

Eine einfache Methode zur Darstellung von Aryl-trifluormethylketonen

Gerhard Simchen,* Andreas Schmidt

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart, Germany

Received 5 April 1996

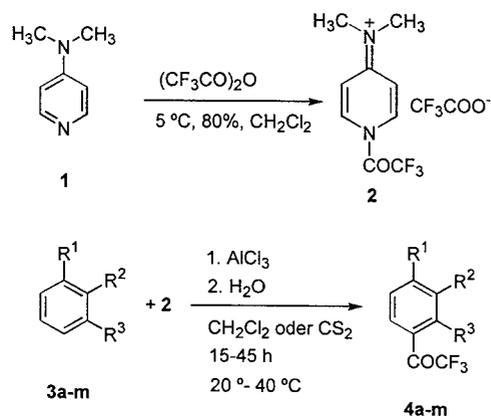
A Simple Method for the Preparation of Aryl Trifluoromethyl Ketones

4-Dimethylamino-1-trifluoroacetylpyridinium trifluoroacetate (**2**) is an effective, easy to handle and stable trifluoroacetylation agent. Aryl trifluoromethyl ketones **4** are obtained in good yields by reaction of **2** with aromatic compounds **3** in the presence of aluminum chloride.

Zur direkten Einführung der Trifluoracetylgruppe in Aromaten dienten bisher das nur schwierig zu handhabende Trifluoracetylchlorid neben Trifluoressigsäureanhydrid, wobei letzteres nur in Reaktionen mit besonders nucleophilen Aromaten befriedigende Ketonausbeuten liefert.¹ Auch Acylierungsreaktionen mit Trifluoracetyltriflat sind auf sehr reaktionsfähige Aromaten beschränkt.² Ein effektives Trifluoracetylierungsmittel ist 2-Trifluoracetoxypyridin,³ das bei Umsetzungen mit Aromaten in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid hohe Ausbeuten an Aryltrifluormethylketonen ergibt. Auch metallorganische Synthesen wurden zur Gewinnung dieser Ketone eingesetzt.^{1,4} Diesbezüglich gelang ein präparativer Fortschritt durch die Acylierung von Arylkupferreagentien mit Trifluoressigsäureanhydrid.⁴

Ohne es zu isolieren, benutzten wir das 4-Dimethylamino-1-trifluoroacetylpyridinium-trifluoroacetat (**2**) bereits früher zur Einführung von C–C-Doppelbindungen durch β -Eliminierung von Trimethylsilanol.^{5–8} **2** ist sehr einfach aus 4-Dimethylaminopyridin (**1**) und Trifluoressigsäureanhydrid als stabiles, unter Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbares Salz gewinnbar (Schema 1).

Versetzt man das in Dichlormethan oder Schwefelkohlenstoff suspendierte Salz **2** mit zwei Äquivalenten Aluminiumtrichlorid, so erfolgt über die Komplexbildung des



Schema 1

Trifluoracetations hinaus *O*-Adduktbildung, vermutlich an der *N*-Trifluoracetylgruppe von **2**.

Das so aktivierte Agens **2** setzt sich nun mit den Aromaten **3a–m** innerhalb von 15 h bei 20–40 °C zu den Trifluormethylketonen **4a–n** um (Schema 1, Tab. 1). Unter identischen Bedingungen erfolgt auch die Acylierung von Thiophen **3o** zu **4o** (Schema 3, Tab. 2). Ungewöhnlich lange Reaktionszeiten (6 d) beansprucht die Trifluoracetylierung von *p*-Xylol (**3n**) zu **4n** (Schema 2).

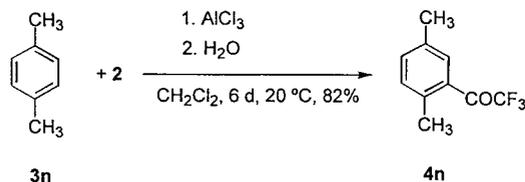
Während sich das stark nucleophile Pyroll (**3p**) mit **2** bereits in Abwesenheit von Lewis-Säuren umsetzt, werden die Grenzen der durch Aluminiumtrichlorid-kataly-

Table 1. Dargestellte Aryl-trifluormethylketone **4a–m**

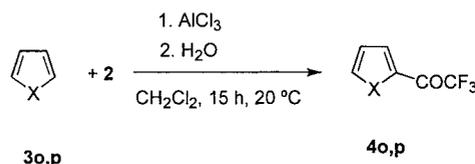
Produkt	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute (%)	bp ^a (°C/Torr)	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS) δ, J(Hz)
4a	Me	H	H	79	66/15 (76/18) ³	2.44 (s, 3 H, CH ₃), 7.31–7.97 (m, 4 H _{arom})
4b^b	Et	H	H	70	85/15	1.27 (t, 3 H, J = 7.6, CH ₃), 2.76 (q, 2 H, J = 7.6, CH ₂), 7.44–8.01 (m, 4 H _{arom})
4c	<i>i</i> -Pr	H	H	46	96/15 (97/13) ³	1.30 (d, 6 H, J = 7.0, CH ₃), 3.00 (sept, 1 H, J = 6.9, CH), 7.38–8.02 (m, 4 H _{arom})
4d^b	Bu	H	H	67	116/15	0.93 (t, 3 H, J = 7.2, CH ₃), 1.29–1.43 (m, 2 H, cH ₂), 1.56–1.69 (m, 2 H, CH ₂), 2.69 (t, 2 H, J = 7.6, CH ₂), 7.35–7.99 (m, 4 H _{arom})
4e	<i>t</i> -Bu	H	H	72	100–108/1 (108/13) ³ mp 47 °C	1.36 (s, 9 H, CH ₃), 7.54–8.04 (m, 4 H _{arom})
4f	Me	Me	H	83	95/15 (95/15) ³	2.34 (s, 3 H, CH ₃), 2.36 (s, 3 H, CH ₃), 7.27–7.83 (m, 3 H _{arom})
4g	Me	H	Me	82	85/15 (90/19) ³	2.40 (s, 3 H, CH ₃), 2.56 (s, 3 H, CH ₃), 7.13–7.82 (m, 3 H _{arom})
4h	OMe	H	H	71	106/15 (122/47) ³	3.91 (s, 3 H, OCH ₃), 6.98–8.07 (m, 4 H _{arom})
4i	OPh	H	H	79	80/0.001 (129/1) ³	6.97–8.04 (m, 9 H _{arom})
4j	NMe ₂	H	H	55	mp 74 °C (mp 74 °C)	3.09 (s, 6 H, NCH ₃), 6.63–7.95 (m, 4 H _{arom})
4k	H	H	H	55	47/15 (66–67/33) ³	7.52–8.10 (m, 5 H _{arom})
4l^b	F	H	H	51	50/15	7.82–8.15 (m, 4 H _{arom})
4m	Cl	H	H	32	76/15 (84/24) ¹⁰	7.50–8.02 (m, 4 H _{arom})

^a Literatursiedepunkt in Klammern.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen: C ± 0.19, H ± 0.3.



Schema 2



Schema 3

sierten Acylierung bei *–*I-substituierten Aromaten, wie Chlorbenzol (**3m**) erreicht (Tabelle 1). *–*M-substituierte Benzolderivate sind der Trifluoracetylierung nicht mehr zugänglich. Eine weitere Vereinfachung der Verfahrensweise gelingt durch in situ Synthese des Salzes **2**.

4-Dimethylamino-1-trifluoracetyl-pyridinium-trifluoracetat (**2**):

Unter Feuchtigkeitsausschluß gab man zu einer Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (**1**; 24.43 g, 0.20 mol) in absol. CH₂Cl₂ (400 mL) unter Rühren und Eiskühlung allmählich (CF₃CO₂)₂O (42.01 g, 0.20 mol) gelöst in absol. CH₂Cl₂ (50 mL) so zu, daß die Innentemp. 10 °C nicht überschritten wurden. Man rührte noch 30 min im Eisbad, saugte unter Feuchtigkeitsausschluß ab und trocknete i. Vak. Ausbeute: 53.15 g (80%); mp 102–103 °C.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 3.22 (s, 6H, NCH₃), 6.91–8.21 (m, 4H_{arom}).

IR (KBr): ν = 1680 cm^{–1} (C=O).

Aryl-trifluormethylketone **4a–j**, **o**; Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Man legte entweder eine Mischung aus **2** (23.25 g, 70 mmol) und dem Aromaten **3a–j**, **o** (75 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) vor oder man fügte zu einem Gemisch aus **1** (8.56 g, 70 mmol) und dem Aromaten **3a–j**, **o** (75 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) unter Rühren und Eiskühlung sukzessive (CF₃CO₂)₂O (14.70 g, 70 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (10 mL) so zu, daß die Innentemp. 10 °C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch versetzte man nun unter Feuchtigkeitsausschluß (Feststoffdosiertrichter) langsam mit AlCl₃ (23.33 g, 175 mmol), wobei die Temp. nicht über +5 °C ansteigen sollte (Eis/Kochsalz-Kühlung). Man rührte noch 15 h bei RT, gab auf Eis (150 g), schüttelte die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (40 mL) und wusch die organische Phase mit Kochsalzlösung (2 × 40 mL). Nach Trocknung über MgSO₄ entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und destillierte die Rohprodukte fraktionierend. **4j** wurde aus EtOH (30 mL) umkristallisiert (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 2. Dargestellte Hetaryl-trifluormethylketone **4o**, **p**

Produkt	X	Ausbeute	bp (°C)/Torr ^a	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS) δ
4o	S	78	58/15 (163/760) ^{4,11}	7.24–7.28 (m, 1 H), 7.90–7.96 (m, 1 H), 7.97–8.00 (m, 1 H)
4p^b	NH	70	85/15 (mp 46 °C) ¹¹	6.38–6.40 (m, 1 H), 7.19–7.22 (m, 1 H), 7.29–7.30 (m, 1 H)

^a Literaturwerte in Klammern.

^b Reaktionsführung und Aufarbeitung wie bei **4o**, aber ohne AlCl₃.

Aryl-trifluormethylketone **4k–m**; Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu **1** (8.56 g, 70 mmol) und dem Aromaten **3k–m** (75 mmol) in CS₂ (100 mL) gab man unter Feuchtigkeitsausschluß, Rühren und Eiskühlung (CF₃CO₂)₂O (14.7 g, 70 mmol) so zu, daß 10 °C nicht überschritten wurden. Man versetzte nun allmählich mit AlCl₃ (23.33 g, 175 mmol), entfernte das Eisbad gegen Ende der Zugabe und rührte 45 h bei 35–40 °C. Das Reaktionsgemisch gab man auf Eis (150 g), schüttelte die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (40 mL) aus und wusch die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung (2 × 40 mL). Nach Trocknung über MgSO₄ wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Rohprodukte fraktionierend destilliert (Tabelle 1).

2,5-Dimethylphenyl-trifluormethylketon (**4n**):

Zu **1** (8.56 g, 70 mmol) und **3n** (7.96 g, 75 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) gab man unter Rühren, Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß langsam (CF₃CO₂)₂O (14.70 g, 70 mmol). Die Reaktionstemp. sollte 10 °C nicht überstiegen haben. Nun fügte man AlCl₃ (23.33 g, 175 mmol) durch einen Feststoffdosiertrichter zu und rührte 6 d bei 20 °C. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis (150 g) eingerührt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt fraktionierend destilliert; Ausbeute 11.6 g (82%); bp 78 °C/15 Torr.

¹H NMR (CDCl₃/TMS): δ = 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.20–7.66 (m, 3H_{arom}).

- (1) Begue, J.P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3207 und zitierte Literatur.
- (2) Forbus, T.R.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 313.
- (3) Keumi, T.; Shimada, M.; Takahashi, M.; Kitajima, H. *Chem. Lett.* **1990**, 783.
- (4) Kerdesky, F.A.J.; Basha, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2003 und zitierte Literatur.
- (5) Jacobsen-Bauer, A.; Simchen, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5355.
- (6) Seethaler, T.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 11.
- (7) Simchen, G.; Siegl, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 607.
- (8) Zerrer, R.; Simchen, G. *Synthesis* **1992**, 922.
- (9) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.
- (10) Fuchs, R.; Park, G.J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 993.
- (11) Mackie, R.K.; Mhatre, S.; Tedder, J.M. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 437.