

Bestimmung und Isolierung von schwer acylierbaren Alkoholen mittels Methoxalsäure-anhydrid

Von

R. V. Oppenauer

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

(Eingegangen am 3. November 1965)

Schwer acylierbare Alkohole werden durch das hochaktive Methoxalsäureanhydrid $\text{CH}_3\text{OOC—CO—O—CO—COOCH}_3$ unter milden Bedingungen schnell und quantitativ verestert. Das Anhydrid ist dadurch für die Hydroxylgruppenbestimmung besonders geeignet.

Die entstandenen gemischten Oxalsäure-ester können partiell zu den wasserlöslichen Monoester-salzen und weiter zu den reinen Alkoholen verseift werden. Die Methode arbeitet bei tertiären Alkoholen praktisch quantitativ und gestattet deren Abtrennung aus Gemischen.

Alcohols which are difficult to acylate are rapidly and quantitatively esterified under mild conditions by means of the highly active methoxalic acid anhydride. The anhydride is therefore specially suited for hydroxyl group determination. The mixed oxalic acid esters obtained can be hydrolyzed to water soluble monoester salts, from which the pure alcohols are liberated by stronger alkali. The method makes possible the quantitative separation of tertiary alcohols from mixtures.

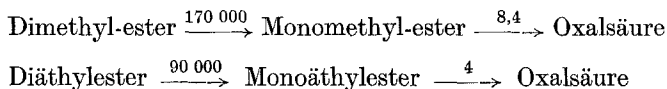
Die Chemie der tertiären Alkohole ist noch wenig entwickelt. Grundlegende Operationen wie Bestimmung, Abtrennung bzw. Reinigung sind in dieser reaktionsträgen und andererseits doch labilen Körperklasse schwierig und oft unmöglich, wenn man von den nur von Fall zu Fall anwendbaren physikalischen Manipulationen — fraktionierte Destillation und Kristallisation — absieht.

Die normalen Mittel zur Erfassung der Hydroxylgruppe versagen hier: weder Phthalsäureanhydrid¹ noch Bernsteinsäureanhydrid reagieren befriedigend.

¹ A. G. Davies, J. Kenyon und K. Thaker, J. Chem. Soc. [London] 1957, 3151.

Versuche, reaktionsfreudigere zweibasische Anhydride zu finden, blieben bisher ergebnislos. Ein monomeres Malonsäureanhydrid existiert nicht, und das hypothetische Oxalsäureanhydrid C_2O_3 zerfällt in CO und CO_2 . Schon *Staudinger*² versuchte, ein cyclisches Anhydrid aus Oxalsäure und Oxalylchlorid zu bereiten, erhielt aber ebenfalls nur CO und CO_2 . *Edwards* und *Henley*³ haben ein gemischtes Essigsäure—Oxalsäure-anhydrid der Formel $CH_3-CO-O-CO-CO-O-CO-CH_3$ aufgebaut, aber das in 9% Ausbeute aus Silberoxalat und Acetylchlorid erhaltene Anhydrid war für Acylierungen unbrauchbar: es explodierte beim Erwärmen mit Furfurylalkohol.

Das Problem konnte nun in einfacher Weise auf dem Umweg über die Oxalsäure-halbestere gelöst werden. *Skrabal*⁴ hat die Hydrolyse der Dimethyl- und Diäthylester der Oxalsäure mit Alkali untersucht und eine ungewöhnliche Relation der Verseifungsgeschwindigkeiten zwischen der ersten und zweiten Stufe beobachtet (Methylacetat = 1):



Die partielle alkalische Verseifung kann also verhältnismäßig leicht beim Mono-ester gebremst werden; andererseits konnte, wie die obigen Daten bereits andeuten, vermutet werden, daß aus gemischten Estern die beiden Halbestere maximal im umgekehrten Verhältnis entstehen wie das Verhältnis der Hydrolysegeschwindigkeiten der beiden Alkohole zueinander.

Das Problem war somit auf die Darstellung gemischter Ester der Oxalsäure verlagert worden, in denen die eine Alkoholkomponente möglichst leicht verseifbar sein soll. Die Methylgruppe erfüllt diese Forderung am besten (abgesehen von den schwer zugänglichen Phenol- und Enolestern). Die Methoxalylester schwer acylierbarer Alkohole sind aber bisher ebenfalls nicht ohne weiteres zugänglich; ihre Herstellung mittels des schon bekannten Methoxalylchlorids ist infolge von Nebenreaktionen nur beschränkt möglich.

Das voraussichtlich milder wirkende Anhydrid des Oxalsäuremonomethylesters ist bisher nicht bekannt, wohl aber das Äthylderivat. Es wurde bereits von *Bouveault*⁵ und später (1907) von *Mol*⁶ bereitet; von seinen Umsetzungen ist aber lediglich die Reaktion mit Ammoniak beschrieben, die zum Mono- und zum Diamid führt. Seither ist dieses Anhydrid in Vergessenheit geraten.

² *H. Staudinger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3564 (1908).

³ *W. R. Edwards* und *W. M. Henley*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3587 (1953).

⁴ *A. Skrabal*, Mh. Chem. **38**, 159 (1917); **39**, 495, 697, 765 (1918); **41**, 339 (1920).

⁵ *M. Bouveault*, Bl. Soc. chim. Fr. [3] **23**, 510 (1900).

⁶ *M. D. Mol*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **26**, 384 (1907).

Die Herstellung des Methoxalsäureanhydrids ist einfach: es entsteht in fast quantitativer Ausbeute durch Umsetzen von Methoxalylchlorid mit Kalium-methoxalat in Benzol:



Im Eintopfverfahren kann es auch durch Umsetzen von K-Methoxalat mit $\frac{1}{2}$ Mol Thionylchlorid erhalten werden.

Das beim langsamen Abkühlen aus Benzol in großen Kristallen erhältliche Anhydrid schmilzt unzersetzt bei 65–67° C und läßt sich bei 70–80°/0,03 mm destillieren. In Benzol ist es bei 5° C zu etwa 1,5%, bei erhöhter Temperatur unbeschränkt löslich.

Wasser hydrolysiert es schnell zur starken Methoxalsäure. Bei Zimmertemperatur wird es sehr langsam von Pyridin zersetzt, bedeutend schneller jedoch von stärkeren Basen wie Triäthylamin.

Methoxalsäureanhydrid ist ein extrem aktives Carbonsäureanhydrid.

Primäre und sekundäre Alkohole werden bei Zimmertemp. mit einer etwa 4proz. benzol. Lösung des Anhydrids in 10 Min. bis 3 Stdn. quantitativ verestert, tertiäre in etwa 2–3 Tagen. Bei den letzteren versagt jedoch manchmal diese Arbeitsweise, weil durch die entstandene freie Methoxalsäure Wasserabspaltung eintritt (z. B. bei Linalool).

Es hat sich deshalb als allgemeine Arbeitsvorschrift besser die Acylierung in Benzol mit Pyridinzusatz bewährt, obwohl das Anhydrid, wie schon erwähnt, dadurch langsam zersetzt wird. Die Acylierung dauert unterhalb 10° maximal 15 Min., so daß die Zersetzung die Exaktheit der quantitativen Hydroxylgruppenbestimmung nicht merkbar beeinträchtigt.

Mit Pyridinzusatz werden tertiäre Alkohole bei 0–10° C unter schwacher Wärmeentwicklung in 2–10 Min. quantitativ acyliert. Sogar die sterisch stark gehinderte 11- β -Hydroxylgruppe in Steroiden, die erst in den letzten Jahren unter forcierten Bedingungen verestert werden konnte⁷, reagiert unter diesen milden Bedingungen in weniger als 15 Min., ein weiteres Zeugnis für die enorme Reaktionsfähigkeit des hochpolarierten Anhydrids.

Diese Eigenschaft läßt zunächst das Methoxalsäureanhydrid als ideal für die Hydroxylgruppenbestimmung erscheinen. Gleichermäßen auf primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole anwendbar, dauert eine Bestimmung höchstens 45 Min. und liefert leicht Werte innerhalb einer Fehlergrenze von 0,4%. Emulsionen treten nicht auf, Färbungen stören nicht und die starke Methoxalsäure läßt sich scharf titrieren.

⁷ A. Lardon und T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **37**, 443 (1954); U.S. Pat. 2 781 369 (1957); U.S. Pat. 2 946 810 (1960).

Vergleichsweise erfordert bei der nicht sehr exakten Methode von *Glichitsch*⁸ (mittels Ameisensäure—Essigsäureanhydrid) allein die Reaktionszeit 72 Stunden. Die verbesserte Methode von *Ott*⁹ braucht immerhin noch einen Tag und ihre Genauigkeit beträgt 93—97%.

Die entstandenen Methoxalsäure-ester können durch Eindampfen der Benzolphase gewonnen werden, die aber vorher nicht mit Säuren, auch nicht mit Carbonsäuren gewaschen werden darf, da sonst Zersetzung eintreten kann. Die Ester sind schon gegen Spuren freier Methoxalsäure empfindlich, die dann autokatalytisch den ganzen Ansatz zersetzt. Die Ester sind als solche chemisch nicht interessant; sie sind leicht in Lipidlösungsmitteln löslich, schmelzen relativ niedrig und neigen, falls sie fest sind, sehr zu Unterkühlung.

Die partielle Verseifung der reinen Methoxalsäure-ester ist einfach und kann auf vielerlei Art geschehen.

Schwieriger wird sie jedoch, wenn sie in unbekannter Menge oder in Spuren in Gemischen vorliegen, wobei mit einem Überschuß von Base verseift werden muß. Dabei zeigt sich, daß die alkalische von der sauren Verseifung überlagert wird, und zwar umso mehr, je schwächer die Base ist. Die saure Hydrolyse greift beide Esterkomponenten gleich an und der Anteil an unerwünschtem Methoxalat steigt. Verseift man also mit sehr schwachen Basen, wie Pyridin, so ist der Anteil an Methoxalsäure-salz viel größer als bei Anwendung einer stärkeren Base wie Triäthylamin. Zu stark darf die Base nicht sein, weil sonst die Verseifung zu weit gehen kann und auch andere Ester mithydrolysiert werden. Beim Äthylester macht sich dieser störende Effekt infolge der längeren Verseifungsdauer noch stärker bemerkbar, so daß die Ausbeute an Monoester noch weit geringer ist als die aus dem Verhältnis der zwei Verseifungskonstanten errechnete.

Nach zahlreichen Versuchen hat sich schließlich als praktisch und allgemein anwendbar die Verseifung durch 3—5stdg. Kochen der Ester in wäßrigem Aceton mit einem Überschuß von Triäthylamin erwiesen.

Das Aceton und die Hauptmenge des Triäthylamins wird dann abgedampft und nach Verdünnen der verbleibenden meist sehr hydrotropen Estersalzlösung die Begleiter, zu denen neben unverseiftem Ester und dem durch Totalverseifung entstandenen Alkohol Neutralteile wie Kohlenwasserstoffe, Fettsäure-ester, Ketone und Phenole gehören, durch Extraktion mit einem Lipidlösungsmittel entfernt.

In der Praxis hat sich ergeben, daß eine derartige Verseifung

bei primären Alkoholen	20—60% d. Th.
bei sekundären Alkoholen	60—90% d. Th.
bei tertiären Alkoholen	93—98% d. Th.

⁸ *L. S. Glichitsch*, Bl. Soc. chim. Fr. [4] **33**, 1284 (1923); s. a. *R. Y. Naves* und *P. Ardizio*, Ann. pharm. franç. **12**, 471 (1954).

⁹ *H. Ott*, Helv. chim. Acta **37**, 786 (1954).

an Monoestern ergibt, allerdings unter der Voraussetzung, daß die Hydroxylgruppe nicht besonders aktiviert ist, z. B. durch eine Carbonylgruppe in Nachbarstellung.

Aus den Daten ist zu ersehen, daß die Methode auch noch für sekundäre Alkohole verwendbar ist, denn die Operationen können mit dem „unverseiften“ Rest wiederholt werden.

Aus der wäßrigen Phase, die nunmehr lediglich die leicht löslichen Oxalestersalze der Alkohole enthält, können die freien Oxalestersäuren durch Ansäuern mit Mineralsäure gewonnen werden; sie sind aber ziemlich instabil (Disproportionierung) und schmelzen hoch, unter Zersetzung.

Die Isolierung der Alkohole wird durch Versetzen der wäßrigen Salzlösung mit Alkali erreicht. Die Hydrolyse ist schonend, da sie ja etwa zehnmal schneller als die eines Fettsäureesters verläuft. Im allgemeinen genügt eintägiges Stehenlassen mit 2—5% Alkalihydroxyd bei Zimmertemperatur.

In dieser Stufe lassen sich übrigens durch vorsichtige partielle Hydrolyse primäre und sekundäre Alkohole — soweit sie nicht schon vorher verseift wurden — weitgehend von den tertiären trennen. Die alkalische Lösung wird einfach mit Lipoidlösungsmitteln in Intervallen ausgeschüttelt. Die leicht verseifbaren Alkohole werden zuerst in Freiheit gesetzt.

Das Problem der Bestimmung, Isolierung bzw. Reinigung reaktionsträger Alkohole ist somit gelöst.

Experimenteller Teil

Kalium-methoxalat

1170 g Oxalsäuredimethylester werden mit 1000 g wasserfr. Kaliumacetat und 180 ml H₂O in 2 l Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 2täg. Stehenlassen bei 5—8° wird der lockere Krystallkuchen über grobem Tuch abgesaugt und mit 500 ml sehr kaltem Methanol gewaschen. Die glänzenden Blättchen werden getrocknet. Die Mutterlaugen werden unter Rühren bei Zimmertemp. portionsweise mit 500 g feingepulvertem K₂CO₃ versetzt und langsam auf ca. 50° erwärmt, bis die CO₂-Entwicklung aufgehört hat, was einige Stunden dauert. Dann wird auf 10—20° abkühlen gelassen (diese Temperatur ist etwas kritisch, da bei zu niedriger Temp. Kaliumacetat auskristallisieren kann). Nach 1täg. Stehen wird abgesaugt, das nicht gewaschene Kristallisat in 150 ml Wasser heiß gelöst und mit $\frac{3}{4}$ l heißem Methanol verrührt. Nach 1tägig. Stehen bei ca. 5° wird abgesaugt, mit 200 ml tiefgekühltem Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 1205—1286 g (86—91% d. Th.).

Methoxalychlorid

1240 g Kalium-methoxalat werden unter Rühren innerhalb 30 Min. in 850 ml SOCl₂ eingetragen (3 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und *Herschberg*-Rührer). Es entwickelt sich reichlich SO₂. Das Ölbad wird nun langsam auf 100° erwärmt, bis nach ca. 4 Stdn. die Gasentwicklung aufgehört hat. Nach dem Erkalten wird mit 500 ml trockenem Äther versetzt und der Brei über trockenes Tuch filtriert. Der KCl-Kuchen wird mit ca. 1 l trockenem

Äther nachgewaschen und die Filtrate in einem 3 l-Kolben mit einer mindestens 50 cm langen *Raschig*-Kolonne fraktioniert. Die Ätherfraktion wird wiederverwendet, das SOCl_2 ebenfalls, und nach einer sehr kleinen Zwischenfraktion steigt das Thermometer auf $117\text{--}118^\circ$, wo scharf 1029 g Chlorid (96,7% d. Th.) übergehen.

Methoxalsäure-anhydrid

In einem 1 l-Dreihalskolben mit *Hershberg*-Rührer, Tropftrichter und absteigenden Kühler werden 156 g Kalium-methoxalat mit 350 ml Benzol übergossen und im Ölbad unter Rühren 150 ml Benzol zwecks Entfernung von Feuchtigkeit abdestilliert. Der Kühler wird nun auf Rückfluß umgeschaltet (CaCl_2 -Rohr) und bei ca. 50° ein Gemisch von 122 g Methoxyalchlorid und 150 ml Benzol innerhalb einiger Min. zugetropft. Dann wird $2\text{--}2\frac{1}{2}$ Stdn. (bis zum Ausbleiben der Chloridreaktion) zum Sieden erhitzt. Der Brei wird auf $50\text{--}60^\circ$ abkühlen gelassen, über trockenem Tuch filtriert und der Kuchen von KCl mit 200 ml Benzol von $50\text{--}60^\circ$ gut gewaschen. Beim Abkühlen auf $6\text{--}10^\circ$ erstarrt die farblose Lösung. Um große, leicht filtrierbare Kristalle zu erhalten, wird langsam unter eventuellem Impfen während 1—2 Tagen abgekühlt. Die abdekantierten Mutterlaugen geben nach dem Eindampfen weitere Kristalle. Ausb. 180 g (95% d. Th.). Schmp. $65\text{--}67^\circ$.

Hydroxylgruppenbestimmung

0,001—0,0001 Mol des Alkohols werden in einem vorgekühlten kurzstieligen 100 ml-Scheidetrichter mit einem Überschuß von Methoxalsäure-anhydrid in Benzol (ca. 0,1—0,2 m) und etwas mehr als der auf das Anhydrid berechneten Menge Pyridin bis zur Homogenität geschüttelt und dann bei $5\text{--}10^\circ$ stehen gelassen. Nach 15 Min. werden 10—20 ml Wasser zugegeben, einige Sek. geschüttelt und die wässrige Phase in einem zweiten Scheidetrichter mit etwas Benzol gewaschen. Das Waschen mit Wasser wird 2mal wiederholt und die vereinigten wäbr. Phasen mit $n/10$ (carbonatfreier) Lauge gegen Phenolphthalein titriert.

Ebenso wird mit einer Blindprobe verfahren. Die Differenz ergibt direkt die Hydroxylzahl. Die aus Doppelbestimmungen erhaltenen Werte liegen innerhalb einer Fehlergrenze von 0,4%.

Gepriift wurden: Octanol-(2) Phenyläthylalkohol, Cyclohexanol, Menthol, Benzoin, Propylenglykol, Cholesterin, Testosteron, die tert. Alkohole Dimethyl- β -naphthylcarbinol, 17-Methylandrosteron-(3,17), Methyltestosteron, Norvinyltestosteron, Äthinytestosteron sowie die räumlich stark gehinderten Alkohole 11- β -Oxy- $\Delta^{4,5}$ -androsteron-(3,17) und Hydrocortison. Benzpinacon ließ sich nicht acylieren.

Cholesteryl-methoxalat

193 g (0,5 Mol) Cholesterin werden in eine eiskalte Mischung von 114 g (0,6 Mol) Methoxalsäure-anhydrid und 55 g (0,7 Mol) Pyridin in 1 l Benzol eingetragen. Die Lösung wird 10 Min. bei Zimmertemp. stehen gelassen und anschließend hydrolysiert. Die gut mit Wasser gewaschene Benzolphase hinterläßt nach dem Eindampfen i. Vak. den rohen Ester, der aus Aceton—Petroläther (*PÄ*) umgelöst wird. Ausb. 227 g (96% d. Th.), Schmp. $85,5\text{--}86,5$. Beim Abkühlen der Schmelze treten die bekannten Farberscheinungen der Cholesteryl-ester auf.

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5$. Ber. C 73,73, H 9,90. Gef. C 73,57, H 9,86.

Partielle Verseifung zur Cholesteryl-oxalsäure

a) 2,44 g (0,005 Mol) Cholesteryl-methoxalat werden mit 45 ml Aceton, 2 ml Triäthylamin und 6 ml H₂O 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aceton und Triäthylamin werden bei Unterdruck bis zum Beginn des Schäumens abgedampft. Der mit 25 ml H₂O verdünnte Rest wird 3mal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt, die Ätherphasen getrocknet und eingedampft. Es hinterbleiben 396 mg Neutralteile. Die wäbr. Phase wird eiskalt mit verd. HCl angesäuert und mit viel Äther extrahiert. Die durch Eindampfen erhaltene rohe Säure wiegt 1,923 g. Aus Aceton—P \dot{A} werden 1,78 g reine Säure, Schmp. 167—169° (Zers.), erhalten (75% d. Th.).

C₂₉H₄₆O₄. Ber. C 73,38, H 9,77. Gef. C 73,25, H 9,76.

b) Zu 0,005 Mol Methoxalat in 55 ml sied. Aceton werden 10 ml einer sied. 15proz. Calciumacetatlösung, die 4 g krist. Calciumnitrat enthält, innerhalb 5 Min. eingerührt. Gleich darauf werden 4 ml Triäthylamin zugegeben. Nach 10 Min. Kochen wird unter Rühren abgekühlt, über Nacht bei 5° stehen gelassen, die Salze über Tuch filtriert, mit Aceton gewaschen, mit verd. HCl zerlegt und mit viel Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen hinterbleiben 2,08 g rohe Säure, die aus CHCl₃—P \dot{A} umgelöst wird. Ausb. 1,92 g (81% d. Th.). Beim Ausäthern der angesäuerten Lösung sowie auch aus der rohen Säure läßt sich in wechselnden Mengen ein feines, in Äther fast unlösliches Pulver isolieren, das aus CHCl₃ in dicken Nadeln kristallisiert und bei 223—225° zu einer trüben Flüssigkeit schmilzt, die bei 256° klar wird.

C₅₆H₉₀O₄. Ber. C 81,30, H 10,97. Gef. C 80,97, H 10,90.

Der Analyse und den Eigenschaften nach handelt es sich um *Di-cholesteryl-oxalat*, das während der Aufarbeitung durch Disproportionierung entstanden ist [nach a) tritt keine Disproportionierung ein] und schon von *Page* und *Rudy*¹⁰ als ein über 220° schmelzender Stoff beschrieben wurde, als sie Cholesterin mit Oxalylehlorid behandelten. Die in derselben Publikation beschriebene „Cholesteryl-oxalsäure“ vom Schmp. 68,5—69° ist Cholesteryl-äthoxalat, das bei der Titration mit Alkali wie die freie Säure reagiert und dessen Elementaranalysen mit den gefundenen Werten ebenfalls ungefähr übereinstimmen.

Totalverseifung

Die nach a) in Lösung vorliegenden Triäthylammoniumsalze verseifen in einigen Tagen. Etwas länger halten sie sich in Phosphatpuffer bei p_H = 7. Durch Zusatz von Alkali zerfallen sie bei Zimmertemp. in kurzer Zeit.

Testosteron-methoxalat

500 ml kalte 5,7proz. Benzollösung von Methoxalsäureanhydrid (0,15 Mol) wird unter Kühlung mit 8 ml (0,1 Mol) Pyridin versetzt und dann 28,8 g (0,1 Mol) Testosteron eingerührt. Nach 20 Min. Stehen bei Zimmertemp. wird hydrolysiert, die Benzolphase mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Der fast farblose Rückstand wird aus Aceton—Methanol umgelöst und schmilzt bei 135—136°. Ausb. praktisch quantitativ (36,8 g).

C₂₂H₃₀O₅. Ber. C 70,56, H 8,07. C 70,68, H 8,06.

¹⁰ *I. H. Page* und *H. Rudy*, *Biochem. Z.* **220**, 304 (1930).

Testosteron-oxalsäure

Sie wurde analog der Cholesteryl-oxalsäure [Meth. a)] bereitet. Ausb. 92% d. Th. Die Säure schmilzt (u. Zers.) bei 217—220°.

$C_{21}H_{28}O_5$. Ber. C 69,97, H 7,83. Gef. C 69,83, H 7,88.

Durch Alkali wird sie in 1 Stde. bei Zimmertemp. gespalten.

Äthinyltestosteron-methoxalat

3,125 g (0,01 Mol) Äthinyltestosteron werden in 75 ml 0,2 *m* Benzollösung des Anhydrids und 0,8 ml (0,01 Mol) Pyridin eingetragen und eiskalt bis zur Lösung (einige Min.) gerührt. Nach 15 min. Stehen bei Zimmertemp. wird hydrolysiert, gut mit Wasser gewaschen und die getrocknete Benzolphase im Vak. eingedampft. Das rohe Methoxalat wird aus Methanol oder Aceton—*PÄ* umgelöst. Ausb. 3,875 g (97,2% d. Th.), Schmp. 157—158°.

$C_{24}H_{30}O_5$. Ber. 72,33, H 7,59. Gef. 72,24, H 7,65.

Die ähnlich gebauten tertiären Alkohole Methyltestosteron und Norvinyltestosteron wurden auf dieselbe Weise mit praktisch quantitat. Ausb. methoxyliert. Die durch Verseifung mit Triäthylamin wie beim Cholesteryl-methoxalat nach Methode a) fast quantitativ erhaltenen Halbestersalze werden durch 2—3täg. Stehen mit ca. 2proz. KOH glatt in die freien Alkohole zurückgespalten.

Reinigung von 19-Nor-vinyltestosteron-acetat

3,14 g (0,01 Mol) Norvinyltestosteron werden mit Acetanhydrid und etwas Benzol mit 3 g CaH_2 90 Min. bei 116—118° (Inmentemp.) unter Rückfluß gekocht (D.B.Pat. 1186463¹¹). Nach dieser Zeitspanne, die erfahrungsgemäß zu kurz für eine vollständige Veresterung ist, wird auf die übliche Weise aufgearbeitet. Der syrupöse Rückstand, der aus dem Acetat und dem unveresterten Alkohol besteht, wird nun mit 35 ml einer 0,3 *m* Benzollösung des Methoxalsäureanhydrids unter Zusatz von 1 ml Pyridin versetzt, 15 Min. bei 5—15° stehen gelassen, dann durch kurzes Schütteln mit Wasser hydrolysiert und die getrockn. Benzolphase im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 10 ml Aceton, 1 ml Triäthylamin und 2 ml Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das Aceton und der Hauptteil des Triäthylamins i. Vak. abgedampft und der Rückstand nach Verdünnen mit etwas Wasser mit *PÄ* ausgeschüttelt. Die *PÄ*-Phase hinterläßt nach dem Eindampfen 1,14 g fast reines 19-Norvinyltestosteron-acetat, das, aus Methanol—Wasser umgelöst, bei 97—99° schmilzt.

Die wäßr. Phase wird mit KOH auf einen Gehalt von 3—4% gebracht. Das beim Stehen über Nacht bei Zimmertemp. ausgefallene Norvinyltestosteron wird in Äther aufgenommen und über eine dünne Schicht von Al_2O_3 filtriert. Nach dem Abdampfen ist es fast rein und wiegt 2,02 g (94% d. Th.)

Reinigung von Linalool

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Rührer (Hg-Verschluß), Tropftrichter und Gasausgleichsrohr wird 1 Mol Methoxalsäureanhydrid in Benzol vorgelegt und unter Eiskühlung 80 g Pyridin zugetropft. Gleich darauf werden 140 g rohes (Handels-) Linalool innerhalb 30 Min. zugerührt. Schon nach einigen Min. be-

¹¹ s. R. V. Oppenauer, Mh. Chem. 97, 62 (1966).

ginnt die Ausscheidung von Pyridinium-methoxalat. Zur Vervollständigung der Veresterung wird noch 30 Min. bei 10—15° weitergerührt. Dann wird hydrolysiert und die Benzolphase gut mit Wasser (nicht mit Säuren, auch nicht mit Carbonsäuren!) gewaschen, getrocknet und im Vak. unter 50° eingedampft. Der orangegelbe Syrup wiegt ca. 198 g. In Abwesenheit von Säuren zersetzt er sich nicht, es ist daher besser, wenn er noch eine Spur Pyridin enthält.

Die partielle Verseifung wird in einem 2 Hals-2-l-Rundkolben mit Rührer und Rückflußkühler durchgeführt. Der Rohester wird mit dem gleichen Volumen Aceton, 150 g (50% Überschuß) Triäthylamin und 100 ml Wasser 5 Stdn. gekocht, anschließend das Aceton und der Hauptteil des Triäthylamins abdestilliert, der Rückstand mit 400 ml Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherphase hinterläßt nach dem Eindampfen einen Rückstand von 5—25 g; er enthält einen großen Teil der primären und sekundären Begleitalkohole nebst anderen Fremdstoffen. Will man das Linalool möglichst rein bereiten, so verseift man weiter partiell mit Alkali (s. S. 73). Die schließlich verbleibende wäßrige Phase wird zwecks Totalverseifung 2 Tage mit 3—4proz. Lauge stehengelassen, das ausgeschiedene Linalool abgetrennt und vorsichtig im Vak. (unter 50°) destilliert.

Isolierung einer kleinen Menge tertiären Alkohols

Eine Lösung von 10 mg Äthynyltestosteron in 1 ml frischem Schmieröl (heiß bereitet) wird mit 1 ml 0,2 molarer Anhydridlösung in Benzol und 3 Tropfen Pyridin versetzt und 15 Min. stehen gelassen. Dann wird etwas Wasser und Benzol zugegeben und hydrolysiert. Die Benzolphase wird im Vak. eingedampft und der Rückstand 5 Stdn. mit 5 ml Aceton, 0,5 ml Wasser und 0,5 ml Triäthylamin gekocht. Nach dem Abdampfen des Acetons und Triäthylamins wird der mit 3 ml Wasser versetzte Rückstand ausgeäthert. Die wäßrige Phase wird mit n-NaOH 1 Tag stehen gelassen und das ausgeschiedene Äthynyltestosteron abfiltriert. Aus Aceton—Cyclohexan werden 8,3 mg reines Äthynyltestosteron zurückerhalten.

Trennung von Oestradiol und Oestron

3 g Oestradiol und 3 g Oestron werden mit 3,5 g Methoxalsäureanhydrid in 10 ml Dioxan über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen. Nach der Hydrolyse wird ausgeäthert, die Ätherphase mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird mit 18 cm³ Aceton, 2 cm³ Triäthylamin und 2 cm³ Wasser 4 Stdn. gekocht, dann das Aceton und der größte Teil des Triäthylamins abgedampft, mit 20 cm³ Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt rohes Oestron (2,97 g); die wäßrige Phase wird wie üblich verseift und hinterläßt 2,89 g Oestradiol.

Kaliumsalz des Oxalates von 11- β -Oxy- $\Delta^{4,5}$ -androstendion-(3,17)

235 mg Oxydiketon vom Schmp. 200—200,5° (hergestellt nach Brooks und Norymberski)¹² wurden bei 10° mit 1 cm³ Pyridin und 10 cm³ 0,25 m-Methoxalsäureanhydrid in Benzol 15 Min. stehengelassen. Die wie oben beschriebene Bestimmung ergab in 2 Parallelversuchen 10,09% d. Th. an Hydroxylgruppen (100,72 und 99,47%; etwas ungenau wegen des großen Überschusses an Anhydrid).

¹² C. J. W. Brooks und J. K. Norymberski, Biochem. J. 55, 371 (1953).

Der aus zwei Ansätzen gewonnene Ester, ein farbloser Schaum bzw. ein Glas, das nicht zum Kristallisieren zu bringen war, wurde mit 7 cm³ Methanol und 1,6 cm³ 10proz. KHCO₃-Lösung kurz auf 45° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Die fast klare Lösung wurde über ein wenig Hyflo filtriert und im Vak. eingedampft. Der fast trockene Rückstand wurde in wenig heißem Methanol gelöst und nach Stehen bei — 15° die seidigen Nadelbüschel abgesaugt. Schmp. 252—254° (Zers.). Ausb. quantitativ.

Ber. K 9,43. Gef. K 9,35.*

Kaliumsalz des 11-Oxalates von Hydrocortison

10,875 g (0,03 Mol) Hydrocortison werden in 60 cm³ Pyridin gelöst und auf — 15° gekühlt. Dazu werden unter Kühlen 360 cm³ 0,5 m Methoxalensäureanhydrid langsam zugegeben (zweifacher Überschuß). Die schwach gelbe Lösung wird bei 5—10° 30 Min. stehen gelassen und dann mit Eiswasser hydrolysiert. Die fast farblose Benzolschicht wird nach Waschen mit Wasser und Trocknen im Vak. eingedampft. Das Tri-methoxalat ist nicht kristallisierbar. Es wird nun mit der auf $\frac{3}{2}$ Mol Oxalsäure berechneten Menge (0,910 g) KHCO₃ in 300 cm³ 90proz. Methanol kurz auf 45° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Die sehr schwach trübe Lösung wird über etwas Hyflo filtriert und im Vak. eingeengt. Gegen Ende kristallisiert das Kaliumsalz in feinen Nadelchen aus. Aus den weiter eingeengten Mutterlaugen kann durch Versetzen mit absol. Methanol und Impfen in der Kälte eine erhebliche Menge des in Plättchen kristallisierenden Kalium-methoxalates gewonnen werden, ein Beweis, daß die 21- und auch die 17-Stellung noch leichter verseifbar ist als die erste Stufe im Dimethyloxalat. Durch alternierendes Krystallisieren aus verd. und absol. Methanol erhält man schließlich das Kaliumsalz in fast theoret. Ausb. Schmp. 245—248° (Zers.).

Ber. K 8,27%. Gef. K 8,24%.*

* Durch Abrauchen mit Schwefelsäure.