

Über die Synthese von in Position 5 halogenierten, im aromatischen Kern substituierten Valerophenonen

Von

D. Binder und C. R. Noe

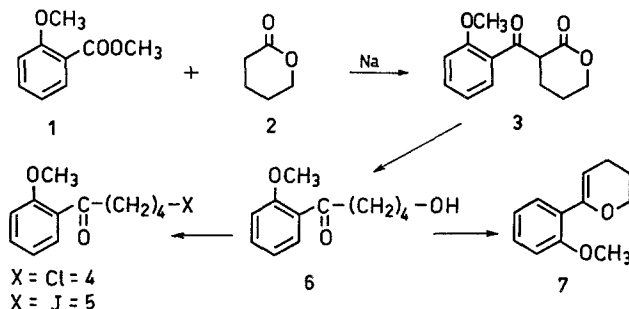
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien, Österreich

(Eingegangen am 15. Januar 1973)

Synthesis of in Position 5 Halogenated, in the Aromatic Nucleus Substituted Valerophenones

The preparation of 5-chloro-2'-methoxy-valerophenone and 5-iodo-2'-methoxy-valerophenone proceeding from the δ -lactone of the corresponding 2-(*o*-methoxybenzoyl)-5-hydroxy-valeric acid is described.

Im Rahmen anderer Arbeiten war es notwendig, größere Mengen von 4 bzw. 5 herzustellen. Da diese Verbindungen noch nicht bekannt waren und die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung von ω -halogenierten Valerophenonen^{1, 2} nicht universell anwendbar waren oder nur schlechte Ausbeuten lieferten, entwickelten wir einen Syntheseweg, der, ausgehend von den entsprechenden Benzoesäureestern, gut zur Herstellung einer Vielzahl von im Benzolkern substituierten, in Pos. 5 halogenierten Valerophenonen verwendbar ist.



Er besteht aus einer *Claisen*-Kondensation von 2 mit 1 und anschließender Behandlung des entstandenen 3 mit kalter konz. HCl, wobei sich 4 in guter Ausbeute bildet. Ähnliche Lactonacylierungen sind in der Literatur mehrfach beschrieben³, wobei eine Vielzahl von

Kondensationsmitteln vorgeschlagen wurde. Bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurde Natriumdraht in absol. Benzol mit recht gutem Erfolg verwendet. Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Umsetzung von **3** mit konz. HCl zeigte, daß das Lacton **3** rasch zum Alkohol **6** hydrolysiert und dieser dann langsam in **4** umgewandelt wird. Der überraschend leichte Austausch einer primären OH-Gruppe gegen Chlor (durch HCl) in **6** tritt auch beim unsubstituierten 5-Hydroxyvalerophenon auf und wird von *Pasto* und *Serve*⁴ durch einen Nachbargruppeneffekt der Carbonylgruppe erklärt. **6** konnte schließlich durch Einwirkung geringer Mengen Salzsäure auf eine Lösung von **3** in Dioxan—Wasser rein erhalten werden. Die HNMR-Spektren von **4** und **6** zeigten große Ähnlichkeit. Lediglich das Triplett für die Methylenprotonen neben der Hydroxylgruppe von **6** lag mit $\delta = 3,62$ bei etwas tieferem Feld als jenes der dem Chloratom benachbarten Methylenprotonen von **4**. Weiters erschien das Signal für das Hydroxylproton von **6** bei $\delta = 2,37$. Seine Zuordnung konnte durch den Ersatz des Hydroxylprotons durch Deuterium mittels Schütteln mit D₂O bestätigt werden.

6 ist ein gelbliches Öl, das sich leicht zu **7** umwandelt; **7** entstand bei sämtlichen Versuchen zur Herstellung von **6** aus **3** in verdünnter wäßriger Salzsäure als Nebenprodukt und konnte von diesem durch Säulenchromatographie und Destillation getrennt werden. Die fehlende Carbonylbande im Infrarotspektrum und das HNMR-Spektrum bestätigten die Struktur von **7**. Auch **4** lagerte sich bei längerem Stehen zu **7** um. Diese Reaktion entspricht der bekannten reversiblen Umwandlung von 5-Chlorvalerophenon zu 3,4-Dihydro-6-phenyl-2H-pyran¹.

5 stellten wir aus **4** (*Finckelstein*-Reaktion) her, da die direkte Herstellung durch Hydrolyse von **3** mittels Jodwasserstoffsäure von beträchtlicher Entmethylierung der CH₃O-Gruppe begleitet war. **5** wurde als farbloses Öl erhalten, das sich selbst bei -20° bald unter Dunkel-färbung zersetzte; aus diesem Grund konnte auch für **5** keine stimmende Elementaranalyse erhalten werden. Die Strukturaufklärung von **5** erfolgte vor allem durch den Vergleich seines Kernresonanzspektrums mit denen von **4** und **6**. Die Lage der meisten Protonensignale stimmte bei allen Verbindungen weitgehend überein, lediglich die Triplets für die dem Halogen bzw. der Hydroxylgruppe benachbarten Protonen zeigten die erwarteten Unterschiede in der Verschiebung, nämlich $\delta = 3,2$ für **5** gegenüber $\delta = 3,55$ für **4** und $\delta = 3,62$ für **6**.

Experimenteller Teil

*δ -Lacton der 2-(*o*-Methoxybenzoyl)-5-hydroxy-valeriansäure (3)*

In 500 ml absol. Benzol wurden 16,1 g Na eingepreßt. Eine Mischung von 70 g **2** und 104 g frisch destill. **1** wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dieser Zeit lag eine dunkelbraune

Lösung vor, die mit Äther verdünnt und vorsichtig unter Kühlen in einen Überschuß von $n\text{-H}_2\text{SO}_4$ gegossen wurde. Die org. Schicht wurde abgetrennt, mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das ölige Rohprodukt (142,7 g) kristallisierte bei -20° über Nacht. Die farblosen Kristalle wurden mit Petroläther gewaschen und aus Cyclohexan umkristallisiert; Schmp. $96\text{--}98^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 66,66, H 6,02. Gef. C 66,87, H 5,98.

5-Chlor-2'-methoxy-valerophenon (4)

10 g **3** wurden in 70 ml konz. HCl über Nacht gerührt; hierauf wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. 8,7 g Rohprodukt wurden bei 100° Luftbadtemp. und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr destilliert. Farbloses Öl.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$. Ber. C 63,58, H 6,67, Cl 15,64.
Gef. C 63,80, H 6,80, Cl 15,63.

5-Hydroxy-2'-methoxy-valerophenon (6) und 3,4-Dihydro-6-(o-methoxyphenyl)-2H-pyran (7)

8 g **3** wurden in 200 ml 50proz. wäbr. Dioxan gelöst und nach Zusatz von 10 ml $2n\text{-HCl}$ 20 Stdn. stehengelassen. Anschließend wurde ausgeäthert, die Ätherphase mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Trennung der entstandenen Produkte (**6** und **7**) erfolgte säulenchromatographisch (Aluminiumoxid Woelm neutral; Laufmittel Benzol : Äther = 1 : 1). Aus den ersten Fraktionen des Eluats konnten 0,9 g **7** isoliert werden, aus späteren Fraktionen wurden 5,5 g **6** gewonnen. Zur weiteren Reinigung wurde sowohl **6** als auch **7** im Vak. destilliert. **6** ging bei 10^{-2} Torr bei einer Luftbadtemp. von $105\text{--}110^\circ$ über. **7** wurde bei 80° Luftbadtemp. und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr als farbloses Öl gewonnen.

5-Hydroxy-2'-methoxy-valerophenon (6)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Ber. C 69,22, H 7,74. Gef. C 70,02, H 7,78.

3,4-Dihydro-6-(o-methoxyphenyl)-2H-pyran (7)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Ber. C 75,76, H 7,42. Gef. C 74,79, H 7,37.

5-Jod-2'-methoxy-valerophenon (5)

8 g **4** und 5,25 g NaJ wurden in 300 ml Aceton 30 Stdn. in N_2 -Atmosphäre unter Rückfluß gekocht. Nach Abtrennung des ausgefallenen NaCl wurde das Aceton abgedampft und der Rückstand zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Es wurden 9,7 g öliges Produkt gewonnen, das bei 95° Luftbadtemp. und $5 \cdot 10^{-4}$ Torr destilliert wurde. Das bei der Destillation gewonnene farblose Öl färbte sich innerhalb weniger Stdn. durch Zersetzung dunkel und konnte wegen seiner großen Instabilität nicht analysiert werden.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Literatur

- ¹ *H. Normant*, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. [Paris] **231**, 909 (1950).
² *A. N. Nesmeyanov* und *L. I. Zakharkin*, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Chim. Nauk **1955**, 224; *R. F. Collins* und *M. Davis*, J. Chem. Soc. **1961**, 1863; *P. A. J. Janssen*, Belg. Pat. 577 977, 15. Mai **1959**; *P. A. J. Janssen*, US-Pat. 2 975 182, 14. März **1961**; *J. M. Stewart* und *D. W. Woolley*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4951 (1959); *T. I. Bieber* und *E. H. Eisman*, J. Org. Chem. **27**, 678 (1962); *J. W. Wilt* und *J. W. Hill*, J. Org. Chem. **26**, 3523 (1961); *M. Julia*, *R. Melamed* und *R. Gombert*, Ann. Inst. Pasteur **109**, 343 (1965); *F. G. Bordwell* und *W. T. Brannen*, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 4645 (1964); *J. Colonge*, *G. Descotes* und *J. C. Soula*, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. [Paris] **254**, 887 (1962); *G. Descotes* und *J. C. Soula*, Bull. Soc. Chim. France **1964**, 2639.
³ *F. Korte* und *H. Machleidt*, Chem. Ber. **88**, 136, 1676 (1955); **90**, 2137 (1957); *A. Heel*, Angew. Chem. **71**, 710 (1959).
⁴ *D. J. Pasto* und *M. P. Serve*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 1515 (1965).