

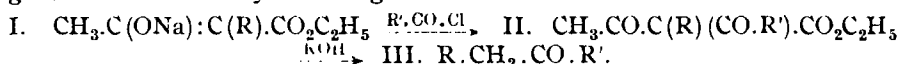
**318. Burckhardt Helferich und Ludwig Keiner:
Darstellung höherer Ketone.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 27. Juni 1924.)

Die übliche Keton-Spaltung von Monoalkyl-acetessigestern führt zu Methylketonen der allgemeinen Formel $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$. Um zu Ketonen zu kommen, die beiderseits der Carbonylgruppe größere Reste tragen, könnte man von höheren Acyl-essigestern ausgehen. Dieser Weg ist nur gangbar, wenn diese Substanzen, wie z. B. beim Benzoyl-essigester, leicht zugänglich sind.

Dasselbe Ziel, Darstellung höherer Ketone, läßt sich aber auch ausgehend von Monoalkyl-acetessigestern erreichen:



Auf diese Weise ist schon früher das Pentadecyl- γ -butenyl-keton dargestellt¹⁾. Das Ziel der folgenden Arbeit war festzustellen, ob sich auch andere, besonders auch ungesättigte Ketone und Oxy-ketone auf diese Weise darstellen lassen:

Zu den beiden oben (durch Pfeile) angegebenen Reaktionen ist zunächst Folgendes zu bemerken: Bei der Vereinigung des Natriumsalzes mit dem Säurechlorid entsteht wohl in allen Fällen das entsprechende *C*-Acyl- und *O*-Acyl-Derivat. Dieses gibt bei der Verseifung das Methylketon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R}$, das auch aus dem angewandten Alkyl-acetessigester allein entsteht. Das gleiche Keton entsteht aber auch z. T. bei der Verseifung der Substanz II. Zwar gibt Claisen an, daß bei vorsichtiger Verseifung von Diacyl-methanen vorwiegend der mehr negative Säurerest abgespalten wird²⁾; an anderer Stelle setzt er die leichtere Abspaltbarkeit mit dem kleineren Molekulargewicht in Zusammenhang, und Bouveault³⁾ äußert diese Ansicht speziell für Diacyl-essigester, doch scheint bei einigen in dieser Arbeit dargestellten Diacyl-alkyl-essigestern die Abspaltbarkeit nicht nur vom Molekulargewicht oder vom mehr oder weniger negativen Charakter der Acyle abhängig zu sein. Da demnach die Verseifung auch des reinen *C*-Acyl-alkyl-acetessigesters (II) zu beiden möglichen Ketonen führt, wurde auf die Trennung von *C*-Acyl- und *O*-Acyl-ester verzichtet. Damit entsteht in jedem Fall die Aufgabe, nach vollzogener Verseifung die beiden entstandenen Ketone zu trennen, was um so leichter ist, je verschiedener sie in ihrer Molekulargröße — bei sonst gleichen Eigenschaften — sind.

Der neue Weg bietet eine Ergänzung der bisherigen Darstellungsmethoden für Ketone. Es ließen sich ohne besondere Schwierigkeiten das *n*-Butyl- γ -butenyl-keton (IV) und das *i*-Butyl- γ -butenyl-keton (V) darstellen. Dagegen führte die Verseifung vom *i*-Valeryl-benzyl-acetessigester und vom Diallylacetyl-allyl-acetessigester nicht in irgendwie erheblicher Menge zu den gesuchten höheren Ketonen, sondern es entstand nur das entsprechende Methylketon (Allyl-aceton). Auch die Darstellung von aliphatischen Oxy-ketonen, ausgehend vom Chlorid der Acetyl- und Benzoyl-milchsäure und der β -Chlor-propionsäure gelang bisher nicht, trotzdem die Acylierung von Allyl-acetessigestern mit diesen Säurechloriden keine

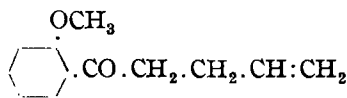
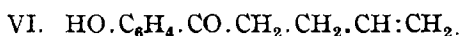
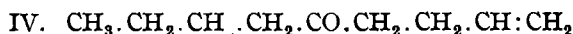
¹⁾ B. 56, 2088 [1923].

²⁾ A. 277, 204 [1893].

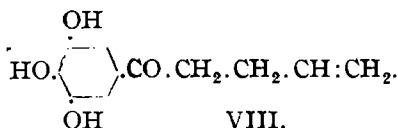
³⁾ C. 1900, II 317.

Schwierigkeiten machte. Dagegen gelang die Darstellung von aromatischen Oxy-ketonen in verschiedenen Fällen: beim *p*-Oxyphenyl- γ -butenyl-keton (VI), und beim *o*-Methoxyphenyl- γ -butenyl-keton (VII). Beim *o*-Oxyphenyl- γ -butenyl-keton, ausgehend vom Acetyl-salicylsäurechlorid, führte sie bisher nur zu Zwischenprodukten der Verseifung.

Als bester Beweis für die Leistungsfähigkeit der Methode wurden schließlich noch das Trimethoxy-3.4.5-phenyl- γ -butenyl-keton und das freie Trioxy-3.4.5-phenyl- γ -butenyl-keton (VIII) dargestellt.



VII.



VIII.

Beschreibung der Versuche.

Die

Darstellung der Acyl-alkyl-acetessigester

erfolgte, soweit unten nicht angegeben, auf die folgende Weise: Zu 1 Mol. staubförmigem Natrium unter absol. Äther wurde 1 Mol. Alkyl-acetessigester gegeben und zunächst unter Eiskühlung, dann bei Zimmertemperatur, zuletzt auf dem Wasserbad am Rückflußkühler unter dauerndem Ausschluß von Feuchtigkeit die Auflösung des Natriums bewirkt. Zu dieser Lösung des Natrium-alkyl-acetessigesters wurde unter Eiskühlung und Schütteln 1 Mol. Säurechlorid (stets aus Säure und Thionylchlorid dargestellt) portionsweise durch den Kühler gegeben. Zur Vollendung der Reaktion wird noch einige Minuten auf dem Wasserbad gekocht und dann das entstandene Kochsalz und evtl. vorhandene kleine Mengen Säure mit Wasser herausgewaschen. Die ätherische Lösung wird nach dem Trocknen mit Chlorcalcium verdampft. In den meisten Fällen konnte der Rückstand ohne Zersetzung unter vermindertem Druck destilliert werden. Es wurden so die folgenden Acyl-alkyl-acetessigester dargestellt (allgem. Formel II):

n-Valeryl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 149°; Ausbeute 59% d. Th., leicht gelb gefärbtes Öl.

0.1201 g Subst.: 0.2895 g CO₂, 0.0941 g H₂O.

C₁₄H₂₂O₄ (254.25). Ber. C 66.10, H 8.72. Gef. C 65.75, H 8.70.

$d_4^{16.2} = 1.0028$; $n_D^{17} = 1.4545$.

i-Valeryl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 143—144°; Ausbeute 50% d. Th.

0.1090 g Subst.: 0.2628 g CO₂, 0.0890 g H₂O.

C₁₄H₂₂O₄ (254.25). Ber. C 66.10, H 8.72. Gef. C 65.78, H 9.13.

$d_4^{17.5} = 0.9998$; $n_D^{16.8} = 1.4546$.

i-Valeryl-benzyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 195—196°; Ausbeute: 60% d. Th.

0.1184 g Subst., 0.3064 g CO₂, 0.0860 g H₂O.

C₁₈H₂₄O₄ (304.28). Ber. C 71.1, H 7.96. Gef. C 70.6, H 8.13.

$d_4^{16.8} = 1.0524$; $n_D^{12} = 1.5014$.

Diallylacetyl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 169—170°; Ausbeute 68.5 %.

o.1138 g Sbst.: 0.2900 g CO₂; 0.0844 g H₂O.

C₁₇H₂₄O₄ (292.28). Ber. C 69.82, H 8.28. Gef. C 69.52, H 8.29.

$$d_4^{16.6} = 1.0000; n_D^{16} = 1.4739.$$

Acetyllactyl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 167—168°; Ausbeute 63 % d. Th.

o.1030 g Sbst.: 0.2244 g CO₂, 0.0625 g H₂O.

C₁₄H₂₀O₆ (284.25). Ber. C 59.13, H 7.09. Gef. C 59.43, H 6.70.

$$d_4^{21} = 1.0950; n_D^{19.5} = 1.4590.$$

p-Acetoxybenzoyl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 235°; Ausbeute 68 % d. Th.

o.1116 g Sbst.: 0.2670 g CO₂, 0.0622 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₆ (332.25). Ber. C 65.04, H 6.07. Gef. C 65.22, H 6.24.

o-Acetoxybenzoyl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₄ 216—218°; Öl; Ausbeute 60 % d. Th.

o.1049 g Sbst.: 0.2486 g CO₂, 0.0556 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₆ (332.25). Ber. C 65.04, H 6.07. Gef. C 64.65, H 5.93.

o-Methoxybenzoyl-allyl-acetessigester: Sdp.₁₈ 219°; Ausbeute 50 % d. Th.

o.1121 g Sbst.: 0.2740 g CO₂, 0.0652 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₅ (304.25). Ber. C 67.08, H 6.63. Gef. C 66.68, H 6.51.

$$d_4^{18.0} = 1.1376; n_D^{16.9} = 1.5300.$$

Nicht destillieren ließen sich Benzoyllactyl-allyl-acetessigester, Trimethoxygalloyl-allyl-acetessigester und Triacetylalloyl-allyl-acetessigester. Diese wurden daher im rohen Zustand zur Verseifung verwandt. Zur Darstellung der beiden letzteren mußte die Mischung von Säurechlorid und Natriumsalz 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht werden.

Zur Darstellung des β -Chlorpropionyl-allyl-acetessigesters mußte wegen der Empfindlichkeit des Halogens in der Chlor-propionyl-Gruppe das Verfahren etwas abgeändert werden: Zu der mit Kältemischung gekühlten Lösung von β -Chlor-propionylchlorid in 5 R.-Tln. Äther wurde unter kräftigem Schütteln eine ätherische Lösung von Natrium-allyl-acetessigester zugetropft, dann sofort mit Wasser gewaschen und nun in der gleichen Weise aufgearbeitet: Sdp.₁₄ 158°; Ausbeute 59 % d. Th.

o.1107 g Sbst.: 0.2234 g CO₂, 0.0642 g H₂O. — o.1326 g Sbst.: 0.0725 g AgCl. C₁₂H₁₇O₄Cl (260.5). Ber. C 55.27, H 6.57, Cl 13.60. Gef. C 55.05, H 6.49, Cl 13.53.

$$d_4^{22} = 1.1282; n_D^{21} = 1.4710.$$

Die Darstellung des Benzoyl-milchsäurechlorids wird auf die folgende Weise durchgeführt: Durch $\frac{1}{2}$ -stg. Erhitzen von 15 g Milchsäure mit 21 g Benzoylchlorid auf 100° wurde Benzoyl-milchsäure hergestellt, in heißer Sodalösung gelöst und mit Salzsäure ausgefällt. Diese nicht weiter gereinigte Säure wurde in der üblichen Weise mit Thionylchlorid in ihr Chlorid übergeführt: Sdp.₁₇ 135°. Es erstarrt zu seidenglanzenden Krystallnadeln, die bei 23—24°, nach geringem Sintern von 21° ab, schmelzen. Ausbeute 35 % d. Th.

o.1510 g Sbst.: 0.3140 g CO₂, 0.0566 g H₂O. — o.1523 g Sbst.: 0.1014 g AgCl. C₁₆H₉O₃Cl (212.58). Ber. C 56.47, H 4.26, Cl 16.68. Gef. C 56.73, H 4.19, Cl 16.47.

Die Verseifung der Acyl-allyl-acetessigester wurde in der Regel auf folgende Weise durchgeführt: Der Ester wurde mit (der zur Bindung der bei der Verseifung entstehenden sauren Gruppen theoretisch nötigen Menge + 1 Mol.) 5—10-proz. Kalilauge, die mit etwa ihrem halben Volumen Alkohol verdünnt war, rückfließend 4—5 Stdn. gekocht. Nach dieser Zeit war bei den in Alkali löslichen Ketonen Lösung eingetreten, bei den anderen zeigte sich das Ende der Verseifung dadurch, daß an Stelle des spezifisch schwereren

Esters ein leichtes Öl getreten war. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt — bei den Phenol-ketonen nach dem Ansäuern mit Salzsäure — der Äther getrocknet und verdampft. Der Rückstand enthält neben stets vorhandenem Allyl-aceton das höhere Keton, das durch Destillation oder Krystallisation gereinigt wird.

Die physikalischen Daten und Analysen der dargestellten Ketone sind die folgenden:

n-Butyl- γ -butenyl-keton: Sdp.₁₄ 72°; klare Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch; Ausbeute 35% d. Th.

0.1114 g Sbst.: 0.3140 g CO₂, 0.1143 g H₂O.

C₉H₁₈O (140.17). Ber. C 77.08, H 11.51. Gef. C 76.77, H 11.49.

$d_4^{17} = 0.8435$; $n_D^{17} = 1.4320$;

Das Semicarbazon (Nadelchen) schmilzt bei 88—89°.

0.1145 g Sbst.: 0.2546 g CO₂, 0.0997 g H₂O. — 0.1218 g Sbst.: 22.5 ccm N₂ (18°, 752 mm).

C₁₆H₁₈ON₃ (197.23). Ber. C 60.87, H 9.71, N 21.31. Gef. C 60.66, H 9.74, N 21.47.

i-Butyl- γ -butenyl-keton: Sdp.₁₄ 62—63°. Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch; Ausbeute 29% d. Th.

0.1132 g Sbst.: 0.3191 g CO₂, 0.1173 g H₂O.

C₉H₁₈O (140.175). Ber. C 77.08, H 11.51. Gef. C 76.91, H 11.60.

$d_4^{12} = 0.8361$; $n_D^{12.5} = 1.4288$; M_D ber. (C₉H₁₈O^{||}) 38.69, gef. 38.88.

Das Semicarbazon bildet Nadeln von Schmp. 101—102° nach geringem Sintern.

0.1156 g Sbst.: 0.2566 g CO₂, 0.1005 g H₂O. — 0.0915 g Sbst.: 16.3 ccm N₂ (17°, 756 mm).

C₁₆H₁₈ON₃ (197.23). Ber. C 60.87, H 9.71, N 21.31. Gef. C 60.56, H 9.73, N 20.86.

p-Oxyphenyl- γ -butenyl-keton (VI): Sdp.₁₆ 210—211°; schwach gefärbte Krystallblättchen, vom Schmp. 61.5° nach geringem Sintern; Ausbeute 50%. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Essigester und Chloroform, schwer löslich in Ligroin und Petroläther.

0.1249 g Sbst.: 0.3426 g CO₂, 0.0756 g H₂O.

C₁₁H₁₂O₂ (176.16). Ber. C 74.96, H 6.87. Gef. C 74.83, H 6.77.

o-Methoxyphenyl- γ -butenyl-keton (VII): Sdp.₁₆ 152°; Ausbeute 36.5% d. Th.

0.1099 g Sbst.: 0.3062 g CO₂, 0.0718 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₂ (190.12). Ber. C 75.75, H 7.42. Gef. C 76.00, H 7.31.

$d_4^{23} = 1.0466$; $n_D^{21} = 1.5244$; M_D ber. (C₁₂H₁₄O^{||}) 55.20, gef. 55.60.

Trimethoxyphenyl- γ -butenyl-keton: Krystallisiert aus Äther-Petroläther in kleinen Prismen vom Schmp. 54—55°; Sdp.₁₄ 195—196°; Ausbeute etwa 35% d. Th.; leicht löslich in Alkohol, Äther, Eisessig, sehr schwer in Ligroin.

0.1080 g Sbst.: 0.2656 g CO₂, 0.0680 g H₂O.

C₁₄H₁₈O₄ (250.21). Ber. C 67.17, H 7.25. Gef. C 67.09, H 7.05.

Das Semicarbazon (aus Alkohol) schmilzt bei 151° nach geringem Sintern.

0.0975 g Sbst.: 0.2096 g CO₂, 0.0595 g H₂O. — 0.1258 g Sbst.: 14.8 ccm N₂ (18°, 764 mm).

C₁₅H₂₁O₄N₃ (307.28). Ber. C 58.62, H 6.89, N 13.68. Gef. C 58.65, H 6.82, N 13.87.

Trioxyphenyl- γ -butenyl-keton (VIII): Wegen der Empfindlichkeit der Substanz gegen Sauerstoff in alkalischer Lösung wurde die Verseifung des Triacetoxylalloyl-allyl-acetessigesters im lebhaften Wasserstoffstrom ausgeführt. Das Keton krystallisiert aus Wasser mit einem Mol.-Gew. H₂O in schwach gefärbten, rhombisch begrenzten Prismen vom Schmp. 84—85° (nach schwachem Sintern). Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Essigester, Eisessig und Aceton, sehr schwer in Petroläther, Ligroin, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol. Ausbeute ca. 28% d. Th. Mit Eisenchlorid gibt es eine dunkelblaue Färbung. Schmp. der über P₂O₅ bei 78° getrockneten Substanz 130° nach Sintern von etwa 120° an.

0.1667 g Subst. (lufttrocken): 0.3570 g CO₂, 0.0943 g H₂O.

C₁₁H₁₄O₅ (226.17). Ber. C 58.39, H 6.24. Gef. C 58.44, H 6.33.

0.1401 g Subst. (getr. über P₂O₅ bei 78°): 0.3277 g CO₂, 0.0754 g H₂O.

C₁₁H₁₃O₄ (208.16). Ber. C 63.44, H 5.81. Gef. C 63.54, H 5.99.

Das Semicarbazon, aus Wasser umkrystallisiert, schmilzt bei 174—175°.

0.0768 g Subst.: 0.1525 g CO₂, 0.0402 g H₂O. — 0.1060 g Subst.: 14.55 ccm N₂ (19° 758 mm).

C₁₂H₁₅O₄N₃ (265.1). Ber. C 54.32, H 5.70, N 15.85. Gef. C 54.17, H 5.86, N 16.01.

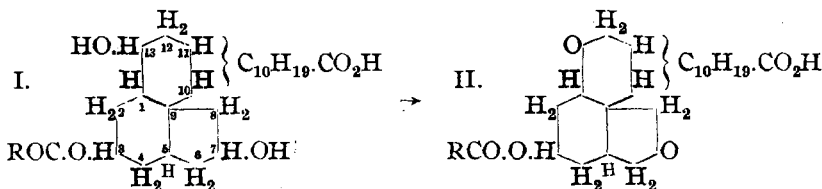
Die Methylierung des Ketons mit Diazomethan führte nur in äußerst geringer Menge zu dem oben beschriebenen Trimethoxy-keton.

319. W. Borsche: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. VIII.: Über die Acylierung der Cholsäure¹⁾.

[Aus d. Allgem. Chem. Institut d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 6. August 1924.)

Bei gewissen Umformungen, die wir am Carboxyl der Cholsäure vorzunehmen wünschten, machten sich die in ihrem Molekül vorhandenen alkoholischen Hydroxyle störend bemerkbar. Es lag nahe, sie wie in anderen ähnlichen Fällen durch Acylierung vorübergehend auszuschalten. Wir haben darauf hinzielende Versuche schon vor längerer Zeit in Angriff genommen²⁾, sie aber nur gelegentlich weiter verfolgt und aberundet, weil sich die Acylierung aller drei Hydroxyle als unerwartet schwierig erwies. Sie ist uns bisher nur durch Acetylchlorid in Eisessig sicher gelungen und hat uns zu derselben Triacetyl-cholsäure, 4 R-C₂₃H₃₆·CO₂H(O·CO·CH₃)₃, geführt, die H. Wieland und Boersch durch Salzsäuregas aus einer Lösung von Cholsäure in Eisessig erhalten haben³⁾. Dagegen bekamen wir bei der Acylierung von Cholsäure-methylester in Pyridin, auch wenn wir einen reichlichen Überschuß von Säurechlorid anwandten, ganz überwiegend Mono-acylderivate, in denen das Hydroxyl in 3 acyliert war (I); denn sie lieferten bei der Oxydation mit CrO₃ acylierte Ester



der 3-Oxy-7.13-diketo-cholansäure („Redukto-dehydro-cholsäure“, 4 R-C₂₄H₃₆O₅) (II), die leicht zu Redukto-dehydro-cholsäure verseift werden können. Damit war ein bequemer Weg zu dieser Säure erschlossen. Er hat allerdings wesentlich an Interesse verloren, seit es geglückt ist, Dehydro-cholsäure durch katalytische Reduktion unter bestimmten Bedingungen auf einfachste Weise in Redukto-dehydrocholsäure zu verwandeln⁴⁾.

¹⁾ VII. Mitteilung: B. 57, 1435 [1924].

²⁾ Siehe darüber u. a. O. Weickert, Untersuchungen über die Konstitution der Cholsäure, Dissertat., Göttingen 1920, S. 34 ff.

³⁾ H. 110, 143 [1920]. ⁴⁾ Borsche und Hallwaß, B. 55, 3318 [1922].