

KFK-99

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE**

März 1962

KFK 99

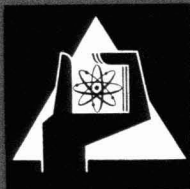
Institut für Radiochemie

Darstellung von Propanon-(2)-[2- ^{14}C] und Butanon-(2)-[2- ^{14}C]
durch Umsetzung von Cadmiumdialkylen
mit ^{14}C -markierten Säurechloriden

Karl-Heinz Schweer und Alexander Schwarz

KERNREAKTOR
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.
Verwaltung der Zentraibücherei

1. Aug 1962



KERNREAKTOR

BAU- UND BETRIEBS-GESELLSCHAFT M. B. H.

KARLSRUHE

KARL-HEINZ SCHWEER und ALEXANDER SCHWARZ

**Darstellung von Propanon-(2)-[2-¹⁴C] und Butanon-(2)-[2-¹⁴C]
durch Umsetzung von Cadmiumdialkylen
mit ¹⁴C-markierten Säurechloriden**

Aus dem Institut für Radiochemie des Kernforschungszentrums Karlsruhe

Chem. Ber. 95. Jahrg. 1962

Nr. 3, Seiten 620–624

KEP...
Bau- und ...-Gesellschaft m. b. H.
Verwaltung der Zentraibücherei

KARL-HEINZ SCHWEER und ALEXANDER SCHWARZ

**Darstellung von Propanon-(2)-[2-¹⁴C] und Butanon-(2)-[2-¹⁴C]
durch Umsetzung von Cadmiumdialkylen
mit ¹⁴C-markierten Säurechloriden**

Aus dem Institut für Radiochemie des Kernforschungszentrums Karlsruhe
(Eingegangen am 3. August 1961)

Carbonyl-[¹⁴C]-markierte aliphatische Ketone lassen sich im Vergleich zu dem bisher üblichen Verfahren der thermischen Zersetzung von Alkali- bzw. Erdalkalisalzen der Carbonsäuren durch Umsetzung von Cadmiumdialkylen mit markierten Säurechloriden in erheblich besserer radiochemischer Ausbeute darstellen.

Das einzige bisher beschriebene Verfahren zur Darstellung von Propanon-(2)-[2-¹⁴C] (Aceton) beruht auf der Pyrolyse von Lithium-¹, Calcium- oder Bariumacetat²). Lithiumacetat liefert so Aceton in 80-proz. Ausbeute. Bei diesem Verfahren geht jedoch nur die Hälfte des im Acetat enthaltenen radioaktiven Kohlenstoffs ins Aceton über, während die andere Hälfte in dem bei der Reaktion entstehenden Lithiumcarbonat verbleibt. Pentanon-(3)-[3-¹⁴C] läßt sich in analoger Weise durch Erhitzen von Bariumpropionat in 64-proz. Ausbeute darstellen³). Die angegebenen Ausbeuten an Ketonen erreicht man jedoch nur bei genauer Einhaltung ganz bestimmter Temperaturen. Außerdem ist diese Methode zur präparativen Darstellung unsymmetrischer Ketone wenig brauchbar, da man von einem Gemisch zweier verschiedener Salze ausgehen muß, wobei man ein schwer zu trennendes Gemisch, bestehend aus dem unsymmetrischen und den entsprechenden symmetrischen Ketonen, erhält.

Bei der Suche nach einem Verfahren, das bessere Ausbeuten an Ketonen liefert und gleichzeitig allgemein, d. h. zur Darstellung sowohl symmetrischer als auch unsymmetrischer Ketone anwendbar ist, haben wir die Umsetzung von Cadmiumdialkylen mit Säurehalogeniden untersucht. Diese Methode ist von DAUBEN⁴) bereits zur Darstellung von Acetophenon-[1-¹⁴C] benutzt worden. Zur Synthese niederer aliphatischer ¹⁴C-markierter Ketone wurde sie jedoch bisher nicht verwendet, wahrscheinlich weil man Benzol als Lösungsmittel verwenden muß, um Ketone nach dieser Reaktion in befriedigender Ausbeute zu erhalten. Eine Trennung der niederen aliphatischen Ketone — speziell des Acetons und Methyläthylketons — vom Benzol durch einfache Destillation ist aber unmöglich. GILMAN⁵), der als erster die Umsetzung von Cadmiumdialkylen mit Säurechloriden beschrieb, erhielt mit Äther als Lösungsmittel

1) A. ROE und J. B. FINLAY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2442 [1952].

2) W. G. DAUBEN und C. W. VAUGHAN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4654 [1953].

3) H. G. WOOD, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2140 [1941].

4) W. G. DAUBEN, J. C. REID, P. E. YANKWICH und M. CALVIN, J. Amer. chem. Soc. **72** [1950].

5) H. GILMAN und J. F. NELSON, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **55**, 518 [1936].

Methyläthylketon nur in der unbefriedigenden Ausbeute von 50%. In einer Reihe von Versuchen, deren Ergebnisse in der Tabelle zusammengestellt sind, wurden die günstigsten Reaktionsbedingungen für die Darstellung von Aceton durch Umsetzung von Cadmiumdimethyl mit Acetylchlorid für folgende Lösungsmittel ermittelt:

1. Höhere Homologe des Benzols (Toluol, Xylol, Mesitylen) und
2. hochsiedende Äther (Diäthylenglykol-diäthyläther und -dibutyläther).

Darstellung von Aceton durch Umsetzung von Cadmiumdimethyl mit Acetylchlorid
 in verschiedenen Lösungsmitteln

Lösungsmittel	Mol.-Verhältnis (CH ₃) ₂ Cd:CH ₃ COCl	Reaktions- temp. [°C]	Reaktions- dauer [Min.]	Aceton- Ausbeute [%]
Toluol	1:1	75	60	40
	1:0.65	70	30	60
	1:0.3	70	60	56
Xylol	1:0.8	70	120	23
	1:0.5	70	60	31
Mesitylen	1:0.8	70	120	21.5
	1:0.5	50	60	33
Diäthylenglykol-diäthyläther	1:2	50	120	30
	1:1	75	60	65
	1:0.75	80	30	69
	1:0.5	75	20	70
	1:0.5	70	30	73
	1:0.5	70	45	72
	1:0.3	70	45	49
Diäthylenglykol-dibutyläther	1:1	80	60	39
	1:0.5	70	120	41
	1:0.5	70	60	46

Wie aus der Tabelle hervorgeht, läßt sich Aceton in allen verwandten Lösungsmitteln darstellen. Während in Toluol Aceton in knapp 60-proz. Ausbeute erhalten wurde, wurden in Xylol und Mesitylen nur noch Ausbeuten von 25–30% erzielt. Hiermit traten offensichtlich Nebenreaktionen ein, was sich in einer Gelbfärbung der Lösung äußerte. Außerdem enthielten die Ketone auch nach mehrmaliger Destillation noch Spuren des Lösungsmittels.

Mit Diäthylenglykol-diäthyläther als Lösungsmittel wurde Aceton in 73-proz., mit Diäthylenglykol-dibutyläther nur noch in 45-proz. Ausbeute erhalten. In beiden Fällen war das dargestellte Aceton bereits nach einmaliger Destillation frei vom Lösungsmittel. Maximale Ausbeuten an Aceton ließen sich erreichen, wenn man das Cadmiumdimethyl mit dem Acetylchlorid im molaren Verhältnis 2:1 umsetzte. Ersetzte man das Acetylchlorid durch Acetyl bromid, so wurden die Aceton-Ausbeuten in allen Fällen schlechter.

Methyläthylketon wurde in analoger Weise durch Umsetzung von Cadmiumdimethyl mit Propionylchlorid dargestellt. Bei Verwendung von Diäthylenglykol-diäthyläther als Lösungsmittel wurde es in 52-proz. Ausbeute erhalten.

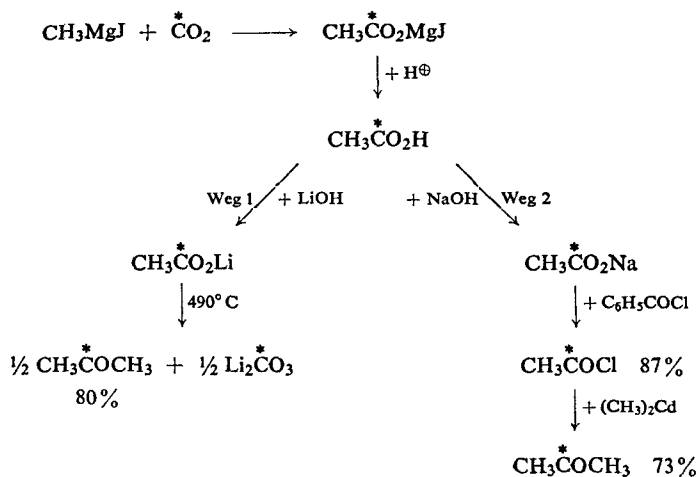
Auf Grund der aus den Vorversuchen gewonnenen Ergebnisse wurden Propanon-(2)-[2-¹⁴C] und Butanon-(2)-[2-¹⁴C] unter Verwendung von Diäthylenglykol-diäthyl-

äther als Lösungsmittel dargestellt. Über die Darstellung des Pentanon-(3)-[3- ^{14}C] und weiterer einfacher ^{14}C -markierter Ketone nach dieser Methode hoffen wir zu einem späteren Zeitpunkt berichten zu können.

Vergleicht man am Beispiel des Propanon-(2)-[2- ^{14}C] die beiden Darstellungsmethoden für einfache, markierte Ketone:

1. Die thermische Zersetzung von Lithiumacetat-[1- ^{14}C] und

2. die in dieser Arbeit behandelte Umsetzung des Cadmiumdimethyls mit Acetyl-[1- ^{14}C]-chlorid, so ergibt sich folgendes Reaktionsschema:



Beide Methoden unterscheiden sich bis zur Darstellung des Acetats nicht. Betrachtet man bei beiden Methoden die Menge an radioaktivem Kohlenstoff, die sich im gebildeten Propanon-(2)-[2- ^{14}C] wiederfindet, so ergibt sich folgendes: Bei der Pyrolyse des Lithiumacetats-[1- ^{14}C] bleibt die Hälfte des radioaktiven Kohlenstoffs in dem bei der Reaktion entstehenden Lithiumcarbonat und nur 40% finden sich im Propanon-(2)-[2- ^{14}C] wieder, da dieses in 80-proz. Ausbeute gebildet wird. Bei der Methode 2 entstehen Acetyl-[1- ^{14}C]-chlorid in 87-proz. und Propanon-(2)-[2- ^{14}C] in 73-proz. Ausbeute, so daß sich schließlich im letzteren 63% des radioaktiven Kohlenstoffs wiederfinden. Bezogen auf den im Natriumacetat-[1- ^{14}C] enthaltenen radioaktiven Kohlenstoff ergibt die Umsetzung von Acetyl-[1- ^{14}C]-chlorid mit Cadmiumdimethyl gegenüber der Pyrolyse des Lithiumacetats eine um 23% höhere Ausbeute. Die Darstellung des Butanons-(2)-[2- ^{14}C] — für das die Methode 1 nicht anwendbar ist — führte zu einer Gesamtausbeute von 38.5% (bez. auf Natriumpropionat-[1- ^{14}C]). Cadmiumdimethyl wurde nach E. KRAUSE⁶⁾ durch Umsetzung von Methylmagnesiumbromid mit wasserfreiem Cadmiumbromid in größeren Mengen dargestellt. Da es in mit Stickstoff gefüllten Ampullen wochenlang unzersetzt haltbar ist, ließ sich der Weg 2 erheblich abkürzen, wodurch diese Methode ihre Umständlichkeit gegenüber der Pyrolyse der Acetate verliert.

⁶⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 1813 [1917].

Das für die Methode 2 benötigte Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid wurde durch Umsetzung von Natriumacetat-[1-¹⁴C] mit einem 200-proz. Überschub an Benzoylchlorid erhalten^{7,8)}. Nach zweimaliger Destillation wurde Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid in 87-proz. Ausbeute rein erhalten. Bei Verwendung von Phosphoroxychlorid⁹⁾ anstelle von Benzoylchlorid lagen die Ausbeuten an Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid nur bei knapp 80%. Auch das für die Synthese des Butanons-(2)-[2-¹⁴C] benötigte Propionyl-[1-¹⁴C]-chlorid wurde in gleicher Weise durch Umsetzung von Natriumpropionat-[1-¹⁴C] mit Benzoylchlorid in 74-proz. Ausbeute dargestellt.

Zur Aktivitätsmessung wurden die Ausgangssubstanzen und Endprodukte in einer Hochvakuumapparatur im Sauerstoffstrom verbrannt. Das gebildete Kohlendioxyd wurde nach der Reinigung von Fremdgasen volumetrisch gemessen und die Aktivität eines aliquoten Teils in einem BERNSTEIN-BALLENTINESchen Gaszählrohr gemessen. Die molaren spezifischen Aktivitäten sowohl des Propanons-(2)-[2-¹⁴C], das entweder direkt oder nach Fällung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon verbrannt wurde, als auch des Butanons-(2)-[2-¹⁴C] stimmten innerhalb der Fehlergrenzen von $\pm 5\%$ bei dieser Meßmethode mit denen des verwandten Natriumacetats-[1-¹⁴C] bzw. -propionats-[1-¹⁴C] überein.

Herrn Prof. Dr. W. SEELMANN-EGGEBERT danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Cadmiumdimethyl wurde nach KRAUSE⁶⁾ dargestellt. Bei Verwendung von CdCl₂ betrug die durchschnittliche Ausbeute an (CH₃)₂Cd 65%, bei Verwendung von CdBr₂ 83%. Der Reinheitsgrad des dargestellten Cadmiumdimethyls wurde durch gravimetrische Bestimmung als Cadmiumsulfat zu durchschnittlich 99–100% ermittelt. Cadmiumdimethyl, das sich in einem Ansatz bequem in Mengen von 50 g darstellen läßt, wurde in der für die weitere Umsetzung benötigten Menge (jeweils ca. 5 g) in mit Stickstoff gefüllten und zugeschmolzenen Ampullen aufbewahrt.

Acetyl-[1-¹⁴C]- und Propionyl-[1-¹⁴C]-chlorid

a) *Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid*: 1.7173 g (20.9 mMol) wasserfreies *Natriumacetat-[1-¹⁴C]* (32.33 μ C) wurden in einer einfachen Destillationsapparatur mit 8.82 g (62.7 mMol) *Benzoylchlorid* (200-proz. Überschub) versetzt. Das Gemisch wurde magnetisch gerührt und schnell auf 140° erhitzt. Bei dieser Temperatur begann Acetylchlorid in die mit Trockeneis/Aceton gekühlte Vorlage, die durch ein mit Kaliumhydroxyd gefülltes Trockenrohr verschlossen war, abzudestillieren. Im Laufe einer halben Stunde wurde die Temperatur auf 200° gesteigert. Man unterbrach die Destillation, sobald die Temperatur des Dampfes 52° überstieg. Um das Acetylchlorid rein zu erhalten, wurde das Destillat nochmals bei –5° (hier ist der Dampfdruck des Benzoylchlorids praktisch gleich Null) und 5 Torr destilliert. Dabei wurden 1.4310 g *Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid* (87%, bez. auf Natriumacetat) erhalten.

b) *Propionyl-[1-¹⁴C]-chlorid* wurde analog dem Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid dargestellt. 1.6802 g (17.5 mMol) wasserfreies *Natriumpropionat-[1-¹⁴C]* (3.83 μ C) ergaben in 74-proz. Ausbeute 1.1983 g *Propionyl-[1-¹⁴C]-chlorid*. Sdp. 77–80°.

7) H. J. STRECKER, H. G. WOOD und L. O. KRAMPITZ, J. biol. Chemistry 182, 525 [1950].

8) A. A. BOTHNER-BY, J. Amer. chem. Soc. 77, 3293 [1955].

9) A. MURRAY und D. L. WILLIAMS, Organic Syntheses with Isotopes, S. 380, Wiley, New York 1950.

Propanon-(2)-[2-¹⁴C] und Butanon-(2)-[2-¹⁴C]

a) *Propanon-(2)-[2-¹⁴C]*: Zur Darstellung und Destillation des Propanons-(2)-[2-¹⁴C] wurde folgende einfache Apparatur benutzt: Ein 50-ccm-Dreihalskolben wurde mit einem 300 mm langen und 25 mm weiten Kühlrohr mit aufgesetztem, 150 mm langen-Kühlfinger versehen. An das seitliche Abgangsrohr des Kühlrohres schlossen sich zwei Vorlagen an, die während der Destillation mit flüssiger Luft gekühlt wurden. Der benutzte Tropftrichter besaß ein verlängertes Tropfrohr, das in die vorgelegte Lösung eintauchte. Zum Rühren der Lösung während der Umsetzung erwies sich ein Magnetrührer als vollkommen ausreichend. Vor der Umsetzung wurde die Apparatur sorgfältig mit Stickstoff gefüllt, da sonst Nebenreaktionen eintreten, die sich durch intensive Färbung der Lösung bemerkbar machen. Der als Lösungsmittel verwandte Diäthylenglykol-diäthyläther wurde über Calciumchlorid getrocknet und anschließend i. Vak. fraktioniert.

1.4310 g (18.2 mMol) *Acetyl-[1-¹⁴C]-chlorid*, gelöst in 10 ccm Diäthylenglykol-diäthyläther, wurden in den Kolben gegeben und auf 45° erwärmt. Unter gutem Rühren ließ man innerhalb von 10 Min. — zuerst sehr langsam — 5.2202 g (36.6 mMol) *Cadmiumdimethyl*, in 10 ccm des gleichen Lösungsmittels gelöst, zutropfen. Anschließend wurde 15 Min. bei 50° und weitere 30 Min. bei 70° gerührt. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung wurden die zur Zersetzung des überschüss. Cadmiumdimethyls theoretisch notwendigen 0.99 g (55 mMol) Wasser tropfenweise zugegeben. Das durch Hydrolyse entstehende Cadmiumhydroxyd fiel sehr schnell als weißer Niederschlag aus. Das Gemisch wurde weitere 20 Min. gerührt und anschließend bei 70 Torr das gebildete *Propanon-(2)-[2-¹⁴C]* direkt abdestilliert. Hierbei wurde die Badtemperatur im Laufe einer halben Stunde von Raumtemperatur auf 110° gesteigert und weitere 30 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Zwecks Reinigung des Propanons-(2)-[2-¹⁴C] von Spuren des Lösungsmittels wurde es bei 25°/80 Torr von der ersten in die zweite Vorlage destilliert. Erhalten wurden 0.7722 g, entspr. einer Ausbeute von 73% (bez. auf Acetylchlorid) bzw. 63.5% (bez. auf Natriumacetat). Die radiochemische Ausbeute betrug ebenfalls 63.5%. Die gravimetrische Bestimmung als 2.4-Dinitrophenylhydrazon ergab, daß das Propanon-(2)-[2-¹⁴C] 99.4-proz. war.

b) *Butanon-(2)-[2-¹⁴C]* wurde analog dem Propanon-(2)-[2-¹⁴C] in der gleichen Apparatur erhalten. Zu 1.1983 g (13.0 mMol) *Propionyl-[1-¹⁴C]-chlorid*, gelöst in 10 ccm Diäthylenglykol-diäthyläther, ließ man bei 50° 4.7922 g (33.6 mMol) *Cadmiumdimethyl*, gelöst in 10 ccm des gleichen Lösungsmittels, innerhalb von 10 Min. zutropfen. Bei 50° wurde 15 Min. gerührt und anschließend weitere 30 Min. bei 75°. Zur Zersetzung des überschüssigen Cadmiumdimethyls wurden 0.93 g (51.7 mMol) Wasser tropfenweise zugegeben. Destilliert wurde wie oben bereits beschrieben. Nach nochmaliger Destillation bei 40°/70 Torr wurden 0.4850 g bzw. 52% *Butanon-(2)-[2-¹⁴C]* erhalten, entspr. einer Gesamtausbeute (bez. auf Natriumpropionat) von 38.5%. Die radiochemische Ausbeute stimmte innerhalb der Fehlergrenze von ±5% mit der chemischen überein.