110. Herstellung von Methylestern durch Umesterung funktionalisierter Substrate mit Titalsäureestern als Katalysatoren

von **Peter Schnurrenberger**[1]), **Max F. Züger**[1]) und **Dietrich Seebach**

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(31.III.82)

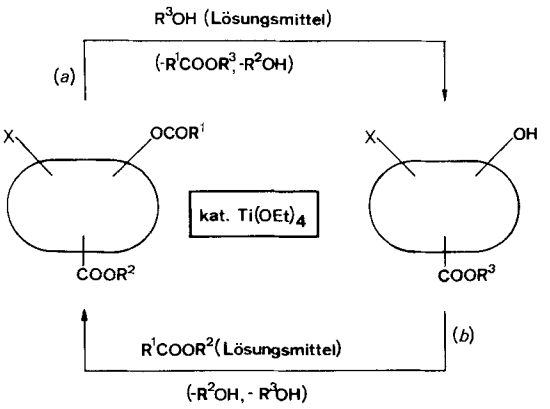
Synthesis of Methyl Esters by Titanate-catalyzed Transesterifications

Summary

The low solubility of tetramethyl titanate has so far prevented the laboratory use of titanate-catalyzed transesterifications with formation of methyl esters. Two procedures are described here, which allow the application of this exceedingly mild method to the synthesis of methyl esters: one uses methyl propionate/$Ti(OEt)_4$, the other one uses methanol/*Gly-Ti*, a new type of catalyst, prepared from $Ti(OEt)_4$/ethylene glycol 2:1.

Wir beschrieben vor kurzem [1], dass die lang bekannte Methode der Umesterung mit Titansäuretetraäthylester als Katalysator [2] auch auf Substrate mit funktionellen Gruppen anwendbar ist, die gegen Säuren, Basen oder Nukleophile empfindlich sind (s. *Schema 1*). Bei dieser Reaktion wird jeweils zwischen den ein-

Schema 1



X = funktionelle Gruppe wie z.B. $SiMe_3$, NO_2, Br, OH, $OSiMe_2(t\text{-Bu})$, Acetonid, C≡N, β-Lactam, Keton, konj. oder nicht konj. C=C, Epoxid.

[1]) Teil der geplanten Dissertationen von *P. Sch.* und *M. F. Z.*, ETH, Zürich.

0018-019X/82/4/1197-05$01.00/0 © 1982 Schweizerische Chemische Gesellschaft

gesetzten Komponenten das Gleichgewicht eingestellt, so dass Estergruppen des Substrates durch Erhitzen in einem Alkohol umgeestert und als Ester geschützte OH-Gruppen freigesetzt werden (s. *(a)* in *Schema 1*); andererseits werden durch Erhitzen in einem Ester als Lösungsmittel dessen RO- *und* RCO-Gruppen auf das Substrat übertragen, also auch Hydroxylgruppen verestert (s. *(b)* in *Schema 1, Glg. 1* und *Tab. 1*). Die angegebenen Beispiele **1–5** zeigen, dass Umesterung in Gegenwart einer C, C-Doppel- oder Dreifach-Bindung möglich ist, dass eine THP-Schutz-

Tabelle 1. *Durch Titansäuretetraäthylester katalysierte [0,1–0,2 Mol-Äquiv. $Ti(OC_2H_5)_4$] Acetylierungen in siedendem Essigester:* $ROH \rightarrow RO{-}COCH_3$

Ester Nr.	R	Ausbeute [%]	Reaktionsdauer [Std.]	ml Essigester pro g Alkohol
1	$CH_3(CH_2)_9$	> 98	20	25
2	$CH_2{=}CH(CH_2)_8$	94	24	25
3	Cholest-5-en-3-yl	82	24	20
4	$THP{-}OCH_2CH_2C{\equiv}CCH_2$	70	6	25
5	$(C_6H_5)_2CH$	62 (+31% Reaktant)	6	25
		66 (+33% Reaktant)	24	25
		77 (+11% Reaktant)	24	250

gruppe «überlebt» und dass das Gleichgewicht zugunsten des gewünschten Esters durch Einsatz grösserer Mengen des als Lösungsmittel und RCO-Quelle fungierenden Esters verschoben wird[2])[3]).

$$\underset{\text{(Lösungsmittel)}}{ROH + CH_3COOC_2H_5} \xrightarrow{Ti(OC_2H_5)_4} \underset{\textbf{1–5}\text{ (R siehe } \textit{Tab. 1})}{RO{-}COCH_3} \quad (1)$$

$$\underset{\text{(Lösungsmittel)}}{R{-}COOC_2H_5 + CH_3CH_2COOCH_3} \xrightarrow{Ti(OC_2H_5)_4} \underset{\textbf{6–9}\text{ (R siehe } \textit{Tab. 2})}{R{-}COOCH_3} \quad (2)$$

$$Ti(OC_2H_5)_4 + 4\,CH_3OH \longrightarrow Ti(OCH_3)_4\text{ (unlöslich!)} \quad (3)$$

$$2\,Ti(OC_2H_5)_4 + HO(CH_2)_2OH \longrightarrow (C_2H_5O)_3TiO(CH_2)_2OTi(OC_2H_5)_3 + 2\,C_2H_5OH$$
Gly-Ti (4)

$$\underset{\text{(Lösungsmittel)}}{RCOOR^1 + CH_3OH} \xrightarrow{\textit{Gly-Ti}} \underset{\textbf{6, 8, 10, 11}\text{ (R siehe } \textit{Tab. 2})}{R{-}COOCH_3 + R^1OH} \quad (5)$$

[2]) Für Übersichten über die Standardmethoden der Veresterung siehe [3] und [4]. Umesterungen unter dem Einfluss von Silicagel oder Aluminiumoxid [5] wurden ebenfalls beschrieben.

[3]) Wir verwendeten hier ausschliesslich Titansäuretetraäthylester (*Dynamit-Nobel*, Troisdorf) als Katalysator. Andere Titansäureester können ebenfalls eingesetzt werden.

Bisher war es nicht möglich, Methylester mit Titansäureester als Katalysator herzustellen, weil Titansäuretetramethylester eine sehr schwer lösliche Verbindung ist, die bei der Zugabe irgendeines Titansäureesters zu Methanol momentan und so weitgehend ausfällt, dass auch in der Siedehitze keine Katalyse mehr beobachtet wird. Wir fanden jetzt zwei ganz verschiedene Methoden zur Herstellung von Methylestern unter Titansäureester-Katalyse.

Methode A. Beim Erhitzen der Lösung eines Esters in wasserfreiem Propionsäuremethylester (Sdp. 76–78°) tritt nach *Gleichung 2* unter Titansäureester-Katalyse langsam Umesterung ein (siehe die Beispiele **6–9** in *Tab. 2*), ohne dass der Katalysator in Form von Titansäuretetramethylester ausfällt. Da $Ti(OMe)_4$ nicht in Propionsäuremethylester löslich ist, muss man schliessen, dass weitgehend gemischte Titansäureester $Ti(OEt)_{4-n}(OMe)_n$ vorliegen, ohne dass die Endstufe ($n=4$) erreicht wird[4]).

Tabelle 2. *Herstellung von Methylestern* (**6–11**) *durch Umesterung von Äthylestern mit Propionsäuremethylester mit Titansäuretetraäthylester als Katalysator* (Methode A, Glg. 2) *und durch* Gly-Ti-*katalysierte Umesterung in Methanol* (Methode B, Glg. 5)

Methylester Nr.	R	Methode	Reaktionsdauer [Std.]	Ausbeute [%]
6	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7$	A	86	95
		A	24	81 (18% Reaktant)
		B	96	88
7	$Br(CH_2)_3$	A	24	83 (9% Reaktant)
8	$C_6H_5CH_2$	A	110	93
		A	6	56 (24% Reaktant)
		B	72	91
9	2-Oxo-cyclopentyl-	A	28	22 (66% Reaktant)
10	$NC{-}CH_2$	B[a])	21	88
11	(*R*)-$CH_3CHOHCH_2$	B	26	77
	[b])	B[c])	29	82

[a]) Statt des Äthylesters wurde in diesem Fall der Methoxyäthylester eingesetzt.
[b]) In diesem Fall ist (*R*)-Poly-3-hydroxybuttersäureester Reaktant.
[c]) Durchführung im Autoklaven: 115–160°/3,5–17 bar (vgl. [7]).

[4]) Dass sich das Gleichgewicht $Ti(OEt)_4 + n\,EtCOOMe \rightarrow Ti(OEt)_{4-n}(OMe)_n + n\,EtCOOEt$ gar nicht einstellt, halten wir für ausgeschlossen, da die Umesterung ja wohl über das tetraedrische Zwischenprodukt **A** ablaufen muss:

$$R{-}COOR^1 + (R^2O)Ti(OR)_3 \rightarrow R{-}\underset{\displaystyle OR^2}{\overset{\displaystyle OR^1}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}{-}OTi(OR)_3 \rightarrow R{-}COOR^2 + (R^1O)Ti(OR)_3$$

A

Methode B. Während bei der Zugabe von Titansäuretetraäthylester zu Methanol sofort nach *Gleichung 3* der entsprechende Methylester ausfällt, wird beim Mischen von Titansäuretetraäthylester mit Äthylenglykol im Mol-Verhältnis 2:1 (exotherme Reaktion) eine viskose Flüssigkeit erhalten, die wir hier *Gly-Ti* nennen (siehe *Glg. 4*). Eine 1–2proz. Lösung von *Gly-Ti* in Methanol kann tagelang unter Rückfluss erhitzt werden, ohne dass $Ti(OMe)_4$ ausfällt! Offensichtlich ist eine Ti-$O(CH_2)_2O$-Ti-Verbrückung thermodynamisch so günstig, dass sie in siedendem Methanol nicht weitgehend genug solvolysiert wird, damit $Ti(OMe)_4$ ausfällt[5]). Die Lösung von *Gly-Ti* in Methanol kann zur Herstellung der Methylestern **6**, **8**, **10** und **11** *(Methode B)* durch Umesterung nach *Gleichung 5* verwendet werden (siehe *Tab. 2*).

Die hier beschriebenen Versuche erweitern den Anwendungsbereich der Titanat-katalysierten Herstellung von Estern beträchtlich.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschriften. – a) *Herstellung von Methylestern.* – *Methode A.* Die Lösung von 2 g eines Esters und *ca.* 0,5 g Titansäuretetraäthylester (*ca.* 2 mmol; 0,1–0,3 Mol-Äquiv.) in 50 ml Propionsäuremethylester wurde 16–110 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf *ca.* 40° wurde das Gemisch mit 30 ml 1N HCl versetzt, kurz geschüttelt, 3mal mit Äther oder Petroläther extrahiert, die vereinigten Extrakte mit ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 oder $MgSO_4$) und eingedampft. Anschliessend wurde im Kugelrohr i.V. destilliert. Ausbeute an Methylester 80–99%. (Für eine modifizierte Aufarbeitung ohne Säure siehe [1]).

Herstellung des modifizierten Katalysators. Durch Zugabe von 1,36 g (22 mmol) Äthylenglycol zu 10 g (44 mmol) Titansäuretetraäthylester und Durchmischen *(Gly-Ti).*

Methode B. Zu 50 ml abs. Methanol wurden 0,4 bis 1,0 g modifizierter Katalysator (s. oben) und 2 g Ausgangsester gegeben und 21–96 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde i.RV. i.V. bei einer Badtemp. von 30° bis auf 5 ml eingeengt und nach Zugabe von 5 ml 1N HCl 4mal mit Äther (50, 25, 25,

Tabelle 3. *Ansatzgrössen, Ausbeuten und einige physikalische Daten der durch Umesterung hergestellten Verbindungen* **1–11**. Die ^{1}H-NMR.-Spektren wurden in $CDCl_3$ aufgenommen; die Verschiebungen sind in δ [ppm] angegeben.

Essigsäureester

Essigsäuredecylester (**1**) [8]. 2,52 g aus 2 g Alkohol. Sdp. 130°/10 Torr. – ^{1}H-NMR.: 4,05 (*t*, 2 H, 2 H–C(1)); 2,0 (*s*, 3 H, CH_3CO).

Essigsäure-9-decenylester (**2**) [9]. 2,38 g aus 2 g Alkohol. Sdp. 160°/9 Torr. – ^{1}H-NMR.: 4,05 (*t*, 2 H, 2 H–C(1)); 2,05 (*s*, 3 H, CH_3CO).

3β-Acetoxy-cholest-5-en (**3**) [10]. 1,81 g (nach Umkristallisation aus Äthanol) aus 2 g Alkohol. Smp. 110–114°, $[\alpha]_D^{25} = -41°$ ($c = 2{,}23$, $CHCl_3$). – ^{1}H-NMR.: 4,6 (*m*, 1 H, H–C(3)); 2,0 (*s*, 3 H, CH_3CO).

Essigsäure-[5-(2'-tetrahydropyranyloxy)-2-pentinyl]ester (**4**). 1,73 g aus 2 g Alkohol. Sdp. 160°/0,05 Torr. – ^{1}H-NMR.: 2,1 (*s*, 3 H, CH_3CO).

Essigsäure-(diphenylmethyl)ester (**5**) [11]. 2,16 g (Gemisch Ester/Alkohol 2:1 (^{1}H-NMR.)) aus 2 g Alkohol in 50 ml Essigester nach 6 Std. Sdp. 160°/0,1 Torr. – ^{1}H-NMR.: 6,85 (*s*, 1 H, H–C(1)); 2,1 (*s*, 3 H, CH_3CO).

2,26 g (Gemisch Ester/Alkohol 2:1) aus 2 g Alkohol in 50 ml Essigester nach 24 Std.

2,16 g (Gemisch Ester/Alkohol 7:1) aus 2 g Alkohol in 250 ml Essigester nach 24 Std.

[5]) Wir untersuchen zur Zeit diesen «Glykol-Effekt» näher und hoffen, dass wir ihn auch bei anderen Anwendungen von Titansäureestern in der organischen Synthese [6] ausnützen können. Versuche zur Isolierung und Charakterisierung von $(MeO)_3TiO(CH_2)_2OTi(OMe)_3$ sind im Gange.

Methylester

Ölsäuremethylester (**6**) [12]. 1,82 g aus 2 g Äthylester in 86 Std., *Methode A*. Sdp. 170°/0,01 Torr. – ^{1}H-NMR.: 3,65 (*s*, 3 H, OCH_3).

1,90 g (Gemisch Äthylester/Methylester 13:87 (GC.)) aus 2 g Äthylester in 24 Std., *Methode A*.

1,69 g aus 2 g Äthylester in 25 ml Methanol/0,5 g *Gly-Ti* in 96 Std., *Methode B*.

4-Brombuttersäuremethylester (**7**) [13]. 1,71 g (Gemisch Äthylester/Methylester 10:90 (^{1}H-NMR.)) aus 2 g Äthylester in 24 Std., *Methode A*. Sdp. 105°/15 Torr. – ^{1}H-NMR.: 3,70 (*s*, 3 H, OCH_3).

Phenylessigsäuremethylester (**8**) [14]. 1,70 g aus 2 g Äthylester in 110 Std., *Methode A*. Sdp. 155°/9 Torr. – ^{1}H-NMR.: 3,65 (*s*, 3 H, OCH_3).

1,84 g (Gemisch Äthylester/Methylester 30:70 (^{1}H-NMR.)) aus 2 g Äthylester in 6 Std., *Methode A*.

1,66 g aus 2 g Äthylester mit 1,0 g *Gly-Ti* in 72 Std., *Methode B*.

2-Oxocyclopentancarbonsäuremethylester (**9**) [15]. 1,73 g (Gemisch Äthylester/Methylester 75:25 (^{1}H-NMR.)) aus 2 g Äthylester in 28 Std., *Methode A*. Sdp. 110°/20 Torr. – ^{1}H-NMR.: 3,75 (*s*, 3 H, OCH_3).

Cyanessigsäuremethylester (**10**) [16]. 1,22 g aus 2 g Methoxyäthylester mit 1,0 g *Gly-Ti* in 21 Std., *Methode B*. Sdp. 100–120°/11 Torr. – ^{1}H-NMR.: 3,83 (*s*, 3 H, OCH_3).

(R)-3-Hydroxybutansäuremethylester (**11**) [7]. 6,88 g aus 10 g Äthylester in 210 ml Methanol/2,0 g *Gly-Ti* in 26 Std., *Methode B*. Sdp. 56–58°/11 Torr. $[\alpha]_D^{22} = -48{,}8°$ ($c = 0{,}99$, $CHCl_3$) [7]: $[\alpha]_D^{22} = -48{,}6°$ ($c = 1{,}3$, $CHCl_3$)). – ^{1}H-NMR.: 3,73 (*s*, 3 H, OCH_3).

3,36 g aus 3 g Poly-(*R*)-3-hydroxybuttersäureester [7] in 40 ml Methanol/0,8 g *Gly-Ti* (im Autoklaven: 2 Std. 160°/17 bar und 27 Std. 115°/3,5 bar), *Methode B*. (Produkt ohne Aufarbeitung direkt aus dem Reaktionsgemisch destilliert.) $[\alpha]_D^{22} = -48{,}3°$ ($c = 1{,}13$, $CHCl_3$).

---

25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden 1mal mit 3 ml 1N HCl, 1mal mit 3 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung und 2mal mit je 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr i.V. destilliert. Ausbeute an Methylester 77–91%.

b) *Herstellung von Essigsäureester.* Die Lösung von 2 g Alkohol und *ca.* 0,5 g Titansäuretetraäthylester in 50 ml Essigester wurde 6–24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung analog *Methode A* wurde der entsprechende Essigsäureester in 70–>95% Ausbeute erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann & M.F. Züger,* Synthesis *1982,* 138.

[2] *A.F.E. Sims & J. Southwood,* Brit. Patent 960005 (1964), Distillers Co.; C.A. *61,* 4223 (1964); Neth. Patent Appl. 6404085, 6406196 (1965), Chemische Werke Witten GmbH; C.A. *63,* 545, 2932 (1965).

[3] a) *N.O.V. Sonntag,* Chem. Rev. *52,* 237 (1953), pp.312–324; b) *S. Patai,* Ed., 'The Chemistry of Acyl Halides', Interscience Publishers, New York 1972.

[4] a) *S. Patai,* Ed., 'The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters', Interscience Publishers, New York 1969; b) *S. Patai,* Ed., 'The Chemistry of the Hydroxyl Group', Interscience Publishers, New York 1971.

[5] a) *T. Mukaiyama* et al., Chem. Lett. *1980,* 563; b) *G.H. Posner* et al., Synthesis *1981,* 789.

[6] *L. Widler & D. Seebach,* Helv. Chim. Acta *65,* 1085 (1982) und darin zitierte Literatur.

[7] *D. Seebach & M.F. Züger,* Helv. Chim. Acta *65,* 495 (1982).

[8] Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (im folgenden als «Beilstein» zitiert), *2,* 135q, III 262i, IV 168.

[9] Beilstein *2* 139p, IV 195.

[10] Beilstein *6* III 2630, IV 4004.

[11] Beilstein *6* 680, I 326, II 634, III 3369, IV 4655.

[12] Beilstein *2* 467a, I 203a, II 438a, III 1407a, IV 1649.

[13] Beilstein *2* 283j, IV 835.

[14] Beilstein *9* 434, I 173, II 297, III 2175.

[15] Beilstein *10* 597, I 291, III 2808.

[16] Beilstein *2* 584a, I 253b, II 230d, III 1628a, IV 1889.