

## Synthese von Phenolketonen, einem Esterketon des Guajacols und einem Keton des Veratrols mit chlor-, brom- und iodsubstituierter Seitenkette

Gerhard Kofmehl\* und Hans-Christian Froberg

Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin,  
Takustr. 3, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 22. März 1985

Die  $\omega$ -Brom- und  $\omega$ -Chlorketone **1–8**, **10–14** von Phenolen sowie das  $\omega$ -Bromketon **9** des Veratrols werden nach unterschiedlichen Varianten der Friedel-Crafts-Acylierung (FCA) unter jeweils speziellen Reaktionsbedingungen synthetisiert. Hydrochinon liefert unter den angewendeten Bedingungen die  $\omega$ -Brom- und  $\omega$ -Chlorcarbonsäurediester **28–31**, während Phloroglucin zu keinem definierten Reaktionsprodukt umgesetzt werden kann. Ausgehend von Guajacol und 4-Chlorbutyrylchlorid entsteht das Esterketon **16**. Die Bromierung von 3',4'-Dihydroxyisobutyrophenon mit  $\text{CuBr}_2$  liefert 2-Brom-3',4'-dihydroxyisobutyrophenon (**15**). Die  $\omega$ -Iodketone **17–27** von Phenolen und ihren Methylethern werden durch Umsetzung der entsprechenden  $\omega$ -Brom- bzw.  $\omega$ -Chlorketone mit NaI in Aceton erhalten.

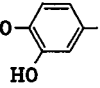
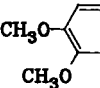
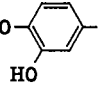
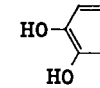
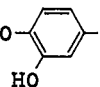
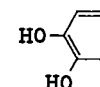
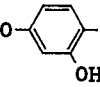
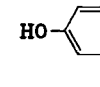
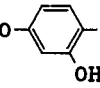
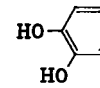
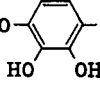
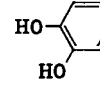
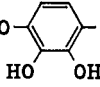
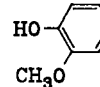
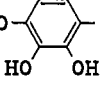
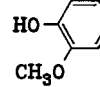
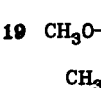
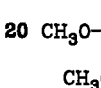
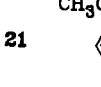
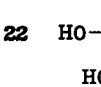
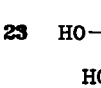
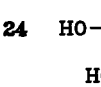
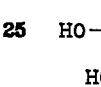
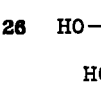
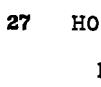
### Synthesis of Phenolic Ketones, an Ester Ketone of Guaiacol, and a Ketone of Veratrole Containing Chlorine, Bromine, or Iodine in the Side-chain

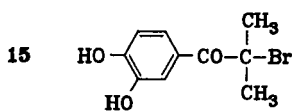
The  $\omega$ -bromo and  $\omega$ -chloro ketones **1–8**, **10–14** of phenols as well as the  $\omega$ -bromo ketone **9** of veratrole are synthesized according to the Friedel-Crafts acylation (FCA) using different variations and specific reaction conditions. Under these conditions hydroquinone furnishes the esters of the  $\omega$ -bromo- and  $\omega$ -chlorocarboxylic acids **28–31**, whereas phloroglucinol does not result in defined reaction products. Guaiacol yields **16** with an ester as well as a ketone group at its aromatic nucleus. Bromination of 3',4'-dihydroxyisobutyrophenone with  $\text{CuBr}_2$  leads to 2-bromo-3',4'-dihydroxyisobutyrophenone (**15**). The  $\omega$ -iodo ketones **17–27** of phenols and their methyl ethers have been obtained from the corresponding  $\omega$ -bromo or  $\omega$ -chloro ketone on treatment with NaI in acetone.

Zwei für den Metabolismus der Catecholamine wichtige Enzyme sind Catechol-*O*-methyltransferase (COMT, E. C. 2.1.1.6; siehe Lit.<sup>1,2</sup>) und Phenylethanolamin-*N*-methyltransferase (PNMT, E. C. 2.1.1.28). Um ihre Wirkungsweise besser verstehen zu können, sind zahlreiche Blockierungsversuche unternommen worden<sup>1,3–5</sup>. Für die von Christ durchgeführten Untersuchungen<sup>6</sup> waren spezifische, bislang unbekannte, irreversible Hemmstoffe erforderlich, die an der Substratseite des Enzyms gebunden werden.

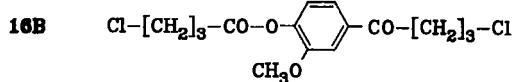
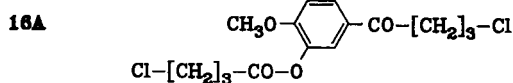
Nach den Vorstellungen über die Bindung von Catecholaminen an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren<sup>7–11</sup>, die auf die Bindung dieser Stoffe an COMT und PNMT übertragbar sind, sowie den Untersuchungen von Huidobro-Toro<sup>12</sup> über die Blockierung von  $\alpha$ -Rezeptoren durch 2-Chlor-3',4'-dihydroxyacetophenon könnte die gewünschte Art der Hemmung von substrat- bzw. produktähnlichen Halogenketonen erwartet werden, die fester als die Substrate oder Produkte an das aktive Zentrum gebunden werden (Tab. 1). Diese Substanzklasse ist in den letzten Jahren kaum bearbeitet worden.

Tab. 1. Zusammenstellung der synthetisierten Verbindungen 1–14, 17–27

Ar-CO-[CH <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -Hal							
Ar	n	Hal	Ar	n	Hal		
<b>1</b> 	1	Br	<b>9</b> 	3	Br		
<b>2</b> 	2	Br	<b>10</b> 	2	Cl		
<b>3</b> 	3	Br	<b>11</b> 	3	Cl		
<b>4</b> 	2	Br	<b>12</b> 	3	Cl		
<b>5</b> 	3	Br	<b>13</b> 	2	Cl		
<b>6</b> 	1	Br	<b>14</b> 	3	Cl		
<b>7</b> 	2	Br	<b>17</b> 	1	I		
<b>8</b> 	3	Br	<b>18</b> 	2	I		
					<b>19</b> 	2	I
					<b>20</b> 	3	I
					<b>21</b> 	1	I
					<b>22</b> 	2	I
					<b>23</b> 	3	I
					<b>24</b> 	1	I
					<b>25</b> 	2	I
					<b>26</b> 	3	I
					<b>27</b> 	1	I



**16** Zwei mögliche Strukturen



Die blockierende Wirkung wird von der Art des Halogenatoms beeinflusst, denn die Bromverbindung **1** blockiert  $\alpha$ -Rezeptoren in anderer Weise als das Chloranalogon<sup>13</sup>.

## Synthese der Brom- und Chlorketone **1**–**16**

Mehrere Autoren<sup>14–20</sup> haben die Schwierigkeiten bei Synthesen auf diesem Gebiet beschrieben. Auch die meisten unserer Syntheserversuche lieferten nicht auf-trennbare, stark gefärbte Teere.

Die Halogenketone **1**–**14** und das Esterketon **16** wurden durch unterschiedliche Abwandlungen der Friedel-Crafts-Acylierung (FCA) des Aromaten mit einem Halogencarbonsäurehalogenid und  $\text{AlHal}_3$  in  $\text{CS}_2$  oder Nitrobenzol erhalten.

Die einzelnen Synthesen unterscheiden sich durch die Reihenfolge, in der die Ausgangsstoffe zusammengegeben werden, in ihrem Molverhältnis sowie in der Reaktionstemperatur und -zeit. Das Reaktionsgemisch darf nur eine Halogenart enthalten, da sonst ein Halogenaustausch stattfindet. Der Friedel-Crafts-Komplex wird mit Eis und konz. Salzsäure oder 47proz. HBr-Lösung zersetzt, in den meisten Fällen erst nach Abdestillieren des Lösungsmittels, bei Nitrobenzol durch eine schonende Vakuumdestillation. Kleine Ansätze (ca. 0.1 mmol Aromat) liefern Ausbeuten von 30–60%, größere Ansätze weniger.

**1** wird nach einer solchen FCA mit 63% Ausbeute erhalten. Nach Lit.<sup>21,22</sup> (ohne nähere Angaben) rührten wir Brenzcatechin, Bromessigsäure und frisch destilliertes  $\text{POCl}_3$  (Molverhältnis 1.0:1.0:0.25) 3 h bei 70°C und versetzten den erhaltenen roten Teer mit dem doppelten Volumen Wasser. Das im Kühlschrank ausgefallene Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert. Dabei erhielten wir 10% analysenreines **1**.


Zur Synthese von **6**<sup>21</sup> (ebenfalls ohne nähere Angaben) wurden von uns Pyrogallol, Bromessigsäure und frisch destilliertes  $\text{POCl}_3$  (Molverhältnis 1.0:0.91:0.65) bei 70°C 1 h gerührt und der entstandene dunkelviolette Teer mit dem doppelten Volumen siedendem Wasser versetzt. Beim Stehenlassen im Kühlschrank bildeten sich rote Kristalle, die aus Benzol umkristallisiert wurden. Der gefundene Schmelzpunkt von 159°C stimmt mit der Literaturangabe überein. Wie das NMR- und das Massenspektrum zeigen, liegt ein Gemisch der Bromverbindung **6** mit dem Chloranalogon im Verhältnis 1:5 bis 1:6 vor. Die Synthese der reinen Bromverbindung gelingt durch FCA.

Phloroglucin und Hydrochinon konnten nicht der gewünschten FCA unterworfen werden. Phloroglucin liefert je nach den Reaktionsbedingungen ein dunkles flockiges Produkt oder ein gelbes, oberhalb von 250°C schmelzendes Pulver ungeklärter Struktur, die beide nicht weiter untersucht wurden.

Guajacol und 4-Chlorbutyrylchlorid liefern unter den Bedingungen der FCA ein Esterketon **16**, dessen Struktur spektroskopisch nicht geklärt werden konnte. Denkbar ist auch, daß ein Gemisch von **16A** und **16B** vorliegt. Die zwei unterschiedlich gebundenen Acylgruppen werden mit Hilfe von <sup>1</sup>H-NMR und MS erkannt.

Die FCA von Hydrochinon führt zu Halogencarbonsäurediestern:  $\text{AlBr}_3$  und Hydrochinon werden in  $\text{CS}_2$  30 min bei Raumtemperatur und danach 1.5 h bei 40°C ohne erkennbare Reaktion gerührt. Der weitere Reaktionsverlauf ist der gleiche wie bei der Synthese von **1**. Als Acylkomponenten werden 3-Brompropionylbromid und 4-Brombutyrylbromid verwendet. Die aus Petrolether umkristal-

lisierten Produkte erweisen sich als die Ester **29** und **31**. Ausgehend von 3-Chlorpropionylchlorid bzw. 4-Chlorbutyrylchlorid und  $\text{AlCl}_3$  entstehen nach der gleichen Methode, wobei aber auf das bei den Bromverbindungen verwendete Kältebad verzichtet wird, die Ester **28** und **30**.

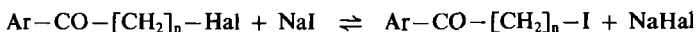
Tab. 2. Halogencarbonsäurediester des Hydrochinons  **28-31**

	Name	R	Eingesetztes Säurehalogenid
<b>28</b>	<i>p</i> -Phenylenbis(3-chlorpropionat)	$\text{Cl}-[\text{CH}_2]_2$	$\text{Cl}-[\text{CH}_2]_2-\text{CO}-\text{Cl}$
<b>29</b>	<i>p</i> -Phenylenbis(3-brompropionat)	$\text{Br}-[\text{CH}_2]_2$	$\text{Br}-[\text{CH}_2]_2-\text{CO}-\text{Br}$
<b>30</b>	<i>p</i> -Phenylenbis(4-chlorbutyrat)	$\text{Cl}-[\text{CH}_2]_3$	$\text{Cl}-[\text{CH}_2]_3-\text{CO}-\text{Cl}$
<b>31</b>	<i>p</i> -Phenylenbis(4-brombutyrat)	$\text{Br}-[\text{CH}_2]_3$	$\text{Br}-[\text{CH}_2]_3-\text{CO}-\text{Br}$

**15** war nur nach der allgemeinen Methode zur Bromierung aromatischer Ketone mit  $\text{CuBr}_2^{23}$  zu erhalten. Eine Anfrage bei Chemical Abstracts ergab, daß **10** unbekannt und in den Registern des Bandes **61** fälschlicherweise aufgeführt ist.

### Synthese der Iodketone **17-27**

Wir erhielten die Iodketone durch Umhalogenierung der korrespondierenden  $\omega$ -Chlor- bzw.  $\omega$ -Bromketone nach Finkelstein<sup>24</sup>.



Reaktionsdauer und -temperatur richten sich nach der Zeit, nach der das erste Natriumhalogenid ausfällt. In allen Fällen wurde sichergestellt, daß die Reaktion beim Abbruch ihre Gleichgewichtslage erreicht hatte, indem ein kleines Volumen der vom Natriumhalogenid befreiten Reaktionslösung weitere fünf Stunden umgesetzt wurde.

Bei den durchgeführten Umhalogenierungen färben sich die Reaktionslösungen durch nebenher gebildetes Iod gelb bis braun.

Im Gegensatz zu den in der Literatur<sup>25</sup> bislang beschriebenen Iodketonen sind die hier erstmalig synthetisierten Iodketone in kristalliner Form mit Ausnahme von **21** stabile Verbindungen. Beim Erhitzen ihrer Lösungen zersetzten sie sich jedoch leicht unter Abspaltung von Iod, daher darf beim Umkristallisieren nur kurzzeitig aufgekocht werden.

Iodketone mit einer oder zwei Methoxy-Gruppen oder mit mindestens zwei Methylengruppen in der Seitenkette – jedoch nicht **25** und **26** – können aus der eingeeengten, filtrierten Reaktionslösung durch langsames Zutropfen von Wasser in relativ reiner Form abgeschieden werden. Bei den restlichen Verbindungen wird zur Isolierung des Rohprodukts die filtrierte Reaktionslösung zur Trockne eingedampft.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Christ, Bundesgesundheitsamt, für die pharmakologische Charakterisierung der von uns synthetisierten Verbindungen.

## Experimenteller Teil

Alle Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit geprüft sowie durch  $^1\text{H-NMR}$  (Varian XL 100, Bruker WH 270), MS (Varian MAT 111, MAT 711, CH-5-DF, MAT 112 S), UV (Beckman Acta M VI), IR (Perkin-Elmer 377 und 580 B) (siehe Tab. 6) charakterisiert.

Infolge der engen strukturellen Verwandtschaft der Iodketone und ihrer Ausgangsprodukte unterscheiden sich deren  $R_F$ -Werte nur geringfügig. Die Abwesenheit nicht umgesetzter Ausgangsprodukte kann daher nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

**2-Brom-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanon (2-Brom-3',4'-dihydroxyacetophenon) (1):** In eine Lösung von 8.00 g (30.0 mmol)  $\text{AlBr}_3$  in 10 ml absol.  $\text{CS}_2$  werden 1.10 g (10.0 mmol) Brenzcatechin eingetragen, wobei eine heftige Gasentwicklung einsetzt und sich ein grauer Bodenkörper abscheidet. Nach dem Ende der Gasentwicklung (ca. 30 min) werden im Eis/Natriumchlorid-Bad unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 2.14 g (10.6 mmol) Bromacetyl bromid zugetropft. Dann wird 1 h in der Kältemischung und danach 24 h bei Raumtemp. gerührt, wobei sich der zunächst graue Niederschlag langsam rot färbt. Der Rückstand wird mit 10 g Eis und 10 ml 47proz.  $\text{HBr}$  versetzt und 4 h gerührt. Man erhält ein in kaltem Wasser unlösliches, violetteres Produkt, das nacheinander aus Benzol und 1,2-Dichlorethan umkristallisiert wird. Ausb. 1.45 g (63%), gelbes Pulver, Schmp.  $61^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$  (231.1) Ber. C 41.58 H 3.06 Br 34.59 Gef. C 41.50 H 3.12 Br 34.70

**3-Brom-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-propanon (3-Brom-3',4'-dihydroxypropioiphenon) (2):** Ausgehend von 8.00 g (30.0 mmol)  $\text{AlBr}_3$ , 1.10 g (10.0 mmol) Brenzcatechin und 2.29 g (10.6 mmol) 3-Brompropionylchlorid analog 1. Das Rohprodukt wird nacheinander aus  $\text{CCl}_4$  und Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.98 g (40%), farbloses Pulver, Schmp.  $148^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$  (245.1) Ber. C 44.10 H 3.71 Br 32.60 Gef. C 44.26 H 3.85 Br 32.59

**4-Brom-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Brom-3',4'-dihydroxybutyrophenon) (3):** Ausgehend von 8.00 g (30 mmol)  $\text{AlBr}_3$ , 1.10 g (10.0 mmol) Brenzcatechin und 2.44 g (10.6 mmol) 4-Brombutyrylbromid analog 1. Das Rohprodukt wird aus  $\text{CCl}_4$  und anschließend zweimal aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.93 g (36%), farbloses Pulver, Schmp.  $98-99^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$  (259.1) Ber. C 46.35 H 4.29 Br 30.84 Gef. C 46.23 H 4.47 Br 31.11

**2-Brom-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methyl-1-propanon (2-Brom-3',4'-dihydroxyisobutyrophenon) (15):** Einer siedenden Suspension von 0.14 g (0.63 mmol)  $\text{CuBr}_2$  in 10 ml Ethylacetat wird eine siedende Lösung von 0.11 g (0.61 mmol) 3,4-Dihydroxyisobutyrophenon in 10 ml Ethylacetat und 10 ml Chloroform zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 90 min unter Rühren und Rückfluß gekocht. Danach wird das entstandene  $\text{CuBr}$  abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Destillationsrückstand, ein langsam kristallisierendes Öl, wird nacheinander je zweimal aus  $\text{CCl}_4$  und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.090 g (58%), farbloses Pulver, Schmp.  $115-116^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$  (259.1) Ber. C 46.35 H 4.29 Br 30.84 Gef. C 46.29 H 4.38 Br 30.13

**3-Brom-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-1-propanon (3-Brom-2',4'-dihydroxypropioiphenon) (4):** Einer Lösung von 1.10 g (10.0 mmol) Resorcin und 1.99 g (9.20 mmol) 3-Brompropionylbromid in 10 ml Nitrobenzol werden unter Wasserkühlung und Rühren langsam 3.01 g (11.3 mmol)  $\text{AlBr}_3$  zugesetzt. Die braune Lösung wird 24 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird das Nitrobenzol bei  $60^\circ\text{C}$  Badtemp./0.1 hPa abdestilliert, wobei ein rotbraunes, viskoses Öl zurückbleibt, das mit 10 g Eis und 10 ml 47proz.

HBr ein dunkles, schmieriges Produkt liefert. Zum Umkristallisieren werden nacheinander CS<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub> und Cyclohexan verwendet. Ausb. 0.93 g (41%), farbloses Pulver, Schmp. 118–119°C.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub> (245.1) Ber. C 44.10 H 3.70 Br 32.60 Gef. C 43.70 H 3.63 Br 32.59

**4-Brom-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Brom-2',4'-dihydroxybutyrophenon) (5):** Einer Lösung von 8.00 g (30.0 mmol) AlBr<sub>3</sub> in 20 ml Nitrobenzol werden unter Wasserkühlung und Rühren 1.10 g (10.0 mmol) Resorcin und danach langsam 2.44 g (10.6 mmol) 4-Brombutyrylbromid zugesetzt. Die braune Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird das Nitrobenzol wie bei 4 abdestilliert, wobei ein schwarzer Teer zurückbleibt, der mit 10 g Eis und 10 ml 47proz. HBr versetzt wird. Man erhält eine trübe, violette Lösung, die mit Ether extrahiert wird. Beim Eindampfen der mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten organischen Phase entsteht ein braunes Öl, das in siedendem CCl<sub>4</sub> teilweise löslich ist. Das beim Erkalten dieser Lösung ausfallende gelbe, kristalline Produkt wird nacheinander aus CS<sub>2</sub> und CCl<sub>4</sub> umkristallisiert. Ausb. 0.89 g (34%), farblose Kristalle, Schmp. 79–80°C.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub> (259.1) Ber. C 46.34 H 4.28 Br 30.83 Gef. C 46.26 H 4.31 Br 30.68

**2-Brom-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)ethanon (2-Brom-2',3',4'-trihydroxyacetophenon) (6):** Einer Aufschlammung von 1.26 g (10.0 mmol) Pyrogallol in 20 ml absol. CS<sub>2</sub> werden unter Rühren 1.86 g (9.20 mmol) Bromacetyl bromid und langsam 3.01 g (11.3 mmol) AlBr<sub>3</sub> zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 d bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, wobei ein roter Bodenkörper entsteht. Dieser wird nach Abdestillieren des CS<sub>2</sub> mit 10 g Eis und 10 ml 47proz. HBr versetzt. Aus der dunkelroten Lösung scheiden sich im Kühlschrank braune Kristalle ab, die aus Benzol umkristallisiert werden. Ausb. 0.96 g (42%), gelbes Pulver, Schmp. 138°C.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>4</sub> (247.1) Ber. C 38.89 H 2.86 Br 32.34 Gef. C 38.79 H 2.82 Br 32.09

**3-Brom-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-propanon (3-Brom-2',3',4'-trihydroxypropiophenon) (7):** Analog der Darstellung von 1 werden 8.00 g (30.0 mmol) AlBr<sub>3</sub>, 1.26 g (10.0 mmol) Pyrogallol und 2.29 g (10.6 mmol) 3-Brompropionylbromid zur Reaktion gebracht. Der am Reaktionsende vorliegende gelbe Bodenkörper wird nach Abdestillieren des CS<sub>2</sub> mit 10 g Eis und 10 ml 47proz. HBr umgesetzt. Das in kaltem Wasser unlösliche, flockige, nahezu farblose Produkt wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.14 g (44%), farblose, glänzende Schuppen, Schmp. 127°C.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>4</sub> (261.1) Ber. C 41.39 H 3.84 Br 30.60 Gef. C 41.34 H 3.58 Br 30.66

**4-Brom-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Brom-2',3',4'-trihydroxybutyrophenon) (8):** Eine Lösung von 4.00 g (15.0 mmol) AlBr<sub>3</sub> in 20 ml absol. CS<sub>2</sub> wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.63 g (5.0 mmol) Pyrogallol versetzt. Innerhalb von 30 min werden bei Raumtemp. 1.22 g (5.30 mmol) 4-Brombutyrylbromid zugetropft, wobei eine heftige Gasentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch wird 24 h gerührt. Nach Abdestillieren des CS<sub>2</sub> werden der zurückbleibenden braunen Masse 10 g Eis und 10 ml 47proz. HBr zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h gerührt. Das hellbraune, in kaltem Wasser unlösliche Produkt wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 0.61 g (45%), farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. 101°C.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub> (275.1) Ber. C 43.65 H 4.04 Br 29.05 Gef. C 43.62 H 4.17 Br 28.85

**4-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-butanon (4-Brom-3',4'-dimethoxybutyrophenon) (9):** Einer Lösung von 1.07 g (4.65 mmol) 4-Brombutyrylbromid in 5 ml absol. CS<sub>2</sub> werden unter Feuchtigkeitsausschluß nacheinander langsam 0.69 g (5.2 mmol) AlCl<sub>3</sub> und 0.72 g

(5.2 mmol) Veratrol (verdünnt mit 5 ml absol. CS<sub>2</sub>) zugesetzt. Es wird bis zum Ende der Gasentwicklung (30 min) bei Raumtemp. und danach 15 min bei 40°C gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch violett färbt. Beim Abdestillieren des CS<sub>2</sub> entsteht ein viskoses, violettes Öl, das mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure zu einem grauen, schmierigen Produkt umgesetzt wird. Nach Umkristallisieren aus Petrolether/Cyclohexan (1:4) Ausb. 0.79 g (59%), blaßgelbe Kristalle, Schmp. 96–97°C.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub> (287.2) Ber. C 50.18 H 5.28 Br 27.83 Gef. C 49.81 H 5.30 Br 28.15

**3-Chlor-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-propanon (3-Chlor-3',4'-dihydroxypropiofenon) (10):** Einer Lösung von 1.10 g (10.0 mmol) Brenzcatechin und 1.17 g (9.20 mmol) 3-Chlorpropionylchlorid in 10 ml Nitrobenzol werden bei Raumtemp. (Wasserkühlung) 1.51 g (11.3 mmol) AlCl<sub>3</sub> langsam zugesetzt. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß 3 d bei Raumtemp. gerührt und danach mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Die hierbei entstehende trübe, gelbe Lösung wird über Nacht gerührt und anschließend mit Ether extrahiert. Die abgetrennte Ether-Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Bei Abdampfen des Ethers und anschließender Vakuumdestillation (Badtemp. 60°C/0.1 hPa) zur Entfernung des Nitrobenzols bleibt ein gelbbrauner Kristallbrei zurück, der nacheinander aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle und aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert wird. Ausb. 0.58 g (31%), farbloses Pulver, Schmp. 145°C.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub> (200.6) Ber. C 53.88 H 4.53 Cl 17.67 Gef. C 53.98 H 4.68 Cl 17.52

**4-Chlor-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Chlor-3',4'-dihydroxybutyrophenon) (11):** In eine Aufschlämmung von 2.56 g (19.2 mmol) AlCl<sub>3</sub> in 10 ml absol. CS<sub>2</sub> werden unter Feuchtigkeitsausschluß 0.70 g (6.4 mmol) Brenzcatechin eingetragen. Der Ansatz wird bis zum Ende der Gasentwicklung 30 min bei Raumtemp. und danach 1 h bei 40°C gerührt. Man erhält eine braune, trübe Lösung, der bei Raumtemp. unter Abscheidung eines orangefarbenen Niederschlages 0.96 g (6.8 mmol) 4-Chlorbutyrylchlorid zugetropft werden. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 40°C gerührt, wobei sich der Bodenkörper rot färbt. Der beim Abdestillieren des CS<sub>2</sub> erhaltene Rückstand wird mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure versetzt und das Reaktionsgemisch 24 h gerührt. Das in kaltem Wasser unlösliche, braune Produkt wird nacheinander aus Benzol, Cyclohexan und CCl<sub>4</sub> umkristallisiert. Ausb. 0.59 g (40%), glänzende, farblose Schuppen, Schmp. 100–101°C.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (214.7) Ber. C 55.95 H 5.18 Cl 19.51 11: Gef. C 55.87 H 5.18 Cl 19.19

12: Gef. C 56.19 H 5.26 Cl 16.79

**4-Chlor-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Chlor-2',4'-dihydroxybutyrophenon) (12):** Einer Aufschlämmung von 1.10 g (10.0 mmol) Resorcin in 20 ml absol. CS<sub>2</sub> werden unter Rühren 1.30 g (9.20 mmol) 4-Chlorbutyrylchlorid und anschließend langsam 1.51 g (11.3 mmol) AlCl<sub>3</sub> zugesetzt, wobei sich eine blasige Masse abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Bodenkörper ergibt nach Abdestillieren des CS<sub>2</sub> und Versetzen mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure ein gelbes, schmieriges Produkt, das 5 min mit Cyclohexan aufgeköcht wird. Aus der von einem unlöslichen Rückstand abgegossenen Lösung scheidet sich beim Erkalten ein nicht kristallisierendes gelbes Öl ab, von dem die überstehende Lösung abgegossen wird. Nach mehrtägigem Stehenlassen bilden sich in dieser Lösung gelbe Kristalle, die aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert werden. Ausb. 0.73 g (37%), kurze, gelbe Nadeln, Schmp. 92–93°C.

**3-Chlor-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-propanon (3-Chlor-2',3',4'-trihydroxypropiofenon) (13):** 4.00 g (30.0 mmol) AlCl<sub>3</sub>, 1.26 g (10.0 mmol) Pyrogallol und 1.36 g (10.7 mmol) 3-Chlorpropionylchlorid werden wie bei der Synthese von 11 umgesetzt. Bei der Behandlung des am Reaktionsende vorliegenden roten Bodenkörpers mit Eis und konz. Salzsäure ent-

steht ein rotes, schmieriges Produkt, das aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Ausb. 0.92 g (43%), blaßgelbes Pulver, Schmp. 146°C.

$C_9H_9ClO_4$  (216.6) Ber. C 49.89 H 4.16 Cl 16.36 Gef. C 50.15 H 4.23 Cl 16.29

**4-Chlor-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-butanon (4-Chlor-2',3',4'-trihydroxybutyrophenon) (14):** Einer Aufschlammung von 1.26 g (10.0 mmol) Pyrogallol in 20 ml absol.  $CS_2$  werden unter Rühren 1.30 g (9.20 mmol) 4-Chlorbutyrylchlorid und anschließend 1.51 g (11.3 mmol)  $AlCl_3$  langsam zugesetzt, wobei unter starker Gasentwicklung ein gelbgrünes, flockiges Produkt entsteht. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß 3 d bei Raumtemp. gerührt, wobei sich die Flocken zu einem dunkelbraunen Niederschlag verdichten, der nach Abdampfen des  $CS_2$  mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure zu einem dunkelroten Öl zersetzt wird. Das Öl wird i. Vak. über  $P_4O_{10}$  aufbewahrt, wobei es innerhalb von 12 h in eine schmierige, dunkle Kristallmasse übergeht, die nacheinander aus Petrolether und  $CCl_4$  umkristallisiert wird. Ausb. 0.68 g (32%), gelbes Pulver, Schmp. 99–100°C.

$C_{10}H_{11}ClO_4$  (230.7) Ber. C 52.07 H 4.82 Cl 15.37 Gef. C 51.84 H 4.92 Cl 15.35

**4-Chlorbutansäure-[5(bzw. 4)-(4-chlorbutanoyl)-2-methoxyphenylester] (4-Chlor-3'-(bzw. -4')-(4-chlorbutyryloxy)-4'-(bzw. -3')-methoxybutyrophenon) (16)**

**Methode A:** 2.00 g (16.3 mmol) 4-Chlorbuttersäure, 0.50 g (4.0 mmol) Guajacol und 1.00 g (6.52 mmol) frisch destilliertes  $POCl_3$  werden 3 h bei 80°C gerührt, wobei unter Gasentwicklung ein dunkelrotes Öl entsteht. Nicht umgesetzte Ausgangsstoffe werden im Kugelrohrfen (60°C/0.1 hPa) abdestilliert. Der Rückstand, ein beim Erkalten kristallisierendes braunes Öl, wird aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.68 g (51%), farblose, glänzende, federartige Kristalle, Schmp. 67°C.

$C_{15}H_{18}Cl_2O_4$  (333.2) Ber. C 54.06 H 5.46 Cl 21.28 Gef. C 54.11 H 5.44 Cl 21.06

Tab. 3. Namen der dargestellten Iodketone 17–27

	Chem. Abstracts	IUPAC
17	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-iodethanon	4'-Hydroxy-2-iod-3'-methoxyacetophenon
18	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-iod-1-propanon	4'-Hydroxy-3-iod-3'-methoxypropiofenon
19	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-iod-1-propanon	3-Iod-3',4'-dimethoxypropiofenon
20	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-iod-1-butanon	4-Iod-3',4'-dimethoxybutyrophenon
21	1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-iodethanon	2-Iod-2',5'-dimethoxyacetophenon
22	3-Iod-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-propanon	2',3',4'-Trihydroxy-3-iodpropiofenon
23	4-Iod-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-1-butanon	2',3',4'-Trihydroxy-4-iodbutyrophenon
24	1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-iodethanon	3',4'-Dihydroxy-2-iodacetophenon
25	1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-iod-1-propanon	3',4'-Dihydroxy-3-iodpropiofenon
26	1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-4-iod-1-butanon	3',4'-Dihydroxy-4-iodbutyrophenon
27	2-Iod-1-(2,3,4-trihydroxyphenyl)-ethanon	2',3',4'-Trihydroxy-2-iodacetophenon



Tab. 4. Synthese-Bedingungen der Iodketone, die aus der Reaktionslösung mit Wasser abgeschieden werden (Namen s. Tab. 3)

	Ausgangs- keton in 3 ml absol. Aceton	NaI H <sub>2</sub> O-frei in absol. Aceton	Fällungs- beginn von NaHal	Reakt- Zeit	Umkristalli- siert aus	Ausb. g (%)	Schmp. (°C)	Summen- formel (Mol- masse)	C	H	I
17	0.18 g Bromketon	0.67 g 10 ml	sofort	1 h	Cyclohexan	0.11 (52)	103	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> IO <sub>3</sub> (292.1)	Ber. 37.00 Gef. 37.33	3.11 3.27	43.45 43.48
18	0.20 g Bromketon	0.69 g 10 ml	ca. 1 min	2 h	Cyclohexan	0.16 (67)	93	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> IO <sub>3</sub> (306.1)	Ber. 39.24 Gef. 39.37	3.63 3.70	41.46 41.62
19	0.55 g Bromketon	1.80 g 20 ml	ca. 1 min	2 h	Petrolether	0.39 (61)	76	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> IO <sub>3</sub> (320.1)	Ber. 41.27 Gef. 41.26	4.10 4.18	39.64 39.88
20	0.29 g Chlorketon	1.11 g 20 ml	15 min	24 h sieden	Petrolether	0.16 (39)	93	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> IO <sub>3</sub> (334.2)	Ber. 43.13 Gef. 43.31	4.53 4.67	37.97 38.11
21 <sup>a)</sup>	0.31 g Bromketon	1.11 g 20 ml	sofort	1 h	Petrolether	0.20 (53)	50	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> IO <sub>3</sub> (306.1)	Ber. 39.23 Gef. 39.27	3.69 3.68	41.46 41.91
22	0.26 g Bromketon 7	0.90 g 10 ml	3 min	12 h	1) CCl <sub>4</sub> 2) Cyclohexan	0.18 (58)	108	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> IO <sub>4</sub> (308.1)	Ber. 35.09 Gef. 34.74	2.95 2.93	41.19 41.38
23	0.28 g Bromketon 8	0.90 g 10 ml	5 min	12 h	CCl <sub>4</sub>	0.76 (65)	114	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> IO <sub>4</sub> (322.1)	Ber. 37.29 Gef. 37.18	3.45 3.44	39.40 39.12

<sup>a)</sup> 21 zersetzt sich innerhalb von 48 h unter Abspaltung von Iod zu einem dunklen Teer.

Tab. 5. Synthese-Bedingungen der Iodketone, zu deren Isolierung die Reaktionslösung eingedampft wird (Namen s. Tab. 3)

Ausgangs- keton in absol. Aceton	NaI H <sub>2</sub> O-frei in absol. Aceton	Fällungs- beginn von NaHal	Reakt.- Zeit	Umkristalli- siert aus	Ausb. g (%)	Schmp. (°C)	Summen- formel (Mol- masse)	Analys C	H	I
<b>24</b> 1.40 g Chlorketon 10 ml	1.57 g 20 ml	10 min	12 h	1,2-Dichlor- ethan (2 x)	0.71 (34)	a)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> IO <sub>3</sub> (278.1)	Ber. 34.55 Gef. 34.64	2.54 2.60	45.64 45.60
<b>25</b> 0.32 g Bromketon 2 3 ml	1.17 g 20 ml	ca. 1 min	2 h	1) CCl <sub>4</sub> 2) Benzol	0.21 (55)	155—156	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> IO <sub>3</sub> (292.1)	Ber. 37.01 Gef. 37.29	3.11 3.24	43.45 43.63
<b>26</b> 0.10g Chlorketon 11 3 ml	0.81 g 10 ml	20 min	24 h sieden	1) CCl <sub>4</sub> 2) Cyclohexan	0.15 (56)	131	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> IO <sub>3</sub> (306.1)	Ber. 39.24 Gef. 39.34	3.63 3.78	41.46 41.46
<b>27</b> 0.20 g Chlorketon 3 ml	0.73 g 10 ml	sofort	1 h	1) CCl <sub>4</sub> 2) Benzol	0.15 (63)	144—145	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> IO <sub>4</sub> (294.1)	Ber. 32.67 Gef. 32.41	2.40 2.58	43.16 43.08

a) Ab 140 °C kontinuierliche Zersetzung, bei 162—163 °C Bildung einer schwarzen Schmelze.

Tab. 6. Spektroskopische Daten der Verbindungen 1–27

	IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	UV (Ethanol) $\epsilon_{\text{max}}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_6\text{Acetone}$ ) $\delta$ (ppm)	MS $m/z$ (rel. Int. in %)
1	3480, 3320, 3050, 3000, 2950, 1680, 1600, 1520	319 287 236	7608 7304 9409	4.60 (s, 2H), 6.95 (s, D <sup>+</sup> , 1H), 7.55 (m, 2H)	232(11), 230(11), 137(100), 109(16), 81(2), 53(2), 52(5)
2	3490, 3320, 2980, 2940, 2900, 1665, 1600, 1530, 1440	311 279 232	8121 8756 13342	3.50 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.40 (m, 2H)	246(60), 244(60), 165(16), 164(22), 137(48), 109(100), 81(59), 53(53), 52(57)
3	3470, 3330, 3080, 2960, 2920, 2895, 1660, 1600, 1530, 1440	307 275 231	7837 9117 14283	2.19 (Quint, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 6.85 (s, D <sup>+</sup> , 1H), 7.41 (m, 2H)	260(5), 258(5), 179(12), 178(16), 152(31), 137(100), 109(15), 81(8), 53(5), 52(5)
4	3390, 3040, 2920, 1625, 1595, 1520, 1410	313 279 233 212	7268 13761 7648 14595	3.61 (s, T <sup>+</sup> , 2H), 3.76 (s, T <sup>+</sup> , 2H), 6.34 (d, 1H), 6.46 (DD, 1H), 7.82 (d, 1H)	246(10), 244(10), 165(29), 164(4), 137(100), 109(22), 81(7), 53(4), 52(2)
5	3480, 2980, 2900, 1630, 1520, 1450, 1410	313 276 230 211	7007 13412 7877 16169	2.25 (Quint, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.47 (DD, 1H), 7.84 (d, 1H)	260(10), 258(10), 179(4), 178(1), 165(30), 152(10), 137(100), 109(4), 81(9), 53(5), 52(2)
6	3500, 3380, 3060, 3000, 2950, 1630, 1520, 1440	306 238 204	13015 8914 17167	4.65 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)	248(21), 246(21), 153(100), 125(2), 107(2), 79(6), 51(7)
7	3450, 3380, 2980, 2960, 2930, 1635, 1515, 1420	296 238 216	14957 10331 13846	3.66 (s, T <sup>+</sup> , 2H), 3.82 (s, T <sup>+</sup> , 2H), 6.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H)	262(6), 260(6), 181(80), 180(33), 153(100), 125(12), 107(9), 79(21), 51(9)
8	3470, 3380, 2960, 2910, 1630, 1520, 1450, 1420	343 293 237 215	2001 15482 10880 15207	2.22 (Quint, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)	276(17), 274(17), 195(8), 194(2), 153(100), 125(3), 107(3), 79(4), 51(3)
9	3080, 3000, 2970, 2940, 2920, 2840, 1670, 1590, 1520, 1370	302 272 227 190	7134 10477 15838	2.34 (Quint, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (DD, 1H), Lösungsmittel $\text{CDCl}_3$	288(9), 286(9), 207(6), 206(9), 180(25), 165(100), 137(11), 122(5), 107(5), 79(11), 51(6)

Tab. 6 (Fortsetzung)

	IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	UV (Ethanol) $\epsilon_{\text{max}}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ /Aceton) $\delta$ (ppm)	MS $m/z$ (rel. Int. in %)
<b>10</b>	3480, 3330, 2980, 2950, 1670, 1605, 1530, 1440	310 278 231	7601 8681 13137	3.40 (M, 2H), 3.88 (M, 2H), 6.90 (M, 1H), 7.40 (M, 2H)	216(2), 214(<1), 165(<1), 164(<1), 137(100), 109(1), 81(<1), 53(<1)
<b>11</b>	3480, 3320, 3085, 3060, 2960, 2930, 2900, 1660, 1600, 1540, 1440, 1410	309 277 232	7691 9500 13993	2.17 (Quint, 2H), 3.15 (T, 2H), 3.75 (T, 2H), 6.95 („D“, 1H), 7.55 (M, 2H)	216(3), 214(8), 179(3), 178(10), 152(25), 137(100), 109(20), 81(6), 53(2), 52(2)
<b>12</b>	3470, 3045, 3020, 2980, 2900, 1630, 1520, 1510, 1450, 1410	313 277 231 212	7211 13647 8170 16340	2.18 (Quint, 2H), 3.19 (T, 2H), 3.73 (T, 2H), 6.34 (D, 1H), 6.46 (DD, 1H), 7.82 (D, 1H)	216(4), 214(12), 179(2), 178(4), 165(9), 152(10), 137(100), 109(3), 81(9), 53(5), 52(3)
<b>13</b>	3480, 3350, 2980, 2930, 1640, 1520, 1420	297 238 216 203	14676 10141 14312 20818	3.53 (T, 2H), 3.96 (T, 2H), 6.50 (D, 1H), 7.42 (D, 1H)	228(7), 216(22), 181(65), 180(3), 153(100), 125(4), 107(6), 79(11), 51(9)
<b>14</b>	3450, 3370, 2950, 2890, 1630, 1510, 1440, 1410	294 238 215	14472 9844 14563	1.91 (Quint, 2H), 3.08 (T, 2H), 3.64 (T, 2H), 6.47 (D, 1H), 7.41 (D, 1H)	232(9), 230(28), 195(2), 194(2), 181(3), 168(14), 153(100), 125(2), 107(4), 79(3), 51(5)
<b>15</b>	3320, 2990, 2940, 2880, 1660, 1600, 1530, 1440	313 282 232 200	6400 6720 11400 26800	2.02 (S, 6H), 6.85 (DD, 1H), 7.88–7.96 (M, 2H)	260(22), 258(22), 179(2), 157(49), 137(100), 109(100), 81(80), 52(53), 51(53)
<b>16</b>	3060, 2980, 2940, 2860, 1770, 1690, 1620, 1520, 1440	267 218	15273 15223	2.25 (M, 4H), 2.82 (T, 2H), 3.12 (T, 2H), 3.70 (M, 4H), 3.92 (S, 3H), 7.04 (D, 1H), 7.70 (D, 1H), 7.93 (M, 1H)	336(<1), 334(1), 332(2), 230(11), 228(37), 192(12), 166(32), 151(100), 124(10), 109(20), 107(6), 105(16), 56(11)
<b>17</b>	3420, 2980, 2940, 2840, 1660, 1600, 1520, 1370	316 290 231	8049 6963 9340	3.93 (S, 3H), 4.52 (S, 2H), 6.93 (D, 1H), 7.66 (DD, 1H), 7.59 (D, 1H)	292(18), 151(100), 123(24), 108(11), 52(29), 51(29)
<b>18</b>	3310, 3060, 3040, 2960, 2940, 2840, 1650, 1580, 1520, 1355	307 279 227	9742 9403 16507	3.47 (M, 2H), 3.57 (M, 2H), 4.96 (S, 3H), 6.97 („D“, 1H), 7.55 (M, 2H), in $\text{CDCl}_3$	306(48), 179(13), 178(11), 151(100), 123(26), 108(13), 80(<1), 51(<1)

Tab. 6 (Fortsetzung)

	IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )	UV (Ethanol) $\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{max}}$	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]\text{Acetone}$ ) $\delta$ (ppm)	MS $m/z$ (rel. Int. in %)
19	3080, 3000, 2960, 2940, 2920, 2840, 1660, 1580, 1510, 1380	306 275 226	8852 10294 19322	3.47 (T, 2H), 3.58 (T, 2H), 4.94 (S, 3H), 4.96 (S, 3H), 6.91 (D, 1H), 7.58 (M, 2H), in $\text{CDCl}_3$	320(25), 193(10), 192(29), 165(100), 137(23), 122(9), 107(6), 79(17), 51(6)
20	3080, 3000, 2960, 2930, 2905, 2840, 1670, 1590, 1515, 1370	303 272 224	7915 11199 28119	2.26 (Quint, 2H), 3.10 (T, 2H), 3.34 (T, 2H), 3.96 (S, 3H), 3.97 (S, 3H), 6.92 (D, 1H), 7.55 (D, 1H), 7.65 (DD, 1H), in $\text{CDCl}_3$	334(38), 207(36), 206(16), 180(47), 165(100), 137(16), 122(7), 107(4), 79(7)
21	3005, 2960, 2840, 1665, 1610, 1500, 1380	349 248 223	3512 5897 15287	3.74 (S, 3H), 3.86 (S, 3H), 4.76 (S, 2H), 7.18 (M, 3H)	306(54), 165(100), 137(2), 122(5), 107(8), 79(4), 51(4)
22	3410, 2960, 2920, 2900, 1630, 1515, 1420	295 235 217	13684 13863 26715	3.56 (T, 2H), 3.72 (T, 2H), 6.52 (D, 1H), 7.41 (D, 1H)	308(56), 181(100), 180(21), 153(88), 125(8), 107(8), 79(13), 51(7)
23	3470, 2960, 2940, 2900, 1630, 1600, 1520, 1445, 1410	293 236 217	15342 12941 27605	2.22 (Quint, 2H), 3.14 (T, 2H), 3.39 (T, 2H), 6.49 (D, 1H), 7.42 (D, 1H)	322(60), 195(28), 194(26), 153(100), 126(4), 107(7), 79(6), 51(9)
24	3500, 3150, 2990, 2930, 1650, 1590, 1520, 1410	316 286 243 216	7357 7113 9780 21494	4.44 (S, 2H), 6.93 (D, 1H), 7.50 (M, 1H), 7.53 (M, 1H)	278(88), 137(100), 109(11), 81(8), 53(5), 52(5)
25	3490, 3320, 3040, 3020, 2980, 2940, 2900, 1665, 1605, 1530, 1430	315 284 223	7748 7020 15795	3.46 (T, 2H), 3.58 (T, 2H), 6.91 (D, 1H), 7.47 (M, 2H)	292(11), 165(18), 164(13), 137(100), 109(20), 81(5), 53(7), 52(11)
26	3500, 3340, 3075, 2960, 2930, 2900, 1650, 1600, 1520, 1450, 1410	308 276 233	7751 9522 22390	2.22 (Quint, 2H), 3.10 (T, 2H), 3.41 (T, 2H), 6.86 (D, 1H), 7.53 (M, 2H)	306(8), 179(31), 178(38), 152(26), 137(100), 109(19), 81(10), 53(5), 52(5)
27	3480, 3320, 3060, 2870, 2850, 1620, 1600, 1520, 1450	302 236 214	11197 11705 21202	4.50 (S, 2H), 6.49 (D, 1H), 7.44 (D, 1H)	294(65), 153(100), 125(3), 107(2), 79(9), 51(11)

*Methode B:* Einer Aufschlammung von 1.19 g (8.90 mmol)  $\text{AlCl}_3$  in 5 ml absol.  $\text{CS}_2$  werden unter Rühren im Eis/Natriumchlorid-Bad 0.71 g (5.0 mmol) 4-Chlorbutyrylchlorid zuge tropft. Nach 15 min Rühren in der Kältemischung werden 0.53 g (4.3 mmol) Guajacol (verdünn mit 5 ml absol.  $\text{CS}_2$ ) langsam zugesetzt, wobei ein gelber Niederschlag entsteht. Der Ansatz wird 1 h im Eis/Natriumchlorid-Bad und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Alle Arbeitsvorgänge werden unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Der beim Abdestillieren des  $\text{CS}_2$  erhaltene rote Rückstand wird mit 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, die organische Phase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und  $\text{CHCl}_3$  abgezogen. Es bleibt ein dunkles Öl zurück. Im Kugelrohrföfen ( $60^\circ\text{C}/0.1$  hPa) werden noch vorhandene Ausgangsprodukte abdestilliert. Das zurückbleibende braune Öl wird in Ethanol gelöst und die Lösung mit wenig Aktivkohle aufge kocht. Beim Zutropfen von Wasser entsteht ein gelblicher Niederschlag, der aus Petrolether umkristallisiert wird. Ausb. 0.36 g (43%), Schmp.  $67^\circ\text{C}$ .

*Allgemeine Synthesevorschrift für die Iodketone 17–27* (Tab. 3): In die Lösung eines  $\omega$ -Brom- bzw.  $\omega$ -Chlorketons in absol. Aceton wird unter Rühren eine Lösung von wasserfreiem NaI (Molverhältnis 1:6, bei 3',4'-Dihydroxy-2-iodacetophenon (**24**) 1.0:1.4) in Aceton getropft, wobei – teilweise verzögert – NaBr bzw. NaCl ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. – bei **20** und **26** in der Siedehitze – gerührt und färbt sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen gelb bis braun. Anschließend wird das abgeschiedene NaBr bzw. NaCl abgesaugt.

Bei **17–23** (siehe Tab. 4) erweist es sich als günstig, das Filtrat auf die Hälfte einzuengen und unter Rühren solange Wasser zuzutropfen, bis das gesamte Produkt ausgefallen ist. Ohne vorheriges Einengen wird keine Fällung erhalten. Bei zu schnellem Zutropfen von Wasser scheidet sich das Iodketon in öligler Form ab. Die erhaltenen Niederschläge werden aus unpolaren Lösungsmitteln umkristallisiert. **24–27** (siehe Tab. 5) lassen sich nicht mit Wasser ausfällen. Die filtrierten Reaktionslösungen werden daher i. Vak. zur Trockne eingedampft. **25–27** liefern hierbei kristalline Produkte. Zum Umkristallisieren dienen unpolare Lösungsmittel.

Bei der Darstellung von **24** entsteht beim Abdestillieren des Acetons ein braunes, schmieriges Produkt, das zweimal mit jeweils 30 ml Benzol kurz aufge kocht wird. Aus der vom unlöslichen Rückstand abgegossenen violetten Lösung scheiden sich beim Erkalten gelbe Kristalle ab, die wie üblich umkristallisiert werden.

- <sup>1)</sup> H. C. Guldberg und C. A. Marsden, *Pharmacol. Rev.* **27**, 135 (1975).
- <sup>2)</sup> L. Flohé, *Int. Pharmacopsychiat.* **9**, 52 (1974).
- <sup>3)</sup> R. W. Fuller, B. J. Warren und B. B. Molloy, *Biochim. Biophys. Acta* **222**, 210 (1970).
- <sup>4)</sup> R. W. Fuller und M. M. Marsh, *J. Med. Chem.* **15**, 1068 (1972).
- <sup>5)</sup> R. W. Fuller und B. B. Molloy, *Biochem. Pharmacol.* **26**, 446 (1977).
- <sup>6)</sup> W. Christ, Institut für Arzneimittel des Bundes-Gesundheitsamtes, Seestr. 11, D-1000 Berlin 65, unveröffentlicht.
- <sup>7)</sup> L. H. Easson und E. Stedman, *Biochem. J.* **27**, 1257 (1933).
- <sup>8)</sup> R. B. Barlow, *Introduction to Chemical Pharmacology*, Methuen, London 1964.
- <sup>9)</sup> B. Belleau, *An analysis of drug-receptor interactions in Modern Concepts in the Relationship between Structure and Pharmacological Activity* (Herausg. K. J. Brunings), S. 75–99, Pergamon, Oxford 1973.
- <sup>10)</sup> B. Belleau, *Pharmacol. Rev.* **18**, 131 (1966).
- <sup>11)</sup> B. Belleau, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **139**, 580 (1967).
- <sup>12)</sup> J. P. Huidobro-Toro und A. Capri, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **222**, 180 (1976).
- <sup>13)</sup> W. Christ, J. Schuster, R. Tertel und K. Quiring, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Suppl.* to Vol. **302**, R 52 (1978).

- <sup>14)</sup> Ng. Ph. Buu-Hoi und J. Séailles jr., *J. Org. Chem.* **20**, 606 (1955).  
<sup>15)</sup> C. Torres und J. Amargos, *An. Soc. Esp. Fis. Quim.* **21**, 37 (1933).  
<sup>16)</sup> E. Ott, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59**, 1068 (1926).  
<sup>17)</sup> K. H. Slotta und H. Heller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 1024 (1930).  
<sup>18)</sup> K. W. Rosenmund und H. Lohfert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 2601 (1928).  
<sup>19)</sup> G. N. Naik und T. H. Crawford, *Indian J. Chem.* **4**, 273 (1966).  
<sup>20)</sup> H. Oelschläger, *Arch. Pharm.* **288**, 102 (1955).  
<sup>21)</sup> Dr. F. v. Heyden Nachf., *Ger.* 71312 (1892) [Frdl. **3**, 857 (1890–1894)].  
<sup>22)</sup> S. K. Dzierzowski, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **25**, 154 (1893).  
<sup>23)</sup> L. C. King und G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* **29**, 3459 (1964).  
<sup>24)</sup> A. Roedig, *Herstellung von Iodverbindungen in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Band V/4, S. 595–605, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.  
<sup>25)</sup> O. Bayer, *Herstellung und Umwandlung von Halogenketonen in Lit.*<sup>24)</sup>, Band VII/2c, S. 2170, 1977.

[63/85]