4-Brom-thiobenzoesäure-S-n-dodecyl-ester (VI)

4,4 g (0,01 Mol) V wurden entsprechend der für IV gegebenen Vorschrift unter der Einwirkung von Natriumcarbonat umgelagert. Ausbeute 2,14 g (56,5% d. Th.), Schmp. 34,5 bis 35,5°.

$C_{19}H_{29}BrOS$ (385,4)	Ber.: C 59,21	H 7,58
	Gef.: C 59,11	H 7,54

Das IR-Spektrum stimmte mit dem aus 4-Brom-benzoylchlorid und n-Dodecylmercaptan gewonnenen Ester überein.

Die folgenden 4-Brom-thiobenzoesäure-ester wurden in einem Zuge aus dem entsprechenden Phenacyl-sulfid hergestellt, indem wie bei V angegeben zunächst mit N-Bromsuccinimid bromiert[1]) und mit Natriumazidlösung umgesetzt wurde. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach 2 Std. mit Natriumcarbonat zersetzt und nach weiteren 2 Std. der Ester durch Wasser ausgefällt.

4-Brom-thiobenzoesäure-S-(4-methyl-phenyl)-ester (VII), Ausbeute 72,5%, Schmp. 123 bis 124°.

$C_{14}H_{11}BrOS$ (307,2)	Ber.: C 54,73	H 3,61
	Gef.: C 54,71	H 3,54

4-Brom-thiobenzoesäure-S-(4-Chlor-phenyl)-ester (VIII), Ausbeute 74,5%, Schmp. 145 bis 146°.

$C_{13}H_8BrClOS$ (327,6)	Ber.: C 47,66	H 2,46
	Gef.: C 47,68	H 2,49

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. W. Groebel, Wuppertal-Elberfeld, Kronprinzenallee 168.

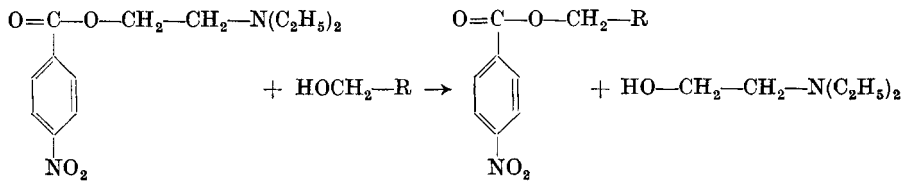
2260. Th. Eckert

Die Acylierung primärer Alkohole durch basenkatalysierte Alkoholyse des 4-Nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthylesters

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt (Main)

(Eingegangen am 19. März 1963)

Primäre Alkohole werden ohne weiteren katalytischen Zusatz durch den 4-Nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthylester (im folgenden Esterbase genannt) acyliert:



In der Summengleichung erscheint die Umsetzung als Umesterungsreaktion. Sie dürfte über intermediär gebildete N,N,N-Trialkylcarbonamidium-Verbindungen laufen, die dann alkoholytisch gespalten werden. *Klages* und *Zange*[1]), die solche N,N,N-Trialkyl-carbonamidium-Verbindungen auf völlig anderem Wege synthetisiert haben, berichten auch über deren Acylierungseigenschaften (siehe dazu auch Aktivierungsmechanismus).

[1]) *F. Klages* und *E. Zange*, Liebigs Ann. Chem. *607*, 35 (1957).

Wegen des —M- und —I-Effektes der 4-Nitrogruppe laufen die Umsetzungen bei dem Diäthylaminoäthylester der 4-Nitrobenzoesäure bereits bei Raumtemperatur ab. Die Dialkylaminoäthylester anders substituierter Säuren reagieren jedoch ebenfalls, allerdings erst bei Temperaturen zwischen 100—200°. Darüber wird später berichtet werden.

Die Untersuchung der Selektivität der Reaktion ergab, daß auch primäre aliphatische Amine bereits bei Raumtemperatur acyliert werden. Bei sekundären Alkoholen tritt nur ein geringfügiger Umsatz ein. Bei tertiären Alkoholen, aromatischen Aminen und phenolischen Gruppen konnte nach 24stdg. Stehen der Ansätze keine Reaktion beobachtet werden. Von dieser Selektivität läßt sich präparativ in solchen Fällen Gebrauch machen, wo es auf die selektive Acylierung einer alkoholischen Gruppe neben einer gleichzeitig vorliegenden phenolischen Gruppe ankommt. So konnte beispielsweise der o-Hydroxy-benzylalkohol durch Umsatz mit der Esterbase selektiv an der alkoholischen Gruppe acyliert werden. Ganz allgemein dürfte der präparative Einsatz der Esterbase überall dort angezeigt sein, wo andere Acylierungsreagenzien wegen ihrer geringeren Selektivität oder wegen anderer Störungen nicht angewendet werden können.

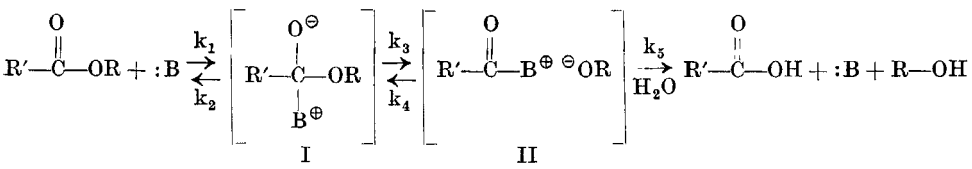
Es ist bei den Umsetzungen der Esterbase auch möglich, in wäßrigem Medium zu arbeiten. So lassen sich beispielsweise 7-Hydroxyäthyltheophyllin bzw. 7-Dihydroxypropyltheophyllin, die die Esterbase in wäßriger Lösung solubilisieren, durch 2stdg. Schütteln bei Raumtemperatur in 40proz. Ausbeute acylieren. Einer allgemeinen Anwendung dieser Ausführungsform steht allerdings die geringe Wasserlöslichkeit der Esterbase entgegen.

Zur Frage des Aktivierungsmechanismus sind zunächst 2 Befunde wichtig:

1. Die Umsetzungen erfolgen nur mit der freien Esterbase, nicht dagegen mit deren Hydrochlorid. Dies läßt darauf schließen, daß die Reaktion basenkatalysiert ist.

2. Einfache tertiäre Amine, wie etwa Triäthylamin, vermögen die Alkoholyse des 4-Nitrobenzoesäure-äthylesters unter vergleichbaren Bedingungen nicht zu katalysieren. Dies läßt darauf schließen, daß der Reaktion der Esterbase ein konstitutionell bedingter Aktivierungsmechanismus zugrunde liegt.

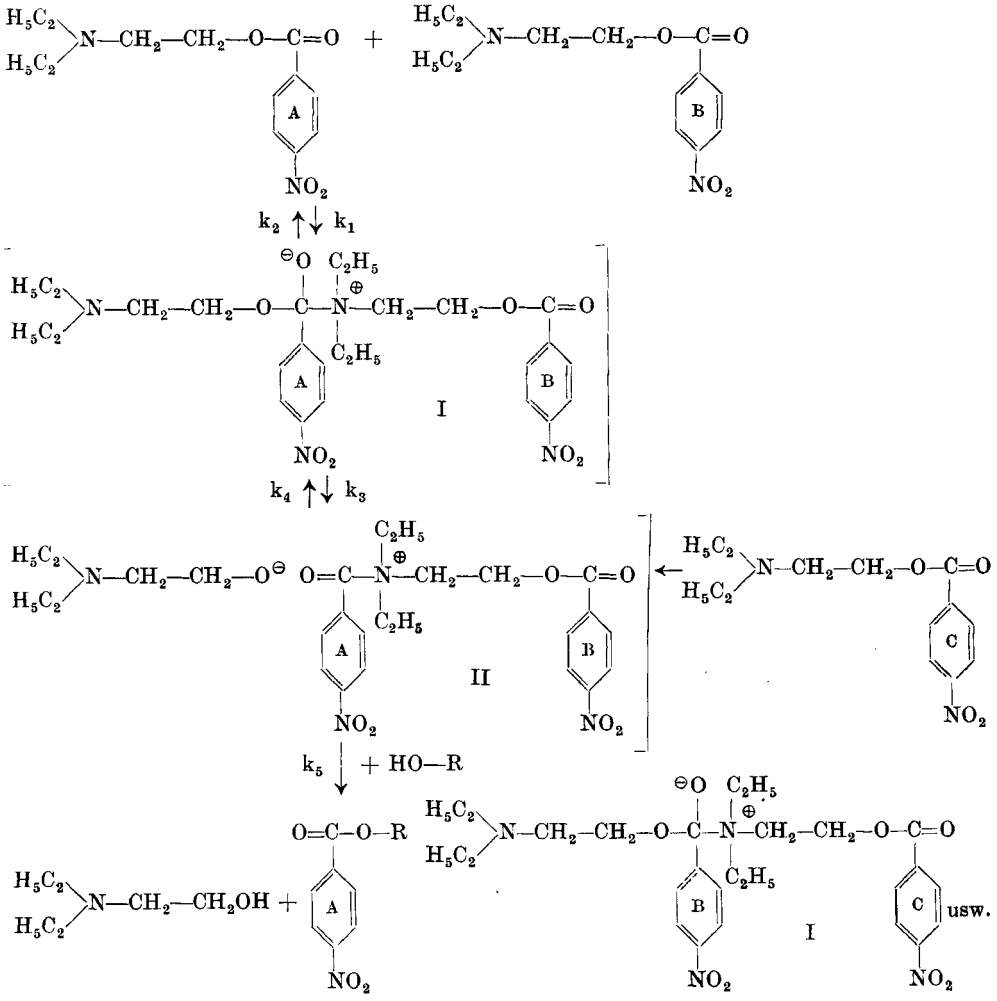
Bender und *Turnquest*[2]) [3]) haben ein allgemeines Katalyse-Schema für die Esterkatalyse durch organische Basen (: B) angegeben:



[2]) *M. L. Bender* und *B. W. Turnquest*, J. Amer. chem. Soc. *79*, 1656 (1957).

[3]) Vgl. dazu: Annual Reports on the Progress of Chemistry 1958, S. 186; dort weitere Literatur.

Eine Übertragung auf die Alkoholyse der Esterbase ergibt:



Geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsstufe ist die nukleophile Addition der tertiären Aminogruppe an die Carbonylgruppe des Esters (k_1). Die Geschwindigkeit dieser Addition wird in erster Linie bestimmt von der Elektronendichte am C-Atom der Carbonylgruppe. Als entscheidend für die hohe Additionsgeschwindigkeit der tertiären Aminogruppe eines weiteren Esterbasenmoleküls (C) an die Estergruppe muß die bei der Bildung der N,N,N-Trialkyl-carbonamidium-Zwischenverbindung II auftretende positive Ladung am Stickstoffatom angesehen werden. Diese macht durch ihren starken —I-Effekt die eigene covalent gebundene Estercarbonyl-

Gruppe elektrophiler und erleichtert dadurch die Addition weiterer Esterbasenmoleküle[4]). Da im Falle der Esterbase tertiäres Amin und umzusetzende Estergruppe covalent miteinander verbunden sind, kommt es bei ihrer Verwendung als basischer Katalysator der eigenen Alkoholyse zu einer katalytischen Kettenreaktion.

Der hier dargelegte Aktivierungsmechanismus läßt erwarten, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Alkoholyse durch den Zusatz von Triäthylamin herabgesetzt wird, weil es dadurch zu einem Abbruch des oben formulierten Kettenmechanismus kommen sollte. Wie vergleichende Reaktionsgeschwindigkeitsmessungen zeigen, wird die Äthanolysegeschwindigkeit der Esterbase durch die gleichzeitige Anwesenheit von Triäthylamin tatsächlich vermindert. Diese kinetischen Untersuchungen, über die an anderer Stelle berichtet wird, machen den formulierten Aktivierungsmechanismus sehr wahrscheinlich.

Beschreibung der Versuche

Da der zu acylierende Alkohol meist die Esterbase löst bzw. häufig in der flüssigen Esterbase löslich ist, können die Synthesen in vielen Fällen ohne ein besonderes Lösungsmittel durchgeführt werden. In einigen Fällen bewährte sich Dioxan bzw. tert. Butanol als Lösungsmittel.

Bei der Aufarbeitung der Ansätze wurde von der Löslichkeit der Esterbase in saurem wäßrigem Medium Gebrauch gemacht. In mit HCl angesäuertem Wasser geht die Esterbase als Hydrochlorid in Lösung, während die gebildeten 4-Nitrobenzoesäure-ester ausfallen. Typisch für Synthese und Aufarbeitung ist der im folgenden beschriebene Fall der Äthanolyse der Esterbase.

Äthanolyse der Esterbase

2,6 g Esterbase werden in 10 g abs. Äthanol gelöst und der Ansatz 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man rührt sodann den Ansatz in 200 ml Wasser, das zuvor mit 1 ml 36proz. Salzsäure angesäuert worden war. Während die nicht umgesetzte Esterbase in Lösung geht, fällt der entstandene 4-Nitrobenzoesäure-äthylester aus. Ausbeute 71% d. Th. Schmp. 57° (Lit. 57°).

4-Nitrobenzoesäure-β-tribromäthyl-ester

2,8 g β-Tribromäthylalkohol werden in 2,6 g Esterbase unter Rühren (Magnetrührer) gelöst. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz wie oben aufgearbeitet. Farblose Blättchen aus Isopropanol. Ausbeute 51% d. Th. Schmp. 98°.

$C_9H_6Br_3NO_4$ (431,9)	Ber.:	C 24,46	H 1,39	Br 55,52
	Gef.:	C 24,88	H 1,60	Br 55,43

4-Nitrobenzoesäure-2-hydroxy-benzyl-ester

3,8 g Esterbase werden in 5 ml reinem Dioxan gelöst. Dem Ansatz werden sodann 0,31 g 2-Hydroxybenzylalkohol zugefügt. Nach 15stdg. Rühren bei Raumtemperatur gießt man den Ansatz unter Rühren in 100 ml 5proz. Essigsäure. Der entstandene Ester scheidet sich zunächst ölig aus, erstarrt jedoch rasch beim Stehen im Eisschrank. Abweichungen hin-

[4]) Über die hohe Aminolysegeschwindigkeit eines durch eine quartäre Ammoniumgruppe induktiv aktivierten Esters siehe: *R. Schwyzer, B. Iselin* und *M. Feurer*, Helv. chim. Acta *38*, 69 (1955).

sichtlich Reaktionsdauer oder der Konzentrationsverhältnisse führen zu Ausbeuteminderungen. Die Kristalle werden zur Entfernung geringer Mengen einer mitkristallisierenden relativ wasserlöslichen Verunreinigung gut mit Wasser gewaschen und aus 30proz. Isopropanol umkristallisiert. Gelbliche Nadeln. Schmp. 134°, Ausbeute 43% d. Th.

$C_{14}H_{11}NO_5$ (273,2)	Ber.:	C 61,53	H 4,06	N 5,13
	Gef.:	C 61,26	H 3,84	N 5,34

4-Nitrobenzoesäure-geranyl-ester

1,4 g Geraniol und 2,6 g Esterbase werden gemischt und bleiben 48 Std. bei Raumtemperatur stehen. Zur Entfernung nicht umgesetzter Esterbase wird der Ansatz in 200 ml Wasser gerührt, dem zuvor 2 ml 36proz. HCl zugesetzt worden waren. Sodann wird mit verdünntem NH_3 tropfenweise auf ein pH von 4—6 eingestellt. Der Ester scheidet sich zunächst als Öl ab, erstarrt jedoch beim Stehen in der Kälte. Die Kristalle werden rasch gewaschen, erneut in Wasser suspendiert und noch anhaftende Spuren von Geraniol durch Einleiten von Wasserdampf entfernt. Aus der wäßrigen Lösung kristallisiert der Ester beim Abkühlen aus. Der Ester löst sich heiß in wäßrigem Isopropanol und fällt beim Erkalten als Öl aus. Nach dem Abtrennen des Isopropanols wurde der Ester 3 Std. i. Vak. bei 80° getrocknet. Er erstarrt beim Erkalten in blättchenförmigen Kristallen. Schmp. 29—34°, Ausbeute 57% d. Th.

$C_{17}H_{21}NO_4$ (303,4)	Ber.:	C 67,33	H 6,99	N 4,61
	Gef.:	C 67,35	H 7,04	N 4,70

4-Nitrobenzoesäure-theophyllin-7-äthyl-ester

2,2 g 7-Hydroxyäthyl-theophyllin werden in 10 ml Wasser unter schwachem Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten der Lösung 0,7 g Esterbase zugegeben. Beim Schütteln geht diese jedoch nur zum Teil in Lösung. Bereits nach $^1/_2$stdg. Rühren bei Raumtemperatur kristallisiert das Endprodukt aus. Da sich das Solubilisations-Gleichgewicht durch die rasche Bildung des ausfallenden Xanthin-esters laufend verschiebt, kann man durch öfteres Schütteln auch die zunächst noch ungelöst gebliebenen Anteile der Esterbase solubilisieren und zur Reaktion bringen. Nach 2stdg. Rühren ist die Reaktion abgeschlossen. Man verdünnt mit Wasser und kristallisiert den gebildeten Xanthin-ester aus Isopropanol um. Farblose Nadeln. Ausbeute 40% d. Th. Schmp. 158°.

$C_{16}H_{15}N_5O_6$ (373,3)	Ber.:	C 51,49	H 4,04	N 18,75
	Gef.:	C 51,28	H 4,02	N 18,52

4-Nitrobenzoesäure-theophyllin-7-(β-hydroxy)-propyl-ester

Unter Anwendung von 7-Dihydroxypropyl-theophyllin wurde wie oben verfahren. Schmp. 162°.

$C_{17}H_{17}N_5O_7$ (403,3)	Ber.:	C 50,63	H 4,24	N 17,36
	Gef.:	C 50,74	H 4,51	N 17,44

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. Th. Eckert, Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14.