

- [33] E. Bamberger & J. Müller, Chem. Ber. 23, 2536 (1890).
 [34] Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin.
 [35] W. Eggimann, Ph. D. thesis, ETH Zürich, 1974.
 [36] K. Schwetlich, «Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen», Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1971.
 [37] B. Bitter & H. Zollinger, Helv. 44, 812 (1961).

32. Synthetische Juvenil hormone

1. Mitteilung

p-Substituierte β -Methyl-Zimtsäurederivate

von Albrecht Franke, Günter Mattern und Walter Traber

Ciba-Geigy AG, Division Agrarchemie, Departement Biotechnische Produkte
 CH-4002 Basel/Schweiz

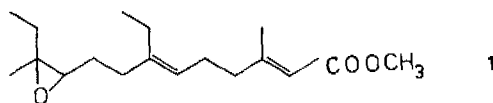
(27. IX. 74)

Summary. In the first communication the synthetic methods are described for preparing aromatic analogues of juvenile hormone like activity. The para-substituted 2-methyl-cinnamic acid derivatives are formed by a *Friedel-Crafts* acylation of a phenol, followed by the *Wadsworth-Emmons (Wittig-Horner)*-Reaction with the corresponding phosphonates. More than 120 compounds are listed.

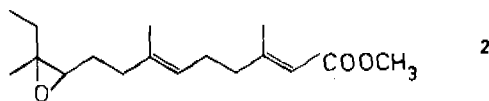
Das Juvenil hormone (*Corpus-allatum*-Hormon) der Insekten reguliert zusammen mit dem Häutungshormon Ecdyson den Ablauf der Insektenmetamorphose.

Die Häutungen der Larvenstadien werden durch die Juvenil hormone induziert, während die Umwandlung des letzten Larvenstadiums zur Puppe bzw. zur Imago nach dem Absinken des Juvenil hormone spiegelcs durch ein relatives Überwiegen des Ecdyson ausgelöst wird. Während des Puppenstadiums sistsiert die Sekretion der Juvenil hormone produzierenden Zellen. Sie sezernieren erst wieder bei den Imagines.

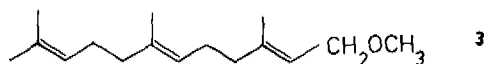
Extrakte mit Juvenil hormone aktivität wurden 1956 erstmals von *Williams* [1] aus dem Abdomen der männlichen *Cecropia*-Motte hergestellt. Im Jahre 1965 isolierte *Röller* [2] die aktive Komponente, und zwei Jahre später identifizierte er sie als einen Isoprenoidabkömmling 1:



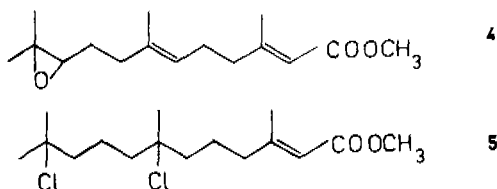
Die zweite aktive Komponente wurde 1968 von *Meyer* [3] in ihrer Struktur aufgeklärt 2:



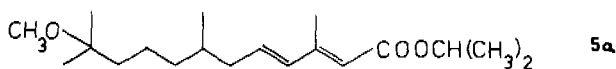
Karlson & Schmialek [4] berichteten 1959 von einer Juvenil hormone aktivität im Kot des Mehlwurms; die aktiven Substanzen wurden von *Schmialek* [5] zwei Jahre später als Farnesol und Farnesal erkannt. *Schmialek* [6] stellte ausserdem fest, dass Farnesylmethyläther 3 eine starke Juvenil hormone wirkung zeigt:



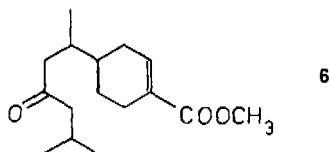
Bowers [7] fand bei seinen Untersuchungen, dass der 10,11-Epoxyfarnesylessigsäuremethyl ester **4** eine weitaus grössere Juvenilhormonaktivität als der Farnesylmethyläther aufweist. *Law* [8] und *Šorm* [9] konnten feststellen, dass der 7,11-Dichlorfarnesylessigsäuremethyl ester **5** ebenfalls eine hohe Wirksamkeit besitzt:



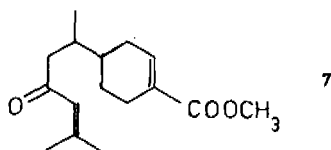
Das Farnesol und seine Derivate bildeten in der Folge den Ausgangspunkt für das systematische Suchen nach weiteren und synthetisierbaren Juvenilhormonanalogen, wie z. B. das Entocon ZR-515 **5a** [10].



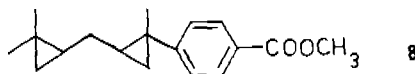
Bei der Suche nach geeigneten Terpenabkömmlingen fanden *Slama & Williams* [11], dass gewisse Papierarten eine juvenilhormonaktive Wirksubstanz, den sogenannten «paper-factor» enthalten. *Bowers* [12] isolierte aus dem Balsam von Zederholz (*Abies balsamea*) eine aktive Komponente und klärte ihre Struktur (**6**) auf:



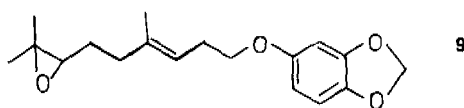
Das «Juvabion» **6** war die erste juvenilhormonaktive Substanz vom Typ des Bisabolens; *Černý* [13] fand 1967 ein weitere terpenoide Verbindung, die durch Cyclisierung des Farnesolabkömmlings zum monocyclischen Sesquiterpen entstanden sein könnte, das «Dehydrojuvabion» **7**:



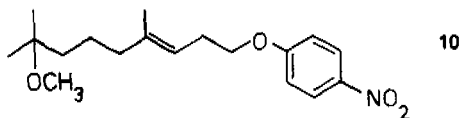
Die Synthese aromatischer Analogier des Juvabions ergab ebenfalls hochaktive Verbindungen **8** [14]:



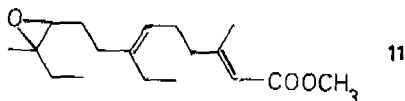
Bowers [15] stellte eine Reihe von Phenoxygeranylderivaten her, wie z. B. das hochwirksame Sesamol-derivat **9**:



In einer Reihe von Veröffentlichungen und Patenten beschrieb Šorm [16] eine Reihe von recht wirksamen *p*-substituierten Phenoxyfarnesylverbindungen, wie z.B. **10**:

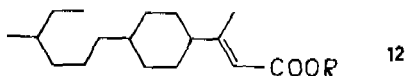


Anhand des in etwas geänderter Schreibweise (**11**) gezeichneten Modells der von Rölter angegebenen Struktur des Juvenilhormons **1**, ergeben sich für

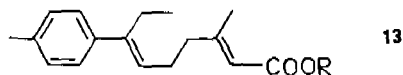


Verbindungen mit potentieller juvenilhormonaler Wirkung die folgenden vier Möglichkeiten:

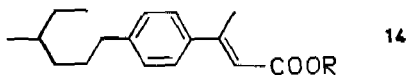
a) *p*-Alkyl- β -methyl-hexahydrozimtsäurederivate der allgemeinen Formel **12**:



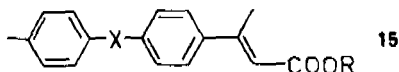
b) 6-Äthyl-6-(4'-alkyl)-phenyl-2-methyl-hexadien-1,5-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel **13**:



c) *p*-Alkyl- β -methyl-zimtsäurederivate der allgemeinen Formel **14**:



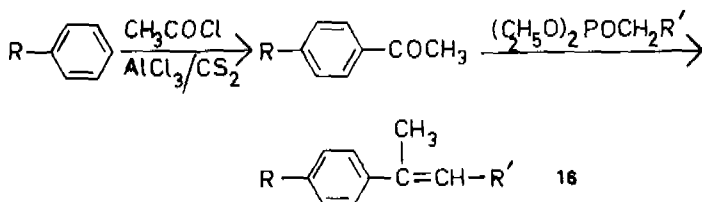
d) bicyclische Derivate der allgemeinen Formel **15**:



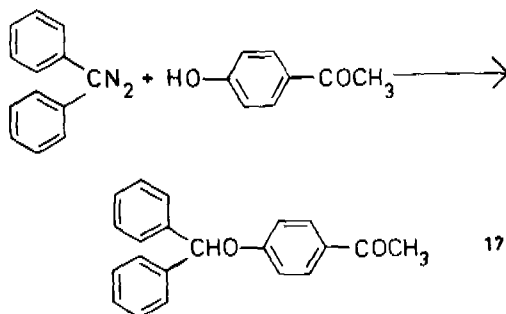
Wir fanden bei unseren Untersuchungen, dass die β -Methylzimtsäurederivate **14** und **15** eine gute Juvenilhormonaktivität aufweisen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bowers [15] stellten wir fest, dass nur die in *p*-Stellung substituierten β -Methylzimtsäuren als juvenilhormonaktive Substanzen wirken, während die in *o*- und in *m*-Stellung substituierten Zimtsäureverbindungen nur eine schwache Wirksamkeit aufweisen [17]. Hydrierung des α,β -ungesättigten Esters vermindert ebenfalls die Juvenilhormon-Aktivität.

β -Methylzimtsäureabkömmlinge **16** lassen sich in guten Ausbeuten aus den entsprechenden Acetophenon-Derivaten nach folgendem Schema herstellen:

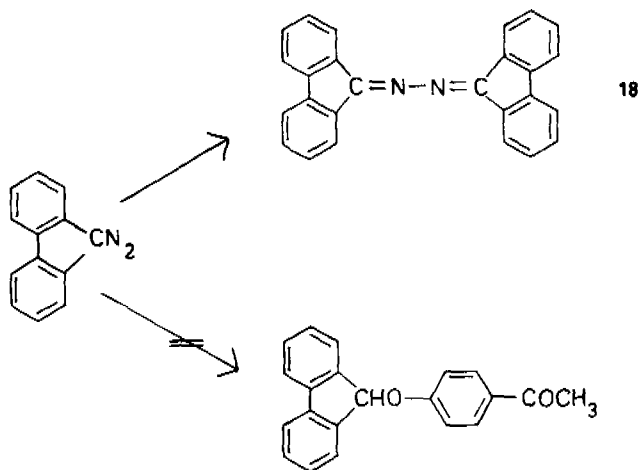


Während die Verätherung von *p*-Hydroxyacetophenonen mit den entsprechenden Alkyl- und Phenalkylhalogeniden mit K_2CO_3 in Aceton glatt verläuft, gelingt sie mit Diphenylbrommethan nicht. Die Alkylierung von *p*-Hydroxyacetophenon mit Diphenyldiazomethan [18] führt zum *p*-Diphenylmethoxyacetophenon **17**, welches carbonylolefiniert wird:



Andererseits gelang es nicht, das aus Fluorenol herstellbare Diphenyldiazomethan [19] mit der phenolischen Hydroxylgruppe im Sinne einer Alkylierung umzusetzen.

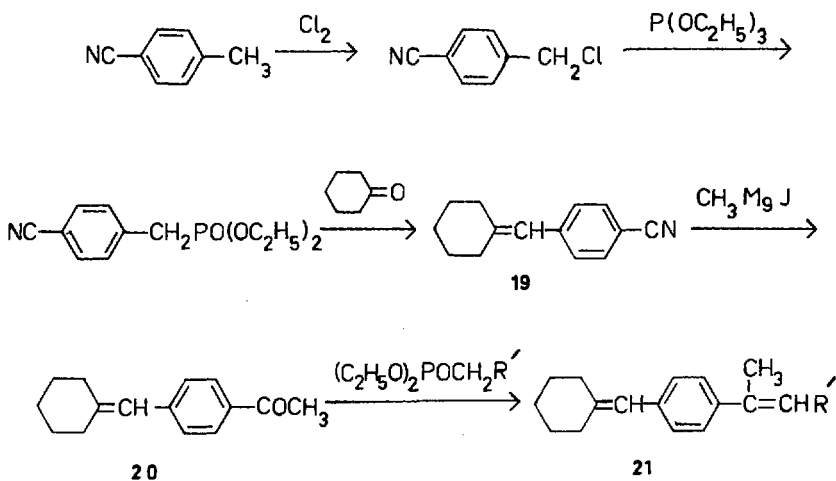
Die Stabilität dieser Diazoverbindung, bedingt durch die beiden verbrückten Phenylreste, ist offenbar so gross, dass ein elektrophiler Angriff auf die Hydroxylgruppe unterbleibt. Als einziges Reaktionsprodukt wird nach zweiwöchigem Stehen das Fluorenolazin **18** erhalten:



p-(Cyclohexylidenmethyl)- β -methyl-zimtsäureester (**21**) können nicht nach den üblichen Methoden synthetisiert werden. Eine direkte *Friedel-Crafts*-Acylierung von Benzylidencyclohexan lässt sich wegen der unter sauren Bedingungen ablaufenden Wanderung der Doppelbindung nicht ausführen. Alle Versuche, aus *p*-Acybenzylchlorid mit Triäthylphosphit in einer *Arbusow*-Reaktion den *p*-Acyphenylmethylphosphonsäurediäthylester herzustellen, sind gescheitert. Ebenso führt die *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Benzylalkohol und seinen Derivaten unter den verschiedensten Bedingungen nicht zum Ziel.

Glatt und in guten Ausbeuten verläuft diese Synthese dagegen, wenn man gemäss *Schema 1* aus *p*-Tolunitril die Chlormethylverbindung und daraus mit Triäthylphosphit den *p*-Cyanophenyl-methyl-phosphonsäurediäthylester herstellt [20]. Dieser lässt sich leicht in einer *Wittig-Horner*-Reaktion mit Cyclohexanon zu **19** umsetzen. Anschliessende *Grignard*-Reaktion liefert unter Erhaltung der Konfiguration das *p*-Acybenzyliden-cyclohexan, das durch eine nochmalige *Wittig-Horner*-Reaktion zu den α,β -ungesättigten Säurederivaten umgesetzt werden kann:

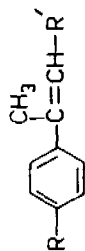
Schema 1



Erstaunlich ist die Feststellung, dass im Gegensatz zum Cyclohexanon, bei dem die Einführung der Doppelbindung ohne Umlagerung vor sich geht, die *p*-substituierten Cyclohexanone bei der Umsetzung mit dem Benzonitrilderivat zum Teil eine Umlagerung erfahren. Der Grund dafür dürfte darin zu suchen sein, dass wegen der durch die Substituenten im Cyclohexanring bedingten sterischen Spannung des Reaktionsproduktes die Cyclohexenform die thermisch stabilere Form ist [21].

Die durch Carbonylolefinierung herzustellenden β -Methylzimtsäurederivate liefern ein *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis 25:75. Im Falle des Diäthylamides lassen sich die Isomeren chromatographisch (Cyclohexan/Essigester 7:3) trennen; im Falle der Ester und Nitrile ist eine Trennung durch Destillation gegeben.

Tabelle 1



Ifd. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %	Ifd. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %
22		COOH	158-159°	72	36		COOCH ₃	90-91°	77
23	ditto	COOCH ₃	161-164°/0,02 Torr	85	37		COOH	76-79°	95
24	ditto	CN	161-163°/0,001 Torr	76	38	ditto	COOCH ₃	75-77°	81
25	ditto	CONHCH ₃	104-106°	53	39	ditto	CN	95-97°	80
26	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	181-184°/0,005 Torr	77	40	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	198-200°/0,005 Torr	73
27		COOCH ₃	170-171°/0,005 Torr	79	41		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5742	73
28	ditto	CN	58-60°	87	42	ditto	CN	n _D ²⁰ = 1,5953	95
29	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	210-211°/0,001 Torr	84	43	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5676	85
30		COOCH ₃	35-38°	74	44		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5653	80
31		CN	60-61°	73	45	ditto	CN	62-63°	80
32		COOH	154-156°	55	46	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5610	85
33	ditto	COOCH ₃	59-61°	79	47		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,6417	77
34	ditto	CN	96-98°	77	48	ditto	CN	80-82°	83
35	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,6004	78	49	ditto	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,6218	83

Tabelle 1 (Fortsetzung)

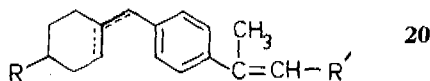
lfd. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %
50		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5794$	71
51		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,6208$	71
52	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,6021$	53
53		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,6400$	69
54	dito	CN	$n_D^{20} = 1,6400$	85
55		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5550$	73
56		CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5550$	71
57		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5428$	72
58	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5559$	54
59	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5398$	67
60		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5398$	67
61	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5342$	63
62	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5342$	63
63		COOH	$n_D^{20} = 1,5398$	74
64	dito	COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5342$	88
65		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5342$	84
66		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5794$	71
67	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5979$	66
68		COOH	$n_D^{20} = 1,5979$	95
69	dito	COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	56
70	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5979$	67
71		COOH	$n_D^{20} = 1,5979$	63
72	dito	COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	61
73	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5979$	52
74		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	59
75		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	61
76		CN	$n_D^{20} = 1,5979$	64
77		CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5979$	64
78		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	40
79	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5979$	39
80	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	$n_D^{20} = 1,5979$	37
81		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	76
82	dito	CN	$n_D^{20} = 1,5979$	78
83		COOCH ₃	$n_D^{20} = 1,5979$	75

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Id. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %
84		COOCH ₃	70-71°	56
85	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	88-90°	83
86		COOH	204-207°	75
87	dito	COOCH ₃	150-152°	83
88	dito	CN	164-166°	64
89		COOH	161-163°	68
90	dito	COOCH ₃	161-163°/0,08 Torr	77
91	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	171-173°/0,005 Torr	89
92		COOCH ₃	140-143°/0,001 Torr	85
93	dito	CN	140-142°/0,001 Torr	84
94	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	180-184°/0,01 Torr	83
95		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5932	63
96	dito	CN	77-79°	61
97	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5709	68
98		COOCH ₃	38-45°	58
99	dito	CN	84-85°	74
100	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	54-55°	82
101		COOCH ₃	61-63°	65
102	dito	CN	67-69°	77

Id. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %
103		CON(C ₂ H ₅) ₂	217-219°/0,003 Torr	87
104		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5640	63
105		COOCH ₃	125-128°	53
106	dito	CN	167-170°	50
107	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	144-147°	63
108		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,6211	62
109		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,6234	60
110	dito	CN	100-101°	77
111	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,6013	65
112		COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5850	36
113	dito	CN	n _D ²⁰ = 1,5989	42
114	dito	CON(C ₂ H ₅) ₂	85-89°	33

Tabelle II



lfd. Nr.	R	R'	physikalische Daten	Ausbeute %
115	H	COOCH ₃	168-178°/0,005 Torr	87
116	H	COOH	154-158°	63
117	H	CN	143-144°/0,001 Torr	88
118	CH ₃	COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5724	48
119	CH ₃	CN	n _D ²⁰ = 1,5873	53
120	CH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5393	68
121	(CH ₃) ₃ C-	COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5650	45
122	(CH ₃) ₃ C-	CN	n _D ²⁰ = 1,5795	53
123	(CH ₃) ₃ C-	CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5442	68

Experimenteller Teil¹⁾

Allgemeines. Die elementaranalytischen Werte für C, H, N, O der betreffenden Verbindungen liegen innerhalb der ± 0,3% Fehlergrenze. Für NMR.-Messungen bei 60 MHz dient Tetramethylsilan als interner Standard und Nullpunkt der δ -Skala in ppm. *s* = Singulett, *d* = Dublett, *m* = Multiplet. Smp. sind nicht korrigiert.

4-Cyclohexylacetophenon (16). - In eine Suspension von 73 g AlCl₃ (0,55 mol) in 250 ml CS₂ wird bei 0-5° unter starkem Rühren die Lösung von 80 g Phenylcyclohexan (0,5 mol) und 45 g (0,55 mol) Acetylchlorid in 250 ml CS₂ eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 30 Min. bei 0° gehalten und dann 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch portionenweise in verdünnte Salzsäure (100 ml konz. HCl in 2 l Eiswasser) gegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man 4-Cyclohexylacetophenon, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird: Smp. 68-70°, Ausbeute 90 g (89%).

C₁₄H₁₈O (202,28) Ber. C 83,13 H 8,97 O 7,91 Gef. C 82,90 H 8,94 O 8,10

4-Cyclohexyl- β -methylzimtsäuremethylester (90). 50 g 4-Cyclohexylacetophenon (0,25 mol) werden in 250 ml DMF gelöst und unter Rühren die Lösung von 65 g Diäthylphosphonessigsäuremethylester (0,33 mol) in 50 ml DMF und eine Natriummethylat-Lösung aus 8 g Na (= 0,35 g-Atomen) und 100 ml Methanol gleichzeitig innerhalb 1/2 Std. zugegeben.

Die Temperatur steigt auf 30-40°; man hält das Gemisch 2 Std. bei 50° und gießt es anschliessend auf Eiswasser. Die mit Eisessig neutralisierte wässrige Lösung wird nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert, bei 161-162,5°/0,08 Torr gehen 49,5 g (77%) 4-Cyclohexyl- β -methylzimtsäuremethylester **90** über.

C₁₇H₂₂O₂ (258,35) Ber. C 79,03 H 8,58 O 12,39% Gef. C 78,84 H 8,60 O 12,53%

NMR. (CDCl₃): 1,0-2,2 (*m*, 11H); 2,58 (*d*, 3H); 3,76 (*s*, 3H); 6,18 (*m*, 1H); 7,0-7,7 (*m*, 4H).

4-Diphenylmethoxy-acetophenon (17). 79 g (0,41 mol) Diphenyldiazomethan [17] werden zusammen mit 60 g (0,41 mol) *p*-Hydroxyacetophenon in 500 ml Methanol für 5 Tage bei RT. gerührt. Man filtriert vom Niederschlag (Ketamin), dampft das Filtrat ein und nimmt den Rückstand in Äther auf. Die organische Phase wird mehrmals mit 2N NaOH, dann mit H₂O aus-

¹⁾ Die mikroanalytischen Arbeiten verdanken wir Herrn Dr. H. Wagner, die NMR.-Spektren den Herren Dres. H. Fritz und K. v. Bredow, Herrn W. Zwahlen danken wir an dieser Stelle herzlich für seine ausgezeichneten experimentellen Arbeiten.

geschüttelt, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert: 34 g (27%) 4-Diphenylmethoxyacetophenon (**17**) vom Smp. 109–110°.

$C_{21}H_{18}O_2$ (302,37) Ber. C 83,42 H 6,00 O 10,58% Gef. C 83,26 H 6,04 O 10,28%

NMR. (CDCl₃): 2,50 (s, 3 H); 6,30 (s, 1 H); 6,8–7,1 (m, 14 H).

4-Diphenylmethoxy- β -methylzimtsäurenitril (**110**). 12 g (0,04 mol) 4-Diphenylmethoxyacetophenon werden in 50 ml DMF gelöst. Hinzu tropft man die Mischung aus 9 g Diäthylphosphonacetoneitril (0,05 mol), 50 ml DMF und 12 g 10proz. Natriummethylatlösung in Methanol. Man rührt bei RT. während 12 Std., giesst die Lösung auf Eiswasser und äthert aus. Die organische Schicht wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert: 10,0 g (77%) 4-Diphenylmethoxy- β -methylzimtsäurenitril (**110**), Smp. 100–101°.

$C_{23}H_{19}NO$ Ber. C 84,90 H 5,88 N 4,31 O 4,92%
(325,42) Gef. „ 84,92 „ 5,77 „ 4,25 „ 4,90%

NMR. (CDCl₃): 2,49 (d, 3 H); 5,50 (m, 1 H); 6,28 (s, 1 H); 6,7–7,7 (m, 14 H).

4-Cyanobenzylidencyclohexan (**19**). Zu einer Suspension von 38,5 g (ca. 0,8 mol) 50proz. NaH in 400 ml Diglyme werden 74 g (0,75 mol) Cyclohexanon in 50 ml Diglyme hinzugefügt, und das Ganze $\frac{1}{2}$ Std. gerührt. Anschliessend tropft man 200 g (0,83 mol) Diäthyl-*p*-cyanobenzylphosphonat in 50 ml Diglyme hinzu. Die Temperatur steigt dabei auf 60–70°. Man hält die Reaktionslösung 1 Std. bei 60–70°, gibt sie auf Eiswasser und äthert mehrmals aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird destilliert, wobei 96 g (65%) 4-Cyanobenzylidencyclohexan (**19**) bei 122–124°/0,04 Torr übergehen.

$C_{14}H_{15}N$ (197,27) Ber. C 85,24 H 7,67 N 7,10% Gef. C 84,99 H 7,82 N 7,12%

NMR. (CDCl₃): 1,2–2,6 (m, 10 H); 6,2 (m, 1 H); 7,0–7,8 (m, 4 H).

4-Acetylbenzylidencyclohexan (**20**). 14,5 g (0,6 g-Atome) Mg werden in 50 ml Äther vorgelegt und 85,2 g CH₃J (0,6 mol) in 200 ml Äther so zugetropft, dass der Äther leicht siedet. Nachdem das Mg gelöst ist (ca. 3 Std.), werden 98 g (0,5 mol) 4-Cyanobenzylidencyclohexan in 50 ml Äther innerhalb von 30 Min. zugetropft und die Lösung 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser gegossen, mit 2N H₂SO₄ angesäuert und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert: bei 141°/0,003 Torr gehen 41 g (38%) 4-Acetylbenzylidencyclohexan (**20**) über.

$C_{16}H_{18}O$ (214,29) Ber. C 84,07 H 8,47 O 7,47% Gef. C 83,8 H 8,3 O 7,5%

NMR. (CDCl₃): 1,2–2,5 (m, 10 H); 2,55 (s, 3 H); 6,24 (m, 1 H); 7,1–8,1 (m, 4 H).

4-Cyclohexylidenmethyl- β -methylzimtsäurenitril (**117**). Zu einer Lösung von 15 g (0,07 mol) 4-Acetylbenzylidencyclohexan (**20**) in 150 ml DMF gibt man ein Gemisch aus 16 g (0,09 mol) Diäthylphosphonacetoneitril, gelöst in 50 ml DMF, und 26 g 10proz. Natriummethylatlösung in Methanol zu, und rührt 2 Std. bei 50–60°. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert: bei 143–144°/0,001 Torr gehen 14,6 g (88%) 4-Cyclohexylidenmethyl- β -methylzimtsäurenitril (**117**) über.

$C_{17}H_{19}N$ (237,35) Ber. C 86,03 H 8,07 N 5,90% Gef. C 86,30 H 7,83 N 5,86%

NMR. (CDCl₃): 1,3–2,6 (m, 10 H); 2,48 (d, 3 H); 5,64 (m, 1 H); 6,25 (m, 1 H); 7,1–7,7 (m, 4 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. M. Williams, Nature 178, 212 (1956).
- [2] H. Röllner, J. S. Bjerke, Life Sci 4, 1617 (1965); H. Röllner, K. H. Dahm, C. C. Sweeley, B. M. Trost, Angew. Chem. 79, 190 (1967); H. Röllner, K. H. Dahm, Recent Progr. Horm. Res. 1968, 24, 651.
- [3] A. S. Meyer, H. A. Schneiderman, E. Hanzmann, J. H. Ko, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 60, 853 (1968).
- [4] P. Karlson, P. Schmialek, Z. Naturforsch. 14b, 821 (1959).

- [5] P. Schmialek, Z. Naturforsch. 16b, 461 (1961).
 [6] P. Schmialek, Z. Naturforsch. 18b, 513 (1963).
 [7] W. S. Bowers, M. J. Thompson, E. C. Uebel, Life Sci. 4, 2323 (1965).
 [8] J. H. Law, C. Yuan, C. M. Williams, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 55, 576 (1966).
 [9] M. Romanuk, K. Slama, F. Šorm, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 57, 349 (1967).
 [10] C. A. Henrick, J. B. Siddall (Zoecon) – Deutsch. Patent 2.202.021 (26.10.1972).
 [11] K. Slama, C. M. Williams, Nature 210, 329 (1966) sowie Biol. Bull. 130, 235 (1966).
 [12] W. S. Bowers, H. M. Fales, M. J. Thomson, E. C. Uebel, Science 154, 1020 (1966).
 [13] V. Černý, L. Dolejš, L. Laibler, F. Šorm, K. Slama, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 32, 3926 (1966).
 [14] K. Slama, M. Suchý, F. Šorm, Biol. Bull. 134, 154 (1968); M. Suchý, K. Slama, F. Šorm, Science 162, 582 (1968).
 [15] W. S. Bowers, Science 161, 895 (1968); W. S. Bowers, Science 161, 3844 (1968); W. S. Bowers, Science 164, 323 (1969).
 [16] J. Ilavacek, J. Dolejš, F. Šorm, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 37, 3905 (1972); Z. Arnold, J. Kahoučová, M. Panková, M. Svoboda, M. Tichý, F. Šorm, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 38, 261 (1973); Z. Machková, L. Dolejš, F. Šorm, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 38, 595 (1973); F. Šorm, M. Suchý, Franz. Patent 1.570.165 (6.6.1969); F. Šorm, M. Suchý, US-Patent 3.578.699 (11.5.1971); L. Dolejš, J. Kahoučová, K. Slama, F. Šorm, Deutsch. Patent 2.102.539 (5.8.71); F. Šorm, M. Svoboda, J. Zavoda, K. Slama, Z. Arnold, Deutsch. Patent 2.123.418 (9.12.71); J. Kahoučová, Z. Arnold, F. Šorm, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 38, 765 (1973).
 [17] A. Franke, W. Traber (Ciba-Geigy), Deutsch. Patent 2.162.571 (20.7.72).
 [18] M. Busch, R. Knoll, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 2254 (1927); A. B. Hoefelmeyer, C. K. Hancock, J. Amer. chem. Soc. 77, 4746 (1955).
 [19] C. A. Pinck, G. E. Hilbert, J. Amer. chem. Soc. 68, 867 (1946).
 [20] F. Kagan, R. D. Birkenmeyer, R. E. Strube, J. Amer. chem. Soc. 81, 3026 (1959).
 [21] R. F. Borne, H. Y. Aboul-Encin, J. heterocycl. Chemistry 9, 869 (1972).

33. Synthetische Juvenilhormone

2. Mitteilung [1]

p-Substituierte 2-Methyl-3-phenyl-propen(1)-carbonsäurederivate

von **Albrecht Franke, Günter Mattern und Walter Traber**

Ciba-Geigy AG, Division Agrarchemie, Departement Biotechnische Produkte
 CH-4002 Basel/Schweiz

(27. IX. 74)

Summary. In the second communication the synthesis of para-substituted 2-methyl-3-phenyl-propen(1)-carboxylic acid derivatives is described: Phenylacetone compounds are formed by decarboxylation of a glycidic ester; these react according to the *Waldsworth-Emmons (Wittig-Horner)*-reaction with the corresponding phosphonates to the title compounds. NMR. data show the formation of the steric isomers of 3-Phenyl-2-methyl-propen-1- and 3-Phenyl-2-methyl-propen-2-carboxylic acid derivatives.

Nach Untersuchungen in der Zimtsäurereihe, die als juvenilhormonaktive Verbindungen erkannt wurden, dehnten wir die Synthese auf im Kern substituierte 3-Phenyl-2-methyl-propen(1)-carbonsäurederivate aus.

In der Literatur sind mehrere Methoden beschrieben, um substituierte Phenylacetone herzustellen, die als Ausgangsverbindungen für unsere Propencarbonsäurederivate wichtig sind.