Alkylierung von Ketonen;

von

A. Kötzt und E. Lemien.

1. Alkylierung mittels β -Ketonoxalestern.

Die Darstellung von hydroaromatischen β -Ketoncarbonestern aus β -Ketonoxalestern, die sich in der Cyklohexan- und Cykloheptanreihe¹⁾ leicht verwirklichen läßt, ließ sich in der Cyklopentanreihe²⁾ nicht durchführen. Kötzt und Blendermann³⁾ versuchten daher, für die Bildung höherer Homologen der Ketone anstatt der Alkylierung von Ketoncarbonester⁴⁾ die der Ketonoxalester zu setzen.

Es gelang ihnen, den Isothujonoxalester zu methylieren, über den Methyl-1-cyklohexanon-3-oxalester-4 das Methyl-4- (bzw. Äthyl-4- und Benzyl-4-)methyl-1-cyklohexanon-3 zu bilden und vom Acetonoxalester ausgehend Methyläthylketon zu erhalten. J. Meyer⁵⁾ gelangte auf diese Weise vom Methyl-1-cyklohexanon-2 zum Dimethyl-1-3-cyklohexanon-2.

Da Kötzt und Blendermann³⁾ die Durchführung der Menthonsynthese im Sinne der Formelbilder

nicht glückte, hatten wir uns zunächst als Aufgabe die Beantwortung der Frage gestellt, inwieweit lassen sich Alkyle, wie

¹⁾ Kárpáti, Diss. Göttingen 1910.

²⁾ Kötzt, Ann. Chem. 348, 112 (1906).

³⁾ Diss. Göttingen 1913; Patent 266520 (1912); dies. Journ. [2] 88, 257 (1913).

⁴⁾ Ann. Chem. 357, 192 (1907).

⁵⁾ Diss. Göttingen 1913.

Methyl, Äthyl, Allyl, Benzyl, Propyl und Isopropyl, in β -Ketonoxalester der aliphatischen und hydroaromatischen Reihe einführen und die Ergebnisse mit dem Verhalten der entsprechenden β -Ketoncarbonester zu vergleichen.

Weiterhin interessierte es uns, den Ort des Eintrittes des Carbonylcarboxäthyls, $-\text{CO}-\text{COOC}_2\text{H}_5$, bei der Einwirkung von Oxalester auf gemischte Ketone der Fettreihe, wie z. B. Methyläthylketon, zu bestimmen und Vergleiche mit dem Verhalten cyklischer Ketone, wie z. B. Methyl-1-cyklohexanon-3, anzustellen.

Vom Natriumacetonoxalester (Natriumacetbrenztraubensäureester), $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CHNa}\cdot\text{CO}\cdot\text{COOR}$, ausgehend, gelang die Bildung des Methylacetons (Methyläthylketons), Äthylacetons und Benzylacetons, die des Propyl- und Isopropylacetons dagegen nicht, während mittels des Natriumacetoncarbonesters bereits sämtliche angeführte Ketone erhalten worden waren.

Als Zwischenprodukte lassen sich Methyl- und Äthylacetonoxalester isolieren, Allyl- und Benzylacetonoxalester dagegen nicht; hier ist zu bemerken, daß Methyl-, Äthyl-, Allyl- und Benzylacetessigester sich destillieren lassen. Über die Geschwindigkeit der Einführung der Alkyle gilt für den Acetonoxalester und -carbonester dieselbe Reihenfolge: Methyl, Äthyl, Allyl, Benzyl, Isopropyl, Propyl, bei dem Oxalester ist allgemein die Geschwindigkeit der Umsetzung kleiner als bei dem Carbonester.

Über die Möglichkeit, cyclische Ketone über ihre β -Ketonoxalester zu alkylieren, liegen außer den oben erwähnten Erfahrungen von Kötz und seinen Mitarbeitern folgende Ergebnisse vor, die in einer Dissertation von Augspurger¹⁾ und in Wallachs Terpene und Campher S. 448 angeführt sind, uns aber erst nach Abschluß dieses Kapitels zur Kenntnis kamen: in den Methyl-1-cyklohexanon-3-oxalester-4 läßt sich der Allylrest einführen, Propyl und Isopropyl dagegen nicht.

Nach Untersuchungen von Einhorn, Dieckmann, Kötz gelingt die Einführung von Methyl, Äthyl, Allyl, Benzyl, Iso-

¹⁾ Diss. Göttingen 1913.

propyl und Propyl in die cyklischen β -Ketocarbonester und nach den vorliegenden Beobachtungen liegen im allgemeinen die Verhältnisse so wie bei den Oxal- und Carbonestern der Fettreihe.

Die Einführung einer zweiten Alkylgruppe in den Acetonoxalester gelang nicht.

2. Ortsbestimmung des Eintrittes der $-\text{CO}-\text{COOR}-$ Gruppe in gemischte Ketone.

Bei gemischten Ketonen der Fettreihe wie bei dem Methyläthylketon war die Frage nach dem Eintritt eines Moleküls Oxalesters, die zu Stoffen der Konstitution:

führen konnte, noch offen.

Daß sich Propionylbrenztraubensäureester bildet, wenn ein Mol. Methyläthylketon und ein Mol. Oxalester bei Gegenwart von Natriumäthylat zusammentreten, geht — abgesehen von dem abweichenden Verhalten des Kondensationsproduktes bei der Destillation¹⁾ von dem des Methylacetonoxalesters — daraus hervor, daß, während sich Methylacetyl-brenztraubensäureester nicht in Dimethylacetyl-brenztraubensäureester, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOR}$, überführen ließ, für den isomeren Propionylbrenztraubensäureester nach den oben erwähnten Gesetzmäßigkeiten bei der Alkylierung von β -Ketonoxalestern das Gelingen der Methylierung vorauszusehen war.

Der Propionylbrenztraubensäureester ließ sich durch Natriumäthylat und Jodmethyl in das Dimethyl-1-3-cyklopentantrion-2,4,5 überführen, zu dem Claisen²⁾ aus Diäthylketon und Oxalester gelangte:

¹⁾ Praktischer Teil.

²⁾ Ann. Chem. 284, 246 (1895).

ein Pyronderivat $C_{15}H_{16}O_4$ entstehen, wie Claisen¹⁾ und Kerstiens es im Sinne der Formeln

durchgeführt hatten.

Zu dem Eintritt des Oxalesters in die Methylgruppe des Methyläthylketons kann die Beobachtung von Kötzt in Parallele gestellt werden, daß Methyl-1-cyklohexanon-3 in Methyl-1-cyklohexanon-3-oxalester-4 übergeführt wird:

Praktischer Teil.

I.

Acetonoxalester $\rightarrow$ Methylacetylbrenztraubensäure-ester (Methylacetonoxalester),

58 g Aceton und 146 g oxalsäures Äthyl wurden stark abgekühlt und zu dieser Mischung ebenfalls stark gekühltes Natriumäthylat (23 g Natrium in 460 g absolutem Alkohol gelöst) gegeben. Der ausgeschiedene Natriumacetonoxalester wurde abgesaugt und auf Tontellern getrocknet.

a) Methylierung mit Methyljodid.

30 g der Natriumverbindung wurden mit 38 g Methyljodid (Überschuß!) auf dem Wasserbade am Rückflußkühler bis zum Eintritt neutraler Reaktion erhitzt (ca. 8 Stunden lang). Der gebildete Methylacetonoxalester, den Blendermann sofort mit 10 prozent. Natronlauge zum Keton verseift hatte, wurde isoliert. Der Kolbeninhalt wurde dazu in eiskalte, verdünnte Schwefelsäure gegeben, dabei schied sich am Boden des Gefäßes ein braunes Öl ab. Dieses wurde zur Entfernung von ausgeschiedenem Jod mit schwefliger Säure gewaschen, über

¹⁾ Ber. 24, 115 (1891).

²⁾ Ann. Chem. 342, 306 (1905).

Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum destilliert. Die bei 15 mm von 120° an übergehenden Bestandteile wurden dann unter gewöhnlichem Druck destilliert, bis ein konstanter Siedepunkt gefunden wurde.

Die Fraktion von 221° stellte ein gelbliches, schweres Öl dar, dessen Analyse für den Methylacetonoxalester stimmte.

0,2040 g gaben 0,4166 g CO_2 und 0,1267 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$:

C	55,81
H	6,98

Gefunden:

55,70 %
6,95 „

b) Methylierung mit Dimethylsulfat.

30 g des Natriumacetonoxalesters wurden mit 21 g Dimethylsulfat versetzt, mit etwas Benzol verdünnt und im Ölbad 2 Stunden lang auf 130° erhitzt. Die Methylierung geht besser als mit Jodmethyl. Das entstehende braune Öl wurde in kalte, verdünnte Schwefelsäure gegeben und wie oben weiter behandelt. Bei 221° siedete der Methylacetonoxalester in guter Ausbeute über.

Versuch zur Bildung von Dimethylacetyl-brenztraubensäureester, $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{C}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{CO}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$.

10 g Acetonmethyloxalester wurden zu gekühltem Natriumäthylat (1,3 g Na in 26 g absolutem Alkohol) gegeben, um die Natriumverbindung zu bekommen, aus der durch Methylierung der dimethylierte Acetonoxalester entstehen sollte. Nach einiger Zeit schied sich ein gelber, schmieriger Brei ab, der nicht zu trocknen und nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Bei der Behandlung dieses Breies mit Jodmethyl und Verarbeitung des Reaktionsproduktes in der beschriebenen Weise entstand kein Dimethylacetyl-brenztraubensäureester.

Äthylacetyl-brenztraubensäureester (Äthylacetonoxalester), $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\cdot\text{CO}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$.

a) 25 g Natriumacetonoxalester wurden mit einem großen Überschuß an Jodäthyl (50 g) 10—12 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt; es war neutrale Reaktion eingetreten. Zur Isolierung des entstandenen Esters wurde wie beim Methylacetonoxalester verfahren.

b) 25 g Natriumacetonoxalester wurden mit 50 g Jodäthyl unter Zusatz von wenig absolutem Alkohol 6 Stunden lang im Rohr auf 140° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde in kalte Schwefelsäure gegeben und in der beschriebenen Weise behandelt.

c) Aus para-Toluolsulfonsäurechlorid und absolutem Alkohol stellten wir nach Ullmann und Wenner¹⁾ p-toluolsulfonsaures Äthyl her. Dieses ließen wir in alkoholischer Lösung auf den Natriumacetonoxalester einwirken, indem wir die Mischung im Ölbad auf 150° mehrere Stunden lang erhitzten. Das gebildete Produkt wurde wie oben weiter behandelt.

Nach diesen drei Methoden (die letzte ist die ungünstigste) kamen wir zu einem Ester, der bei 235° unter gewöhnlichem Druck siedete und ein tief gelb gefärbtes Öl darstellte. (Die Farbtönung vertieft sich also mit der Einführung höher molekularer Alkylgruppen, der Acetonoxalester ist farblos.) Die Analyse stimmte auf Äthylacetonoxalester.

0,1244 g gaben 0,2641 g CO₂ und 0,0826 g H₂O.

Berechnet für C₉H₁₄O₄:

C	58,06
H	7,53

Gefunden:

57,90 %
7,43 „

20 g Natriumacetonoxalester wurden mit 20 g Allyljodid und etwas absolutem Alkohol vermischt. Nach eintägigem Erhitzen auf dem Wasserbade war die Umsetzung erfolgt und neutrale Reaktion eingetreten. Der entstandene Ester ließ sich jedoch nicht ohne große Zersetzung destillieren, selbst im Vakuum ging diese sehr leicht vor sich. Das ganze Reaktionsprodukt wurde deshalb mit der entsprechenden Menge alkoholischer Kalilauge 3 Stunden lang gekocht und verseift. Darauf wurde Wasserdampf durch das Gemisch geblasen. Ein gelbes, ganz intensiv stechend riechendes Öl ging über, das mit Äther ausgezogen wurde. Dieses Öl siedete bei 129°—130°, das Semicarbazon schmolz bei 100°—102°, wie schon J. v. Braun und Stechele²⁾ für das des Allylacetons gefunden hatten. Das Öl war also Allylaceton.

¹⁾ Ann. Chem. 327, 120 (1903).

²⁾ Ber. 33, 1472 (1900).

20 g Natriumacetonoxalester wurden mit 16 g Benzylchlorid unter Zusatz von wenig Benzol auf dem Wasserbade erhitzt. Die Umsetzung geht nach längerem Erhitzen ziemlich schnell vor sich, häufiges Umschütteln des Kolbeninhalts befördert die Ausbeute, da es die Verharzung verhindert. Die Reaktionsmasse wird verseift, da sich herausgestellt hatte, daß der Ester sich nahe seinem Siedepunkt unter Entwicklung brenzlicher Dämpfe sehr schnell zersetzt und auch im Vakuum nicht destillierbar ist. Mit absolut alkoholischer Kalilauge wurde der Kolbeninhalt mehrere Stunden lang auf dem Wasserbade gekocht und das gebildete Produkt mit Wasserdampf behandelt. Es ging ein angenehm riechendes Öl über, das neben unverändertem Benzylchlorid Benzylaceton enthielt, von dem das Semicarbazon hergestellt wurde. Das Benzylaceton war in der Fraktion 237°—240° enthalten, es ist ein schwach gelb gefärbtes Öl.

Versuch zur Bildung des Propylacetonoxalesters,

10 g Natriumacetonoxalester und 15 g Propyljodid wurden mit wenig absolutem Alkohol im Rohr mehrere Stunden lang auf 150° erhitzt. Eine merkliche Einwirkung hatte nicht stattgefunden, etwas unverändertes Propyljodid wurde zurückgewonnen.

Versuch zur Bildung des Isopropylacetonoxalesters,

10 g Natriumacetonoxalester wurden mit 15 g Isopropyljodid und ein wenig absolutem Alkohol im Rohr 10 Stunden lang auf 130° erhitzt. Das ziemlich verharzte Produkt enthielt etwas unverändertes Propyljodid, der isopropylierte Acetonoxalester war aber nicht entstanden und konnte bei wiederholter Ausführung des Versuches nicht bekommen werden.

II.

Einwirkung des Oxalesters auf gemischte Ketone.

1 Mol. Methyläthylketon + 2 Mol. Oxalester.

Versuch zur Methylierung des
(1-)Methylcyklopentantrions (2, 4, 5),

13 g des nach Diels, Sielisch und Müller¹⁾ aus 1 Mol. Methyläthylketon + 2 Mol. Oxalester gebildeten Methylcyklopentantrions wurden zu der entsprechenden Menge Natriumäthylat (2,3 g Na in 46 g absolutem Alkohol) gegeben und dazu ein Überschuß an Jodmethyl gebracht (17 g). Nach mehrstündigem Erhitzen am Rückflußkühler auf dem Wasserbade war noch keine Methylierung erfolgt. Unverändertes Methylcyklopentantrion wurden zurückgewonnen.

1 Mol. Methyläthylketon + 1 Mol. Oxalester,

Propionylbrenztraubensäureester.²⁾

12,5 g Na werden in 125 g absolutem Alkohol gelöst, dann wird zu dem stark gekühlten Äthylat unter ständigem Rühren eine Mischung von 36 g Methyläthylketon und 73 g Oxalester langsam zugegeben. Die Lösung, die sich allmählich gelb färbt, wird etwa 17 Stunden lang sich selbst überlassen, dann unter Eiskühlung mit verdünnter SO_4H_2 bis zur sauren Reaktion versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, der Äther über Na_2SO_4 getrocknet, abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei einem Druck von 12 mm geht der Ester zwischen 108° und 112° fast vollständig über.

Dimethyl-(1,3)-cyklopentantrion-(2,4,5),

Zur Darstellung dieses Körpers wurde der Propionylbrenztraubensäureester nicht erst isoliert, sondern die 17 Stunden lang sich selbst überlassene gelbe Lösung vom überschüssigen Alkohol durch Abdestillieren befreit und mit einer überschüssigen Menge Jodmethyl ca. 12 Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt (bis zum Eintritt neutraler Reaktion). Der anfangs dicke Brei war allmählich einer braunen, schweren Flüssigkeit gewichen. Das Reaktionsprodukt wurde in eiskalte, verdünnte Schwefelsäure gegeben; am Boden des Gefäßes schied sich ein dunkles Öl ab, das mit Äther aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen mit CaCl_2 wurde der Äther ab-

¹⁾ Ber. 39, 1339 (1906).

²⁾ Daselbst S. 1333.

destilliert und der Rückstand im Vakuum bei 15 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf bis etwa 100° bildeten sich im Kühler Krystalle. Die Destillation wurde zunächst noch sehr vorsichtig fortgesetzt, dann ganz unterlassen. Der Kolbeninhalt erstarrte teilweise. Die Krystalle wurden herausgebracht, auf Tonteller gestrichen und aus heißem Essigester umkrystallisiert. Der Körper schmolz bei 142° nach vorhergehendem Erweichen und bildete schöne, lange Nadeln. Die Analyse stimmte für das Dimethylcyklopentantrion.

0,1178 g gaben 0,2584 g CO₂ und 0,0595 g H₂O.

Berechnet für C₇H₈O₃:

C 60,00
H 5,71

Gefunden:

59,82 %
5,65 „

Laktonbildung aus dem Dimethylcyklopentantrion,

3 g Dimethylcyklopentantrion wurden längere Zeit vorsichtig über den Schmelzpunkt erhitzt. Aus der erkaltenden Flüssigkeit krystallisierten nach einiger Zeit Krystalle aus, die den Schmelzpunkt bei ca. 68° zeigten. Die Analyse stimmte auf die Formel C₇H₈O₃.

0,5 g Lacton wurden in alkoholischer Lösung in die Ente gebracht und mit 5 ccm 1 prozent. PdCl₂-Lösung versetzt. Beim Schütteln in der Wasserstoffatmosphäre nahm die Substanz 92 ccm H auf. Berechnet waren für die Substanz 80 ccm, der Rest ist auf die Reduktion des PdCl₂ zu rechnen.

Kondensation des Propionylbrenztraubensäureesters für sich und mittels Natriumäthylat zum Methylcyklopentantrion,

Bei der Destillation des unreinen Propionylbrenztraubensäureesters traten meistens im Kühlrohr, nachdem der größte

Teil überdestilliert ist, Krystalle auf, die sich als Methylcyclopentantrion erwiesen. Schmp. lufttrocken 78°—79°.

20 g Propionylbrenztraubensäureester wurden mit der entsprechenden Menge Natriumäthylat auf dem Wasserbade am Rückflußkühler mehrere Tage lang erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt waren in geringer Ausbeute Krystalle zu gewinnen, die als Methylcyclopentantrion identifiziert wurden.

Kondensation des Propionylbrenztraubensäureesters mit Benzaldehyd zu Propionylketophenylparakon,

5,5 g Propionylbrenztraubensäureester wurden mit 3,3 g Benzaldehyd (frisch destilliert) unter Zusatz von 8 Tropfen Piperidin versetzt. Die Mischung erwärmte sich zunächst stark und färbte sich gelblich, sie wurde sich selbst überlassen. Bereits am nächsten Tage hatten sich Krystalle abgesetzt und nach 3—4 Tagen war die Reaktionsmasse zu einer halbfesten Masse erstarrt. Der gelbe Krystallbrei wurde abgesaugt. Nach dem Abstreichen auf Tonteller, Umkrystallisieren aus heißem Alkohol (Wasser löste den Körper zu wenig) entstanden weiße Nadeln, die bei 177°—178° schmolzen. Die Substanz hat Säureeigenschaften, löste sich in Na_2CO_3 und Ammoniak und gibt mit Alkohol und Eisenchlorid tiefe Rotfärbung.

0,1687 g gaben 0,4179 g CO_2 und 0,0794 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$:

C 67,24
H 5,17

Gefunden:

67,56 %
5,26 „

Propionylbrenztraubensäure + Benzaldehyd.

4 g Ester wurden mit etwa dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure unter häufigem Rühren im Ölbad bis auf 120° erhitzt; es entsteht eine klare Lösung, aus der sich beim Abkühlen in einer Kältemischung weiße Krystalle abscheiden, die am besten aus heißem Wasser umkrystallisiert werden. Ausbeute etwa 3 g Propionylbrenztraubensäure.

2 g dieser Säure wurden in Alkohol mit 1,5 g frisch desilliertem Benzaldehyd unter Zusatz von 5 Tropfen Piperidin gemischt und 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Die entsprechenden Krystalle wurden am nächsten Tage abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Es hatte sich ebenfalls Propionylketophenylparakon gebildet.

Göttingen, August 1914.