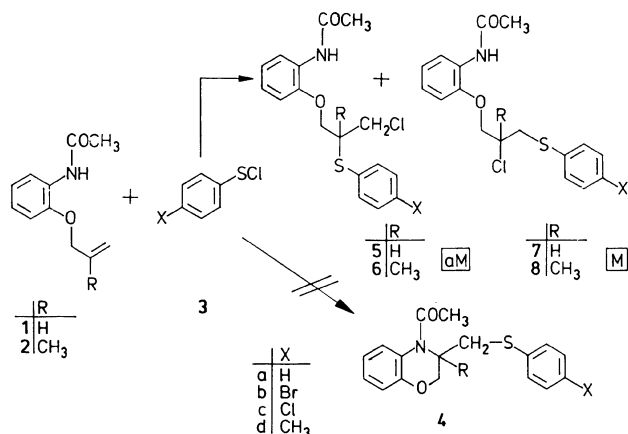


Wir untersuchten neben den Reaktionen von N-Tosyl- und N-Ethoxycarbonyl-2-allyl-anilinen mit Sulfonylchloriden, über deren Ergebnis kürzlich berichtet wurde [7], die Reaktionsweise dazu „oxahomologer“ N-Acetyl-2-allyloxy- bzw. -methallyloxy-aniline mit Sulfonylchloriden und erhielten ebenfalls β -Chlor-thioether. Die als Ausgangsmaterial benötigten Verbindungen 1 und 2 stellen wir aus 2-Amino-phenol durch N-Acetylierung und nachfolgende Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe mit Allylbromid bzw. Methallylchlorid/KI in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat in Aceton als Lösungsmittel dar.



2-Acetyl-amino-phenyl-allyl-(1) [8] bzw. -methallyl-ether (2) (Schmp. 53–54°C, EtOH) wurden jeweils bei –20 bis –40°C in trockenem Methylenchlorid als Lösungsmittel durch Zutropfen der Arylsulfonylchloride 3a–d, im gleichen Lösungsmittel gelöst, zur Reaktion gebracht. Nach entsprechender Aufarbeitung und Abziehen des Lösungsmittels wurden die festen Produkte aus den in der Tabelle 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Bei den auf diese Weise isolierten Reaktionsprodukten handelt es sich jedoch nicht um die 2,3-Dihydrobenzo-1,4-oxazine 4 (bzw. regioisomeren Oxazepine-Derivate), sondern Markovnikov-strukturierte 1:1-Addukte 7 und 8 der Sulfonylchloride 3 an die allylischen Doppelbindungen von 1 und 2.

Die angegebene Struktur der 7 und 8 als 2-Acetyl-amino-phenyl-(2-chlor-3-aryltio-propyl)-ether 7 bzw. deren Methylhomologe 8 geht aus den elementaranalytischen und spektroskopischen Daten hervor. Die Verbindungen sollten aufgrund des jeweils enthaltenen asymmetrischen C-Atoms als Racemate vorliegen.

¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zum regiochemischen Verlauf dieser Reaktionen am Beispiel der Umsetzung von 2 mit 3b zeigten, daß in diesem Falle bei –60°C zunächst 86% anti-Markovnikov- (aM) 6b (CH₃: δ = 1,31 ppm) neben 14% Markovnikov-Addukt (M) (CH₃: δ = 1,68 ppm) 8b vorlagen. Das anti-Markovnikov-Addukt lagerte sich bei Raumtemperatur langsam, beim Umkristallisieren rasch und vollständig in das Markovnikov-Regioisomere 8b um.

Literatur

- [1] Baldwin, J. E.: J. chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 734
- [2] Mühlstädt, M.; Schubert, Ch.; Kleinpeter, E.: J. prakt. Chem. **1985**, 327, 270 (u. zit. Lit.)
- [3] Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Curtis, N. J.; Kiel, W. A.; Wong, C. K.: J. chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 725
- [4] Meinhold, H.; Mühlstädt, M.: J. prakt. Chem. **328** (1986) 137
- [5] Clive, D. L. J.; Farina, V.; Singh, A.; Wong, C. K.; Kiel, W. A.; Menchen, S. M.: J. org. Chem. **45** (1980) 2120
- [6] Terao, K.; Toshimitsu, A.; Uemura, S.: J. chem. Soc., Perkin Trans. I **1986**, 1837 (und zitierte Literatur)
- [7] Mühlstädt, M.; Hollmann, K.; Widera, R.: Z. Chem. **28** (1988) 436
- [8] Tiffany, B. D.: J. Amer. chem. Soc. **70** (1948) 592

eingegangen am 9. Februar 1989

ZCM 9598

Reaktionen mit Dimethylcarbonat;¹⁾ Ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Coffein

Helmut Jansen in de Wal, Manfred Lissel²⁾

Universität Bielefeld, Fakultät für Chemie, Universitätsstraße 25, D-4800 Bielefeld 1

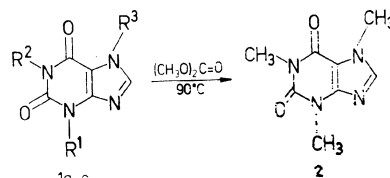
Professor Dr. Dr. h.c. Karlheinz Lohs zum 60. Geburtstag gewidmet

Im Rahmen eines Forschungsprojektes über den Ersatz hochgiftiger Arbeitsstoffe durch weniger gefährliche untersuchen wir die Methylierungseigenschaften von Dimethylcarbonat als Alternative zu Dimethylsulfat und Methyljodid und haben über die Methylierung von Mercaptanen und Phenolen [1], Imidazolen [2] und Pyrazolonen [3] berichtet.

Daß die Verwendung von Dimethylcarbonat als Ersatzstoff für Dimethylsulfat sinnvoll sein kann, zeigt die Gegenüberstellung der toxikologischen Daten [4] für die akute Wirkung. So ist nach oraler Gabe: Dimethylcarbonat LD₅₀ (Ratte) = 12800 mg/kg [5]; Dimethylsulfat LD₅₀ (Ratte) = 440 mg/kg [6]. Wird Dimethylcarbonat von der Ratte inhaled, so bemerkt man keine Vergiftungserscheinungen bis zu 1000 ppm/6 h. 5000 ppm/6 h führen zu Vergiftungserscheinungen, die in unbelasteter Atmosphäre rasch nachlassen; eine Autopsie zeigte keine Abnormalitäten der inneren Organe [5]. Im Vergleich dazu ist die tödliche Dosis für Dimethylsulfat 30 ppm/4 h [5]. LD₅₀ (Meerschweinchen) für die Hautresorption von Dimethylcarbonat ist größer als 10 ml/kg [5].

Die kanzerogene, mutagene und teratogene Wirkung des Dimethylsulfats erfordert seine Einstufung als krebserzeugenden Gefahrstoff, dessen Verwendung zu vermeiden ist [8, 9]. Über das im großtechnischen Maßstab hergestellte Dimethylcarbonat ist keine Literatur publiziert, die auf diese Gefahren hinweist; a priori sind sie aber denkbar.

Coffein wird im Labor und in der Produktion durch Methylierung von Xanthin, Theobromin oder Theophyllin hergestellt [10]. Als Methylierungsmittel wird Dimethylsulfat [11], Methyljodid oder -chlorid [12] oder Dimethylformamid-dimethylacetal [13] verwendet. Durchgesetzt hat sich die Methylierung mit Dimethylsulfat [10], in Laborvorschriften wird die Verwendung folgender Methylierungsmittel beschrieben: Trimethylselenium-hydroxid [14], Tetramethylammoniumhydroxid [15], Trimethyl- oder Butyldimethyl-sulfoniumfluorid [16], Diphenylmethylsulfonium-tetrafluorborat [17], Phosphorsäure-, Phosphonsäure- oder Phosphinsäure-methylester [18], Toluensulfonsäuremethylester [19] oder Diazomethan [20].



1	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	CH ₃	H	CH ₃
c	CH ₃	CH ₃	H

Das von uns gefundene Verfahren kann in bezug auf Aufwand und Ausbeute mit den oben beschriebenen konkurrieren. Wir erhalten nach der angegebenen allgemeinen Vorschrift aus Xanthin (1a) 74%, aus Theobromin (1b) 78% und aus Theophyllin (1c) 67% Coffein (2).

Experimentelles

1,52 g (10 mmol) Xanthin (1a) werden mit 5 ml Dimethylcarbonat, 2 ml Dimethylformamid und 26 mg (0,1 mmol) 18-Krone-6 12 h auf 90°C erhitzt. Es werden 1,44 g (74% d. Th.) Coffein (2) erhalten: Schmp. 235°C (Lit. [17]: Schmp. 232–235°C).

¹⁾ 6. Mitteilung; 5. Mitteilung s. Jansen in de Wal, H.; Lissel, M.: Z. Naturforsch., eingereicht

²⁾ Korrespondenzautor

Literatur

- [1] *Lissel, M.; Schmidt, S.; Neumann, B.*: Synthesis **1986**, 382
- [2] *Lissel, M.*: Liebigs Ann. Chem. **1987**, 77
- [3] *Lissel, M.; Rohani-Dezfuli, A. R.*: Chemiker-Ztg. **111** (1987) 83
- [4] Eine ausführliche Darstellung siehe Lit. [2]
- [5] *Sandmeyer, E. E.; Kirvin jr., C. J.*: in: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (Herausgeber: *Clayton, G. D.; Clayton, F. E.*), Bd. 2A, 3. Aufl., New York, Wiley, 1981, S. 2259
- [6] *Druckrey, H.; Preussmann, R.; Nashed, N.; Ivankovich, S.*: Z. Krebsforsch. **68** (1966) 63
- [7] *Gage, J. G.*: Brit. J. ind. Med. **27** (1970) 1
- [8] Verordnung über gefährliche Stoffe (Gefahrstoffverordnung—GefStoffV), Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 47, S. 1470 vom 5. Sept. 1986
- [9] *Konetzke, G. W.; Gibel, W.; Swart, H.; Lohs, Kh.*: Krebs-erzeugende Faktoren in der Arbeitsumwelt, Berlin, Verlag Volk und Gesundheit, 1984
- [10] *Kleemann, A.; Engel, J.*: Pharmazeutische Wirkstoffe, Bd. 5, 2. Aufl., Stuttgart, Thieme-Verlag, 1982
- [11] Mehrere Varianten sind beschrieben: *Biltz, H.; Damm, P.*: Liebigs Ann. Chem. **413** (1917) 190; *Bredereck, H.; von Schuh, H. G.; Martini, A.*: Chem. Ber. **83** (1950) 201; *Chmelevskij, V. I.; Abramova, E. I.*: Ž. obšč. Chim. **28** (1958) 1970; *Soloveva, A. B.; Delnik, V. B.; Semikolenykh, L. M.*: Med. Prom. SSSR **20** (1966) 31; *Ogilvie, K. K.; Beaucauge, S. L.; Gillen, M. F.*: Tetrahedron Letters [London] **1978**, 3203; *Ogilvie, K. K.; Beaucauge, S. L.; Gillen, M. F.; Entwistle, D. W.*: Nucleic Acids Res. **6** (1979) 2221; *Yamawaki, J.; Ando, T.; Hanafusa, T.*: Chem. Letters **1981**, 1143; *Hedayatullah, M.*: J. heterocycl. Chem. **18** (1981) 339; *Nesterov, V. M.; Kucherya, L. A.; Zavalnuk, R. G.; Alibaeva, T. D.*: Chim.-Farm. Z. **1985**, 1389; *Nazareth, A.; Joppich, M.; Panthani, A.; Fisher, D.; Giese, R. W.*: J. Chromatogr. **319** (1985) 382
- [12] *Schmidt, E.; Pressler, H.*: Liebigs Ann. Chem. **217** (1883) 287; *Kossel, A.*: Z. physiol. Chem. **13** (1889) 298; *Fischer, E.; Ach, F.*: Ber. dtsch. chem. Ges. **31** (1898) 1987; *Fischer, E.*: Ber. dtsch. chem. Ges. **32** (1899) 435; *Ogilvie, K. K.; Beaucauge, S. L.; Gillen, M. F.; Entwistle, D. W.; Quilliam M.*: Nucleic Acids Res. **6** (1979) 1695
- [13] *Holy, A.*: ČS-Pat. 191393 vom 15. 12. 1978; *Stanovich, B.; Mirtic, T.; Koren, B.; Tisler, M.; Belcic, B.*: Vestn. Slov. Kem. Drus. **29** (1982) 331; C.A. **98** (1983) 215542
- [14] *Yamauchi, K.; Nakamura, K.; Kinoshita, M.*: Tetrahedron Letters [London] **1979**, 1787
- [15] *Meyers, T. C.; Zeleznick, L.*: J. org. Chem. **28** (1963) 2087
- [16] *Yamauchi, K.; Hisanaga, Y.; Kinoshita, M.*: Synthesis 1980, 852
- [17] *Badet, B.; Julia, M.; Lefebvre, C.*: Bull. Soc. chim. France **1984**, 431
- [18] *Yamauchi, K.; Hayashi, M.; Kinoshita, M.*: J. org. Chem. **40** (1975) 385; *Tanabe, T.; Yamauchi, K.; Kinoshita, M.*: Bull. chem. Soc. Japan **49** (1976) 3224
- [19] *Frydman, B. J.; Troparesky, A.*: An. Asoc. Quim. Arg. **45** (1957) 79; C. A. **52** (1958) 6364; *Rodionov, W.*: Bull. Soc. quim. France [4] **39** (1926) 305
- [20] *Biltz, H.; Beck, A.*: J. prakt. Chem. [2] **118** (1926) 206

eingegangen am 6. Februar 1989

ZCM 9594

Zur IR-spektroskopischen Spurenbestimmung organischer Stoffe

Günter Hanschmann (1), Renate Arfeller (1), Reiner Salzer (2)

Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungsstelle für chemische Toxikologie, Leipzig, DDR-7050 (1); Karl-Marx-Universität Leipzig, Sektion Chemie, Leipzig, DDR-7010 (2)

Akademienmitglied Professor Dr. Dr. h.c. Karlheinz Lohs zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei der Spurenbestimmung organischer Stoffe in Umweltproben (Boden, Wasser, Organismen) müssen wegen des gehäuften Auftretens schwerflüchtiger polarer Substanzen als Alternative oder

Ergänzung zur routinemäßig eingesetzten GC/MS-Analyse HPLC- und DC/IR-Kopplungen [1] hinzugezogen werden. Dabei sind infolge der häufig wechselnden Anforderungen und Bedingungen in der forensisch-toxikologischen und ökotoxikologischen Analytik Off-line-Verfahren vorzuziehen [2–5]. Diese sind jedoch relativ störanfällig, so daß es nicht immer gelingt, publizierte Analysengänge streng nachzuvollziehen.

Außerdem ist die Art und Weise der Probenpräparation für die unmittelbare Messung, abgesehen von den Eigenschaften der Substanz, noch von den Eigenarten des Meßgerätes bzw. des Zubehörs abhängig. Zunächst kommt es sehr wesentlich darauf an, die Substanzspuren auf engem Raum zu konzentrieren, und zwar möglichst in einer Form, die dem Strahlenquerschnitt am Meßort angepaßt ist. Beim IR-Spektrophotometer SPECORD M80 (VEB Carl Zeiss Jena) z. B. bedeutet das einen spaltförmigen Auftrag, wenn die Präparation durch Auftropfen der Substanz auf ein IR-durchlässiges Fenster erfolgt. Es kann dadurch eine Extinktionserhöhung bis zum Doppelten gegenüber punktförmiger Auftragung erzielt werden. Flüchtige Verbindungen mißt man zweckmäßigerweise als Lösung in einer Mikroküvette, und stark streuende Proben müssen zu einer Tablette verarbeitet werden. Nach unseren Erfahrungen sind im letzteren Fall die besten Ergebnisse zu erzielen, wenn man die isolierte Substanzspur aus einer Mikroliterspritze heraus in am Kanülenende haftendes KBr-Pulver überführt und zu einer Mikrotablette von 3 mm Durchmesser verpreßt [6]. Für die anschließende Messung eignet sich beim SPECORD M80 am besten der justierbare Probenhalter, da hier die geringsten apparativ bedingten Strahlungsverluste auftreten.

Störungen aus dem IR-durchlässigen Träger (z. B. KBr) lassen sich durch Anwendung der Back-correction-Technik weitgehend

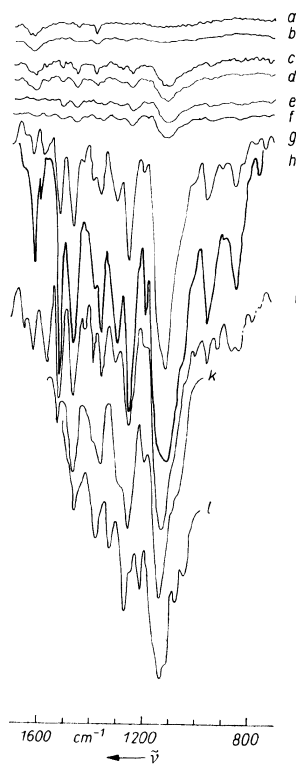


Bild 1 IR-Spektren von Nonylphenoethoxilat (NPEO) auf KBr-Preßlingen von 12 mm Durchmesser;

a leerer Preßling; b Glättung nach Savitzky und Golay [8] (7 Punkte); c 10 µg NPEO auf a; d Glättung (5 Punkte); e Differenz (d-b); f Glättung (5 Punkte); g Dehnung (10fach); h Referenzspektrum (100 µg NPEO); i 5 µg NPEO, nach „back correction“ 20fach gedehnt; k 500 ng NPEO (mit „back correction“); l 100 ng NPEO (mit „back correction“); Meßbedingungen für die Spektren a–i (SPECORD M80) und k und l (FTIR-Spektrometer IRF 180 des ZWG der AdW der DDR) (Angaben in Klammer): Auflösung/cm⁻¹: 6 (16); Meßpunktabstand/cm⁻¹: 8 (8); Akkumulationen: 8 (120); Spülung: Trockenluft (N₂); Meßzeit/min: 15 (4)