

und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt; man erhält 5,8 g der halbkristallinen Säure **31** (89%); nach Umkristallisation aus Ligroin erhält man 2,1 g (36%) der *cis*-Form der α,β -ungesättigten Säure **31** vom Smp. 127-129°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ (199,22) Ber. C 68,73 H 6,29 O 24,97% Gef. C 68,9 H 6,4 O 25,2%

NMR. (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$): 2,08 (d, 3 H); 3,34 (s, 2 H); 5,64 (m, 1 H); 6,7-7,2 (m, 4 H); 8,6-10,5 (2 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: Helv. 57, 268 (1974).
- [2] J. Bougault, C.r.hebd. séances Acad. Sci. 130, 1766 (1900).
- [3] A. Béhal, M. Tiffeneau, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 132, 561 (1901).
- [4] V. R. Kartashov, E. N. Krom, I. V. Bodrikov, Ž. Org. Chim. 6, 1208 (1970), englische Übersetzung: 1213.
- [4a] A. Lethbridge, R. O. C. Norman, C. H. Thomas, J. chem. Soc., Perkin Sec. 1973, 35.
- [5] A. McKillop, J. D. Hunt, E. C. Taylor, F. Kienzle, Tetrahedron Letters 1970, 5275.
- [6] P. L. Julian, J. J. Oliver, R. H. Kimball, A. B. Pike, G. D. Jefferson, Org. Syn., Coll. Vol. II, 487, John Wiley, New York 1943.
- [7] G. G. Smith, J. Amer. chem. Soc. 75, 1134 (1953); G. Shtacher, S. Dayagi, J. medicin. Chemistry 15, 1174 (1972).
- [8] J. Klein, E. Garsfunkel, Tetrahedron 26, 2127 (1970).
- [9] J. E. McMurry, J. Melton, J. Amer. chem. Soc. 93, 5309 (1971); J. L. Wong, M. K. Ali, Org. Prep. & Procd. 2, 193 (1970).
- [10] A. Wolf (Knoll AG), Deut. Patent Nr. 727.405 vom 3.11.1942; D. F. Hinkley, J. Dudavari (Merck & Co, Inc.), US-Patent 3.506.714 vom 14.4.1970; D. F. Hinkley, J. Budavari (Merck & Co., Inc.) US-Patent 3.636.158 vom 18.1.1972; R. L. Ellsworth, D. F. Hinkley (Merck & Co., Inc.), Canad. Patent 870.658 vom 11.5.1971.
- [11] A. W. Johnson, 'Ylid Chemistry', Academic Press, New York, 1966.
- [12] D. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon, S. Sternhell, Tetrahedron 25, 691 (1969).
- [13] G. N. La Mar, W. D. Horrocks, R. H. Holen, 'Chemical Application of NMR in Paramagnetic Molecules', Academic Press, New York, 1973.
- [14] K. v. Auwers, H. Pröitz, W. Noll, Liebigs Ann. Chem. 535, 243 (1938).

34. Synthetische Juvenilhormone

3. Mitteilung [1]

p-Substituierte 4-Phenyl-buten(1)-carbonsäurederivate

von Albrecht Franke, Günter Mattern und Walter Traber

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

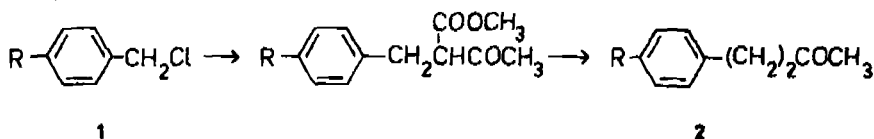
(27. IX. 74)

Summary. The syntheses of *p*-substituted 2-methyl-4-phenylbuten(1)-carboxylic acid derivatives are described, using Blanc's chloromethylation reaction, the Friedel-Crafts alkylation of unsaturated ketones or the Meerwein arylation; the formed intermediates react in subsequent steps to the title compounds.

In Fortsetzung unserer synthetischen Arbeiten von substituierten Phenylalken-carbonsäure-Derivaten als Insektjuvenilhormonanalogue berichten wir in dieser Mitteilung über substituierte 4-Phenyl-buten(1)-carbonsäurederivate [2].

Die Synthese dieser Verbindungsklasse lässt sich auf 3 Wegen durchführen, einmal durch *Friedel-Crafts*-Alkylierung der Aromaten mit α,β -ungesättigten Ketonen [3], durch Chlormethylierung nach *Blanc* [4] oder beim 2-unsubstituierten Endprodukt durch *Meerwein*-Arylierung von Acrylonitril [5], wobei die auf diese Weise gebildeten Verbindungen über Folgereaktionen zu den 4-Phenyl-buten(1)-carbonsäurederivaten umgewandelt werden. Die Chlormethylierung ist in manchen Fällen, wie weiter unten noch aufgezeigt, die geeignetere Methode, auch wenn die *Blanc*-Reaktion in nur mässiger Ausbeute verläuft. Neben den gewünschten *p*-substituierten **1** erhält man beträchtliche Anteile an *o*-Isomeren, disubstituierten und polymeren Produkten. Durch die Wahl geeigneter Lösungsmittel und Katalysatoren lässt sich die Chlormethylierung aber weitgehend in die gewünschte Richtung steuern [6]. Durch sorgfältige Destillation über festem Calciumcarbonat lassen sich die Verbindungen voneinander trennen. In einigen Fällen wurde auf eine vollständige Trennung der *o*- und *p*-Isomeren wegen der Unbeständigkeit der Chlormethylierungsprodukte verzichtet und die Trennung erst in der nächsten Stufe vorgenommen.

Der nachfolgende Schritt, die Umsetzung des Chlormethylderivates mit einem β -Ketoester und nachfolgender Ketonspaltung gibt wegen der Konkurrenzreaktion der *o*-Alkylierung in ebenfalls nur mässiger Ausbeute die gewünschten (2-Phenyläthyl)-alkylketone **2**.



Die β -Ketoester mit längeren Alkylketten lassen sich leicht nach der Methode von *Wallingford et al.* [7] aus dem entsprechenden Keton und Diäthylcarbonat in Gegenwart von Basen herstellen.

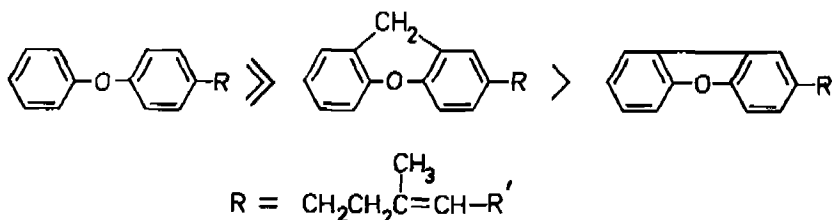
Die *Friedel-Crafts*-Alkylierung von Phenylderivaten mit Alkenylketonen liefert in hoher Ausbeute die gewünschten *p*-substituierten Ketone neben ca. 10% *o*-Isomeren. Dialkylierte Produkte werden bei entsprechenden Reaktionsbedingungen in weniger als 1% gebildet. Allerdings lässt sich diese Reaktion nicht anwenden, wenn Phenylthioäther eingesetzt werden sollen. Unter den angewandten Bedingungen spaltet das Aluminiumchlorid den Thioäther.

Die *p*-substituierten 4-Phenylthio-2-butanone werden durch Chlormethylierung der Thioäther hergestellt, wobei die entstandenen Benzylchlorid-Derivate wegen ihrer Polymerisationsneigung durch Destillation grob gereinigt und als *o,p*-Gemisch sofort mit dem β -Ketoester umgesetzt werden. Die durch Verseifung und Decarboxylierung gebildeten Ketone lassen sich dann durch Chromatographie oder fraktionierte Destillation voneinander trennen.

Für die Herstellung der 2-unsubstituierten 4-Phenyl-buten(1)-carbonsäurederivate sind die beiden Methoden nicht geeignet. Sie werden aus den entsprechenden Phenylpropionitrilen erhalten, die ihrerseits durch Arylierung von Acrylonitril (*Meerwein*-Arylierung) und reduktive Dehydrohalogenierung der gebildeten α -Chlor-*p*-phenylpropionitrile hergestellt werden.

Die Carbonylolefinierung der (2-Phenyläthyl)-alkylketone nach der *Wadsworth-Emmons*-Modifikation der *Wittig-Reaktion* (*Horner-Reaktion*) liefert mit den ent-

Die Vertreter dieser Substanzklasse weisen eine Länge von ungefähr 21 Å auf, diese Länge entspricht genau der des Juvenilhormons. Der α,β -ungesättigte Säurerest ist für die Wirkung auf die Insekten wesentlich, denn der Ersatz der Doppelbindung durch eine Dreifachbindung, den Oxiran- oder Cyclopropyiring oder die Absättigung der Doppelbindung führen zur Abschwächung der Aktivität. Die Wirkung lässt stark nach, wenn das Brückenatom bei den 2-Methyl-4-(4-phenoxyphenyl)-buten(1)-carbonsäure-Derivaten, den biologisch wirksamsten Vertretern dieser Klasse, durch eine o,o' -ständige $(\text{CH}_2)_n$ -Kette sterisch fixiert wird.



Über die biologische Wirkung dieser Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [1].

4-(4-Phenoxy-phenyl)-2-butanon. a) Aus 4-Phenoxy-benzylchlorid. 16,1 g Natrium (0,7 mol) werden in 400 ml abs. Äthanol gelöst. In die noch heisse Lösung lässt man innerhalb 1 Std. 182 g Acetessigester zutropfen. Anschliessend wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und innerhalb von 3 Std. 156 g 4-Phenoxy-benzylchlorid (0,72 mol) zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch noch weitere 5 Std. unter Rückfluss sieden, filtriert nach dem Abkühlen auf RT. von dem weissen Niederschlag (NaCl) ab und verdampft das Lösungsmittel bei 40° im Wasserstrahlvakuum. Zum verbleibenden Rückstand fügt man 100 g Natriumhydroxid in 2 l Wasser und erwärmt unter Rühren 15 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wird auf RT. abgekühlt und 3mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Es hinterbleiben 163 g Öl, die an einer Füllkörperkolonne fraktioniert werden.

Es werden 99,5 g 4-(4-Phenoxy-phenyl)-2-butanon (59%) vom Sdp. 161–164°/1,25 Torr neben 34,5 g einer o,p -Mischfraktion erhalten.

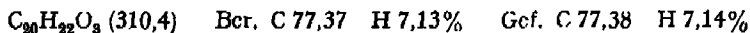
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (240,3) Ber. C 79,97 H 6,71% Gcf. C 80,28 H 6,77%

IR.- und NMR.-Spektrum sind mit der Struktur vereinbar.

b) Aus Diphenyläther durch Friedel-Crafts-Kondensation mit Methyl-vinyl-keton. 700 g wasserfreies, pulverisiertes Aluminiumchlorid werden in 1,5 l trockenem Methylencchlorid vorgelegt. Zu dieser Suspension werden bei RT. 1360 g (8 mol) Diphenyläther, gelöst in 600 ml trockenem Methylencchlorid, innerhalb 2 Std. getropft. Anschliessend wird auf 15° abgekühlt und bei dieser Temperatur 280 g (4 mol) Methyl-vinyl-keton, verdünnt mit 400 ml trockenem Methylencchlorid, innerhalb 1,5 Std. zugegeben. Nach 2½ Std. Ausragieren bei 10° wird auf 7 l Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure stark sauer gestellt. Die Methylencchloridphase wird getrennt und der wässrige Anteil 2mal mit je 700 ml Methylencchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylencchloridphasen werden 3mal mit je 300 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Methylencchlorid im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es hinterbleiben 1550 g Öl. Nach Abdestillieren von 630,5 g Diphenyläther vom Sdp. 122–126°/13 Torr, wird der Rückstand bei 1,2 Torr an einer Füllkörperkolonne fraktioniert. Neben weiteren 99,5 g Diphenyläther und 116,7 g o,p -Gemisch werden 449,2 g (23,4%) reines 4-(4-Phenoxy-phenyl)-2-butanon vom Sdp. 161–163°/1,25 Torr erhalten. Die IR.- und NMR.-Spektren sind mit dem Produkt identisch, das nach der Methode a) erhalten wurde.

4-(4-Phenoxy-phenyl)-2-methyl-buten(1)-carbonsäureäthylester. 24,0 g Na werden unter Wasserausschluss in 600 ml abs. Äthanol gelöst und 1200 ml trockenes Benzol hinzugefügt. Zu dieser Suspension wird ein Gemisch von 232,8 g (1,04 mol) Diäthoxyphosphinylessigsäureäthylester und 192,0 g (0,8 mol) 4-(4-Phenoxy-phenyl)-2-butenon getropft und über Nacht bei RT. gerührt. Hierauf wird auf 4 l Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Anteil noch 2mal mit je 500 ml Äther extrahiert.

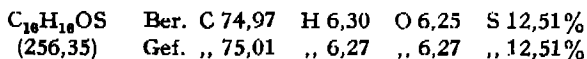
Die vereinigten organischen Phasen werden 4mal mit je 500 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittelgemisch im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es hinterbleiben 256 g gelbes Öl, das im Hochvakuum destilliert wird. Es werden 237,3 g (96%) eines 1:3-Gemisches von *cis*- und *trans*-2-Methyl-4(4-phenoxy-phenyl)-buten(1)-carbonsäureäthylester vom Sdp. 153-160°/0,01 Torr erhalten.



Der Gehalt an *cis*- und *trans*-Isomeren wurde gas-chromatographisch bestimmt. IR.- und NMR.-Spektrum sind mit der Struktur vereinbar.

2- und 4-Chlormethyl-diphenylsulfid. In Abwandlung der Synthese von *Massarini* [6] werden 186 g (1 mol) Diphenylsulfid in 500 ml Eisessig und 400 ml konz. Salzsäure vorgelegt, 760 ml 30proz. wässrige Formaldehydlösung zugesetzt und innerhalb 1 Std. 300 ml konz. Schwefelsäure zutropft. Die Temperatur steigt dabei auf ca. 40°. Anschliessend wird im Ölbad auf 80-85° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT. wird mit Äther ausgezogen, die ätherische Phase mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleiben 235 g Öl. Diese werden im Vakuum über eine 200 mm *Vigreux*-Kolonnen fraktioniert. Die Fraktionen zwischen 140-145°/0,2 Torr werden vereinigt. Sie erweisen sich nach DC. (Chromatographie auf Silicagelplatten, Laufmittel: Petroläther) als ein noch mit wenig Ausgangsmaterial verunreinigtes Gemisch von 2- und 4-Chlormethyl-diphenylsulfid. Das NMR.-Spektrum lässt sich mit diesem Befund vereinbaren. Auf eine weitere Reinigung und Trennung der Isomeren wird wegen der Zeretzlichkeit der Substanz verzichtet.

4-(4-Phenylthio-phenyl)-2-butanon. 8 g Natrium werden unter Wasserausschluss in 300 ml abs. Äthanol gelöst. In die noch heisse Lösung lässt man innerhalb 30 Min. 81 g Acetessigsäuremethylester zutropfen. Anschliessend wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und innerhalb 1,5 Std. ein Gemisch von (2-) und (4-Chlormethyl)-diphenylsulfid zutropft. Man lässt das Reaktionsgemisch noch 15 Std. unter Rückfluss sieden, filtriert nach dem Abkühlen von dem weissen Niederschlag (NaCl) und dampft das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei 40° ab. Der Rückstand wird mit 800 ml 5proz. wässriger Natronlauge 15 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT. wird das Gemisch 3mal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Es resultieren 90 g braun-gelbes Öl, das, im Hochvakuum fraktioniert, 24 g reines 4-(4-Phenylthio-phenyl)-2-butanon vom Sdp. 149-152°/0,03 Torr ergibt (9,4%, bezogen auf eingesetztes Diphenylsulfid).



Das NMR.-Spektrum ist mit der Struktur vereinbar. Dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Fliessmittel: Benzol) konnte in dieser Fraktion kein 2-Isomeres mehr nachgewiesen werden.

4-(4-Phenylthio-phenyl)-2-methyl-buten(1)-carbonsäuremethylester. 7,5 g (0,03 mol) 4-(4-Phenylthio-phenyl)-2-butanon werden zu einer Lösung von 9,1 g (0,05 mol) Dimethoxyphosphinylessigsäuremethylester und 11,5 g Na-Methylat in 200 ml trockenem Dimethylformamid bei RT. getropft. Anschliessend wird 5 Std. auf 40° erwärmt, über Nacht bei RT. stehen gelassen, auf 1,5 l Eiswasser gegossen, 3mal mit je 500 ml Äther extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Es hinterbleiben 8,6 g Öl, die auf einer Säule von 1000 g Silicagel mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert werden. Die einzelnen Fraktionen werden dünnschichtchromatographisch auf Silicagelplatten auf ihre Reinheit hin geprüft.

Nach Verdampfen des Benzols hinterbleiben:

- a) 2,0 g reiner *cis*-4-(4-Phenylthio-phenyl)-buten(1)-carbonsäuremethylester als leicht gelbliches Öl (21,8%), $n_D^{20} = 1,5870$.

$C_{16}H_{20}O_2S$	Ber. C 73,03	H 6,44	O 10,22	S 10,28%
(312,42)	Gef. „ 72,84	„ 6,20	„ 10,01	„ 10,01%

- b) 4,8 g reiner *trans*-4-(4-Phenylthio-phenyl)-buten(1)-carbonsäuremethylester, leicht gelbliches Öl (52,5%), $n_D^{20} = 1,5918$.

$C_{16}H_{20}O_2S$	Ber. C 73,03	H 6,44	O 10,22	S 10,28%
(312,42)	Gef. „ 72,57	„ 6,20	„ 10,47	„ 10,14%

Daneben wurden noch 1,7 g *cis/trans*-Gemisch (18,6%) erhalten, die nicht weiter aufgetrennt wurden.

Sowohl die *cis*- wie auch die *trans*-Verbindung erweisen sich gas- wie auch dünnschicht-chromatographisch als rein. Die IR.- und NMR.-Spektren sind mit den beiden Strukturen vereinbar.

2-Chlor-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionitril. (Meerwein-Arylierung). 185,2 g 4-Amino-diphenyl-äther (1 mol) werden in 18proz., wässriger Salzsäure zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird die Suspension auf 5° abgekühlt und bei dieser Temperatur 63 g Natriumnitrit (1,1 mol), gelöst in 400 ml Wasser, innerhalb von 2 Std. zugetropft. Nach einstündigem Ausrühren bei 5° wird die fast klare Diazoniumsalzlösung über einer Schicht Hyflo filtriert und die Lösung hierauf zu einer auf 5° abgekühlten Lösung von 53,1 g Acrylonitril (1 mol) in 500 ml Aceton getropft und 20 g (0,2 mol) Kupfer(I)chlorid zugegeben. Nach langsamem Aufwärmen auf 20° setzt eine lebhaftere Entwicklung von N_2 ein. Das Reaktionsgemisch wird durch gelegentliches Kühlen unter 30° gehalten. Nach Aufhören der Gasentwicklung wird das gesamte Reaktionsgemisch 3mal mit je 500 ml Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl wird im Vakuum destilliert. Die bei 85–95°/2 Torr siedenden 98,5 g Vorlauf können aufgrund der Analyse, der NMR.- und IR.-Spektren als 4-Chlor-diphenyläther identifiziert werden. Die Bildung dieses Produktes lässt sich zwanglos als Sandmeyer-Reaktion als Konkurrenz zur Meerwein-Reaktion erklären.

Nach Abdestillieren des 4-Chlor-diphenyläthers wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Die bei 175–195°/2 Torr siedende Fraktion wird über eine kleine Vigreux-Kolonnen redestilliert. Es werden 37,1 g 2-Chlor-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionitril erhalten. Farblose Kristalle aus Hexan, Smp.: 49–50° (14,4%).

$C_{15}H_{12}ClNO$	Ber. C 69,90	H 4,69	Cl 13,73	N 5,44	O 6,22%
(257,70)	Gef. „ 69,74	„ 4,70	„ 13,63	„ 5,66	„ 6,43%

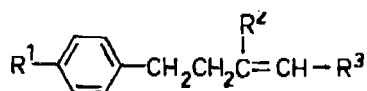
NMR.- und IR.-Spektrum sind mit der Struktur vereinbar.


















3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionitril. 131,5 g (0,51 mol) 2-Chlor-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionitril werden in 350 ml Eisessig gelöst und in Portionen mit 128 g Zinkstaub versetzt. Stark exotherme Reaktion. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wird vom ungelösten Zink abfiltriert und der Eisessig im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand, ein gelb-grün fluoreszierendes Öl, wird in Methylenchlorid aufgenommen, einmal mit verd. Salzsäure, dann 2mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Methylenchlorid abdestilliert. Es hinterbleiben 68,9 g fester Rückstand, der aus Benzin unter Zusatz von wenig Aktivkohle umkristallisiert wird. Es resultieren 43,9 g weisse Kristalle von 3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionitril vom Smp.: 66–68° (38,6%).

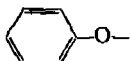
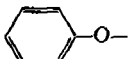
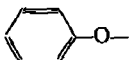
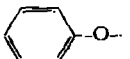
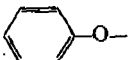
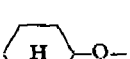
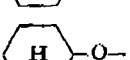
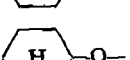




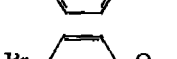
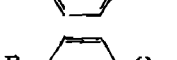

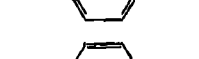
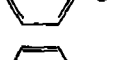
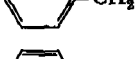
$C_{15}H_{13}NO$ (223,15)	Ber. C 80,69	H 5,87	N 6,27%	Gef. C 80,2	H 5,9	N 6,2%
---------------------------	--------------	--------	---------	-------------	-------	--------

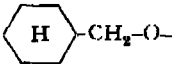
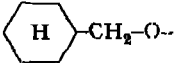
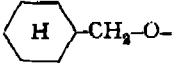
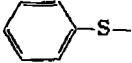
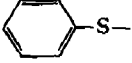
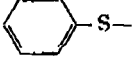
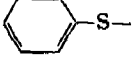
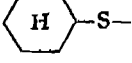
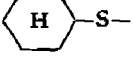
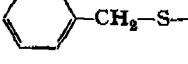
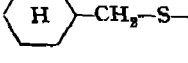
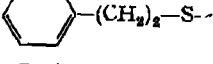
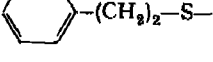
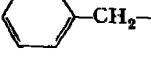
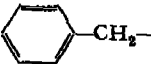
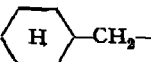
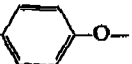
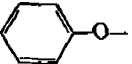
IR.- und NMR.-Spektrum entsprechen der Struktur.

3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionaldehyd. In Analogie zu Brown [11] werden 40 ml 1,14M $LiAlH_4$ -Lösung in abs. Äther mit 50 ml abs. Äther verdünnt und auf 0° abgekühlt. Zu dieser Lösung werden bei 0–5° 6,4 ml abs. Äthanol, verdünnt mit 10 ml abs. Äther, und anschliessend bei -5 bis 0° 10,0 g 3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionitril (0,045 mol), gelöst in 100 ml abs. Äther, getropft. Nach beendeter Zugabe wird innerhalb 1 Std. auf RT. aufwärmen gelassen und unter Kühlung mit einem Eisbad mit 3N Schwefelsäure angesäuert. Hierauf wird die organische Phase abgetrennt und der wässrige Teil 3mal mit je 300 ml Äther ausgezogen.



R ¹	R ²	R ³	Physikalische Daten
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5782
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5295
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5250
	-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	<i>trans</i> : n _D ²⁰ = 1,5563
	-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	<i>cis</i> : Sdp: 160-70°/0,001 Torr
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5737
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5600
	-CH ₃	-COOC ₃ H ₇ (<i>n</i>)	<i>cis</i> : <i>trans</i> ≈ 5:4 Sdp: 140-150°/0,001 Torr
	-CH ₃	-COOC ₃ H ₇ (<i>i</i>)	<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3:2 Sdp: 140-150°/0,001 Torr
	-CH ₃	-COOC ₄ H ₉ (<i>n</i>)	<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3:2 Sdp: 160-170°/0,001 Torr
	-CH ₃	-COOC ₄ H ₉ (<i>i</i>)	<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3:2 Sdp: 160-170°/0,001 Torr
	-CH ₃	-COOC ₄ H ₉ (<i>t</i>)	<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3:2 Sdp: 155-162°/0,001 Torr
	-CH ₂ -CH ₃	-COOCH ₃	Sdp: 167-170°/0,001 Torr
	-CH ₂ -CH ₃	-COOC ₂ H ₅	Sdp: 168-174°/0,0005 Torr
	-CH ₂ -CH ₃	-C≡N	Sdp: 174-178°/0,001 Torr
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5483
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-COOC ₂ H ₅	n _D ²⁰ = 1,5427

R ¹	R ²	R ³	Physikalische Daten
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5609
	--CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5433
	-H	-COOC ₂ H ₅	Sdp: 150°/0,001 Torr n _D ²⁰ = 1,5562
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>cis</i> : Sdp: 140-150°/0,001 Torr
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>trans</i> : Sdp: 140-150°/0,001 Torr n _D ²⁰ = 1,5638
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5292
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5392
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5320
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>cis</i> : n _D ²⁰ = 1,5528
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>trans</i> : n _D ²⁰ = 1,5550
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5642
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	<i>trans</i> : n _D ²⁰ = 1,5196
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>trans</i> : n _D ²⁰ = 1,5804
	-CH ₃	-C≡N	<i>trans</i> : Sdp: 191-193°/0,001 Torr
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5705
	-CH ₃	-COOCH ₃	F. 80-82°
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5632
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5573

R ¹	R ²	R ³	Physikalische Daten
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5266
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5342
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5282
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>cis</i> n _D ²⁰ = 1,5870
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>trans</i> n _D ²⁰ = 1,5918
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,6081
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	<i>trans</i> n _D ²⁰ = 1,5586
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5555
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5548
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5883
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5523
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5803
	-CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	n _D ²⁰ = 1,5761
	-CH ₃	-COOCH ₃	<i>trans</i> n _D ²⁰ = 1,5587
	-CH ₃	-C≡N	n _D ²⁰ = 1,5738
	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5252
(i) C ₂ H ₁₁ -O-  -O-	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5475
(n) C ₄ H ₉ -O-  -O-	-CH ₃	-COOCH ₃	n _D ²⁰ = 1,5497

Die vereinigten organischen Auszüge werden mit verd. Hydrogencarbonatlösung neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Es hinterbleiben 4,6 g gelbliches, mit wenigen Kristallen durchsetztes Öl, das im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert wird (45,2%). Es resultieren 2,7 g 3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionaldehyd als farbloses Öl vom Sdp. 120°/0,001 Torr (26,5%).

$C_{15}H_{14}O_2$ (226,26) Ber. C 79,6 H 6,2% Gef. C 79,1 H 6,3%

IR.- und NMR.-Spektrum stimmen mit der Struktur überein.

4-(4-Phenoxy-phenyl)-buten(1)-carbonsäureäthylester. 0,35 g (0,014 mol) Natriumhydrid werden in 20 ml trockenem Benzol vorgelegt und bei RT. 3,22 g (0,014 mol) Diäthoxyphosphinyl-essigsäureäthylester, verdünnt mit 10 ml trockenem Benzol, zugetropt. Nach Aufhören der Wasserstoffentwicklung wird 2,50 g (0,011 mol) 3-(4-Phenoxy-phenyl)-propionaldehyd in 20 ml trockenem Benzol zugetropt. Nach Stehen über Nacht wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, mit Essigsäure leicht sauer gestellt und die organische Phase abgetrennt. Der wässrige Anteil wird 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum bei 30–40° abdestilliert. Es hinterbleiben 3,4 g Öl. Diese werden zur Entfernung von phosphorhaltigen Produkten über eine kleine Säure von Silicagel in Cyclohexan/Essigester 20:1 filtriert. Das Filtrat wird bei 40° im Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittelgemisch befreit. Es resultieren 2,2 g Öl, die im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert werden.

Es resultieren 2,1 g überwiegend *trans*-4-(4-Phenoxy-phenyl)-buten(1)-carbonsäureäthylester vom Sdp. 150°/0,001 Torr (64,4%), $n_D^{20} = 1,5562$.

$C_{18}H_{20}O_3$ (296,35) Ber. C 77,00 H 6,80 O 16,20% Gef. C 76,81 H 6,94 O 16,25%

IR.- und NMR.-Spektrum sind mit der Struktur vereinbar.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Z. Mitt.: A. Franke, G. Mattern & W. Traber, Helv. 57, 278 (1974).
- [2] A. Franke & W. Traber, Franz. Pat. 2.137.808 (29.12.72).
- [3] G. Olah, 'Friedel-Crafts and related reactions', Vol. 2, 1. Teil (Interscience Publishers, New York, 1964).
- [4] R. C. Fuson & C. H. McKeever, Org. Reactions Vol. 1, 63–90 (J. Wiley and Sons, New York, 1942).
- [5] Ch. S. Rondestvedt, Jr., Org. Reactions Vol. 11, 189–260 (J. Wiley and Sons, New York, 1960).
- [6] E. Profft & R. Drux, J. prakt. Chem. 275, 274 (1956); E. Profft & W. Krause, Arch. Pharm. 298, 148 (1965); E. Massarini, D. Nardi, L. Mauri & G. Cavallini, Il Farmaco, Ed. Sci. 18, 582 (1963).
- [7] V. H. Wallingford, A. H. Hormeyer & D. M. Jones, J. Amer. chem. Soc. 63, 2252 (1941).
- [8] W. S. Wadsworth & W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. 83, 1733 (1961); W. S. Wadsworth, O. E. Schupp, E. J. Seus & J. A. Ford, J. org. Chemistry 30, 680 (1965).
- [9] H. M. Belli, J. org. Chemistry 34, 681 (1969).
- [10] S. Hashimoto, J. chem. Soc. Japan 70, 177 (1967).
- [11] H. C. Brown & Ch. P. Gorg, J. Amer. chem. Soc. 86, 1085 (1964).