

Über Reaktionen mit Betain, 6. Mitt.:

Zur Chemie einiger Malonester-enolbetaine

Von

Helga Wittmann*, Johanna Kuhn-Kuhnenfeld, H. Binder,
H. Sterk und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 13. Oktober 1970)

Reactions with Betain, VI: The Chemistry of Several Malonate Betaines

An IR-spectroscopic investigation concerning the malonate betaines **1—7** gives an insight in the charge density distribution. The position of the C=O frequencies of the betaines **1** and **2** with alkyl ester groups shows complete resonance between the ester carbonyls, while with the phenolic esters **4**, **5** and **7** an C=O absorption is observed which shows a considerable ylid participation. The chemical properties of the betaines agree with this; e.g. the bis-phenoxycarbonylbetaine **4** is decomposed totally at its melting point. However, the thermolysis of **1** and **2** gives picolinic acid esters and carbonic acid esters. The mechanism of these reactions is discussed.

IR-spektroskopische Untersuchungen an den Malonesterbetainen **1—7** geben Hinweise auf die Schwerpunkte der Ladungsverteilung. Während die Lage der CO-Banden der Betaine **1** und **2** mit rein aliphatischer Esterkomponente auf vollständige Resonanz zwischen den Estercarbonylen hinweist, ist bei jenen mit aromatischen Estergruppen (**4**, **5** und **7**) eine CO-Funktion zu beobachten, die schon auf einen gewissen Ylidanteil schließen läßt. Damit im Einklang stehen auch ihre chemischen Eigenschaften. Z. B. zersetzt sich das Bisphenoxycarbonylbetain **4** beim Schmelzpunkt vollständig. Die Thermolyse von **1** und **2** führt dagegen sowohl zu Picolin- als auch zu Kohlensäureestern. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Kröhnke¹ hat aus Brommalonsäure-diäthylester und Pyridin ein Ester-enolbetain (**1**) erhalten, welches einen neuen Verbindungs-

* Herrn Direktor Dr. techn., Dr. rer. nat. h. c., Dr. phil. h. c. W. G. Stoll, Basel, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

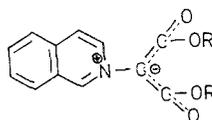
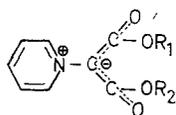
¹ F. Kröhnke, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 543 (1937).

typus darstellt. Dieses Malonester-betain weist zwei charakteristische Strukturelemente auf:

1. Die Sonderstellung des Pyridinkernes gegenüber anderen tert. Aminen, welche durch den aromatischen Charakter des Pyridins einerseits und die elektronensaugende Wirkung des quartären Stickstoffes andererseits bedingt ist.

2. Die negative Ladung am Enolsauerstoff vermag mit anderen Gruppen des Moleküls in Resonanz zu treten, so daß eine exakte Unterscheidung zwischen Enol- bzw. C-Betain nicht immer möglich sein sollte.

Auf Grund dieser Überlegungen schien es interessant, solche „Malonester-Betaine“ darzustellen und ihr chemisches Verhalten zu studieren.



- 1¹: R₁ = R₂ = C₂H₅
 2 : R₁ = R₂ = C₄H₉
 3 : R₁ = C₂H₅, R₂ = C₆H₅
 4 : R₁ = R₂ = C₆H₅
 5 : R₁ = R₂ = o-Chlor-p-tolyl

- 6¹: R = C₂H₅
 7 : R = C₆H₅

Einen ersten Hinweis auf die Schwerpunkte der Ladungsverteilung im Molekül erhält man durch IR-spektroskopische Untersuchungen an den Malonesterbetainen 1—7 mit verschiedenen Esterkomponenten. Lügen die genannten Betaine tatsächlich als Enol-Betaine vor, so müßte im IR-Spektrum eine Estercarbonylbande bei 1740—1760/cm neben der Absorption der enolisierten CO-Gruppe zu beobachten sein.

Wie Tab. 1 zeigt, findet sich bei den Betainen 1, 2 und 6 mit aliphatischer Estergruppe nur eine Bande um 1660/cm, was auf vollständige Resonanz zwischen den Estercarbonylgruppen hinweist. Tauscht man aber die aliphatischen Reste gegen aromatische aus, so zeigt sich neben der Bande für das mesomere Estercarbonyl eine zweite CO-Absorption, was bedeutet, daß neben der Enolform auch ein C-Betain bzw. Ylid am Resonanzhydrid beteiligt ist. Durch Austausch nur einer Äthylgruppe im Ester gegen den Phenylrest (3) wird der Schwerpunkt der Ladungsverteilung noch weitgehend von der aliphatischen Komponente bestimmt. Es zeigt sich nur eine Verschiebung der mesomeren CO-Bande um 20 K zu höherer Frequenz. Sind dagegen beide Estergruppen Phenylreste (4), ist die Ausbildung einer Estercarbonylfunktion durch ihre Absorption bei 1740/cm zu beobachten. Auf Grund der Intensität dieser Bande beträgt der Ylidanteil etwa 20%. Das Betain 5, welches noch zusätzlich elektronenspendende Substituenten am Phenylrest aufweist, liegt praktisch vollständig als C-Betain vor.

Gleichlaufend mit der Abnahme der mesomeren Estercarbonyl- bzw. Zunahme der deutlichen C=O-Absorption verhalten sich auch die

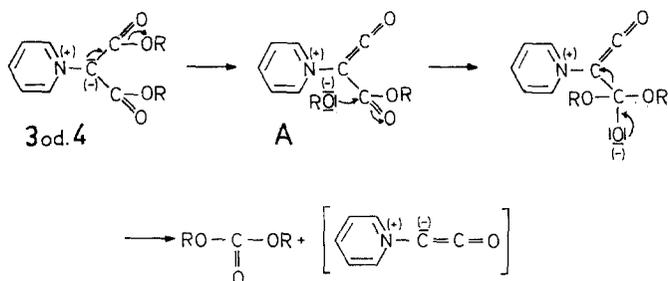
Schmelzpunkte und die chemischen Eigenschaften (s. unten). Während die Enolbetaine **1**, **2** und **6**, die nur mesomeres C=O aufweisen, einen relativ hohen Schmelzpunkt ohne Nebenerscheinung aufweisen, schmelzen die phenylsubstituierten Betaine **3**, **4**, **5** und **7** unter Zersetzung.

Auch aus den Berechnungen der Elektronendichteverteilung mittels der HMO-Methode (mit den Störungsparametern $N = \delta\alpha = 2$, $\delta\beta = 0$, $0 = \delta\alpha = 2,5$, $\delta\beta = 0,8$) geht hervor, daß die Betaine **1** und **4** — je nach dem Substituenten an der Carbonsäuregruppe — entweder als Enolbetain oder als Ylid reagieren sollten. Die Werte der Ladungsverteilung am Diäthylmalonesterbetain **1** zeigen, daß die α -Stellen des Pyridinkernes positiviert sind und das mit dem Pyridinkern verknüpfte C-Atom des Malonesters keine negative Ladung trägt. Beim Bisphenoxy-carbonylbetain **4** liegt der Schwerpunkt der negativen Ladung eindeutig auf dem mit dem Pyridinkern verknüpften C-Atom des Malonesters, entsprechend einem Ylid. Die α -C-Atome am Pyridinrest sind nicht positiviert.

Diese theoretischen Überlegungen stehen in gutem Einklang mit den chemischen Eigenschaften der Malonesterbetaine **1**—**7**.

Zunächst war es von Interesse, das thermische Verhalten dieser Enolbetaine zu studieren. Beläßt man eine Schmelze des Bisphenoxy-carbonylbetains **4** 2 Stdn. bei 150° und untersucht danach die Zersetzungsprodukte gaschromatographisch, so findet man neben Phenol, Pyridin und verharzten Anteilen etwa 2% Diphenylcarbonat. Analog verhält sich auch das Äthyl-phenylmalonesterbetain **3**. Hier lassen sich neben Phenol und Pyridin etwa 1% Diäthylcarbonat und als Hauptanteil 35% Äthylphenylcarbonat nachweisen.

Die Bildung der Kohlensäureester bei den Betainen **3** und **4** könnte über folgende Zwischenstufen erklärt werden:



Der Primärschritt dieses thermischen Zerfalls wäre demnach die Abspaltung eines Alkoholatanions unter Bildung des Ketens A. Es sollte also bei diesen ylid-artigen Malonesterbetainen das chemische Verhalten weitgehend von der Malonylkomponente bestimmt werden, da ja auch monosubstituierte Malonester thermisch unter Verlust eines

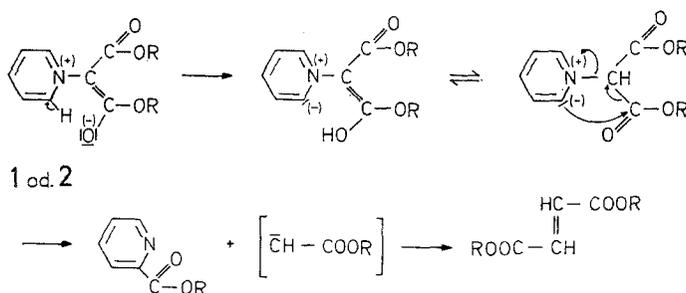
Tabelle 1. IR-Carbonylabsorption der Betaine 1—7 in KBr

Betain	mesomere CO, cm ⁻¹	Ester-CO, cm ⁻¹	% Ylid
1	1660	—	—
2	1630 und 1660	—	—
3	1660 und 1680	—	—
4	1640 und 1690	1740	20
5	—	1730	100
6	1640, 1655 und 1700	—	—
7	1645 und 1685	1730	30—40

Moleküls Alkohol bzw. Phenol in die entsprechenden Ketencarbonsäureester² übergehen.

Bei den Malonesterbetainen 1 und 2 (mit aliphatischen Esterkomponenten) tritt thermische Zersetzung erst etwa 50° über ihren Schmelzpunkten ein. Untersucht man nach etwa 2 Stdn. das vom harzigen Rückstand abdestillierte Reaktionsgemisch gaschromatographisch, so lassen sich im Falle 1 Pyridin, Äthanol, Malonester, Diäthylcarbonat, etwas Fumarsäureester und überraschenderweise Picolinsäureäthylester nachweisen. Aus dem Bisbutoxycarbonylbetain 2 bilden sich die entsprechenden Butylderivate sowie Picolinsäurebutylester.

Wie aus der HMO-Berechnung der Elektronendichten in 1 ersichtlich ist, sollten die α -Stellen am Pyridinkern positiviert sein. Man könnte daher für die Bildung der Picolinsäureester als Primärschritt eine intramolekulare Protonierung des Estercarbonyls postulieren. In der Folge kann durch nucleophilen Angriff der α -Kernstelle auf die Estergruppe und nachfolgende Sprengung der C—C-Bindung die Substitution an der α -Stelle des Pyridinringes zum Picolinsäureester erfolgen:



Diese Thermolyse läßt sich auch in hochsiedenden Lösungsmitteln durchführen. Wie Tab. 2 zeigt, sind dabei die Ausbeuten an Picolinsäureester fast durchwegs geringer als beim lösungsmittelfreien Ansatz. Eine Ausnahme ergibt sich bei Verwendung von 2,6-Di-*tert.*-butyl-*p*-kresol,

² H. Sterk und E. Ziegler, *Mh. Chem.* **98**, 1104 (1967).

denn hier ist praktisch die doppelte Menge an Picolinsäureester auffindbar. Man könnte daher annehmen, daß das Betain auch intermolekular durch 2,6-Di-*tert.*-butyl-*p*-kresol protoniert werden kann. Das so gebildete Pyridiniumsalz gibt nun sein zum Stickstoff α -ständiges Proton an das Phenolat anion ab, so daß die Umlagerung zum Picolinsäureester erfolgen kann. Eine Acylierung des Phenols ist sterisch verhindert.

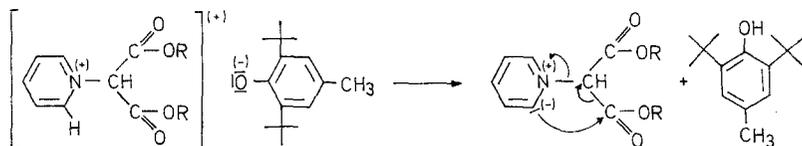
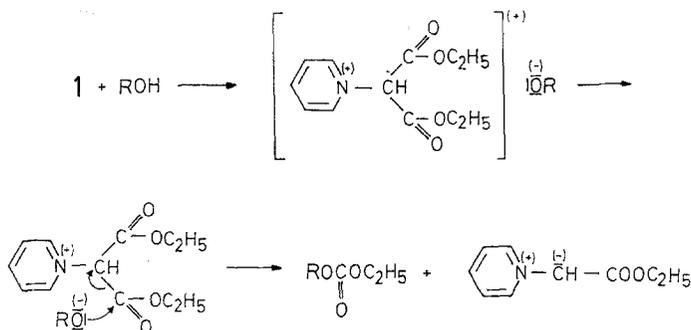


Tabelle 2. Ausbeuten an Picolinsäure- bzw. Kohlensäure-ester bei der Thermolyse von **1** und **2**

Betain	Lösungs- mittel	Temp., °C	% Kohlensäure- ester	% Picolinsäure- ester
1	ohne	230	5	35
	2,6-Di- <i>tert.</i> - butyl- <i>p</i> -kresol	180	4	60
	Nitrobenzol	210	1—5	15—25
	Diphenyläther m-Nitrobenzol			
2	ohne	200	55	21

Die Annahme einer möglichen intermolekularen Protonierung der Malonesterbetaine wird auch durch folgende experimentelle Ergebnisse gestützt. Erhitzt man äquimolare Mengen von **1** mit Phenol, so bildet sich ab etwa 130° eine klare Schmelze, die sich mit steigender Temperatur (150°) dunkel färbt. Währenddessen lassen sich aus dem Reaktionsgemisch Äthanol, Pyridin, etwas Malonester und Fumarsäurediäthylester abdestillieren. Nach 2 Stdn. verbleibt ein zähes, dunkelbraunes Öl, welches als Hauptmenge Diäthylcarbonat und Äthyl-phenylcarbonat zu gleichen Teilen enthält. Zu analogen Ergebnissen führt auch der Einsatz von monosubstit. Phenolen sowie höhersiedenden aliphatischen Alkoholen. In siedendem Methanol bzw. Äthanol bleibt das Bisäthoxycarbonylbetain **1** auch nach 8 Stdn. unverändert.

Die Bildung der gemischten Carbonate aus der Esterkomponente des Betains und dem entsprechenden Phenol ließe sich ebenfalls am besten mit einer vorangehenden Protonierung des Betains durch den jeweiligen Alkohol erklären.



Für diesen Reaktionsablauf spricht auch die Tatsache, daß, wie aus Tab. 2 und 3 ersichtlich, beim Einsatz von 2,6-Di-*tert.*-butyl-*p*-kresol als Hauptprodukt Picolinsäure-äthylester und praktisch kein Carbonat gebildet wird. Dieses sterisch gehinderte Phenol kann also wohl noch protonierend wirken, selbst aber nicht mehr acyliert werden, während mit 2-*Tert.*-Butyl-*p*-kresol neben dem Picolinsäureester auch noch der gemischte Kohlensäureester in etwa äquivalenter Menge entsteht.

Tabelle 3. Vergleichende Übersicht über die Ausbeuten an Kohlensäureestern bei der Reaktion von 1 und 2 mit Phenolen und Alkoholen

Betain	ROH	Reakt.- dauer (Stdn.)	Reakt.- temp. (° C)	% sym. Carbonat	% gem. Carbonat	% Picolinsäure- ester
1	Phenol	2	150	24	21	—
	o-Kresol	2,5	155	25	39	—
	m-Chlorphenol	2,5	160	15	16	—
	2- <i>Tert.</i> -butyl- <i>p</i> -kresol	4	190	18	20	24
	2,6-Di- <i>tert.</i> -butyl- <i>p</i> -kresol	2	180	4	0,1	60
	1-Butanol	7	130	6	58	—
2	Isobutylalkohol	7	110	21	25	—
	Phenol	3	150	20	17	4

Diese experimentellen Befunde stehen also in gutem Einklang mit den theoretischen Betrachtungen. So sind die Alkylesterbetaine 1 und 2 (mit mesomerer CO-Gruppe) befähigt, sich thermisch sowohl in Picolinsäure- als auch Kohlensäure-ester umzuwandeln. Das Bis-phenoxybetain 4, welches schon teilweise Ylidstruktur besitzt, ergibt, wie schon erwähnt, neben anderen Zersetzungsprodukten nur etwa 2% Diphenylcarbonat, während die Thermolyse des Äthyl-phenyl-betains 3 in 35proz. Ausbeute zu Äthyl-phenyl-carbonat führt.

Vergleicht man nun das Verhalten dieser Enolbetaine gegenüber Phenol mit jenem der vom Glykokoll abgeleiteten Betaine³, so kann man gewisse Analogien feststellen. Die letztgenannten Betaine geben thermisch leicht CO₂ ab, wobei sich intermediär das entsprechende Ylid bildet, welches mit Phenol ebenfalls zum Ammonium- bzw. Sulfoniumphenolat reagiert. Die Thermolyse führt in diesem Fall dann unter Abspaltung der entsprechenden Base zum Phenoläther.

Am Resonanzhybrid der Malonesterbetaine ist dagegen schon von vornherein ein gewisser Ylidanteil beteiligt, so daß eine Protonierung des Moleküls auch ohne vorherige Umwandlung möglich ist. Das so gebildete Pyridiniumphenolat stabilisiert sich dann unter Acylierung des Phenols zum entsprechenden Kohlensäureester.

Wir danken der J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Darstellung der Malonesterbetaine

a) *Bisbutoxycarbonylmethyl-pyridinium-enolbetain* (2)

Man beläßt 29 g Brommalonsäuredibutylester und 10 ml Pyridin 24 Stdn. bei 20°. Die ausfallenden Kristalle saugt man ab, nimmt mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung auf und extrahiert mehrmals mit CHCl₃. Nach dem Einengen wird mit viel Petroläther angerieben und aus Benzol/Benzin (1:3) umkristallisiert. Dunkelgelbe Blättchen, Schmp. 86°, Ausb. 16 g (55% d. Th.).



b) *Äthoxycarbonyl-phenoxycarbonylmethyl-pyridinium-enolbetain* (3)

Analog 1 a) aus 31 g Brommalonsäureäthylphenylester und 7,5 ml Pyridin bei 30°. Hellgelbe Prismen aus Benzol, Schmp. 198°, Ausb. 13 g (40% d. Th.).



c) *Bisphenoxycarbonylmethyl-pyridinium-enolbetain* (4)

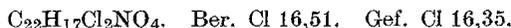
Zu 35 g Malonsäurediphenylester und 20 ml CCl₄ tropft man bei 70° unter Rühren langsam 7 ml Brom und läßt noch 3 Stdn. unter Rückfluß sieden. Nach dem Erkalten versetzt man mit 20 ml Pyridin und beläßt 24 Stdn. bei 20°; man dekantiert das Lösungsmittel, nimmt das Harz in Na₂CO₃-Lösung auf und saugt das Betain ab. Hellgelbe Prismen aus Benzol/Aceton (7:3), Schmp. 141° (Zers.), Ausb. 58% d. Th.



³ H. Wittmann, P. Beutel und E. Ziegler, Mh. Chem. **100**, 1619 (1968).

d) *Bis-(2-chlor-4-methylphenoxy)-carbonylmethyl-pyridinium-enolbetain (5)*

Analog 1 c) aus 3,6 g Malonsäure-bis-(2-chlor-4-methylphenyl)-ester, 0,5 ml Brom und 1,5 ml Pyridin. Hellgelbe Prismen aus Benzol/Aceton (7 : 3), Schmp. 220° (Zers.), Ausb. 91% d. Th.

e) *Bisphenoxycarbonylmethyl-isochinolinium-enolbetain (7)*

Analog 1 c) aus 6 g Malonsäurediphenylester, 1 ml Brom und 3,5 ml Isochinolin. Hellgelbe Prismen aus Benzol, Schmp. 200° (Zers.), Ausb. 2 g (20% d. Th.).



2. Thermolyse der Malonesterbetaine

0,01 Mol eines der Betaine werden in einer Destillationsapparatur im Ölbad erhitzt, bis Schmelzen eintritt. Man beläßt 2—3 Stdn. bei dieser Temp. — für die Betaine **1** und **2** um etwa 50° über dem Schmp. — und destilliert die flüchtigen Anteile über. Die Bestimmung der Ausbeuten an Kohlensäureestern und übrigen Spaltprodukten erfolgt gaschromatographisch mit Hilfe von Vergleichssubstanzen.

Um die Picolinsäureester zu isolieren, schüttelt man den Destillationsrückstand mehrmals mit Wasser, äthert aus und reinigt durch Destillation.

3. Umsetzung der Malonesterbetaine mit Phenolen bzw. Alkoholen

Man erhitzt das Betain mit äquimol. Mengen des jeweiligen Phenols bzw. Alkohols. Reaktionstemp. und -dauer s. Tab. 3. Nach Beendigung der Reaktion werden die flüchtigen Anteile bei 15 Torr abdestilliert und gaschromatographisch ausgewertet.

Die gemischten Kohlensäureester als Vergleichssubstanzen sind aus Chlorameisensäure-äthylester und dem entsprechenden Phenol bzw. Alkohol dargestellt worden.

2-Tert.-butyl-4-methylphenyl-äthylcarbonat

Man erhitzt äquimol. Mengen Betain **1** und 2-*tert.*-Butyl-4-methylphenol 4 Stdn. auf 170°. Nach der Destillation wird die Fraktion Sdp.₁₂ 130—160° durch mehrmaliges Schütteln mit 10proz. NaOH vom überschüss. Phenol befreit und anschließend noch 2mal fraktioniert.

