

35. Synthetische Juvenilhormone

4. Mitteilung [1]

p-Substituierte 5-Phenyl-penten(1)-carbonsäurederivate

von Albrecht Franke, Günter Mattern und Walter Traber

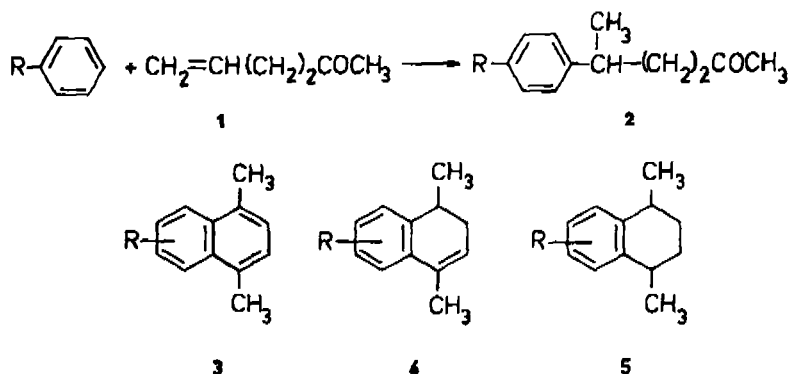
Ciba-Geigy AG, Division Agrarchemie, Departement Biotechnische Produkte
CH-4002 Basel/Schweiz

(27. IX. 74)

Summary. The synthesis of *p*-substituted 2-methyl-5-phenyl-penten(1)-carboxylic acid derivatives is described: the formed *Grignard* compounds react with ethylene-oxide to the corresponding alcohols which are transformed by following reactions to the above mentioned compounds.

Als letzte Reihe unserer Untersuchungen über Juvenilhormonanalogue synthetisierten wir einige Vertreter aus der Reihe der *p*-substituierten 2-Methyl-5-phenyl-penten(1)-carbonsäurederivate.

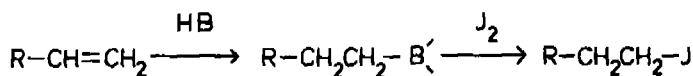
In Anlehnung an die *Friedel-Crafts*-Alkylierung von Phenylderivaten mit α,β -ungesättigten Ketonen setzten *Ansell & Mahmud* [2] 5-Hexen-2-on (1) mit Phenylderivaten in Gegenwart von Aluminiumchlorid zum Keton 2 sowie zu Naphthalinderivaten 3 bis 5 um:



Die Umsetzung von 4-Penten-2-on mit Aromaten liefert keine unverzweigten Phenylalkanone, sondern in Analogie zu den Versuchen von *Ansell & Mahmud* das methylverzweigte Butanon-2-derivat sowie Indenderivate [3].

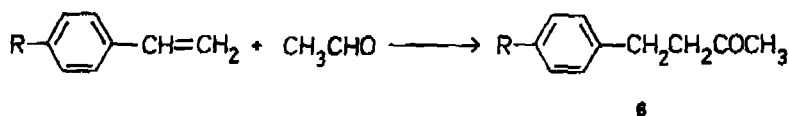
Kim [4] beschreibt die Umsetzung von 4-(4-Methoxy-phenyl)-butyronitril mit Methylmagnesiumjodid zu 5-(4-Methoxy-phenyl)-pentan-2-on. Diese Methode verläuft jedoch in den meisten Fällen unbefriedigend.

Die von *Brown* [5] angegebene Methode, ausgehend von Olefin über Organoborane mit Jod in Gegenwart einer Base zu den primären Jodiden zu gelangen, hat sich auch in der Synthese von Phenyläthyl-halogeniden als geeignet erwiesen:



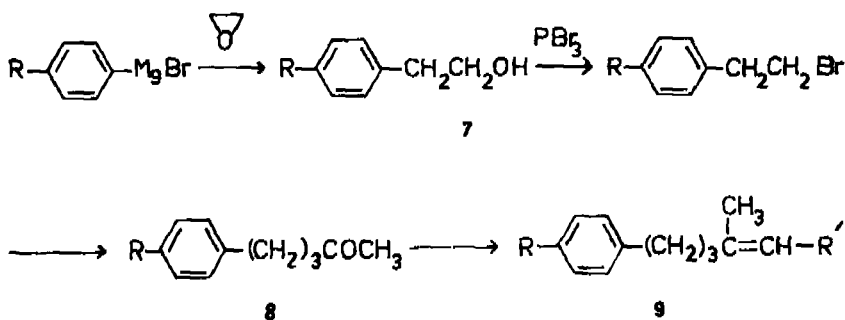
Bei der Reaktion eines *p*-substituier-ten Styrols nach *Brown* gelangen wir in rund 50% Ausbeute zu den entsprechenden Phenyläthyl-jodiden.

Ein anderer Syntheseweg besteht in der Umsetzung von Arylpropenen mit Acetaldehyd in Gegenwart eines radikal-erzeugenden Katalysators. Diese Reaktion verläuft im Autoklaven bei erhöhter Temperatur unter Bildung von nur 10-20% des gewünschten Ketons neben der hauptsächlich-lichen Bildung von Polymeren. *Kharash et al.* [6] konnten bei der Reaktion von Styrol mit einem niederen aliphatischen Aldehyd in Gegenwart von Percssigsäure bzw. Dibenzoylperoxid keine oder nur geringe Mengen des gewünschten Ketons **6** erhalten:



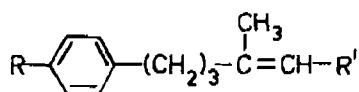
Die Nichtbildung des 1:1-Adduktes **6** erklärt *Kharash* damit, dass die Aktivierungsenergie zur Bildung des freien Aldehydradikals - unter Abstraktion eines H-Atoms - sehr viel höher ist als diejenige, die für die Addition des freien Radikals an Styrol benötigt wird. In dem Fall von arylkonjugierten Doppelbindungen ist die Polymerisation wegen der niedrigen Aktivierungsenergie besonders bevorzugt. Auch die von uns in die Reaktion eingesetzten Allylaromaten verhalten sich wegen der leichten Isomerisierung der Doppelbindung ähnlich dem Styrol, wir erhalten rund 25% an Phenylpentan-2-on (**8**).


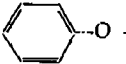


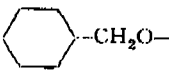
Wir beschreiben hier eine modifizierte Methode, die ausgehend von *p*-substituier-ten Brombenzolen und Bildung eines *Grignard*-Reagenses mit Äthylenoxid in Tetrahydrofuran die *p*-substituier-ten Phenyläthano-le **7** liefert [7]. Der Alkohol wird mit Phosphortribromid zum Halogenid umgesetzt, das dann nach *Robinson* [8] mit Acetessigester in den entsprechenden β -Ketoester übergeführt wird. Nach Ketonspaltung erhalten wir in recht guten Ausbeuten *p*-substituier-te 5-Phenyl-pentan-2-on-Derivate (**8**), die dann nach *Wadsworth-Emmons* [9] mit geeigneten Phosphonaten zu **9** carbonylolefiniert werden:



Die von *Colonge & Rochas* [10] beschriebene Variante, bei der Äthylenoxid im Sinne einer *Friedel-Crafts*-Alkylierung mit dem Aromaten umgesetzt wird, versagt, wenn der Arylrest Halogen- oder Nitrogruppen trägt oder mit Alkoxy- oder Aralkoxy-resten versehen ist.

Die mikroanalytischen Arbeiten verdanken wir Herrn Dr. *H. Wagner*, die NMR.-Spektren den Herren Dres. *K. von Bredow* und *H. Sauter*; Herrn *W. Zwahlen* danken wir an dieser Stelle sehr herzlich für seine ausgezeichneten experimentellen Ausführungen.



Nr.	R	R'	n_D^{20}	Ausbeute in %
10	$n\text{-C}_8\text{H}_{13}\text{-}$	COOCH_3	1,5052	95
11	$n\text{-C}_8\text{H}_{13}\text{-}$	CN	1,5096	94
12	H-	COOCH_3	1,5179	87
13	H-	CN	1,5292	88
14	H-	$\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,5232	90
15		COOCH_3	1,5517	96
16		COOCH_3	1,5505	93
17		COOCH_3	1,5243	94
18		$\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,5234	68
19	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$	COOCH_3	1,5075	95
20	$n\text{ C}_{10}\text{H}_{21}\text{O-}$	COOCH_3	1,5014	87
21		COOCH_3	1,5235	95

Experimenteller Teil

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

4-(Cyclohexylmethoxy)-phenyläthanol (22). Zu 8 g Mg in 400 ml Tetrahydrofuran (THF) werden 88 g (0,33 mol) 4-(Cyclohexylmethoxy)-phenylbromid (F. 43–45°) in 100 ml THF so getropft, dass das Magnesium gleichmässig mit dem Brombenzolderivat reagiert. Danach wird für weitere 2–3 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf -10° bis -5° abgekühlt und nach Stickstoffspülung in einem langsamen Strome 30 g Äthylenoxid während 1 Std. eingeleitet. Man rührt noch 30 Min. bei -10° bis 0° , lässt langsam auf RT. erwärmen und die viskose Lösung während 15 Std. stehen, gibt dann vorsichtig verd. Schwefelsäure bis zum pH 2 hinzu und schüttelt das Gemisch mit Äther aus. Nach dem Aufarbeiten und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand aus Cyclohexan/Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 13 g. Die Mutterlauge wird eingeeengt und aus Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 13 g. Die beiden Kristallisate werden über Kieselgel in Cyclohexan/Essigester 8:2 chromatographiert. Die 1. Fraktion (3 g, Smp.: $98\text{--}100^\circ$) wird verworfen, die 2. Fraktion ergibt 21 g **22** vom Smp.: $49\text{--}50^\circ$. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man nochmals 17 g **22** (total 50%). – NMR. (CDCl_3): 0,8–2,1 (m , 11H); 1,7 (s , 1H); 2,6–2,9 (m , 2 H); 3,6–3,9 (m , 4 H); 6,7–7,3 (m , 4 H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (234,22) Ber. C 76,88 H 9,47% Gef. C 77,00 H 9,6%

4-(Cyclohexylmethoxy)-phenyläthylbromid (**23**). 38 g (0,16 mol) **22** und 7 ml (0,075 mol) Pyridin werden in 400 ml Äther vorgelegt und bei -5° bis $+5^{\circ}$ 7 ml (0,075 mol) Phosphortribromid in 100 ml Äther innerhalb von 20 Min. zugetropt. Danach wird 6 Std. bei RT. geführt, auf Eiswasser gegossen und die Ätherphase mehrmals mit Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet und nach Filtration eingeengt. 29 g des rohen Bromids werden über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 9:1 chromatographiert; man erhält 21 g (44%) **23** in Form von weissen Kristallen (Smp. 65–66°). – NMR. (CDCl_3): 0,8–2,1 (*m*, 11H); 2,8–3,8 (*m*, 6 H); 6,6–7,2 (*m*, 4 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}$ (297,22) Ber. C 60,62 H 7,12 Br 26,89% Gef. C 60,8 H 7,2 Br 26,8%

5-(4'-Cyclohexylmethoxy)-phenylpentan-2-on (**24**). 15,5 g 10proz. Natriummethylatlösung in Methanol und 18 g (0,14 mol) Acetessigsäureäthylester werden in 100 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man tropft bei Siedetemperatur unter Rühren 21 g (0,07 mol) des Bromids **23**, gelöst in 50 ml Methanol, in die Lösung und erhitzt das Gemisch 15 Std. lang unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Niederschlag und engt die Lösung ein. Zum Rückstand gibt man 100 ml 1N NaOH und rührt die Mischung 15 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten extrahiert man die Lösung mehrmals mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft sie nach dem Filtrieren ein. 18,5 g des so erhaltenen Öles werden über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 9:1 chromatographiert: 9,5 g (50%) eines hellgelben Öles (**24**). – NMR. (CDCl_3): 1,0–2,9 (*m*, 20 H); 3,73 (*d*, 2 H); 6,7–7,3 (*m*, 4 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (274,40) Ber. C 78,81 H 9,55 O 11,66% Gef. C 79,03 H 9,87 O 11,39%

2-Methyl-5-(4'-Cyclohexylmethoxy)-phenylpenten(1)-carbonsäuremethylester (**21**). – 9,5 g (0,035 mol) **24** werden in 70 ml Benzol vorgelegt und ein Gemisch aus 12,5 g (0,06 mol) Diäthoxyphosphinyl-essigsäuremethylester in 30 ml Benzol und 13,8 g 10proz. Natriummethylatlösung in Methanol zugetropt. Man rührt 12 Std. bei RT., giesst die Lösung auf Eis und extrahiert mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration eingeengt. 11,5 g des öligen Rückstandes werden über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 9:1 chromatographiert: 11 g (95%) eines hellgelben Öles (**21**). – NMR. (CDCl_3): 1,0–2,9 (*m*, 17 H); 1,86 (*d*, 3 H, *cis*); 2,18 (*d*, 3 H, *trans*); 3,70 (*s*, 3 H); 5,74 (*m*, 1H); 6,7–7,3 (*m*, 4 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15 O 14,52% Gef. C 76,61 H 9,10 O 14,30%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. Mitt.: A. Franke, G. Mattern, W. Traber, Helv. 57 283 (1974).
- [2] M. F. Ansell, S. A. Mahmud, Tetrahedron Letters 1971, 4129.
- [3] Unveröffentlichte Resultate.
- [4] Ki-U Kim, J. pharm. Soc. (Japan) 63, 376 (1943), Chem. Abstr. 45, 5126 (1951).
- [5] H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogie, J. Amer. chem. Soc. 90, 5038 (1968); H. C. Brown, C. F. Laue, J. Amer. chem. Soc. 92, 6660 (1970).
- [6] M. S. Kharash, W. H. Urry, B. M. Kuderna, J. org. Chemistry 14, 248 (1949).
- [7] K. H. Slotta, H. Hellev, Ber. deutsch. chem. Ges. 63, 3029 (1930); R. L. Frank, C. E. Adams, R. E. Allen, R. Gander, P. V. Smith, J. Amer. chem. Soc. 68, 1365 (1948).
- [8] H. S. Boyd-Barett, R. Robinson, J. chem. Soc. 1932, 317; W. S. Rapson, R. Robinson, J. chem. Soc. 1935, 1533.
- [9] D. H. Wadsworth, O. E. Schupp, E. J. Seus, J. A. Ford, J. org. Chemistry 30, 680 (1965).
- [10] J. Colonge, P. Rochas, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 203, 403 (1946).