

Darstellung von 2-Alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-onen durch Friedel-Crafts-Reaktion von *O*-Acylsalicyloylchloriden mit Aromaten

Werner Lonsky* und Werner Mayer

Lehrkanzel für Allgemeine und Organische Chemie der Universität Wien,
A-1090 Wien, Währingerstraße 38

Eingegangen am 4. November 1974

Die Friedel-Crafts-Reaktion von *O*-Acylsalicyloylchloriden mit reaktionsfähigen Aromaten und aromatischen Heterocyclen führt unter dem katalytischen Einfluß von Zinn(IV)-chlorid zu 2-Alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-onen (6). Durch Verfolgung der Reaktion mittels Protonenresonanzspektroskopie konnte das intermediär gebildete cyclische Acetoxonium-Ion 4 der Salicylsäure nachgewiesen werden. Die Kinetik der Bildung dieses Ions aus *O*-Acetylsalicyloylchlorid und Zinn(IV)-chlorid wurde auch in Abwesenheit eines nucleophilen Reaktionspartners mittels zeitabhängiger NMR-Spektroskopie untersucht.

Preparation of 2-Alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-ones by Friedel-Crafts Reaction of *O*-Acylsalicyloyl Chlorides and Aromates

Friedel-Crafts reaction of *O*-acylsalicyloyl chlorides with reactive aromates and aromatic heterocycles yields under the catalytic influence of stannic chloride 2-alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-ones (6). Following the reaction by proton resonance spectroscopy the intermediately formed cyclic acetoxonium ion 4 of salicylic acid could be verified. The kinetics of the formation of this ion from *O*-acetylsalicyloyl chloride and stannic chloride was investigated by means of time-dependent n.m.r. spectroscopy even in the absence of a nucleophile.

Das ambivalente Verhalten von *O*-Acylsalicyloylchloriden (1) geht aus einer Anzahl in neuerer Zeit publizierter Reaktionen hervor. So erhielten *Renson* und Mitarbb.^{1,2)} aus der Reaktion von 1 mit Grignard-Verbindungen die erwarteten *o*-(Acyloxy)phenylketone (2), während die Umsetzung mit cadmiumorganischen Verbindungen zu 2,2-disubstituierten 1,3-Benzodioxan-4-onen (3) führte. *Rüchardt* und *Rochlitz*³⁾ erhielten je nach den gewählten Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung von *O*-Acetylsalicyloylchlorid (1a) mit Alkylhydroperoxiden, Alkoholen, Thiolen und Phenolen entweder Verbindungen vom Typ 3 oder Ester der *O*-Acetylsalicylsäure. Beide Arbeitsgruppen postulierten ein ringtautomerer Säurechlorid als eigentlichen Reaktanten, der für die Bildung von 3 verantwortlich gemacht wird. *Brinkmann* und *Rüchardt*⁴⁾ ist es gelungen, das diesem cyclischen Chlorid zugrunde liegende Acetoxonium-Ion 4 der Salicylsäure als Hexachloroantimonat zu isolieren.

¹⁾ *M. Renson* und *F. Schoofs*, Bull. Soc. Chim. Belges 69, 236 (1960).

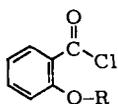
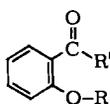
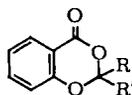
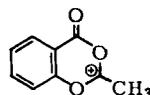
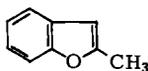
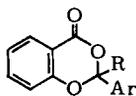
²⁾ *M. Renson* und *J.-C. D'Harcour*, Bull. Soc. Chim. Belges 71, 245 (1972).

³⁾ *C. Rüchardt* und *S. Rochlitz*, Liebigs Ann. Chem. 1974, 15.

⁴⁾ *H. Brinkmann* und *C. Rüchardt*, Tetrahedron Lett. 1972, 5221.

Friedel-Crafts-Acylierung mit *O*-Acylsalicyloylchloriden

Über die Friedel-Crafts-Acylierung mittels **1** ist unseres Wissens nichts in der Literatur bekannt. Es wurde nur von *Kaneyuki*⁵⁾ eine unter Friedel-Crafts-Bedingungen ablaufende Reaktion von **1a**, allerdings mit Malonester als zu acylierender Komponente, beschrieben, die zu 4-Hydroxycumarin führte. Im Gegensatz dazu fanden wir bei der Reaktion mit Heteroaromaten, wie z. B. 2-Methylbenzofuran (**5**), und reaktionsfähigen Aromaten, wie Resorcindimethyläther, in Gegenwart von Zinn(IV)-chlorid nach kurzen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur 2-Alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-one (**6**) als Reaktionsprodukte neben wechselnden Mengen an Alkylarylketonen (**7**), die durch Hydrolyse aus **6** entstanden waren. Die Mengenverhältnisse von **6** und **7** hängen von der Elektronendichte der einge-

**1a:** R = COCH₃**b:** R = COC₂H₅**2****3****4****5****6a-f****7**

	R	Ar		R	Ar
6a	CH ₃		6d	CH ₃	
b	CH ₃		e	CH ₃	
c	C ₂ H ₅	wie a	f	CH ₃	C ₆ H ₅ (OCH ₃) ₂ -(2, 4)

setzten Aromaten ab. Im Falle aromatischer Verbindungen sehr hoher Elektronendichte, wie z. B. Phloroglucin-trimethyläther oder 7-Methoxy-2-methylbenzofuran, konnten überhaupt nur die entsprechenden Alkylarylketone isoliert werden. Dies steht mit der Hydrolysierbarkeit von **6** in Zusammenhang, die in saurem Medium mit der Stärke der induktiven Effekte der Substituenten am C-2 zunimmt. Ebenso sind die Verbindungen **6** in leicht alkalischem Medium instabil. Durch Kochen in einer alkoholisch-wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat/Natriumacetat werden sie quantitativ in **7** und Salicylsäure gespalten.

⁵⁾ *H. Kaneyuki*, Bull. Chem. Soc. Japan **35**, 519 (1962).

Thermolyse von 6e

Gilchrist und Storr⁶⁾ erwähnen eine Synthese von 3 durch Cycloaddition des Ketens 6-Carbonyl-2,4-cyclohexadienon und entsprechender Ketone. Aus thermodynamischen Gründen sollte bei höheren Temperaturen die Umkehrung dieser Reaktion erwartet werden. Tatsächlich wurde von uns die Umwandlung des 2-Methyl-2-(2-methyl-5-nitro-3-indolyl)-1,3-benzodioxan-4-ons (6e) in 3-Acetyl-2-methyl-5-nitroindol oberhalb des Schmelzpunktes von 6e beobachtet. Die Massenspektren der Verbindungen 6a–f zeigten, daß die Fragmentierung des Molekül-Ions in jedem der Fälle unter primärer Abspaltung des Bruchstückes $m/e = 120$ erfolgt war. Im Bereich von $M^+ - 120$ bis $m/e = 120$ entsprachen die Massenspektren genau denen jener Ketone, die durch hydrolytische Spaltung von 6a–f erhalten worden waren.

Verfolgung der Friedel-Crafts-Acylierung mit NMR-Spektroskopie

Der Ablauf der Friedel-Crafts-Reaktion wurde mittels NMR-Spektroskopie anhand der Reaktion von 1a mit 5 untersucht. Aus Löslichkeitsgründen wurde Deuteriochloroform anstelle von Benzol als Lösungsmittel verwendet. Die Lage der Methylprotonensignale der Ausgangs-, End- und Zwischenverbindungen konnte eindeutig festgelegt und die zeitliche Änderung der Signalintensitäten gemessen werden. Das Auftreten des Acetoxonium-Ions 4 wurde dabei bewiesen. Wir fanden das Signal der dem Ion 4 zugehörigen Methylgruppe in guter Übereinstimmung mit Brinkmann und Rüchardt⁴⁾ bei $\delta = 2.64$ ppm. In gleicher Weise beobachteten wir die Bildung von 4 bei der Reaktion von 1a mit Zinn(IV)-chlorid auch in Abwesenheit eines nucleophilen Reaktionspartners. Eine quantitative Auswertung der Zeitabhängigkeit der entsprechenden Signalintensitäten war jedoch nur bis zu Umsätzen von 60% möglich, da nach längeren Reaktionszeiten die Bildung von Neben- oder Folgeprodukten zu Signalüberlagerungen führte. Die Bildung des Acetoxonium-Ions 4 erfolgte unter sonst gleichen Bedingungen, aber in Gegenwart von 5, etwa 30–50mal schneller. Dieser beschleunigende Effekt dürfte auf den bei der Friedel-Crafts-Reaktion freigewordenen Chlorwasserstoff zurückzuführen sein.

Herrn Prof. Dr. K. Kratzl danken wir für die stete Förderung dieser Arbeit. Außerdem danken wir dem Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

2-Alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-one 6a–f: 35 mmol 1a oder b und 30 mmol der entsprechenden aromatischen Verbindung in 40 ml trockenem Benzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß und starkem Rühren in 5 min mit einer Lösung von 30 mmol (7.8 g) Zinn(IV)-chlorid (fumans) in 20 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Während der Reaktion soll der Ansatz auf Raumtemp. gehalten werden. Die Gesamtreaktionszeiten sind für jede der Verbindungen 6a–f in der Tabelle angeführt. Danach wird die Mischung mit 50 ml 5 N HCl versetzt und heftig geschüttelt. Die organische Phase wird mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel schließlich i. Vak. entfernt. Die so erhaltenen Rohprodukte können durch Kristallisation aus Äthanol oder durch Destillation bei 0.001 Torr gereinigt werden.

⁶⁾ T. Gilchrist und R. Storr, *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, S. 166, Cambridge University Press, Cambridge 1972.

Wegen der schlechten Löslichkeit des 2-Methyl-5-nitroindols in Benzol wurde zur Darstellung von **6e** Nitrobenzol als Lösungsmittel gewählt. Nach der Hydrolyse mit 5 N HCl hat sich der Großteil des als Nebenprodukt gebildeten 3-Acetyl-2-methyl-5-nitroindols abgeschieden und kann abfiltriert werden. Die resultierende klare Nitrobenzollösung wird mit dem gleichen Vol. Petroläther/Benzol (5:2) versetzt und 2 h auf 0°C gekühlt, wobei sich das Produkt abscheidet. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äthanol.

Tab. Produkte der Friedel-Crafts-Acylierung von reaktiven Aromaten und Heteroaromaten mit **1^{a)}**

-1,3-benzodioxan-4-on (6)	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Reakt.-Zeit (min)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H
6a 2-Methyl-2-(2-methylbenzofuran-3-yl)-	134–136	70	20	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294.3)	Ber. 73.46 4.79 Gef. 73.93 4.81
b 2-(2-Äthylbenzofuran-3-yl)-2-methyl-	72–74	50	15	C ₁₉ H ₁₆ O ₄ (308.3)	Ber. 74.02 5.23 Gef. 73.76 5.31
c 2-Äthyl-2-(2-methylbenzofuran-3-yl)-	106–108	55	15	C ₁₉ H ₁₆ O ₄ (308.3)	Ber. 74.02 5.23 Gef. 74.12 5.28
d 2-Methyl-2-(2-methylbenzo[<i>b</i>]thien-3-yl)-	Öl	25	10	C ₁₈ H ₁₄ SO _{3^{b)}} (310.4)	Ber. 69.66 4.55 Gef. 69.46 4.80
e 2-Methyl-2-(2-methyl-5-nitro-3-indolyl)-	227–230	25	10	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O _{5^{c)}} (338.3)	Ber. 63.90 4.17 Gef. 63.81 4.26
f 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-	Öl	30	10	C ₁₇ H ₁₆ O ₅ (300.3)	Ber. 68.00 5.37 Gef. 67.83 5.50

^{a)} **6a, b, d–f** dargestellt durch Acylierung von R'H mit **1a**, **6c** desgl. mit **1b**.

^{b)} S Ber. 10.33 S Gef. 9.98.

^{c)} N Ber. 8.28 N Gef. 8.52.

3-Acetyl-7-methoxy-2-methylbenzofuran: Erfolgt die Umsetzung von 7-Methoxy-2-methylbenzofuran mit **1a** in der für die Darstellung von **6a–f** angegebenen Weise, so erhält man nach 10 min Reaktionsdauer ausschließlich 3-Acetyl-7-methoxy-2-methylbenzofuran. Ausb. 70%, Schmp. 104–105°C (aus Äthanol).

C₁₂H₁₂O₃ (204.2) Ber. C 70.57 H 5.92 Gef. C 70.68 H 6.01

2,4,6-Trimethoxyacetophenon: Ebenso reagiert **1a** mit Phloroglucin-trimethyläther nach 10 min mit 75% Ausb. zu 2,4,6-Trimethoxyacetophenon. Schmp. 100–102°C (aus Äthanol) (Lit. ⁷⁾ 100°C).

C₁₁H₁₄O₄ (210.2) Ber. C 62.85 H 6.71 Gef. C 62.63 H 6.81

Hydrolyse von 6a–f: Jeweils 1 mmol der Verbindungen **6a–f** werden mit 0.3 g Natriumhydrogencarbonat und 0.3 g Natriumacetat in 100 ml 50proz. Äthanol (im Falle von **6e** Diäthylenglycolmonomethyläther) 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Alkylarylketone **7** können durch Einengen des Chloroformextraktes rein und kristallisiert erhalten werden. Unter den angegebenen Bedingungen ist die Hydrolyse quantitativ, es konnte in keinem Fall in der ursprünglichen Reaktionslösung Ausgangsmaterial gaschromatographisch nachgewiesen werden. Die Ausb. waren nahezu quantitativ.

3-Acetyl-2-methylbenzofuran (aus **6a**): Schmp. 50–52°C (Lit. ⁸⁾ 52°C).

3-Acetyl-2-äthylbenzofuran (aus **6b**): Sdp. 106–108°C/3 Torr (Lit. ⁹⁾ 165–166°C/20 Torr).

⁷⁾ St. von Kostanecki und J. Tambor, Ber. Deut. Chem. Ges. **32**, 2261 (1899).

⁸⁾ V. T. Suu, N. P. Buu-Hoi und N. D. Xuong, Bull. Soc. Chim. France **1962**, 1875.

⁹⁾ M. Bisagni, N. P. Buu-Hoi und R. Royer, J. Chem. Soc. C **1955**, 3688.

2-Methyl-3-propionylbenzofuran (aus **6c**): Schmp. 43–45°C (Lit.¹⁰) Sdp. 164–166°C/17 Torr).

3-Acetyl-2-methylbenzo[*b*]thiophen (aus **6d**): Schmp. 67–69°C (Lit.¹¹) 71–72°C).

3-Acetyl-2-methyl-5-nitroindol (aus **6e**): Schmp. 299–301°C.

C₁₁H₁₀N₂O₃ (218.2) Ber. C 60.55 H 4.62 N 12.84 Gef. C 60.98 H 4.60 N 13.01

2,4-Dimethoxyacetophenon (aus **6f**): Schmp. 39–40°C (Lit.¹²) 39–40°C).

Thermolyse von 6e: In einem kleinen Becherglas werden 0.3 g **6e** 20 min auf 270°C in einem Metallbad erhitzt, wobei sich aus der Schmelze feste Kristalle abscheiden. Das Reaktionsgut wird aus Äthanol umkristallisiert und das erhaltene Keton als 3-Acetyl-2-methyl-5-nitroindol mittels DC und Misch-Schmp. identifiziert.

NMR-spektroskopische Messungen: Die Untersuchungen wurden mit einem 100-MHz-Gerät durchgeführt. **1a** wurde eingewogen, die flüssigen Reaktionspartner wurden mit einer kalibrierten Injektionsspritze zugefügt (Lösungsmittel jeweils 0.4 ml CDCl₃). Bei der Berechnung der Konzentrationen wurden die Vol. der Reaktanten berücksichtigt. Alle Reaktionen wurden bei 30°C durchgeführt. Als Zeit *t* = 0 wurde der Zeitpunkt der Zugabe des die Reaktion startenden Zinn(IV)-chlorids angenommen. Die Reaktion von **1a** zu **4** wurde im Konzentrationsbereich von 0.23–0.60 mol/Liter mit äquimolarer bis doppelt molarer Zinn(IV)-chlorid-Konzentration verfolgt. Die Bildung von **6a** aus **1a** und **5** über das intermediär gebildete Acetoxonium-Ion **4** wurde mehrmals bei verschiedenen Ausgangskonzentrationen (z. B. *c*_{1a} = 0.296, *c*₅ = 0.216 und *c*_{SnCl₄} = 0.296 mol/Liter) beobachtet.

Für die Methyl-Signale der Ausgangs-, End- und Zwischenverbindungen wurden folgende δ -Werte bestimmt (TMS als äußerer Standard): **1a**: 2.36; **4**: 2.64; **5**: 2.46; **6a**: 2.09 (2-CH₃) und 2.54 ppm (2'-CH₃). Zusätzlich wurde das Auftreten einer vermutlich protonierten Spezies von **6a** beobachtet mit δ = 2.93 (2'-CH₃) und 3.04 ppm (2-CH₃).

¹⁰) M. Hubert-Habart, K. Takagi, A. Cheutin und R. Royer, Bull. Soc. Chim. France 1966, 1587.

¹¹) M. Pailer und E. Romberger, Monatsh. Chem. 92, 677 (1961).

¹²) C. R. Noller und R. Adams, J. Amer. Chem. Soc. 46, 1893 (1924).