

Reaktionen mit Dimethylcarbonat, 2¹⁾***N*-Methylierung von Imidazol und Derivaten**

Manfred Lissel

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

Eingegangen am 21. Juli 1986

Reactions with Dimethyl Carbonate, 2¹⁾. — *N*-Methylation of Imidazole and Derivatives

The use of dimethyl carbonate as methylating agent for imidazole derivatives is demonstrated by selected examples. The comparison of the toxicological values of dimethyl carbonate and dimethyl sulfate should inspire to replace the highly toxic dimethyl sulfate by dimethyl carbonate.

Im Rahmen unserer Forschungen über eine Alternative zu hochgiftigen Arbeitsstoffen beobachteten wir, daß Dimethylcarbonat unter Phasentransfer-katalytischen Bedingungen ein ausgezeichnetes Methylierungsmittel für organische Substrate ist und als Alternative zum toxischen und cancerogenen Dimethylsulfat oder Methyljodid verwendet werden kann²⁾. Die methylierenden Eigenschaften werden am Beispiel des Imidazols und seinen Derivaten demonstriert. Einige der hergestellten *N*-Methylimidazole sind als Zwischenprodukte für pharmakologisch wirksame Substanzen oder Pestizide von Bedeutung, sie können als Textilhilfsstoffe und als Kunststoffzusätze verwendet werden³⁾.

Daß die Verwendung von Dimethylcarbonat als Ersatz für Dimethylsulfat sinnvoll sein kann, zeigt die Gegenüberstellung der toxikologischen Daten. Bei Dimethylcarbonat ist LD₅₀ (Ratte) für die orale Gabe 12800 mg/kg; für subkutane Injektion gilt 8500 mg/kg⁴⁾. LD₅₀ (Meerschweinchen) ist für die Hautresorption größer als 10 ml/kg⁴⁾. Die entsprechenden Werte für Dimethylsulfat: oral 440 mg/kg und subkutan 30 mg/kg⁵⁾. Wird Dimethylcarbonat von der Ratte inhaliert, 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 Abnormitäten der inneren Organe⁶⁾. Im Vergleich dazu ist die tödliche Dosis für Dimethylsulfat 30 ppm/4 h⁷⁾. Entsprechend niedrig ist der MAK-Wert für Dimethylsulfat: 0.01 ppm⁸⁾. Ein Wert für Dimethylcarbonat ist nicht festgelegt; in Großbritannien gilt als provisorischer Grenzwert 100 ppm⁶⁾.

Die Methylierung von Imidazolen kann in neutralem Medium mit Methyljodid⁹⁾, Dimethylsulfat¹⁰⁾ oder Diazomethan¹¹⁾ erfolgen oder in Gegenwart einer Base mit Dimethylsulfat¹²⁾, Methyljodid¹³⁾, mit den Methylestern verschiedener Sauerstoffsäuren des Phosphors^{14,15)}, dem Dimethylacetal des *N*-Methylpyrrolidons¹⁶⁾, Trimethylselenonium-¹⁷⁾ oder -sulfoniumhydroxid¹⁸⁾, oder Oxalsäuredimethylester³⁾. Nur für den industriellen Bereich anwendbar ist die Methylierung mit Methanol/Al₂O₃/H₃PO₄/TiO₂/Phosphorsäuretrimethylester in 3000 h bei 350°C¹⁹⁾, die Umlagerung des Imidazolgerüsts ist unter vergleichbaren Bedingungen möglich²⁰⁾.

Von den aufgezählten Methoden hat sich nur die Reaktion mit Dimethylsulfat oder Methyljodid in Gegenwart von Base durchgesetzt. Als Nebenreaktion wird vor allem bei Umsetzungen mit Methyljodid die Bildung des Dimethylimidazolium-Salzes beschrieben²¹⁾. Nebenreaktionen und somit nur 37–54% Ausbeute nach bis zu 10.5 h bei 200°C werden auch für die Reaktionen mit

den Methylestern einiger Sauerstoffsäuren des Phosphors beschrieben. Nachteil der Verwendung von Trimethylselenonium- oder -sulfonium-hydroxid ist auch, daß Dimethylselenid bzw. -sulfid in stöchiometrischen Mengen freigesetzt wird.

Unter Phasentransfer-katalytischen Bedingungen²²⁾ wird bei der Methylierung mit Methyljodid keine Bildung des *N,N'*-disubstituierten quartären Salzes beobachtet. So erhält man mit KOH/CH₃I²³⁾ oder Kalium-*tert*-butylat/CH₃I²⁴⁾ nach 12–18 h bei Raumtemperatur 61–86% *N*-Methylierung.

Imidazol wird von Dimethylcarbonat in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators und Kaliumcarbonat als Base in sehr guten Ausbeuten *N*-methyliert. Der Einfluß von Katalysator und Base ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1. Einfluß von Katalysator und Base auf die Bildung von 1-Methylimidazol (**2a**)

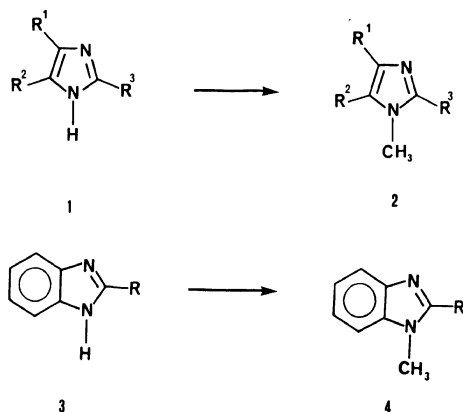
Katalysator/Base	% 2a ^{a)}
[18]Krone-6/K ₂ CO ₃	91
Aliquat 336 ^{b)} /K ₂ CO ₃	84
TDA-1 ^{c)} /K ₂ CO ₃	43
ohne/K ₂ CO ₃	15
ohne/K ₂ CO ₃ + DMF	21
[18]Krone-6/K ₂ CO ₃ + DMF	22
[18]Krone-6/KOH	25
[18]Krone-6/NaOCH ₃	12

a) Isolierte Ausbeute nach 12 h/90°C. — b) Tricaprylmethylammonium-chlorid. — c) Tris(3,6-dioxaheptyl)amin.

2a ist einziges Reaktionsprodukt, ein möglicher Angriff an der Carbonylgruppe des Esters findet nicht statt. Der Rest des Eduktes wird unverändert zurückgewonnen: es besteht die Möglichkeit zur weiteren Optimierung der Reaktionsbedingungen. Wird zum Beispiel die Reaktionszeit verlängert, so steigt die Ausbeute an **2a**; nach 72 h isoliert man auch bei den Reaktionen ohne Katalysator oder ohne zusätzliche Base über 90% *N*-Methylimidazol **2a**. Die Ergebnisse weiterer Experimente sind Schema 1 zu entnehmen. Die angegebenen Ausbeuten werden nach unseren Standardbedingungen erhalten und beziehen sich auf die isolierten Produkte. Wegen der schlechten Löslichkeit der Nitroimidazol-Derivate **1f** und **1g** in Dimethylcarbonat haben wir bei diesen Umsetzungen Dimethylformamid als Cosolvens verwendet.

Die 4-Nitroimidazol-Derivate reagieren zu **2f** bzw. **2g**. Nicht umgesetztes Edukt wird zurückgewonnen. Mit Dimethylsulfat/NaOH wird aus **1f** 59% **2f** neben 19% 1-Methyl-5-nitroimidazol erhalten, und mit anderen Methylierungsbedingungen entsteht das 5-Nitroimidazol-Derivat als Hauptprodukt¹²⁾. Wie beim Dimethylsulfat wird nur eine Methylgruppe übertragen, wobei die isomerenfreie Bildung von **2f** bzw. **2g** auf einen Angriff der konjugierten Base des Imidazols auf die Methylgruppe deutet²⁸⁾.

Schema 1



1, 2	R ¹	R ²	R ³	%	3, 4	R	%
a	H	H	H	91	a	H	81
b	H	H	CH ₃	85	b	CH ₃	78
c	H	H	iso-C ₃ H ₇	79	c	C ₆ H ₅	70
d	H	H	C ₆ H ₅	94			
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	95			
f	NO ₂	H	H	57			
g	NO ₂	H	CH ₃	52			

Imidazol wurde unter Standardbedingungen auch mit Diethyl-, Diallyl-, Dibenzyl-, Ethylen- und Bis(2-pentyl)carbonat umgesetzt. In keinem der Experimente wurde ein definiertes Produkt erhalten. Die gleiche Reaktivität wird bei der Verwendung von Toluolsulfonsäureestern²⁵⁾ zur Alkylierung und bei der Reaktion von Estern mit Lithiumiodid²⁶⁾ (Taschner-Eschenmoser-Reaktion) oder anderen Nucleophilen²⁷⁾ gefunden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. Siedepunkte beziehen sich auf die Luftbadtemp. einer Kugelrohrdestillationsanlage. — ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian EM 360 (CCl₄) oder Bruker WH 80 (CDCl₃) aufgenommen. — Analytische Gaschromatographie erfolgte mit dem Chromatographen 4200 der Firma Carlo Erba an einer 3-m-Säule mit 10% OV 17 auf Chromosorb W-HD oder an einer 25-cm-Glaskapillarsäule mit OV 101 als stationärer Phase. — Dünnschichtchromatographische Untersuchungen erfolgten auf mit Kieselgel 60 der Fa. Merck selbstbeschichteten Platten, entwickelt wurde mit Petrolether/Ether (1:1) oder Chloroform/Aceton (1:1).

Ausgangsmaterialien: Die Ausgangsverbindungen **1b–g** wurden von der Fa. BASF AG zur Verfügung gestellt. TDA-1 erhielten wir von der Firma Rhone-Poulenc Ind. und Aliquat 336 von der Fa. Hoechst AG. Die übrigen Materialien haben wir käuflich erworben.

Allgemeine Vorschrift zur Methylierung mit Dimethylcarbonat: Zu 2.1 g (15 mmol) gepulvertem Kaliumcarbonat werden 680 mg (10 mmol) Substrat, 5 ml Dimethylcarbonat und 24 mg (0.1 mmol) [18]Krone-6 gegeben. Das Gemisch wird 10 h bei 100°C Badtemp. gerührt. Zum Aufarbeiten wird das überschüssige Dimethylcarbonat abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert, Feststoffe werden umkristallisiert.

Tab. 2. Ausbeuten, Sdp. [°C/Torr] oder Schmp. [°C] von N-Methylimidazol-Derivaten **2, 4**

N-Methyl- ...imidazol	% Ausb.	Sdp. [°C/Torr] Schmp. [°C]	Lit.
... 2-isopropyl ... (2c)	79	68–73/12	29)
... 2-phenyl ... (2d)	94	170/12 42/43	10)
... 4,5-diphenyl ... (2e)	95	158	30)
... 4-nitro ... (2f)	57	134	12)
... benz ... (4a)	81	60–61	31)
... 2-phenylbenz ... (4c)	70	96	32)
N-Methylimidazol (2a)	91	78–80/12	21)
1,2-Dimethyl- imidazol (2b)	85	85–90/12	33)
1,2-Dimethyl- -4-nitroimidazol (2g)	52	184	34)
1,2-Dimethyl- benzimidazol (4b)	70	110	35)

CAS-Registry-Nummern

1a: 288-32-4 / **1b:** 693-98-1 / **1c:** 36947-68-9 / **1d:** 670-96-2 / **1e:** 668-94-0 / **1f:** 3034-38-6 / **1g:** 696-23-1 / **2a:** 616-47-7 / **2b:** 1739-84-0 / **2c:** 22509-02-0 / **2d:** 3475-07-8 / **2e:** 50609-88-6 / **2f:** 3034-41-1 / **2g:** 13230-04-1 / **3a:** 51-17-2 / **3b:** 615-15-6 / **3c:** 716-79-0 / **4a:** 1632-83-3 / **4b:** 2876-08-6 / **4c:** 2622-63-1 / K₂CO₃: 584-08-7 / [18]Krone-6: 17455-13-9 / TDA-1: 70384-51-9 / Tricaprylmethylammonium-chlorid: 5137-55-3

- M. Lissel, S. Schmidt, B. Neumann, *Synthesis* **1986**, 382.
- M. Lissel, vorgetragen bei: IUPAC, 1st International Symposium on Organic Chemistry in Technological Perspective, Jerusalem, Juni 1986, und Deutsch-Österreichisches Chemikertreffen, Innsbruck, Mai 1986.
- BASF AG (Erf. H. Spaening, A. Steimmig), Belg. Pat. 656675 (4. Juni 1965) [*Chem. Abstr.* **64** (1966) 19629].
- E. E. Sandmeyer, C. J. Kirwin jr. in *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* (G. D. Clayton, F. E. Clayton, Ed.), 3. Aufl., Bd. 2A, S. 2356, Wiley, New York 1981.
- H. Druckrey, R. Preussmann, N. Nashed, S. Ivankovich, *Z. Krebsforsch.* **68** (1966) 103.
- J. G. Gage, *Brit. J. Ind. Med.* **27** (1970) 1.
- E. E. Sandmeyer, vgl. Lit.⁴⁾, S. 2094.
- G. Hommel, *Handbuch der gefährlichen Güter*, Springer-Verlag, Berlin 1978 (Krebserzeugend: seit 1985 in Abt. III/A2).
- O. Wallach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15** (1882) 644.
- I. E. Balaban, H. King, *J. Chem. Soc.* **127** (1925) 2713.
- N. P. Beduyagina, I. N. Getsowa, I. Y. Postovskii, *Zh. Obshch. Khim.* **32** (1962) 3011.
- W. G. Forsyth, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **127** (1925) 573.
- A. F. Pozharski, A. M. Simonov, *Zh. Obshch. Khim.* **33** (1963) 179.
- K. Yamauchi, M. Kimoshita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2506.
- M. Hayashi, K. Yamauchi, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **49** (1976) 283.
- J. Singh, M. B. Nigam, V. Sardana, P. C. Jain, N. Amand, *Ind. J. Chem. Soc. B*, **20** (1981) 596.

- ¹⁷⁾ K. Yamauchi, K. Nakamura, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1787.
- ¹⁸⁾ K. Yamauchi, T. Tanabe, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 638.
- ¹⁹⁾ BASF AG (Erf. H. Spaening, T. Dockner, A. Frank), D.O.S. 2106877 (24. August 1972) [*Chem. Abstr.* **77** (1972) 140067]. Variation von Katalysator oder Temperatur: BASF AG (Erf. T. Dockner, H. Krug), D.O.S. 2233908 (24. Januar 1974) [*Chem. Abstr.* **80** (1974) 108532].
- ²⁰⁾ Air Products and Chemicals (Erf. W. E. Erner), US-Pat. 3177223 (6. April 1965) [*Chem. Abstr.* **63** (1965) 1795].
- ²¹⁾ M. Häring, *Helv. Chim. Acta* **42** (1959) 1845.
- ²²⁾ E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 2. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- ²³⁾ L. J. Mathias, D. Burkett, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4709.
- ²⁴⁾ W. G. Guida, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3172.
- ²⁵⁾ F. Drahowzal, D. Klamann, *Monatsh. Chem.* **82** (1951) 588.
- ²⁶⁾ E. Taschner, B. Libereck, *Rocz. Chem.* **30** (1956) 323. – F. El-singer, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **43** (1960) 113.
- ²⁷⁾ P. A. Bartlett, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4459.
- ²⁸⁾ J. H. Ridd, B. V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1363.
- ²⁹⁾ J. Rieger, *Monatsh. Chem.* **9** (1888) 603.
- ³⁰⁾ L. Hunter, J. A. Marriott, *J. Chem. Soc.* **1941**, 777.
- ³¹⁾ K. W. F. Kohlrausch, R. Seka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71** (1938) 985.
- ³²⁾ R. Weidenhagen, G. Train, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75** (1942) 1936.
- ³³⁾ H. A. D. Jowett, C. E. Potter, *J. Chem. Soc.* **83** (1903) 469.
- ³⁴⁾ V. K. Bhagwat, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **127** (1925) 1832.
- ³⁵⁾ M. T. Le Bris, H. Wahl, T. Jambu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 343.

[115/86]