

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2016

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Phosphor-Ylide



Wittig-Reaktion

C. Thilgen, OC II, 17.5.17

Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

- Wir lernen eine Methode zur **direkten Knüpfung von C=C-Bindungen** kennen: die **Wittig-Reaktion**. Ausgangsmaterialien sind **Aldehyde/Ketone** einerseits und sog. **Phosphor-Ylide** andererseits.
- **Ylide** sind eine weitere Klasse von **C-Nukleophilen**, die zur Verknüpfung von C-Atomen – und zwar über **Doppelbindungen** – herangezogen werden können.
- **Ylid** = Verbindung, für die sich eine **Grenzstruktur** formulieren lässt, bei der **2 benachbarte Atome mit vollem Oktett entgegengesetzte Ladungen** aufweisen.
- Am geläufigsten sind **P-**, **S-** und **N-Ylide**. Wir interessieren uns im Folgenden speziell für **P-Ylide**: $\{ \text{R}_3\text{P}^{\oplus}-\text{C}^{\ominus}\text{HR}' \leftrightarrow \text{R}_3\text{P}=\text{CHR}' \}$.

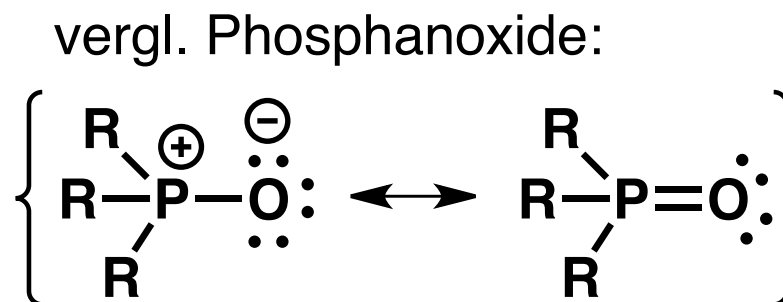
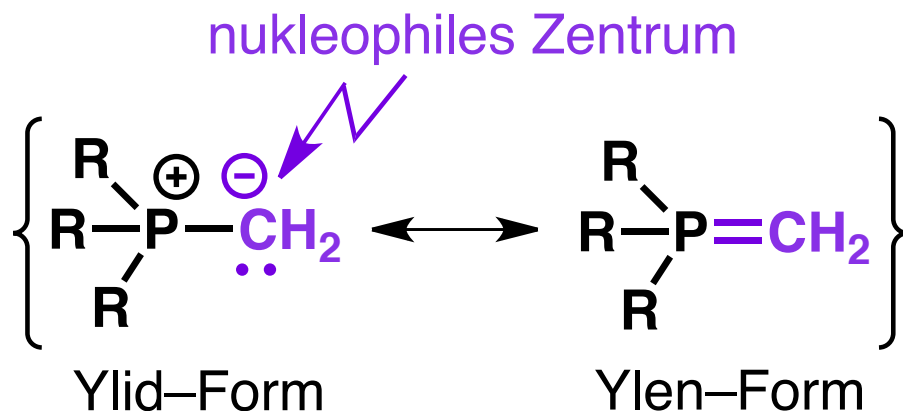
Lernziele

- P-Ylide können in einer sog. **Wittig-Olefinierungsreaktion mit Aldehyden/Ketonen** zu **Alkenen** umgesetzt werden:
$$R''\text{-CH=O} + R_3\text{P=CHR}' \rightarrow R''\text{-CH=CHR}' + R_3\text{P=O}$$
- P-Ylide werden **aus 4° Phosphonium-Ionen** (pK_a -Wert $\approx 22\text{-}25$) mit Hilfe einer **Base** erzeugt: $R_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{R}' + \text{B} \rightarrow R_3\text{P}^+\text{-C}^-\text{HR}' + \text{BH}^+$
- Befindet sich in β -Position zum P ein zusätzlicher π -**Akzeptor**, bilden sich sog. **stabilisierte Ylide** besonders leicht wg. zusätzl. Resonanzstabilisierung (cf. 1,3-Dicarbonylverbindungen) \rightarrow **Wittig-Horner-Variante** der Olefinierungsreaktion.

P-Ylide

- Ylid = Verbindung, für die sich eine Grenzstruktur schreiben lässt, bei der 2 benachbarte Atome mit vollem Oktett entgegengesetzte Ladungen aufweisen.
- Ylide sind relativ stabil, falls man das Oktett aufweiten und eine entsprechende Ylen-Form formulieren kann (also ab der 3. Periode, z.B. P- und S-Ylide, nicht aber N-Ylide!).

Phosphor-Ylide

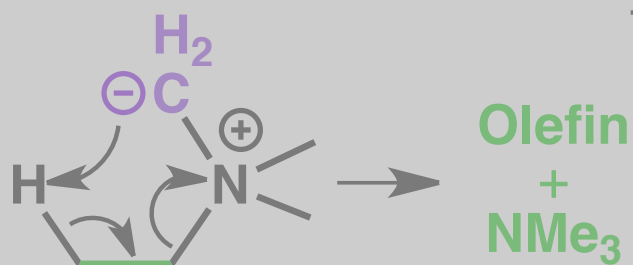
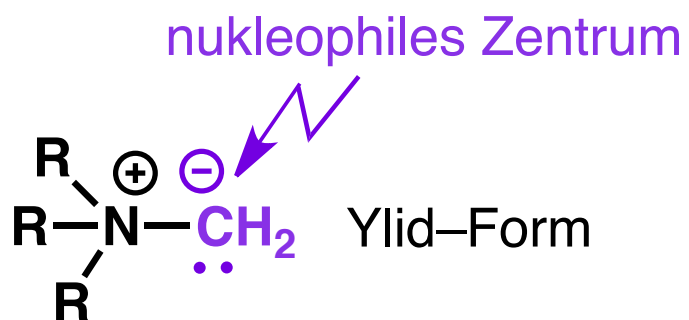


N-Ylide

Hingegen N-Ylide:

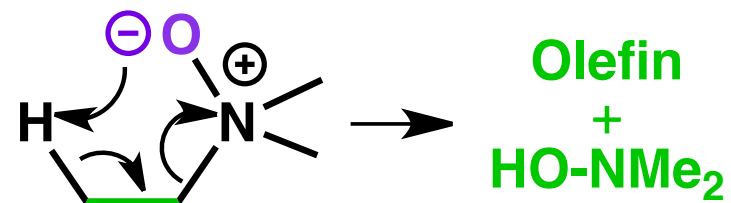
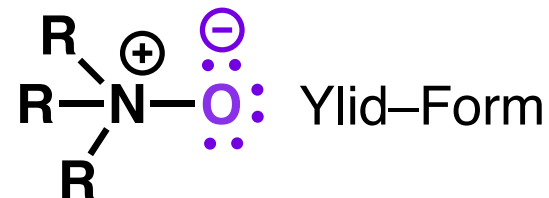
Stickstoff-Ylide

Keine Oktettaufweitung am N,
keine Ylen-Form!



Wittig-Variante
des *Hofmann*-Abbaus

vergl. Aminoxyde:

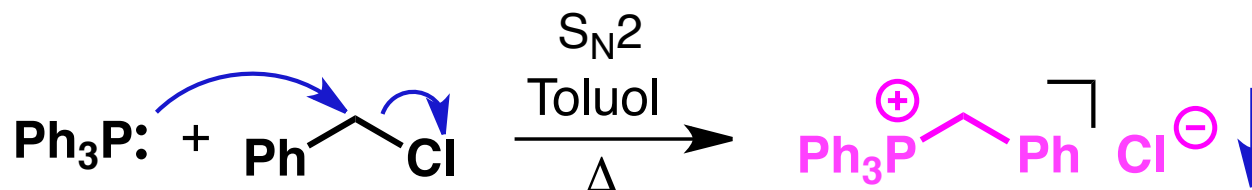


Cope-Eliminierung
(Aminoxyd-Pyrolyse)

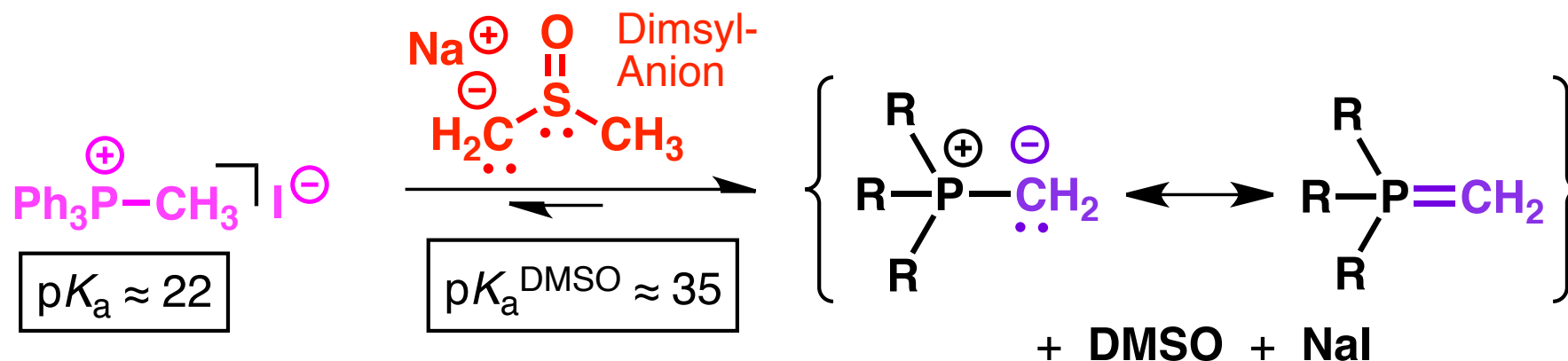
Erzeugung von P-Yliden

- Phosphor-Ylide können durch **Deprotonierung** der entsprechenden **Phosphoniumsalze** mit starken Basen hergestellt werden.
- Phosphoniumsalze** erhält man z.B. durch **Alkylierung** von **Phosphanen** (R_3P) (S_N -Reaktion).

Darstellung eines **Phosphoniumsalzes**:

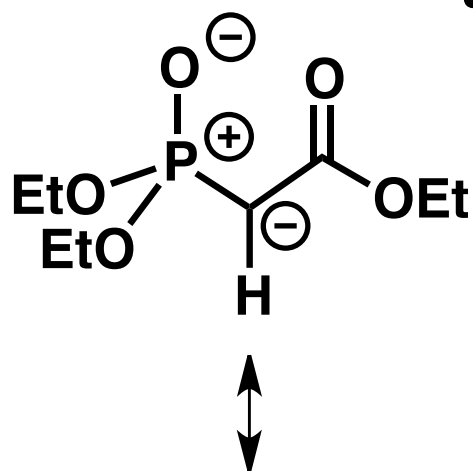


Deprotonierung eines **Phosphoniumsalzes**:

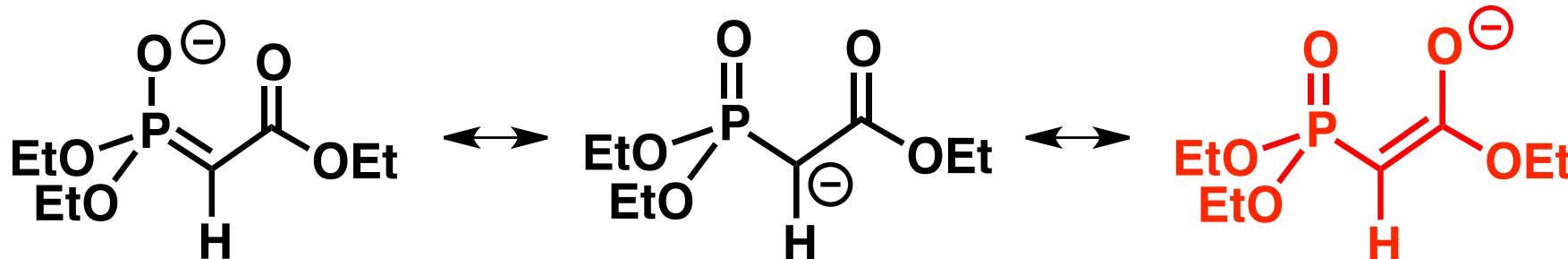
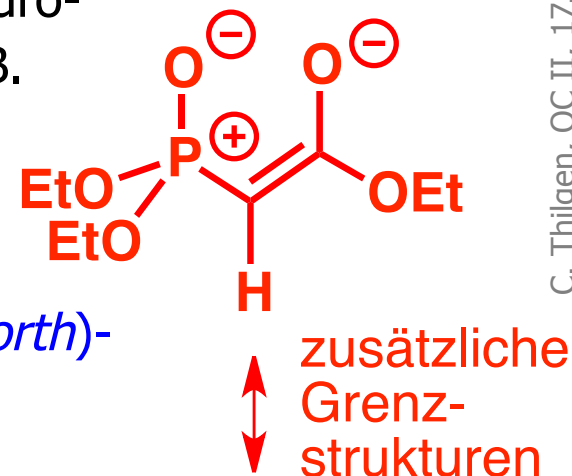


Stabilisierte Ylide

- Ylide werden durch π -Akzeptor-Substituenten am nukleophilen Zentrum stabilisiert (verstärkte Delokalisierung der \ominus -Ladung).
- Meist werden Dialkoxyphosphorylacetate $\text{RO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ eingesetzt [\equiv Malonester, in dem eine Carbonsäureester-Funkt. $-\text{CO}_2\text{R}$ durch eine Phosphonsäureester-Funktion $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ersetzt ist].

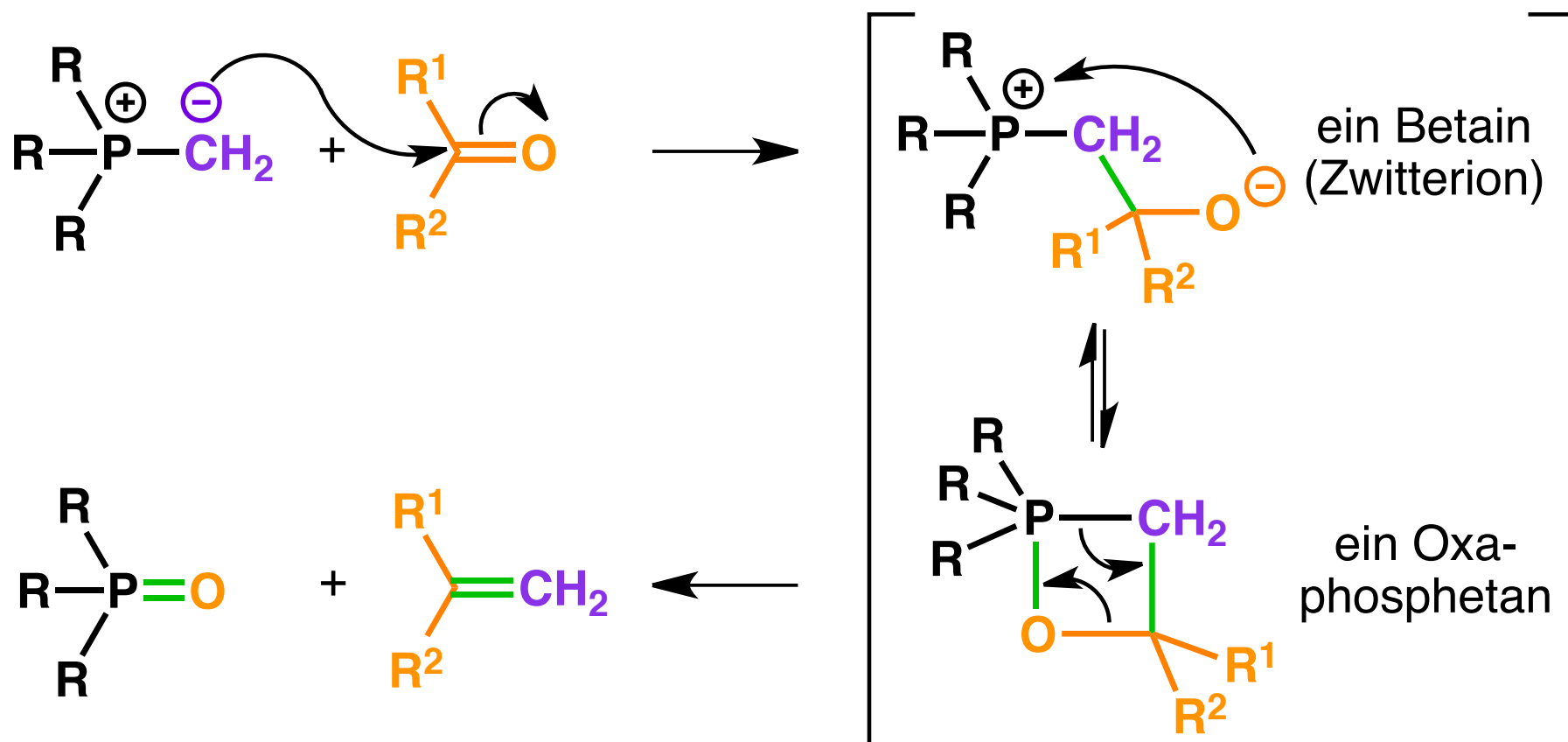


- Diese sind wesentlich saurer als hydrocarbyl-substituierte Oniumsalze (z.B. Tetraalkylphosphoniumsalz) \rightarrow Basenstärke von OH^- oder RO^- reicht zur Deprotonierung aus. \rightarrow Wittig-Horner-(Emmons-Wadsworth)-Variante der Wittig-Reaktion.



Wittig-Reaktion

- Georg Friedrich Karl Wittig, 16.6.1897 (Berlin) - 26.8.1987.
- Professor in Braunschweig, Tübingen, Heidelberg.
- **Wittig-Reaktion**: G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* 1954, 87, 1318.



C. Thilgen, OC II, 17.5.17

Wichtige **Triebkraft**: **Bildung von** energiearmem **$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$** (Oxophilie von P !)
 BASF macht weltweites **PPh_3 -Recycling** aus $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$.

Chemie-Nobelpreis 1979

„For their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis“.



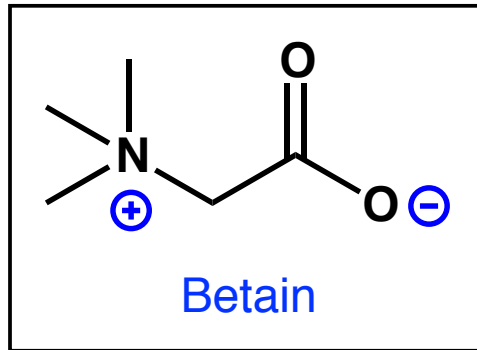
Herbert C. Brown
Purdue University
West Lafayette, IN, USA



Georg Wittig
University of Heidelberg,
Federal Republic of Germany

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1979/

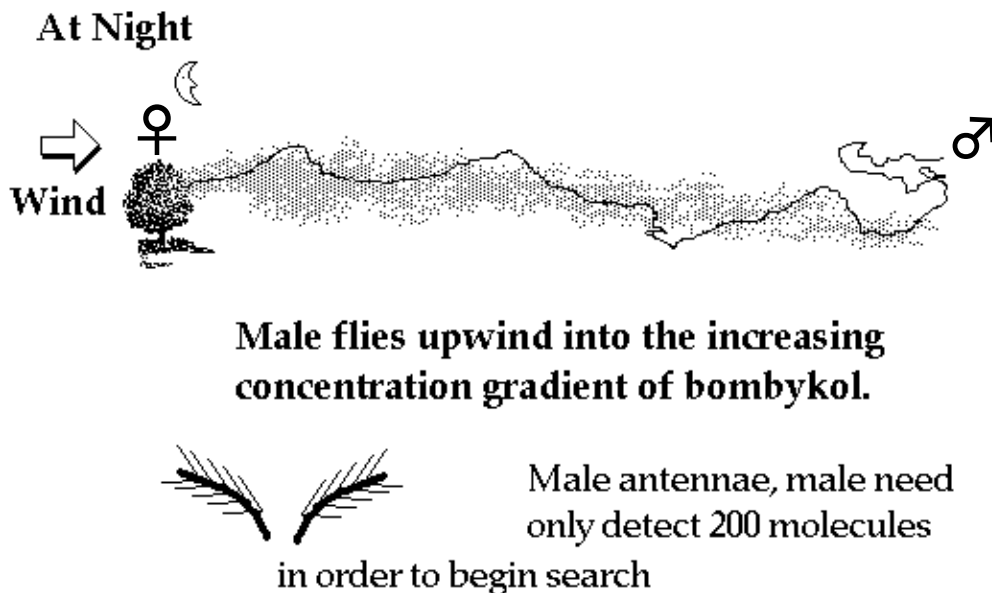
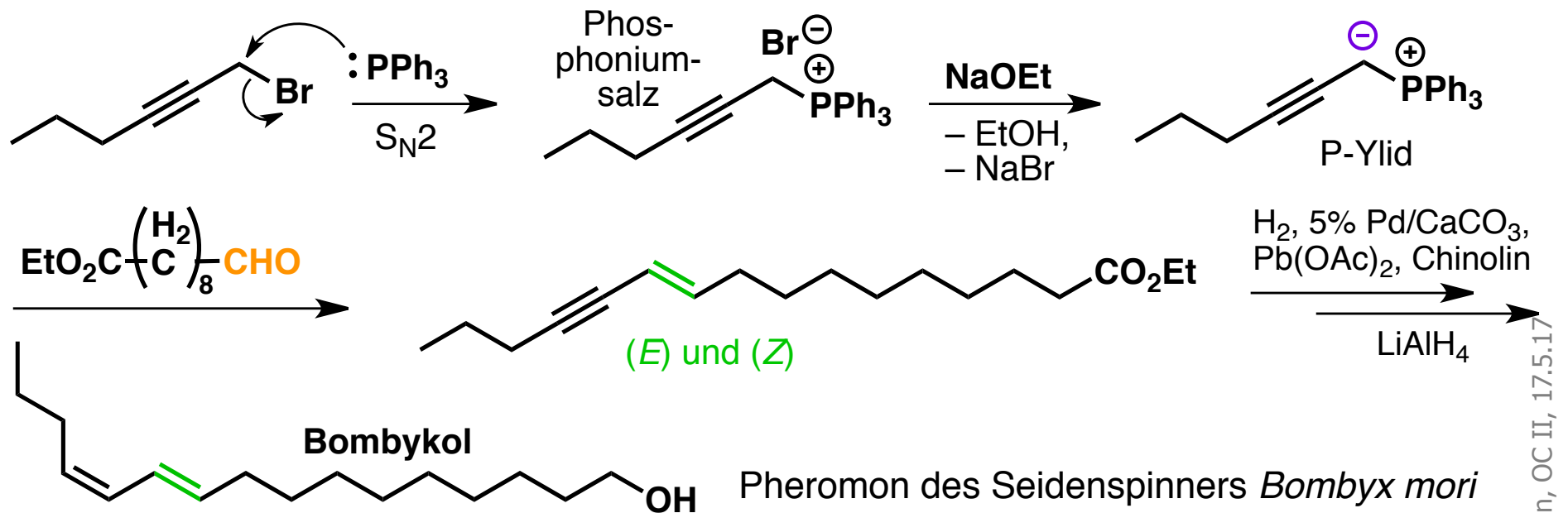
Betain



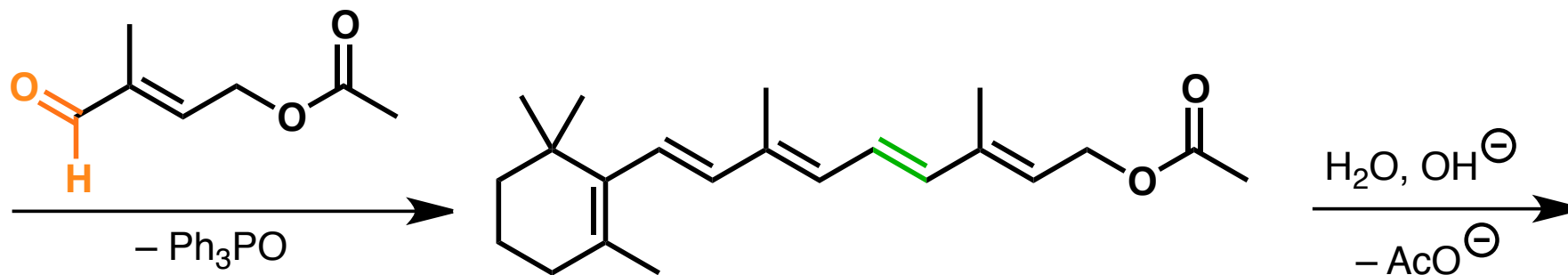
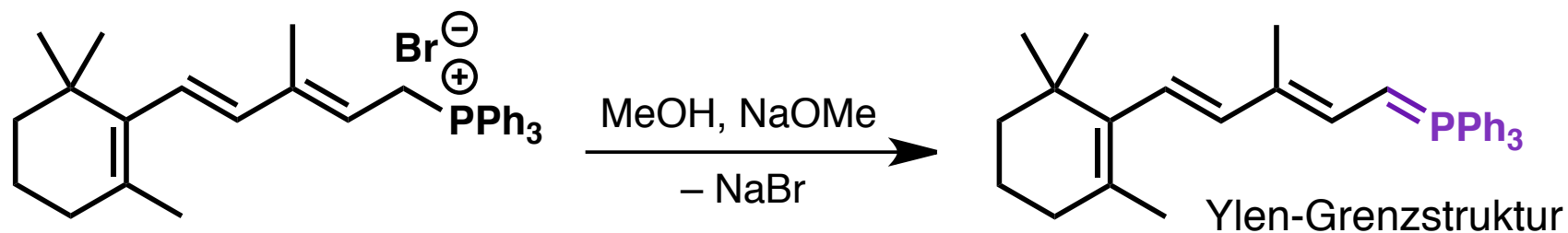
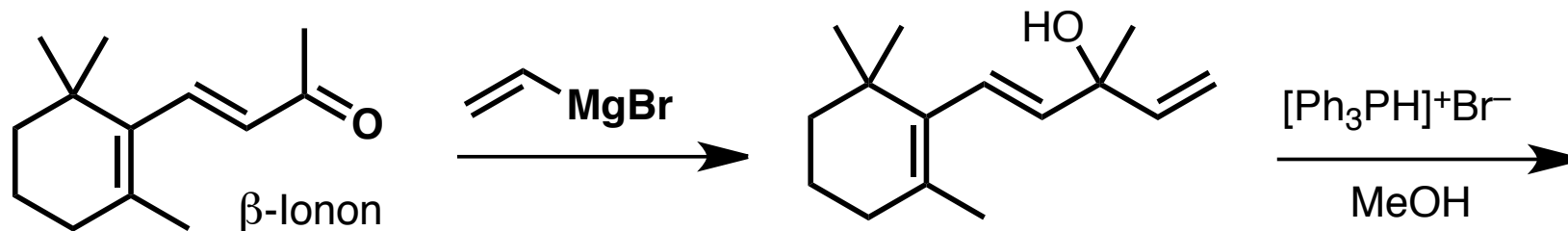
aus Rübenzucker-Melasse
(Zuckerrübe = *Beta vulgaris*)



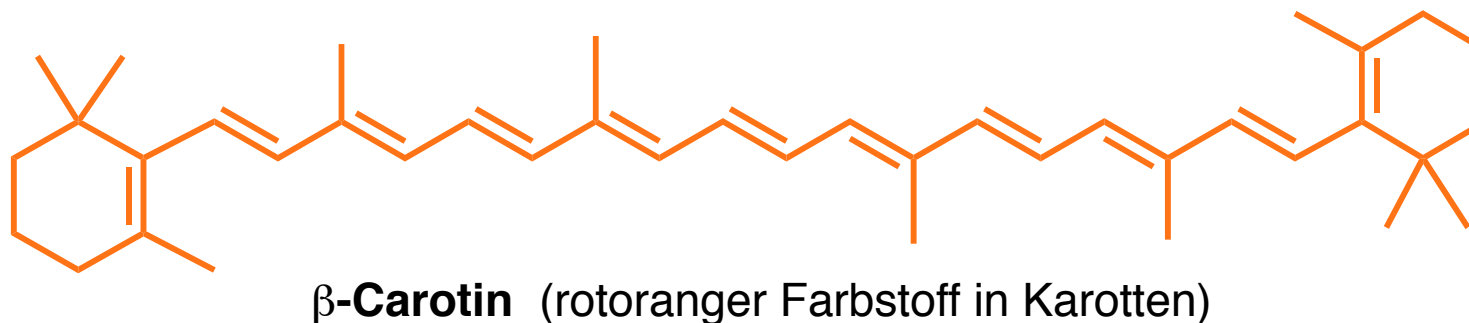
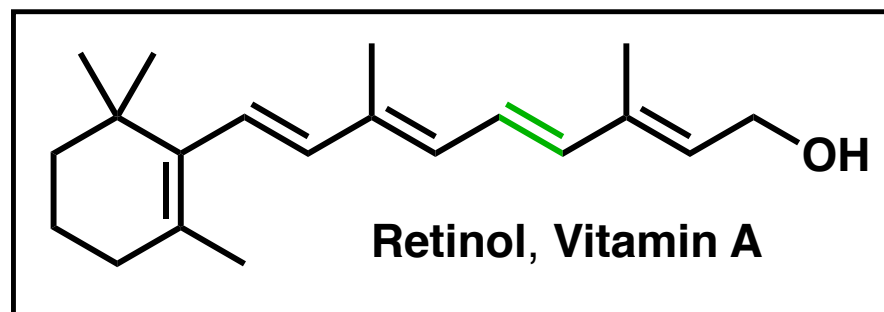
Wittig-Reaktion: Synthese von Bombykol



Industr. Synthese von Vitamin A (Pommer & Wittig)



Industr. Synthese von Vitamin A (*Pommer & Wittig*)



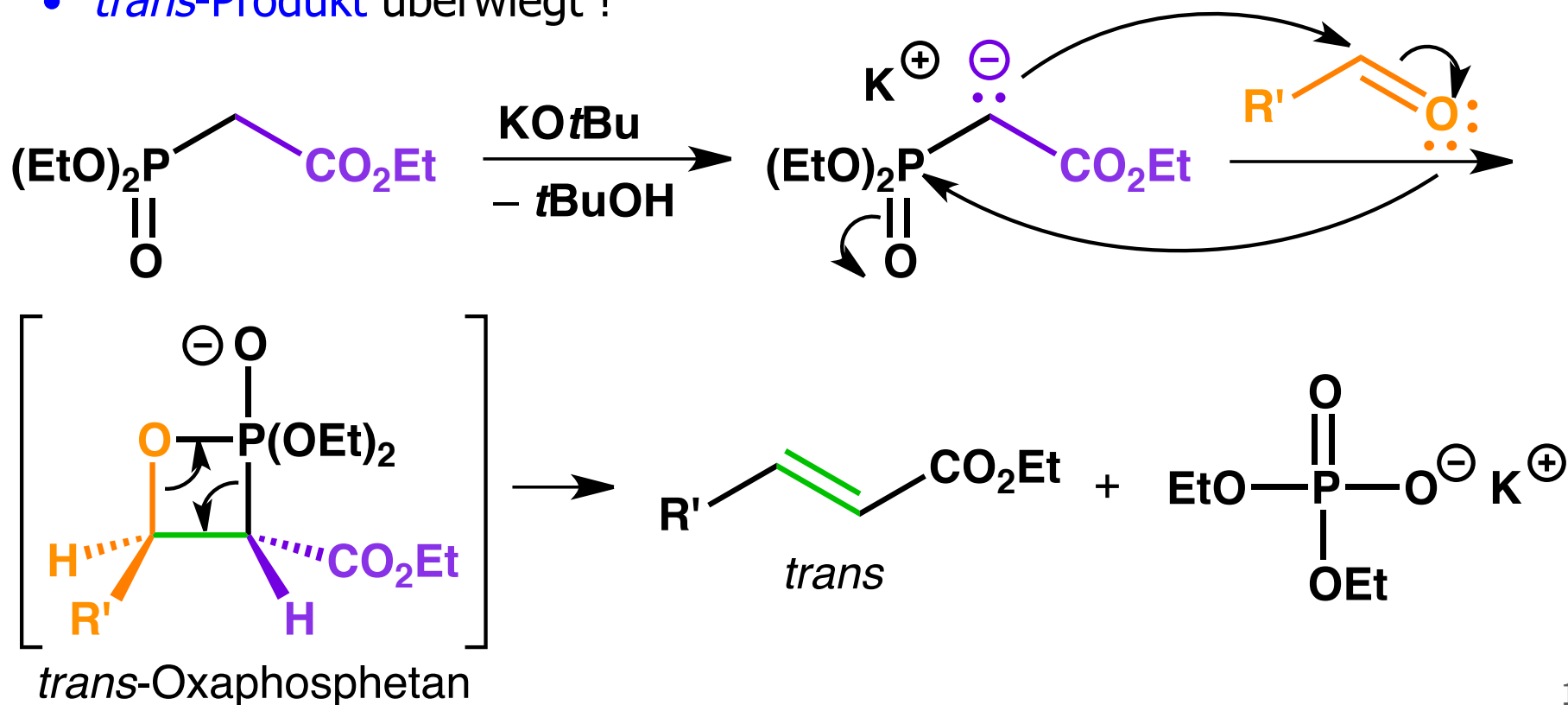
M. S. Andrä, C. C. Tzschucke, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7265–7272.

K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1283–130.

H. Pommer, P. C. Thieme, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 165–188.

Wittig-Horner-Reaktion (*Emmons-Wadsworth*)

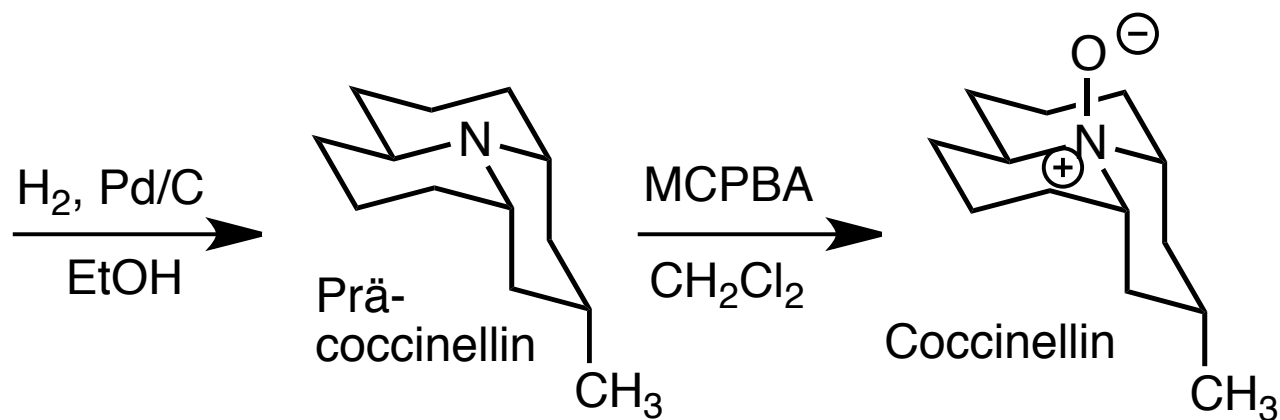
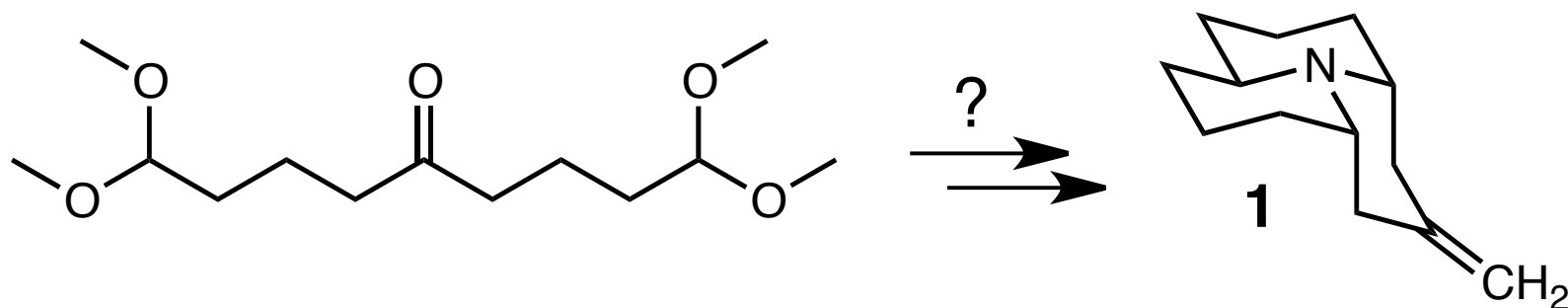
- Stabilisierte Ylide \rightarrow schwächere Base (OH^- , RO^-) reicht aus zur Deprotonierung des malonesterartigen Dialkoxypyrophorylacetats $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{--CH}_2\text{--CO}_2\text{R}$ [α -phosphorylierter Essigsäureester].
- Umsetzungsprodukt = wasserlösliches Phosphat (statt $\text{Ph}_3\text{P=O}$)
 \rightarrow leichte Abtrennung vom Produkt (im Gegensatz zu $\text{Ph}_3\text{P=O}$) !
- *trans*-Produkt überwiegt !



Knacknuss

Coccinellin ist ein Abwehrstoff von Marienkäfern, der etwa 1.5% ihrer Trockensubstanz ausmacht. Wenn sie sich bedroht fühlen, wird eine Flüssigkeit aus ihren Gelenken abgesondert, die u.A. Coccinellin enthält. Die giftige Verbindung wirkt abstossend auf die rote Gartenameise *Myrmica rubra*, die Wachtel *Coturnix coturnix* und andere potentielle Jäger.

Wie würden Sie den Vorläufer **1** herstellen? Tipp: schauen Sie sich die *Robinson-Schöpf-Synthese* noch einmal an. N.b. Der letzte Schritt der Coccinellin-Synthese stellt eine Oxidation eines 3° Amins zum Amin-*N*-Oxid (= Ylid!) dar (cf. *Cope*-Eliminierung).



Dominik Stodulski *Coccinella septempunctata*



Anhang

Arbuzov-Reaktion

Dialkoxyphosphorylacetate können über die *Arbuzov-Reaktion* hergestellt werden:

