

160. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen mit aromatischen Äthern

2. Mitteilung [1]

Reaktionsverlauf beim Umsatz von Veratrol mit Zimtsäure
bzw. Zimtsäure-methylester in Polyphosphorsäure

von F.-H. Marquardt

(9. VII. 65)

Bekanntlich entstehen bei Umsetzungen von α,β -ungesättigten Säuren mit aromatischen Verbindungen in Polyphosphorsäure (PPS) durch Acylierung Aryl-vinylketone [2], während sich bei Verwendung der üblichen FRIEDEL-CRAFTS-Katalysatoren (z. B. Aluminiumchlorid oder Schwefelsäure) durch Alkylierung β -Arylpropionsäuren bilden [3]. Im Zuge der Untersuchungen über die Darstellung von 1-Indanon aus aromatischen Äthern und α,β -ungesättigten Säuren in Polyphosphorsäure [1] haben wir geprüft, ob der erste Reaktionsschritt ebenfalls eine Acylierung ist.

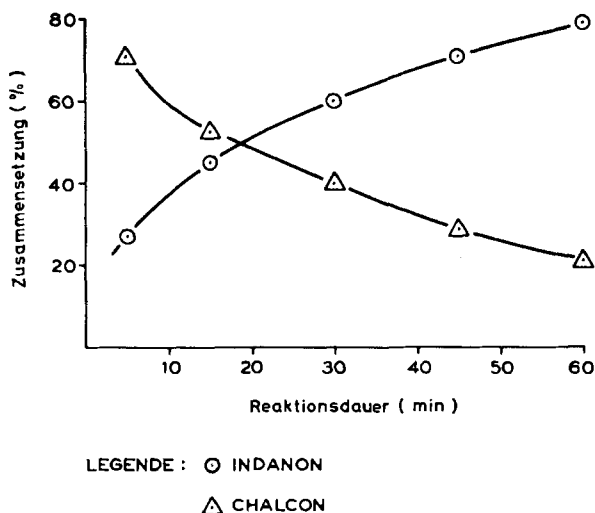


Fig. 1. Verlauf der Kondensation von Zimtsäure und Veratrol in Polyphosphorsäure
Konzentration der Hauptkomponenten der neutralen Anteile von laufend entnommenen Proben
des Reaktionsgemisches.

Als Beispiel dieses Reaktionstyps wurde die Herstellung von 5,6-Dimethoxy-3-phenyl-indanon-(1) (V), ausgehend von Zimtsäure (II) und Veratrol (I), untersucht. Wird diese Umsetzung mit verkürzten Reaktionszeiten durchgeführt, kann aus dem neutralen Rohprodukt neben dem Indanon durch fraktionierte Kristallisation 3',4'-

Dimethoxy-chalkon (IV) isoliert werden¹⁾. Eine zeitliche Kontrolle des Reaktionsablaufes²⁾ ergab, dass die neutralen Anteile des Reaktionsgemisches nur aus dem Indanon und dem Chalkon bestanden, und dass der Gehalt an Chalkon im gleichen Masse abnahm, wie der Gehalt an Indanon zunahm (Fig. 1). Somit steht eindeutig

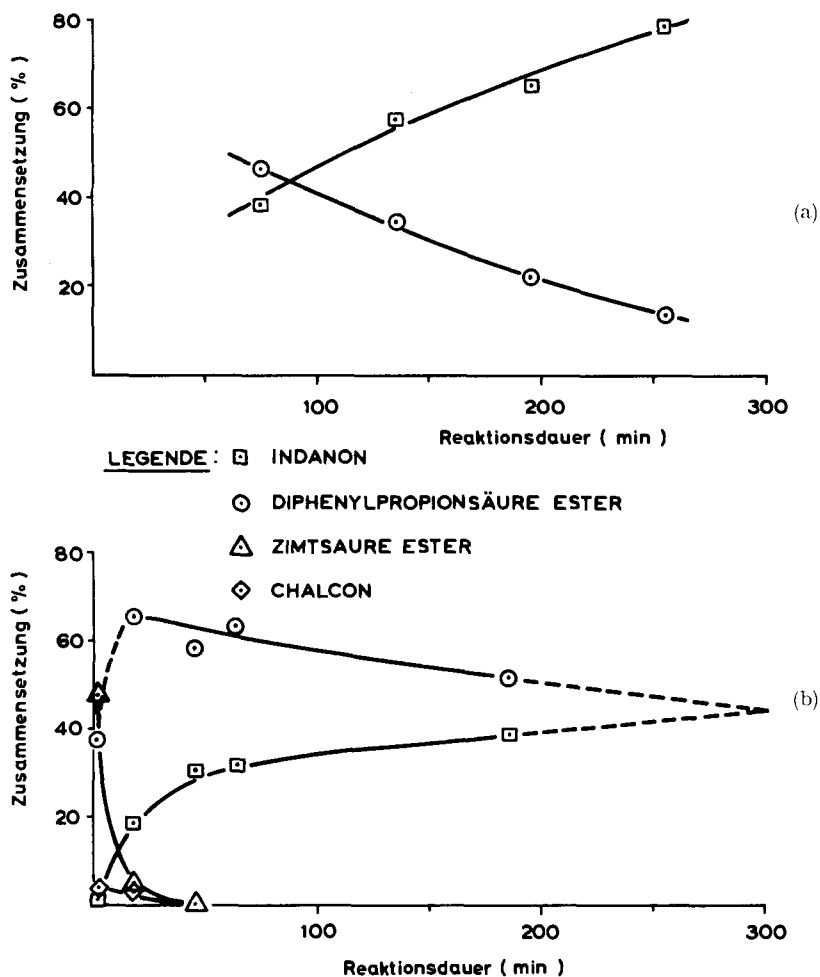


Fig. 2. Verlauf der Kondensation von Zimtsäure-methylester mit Veratrol in Polyphosphorsäure
Konzentration der Hauptkomponenten der neutralen Anteile von laufend entnommenen Proben
des Reaktionsgemisches. Bei *a* wurde eine 3,1-fache grössere Menge Polyphosphorsäure als bei
b verwendet.

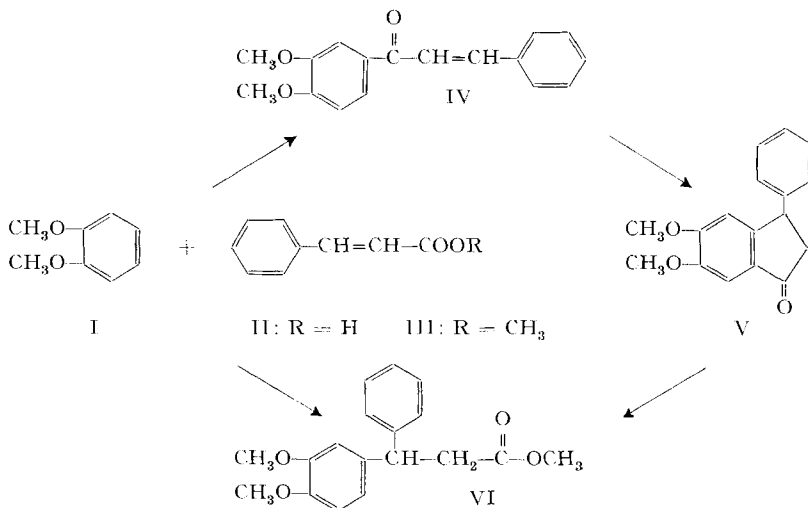
1) Identifiziert durch Vergleich seines Schmelzpunktes und seines IR.-Spektrums mit denen eines nach KAUFFMANN & KIESER [4] durch Kondensation von Benzaldehyd und 3,4-Dimethoxy-acetophenon in alkoholischer Natronlauge hergestellten Modells, sowie durch Überführung in das Oxim.

2) Geprüft wurden die IR.-Spektren der neutralen Anteile von Proben, die in bestimmten Zeitabständen aus der Reaktionsmasse bei einer Herstellung von 5,6-Dimethoxy-3-phenylindanon-(1) entnommen wurden.

fest, dass das Chalkon als Zwischenstufe und nicht als Produkt einer Nebenreaktion in dieser Umsetzung zu betrachten ist. Da ausserdem der saure Anteil des Reaktionsgemisches auch bei verkürzter Reaktionszeit nur aus Zimtsäure bestand, ist zu schliessen, dass die Alkylierung als erste Reaktionsstufe kaum eine Rolle spielt. Der erste Reaktionsschritt bei der hier untersuchten Darstellung eines Indanon ist also effektiv eine Acylierung.

Zur Vervollständigung der Untersuchung wurde auch der Reaktionsverlauf untersucht, wenn anstelle der Zimtsäure deren Methylester (III) verwendet wurde. Es wurde dabei festgestellt, dass das erhaltene, neutrale Rohprodukt neben dem Indanon nicht das Chalkon sondern den Methylester der β -(2,3-Dimethoxyphenyl)- β -phenylpropionsäure (VI)³⁾ als Nebenprodukt enthielt. Die zeitliche Kontrolle des Reaktionsablaufes⁴⁾ ergab ausserdem, dass der Gehalt dieses Esters im Reaktionsgemisch mit der Zeit abnahm, während der Gehalt an Indanon zunahm (Fig. 2a). Auch bei diesem Ester handelt es sich demnach um ein Zwischenprodukt in der Bildung des Indanons. Des weiteren wurde beobachtet, dass zu Beginn der Reaktion neben dem Diphenylpropionsäureester auch eine geringe Menge des Chalkons entstand, die jedoch sogleich wieder verschwand (Fig. 2b)⁵⁾. Die Indanon-Synthese verläuft somit nach einem anderen Mechanismus, wenn anstelle der Zimtsäure deren Methylester verwendet wird, da der grössere Teil der Komponenten primär eine Alkylierungsreaktion eingeht.

Formelschema 1



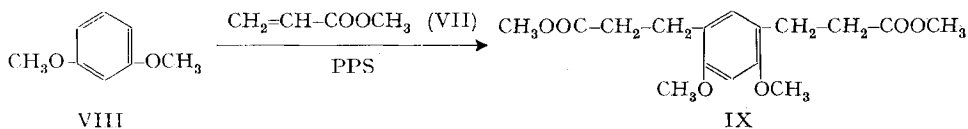
³⁾ Identifiziert durch Vergleich mit einem aus der bekannten β -(2,3-Dimethoxyphenyl)- β -phenylpropionsäure [5] hergestellten authentischen Präparat.

⁴⁾ Geprüft wurden Gas-Chromatogramme der neutralen Anteile von Proben, die in bestimmten Zeitabständen aus der Reaktionsmasse bei einer Herstellung von 5,6-Dimethoxy-3-phenylindanon-(1) entnommen wurden.

⁵⁾ Die Reaktion liess sich durch Verwendung von weniger Polyphosphorsäure verlangsamen, wobei die Änderung in der Reaktionsgeschwindigkeit (gemessen an dem Zeitpunkt, in dem die Konzentration des Esters und des Indanons im Produkt gleich waren) ungefähr der Änderung in der verwendeten Menge PPS (bezogen auf die Menge des eingesetzten Veratrols bzw. Zimtsäure-methylesters) entsprach (vgl. Fig. 2a und 2b).

Dieser Befund stimmt mit der Beobachtung von NARAYANA, DASH & GARDNER [6] überein, wonach die Anlagerung von Methylacrylat (VII) an Resorcin-dimethyläther (VIII) in Polyphosphorsäure nicht ein Derivat des Acrylophenons, sondern den Dimethylester des 1,3-Dimethoxy-4,6-bis-(2-carboxyläthyl)-benzols (IX) ergibt (s. Formelschema 2).

Formelschema 2



Ich danke Herrn Dr. Kd. MEIER für die Unterstützung bei der Abfassung der Manuskripte, sowie Herrn V. LUPP für die sorgfältige experimentelle Mitarbeit im Laboratorium. Herrn Dr. AEBGG danke ich für die Aufnahme und Diskussion der Gas-Chromatogramme und Herrn Dr. PADOWETZ für die Mikroanalysen.

Experimenteller Teil⁶⁾

Umsetzung von Veratrol (I) und Zimtsäure (II) in Polyphosphorsäure. – a) Ein Gemisch von 83 g Polyphosphorsäure, 13,8 g I und 15,6 g II wurde 5 Min. bei 105° gerührt und dann in einem Gemisch von 100 ml Toluol und 100 ml Wasser ausgetragen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 100 ml Toluol extrahiert. Die beiden organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 ml 2N Natronlauge und 3mal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vereinigt im Vakuum eingedampft. Fraktionierte Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol ergab 8,95 g (33,4%) 5,6-Dimethoxy-3-phenyl-indanon-(1) [1] und 2,9 g (11,0%) 3',4'-Dimethoxy-chalkon [4]. Aus dem Chalkon wurde nach der Methode von SHRINER & FUSON [7] das Oxim hergestellt (gereinigt durch Umlösen in Äthanol/Wasser), Smp. 136–139°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ Ber. C 72,06 H 6,05 O 16,94 N 4,94% Gef. C 71,35 H 6,05 O 16,99 N 5,12%

Die zum Waschen der organischen Phasen verwendete Natronlauge wurde, nach Ansäuern mit 120 ml 2N Salzsäure, mit 100 ml Toluol extrahiert. Eindampfen dieses Extraktes ergab als Rückstand 1,5 g Zimtsäure.

b) Ein Gemisch von 116 g Polyphosphorsäure, 31,2 g I und 32,4 g II wurde unter Rühren innert 15 Min. von 30° auf 80° erwärmt und bei dieser Temperatur gehalten. In bestimmten Zeitabständen wurden aus diesem Reaktionsgemisch Proben entnommen, die einzeln in Toluol/Wasser aufgenommen wurden. Die organischen Phasen wurden dann mit 2N Natronlauge und mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Die Rückstände wurden mittels der IR.-Spektren auf ihre Zusammensetzung untersucht.

Umsetzung von Veratrol (I) und Zimtsäure-methylester (III) in Polyphosphorsäure. – a) Ein Gemisch von 267 g Polyphosphorsäure, 19,65 g I und 17,10 g III wurde bei 95° gerührt. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen, die wie oben aufgearbeitet und deren neutrale Anteile gas-chromatographisch analysiert wurden. Nach 5½ Stunden wurde der Rest des Reaktionsgemisches⁷⁾ auf gleiche Weise aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt wurde eine Stunde in 100 ml 0,5N äthanolischer Kalilauge gekocht; nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 2N Salzsäure auf pH 6 gestellt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol extrahiert, der Toluolextrakt mit 2N Natronlauge erschöpfend rückextrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft, was 16,1 g (56%) 5,6-Dimethoxy-3-phenyl-indanon-(1) ergab.

⁶⁾ Von den verwendeten Ausgangsmaterialien wurden Veratrol, Zimtsäure und Polyphosphorsäure zugekauft, während β -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -phenyl-propionsäure nach UEBERWASSER [5] hergestellt wurde. Die IR.-Spektren wurden auf einem Infracord-Spektrophotometer, Mod. 137, aufgenommen, wobei die Wellenlängen durch die Banden bei 3,42 μ und 9,75 μ des Polystyrols korrigiert wurden.

⁷⁾ Die als Proben entnommenen Mengen waren so klein, dass dieser verbliebene Anteil praktisch als das ganze Reaktionsgemisch angesehen werden konnte.

b) Ein Gemisch von 166 g Polyphosphorsäure, 39,30 g I und 34,20 g III wurde bei 95° gerührt. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen, die wie oben aufgearbeitet und gaschromatographisch auf ihre Zusammensetzung analysiert wurden.

β -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -phenyl-propionsäure-methylester (VI): Trockener Chlorwasserstoff wurde bei 0° während 2 Std. durch eine Lösung von 25,2 g β -(3,4-Dimethoxyphenyl)- β -phenyl-propionsäure in 300 ml Methanol geleitet und die Lösung im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Äther und 50 ml 5-proz. wässrigem Natriumcarbonat aufgenommen, die organische Phase getrocknet und eingengt. Destillation des Rückstandes im Vakuum ergab bei Sdp. 180°/0,08 Torr 26,2 g (100%) VI.

$C_{18}H_{20}O_4$ Ber. C 71,98 H 6,71% Gef. C 71,71 H 6,71%

SUMMARY

The condensation of cinnamic acid and veratrole, yielding 5,6-dimethoxy-1-indanonone, takes place with acylation as the first step (*e.g.* with 3',4'-dimethoxy-chalcone as intermediate), followed by alkylation. If the methyl ester of cinnamic acid is employed instead of the acid itself, the order of the steps is reversed (*e.g.* with methyl β -(3,4-dimethoxyphenyl)- β -phenyl-propionate as the main intermediate).

Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: Helv. 48, 1476, (1965).
 [2] H. R. SNYDER & C. T. ELSTON, J. Amer. chem. Soc. 77, 364 (1955).
 [3] G. A. OLAH, «Friedel-Crafts and Related Reactions», Bd. 2, S. 318, Interscience Publ., New York 1964.
 [4] H. KAUFFMANN & F. KIESER, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 3788 (1913).
 [5] H. UEBERWASSER, US-Patent 2798888, 9. VII. 1957.
 [6] M. NARAYANA, J. F. DASH & P. D. GARDNER, J. org. Chemistry 27, 4704 (1962).
 [7] 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.

161. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen mit aromatischen Äthern

3. Mitteilung [1]

Reaktionen einiger α , β -ungesättigter Säurechloride mit Veratrol

von F.-H. Marquardt

(9. VII. 65)

Alkoxyphenyl-vinyl-ketone können durch Acylierung aromatischer Äther mit α , β -ungesättigten Säurechloriden nach FRIEDEL-CRAFTS hergestellt werden [2]. Da jedoch bis jetzt nur Crotonsäurechlorid und einige im Kern substituierte Zimtsäurechloride nach dieser Methode umgesetzt wurden, schien es uns angezeigt, das Verhalten weiterer leicht zugänglicher α , β -ungesättigter Säurechloride zu untersuchen. Als aromatischer Äther wurde Veratrol (I) verwendet. Um die Ätherspaltung durch Aluminiumchlorid nach Möglichkeit zu vermeiden, wurden die Kondensationen bei