

Die Veresterung tertiärer Alkohole mit Carbonsäureanhydriden und Calciumcarbid oder Calciumhydrid

Von

R. V. Oppenauer

Aus dem Laboratorio Endocrinologico „ELEA“ SRL., Buenos Aires; dzt. Eckenried 7, Innsbruck (Österreich)

(Eingegangen am 3. November 1965)

Durch Zusatz von CaC_2 oder CaH_2 werden die Ausbeuten an Fettsäureestern tertiärer Alkohole gegenüber den bisher verwendeten Methoden wesentlich gesteigert. Eine Erklärung hierfür wird gegeben.

Addition of CaC_2 or CaH_2 greatly increases the yields obtained on esterification of tertiary alcohols with carboxylic acid anhydrides compared with the usual methods. An explanation is given.

Trotz der vielen zur Verfügung stehenden Methoden lassen sich tertiäre Alkohole meist nicht zufriedenstellend acylieren, weil infolge der scharfen Arbeitsbedingungen Wasserabspaltung und Umlagerungen die Ausbeuten drücken.

Es schien nun interessant, die einfachste, alte und übersichtliche Methode, nämlich Erwärmen des Alkohols mit dem Anhydrid ohne Zusätze näher zu untersuchen, die seit 1953 mit Erfolg zur Acetylierung der sehr reaktionsträgen 17α -ständigen tertiären Hydroxylgruppe in Steroiden wiedereingesetzt wurde¹.

Die Ausbeuten übersteigen nicht ca. 65% d. Th. und liegen damit ungefähr gleich wie die der beiden anderen hier verwendeten Methoden (Zusatz von Toluolsulfonsäure² oder von tert. Basen³).

Als Ursache der Nebenreaktionen wurde nun angesichts der Einfachheit des Systems die bei der Reaktion entstehende freie Carbonsäure

¹ Huang-Minlon, E. Wilson, N. L. Wendler und M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5394 (1952).

² R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4220 (1952).

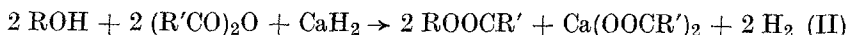
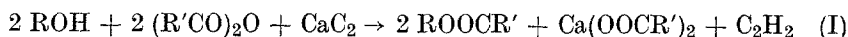
³ D. B. Pat. 1017166 (Schering AG.); s. A. G. Davies, J. Kenyon und K. Thaker, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 3151.

vermutet; die Empfindlichkeit tertiärer Alkohole gegen Säuren — allerdings stärkere — ist ja bekannt.

Es wurde also dem Reaktionsgemisch zwecks Entfernung der Säure Calciumcarbid oder Calciumhydrid zugesetzt. Durch diese einfache Maßnahme stiegen die Ausbeuten auf 89—96% d. Th.

Nun kann aber dieser, die Erwartungen eigentlich übersteigende Effekt kaum auf die bloße Eliminierung der Säure zurückzuführen sein. Es ist bekannt, daß freie Essigsäure aus dem Anhydrid durch Kochen mit Calciumcarbid weitgehend entfernt werden kann⁴; dazu ist jedoch stundenlanges Kochen nötig und gegen Ende kehrt sich die Situation um: in Abwesenheit von freier Säure beginnt eine Kondensation des Anhydrids unter Bildung von undefinierten Produkten.

Der Verlauf der Reaktionen (I) und (II)



kann bequem durch Messung des entwickelten Gasvolums verfolgt werden; die Acylierung kann als beendet angesehen werden, wenn die Gasentwicklung auf ein konstantes Minimum gesunken ist oder ganz aufhört. Komplikationen sind leicht zu erkennen, da die Genauigkeit der volumetrischen Messung recht zufriedenstellend ist.

Primäre und sekundäre Alkohole reagieren mit *offenkettigen* Anhydriden normal; Zusatz von Carbid oder Hydrid scheint wenig Einfluß zu haben; die Reaktionszeit ist ein wenig kürzer.

Bei tertiären Alkoholen sind die Ausbeuten, wie schon erwähnt, gegenüber den bisher üblichen Methoden erheblich höher, auch in ungünstig gelagerten Fällen: so gibt Acetonpinacon 62% d. Th. Diacetat, das bisher nur „in geringer Menge“ aus den Komponenten durch langes Stehen erhalten wurde⁵. Auch Diacetonalkohol läßt sich mittels Carbid zu 33% d. Th. acetylieren, nebenbei entsteht ca. 35% Mesityloxyd und der Rest wird infolge des alkalischen Charakters des rohen Carbids (und auch des Hydrids) zu Aceton zurückgespalten. Dieselbe Esterausbeute wird allerdings auch mit Acetychlorid und Pyridin erreicht; mit Acetanhydrid allein entsteht der Ester nur zu 15% d. Th.⁶

Die Dauer der Acylierung hängt von der Temperatur ab; Die je niedriger diese ist, um so besser werden die Ausbeuten, was sich besonders bei empfindlicheren Carbinolen (mit erhöhter Elektronendichte an einem Nachbaratom) bemerkbar macht. Mit sinkender Tem-

⁴ A. Rollet und A. Leimüller, Mh. Chem. **73**, 197 (1940).

⁵ A. Couturier, Bl. Soc. chim. Fr. [3] **4**, 31 (1891); Ann. Chim. [6] **26**, 455 (1892).

⁶ H. Gault und Cl. Lombroso, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **243**, 1330 (1956).

peratur nimmt jedoch der Effekt des Carbids bzw. Hydrids rapid ab; eine Reaktionstemperatur von 100—125° ist daher im allgemeinen am günstigsten und die Acylierungen sind in 40 bis 6 Stunden beendet. — Was die Wirksamkeit des Carbids oder Hydrids in verschiedenen Verteilungen — sandig oder feinpulvrig — betrifft, so kann nichts Definitives gesagt werden; die Unterschiede scheinen nicht sehr groß zu sein.

Der Anwendung der Calciumcarbid- bzw. -hydridmethode sind natürlich Grenzen gezogen. So läßt sich Dimethyl- β -naphthylcarbinol nicht acetylieren, sondern spaltet Wasser ab; auch bei sterischer Hinderung versagt sie: die 11- β -Hydroxylgruppe in Steroiden reagiert nicht.

Die cyclischen Anhydride der Bernstein- und Maleinsäure sind unbrauchbar; es tritt Verharzung ein.

Phthalsäureanhydrid verharzt nicht, reagiert aber bis zu 140° nicht mit tertiären und oft nicht einmal mit sekundären Alkoholen. Man kann es aber dennoch durch einen Kunstgriff zur Reaktion bringen, deren Mechanismus dadurch einer Deutung nähergebracht werden dürfte: z. B. reagiert der sekundäre Alkohol Cholesterin mit dem Anhydrid und Ca-hydrid allein nicht, wohl aber sofort, wenn eine kleine Menge eines primären Alkohols zugefügt wird, und es bildet sich nun glatt das in Xylol lösliche Ca-phthalat des Cholesterins. Der primäre Alkohol kann auch vorher zugegeben werden. Ähnlich wird der tertiäre Alkohol Dimethyl- β -naphthylcarbinol erst durch Zusatz einer Spur von z. B. Butanol angegriffen, hier allerdings, wie schon mit Acetanhydrid, zum Kohlenwasserstoff dehydratisiert. Das Calcium(-ion) übt also eine katalytische Wirkung aus, die in der Verstärkung der Polarisierung der Carbonylgruppen bestehen könnte. Neutrales Calciumphthalat ist in Toluol ganz unlöslich und daher ohne Wirkung, im Gegensatz zu den immerhin mehr oder weniger löslichen Halbestersalzen. Die sehr glatte Veresterung könnte also folgendermaßen zwanglos erklärt werden: sie verläuft vorzugsweise an den Stellen größter Calcium-ionen-konzentration nahe bzw. an der Oberfläche des Carbids bzw. Hydrids, und gerade dort ist gleichzeitig die Nebenreaktionen verursachende Konzentration der freien Säure am geringsten. Daß in manchen Fällen Dehydratisierung statt Veresterung eintritt, liegt an der Elektronenverteilung in der alkoholischen Komponente; in Abwesenheit von Calcium-ionen würde unter den Versuchsbedingungen überhaupt keine Reaktion stattfinden.

Experimenteller Teil

Calciumcarbid und -hydrid

a) In Sandform. Stücke von technischem Carbid — die am meisten oberflächlich angegriffenen sind am besten geeignet — werden mit einer Stahlbürste geputzt und im Stahlmörser zerkleinert. Durch Sieben erhält man das

Carbid in Sandform. Das Calciumhydrid (BDH) wird ebenso behandelt. Beide enthalten bis zu 20% Calciumhydroxyd.

b) In Pulverform. Die Stücke werden in der Kugelmühle mit Stahlkugeln ca. 2 Tage unter niedrigsiedendem Petroläther (*PÄ*) gemahlen, der Brei gesiebt und im Vakuum von *PÄ* befreit. Vorsicht beim Arbeiten! Die beiden Stoffe sind in dieser Verteilung pyrophor! Unter gutem Verschuß aufbewahren!

Tert.-Butylacetat

In einem 2-l-Dreihalsrundkolben mit Rückflußkühler, Thermometer, Hg-Verschuß und *Hershberg*-Rührer werden 612 g (6,1 Mol) technisches Acetanhydrid und 270 g (ca. 4 Mol) feinpulvriges CaC_2 unter Ausschluß von Feuchtigkeit (CaCl_2 -Rohr am Kühler) 2 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen auf etwa 70° werden 296 g (4 Mol) wasserfr. tert. Butylalkohol zugegeben und nun unter ständigem Rühren 100 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Der dicke Brei wird nach dem Abkühlen vorsichtig auf Eis gebracht und das Ganze mit Wasserdampf destilliert. Die Esterschicht wird mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gut gewaschen und nach dem Trocknen über eine 50 cm-Raschigkolonne destilliert; das tert.-Butylacetat geht fast ohne Vorlauf bei 95,5 bis 96,5° über. Die Ausb. aus 4 Ansätzen (ohne Kolonnenwechsel) beträgt 1646 g (90% d. Th., bez. auf tert. Butylalkohol).

17- α -Methyltestosteron-acetat

20 ml Ac_2O und 2 g sandiges CaH_2 werden unter Rückfluß 1 Stde. gekocht und gegen Ende so viel Benzol zugegeben, daß die Siedetemp. bei 125° liegt. Nun werden 2,0 g Methyltestosteron zugefügt und 16 Stdn. gekocht (Ölbad). Gegen Ende tritt etwas Stoßen auf (die Gasentwicklung hört auf). Nach dem Erkalten wird das Ganze in Eis gerührt und nach Zugabe von NaHCO_3 eine Stunde gerührt, ausgeäthert und der nach Abdampfen des Äthers bleibende Rückstand aus Methanol umgelöst. Ausb. 2,02—2,14 g (89—96% d. Th.), Schmp. 174—176°.

Auf analoge Weise werden in Ausb. von 86—96% d. Th. erhalten: Methyltestosteron-önanthat, Schmp. 70—71°; Äthinytestosteron-acetat, Schmp. 156,5—157,5°; Äthinytestosteron-önanthat, Schmp. 136,5—137,5°; 19-Norvinyltestosteron-acetat, Schmp. 97,5—98°; 17-Methylandrosterdiol-diacetat, Schmp. 144—144,5°.

Acetopinacón-diacetat

75 ml Ac_2O und 15 g pulvriges Carbid wird 60 Min. gekocht und dabei so viel Benzol zugefügt, daß die Siedetemperatur 110—112° beträgt. Nach dem Erkalten werden 14,4 g Pinakon eingetragen und unter Rühren 30 Stdn. gekocht. Der Brei wird in Eis eingerührt und nach 2stdg. Rühren unter gelegentlicher Zugabe von Na_2CO_3 ausgeäthert. Der nach dem Abdampfen verbleibende hellbraune Rückstand wird im Hochvak. destilliert und das farblose, zu Krystallen erstarrte Acetopinacón-diacetat aus Benzol/Petroläther oder Methanol umgelöst; 15,3 g (62% d. Th.), Schmp. 67—68°.

Mit unverdünntem Anhydrid (bei 140°) entsteht es in 36—39% d. Th.; nach der *Einhorn*-Methode mit Triäthylamin in ca. 15% Ausbeute.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 59,36, H 8,98. Gef. C 59,71, H 8,88.

Phthalylisierung von Cholesterin

35 cm³ Xylol, 7 g Phthalsäureanhydrid und 5 g sandiges CaH₂ werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann werden 8,8 g Cholesterin zugegeben und wieder erwärmt. Es findet keine Reaktion statt, auch nicht nach längerer Zeit. Auf Zugabe von einigen Tropfen Butanol oder Benzylalkohol setzt jedoch sofort lebhafte Gasentwicklung ein und nach 1½ Stdn. ist die Veresterung beendet. Der primäre Alkohol kann auch *vor* der Zugabe des Cholesterins zugesetzt werden.

Der Hydridschlamm wird von der gelben, etwas viskosen Flüssigkeit, die das Calciumsalz des Cholesteryl-phthalates echt gelöst enthält, abfiltriert, mit Benzol gewaschen und das Filtrat mit etwas Wasser geschüttelt; das hydratisierte unlösliche Salz fällt in leicht filtrierbarer Form aus. Durch Schütteln mit verd. HCl und Äther erhält man fast quantitativ das bekannte Cholesteryl-hydrogen-phthalat, Schmp. 160—161,5°⁷.

⁷ G. Weidemann, Biochem. J. **20**, 685 (1926).