

## Notiz / Note

## Alkylierungsreaktionen mit Alkoholen und Kohlenmonoxid: Eine breit anwendbare Synthese von Thioethern und von Coffein aus Theophyllin

Kaspar Bott

Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft,  
D-67056 Ludwigshafen

Eingegangen am 28. April 1993

Key Words: Nucleophilic alkylation / Thioethers / Caffeine / Carbon monoxide / Alkanols

## Alkylation Reactions by Means of Alkanols and Carbon Monoxide: An Efficient Synthesis of Thioethers and of Caffeine from Theophylline

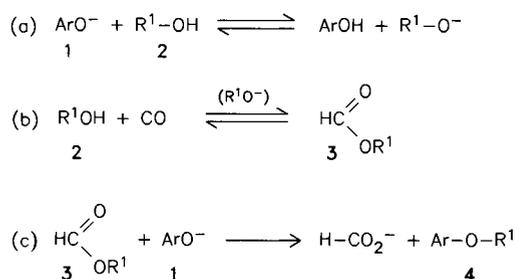
The reaction of sodium or potassium thiolates with alkanols and carbon monoxide provides a versatile route to produce thioethers in excellent yields. By analogy, the potassium salt

of theophylline suffers a nearly quantitative conversion to caffeine when heated with methanol under CO pressure. The mechanism of these alkylation reactions is discussed.

Ameisensäureester aliphatischer Alkohole sind gute Alkylierungsreagenzien, die ihren Alkylrest z. B. auf Sauerstoff- oder Stickstoff-Nucleophile übertragen können<sup>[1-3]</sup>. Viele Alkylierungen dieser Art werden von anderen chemischen Prozessen im Sinne einer vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion begleitet.

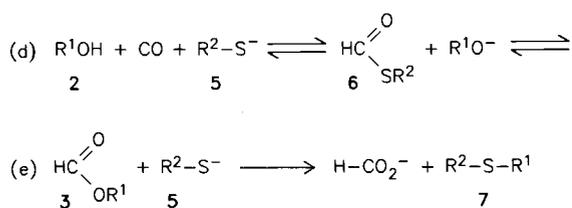
Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von Phenolethern 4<sup>[4]</sup>, die beim Erhitzen von Alkaliphenolaten 1 mit Alkoholen 2 unter Kohlenmonoxid-Druck abläuft (Schema 1).

Schema 1. Phenolether-Synthese



In Schema 1 ist nur Schritt (c) irreversibel. Er kontrolliert die mit wachsendem Alkylrest des Alkohols 2 stark abfallende Phenolether-Ausbeute, weil das gemäß (a) erzeugte Alkoholat-Ion über weitere Reaktionsmöglichkeiten verfügt.

Schema 2. Thioether-Synthese

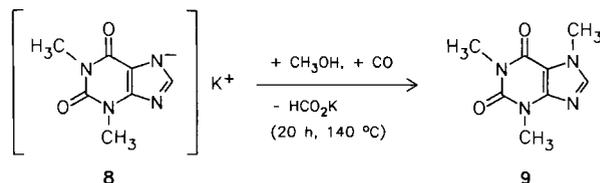


Hier soll über eine neue Methode zur Herstellung von Thioethern berichtet werden, bei der man die intermediär aus Alkoholen 2 und Kohlenmonoxid gebildeten Alkylformiate 3 mit Alkalisalzen 5 von Aryl- oder Alkylmercaptanen zur Umsetzung bringt. Bedingt durch die hohe Nucleophilie der Thiolat-Ionen sind bei diesem Verfahren die Ausbeuten der Thioether 7 auch dann noch ausgezeichnet, wenn das Gleichgewicht für die Erzeugung der Ameisensäureester 3 weniger günstig liegt.

Die in Schritt (d) zum Ausdruck gebrachte Fähigkeit der Alkylmercaptane 5, sich an Kohlenmonoxid anzulagern, führt zur Bildung von Thioameisensäureestern 6 als Zwischenstufen. Aus letzteren können durch Umesterung mit den Alkoholen 2 die für die S-Alkylierung benötigten Alkylformiate 3 hervorgehen.

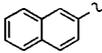
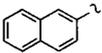
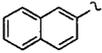
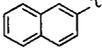
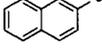
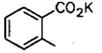
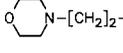
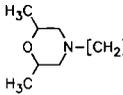
Wie die Beispiele in Tab. 1 zeigen, sind auch Alkohole und Mercaptane mit tertiären Aminogruppen oder mit Carboxylgruppen als Einsatzstoffe für die Synthese von Thioethern geeignet.

Um hohe Ausbeuten an Thioethern 7 zu erzielen, ist es vorteilhaft, die Alkoholkomponente 2 in einem entsprechend großen Molüberschuß einzusetzen (Tab. 1). Bei der Isolierung des Thioethers 7 aus dem Reaktionsprodukt läßt sich das Gemisch von überschüssigem Alkohol 2 und seinem Ameisensäureester 3 destillativ abtrennen und wieder in die Synthese zurückführen.



Die Möglichkeiten, analoge Alkylierungen von Verbindungen mit anionischem Stickstoff zu realisieren, unterliegen — ähnlich wie bei den Alkaliphenolaten — erheblichen Einschränkungen. So hat sich gezeigt, daß man das Theophyllin-Kaliumsalz (8) durch Erhitzen mit Methanol (Molverhältnis 1:30) und Kohlenmonoxid (50 bar) nahezu quantitativ in Coffein (9) umwandeln kann, während bei Verwendung höherer Alkohole die Bildung der entsprechenden 7-Alkyltheophylline stark zurückgedrängt wird.

Tab. 1. Thioether R<sup>1</sup>SR<sup>2</sup> 7a–7j aus Alkoholen R<sup>1</sup>OH, Alkalimercaptiden R<sup>2</sup>SM und Kohlenmonoxid (300 bar)<sup>[a]</sup>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M	Molverhältnis R <sup>1</sup> OH : R <sup>2</sup> SM	Temp. [°C]	Zeit [h]	Thioetherausb. [%] <sup>[b]</sup>
a	CH <sub>3</sub>		K	26 : 1	150	16	98
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Na	13 : 1	150	21	90
c	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		Na	30 : 1	150	10	95
d			K	22 : 1	150	15	95
e	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>		K	15 : 1	150	10	91
f	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	K	11 : 1	150	15	92
g	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	K	30 : 1	150	17	93
h	CH <sub>3</sub>		K	20 : 1	150	15	95 <sup>[c]</sup>
i	 N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	K	3.2 : 1	160	20	86
j	 N-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	K	2.7 : 1	160	18	80

<sup>[a]</sup> Alle Versuche wurden in einem 0,3-l-Rührautoklaven aus rostfreiem Stahl ausgeführt. — <sup>[b]</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf eingesetztes Alkali-thiolat. — <sup>[c]</sup> Gesamtausbeute; davon 65% 2-(Methylthio)benzoesäure und 30% 2-(Methylthio)benzoesäure-methylester.

## Experimenteller Teil

**Thioether 7.** — *Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Die Lösung aus Alkalimercaptid **5** (0,1–0,3 mol) und der in Tab. 1 angegebenen Menge des Alkohols **2** füllt man in einen 0,3-l-Rührautoklaven ein und preßt bei Raumtemp. Kohlenmonoxid bis zu einem Druck von 100 bar auf. Dann wird die Reaktormischung auf eine Reaktionstemperatur von 150 bzw. 160°C erhitzt. Während der nachfolgenden Reaktionszeit (10–21 h) stellt man durch mehrmaliges Nachpressen von Kohlenmonoxid einen konstanten Reaktordruck von 300 bar ein. Zur Aufarbeitung des Reaktorausstrags destilliert man zunächst ein Gemisch aus Alkohol **2** und Alkylformiat **3** ab. Der im Destillationsrückstand verbliebene Thioether **7** wird normalerweise durch Vakuumdestillation vom Alkaliformiat abgetrennt. Kristallisierte Thioether **7** lassen sich aus dem Destillationsrückstand auch durch Behandeln mit Wasser und Abfiltrieren von der Alkaliformiatlösung isolieren.

**Methyl-*n*-octylsulfid (7f):** Eine Lösung von 47,8 g (0,26 mol) Kalium-*n*-octylmercaptid in 120 ml (3,0 mol) Methanol wurde in einen 0,3-l-Rührautoklaven gefüllt und nach Aufpressen von Kohlenmonoxid (300 bar) 15 h auf 150°C erhitzt. Das während der Reaktion verbrauchte CO mußte ständig ergänzt werden, um einen Reaktordruck von 300 bar aufrechtzuerhalten. Aus dem Reaktionsprodukt destillierte man zuerst bei Normaldruck ein Methylformiat/Methanol-Gemisch und anschließend im Vakuum den Thioether (38,2 g, 92%) bei 110°C/26 Torr (Lit.<sup>[5]</sup> 100°C/20 Torr) ab.

**2-(Methylthio)benzoesäure (7h) und 2-(Methylthio)benzoesäuremethylester:** Man erhitzte eine Mischung aus 23,1 g (0,150 mol) 2-Mercapto-benzoesäure und 22,4 g (0,320 mol) Kalium-methanolat

in 120 ml Methanol 15 h unter Kohlenmonoxid-Druck (300 bar) auf 150°C. Aus dem Reaktorausstrag wurde zunächst das Methanol/Methylformiat-Gemisch abdestilliert. Nach dem Rühren des Destillationsrückstands mit 200 ml Wasser ließen sich 8,2 g (30%) ungelöster 2-(Methylthio)benzoesäure-methylester, Schmp. 65–67°C (Lit.<sup>[6]</sup> 66–67°C), durch Filtration gewinnen. Aus dem Filtrat fällte man durch Zugabe von konz. Salzsäure 16,4 g (65%) 2-(Methylthio)benzoesäure (**7h**) aus, die nach Trocknen an der Luft bei 167–169°C (Lit.<sup>[6]</sup> 169–170°C) schmolz.

**Coffein (9):** In einem 200-ml-Rührautoklaven wird eine Mischung aus 100 g Methanol und 22,6 g Kaliumsalz (**8**) des Theophyllins 20 h unter einem CO-Druck von 50 bar auf 140°C erhitzt. Man destilliert aus dem Reaktorinhalt das Methanol und Methylformiat ab. Aus dem Destillationsrückstand werden durch Extraktion mit Essigester 19,2 g (97%) Coffein, Schmp. 233–234°C (Lit.<sup>[7]</sup> 235°C), gewonnen.

<sup>[1]</sup> H. Meerwein, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, **1965**, Bd. VI/3, S. 70.

<sup>[2]</sup> H. W. Gibson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 673–692.

<sup>[3]</sup> T. Kametani, K. Kigasawa, T. Hayasaka, M. Hiiragi, H. Ishimaru, S. Asagi, *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 129–136.

<sup>[4]</sup> C. Zerbe, F. Jage, *Brennstoff-Chemie* **1935**, *16*, 88–92.

<sup>[5]</sup> T. Yamanishi, Y. Obata, M. Sano, *J. Agr. Chem. Soc. Japan* **1952**, *26*, 125–128; *Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 2300.

<sup>[6]</sup> F. Krollpfeiffer, K. L. Schneider, A. Wißner, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *566*, 139–150.

<sup>[7]</sup> H. Biltz, A. Beck, *J. Prakt. Chem.* **1928**, *118*, 198–221.