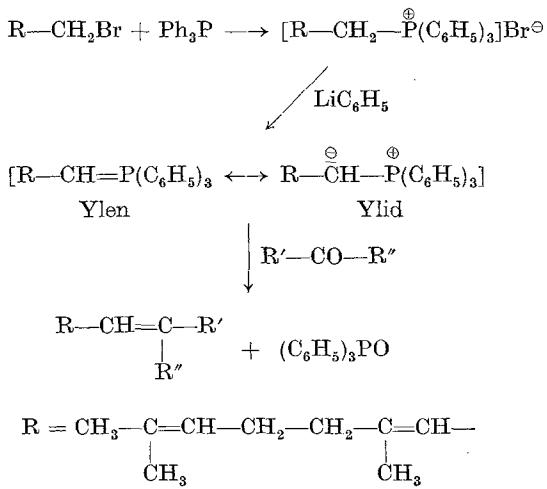
⁷ L. Ruzicka, Experientia [Basel] **9**, 357 (1953); Proc. Roy. Soc. [London] **1959**, 341.

⁸ G. Wittig, Experientia [Basel] **12**, 41 (1956); Angew. Chem. **68**, 505 (1956); Festschrift A. Stoll, (Basel 1957), 48; J. Levisalles, Bull. soc. chim. France **1958**, 1021; U. Schöllkopf, Angew. Chem. **71**, 260 (1959); A. W. Johnson, J. Org. Chem. **24**, 282 (1959); **25**, 183 (1960); T. W. Campbell und R. N. McDonald, J. Org. Chem. **24**, 1246, 1969 (1959); M. C. Henry und G. Wittig, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 563 (1960).

⁹ O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller, Helv. Chim. Acta **39**, 463 (1956).

sonanzhybrid zweier mesomerer Formen, der Ylid- und der Ylen-Form vorstellt. Das nucleophile Resonanzhybrid ist zur Addition an Carbonylgruppen und anderer polarisierte Systeme befähigt. Man hat sich diese Reaktion so vorzustellen, daß sich die polarisierte Carbonylgruppe mit der Ylenform zu einer Verbindung mit Betainstruktur vereinigt. Als nächste Stufe wird die Bildung eines Vierringes unter Ladungsaustausch angenommen. Auf Grund der Elektronegativitätsunterschiede ($P = 2,1$, $C = 2,5$ und $O = 3,5$) ist die Tendenz des Phosphors, sich mit dem Sauerstoff zu kombinieren, größer als die des Kohlenstoffs und es fällt Triphenylphosphinoxyd aus, das wieder mit einer ätherischen Lösung von Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden kann. Das ätherische Filtrat wird eingeengt und das zurückbleibende Olefin durch Vakuumdestillation gereinigt.

Übersicht über die dargestellten Verbindungen



Durch die Kondensation des Geranyliden-triphenylphosphins mit dem Pyridin-2-, Pyridin-3- und dem Pyridin-4-aldehyd entstehen die 1-[Pyridyl-(2)-], 1-[Pyridyl-(3)-] und 1-[Pyridyl-(4)-]-4,8-dimethyl-nona- triene-(1,3,7). Die Acetyl-pyridine setzen sich gleichfalls mit dem *Wittig*- Reagens um und liefern die gut destillativ zu reinigenden 1-[Pyridyl-(2)-], 1-[Pyridyl-(3)-] und 1-[Pyridyl-(4)-]-1,4,8-trimethyl-nonatriene-(1,3,7). Auch die Polyene aus den übrigen Aldehyden sind nach diesem Verfahren leicht darstellbar. Versuche, Campher nach *Wittig* umzusetzen, schlugen, wahrscheinlich aus sterischen Gründen, fehl, dagegen reagierte Campher- chinon mit dem Geranyliden-triphenylphosphin; doch führte die Aufarbeitung zu einem Gemisch, dessen Trennung uns bisher noch nicht gelang.

Übersicht über die dargestellten Polyene $\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{C}}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{R}'}}$

Nr.	R	R''	Sup. ° C/Torr	n_{D}^{20}	Ausb. % d. Th.	Summen- formel	Mol.- Gew.	% C	% H
I	(CH ₃) ₂ C:CH·CH ₂ ·CH ₂ ·C(CH ₃):CH—	H	169—175/4	1,5443	43,4	C ₂₀ H ₃₂	272,4	Ber. 88,19 Gef. 87,98	11,84 11,55
II	α-Pyridyl	H	153—157/3	1,5936	63,1	C ₁₆ H ₂₁ N	227,3	Ber. 84,54 Gef. 84,22	9,31 9,29
III	β-Pyridyl	H	160—165/5	1,5765	67,5	C ₁₆ H ₂₁ N	227,3	Gef. 84,50 Gef. 84,10	9,12 9,10
IV	γ-Pyridyl	H	142—146/3	1,5900	61,4	C ₁₆ H ₂₁ N	227,3	Ber. 84,58 Gef. 84,56	9,60 9,41
V	α-Pyridyl	CH ₃	155—156/2	1,5857	47,6	C ₁₇ H ₂₃ N	241,4	Ber. 84,58 Gef. 84,56	9,10 9,59
VI	β-Pyridyl	CH ₃	148—153/2	1,5731	59,5	C ₁₇ H ₂₃ N	241,4	Ber. 84,58 Gef. 84,56	9,29 9,31
VII	γ-Pyridyl	CH ₃	162—167/2	1,5752	53,0	C ₁₇ H ₂₃ N	241,4	Gef. 84,34 Gef. 83,09	9,14 9,14
VIII	α-Furyl	H	125—127/3	1,5736	80,7	C ₁₅ H ₂₀ O	216,3	Ber. 83,29 Gef. 83,09	9,59 9,59
IX	α-Thienyl	H	150—153/3	1,5994	71,5	C ₁₅ H ₂₀ S	232,4	Ber. 77,52 Gef. 77,30	8,67 8,59
X	p-Chlorphenyl	H	154—158/1	1,5918	61,5	C ₁₇ H ₂₁ Cl	260,8	Ber. 78,29 Gef. 78,00	8,12 7,99
XI	p-Cumyl	H	182—185/4	1,5665	75,0	C ₂₀ H ₂₈	268,4	Ber. 89,50 Gef. 89,23	10,52 10,28
XII	3,4-Methylendioxyphenyl	H	158—163/3	1,5922	59,0	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	270,4	Ber. 79,95 Gef. 80,05	8,20 8,28

Experimenteller Teil

Geranylchlorid⁹

Eine Lösung von 77,12 g (0,5 Mol) frisch destill. Geraniol oder Linalool in 200 ccm Petroläther (Sdp. 35—70°) und 10 ccm wasserfr. Pyridin wird unter Röhren innerhalb von 1—2 Stdn. mit 60 g PBr₃, gelöst in 75 ccm Petroläther, tropfenweise bei einer Temp. von — 30 bis — 25° versetzt. Nach der letzten Zugabe setzt man das Röhren bei der angegebenen Temp. noch 1 Stde. fort, gießt den Kolbeninhalt auf Eis und trennt die Petrolätherschicht ab. Das rohe Geranylchlorid kann aus der neutral gewaschenen und mit CaCl₂ getrockneten Lösung durch Vertreiben des Petroläthers unter vermindertem Druck, wobei die Wasserbadtemperatur 30° nicht übersteigen soll, als gelb gefärbtes Öl erhalten werden.

Geranyl-triphenylphosphoniumbromid

Zu 131 g Triphenylphosphin, gelöst in ca. 750 ccm Benzol, tropft man unter Röhren innerhalb weniger Min. das Rohgeranylchlorid. Die bereits nach einigen Min. beginnende Kristallisation des Phosphoniumchlorides ist nach 6—8 Stdn. beendet. Man filtriert das Salz ab, wäscht es gut mit Petroläther und trocknet es im Exsiccator bei 1 Torr und 40°. Ausb. an nicht umkristallisiertem Geranyl-triphenylphosphoniumchlorid: 141 g (Schmp. 186°).

Bildung der Olefine

Umsetzung mit Pyridin-2-aldehyd: 67,5 g pulv. Geranyl-triphenylphosphoniumchlorid werden unter intensivem Röhren in 1 l wasserfr. Äther suspendiert und tropfenweise mit 156 ccm einer n äther. Phenyl-lithiumlösung¹⁰ versetzt. Nachdem das Chlorid in Lösung gegangen ist, beginnt man mit der Zugabe von 15 g frisch destill. Pyridin-2-aldehyd. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man den sich entfärbenden Kolbeninhalt noch 3 bis 4 Stdn. unter Rückfluß, filtriert vom ausgefallenen Triphenylphosphin ab und reinigt das nach Vertreiben des Äthers zurückbleibende Olefin durch Destillation unter vermindertem Druck.

Nach dieser Vorschrift wurden sämtliche in der Tabelle aufgeführten Kondensierungen vorgenommen. Feste Aldehyde, wie z. B. das Piperonal, werden in äther. Lösung zugesetzt.

IR-Spektren

Die Aufnahmen wurden mit dem Leitzgerät (NaCl-Prisma) angefertigt. Der Geranylidene-Rest macht sich in den IR-Spektren der von uns dargestellten Verbindungen durch eine starke Absorptionsbande von 3,30—3,51 μ mit Schultern bei 3,29, 3,36 und 3,51 μ bemerkbar. Diese Absorptionen werden durch C=H- und =CH-Valenz-Schwingungen verursacht. Die C=C-Valenzschwingung führt zu einer mittelstarken bis starken Bande bei 6,09—6,11 μ , während die Deformationschw. der CH₂- und der CH₃-Gruppen eine mittelstarke Absorption bei 6,85—6,91 μ und von 7,24—7,26 μ bewirkt. Die =CH-Waggingschw. finden sich bei 10,35—10,40 μ , also im Gebiet der trans-Olefine mit der CH=CH-Anordnung. Wird zur Wittig-Reaktion ein Keton, z. B. Acetyl-pyridin, verwendet, so entsteht unter Substitution eines Wasserstoffatoms eine CH₃-Gruppierung, die im Bereich um 10,40 μ keine Absorptionsbande mehr verursacht. Da im Gebiet der cis-Olefine (13,0—14,5 μ) keine Banden auftauchen, möchten wir annehmen, daß die von uns dargestellten

¹⁰ Org. React. 8, 286 (1954).

Polyene in all-trans-Form vorliegen. Jedenfalls gelang es uns nicht, die cis-Form im Gemisch mit der trans-Verbindung nachzuweisen.

1-Pyridyl-nonatriene-(1, 3, 7) (II—VII): Zusätzlich zu den oben angegebenen Absorptionen weisen die Polyene die für das Pyridinsystem charakteristischen Banden auf, außer Verstärkung der C=C-Valenzschw. bei 6,09 μ , bedingt durch die Konjugation mit dem heterocyclischen System, treten Banden von 6,28—6,33 μ und von 6,69—6,81 μ (C=C_{Ring}-Schw.), bei 6,39 bis 6,50 μ (C=N-Valenzschw.) und die CH-Waggingschw. für Pyridyl-(2)-derivate von 12,85—13,00 μ und bei 13,50 μ , für Pyridyl-(3)-abkömmlinge von 12,25—12,65 μ und von 14,00—14,10 μ — diese mittelstarke bis starke Bande scheint für die Pyridin-(3)-verbindungen charakteristisch zu sein, — ferner für Pyridyl-(4)-reste von 12,22—12,50 μ in Erscheinung.

1-[Furyl-(2)]- und 1-[Thienyl-(2)]-4,8-dimethyl-nonatriene-(1, 3, 7) (VIII, IX): Der Furanring zeigt C=O-Banden bei 9,85, 10,78 und 11,29 μ , ferner eine breite Absorption bei 13,7 μ , während das Spektrum des Thienylderivates nur eine starke Absorption bei 14,45 aufweist.

1-[p-Chlorphenyl]-, 1-[p-Isopropylphenyl]- und 1-[3, 4-Methylendioxyphenyl]-4,8-dimethyl-nonatriene-(1,3,7) (X—XII): Auch hier erscheinen die C=C_{Ring}-Schw. von 6,25—6,28 und von 6,60—6,72 μ , ferner verursacht der Methylendioxyring C=O—C-Schw. bei 8,05, 9,62 und 10,70 μ . CH-Waggingschw. sind bei dem p-Chlorphenylderivat bei 11,89 und 12,40 μ (1,4-Substitution), beim p-Isopropylphenyl-olefin bei 11,85 und 12,30 μ sowie im Spektrum des Methylendioxyphenyl-derivates von 12,27 und 12,52 μ zu finden.