

Kohlenstoffacylierungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen

VON HEINZ PAUL

Inhaltsübersicht

Zur Acylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen werden deren Reaktionsprodukte mit Magnesiumäthylat mit Acylhalogeniden umgesetzt.

Cycloalkanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester werden nach dieser Reaktion bei der Aufarbeitung zu α -Acyl-dicarbonsäureestern gespalten, deren Ketonspaltung zu Oxocarbonsäuren führt. Der Reaktionsweg stellt eine Möglichkeit zur Verlängerung der Kohlenstoffkette von Säuren dar.

Die Kohlenstoffacylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen ist von Folgereaktionen begleitet, die oft ein spezielles Vorgehen bei der Durchführung dieser Reaktion verlangen. Häufig wird die Acylierung in der von L. CLAISEN¹⁾ angegebenen Weise vorgenommen, wobei die 1,3-Dicarbonylverbindung mit portionsweise abgemessenen Mengen Natriumäthylat und Säurechlorid umgesetzt wird, sekundäre Reaktionen des gebildeten Monoacyl-1,3-diketons, vornehmlich weitere O-Acylierung, kann so vermieden werden.

Gelegentlich wurden andere Metalle zur Bildung der Enolate herangezogen und zu den Alkylierungs- und Acylierungsreaktionen an 1,3-Dicarbonylverbindungen verwendet. So wurde z. B. von H. ERDMANN und H. VAN DE SMISSEN²⁾ der Calciumacetessigester mit Hilfe metallischen Calciums hergestellt. K. PACKENDORFF³⁾ verwendete hierzu das Calciumcarbid, mit dem er auch Acetylaceton, Oxalessigester, Cyanessigester und Malodinitril umsetzen konnte. In jüngerer Zeit wies R. H. HACKMAN⁴⁾ darauf hin, daß Calciumacetessigester aus Calciumoxyd und Acetessigsäureäthylester (ACE) gewonnen werden kann; die Ausbeuten bei Alkylierungs- und Acylierungsreaktionen sollen mit denen vergleichbar sein, die F. PERKIN und L. PRATT⁵⁾

¹⁾ L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chemie **277**, 196 (1893); **291**, 53 (1896); HOUBEN-WEYL, Methoden d. Org. Chemie, Bd. VIII, 610 4. Aufl., 1952 — Georg Thieme, Stuttgart.

²⁾ H. ERDMANN u. H. VAN DE SMISSEN, Liebigs Ann. Chemie **361**, 66 (1908).

³⁾ K. PACKENDORFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 948 (1931).

⁴⁾ R. H. HACKMAN, J. chem. Soc. (London) **1951**, 2506.

⁵⁾ F. M. PERKIN u. L. PRATT, J. chem. Soc. (London) **95**, 159 (1909).

bei Anwendung von Calciumäthylat erzielten. In allen Fällen konnten aber mit Hilfe des Natriumenolatverfahrens bessere Ausbeuten erhalten werden. Wesentliche präparative Anwendungen fanden Calciumenolate wohl nicht.

Eine spezielle Methode zur Darstellung des Diacetyl-essigsäureäthylesters über das Magnesiumenolat des ACE beschreibt A. SPASSOW⁶⁾, die von J. KORMAN⁷⁾ auch zur Bereitung des α -[β -Carbomethoxy-propionyl]-acetessigsäuremethylesters eingesetzt wurde.

Die Acylierung und Alkylierung von Malonester wurde mit Hilfe des Äthoxymagnesium-malonesters von H. LUND⁸⁾ in eine besonders einfache und ergiebige Form gebracht. Den naheliegenden Schritt, das milde Magnesiumäthylatverfahren weiter zu entwickeln, machten M. VISCONTINI und K. ADANK⁹⁾ sowie M. VISCONTINI und N. MERCKLING¹⁰⁾ beim ACE. Sie stellten 13 verschiedene α -Acyl-ACE aus Säurechloriden mit Hilfe des Umsetzungsproduktes aus ACE und Magnesiumäthylat in guter Ausbeute dar; dabei bemerkten sie, daß fast ausschließlich C-Acylierung erfolgte. Die Alkylierungsreaktion läßt sich nach dieser Methode nicht durchführen, wie bereits VISCONTINI feststellte.

Die Versuchsansätze nach VISCONTINI (0,1 Mol) können nach unseren Erfahrungen beliebig vergrößert werden und benötigen keine subtile Wartung. A. TREIBS und K. HINTERMEIER¹¹⁾ acylierten den Acetessigsäuretert.-butylester nach VISCONTINI mit drei einfachen Säurechloriden und Bernsteinsäureesterchlorid erfolgreich.

Da die Alkylierungsreaktionen versagen, muß ein anderer Mechanismus zugrunde liegen als beim Umsatz von Natriumenolat. Dies hat bereits VISCONTINI klar zum Ausdruck gebracht. Nach verschiedenen Autoren²⁻⁴⁾ gelingt jedoch die Alkylierung des Calcium-ACE. Auch nach F. M. PERKIN und L. PRATT⁵⁾ verläuft diese Umsetzung glatt mit ACE bei Anwendung von Calciumäthylat.

Die Bildung eines einlagerungsfähigen Carbeniations, d. h. der konjugierten Base einer 1,3-Dicarbonylverbindung mit Hilfe von Magnesiumäthylat in Äther, führt nicht unbedingt nur zu den normalen Magnesiumenolaten, sondern auch zu in Äther löslichen Äthoxymagnesiumenolaten (Äthoxymagnesium-ACE (I), Äthoxymagnesium-cyclopentanon-(2)-carbon-

⁶⁾ A. SPASSOW, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 390 (1955).

⁷⁾ J. KORMAN, J. Organic Chemistry, **22**, 848 (1957).

⁸⁾ H. LUND, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 935 (1934).

⁹⁾ M. VISCONTINI u. K. ADANK, Helv. chim. acta **35**, 1342 (1952).

¹⁰⁾ M. VISCONTINI u. N. MERCKLING, Helv. chim. acta **35**, 2281 (1952).

¹¹⁾ A. TREIBS u. K. HINTERMEIER, Chem. Ber. **87**, 1163 (1954). Anmerkung bei der Korrektur: ^{11a)} H. G. O. BECKER, J. prakt. Chemie [4], **12**, 294 (1962); ^{11b)} Organikum, Berlin 1962 Seite 438; weitere Beispiele für das VISCONTINI-Verfahren.

säure-(1)-äthylester (XIII), Äthoxymagnesium-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XIX)), unter Ausschluß von Feuchtigkeit beständigen Verbindungen, die ebenfalls nicht in der Lage sind, die Abspaltung des Halogenanions aus Alkylhalogenid zu erzielen, die zur Freilegung eines Alkylkations und damit zur Alkylierung der 1,3-Dicarbonylverbindung notwendig ist. I setzt sich nicht einmal mit Halogen in Benzylstellung um; mit Chlor-kohlensäureester wird nur eine geringe Ausbeute erzielt¹⁰). Die Säurechloride mit ihrem wesentlich beweglicheren Halogen vermögen sich dagegen glatt mit Magnesium- oder Äthoxymagnesium-1,3-dicarbonylverbindungen umzusetzen.

Über den Einfluß des Metalls auf die Richtung der O- oder C-Acylierung und damit über die Art der Bindung des Metalls in den Enolaten der 1,3-Dicarbonylverbindungen liegen nur wenige Untersuchungen vor¹²).

Nach Angaben von W. WISLICENUS und W. STOEBER¹³) entsteht beim langen Kochen des Magnesiumacetessigsäureäthylesters (Schmp. 240°) in viel Methanol der Methoxymagnesium-acetessigsäureäthylester (II) als farbloses Kristallpulver, das nach unseren Erfahrungen bis 350° nicht schmilzt. Es weist die richtige Elementarzusammensetzung auf. Beim langen Erhitzen in Benzol geht II wieder in den Magnesiumacetessigsäureäthylester vom Schmp. 240° über.

Es gelang uns nicht, auf gleiche Weise in Äthanol den Äthoxymagnesium-acetessigsäureäthylester (I) darzustellen. Umgekehrt war es auch nicht möglich beim Umsatz von Magnesiummethylat in Äther bei 15–20° mit der 0,5 molaren Menge ACE den Methoxymagnesium-ACE (II) von WISLICENUS und STOEBER zu erhalten. Es entsteht dabei der normale Magnesium-ACE vom Schmp. 240°.

Die Einwirkung von Gemischen aus ACE und Äthanol (1:1 und 1:2) auf aktivierte Magnesiumspäne in Benzol unter gleichzeitiger Erwärmung läßt ebenfalls stets nur den normalen Magnesium-ACE entstehen, der sich im Gegensatz zum Calciumacetessigeste⁵) von uns mit Äthylbromid, Äthyljodid oder Benzylchlorid ebenfalls nicht alkylieren ließ.

Wir haben weitere Acyl-ACE nach diesem Verfahren hergestellt, die zur Gewinnung der für andere Arbeiten benötigten Acylessigsäuremethylester der Methanolyse nach HUNSDIECKER mit Natriummethylat in Methanol unterworfen wurden. Hierbei erfolgt Umesterung in die Methylester.

Auf die bequeme Darstellung des Propionylessigsäuremethylesters über III sei besonders hingewiesen. Der γ -Benzylacetessigsäuremethylester VIII wird aus dem α -Hydrocinnamoyl-ACE (VII) so u. W. erstmalig erhalten.

Die Acylierung von Magnesium- resp. Äthoxymagnesium-ACE mit p-Nitrobenzoylchlorid gibt im Gegensatz zu den Angaben von VISCONTINI

¹²) H. D. MURDOCH u. D. C. NONHEBEL, J. chem. Soc. London **1962**, 2153 (dort weitere Literaturangaben); EUGEN MÜLLER, Neuere Anschauungen d. Organischen Chemie S. 238 II. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

¹³) W. WISLICENUS u. W. STOEBER, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 545 (1902).

Tabelle 1
 α -Acyl-ACE und Acylessigsäuremethylester

α -Acylacetessigsäure- äthylester	Sdp./Torr	Ausbeute %	Nr.	Acylessigsäure methylester	Sdp./Torr	Ausbeute %	Lite- ratur
III Propionyl-	96—98°/10	88	—	Propionyl-	66—69°/9	47	14)
IV n-Butyryl-	104—106°/10	88	—	n-Butyryl-	84—85°/14	74	15)
V i-Butyryl-	104—106°/13	75	—	i-Butyryl-	80—83°/13	70	15)
VI n-Valeryl-	122—126°/13	77	—	n-Valeryl-	92—95°/10	80	16)
VII Hydrocin- namoyl-	159—160°/3,5	89	VIII	γ -Benzyl- acetessig- säure- methylester	135—140°/3	69	—

und ADANK⁹⁾ in guter Ausbeute den α -[p-Nitrobenzoyl]-ACE (IX), dessen Ketonspaltung in Wasser/Essigsäure/Schwefelsäure glatt nahezu reines p-Nitroacetophenon (X) liefert, das durch sein Oxim sowie das 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Führt man die Hydrolyse von IX mit 20proz. Salzsäure vorsichtig durch, so wird p-Nitrobenzoylacetone (Schmp. 109—110°) neben p-Nitrobenzoylessigsäureäthylester (Schmp. 74—75°) erhalten. Mit verdünnter Natronlauge entsteht wenig p-Nitrobenzoylessigsäureäthylester neben viel p-Nitrobenzoesäure¹⁷⁾.

Die Acylierung kann in dieser Form auch auf Alkyl-acyl-essigsäureester übertragen werden¹⁸⁾. Von uns wurde probeweise α -Äthyl-ACE benzyliert. Die Konstitution des erhaltenen α -Äthyl- α -benzoyl-ACE (XI) wird durch Ketonspaltung zu Butyrophenon (XII) gesichert, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon mit einem authentischen Präparat identisch war. Um die Ketonspaltung so günstig wie möglich zu gestalten, wurde die Ausführungsform nach H. MEERWEIN¹⁹⁾ gewählt, die sich bei diesem α -Alkyl- α -acyl-ACE bewährte, obwohl die α -Stellung keinen enolisierbaren Wasserstoff enthält.

Nach den gewonnenen Erfahrungen mit α -substituiertem ACE mußte sich diese Methode auch auf semicyclische 1,3-Dicarbonyle ausdehnen lassen.

Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (CPE)²⁰⁾ gibt in Äther mit Magnesiumäthylat das Äthoxymagnesiumenolat XIII, welches nach der

14) A. TREIBS u. R. SCHMIDT, Liebigs Ann. Chemie **577**, 109.

15) H. FISCHER, M. GOLDSCHMIDT u. W. NÜSSLER, Liebigs Ann. Chemie **486**, 31.

16) E. E. BLAISE u. A. LUTTRINGER, Bull. Soc. chim. France [3] **33**, 1103 (1905).

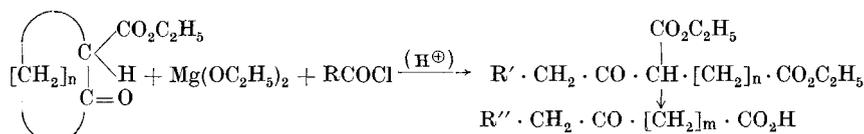
17) C. BÜLOW u. E. HAILER, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 930 (1902); S. GABRIEL u. W. GERHARD, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1618 (1921).

18) DP 906222

19) H. MEERWEIN, Liebigs Ann. Chemie **398**, 249.

20) CPE wurde in größeren Mengen bequem nach R. MAYER u. U. KUBASCH erhalten: J. prakt. Chem. [4] **9**, 43 (1959).

Acylierung schon bei vorsichtigem Aufarbeiten mit verdünnter Schwefelsäure eine Spaltung des Ringes zu einem α -acylierten Adipinsäurehalbester erfährt. Durch das freigewordene Äthanol erfolgt weitere Veresterung, so daß die α -Acyladipinsäurediäthylester XIV—XVIII erhalten werden. Für die Konstitution dieser auch als α -substituierte Acylessigester auffaßbaren Verbindungen sind die intensiven, violettroten EisenIII-chloridreaktionen beweisend, da bei intaktem Cyclopentanring der Typ eines α,α -disubstituier-ten Acylessigesters vorliegen würde, der keine Enolisationsmöglichkeit aufweist. Die Farben der EisenIII-chloridreaktionen entsprechen der HENECKA-schen Regel²¹⁾. Die Bestimmung der Äthoxylgruppen von XIV—XVIII und XX sowie XXI ist als weiterer Beweis für die Struktur zu werten, die durch Spaltung endgültig gesichert wurde. Unterwirft man die α -Acyladipinsäure-ester der Ketonspaltung durch Kochen mit 20proz. Salzsäure, so gelangt man in vorzüglicher Ausbeute zu 5-Oxocarbonsäuren (XXII—XXIV) die sofort rein anfallen und dem verwendeten Acylechlorid gegenüber um fünf Kohlenstoffatome verlängert sind. Mit Esteracylchlorid wird die entsprechende Oxodicarbonsäure erhalten; z. B. mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid über den α -[β -Carbomethoxypropionyl]-adipinsäurediäthylester (XVII) die 3-Oxo-heptan-dicarbonsäure-(1, 7) (XXV).



XIV	n = 3	R = CH ₃	R' = H
XV	n = 3	R = C ₂ H ₅	R' = CH ₃
XVI	n = 3	R = n-C ₃ H ₇	R' = C ₂ H ₅
XVII	n = 3	R = CH ₃ O ₂ C · [CH ₂] ₂	R' = CH ₃ O ₂ C · CH ₂
XVIII	n = 3	R = ClCO · [CH ₂] ₄	R' = C ₂ H ₅ O ₂ C · [CH ₂] ₃
XX	n = 4	R = n-C ₃ H ₇	R' = C ₂ H ₅
XXI	n = 4	R = ClCO · [CH ₂] ₄	R' = C ₂ H ₅ O ₂ C · [CH ₂] ₃
XXII	m = 4	R'' = H	
XXIII	m = 4	R'' = CH ₃	
XXIV	m = 4	R'' = C ₂ H ₅	
XXV	m = 4	R'' = HO ₂ C · CH ₂	
XXVI	m = 4	R'' = HO ₂ C · [CH ₂] ₃	
XXVII	m = 5	R'' = C ₂ H ₅	
XXVIII	m = 5	R'' = HO ₂ C · [CH ₂] ₃	

Diese Art der Kettenverlängerung von Carbonsäuren ist der Methode J. PLEŠEK²²⁾ vergleichbar, die ebenfalls von Cyclopentanon-(2)-carbon-

²¹⁾ H. HENECKA, Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen, Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg (1950) S. 113.

²²⁾ J. PLEŠEK, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **21**, 1312 (1956).

säure-(1)-äthylester ausgeht und auf einem ähnlichen Wege zu gleichen Oxosäuren gelangt. Allerdings muß hier nicht umgesetztes Säurechlorid in Form der Säure von der verlängerten Oxosäure abgetrennt werden. Dafür wird beim Magnesiumäthylatverfahren der α -Acyladipinsäureester durch Destillation von mitentstandenen Ester des eingesetzten Acylhalogenids bequem getrennt. Günstig destilliert man die tiefer siedenden Produkte i. Vak. ab und führt den hochsiedenden α -Acyladipinsäureester als Rückstand direkt der Spaltung zu. Wird das Rohprodukt der Acylierung der Ketonspaltung unterworfen, kann man die Oxosäure in der bei PLEŠEK²²⁾ angegebenen Weise schwieriger von der Ausgangssäure mit Hilfe von Lösungsmitteln abtrennen. Es ist interessant, daß Adipinylchlorid nur einseitig um fünf Kohlenstoffatome verlängert, während die andere Carboxylgruppe verestert wird. Nach der Spaltung gelangt man so zur 5-Oxo-nonandicarbonsäure-(1,9) (XXVI). Diese Form der Acylierung kann auf den Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (CHE) übertragen werden. Die entstehenden α -Acyl-pimelinsäureester (XX, XXI), zeigen kräftige EisenIII-chlorid-reaktionen. Ihre Ketonspaltung mit Salzsäure führt zu einheitlichen Oxocarbonsäuren (XXVII, XXVIII), die durch ihre p-Bromphenacylester charakterisiert wurden. Das Adipinylchlorid gibt hier ebenfalls halbseitige Verlängerung der Kette um sechs Kohlenstoffatome; der α -[δ -Carbäthoxyn-valeryl]-pimelinsäurediäthylester (XXI) spaltet bei der Destillation bereits größtenteils zum 5-Oxo-decan-dicarbonsäure-(1,10)-diäthylester (XXVIII/1), wie die Analysen ausweisen.

Die Literatur zur Kettenverlängerung von Mono- u. Dicarbonsäuren, sowie Angaben zur Reduktion von Oxosäuren finden sich in den Arbeiten von S. HÜNIG²³⁾, der in der Acylierung und Spaltung von Enaminen eine sehr wertvolle Methode der Kettenverlängerung schuf.

Die Magnesiumäthylatmethode läßt sich weiter zur Acylierung des Acetylacetons und seiner Abkömmlinge verwenden. Die aus Magnesiumäthylat und Acetylaceton gebildete Verbindung setzt sich mit Acetylchlorid zu Triacetylmethan (XXX), mit Propionylchlorid zu Diacetyl-propionylmethan (XXXI) um. Es können auch Esterchloride eingesetzt werden, die sich wie die Monocarbonsäurechloride verhalten. So wird mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid der ε -Acetyl- δ , ξ -dioxo-önanthsäuremethylester (XXIX) erhalten.

Das Umsetzungsprodukt von Dibenzoylmethan mit Magnesiumäthylat wird mit sehr guter Ausbeute zum Tribenzoylmethan (XXXII) benzoyliert.

²³⁾ S. HÜNIG u. Mitarbeiter, Chem. Ber. **91**, 129 (1958); Chem. Ber. **92**, 652 (1959); Chem. Ber. **93**, 913 (1960).

Nr.	α -Acyl-adipinsäure- diäthylester (Verw. Säurechlorid)	Sdp./Torr, n_D (Ausbeute)	Analysen
XIV	α -Acetyl- (Acetylchlorid)	170—174°/13 $n_D^{20,5}$ 1,4450 (30% d. Th.)	$C_{12}H_{20}O_5$ (244,3) ber.: C 59,00; H 8,25; O · C_2H_5 36,89 gef.: C 59,33; H 8,33; O · C_2H_5 36,52
XV	α -Propionyl- (Propionylchlorid)	155—165°/3,5 n_D^{21} 1,4471 (63% d. Th.)	$C_{13}H_{22}O_5$ (258,3) ber.: C 60,44; H 8,59; O · C_2H_5 34,89; gef.: C 60,56; H 8,38; O · C_2H_5 34,57
XVI	α -[n-Butyryl]- (n-Butyrylchlorid)	151—158°/3 n_D^{20} 1,4430 (57% d. Th.)	$C_{14}H_{24}O_5$ (272,3) ber.: C 61,74; H 8,88; O · C_2H_5 33,10; gef.: C 61,82; H 8,97; O · C_2H_5 32,83
XVII	α -[β -Carbomethoxy- propionyl]- (Bernsteinsäure- methylesterchlorid)	184—186°/2 $n_D^{20,5}$ 1,4521 (51% d. Th.)	$C_{15}H_{24}O_7$ (316,3) ber.: C 56,95; H 7,65; gef.: C 56,83; H 8,01
XVIII	α -[δ -Carbäthoxy-n- valeryl]- (Adipinylchlorid)	200°/0,04 n_D^{20} 1,4579 (88% d. Th.)	$C_{18}H_{30}O_7$ (358,4) ber.: C 60,31; H 8,44; O · C_2H_5 37,72; gef.: C 60,60; H 8,41; O · C_2H_5 37,40

Nr.	α -Acyl pimelinsäure- diäthylester (Verw. Säurechlorid)	Sdp./Torr, n_D (Ausbeute)	Analysen
XX	α -[n-Butyryl]- (n-Butyrylchlorid)	156—157°/0,3 n_D^{21} 1,4512 (51% d. Th.)	$C_{15}H_{26}O_5$ (286,4) ber.: C 62,91; H 9,15; O · C_2H_5 31,47; gef.: C 63,00; H 9,04; O · C_2H_5 30,90
XXI	α -[δ -Carbäthoxy-n- valeryl]- 5-Oxodecandicarbon- säurediäthylester (XXVIII/1) (Adipinylchlorid)	197—200°/0,3 (49% d. Th. an XXVIII/1) n_D^{20} 1,4583	$C_{16}H_{28}O_5$ (300,4) ber.: C 63,97; H 9,40; O · C_2H_5 30,0; gef.: C 63,55; H 8,43; O · C_2H_5 31,24

Nr.	Oxosäure (Ausbeute)	p-Bromphenacyl- ester, Schmp.	Analysen
XXII	ϵ -Oxo-önanthsäure ²²⁾ Schmp. 29—31° $C_7H_{12}O_3$ (144,2) (100% d. Th.)	69—69,5° feine Blättchen aus Äthanol	$C_{15}H_{14}BrO_4$ (338,2) ber.: C 53,27; H 4,18; Br 23,63; gef.: C 53,04; H 4,32; Br 23,90
XXIII	ϵ -Oxo-caprylsäure ²²⁾ Schmp. 49—51° $C_9H_{14}O_3$ (158,2) (93% d. Th.)	71,5—72° schiefwinklige Blättchen aus Äthanol/Wasser	$C_{16}H_{16}BrO_4$ (355,2) ber.: C 54,10; H 5,39; Br 22,50; gef.: C 54,12; H 5,40; Br 22,32

Nr.	Oxosäure (Ausbeute)	p-Bromphenacyl- ester, Schmp.	Analysen
XXIV	ε -Oxo-pelargonsäure ²²⁾ $C_9H_{16}O_3$ (172,2) Schmp. 39—41° (97% d. Th.)	72° längliche Blättchen aus Äthanol/Wasser	$C_{17}H_{21}BrO_4$ (369,3) ber.: C 55,28; H 5,73; Br 21,64; gef.: C 55,26; H 5,74; Br 21,50
XXV	3-Oxo-heptan-dicarbon- säure-(1,7) ²³⁾ Schmp. 109—110° $C_9H_{14}O_5$ (202,2) (97% d. Th.)	126° schiefwinklige Blättchen aus Äthanol/Wasser	$C_{25}H_{25}Br_2O_7$ (597,3) ber.: C 50,27; H 4,22; Br 26,77; gef.: C 50,42; H 4,07; Br 26,60
XXVI	5-Oxo-nonan-dicarbon- säure-(1,9) Schmp. 106—107° ²²⁾ $C_{11}H_{18}O_5$ (230,2) (100% d. Th.)	128—129° feine Blättchen aus Äthanol/Wasser	$C_{27}H_{23}Br_2O_7$ (624,3) ber.: C 51,94; H 4,52; Br 25,62; gef.: C 51,90; H 4,65; Br 25,60
XXVII	ζ -Oxo-caprinsäure ²⁴⁾ Schmp. 36—37° $C_{10}H_{18}O_3$ (186,2) (77% d. Th.)	64—65° feine Blättchen aus Methanol/Wasser	$C_{18}H_{23}BrO_4$ (383,3) ber.: C 56,40; H 6,05; Br 20,85; gef.: C 56,50; H 5,99; Br 20,72
XXVIII	5-Oxo-decan-dicarbon- säure-(1,10) Schmp. 110° ²⁵⁾ $C_{12}H_{20}O_5$ (244,3) ber.: C 59,00; H 8,25; gef.: C 59,04; H 7,91 (87% d. Th.) längliche Blättchen	128° feine Blättchen aus Äthanol/Wasser	$C_{28}H_{30}Br_2O_7$ (638,4) ber.: C 52,68; H 4,74; Br 25,05; gef.: C 52,42; H 4,65; Br 25,14

Aus den angeführten Beispielen geht hervor, daß die Magnesiumäthylatmethode einen erheblichen Anwendungsbereich umfaßt. Sowohl die 1,3-Dicarbonylkomponente als auch das Acylhalogenid können variiert werden. Dem Natriumverfahren gegenüber zeigen sich häufig erhebliche Vorteile, die bei technischer Anwendung nicht zuletzt in der Vermeidung von Gefahrenquellen liegen²⁶⁾.

²⁴⁾ R. LUKEŠ, Collect. Trav. chim. Tchécoslovaquie **1**, 119 (C. 1929, II, 745).

²⁵⁾ S. HÜNIG u. E. LÜCKE, Chem. Ber. **92**, 652 (1959).

²⁶⁾ Umsetzungen von aliphatischen, aromatischen sowie heterocyclischen Dicarbonsäurechloriden mit z. B. Äthoxymagnesium-ACE sind Gegenstand von DBR Patent 1076133 und DDR Patent 185663 (H. PAUL, H. PIETRZOK u. R. GRÖGER).

Beschreibung der Versuche

Äthoxymagnesium-acetessigsäureäthylester (I)

Im Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Rührer werden 13,5 g Magnesiumspäne mit 1 ml Bromoform drei Min. lang gerührt. Zu den so aktivierten Spänen werden nach und nach 46 g (58,5 ml) abs. Äthanol getropft, so daß nach Einfließen von 10 ml das Äthanol bereits siedet. Wenn die Reaktion nachläßt, werden in Portionen von je 50 ml insgesamt 300 ml abs. Äther zugefügt und falls notwendig am Wasserbad im Sieden gehalten. Innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stdn. soll das Magnesium bis auf den geringen Überschuß gelöst sein. Zu dieser Magnesiumäthylatlösung tropft man unter leichter Wasserkühlung in wenigen Minuten 65,2 g (0,5 Mol) Acetessigsäureäthylester in 50 ml abs. Äther. Dabei darf das Lösungsmittel schwach ins Sieden geraten. Nach kurzem weiteren Rühren und Abkühlen kann die Acylierung mit 0,5 Mol Säurechlorid erfolgen.

Vor einer Acylierung wurde nach Absitzen einer Trübung von der klaren ätherischen Lösung mit einer Kolbenpipette 20 ml entnommen. Der Äthoxymagnesium-ACE kristallisiert daraus nach einiger Zeit in farblosen wasserhellen Prismen. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wurde auf Ton mit abs. Äther gewaschen und analysiert. Schmp. nach Sintern ab 97° bei $106\text{--}107^\circ$ (Zers.)

$C_8H_{14}MgO_4$ (198,5) ber.: C 48,40; H 7,11; Mg 12,25; 0 · C_2H_5 45,40;
gef.: C 48,21; H 7,06; Mg 12,02; 0 · C_2H_5 44,93.

An Stelle von Äther kann auch Benzol als Lösungsmittel verwendet werden. Dies empfiehlt sich besonders, wenn man das zur Acylierung verwendete Säurechlorid nur in Benzol rationell lösen kann. Es entsteht dann vornehmlich der farblose Magnesiumacetessigsäureäthylester (Schmp. 240°), der sich in gleicher Weise acylieren läßt wie der Äthoxymagnesium-ACE.

 α -Hydrocinnamoyl-acetessigsäureäthylester (VII)

Zur ätherischen Lösung von 0,5 Mol Äthoxymagnesium-ACE tropft man 83,3 g Hydrozimtsäurechlorid in 50 ml abs. Äther und rührt dabei. Nach einigen Stdn. wird die klare gelbe Lösung unter Eiskühlung mit 48 g Schwefelsäure in 400 ml Wasser zersetzt, die ätherische Schicht abgenommen und die wässrige Phase nochmals ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden mit wenig Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Dest. i. Vak. werden 112,5 g (87% d. Th.) VII vom Sdp.₃ $160\text{--}164^\circ$ erhalten.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262,3) ber.: C 68,68; H 6,92; n_D^{20} 1,5307
gef.: C 68,53; H 6,96.

 γ -Benzylacetessigsäuremethylester (VIII)

110 g α -Hydrocinnamoyl-ACE werden zur Lösung von 10,5 g Natrium in 350 ml Methanol gegeben und etwa 40 Stdn. bei Zimmerwärme stehen gelassen. Danach wird in ein Liter mit Schwefelsäure angesäuertes Wasser gegeben (kongosauer) und nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat ausgeäthert. Der Extrakt wird zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei Dest. i. Vak. erhält man 60,5 g (68% d. Th.) VIII vom Sdp.₃ $133\text{--}140^\circ$ als farbloses Öl. Zur Analyse wurde nochmals dest.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,2) ber.: C 69,88; H 6,84;
gef.: C 69,71; H 6,93.

²⁷⁾ Schmelzpunkte im Messingblock, unkorrr.; Alkoxybestimmungen nach F. VIEBÖCK u. A. SCHWAPPACH, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2818, 3207 (1930).

α -[p-Nitrobenzoyl]-acetessigsäureäthylester (IX)

Im Dreihalskolben werden 13,3 g Magnesiumspäne mit 15 ml abs. Äthanol und 2 ml Bromoform zur kräftigen Reaktion gebracht. Dann werden weitere 50 ml abs. Äthanol zugefügt und mit 250 ml Benzol verdünnt. Sobald das Magnesium umgesetzt ist, tropft man 65 g ACE zu, so daß die Reaktion nicht zu heftig wird. Es wird eine Stunde nachgerührt und dann eine Lösung von 87 g technischem p-Nitrobenzoylchlorid in 250 ml Benzol unter Wasserkühlung in einer halben Stunde zugetropft²⁸). Dabei bildet sich ein zäher, hellbrauner Niederschlag, den man nach einigen Stunden mit 50 g Schwefelsäure in 300 ml Wasser eiskalt zersetzt; man zieht die benzolische Schicht ab, wäscht mit Wasser und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, der als gelbes Öl zurückbleibende α -[p-Nitrobenzoyl]-ACE ist durch etwas p-Nitrobenzoesäureäthylester verunreinigt und erstarrt im Kühlschrank zu schwach gelben Kristallen vom Schmp. 51—54°, Ausbeute 124 g. Das Produkt wird aus Äthanol umgelöst, Schmp. 55°.

p-Nitroacetophenon (X)

10 g roher p-Nitrobenzoyl-ACE werden in einer Mischung von 30 ml Eisessig, 3,75 ml Schwefelsäure und 20 ml Wasser 30 Minuten gekocht, mit wenig Wasser verdünnt, ausgeäthert und aufgearbeitet. Man erhält 3,6 g p-Nitroacetophenon (60,8% d. Th.), Schmp. 70—74°. Aus Methanol umgelöst, hellgelbe Prismen, Schmp. 75—76°. — 2,4-Dinitrophenylhydrazon, orangegelbes Pulver, Schmp. 251—252°.

Aus der wässrigen Schicht erhält man nach Ansäuern 1,65 g reine p-Nitrobenzoesäure.

 α -Äthyl- α -benzoyl-acetessigsäureäthylester (XI)

0,5 Mol Magnesiumäthylat in 250 ml abs. Äther wurden mit 73 g α -Äthylacetessigsäureäthylester umgesetzt und 30 Minuten unter Rühren am heißen Wasserbad gehalten. Nach Erkalten wurden 70,3 g Benzoylchlorid in 100 ml abs. Äther zugetropft und zwei Stunden nachgerührt. Beim Stehen über Nacht setzte sich ein gelber krist. Komplex ab. Die Zersetzung erfolgte mit 48 g Schwefelsäure in 500 ml Eis/Wasser. Nach üblicher Aufarbeitung wurden durch Destillation bei 12 Torr über eine kurze Kolonne 30 g Äthyl-ACE und Benzoesäureäthylester als Vorlauf abgetrennt und dann vom Sdp_{0,03} 117—125° 65 g (54% d. Th.) XI erhalten, der durch sehr wenig Äthylacetessigeste verunreinigt, noch ganz schwach gelbrote EisenIII-chloridreaktion zeigte. Durch Aufnehmen in Äther und Waschen mit 5proz. Natronlauge wurde die Verunreinigung entfernt und erneut destilliert. Sdp₁₆ 163—165°.

Butyrophenon (XII)

10 g XI wurden mit 5 ml Wasser im Bombenrohr 1½ Stunden auf 240° erhitzt. Das erhaltene Öl wurde mit Äther ausgeschüttelt, getrocknet und i. Vak. dest. 5,4 g Butyrophenon, Sdp₁₇ 110—115°, (96% d. Th.). Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon zeigt keine Depression in der Mischprobe mit einem Präparat aus authent. Butyrophenon; Schmp. 184—185,5°.

 α -Acyl-adipinsäurediäthylester (XIV—XVIII)

Zu 0,5 Mol Magnesiumäthylat in 250 ml abs. Äther werden 78 g (0,5 Mol) Cyclopentan-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester in 100 ml abs. Äther so getropft, daß die Reaktion nicht zu heftig wird. Man rührt eine Stunde und tropft dann 0,5 Mol Acylchlorid resp. 0,25 Mol

²⁸) Beim Lösen des Säurechlorids bleibt gelegentlich etwas Säure zurück, von der man abdekantiert. (Hier 2 g.)

Diacylchlorid in 100 ml abs. Äther unter leichter Wasserkühlung zu. Nach einigem Rühren setzt sich meist ein Niederschlag ab, der nach Stehen über Nacht mit 50 g Schwefelsäure in 500 ml Wasser im gleichen Kolben zersetzt wird. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers liefert die Vakuumdestillation einen Vorlauf von wenig Ester des angewandten Acylchlorides, unumgesetzten CPE sowie den α -Acyl-adipinsäurediäthylester in Ausbeuten zwischen 50 und 90% d. Th.

Äthoxymagnesium-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XIII)

Man isoliert und behandelt in gleicher Weise, wie beim Äthoxymagnesium-ACE (I) beschrieben wurde, aus obenstehendem Ansatz vor Eintropfen eines Säurechlorides farblose prismatische Kriställchen, die mit EisenIII-chlorid in Methanol nach schwachem Ansäuern die blaue Farbe des CPE zeigen. Schmp. 105—108° (gasen, wird ab 140° teilweise fest u. schmilzt nicht bis 300°).

$C_{10}H_{16}MgO_4$ (224,6) ber.: C 53,48; H 7,18; O · C_2H_5 40,12;
gef.: C 53,13; H 7,51; O · C_2H_5 40,01.

α -Acyl-pimelinsäurediäthylester (XX, XXI)

Es wird in Analogie zur Vorschrift der α -Acyl-adipinsäurediäthylester gearbeitet. An Stelle des CPE treten 85,1 g (0,5 Mol) Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester.

Äthoxymagnesium-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XIX)

Die Isolierung erfolgt wie beim Äthoxymagnesium-ACE (I) angegeben ist, bevor ein Säurechlorid zu obenstehendem Ansatz getropft wird. — Derbe, farblose Kriställchen, die mit angesäuerter EisenIII-chloridlösung in Methanol die blauviolette Reaktion des CHE geben. Schmp. nach Sintern ab 100° bei 108—113° (Zers.)

$C_{11}H_{18}MgO_4$ (238,6) ber.: C 55,37; H 7,60; O · C_2H_5 37,77;
gef.: C 55,13; H 7,70; O · C_2H_5 37,87.

Ketonspaltung der α -Acyl-dicarbonensäurediäthylester zu den Oxocarbonsäuren (XXII—XXVIII)

20 g des Acylesters werden in 100—150 ml 20—25proz. Salzsäure am Rückflußkühler bis zur klaren Lösung gekocht. Dann wird i. Vak. am Wasserbad zur Trockne eingedampft resp. konzentriert und die fast rein anfallende Säure isoliert. Falls die Lösung nicht hell ist, kann mit Aktivkohle geklärt und abfiltriert werden; man erhält bereits sehr reine Oxosäuren. Nach Trocknen über Kaliumhydroxyd bekommt man die Oxosäuren aus Benzol/Petroläther resp. Wasser analysenrein. Zur Charakterisierung werden die p-Bromphenacyl-ester in üblicher Weise hergestellt; 2, 4-Dinitrophenylhydrazone eignen sich weniger gut.

Acylierung von Acetylaceton (XXIX—XXXI)

a) ϵ -Acetyl- δ , ξ -dioxo- δ -önanthsäuremethylester (XXIX). Man tropft zu einem halben Mol Magnesiumäthylat in 300 ml abs. Äther 50 g (0,5 Mol) Acetylaceton in 75 ml abs. Äther und rührt dabei. Nach einer halben Stunde werden in 20 Minuten 75 g Bernstein-säuremethylesterchlorid in 75 ml abs. Äther zugesetzt. Als zähe Masse scheidet sich alsbald der Magnesiumkomplex ab, den man nach Stehen über Nacht mit 50 g Schwefelsäure in

300 ml Eis/Wasser unter Kühlung zersetzt. Die ätherische Lösung wird wie üblich aufgearbeitet und i. V. destilliert. Es finden sich 10 g nicht umgesetztes Acetylaceton, 41,5 g Bernsteinsäuremethyläthylester und 39,2 g XXIX, Sdp.₆ 146—149° (45,8 % der Th. bezogen auf umgesetztes Acetylaceton). Die EisenIII-chloridreaktion ist gelbstichig rot.

$C_{10}H_{14}O_5$ (214,2) ber.: C 56,07; H 6,59; O · CH₃ 14,49;
gef.: C 55,86; H 6,59; O · CH₃ 14,39.
 n_D^{20} 1,4845

b) Triacetylmethan (XXX). XXX, Sdp.₁₀ 89—89,5° wird in 81% Ausbeute bezogen auf umgesetztes Acetylaceton erhalten.

c) Propionyl-diacetylmethan (XXXI). XXXI, Sdp.₁₂ 99—100,5° wird in 86% Ausbeute bezogen auf umgesetztes Acetylaceton erhalten.

$C_8H_{12}O_3$ (156,2) ber.: C 61,52; H 7,75;
gef.: C 61,54; H 7,93.

Tribenzoylmethan (XXXII)^{29) 30)}

Zu einer Lösung von 7 g mit wenig Bromoform aktiviertem Magnesium und 34 ml abs. Äthanol in 50 ml abs. Äther werden 67 g Dibenzoylmethan in 150 ml abs. Äther gegeben. Man kühlt mit Wasser und tropft unter Rühren 42,2 g Benzoylchlorid in 50 ml abs. Äther zu. Dabei fällt ein gelber Niederschlag, der den Inhalt des Kolbens über Nacht völlig zum Erstarren bringt. Nach dem Zersetzen mit verdünnter Schwefelsäure wird der dann farblos gewordene Brei abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Um etwas mitentstandenen anhaftenden Benzoessäureäthylester zu entfernen, wird zweimal mit warmem Äthanol gewaschen, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 77 g XXXII, Schmp. 215—220° (79% d. Th.).

²⁹⁾ L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chemie **291**, 92.

³⁰⁾ C. WEYGAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 688 (1928).

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Januar 1963.