

Zur Darstellung von fettaromatischen Ketonen.

Von

H. Kuhn und R. Daxner.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien.

(Eingelangt am 15. Febr. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 13. März 1952.)

Im Rahmen von Untersuchungen, bei welchen alkylierte Phenole verschiedener Konstitution benötigt wurden, sollten diese aus den entsprechenden fettaromatischen Ketonen durch die *Kishner-Wolff*-Reaktion dargestellt werden. Zur Darstellung der letzteren gibt es eine Reihe von Methoden. So wurde in jüngerer Zeit von *H. Burton* und *P. F. G. Prail*¹ die Einwirkung von Acetanhydrid und Essigsäure in Gegenwart von Perchlorsäure bei 0° Zimmertemp. beschrieben. Die genannten Autoren unterziehen die Reaktion des Anisols mit Acetanhydrid und Essigsäure in Gegenwart von Perchlorsäure einer näheren Untersuchung und nehmen für die hierbei beobachtete C-Acylierung einen Reaktionsmechanismus an, demzufolge das Acetyliumion CH_3CO^+ und das Anhydridiumion $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{OH}^+$ als wirksame Stoffe anzusehen sind.

Den Autoren scheint allerdings eine Arbeit von *O. Diels* und *K. Alder*² entgangen zu sein, in welcher diese Forscher die Einwirkung von Acetanhydrid und Perchlorsäure auf Toluol bei höheren Temperaturen untersuchten und neben einem Pyryliumperchlorat unter anderem die Bildung von p-Methyl-acetophenon feststellen konnten. *F. Unger*³ bringt in seiner I. Mitteilung „Über Ketonsynthesen mittels Säure — Säureanhydridgemischen“ eine Übersicht der gebräuchlichen Methoden zur Einführung der Acylgruppe und verweist unter anderem auch auf letztgenannte Arbeit. *Unger* berichtet dann über die Einwirkung von Säureanhydrid in Gegenwart von organischen Säuren auf Anisol und stellt fest, daß organische Säuren (z. B. Monochloressigsäure) ebenso wie bestimmte Metallhalogenide und anorganische Säuren (wie z. B. HClO_4)

¹ J. chem. Soc. London 1950, 1203.

² Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 716 (1927).

³ Liebigs Ann. Chem. 504, 267 (1933).

fähig sind, Acylierungsreaktionen zu aktivieren. Da aber hierfür sehr energiereiche Reaktionsbedingungen (48 Stdn. im Bombenrohr bei 170 bis 180°) erforderlich sind, erschien uns die von *Burton* und *Praill* angegebene Methode geeigneter.

Letztgenannte Reaktion wurde von uns bezüglich ihrer Verwendbarkeit zur Darstellung verschiedener Ketone an einer kleinen Zahl von Beispielen untersucht. Zunächst ließen wir ein Gemisch von Säure-Säureanhydrid (Propionsäure, Buttersäure) bzw. Säureanhydrid allein (Propionsäure-, Methyläthyllessigsäureanhydrid) in Gegenwart von HClO_4 auf Anisol einwirken. Wir erhielten die entsprechenden p-Methoxyphenylketone in gleichbleibender Ausbeute von zirka 70%. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, liegen diese Werte gegenüber den nach anderen Methoden erhaltenen Ausbeuten an Keton etwas tiefer. Dieser Umstand wird aber durch die wesentlich einfachere Art der Durchführung der Reaktion (siehe experim. Teil) wettgemacht.

Tabelle 1.

Keton	Dargestellt in Gegenwart von		
	AlCl_3	Org. Säure	HClO_4
p-Methoxypropiofenon	65% ⁴	86—88% ³	71% a) mit Säure-Säureanhydrid
	87% ⁵		67% b) mit Säureanhydrid allein
p-Methoxybutyrophenon	46% ⁶	83—87% ³	73% a) mit Säure-Säureanhydrid
	91% ⁷		
p-Methoxy- β -methylbutyrophenon	—	—	73% b) mit Säureanhydrid allein.

Bei der Einwirkung von Acetanhydrid und Perchlorsäure auf Phenol unter sonst gleichen Bedingungen erhielten wir Phenylacetat, ohne daß sich das p-Acetoxyacetophenon gebildet hätte.

Im Falle des Benzylphenyläthers konnten wir feststellen, daß bei der Einwirkung von Perchlorsäure, Acetanhydrid und Essigsäure eine teilweise Spaltung desselben in Benzylacetat und Phenylacetat eintritt. Die Ausbeute an entsprechendem Keton ist daher gering und beträgt 10%. Diesen Befund fanden wir in einer neuen Arbeit von *H. Burton* und *P. F. G. Praill*⁸ bestätigt.

⁴ *W. Bradley* und *R. Robinson*, J. chem. Soc. London 1926, 2360.

⁵ *C. R. Noller* und *R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. 46, 1892 (1924).

⁶ *S. Skraup* und *F. Nieten*, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1300 (1924).

⁷ *P. M. Baranger*, Bull. Soc. chim. France (4) 49, 1213 (1931).

⁸ J. chem. Soc. London 1951, 522.

Von mehrwertigen Phenolen untersuchten wir Guajacol, Veratrol, Hydrochinondimethyläther, 1,3-Pyrogalloldimethyläther und Pyrogalloltrimethyläther. Im Falle des Guajacols erhielten wir nur Guajacolacetat, ohne daß es uns gelungen wäre, ein Keton zu isolieren. Die Ausbeuten an Keton der übrigen Derivate mehrwertiger Phenole sind in Tabelle 2 mit den bei anderen Verfahren erhaltenen zusammengefaßt.

Tabelle 2.

Keton	Dargestellt in Gegenwart von	
	AlCl ₃	HClO ₄
3,4-Dimethoxyacetophenon ...	78% ⁹ 55% ¹⁰	53%
2,5-Dimethoxyacetophenon ...	54% ¹¹ 46% ¹²	20%
2,4-Dimethoxy-3-acetoxyacetophenon	¹³ keine Angabe	20%
2,3,4-Trimethoxyacetophenon .	Darstellung des Gallacetophenons mit 54% ¹⁴ und darauffolgende Methylierung ¹⁵ .	57%

Es schien auch von Interesse, ob und inwieweit aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrobenzol und Pyridin nach dieser Methode C-alkylierbar sind. Wir konnten in keinem einzigen Fall unter den gegebenen milden Reaktionsbedingungen ein Keton fassen.

Unsere Versuche bezüglich C-Acylierung schwer verseifbarer Phenoläther bestätigen somit die Angaben von *Burton* und *Pravill*. Die Ketonbildung tritt nicht ein bei Verwendung von acylierten Phenolen, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Nitrobenzol und Pyridin.

Experimenteller Teil.

Die Durchführung der Reaktionen und Aufarbeitung erfolgte bei den nachstehend angeführten C- und O-Acylierungen in der unten angegebenen Weise. Sofern sich Änderungen bei der Aufarbeitung der einzelnen Reaktionsprodukte als notwendig erwiesen, ist dies besonders vermerkt.

Die zu acylierende Komponente wurde, falls sie flüssig vorlag, zu dem Gemisch aus Säure, Säureanhydrid und Perchlorsäure mäßig rasch zugegeben. Kristallisierte Ausgangsprodukte wurden in Säure und Säureanhydrid

⁹ *C. Mannich* und *P. Neumann*, Arch. Pharmaz. **248**, 137 (1910).

¹⁰ *A. Oliverio* und *E. Lugli*, Gazz. chim. ital. **78**, 16 (1948).

¹¹ *A. Klages*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3996 (1904).

¹² *H. Kauffmann* und *A. Beisswenger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 791 (1905).

¹³ *K. Brand* und *H. Collischonn*, J. prakt. Chem. **103**, 338 (1922).

¹⁴ Org. Syntheses **40**, 14 (1934).

¹⁵ *W. Baker*, J. chem. Soc. London **1941**, 662.

gelöst und anschließend mit Perchlorsäure tropfenweise versetzt. Das Zusammenfügen der einzelnen Komponenten erfolgte stets unter Eiskühlung bei 0°. Die molaren Verhältnisse entsprachen im allgemeinen den Angaben von *Burton* und *Pravill*. HClO_4 (verwendet wurde 72%ige HClO_4) und zu acylierender Stoff wurden stets im Verhältnis 1:2 umgesetzt, die Menge des im Überschuß zugesetzten Anhydrids wurde in einigen Fällen abgeändert. Die jeweils verwendete Menge an Säure bzw. Anhydrid ist bei der Besprechung der einzelnen Ketone angeführt. Nach 2stündigem Stehen bei 0° wurde das meist dunkel gefärbte Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und zur völligen Zersetzung des Anhydrids einige Std. stehen gelassen. Dabei schied sich das Reaktionsprodukt meist als zähes Öl, seltener in Form von Kristallen, ab. Es wurde in Äther aufgenommen und die erhaltene ätherische Lösung durch Schütteln mit Wasser, 10%iger NaHCO_3 -Lösung und 10%iger NaOH von sauren Begleitstoffen (Säuren, Phenole) befreit. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kochsalz wurde das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rückstand durch Destillation im Vak. (10 bis 12 mm) mehr oder weniger mühelos aufgetrennt. Nochmalige Destillation der Ketonfraktion lieferte reines Keton in der unten angeführten Ausbeute.

p-Methoxypropiofenon.

a) 0,05 Mole (5,4 g) Anisol, 0,2 Mole (14,8 g) Propionsäure und 0,3 Mole (39 g) Propionsäureanhydrid. 71% Ausbeute (5,8 g).

b) 0,05 Mole (5,4 g) Anisol, 0,15 Mole (19,5 g) Propionsäureanhydrid. 67% Ausbeute (5,4 g).

Sdp.₁₈ 157°, Schmp. 24 bis 26°.

Nach *C. R. Noller*, *R. Adams*⁵: Sdp.₄ 125°, Schmp. 24 bis 26°.

p-Methoxybutyrophenon.

0,0083 Mole (0,9 g) Anisol, 0,017 Mole (1,5 g) Buttersäure und 0,036 Mole (5 g) Buttersäureanhydrid. 73% Ausbeute (1,07 g). Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 145 bis 155° Badtemp., erstarrt im Eis-Kochsalzgemisch. Schmp. — 5 bis — 3°.

Phenylhydrazon: Schmp. 78,5 bis 79°.

Nach *S. Skraup*, *F. Nieten*⁶: Schmp. — 4 bis — 3°, Phenylhydrazon: Schmp. 77°.

p-Methoxy- β -methylbutyrophenon.

0,0074 Mole (0,8 g) Anisol und 0,02 Mole (3,7 g) Methyläthyllessigsäureanhydrid. Da bei der Destillation im Kugelrohr keine vollständige Abtrennung des Säureanhydrids vom gebildeten Keton erzielt werden konnte, mußte das restliche Anhydrid durch Behandlung mit NaOH verseift werden. Bei üblicher Aufarbeitung konnte das Keton als farbloses Öl in 73%iger Ausbeute erhalten werden. Sdp.₁₂ 145 bis 150° Badtemp.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 97 bis 100°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$. Ber. N 15,06. Gef. N 15,19.

Phenylacetat.

0,048 Mole (4,5 g) Phenol, 0,2 Mole (12 g) Eisessig und 0,3 Mole (30,6 g) Essigsäureanhydrid. 85% Ausbeute (5,57 g). Farbloses Öl, Sdp.₇₆₀ 197°.

Nach *M. Lecat*¹⁶: Sdp.₇₆₀ 195,7°.

¹⁶ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 46, 245 (1927).

p-Benzloxyacetophenon.

0,05 Mole (9,2 g) Benzylphenyläther, 0,4 Mole (40,8 g) Essigsäureanhydrid und 0,1 Mole (6 g) Eisessig. Bei der Destillation des Reaktionsgemisches wurde zunächst Phenylacetat und Benzylacetat erhalten. Der höher siedende Anteil (Sdp.₁₂ 185 bis 210° Badtemp.) stellte ein Gemisch dar, aus dem durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol reines Keton in 10%iger Ausbeute (1,1 g) erhalten werden konnte. Schmp. 90 bis 91°. Eine nähere Untersuchung erfolgte nicht, da inzwischen *Burton* und *Pravill*⁸ über diese Reaktion berichtet haben.

Nach *H. M. Priestley* und *E. Moness*¹⁷: Schmp. 93°.

Guajacolacetat.

0,05 Mole (6,2 g) Guajacol, 0,1 Mol (6 g) Eisessig und 0,3 Mole (30,6 g) Essigsäureanhydrid. 78% Ausbeute (6,5 g). Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 125 bis 130° Badtemp. Die negative Reaktion mit FeCl₃ und *Brady*-Reagens bewies die Abwesenheit von Phenol und Keton.

Nach *R. Wegscheider*, *A. Klemenc*¹⁸: Sdp.₁₃ 123 bis 124°.

3,4-Dimethoxyacetophenon.

0,05 Mole (6,9 g) Veratrol, 0,1 Mol (6 g) Eisessig und 0,3 Mole (30,6 g) Essigsäureanhydrid. 53% Ausbeute (4,62 g). Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 155 bis 165° Badtemp. Semicarbazon: Schmp. 217 bis 218°.

Nach *W. Plög*¹⁹: Schwer kristallisierbares Öl, Schmp. 46°. Semicarbazon: Schmp. 218°.

2,5-Dimethoxyacetophenon.

0,025 Mole (3,45 g) Hydrochinondimethyläther, 0,15 Mole (15,3 g) Essigsäureanhydrid und 0,05 Mole (3 g) Eisessig. 20% Ausbeute (0,903 g). Farbloses Öl, Sdp.₁₂ 158 bis 165° Badtemp. Semicarbazon: Schmp. 181 bis 182°.

Nach *A. Klages*¹¹: Semicarbazon Schmp. 181 bis 182°.

2,4-Dimethoxy-3-acetoxyacetophenon.

0,0225 Mole (3,45 g) 1,3-Pyrogalloldimethyläther, 0,15 Mole (15,3 g) Essigsäureanhydrid und 0,05 Mole (3 g) Eisessig. Durch Destillation des Rückstandes der ätherischen Lösung wurden 4,2 g eines farblosen Öles erhalten, das kristallin erstarrte und einen Schmp. 97 bis 107° aufwies. Durch 2maliges Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol konnten daraus 1,07 g reines Keton (Schmp. 109,5 bis 110°) erhalten werden. Die nach Einengen der Mutterlauge erhaltenen Kristalle stellen ein Gemisch dar, das durch Umlösen nicht aufgetrennt werden konnte. Eine nähere Untersuchung erfolgte nicht. Die Ausbeute an reinem Keton betrug 20% (1,07 g).

Nach *K. Brand* und *H. Collischonn*¹³: Schmp. 110 bis 111°.

¹⁷ J. org. Chemistry **5**, 355 (1941).

¹⁸ Mh. Chem. **31**, 737 (1910).

¹⁹ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **45**, 343 (1926).

2,3,4-Trimethoxyacetophenon.

0,025 Mole (4,2 g) Pyrogalloltrimethyläther, 0,05 Mole (3 g) Eisessig und 0,1 Mol (10,2 g) Essigsäureanhydrid. 57% Ausbeute (3 g). Farbloses Öl Sdp.₁₂ 155 bis 160° Badtemp. Oxim: Schmp. 89 bis 91°.

Nach *Ch. Kuroda, T. Matsukuma*²⁰; Oxim Schmp. 91°.

Sämtliche von uns angegebenen Schmp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* durchgeführt.

Dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, sind wir für seine Anregung zu dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

²⁰ Ref. Chem. Zbl. 1932 I, 2169.