

**Über Reaktionen mit Betain, 13. Mitt.¹:
Darstellung von Trihalogenacetyl-methyliden und ihrer
Salze aus Betainen**

Helga Wittmann* und Erich Ziegler**

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

(Eingegangen 26. März 1981. Angenommen 6. April 1981)

*Reactions with Betaine, XIII. Synthesis of Trihalogenoacetyl-methylidenes and
Their Salts from Betaines*

Reaction of the betaine **1** and pyridinebetaine **8** with trifluoroacetic anhydride yields the salts **4 a** or **9 a** and the yellow ylide **5**, respectively. In an analogous manner **8** reacts with trichloroacetic anhydride to give **11 a**. In a competitive reaction the trifluoroacetates **6** and **10** are also formed. Pyridinebetaine hydrochloride reacts similarly with trichloroacetic anhydride.

(Keywords: Betaine; Methylidenes; Trifluoroacetic anhydride)

Einleitung

Trimethylammonio-essigsäure-betain **1**, das allgemein als „Betain“ bezeichnet wird, ist eine äußerst stabile Verbindung, deren chemische Eigenschaften bisher noch wenig untersucht worden sind². Relativ spät wurde die Beobachtung³ gemacht, daß Betain bei 140—160° mit Phenylisocyanat heftig unter Entbindung von Kohlendioxid und Trimethylamin zu 1,3-Diphenyl-imidazolidin-2,4-dion reagiert. Weiters stellte sich heraus, daß Betain für die Methylierung⁴ von Phenolen sehr geeignet ist. Für die genannten Umsetzungen, speziell die Alkylierung von Phenolen, sind allerdings relativ hohe Temperaturen notwendig.

Umso erstaunlicher war die Beobachtung, daß beim Übergießen von Betain (**1**) mit Trifluoressigsäureanhydrid (**2**) schon bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß sofort heftige CO₂-Entwicklung einsetzt, nach

** Herrn Prof. Dr. L. Horner, Universität Mainz, zur Vollendung des 70. Lebensjahres in Freundschaft gewidmet.

deren Beendigung schließlich ein gelbes, zähes Öl verbleibt, das nach Entfernung des Calciumchlorid-Rohres innerhalb von 1—2 Tagen zu einem farblosen Kristallbrei erstarrt. Die Kristallisation erfolgt rascher, wenn man das gelbe Öl mit einer kleinen Menge Eis versetzt.

Ergebnisse und Diskussion

Die so erhaltenen Kristalle **4a** schmelzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol unter vorherigem Sintern unzersetzt bei 150—155°. **4a** ist in Wasser schwer löslich, dagegen leicht in Methanol, Ethanol und Aceton. Die wäßrige Lösung reagiert nur schwach sauer (*pH* 4—5).

Dampft man die nach Abtrennung von **4a** verbleibende wäßrige Mutterlauge zur Trockene ein, so erhält man eine zweite kristalline Fraktion **6**, deren wäßrige Lösung stark sauer reagiert. **6** läßt sich ebenfalls aus Isopropanol umkristallisieren und schmilzt dann unzersetzt bei 140—145°.

4a und **6**, die in annähernd gleicher Menge entstehen, zeigen nicht nur eindeutig verschiedene Werte der Elementaranalyse, sondern auch unterschiedliche Bandenlagen der IR- bzw. ¹H-NMR-Spektren. So erscheint im IR-Spektrum von **4a** eine Carbonylbande bei 1680 cm⁻¹, bei **6** findet man drei breite Carbonylbanden bei 1740, 1690 und 1640 cm⁻¹. Im ¹H-NMR-Spektrum fallen die unterschiedlichen Signale der CH₂-Protonen (**4a**: 3,9^s und **6**: 4,4^s ppm auf).

4a wurde sowohl auf Grund der Analysenwerte und der spektroskopischen Daten als auch seines Verhaltens als Trimethylammonium-trifluoräthyl-methylid-trifluoracetat-hydrat erkannt. Auch die massenspektroskopisch ermittelte Molmasse *m/e* 169, entsprechend Trimethylammonium-trifluoräthyl-methylid, stimmt mit dieser Formulierung überein. Dagegen erwies sich **6** als Trifluoracetat von **1**.

Da bei mehrmaliger Durchführung dieser Versuche — auch bei Variation der Molverhältnisse (1:1 bis 1:2) — stets primär intensive Gelbfärbung auftritt, die bei Feuchtigkeitszutritt allmählich verschwindet, war die Vermutung naheliegend, daß die Gelbfärbung von einem bislang nicht isolierbaren Zwischenprodukt herrühren sollte.

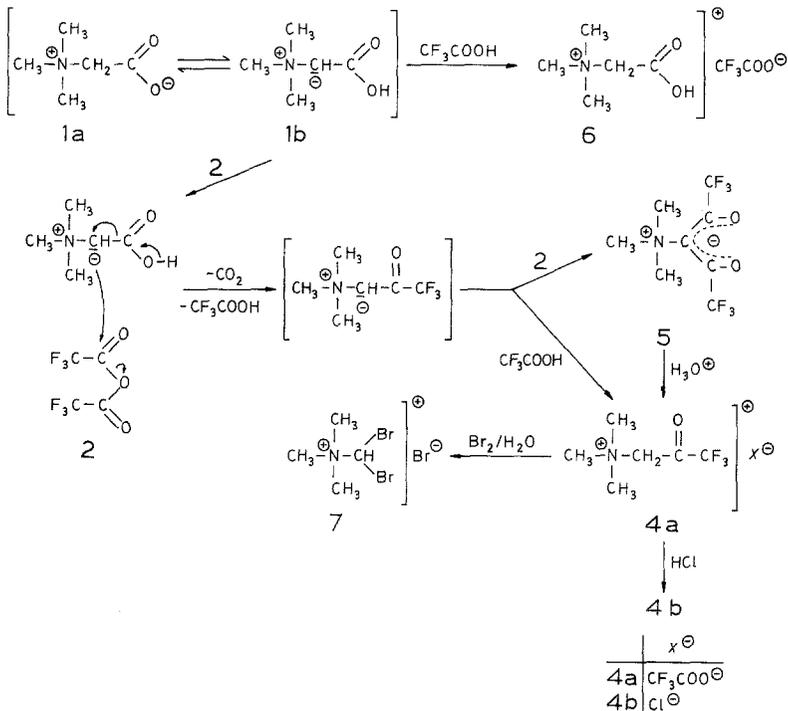
Führt man die Umsetzung von **1** mit **2** im Molverh. 1:1 bei 20° in absol. Ether durch, so färbt sich die Etherlösung über einem nahezu farblosen, zähen Bodensatz intensiv gelb. Engt man die gelbe Etherlösung weitgehend ein, so scheidet sich nach einigem Stehen bei 0° eine relativ geringe Menge gelber Nadeln (**5**) ab, die nach Umfällen aus Chloroform/Petrolether bei 118—121° schmelzen. **5** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum außer dem Signal für die Methylprotonen der Trimethylammonium-gruppe bei 3,6^s ppm keinerlei weitere Protonensignale. Die

massenspektroskopisch ermittelte Molmasse m/e 265 entspricht dem Trimethylammonium-di-trifluoracetyl-methylid, das in reinem Zustand sehr beständig ist. **5** ist unlöslich in Wasser, wandelt sich aber bei Zugabe von Spuren von Trifluoressigsäure zur wäßrigen Suspension rasch in das farblose **4a** um.

Schon Kröhnke^{5a} hat beschrieben, daß Pyridiniummethylide außerordentlich leicht C-acyliert, diese Produkte dann durch Mineralsäuren wieder zum ursprünglichen Methylid hydrolysiert werden können^{5b}. Aus der Reihe der Trimethylammonium-methylide, die vorwiegend nur *in situ* nachgewiesen worden sind, ist als stabiler Vertreter Trimethylammonium-di-cyan-methylid vom Schmp. 154° in der Literatur⁶ beschrieben worden.

Diese experimentellen Befunde sind nur unter der Annahme erklärbar, daß sich Betain **1a** mit der Ylidform **1b** im Gleichgewicht befindet. Diese Interpretation ist auf Grund früherer Beobachtungen⁷ bei der Umsetzung von Dimethylsulfonium-essigsäure-betain („Thetin“) mit Phenylisocyanat naheliegend. Daher läßt sich der Reaktionsablauf folgendermaßen interpretieren:

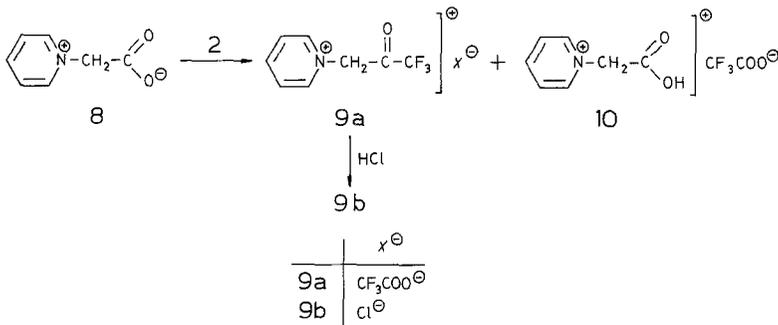
Schema 1



Der erste Schritt besteht im nucleophilen Angriff des Methin-C (**1 b**) am Carbonyl-C des Trifluoacetanhydrids (**2**), verbunden mit einer Abspaltung von CO_2 und Trifluoressigsäure, wobei **3** als Primärprodukt entsteht. Trimethylammonium-methylid **3** kann nun in einer Konkurrenzreaktion einerseits mit der gebildeten Trifluoressigsäure zum Salz **4 a** weiterreagieren, andererseits von weiterem **2** zum gelben Ylid **5** acyliert werden. Auch bei dieser Acylierung wird ein Mol Trifluoressigsäure frei, so daß die Bildung des ebenfalls isolierten Betain-trifluoacetats **6** in einer weiteren Konkurrenzreaktion erfolgt, weshalb die Ausb. an **4 a** die 50% Grenze nicht überschreiten kann. Beim Zersetzen des Ansatzes mit Wasser erfolgt unter gleichzeitiger Entfärbung die Hydrolyse von **5** zu **4 a**.

In analoger Weise reagiert Pyridinium-essigsäure-betain (**8**) mit **2** zum Trifluoacetat **9 a**.

Schema 2



9 a ist wesentlich leichter in Wasser und Alkoholen löslich als **4 a**, was seine Isolierung und Reindarstellung sehr erschwert. Es ist auch bei den ebenfalls gelb gefärbten Ansätzen aus **8** und **2** nicht gelungen, ein dem Ylid **5** analoges Produkt in kristalliner Form zu isolieren.

4 a und **9 a** erwiesen sich bei weiteren Untersuchungen als äußerst stabile Verbindungen, die sich weder mit Natriumcarbonat^{5a} noch mit Natronlauge oder N-Ethyl-di-isopropylamin (*Hünig*-Base) in die salzfreien Produkte umwandeln lassen. Lediglich beim Einleiten von HCl-Gas in H_2O -freie Lösungen von **4 a** bzw. **9 a** entstehen die entsprechenden Hydrochloride **4 b** bzw. **9 b**.

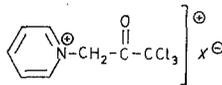
4 a addiert in wäßriger Lösung bei 40° Brom, wobei eine Spaltung des Moleküls unter Bildung von Trimethylammonium-dibrom-methylid-hydrobromid (**7**) erfolgt.

Die Auffindung des gelben Ylids **5** legte es nahe, zu versuchen, ob dessen Bildung auch durch nachträgliche Acylierung von **4 a** bzw. auch **9 a** mittels **2**

beobachtet werden kann. Wie entsprechende Experimente gezeigt haben, findet beim Übergießen von **4 a** bzw. **9 a** mit dem Anhydrid **2** keinerlei Reaktion statt. Erst beim Versetzen der Ansätze mit überschüssiger *Hünig*-Base in Ether tritt eine schwache Gelbfärbung auf. Die Isolierung eines kristallinen Produktes ist allerdings in keinem Fall gelungen.

Während die Reaktionen der Betaine **1** und **8** mit **2** völlig analog ablaufen, führt bei Verwendung von Trichloressigsäureanhydrid nur die Umsetzung von **8** zu einem definierten Produkt **11 a**. Allerdings muß hier zur vollständigen Umsetzung der Komponenten der Ansatz auf 40° erwärmt werden, ehe die CO₂-Entwicklung einsetzt.

Übergießt man dagegen Betain **1** bei 20° mit Trichloressigsäureanhydrid, so ist keinerlei CO₂-Entwicklung feststellbar. Erst beim Erwärmen auf 60–80° tritt plötzlich eine heftige exotherme Reaktion ein, die auch durch sofortiges Kühlen nicht mehr gestoppt werden kann. Der Ansatz färbt sich spontan dunkelbraun und es tritt Geruch nach Trimethylamin auf.



11 a-c

	X [⊖]
11 a	CCl ₃ COO [⊖]
11 b	Cl [⊖]
11 c	Br [⊖]

In der Folge wurde auch das Verhalten der Hydrohalogenide von **1** und **8** gegenüber den genannten Anhydriden untersucht. Sowohl Betain- als auch Pyridinbetain-Hydrochlorid reagieren mit Trifluoracetanhydrid **2** unter HCl-Entwicklung zu den Trifluoracetaten **6** bzw. **10**. Diese sind durch Einwirkung von HCl wiederum in die Ausgangssalze überführbar.

Während das Betain-Hydrochlorid mit Trichloracetanhydrid bei 20° keine Reaktion gibt, setzt sich sowohl Pyridin-Hydrochlorid als auch Hydrobromid mit Trichloracetanhydrid zu den entsprechenden Salzen des Pyridinium-trichloracetyl-methylids **11 b** bzw. **11 c** um. Auch bei diesen Ansätzen kann auf Grund der gelb gefärbten Rohprodukte, die erst durch Einwirkung von Wasser farblos werden, auf die Bildung von Yliden — analog **5** — geschlossen werden.

Da alle hier beschriebenen Produkte salzartigen Charakter aufweisen, ist ihre Isolierung und Reindarstellung äußerst diffizil. Auf Grund ihrer Empfindlichkeit können sie auch nur bei 20° über P₂O₅ getrocknet werden.

Dank

Für die Durchführung der Elementaranalysen danken wir Frau *G. Hötzen-dorfer* vom hiesigen Institut und speziell Herrn Dr. *J. Zak*, Mikroanalyt. Labor Wien, für die Fluorbestimmungen. Ferner sind wir Herrn Prof. Dr. *H. Sterk* sowie Herrn Dr. *W. Fabian* vom hiesigen Institut für Aufnahme und Interpretationsberatung der Spektren zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

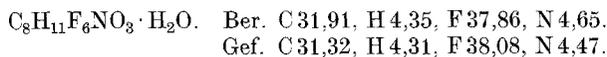
Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt. Die Abkürzungen hinter den CO-Bandenlagen (cm^{-1}) der IR-Spektren (KBr) bedeuten: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv. Die chemischen Verschiebungen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (alle 60 MHz) sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf *TMS* als innerer Standard, angegeben. Als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders vermerkt, D_2O . Die Aufnahme der MS-Spektren erfolgte auf dem Gerät Varian-Matt (Gnom).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der Betaine mit Säureanhydriden

0,1—0,05 mol des entsprechenden, feingepulverten Betains werden mit 0,02—0,1 mol Säureanhydrid bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß nach und nach übergossen. Es tritt sofort lebhaftes CO_2 -Entwickeln und im Falle des Anhydrids **2** auch Erwärmung ein. Innerhalb von 30 min geht das Betain unter Gelbfärbung in Lösung. Man beläßt das viskose Öl noch 2—3 h und versetzt dann mit wenig Eis. Das Rohprodukt entfärbt sich und es tritt allmählich Kristallisation ein. Vor allem beim Einsatz von Pyridinbetain **8** muß die wäßrige Lösung bei 40 — 50° eingeeengt werden. Das so erhaltene Rohprodukt soll anschließend noch mehrmals gereinigt werden. Die wäßrigen Mutterlaugen enthalten vorwiegend die Betainsalze **6** bzw. **10**.

1. Trimethylammonium-trifluoracetyl-methylid-trifluoracetat-hydrat (**4a**)

4,8 g in 15 ml absol. Ether und 10 ml **2**. Derbe, farblose Spieße aus Isopropanol oder durch Umfällen aus Aceton/Benzol. Schmp. 150 — 155° , Sintern ab 144° . Ausb. 4,6 g (37,4% d. Th.).



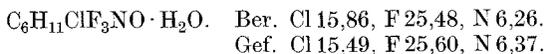
IR: 1680 s (breit).

$^1\text{H-NMR}$: 3,6^s (9 H- CH_3), 3,9^s (2 H- CH_2).

MS: m/e 169 (35) (CH_3)₃NCHCOCF₃ M^+ , 154 (25) (M^+ - CH_3), 100 (25) (M^+ -CF₃), 85 (25) (M^+ - CH_3 -CF₃), 69 (100) CF₃.

2. Trimethylammonium-trifluoracetyl-methylid-hydrochlorid-hydrat (**4b**)

Durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von 1 g **4a** in 10 ml absol. *EtOH* oder Aceton. Farblose Prismen durch Umfällen aus *MeOH*/Ether. Schmp. 170 — 171° Zers. Ausb. 0,4 g (54% d. Th.).

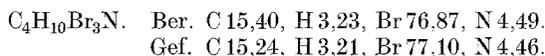


IR: 1750 w.

$^1\text{H-NMR}$: 3,6^s (9 H- CH_3), 4,1^s (2 H- CH_2).

3. *Trimethylammonium-dibrom-methylid-hydrobromid* (7)

1 g **4a** werden in 10 ml H₂O gelöst und bei 40° unter Rühren solange Bromwasser zugetropft, bis keine Entfärbung mehr auftritt. Die wäßrige Lösung wird im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Isobutanol angerieben. Zur Reinigung wird 1 mmol aus Iso-butanol umkristallisiert und anschließend aus MeOH/Ether umgefällt. Farblose Prismen, Schmp. 162° Zers.

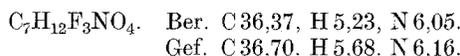


¹H-NMR (DMSO): 3,6^s (9 H-CH₃), 8,1^s (CH).

4. *Trimethylammonium-essigsäure-betain-trifluoacetat* (6)

a) Beim vollständigen Einengen der wäßrigen Mutterlauge aus Ansatz 1. Aus Isopropanol farblose, lange, derbe Nadeln. Schmp. 140–145°. Ausb. 3,3 g (35% d. Th.).

b) 1 g Betain·HCl und 3 ml **2** reagieren unter heftiger HCl-Entwicklung. Nach 2 h wird mit Ether angerieben und aus Aceton oder MeOH mit Ether umgefällt. Schmp. 140–145°. Aus. 1,5 g (quantit.).



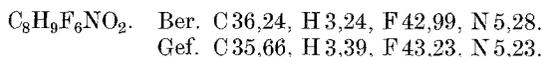
IR: breite Banden bei 1740 w, 1690 m und 1640 m.

¹H-NMR: 3,5^s (9 H-CH₃), 4,4^s (2 H-CH₂).

Beim Einleiten von HCl in eine Lösung von **6** in Aceton, fällt sofort Betainhydrochlorid vom Schmp. 225° Zers.⁸ aus.

5. *Trimethylammonium-di-trifluoacetyl-methylid* (5)

Man suspendiert 4,8 g **1** in 10 ml absol. Ether und versetzt unter kräftigem Rühren mit 5,6 ml **2** (Molverh. 1:1). Nach beendeter CO₂-Entwicklung verbleibt ein nahezu farbloser, zäher Bodenkörper, während die Etherlösung intensiv gelb gefärbt ist. Es wird dekantiert und der Rückstand 6–7mal mit Ether durchgerieben. Die vereinigten Etherauszüge werden auf die Hälfte des Volumens eingengt und vom farblosen **6**, das z. T. ebenfalls in Ether löslich ist, abfiltriert. Man engt das Filtrat bis auf wenige ml ein und beläßt 1–2 Tage bei 0° zur Kristallisation. Die feinen, gelben Nadeln werden isoliert und aus wenig CHCl₃ mit Petrolether gefällt. Schmp. 118–121°. Ausb. 0,6 g.



IR: 1675 m.

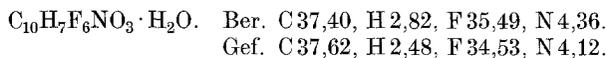
¹H-NMR (Aceton-*d*₆): 3,6^s (CH₃).

MS: *m/e* 265 (100) *M*⁺, 250 (100) (*M*⁺—CH₃), 196 (100) (*M*⁺—CF₃), 168 (40) (*M*⁺—COCF₃).

Fügt man zu einer Suspension von **5** in wenig Wasser 1 Tropfen CF₃COOH, so erfolgt unter gleichzeitiger Entfärbung Hydrolyse zu **4a**. Das so erhaltene Produkt ist auf Grund von Schmp. und IR-Spektrum mit **4a** aus dem unter 1. beschriebenen Ansatz identisch.

6. *Pyridinium-trifluoracetyl-methylid-trifluoracetathydrat (9 a)*

Aus 5 g **8** und 12 ml **2**. Der Ansatz muß nach Einsetzen der Reaktion kurze Zeit gekühlt werden. Die nach dem Versetzen mit Eis erhaltene farblose, wäßrige Lösung wird bei 50° solange eingeeengt, bis Kristallisation einsetzt. Farblose Nadeln nach zweimaligen Umfällen aus Aceton/Benzol-Petrolether 1:1. Schmp. nach vorherigem Sintern 140—148°. Ausb. 5,1 g (44% d. Th.).



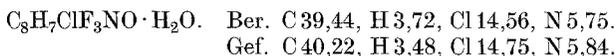
IR: 1690 s und 1650 w.

¹H-NMR (Aceton): 4,9^s (2 H-CH₂), 8,1—9,2 (5 H).

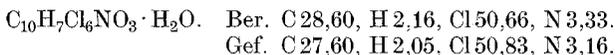
MS: *m/e* 189 (100) *M*⁺, 120 (100) (*M*⁺—CF₃), 97 (95) CF₃CO, 69 (95) CF₃.

7. *Pyridinium-trifluoracetyl-methylid-hydrochloridhydrat (9 b)*

Durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung von 1 g **9 a** in 6 ml Aceton. **9 b** fällt aus und wird mit kaltem Aceton bzw. Ether mehrmals behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 188—195° Zers. Ausb. 0,23 g (30% d. Th.).

8. *Pyridinium-trichloracetyl-methylid-trichloracetathydrat (11 a)*

Aus 1 g **8** und 3 ml Trichloressigsäureanhydrid. Zum Start der Reaktion muß 2—3mal auf 40° erwärmt werden. Das Rohprodukt (3 g) wird 2mal aus H₂O umkristallisiert, wobei das Trichloracetat von **8** in Lösung bleibt. Farblose Prismen, Schmp. 124—126° Zers., Ausb. 1 g (33% d. Th.).



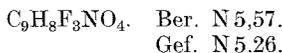
IR: 1670 s und 1660 w.

¹H-NMR (*MeOH*): 4,9^s (2 H-CH₂), 8,1—9,2 (5 H).

MS: *m/e* 238 (50) *M*⁺, 145 (25) (*M*⁺—COCl₃), 117 (100) CCl₃, 93 (80) (*M*⁺—COCl₃).

9. *Pyridinium-essigsäurebetain-trifluoracetat (10)*

Versetzt man 1 g Pyridiniumbetain-Hydrochlorid mit 3 ml **2**, so setzt nach Erwärmen auf 40° HCl-Entwicklung ein. Nach 1 h wird mit Ether versetzt und einige Zeit zur Kristallisation belassen. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Ether behandelt. Farblose Kristalle, Schmp. 106—111°. Ausb. 1,4 g (quant.).



Aus einer Lösung von **10** in Aceton fällt beim Einleiten von HCl-Gas Pyridinium-hydrochlorid vom Schmp. 200° Zers.⁹

10. *Pyridinium-trichloracetyl-methylid-hydrochloridhydrat (11 b)*

Man bringt 2 g Pyridinbetain-hydrochlorid mit 5 ml Trichloressigsäureanhydrid durch leichtes Erwärmen zur Reaktion. Nach 1 h wird in 10 ml absol. *EtOH* gelöst und kurzzeitig HCl-Gas eingeleitet. **11 b** wird mit Ether gefällt und aus wenig *EtOH*/Ether umgefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 160° Zers. Ausb. 1,4 g (42% d. Th.).

$C_8H_7Cl_4NO \cdot H_2O$. Ber. C 32,79, H 3,09, Cl 48,40, N 4,78.
Gef. C 32,50, H 3,14, Cl 47,90, N 4,67.

IR: 1640 w.

1H -NMR: 5,3 s (2 H-CH₂), 8,0—9,0^m (5 H).

MS: m/e 238 M^+ .

11. *Pyridinium-trichloracetyl-methylid-hydrobromidhydrat (11 c)*

Analog der Darstellung von **11 b** aus 1 g Pyridinbetain-hydrobromid und 2,5 ml Trichloressigsäureanhydrid. Ansatz nach 4 h mehrmals mit Ether und schließlich mit Aceton durchgerieben. Nachträgliches Einleiten von HBr ist nicht nötig. Farblose Kristalle, Schmp. 140—142° Zers. Ausb. 1,55 g (quantit.).

$C_8H_7BrCl_3NO \cdot H_2O$. Ber. C 28,47, H 2,68, Br 23,61, Cl 31,51, N 4,15.
Gef. C 28,81, H 2,77, Br 23,56, Cl 31,80, N 4,12.

IR: 1660 w.

1H -NMR: 5,1^s (2 H-CH₂), 7,9—8,8^m (5 H).

Literatur

- ¹ 12. Mitt.: Wittmann H., Sobhi D., Petio F. A., Z. Naturf. **31 b**, 850 (1976).
- ² Willstätter R., Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 584 (1902).
- ³ Ziegler E., Wittmann H., Orlinger F., Mh. Chem. **96**, 208 (1965).
- ⁴ Wittmann H., Möller G., Ziegler E., Mh. Chem. **97**, 1207 (1966).
- ⁵ a) Kröhnke F., Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 1177 (1935). b) Kröhnke F., Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 83 (1939).
- ⁶ Zugravescu I., Petrovanu M., N-Ylid Chemistry, S. 10 und 167. New York: Mc Graw-Hill. 1976 (dort zitiert: Rieche A., Dietrich P.).
- ⁷ Wittmann, H., Beutel, P., Ziegler E., Mh. Chem. **100**, 1362 (1969).
- ⁸ Jahns E., Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1495 (1893).
- ⁹ Gerichten E. v., Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 1251 (1882).