[5] *P. Schmialek*, Z. Naturforsch. *16b*, 461 (1961).
[6] *P. Schmialek*, Z. Naturforsch. *18b*, 513 (1963).
[7] *W. S. Bowers, M. J. Thompson, E. C. Uebel*, Life Sci. *4*, 2323 (1965).
[8] *J. H. Law, C. Yuan, C. M. Williams*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. *55*, 576 (1966).
[9] *M. Romanuk, K. Slama, F. Šorm*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. *57*, 349 (1967).
[10] *C. A. Henrick, J. B. Siddall* (*Zoecon*) – Deutsch. Patent 2.202.021 (26.10.1972).
[11] *K. Slama, C. M. Williams*, Nature *210*, 329 (1966) sowie Biol. Bull. *130*, 235 (1966).
[12] *W. S. Bowers, H. M. Fales, M. J. Thomson, E. C. Uebel*, Science *154*, 1020 (1966).
[13] *V. Černy, L. Dolejš, L. Laibler, F. Šorm, K. Slama*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. *32*, 3926 (1966).
[14] *K. Slama, M. Suchy, F. Šorm*, Biol. Bull. *134*, 154 (1968); *M. Suchy, K. Slama, F. Šorm*, Science *162*, 582 (1968).
[15] *W. S. Bowers*, Science *161*, 895 (1968); *W. S. Bowers*, Science *161*, 3844 (1968); *W. S. Bowers*, Science *164*, 323 (1969).
[16] *J. Illavacek, L. Dolejš, F. Šorm*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. *37*, 3905 (1972); *Z. Arnold, J. Kahovcova, M. Pankova, M. Svoboda, M. Tichy, F. Šorm*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. *38*, 261 (1973); *Z. Machkova, L. Dolejš, F. Šorm*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. *38*, 595 (1973); *F. Šorm, M. Suchy*, Franz. Patent 1.570.165 (6.6.1969); *F. Šorm, M. Suchy*, US-Patent 3.578.699 (11.5.1971); *L. Dolejš, J. Kahovcova, K. Slama, F. Šorm*, Deutsch. Patent 2.102.539 (5.8.71); *F. Šorm, M. Svoboda, J. Zavoda, K. Slama, Z. Arnold*, Deutsch. Patent 2.123.418 (9.12.71); *J. Kahovcova, Z. Arnold, F. Šorm*, Coll. Czechoslov. chem. Commun. *38*, 765 (1973).
[17] *A. Franke, W. Traber* (Ciba-Geigy), Deutsch. Patent 2.162.571 (20.7.72).
[18] *M. Busch, R. Knoll*, Ber. deutsch. chem. Ges. *60*, 2254 (1927); *A. B. Hoefelmeyer, C. K. Hancock*, J. Amer. chem. Soc. *77*, 4746 (1955).
[19] *C. A. Pinch, G. E. Hilbert*, J. Amer. chem. Soc. *68*, 867 (1946).
[20] *F. Kagan, R. D. Birkenmeyer, R. E. Strube*, J. Amer. chem. Soc. *81*, 3026 (1959).
[21] *R. F. Borne, H. Y. Aboul-Enein*, J. heterocycl. Chemistry *9*, 869 (1972).

33. Synthetische Juvenilhormone

2. Mitteilung [1]

p-Substituierte 2-Methyl-3-phenyl-propen(1)-carbonsäurederivate

von **Albrecht Franke, Günter Mattern** und **Walter Traber**

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

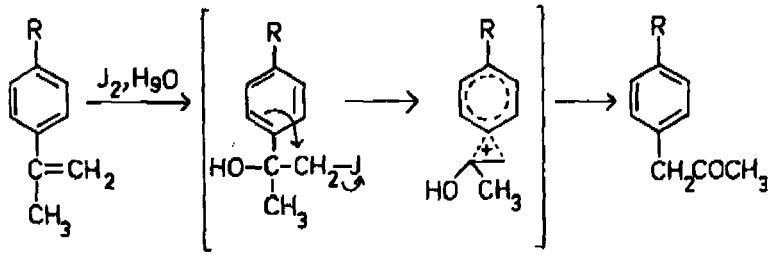
(27. IX. 74)

Summary. In the second communication the synthesis of para-substituted 2-methyl-3-phenyl-propen(1)-carboxylic acid derivatives is described: Phenylacetone compounds are formed by decarboxylation of a glycidicester; these react according to the *Wadsworth-Emmons* (*Wittig-Horner*)-reaction with the corresponding phosphonates to the title compounds. NMR. data show the formation of the steric isomers of 3-Phenyl-2-methyl-propen-1- and 3-Phenyl-2-methyl-propen-2-carboxylic acid derivatives.

Nach Untersuchungen in der Zimtsäurereihe, die als juvenilhormonaktive Verbindungen erkannt wurden, dehnten wir die Synthese auf im Kern substituierte 3-Phenyl-2-methyl-propen(1)-carbonsäurederivate aus.

In der Literatur sind mehrere Methoden beschrieben, um substituierte Phenylacetone herzustellen, die als Ausgangsverbindungen für unsere Propencarbonsäurederivate wichtig sind.

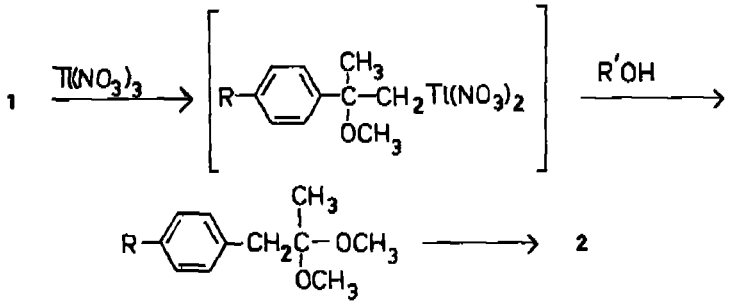
Die von *Bougault* [2] und *Tiffeneau* [3] beschriebene Reaktion, 2-Phenylpropene **1** mit Jod und Quecksilberoxid in die entsprechenden Ketone **2** zu überführen, verläuft in nur mässiger Ausbeute. Diese in ihrem Mechanismus noch wenig untersuchte Reaktion [4] scheint über ein Jodanlagerungsprodukt zu laufen, wobei unter Jodidabspaltung intermediär ein Phenoniumkation gebildet wird, das sich durch einen nukleophilen Angriff des Lösungsmittels zum Keton **2** umlagert.



1 **2**

Norman et al. [4a] konnten aufzeigen, dass arylkonjugierte Olefine vom Typ der 2-Phenylpropene **1** eine oxydative Umlagerung zu Carbonylverbindungen eingehen, wenn sie mit Bleitetraacetat in Trifluoressigsäure behandelt werden.

Taylor et al. [5] stellten fest, dass neben Quecksilber- und Bleisalzen auch das Thallium(III)-nitrat in der Lage ist, die Phenylene **1** in Ketone überzuführen. Als Mechanismus nehmen sie eine Anlagerung des Thalliumsalzes und des nukleophilen Lösungsmittels an die Doppelbindung mit anschliessender Wanderung des Phenylrestes an. Das dabei entstehende Ketal wird mit verdünnter Mineralsäure zum Keton **2** gespalten:



Auch die von *Julian et al.* [6] beschriebene Methode, Benzylnitrile mittels Essigester und Alkalialkoholat in α-Phenylacetoacetnitrile überzuführen, lässt sich nicht allgemein auf alle substituierten Benzylnitrile anwenden.

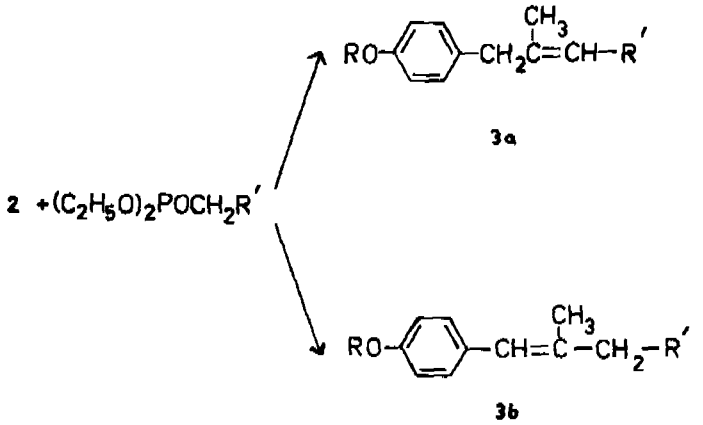
Die von *Smith* [7] angegebene Synthese, Phenylessigsäure in Gegenwart von Pyridin mit Acetanhydrid in das Enolacetat zu überführen, das dann mit alkoholischer Säure zum Keton verseift wird, liefert ebenfalls nur mässige Ausbeuten.

Die Umwandlung von 3-Phenylpropen in das 1,2-Dibrom-3-phenylpropan, das anschliessend zum Alkin dehydrobromiert und nachfolgend in Gegenwart von Quecksilbersulfat zum Phenylaceton hydratisiert wird, ist eine weitere Möglichkeit, doch verläuft der Dehydrohalogenierungsschritt bei Temperaturen um 160–180° in Gegenwart von Alkali nur in schlechter Ausbeute [8].

Ein weiterer Weg zur Synthese substituierter Phenylpropanone ist die Kondensation von substituiertem Benzaldehyd mit Nitroalkan in Gegenwart von katalytischen Mengen von Piperidin zu den Nitroalkenen, die mit Fe/HCl reduziert und die daraus resultierenden Enamine hydrolysiert werden [9].

Es ist seit längerem bekannt, dass Phenylacetone in guten Ausbeuten durch Umsetzung entsprechender Benzaldehyde mit α-Chlorpropionsäureester in Gegenwart von Alkalialkoholat und Behandlung der entstehenden Glycidester mit Laugen

hergestellt werden können [10]. Diese Ketone werden mit Phosphonaten nach *Wittig-Horner* zu den substituierten 2-Alkyl-3-phenyl-propen(1)-carbonsäurederivaten umgesetzt [11]:



Diese Reaktion liefert neben den *cis-trans*-Isomeren der α,β-ungesättigten Carbonsäurederivate **3a** auch die der β,γ-ungesättigten Carbonsäurederivate **3b** im Verhältnis von rund 1:1. Die Isomerisierung lässt sich nicht verhindern, auch wenn Temperatur, Lösungsmittel und Konzentration der Reaktanden geändert werden.

Für die Trennung der vier Isomere erwiesen sich fraktionierte Destillation sowie präparative Gas-Chromatographie als relativ unwirksam. Nur über die freien Säuren

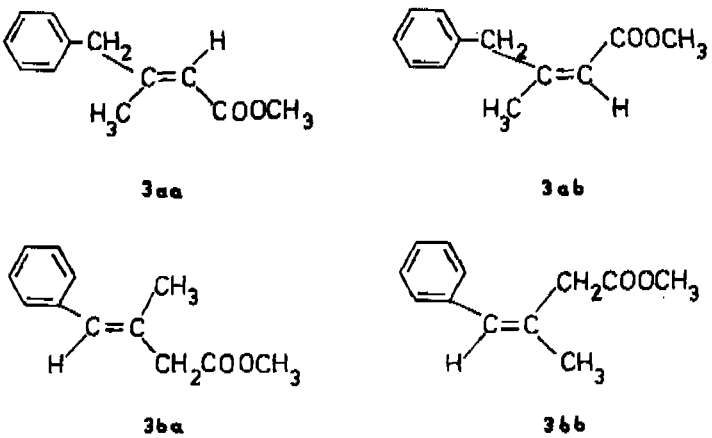
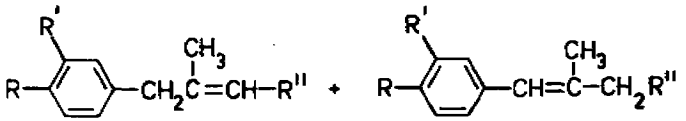


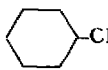
Tabelle 1. *Chemische Verschiebungen der Verbindungen* **3**

Isomeres	$\delta_{C=CH}$ gef.	$\delta_{C=CH}$ ber.	δ_{-CH_2-}	δ_{CH_3}
3aa	5,61	5,48	3,37	2,08
3ab	5,70	5,51	3,96	1,75
3ba	6,33	6,27	3,12	1,88
3bb	6,45	6,35	3,16	1,91

Tabelle 2. *Physikalische Daten verschieden substituierter Derivate von* **3a** *und* **3b**



3a **3b**

lfd. Nr.	R	R′	R″	physikalische Daten	Ausbeute %
4	CH_3O	CH_3O	$COOCH_3$	138–139°/0,5 Torr	76
5	CH_3O	CH_3O	COOH	$n_D^{20} = 1{,}5634$	92
6	CH_3O	CH_3O	CN	140–141°/0,5 Torr	82
7	CH_3O	CH_3O	$CON(C_2H_5)_2$	170–172°/0,45 Torr	80
8	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2O$	H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5128$	86
9	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2O$	H	COOH	54–59°	93
10	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2O$	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5202$	85
11	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2O$	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5185$	75
12	$(CH_3)_2CH$	H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5193$	85
13	dito	H	COOH	$n_D^{20} = 1{,}5372$	92
14	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5213$	97
15		H	$COOCH_3$	154–158°/0,003 Torr	78
16		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5668$	94
17	dito	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5802$	84
18	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5673$	80
19		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5672$	71
20	dito	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5795$	77
21	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5648$	67
22		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5606$	73
23	dito	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5722$	94
24	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5583$	75
25		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5570$	80
26	dito	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5565$	89
27	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5553$	79
28	CH_3O	H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5328$	80
29	CH_3O	H	COOH	83–84° (3a)	90 (3a:47)
30	HO	H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5515$	93
31	HO	H	COOH	127–129° (3ab)	89 (3ab:36)
32		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5307$	85
33	dito	H	COOH	106–110°	91
34	dito	H	CN	$n_D^{20} = 1{,}5406$	92
35	dito	H	$CON(C_2H_5)_2$	$n_D^{20} = 1{,}5343$	81
36		H	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5330$	80
37	Methylendioxy		$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5434$	89
38	Methylendioxy		COOH	108–110° (3a)	92 (3a:49)
39		CH_3O	$COOCH_3$	$n_D^{20} = 1{,}5632$	91

lassen sich die jeweiligen Isomere anreichern. Die Zuweisung der Konfiguration der vier Isomeren erfolgte aufgrund der ^{1}H-NMR.-Spektren.

Die Analyse des Gehaltes der vier Isomeren beruht auf den folgenden Schritten: Aufgrund der Berechnung der chemischen Verschiebung der Olefinprotonen nach *Simon et al.* [12] konnte zwischen den Isomerenpaaren **3a** einerseits und **3b** andererseits unterschieden werden (Tabelle 1). Die Unterscheidung zwischen den Isomeren **3aa** und **3ab** beruht auf der chemischen Verschiebung der Methyl- und Methylenprotonen, da die Methyl- bzw. Methylenprotonen, die *cis* zum C=O des Esters stehen, stärker nach tieferem Felde verschoben sind als diejenigen, die *trans* zur C=O-Gruppe stehen.

Zwischen den Isomeren **3ba** und **3bb** der β,γ-ungesättigten Carbonsäurederivate konnte aufgrund der relativen Verschiebung der Olefinprotonen durch das Verschiebungsreagens Pr(fod)$_3$[1]) unterschieden werden, da das Pr(fod)$_3$ von der CO-Gruppe des Esters komplexiert wird [13].

Der Komplex mit dem Isomeren **3ba** verschiebt das Olefinproton wesentlich stärker nach höherem Feld, da der Abstand der CO-Gruppe zum Olefinproton im Isomer **3ba** kleiner ist.

Experimenteller Teil [2])

Für allgemeine Bemerkungen vergleiche [1].

p-Hydroxyphenylaceton. In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von *Auwers* [14] werden 90 g $AlCl_3$ (0,675 mol) in 500 ml Benzol vorgelegt und unter Rühren und Kühlen auf 10° 45,6 g *p*-Methoxyphenylaceton (0,28 mol), gelöst in 200 ml Benzol, zugetropft. Danach wird langsam erwärmt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch vorsichtig auf Eis/konz. Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, im Rotationsverdampfer (RV.) eingedampft und der rötlich braune, ölige Rückstand destilliert. Bei 168–170°/11 Torr erhält man 22,6 g gelbliches Öl **2** (54%).

$C_9H_{10}O_2$ (150,18) Ber. C 71,98 H 6,71 O 21,30% Gef. C 71,75 H 6,70 O 21,35%

NMR. ($CDCl_3$): 2,16 (*s*, 3 H); 3,62 (*s*, 2 H); 6,7–7,3 (*m*, 4 H); 7,68 (*s*, 1 H).

3-(p-Hydroxyphenyl)-2-methyl-propen(1)-carbonsäuremethylester **30**. 14,5 g Äthylvinyläther (0,2 mol) werden in 150 ml Äther vorgelegt und 15,0 g *p*-Hydroxyphenylaceton (0,1 mol) in 30 ml Äther zugetropft und anschliessend 8 Tropfen konz. Salzsäure hinzugegeben, das Ganze 1 Std. bei 20–25° gerührt und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt; nach dem Erkalten fügt man noch 4 Tropfen konz. Salzsäure und 20 ml Äther hinzu und rührt 16 Std. bei RT. Die Lösung wird 2mal mit 0,1N NaOH ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet und eingeengt. 11,1 g des so erhaltenen Ketons (0,05 mol) werden in 100 ml Benzol gelöst, und ein Gemisch aus 13,1 g Diäthylphosphonessigsäuremethylester (0,063 mol), gelöst in 50 ml Benzol, und 14,4 g 10proz. Natriummethylatlösung in Methanol zur Reaktionslösung zugetropft. Man rührt 16 Std. bei RT., giesst die Reaktionslösung in Eiswasser, säuert an und äthert aus. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 9:1 chromatographiert: 9,6 g hellgelbes Öl (**30**) (93%).

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,24) Ber. C 69,90 H 6,84 O 23,26% Gef. C 70,2 H 6,7 O 23,1%

NMR. ($CDCl_3$): 2,10 (*d*, 3 H); 3,37 (*s*, 2 H); 3,70 (*s*, 3 H); 5,70 (*m*, 1 H); 6,6–7,3 (*m*, 5 H).

3-(p-Hydroxyphenyl)-2-methyl-propen(1)-carbonsäure (**31**). 7 g Ester **30** (0,034 mol) werden in 50 ml 1N NaOH aufgenommen und 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die klare Lösung wird nach dem Erkalten angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird mit Äther extrahiert

[1]) 7,7-Dimethyl-1,1,1,2,2,3,3-heptafluorooctandion-4,6.

[2]) Die mikroanalytischen Arbeiten verdanken wir Herrn Dr. *H. Wagner*, die NMR.-Spektren Herrn Dr. *T. Winkler*. Herrn *W. Zwahlen* danken wir an dieser Stelle herzlich für seine ausgezeichneten experimentellen Arbeiten.

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°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (199,22) Ber. C 68,73 H 6,29 O 24,97% Gef. C 68,9 H 6,4 O 25,2%

NMR. ($CDCl_3$ + 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. B. 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. Sktacher, S. Dayagi*, J. medicin. Chemistry *15*, 1174 (1972).

[8] *J. Klein, E. Garfunkel*, 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. & Proced. *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. Prötz, 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 Phenylalkencarbonsäure-Derivaten als Insektenjuvenilhormonanaloge berichten wir in dieser Mitteilung über substituierte 4-Phenyl-buten(1)-carbonsäurederivate [2].