

Synthesen von Heterocyclen, 55. Mitt.:

Über Reaktionen mit Salicylsäurechlorid

Von

E. Ziegler und H. D. Hanus

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 23. März 1964)

Es wird das Salicylsäurechlorid (I) hinsichtlich seines Reaktionsvermögens dem 6-Chlor-4-hydroxy-2-ketopyrancarbonsäurechlorid-(3) (II) gegenübergestellt.

Salicylsäurechlorid kann nach Angaben von *E. Kopetschni* und *L. Karczag*¹ bisweilen explosionsartig unter Verharzung reagieren. Auch *R. Anschütz* und *K. Riepenkröger*² berichten über heftig verlaufende Selbstzersetzungserscheinungen an anscheinend völlig reinen Präparaten. Dies mag der Grund sein, daß bisher mit I relativ selten experimentiert worden ist.

Neben Angaben über die Verwendung von I zur Herstellung pharmakologisch interessanter Salicylsäureamide finden sich in der Literatur auch solche, die auf die besondere Reaktivität dieser Verbindung hinweisen. So ist von *H. Simonis*³ beobachtet worden, daß Salicylsäurechlorid mit Phenylacetylen-Natrium zum Flavon reagiert. Ähnlich verläuft die Reaktion von I mit Rhodaniden zum Thiocarbonylsalicylamid⁴.

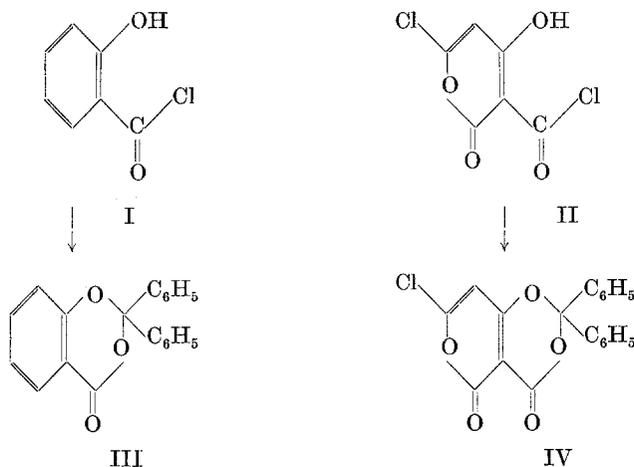
Das Salicylsäurechlorid weist in seiner Konstitution mit dem 6-Chlor-4-hydroxy-2-ketopyrancarbonsäurechlorid-(3) (II) gewisse Analogien auf, was bei einer Gegenüberstellung ihrer Formelbilder leicht zu erkennen ist.

¹ *E. Kopetschni* und *L. Karczag*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 235 (1914).

² *R. Anschütz* und *K. Riepenkröger*, Ann. Chem. **439**, 3 (1924).

³ *H. Simonis*, Z. Angew. Chem. **39**, 1462 (1926).

⁴ *T. Ukai*, *K. Motoda* und *T. Shirakami*, J. Pharm. Soc. Japan **57**, 33 (1937).



S. J. Davis und *J. A. Elvidge*⁵ haben bewiesen, daß bei der Umsetzung von Malonylchlorid mit Ketonen in erster Reaktionsfolge die Verbindung II entsteht, welche im Falle des Benzophenons unter Entbindung von HCl zum 7-Chlor-4,5-diketo-2,2-diphenyl-pyrano[4,3-*d*]-*m*-dioxin (IV) zusammentritt. Das Säurechlorid II kann ferner, wie die englische Forschergruppe um *J. A. Elvidge*⁶ und, unabhängig davon, *E. Ziegler* und Mitarbeiter⁷ gezeigt haben, auch mit Nitrilen, Isocyanaten und Senfölen zu neuartigen Heterocyclen reagieren.

E. Ziegler und Mitarb.⁷ vertreten die Ansicht, daß II aus Malonylchlorid über das entsprechende Ketensäurechlorid durch nachfolgende Dimerisierung desselben nach Art einer 1,4-Cycloaddition entsteht, womit nach diesen Autoren die Konstitution von II festgelegt erscheint. Diese Aussage ist insofern von Bedeutung, als *H. Schulte* und *A. Yersin*⁸ der dem Säurechlorid II zugrunde liegenden Säure [6-Chlor-4-hydroxy-2-ketopyranocarbonsäure-(3)], die sie als Nebenprodukt bei verschiedenen Synthesen bzw. aus Rückständen der Vakuumdestillation des Malonylchlorids isolierten, keine bestimmte Struktur zuordnen konnten. U. a. wird diese Säure als eine 4-Hydroxy-6-chlor-2-ketopyranocarbonsäure-(5) angesehen. *J. A. Elvidge*⁹ hat jedoch durch eingehende Untersuchungen bewiesen, daß der Verbindung II die angegebene Struktur eindeutig zukommt.

Auf Grund des bisher Gesagten schien es uns wert, die Reaktivität des Salicylsäurechlorids etwas eingehender zu untersuchen. Setzt man I

⁵ *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*, *J. Chem. Soc.* [London] **1952**, 4109; **1953**, 2251.

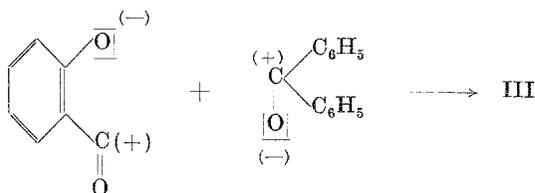
⁶ *S. J. Davis* und *J. A. Elvidge*, *J. Chem. Soc.* [London] **1962**, 3553; *M. A. Butt*, *J. A. Elvidge* und *A. B. Forster*, l. c. **1963**, 3069.

⁷ *E. Ziegler*, *G. Kleineberg* und *H. Meindl*, *Mh. Chem.* **94**, 544 (1963).

⁸ *H. Schulte* und *A. Yersin*, *Chem. Ber.* **89**, 714 (1956).

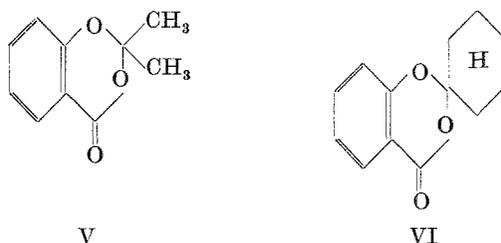
⁹ *J. A. Elvidge*, *J. Chem. Soc.* [London] **1962**, 2606.

bei etwa 120—130° mit Benzophenon um, so ist eine lebhaftere Reaktion unter Bildung von III zu beobachten. Rein formal kann hier von einer 1,4-Cycloaddition an eine C=O-Doppelbindung gesprochen werden.



Mit Aceton bildet sich das analog gebaute 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-benzodioxin (V), das bereits von *D. T. Mowry* und Mitarbeitern¹⁰ aus Salicylsäure und Isopropenylacetat unter dem Einfluß von Hg-Acetat und H₂SO₄ hergestellt worden ist. Diese Synthese kann als eindeutiger Strukturbeweis gelten.

Die Reaktion zwischen I und Cyclohexanon verläuft erst bei höheren Temperaturen (145—155°) und führt zur Spiroverbindung VI.



Als weitere Umsetzung sei die Reaktion zwischen 1-Hydroxy-2-naphthoesäurechlorid¹¹ und Benzophenon zum 2,2-Diphenyl-4-oxo-naphtho[1,2-*d*]-*m*-dioxin erwähnt.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß zwischen Salicylsäurechlorid I und 4-Hydroxy-6-chlor-ketopyrancarbonsäurechlorid-(3) (II) hinsichtlich des Vermögens, mit Ketonen Dioxanderivate zu bilden, weitgehende Analogie besteht, wobei aber der Verbindung II wohl eine größere Reaktivität zukommt.

Salicylsäurechlorid vermag aber auch mit *Schiffschen* Basen zu reagieren, wie noch zu berichten sein wird.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma I. R. Geigy AG., Basel, zu Dank verpflichtet.

¹⁰ *D. T. Mowry, W. H. Yanko und E. L. Ringwald, J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2358 (1947).

¹¹ *R. Anschütz, Ann. Chem.* **346**, 361 (1906).

Experimenteller Teil

1. 2,2-Diphenyl-4-oxo-1,3-benzodioxin (III)

4,8 g Salicylsäurechlorid und 7,5 g Benzophenon werden unter Feuchtigkeitsabschluß durch 6 Stdn. auf 120—130° erhitzt. Das nach längerem Stehen meist kristallin anfallende Rohprodukt reibt man mit 2 ml Äthanol an. Aus Cyclohexan farblose Plättchen vom Schmp. 117°. Ausb. 4,2 g (46% d. Th.).

$C_{20}H_{14}O_3$. Ber. C 79,46, H 4,67. Gef. C 79,52, H 4,82.

Erhitzt man III in alkohol. Lauge durch 5 Stdn. am Rückfluß, so erfolgt Zerfall in Salicylsäure und Benzophenon (charakterisiert als 2,4-Dinitrophenylhydrazon). Eine saure Hydrolyse gelingt dagegen nicht.

2. 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-benzodioxin (V)¹⁰

4,8 g Salicylsäurechlorid und 4,7 g Aceton werden durch 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, das überschüssige Aceton entfernt und das verbleibende viskose Öl durch Tiefkühlung zur Kristallisation gebracht. Nach Anreiben des Rohproduktes mit wenig Petroläther wird dieses mit verd. NaOH geschüttelt, um die in Spuren vorhandene Salicylsäure zu entfernen. Aus Cyclohexan farblose Prismen vom Schmp. 61°. Ausb. 2,2 g (41% d. Th.).

$C_{10}H_{10}O_3$. Ber. C 67,41, H 5,66. Gef. C 67,55, H 5,60.

Setzt man dem oben angegebenen Reaktionsgemisch 2 Tropfen konz. H_2SO_4 zu, so kann die Ausb. auf 2,8 g (52% d. Th.) gesteigert werden.

3. Spiro-Verbindung VI

Man erhitzt 6,4 g I und 4 g Cyclohexanon 5 Stdn. auf 145—155° und reibt nach dem Abkühlen vorerst mit wenig Äthanol, dann mit Petroläther an. Ausb. 4,2 g (48% d. Th.). Aus Wundbenzin farblose Plättchen vom Schmp. 75°.

$C_{13}H_{14}O_3$. Ber. C 71,54, H 6,47. Gef. C 71,68, H 6,49.

4. 2,2-Diphenyl-4-oxo-naphtho[1,2-d]-1,3-dioxin

Eine Mischung von 4,2 g 1-Hydroxy-2-naphthoesäurechlorid und 4,6 g Benzophenon wird 3 Stdn. auf 155—165° erhitzt. Die nach dem Erkalten kristallin anfallende Verbindung reibt man mit wenig Äthanol an. Aus Äthanol farblose Balken vom Schmp. 189°. Ausb. 3,8 g (54% d. Th.).

$C_{24}H_{16}O_3$. Ber. C 81,80, H 4,58. Gef. C 81,67, H 4,59.