

Untersuchungen über Stilbene. VI<sup>1)</sup>

## Synthesen und Reaktionen des Stilben-4-aldehyds

VON GÜNTHER DREFAHL und WALTER HARTRODT

### Inhaltsübersicht

Die Darstellung des Aldehyds erfolgt auf drei Wegen, als deren zweckmäßigster sich die Umsetzung des Brommethylstilbens nach SOMMELET erweist. Die Umsetzungsprodukte des Aldehyds bei klassischen Reaktionen werden beschrieben.

Für Synthesen in der Stilbenreihe wurde als reaktionsfähige Komponente der Stilben-4-aldehyd benötigt, der im Gegensatz zum Stilben-2-aldehyd<sup>2)</sup> nicht beschrieben ist. Unter den möglichen Synthesen zeichneten sich drei als aussichtsreich ab, deren erste analog der Darstellung des Stilben-2-aldehyds vom Stilben-4-carbonsäurehydrazid aus über das Umsetzungsprodukt mit p-Toluolsulfochlorid und Spaltung mit Soda in Glycerin nach STEVENS<sup>3)</sup> zum Aldehyd führte. Wenn auch alle Zwischenstufen ohne Schwierigkeit hergestellt werden konnten, so befriedigte doch letzten Endes die Ausbeute nicht.

Weiterhin wurde der Aldehyd nach MEERWEIN<sup>4)</sup> dargestellt, durch Umsetzung von diazotiertem p-Aminobenzaldehyd mit Zimtsäure in wäbrigem Aceton und Reinigung des Aldehyds über die Bisulfitverbindung. Die Ausbeuten liegen bei 25 %.

Als besonders geeignet erwies sich die Umsetzung von 4-Brommethylstilben mit Urotropin nach SOMMELET<sup>5)</sup>, wobei die Bromierung des Methylstilbens und die Bildung der Urotropin-Anlagerungsverbindung ohne Zwischenisolierung durchgeführt wurden. Die Zersetzung der Anlagerungsverbindung mit 50proz. Essigsäure führte direkt zum Aldehyd mit einer Gesamtausbeute von 60 %. Der erhaltene Aldehyd wurde durch Derivate gekennzeichnet.

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: G. DREFAHL, E. GERLACH, W. DEGEN s. vorst. Mitteilung.

<sup>2)</sup> S. NATELSON u. S. P. GOTTFRIED, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2962 (1942); F. P. 1043697 (1951).

<sup>3)</sup> J. S. MCFADYEN u. TH. S. STEVENS, J. chem. Soc. (London) **1936**, 584.

<sup>4)</sup> H. MEERWEIN, E. BÜCHNER u. K. v. EMSTER, J. prakt. Chem. [2] **152**, 237 (1939).

<sup>5)</sup> M. SOMMELET, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **157**, 852 (1913); vgl. auch HOUBENWEYL, Meth. d. org. Chemie, 4. Aufl., Bd. VII, Teil 1, Seite 194.

Zur Klärung von Fragen des Reaktionsvermögens der Stilben-derivate wurden unter anderem einige klassische Reaktionen durchgeführt, deren erwartungsgemäßer Ablauf den geringen Einfluß des sonst sehr markanten Stilbensystems auf die Carbonylgruppe erwies. Die vorgenommenen Veränderungen gegenüber den üblichen Durchführungsverfahren dieser Reaktionen sind lediglich den veränderten Löslichkeitsverhältnissen des Stilben-4-aldehyds gegenüber dem Benzaldehyd angepaßt.

Die Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF ergab in 70proz. Ausbeute den 4-Styryl-benzylalkohol, für den der gegenüber der Literatur erhöhte Schmelzpunkt 165° gefunden wurde<sup>6)</sup>. Um Nebenreaktionen auszuschalten, wurde nur mit  $\frac{1}{2}$  Äquivalent Aluminium-isopropylat gearbeitet. Im anderen Falle traten unübersichtliche Kondensationsprodukte auf.

Die CANNIZZARO-Reaktion führte mit 70proz. Ausbeute in methanolischer Lösung zur Stilben-4-carbonsäure, (Schmp. 245°<sup>7)</sup>, und zum 4-Styryl-benzylalkohol, Schmp. 165°.

Die Acyloinkondensation führte in wäßrig-alkoholischer Lösung unter Zusatz von Kaliumcyanid bei 85proz. Ausbeute zum 4,4'-Distyryl-benzoin, das sich nach der Methode von WEISS<sup>8)</sup> mit Ammoniumnitrat in Eisessig bei Gegenwart von Kupferacetat direkt zum 4,4'-Distyryl-benzil oxydieren ließ. Die Kennzeichnung dieser Verbindung erfolgte durch Darstellung des entsprechenden Chinoxalins.

Die Benzilsäure-Umlagerung führte unter Anpassung an die Löslichkeitsverhältnisse zu der 4,4'-Distyryl-benzilsäure bei einer Ausbeute von 85%.

Die Durchführung der PERKINSchen Synthese analog zur Umsetzung des Benzaldehyds mit Natriumacetat ergab zum größten Teil den Aldehyd unverändert zurück. Erst bei Anwendung von Kaliumacetat wurde eine befriedigende Ausbeute von 60% an 4-Styryl-zimtsäure erhalten.

Die KNOEVENAGEL-Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure in Pyridin bei Gegenwart von Piperidin ergab unter gleichzeitiger Decarboxylierung ebenfalls wie die PERKIN-Reaktion die 4-Styryl-zimtsäure mit einer Ausbeute von 70%.

Die allgemeine Kondensationsfreudigkeit des Stilben-4-aldehyds führte mit Hippursäure in einer Ausbeute von 75% zum entsprechenden

<sup>6)</sup> G. A. R. KON, J. chem. Soc. (London) 1948, 225.

<sup>7)</sup> G. A. R. KON, J. chem. Soc. (London) 1948, 226 u. F. BELL, D. H. WARRING, J. chem. Soc. (London) 1948, 1024.

<sup>8)</sup> M. WEISS u. M. APPEL, J. Amer. chem. Soc. 70, 3666 (1948).

Azlacton und damit in die Reihe der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Stilbenamino-carbonsäuren.

Hingewiesen sei weiterhin auf die guten Ausbeuten an beständigen Azomethinen bei der Umsetzung des Aldehyds insbesondere mit Anilin und seinen Derivaten.

Bei den Additionsreaktionen des Stilben-4-aldehyds bleibt neben der schon erwähnten Bisulfitverbindung insbesondere die Cyanhydrin-synthese zu erwähnen, die unter Einwirkung von Kaliumcyanid und Ammonchlorid<sup>9)</sup> auf den Aldehyd zum Oxy-säure-nitril führt, das durch seine Acetylverbindung gekennzeichnet wurde.

Über eine Reihe weiterer Umsetzungen des Aldehyds wird im Zusammenhang mit der Beschreibung neuer heterocyclischer Stilbenverbindungen sowie Stilbenkohlenwasserstoffe berichtet werden.

## Beschreibung der Versuche

### Stilben-4-aldehyd

#### 1. STEVENS-Reaktion

Stilben-4-carbonsäurehydrazid. Durch 3stündiges Kochen von 5 g Stilben-4-carbonsäure-äthylester<sup>10)</sup> mit 9 g Hydrazinhydrat in 8 cm<sup>3</sup> Butanol erhält man weiße Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 204° zeigen. Ausbeute 65%.

$C_{15}H_{14}ON_2$  (238,28) Ber. N 11,75; Gef. N 11,70.

Stilben-4-carbonsäure-p-toluolsulfohydrazid. 3 g Stilben-4-carbonsäurehydrazid und 3 g p-Toluolsulfochlorid werden in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin 2 Stunden auf 100° erwärmt, die Lösung in verd. Salzsäure gegossen und der gelbe Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 239°, Ausbeute 20%.

$C_{22}H_{20}O_3N_2S$  (392,40) Ber. N 7,14; Gef. N 7,34.

Stilben-4-aldehyd. 2 g des Hydrazids werden mit 2 g Soda in 10 cm<sup>3</sup> Glycerin auf 205° erhitzt. Nach 30 Minuten fügt man Wasser hinzu und extrahiert mit Äther. Das durch Einengen erhaltene Produkt fällt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig in weißen Nadeln vom Schmp. 117° an. Ausbeute 50%.

$C_{15}H_{12}O$  (208,25) Ber. C 86,50, H 5,80,  
Gef. C 86,29, H 5,81.

Phenylhydrazon Schmp. 200°

$C_{21}H_{18}N_2$  (298,37) Ber. N 9,40; Gef. N 9,52.

2,4-Dinitrophenylhydrazon Schmp. >260°.

$C_{21}H_{16}N_4O_4$  (388,37) Ber. C 64,94, H 4,15, N 14,42,  
Gef. C 64,78, H 4,37, N 14,45.

Azin Schmp. 296–298°.

$C_{30}H_{24}N_2$  (412,51) Ber. N 6,79; Gef. N 6,93.

<sup>9)</sup> A. ALBERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1382 (1916).

<sup>10)</sup> R. C. FUSON and H. G. COOKE jr., J. Amer. chem. Soc. **62**, 1180 (1940).

## 2. MEERWEIN-Reaktion

24 g p-Acetaminobenzaldehyd werden mit 100 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 250 cm<sup>3</sup> Wasser 15 Minuten gekocht und die abgekühlte Suspension unter kräftigem Rühren mit 14 g Natriumnitrit in 40 cm<sup>3</sup> Wasser diazotiert. Zu der gelben Diazoniumsalzlösung werden 75 g Natriumacetat und 7,5 g Kupferchlorid sowie 24 g Zimtsäure in 450 cm<sup>3</sup> Aceton zugesetzt. Die stürmische Reaktion wird bei ständigem Rühren 1/2 Stunde stark abgekühlt und dann der Ansatz 2 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Nach kurzem Erwärmen auf 30° wird wiederum gekühlt und das ausgeschiedene Öl abgetrennt. Aus der unteren Schicht wird das Aceton vertrieben und eine weitere kleine Menge Öl isoliert. Hierbei fällt auch die nicht umgesetzte Zimtsäure kristallin aus. Das Öl wird in Äther aufgenommen und über die Bisulfitverbindung gereinigt. Bei der Zersetzung mit Soda-lösung werden auch eventuell mitgeschleppte Reste der Zimtsäure abgetrennt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig liefert den reinen Aldehyd vom Schmp. 116–117°. Ausbeute 20%.

## 3. SOMMELET-Reaktion

9,7 g p-Methylstilben, 8,9 g N-Bromsuccinimid und 100 mg frisches Benzoylperoxyd werden in 100 cm<sup>3</sup> Tetrachlorkohlenstoff 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Vom Rückstand wird abfiltriert, das Filtrat mit 10 g Urotropin in 60 cm<sup>3</sup> Chloroform kurz am Rückfluß aufgekocht und der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Die Anlagerungsverbindung wird zuerst in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Rühren gelöst und die heiße Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Kurzes Aufkochen vervollständigt die Zersetzung zum Aldehyd, der in fast reiner Form auskristallisiert. Aus Eisessig schwachgelbe Blättchen vom Schmp. 116–117°. Ausbeute 60% (ber. auf Methylstilben).

## Reaktionen des Stilben-4-aldehyds

## 1. MEERWEIN-PONNDORF-Reaktion

6 g Stilben-4-aldehyd werden mit 1,5 g Aluminiumisopropylat in 100 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol so lange gekocht, bis mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin kein Aceton im Destillat mehr nachgewiesen werden kann. Nach einer Reaktionsdauer von 8–10 Stunden wird mit 10proz. Schwefelsäure unter Rühren und Erwärmen zersetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein gelbes Rohprodukt, das aus Benzol oder Benzin (100–150°) umkristallisiert wird. Weiße Blättchen vom Schmp. 165°<sup>6)</sup>. Ausbeute 70%.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O (210,262) Ber. C 85,68, H 6,71,  
Gef. C 85,83, H 6,6.

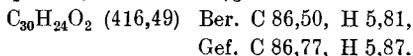
## 2. CANNIZZARO-Reaktion

3 g Stilben-4-aldehyd in 60 cm<sup>3</sup> Methanol werden mit 80 cm<sup>3</sup> konz. methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde gekocht. Der nach dem Erkalten verbleibende braune Rückstand wird mit 50proz. Essigsäure und verd. Salzsäure zerlegt und der flockige Niederschlag als Stilben-4-carbonsäure vom Schmp. 245° identifiziert<sup>7)</sup>. Das Filtrat des Reaktionsansatzes wird mit Äther ausgezogen, der Äther verdampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Der 4-Styryl-benzylalkohol zeigt den Schmp. 165°.

## 3. Benzoinkondensation

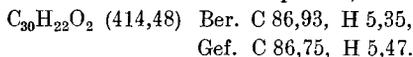
4,4'-Distyryl-benzoin: 6 g Stilben-4-aldehyd werden in 120 cm<sup>3</sup> Alkohol mit 3 g Kaliumcyanid in 40 cm<sup>3</sup> Wasser 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Schon in der Siede-

hitze schied sich das Acyloin ab, das aus Benzol bzw. Eisessig umkristallisiert wurde. Schmp. 212°, Ausbeute 85%.

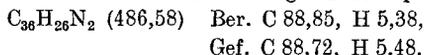


#### 4. Benzilsäure-Umlagerung

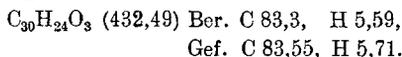
4,4'-Distyryl-benzil: 3 g 4,4'-Distyryl-benzoin werden in 380 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 6 g Ammoniumnitrat in 25 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach Zugabe von etwas Kupferacetat wird 3 Stunden gekocht, abgekühlt und die ausgeschiedenen gelben Nadeln aus Propanol umkristallisiert. Schmp. 209°, Ausbeute 70%.



2,3-Di-(p-Styrylphenyl)-chinoxalin: 1 g 4,4'-Distyryl-benzil wird in Propanol mit 1 g o-Phenylendiamin 1 Stunde gekocht. Die ausgeschiedenen, gelben Nadeln zeigen nach dem Umkristallisieren aus Eisessig den Schmp. 240°, Ausbeute 95%.

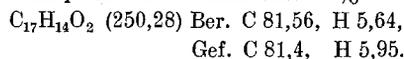


4,4'-Distyryl-benzilsäure: 2 g 4,4'-Distyryl-benzil wurden in 300 cm<sup>3</sup> n-Propanol mit 40 cm<sup>3</sup> 40proz. Kalilauge 1 Stunde am Rückfluß gekocht und anschließend das Propanol im Vakuum so lange abdestilliert, bis sich das entstandene Kaliumsalz abzuscheiden beginnt. Beim Eingießen der Lösung in wäßrige Salzsäure fiel die Säure aus und wurde aus Eisessig in Form weißer Blättchen vom Schmp. 215° mit 85proz. Ausbeute erhalten.



#### 5. PERKINSche Synthese

1 g Stilben-4-aldehyd und 0,5 g Kaliumacetat wurden in 2 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid gelöst und 12 Stunden auf dem Sandbad bei einer Temperatur von 150° gehalten. Die feste Masse wurde mit Wasser aufgeköcht und einige Stunden stehen gelassen. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man die 4-Styryl-zimtsäure in Form gelber Blättchen vom Schmp. 256–258°. Ausbeute 60%.

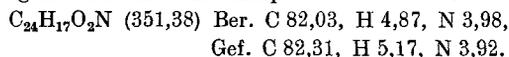


#### 6. KNOEVENAGEL-Kondensation

2 g Stilben-4-aldehyd wurden mit 2 g Malonsäure in 20 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin unter Zusatz einiger Tropfen Piperidin 1 Stunde am Rückfluß gekocht, wobei der Ablauf der Reaktion an der CO<sub>2</sub>-Entwicklung beobachtet werden konnte. Die Zersetzung des Ansatzes mit verd. Schwefelsäure führte zur 4-Styryl-zimtsäure, die nach dem Umkristallisieren wiederum im Form gelber Blättchen vom Schmp. 256–258° erhalten werden konnte. Ausbeute 70%.

#### 7. 4-Styryl-( $\alpha$ -benzoylamino)-zimtsäure

2 g Stilben-4-aldehyd, 1,8 g Hippursäure und 0,8 g Natriumacetat wurden in 10 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen erstarrte der Ansatz zu einem Brei, aus dem durch Umkristallisieren aus Benzol das Azlacton in Form gelber Nadeln vom Schmp. 183–184° erhalten wurde. Ausbeute 75%.



Beim Kochen mit wäßriger, verd. Kalilauge spaltete das Azlacton zur 4-Styryl-( $\alpha$ -benzoylamino)-zimtsäure, die aus Xylol in Form gelblicher Kristalle vom Schmp. 240–242° erhalten wurde.

$C_{24}H_{19}O_3N$  (369,4) Ber. C 78,02, H 5,18, N 3,79,  
Gef. C 78,44, H 5,25, N 3,85.

#### 8. 4-Styryl-benzalanilid

2 g Stilben-4-aldehyd und 1,5 g Anilin wurden in Methanol 1 Stunde zum Sieden erhitzt, wobei schon in der Hitze das 4-Styryl-benzalanilid ausfällt. Aus Butanol erhält man es als hellgelbe Blättchen vom Schmp. 191°, Ausbeute 70%.

$C_{21}H_{17}N$  (283,35) Ber. N 4,94; Gef. N 5,05.

#### 9. Cyanhydrin-Synthese

12 g Stilben-4-aldehyd wurden in 300 cm<sup>3</sup> Äther suspendiert und mit einer Mischung von 8 g Kaliumcyanid und 7 g Ammonchlorid in 100 cm<sup>3</sup> Wasser unterschichtet. Die Mischung wurde 2 Tage geschüttelt, wobei der Aldehyd vollständig in Lösung ging. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man das 4-Styryl-mandelsäure-nitril vom Schmp. 135° (aus Benzol).

Zur besseren Charakterisierung wurde das Oxyssäurenitril mit Acetanhydrid in die Acetylverbindung überführt. Der Ester zeigt nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 126°.

$C_{18}H_{15}O_2N$  (277,31) Ber. C 77,95, H 5,45, N 5,05,  
Gef. C 77,64, H 5,58, N 5,11.

*Jena, Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.*

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Mai 1956.