

Die Erhöhung der Menge des Katalysators vergrößert also die Ausbeute an leichten Fraktionen. Durch nochmalige Destillation der 1. Fraktion mit Hilfe eines Dephlegmators wurden die Siedepunktsgrenzen einander sehr genähert; es ging fast alles zwischen 79° und 83° über. Beim Behandeln mit Schwefelsäure bleibt etwa $\frac{1}{3}$ unangegriffen als leichte ölige Schicht, Sdp. $80-81^{\circ}$; $d_{18}^{18} = 0.7776$; diese ist augenscheinlich Cyclohexan. Der aromatische Kohlenwasserstoff erwies sich als Benzol, charakterisiert als *m*-Dinitrobenzol (Schmp. 90°). Die zweite Fraktion besteht fast ganz aus Anilin, das durch weitere Destillation als Öl, $d_{18}^{18} = 1.0123$, abgeschieden wurde und in Acetanilid, Schmp. $114-115^{\circ}$, übergeführt wurde. In der 2. Fraktion wurde neben Anilin ein sich mit diesem nicht mischendes Öl aufgefunden, welches sich als ein mit Schwefelsäure nicht reagierender Kohlenwasserstoff erwies und nach Behandlung mit Schwefelsäure bei $228-230^{\circ}$ siedete. Seine unbedeutende Menge (beim Versuch II nur Spuren) erlaubten keine nähere Kennzeichnung; vielleicht handelte es sich um Di-cyclohexyl. Der schwere Rückstand von der Destillation der 2. Fraktion sowie die ganze 3. Fraktion zeigten nach Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 54° .

Die Analyse ergab: C 85.0, H 6.49; ber. für $C_{12}H_{11}N$ C 85.15, H 6.49.

Die Substanz stellte also Diphenylamin dar, das zur weiteren Identifizierung durch Verschmelzen mit Schwefel in Thiodiphenylamin, Schmp. 180° , zurückverwandelt wurde.

431. J. Houben und Walter Fischer: Alkoholische, phenolische und hydrolytische Spaltung organischer Verbindungen durch Katalysatoren (II. Mitteil.)¹⁾.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Biolog. Reichsanstalt Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 17. August 1931.)

Wie letzthin gezeigt¹⁾, lassen sich [Trihalogen-methyl]-ketone nicht nur stöchiometrisch mit wäßrigem Alkali zu Alkalisalzen von Carbonsäuren und Chloroform umsetzen, sondern sie unterliegen noch einer zweiten, weit mannigfaltigeren, rein katalytischen Reaktion: Sie gehen mit Alkoholen schon bei Eiskälte in Carbonsäure-ester und Chloroform über nach der allgemeinen Gleichung: $R.CO.CCl_3 + R'.OH = R.COOR' + HCCl_3$. Als Katalysator war uns bis dahin ein Alkoholat als unerläßlich erschienen und demzufolge ein möglichst vollständiger Ausschluß von Wasser in der Erwägung, daß andernfalls die zuerst erwähnte stöchiometrische Umsetzung mit dem durch den Wasser-Gehalt erzeugten Alkali einsetzen und dieses, durch Salzbildung neutralisiert, die Veresterung nicht mehr auslösen werde. Theoretische — alsbald praktisch bestätigte — Überlegungen ließen aber erkennen, daß jene Voraussetzung irrtümlich ist und die Katalysator-Rolle ohne weiteres auch von gewissen Salzen, so von Alkali-acetaten, -formiaten, -benzoaten usw., aber auch von rein anorganischen Carbonaten, Bicarbonaten, Sulfiten, Nitriten usw. mit größtem Erfolge gespielt, der umständliche Ausschluß von Wasser somit entbehrt und die Veresterung sogar mit ziem-

¹⁾ I. Mitteil.: B. 64, 240 [1931]. Die Erweiterung des Verfahrens zwang zur Umänderung der Überschrift. Houben.

lich wasser-reichen Systemen (z. B. mit 10% Wasser) glatt durchgeführt werden kann. Dementprechend genügt auch der Zusatz eines Tröpfchens verdünnter wäßriger Kalilauge, um eine methanolische Lösung von [Trichlor-acetyl]-benzol — die für sich allein selbst bei 8-stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 170° nicht im geringsten verändert wird — sofort unter Wärme-Entwicklung zu Chloroform und Methylbenzoat zu zersetzen. Eintritt und Fortschritt der Katalyse ist außerdem an dem starken Geruch beider Reaktionsprodukte bequem zu erkennen und zu verfolgen. Vermutlich entsteht zuerst eine kleine Menge Kaliumbenzoat, dessen katalytische Kraft sich alsbald mit großer Stärke entfaltet.

Bei Zusatz größerer Mengen wäßrigen Alkalis hat man natürlich damit zu rechnen, daß die äquivalente Menge Keton zu Chloroform und Alkalisalz zerlegt und auf diese Weise der katalytischen Zersetzung entzogen wird. Immerhin besteht die theoretische Möglichkeit, daß die katalytische Umsetzung, sobald sie einmal durch eine oder eine Anzahl Molekeln des gebildeten Alkalisalzes in Gang gebracht ist, die stöchiometrisch verlaufende an Schnelligkeit übertrifft und soviel Keton mit dem Alkohol umsetzt, daß ein größerer Anteil des Alkalis sich zunächst nicht zu betätigen vermag und ungebunden im System — namentlich in der Kälte — verbleibt, um erst allmählich ganz oder teilweise, durch nachträgliche Verseifung des entstandenen Esters oder Chloroforms, verbraucht zu werden²⁾.

Ähnliches beobachtet man mit Magnesiumhydroxyd, das, in wäßriger Aufschlämmung mit ω -Trichlor-acetophenon längere Zeit geschüttelt, dieses fast quantitativ zu Magnesiumbenzoat und Chloroform zersetzt, in wäßrig-methanolischer Suspension aber eine Ester-Ausbeute von 92% d. Th. ergibt.

Zu der präparativ wie analytisch vielleicht verwertbaren Möglichkeit, wäßriges oder wäßrig-alkoholisches Alkali durch völlig neutrale Verbindungen wie Trichlor-aceton, -acetophenon usw. neutralisieren zu können, gesellt sich nach Vorstehendem jetzt noch die weitere, überschüssig zugesetztes Trihalogen-keton durch nachträglichen Zusatz von Alkohol auf ganz neutralem Wege auch wieder zerstören, das heißt in Ester und Chloroform zersetzen zu können. Daneben eröffnet sich die Aussicht, durch winzige, völlig neutrale Zusätze das Entstehen großer Mengen nascenten Chloroforms, Bromoforms, von Blausäure etc. — denn auch Säurecyanide geben, wie wir inzwischen gefunden haben, die Reaktion — anregen und synthetischen wie physiologischen Zwecken dienstbar machen zu können, worüber wir noch berichten zu können hoffen.

Die soviel mildereren, auf stark wirkende Alkalien vollkommen verzichtenden Bedingungen, unter denen wir jetzt die katalytische Zersetzung der Trihalogen-ketone vornehmen können, haben es gestattet, die Reaktion auf Körperklassen auszudehnen, die, wie die Phenole z. B., bis jetzt vollkommen versagten. Und auch andere Verbindungen, wie das Menthol, die früher Schwierigkeiten boten, setzten sich erheblich glatter um. Denn der Zusatz kleiner Mengen neutraler Salze erlaubt unter Umständen nunmehr auch längeres und höheres Erhitzen, zumal man es in der Hand hat, je nachdem mit alkalischer, neutraler oder saurer Lösung zu arbeiten. Letzteres ist deshalb möglich, weil, wie wir fanden, Kalium-acetat z. B.

²⁾ Versuche darüber sind beabsichtigt. Houben.

auch in Gegenwart von Essigsäure, Kalium-formiat bei Anwesenheit von Ameisensäure ausgezeichnet wirkt.

Diese letzteren Befunde machten es wahrscheinlich, auch die Hydrolyse der [Trihalogen-methyl]-ketone einfach mit wäßrigen Lösungen katalytisch kleiner Mengen gewisser Salze vollziehen zu können, oder was hier dasselbe bedeutet, mit katalytisch kleinen Mengen Alkali, weil dieses ja durch das Keton sehr rasch in ein solches Salz — durch Trichloracetophenon z. B. in Benzoat — verwandelt wird. In der Tat ergab es sich, daß z. B. Trichloracetophenon durch mehrstündiges Kochen mit Wasser glatt in Benzoesäure und Chloroform nach der Gleichung: $C_6H_5.CO.CCl_3 + H_2O = C_6H_5.COOH + HCCl_3$ gespalten wird, wenn dem Wasser eine kleine Menge Kalium-acetat usw. zugesetzt wird, und durch die frei werdende Benzoesäure die Hydrolyse ebensowenig zum Abbruch gebracht wird wie die Veresterungs-Katalyse durch die sehr viel kleineren Mengen Ameisen- oder Essigsäure der Systeme K-Formiat + HCOOH oder K-Acetat + $CH_3.COOH$. Erhitzt man das Keton mit Wasser allein, so findet selbst bei 7-stdg. Erhitzen im Bombenrohr bis auf 170° eine Hydrolyse nicht statt. Nur etwas Chlor wird herausgerissen.

Auf diesem Umwege kamen wir zu der Erkenntnis, daß auch der lange bekannten Umsetzung der Trihalogenketone mit wäßrigem Alkali (zu Carbonsäure-Salz und Chloroform) eine katalytisch verlaufende Hydrolyse zugrunde liegt. In der Hauptsache scheint die Schwerlöslichkeit des Ketons, wie die seiner beiden Spaltprodukte — im vorliegenden Falle Benzoesäure und Chloroform — der Grund des der Veresterungs-Katalyse gegenüber soviel langsameren Ablaufs der Hydrolyse zu sein und die bei Verwendung stöchiometrischer Alkalimengen einsetzende Beschleunigung zum guten Teil auf der der Benzoesäure damit gebotenen Möglichkeit zu beruhen, in Lösung zu gehen. Der schnelle Verlauf der Veresterungs-Katalyse fände seine Erklärung mindestens teilweise darin, daß alle Reaktions-Teilnehmer, Keton, Ester und Chloroform, in dem alkoholischen System, in dem sie sich abspielt, löslich sind. Ein Versuch entsprach dieser Auffassung. Trichloracetophenon, in wäßrigem Aceton mit einer Spur Kaliumacetat gelöst und am Rückflußkühler 4 Stdn. gekocht, ergab 96% d. Th. an Benzoesäure.

Die starke Wirkung, die unter den geschilderten Umständen von winzigen Mengen organischer, wie auch bestimmter unorganischer Salze sogar bei Eiskälte im Sinne einer glatten und reichlichen Veresterung von Alkoholen mit Hilfe bestimmter Carbonylverbindungen — und wie es scheint, nicht nur halogen-beladener — ausgeübt wird, legt es nahe, solchen Salzen auch für ähnliche Vorgänge im Pflanzen- und Tierreich eine erhöhte Bedeutung zuzuschreiben, wobei, wie wir eben gesehen haben, auch der Hydrolyse ihr Anteil zufällt. Wir gedenken, dieser Seite noch näher zu treten und im übrigen diese Untersuchung unter Ausdehnung auf Säure-cyanide, α -Keton-säuren und ringförmige Verbindungen von der Art des Xanthogallols unter Einschluß der „inneren“ Veresterung, Lacton-Bildung also, fortzusetzen.

Der bei den [Trihalogen-methyl]-ketonen so leicht verlaufende Abbau eines Kohlenstoffatoms bleibt bemerkenswerterweise bei den [Dihalogen-methyl]-ketonen, soweit sich aus dem ω -Dichloracetophenon Schlüsse

ziehen lassen, völlig aus. Hier bleibt die Kohlenstoffkette erhalten: Aus Dichlor-acetophenon entsteht Mandelsäure³⁾ was sich am einfachsten, wenn auch nicht einwandfrei, unter Zuhilfenahme der hier denkbaren Enolform des Ketons erklärt: $R.C(OH):CCl_2 + KOH = R.CH(OH).C(OK)Cl_2 \xrightarrow{+2KOH} R.CH(OH).COOK + 2KCl + H_2O$. Das sehr leicht zugängliche Dichlor-acetophenon scheint im übrigen das gegebene Ausgangsmaterial zur Bereitung des für biochemische Fragestellungen oft benötigten Phenyl-glyoxals⁴⁾ zu sein, worüber wir noch einige Versuche machen wollen.

Beschreibung der Versuche.

Methanolyse:

a) von *m*-Nitro- ω -trichlor-acetophenon: Das Keton wurde durch Nitrieren von ω -Trichlor-acetophenon⁵⁾ mit 96% Ausbeute gewonnen. Die Alkohololyse wurde noch unter den früheren Gesichtspunkten, d. h. mit Natriumalkoholat, vorgenommen: 5.35 g Keton wurden in eine Lösung von 0.1 g Natrium in 20 ccm Methanol eingetropft. Nach einigen Stunden entstand in der rotbraunen Lösung ein Niederschlag. Man sog dann das meiste Methanol im Vakuum fort, verdünnte mit Wasser und fällte so 2.25 g (= 62% d. Th.) *m*-Nitro-benzoesäure-methylester, der in der Capillare bei 78–79° schmolz. Frühere Beobachter⁶⁾ fanden 78.5°.

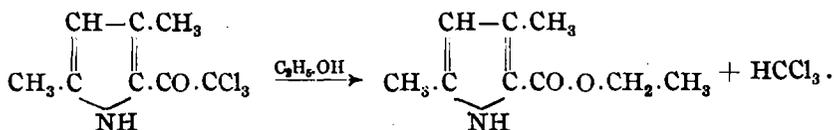
b) von *m*-Amino-trichlor-acetophenon: 1 g des Amino-keton-Chlorhydrates⁵⁾ wurde in Methanol gelöst und zu einer Lösung von 0.1 g Natrium in 20 ccm Methanol gefügt. Am nächsten Tage wurde Chlorwasserstoff eingeleitet, für 1 Tag in den Eisschrank gestellt, das ausgefallene Chlor-natrium durch Saugfiltration entfernt und das Filtrat mit viel Äther verdünnt. Nach kurzem Stehen konnten die feinen Nadelchen des *m*-Amino-benzoesäure-methylester-Chlorhydrats in einer Ausbeute von 0.61 g (= 90% d. Th.) abfiltriert werden. Sie waren nur durch Spuren von Kochsalz verunreinigt, gaben aber erst nach der Reinigung über das freie Amin stimmende Zahlen. Das Chlorhydrat schmolz dann in der Capillare um 215° unt. Zers

0.1300 g Sbst.: 6.92 ccm n_{10}^2 -NO₃Ag-Lösung.

C₉H₁₀O₂NCl (187.6). Cl-Ion ber. 18.90, gef. 18.86.

Äthanolyse:

a) von 5-Trichloraceto-2.4-dimethyl-pyrrol:



Auch diese Katalyse wurde noch nach dem überholten Verfahren mit Natriumäthylat durchgeführt. Das 5-Trichloraceto-2.4-dimethyl-pyrrol wurde

³⁾ Analog dem Verhalten von ω, ω -Dibrom-acetophenon, C. Engler u. E. Wöhrle, B. 20, 2201 [1887]. ⁴⁾ vergl. M. Henze, Ztschr. physiol. Chem. 198, 82 [1931].

⁵⁾ Die Vorschrift zur Darstellung dieser Verbindung siehe auf S. 2651 der folgenden Arbeit. ⁶⁾ Taverne, Kellas, H. Meyer, s. Beilstein, IV. Aufl., 9, 378.

nach der von Hans Fischer und Viaud⁷⁾ mitgeteilten Vorschrift durch Kondensation von 2.4-Dimethyl-pyrrol mit Trichlor-acetonitril entsprechend dem von uns ausgearbeiteten Verfahren⁸⁾ dargestellt. 12.0g des Ketons wurden in Alkohol-Äther (1:1) eben gelöst und zu einer Lösung von 0.15 g Natrium in 5 ccm Alkohol unter Kühlung zugegeben. Die Mischung erwärmte sich schwach und schied bald darauf einen Teil des Esters krystallinisch aus. Nach etwa 4 Stdn. gab man Wasser hinzu und ätherte mehrmals aus. Als Rückstand hinterblieb nach dem Abdunsten des Äthers der Ester in einer Ausbeute von 7.8 g = 93% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz er in der Capillare bei 125⁰ 9).

b) von 3-Trichloraceto-2-methyl-indol zu 3-Carbäthoxy-2-methyl-indol: 5.0 g 3-Trichloraceto-2-methyl-indol⁵⁾ wurden, in 20 ccm Alkohol gelöst, zu einer Lösung von 0.05 g Natrium in wenig Alkohol gegeben. Nach etwa 4 Stdn. fällte man den Ester durch Zusatz von viel Wasser aus, saugte ab und gewann ihn so in einer Ausbeute von 3.1 g = 85% d. Th. Er schmolz ohne weitere Reinigung in der Capillare bei 134–135⁰, übereinstimmend mit einer Angabe von Oddo¹⁰⁾, der 135⁰ beobachtete. Er erhielt ihn aus α -Methyl-indol- β -magnesiumbromid und Chlor-kohlensäure-äthylester, entsprechend dem zuerst von Houben¹¹⁾ benutzten Verfahren.

Octanalyse von Trichlor-aceton.

Man löste 0.06 g Natrium in 3.8 ccm *n*-Octylalkohol vom Sdp. 194⁰ unter gelindem Erwärmen auf und schichtete auf die abgekühlte Lösung vorsichtig und unter guter Eiskühlung 4.0 g Trichlor-aceton, welches nach Blaise¹²⁾ dargestellt worden war. Die Schichten wurden sehr allmählich unter Kühlung vermischt, wodurch die Lösung kaffeebraun wurde. Am nächsten Tage gab man Äther zu, schüttelte 2-mal mit Äther aus und trocknete die ätherische Lösung über Natriumsulfat. Die Destillation ergab kein Trichlor-aceton mehr, dagegen 2.5 g einer bei 195–215⁰ überdestillierenden Flüssigkeit neben einem Rückstand, der im 14-mm-Vakuum weitere 0.4 g Octylacetat vom Sdp.₁₄ 93⁰, sowie 1.2 g einer unscharf um 200⁰ siedenden Flüssigkeit lieferte. Die Ausbeute an Octylacetat betrug hiernach 2.9 g = 70% d. Th. Die Zusammensetzung des Acetats, das den bekannten charakteristischen Geruch des Öls von *Heracleum giganteum* und *sphondylium*-Samen aufwies, wurde durch Bestimmung der Acetyl-Zahl nachgeprüft.

0.7313 g Sbst.: 4.20 ccm *n*-KOH. — Acetyl-Zahl ber. 325, gef. 321.

Cetylbenzoat durch Veresterungs-Katalyse aus ω -Trichlor-acetophenon.

Zu einer Lösung von 0.15 g Natrium im 0.26 ccm Methanol wurden zuerst eine Lösung von 12 g Cetylalkohol in 25 ccm Äther, sodann 11 g

⁷⁾ B. 64, 195, [1931].

⁸⁾ vergl. z. B. J. Houben u. W. Fischer, Journ. prakt. Chem. [2] 123, 313 [1929], B. 63, 2455 [1930].

⁹⁾ Das von Hans Fischer, B. Weiß u. M. Schubert, B. 56, 1199 [1923], aus 2.4-Dimethyl-pyrrol-magnesiumbromid und Chlor-kohlensäure-äthylester nach dem Houbenschen Verfahren (vergl. B. 36, 3087 [1903]) bereitete 2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol schmolz ebenfalls bei 125⁰.

¹⁰⁾ B. Oddo, Gazz. chim. Ital. 42, I 361 [1912]; C. 1912, II 195.

¹¹⁾ B. 36, 3087 [1903]; C. 1903, II 1004.

¹²⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 15, 728 [1914].

ω -Trichlor-acetophenon hinzugefügt. Nach einigen Stunden brachte man die Mischung für wenige Minuten zum Sieden, ließ dann über Nacht stehen, fügte hierauf Äther hinzu, schüttelte mit Wasser aus, entwässerte die Äther-Lösung und destillierte im Vakuum, wobei zunächst etwas Methylbenzoat, dann etwa 5 g unverändertes Keton und schließlich etwa 3.5 g Cetylalkohol übergingen. Der Rückstand gab beim Fraktionieren im Hochvakuum 1.0 g vom Sdp._{0.1} 145–155°, 1.8 g Zwischenlauf und 7.7 g = 45% d. Th. Cetylbenzoat, das bis zum Sdp._{0.1} 210° übergang. Die Bestimmung der Benzoyl-Zahl ergab aber, daß es nur zu rund 90% aus Ester bestand, so daß die wahre Ausbeute etwa 40% betrug.

2.0060 g Sbst. verbraucht. 5.18 ccm *n*-KOH. — Benzoyl-Zahl ber. 161.5, gef. 142.

Nicht anders war die Ausbeute, als unter Ausschluß von Methanol, aber mit größerer Menge Natrium gearbeitet wurde. Löste man z. B. 0.23 g Natrium in 8 ccm Methanol auf, fügte 12 g Cetylalkohol zu, erhitze 1 Stde. im Wasserstoffstrom auf 230° und gab dann bei etwa 50° Temperatur der methanol-freien Masse 11 g Trichlor-acetophenon in kleinen Anteilen zu, so trat unter starkem Schäumen der Masse sofort Chloroformgeruch auf. Die übliche Aufarbeitung nach 24 Stdn. ergab 7.8 g = 45% d. Th. an Cetylbenzoat, das bei 15 mm um 260° übergang.

Es war vorläufig zu zeitraubend, die vorstehend beschriebenen Veresterungs-Katalysen mit Kaliumacetat usw. zu wiederholen. Denn lange Reihen von Versuchen, aus denen die Tabelle auf S. 2643 eine Auswahl gibt, nahmen uns in Anspruch. Die Lücke soll aber baldmöglichst ausgefüllt werden. Aus der Tabelle erhellt deutlich, wie wir verfahren sind, und es mag nur noch bemerkt werden, daß durchweg nur geringe Mengen der Katalysator-Stoffe zugesetzt wurden. In den beiden Fällen, in welchen mit saurem Katalysator gearbeitet wurde, also mit Kaliumformiat und Ameisensäure, Kaliumacetat und Essigsäure, handelte es sich um äquimolekulare Gemische. Mehrtägiges Stehen bei Zimmer-Temperatur genügte, wie aus der Tabelle ersichtlich, um Ausbeuten von 85–90% an Ester zu erzielen.

Phenolysen.

Eingehender seien die mit Phenolen, angestellten Versuche beschrieben, obwohl auch sie in der Tabelle angeführt sind, weil sie sich früher der Reaktion entzogen hatten.

Phenylbenzoat aus ω -Trichlor-acetophenon und Phenol: 2.23 g ω -Trichlor-acetophenon, 2 g Phenol und 1 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat wurden 4 Stdn. unter Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit auf 120° Metallbad-Temperatur erhitzt, dann abkühlen gelassen, mit Äther verdünnt, filtriert und der Äther verjagt. Durch Vakuum-Destillation erhielt man 1.6 g = 80% d. Th. Phenylbenzoat vom Sdp.₁₄ 168–171°. Nach dem Erstarren auf Ton gestrichen, schmolz es in der Capillare bei 70–71°, war also rein.

p-Kresylbenzoat aus ω -Trichlor-acetophenon und *p*-Kresol: 2.23 g Keton, 2.2 g *p*-Kresol und 0.5 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat wurden 4 Stdn. unter Feuchtigkeits-Abschluß auf 230° Metallbad-Temperatur erhitzt, nach der Abkühlung in Äther aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel verjagt. Bei 16 mm und 180–190° ging das *p*-Kresylbenzoat in einer Ausbeute von 90% d. Th. über. Es schmolz in der Capillare bei 70°.

o-Kresylbenzoat aus ω -Trichlor-acetophenon und *o*-Kresol: Es wurde genau wie beim voranstehenden Versuch und mit denselben Mengen gearbeitet, nur statt mit *p*- mit *o*-Kresol und mit 1 g statt mit 0.5 g K-Acetat. Erhalten wurde in einer Ausbeute von 80% d. Th. *o*-Kresylbenzoat vom Sdp.₁₈ 177–180° (1.7 g Benzoat).

Menthylbenzoat aus ω -Trichlor-acetophenon und Menthol: Nach der früheren Arbeitsweise mit Natrium war nur eine sehr mangelhafte Ausbeute an Ester erzielt worden, nämlich 37%¹³⁾, weshalb hier eingehendere Beschreibung der neuen Arbeitsweise erfolgt, obwohl auch diese nicht so günstige Ergebnisse zeitigte wie bei den anderen Alkoholen oder selbst Phenolen. 4.46 g Trichlor-acetophenon, 3.12 g Menthol und 2 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat wurden 6 Stdn. lang unter Abschluß von Luft-Feuchtigkeit auf 150° Metallbad-Temperatur erhitzt, nach dem Abkühlen mit Äther verdünnt, filtriert, der Äther verjagt und im Vakuum destilliert. Man erhielt 2.6 g oder 34% d. Th. an Keton und Menthol zurück, außerdem 3.0 g = 58% d. Th. an Menthylbenzoat vom Sdp.₁₄ 178–185°.

Beim Verseifen einer Probe von 0.8710 g wurden statt 0.41 g Benzoesäure 0.38 g = 94% isoliert.

Alkoholysen von ω -Trichlor-acetophenon mit Hilfe von Salzen und Basen als Katalysatoren.

Eine Auswahl der zahlreichen, von uns gemachten Versuche ist in der unten folgenden Tabelle gegeben. Sie wurden an dem bis jetzt zugänglichsten [Trihalogen-methyl]-keton, dem ω -Trichlor-acetophenon, gemacht, von dem jedesmal der Material-Ersparnis halber nur kleine Mengen zur Verwendung kamen. Der kleinen Ansätze halber, deren Aufarbeitung verhältnismäßig große Verluste mit sich bringt, dürfen die Ausbeuten der einzelnen Versuche mit einander nicht allzu genau verglichen werden und haben auf absolute Genauigkeit auch keinen Anspruch. Die erhaltenen Werte liegen fast immer unterhalb der wirklich entstandenen Ester-Mengen, die einen aber mehr, die anderen weniger. Obwohl die Katalysatoren auch in kleinster Menge deutlich wirksam sind, wurden sie immer in Mengen von $\frac{1}{2}$ –1 Äquivalent zugesetzt, um die Dauer der Umsetzung möglichst abzukürzen. Unterstrichene Bezeichnungen bedeuten in der Tabelle, daß 1 Äquiv. zur Anwendung kam; bei nicht unterstrichenen handelt es sich um $\frac{1}{2}$ Äquiv. Der zweifach unterstrichene Katalysator kam sowohl mit $\frac{1}{2}$, wie mit 1 Äquiv. zur Anwendung. Die Versuchszeit ist vielleicht in manchen Fällen stark verringerbar. Wir wollten aber zunächst sicher den ungefähren Höchstwert der Veresterung erzielen. Von Basen ist in der Tabelle nur das Magnesiumhydroxyd erwähnt, dessen Schwerlöslichkeit besondere Berücksichtigung zu erfordern schien. Die Alkalien, deren Wirksamkeit sich nach dem im theoretischen Teil Gesagten von selbst ergibt, sind vollkommen weggelassen worden.

Auf die Trocknung der angewandten Alkohole oder Phenole war kein Wert gelegt worden. Das Methanol enthielt durchschnittlich 99%. Auch Kalium-bicarbonat, Natrium-carbonat, Dinatrium-sulfit und Ammonium-acetat zeigten sich wirksam, nicht aber Kalium-nitrat, trocknes oder wasser-haltiges, Salmiak und Kalium-bioxalat. Unwirksam, selbst bei 70° und eintägiger Versuchsdauer, waren HCl, H₂O und SO₄H₂, H₂O und HCl.

¹³⁾ Siehe I. Mittel.: B. 64, 247 [1931].

Alkohol oder Phenol	Katalysator	Temp.	Dauer	Ester-Ausbeute
Methanol	<u>K-Formiat</u>	20°	2 Tage	74%
„	<u>K-Formiat + H.COOH</u>	20°	3 Tage	85%
„	<u>K-Acetat</u>	20°	2 Tage	92%
„	<u>K-Acetat + CH₃.COOH</u>	20°	3 Tage	90%
„	<u>K-Benzoesäure</u>	20°	1 Tag	81%
„	<u>K-Nitrit</u>	20°	3 Tage	91%
„	<u>Mg-Hydroxyd</u>	20°	1 Tag	92%
Propanol	<u>Mg-Hydroxyd</u>	20°	2 Tage	79%
Isobutylalkohol	<u>K-Acetat</u>	20°	4 Tage	90%
n-Hexylalkohol	<u>K-Acetat</u>	20°	4 Tage	93%
Allylalkohol	<u>K-Acetat</u>	20°	2 Tage	93%
Menthol	<u>K-Acetat</u>	150°	6 Stdn.	58%
Phenol	<u>K-Acetat</u>	120°	4 „	80%
o-Kresol	<u>K-Acetat</u>	130°	4 „	80%
p-Kresol	<u>K-Acetat</u>	130°	4 „	90%

Alkoholyse von ω -Trichlor-acetophenon in wasser-haltiger Lösung.

1. 2.23 g Trichlor-acetophenon und 0.5 g Kaliumacetat wurden in 5 ccm Methanol, welches 10% Wasser enthielt, gelöst und die homogene Lösung 1 Tag stehen gelassen. Die übliche Aufarbeitung ergab 1.1 g = 81% d. Th. an Methylbenzoat.

2. 2.23 g des gleichen Ketons wurden mit einer Lösung von 0.5 g Kaliumacetat in 2.4 ccm Methanol, das 50% Wasser enthielt, 25 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Man bekam 0.3 g Ester = 22% d. Th. und 1.55 g Keton = 70% zurück.

3. Die Zersetzung wurde hier mit einem un- bzw. schwer-löslichen Stoff, dem Magnesiumhydroxyd, durchgeführt. Zuvor vergewisserten wir uns, daß die erdalkalische Natur dieses Hydroxyds ausreichend wirksam ist, um trotz der Unlöslichkeit die stöchiometrische Spaltung durchzuführen. 2 g Magnesiumhydroxyd wurden in 15 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 1.42 g Trichlor-acetophenon 16 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Nach dem Ansäuern konnten 0.75 g = 96% d. Th. an Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther gewonnen werden. Nunmehr wurden 0.12 g Magnesiumspäne nach Bjerrum und Zechmeister¹⁴⁾ in absolutem Methanol gelöst, die wenig Niederschlag zeigende Lösung mit 0.3 ccm Wasser (= 1.6 Äquiv. in Bezug auf das Keton) einige Stunden zwecks vollkommener Zersetzung des Magnesiummethylats unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit 2.23 g Trichlor-acetophenon versetzt. Am nächsten Tage saugte man den Niederschlag ab, wusch ihn mit Äther und gewann aus ihm ca. 20 mg Benzoesäure = etwa 2% d. Th. Aus dem Filtrat wurde auf die übliche Weise 1.2 g Benzoesäure-methylester = 90% d. Th. erhalten. Die Gegenwart von Wasser hatte also auch hier, trotzdem mit freiem Erdalkali gearbeitet wurde, die Ester-Bildung nicht wesentlich gestört.

¹⁴⁾ B. 56, 894 [1923].

Hydrolytische Spaltung von ω -Trichlor-acetophenon.

1. 1.42 g Trichlor-acetophenon wurden mit 15 ccm Wasser und 0.1 g (= $\frac{1}{6}$ Äquiv.) Kaliumacetat 16 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen wurde ausgeäthert, der ätherische Auszug mit Sodalösung ausgeschüttelt, diese angesäuert und wieder ausgeäthert. So wurden 0.7 g = 90% d. Th. an Benzoesäure erhalten. Chlor-Ionen waren nur in geringer Menge nachweisbar.

2. 1.42 g [Trichlor-methyl]-phenyl-ke-ton wurden in 10 ccm Aceton gelöst und mit einer Lösung von 0.1 g (= $\frac{1}{6}$ Äquiv.) Kaliumacetat in 1 ccm Wasser versetzt. Man kochte 4 Stdn. am Rückflußkühler, verdunstete dann das Aceton, nahm in Wasser und Äther auf und erhielt aus der getrockneten ätherischen Lösung 0.75 g = 96% d. Th. an Benzoesäure.

Bei Abwesenheit des Katalysators genügen viel gewaltsamere Bedingungen nicht zur Durchführung des Abbaus: 1 ccm Trichlor-acetophenon und 1 ccm Wasser wurden 7 Stdn. im Bombenrohr auf 170° erhitzt. Beim Öffnen war kein Druck wahrzunehmen; das Keton war nur leicht verfärbt. Im Wasser befanden sich nur 2.8% d. Th. an hydrolytisch abgespaltener Salzsäure. Es konnte außer dem Keton keine organische Substanz ermittelt werden.

Versuche mit ω -Dichlor-acetophenon.

Obwohl sich das Dichlor-acetophenon wohl noch leichter mit Alkalien umsetzt als das Trichlor-Derivat, ist der Verlauf der Reaktion ein ganz anderer. Das benötigte Keton stellten wir uns zum Teil durch Kondensation von Dichlor-acetonitril mit Benzol⁵⁾, rascher, billiger und bequemer aber durch einfaches Chlorieren von Acetophenon mit der berechneten Menge Chlor her nach einem von Gautier¹⁵⁾ angegebenen Verfahren, das uns ca. 100% Ausbeute lieferte.

Verhalten von ω -Dichlor-acetophenon gegen Alkali: Entstehung von Mandelsäure: 1.45 g Dichlor-ke-ton lösten sich beim Schütteln mit 25 ccm 2-n. Natronlauge in 1–2 Min. fast völlig auf. Man kochte noch einige Minuten am Rückflußkühler, säuerte die klare, fast farblose Lösung an und schüttelte mit Äther aus. So erhielt man 1.18 g = 95% d. Th. Mandelsäure, die, aus Chloroform-Benzin umkrystallisiert, in der Capillare bei 118.5° schmolz. Das mutmaßliche Zwischenprodukt, Phenyl-glyoxal, in reinem Zustande zu fassen, gelang nicht, wohl, weil es ebenso rasch durch Lauge zerstört wird wie es sich bildet.

Schüttelt man z. B. 1.5 g Keton mit 50 ccm 2-n. Natronlauge nur 45 Sek. heftig durch, gibt sofort 25 ccm 5-n. Schwefelsäure zu, äthert aus und verjagt nach dem Trocknen das Lösungsmittel, so erhält man einen gelblichen, überwiegend aus Mandelsäure bestehenden, ammoniakalische Silberlösung aber doch ausgesprochen reduzierenden Rückstand, der nach der Krystallisation aus Wasser bei 100–118° schmilzt.

Calciumcarbonat, in wäßriger wie wäßrig-acetonischer Aufschlammung, ist ohne Einwirkung auf das Keton. Auch nach dem Kochen mit Magnesiumhydroxyd und Wasser wurde der größte Teil des Ketons zurück erhalten. Ammoniak in Wasser wie in Alkohol wirkt äußerst langsam ein und erzeugt anscheinend dieselben Verbindungen, die Engler und Hassenkamp¹⁶⁾ aus Ammoniak und Dibrom-acetophenon, Pinner¹⁷⁾ aus Ammoniak und Phenyl-glyoxal gewonnen haben, nämlich Benzoyl-phenyl-glyoxalin und 1.4-Diphenyl-3-oxy-pyrazin. Ein Gemisch dieser beiden erhielten

¹⁵⁾ Ann. Chim. Phys. [6] 14, 345, 347, 385 [1888].

¹⁶⁾ B. 18, 2241 [1885].

¹⁷⁾ B. 35, 4134 [1902], 38, 1532 [1905].

wir z. B. durch tagelanges Schütteln des Ketons mit starkem wäßrigem Ammoniak, Aufstreichen auf Ton und Umkrystallisieren aus Alkohol in schönen, chlor-freien, stark stickstoff-haltigen Blättchen, die in der Capillare bei 192—195° schmolzen. Die erwähnten Autoren geben 191—192° bzw. 194—195° für das Gemisch an.

Phenyl-glyoxal-dimethylacetal, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(OCH_3)_2$: Mischt man 5.7 g ω -Dichlor-acetophenon mit einer Lösung von 0.07 g ($\frac{1}{10}$ Äquiv.) Natrium in Methanol, so läßt die Alkalinität nach kurzer Zeit stark nach, und man kann Abspaltung von Chlor-Ionen, nicht dagegen Bildung von Methylenechlorid oder von Methylbenzoat beobachten. Fügt man weitere 1.3 g in Methanol gelöstes Natrium hinzu, so daß jetzt 2 Äquiv. Natrium vorhanden sind, so findet unter Selbsterwärmung starke Abscheidung von Kochsalz statt. Nach 1-tägigem Stehen, Ansäuern und Ausäthern erhält man 3.3 g = 61% d. Th. an Phenyl-glyoxal-dimethylacetal, ein chlor-freies, fast farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 110—114°.

0.2223 g Subst.: 0.5418 g CO_2 , 0.1358 g H_2O .

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.1). Ber. C 66.63, H 6.74. Gef. C 66.47, H 6.84.

Kaliumacetat in Methanol ist in der Kälte selbst bei tagelangem Stehen ohne Einfluß auf das Dichlor-acetophenon, während in der Hitze nach Gautier¹⁸⁾ langsam, aber schließlich quantitativ, das Chlor herausgerissen wird.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

432. J. Houben: Kernsynthese von Ketimiden und Ketonen durch Kondensation von Nitrilen mit aromatischen und heterocyclischen Verbindungen, III. Mitteil.: J. Houben und Walter Fischer: Synthesen mit Diphenyläther, Benzol, gechlorten Benzol-Kohlenwasserstoffen und 2-Methyl-indol. Nitro- und Amino-aryl-ketone.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Biolog. Reichsanstalt Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 22. August 1931.)

In Fortsetzung unserer Arbeiten über die Houbensche Keton-Synthese¹⁾ haben wir die Methodik des Kondensations-Verfahrens Schritt für Schritt so weit verbessert, daß wir Aufgaben, die früher die größten Schwierigkeiten bereiteten, glatt lösen konnten.

Dazu gehört z. B. die Kernkondensation von Diphenyläther mit Trichlor-acetonitril, die, mit Zinkchlorid-Chlorwasserstoff in Äther vorgenommen, nur winzige Mengen des Ketons ergeben hatte, so daß das Verfahren praktisch hier nicht in Frage kam. Dies ist, wie im experimentellen Teil gezeigt wird, gründlich anders geworden, seit wir sowohl das Kondensationsmittel, Zinkchlorid, als auch das Lösungsmittel, Äther, durch geeignetere Stoffe, Aluminiumchlorid und Chlor-benzol, ersetzt haben.

Von Nitrilen haben wir jetzt auch das Dichlor-acetonitril herangezogen, und zwar mit recht gutem Erfolge. Es interessierte uns nicht nur der Vergleich der [Di-] mit den [Trichlor-methyl]-ketonen, sondern auch der entsprechenden Ketimide, seitdem wir in der katalytischen Hydro- und Alkoholyse der [Trichlor-methyl]-ketone²⁾ und der katalytischen Spaltung

¹⁸⁾ Ann. Chim. Phys. [6] 14, 345 [1888].

¹⁾ II. Mitteil. s. B. 68, 245 [1930].

²⁾ B. 64, 240 [1931].