

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidchlorid, 9. Mitt.:

Über 4-Hydroxystyryl-alkylketone

Von

Helga Wittmann* und **H. Uragg**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

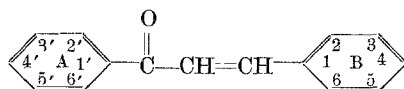
(Eingegangen am 17. Februar 1966)

Die Weiterführung der Spaltungsversuche an methylsubstituierten 4-Hydroxystyryl-alkylketonen mit Chinonimidchlorid hat gezeigt, daß auch Systeme mit ungesättigter Kohlenstoffkette, die nur einen aromatischen Ring aufweisen, mittels Kupplungsreagentien unter Eliminierung der Seitenkette reagieren.

The cleavage reaction of methyl 4-hydroxystyryl-alkylketones with p-benzoquinone-monochloroimine shows, that also compounds with an unsaturated carbon chain and with only one aromatic ring react under elimination of the side chain.

Die experimentellen Ergebnisse von Spaltungsversuchen mittels Chinonimidchlorid¹⁻³ an methylsubstituierten 4,4'-Dihydroxychalkonen sowie den entsprechenden 4,4'-Dihydroxydiphenyl-pentadienonen lassen einige interessante Befunde erkennen.

1. Die Ausbeuten an Indophenol sind bei den Chalkonen größer als bei den entsprechenden Diphenylpentadienonen.



* Herrn Prof. Dr. A. Wacek, Vorstand des Institutes für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Graz mit freundlichen Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

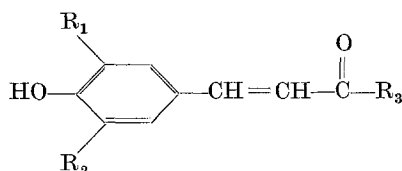
¹⁻³ H. Wittmann und H. Uragg, Mh. Chem. **96**, 381 (1965); l. c. **96**, 1016 (1965); l. c. **96**, 1159 (1965).

2. Das C-1-Atom des Cinnamoylrestes (also im Ring B) wird stärker aktiviert als das des Benzoylrestes, denn die Indophenol- ausbeuten sind bei Spaltung am Ring B dreimal so groß als bei Spaltung am Ring A.

3. Zum Unterschied von Beobachtungen an gesättigten Systemen⁴ reagieren die entsprechend methylsubstituierten Monohydroxychalkone und Monohydroxydiphenyl-pentadienone auch dann mit Chinonimidchlorid, wenn einer der beiden Benzolkerne unsubstituiert ist.

4. konnten diese Versuche zeigen, daß den Methylgruppen ein bedeutender Einfluß auf die Spaltbarkeit der genannten Verbindungen durch Kupplungsreagentien zukommt.

Daher war es naheliegend, die Reaktion solcher Systeme mit Chinonimidchlorid zu untersuchen, die nur mehr einen Phenylrest besitzen, und es wurde eine Anzahl von Styrylalkylketonen in der schon beschriebenen Weise⁵ auf ihre Spaltbarkeit mittels Chinonimidchlorid geprüft.



- 1: $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$
 2: $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$
 3: $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$
 4: $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = C_2H_5$
 5: $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = C(CH_3)_3$
 6: $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = OH$

Tab. 1 gibt die Ausbeuten an 2-Methylphenol-indophenol sowie 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei steigenden Mengen Chinonimidchlorid wieder.

Tabelle 1. Ausbeuten an Indophenol und R_f -Werte der Styrylalkylketone (in 1-Butanol, gesätt. mit 25proz. NH_3^5)

Styrylalkylketon	R_f -Wert	% 2-Methylphenol-indophenol						% 2,6-Dimethylphenol-indophenol		
		Molverhältnis mit Chinonimidchlorid								
		1:1	1:2	1:4	1:1	1:2	1:4			
1	0,58			keine Spaltung						
2	0,76	2,1	4,7	11,3						
3	0,77				11,2	22,3	38,4			
4	0,85				10,0	19,1	35,0			
5					4,5	7,2	12,0			

Erwartungsgemäß reagiert das 4-Hydroxystyryl-methylketon **1** nicht mit Chinonimidchlorid, während eine Methylgruppe in **2** die Polarisierbarkeit des Systems schon soweit erhöht, daß die Ausbeute an 2-Methylphenolindophenol bis zu 11,3% (Molverh. 1:4) beträgt. Dieser Wert ist fast doppelt so hoch als jener beim 4-Hydroxy-3-methyl-chalkon² (6%).

⁴ E. Ziegler und H. Toppler, Scientia Pharm. [Wien] **19**, 21 (1951).

⁵ H. Wittmann, Mh. Chem. **94**, 263 (1963).

Durch eine weitere Methylgruppe in 5-Stellung (3) ist diese Verbindung soweit polarisierbar, daß die Indophenol- ausbeute auf 38,4% (Molverh. 1:4) ansteigt. Das Styrylketon 3 liefert also 2,7mal soviel 2,6-Dimethylphenol-indophenol als das entsprechende 4-Hydroxy-3,5-dimethylchalon¹ (14%). Die geringsten Ausbeuten an Spaltungsprodukten werden bei den beiden entsprechenden Distyrylketonen³ — 1-Phenyl-5-(4-hydroxy-3-methylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) (5,7%) und 1-Phenyl-5-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) (12,1%) — gefunden. Aus diesem Vergleich der Indophenol- ausbeuten geht hervor, daß die Polarisierbarkeit und damit die Reaktionsfähigkeit gegenüber Chinonimidchlorid dort geringer ist, wo das ausgedehntere Resonanzsystem vorliegt. In diesem Fall vermag das angreifende elektrophile Reagens das Molekül nicht mehr so stark zu polarisieren.

Besonders deutlich kommt bei den Spaltungsversuchen mit Chinonimidchlorid und den Styrylalkylketonen der Einfluß von Methylgruppen in den Indophenol- ausbeuten zum Ausdruck. Bei den zwei aromatische Reste enthaltenden Verbindungen (Chalkone und Distyrylketone¹⁻³) verdoppelt sich etwa die Ausbeute, wenn am Benzolkern neben der 3-Stelle auch die 5-Position methylsubstituiert ist. Dagegen ist die Spaltbarkeit des 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzalacetons (3) beim Molverhältnis 1:2 mit Chinonimidchlorid beinahe 5mal so groß als jene der Monomethylverbindung (2).

Wird die endständige Methylgruppe im Keton 3 durch einen Äthylrest ersetzt (4), so sinkt die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenolindophenol nur wenig (auf 35%) ab.

Überraschend stark herabgesetzt ist die Ablösbarkeit der p-ständigen ungesättigten Kette durch das elektrophile Chinonimidchlorid beim Styryl-*tert.* butylketon (5). Mit dem 4fachen Reagensüberschuß wird dieses nur zu 12% gespalten. Dieses Versuchsergebnis weist darauf hin, daß auch den Alkylgruppen in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion Bedeutung für die Polarisierbarkeit dieser Systeme zukommt, denn am mesomeriefähigen Teil des Moleküls hat sich nichts geändert.

Da schon lange bekannt ist, daß auch die p-Hydroxybenzoesäure⁶ mit Benzoldiazoniumchlorid unter Abspaltung der Carboxylgruppe zum 4-Hydroxy-azobenzol reagiert, wurden im folgenden auch mit der 4-Hydroxy-3,5-dimethylzimtsäure (6) Versuche in dieser Richtung unternommen. Die quantitative Bestimmung des bei der Reaktion mit Chinonimidchlorid entstandenen 2,6-Dimethylphenol-indophenols ergab eine Ausbeute von 19,7% (Molverh. 1:4). Es war nun vor allem interessant zu untersuchen, wie weit eine CH=CH-Brücke die vom Carboxylatanion ausgehenden polarisierenden Effekte zu beeinflussen vermag. Daher

⁶ E. Ziegler, Scientia Pharm. [Wien] 19, 10 (1951) (Zusammenfassender Artikel).

wurde auch die 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzoesäure unter denselben Bedingungen auf ihre Spaltbarkeit mittels Chinonimidechlorid untersucht. Die Ausbeuten an Spaltungsprodukt sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2. Ausbeuten an 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei der Spaltung der Carbonsäuren mit steigenden Mengen Chinonimidechlorid

Carbonsäure	% 2,6-Dimethylphenol-indophenol beim Molverhältnis mit Chinonimidechlorid		
	1 : 1	1 : 2	1 : 4
4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzoesäure	10,0	21,9	31,9
4-Hydroxy-3,5-dimethylzimtsäure (6)	8,5	12,5	19,7
4-Hydroxy-3,5-dimethylhydrozimtsäure	—	—	—

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigen, daß der polarisierende Effekt des Carboxylatans auf das C-1-Atom des Benzolkerns durch eine Äthylenbrücke etwa um den Faktor 1,6 gegenüber der entsprechenden Benzoesäure abgeschwächt erscheint. Es wird also auch in diesem Fall bei Vergrößerung des mesomeren Systems die Polarisierbarkeit durch das angreifende Kation herabgesetzt. Ein Vergleich mit den Indophenol- ausbeuten am dimethylsubstituierten 4-Hydroxychalkon¹ (14%), 4-Hydroxydistyrylketon³ (12%) und 4-Hydroxystyrylalkylketon (3 u. 4) (38 bzw. 35%) läßt erkennen, daß das Carboxylat anion die Polarisierbarkeit mehr begünstigt als ein Phenyl- oder Cinnamoylrest in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion, aber weniger als eine Methyl- oder Äthylgruppe.

Eine Brücke von nur zwei CH₂-Gruppen zwischen Carboxylat- und Phenolat anion, wie z. B. in der 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenylpropion- säure, unterbindet die Elektronenleitung soweit, daß diese Verbindung mittels Chinonimidechlorid nicht mehr spaltbar ist. Dagegen ist Resonanz zwischen diesen beiden genannten mesomeriefähigen Gruppen über eine CH=CH-Brücke möglich. Hier können sich polarisierende Effekte, welche eine elektrophile Substitution am C-1-Atom des Benzolkerns ermöglichen, fortpflanzen. Doch zeigen diese Versuchsreihen deutlich, daß mit Verlän- gerung der konjugierten Kette und damit zunehmender Mesomeriefähig- keit die Polarisierbarkeit der Systeme abnimmt.

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxy-3-methyl-benzalacetone (2)

Man läßt 1,6 g 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd und 7 ml Aceton, gelöst in 5,5 ml 10proz. wäßr. NaOH, unter zeitweisem Erwärmen auf 30—40° stehen, verdünnt nach 4 Tagen mit 100 ml H₂O und säuert mit verd. HCl an. Es resultieren 1,6 g gelbliche Nadeln, die auf einer Cellulose- Säule [Laufmittel 1-Butanol—NH₃ (10 : 1)] gereinigt werden. Die Verbin-

ung **2** erscheint in der 1. Fraktion. Aus Alkohol—Wasser oder Benzol hellgelbe, rhombische Plättchen vom Schmp. 112°.

$C_{11}H_{12}O_2$. Ber. C 74,97, H 6,87. Gef. C 74,98, H 6,86.

2. 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-benzalacetone (**3**)

1,2 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 4,5 ml Aceton in 2,5 ml 3*n*-NaOH werden 5 Tage unter zeitweisem Erwärmen auf 30—40° stehen gelassen, hierauf mit 200 ml H₂O verdünnt und mit verd. HCl angesäuert. Das Rohprodukt ergibt nach Kristallisation aus Alkohol—Wasser oder Benzol hellgelbe Prismen, Schmp. 122°. Ausb. 1,1 g (72% d. Th.).

$C_{12}H_{14}O_2$. Ber. C 75,76, H 7,42. Gef. C 75,81, H 7,56.

3. 4-Hydroxy-3,5-dimethylstyryl-äthylketone (**4**)

Man erwärmt 2,6 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 1,6 ml Methyl-äthylketone in 20 ml 20proz. NaOH kurz auf 60° und beläßt dann 2 Tage bei 20°. Der entstandene braune Kristallbrei wird mit H₂O und verd. HCl behandelt, worauf sich 1,4 g fast reines Keton abscheiden. Aus der Mutterlauge lassen sich über eine Kieselsäure-Säule (Laufmittel Benzol—Essigester 9 : 1) noch 0,6 g **4** aus der 1. Fraktion gewinnen.

Aus Alkohol—Wasser farblose Nadeln, Schmp. 104°. Ausb. 57% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_2$. Ber. C 76,44, H 7,89. Gef. C 76,31, H 8,09.

4. 4-Hydroxy-3,5-dimethylstyryl-tert.butyl-ketone (**5**)

3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 3 ml Methyl-tert.butyl-ketone werden in 40 ml absol. Äthanol bei 0° mit HCl-Gas gesättigt, nach 2 Stdn. bei 20° mit 500 ml Wasser verdünnt und ausgeäthert. Man reinigt das Rohprodukt über eine Kieselsäure-Säule (Laufmittel: Benzol—Essigester 9 : 1), wobei das Keton **5** in der 1. Fraktion erscheint. Aus 70proz. Alkohol oder Cyclohexan gelblichweiße Blättchen, Schmp. 123°; Ausb. 2 g (43% d. Th.).

$C_{15}H_{20}O_2$. Ber. C 77,54, H 8,68. Gef. C 77,48, H 8,80.

5. 4-Acetyl-3,5-dimethyl-zimtsäure

10 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd, 20 g Ac₂O und 15 g wasserfr. Natriumacetat werden im Ölbad bei 170—175° 8 Stdn. am Rückfluß erhitzt, danach in Wasser eingetragen und mit NaHCO₃ neutralisiert. Man reinigt die trübe Lösung durch Filtration mittels Tierkohle und erhält beim Ansäuern 4-Acetyl-3,5-dimethylzimtsäure, welche aus Benzol in farblosen Nadeln vom Schmp. 187° kristallisiert. Ausb. 7,7 g (49% d. Th.).

$C_{13}H_{14}O_4$. Ber. C 66,65, H 6,02. Gef. C 66,62, H 5,96.

6. 4-Hydroxy-3,5-dimethylzimtsäure (**6**)

Das Acetylprodukt wird mit 3*n*-NaOH bei 60° verseift und **6** aus viel Wasser umkristallisiert. Feine, farblose Härchen, Schmp. 196° (Zers.); Ausb. quant.

$C_{11}H_{12}O_3$. Ber. C 68,73, H 6,30. Gef. C 68,61, H 6,23.

7. β-(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propionsäure

2,4 g **6** nehmen bei der Hydrierung in 40 ml Aceton und 1,5 ml PdCl₂-Lsg. (1,5proz.) 340 ml H₂ (743 mm, 24°) auf. Farblose Nadeln aus Wasser, Schmp. 118,5°; Ausb. 1,95 g (80% d. Th.).

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68,02, H 7,26. Gef. C 67,97, H 7,39.