

182. Zur Kenntnis der Hexaalkylbenzole

1. Mitteilung

Anomale FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen von Hexaäethyl- und Hexamethylbenzol

von H. Hopff und A. K. Wick

(13. VI. 60)

Über FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen in der Alkylbenzolreihe sind abgesehen von Disproportionierungen, Des- und Umalkylierungen, nur wenige Fälle bekannt geworden, bei denen Alkylgruppen substituiert werden. HENNION & MC. LEESE¹⁾ beobachteten erstmals die anomale Reaktion von p-Di-t-butylbenzol mit Acetylchlorid, wobei p-t-Butylacetophenon mit 72% Ausbeute gebildet wurde. NIGHTINGALE und Mitarbeiter²⁾ beschrieben einige anomale Acylierungen von Monoalkylbenzolen, wobei neben dem erwarteten p-Alkylacetophenonderivat immer auch Acetophenon und ein Dialkylacetophenonderivat beobachtet wurde.

Diese Resultate deuten jedoch darauf hin, dass die anomale Reaktion der niederen Alkylbenzole auf eine vorausgehende Disproportionierung zurückzuführen ist.

Eine derartige Disproportionierung ist im Falle der Hexaalkylbenzole nicht mehr möglich und ein desalkylierender Zerfall unter dem Einfluss von Aluminiumchlorid erfolgt erst bei drastischeren Bedingungen. So zerfällt der Hexaäethylbenzol-Aluminiumchloridkomplex langsam oberhalb Temperaturen von 100°, wogegen die rasche Zersetzung erst bei ca. 180° einsetzt³⁾. Der analoge Hexamethylbenzolkomplex ist noch stabiler und zersetzt sich bei Temperaturen von 190–200°⁴⁾. ANDREWS und Mitarbeiter schlossen aus dem trügen Verhalten von Hexaäethylbenzol bei einer Oxydation mit Perbenzoësäure⁵⁾, sowie beim Ozonabbau⁶⁾, auf eine sehr geringe Reaktivität bei elektrophilen Substitutionen, im Gegensatz zu Hexamethylbenzol.

Dennoch lassen sich in den beiden Hexaalkylbenzolen unter den Bedingungen eines elektrophilen Angriffs Alkylgruppen austauschen. Die bekannteste Reaktion dieser Art ist die Nitrierung, welche im Falle von Hexaäethylbenzol zu p-Dinitro-tetraäethylbenzol⁷⁾⁸⁾ führt, wogegen Hexamethylbenzol o-Dinitrotetramethylbenzol⁸⁾¹⁰⁾ liefert. Diese Reaktionen scheinen über einen primären Angriff der

¹⁾ G. F. HENNION & S. F. DE C. MC. LEESE, J. Amer. chem. Soc. 64, 2421 (1942).

²⁾ D. V. NIGHTINGALE, H. B. HUCKER & O. L. WRIGHT, J. org. Chemistry 18, 244 (1953).

³⁾ G. GUSTAVSON, J. prakt. Chem. 68, 209 (1903); A. SCHLEICHER & E. BUTTGENBACH, *ibid.* 105, 355 (1923).

⁴⁾ C. FRIEDEL & J. M. CRAFTS, Bull. Soc. chim. France 37, 49 (1882); O. JACOBSEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 339 (1885).

⁵⁾ L. J. ANDREWS & R. M. KEEFER, J. Amer. chem. Soc. 77, 2545 (1955).

⁶⁾ T. W. NAKAGAWA, L. J. ANDREWS & R. M. KEEFER, J. Amer. chem. Soc. 82, 269 (1960).

⁷⁾ K. GALLE, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 1747 (1883); P. JANNASCH & A. BARTELS, *ibid.* 31, 1716 (1898).

⁸⁾ L. I. SMITH & S. A. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 57, 1289 (1935).

⁹⁾ L. I. SMITH & C. O. GUSS, J. Amer. chem. Soc. 62, 2635 (1940).

¹⁰⁾ R. WILLSTÄTTER & H. KUBLI, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 4163 (1910).

Seitenkette zu verlaufen, da bei zahlreichen analogen Nitrierungen an Polyalkylbenzolderivaten verschiedentlich die Bildung von Seitenkettennitraten beobachtet werden konnte. Diese zerfielen in der Folge unter dem Einfluss von konz. Schwefelsäure, unter Elimination der Seitenkette, zu den entsprechenden Nitrokörpern¹¹⁾. An Hexaäethylbenzol ist neben der Nitrierung auch eine durch Jod katalysierte Bromierung durchgeführt worden, welche zum p-Dibromtetraäethylbenzol führte⁷⁾. Bei einer energischen Chlorierung in Gegenwart von Eisenchlorid konnten wir die Bildung von Hexachlorbenzol neben anderen Produkten beobachten¹²⁾.

Es schien daher interessant, das Verhalten der beiden Hexaalkylbenzole unter den Bedingungen FRIEDEL-CRAFTS'scher Reaktionen zu untersuchen.

Hexaäethylbenzol reagierte schon in siedendem Schwefelkohlenstoff glatt mit Acetylchlorid unter Bildung von Pentaäethylacetophenon (I) mit einer Ausbeute¹³⁾ von 80%. Analog wurde bei der Reaktion mit der Carbaminsäurechlorid-Aluminiumchlorid-Anlagerungsverbindung¹⁴⁾ Pentaäethylbenzamid (IV) mit 98% Ausbeute erhalten. Terephthaloylchlorid reagierte unter den gleichen Bedingungen mit 2 Mol. Hexaäethylbenzol und lieferte das p-Di-(pentaäethylbenzoyl)-benzol (VI) mit 70% Ausbeute.

Propionylchlorid ergab in Schwefelkohlenstoff nur einen Umsatz von 70% und eine Ausbeute von 65% Pentaäethylpropiophenon (II) vom Smp. 79,5°. Dieses Produkt wurde bereits von KLAGES & LICKROTH¹⁵⁾ aus Pentaäethylbenzol dargestellt (Smp. 70–71°). Auch Benzoylchlorid reagierte trotz längerer Reaktionszeit in Schwefelkohlenstoff nur zu 74% unter starker Verharzung, so dass nur 40,5% Ausbeute an Pentaäethylbenzophenon (III) erhalten wurde. Dagegen liess sich dieses Produkt in Tetrachloräthan bei 60–65° mit 93,5% Ausbeute leicht darstellen. Das IR.-Spektrum dieser Verbindung zeigte die für ein Diarylketon charakteristische Lage der C=O-Valenzschwingung bei 1670 cm⁻¹, sowie ein deutliches Dublett nahe 1600 cm⁻¹ (Arylkonjugation).

Hexaäethylbenzol reagierte in Schwefelkohlenstoff auch mit Bernsteinsäureanhydrid, wobei unter starker Verharzung in unvollständiger Reaktion 32% β-(Pentaäethylbenzoyl)-propionsäure (VII) erhalten wurde. Das IR.-Spektrum zeigte eine breite Carbonylabsorption zwischen 1696–1716 cm⁻¹; das Vorhandensein der Carboxylgruppe liess sich anhand der OH-Valenzschwingung bei 2660 cm⁻¹, sowie von zwei starken Banden bei 1260 und 945 cm⁻¹ deutlich erkennen. Die Mikrotitration ergab eine scheinbare Dissoziationskonstante¹⁶⁾ pK^{*}_{MCS} = 7,15, sowie das erwartete Äquivalentgewicht. Die Durchführung der Reaktion in o-Dichlorbenzol und Tetrachloräthan bei höherer Temperatur, führte in diesem Falle zu einer Herabsetzung der Ausbeute.

Im Weiteren gelang auch die Umsetzung von Hexaäethylbenzol mit Phtalsäureanhydrid, wobei in o-Dichlorbenzol nach 24-stündiger Reaktion 27%, in Tetrachlor-

¹¹⁾ L. I. SMITH & J. W. HORNER, J. Amer. chem. Soc. 62, 1349 (1940); E. H. RODD, Chem. of Carbon Compnd III A, 91, Elsevier Publ. 1954.

¹²⁾ Darüber wird in einer späteren Veröffentlichung näher berichtet.

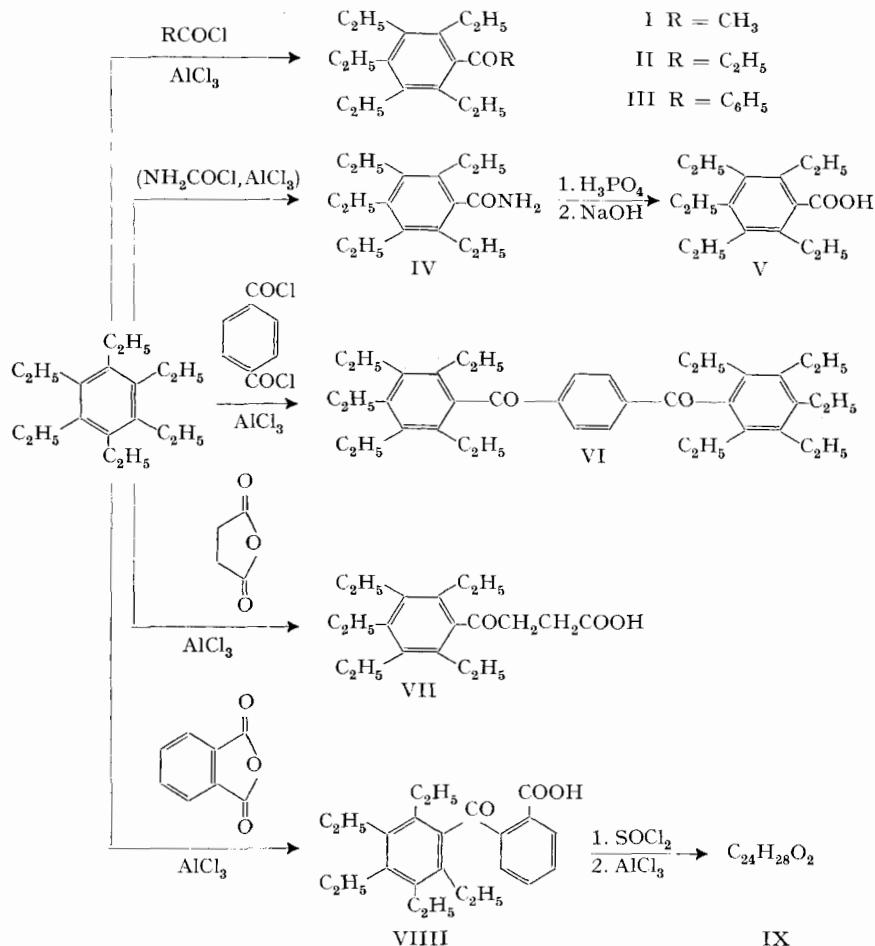
¹³⁾ Alle Ausbeuten beziehen sich auf umkristallisiertes Reinprodukt.

¹⁴⁾ H. HOPFF & H. OHLINGER, Angew. Chem. 61, 183 (1949).

¹⁵⁾ A. KLAGES & G. LICKROTH, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 1549 (1899).

¹⁶⁾ W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, Helv. 37, 1872 (1954).

äthan nach 6 Std. bei 100° 45% Ausbeute an o-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure (VIII) erhalten wurde. In beiden Fällen handelte es sich um unvollständige Reaktionen, bei denen unverändertes Hexaäthylbenzol eindeutig nachgewiesen, jedoch



nicht quantitativ bestimmt wurde. Die Mikrotitration der o-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure (VIII) ergab neben dem erwarteten Äquivalentgewicht eine scheinbare Dissoziationskonstante pK_{MCS}^{*} = 6,63.

Bei Versuchen zur Durchführung ähnlicher anomaler Reaktionen mit Hexamethylbenzol zeigte sich ein wesentlicher Unterschied im Verhalten der beiden Hexaalkylbenzole. So lieferte die Reaktion mit Acetylchlorid in Schwefelkohlenstoff unter starker Verharzung lediglich unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Beim Arbeiten in Tetrachloräthan bei höheren Temperaturen, gelang es jedoch – bei starker Verharzung und unvollständigen Umsätzen – in drei Beispielen das analoge Verhalten von Hexamethylbenzol nachzuweisen: es wurden so Pentamethylbenzophenon mit 37%, Pentamethylbenzamid mit 37% und o-(Pentamethylbenzoyl)-

benzoësäure mit 12% Ausbeute erhalten. Die Mikrotitration der letzteren lieferte den Wert $pK^*_{MCS} = 6,45$ neben dem erwarteten Äquivalentgewicht.

Das Pentamethylbenzamid (Smp. 208°) war mit dem bereits von JACOBSEN¹⁷⁾ auf anderem Wege dargestellten Produkt (Smp. 206°) identisch.

Ein bemerkenswerter Unterschied zeigte sich bei Versuchen zur Verseifung der aus den beiden Reihen erhaltenen Säureamide. JACOBSEN¹⁷⁾ stellte bei alkalischer oder saurer Behandlung von Pentamethylbenzamid lediglich Decarboxylierung zu Pentamethylbenzol fest.

Bei einem Verseifungsversuch von Pentaäthylbenzamid (IV) mit Nitrit und Schwefelsäure nach der Methode von BOUVEAULT, abgeändert nach SUDBOROUGH¹⁸⁾, beobachteten wir nur starke Zersetzung. Dagegen führte die Verseifung mit 100-proz. Phosphorsäure bei 145–150° nach BERGER & OLIVIER¹⁹⁾ mit 75% Ausbeute zu Pentaäthylbenzoësäure (V). Diese zeigte bei der Mikrotitration eine scheinbare Dissoziationskonstante $pK^*_{MCS} = 6,73$ (Benzoësäure $pK^*_{MCS} = 6,63^{20})$). Eine Probe wurde mit Diazomethan in den entsprechenden Methylester übergeführt.

Die gleiche Verseifungsmethode versagte jedoch bei Pentamethylbenzamid, wobei bereits ab 80° Decarboxylierung zu Pentamethylbenzol eintrat.

Ebenso gelang es trotz energischer Bedingungen nicht, Pentaäthylbenzoësäure (V) durch Chlorlaugenabbau auch aus Pentaäthylacetophenon (I), welches dabei überhaupt nicht angegriffen wurde, darzustellen.

Es wurde ferner versucht o-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure (VIII) über das Säurechlorid, durch abermalige anomale FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion, zum 1,2,3,4-Tetraäthylanthrachinon zu cyclisieren. Anstelle dieses Produktes konnte als einzige kristalline Substanz nur eine gelbe, alkalösliche Verbindung IX der Zusammensetzung $C_{24}H_{28}O_2$ vom Smp. 179–179,5° (zitronengelbe Nadeln, orangegelbe Prismen, in Lösung starke grüne Fluoreszenz) gefasst werden.

Die UV.-Spektren davon weisen auf ein höher kondensiertes Ringsystem hin und die IR.-Spektren sprechen für das Vorhandensein einer Carboxylgruppe. Eine Mikrotitration bestätigte das erwartete Äquivalentgewicht und ergab eine scheinbare Dissoziationskonstante $pK^*_{MCS} = 6,84$. Die Konstitutionsaufklärung dieser Verbindung ist noch im Gange.

Das Verhalten der abgespaltenen Alkylgruppen konnte bei den relativ kleinen Ansätzen noch nicht näher untersucht werden. Dadurch sind keine weiteren Schlüsse bezüglich des Reaktionsmechanismus der beschriebenen FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen, welche in den meisten Fällen unter deutlicher Chlorwasserstoffabspaltung verliefen, möglich.

Experimenteller Teil

Pentaäthylacetophenon (I). 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol²¹⁾ wurden in 100 ml Schwefelkohlenstoff (dest.) unter Rühren mit 4 g (51 mMol) Acetylchlorid und 7,35 g (55 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid (CIBA) 4 Std. unter Rückfl. gekocht, wobei sich eine mässige Chlor-

¹⁷⁾ O. JACOBSEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 1220 (1899).

¹⁸⁾ J. J. SUDBOROUGH, J. chem. Soc. 67, 602 (1895).

¹⁹⁾ G. BERGER & S. C. J. OLIVIER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 46, 600 (1927).

²⁰⁾ W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, Zusammenstellung von scheinb. Dissoziationskonst., Juris Verlag, Zürich 1959.

²¹⁾ Das Ausgangsmaterial wurde leicht modifiziert in grösseren Ansätzen nach der Vorschrift von E. WERTYPOROCH & T. FIRLA, Liebigs Ann. Chem. 500, 287 (1933), dargestellt.

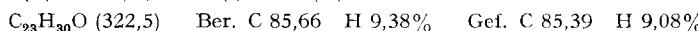
wasserstoffentwicklung einstellte. Das tiefbraune Reaktionsgemisch wurde mit Eis-Salzsäure zersetzt und durch Extraktion mit Äther aufgearbeitet. Das nach dem Eindampfen des neutralen, getrockneten Extracts erhaltene kristalline, gelbliche Rohprodukt (12,5 g, Smp. 134–136°), wurde zweimal aus Methylchlorid-Äthanol umkristallisiert und lieferte 10,42 g (80%) weisse Nadeln vom Smp. 137–137,5°. Weitere 540 mg unreinere Substanz vom Smp. 136,5–137° wurden aus der Mutterlauge erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe einmal im Hochvakuum bei 100° sublimiert, Smp. 137–137,5°.



Pentaäthylpropiophenon (II). Die analoge Umsetzung von 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol mit 5,0 g (54,4 mMol) Propionylchlorid und 7,35 g (55 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff lieferte nach 4,5stündiger Reaktion auf dem gleichen Weg 14,15 g kristallines Rohprodukt (Smp. 83–83,5°). Nach viermaliger Umkristallisation aus Methanol-Methylchlorid wurden 3,70 g lange weisse Nadeln vom Smp. 116–119,5° erhalten, welche anhand ihres Misch-Smp. von 120–122° mit Hexaäthylbenzol (Smp. 127–128°) als unverändertes Ausgangsmaterial identifiziert wurden. Die eingedampften Mutterlaugen (9,8 g mit braunem Öl vermischt Kristallisat) wurden dreimal aus Ligroin umkristallisiert, wobei 2,88 g farblose Nadeln vom Smp. 78–79° resultierten. Aus deren Mutterlaugen ergaben sich nach weiterer Aufarbeitung abermals 3,37 g desselben Produkts, wodurch sich die Ausbeute auf 65% (bezogen auf die 70% umgesetztes Hexaäthylbenzol) erhöhte. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Ligroin umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 70–80° sublimiert, Smp. 79,5°.



Pentaäthylbenzophenon (III). – a) Darstellung in Schwefelkohlenstoff. 2 g (8,1 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 1,3 g (8,9 mMol) Benzoylchlorid und 2 g (15 mMol) Aluminiumchlorid in 20 ml Schwefelkohlenstoff 24 Std. unter Rückfl. gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (3,24 g) wurde einmal aus Äthanol umkristallisiert (1,62 g). Die weitere Reinigung erfolgte durch fraktionierte Sublimation bei 0,001 Torr.²²⁾ Dabei schieden sich 2 scharf getrennte Zonen kristalliner Substanzen im kühleren Teil des Sublimationsrohres ab. Die vordere bestand aus feinen weissen Nadeln (570 mg) vom Smp. 123–125°, welche nach einmaliger Umkristallisation (522 mg, Smp. 123–124,5°) durch Misch-Smp. als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert wurden. Die hintere Zone bildete farblose Prismen (850 mg) vom Smp. 96–97° (40,5% bezügl. Umsatz von 73,8%). Zur Analyse gelangte eine Probe nach weiterer zweimaliger Umkristallisation und anschliessender Sublimation im Hochvakuum bei 90–100°, Smp. 97,5°. IR-Spektrum in KBr (charakterist. Banden): 1670 (s), 1598, 1584 (w Dubl.), 1494 (w), 1456 (s), 1430 (w), 1380 (m), 1207 (s), 1172 (m) cm⁻¹.



b) Darstellung in Tetrachloräthan. 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 7,70 g (55 mMol) Benzoylchlorid und 8,05 g (60,5 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Tetrachloräthan (dest.) 4 Std. bei 60–65° gerührt, wobei sich mässig Chlorwasserstoff entwickelte. Das braunrote Reaktionsgemisch wurde nach der Hydrolyse mit Eis-Salzsäure in einer Dampfdestillation vom Tetrachloräthan befreit und das im Destillationskolben zurückbleibende Produkt durch Extraktion mit Äther isoliert. Einmalige Umkristallisation des hellbraunen Rohprodukts (16,7 g) aus Methanol lieferte 15,10 g (93,5%) weisse Plättchen vom Smp. 96,5–97°, welche mit dem nach der vorangehenden Methode dargestellten Produkt völlig identisch waren und keine Schmelzpunktsdepression ergaben.

Pentaäthylbenzamid (IV). 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 40 g Carbaminsäurechlorid-Aluminiumchlorid-Anlagerungsverbindung (es handelte sich dabei um ein älteres, nur noch ca. 40-proz. Präparat, welches daher im Überschuss eingesetzt wurde) in 200 ml Schwei-

²²⁾ Das Sublimationsrohr wurde dazu in einen Ofen mit Temperaturgefälle gebracht. Dieser bestand aus einem Kupferrohr von 35 cm Länge und 12 mm innerer Weite, dessen geschlossenes Ende durch eine Heizwicklung auf 145–150° erhitzt, das offene, mit einer Bleischlange mit Wasser gekühlte wurde. Die Anordnung stellt eine Vereinfachung des von T. H. BATES (Chemistry & Ind. 1958, 1319) beschriebenen Apparates dar, welche sich im hiesigen Laboratorium mehrfach bewährt hat. Für kleinere Substanzmengen gelangten passende Kupferrohre mit Kühlschlägen, als Zusätze zu den handelsüblichen Sublimieröfen mit gutem Erfolg zur Anwendung.

felkohlenstoff 6 Std. unter Rühren und Rückfl. gekocht (kräftige Chlorwasserstoffentwicklung). Das dunkelgrüne Reaktionsgemisch wurde nach der Zersetzung mit Eis-Salzsäure in einer Dampfdestillation vom Schwefelkohlenstoff befreit, das graue Festprodukt abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum auf dem Dampfbad getrocknet. Die Umkristallisation des erhaltenen Rohprodukts (12,8 g, Smp. 205,5–207°) aus Essigester-Ligroin lieferte 10,8 g (97,8%) weisse Nadeln vom Smp. 205,5–206,5°. Zur Analyse gelangte eine noch zweimal umkristallisierte und 60 Std. im Hochvakuum bei 20° über Phosphorpentoxyd getrocknete Probe vom Smp. 210°
 $C_{17}H_{27}NO$ (261,5) Ber. C 78,07 H 10,41 N 5,36% Gef. C 78,09 H 10,57 N 5,53%

Pentaäthylbenzoësäure (V). 1 g (0,384 mMol) Pentaäthylbenzamid (IV) wurde mit 7 g 100-proz. Phosphorsäure 30 min im Reagenzglas im Ölbad auf 145–150° erhitzt, wobei sich gegen Ende 2 Schichten bildeten. Das Reaktionsprodukt wurde in 20-proz. Natronlauge gelöst, wobei ein deutlicher Geruch nach Ammoniak auftrat. Nach der Filtration wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und das ausgefällt Klebrige Kristallisat mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit 2N Natriumcarbonatlösung ausgezogen und der Sodaauszug, nach gründlichem Waschen mit Äther, mit Salzsäure angesäuert, wodurch ein weisses körniges Kristallisat gefällt wurde. Dieses wurde abgenutscht, neutral gewaschen und auf dem Dampfbad im Vakuum getrocknet (810 mg, Smp. 122–123°). Dreimalige Umkristallisation aus Hexan lieferte 750 mg (74,9%) farblose Prismen vom Smp. 122,5–123°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal im Hochvakuum bei 110° sublimiert, Smp. 124–124,5°. $pK^*MCS = 6,73$; Aequiv. Gew. $MCS = 257$.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,4) Ber. C 77,82 H 9,99% Gef. C 77,84 H 9,87%

100 mg Pentaäthylbenzoësäure (V) wurden mit Diazomethan verestert. Der rohe Methylester (90 mg) lieferte nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton und zweimaliger Sublimation im Hochvakuum bei 60–70° 70 mg farblose prismatische Kristalle vom Smp. 53–53,5°.

$C_{18}H_{28}O_2$ (276,4) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,22 H 10,39%

p-Di-(pentaäthylbenzoyl)-benzol (VI). 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 5,08 g (25 mMol) Terephthaloylchlorid und 13,33 g (100 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff 22 Std. unter Rühren und Rückfl. gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich zerlegt, das Rohprodukt durch Extraktion mit Benzol isoliert und zweimal aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert, wobei 9,93 g (70,2%) blässgelbe Nadeln vom Smp. 230,5–231,5° erhalten wurden. Zur Analyse gelangte eine abermals umkristallisierte und anschliessend im Hochvakuum bei 210–215° zweimal sublimierte Probe blässgelber, präziser Plättchen vom Smp. 231,5°.

$C_{40}H_{54}O_2$ (566,9) Ber. C 84,75 H 9,60 O 5,65% Gef. C 84,63 H 9,47 O 5,74%

β-(Pentaäthylbenzoyl)-propionsäure (VII) 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 5,0 g (50 mMol) Bernsteinsäureanhydrid und 13,33 g (100 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff in analoger Weise zur Reaktion gebracht, nach 6 Std. mit Eis-Salzsäure zersetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde dreimal mit 0,5N Natronlauge ausgezogen, der tiefbraune Laugenauszug nach dem Waschen mit Äther unter Zusatz von wenig Aktivkohle kurz aufgekocht und heiß filtriert. Das Filtrat, in welchem sich das Natriumsalz der β -(Pentaäthylbenzoyl)-propionsäure teilweise ausschied, wurde mit konz. Salzsäure stark angesäuert, das in braunen schuppenartigen Kristallen gefällte Rohprodukt abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen und im Vakuum auf dem Dampfbad getrocknet (6,08 g, Smp. 140–141°). Im Ätherauszug der Extraktion verblieben 3,89 g eines stark verharzten dunkelbraunen Neutralkörpers, aus welchem durch zweimalige Umkristallisation aus Äthan-Methylenchlorid und anschliessender Hochvakuumsublimation 520 mg unverändertes Hexaäthylbenzol vom Smp. 126–127° isoliert wurden. Die rohe Säure wurde nach zweimaliger Umkristallisation aus Cyclohexan-Ligroin in weissen Nadeln (5,14 g, 32,2%) vom Smp. 146° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 130° sublimiert; weisse Kristallnadeln vom Smp. 146,5–147°. $pK^*MCS = 7,15$; Aequiv. Gew. $MCS = 324$. – IR-Spektrum in Nujol (charakterist. Banden): 2660 (w), 1716–1696 (s), 1575 (w), 1405 (m), 1260 (s), 945 (m) cm^{-1} .

$C_{20}H_{30}O_3$ (318,5) Ber. C 75,43 H 9,50 O 15,07% Gef. C 75,38 H 9,38 O 15,36%

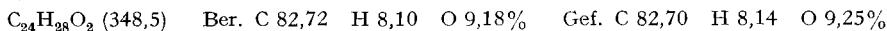
Eine analoge Darstellung der β -(Pentaäthylbenzoyl)-propionsäure in Tetrachloräthan (4 Std. 80%) ergab nur eine Ausbeute von 22,5%, wogegen in o-Dichlorbenzol (24 Std. 70°) eine vollständig verharzte Masse erhalten wurde.

o-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure (VIII). 12,32 g (50 mMol) Hexaäthylbenzol wurden mit 7,40 g (50 mMol) Phtalsäureanhydrid und 13,33 g (100 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml o-Dichlorbenzol (dest.) zur Reaktion gebracht (6 Std., 80°). Anschliessend wurde das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch in eine Lösung von 30 g Natriumcarbonat in 500 ml Wasser gegossen und in einer Dampfdestillation vom Lösungsmittel befreit. Dabei schieden sich gegen Ende im Kühler weisse Kristallnadeln ab, welche durch Misch-Smp. als unverändertes Hexaäthylbenzol identifiziert wurden. Der Rückstand im Destillationskolben wurde heiss vom Aluminiumhydroxyd abgenutscht und dieses noch zweimal mit Wasser ausgekocht. Das Filtrat, aus welchem sich das kristalline Natriumsalz der *o*-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure teilweise abschied, wurde stark angesäuert, das gefällte Rohprodukt abgenutscht und im Vakuum auf dem Dampfbad getrocknet (10,5 g graues Pulver, Smp. 101–110°). Einmalige Umkristallisation aus Essigester-Ligroin ergab 4,91 g (26,9%) schwach gelbliche, prismatische Kristalle vom Smp. 201–201,5°. Aus der Mutterlauge konnte lediglich noch etwas unverändertes Hexaäthylbenzol erhalten werden. Zur Analyse gelangte eine Probe nach weiterer zweimaliger Umkristallisation und 60stündiger Trocknung im Hochvakuum bei 20°; farblose, stark lichtbrechende Kristalle vom Smp. 201,5–202°. pK_{MCS}^* = 6,63; Äquiv. Gew.-MCS = 360.



Eine analoge Darstellung in Tetrachloräthan (7 Std. 100°) ergab 8,25 g (45%) Reinprodukt, wobei ebenfalls unverändertes Hexaäthylbenzol eindeutig nachgewiesen wurde.

*Cyclisierung der *o*-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure zu IX.* 5,86 g (16 mMol) *o*-(Pentaäthylbenzoyl)-benzoësäure (VIII) wurden in 30 ml Thionylchlorid bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung unter Rückfl. gekocht (4 Std.), anschliessend im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit, mehrmals in Schwefelkohlenstoff aufgenommen und zur Trockene verdampft. Der rotbraune harzige Rückstand wurde in 30 ml Schwefelkohlenstoff gelöst und unter Röhren mit 4,25 g (32 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt, wobei eine tief violette Färbung und spontane Chlorwasserstoffspaltung unter schwachem Sieden eintrat. Das Gemisch wurde 3 Std. unter Röhren belassen und anschliessend noch 1 Std. unter Rückfl. gekocht. Hierauf wurde mit Eis-Salzsäure zerlegt, in Äther aufgenommen und die intensiv fluoreszierende Lösung fünfmal mit 150 ml 0,5N Natronlauge ausgezogen. (Aus dem Äther resultierten nach Waschen und Trocknen 2,11 g eines braunen, unverküpfbaren Harzes.) Der Laugenauszug wurde mit Salzsäure angesäuert und das daraus durch Extraktion mit Äther erhaltene gelbbraune Rohprodukt (3,5 g) zweimal aus Essigester-Ligroin umkristallisiert. Es ergaben sich so 1,65 g (29,6%) zitronengelbe Plättchen in Büscheln vom Smp. 172–173°. Weitere dreimalige Umkristallisation einer Probe lieferte zitronengelbe Nadeln neben orangegelbem Prismen vom Smp. 179–179,5° (ein Misch-Smp. der beiden Modifikationen zeigte keine Depression), welche 60 Std. im Hochvakuum bei 70° über Phosphorpentoxyd getrocknet wurden. pK_{MCS}^* = 6,84; Äquiv. Gew.-MCS = 339. – UV.-Spektrum in Cyclohexan: Max. 431 m μ (log ϵ 3,71), 387,5 (3,51), 285 (4,88), 249,8 (4,50), 219,5 (4,36); UV.-Spektrum in Feinsprit – 0,1N Natronlauge 3:2: Max. 416 m μ (log ϵ 3,69), 398 (3,74), 275,5 (5,03), 248 (4,27), 233 (4,25). – IR.-Spektrum in Nujol (charakterist. Banden): 1678(s), 1265(s) cm $^{-1}$.



Molekulargewicht nach RAST (Campher): Gef. 348.

Eine Probe des Analysenpräparats wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung in das in gelbgrünen Plättchen kristallisierende Natriumsalz übergeführt, letzteres wurde einmal aus Wasser umkristallisiert, auf der Zentrifuge 3mal mit Wasser gewaschen und 4 Tage im Hochvakuum bei 20° über Phosphorpentoxyd getrocknet. IR.-Spektrum in Nujol: charakterist. Banden bei 1610(w), 1555(s) cm $^{-1}$.

Pentamethylbenzophenon. Nach der entsprechenden Vorschrift der Hexaäthylbenzolreihe wurden 8,11 g (50 mMol) Hexamethylbenzol²³ mit 7,35 g (52,5 mMol) Benzoylchlorid und 13,33 g (100 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Tetrachloräthan umgesetzt (7 Std., 75–85°). Das schwarzbraune Rohprodukt (12,1 g) wurde nach Behandlung mit Aktivkohle in Äthanol zweimal aus Ligroin und anschliessend einmal aus Äthanol umkristallisiert, wobei 3,50 g lange Nadeln vom

²³⁾ Der Firma Esso RESEARCH AND ENGINEERING COMP. danken wir für die Überlassung eines Versuchsmusters.

Smp. 125–127°, im Gemisch mit brauner Verunreinigung, erhalten wurden. Eine Sublimation im Hochvakuum bei 120° lieferte 3,30 g weisse, glitzernde Nadeln vom Smp. 131–131,5°. Weiteres Aufarbeiten der Mutterlauge erhöhte die Ausbeute auf 4,72 g (37,4%). Zur Analyse wurde eine Probe noch einmal aus Äthanol umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 95° zweimal sublimiert, Smp. 133,5°.

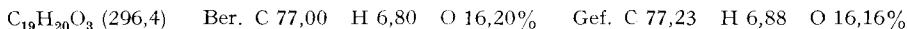


Pentamethylbenzamid. 8,11 g (50 mMol) Hexamethylbenzol wurden analog mit 40 g Carbaminosäurechlorid-Aluminiumchlorid-Anlagerungsverbindung in 100 ml Tetrachloräthan zur Reaktion gebracht (5 Std., 80°), wobei eine starke Chlorwasserabspaltung auftrat. Das in Wasser teilweise gelöste Rohprodukt schied sich nach der Dampfdestillation in braungrauen Kristallplättchen ab und wurde nach dem Trocknen (7,11 g, Smp. 174–180°) zweimal aus Essigester-Ligoïn umkristallisiert, wobei 2,54 g schwach gelbliche Kristallplättchen vom Smp. 207,5–208° erhalten wurden. Durch weitere Aufarbeitung konnten aus der Mutterlauge 950 mg unverändertes Hexamethylbenzol neben weiteren 420 mg Pentamethylbenzamid erhalten werden, wodurch sich die Ausbeute auf 2,96 g (37,2% bezügl. Umsatz von 89,3%) erhöhte. Zur Analyse wurde die Substanz noch im Hochvakuum bei 80–90° sublimiert; weisse, rhombische Plättchen vom Smp. 208°.



Verseifung von Pentamethylbenzamid. 1 g (5,58 mMol) Pentamethylbenzamid wurde analog der Vorschrift für Pentaäthylbenzamid mit 7 g 100-proz. Phosphorsäure behandelt. Dabei trat jedoch bereits bei 80° starke Schaumbildung (CO_2) auf und bei der Aufarbeitung konnten lediglich 710 mg eines gelblichen kristallinen Neutralkörpers mit Diphenylgeruch gefasst werden. Nach einmaliger Umkristallisation aus Äthanol resultierten 580 mg (70%) schwach gelbliche Kristallblätter vom Smp. 51–51,5°. Eine Probe davon lieferte durch Sublimation bei 100–110° unter Normaldruck weisse Nadeln vom Smp. 52,5°, wodurch die Substanz als Pentamethylbenzol (Smp. 53°)²⁴⁾ identifiziert wurde.

o-(Pentamethylbenzoyl)-benzoësäure. In Befolgung der analogen Vorschrift der Hexaäthylbenzolreihe wurden 8,11 g (50 mMol) Hexamethylbenzol mit 7,40 g Phtalsäureanhydrid (50 mMol) und 13,33 g (100 mMol) Aluminiumchlorid in 100 ml Tetrachloräthan umgesetzt (24 Std. 80–85°). Das auf dem üblichen Weg erhaltene Rohprodukt (4,3 g, Zers. bei 270°) wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert und einmal aus Aceton umkristallisiert, wobei 1,79 g (12,1%) eines schwach gelblichen Kristallisats vom Smp. 260–263,5° (Zers.) verblieben. Zur Analyse wurde eine Probe noch viermal aus Benzol-Äthanol umkristallisiert (Entfärbung mit Aktivkohle) und 48 Std. im Hochvakuum bei 70° über Phosphorpentoxyd getrocknet; weisse, rhombische Plättchen vom Smp. 269–271° (Zers.). $\text{pK}^*\text{MCS} = 6,45$; Äquiv.-Gew.MCS = 297.



Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung U. Wyss) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren sowie die Mikrotitrationen verdanken wir dem organisch-chemischen Institut der ETH.

SUMMARY

An anomalous type of FRIEDEL-CRAFTS reaction was observed with hexaethyl- and hexamethylbenzene. With a number of acid chlorides and γ -dicarboxylic anhydrides the reaction proceeded by elimination of an alkyl group with production of the corresponding pentaalkylphenyl ketones and γ -pentaalkylbenzoyl acids respectively.

Reaction of the carbamylchloride-aluminiumchloride complex with these hexaalkylbenzenes led to the two pentaalkylbenzamides.

High yields were obtained in most cases of the hexaethyl series, while hexamethylbenzene reacted less easily forming tarry byproducts.

²⁴⁾ Handb. of Chemistry and Phys. 770 (37th ed. 1955–1956).

Pentaethylbenzoic acid was produced in good yield by saponification of the amide with 100% phosphoric acid, while under the same conditions pentamethylbenzamide was completely decarboxylated to pentamethylbenzene.

The cyclisation of o-(pentaethylbenzoyl)-benzoic acid yielded an alkaline soluble, yellow compound, the constitution of which is being further investigated.

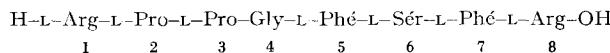
Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidgenössischen Technischen Hochschule

183. Synthèse de la L-arginyl-L-prolyl-L-prolyl-glycyl-L-phénylalanyl-L-séryl-L-phénylalanyl-L-arginine. Distinction entre cet octapeptide et la bradykinine¹⁾

par R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN et P.-A. JAQUENOUD

(23. VI. 60)

La bradykinine obtenue par action de la trypsine sur le sang de bœuf a été isolée à l'état pur par ELLIOTT et coll.²⁾. Ces auteurs ont établi qu'il s'agissait d'un peptide auquel ils ont attribué la composition en acides aminés suivante: Arg₂Pro₂Phé₂Gly₁Sér₁. ZUBER & JAQUES³⁾ ont trouvé récemment la même composition en acides aminés pour la bradykinine obtenue par action du venin de serpent (*Bothrops Jararaca*) sur le sang de bœuf. Sur la base de dégradations d'EDMAN et d'attaques enzymatiques, ELLIOTT⁴⁾ a proposé récemment la structure provisoire suivante:



Dans le présent travail, nous décrivons trois synthèses de cet octapeptide, qui ont été effectuées selon le schéma de la page suivante⁵⁾.

Ces trois méthodes de synthèse ont conduit au même octapeptide protégé XXV à l'état analytiquement pur. La réduction catalytique a livré chaque fois le même octapeptide libre XXVI, dont l'homogénéité a été vérifiée par contre-courant, par chromatographie sur papier dans trois systèmes et par électrophorèse sur papier à six pH étages de 1,9 à 12,0.

¹⁾ La synthèse et l'examen biologique de cet octapeptide ont déjà été mentionnés dans une communication préliminaire englobant également la synthèse et les propriétés biologiques de plusieurs autres analogues de la bradykinine (R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, H. KONZETT & E. STÜRMER, *Experientia*, **16**, 326 (1960)).

²⁾ D. F. ELLIOTT, G. P. LEWIS & E. W. HORTON, *Biochem. J.* **74**, 15 P (1960); D. F. ELLIOTT, E. W. HORTON & G. P. LEWIS, *J. Physiology* **150**, 6 P (1960); D. F. ELLIOTT, *Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels*, Pergamon Press, p. 266 (1960).

³⁾ H. ZUBER & R. JAQUES, *Helv.* **43**, 1128 (1960).

⁴⁾ D. F. ELLIOTT, communication lue devant la «Biochemical Society (London)» le 8 avril 1960 (*Biochem. J.* **76**, 16 P (1960)). Nous remercions très vivement le Dr ELLIOTT de nous avoir communiqué peu avant publication le résultat de ses travaux sur la détermination de la structure de la bradykinine.

⁵⁾ CBO- = carbobenzoxy; -BzN = p-nitrobenzyle; -PhN = p-nitrophényle.