

HANS GROSS und ALFRED RIECHE

Über α -Halogenäther, VIII¹⁾

Derivate der Orthoameisensäure aus Dichlormethyl-alkyl-äthern

Aus dem Institut für Organische Chemie der

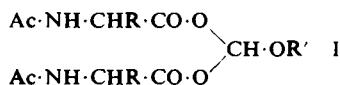
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 31. August 1960)

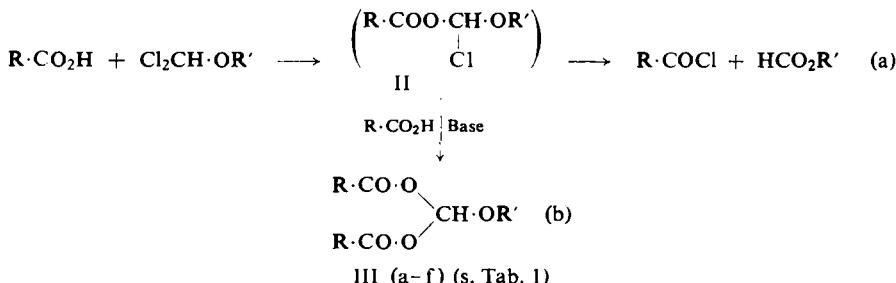
Dichlormethyl-alkyl-äther geben mit Triäthylaminsalzen von Carbonsäuren asymm. Diacyloxymethyl-alkyl-äther, die zu Acylierungen Verwendung finden können. Aus Dichlormethyl-alkyl-äther und Natriumalkoholaten entstehen gemischte Orthoameisensäureester, während Bleimercaptid unter Bildung von Trithio-orthoformiat reagiert.

A. DIACYLOXYMETHYL-ALKYL-ÄTHER

In der VII. Mitteilung¹⁾ wurde u. a. die Darstellung einer Reihe von neuen Derivaten der Orthoameisensäure — gemischten Anhydriden von Acylaminosäure und Orthoameisensäureester (I) — durch Umsetzung von Dichlormethyl-alkyl-äthern mit Acylaminosäuren beschrieben.



Wie jetzt festgestellt wurde, geben auch einfache Carbonsäuren asymm. Diacyl-oxymethyl-alkyl-äther (III). Die Reaktion von Carbonsäuren und Dichlormethyl-alkyl-äther verläuft normalerweise vermutlich über das sehr instabile Zwischenprodukt II, das sich, wie früher²⁾ berichtet wurde, sofort in Säurechlorid und Alkylformiat



ersetzt, Gl. (a). Im inerten Medium und bei Anwesenheit von überschüssiger Carbon-säure und einem HCl-bindenden Mittel reagiert II jedoch weiter unter Bildung der stabilen Orthoderivate, Gl. (b). Tab. 1 bringt eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen.

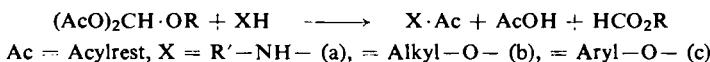
¹⁾ VII. Mitteil.: K. PODUŠKA und H. GROSS, Chem. Ber. 94, 527 [1961], vorstehend.

2) A. RIECHE und H. GROSS, Chem. Ber. 92, 83 [1959].

Tab. 1. asymm. Diacyloxymethyl-alkyl-äther (III a-f)

	R	R'	Ausb. in %	Sdp./Torr (Schmp. °C)	n_D^{20}	Summenformel	Analysen C H N
III a	CH ₃	CH ₃	61	85°/7	1.4052	siehe VII. Mitteilung ¹⁾	
III b	CH ₃	n-C ₄ H ₉	53	111–112°/12	1.4153	C ₉ H ₁₆ O ₅ (204.2)	Ber. 52.94 7.91 Gef. 53.15 8.19
III c	C ₂ H ₅	CH ₃	61	100–101.5°/12	1.4136	C ₈ H ₁₄ O ₅ (190.2)	Ber. 50.52 7.43 Gef. 50.27 7.63
III d	C ₆ H ₅	CH ₃			siehe exper. Teil		
III e	C ₆ H ₄ -NO ₂ (p)	CH ₃	88	(155–156°)		C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₉ (376.3)	Ber. 51.07 3.22 7.45 Gef. 51.43 3.24 7.52
III f	C ₆ H ₄ -NO ₂ (p)	n-C ₄ H ₉	87	(114–116°)		C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₉ (418.4)	Ber. 54.55 4.34 6.70 Gef. 54.83 4.55 6.61

Die asymm. Diacyloxymethyl-alkyl-äther sind je nach Acylrest flüssig oder fest; in wäßrig-saurem Medium werden sie leicht zu Ameisensäure, Carbonsäure und Alkohol hydrolysiert. Ebenso wie die früher beschriebenen Aminosäurederivate (I) setzen sie sich leicht mit Aminen unter Abspaltung von Formiat und Carbonsäure unter Bildung des entsprechenden Amids um (a):



Nach demselben Schema gelingt auch die Acylierung von Alkoholen (b) und Phenolen (c). Während die Acylierung von Aminen z. T. schon beim Vermischen der Komponenten unter Selbsterwärmung verläuft, ist bei Umsetzung mit Alkoholen oder Phenolen stets Erwärmen oder Zusatz katalytisch wirkender Stoffe wie Triäthylamin etc. notwendig. Eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen zeigt Tab. 2.

Tab. 2. Acylierungen mit asymm. Diacyloxymethyl-alkyl-äthern

Reakt.-Produkt	Acylier.-Mittel	Ausb. %	Schmp. (Lit.)
p-Toluidin-acetat	IIIa	86	147.5 - 148.5° (147°) ³⁾
p-Toluidin-acetat	IIIb	77	148 - 149.5°
p-Toluidin-propionat	IIIc	82	122 - 124° (123°) ⁴⁾
p-Toluidin-benzoat	IIId	69	157 - 159° (158°) ⁵⁾
p-Toluidin-p-nitrobenzoat	IIIf	85	195 - 197.5° (197°) ⁶⁾
Benzylamin-benzoat	IIId	51	101 - 103° (105 - 106°) ⁷⁾
Hydrochinon-diacetat	IIIa	85	121° (122°) ⁸⁾
Zimtalkohol-p-nitrobenzoat	IIIf	87	72 - 73° (74 - 75°) ⁹⁾

B. GEMISCHTE ORTHOAMESENSÄUREESTER¹⁰⁾

Das Halogen in α -Chloräthern läßt sich durch Umsetzung mit Natriumalkoholat leicht durch die Alkoxygruppe austauschen. Aus Monochloräthern erhält man so Acetale¹¹⁾, während asymm. Dichlordimethyläther sinngemäß gemischte Orthoameisensäureester (IV) ergibt, die hiermit in eindeutiger Weise zugänglich sind:



Die Natriumalkoholate kann man durch Reaktion von feinst gepulvertem Natrium mit der berechneten Menge Alkohol mit absol. ätherischer Lösung leicht herstellen¹²⁾; die weitere Umsetzung erfolgt ohne Isolierung des Alkoholats im gleichen Medium durch Zutropfen des Dichloräthers und kurzes Erwärmen.

Nähere Angaben über die dargestellten Orthoester bringt Tab. 3.

³⁾ W. KELBE, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 1200 [1883].

⁴⁾ L. M. NORTON und W. D. LIVERMORE, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2270 [1887].

⁵⁾ O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. **214**, 217 [1882].

⁶⁾ L. GATTERMANN und O. NEUBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 1082 [1892].

⁷⁾ E. BECKMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3334 [1890].

⁸⁾ O. DIMROTH, H. ELER und K. WEHR, Liebigs Ann. Chem. **446**, 143 [1926].

⁹⁾ K. HESS und W. WUSTROW, Liebigs Ann. Chem. **437**, 271 [1924].

¹⁰⁾ S. a. Dissertat. H. GROSS, Univ. Jena 1957.

¹¹⁾ S. z. B. A. LIEBEN, Liebigs Ann. Chem. **141**, 136 [1867]; **146**, 170 [1868]; S. SABETAY und P. SCHVING, Bull. Soc. chim. France **43**, 1341 [1928].

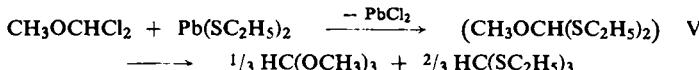
¹²⁾ Hierbei muß Überschuß von Alkohol unbedingt vermieden werden, da sonst die Reaktion in anderem Sinne verläuft.

Tab. 3. Gemischte Orthoameisensäureester (IV)

R	Ausb. in %	Sdp./Torr	n_D^{20}	Summenformel	Analyse	
					C	H
CH ₃	43	100.5—101° (Lit. ¹³⁾ : 101—102°)	1.3787			
C ₂ H ₅	56	133—134°	1.3868	C ₆ H ₁₄ O ₃ (134.2)	Ber. 53.71 Gef. 53.51	10.52 10.39
n-C ₃ H ₇	58	61.5—62°/11	1.4010	C ₈ H ₁₈ O ₃ (162.2)	Ber. 59.23 Gef. 59.13	11.18 10.94
cycl.-C ₆ H ₁₁	36	107—109°/0.4	1.4671	C ₁₄ H ₂₆ O ₃ (242.4)	Ber. 69.38 Gef. 68.99	10.81 10.73
C ₆ H ₅	41.5	114°/0.05	1.5517	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ (230.3)	Ber. 73.03 Gef. 73.06	6.13 6.33

C. TRITHIO-ORTHOAMEISENSÄUREESTER

Bei Umsetzung von asymm. Dichlordimethyläther mit Bleimercaptid in absol. Äther konnte das erwünschte Dithio-orthoformiat (V) nicht isoliert werden, auch wenn unter sehr milden Bedingungen gearbeitet wurde. Statt dessen wurde stets das sehr stabile Trithio-orthoformiat gefunden, das vermutlich in einer Art „Disproportionierungsreaktion“ aus dem Dithio-orthoformiat entstanden war:



Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich eine kleine Menge Orthoameisensäure-trimethyl-ester gewinnen, der zur Charakterisierung durch kurzes Erwärmen mit überschüssigem Anilin in Diphenylformamidin übergeführt wurde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Unter Mitarbeit von ELFRIEDE BEYER und URSULA BEIER

Diacyloxymethyl-alkyl-äther (IIIa—f)

0.1 Mol der Carbonsäure wurde in 20 ccm absol. Äther, die *p*-Nitrobenzoësäure in Dioxan gelöst, mit 0.1 Mol Triäthylamin versetzt und zu der gekühlten und gerührten Mischung 0.05 Mol Dichlormethyl-alkyl-äther tropfenweise zugefügt. Zur Vervollständigung der Reaktion, die sich unter Abscheidung von Triäthylamin-hydrochlorid zu erkennen gab, wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wurde das Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und die äther. Lösung je nach eingesetzter Carbonsäure aufgearbeitet.

Bei den Derivaten der aliphatischen Carbonsäuren wurde der Äther über eine kleine Kolonne abgedampft und der Rückstand nach Absaugen des noch ausgeschiedenen Triäthylamin-hydrochlorids i. Vak. destilliert.

Im Falle der Benzoësäure wurde auf eine Reinigung des Reaktionsproduktes verzichtet, da dieses nicht ohne Zersetzung destilliert werden konnte. Die von Triäthylamin-hydrochlorid filtrierte äther. Lösung des Produktes wurde mit Eiswasser und dann mit gekühlter Hydro-

¹³⁾ A. DEUTSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 117 [1879].

gencarbonatlösung kurz ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdampft. Das Rohprodukt ließ sich ohne weitere Reinigung für Benzoylierungen verwenden.

Bei den *p*-Nitrobenzoësäurederivaten wurde die vom Amin-hydrochlorid filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung gut durchgeführt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet und aus Dioxan/Äther/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeuten und physikalische Daten der dargestellten Verbindungen siehe Tab. 1.

Acylierungen mit Diacyloxymethyl-alkyl-äthern

a) Zur Darstellung von *p*-Toluidin-acetat bzw. -propionat wurden 2 mMol *p*-Toluidin mit ca. 2.3 mMol des entsprechenden Acylierungsmittels versetzt. Es trat sofort Reaktion unter starker Selbsterwärmung ein, wobei die Mischung aufsiedete und die Reaktionsprodukte sich schon in der Wärme kristallin abzuscheiden begannen. Es wurde ganz kurz bis zur Auflösung der ausgeschiedenen Anteile erwärmt. Die abgekühlte kristalline Mischung wurde mit Wasser — bei Verwendung von asymm. Diacetoxyethyl-butyl-äther mit 10-proz. Methanol — gut durchgeführt, das feste Produkt abgesaugt, mit Wasser gespült und getrocknet. Die Produkte zeigten ohne Umkristallisation die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte.

b) *p*-Toluidin-benzoat wurde durch kurzes Erwärmen von 2 mMol *p*-Toluidin mit ca. 2.4 mMol der rohen Benzoylverbindung dargestellt. Die erkaltete kristalline Reaktionsmischung wurde zunächst mit Wasser und dann mit verd. wäßriger Pyridinlösung gut durchgeführt, und der Rückstand nach Abdekantieren der wäßrigen Phase aus 75-proz. Äthanol umkristallisiert.

c) Zur Darstellung von *p*-Toluidin-*p*-nitrobenzoat wurden äquimolare Mengen (ca. 1 mMol) von *p*-Toluidin und asymm. *p*-Nitrobenzoyloxy-dimethyläther erwärmt; die Reaktion trat unter Aufsieden ein, sobald die Mischung geschmolzen war. Das erkaltete Produkt wurde in wenig warmem Pyridin aufgenommen und mit Wasser gefällt. Das Rohprodukt schmolz bei 178—186°; umkristallisiert aus 90-proz. Äthanol.

d) Benzylamin-benzoat wurde analog der bei b). gegebenen Vorschrift dargestellt. Das Rohprodukt wurde aus 75-proz. Äthanol umkristallisiert.

e) *Hydrochinon-diacetat*: 9 mMol Hydrochinon und 5 mMol asymm. Diacetoxy-dimethyläther und 0.5 ccm Triäthylamin wurden 2 Min. zu gelindem Sieden erwärmt. Die abgekühlte Mischung wurde mit Wasser versetzt und gut durchgeschüttelt, wobei sich Hydrochinon-diacetat kristallin abschied. Es wurde abgesaugt und mit Wasser gespült; nach dem Trocknen im Exsikkator zeigte es den angegebenen Schmelzpunkt.

f) *Zimtalkohol-*p*-nitrobenzoat* wurde analog der Vorschrift c) dargestellt; umkristallisiert aus 90-proz. Äthanol. Ausbeuten und physikal. Daten der dargestellten Acylderivate zeigt Tab. 2.

Gemischte Orthoameisensäureester (IV)

a) *Methyl-dialkyl-Derivate*: $1/2$ Mol feinst gepulvertes Natrium wurde in 250 ccm absol. Äther suspendiert; zu der Suspension ließ man unter Kühlung und Rühren $1/2$ Mol Alkohol so zutropfen, daß die Reaktion nicht zu lebhaft wurde. Nach beendeter Zugabe wurde zur Vervollständigung der Alkoholatbildung noch ca. 2 Stdn. ohne Kühlung gerührt und dann 2—3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Suspension des Natriumalkoholats wurde dann auf -10° gekühlt und innerhalb von 1 Stde. eine Mischung von 27 g asymm. Dichlordimethyläther (0.235 Mol) und 30 ccm absol. Äther tropfenweise unter Rühren zugefügt. Nach

Stehenlassen über Nacht wurde 1–2 Stdn. auf 40 bis 45° erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Natriumchlorid abgesaugt und die äther. Phase über eine Kolonne fraktioniert. Wenn das Natriumchlorid sehr feinteilig anfällt (namentlich bei höheren Alkoholen), empfiehlt es sich, eine zu dessen Auflösung gerade notwendige Menge Eiswasser zuzusetzen, die äther. Phase möglichst schnell abzutrennen und sofort mit Natriumsulfat zu trocknen.

b) *Methyl-diphenyl-Derivat*: 0.5 Mol Kaliumphenolat (erhalten durch Eindampfen einer wäßrigen Lösung von 0.5 Mol KOH und 0.5 Mol Phenol, zuletzt i. Vak.) wurden mit 150 ccm trockenem Benzol angerührt und die eisgekühlte Suspension mit 20 g asymm. Dichlordimethyläther (0.174 Mol) wie oben beschrieben umgesetzt. Die Mischung wurde 5 Stdn. auf 50° erwärmt und nach dem Abkühlen mehrmals mit verd. Natronlauge und Wasser durchgeschüttelt. Die Benzol-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. destilliert.

Ausbeuten und physikal. Daten der dargestellten Orthoester siehe Tab. 3.

Umsetzung von Bleimercaptid mit asymm. Dichlordimethyläther

32.9 g (0.1 Mol) *Bleimercaptid* wurden in 40 ccm absol. Äther suspendiert und unter Röhren und Eiskühlung tropfenweise mit 11.5 g (0.1 Mol) *asymm. Dichlordimethyläther* versetzt. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde 1/2 Stde. bei Raumtemperatur und 1/2 Stde. bei 40° gerührt. Nach Abkühlung wurde die äther. Phase vom Bleichlorid abfiltriert und über eine Kolonne fraktioniert. Neben einer kleinen Menge Orthoameisensäure-trimethylester (Sdp. 98–104°) wurden 11.4 g *Trithio-orthoameisensäure-triäthylester* (87% d. Th.) isoliert. Sdp.₉ 121–124°, $n_D^{20.5}$ 1.5412.

Ein nach B. HOLMBERG¹⁴⁾ dargestelltes Präparat zeigte bei gleichem Siedepunkt einen Brechungsindex von $n_D^{19.5}$ 1.5415.

Zum Nachweis des *Orthoameisensäure-trimethylesters* wurde eine kleine Probe mit überschüss. Anilin 3 Min. zu gelindem Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Inhalt des Röhrchens fest. Das auf Ton abgepreßte Produkt schmolz nach Umkristallisation aus Äthanol bei 137–138°. Schmp. von *N,N'-Diphenyl-formamidin*: 138–139°¹⁵⁾.

¹⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1741 [1907].

¹⁵⁾ L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. **287**, 366 [1895].