

Untersuchungen von Reaktionsmechanismen durch Isotopenmarkierung, IV¹

Zum Mechanismus der Phenol-Methylierung mit Hilfe von
Betain

Gert Kollenz* und Wolfgang Maitz

Institut für Organische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 17. März 1978. Angenommen 5. April 1978)

*Mechanistic Investigations by Isotopic Labeling, IV¹—Mechanism of the
Methylation Reaction of Phenoles With Betaine*

It is shown by use of [2-¹⁴C]betaine that the formation of phenylmethyl-ethers from phenoles and betaine takes place by methyl-group transfer from the trimethylammoniumgroup of the betaine. The formation of the by-products phenoxy acetic acid, trimethylamine and carbon dioxide is discussed.

(*Keywords:* [2-¹⁴C]Betaine; Methyl group transfer; Phenylmethylethers; Tracer studies)

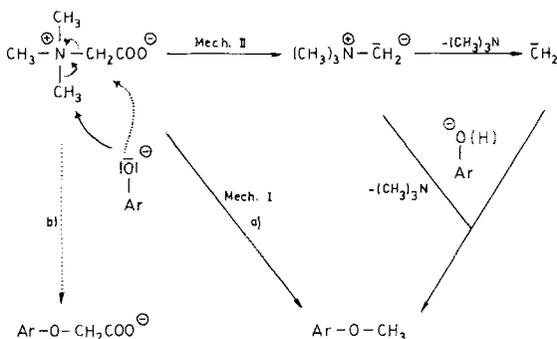
Einleitung

Nach Untersuchungen von *Wittmann* et al.² ist Trimethylammonioacetat (= „Betain“) ein für die Methylierung von Phenolen bzw. Phenolderivaten sehr geeignetes Reagens. Dabei entstehen in Gegenwart von Calciumoxid die Methylether in Ausbeuten von etwa 40—80%, als Nebenprodukt meist noch die entsprechenden Phenoxyessigsäuren (Ausb. 10—30%), Trimethylamin und CO₂. Bemerkenswert ist, daß auch sterisch gehinderte Phenole nach dieser Methode leicht in ihre Methylether überführbar sind.

Im folgenden soll nun über Versuche berichtet werden, mit Hilfe von Isotopenmarkierung Einblick in das Reaktionsgeschehen dieser Methylierungen zu erhalten, d.h. vor allem die Frage nach dem

methylierenden Agens selbst zu beantworten: Einerseits könnte nämlich die Methylgruppe aus der Trimethylammonium-Gruppierung des Betains stammen — Alkylierungsreaktionen mit Hilfe von Tetraalkylammonium-Salzen sind bekannt³⁻⁵ (Mech. I, Weg a), andererseits wäre auch ein nach primärem Betainzerfall gebildetes Ammonium-ylid bzw. Carben als Alkylierungsmittel denkbar⁶⁻⁹ (Mech. II) (Formelschema 1).

Formelschema 1



Ergebnisse und Diskussion

Durch Einsatz von spezifisch an der CH_2 -Gruppe ^{14}C -markiertem Betain sollte die Frage der Herkunft der Methylgruppe zu klären sein: Bei quantitativem Reaktionsverlauf nach Mech. I, Weg a) dürften die gebildeten Methylether *keine* Radioaktivität aufweisen, die im Zuge von Weg b) daneben entstehenden Phenoxxyessigsäuren müßten hingegen die volle molare spezifische Aktivität des eingesetzten [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Betains wiederbringen. Im Falle einer Umsetzung nach Mech. II sollte sich die spezifische Radioaktivität des Betains entweder zu 100% (= reiner Carbenmechanismus) oder zu einem verminderten Prozentsatz (Ylid-Beteiligung sowie Mech. I) im Methylether wiederfinden.

Die Synthese des erforderlichen [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Betains (**1**) erfolgte ausgehend von der [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Bromessigsäure über das entsprechende [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Glycin¹⁰. Letzteres läßt sich auf elegante Weise mit Diazomethan im 10fachen Überschuß in feuchtem Ether zum gewünschten [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Betain permethylieren¹¹. Auf Grund der großen Hygroskopizität von Betain muß es durch Umkristallisieren aus absolutem Ethanol und anschließendes Trocknen bei $100^\circ\text{C}/10^{-5}$ Torr wasserfrei gemacht werden. Das Gelingen der Trocknung ist einfach durch die Übereinstimmung der molaren spezifischen Aktivitäten von [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Glycin als Ausgangskomponente und [$2\text{-}^{14}\text{C}$]Betain zu beweisen.

Als Modell-Reaktionspartner für dieses [2-¹⁴C]Betain (**1**) wurden Phenol als Grundkörper der Reihe, *p*-Phenylphenol aus experimentellen Gründen — der entstehende Methylether sublimiert rein aus dem Reaktionsgemisch ab —, sowie *o,o'*-Diisopropylphenol als sterisch gehindertem Derivat ausgewählt:

Durch Erhitzen einer Mischung von Betain, Phenol-Derivat und halbmolaren Mengen Calciumoxid auf 200—220 °C bildet sich eine klare Schmelze, es entweichen CO₂ und Trimethylamin, der jeweilige Methylether destilliert bzw. sublimiert aus der Schmelze ab. Im Fall der Umsetzung von **1** mit Phenol wurde aus dem Rückstand auch die Phenoxyessigsäure (**3**) isoliert. Das entweichende Trimethylamin konnte mit Hilfe eines über H₂SO₄ konz. getrockneten schwachen N₂-Stromes in eine ethanolische Pikrinsäurelösung eingeleitet und als Pikrat isoliert werden.

Ergebnisse der Tracer-Experimente

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, zeigen die Anisole **2a—c** praktisch völlige Inaktivität, woraus folgt, daß im Alkylierungsschritt eine Methyl-Gruppe aus der Trimethylammonium-Gruppierung des Betains auf das jeweilige Phenol bzw. Phenolat-Anion übertragen wird. Dies gilt auch für die Bildung des sterisch anspruchsvollen *o,o'*-Diisopropylanisols **2c**. Für die bei der Reaktion von **1** mit Phenol neben dem Anisol **2a** isolierbare Phenoxyessigsäure (**3**) fordert ein Ablauf nach Mech. I 100 % der eingesetzten C-14-Aktivität. Nach sorgfältiger Reinigung von

Tabelle 1. *Resultate der Radioaktivitätsmessungen von [2-¹⁴C]Betain und Reaktionsprodukten*

Verbindung	spezif. Aktiv. μCi/mmol	%
[2- ¹⁴ C]Betain (1)	0,233	100
Anisol (2a)	0,00043	0,18
Phenoxyessigsäure (3)	0,226	97
Trimethylaminpikrat	0,0051	2,2
(1)	1,07	100
<i>p</i> -Phenylanisol (2b)	0,0043	0,405
(1)	0,16	100
<i>o,o'</i> -Diisopropylanisol (2c)	0,0011	0,725

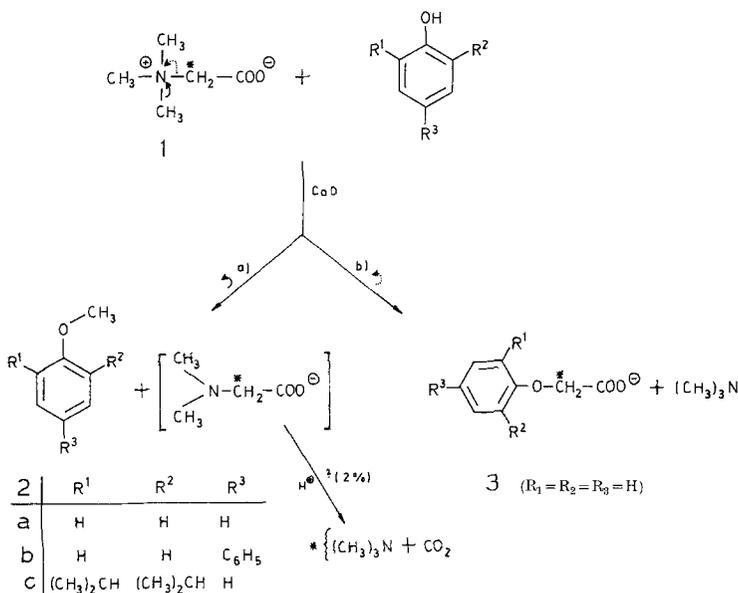
3 durch präparative Dünnschicht-Chromatographie können 97 % der zu erwartenden spezifischen Aktivität wiedergefunden werden. Auch das während der Reaktion von **1** mit Phenol freigesetzte Trimethylamin ist (als Pikrat vermessen) zu 97,8 %, bezogen auf die spezifische molare

Aktivität von **1**, inaktiv. Dies zeigt, daß während der Permethylierung des $[2-^{14}\text{C}]$ Glycins zum $[2-^{14}\text{C}]$ Betain kein Umlagerungs- oder Austauschprozeß der CH_2 -Gruppe des Glycins gegen CH_2 -Gruppen des Diazomethans erfolgte, was für die Aussagekraft aller Ergebnisse von Bedeutung ist.

Die geringfügig gefundene Aktivität (2,2%) könnte durch einen nachträglichen Zerfall der nach der Anisol-Bildung intermediär entstandenen Dimethylaminoessigsäure zu Trimethylamin und CO_2 bedingt sein. Dafür spräche auch die Tatsache, daß es nicht gelungen ist, Dimethylaminoessigsäure in reiner Form aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Allerdings wäre auch eine durch den leichten N_2 -Strom verursachte teilweise Verschleppung von Aktivität in irgendeiner Form aus dem Dampfraum des Reaktionsgefäßes denkbar. Die CO_2 -Bildung könnte außerdem von einem teilweisen Betain-Zerfall herrühren, der neben dem eigentlichen Reaktionsgeschehen abläuft¹².

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der gefundenen Ergebnisse der Markierungsversuche für den Ablauf dieser Methylierungen das in Formelschema 2 dargestellte Bild entwerfen.

Formelschema 2



Das Betain-Molekül bietet dem Phenol bzw. Phenolat-Anion zwei Angriffsmöglichkeiten: Einerseits Ablösung einer Methylgruppe aus dem Trimethylammonium-Rest unter Anisol-Bildung, andererseits

nucleophile Verdrängung des gesamten Trimethylamin-Molekülteils unter Bildung von Phenoxyessigsäure. Beide Substitutionsmöglichkeiten sind im Reaktionsgeschehen verwirklicht; es scheint lediglich graduelle Unterschiede im Verhältnis der beiden Geschwindigkeitskonstanten zueinander zu geben, bedingt vermutlich durch den unterschiedlichen (sterischen?) Einfluß der jeweiligen Substituenten am Phenol-Kern.

Dank

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit sei Herrn o. Univ. Prof. Dr. E. Ziegler herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Die Reinheitsprüfungen der radioaktiven Substanzen erfolgte mit Hilfe eines Dünnschicht-Scanners II der Fa. Berthold, die Radioaktivitätsmessungen wurden an einem Flüssigkeitsszintillationsspektrometer LS 230 der Fa. Beckmann durchgeführt, die Zählausbeute mit Hilfe des Externen Standards bestimmt.

[2-¹⁴C]Glycin¹⁰

Eine Mischung von 3,2 g gepulvertem Ammoniumcarbonat, 10 ml konz. Ammoniak und 4 ml Wasser wird in einem Dreihalskolben erhitzt, der mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Thermometer versehen ist. Nach Auflösen des Salzes gibt man 1,5 g [2-¹⁴C]Bromessigsäure (insgesamt 200 μ Ci) in 3 ml Wasser so zu, daß die Temperatur der Lösung nicht über 60 °C steigt. Man hält 6 h bei dieser Temperatur und läßt dann 12 h bei Zimmertemperatur stehen. Nach Einengen der Lösung bis 112 °C zeigt das Destillat nur Spuren von Radioaktivität. Der gelblichen Lösung werden 15 ml Ethanol absolut unter Rühren zugesetzt und 1 h im Kühlschrank belassen. Dabei kristallisiert eine farblose Substanz, die mit Methanol und Ether gewaschen wird. Die halogenfreien Kristalle schmelzen bei 225 °C unter Zersetzung. Ausb. 540 mg (70 %).

Zur Bestimmung des Radioaktivitätsgehalts mußte eine in Wasser gelöste, genau gewogene Menge an [2-¹⁴C]Glycin durch Zusatz einiger Tropfen des Lösungsvermittlers BBS-3 (Fa. Beckmann) im Szintillatorcocktail (Toluol/Butyl-PBD) zur klaren Lösung gebracht werden. Gefundene spezifische Aktivität des [2-¹⁴C]Glycins: 541 200 dpm/mg bzw. 18,5 μ Ci/mmol.

[2-¹⁴C]Betain (I)¹¹

400 mg [2-¹⁴C]Glycin (23,38 μ Ci; 4,385 μ Ci/mmol) werden mit 100 ml einer Lösung von Diazomethan (0,1 mol) in feuchtem Ether übergossen und 24 h die N₂-Entwicklung abgewartet. Den entstandenen Kristallbrei (Betain, Gemisch von Methylestern des Glycins und noch nicht umgesetztes Glycin) behandelt man nach Abdunsten des verbliebenen, farblosen Ethers noch einmal mit 50 ml Diazomethanolösung (0,05 mol) und läßt 48 h weiterreagieren. Der restliche Ether wird vorsichtig abdestilliert, das zurückbleibende Rohprodukt in absolutem Ethanol gelöst und vom Ungelösten filtriert. Man tropft nun solange absoluten Ether zu, bis das Betain auszufallen beginnt und läßt einige h im

Eisbad stehen. Dieses Umfällen wird 3—4mal wiederholt, bis die Substanz farblos ist. Beim anschließenden Trocknen an der Vakuumlinie (10^{-5} Torr) erwärmt man bis auf 100°C , um wasserfreies Betain zu erhalten. Ausb. 300 mg (50%); Schmp. 290°C (Zers.). Die Aktivitätsbestimmung mußte wieder mit Hilfe eines Lösungsvermittlers (BBS-3) wie beim $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ Glycin durchgeführt werden. Gefundene spezifische Aktivität von $1:4,39\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$, aus dem Radioaktivitätsgehalt des $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ Glycins berechnete spez. Aktivität: $4,385\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

Anisol (2a)

Man erhitzt eine Mischung von 1 g **1** (8,53 mmol; $0,233\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$) 0,803 g Phenol und 0,24 g CaO langsam bis auf 220°C , wobei sich eine klare Schmelze bildet, die heftige Gasentwicklung zeigt. Das entweichende Trimethylamin wird in zwei Waschflaschen mit je 50 ml einer ethanolischen Pikrinsäurelösung aufgefangen, der Absorptionsvorgang durch einen schwachen N_2 -Strom unterstützt. Das gebildete Anisol destilliert ab, im Reaktionskolben verbleibt ein brauner, fester Rückstand. Man rührt nun das rohe Anisol mehrmals mit einer Mischung 3*N*-NaOH/Ether durch, wäscht die Etherphase mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach vorsichtigem Abdunsten des Ethers bleibt sehr reines **2a** zurück. Brechungsindex: $n_{\text{Lit.}} = 1,5168$; $n_{\text{gef.}} = 1,5167$. Ausbeute 0,48 g (52%). Spezifische Aktivität: $0,000428\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

Eine Direkteinwaage des Trimethylamin-Pikrates in das für die Messung benötigte Volumen Szintillatorcocktail ist auf Grund seiner intensiven gelben Farbe nicht möglich. Das genau gewogene Pikrat muß daher in einer Verdünnung 1:40 vermessen werden. Spezifische Aktivität: $0,0051\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

Phenoxyessigsäure (3)

Man behandelt den bei der Isolierung des Anisols **2a** zurückbleibenden braunen Niederschlag mit warmer, 2*N*-HCl. Die saure Lösung wird ausgeethert und nach Vertreiben des Ethers kristallisiert man den Rückstand aus Wasser um. Eine „Feinreinigung“ über die präparative Dünnschicht-Chromatographie wird nun abgeschlossen (Lösungs- und Laufmittel Chloroform). Ausbeute 46 mg (18%). Spezifische Aktivität: $0,2259\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

p-Phenylanisol (2b)

0,41 g **1** (3,5 mmol, $1,07\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$), 0,6 g *p*-Phenylphenol (3,5 mmol) und 0,1 g CaO werden in einer Sublimationsapparatur unter Rühren langsam auf $200\text{—}205^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Während starker Gasentwicklung (Trimethylamin, CO_2) beginnt sich **2b** am Kühlfinger abzusecheiden. Nach 4 h (Festwerden der Schmelze) ist die Umsetzung beendet. Das schon fast reine *p*-Phenylanisol wird mit wenig Aceton vom Kühlfinger gespült und durch Behandeln mit 2*N*-NaOH von eventuell mitsublimiertem *p*-Phenylphenol befreit. Aus Ethanol gereinigt schmilzt **2b** bei 90°C . Ausb. 0,52 g (80%). Spezif. Aktivität $0,0043\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

o,o'-Diisopropylanisol (2c)

Man erhitzt 0,476 g (4,06 mmol) $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ Betain ($0,16\ \mu\text{Ci}/\text{mmol}$), eine äquimolare Menge (0,73 g) *o,o'*-Diisopropylphenol und 0,12 g CaO in einem Birnenkolben mit aufgesetzter Destille unter Rühren auf 220°C , wobei starke Trimethylamin- und CO_2 -Entwicklung einsetzt. Nach etwa 3 h destilliert man den gebildeten Methylether **2c** im Vakuum ab ($74^{\circ}\text{C}/3$ Torr), schüttelt mit 2*N*-

NaOH/Ether aus und trocknet die ether. Lösung über Na_2SO_4 . Nach vorsichtigem Abdestillieren des Ethers bleibt reines **2c** zurück ($n_{\text{Lit.}} = 1,49275$; $n_{\text{Gef.}} = 1,49260$). Ausb. 0,51 g (66 %); spezif. Aktivität $0,0011 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

Literatur

- ¹ III. G. Kollenz, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1666.
- ² H. Wittmann, G. Möller und E. Ziegler, Mh. Chem. **97**, 1207 (1966).
- ³ R. V. Henley und E. E. Turner, J. Chem. Soc. (London) **1931**, 1172.
- ⁴ V. Prelog und M. Piantanida, Z. physik. Chem. **244**, 56 (1936).
- ⁵ R. C. Fuson, J. Corse und E. C. Horning, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 1290 (1939).
- ⁶ F. Weygand, H. Daniel und A. Scholl, Chem. Ber. **97**, 1217 (1964).
- ⁷ V. Franzen und G. Wittig, Angew. Chem. **72**, 417 (1960).
- ⁸ T. L. Gilchrist und C. W. Rees, Carbene, Nitrene und Dehydroaromaten, S. 113. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig Verlag. 1972.
- ⁹ I. Zugravescu und Petrovanu, N-Ylid Chemistry, S. 21. McGraw-Hill. 1976.
- ¹⁰ E. H. Graul und B. Steiner, Arzneimittelforsch. **8**, 94 (1958).
- ¹¹ H. Biltz und H. Paetzold, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 1069 (1922).
- ¹² W. Maitz, Dissertation Univ. Graz, Januar 1978, S. 40.