

Horst Böhme und Leonhard Häfner

## Über Alkylierungs- und Acylierungsreaktionen von Methantricarbonsäureestern

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 20. August 1965)



Alkylierungen von Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester mit Methyl-, Allyl- und Propargylhalogenid, mit  $\alpha$ -chlorierten Äthern und Thioäthern,  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchloriden, Chlormethyl-acetat und  $\alpha$ -Halogenketonen, ferner Umsetzungen mit Carbonsäure- und Dicarbonsäure-chloriden, mit Phosgen und Methansulfochlorid werden beschrieben, sowie weitere Umsetzungen der erhaltenen Produkte.



Methantricarbonsäureester sind in Form ihrer Natriumsalze bereits mit einigen Alkyl- und Acylhalogeniden umgesetzt worden<sup>1,2</sup>. Die von uns kürzlich beschriebene<sup>3</sup> vorteilhafte Gewinnung reiner Salze durch Erhitzen der Ester mit Alkalimetallen in solchen Äthern, deren Siedepunkte über dem Schmelzpunkt des Metalls liegen, regte dazu an, derartige Umsetzungen auf breiterer Basis zu untersuchen und ihre Grenzen abzustecken.

Scholl und Egerer<sup>1</sup> gewannen durch Erhitzen von Natrium-methantricarbonsäure-ester mit Methyljodid im Einschlußrohr auf 140° erstmals Äthan-tricarbonsäure-(1.1.1)-triäthylester. Einfacher und in besserer Ausbeute (78%) gelang die Darstellung des Trimethylesters **1** durch Erhitzen der Komponenten in Dioxan<sup>4</sup>. Schlechtere Ausbeuten (38%) lieferte Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel, sowie die Verwendung von Diazomethan (20%)<sup>5</sup>. Mit Allylbromid oder Propargylbromid gewannen wir Buten-(1)-tricarbonsäure-(4.4.4)-trimethylester (**2**) sowie Butin-(1)-tricarbonsäure-(4.4.4)-trimethylester (**3**), doch ließen die Ausbeuten zu wünschen übrig. Reaktionsfähiger ist das Halogenatom in  $\alpha$ -chlorierten Äthern und Thioäthern. Chlormethyl-methyläther und Chlormethylbenzyläther lieferten 1-Methoxy- bzw. 1-Benzoyloxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (**4a, e**), Chlormethylphenylsulfid und Chlormethyl- $\beta$ -phenäthylsulfid die entsprechenden schwefelhaltigen Derivate **5c** und **5f**. Zur Einführung von  $\beta$ -Dialkylamino-äthyl-Substituenten schließlich dienten Umsetzungen mit Diäthylamino- oder Piperidino-äthylchlorid, die zu den Abköm-

1) R. Scholl und W. Egerer, Liebigs Ann. Chem. **397**, 355 (1913).

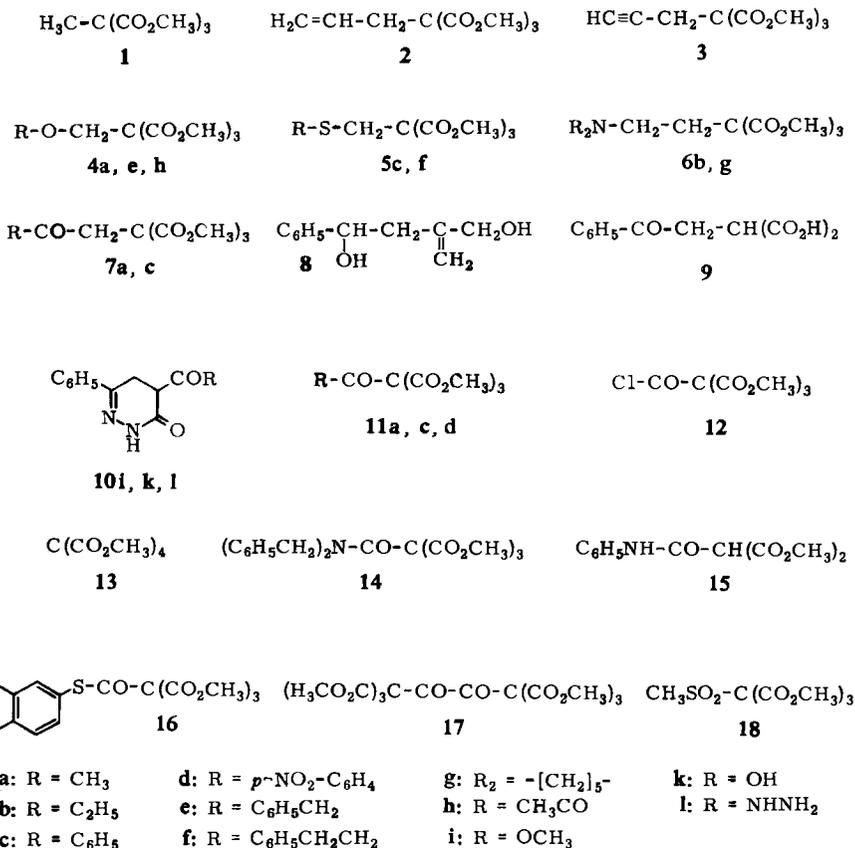
2) H. J. Backer und J. Lolkema, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **57**, 1234 (1938).

3) H. Böhme und L. Häfner, Chem. Ber. **99**, 281 (1966).

4) P. Carvalho-Ferreira und Y. Miyata, An. Fac. Farmác. Odontol. Univ. São Paulo **19**, 45 (1962), C. 1964, 48–0744, gewannen den Äthylester in ähnlicher Weise.

5) F. Arndt und C. Martins, Liebigs. Ann. Chem. **499**, 228 (1932).

lingen der 3-Amino-propan-tricarbonsäure-(1.1.1) **6b** und **6g** führten, farblosen und i. Hochvak. destillierbaren Ölen, die sich mit Chlorwasserstoff in kristalline Hydrochloride überführen ließen.



Chlormethyl-acetat und Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester lieferten beim Erhitzen in bescheidener Ausbeute die Acetoxy-Verbindung **4h**, die andererseits auch durch Acetylierung des kürzlich beschriebenen<sup>3)</sup> 1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylesters zugänglich war. Auch Chloraceton reagierte nur unvollkommen unter Bildung des kristallinen Butanon-(2)-tricarbonsäure-(4.4.4)-trimethylesters (**7a**), während  $\omega$ -Bromacetophenon in sehr viel besserer Ausbeute 3-Oxo-3-phenyl-propan-tricarbonsäure-(1.1.1)-trimethylester (**7c**) lieferte. Bei der Reduktion mit Lithiumalanat entstand aus letzterem in ähnlicher Weise wie bei den Acylaminomethyl-Verbindungen<sup>3)</sup> 4-Phenyl-2-methylen-butandiol-(1.4) (**8**)<sup>6)</sup>, beim Erhitzen mit Schwefelsäure bildete sich unter Verseifung und Decarboxylierung die

<sup>6)</sup> Durch Reduktion von 2-Methylen-3-benzoyl-propionsäure mit Lithiumalanat bereits dargestellt. *F. Ramirez und M. B. Rubin, J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3768 (1955).

bereits beschriebene 3-Oxo-3-phenyl-propan-dicarbonsäure-(1.1) (**9**)<sup>7)</sup>. Mit Phenylhydrazin reagierte **7c** nicht; mit Hydrazinhydrat entstand jedoch unter Abspaltung einer Methoxycarbonylgruppe und Ringschluß 6-Oxo-3-phenyl-1.4.5.6-tetrahydro-pyridazin-carbonsäure-(5)-methylester (**10i**), der sich alkalisch zur bereits bekannten<sup>8)</sup> freien Säure **10k** verseifen ließ und mit überschüssigem Hydrazin das gleichfalls beschriebene<sup>8)</sup> Hydrazid **10l** lieferte.

Sehr glatt verliefen auch die Umsetzungen zwischen Acylchloriden und Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester. Neben dem bereits beschriebenen<sup>2)</sup> Acetyl- und Benzoylderivat **11a** und **11c** wurde die *p*-Nitrobenzoyl-Verbindung **11d** dargestellt. Mit Phosgen entstand Methantetracarbonsäure-trimethylester-chlorid (**12**), ein farbloses Öl, das an der Luft schnell hydrolysierte und unter gleichzeitiger Decarboxylierung Methantricarbonsäureester zurückbildete. Beim Lösen von **12** in Methanol entstand der bereits beschriebene<sup>1)</sup> kristalline Tetramethylester **13**, die Umsetzung von **12** mit Dibenzylamin in Äther führte zu dem kristallinen Methantetracarbonsäure-trimethylester-dibenzylamid (**14**), die mit Anilin in Äther lieferte unter gleichzeitiger Abspaltung einer Methoxycarbonylgruppe Methantricarbonsäure-dimethylester-anilid (**15**); bei der Einwirkung von **12** auf  $\beta$ -Thionaphthol schließlich entstand in geringer Ausbeute Methantetracarbonsäure-trimethyl- $[\beta$ -thionaphthyl]-ester (**16**). Erfolglos verliefen jedoch alle Versuche, durch Umsetzung von 1 Mol. Phosgen und 2 Moll. Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester zu Abkömmlingen der Acetonhexacarbonsäure zu gelangen, während Oxalylchlorid glatt unter Bildung des kristallinen, hellgelben Butandion-(2.3)-hexacarbonsäure-hexamethylesters (**17**) reagierte.

Aus Methansulfochlorid und Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester unter Dioxan wurde schließlich in geringer Ausbeute der kristalline Methylsulfonyl-methantricarbonsäure-trimethylester (**18**) erhalten. Die analoge Umsetzung mit Benzolsulfochlorid gelang nicht.

Den *Farbwerken Hoechst AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* für die Überlassung von Chemikalien.

## Beschreibung der Versuche

### Äthan-tricarbonsäure-(1.1.1)-trimethylester (**1**)

8.0 g Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester<sup>3)</sup>, in 70 ccm absol. Dioxan suspendiert, wurden mit 6.0 g Methyljodid 12 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert und i. Vak. eingengt. Sdp.<sub>10</sub> 116–117°,  $n_D^{20}$  1.4300, Ausb. 6.0 g (78%).

424.3 mg Substanz: gef. 12.50 ccm  $n/2$  äthanol. KOH (Phenolphthalein); ber. 12.47 ccm.

Die Substanz war nach Sdp., Brechungsindex und IR-Spektrum identisch mit einem nach *Arndt* und *Martins*<sup>5)</sup> hergestellten Vergleichspräparat.

<sup>7)</sup> *W. Kues* und *C. Paal*, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 3323 (1885).

<sup>8)</sup> *Th. Curtius*, J. prakt. Chem. [2] **50**, 508 (1894).

Analog wurden die in der Tabelle aufgeführten Substanzen dargestellt.

Substanz	Siedepunkt °C/Torr	Schmp. °C aus	$n_D$	Ausb. %	Summen- formel (Mol.-Gew.)	C	H	Cl	N bzw. S
2	108–110/15		1.4462/21°	26	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (230.2)	Ber. 52.17 Gef. 51.73	6.13 6.30		
3	98/0.2		1.4520/21°	22	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> (228.2)	Ber. 52.63 Gef. 53.50	5.30 5.46		
4a	80/0.01	39–40/ Petroläther	1.4388/20°	81	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (234.2)	Ber. 46.15 Gef. 46.46	6.03 6.08		
4e	115–117/0.01		1.4950/16°	87	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub> (310.3)	Ber. 58.06 Gef. 57.94	5.85 5.91		
4h	88–90/0.1		1.4385/20°	12 <sup>a)</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub> (262.2)	Ber. 45.80 Gef. 44.97	5.39 5.43		
5c	105–110/0.01		1.5310/20°	68	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub> S (312.3)	Ber. 53.84 Gef. 55.83	5.16 5.32		10.26 9.92
5f	110–115/0.01		1.5223/20°	74	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> S (340.4)	Ber. 56.46 Gef. 57.22	5.92 6.40		9.41 8.86
6b	75/0.01		1.4506/20°	54	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> (289.3)	Ber. 53.97 Gef. 54.03	8.01 8.14		4.84 4.93
b)		100–101/ Äthanol/Äther		80	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl (325.8)	Ber. 47.92 Gef. 48.19	7.42 7.61	10.88 11.15	4.30 4.25
6g	80/0.01		1.4693/21°	60	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> (301.3)	Ber. 55.80 Gef. 55.73	7.69 7.75		4.65 4.62
b)		142–143/ Äthanol/Äther		89	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>6</sub> Cl (337.8)	Ber. 48.19 Gef. 48.19	7.61 7.61	10.49 10.28	4.14 3.96
7a	80–82/0.01	92/Äther	1.4462/21°	12	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (246.2)	Ber. 48.78 Gef. 49.04	5.73 5.80		
7c		95–96/ Methanol		60	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> (308.3)	Ber. 58.44 Gef. 58.62	5.23 5.27		
11a	75/0.05		1.4337/20°	73	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub> (232.2)	Ber. 46.55 Gef. 46.40	5.21 5.38		
11c		85/Methanol		80	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> (294.3)	Ber. 57.14 Gef. 57.23	4.79 4.92		
11d		121–122/ Methanol		71	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>9</sub> (339.3)	Ber. 49.56 Gef. 49.42	3.86 4.12		4.13 4.13
12	145–146/12		1.4438/22°	66 <sup>c)</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>7</sub> (252.6)	Ber. 44.25 Gef. 44.17	4.18 4.25	14.03 14.05	
17		189–190/ Aceton		55	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>14</sub> (434.3)	Ber. 44.25 Gef. 44.17	4.18 4.25		

<sup>a)</sup> Mit 38% Ausb. ist die Substanz durch Acetylierung von 1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester darzustellen, analog der Benzoylverbindung I. c.<sup>3)</sup>

<sup>b)</sup> Hydrochlorid, gewonnen durch Einleiten von HCl in die äther. Lösung der Base.

<sup>c)</sup> Nach Fraktionieren über eine Vigreux-Kolonnen. Substanz hydrolysiert an der Luft schnell, Analyse durch Einwägen in Wasser.

#### Umsetzungen von 3-Oxo-3-phenyl-propan-tricarbonsäure-(1.1.1)-trimethylester (7c)

1. 3.0 g Lithiumalanat, in 100 ccm absol. Äther suspendiert, wurden mit 6.0 g 7c 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Unter Außenkühlung mit Eis wurde die berechnete Wassermenge zugefügt, der Hydroxidniederschlag abfiltriert und i. Vak. eingengt. Ausb. 0.9 g (25%) 4-Phenyl-2-methylen-butandiol-(1.4) (8). Schmp. 96° (aus Kohlenstofftetrachlorid).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 73.89 H 7.98

2. 5.0 g **7c** wurden mit 25 ccm konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Lösung unter Dunkelfärbung schwach zu schäumen begann. Nach schnellem Abkühlen wurde in Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, der Rückstand mehrmals aus Aceton/Ligroin umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (22%) 3-Oxo-3-phenyl-propan-dicarbonsäure-(1.1) (**9**), Schmp. 181–182° (unter Zers.).

$C_{11}H_{10}O_5$  (222.2) Ber. C 59.46 H 4.54 Gef. C 59.33 H 4.91

3. 3.0 g **7c** in 60 ccm Methanol wurden mit 0.5 g Hydrazinhydrat 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen und Erkalten schieden sich 1.8 g (77%) 6-Oxo-3-phenyl-1.4.5.6-tetrahydro-pyridazin-carbonsäure-(5)-methylester (**10i**) als farblose Nadeln ab. Schmp. 179–180° (aus Methanol).

$C_{12}H_{12}N_2O_3$  (232.2) Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.07 Gef. C 62.09 H 5.32 N 12.27

Durch Verseifen von **10i** mit verd. Kalilauge wurde die freie Säure **10k** erhalten, Schmp. 116–117° (unter Zers.), in Übereinstimmung mit den Angaben l. c.<sup>8)</sup>

4. 1.5 g **7c** wurden mit 0.75 g Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erhitzt. Die Schmelze erstarrte nach kurzer Zeit und wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (42%) Hydrazid **10l**, farblose Kristalle, Schmp. beim Aufstreuen auf den erhitzten Metallblock<sup>9)</sup> 249–250°.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$  (232.2) Ber. C 56.89 H 5.21 N 24.13 Gef. C 57.13 H 5.40 N 24.21

#### Umsetzungen von Methantetracarbonsäure-trimethylester-chlorid (**12**)

1. 0.5 g **12** und 1 ccm Methanol reagierten unter starker Erwärmung. Beim Erkalten kristallisierte Methantetracarbonsäure-tetramethylester (**13**) in langen Nadeln aus, Schmp. 74–75° (aus Methanol), in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur<sup>1)</sup>, Ausb. 0.4 g (80%).

$C_9H_{12}O_8$  (248.2) Ber. C 43.55 H 4.88 Gef. C 43.63 H 4.81

2. 1.9 g **12** in 100 ccm absol. Äther reagierten mit 3.0 g Dibenzylamin unter Erwärmung. Abgeschiedenes Hydrochlorid wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Filtrat, i. Vak. eingengt, lieferte Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert unscharf zwischen 65–70° schmolzen; sie enthielten Kristall-Methanol, das durch Erwärmen oder mehrtägiges Stehenlassen an der Luft zu entfernen war. Ausb. 1.1 g (35%) Methantetracarbonsäure-trimethylester-dibenzylamid (**14**), Schmp. 112–114°.

$C_{22}H_{23}NO_7$  (413.4) Ber. C 63.92 H 5.61 N 3.39 Gef. C 64.02 H 5.48 N 3.51

3. 0.8 g **12** in 10 ccm Äther reagierten mit 0.3 g Anilin unter Erwärmung und Abscheidung von Kristallen. Nach dem Einengen wurden 0.7 g (89%) Methantricarbonsäure-dimethylester-anilid (**15**) erhalten, farblose Nadeln, Schmp. 114–116° (aus Methanol oder Ligroin).

$C_{12}H_{13}NO_5$  (251.2) Ber. C 57.37 H 5.22 N 5.58 Gef. C 57.26 H 5.25 N 5.87

4. Aus der Lösung von 1.6 g  $\beta$ -Thionaphthol in 30 ccm absol. Äther wurde die Luft durch Einleiten von trockenem  $N_2$  verdrängt, sodann 1.6 g Pyridin und unter Rühren tropfenweise 2.5 g **12** in 20 ccm Äther zugefügt, wobei leichte Erwärmung eintrat. Es wurde noch 5 Stdn. bei Raumtemp. unter  $N_2$  weitergerührt, sodann vom ausgeschiedenen Pyridiniumchlorid abfiltriert und eingengt. Aus dem Rückstand ließ sich durch Umkristallisieren aus Äther neben  $\beta,\beta$ -Dinaphthyl-disulfid vom Schmp. 139° Methantetracarbonsäure-trimethyl- $[\beta$ -thionaphthyl]-ester (**16**), Schmp. 95–96°, isolieren.

$C_{18}H_{16}O_7S$  (376.4) Ber. C 57.43 H 4.28 S 8.53 Gef. C 57.55 H 4.08 S 8.54

<sup>9)</sup> H. Böhme und H.-P. Teltz, Dtsch. Apotheker-Ztg. 95, 153 (1955).

*Methylsulfonyl-methantricarbonsäure-trimethylester (18)*

Zur Suspension von 10.6 g *Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester* in 50 ccm absol. Dioxan wurden 10.4 g *Methansulfochlorid* in 15 ccm Dioxan getropft. Die Reaktion setzte unter Erwärmung ein und wurde durch Rühren unter Rückfluß zu Ende geführt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, eingengt und der Rückstand fraktioniert. Bei  $10^{-2}$  Torr wurden zwischen 36–88° mehrere halogenhaltige Fraktionen erhalten, aus denen einheitliche Substanzen nicht zu gewinnen waren. Die hinterbleibende Rückstand erstarrte beim Stehenlassen, seine Lösung in Methylenchlorid wurde über Aluminiumoxid „Woelm neutral“ filtriert und lieferte farblose Kristalle von **18**, Schmp. 85–86° (aus Methylenchlorid/Petroläther, sowie Methanol), Ausb. 0.7 g (5%).

$C_8H_{12}O_8S$  (268.2) Ber. C 35.82 H 4.51 S 11.95 Gef. C 35.77 H 4.45 S 11.95

[405/65]