

Dimethylcarbonat als Methylierungsmittel unter phasentransfer-katalytischen Bedingungen

Manfred LISSEL*, Stefan SCHMIDT, Beate NEUMANN

Universität Bielefeld, Fakultät für Chemie, Universitätsstr. 25, D-4800 Bielefeld 1, Bundesrepublik Deutschland

Use of Dimethyl Carbonate as a Methylating Agent under Phase Transfer-Catalysed Conditions

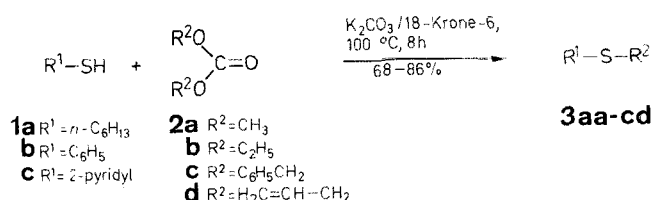
Dimethyl carbonate (as well as diethyl, diallyl, dibenzyl carbonate and ethane-1,2-diyl carbonate) in the presence of potassium carbonate and 18-crown-6 (or Aliquat 336) is a versatile, cheap, and safer reagent for the methylation of a variety of organic substrates.

Zur Methylierung organischer Substrate wird fast ausschließlich Dimethylsulfat oder Methyljodid verwendet. Nachteil dieser Alkylierungsmittel ist die hohe Giftigkeit und die kanzerogene Wirkung; Methyljodid ist außerdem teuer.

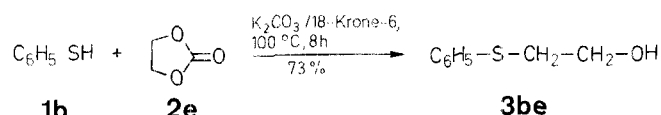
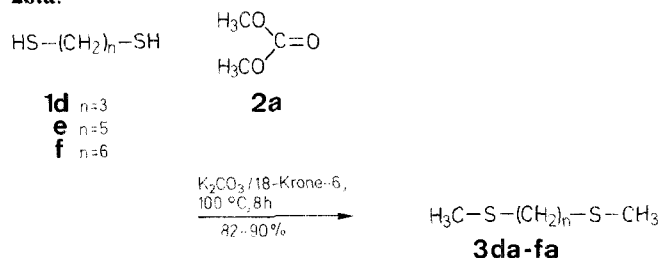
Das billige und weniger giftige Dimethylcarbonat wird zur Methylierung nur selten verwendet. So beschreiben japanische Autoren die Methylierung von Mercaptanen¹ in stark basischem Reaktionsmedium. Ferner wird in wenigen Patenten die Alkylierung spezieller Amine und Phenole bei hohen Temperaturen beschrieben^{2,3}.

Wir möchten hier die Alkylierung von Mercaptanen, Phenolen und heterocyclischen Verbindungen mit Dimethylcarbonat unter phasentransfer-katalytischen Bedingungen⁴ vorstellen: Das Substrat wird mit dem Dimethylcarbonat in Gegenwart von trockenem Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 oder Aliquat 336⁵ zum Rückfluß erhitzt. Diese Methode hat folgende Vorteile: (a) hohe Ausbeuten werden unter milden Reaktionsbedingungen in kurzer Zeit erhalten (b) ein Lösungsmittel (Toluol, Benzol, Petrolether, Tetrahydrofuran oder ein Überschuß an Dimethylcarbonat) ist nur zur Verbesserung der Rührbarkeit notwendig. (c) Die Reaktion verläuft unter neutralen Bedingungen.

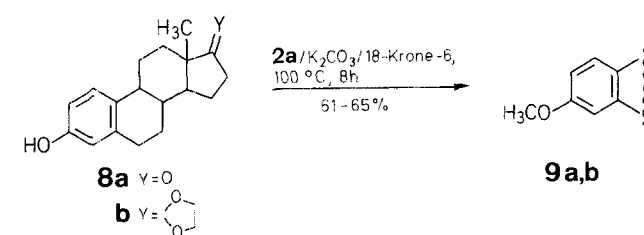
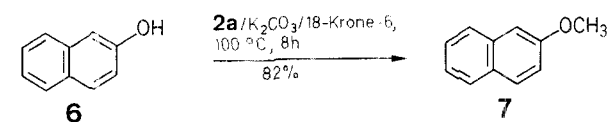
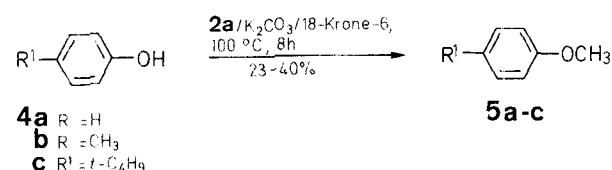
Mercaptane: Wir haben die Thioether **3** durch Umsetzung des entsprechenden Mercaptans **1** mit Dimethylcarbonat (**2a**) hergestellt. Der Reaktionsverlauf wurde gaschromatographisch verfolgt: hier zeigte sich, daß eine vollständige Umsetzung bei Verwendung eines Überschusses an Dimethylcarbonat nach 8 h bei 100 °C Badtemperatur erreicht wurde. Aufarbeiten der Reaktionsansätze nach dieser Zeit ergab die angegebenen Ausbeuten. Setzte man die Reaktanten bei Raumtemperatur um, so waren 72 h für 100 %



Umsatz erforderlich. Die Zugabe des Phasentransfer-Katalysators war wichtig: ohne Katalysator erhielt man in 24 h aus Thiophenol (**1b**) mit Dimethylcarbonat (**2a**) nur 6% **2b.a**.



Phenole, Alkohole und Amine: Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde aus 2-Naphthol (**6**) mit Dimethylcarbonat und 18-Krone-6 82% Nerolin (**7**) erhalten. Keine Umsetzung wurde mit 4-Nitrophenol und 2-Methoxyphenol erzielt. Alkohole und Amine lassen sich unter diesen Bedingungen nicht alkylieren. Hier fand, wie erwartet, Reaktion an der Carbonyl-Gruppe statt. Man erzielte mit Alkoholen Umesterung und erhielt mit Aminen das entsprechende Harnstoff-Derivat.



Heterocyclen: Von den untersuchten heterocyclischen Verbindungen wurden die mit Imidazolring unter den angegebenen Bedingungen mit Dimethylcarbonat alkyliert (Tabelle)

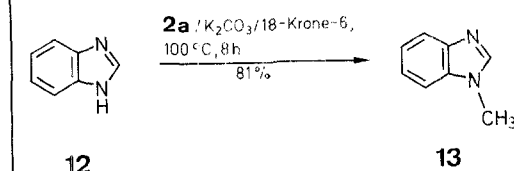
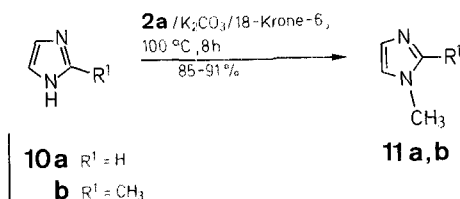


Tabelle. Hergestellte Verbindungen 3, 5, 7, 9, 11 und 13

Produkt	Ausbeute [%] ^a	F. [°C] oder Kp. [°C]/torr ^b	
		gefunden	berichtet
3aa	86	55–60°/12	61°/15 ¹¹
3ba	84	75–78°/12	95°/16 ¹³
3ca	79	90–95°/20	197°/760 ²²
3bb	68	95–100°/12	104°/15 ¹⁴
3bc	84	40–41°	42–44° ¹⁵
3bd	81	85–90°/12	104°/25 ²³
3da	90	85–90°/12	86°/12 ¹³
3ea	82	130–135°/12	127°/10 ²¹
3fa	84	130–135°/12	140°/19 ²⁰
3be	73	140–145°/12	140°/10 ²⁷
5a	40	150–155°/760	155°/762 ¹⁶
5b	23	60–63°/12	56.2°/9 ⁷
5c	36	125–130°/12	70°/2 ¹⁷
7	82	70–71°	73–74° ²⁴
9a	65	168°	168–169° ²⁵
9b	61	99°	100–101° ²⁶
11a	91	78–80°/12	80.5°/12 ¹⁸
11b	85	85–90°/12	206° ¹⁹
13	81	60–61°	63° ¹⁸

^a Isolierte Ausbeute.^b Kugelrohrdestillation.

Die Alkylierung mit Methyljodid ergibt oft nur geringe Ausbeuten, da Weiterreaktion zur 1,3-quartären Verbindung eintritt⁶.

Auch hier möchten wir die Grenzen der Reaktion markieren: Keine Umsetzung fand mit 4-Nitroimidazol, Pyrazol und 3,5-Dimethylpyrazol statt. Indol reagierte an der Carbonyl-Gruppe des Carbonats und man erhielt Indol-1-carbonsäure-methylester. Aus Pyrrol erhielt man entsprechend Pyrrol-1-carbonsäure-methylester.

Zur Ermittlung der Grenzen der Reaktion auf der Seite des Kohlensäureesters wurde die Reaktion von Thiophenol (**1b**) mit Diethyl- (**2b**), Diallyl- (**2d**), Dibenzylcarbonat (**2c**), Ethylencarbonat (**2e**) und Bis-(2-pentyl)-carbonat untersucht. Während Dibenzyl- oder Diallylcarbonat noch in 84% bzw. 81% zum gewünschten Produkt **3** reagieren, liefert Ethylencarbonat 74% **3be** und Diethylcarbonat nur noch 68% **3bb**. Das noch höher substituierte Bis-(2-pentyl)-carbonat reagiert nicht mehr. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da es sich bei der Spaltung der *O*-Alkyl-Bindung um eine Substitutionsreaktion handelt. Die gleiche Reaktivität wird bei der Verwendung von Toluolsulfonsäureestern zur Alkylierung gefunden⁷. Nach gleichem Mechanismus verläuft die Verseifung von Methylestern mit Lithiumiodid^{8,9} (Taschner-Eschenmoser-Reaktion) oder anderen Nucleophilen¹⁰.

1-Methylimidazol (11a); typische Arbeitsvorschrift:

Zu trockenem Kaliumcarbonat (2.1 g, 15 mmol) gibt man Imidazol (680 mg; 10 mmol), Kohlensäuredimethylester (3.2 g, 35 mmol) und 18-Krone-6 (24 mg, 0.1 mmol). Man rührt das Gemisch 8 h bei 100°C Badtemperatur, gießt in Wasser und extrahiert mit Ether. Nach Einengen der organischen Phase wird ins Kugelrohr destilliert. Ausbeute an 11a: 746 mg (91%); Kp. 78–80°C/12 Torr (Lit.¹⁸, Kp.: 80.5°C/12 Torr).

Eingang: 21. Januar 1985

- ² Merger, F., Towae, F., Schroff, L. *German Patent (DOS)* 2807762 (1979); C.A. **1980**, 92, 6229.
- ³ Merger, F., Schroff, L. *German Patent (DOS)* 2618033 (1977); C.A. **1978**, 88, 65300.
- ⁴ Dehmlow, E.V., Dehmlow, S.S. *Phase Transfer Catalysis*, 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
- ⁵ Aliquat 336 ist ein technisches Produkt, das hauptsächlich aus Tricaprylmethylammoniumchlorid besteht.
- ⁶ Häring, M. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1845.
- ⁷ Drahowzal, F., Klamann, D. *Monatsh. Chem.* **1951**, 82, 588.
- ⁸ Taschner, E., Libereck, B. *Roc. Chem.* **1956**, 30, 323.
- ⁹ Elsinger, F., Schreiber, J., Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 113.
- ¹⁰ Bartlett, P.A., Johnson, W.S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4459.
- ¹¹ von Braun, J., Teuffert, W., Weißbach, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 472, 138.
- ¹² Protiva, M., Jilek, J.D., Exner, O. *Chem. Listy.* **1929**, 47, 138.
- ¹³ Kahovec, L., Reitz, A.W. *Monatsh. Chem.* **1936**, 69, 363.
- ¹⁴ Ross, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 727.
- ¹⁵ Shriner, R.L., Struck, H.C., Jorison, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 2060.
- ¹⁶ Schiff, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 220, 105.
- ¹⁷ Cullinanac, N.N., Leyshon, D.M. *J. Chem. Soc.* **1954**, 2942.
- ¹⁸ Kohlrausch, K.F.W., Seka, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 985.
- ¹⁹ Jowett, H.A.D., Potter, C.E. *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 469.
- ²⁰ Jerchel, D., Dippelhofer, L., Renner, D. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 947.
- ²¹ Burness, D.M. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 849.
- ²² Markwald, W., Klemm, W., Trabert, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 1558.
- ²³ Hurt, C.D., Greengard, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 3356.
- ²⁴ Wittig, G., Heintzeler, M., Wetterling, M.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1947**, 557, 201.
- ²⁵ Butenandt, A., Störmer, I., Westphal, U. *Z. Physiol. Chem.* **1932**, 208, 149.
- ²⁶ de Ruggieri, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, 87, 795.
- ²⁷ Klamann, D., Bertsch, H. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 201.

¹ Tamura, Y., Saito, T., Ishibashi, H., Ikeda, M. *Synthesis* **1975**, 641.