

- [51] L. D. WRIGHT, *Annu. Rev. Biochem.* **30**, 525 (1961).  
[52] R. E. DAILEY, L. SWELL & C. R. TREADWELL, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* **110**, 571 (1962).  
[53] C. LONGCOPE & R. H. WILLIAMS, *Endocrinology* **72**, 735 (1963).  
[54] G. SHYAMALA, W. J. LOSSOW & I. L. CHAIKOFF, *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* **118**, 138 (1965).  
[55] R. E. DAILEY, L. SWELL & C. R. TREADWELL, *Arch. Biochem. Biophysics* **100**, 360 (1963);  
K. GRIFFITHS, J. K. GRANT & T. SYMINGTON, *J. clin. Endocrinol. Metabol.* **23**, 776 (1963).  
[56] N. M. DRAYER, K. D. ROBERTS, L. BANDI & S. LIEBERMAN, *J. biol. Chemistry* **239**, PC 3112 (1964).  
[57] M. C. LEBEAU & E. E. BAULIEU, *Endocrinology* **73**, 832 (1963); J. B. ADAMS, *Biochim. biophysica Acta* **82**, 572 (1964).  
[58] D. W. KILLINGER & S. SOLOMON, *J. clin. Endocrinol.* **25**, 290 (1965).  
[59] K. D. ROBERTS, L. BANDI, H. I. CALVIN, W. D. DRUCKER & S. LIEBERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 958 (1964); H. I. CALVIN & S. LIEBERMAN, *Biochemistry* **3**, 259 (1964).  
[60] K. SAVARD & P. J. CASEY, *Endocrinology* **74**, 599 (1964).  
[61] P. Y. AYRES, J. EICHORN, O. HECHTER, N. SABA, J. F. TAIT & S. A. S. TAIT, *Acta endocrinol.* **33**, 27 (1960).  
[62] J. H. LARAGH & W. G. KELLY, *Advances in Metabolic Disorders* **1**, 217 (1964).  
[63] ST. ULICK, G. L. NICOLIS & K. K. VETTER, in *Aldosterone*, BAULIEU & ROBEL, Eds., CIOMS Symposium, Prague 1963, Blackwell, Oxford 1964, p. 3.  
[64] ST. ULICK, E. GAUTIER, K. K. VETTER, J. R. MARKELLS, S. YAFFEE & C. U. LOWE, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **24**, 669 (1964).  
[65] A. WETTSTEIN, *Verh. deutsch. Ges. inn. Med.* **68**. Kongress, 1962, p. 582.  
[66] T. SANDOR & A. LANTHIER, *Acta endocrinol.* **42**, 355 (1963).  
[67] J. R. PASQUALINI, *Nature* **201**, 501 (1964).  
[68] G. L. NICOLIS & ST. ULICK, *Endocrinology* **76**, 514 (1965).  
[69] H. K. A. VISSER & W. S. COST, *Acta endocrinology* **47**, 589 (1964).  
[70] A. E. SOBEL & P. E. SPOERRI, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 1259 (1941).  
[71] J. R. CLAUDE, *J. Chromatogr.* **17**, 596 (1965).  
[72] M. L. SWEAT & M. J. BRYSON, *Endocrinology* **76**, 773 (1965).  
[73] A. CARBALLEIRA, A. MEHDI & E. H. VENNING, *Proc. Soc. expt. Biol. Med.* **119**, 751 (1965).  
[74] R. I. DORFMAN, & D. C. SHARMA, *Steroids* **6**, 229 (1965).  
[75] I. WELIKY & L. L. ENGEL, *J. biol. Chemistry* **237**, 2089 (1962).  
[76] R. B. BILLIAR, A. ORIOL-BOSCH & K. B. EIK-NES, *Biochemistry* **4**, 457 (1965).

---

## 159. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen mit aromatischen Äthern

1. Mitteilung

### Die Herstellung von Alkoxy-indanonen-(1)

von F.-H. Marquardt

(9. VII. 65)

Indanone sind schon verschiedentlich mit Hilfe der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion aus aromatischen Verbindungen und Derivaten von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren hergestellt worden [1]. Diese Methode lässt sich jedoch im allgemeinen nicht auf Alkylphenyl-äther übertragen, da die als Katalysator für die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion gebräuchlichen LEWIS-Säuren die Äther-Gruppen in einer Nebenreaktion aufspalten [2].

Eine Möglichkeit, diese Ätherspaltung auszuschliessen, besteht darin, Polyphosphorsäure anstelle einer LEWIS-Säure [3] zu verwenden, da Alkoxygruppen von

Polyphosphorsäure nicht gespalten werden. Aus diesem Grunde haben wir das Verhalten von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren mit verschiedenen aromatischen Äthern in Polyphosphorsäure untersucht.

Tabelle I. Anlagerung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren an aromatische Äther in Polyphosphorsäure

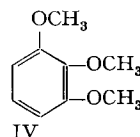
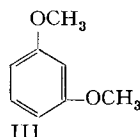
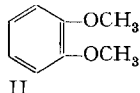
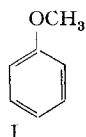
Nr.	Ausgangsmaterialien		Reaktionsprodukte	
	Arom. Äther	$\alpha,\beta$ -ungesättigte Säure	Art	Ausbeute %
1	Veratrol	Zimtsäure	Indanon	75,7
2		$\alpha$ -Methylzimtsäure	Indanon	60,0
3		Methacrylsäure	Indanon	70
4		Crotonsäure	Indanon*)	73,6
5		$\beta,\beta$ -Dimethylacrylsäure	Indanon	69,7
6		Acrylsäure	Indanon**)	4,1
7	Pyrogallol-trimethyläther	Zimtsäure	Phenyl-vinyl-keton	61,5
8		Methacrylsäure	Indanon	10,6
9		Crotonsäure	Indanon	1,14
10	Resorcin-dimethyläther	Zimtsäure	Phenyl-vinyl-keton	52,2
11		Methacrylsäure	***)	***)

\*) Bei Verwendung eines ca. 10fachen Überschusses an Veratrol wurde neben 55,5% des Indanons 7,65% 3,3',4,4'-Tetramethoxy- $\beta$ -methyl-hydrochalkon erhalten.

\*\*) Daneben wurde 3,3',4,4'-Tetramethoxy-hydrochalkon in 53,0-proz. Ausbeute erhalten.

\*\*\*) Bei dieser Reaktion konnte aus dem erhaltenen Harz kein reines Produkt isoliert werden.

Die Kondensation  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Säuren mit Anisol (I) in Polyphosphorsäure ist beschrieben worden [4], wobei als Reaktionsprodukte die entsprechenden Aryl-vinyl-ketone erhalten wurden. Zur Ergänzung dieser Literaturangaben haben wir Veratrol (II), Resorcin-dimethyläther (III) und Pyrogallol-trimethyläther (IV) analog umgesetzt. In der Tabelle I sind unsere Resultate bezüglich der Art der erhaltenen Reaktionsprodukte und die erzielten Ausbeuten zusammengestellt.



Die bekannten Reaktionsprodukte liessen sich leicht identifizieren. Die Struktur der unbekannteren Produkte wurde mittels nachfolgend beschriebenen Methoden aufgeklärt.

Alkoxyphenyl-vinyl-ketone wurden bei Raumtemperatur mit Kaliumpermanganat in neutralem Medium zu den entsprechenden Alkoxybenzoesäuren oxydiert [4a] [5]. Auf Grund der Isomerie der erhaltenen Säure konnte auch die Verknüpfungsstelle am Ring des aromatischen Äthers bestimmt werden.

Indanone können mit Salpetersäure zu den entsprechenden Phtalsäuren oxydiert werden [6], aber mit derart schlechten Ausbeuten, dass diese Methode von uns nur einmal erfolgreich angewandt werden konnte. Dagegen lassen sich Indanone mit Hilfe ihrer IR.-Spektren von den Aryl-

vinyl-ketonen unterscheiden. Die Spektren der bekannten, eindeutig als solche identifizierten Indanone weisen bei ca.  $5,9 \mu$  eine sehr starke Carbonylbande auf (Fig. 1), während die durch Oxydation mit Kaliumpermanganat identifizierten Aryl-vinyl-ketone lediglich eine Carbonyl-

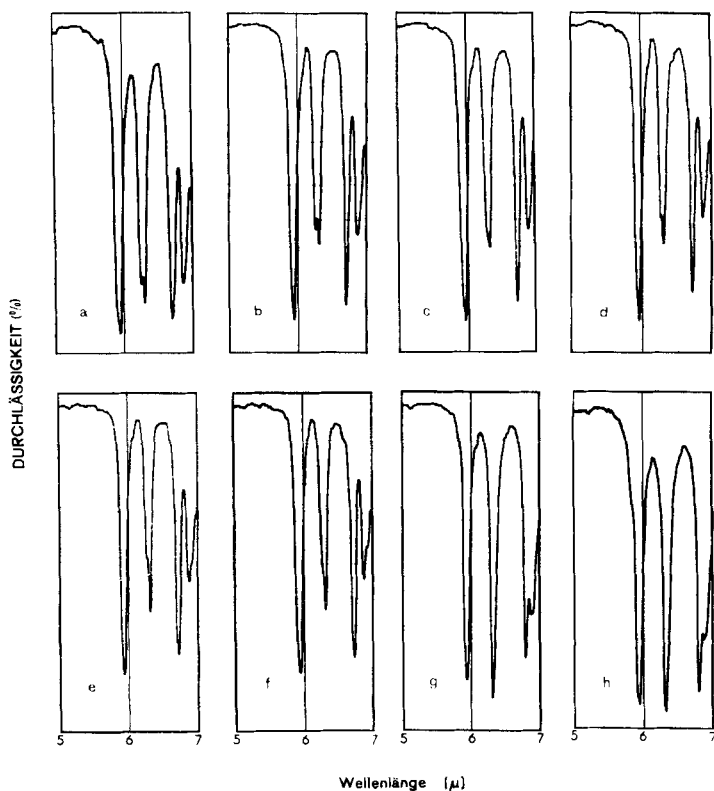


Fig. 1. IR.-Banden von Indanonen im Bereich von 5 bis  $7 \mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung)

- a) 5,6-Dimethoxy-indanon-(1)
- b) 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1)
- c) 5,6-Dimethoxy-3-methyl-indanon-(1)
- d) 5,6-Dimethoxy-3,3-dimethyl-indanon-(1)
- e) 5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-indanon-(1)
- f) 5,6-Dimethoxy-3-phenyl-indanon-(1)
- g) 4,5,6-Trimethoxy-2-methyl-indanon-(1)
- h) 4,5,6-Trimethoxy-3-methyl-indanon-(1)

bande mittlerer Stärke bei  $6,0$ – $6,1 \mu$  besitzen (Fig. 2)<sup>1)</sup>. Substanzen mit einer nach kürzerer Wellenlänge verschobenen Carbonylbande haben wir deshalb die Indanon-Struktur zugeschrieben. Die Frage, ob es sich bei den aus Pyrogallol-trimethyläther (IV) erhaltenen Indanonen um Derivate des 5,6,7-Trimethoxy-indanons-(1) (V) oder des 4,5,6-Trimethoxy-indanons-(1) (VI) handelt, liess sich mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie entscheiden. Bei 5,6-Dimethoxy-indanon-(1)

<sup>1)</sup> Diese Eigenschaften der Carbonylbande wurden von uns auch beim 3,4-Dimethoxy-crotonophenon gefunden, während NAYAK und Mitarbeiter  $6,0$ – $6,1 \mu$  für die Wellenlängen der Carbonylbanden von Chalkonen angeben [5].

(Tabelle II) beobachtet man nämlich zwei Banden für aromatische Protonen mit  $\delta = 6,6-6,9$  ppm und  $\delta = 7,1-7,3$  ppm, von denen die letztere dem Proton in *peri*-Stellung zur Carbonylgruppe zugeordnet wurde [7]. Das Fehlen dieser Bande in den Spektren der aus IV erhaltenen Indanone identifiziert diese als Derivate von V.

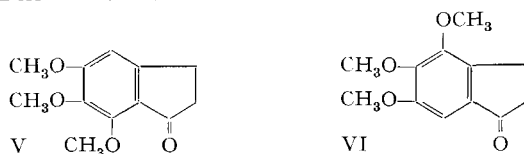


Tabelle II. *Protonenresonanzspektren von Alkoxy-indanonen-(I)<sup>a</sup> b)*

Substanz	Lösungs- mittel	Spektren Art der Protonen	$\delta$ (ppm)
5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(CH)-CH <sub>3</sub>	1,28
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,92
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,99
		Ar-H <sup>d)</sup>	6,90
		Ar-H ( <i>peri</i> zu C=O)	7,22
5,6-Dimethoxy-3-methyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(CH)-CH <sub>3</sub>	1,37
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,92
		(O)-CH <sub>3</sub>	4,00
		Ar-H	6,93
		Ar-H ( <i>peri</i> zu C=O)	7,19
5,6-Dimethoxy-3,3-dimethyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(C)-CH <sub>3</sub>	1,42
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,94
		(O)-CH <sub>3</sub>	4,02
		Ar-H	6,92
		Ar-H ( <i>peri</i> zu C=O)	7,18
5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(CH)-CH <sub>3</sub>	1,36
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,84
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,96
		Ar-H	6,66
		Ar-H ( <i>peri</i> zu C=O)	7,2-7,4 <sup>e)</sup>
5,6,7-Trimethoxy-2-methyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(CH)-CH <sub>3</sub>	1,25
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,85
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,94
		(O)-CH <sub>3</sub>	4,05
		Ar-H	6,67
5,6,7-Trimethoxy-3-methyl-indanon-(1)	CDCl <sub>3</sub>	(CH)-CH <sub>3</sub>	1,37
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,87
		(O)-CH <sub>3</sub>	3,98
		(O)-CH <sub>3</sub>	4,07
		Ar-H	6,71

a) Die Banden der Protonen des 5-Ringes der Indanone werden nicht angegeben.

b) Mit Tetramethylsilan als internem Standard.

c) Liegt zusammen mit den Banden der Phenylgruppe in dieser Zone.

d) Aromatische Protonen.

Tabelle III. *Protonenresonanzspektrum von 3,4,3',4'-Tetramethoxy- $\beta$ -methyl-hydrochalkon in Tetra-chlorkohlenstoff<sup>a)</sup> b)*

Art der Protonen	(CH)-CH <sub>3</sub>	(O)-CH <sub>3</sub>	(O)-CH <sub>3</sub>	(O)-CH <sub>3</sub>	(O)-CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	1,28	1,78	1,81	1,86	1,86

<sup>a)</sup> Die Banden der aromatischen Protonen sind nicht angegeben.

<sup>b)</sup> Mit Tetramethylsilan als internem Standard.

Eine Substanz, bei der die Elementaranalyse Hinweise auf ihre Struktur vermittelt, ist das aus der Umsetzung von Crotonsäure mit überschüssigem Veratrol erhaltene Nebenprodukt XVII. Dieses Hydrochalkon-Derivat ist durch Kondensation von zwei Molekeln Veratrol mit einer Molekel Crotonsäure entstanden. Auf Grund eines im NMR.-Spektrum auftretenden CH<sub>3</sub>-Dubletts (Tabelle III) ist diesem Nebenprodukt die Struktur eines  $\beta$ -Methyl-hydrochalkon-Derivats zuzuweisen. Weiterhin lässt die Ähnlichkeit des IR.-Spektrums dieser Substanz mit demjenigen des beschriebenen [8] 3,3',4,4'-Tetramethoxy-hydrochalkons oberhalb 10  $\mu$  darauf schliessen (Fig. 3), dass die Phenylkerne in beiden Derivaten analog substituiert sind. Es dürfte sich somit bei diesem Nebenprodukt um das 3,3',4,4'-Tetramethoxy- $\beta$ -methyl-hydrochalkon (XVII) handeln.

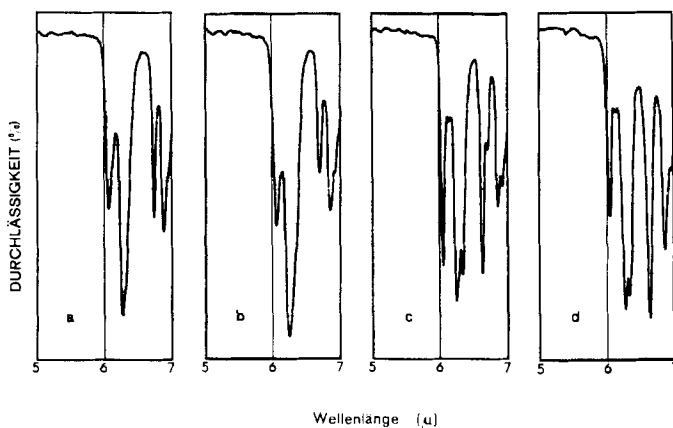
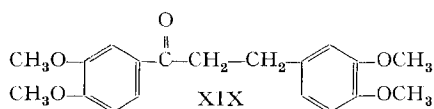
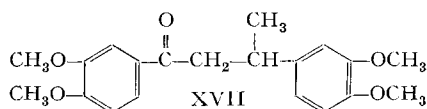


Fig. 2. IR.-Banden von Chalkonen im Bereich von 5 bis 7  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung)

- 2',3',4'-Trimethoxy-chalkon
- 2',4'-Dimethoxy-chalkon
- 3',4'-Dimethoxy-chalkon
- 3,3',4,4'-Tetramethoxy-chalkon



Wie aus den in der Tabelle I angeführten Resultaten sowie aus den in der Literatur über die Reaktionen mit Anisol (I) beschriebenen Daten [4] hervorgeht, lassen sich FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen zwischen Alkyl-phenyl-Äthern und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren mittels Polyphosphorsäure ohne Spaltung der Äther-Gruppen durchführen. Dabei werden aber nicht durchwegs Indanone erhalten, sondern je nach Art des aromatischen Äthers auch die durch Acylierung gebildeten Alkoxyphenyl-vinyl-

ketone. Eine Interpretation dieser Resultate ist auf Grund der von ZWEIG und Mitarbeitern bestimmten Werte für die  $\pi$ -Elektronendichte an den einzelnen Stellen des Benzolkerns aromatischer Äther [9] möglich.

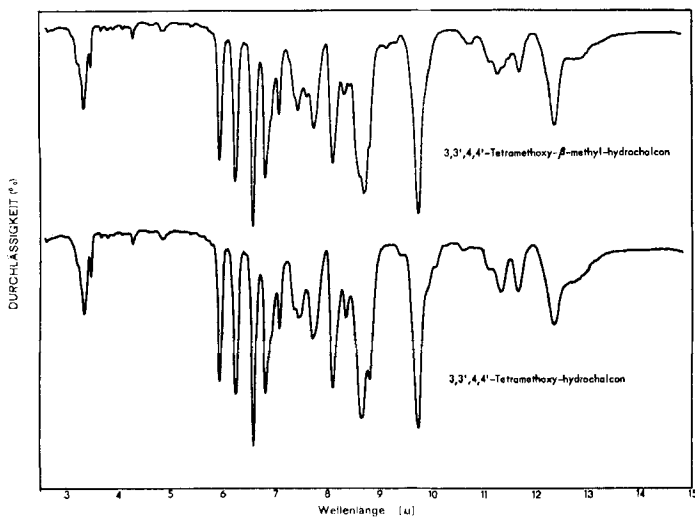


Fig. 3. IR.-Spektren von Hydrochalkonen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung)

Für Anisol (I) sind hohe Elektronendichten für die *ortho*- und *para*-Stellungen zur Methoxy-Gruppe angegeben, während die *meta*-Stellungen durch sehr niedrige Elektronendichten gekennzeichnet sind. Anisol sollte demnach in seinen *ortho*- und *para*-Stellungen für eine als erste Stufe stattfindende elektrophile Substitution stark aktiviert sein. Die nachfolgende zweite elektrophile Substitution, die durch Ringschluss zum Indanon führen würde, müsste dann aber an einer der durch ihre niedrige Elektronendichte schon von vorneherein desaktivierten *meta*-Stellung stattfinden. Dass diese zweite Substitution nicht stattfindet und deshalb Alkoxyphenyl-vinylketone isoliert werden, deutet darauf hin, dass diese Desaktivierung beim Anisol zu stark ist.

Im Gegensatz zum Anisol ist die Elektronendichte an beiden der zum Ringschluss benötigten Stellungen des Veratrols (II) hoch. Es sollte hier deshalb eher als beim Anisol auch für die zweite elektrophile Substitution eine Aktivierung vorhanden sein. In der Tat hat auch bei unseren Versuchen mit Veratrol als aromatischer Komponente der Ringschluss immer zu den entsprechenden Indanonen geführt.

Eher ungünstig liegen nach diesen Überlegungen die Bedingungen für eine Indanon-Synthese beim Resorcin-dimethyläther (III). Einer hohen Elektronendichte in den Stellungen 4 und 6 des Benzolkerns dieses Äthers steht nämlich, ähnlich wie beim Anisol, eine niedrige Elektronendichte in der Stellung 5 gegenüber. Tatsächlich entstand bei der Umsetzung dieses Äthers mit Zimtsäure das Aryl-vinyl-keton. Versuche, dieses Keton durch rigorose Behandlung mit Polyphosphorsäure in das Indanon überzuführen, misslingen; das hierbei eingesetzte Phenyl-vinyl-keton wurde praktisch quantitativ zurückerhalten. Die Reaktion von Resorcin-dimethyläther mit Methacrylsäure ergab Harze, aus denen weder ein Aryl-vinyl-keton noch ein Indanon isoliert werden konnte.

Pyrogallol-trimethyläther (IV) weist bei einer hohen Elektronendichte in den Stellungen 4 und 6 des Benzolkerns auch in der Stellung 5 eine hohe Elektronendichte auf. Auch in diesem Fall sollte demnach eine Möglichkeit zur Bildung von Indanonen bestehen. In Übereinstimmung mit diesen Erwartungen ergab die Reaktion von Pyrogallol-trimethyläther mit Methacrylsäure in guter Ausbeute das entsprechende Indanon-Derivat. Mit Crotonsäure wurde ebenfalls ein Indanon erhalten, jedoch nur in sehr niedriger Ausbeute. Aus der Reaktion mit Zimtsäure wurde hingegen nur das Aryl-vinyl-keton isoliert. Pyrogallol-trimethyläther eignet sich demnach nicht so gut wie Veratrol zu dieser Indanon-Synthese. Dass Pyrogallol-trimethyläther mit Methacrylsäure ein Indanon und mit Zimtsäure ein Aryl-vinyl-keton ergab, lässt sich auf Grund der Beobachtungen von KOELSCH [10] erklären, wonach sich in  $\alpha$ -Stellung substituierte Phenyl-vinyl-ketone durch Einwirkung von Polyphosphorsäure wesentlich leichter in Indanone überführen lassen als in dieser Stellung nicht substituierte Ketone.

Neben den oben beschriebenen Hauptreaktionen, d. h. der Herstellung von Indanonen bzw. Aryl-vinyl-ketonen, ist eine Nebenreaktion beachtenswert, die im Falle der Umsetzung von Acrylsäure mit Veratrol als Hauptreaktion abläuft. Es handelt sich hierbei um die intermolekulare Anlagerung des Aryl-vinyl-ketons an eine weitere Molekel des aromatischen Äthers, was zur Bildung eines Hydrochalkon-Derivates (XVII, XIX) führt. Ähnliche Reaktionen sind bekannt: KOHLER und MCKENZIE [11] beschreiben die Herstellung von Hydrochalkonen nach FRIEDEL-CRAFTS ausgehend von  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säurechloriden. Auffallend ist aber, dass bei den beschriebenen, unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Versuchen nur bei der Umsetzung von Veratrol mit Acrylsäure ein Hydrochalkon-Derivat erhalten wurde. Unsere Versuche, Crotonsäure mit Veratrol zum 3,3',4,4'-Tetramethoxy- $\beta$ -methyl-hydrochalkon (XXI) umzusetzen, verliefen erst erfolgreich bei Verwendung eines ca. 10fachen Überschusses an Veratrol.

Ich danke Herrn Dr. Kd. MEIER für seine Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts, sowie Herrn V. LUPP für die sorgfältige experimentelle Mitarbeit im Laboratorium. Herrn Dr. ZÜRCHER danke ich für die Aufnahme und Diskussion der NMR.-Spektren und Herrn Dr. PADO-WERTZ für die Mikroanalysen.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>

*5,6-Dimethoxy-3-phenyl-indanon-(I) (VII)*: Ein Gemisch von 83 g Polyphosphorsäure, 13,8 g H<sub>2</sub>O und 15,6 g Zimtsäure wurde 40 Min. bei 95° gerührt und hierauf auf 100 ml Toluol und 100 ml Wasser ausgetragen. Nach Abkühlung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 2mal mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 ml 2N Natronlauge und dann mit 2mal 100 ml Wasser bis pH = 7 gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Isopropanol ergab 20,3 g (75,7%) VII, Smp. 107–108° (Smp. Lit. 108° [12]).

Das Oxim wurde nach der Methode von SHRINER & FUSON [13] hergestellt und durch Umlösung in *n*-Butanol gereinigt: Smp. 179,5–180,5°.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 72,06 H 6,05 O 16,94 N 4,94% Gef. C 71,84 H 6,17 O 17,13 N 4,79%

Auf analoge Weise wurden die im Formelschema dargestellten Verbindungen erhalten. Änderungen der Reaktionsbedingungen sind in Tabelle IV vermerkt.

<sup>2)</sup> Die verwendeten Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich und wurden in reiner Form eingesetzt. Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden auf einem Infracord-Spektrophotometer, Mod. 137, aufgenommen, wobei die Wellenlängen durch die Banden bei 3,42  $\mu$  und 9,75  $\mu$  des Polystyrols korrigiert wurden.

Formelschema

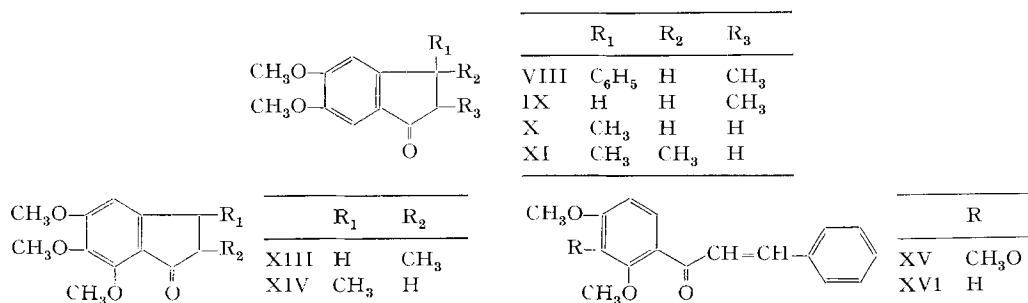


Tabelle IV. Produkte aus der Anlagerung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säuren an aromatische Äther in Polyphosphorsäure (PPS)

Nr. <sup>a)</sup>	Reaktionsprodukt	Ausgangsmaterial			Reaktionsbedingungen		Reaktionsprodukt	
		Äther g	Säure g	PPS g	Dauer Min.	Temp. °C	Gereinigt durch Umlösung in	Smp.
2	VIII	3,31	4,05	24	60	90	Isopropanol	103,5–104°
3	IX	47	30	250	37	80	Isopropanol	133,5–134° <sup>b)</sup>
4	X	47	30	250	37	80	Methyl-butyl-äther	90,5–92° <sup>c)</sup>
5	XI	42,3	31,5	540	45	80	<i>n</i> -Hexan	70–71°
7	XV <sup>e)</sup>	16,8	15,6	90	60	90	<i>n</i> -Butanol	74,5–75°
8	XIII <sup>f)</sup>	16,8	10,4	90	60	90	<i>n</i> -Hexan	88,5–89,5°
9	XIV	16,8	10,4	90	10	100	Äthyl-butyl-äther <sup>d)</sup>	74,5–75,5°
10	XVI <sup>e)</sup>	13,8	15,6	90	15	100	Äthanol	80,5–81°

	Bruttoformel	Berechnet			Mol.-Gew.	Gefunden			Mol.-Gew.
		C(%)	H(%)	O(%)		C(%)	H(%)	O(%)	
2	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	76,57	6,43		282,32	76,61	6,70		262
3	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	69,88	6,84	23,27		69,91	6,93	23,45	
4	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	69,88	6,84	23,27		69,96	6,99	22,89	
5	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	70,89	7,32	21,79	220,26	70,80	7,33	21,57	210
7	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	72,46	6,08	21,45		72,51	6,11	21,63	
8	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	66,08	6,83	27,09	236,26	66,37	6,67	26,90	
9	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	66,08	6,83	27,09	236,26	66,13	6,76	27,29	266
10	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	76,10	6,01	17,89		76,25	6,15	17,54	

<sup>a)</sup> Diese Numerierung entspricht derjenigen von Tabelle I.

<sup>b)</sup> Smp. Lit. 132–133° [14].

<sup>c)</sup> Smp. Lit. 90–91° [15].

<sup>d)</sup> Das Rohprodukt wurde destilliert, die Fraktion von Sdp. 80°/0,05 Torr an Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität Stufe 1) mit einem Methylenchlorid/Äther-Gemisch mit steigendem Gehalt an Äther chromatographiert und das so erhaltene Raffinat durch Umlösung gereinigt.

<sup>e)</sup> Oxydation mit Kaliumpermanganat nach der Methode von DEV [4a] [5] ergab aus XV 2,3,4-Trimethoxybenzoesäure, Smp. 98–99° (Smp. Lit. 97–99° [19]) und aus XVI 2,4-Dimethoxybenzoesäure, Smp. 106,5–107,5° (Smp. Lit. 108–109° [20]).

<sup>f)</sup> Eine 1-stdg. Behandlung von XIII mit 2N Salpetersäure bei 90° ergab 3,4,5-Trimethoxyphthalsäure, Smp. 174–177° (Smp. Lit. 176–177° [18]).



*Umsatz von Veratrol mit Acrylsäure:* Ein Gemisch von 250 g Polyphosphorsäure, 47 g II und 32,5 g Acrylsäure wurde 30 Min. bei 60° gerührt und dann auf Eis/Wasser ausgetragen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Äther und hierauf 2mal mit je 200 ml Toluol extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde durch Waschen mit Wasser, 2N Natronlauge und wieder mit Wasser auf pH 7 gebracht, mit Natriumsulfat getrocknet, im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampft und entgast. Als kristalliner Rückstand verblieben 19,82 g 3,3',4,4'-Tetramethoxy-hydrochalkon (XIX), identifiziert durch Vergleich mit einem auf synthetisch eindeutigem Wege hergestellten Muster (siehe weiter unten). Eine analoge Behandlung der Toluol-Extrakte ergab einen öligen Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wurde. Nach einem Vorlauf von 1,9 g II destillierten bei 125°/0,04 Torr 2,5 g (4,1%), berechnet auf umgesetztes II) 5,6-Dimethoxy-indanon-(1) (XII), welches beim Erkalten kristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe aus Isopropanol umgelöst: Smp. 119,5–120,5° (Smp. Lit. 117–119° [16]).

$C_{11}H_{12}O_3$  Ber. C 68,73 H 6,29 O 24,97% Gef. C 68,53 H 6,30 O 25,01%

*Oxim* [13]: Smp. 192–193° (Smp. Lit. 196–197° [17]).

Ausserdem destillierte bei 200°/0,05 Torr eine Fraktion, aus welcher in 95-proz. Äthanol noch weiter 8,4 g XIX kristallisierten (Totalausbeute an XIX: 53,0%).

*Isolierung von 3,3',4,4'-Tetramethoxy- $\beta$ -methyl-hydrochalkon (XVII) aus der Umsetzung von Veratrol mit Crotonsäure:* 250 g Polyphosphorsäure, 235 g Veratrol und 15 g Crotonsäure wurden 35 Min. bei 80° verrührt und dann wie bei VII aufgearbeitet. Destillation des neutralen Rohproduktes ergab, nach einem Vorlauf von II, bei 150°/0,05 Torr eine Fraktion von 19,7 g (55,5%) X und bei 186°/0,04 Torr eine Fraktion von 4,6 g (7,65%) XVII. Von letzterer wurde eine Probe zur Analyse aus Äthanol umgelöst: Smp. 99,5–100°.

$C_{20}H_{24}O_5$  Ber. C 69,75 H 7,02 O 23,23% Mol.-Gew. 344,39  
Gef. „ 69,64 „ 7,00 „ 23,36% „ 333

*Herstellung von 3,3',4,4'-Tetramethoxy-chalkon (XVIII):* Eine Lösung von 20 g Acetoveratron und 18,6 g Veratrumaldehyd in 50 ml Äthanol wurde unter einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 1,0 g Natriumhydroxid in 45 ml Äthanol versetzt und 14 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Der hierbei entstandene steife Kristallbrei wurde genutscht, der Filterkuchen mit kaltem Äthanol nachgewaschen und im Wasserstrahlvakuum bei 45° getrocknet. Man erhielt 33,85 g (94,5%) XVIII, Smp. 111,5–112° (Smp. Lit. 114–115° [21]). Dieses Produkt wurde nicht weiter gereinigt.

*Herstellung von 3,3',4,4'-Tetramethoxy-hydrochalkon (XIX):* Eine Lösung von 20 g XVIII in 350 ml Äthanol wurde mit 2,0 g Palladiumkohle in Wasserstoffatmosphäre bei 25° geschüttelt. Dabei wurden in 42 Min. 1372 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die klare Lösung im Wasserstrahlvakuum eingengt, wobei 14,6 g (72,6%) XIX kristallisierten, Smp. 93–94° (unkorr.) (Smp. Lit. 88° [8]).

$C_{19}H_{22}O_5$  Ber. C 69,07 H 6,71 O 24,22% Mol.-Gew. 330,37  
Gef. „ 69,14 „ 6,72 „ 23,97% „ 332

*Behandlung von XVI mit Polyphosphorsäure:* Ein Gemisch von 3,2 g XVI und 32 g Polyphosphorsäure wurde 30 Min. bei 94° gerührt und dann wie VIII aufgearbeitet. Als neutrales Produkt wurden so 3,05 g XVI zurückerhalten (95% des eingesetzten XVI).

#### SUMMARY

The products resulting from condensation of veratrole and  $\alpha,\beta$ -unsaturated acids in polyphosphoric acid are the corresponding 1-indanones. With pyrogallol trimethyl ether and with resorcinol dimethyl ether the nature of the products of these condensations varies according to the  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid employed. Usually it will be a phenyl vinyl ketone, which agrees with the results given in the literature for the

reaction with anisole. The ability of the various aromatic ethers to form indanones by this condensation is discussed on the basis of the  $\pi$ -electron density in the different positions of the aromatic ethers.

Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. H. RODD, «Chemistry of Carbon Compounds», Bd. III, S. 1265, Elsevier Publ. Co., London 1956.
  - [2] R. GRANGER, M. CORBIER, J. VINAS & P. NAU, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 244, 1376 (1957); S. MATSUEDA, K. SANNOHE & Y. SAITO, Bull. chem. Soc. Japan. 36 (II), 1528 (1963); Chem. Abstr. 60, 5379b (1964).
  - [3] a) F. UHLING, Angew. Chem. 66, 435 (1954); b) F. UHLING & H. R. SNYDER, «Advances in Organic Chemistry, Methods and Results», Bd. 1, S. 35, Interscience Publishers, Inc., New York 1960; c) F. D. POPP & W. E. McEWEN, Chem. Reviews 58, 321 (1958); d) F. D. POPP & W. E. McEWEN, Trans. Kansas Acad. Sci. 63, 169 (1960); e) K. C. KENNARD, Org. chem. Bull., Eastman Kodak Co. 29, 1 (1957); f) J. P. MARTHE & S. MURAVALLI, Bull. Soc. chim. France 1963, 2679.
  - [4] a) S. DEV, J. Indian chem. Soc. 33, 703 (1956); b) K. NAKAZAWA, S. MATSUVRA & K. KUSUDA, J. Pharm. Soc. Japan 74, 495 (1954); c) H. R. SNYDER & C. T. ELSTON, J. Amer. chem. Soc. 77, 364 (1955).
  - [5] A. NAYAK, P. L. NAYAK, B. K. SABATA & M. K. ROUT, J. Indian chem. Soc. 41, 507 (1964).
  - [6] W. v. MILLER & ROHDE, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, 1887 (1890).
  - [7] R. M. SILVERSTEIN & G. C. BASSLER, «Spectrometric Identification of Organic Compounds», S. 85, John Wiley and Sons, Inc., New York 1963.
  - [8] T. KAMETANI, J. pharm. Soc. Japan 72, 85 (1952); Chem. Abstr. 46, 11208e (1952).
  - [9] A. ZWEIG, J. E. LEHNSEN, J. E. LANCASTER & M. T. NEGLIA, J. Amer. chem. Soc. 85, 3940 (1963).
  - [10] C. F. KOELSCH, J. org. Chemistry 26, 2590 (1961).
  - [11] a) E. P. KOHLER, Amer. chem. J. 42, 395 (1909); Beilstein 2, 411–412; b) A. MCKENZIE & F. BARROW, J. chem. Soc. 119, 69 (1921).
  - [12] H. UEBERWASSER, U.S. Patent 2798888, 9. VII. 1957.
  - [13] R. C. SHRINER, R. C. FUSON & D. Y. CURTIN, «The Systematic Identification of Organic Compounds», IV. Ausgabe, S. 254, John Wiley and Sons, Inc., New York 1956.
  - [14] A. W. SCHRECKER & J. J. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 79, 3827 (1957).
  - [15] J. B. KOEFFLI & W. H. PERKIN, J. chem. Soc. 1928, 2989.
  - [16] J. KOO, J. Amer. chem. Soc. 75, 1891 (1953).
  - [17] K. V. LEVSHINA, A. I. GAVRILOVA & S. I. SERGIEVSKAYA, Ž. obšč. Chim. 30, 3634 (1960); Chem. Abstr. 55, 21065g (1961).
  - [18] A. E. TSCHITSCHIBABIN, A. W. KIRRSANOW, A. J. KOSOLEW & N. N. WOROSCHZOW, Liebigs Ann. Chem. 469, 93 (1929).
  - [19] J. HERZIG & J. POLLAK, Mh. Chem. 25, 501 (1904).
  - [20] M. NIERENSTEIN, D. G. WANG & J. C. WARR, J. Amer. chem. Soc. 46, 2551 (1924).
  - [21] S. TAMURA, K. OKUMA, H. AKABORI & K. KANEZAKI, J. agr. chem. Soc. Japan 27, 491 (1953); Chem. Abstr. 50, 6402e (1956).
-