

## ZUR KENNTNIS EINIGER KERNSUBSTITUIERTEN TRANS-METHYLSTYRYLKETONE

M. BRINK

Chemisches Institut der Universität, Lund, Schweden

(Received in Germany 23 September 1968; Received in the UK for publication 30 September 1968)

**Zusammenfassung**—Im Folgenden wird aus Aceton und kernsubstituierten Benzaldehyden in Gegenwart von Alkalilauge eine Anzahl substituierter Methylstyrylketone dargestellt. Mittels NMR-Spektroskopie wird gezeigt, dass sie *trans*-Formen sind. Früher als *cis-trans*-isomere Formen mit naheliegenden oder identischen Schmelzpunkten aufgefasste Methylstyrylketone sind nicht *cis-trans*-Isomere. Sie sind mehr oder wenig verunreinigte *trans*-Formen. Es ist unmöglich gewesen, die entsprechenden *cis*-Formen darzustellen.

**Abstract**—Some ring substituted methyl styryl ketones, prepared from the corresponding aldehydes, acetone, and alkali, have been shown by NMR spectroscopy to be *trans*-forms. The *cis*-forms described in the literature were contaminated with *trans*-forms. The *cis*-forms could not be prepared.

**BENZALACETON**— $C_6H_5CH_2=CH_2COCH_3$ —dürfte seiner Konstitution gemäss in einer *cis*- und einer *trans*-Form vorkommen können. Dieses gilt natürlich auch für die substituierten Benzalacetone mit den Substituenten am Kern oder in der Seitekette. In dieser Arbeit werden nur das Benzalacetone selbst und einige seiner Kernsubstitutionsderivate behandelt werden.

In mehreren Jahrzehnten kannte man nur ein einziges Benzalacetone vom Schmp. 41–43°. Durch Arbeiten von Baroni und Seifert,<sup>1</sup> van Bree<sup>2</sup> und Gamboni *et al.*<sup>3</sup>—vgl. auch Theus und Schinz<sup>4</sup>—ist die Existenz einer Form vom Schmp. –21·5––20·5° und einer Form vom Schmp. 43° entgültig bewiesen. Die niedrigschmelzende Form wird die *cis*- und die gewöhnliche hochschmelzende Form die *trans*-Konfiguration zugeteilt.

Aus einem von Varian Associates<sup>5</sup> veröffentlichten NMR-Spektrum (in  $CDCl_3$ ) des *trans*-Benzalacetons erhält man die chemischen Verschiebungen  $\tau(H_a) = 3\cdot30$  ppm,  $\tau(H_b) = 2\cdot52$  ppm und die Kopplungskonstante  $J(H_aH_b) = 16\cdot5$  Hz für die Gruppe  $-CH_2=CH_2CO-$ . Gutowsky, Karplus und Grant<sup>6</sup> geben  $J(H_aH_b) = 12$  bzw.  $16\cdot5$  Hz für die *cis*- und *trans*-Formen an. Dieses stimmt mit anderen Resultaten überein, nach welchen die Kopplungskonstante für die Protonen einer Äthylenbindung einen grösseren Wert für die *trans*- als für die *cis*-Form hat.

Die *cis-trans*-Isomerie des unsubstituierten Benzalacetons ist somit gut klargelegt. Ganz anders ist der Fall bei seinen kernsubstituierten Derivaten. Am längsten bekannt ist das Piperonalacetone, das nach Haber<sup>7</sup> in einer gelben und einer farblosen Form mit etwas verschiedenen Schmelzpunkten beschrieben ist.

In den Jahren 1924–1928 haben britische Forscher mehrere ähnlich gebaute Verbindungen in gelben und farblosen Formen mit etwa denselben Schmelzpunkten

erhalten und untersucht. Einige von den wichtigsten werden in dem Folgenden erwähnt.

McGookin und Heilbron<sup>8</sup> haben gefunden, dass Salicylalaceton in einer farblosen und in einer gelben Form vorkommt. Die beiden Formen haben dieselben Schmelzpunkte. Die identischen Schmelzpunkte der beiden Formen und ihre Derivate wurden durch eine nicht bewiesene Umlagerung in der Nähe der Schmelzpunkte erklärt. Wenn man die gelbe Form in der Wärme mit einer zu ihrem Lösen nicht hinreichenden Menge Wasser behandelt, kristallisiert bei dem Erkalten die farblose Form aus. Dieses gilt nach McGookin und Heilbron<sup>8</sup> auch für das Piperonalaceton und stimmt wesentlich mit den von Haber<sup>7</sup> berichteten Resultaten über diese Verbindung überein. 5-Bromsalicylalaceton und Vanillinaceton verhalten sich nach McGookin und Heilbron<sup>8</sup> und *p*-Hydroxybenzalaceton nach McGookin und Sinclair<sup>9</sup> auch in derselben Weise. Die gelben Formen werden leicht in Gegenwart von geringen Salzsäuremengen in die farblosen umgewandelt. Mannich und Merz<sup>10</sup> erwähnen nur ein einziges *p*-Hydroxybenzalaceton vom Schmp. 112°. Im Gegensatz zu den Angaben von McGookin und Sinclair<sup>9</sup> geben Zemplén *et al.*<sup>11</sup> für die zwei Formen des *p*-Hydroxybenzalacetons verschiedene Schmelzpunkte (102–103° bzw. 112–113°) an. Durch Lösen derselben in Natronlauge und Ansäuern der Lösung mit Salzsäure im Überschuss oder zu  $p_H = 6$  könnten sie die beiden Formen beliebig in einander umwandeln.

McGookin und Heilbron<sup>8</sup> nehmen an, dass eine gelbe und eine farblose Form mit einander *cis-trans*-isomer sind. Auf Grund von Farbenreaktionen mit Salzsäure nehmen sie an, dass die gelbe Form die *cis*-Konfiguration hat. In einer späteren Arbeit finden McGookin und Sinclair,<sup>12</sup> dass eine solche Konfigurationsbestimmung nicht zuverlässig ist. In ihrer Arbeit kommen auch Angaben über Impfversuche vor, aus welchen hervorzugehen scheint, dass eine Polymorphie vorhanden sein kann.

Bei dem Piperonalaceton haben Vavon und Faillebin<sup>13</sup> sowie Faillebin<sup>14</sup> gezeigt, dass die gelbe Farbe des Piperonalacetons von Dipiperonalaceton als Verunreinigung herrührt. Die Richtigkeit dieser Ansicht haben jedoch McGookin und Sinclair<sup>12</sup> bestritten. Mentzer, Molho und Molho-Lacroix<sup>15</sup> haben nachgewiesen, dass die gelbe Form des Salicylalacetons von einer geringen Menge Disalicylalacetons verunreinigt ist.

Die Verfasserin dieser Arbeit hat 23 verschiedene kernsubstituierte Benzalacetone (II–XXIV der Tabelle 1) hergestellt. Unter diesen kommen auch die oben erwähnten Salicylal-, *p*-Hydroxybenzal-, Piperonal- und Vanillinacetone (II, IV, VI und XIX) vor. Bei der Kondensation eines substituierten Benzaldehyds mit Aceton in Gegenwart von Alkali erhält man immer mehr oder weniger farbige Rohprodukte. Es gilt bei der Darstellung solche Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionszeit, Alkalikonzentration) zu wählen, dass ein möglichst wenig verunreinigtes Rohprodukt erhalten wird. Aus dem Rohprodukt kann man durch Kristallisieren aus organischen Lösungsmitteln farbige (in der Regel gelbe) Substanzen erhalten, die scheinbar einheitlich sind. In dem Schmelzpunktmikroskop schmelzen sie ziemlich scharf. Die Schmelze ist aber oft wegen Verunreinigungen getrübt. Diese können durch Kristallisieren einer mit aktivem Kohle behandelten Lösung entfernt werden. Eine solche Behandlung mit aktivem Kohle wird zweckmässig schon bei dem ersten Umkristallisieren des Rohproduktes ausgeführt. Man kann jedenfalls je nach dem Reinigungsgrade ein gelbes und ein fast farbloses Produkt erhalten. Die Unter-

TABELLE 1. NMR-DATEN (60 MHz) DER ÄTHYLENPROTONEN DER *trans*-METHYLSTYRYLKETONE. C; a 20 GEW.-%.

Verbindung		Lösungs- mittel	$\tau(H_a)$ in ppm	$\tau(H_b)$ in ppm	$J(H_aH_b)$ in Hz
I	Benzalaceton	CDCl <sub>3</sub>	3.30	2.52	16.5
II	Salicylalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.12	2.15	16.5
III	<i>m</i> -Hydroxybenzalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.27	2.45	16.4
IV	<i>p</i> -Hydroxybenzalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.36	2.43	16.3
V	Anisalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.29	2.37	16.9
V	Anisalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	3.33	2.41	16.4
V	Anisalaceton	CDCl <sub>3</sub>	3.39	2.51	16.3
VI	Piperonalaceton	CDCl <sub>3</sub>	3.42	2.54	16.2
VII	<i>o</i> -Vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.15	2.09	16.9
VIII	5-Brom- <i>o</i> -vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.10	2.26	16.7
IX	6-Brom- <i>o</i> -vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	2.78	2.25	16.5
X	5,6-Dibrom- <i>o</i> -vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	2.92	2.29	16.2
XI	<i>o</i> -Bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.13	2.10	17.5
XII	5-Brom- <i>o</i> -bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.10	2.23	16.6
XIII	6-Brom- <i>o</i> -bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	2.80	2.27	16.1
XIV	5,6-Dibrom- <i>o</i> -bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	2.94	2.30	16.1
XV	Isovanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.37	2.42	16.8
XVI	2-Brom-isovanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.25	2.15	16.4
XVII	6-Brom-isovanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.35	2.31	16.0
XVIII	2,6-Dibrom-isovanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.41	2.50	16.6
XIX	Vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.29	2.43	16.2
XIX	Vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	3.44	2.44	16.6
XIX	Vanillinaceton	CDCl <sub>3</sub>	3.40	2.53	16.6
XX	5-Brom-vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.21	2.45	16.6
XXI	5,6-Dibrom-vanillinaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.12	2.17	16.4
XXII	Bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.31	2.44	16.5
XXII	Bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	3.32	2.43	16.5
XXII	Bourbonalaceton	CDCl <sub>3</sub>	3.39	2.51	16.1
XXIII	5-Brom-bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.21	2.45	16.6
XXIV	5,6-Dibrom-bourbonalaceton	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	3.13	2.18	16.4

schiede zwischen den Produkten geht nur aus der Farbe hervor. Die Schmelzpunkte sind identisch. Gemische derselben zeigen keine Schmelzpunktserniedrigung. Wenn man eine reine Verbindung in Alkalilauge löst und dann Salzsäure im Überschuss zu der Lösung setzt, fällt die Verbindung oft in einem unreinen Zustand aus, weil sie in der alkalischen Lösung zum Teil zersetzt wird und die Zersetzungsprodukte von der Säure ausgefällt werden. Die NMR-Spektren der sogenannten gelben und farblosen Formen von II, IV, VI und XIX sind identisch, was bei einer *cis-trans*-Isomerie unwahrscheinlich ist. Besonders würden die von der Äthylenbindung herrührenden Teile der Spektren verschieden sein. Die Spektren zeigen keine Andeutungen zu einer gleichzeitigen Gegenwart von *cis-trans*-Isomeren.

Die Tabelle 1 enthält die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der untersuchten Methylstyrylketone in dem Masse wie sie sich auf die Protonen der Gruppe  $-\text{CH}_\beta=\text{CH}_\alpha\text{CO}-$  beziehen.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, dass alle darin vorkommenden Verbindungen

TABELLE 2.

Verbindung	% Ausbeute	Schmp. °C	%C	Gef. %H	%Br	%H	Ber. %C	%Br
VIII	84	134.5	48.4	4.0	29.1	48.7	4.1	29.5
IX	85	136.5	48.8	4.1	29.2	48.7	4.1	29.5
X	95	191	37.6	2.8	45.8	37.7	2.9	45.7
XI	94	72.5	69.6	6.7	—	69.9	6.8	—
XII	91	108	50.4	4.5	28.3	50.5	4.6	28.1
XIII	96	130	50.5	4.6	28.0	50.5	4.6	28.1
XIV	89	207	39.5	3.3	44.1	39.6	3.4	44.0
XVI	75	174.5	48.3	3.9	29.3	48.7	4.1	29.5
XVII	85	135	48.6	4.0	29.5	48.7	4.1	29.5
XVIII	88	154	37.6	2.8	45.8	37.7	2.9	45.7
XXI	92	162.5	37.9	2.9	45.5	37.7	2.9	45.7
XXIII	85	172	50.4	4.4	28.0	50.5	4.6	28.1
XXIV	73	212	39.6	3.3	43.8	39.6	3.4	44.0

Kopplungskonstanten  $J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta) = 16.0\text{--}17.5$  Hz haben. Wegen der hohen Werte der Kopplungskonstanten müssen sie *trans*-Formen sein. Die chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen der  $-\text{CH}_\beta=\text{CH}_\alpha\text{CO}-$ -Gruppe haben  $\tau(\text{H}_\alpha) = 2.78 - 3.44$  ppm und  $\tau(\text{H}_\beta) = 2.09\text{--}2.54$  ppm.

In der Literatur findet man einige Angaben, nach welchen die gelben und farblosen Formen eines Methylstyrylketons in einander durch Einwirkung des Lichtes umgewandelt werden können. Dieses gilt nach Stobbe und Wilson<sup>16</sup> von dem Piperonyl-aceton und nach McGookin und Heilbron<sup>8</sup> von den Salicylal- und Vanillinacetonen. Da die Resultate solcher Versuche auf den Schmelzpunkten und Farben der Produkte gegründet worden sind, müssen sie wenig zuverlässig sein. Eigene Versuche, die *cis*-Formen nach verschiedenen Methoden darzustellen, haben bisher kein Resultat ergeben und werden daher nicht in dem experimentellen Teil dieser Arbeit erörtert.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer Modell Varian A-60 aufgenommen. Tetramethylsilan wurde als innere Bezugssubstanz ( $\tau = 10.00$  ppm) verwendet. Für die  $-\text{CH}_\beta=\text{CH}_\alpha\text{CO}-$ -Gruppe wurde in sämtlichen Fällen ein AB-Quartett erhalten. Die chemischen Verschiebungen  $\tau$  der Tabelle 1 sind in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz ausgedrückt.

Die für die Darstellung der Methylstyrylketone notwendigen Aldehyde wurden wie folgt erhalten.

Die bromfreien Aldehyde waren von der Firma Fluka eingekauft.

Die Bromaldehyde, ausser 2,6-Dibrom-isovanillin, sind nach Brink<sup>17, 18</sup> dargestellt.

2,6-Dibrom-isovanillin wurde in Analogie mit 5,6-Dibrom-*o*-vanillin<sup>18</sup> durch Bromieren des Isovanillins mit Brom in 80%-iger Essigsäure in Gegenwart von Kaliumbromid dargestellt. Dieses Verfahren ist bequemer als das von Hazlet und Brotherton<sup>19</sup> verwendete Bromieren des 6-Brom-isovanillins.

Die nicht früher bekannten Methylstyrylketone (VIII–XIV, XVI–XVIII, XXI, XXIII und XXIV) wurden nach einer Claisen–Schmidt-Kondensation hergestellt und ergaben die Ausbeuten, Schmp. (aus verdünntem Alkohol) und Elementaranalysen der Tabelle 2.

Die Methylstyrylketone I–VII, XV, XIX, XX und XXII wurden in der Tabelle 2 nicht aufgenommen, weil sie früher in der Literatur beschrieben sind.

Für alle Methylstyrylketone gilt, dass das zuerst erhaltene Rohprodukt durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, unter Zusatz von aktivem Kohle gereinigt wurde, bis ein in dem Schmelzpunktmikroskop einwandfreier Schmelzpunkt erhalten wurde. In keinem Falle konnte die Bildung von isomeren oder polymorphen Formen nachgewiesen werden.

*Danksagung*—Herrn Prof. Dr. E. Larsson wird für sein Interesse für diese Arbeit herzlich gedankt. Diese Untersuchung wurde durch finanzielle Unterstützung des Schwedischen Naturwissenschaftlichen Forschungsrats an Prof. Dr. E. Larsson ermöglicht.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> E. Baroni und H. Seifert, *Die Nat.-wiss.* **29**, 560 (1941).
- <sup>2</sup> G. van Bree, *Bull. Soc. Belg.* **57**, 71 (1948).
- <sup>3</sup> G. Gamboni, V. Theus und H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **38**, 255 (1955).
- <sup>4</sup> V. Theus und H. Schinz, *Ibid.* **39**, 1290 (1956).
- <sup>5</sup> Varian Associates, *NMR spectra catalog*. Vol. 1/2 Palo Alto (1962/1963).
- <sup>6</sup> H. S. Gutowsky, M. Karplus und D. M. Grant, *J. Chem. Phys.* **31**, 1278 (1959).
- <sup>7</sup> F. Haber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 617 (1891).
- <sup>8</sup> A. McGookin und I. M. Heilbron, *J. Chem. Soc.* **125**, 2099 (1924).
- <sup>9</sup> A. McGookin und D. J. Sinclair, *Ibid.* 1170 (1928).
- <sup>10</sup> C. Mannich und K. W. Merz, *Arch. f. Pharm.* **265**, 15 (1927).
- <sup>11</sup> G. Zemplén, R. Bognár und L. Boskovitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **77**, 784 (1944).
- <sup>12</sup> A. McGookin und D. J. Sinclair, *J. Chem. Soc.* **127**, 2539 (1925).
- <sup>13</sup> G. Vavon und M. Faillebin, *C.R. Acad. Sci. Paris* **169**, 65 (1919).
- <sup>14</sup> M. Faillebin, *Ann. Chim.* [10]**4**, 410 (1925).
- <sup>15</sup> C. Mentzer, D. Molho und L. Molho-Lacroix, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 636 (1953).
- <sup>16</sup> H. Stobbe und F. J. Wilson, *J. Chem. Soc.* **97**, 1722 (1910).
- <sup>17</sup> M. Brink, *Acta Univ. Lundensis Sectio II*, No. 6 (1965).
- <sup>18</sup> M. Brink, *Ibid.* Sectio. II, No. 36 (1967).
- <sup>19</sup> S. E. Hazlet und R. J. Brotherton, *J. Org. Chem.* **27**, 3253 (1962).