

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 eingeengt. 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)

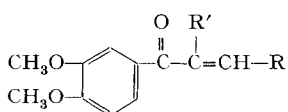
Alkoxyphenyl-vinyl-ketone können durch Acylierung aromatischer Äther mit α , β -ungesättigten Säurechloriden nach FRIEDEL-CRAFTS hergestellt werden [2]. Da jedoch bis jetzt nur Crotonsäurechlorid und einige im Kern substituierte Zimtsäurechloride nach dieser Methode umgesetzt wurden, schien es uns angezeigt, 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

Temperaturen unter 10° durchgeführt [2i]. Die Produkte dieser Umsetzungen sind in nachstehender Tabelle aufgeführt.

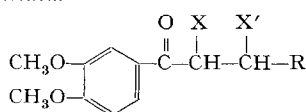
<i>Umsetzung von Veratrol mit α,β-ungesättigten Säurechloriden nach FRIEDEL-CRAFTS</i>	
Säurechlorid	Reaktionsprodukt
Zimtsäurechlorid	3',4'-Dimethoxy-chalkon (II)
Crotonsäurechlorid	3,4-Dimethoxy-crotonophenon (III) und β -Chlor-3,4-dimethoxy-butyrophenon (VIII)*
Acrylsäurechlorid	β -Chlor-3,4-dimethoxy-propiofenon (IX)*
Methacrylsäurechlorid	5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1) (VI)

*) Nur beim «Eintopfverfahren» erhalten.

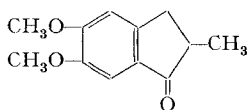
Formelschema



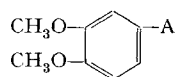
- II R = C₆H₅; R' = H
 III R = CH₃; R' = H
 IV R = H; R' = H
 V R = H; R' = CH₃



- VII X = Br; X' = Br; R = CH₃
 VIII X = H; X' = Cl; R = CH₃
 IX X = H; X' = Cl; R = H



VI



- I A = H
 X A = COOH

Die schon von MONTI [2h] beschriebene Umsetzung von Veratrol mit Zimtsäurechlorid sowie die Acylierung mit Crotonsäurechlorid verliefen erwartungsgemäss unter Bildung von 3',4'-Dimethoxy-chalkon (II) und von 3,4-Dimethoxy-crotonophenon (III). Dabei liess sich die Darstellung des Chalkons II dadurch vereinfachen, dass die Herstellung des Säurechlorids und dessen Kondensation mit Veratrol ohne Isolierung des Säurechlorids, im «Eintopfverfahren» durchgeführt wurde. Bei Übertragung dieses «Eintopfverfahrens» auf die Acylierung mit Crotonoylchlorid wurde jedoch neben dem Crotonophenon eine erhebliche Menge β -Chlor-3,4-dimethoxy-butyrophenon (VIII) erhalten.

Die Konstitution des 3,4-Dimethoxy-crotonophenons wurde auf Grund seiner Analyse, des Auftretens einer mittelstarken Carbonylbande bei 6,05 μ in seinem IR.-Spektrum [1a], sowie durch Oxydation zu Veratrumsäure (X) bestimmt. Durch Bromierung liess sich α,β -Dibrom-3,4-dimethoxy-butyrophenon (VII) herstellen.

β -Chlor-3,4-dimethoxy-butyrophenon wurde durch seine Analyse, seine Oxydation zu Veratrumsäure und die Anwesenheit eines CH₃-Dubletts bei $\delta = 1,6$ ppm in seinem NMR.-Spektrum [weist auf (CH)-CH₃ hin] identifiziert. Synthetisch liess es sich durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an 3,4-Dimethoxy-crotonophenon herstellen.

Acylierungsversuche mit Acrylsäurechlorid ergaben hingegen nur Harze, aus denen keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte. Nur nach dem «Eintopf-

verfahren» liess sich ein Produkt isolieren, welches aber auch nicht das erwartete 3,4-Dimethoxy-acrylophenon (IV) sondern β -Chlor-3,4-dimethoxy-propiofenon (IX) [3] war.

Noch anders verlief die Umsetzung von Veratrol mit Methacrylsäurechlorid, da hierbei 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1) (VI) [4] erhalten wurde. Allerdings entspricht dieses abweichende Resultat Beobachtungen von KOELSCH [5], wonach α -substituierte Chalkone unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen, im Gegensatz zu den in α -Stellung nicht substituierten Chalkonen, durch intramolekulare Alkylierung leicht in Indanone übergeführt werden.

Auch bei höheren Reaktionstemperaturen liess sich beim Umsatz von Veratrol mit α,β -ungesättigten Säurechloriden, die in der α -Stellung nicht substituiert sind, kein Ringschluss zu Indanonderivaten erzielen. So ergab eine bei 50° durchgeführte Acylierung mit Zimtsäurechlorid lediglich das Chalkon, während nach einer einstündigen Behandlung von β -Chlor-3,4-dimethoxybutyrophenon mit überschüssigem Aluminiumchlorid bei 50° neben Ausgangsmaterial nur 3,4-Dimethoxy-crotonophenon isoliert werden konnte.

Zusammenfassend ergibt sich demnach, dass weder Acrylsäurechlorid noch Methacrylsäurechlorid für die Herstellung von Aryl-vinyl-ketonen nach FRIEDEL-CRAFTS verwendet werden können.

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 des NMR.-Spektrums und Herrn Dr. PADOWETZ für die Mikroanalysen.

Experimenteller Teil¹⁾

Herstellung von 3',4'-Dimethoxy-chalkon (II) («Eintopfverfahren»): Ein Gemisch von 74,0 g Zimtsäure, 3 ml Dimethylformamid [6], 500 ml trockenem Chlorbenzol und 71 g Thionylchlorid wurde bei 30° gerührt bis sich keine Gase mehr entwickelten. Nach Kühlen auf 10° wurden zum Gemisch nacheinander 80 g Aluminiumchlorid und eine Lösung von 69 g Veratrol in 200 ml trockenem Chlorbenzol gegeben, und das Ganze 2 Std. bei 10° gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eis ausgetragen, die sich ergebende organische Phase abgetrennt, mit 2N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt, wobei 104,2 g (78,0%) II auskristallisierten, Smp. 86–87,5° (Smp. Lit. 85° [7]).

Auf analoge Weise wurde aus 36,01 g Acrylsäure 69,8 g (61,2%) β -Chlor-3,4-dimethoxypropiofenon (IX), Smp. 114–115° (Smp. Lit. 114° [3]), und aus 43,0 g Methacrylsäure 73,41 g (71,2%) 5,6-Dimethoxy-2-methyl-indanon-(1) (VI), Smp. 133–133,5° (Smp. Lit. 132–133° [4]), erhalten.

Herstellung von 3,4-Dimethoxy-crotonophenon (III): Eine Lösung von 3,33 g Veratrol in 10 ml trockenem Chlorbenzol wurde bei 2–5° zu einem Gemisch von 2,52 g Crotonsäurechlorid, 3,85 g Aluminiumchlorid und 24,1 ml trockenem Chlorbenzol gegeben und anschliessend 2³/₄ Std. bei 2–5° gerührt. Aufgearbeitet wurde wie bei II, was 4,4 g eines öligen Rohproduktes ergab, aus dem durch Kristallisation in Dibutyläther 3,01 g (60,4%) III erhalten wurden, Smp. 54–55°.

$C_{12}H_{14}O_3$ Ber. C 69,78 H 6,72 O 23,54% Gef. C 69,88 H 6,84 O 23,27%

Oxydation mit Kaliumpermanganat nach DEV [9] ergab aus III Veratrumssäure (X), Smp. 181–183° (Smp. Lit. 184° [10]).

Durchführung des «Eintopfverfahrens» mit Crotonsäure: Ein zur Herstellung von II analoger Versuch, wobei jedoch anstelle der Zimtsäure 43,0 g Crotonsäure eingesetzt wurden, ergab beim

¹⁾ Crotonsäurechlorid wurde nach STAUDINGER, BERCKER & HIRZEL [8] und Acrylsäurechlorid nach MINSK & KENYON [9] hergestellt. Sonstige Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich und wurden in reiner Form eingesetzt. 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.

Einengen der Chlorbenzol-Lösung 42,2 g (35,0%) kristallines β -Chlor-3,4-dimethoxy-butyrophenon (VIII), Smp. 103,5–104,5°

$C_{12}H_{15}O_3Cl$	Ber. C 59,50	H 6,23	O 19,77	Cl 14,61%	Mol.-Gew. 242,7
	Gef. „ 59,85	„ 6,32	„ 20,04	„ 14,21%	„ 239

Oxydation von VIII mit Kaliumpermanganat nach der oben beschriebenen Methode ergab ebenfalls X.

Die Mutterlauge der Kristallisation von VIII wurde im Wasserstrahlvakuum eingeengt und ergab 59,2 g eines Öls, das gemäss IR.-Spektrum praktisch aus reiner Substanz III bestand. Eine Lösung dieses Öls in 1,5 l Chloroform wurde bei Raumtemperatur mit 85 ml einer 25-proz. Lösung von Brom in Chloroform behandelt, das Lösungsmittel bei 25° im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand in Chloroform/Petroleumäther zur Kristallisation gebracht, was 55,0 g (29,6% berechnet auf eingesetzte Crotonsäure) α,β -Dibrom-3,4-dimethoxy-butyrophenon ergab, Smp. 118–119°.

$C_{12}H_{14}O_3Br_2$	Ber. C 39,37	H 3,85	Br 43,66%	Gef. C 39,44	H 3,81	Br 43,85%
-----------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Anlagerung von Chlorwasserstoff an III: Trockener Chlorwasserstoff wurde während 1 Stunde bei Raumtemperatur durch eine Lösung von 0,42 g III in 20 ml trockenem Chlorbenzol geleitet und die Lösung darauf im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes in Isopropanol ergab 0,41 g (85%) VIII.

SUMMARY

The reaction of veratrole with cinnamoyl chloride and with crotonoyl chloride in the presence of aluminium chloride yielded phenyl vinyl ketones. In the case of cinnamic acid, the preparation of the acid chloride as well as the FRIEDEL-CRAFTS condensation could be carried out in one step, without isolation and purification of the chloride. Application of this procedure to acrylic acid yielded as sole product a β -chloro-ketone derivative, whereas with crotonic acid a mixture of the corresponding phenyl vinyl ketone and β -chloro-ketone was obtained. Again a different result was obtained in the condensation of methacryloyl chloride, which yielded a 1-indanone instead of an acyclic ketone.

Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) 1. Mitteilung: *Helv. 48*, 1476 (1965); b) 2. Mitt.: *Helv. 48*, 1486 (1965).
- [2] a) F. STOCKHAUS & L. GATTERMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **25**, 3535 (1892); b) E. P. KOHLER *et al.*, *Am. chem. J.* **44**, 60 (1910); c) K. v. AUWERS, *Liebigs Ann. Chem.* **421**, 1 (1920); d) K. v. AUWERS, *ibid.* **439**, 132 (1924); e) K. v. AUWERS & E. RISSE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **64**, 2216 (1931); f) H. SIMONIS & C. LEAR, *ibid.* **59**, 2908 (1926); g) H. SIMONIS & S. DANISCHESKI, *ibid.* **59**, 2914 (1926); h) L. MONTI, *Gazz. chim. ital.* **60**, 43 (1930); i) S. MATSUEDA, K. SANNOHE & Y. SAITO, *Bull. chem. Soc. Japan* **36**, 1528 (1963); *C. A.* **60**, 5379b (1964).
- [3] K. FREUDENBERG & H. FIKENTSCHER, *Liebigs Ann. Chem.* **440**, 36 (1924).
- [4] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3827 (1957).
- [5] C. F. KOELSCH, *J. org. Chemistry* **26**, 2590 (1961).
- [6] R. MORY, E. STÖCKLIN & M. SCHMID, *DAS 1026750*, 27. März 1958.
- [7] H. KAUFFMANN & F. KIESER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **46**, 3788 (1913).
- [8] H. STAUDINGER, J. BECKER & H. HIRZEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **49**, 1978 (1916).
- [9] S. DEV, *J. Indian chem. Soc.* **33**, 703 (1956).
- [10] A. v. WACEK, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 282 (1930).