

#### 40. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Synthese von Polyenylphenyl-ketonen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

Durch Umsetzung von  $\omega$ -Brom-acetophenon mit Zink und Crotonaldehyd wurde Sorbophenon,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH : CH \cdot CH : CH \cdot CH_3$ , erhalten. Die analoge Reaktion mit Sorbinaldehyd führte zum 1-Phenyl-octatrienon-(1),  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH : CH \cdot CH : CH : CH : CH \cdot CH_3$ . Es handelt sich um eine Modifikation der Reformatsky-Synthese, die nun auch zur Darstellung von Ketonen Verwendung finden kann.

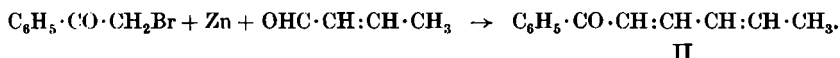
J. B. Conant<sup>1)</sup> hat für zahlreiche organische Chlorverbindungen die Geschwindigkeitskonstanten der Umsetzung mit Kaliumjodid in wasserfreiem Aceton bei 50° bestimmt. Er fand, daß  $\omega$ -Chlor-acetophenon 60mal rascher als Chloressigester reagiert. H. Th. Clarke<sup>2)</sup> hat die Reaktionsgeschwindigkeiten für die Addition von Bromiden an Pyridin bei 55.6° gemessen und gefunden, daß  $\omega$ -Brom-acetophenon 7mal rascher als Bromessigester und 54mal rascher als  $\omega$ -Chlor-acetophenon reagiert.

Auf Grund dieser Vergleiche haben wir geprüft, ob sich  $\omega$ -Halogen-acetophenone in ähnlicher Weise wie Halogen-essigester zu Reformatsky-Synthesen verwenden lassen.

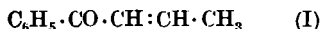
Für die Umsetzung von  $\omega$ -Brom-acetophenon mit Crotonaldehyd fanden wir am geeignetsten Zinkdrehspläne, die entfettet, kurz mit Salzsäure angeätzt und gut getrocknet waren.

Reines Benzol als Lösungsmittel war besser als Toluol, Äther und Tetrahydrofuran, auch besser als Benzol/Toluol (1:1), Äther/Benzol (1:1) u.a. Man initiiert die Reaktion durch einige Jod-Kriställchen und kocht  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß.

Das primär gebildete Oxyketon spaltet bei der Aufarbeitung spontan Wasser ab:



Durch Hochvakuum-Destillation wird das 1-Phenyl-hexadienon-(1)<sup>3)</sup>, das man als Vinylen-Homologes des bekannten Crotophenons,



auch als Sorbophenon (II) bezeichnen kann, in einer Ausbeute von durchschnittlich 10–12% d.Th. erhalten.

Es kristallisiert aus Benzin in gelblichen Nadeln vom Schmp. 47–48°. Im Hochvakuum eingeschmolzen bleibt die Substanz mehrere Wochen unverändert; im Laufe längerer Zeit verwandelt sie sich in einen honiggelben dicken Sirup.

Beweisend für die Konstitution ist die präparative Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat, die glatt unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff zum

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. 47, 488 [1925].

<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] 97, 416 [1910].

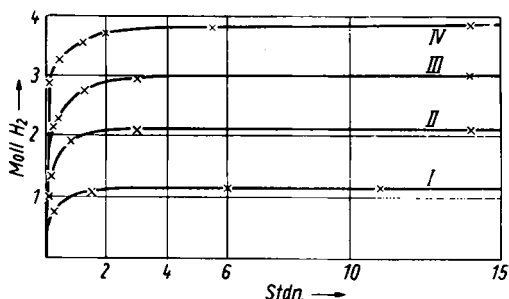
<sup>3)</sup> R. Kuhn u. H. A. Staab, Angew. Chem. 65, 371 [1953].

Phenyl-*n*-amylketon führt. Dieses wurde in weißen Nadeln vom Schmp. 25° erhalten, die mit einem Vergleichspräparat von Phenyl-*n*-amylketon, das wir aus Benzol, *n*-Capronsäurechlorid und Aluminiumchlorid herstellten, übereinstimmten und mit diesem keine Schmp.-Erniedrigung zeigten.

Das aus  $\omega$ -Brom-acetophenon, Sorbinaldehyd und Zink in einer Ausbeute von 4–5% d.Th. erhaltene 1-Phenyl-octatrienon,



stellt orangegelbe feine Nadeln vom Schmp. 94–95° dar. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat in Äthanol nimmt es sehr rasch 3 Moll. Wasserstoff auf. Die anschließende Hydrierung der Ketogruppe, bei der ein viertes Mol. Wasserstoff aufgenommen wird, verläuft – wie auch bei Acetophenon, Crotophenon und Sorbophenon – viel langsamer (Abbild. 1).



Abbild. 1. Mikrohydrierung der Polyenyl-phenyl-ketone

- I Acetophenon                      III Sorbophenon  
II Crotophenon                     IV 1-Phenyl-octatrienon-(1)

Katalysator: Palladium/Bariumsulfat, 5-proz., jeweils etwa 10 mg auf 2 mg Substanz.  
Lösungsmittel: Äthanol

Die Absorptionsspektren in Äthanol (Abbild. 2) der Ketone



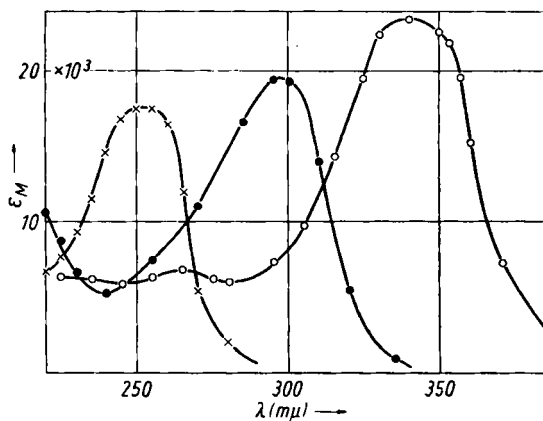
zeigen eine Verschiebung des Absorptionsmaximums um 45 bzw. 40  $\mu$  nach längeren Wellen, wenn  $n$  um 1 zunimmt, was dem Unterschied zwischen Benzal-aceton und Cinnamal-aceton entspricht:

	$\epsilon_M \cdot 10^{-3}$	$\lambda_{\max}$
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \dots\dots$	17.5	252
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_2 \cdot \text{CH}_3 \dots$	19.5	297
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_3 \cdot \text{CH}_3 \dots$	23.4	337
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \dots\dots$	21.6	279
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot [\text{CH} : \text{CH}]_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \dots$	36.4	319

Man erkennt, daß bei den hier betrachteten Verbindungen die „Einschiebung“ einer CO-Gruppe das Absorptionsmaximum stärker nach längeren Wellenlängen verschiebt, wenn die CO-Gruppe dem Methyl des „Grundkohlenwasserstoffs“ benachbart ist, als wenn sie in Nachbarschaft zum Phenyl

steht. Dies ist insofern auffallend, als nur die Ketone  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH =$  gekreuzte Doppelbindungen enthalten, die in anderen Fällen (vergl. Fulvene) die Absorptionsbanden nicht kurzwelliger, sondern bedeutend langwelliger machen.

Versuche, das Sorbophenon aus Crotonsäure-chlorid + Benzol und auf anderen Wegen zu erhalten, sind in der Dissertation von H. A. Staab<sup>4)</sup> beschrieben.



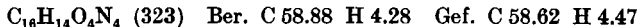
Abbild. 2. Spektren der Polyenyl-phenyl-ketone in Äthanol.

x-x-x Crotophenon (I); ●-●-● Sorbophenon (II); ○-○-○ 1-Phenyl-octatrienon (III)

### Beschreibung der Versuche

1. Crotophenon (Propenyl-phenyl-keton, I): Darstellung nach R. C. Fuson<sup>5)</sup> mit den bereits angegebenen Abänderungen<sup>6)</sup>. Zur Messung des Absorptionsspektrums wurde ein zweites Mal destilliert und die Mittelfraktion ( $n_D^{22}$  1.5474) verwandt.

2. Crotophenon-2.4-dinitrophenyl-hydrizon: Heiße alkoholische Lösungen von 250 mg 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazin-Hydrochlorid und 200 mg Crotophenon wurden zusammengegeben und noch 5 Min. mäßig erwärmt. Nach Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisierte im Eisschrank das 2.4-Dinitrophenyl-hydrizon aus. Es ließ sich aus *n*-Butanol in orangeroten Prismen (pleochroitisch von Rot nach Gelb) vom Schmp. 190–192° erhalten. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.



Die Substanz gibt die Knorrsche Pyrazolin-Reaktion nicht<sup>7)</sup>. Einige mg wurden in konz. Schwefelsäure gelöst. Bei Zugabe eines Tropfens einer Eisen(III)-chlorid-Lösung trat keine Farbreaktion auf.

(Cyclisierungsversuch mit Eisessig: 100 mg des 2.4-Dinitro-phenylhydrazons wurden in 10 ccm Eisessig  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß gekocht; das 2.4-Dinitro-phenyl-hydrizon konnte unverändert zurückerhalten werden.

<sup>4)</sup> Univ. Frankfurt a. M., 1953.

<sup>5)</sup> R. C. Fuson, R. E. Christ u. G. M. Whitman, J. Amer. chem. Soc. 58, 2450 [1936].

<sup>6)</sup> Siehe Diplomarbeit H. A. Staab, Univ. Tübingen, 1952.

<sup>7)</sup> L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 100 [1893].

3. Sorbophenon (1-Phenyl-hexadienon-(1), II): 6.05 g ( $1/10$  Mol) Zink-Drohspäne wurden entfettet, mit 50 ccm  $2n$ HCl 5 Min. lang angeätzt und dann nacheinander mit dest. Wasser, Methanol und trockenem Äther gewaschen. Im Reaktionskolben wurde i. Vak. bei  $80^\circ$  30 Min. getrocknet. Sofort darauf ließ man unter Wasserausschluß zu den Zinkspänen eine Lösung von 19.9 g ( $1/10$  Mol)  $\omega$ -Brom-acetophenon<sup>8)</sup> und 7.0 g ( $1/10$  Mol) Crotonaldehyd<sup>9)</sup> in 50 ccm trockenem Benzol fließen. Dann wurde unter Durchleiten eines trockenen Stickstoffstroms im Ölbad allmählich erwärmt. In den meisten Fällen begann die Reaktion unter schwachem Aufsieden bei  $65-75^\circ$ . Andernfalls war die Zugabe von etwas Jod erforderlich. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch  $1/2$  Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch gab man 50 ccm Äther und schüttelte 2mal mit je 100 ccm  $2n$ HCl und mehrmals mit dest. Wasser aus. Die ätherische Schicht wurde getrocknet und i. V. eingengt. Der Abdampfückstand bestand aus einem gelbbraunen Sirup, der i. Hochvak. destilliert wurde. Der Vorlauf bis  $110^\circ$  bei  $10^{-3}$  Torr enthielt Acetophenon und  $\omega$ -Brom-acetophenon. Die zwischen  $110$  und  $150^\circ$  übergehende Fraktion wurde durch Chromatographieren aus Benzin (Sdp.  $70-80^\circ$ )/Benzol (1:1) an Aluminiumoxyd (Brockmann) gereinigt. Das Eluat der orangegelben einheitlich mit Benzin/Benzol wandernden Hauptzone wurde zu einem gelben Sirup eingengt und aus dem Kugelrohr bei  $115-120^\circ/10^{-3}$  Torr destilliert. In der Vorlage erhielt man gelbe Kristalle. Mehrmalige Umkristallisation aus Benzin (Sdp.  $60-70^\circ$ ) ergab schwachgelbliche Nadeln vom Schmp.  $47-48^\circ$ . Die Ausbeute an Sorbophenon betrug im günstigsten Falle 2.1 g (12.2% d.Th.).

Zu 6.5 g ( $1/10$  Mol) wie oben vorbereitetem Zink wurden 15.5 g ( $1/10$  Mol)  $\omega$ -Chloracetophenon<sup>10)</sup> und 7.0 g ( $1/10$  Mol) Crotonaldehyd in 100 ccm reinem Benzol gegeben. Außerdem wurden 200 mg Quecksilber(II)-chlorid zugesetzt. Reaktionsführung und Aufarbeitung geschahen wie bei Anwendung des Bromkörpers. Die Ausbeute an Sorbophenon betrug 8-10% d.Theorie.

$C_{12}H_{12}O$  (172.2) Ber. C 83.72 H 6.98 Gef. C 83.75 H 7.00

4. Sorbophenon-2.4-dinitro-phenylhydrazon: 150 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Hydrochlorid wurden in heißem Alkohol gelöst und zu der heißen alkoholischen Lösung von 150 mg Sorbophenon gegeben. Nach kurzem Kochen kristallisierten beim Abkühlen tiefrote Nadeln aus, die aus *n*-Butanol umkristallisiert wurden. Sie schmolzen nach vorherigem Sintern bei  $212-215^\circ$  (Zers.).

$C_{18}H_{16}O_4N_4$  (352.4) Ber. C 61.36 H 4.55 N 15.90 Gef. C 61.53 H 4.76 N 15.70

Die Knorr'sche Pyrazolinprobe und der Cyclisierungsversuch mit Eisessig wurden wie beim Crotophenon-2.4-dinitro-phenylhydrazon durchgeführt. Beide verliefen negativ.

5. Hydrierung von Sorbophenon: 1 g Sorbophenon wurde in 50 ccm Äthanol mit 200 mg 5-proz. Palladium/Bariumsulfat katalytisch hydriert. Nach 3 Stdn. waren 1.98 Moll. Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt wurde aus einem Kugelrohr destilliert: weiße Nadeln vom Schmp.  $24-25^\circ$ , die keine Schmelzpunktsdepression mit *n*-Caprophenon (*n*-Amylphenyl-keton)<sup>11)</sup> gaben.

$C_{12}H_{16}O$  (176.3) Ber. C 81.97 H 9.09 Gef. C 82.23 H 9.02

6. 1-Phenyl-octatrienon-(1): 4.8 g ( $1/20$  Mol) Sorbinaldehyd<sup>12)</sup> und 10 g ( $1/20$  Mol)  $\omega$ -Brom-acetophenon<sup>8)</sup> in 100 ccm reinem Benzol wurden zu 4 g frisch präpariertem Zink gegeben. Nach kurzem Erwärmen begann die Umsetzung, wobei das Benzol für einige Zeit ohne weitere Zufuhr im Sieden blieb. Nach dem Abklingen der Reaktion

<sup>8)</sup> C. F. Ward, J. chem. Soc. [London] **123**, 2211 [1923].

<sup>9)</sup> Die erzielte Ausbeute war von Reinheitsgrad und Vorbehandlung des verwendeten Crotonaldehyds sehr abhängig. Für unsere Versuche benutzten wir redestillierten Crotonaldehyd der Farbwerke Hoechst. Mit analysenreinem Aldehyd konnten die angegebenen Ausbeuten meist nicht erreicht werden.

<sup>10)</sup> H. Korten u. R. Scholl, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 1902 [1901].

<sup>11)</sup> G. Schroeder, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1603 [1907].

<sup>12)</sup> R. Kuhn, W. Badstübner u. Ch. Grundmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 98 [1936].

wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Zersetzung erfolgte wie im Falle des Sorbophenons. Nach dem Abdampfen des Äthers wurden bei 2.5 Torr alle bei einer Badtemperatur von  $120^{\circ}$  flüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Brockmann) aus Benzol chromatographiert. Die orangefelbe Zone gab nach dem Eluieren und dem Abdampfen des Benzols Kristalle, die sich aus Benzin (Sdp.  $60-70^{\circ}$ ) umkristallisieren ließen: feine orangefelbe Nadeln vom Schmp.  $94-95^{\circ}$ . Ausb. 4-6% d. Theorie.

$C_{14}H_{14}O$  (198.3) Ber. C 84.71 H 7.21 Gef. C 84.40 H 7.21

Zu 3.4 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Zink wurden 7.8 g ( $\frac{1}{20}$  Mol)  $\omega$ -Chlor-acetophenon<sup>10</sup>) und 4.8 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Hexadienal (Sorbinaldehyd) in 100 cem Benzol gegeben. Nach langsamer Erwärmung der Reaktionsmischung wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 mg Quecksilber(II)-chlorid eingeleitet. Die weitere Ausführung der Reaktion geschah wie bei der Verwendung von  $\omega$ -Brom-acetophenon. Die Ausbeute betrug 4-5% d. Theorie.

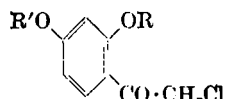
#### 41. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Synthese kernsubstituierter Sorbophenone

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

2-Oxy-4-methoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon lieferte mit Crotonaldehyd und Zink das 2-Oxy-4-methoxy-sorbophenon (30-45% d.Th.). In entsprechender Weise gelangten wir vom 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl- $\omega$ -chlor-acetophenon zum 2-Oxy-4-methoxy-3.5-dimethyl-sorbophenon (20% d.Th.), das mit dem Methyläther des von D. J. Cram aus rohem Penicillin isolierten Sorbicillins übereinstimmt. Bei der Umsetzung von 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl- $\omega$ -chlor-acetophenon mit Crotonaldehyd und Zink entstand als Hauptprodukt Clavatol (2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-acetophenon). Daneben wurde in geringer Menge ein gelber Farbstoff erhalten, der nach der Lage der Absorptionsbanden, dem Debye-Scherrer-Diagramm und den Analysen-Daten von natürlichem Sorbicillin nicht zu unterscheiden war. Die Umsetzung von 2.4-Dimethyl-resorcin mit *n*-Capronsäurenitril ergab Tetrahydro-sorbicillin (2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-caprophenon), das Cram aus natürlichem Sorbicillin erhalten hatte. Diese Synthesen bestätigen für das Sorbicillin die von Cram durch Abbaureaktionen begründete Formel eines 2.4-Dioxy-3.5-dimethyl-sorbophenons.

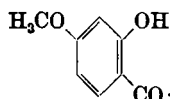
Ähnlich wie  $\omega$ -Chlor- und  $\omega$ -Brom-acetophenon<sup>1)</sup> lassen sich auch im Kern substituierte  $\omega$ -Halogen-acetophenone mit Crotonaldehyd und Zink umsetzen. Verwendet man 2.4-Dimethoxy- $\omega$ -chlor-acetophenon(I), so wird in der Hauptsache unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten; in geringen Mengen



I: R, R' = CH<sub>3</sub>

II: R = H, R' = CH<sub>3</sub>

III: R, R' = H



IV

tritt 2.4-Dimethoxy-acetophenon auf (reduktiver Ersatz von Cl durch H); 2.4-Dimethoxy-sorbophenon konnte nicht erhalten werden. Demgegenüber

<sup>1)</sup> R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. 87, 262 [1954] (voranstehend).