

Zur Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone*

Von

G. Billek und E. F. Herrmann

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Juni 1957)

Die Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone wurde verbessert, indem die entsprechenden Säurechloride aus den Natriumsalzen niederer Fettsäuren mit Oxalylchlorid hergestellt und ohne Isolierung für die nachfolgende Acylierung nach *Friedel-Crafts* eingesetzt werden.

Die Synthese carbonylmarkierter fettaromatischer Ketone nach *Friedel-Crafts* verursacht besonders bei niederen aliphatischen Resten beträchtliche apparative Schwierigkeiten. Die entsprechenden Säuren werden fast ausschließlich durch Carbonisierung metallorganischer Verbindungen hergestellt und als Alkali- oder Silbersalze isoliert. Es fehlte daher nicht an Versuchen, die besonders flüchtigen Zwischenstufen zu umgehen und direkt die Salze für weitere Umsetzungen zu verwenden. So wurde aus Natriumacetat-(1-¹³C) mittels p-Toluolsulfosäurechlorid das markierte Essigsäureanhydrid und aus diesem Acetophenon-(Carbonyl-¹³C) hergestellt¹, wobei jedoch die Gesamtausbeute 43% nicht übersteigt. Von Essigsäure-(1-¹⁴C) ausgehend konnte wohl eine Ausbeute von 79% erzielt werden, doch war hier die Herstellung der wasserfreien Essigsäure durch fraktionierte Destillation mit Benzol nur in der für Synthesen mit radioaktiven Isotopen sehr großen Ansatzmenge von 50 mMol möglich und erforderte überdies beträchtlichen apparativen Aufwand². In Anbetracht dieser Schwierigkeiten wurden neue Methoden

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely zu seinem 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ E. M. Shantz und D. Rittenberg, J. Amer. Chem. Soc. 68, 2109 (1946).

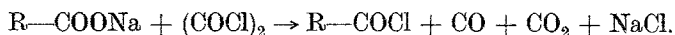
² M. Calvin, Isotopic Carbon, S. 201. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

ausgearbeitet (eine Malonestersynthese³ sowie eine Umsetzung von Acetylchlorid mit Diphenylcadmium⁴), die jedoch keine wesentlichen Verbesserungen brachten.

Es ist bekannt, daß sich auch Alkalisalze der Fettsäuren für eine Acylierung des Aromaten einsetzen lassen, sofern ein genügend großer Überschuß an Aluminiumchlorid verwendet und die Reaktionszeit verlängert wird. *Speer* und *Jeanes*⁵ untersuchten in einer ohne experimentellen Angaben veröffentlichten Arbeit⁶ die Möglichkeiten, die Synthese nach *Friedel-Crafts* in Anwendung auf markierte Verbindungen zu vereinfachen. Durch Verwendung von Kaliumacetat und Kaliumpropionat gelang es, Acetophenon bzw. Propiophenon in Ausbeuten von 88% bzw. 78% herzustellen. Wie eigene Versuche ergaben, ist diese Methode jedoch nicht allgemein anwendbar und versagt völlig bei Aromaten mit freien phenolischen Hydroxylgruppen.

Im Rahmen von Untersuchungen über die Biogenese des Lignins haben wir die sogenannten „*Hibbertschen* Bausteine“ in markierter Form hergestellt⁷. Es sind dies monomere Arylpropanketone und -ketole, die nach einer Äthanolyse des Holzes anfallen. Zur Synthese des Propioguajakons wurde ein neuartiges Verfahren herangezogen, das, wie nachfolgende Untersuchungen ergaben, für die Herstellung carbonylmarkierter Ketone von allgemeiner Bedeutung zu sein scheint.

Nach *Adams*⁸ können Säurechloride aus den entsprechenden Salzen durch Einwirkung von Oxalylchlorid hergestellt werden:



Da sämtliche Nebenprodukte eine *Friedel-Crafts*-Reaktion nicht stören, kann die Umsetzung bereits in dem zur nachfolgenden Acylierung verwendeten Reaktionspartner bzw. Lösungsmittel durchgeführt werden. Für Phenylalkylketone (Methode A) werden Benzol oder dessen Homologe eingesetzt. Für substituierte Ketone, bei denen der aromatische Reaktionspartner erst später zugefügt wird, eignet sich Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel (Methode B). Oxalylchlorid wird mit kleinem Überschuß angewendet, da die einsetzende Gasentwicklung geringe Verluste verursacht. Ein großer Überschuß ist zu vermeiden, da nach *Staudinger*⁹

³ *M. Calvin*, Isotopic Carbon, S. 200. New York: J. Wiley and Sons Inc. 1949.

⁴ *J. D. Roberts*, Referat: Nucleonics 7, Nr. 4, 45 (1950).

⁵ *R. J. Speer* und *J. K. Jeanes*, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2443 (1952).

⁶ Herrn Prof. Dr. *F. Weygand* (Techn. Universität Berlin-Charlottenburg) danken wir herzlich für die Überlassung der „Contribution from the Radiochemical Division, Texas Research Foundation“ [*R. J. Speer* und *J. K. Jeanes* (1951)].

⁷ *K. Kratzl*, *G. Billek*, *A. Graf* und *W. Schweers*, Mh. Chem. 87, 60 (1956).

⁸ *R. Adams* und *L. H. Ulich*, J. Amer. Chem. Soc. 42, 599 (1920).

⁹ *H. Staudinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 3558 (1908).

Oxalylchlorid mit Aluminiumchlorid zur Bildung von Phosgen führt. Bei Anwesenheit von Benzol (A) würde somit Benzophenon als Nebenprodukt gebildet werden. Bei Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel (B) stört ein Überschuß an Oxalylchlorid weniger, da hier das gebildete Phosgen entweicht, bevor der zweite Reaktionspartner zugesetzt wird. Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde bei einer Reihe von Verbindungen untersucht; die erzielten Ausbeuten sind in der folgenden Tabelle I zusammengefaßt. Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte durch Fällung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nach einer eigens für wasserunlösliche Ketone ausgearbeiteten Vorschrift¹⁰. Eine Reihe von Ketonen mit freien phenolischen Hydroxylgruppen wird vorteilhafter durch *Friessche* Verschiebung hergestellt. Die Phenolester lassen sich ebenfalls aus den Natriumsalzen nach dem Oxalylchloridverfahren darstellen (Methode C).

Tabelle I

	Methode	% Ausbeute
Acetophenon	A	85
4-Methyl-acetophenon	A	85
Propiophenon	A	76
Butyrophenon	A	85
4-Hydroxy-acetophenon	B	37
4-Hydroxy-propiophenon	B	65
Propioguaajakon	B	70
Phenylpropionsäureester	C	56
Phenylbuttersäureester	C	50

Weitere Versuche ergaben die Anwendbarkeit der Oxalylchloridumsetzung auch bei höheren Fettsäuren sowie bei Phenylfettsäuren (Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure für Synthesen des Indanon und Tetralon); die entsprechenden Säuren sind jedoch bereits wenig flüchtig und daher einfach zu verarbeiten, so daß die Anwendung von Oxalylchlorid hier keine weiteren Vorteile bringt.

Experimenteller Teil

Methode A: Eine Schliffeprouvette wird mit 10 mMol trockenem Natriumsalz der Carbonsäure und 50 mMol des entsprechenden aromatischen Kohlenwasserstoffes beschickt und mit einem *Dimroth*-Kühler versehen. Zur rascheren Homogenisierung bewährte sich ein magnetischer Rührer. Man kühlt auf -10° und läßt 11 mMol frisch destilliertes Oxalylchlorid durch einen Trichter (kapillar verjüngte Epruvette), dessen Rohr durch den Kühler bis in die Schliffeprouvette reicht, rasch einfließen. Dann entfernt man die Kühlmischung, erwärmt in einem Bad langsam auf 70° und hält

¹⁰ H. A. Iddles, A. W. Low, B. D. Rosen und R. T. Hart, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. 11, 102 (1939).

das Gemisch 1 Std. auf dieser Temp. Nach neuerlichem Kühlen auf -10° werden 40 mMol Aluminiumchlorid rasch eingetragen. Nachdem die anfangs heftige Reaktion abgeklungen ist, erwärmt man das Bad wieder langsam und hält es 1 Std. auf 70° .

Das erhaltene Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Verwendet man Äther als Extraktionsmittel, tritt keine Emulsionsbildung auf.

Methode B: In der vorstehend beschriebenen Apparatur werden 10 mMol Natriumsalz der Carbonsäure in 2 bis 4 ml trockenem Schwefelkohlenstoff suspendiert und wie oben mit 11 mMol Oxalylchlorid umgesetzt. Nach dem Eintragen von 40 mMol Aluminiumchlorid erwärmt man kurz und rührt bis zur völligen Durchmischung. Bei extrem kleinen Ansätzen kann auf magnetische Rührung verzichtet werden: es genügt kurzes Aufsieden. Man kühlt neuerlich und läßt eine Lösung des entsprechenden Phenols (15 mMol in 3 bis 8 ml CS_2) einfließen. Danach wird wie unter A verfahren.

Methode C: 10 mMol Natriumsalz der Carbonsäure werden in 2 ml Xylol mit 11 mMol Oxalylchlorid wie oben umgesetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung fügt man 12 mMol des entsprechenden Phenols hinzu. Reaktionszeit und Temperatur der anschließenden Veresterung werden in Anlehnung an die üblichen Verfahren der Umsetzung von Phenolen mit Säurechloriden gewählt.

Herrn Prof. Dr. K. Kratzl danken wir für sein stetes Interesse und wertvolle Diskussion.

Der Österreichischen Gesellschaft für Holzforschung gilt unser Dank für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.