

187. Kurt Hoesch: Eine neue Synthese aromatischer Ketone. I. Darstellung einiger Phenol-ketone.

[Aus dem Organ. Laborat. der Techn. Hochschule zu Charlottenburg.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom 14. Juni vom Verf.)

Phenolketone sind kernsynthetisch in großer Anzahl nach der Friedel-Craftsschen Vorschrift oder durch die Nenckische Kondensation von Säuren und Phenolen in Gegenwart wasserbindender Mittel dargestellt worden. Trotz ihrer Ergiebigkeit bedürfen aber diese Verfahren in allgemeiner wie in besonderer Hinsicht der Ergänzung, da sie einerseits ganz bestimmten Regeln bezüglich der Stelle des Eintritts von Säureresten in den Phenolkern unterworfen und zweitens für die Gewinnung der als Naturprodukte besonders interessierenden Phloroglucin-ketone nicht unmittelbar verwendbar sind.

Hinsichtlich dieser letzteren sei hervorgehoben, daß selbst eine so einfache Verbindung wie das Phloracetophenon, das als Aufbau-Komponente der Flavone, Flavanone und Flavanole, sowie zahlreicher Glucoside pflanzenchemisch von Bedeutung ist, bislang auf direktem Wege nicht erhalten werden konnte. Zwar glaubte ihm M. Nencki¹⁾ beigegeben zu sein, als er Acetylchlorid in Gegenwart von Eisenchlorid auf Phloroglucin einwirken ließ. Er mußte sich jedoch zwei Jahre später²⁾ davon überzeugen, daß bei dieser Arbeitsweise infolge der großen Kernreaktivität des symmetrischen Trioxybenzols das Diaceto-phloroglucin — übrigens in äußerst unzulänglicher Ausbeute — gebildet wird. Dagegen konnten Kostanecki und Tambor³⁾, welche eines Phloracetophenon-Derivates zur synthetischen Bearbeitung der oben erwähnten Pflanzenfarbstoffe bedurften, aus dem weniger kernreaktiven Trimethyläther des Phloroglucins das für ihre Zwecke genügende trimethylierte Monoacetophloroglucin in glatter Weise herstellen. Später wollen dann C. Bülow und H. Wagner⁴⁾ durch Aufspalten eines Anhydrophenylmethyl-dioxybenzopyranols zu dem Phloracetophenon gelangt sein, während G. Heller⁵⁾ aus dem Triaceto-triketo-hexamethylen ein Monoketon gewinnen konnte, das sich in seinen Eigenschaften mit dem kürzlich⁶⁾ von H. Leuchs und R. Sperling durch Verseifen des Phloracetophenon-3- ω -dicarbonsäureesters gewonnenen Produkt annähernd deckt, von dem Bülowschen aber durchaus verschieden ist. Die Untersuchungen, die Heller seinem Keton widmet, sind so eingehend und sorgfältig, daß an der

¹⁾ B. 30, 1766 [1897].

²⁾ B. 32, 2417 [1899].

³⁾ B. 32, 2261 [1899].

⁴⁾ B. 34, 1798 [1901].

⁵⁾ B. 45, 423 [1912].

⁶⁾ B. 48, 151 [1915].

Anwesenheit nur einer Acetogruppe im Kern nicht gezweifelt werden kann, wohingegen die Charakterisierung dieses Körpers als Triketohexamethylen-Derivat sowie die Hoffnung, von ihm aus zu einem Isomeren des Phloroglucins zu gelangen, nicht jedem durch die Hellerschen Erwägungen genügend gestützt erscheinen dürften.

Gelang also die Synthese des einfachsten aliphatischen Phloroglucinketons nur auf Umwegen, so ist die entsprechende rein aromatische Verbindung, das 2.4.6-Trioxy-benzophenon, die Grundsubstanz der in der Koto-Rinde enthaltenen Heilstoffe, überhaupt noch nicht dargestellt worden. Auch hier führen die bisher bekannten Verfahren zu weitergehenden Kondensationen, und selbst der Dimethyläther des Phloroglucins, aus welchem Pollak¹⁾ das Hydrokotoin synthetisierte, kann, wie E. Fischer²⁾ nachgewiesen hat, leicht in das kernsubstituierte Dibenzoderivat übergeführt werden.

Es galt daher, ein milderes Verfahren zu finden, welches bei Bearbeitung des Phloroglucins auf den Eintritt nur eines Säurerestes beschränkt blieb und zugleich als allgemein anwendbare und möglicherweise besonderen Substitutionsregeln folgende Synthese für die Darstellung bislang nur in isomerer Form bekannter Ketone Wert gewinnen konnte.

Nun hatte sich als bequemste Gewinnungsart der den Ketonen so nahe verwandten Phenolaldehyde die Gattermannsche Synthese erwiesen, bei welcher durch Einwirkung von Blausäure und Salzsäure auf Phenole die leicht zu Aldehyden verseifbaren Aldimid-Salze gebildet werden. Und gerade beim Phloroglucin verläuft diese Reaktion besonders mühelos und ausgiebig, ohne eine weitergehende Substituierung im Phenolkern auch nur als Nebenwirkung aufzuweisen.

War aber diese Kondensationsfähigkeit nicht auf die Blausäure beschränkt, sondern vielmehr eine typische Eigenschaft aller Nitrile, so mußte sich mittels aliphatischer und aromatischer Cyanide die Gewinnung von Ketonen über die Ketimid-Hydrochloride:



erreichen lassen, eine Erwartung, die um so berechtigter erschien, als ja die sehr reaktiven Kondensationsprodukte von Halogenwasserstoffsäuren mit aliphatischen³⁾ und aromatischen⁴⁾ Nitrilen lange bekannt und zum Teil isoliert worden sind.

¹⁾ M. 18, 736. ²⁾ A. 871, 310.

³⁾ Gautier, A. 142, 289.

⁴⁾ Pinner und Klein, B. 10, 1889 [1877].

Um dies zu ergründen, wurden zunächst die von Gattermann als reaktionsfähigst befundenen Phenole *meta*-ständiger Anordnung, nämlich das Resorcin, Orcin und Phloroglucin der Einwirkung des niedersten aliphatischen Cyanids, des Acetonitrils unterworfen. Dabei zeigte sich, daß Phloroglucin auch in Abwesenheit von anderweitigen Katalysatoren mit größter Leichtigkeit die Ketimid-Bildung zuläßt, und daß Resorcin und Orcin vor allem in Gegenwart von Chlorzink ebenfalls in recht guter Ausbeute reagieren. Die also gewonnenen, zum Teil als schwer lösliche Sulfate isolierbaren Imide lassen sich dann durch Verkochen mit Wasser in die betreffenden Ketone überführen. So wurden das längst bekannte ¹⁾ 2.4-Resacetophenon, ein dem Rasinskischen ²⁾ 2.6- isomeres 2.4-Orcacetophenon und das mit dem Leuchsschen Präparat übereinstimmende Phloracetophenon hergestellt.

Auch für die Synthese rein aromatischer Ketone ließ sich das beschriebene Verfahren nutzbar machen; denn als die erwähnten drei Phenole in ätherischer Lösung bei Gegenwart von Chlorzink mit Benzotrinitril versetzt und der Einwirkung von Salzsäure im Laufe mehrerer Stunden unterworfen wurden, erfolgte in recht guter Ausbeute die Bildung der Ketimid-Hydrochloride, die sich als solche oder nach Überführung in die Sulfate isolieren und durch Verkochen mit Wasser leicht in die erwarteten Monoketone: Das bekannte Benzoresorcin und die bisher unbekanntenen Verbindungen Benzoorcic und Benzophloroglucin verwandeln ließen.

Hinsichtlich der die Substitution beherrschenden Gesetzmäßigkeit lehren die untersuchten Fälle, daß der Säurerest von der Hydroxylgruppe vornehmlich in die *para*-Stellung dirigiert, daß also bei den beiden *meta*-ständigen Dioxybenzolen ein *ortho-para*-substituiertes und nicht ein di-*ortho*-Keton gebildet wird. Dagegen ist für die Orientierung des Eintritts des Säurerestes — anders als es Gattermann ³⁾, der allerdings mit Aluminiumchlorid arbeitete, bei der Aldehydbildung beobachtete — der Einfluß der methylierten Hydroxylgruppe fast ebenso stark wie der der freien. Als nämlich die Monomethyläther des Resorcins und des Orcins mit Acetonitril kondensiert wurden, resultierten sowohl die *ortho*- als auch die *para*-methylierten Ketone: Paeonol und Isopaeonol einerseits, Aceto-ernon und Iso-aceto-ernon andererseits, und zwar in annähernd gleicher Menge, so daß zwei bisher unzugängliche *ortho*-methylierte Verbindungen isoliert werden konnten.

¹⁾ Nencki und Sieber, J. pr. [2] 23, 150.

²⁾ J. pr. [2] 26, 59.

³⁾ A. 357, 315.

PAGES MISSING FROM 1125 TO 1128

entfernen läßt. Es ist daher für die Gewinnung des *para*-methylierten Orcacetophenons zweckmäßiger, das vorbeschriebene freie Keton zu methylieren.

Im Hinblick auf die Verwandtschaft mit der Everninsäure und dem Everninaldehyd schlage ich vor, den *p*-Methyläther des Orcacetophenons Aceto-evernon, die *ortho*-Verbindung Iso-aceto-evernon vereinfachend zu bezeichnen.

Phloracetophenon.

(Bearbeitet von M. Schulze-Tegel.)

In die Lösung von 6 g wasserfreiem Phloroglucin und 3 g Acetonitril in 30 ccm Äther leitet man mittels eines weiten Rohres trockne Salzsäure. Schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde beginnt Ausscheidung, die sich nach 2 Stunden vollendet. Nach mehrstündigem Aufbewahren wird der Rückstand in etwa 100 ccm Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Äther durchgeschüttelt. Versetzt man diese nun mit verdünnter Schwefelsäure (etwa 20 ccm 5-mal normal), so erfolgt alsbald Ausscheidung des in büschlig verwachsenen, dünnen, farblosen Nadeln krystallisierenden Sulfats des Ketimids. Nach dem Trocknen im Exsiccator über Schwefelsäure ergibt sich eine Ausbeute von etwa 8.5 g.

0.1818 g Sbst.: 0.2940 g CO₂, 0.0805 g H₂O. — 0.1845 g Sbst.: 9.8 ccm N (20°, 759 mm). — 1.0008 g Sbst.: 0.5400 g BaSO₄.

C₁₆H₂₀O₁₀N₂S (432.25). Ber. C 44.42, H 4.66, N 6.48, S 7.42.
Gef. » 44.12, » 4.95, » 6.18, » 7.41.

Das Sulfat ist in verdünnter Schwefelsäure schwer, in Salzsäure leicht löslich. Verrührt man es mit 1 Mol. $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge, so scheidet sich quantitativ das in den meisten Solvenzien schwer lösliche, beim Kochen mit Wasser in Ammoniak und Keton zerfallende freie Ketimid aus.

Das Sulfat selbst wurde durch $\frac{1}{4}$ -ständiges Behandeln mit der 15-fachen Menge siedenden Wassers quantitativ in das gesuchte Phloracetophenon umgewandelt, das sich beim Erkalten in langen, schon fast farblosen Nadeln mit etwa 80% der auf Phloroglucin berechneten theoretischen Ausbeute ausscheidet. Es enthält, wie Heller¹⁾ für das Monoaceto-triketo-hexamethylen fand, 1 Mol. Krystallwasser, kann aber, entgegen der Angabe dieses Autors, auch im wasserhaltigen Zustande durch Umkrystallisation unter Zuhilfenahme von Tierkohle vollkommen farblos gewonnen werden. Die übrigen Befunde Hellers: Keine Fichtenspan-Reaktion, weinrote Eisenchloridfärbung usw. be-

¹⁾ a. a. O.

stätigen sich; nur der Schmelzpunkt wurde, ebenso wie von Leuchs und Sperling¹⁾ etwas höher, nämlich bei 218°, festgestellt.

1.1977 g lufttrockne Substanz verloren, 2 Stunden lang auf 100° erhitzt, 0.1165 g. Für 1 Mol. Wasser ber. 9.68, gef. 9.73%.

0.1439 g wasserfreie Sbst.: 0.3002 g CO₂, 0.0610 g H₂O.

C₈H₈O₄ (168.06). Ber. C 57.12, H 4.80.

Gef. » 56.90, » 4.74.

Das vorbeschriebene Präparat ist demnach aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Hellerschen identisch. Seine Genesis weist ihm eine dem als Phenolketon geltenden Resacetophenon entsprechende Struktur zu, so daß die Triketo-hexamethylen-Formulierung Hellers Bedenken erwecken muß, um so mehr, als die von ihm zum Beweise angeführten Reaktionen: Eisenchloridfärbung und Sodalöslichkeit grade für das Vorhandensein phenolischer Hydroxylgruppen sprechen.

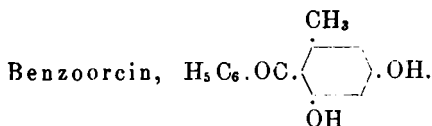
Benzo-resorcin.

5 g Resorcin, 5 g Benzonnitril, 2 g Chlorzink übergießt man mit 30 ccm Äther und leitet 2—3 Stunden trockne Salzsäure durch die Mischung. Nach Aufbewahren über Nacht scheidet sich das Ketimid-salz zum Teil fest aus. Man nimmt mit etwa 40 ccm 5-mal *n*-Salzsäure auf und schüttelt mit der doppelten Menge Äther durch. Aus der wäßrigen Lösung beginnt bald das hellgelb gefärbte Chlorhydrat auszufallen, welches, mit verdünnter Salzsäure und wenig Wasser gewaschen, in einer Menge von 4 g gewonnen wurde. Es ist in Wasser ziemlich leicht löslich und kann durch Verkochen darin im Verlauf von einer Viertelstunde vollständig in das Keton verwandelt werden. Die nach Abnutschen des Ketimid-chlorhydrats verbleibende Mutterlauge ergab neutralisiert beim Versieden mit Wasser noch etwa 0.8 g weniger reinen Produkts. Die Gesamtausbeute an reinem Material betrug etwa 40% der Theorie. Es besaß den Schmelzpunkt (144°) und alle Eigenschaften des Benzo-resorcins.

0.1453 g Sbst.: 0.3883 g CO₂, 0.0633 g H₂O.

C₁₃H₁₀O₃ (214.08). Ber. C 72.87, H 4.71.

Gef. » 72.88, » 4.87.



Durch eine Mischung von 6 g wasserfreiem Orcin, 5 g Benzonnitril, 2 g Chlorzink und 30 ccm Äther wird im Laufe von 3 Stunden

¹⁾ a. a. O. Das mir von Hrn. Prof. Leuchs freundlichst überlassene Präparat rief bei der Mischungsprobe keine Schmelzpunktsdepression hervor.

trockne Salzsäure geleitet. Nach Aufbewahren über Nacht wird das entstandene Öl mit etwa 30 ccm 5-mal *n*-Salzsäure übergossen und die Mischung mit Äther durchschüttelt, worauf sich bald das Chlorhydrat des Ketimids in einer Menge von 62 g fest ausscheidet. Es läßt sich aus verdünnter Salzsäure zu gelben Nadeln umlösen. In saurer Lösung ist es sehr beständig. Als 2 g in 60 ccm 5-mal *n*-Salzsäure 2 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht wurden, hatten sich nur etwa 0.3 g ätherlösliches Keton gebildet, während mehr als 1.3 g unverändertes Ketimidsalz zurückerhalten wurde. Versetzt man das Hydrochlorid mit der äquivalenten Menge Natronlauge, z. B. 1.3 g in 100 ccm H₂O gelöst, mit 5 ccm *n*-NaOH, so bildet sich in dickem, gelbem Niederschlag das freie Ketimid, das in Äther ziemlich schwer löslich ist und aus Essigester-Ligroin in strahlig verwachsenen, gelben Prismen erhalten werden kann.

0.1845 g Sbst.: 0.5005 g CO₂, 0.1015 g H₂O. — 0.1806 g Sbst.: 9.6 ccm N (20°, 771 mm).

C₁₄H₁₃O₂N (227.11). Ber. C 73.97, H 5.77, N 6.17.

Gef. » 73.98, » 6.15, » 6.28.

Durch ½-stündiges Erhitzen der gelben wäßrigen Lösung des Ketimidsalzes wird in quantitativer Weise das Keton gebildet, wobei sich die Lösung fast entfärbt. Auch das freie Imid zerfällt beim Kochen mit Wasser in Ammoniak und Benzoorcin. Dieses kann aus Wasser, darinnen es ziemlich schwer löslich ist, in glänzenden geschieferten Tafeln vom Schmp. 141° gewonnen werden. Die bei 78° im Vakuum getrocknete Substanz lieferte folgende Analysenzahlen:

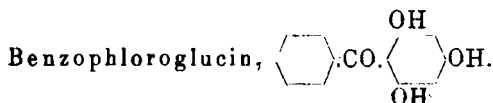
0.1208 g Sbst.: 0.3263 g CO₂, 0.0586 g H₂O.

C₁₄H₁₂O₃ (228.10). Ber. C 73.65, H 5.31.

Gef. » 73.67, » 5.43.

Das Benzoorcin gibt ähnlich dem Benzoresorcin mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung eine sehr intensive rotbraune Färbung. In Natronlauge ist es mit roter Farbe löslich und erleidet darin auch bei längerem Erhitzen keine Veränderung. In Äther, Essigester, Aceton und Alkohol löst es sich leicht, schwerer in Chloroform, Benzol und Toluol, sehr schwer in Petroläther und Ligroin.

Wegen seiner der Bildung des Benzoresorcins und des Orcacetophenons entsprechenden Entstehungsart darf dem Benzoorcin die unsymmetrische 2.4-Dioxy-Anordnung zugewiesen werden.



6 g wasserfreies Phloroglucin und 5 g Benzonitril werden in 30 ccm Äther gelöst und mit 2 g gepulvertem Chlorzink versetzt.

Während beim Durchleiten von Salzsäure letzteres allmählich aufgenommen wird, scheidet sich schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde ein Niederschlag aus, der mehr und mehr die Flüssigkeit erfüllt. Nach 3 Stunden unterbricht man die Reaktion, hebt das Gefäß verschlossen über Nacht auf und übergießt alsdann den Rückstand mit etwa 50 ccm verdünnter Schwefelsäure. Das Gemisch wird durch Ausschütteln mit der doppelten Menge Äther von den unveränderten Ausgangsmaterialien befreit und die schwefelsaure Flüssigkeit bis zur Lösung kurz erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Ketimid-Sulfat alsbald krystallinisch in einer Ausbeute von 9 g ab. Aus verdünnter Schwefelsäure läßt es sich zu gelben, glänzenden Prismen umlösen.

Zur Gewinnung des Ketons kocht man das Sulfat etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang mit der 20-fachen Menge Wasser am Rückflußkühler. Beim Erkalten krystallisiert das bereits reine Benzophloroglucin in prachtvollen zu Warzen vereinten Nadeln aus, denen auch bei Anwendung von schwelliger Säure stets eine gelbliche Färbung anhaftet. Ausbeute etwa 65% der Theorie.

Bei kühler und nicht zu trockner Luft scheint es 1 Mol. Krystallwasser zu enthalten. Ein im Winter lufttrocken gewordenes Präparat verlor bei längerem Aufbewahren im Exsiccator oder Erhitzen auf 100° die für 1 Mol. berechnete Gewichtsmenge.

2.8343 g Sbst. verloren 0.2039 g (14 Tage lang im Vakuumexsiccator).

Ber. für 1 Mol. Krystallwasser 7.26. Gef. 7.19.

Das Benzophloroglucin schmilzt bei 165° zu einem braunen Öle. Bei 100° getrocknet ergab es die folgenden Zahlen:

0.1343 g Sbst.: 0.3332 g CO₂, 0.0546 g H₂O.

C₁₃H₁₀O₄ (230.08). Ber. C 67.80, H 4.38.

Gef. • 67.66, » 4.55.

Das Benzophloroglucin ähnelt in seinen Eigenschaften sehr dem Cotoïn. Es ist in Alkohol, Äther, Essigester leicht, schwerer in Benzol und Chloroform, sehr schwer in Ligroïn löslich. Von kochendem Wasser genügen $2\frac{1}{2}$ Tle. zur Lösung, während bei Zimmertemperatur (22°) 310 Tle. Wasser durch 1 Tl. Benzophloroglucin gesättigt werden. Mit Eisenchlorid bewirkt es kräftige Braunrot-Färbung. Wie das Cotoïn reduziert es Fehlingsche und ammoniakalische Silbersalz-Lösung und ruft im trocknen Zustand starken Nies- und Hustenreiz hervor. Diese weitgehende Übereinstimmung berechtigt dazu, dem Benzophloroglucin dieselbe Struktur wie dem Kotoïn zuzuweisen, d. h. die benzoide Anordnung, die ja auch wegen seiner der Bildung des Benzo-resorcins analogen Genesis zu erwarten war.

Das Benzophloroglucin löst sich in Alkali mit kräftig roter Farbe, wird aber davon beim Erhitzen — schon einstündiges Kochen mit n -NaOH genügt — in Phloroglucin und Benzoesäure zerlegt, welcher Vorgang an dem allmählichen Verblässen der Lösung ins Hellgelbe hinein verfolgt werden kann. Dabei entsteht in geringer Menge ein wasserdampfflüchtiges Öl.

Von dem bei 194—195° schmelzenden, durch E. Fischer¹⁾ dargestellten Monobenzoat des Phloroglucins ist es durchaus verschieden. Die Behandlung mit methylierenden Mitteln in äquimolekularer Menge, von welcher sich die Synthese des Kotoins erhoffen ließ, führte bislang nicht zu einheitlichen Produkten.

¹⁾ A. 371, 308.

188. H. Herzfeld: Berichtigung.

(Eingegangen am 14. Juni 1915.)

Ich vergaß in der Arbeit Nr. 105: »Zum Nachweis des Methans. II« zu bemerken, daß der dort beschriebene und gezeichnete Apparat von der Firma Dr. Göckel, Luisenstr. 21, geliefert wurde und durch D. R. G. M. geschützt ist. Technisches Institut der Universität Berlin.