

Über Reaktionen mit Betain, XIV^{1,*}
Darstellung von Trifluoroacetyl-methylid-trifluoroacetaten
aus Betainen

Erich Ziegler und Helga Wittmann

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

(Eingegangen 25. November 1981. Angenommen 22. Dezember 1981)

Reactions with Betaine, XIV^{1,}. Synthesis of Trifluoroacetylmethylide*
Trifluoroacetates from Betaines

The reaction of trimethylammonium acetic acid betaine (**1**) with trifluoroacetic anhydride (*TFA*) yielding trifluoroacetyl-*N*-methylide can be extended to triethylammonium acetic acid betaine (**2**), 2-pyridiniumpropionic acid betaine (**9**) and *N,N*-dimethyl-piperidinium-2-carboxylate betaine (**14**). Trigonelline and 3-pyridiniumpropionic acid betaine (**11**), however, do not react in this way. It follows that the formation of such ylides is only possible if the methylene or methine group of the betaines are flanked by ammonium and carboxylate group.

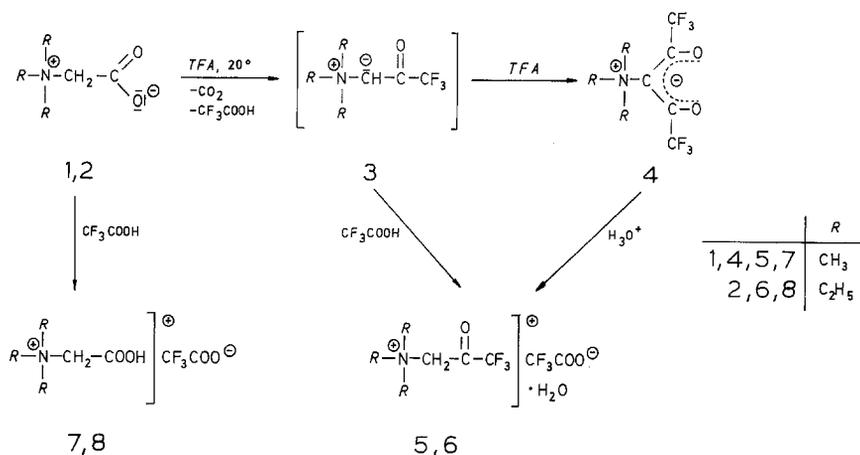
(*Keywords: Trifluoroacetic anhydride; Triethylammonio trifluoroacetyl methylide trifluoroacetate; 1-Pyridinio-1-trifluoroacetyl ethylide trifluoroacetate; N,N-Dimethylpiperidinio-2-trifluoroacetyl-2-ylide trifluoroacetate*)

Einleitung

Wie in der vorangegangenen Mitt.¹ dargelegt worden ist, reagiert Trimethylammonium-essigsäurebetain (**1**) schon bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäureanhydrid (*TFA*) unter spontaner CO₂-Entwicklung. Es verbleibt zunächst ein zähes, gelbes Öl, das erst nach Zutritt von Feuchtigkeit allmählich zu einem farblosen Kristallbrei, der aus einem 1 : 1-Gemisch von Trimethylammonium-trifluoroacetyl-methylid-trifluoroacetat-hydrat (**5**) und dem Trifluoroacetat des Betains **7** besteht,

* Herrn emer. o. Univ.-Prof. Dr. techn. Dr. hc. *Otto Kratky*, Institut für Feinstrukturforschung der Österr. Akademie der Wissenschaften und Forschungszentrum Graz, zur Vollendung des 80. Lebensjahres gewidmet.

erstarret. Die ursprüngliche gelbe Farbe stammt sicherlich vom Trimethylammonium-di-trifluoracetyl-methylid (**4**), welches aus den Ansätzen in Ethersuspension in Form feiner, gelber Nadeln isoliert werden konnte*. **4** läßt sich mit wäßriger Trifluoressigsäure zum bereits erwähnten farblosen **5** hydrolysieren. In analoger Weise verläuft die Reaktion von Pyridiniumessigsäure-betain mit *TFA* aber auch mit Trichloressigsäureanhydrid.



In Anlehnung an die Befunde von Kröhnke², wonach Pyridinium-methylide durch Säureanhydride außerordentlich leicht C-acyliert werden können, haben wir als primäres Zwischenprodukt ein Trifluoracetyl-methylid **3** postuliert, welches unter den gegebenen Bedingungen sofort zum entsprechenden Di-trifluoracetyl-methylid **4** acyliert wird. Als Voraussetzung für den Start der Reaktion muß ein Gleichgewicht des jeweiligen Betains mit seiner Ylid-Form angenommen werden, damit der nucleophile Angriff am Carbonyl-C des *TFA* unter gleichzeitiger Abspaltung von CO₂ aus dem Betain erfolgen kann.

In der Folge wurde nun untersucht, wieweit dieses Gleichgewicht Betain \rightleftharpoons Ylid durch andere Substituenten am Ammonium-N oder auch durch Verlängerung der C-Kette zwischen Stickstoff und Carboxylat-Gruppe beeinflusst wird.

* Bei geringfügiger Änderung der Reaktionsbedingungen konnte inzwischen festgestellt werden, daß sich die Ausb. an **4** von ursprünglich 6% auf über 80% erhöhen läßt.

Ergebnisse und Diskussion

Triethylammoniumessigsäure-betain³ (**2**) reagiert mit *TFA* bei 20° ebenfalls unter spontaner CO₂-Entwicklung zu einem zähen, gelben Öl, welches nach Versetzen mit wenig Eis zu einem farblosen Kristallbrei, bestehend aus gleichen Teilen **6** und **8**, erstarrt. Es ist hier vorläufig nicht gelungen, die dem Ylid **4** entsprechende Verbindung in Substanz zu isolieren.

Mit Trichloressigsäureanhydrid erfolgt eine Reaktion — wie beim Betain **1** — erst bei ca. 60°, wobei aber mit fortschreitender CO₂-Entwicklung spontane Zersetzung eintritt, die auch durch sofortiges Abkühlen nicht mehr gestoppt werden kann. Dieser Befund deutet ebenfalls auf ein primär gebildetes Ylid vom Typ **3** hin, welches sich bei der exothermen Reaktion zersetzt, ehe eine weitere Acylierung zum stabileren Ylid vom Typ **4** erfolgen kann.

Als Beispiel für die Verlängerung der C-Kette zwischen Ammonium-N und Carboxylat-Gruppe wurden 2-Pyridinium-propionsäure-betain (**9**) und 3-Pyridinium-propionsäure-betain (**11**) einander gegenübergestellt.

Die Darstellung von **9** erfolgte aus Pyridin und 2-Chlor- bzw. 2-Brompropionsäure. Aus den Werten der Elementaranalysen der Reaktionsprodukte folgte, daß sowohl das Hydrochlorid **9a** als auch das Hydrobromid **9b** als sogenannte „basische Salze“ — nämlich (Betain)₂·HX — vorliegen. Solche „basische Hydrohalogenide“ sind bereits auf anderem Wege, nämlich durch Eindunsten von wäßrigen Lösungen aus gleichen Teilen Betain und z. B. Betain-hydrochlorid, erhalten worden⁴.

9a kann durch Einleiten von HCl-Gas in eine wäßrige Dioxanlösung — nicht aber in absol. Ethanol — in das Hydrochlorid **9c** übergeführt werden.

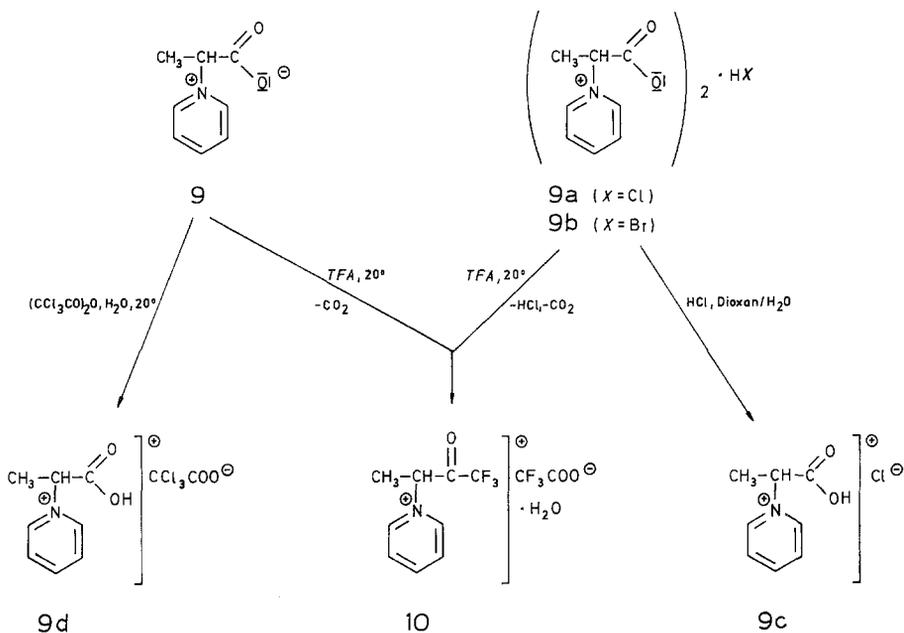
Auch im vorliegenden Fall konnte die Synthese von **9a** durch Eindunsten einer wäßrigen Lösung aus gleichen Teilen Betain **9** und Hydrochlorid **9c** nachvollzogen werden. Das auf diesem Wege erhaltene **9a** ist mit dem oben erwähnten **9a** laut IR-Spektrum und Cl-Analyse identisch. Die Feinstruktur von **9a** soll noch näher untersucht werden.

Bei der Umsetzung von **9** mit *TFA* kann nur ein Ylid entstehen, welches nicht mehr acylierbar ist. Daher sollte man einen günstigeren Reaktionsverlauf und eine höhere Ausbeute an Endprodukt erwarten können. Übergießt man **9** mit *TFA*, so setzt alsbald CO₂-Entwicklung ein. Nach mehreren Stunden resultiert ein zähes Öl, welches nach Versetzen mit Eis sehr rasch zu einem farblosen Kristallbrei erstarrt. Das Reaktionsprodukt besteht in diesem Fall nur aus **10**, welches in einer Ausbeute von 80% isoliert werden konnte. Ein entsprechendes Trifluoracetat des Betains **9** wurde nicht aufgefunden.

Dieser Befund wäre dahingehend erklärbar, daß **9**, wie die Werte der Elementaranalyse ergeben haben — im Gegensatz zu anderen Betainen —, nicht als Hydrat vorliegt. Somit ist eine vorzeitige Bildung von Trifluoressigsäure beim Zusammenbringen der Reaktanden weitgehend unterbunden.

In gleicher Weise reagiert das „basische Hydrochlorid“ **9a** mit *TFA* unter gleichzeitiger HCl- und CO₂-Entwicklung in 85% Ausbeute zu **10**.

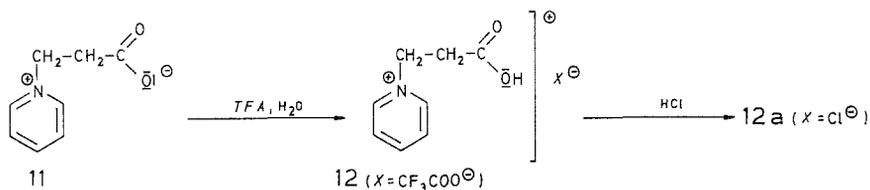
Aus den Ansätzen von **9** mit Trichloracetanhydrid konnte — außer stark verunreinigtem **9d** — kein kristallines Produkt isoliert werden. Die Identität von **9d** mit einem aus **9** und Trichloressigsäure hergestellten Produkt **9d** ist auf Grund der Elementaranalysen und IR-spektroskopischer Daten gesichert.



Das 3-Pyridinium-propionsäure-betain (**11**) entsteht durch Reaktion von Pyridin mit β -Propiolacton.

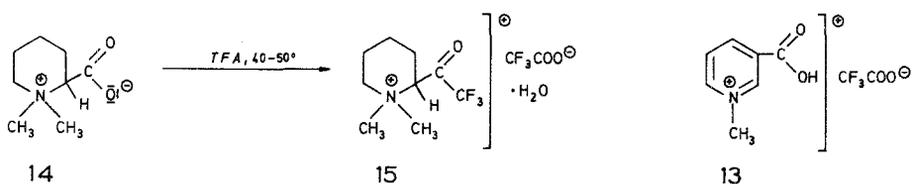
Beim Übergießen von **11** mit *TFA* läßt sich bis zum Siedepunkt des *TFA* (40°) keinerlei CO₂-Entwicklung beobachten, und nach der üblichen Aufarbeitung mit Eis isoliert man schließlich nur das Salz **12**. Bei der Verlängerung der C-Kette zwischen Ammonium-N und Carboxylat-Gruppe ist wohl eine

Ausbildung der Ylid-Form des entsprechenden Betains, wie sie für den Start der Reaktion nötig ist, nicht mehr vorhanden.



Auch das schließlich noch eingesetzte *N*-Methyl-pyridinium-3-carbonsäurebetain (Trigonellin) kann keine Ylid-Form realisieren und reagiert daher mit *TFA* nicht in der gewünschten Weise. In Analogie zu **11** erhält man nur das Salz **13**.

Ein Betain, das auf Grund seiner Konstitution mit seiner Ylid-Form im Gleichgewicht stehen sollte, ist *N,N*-Dimethylpiperidinium-2-carbonsäurebetain (**14**). Es reagiert allerdings erst bei 40° mit *TFA* unter CO₂-Entwicklung. Nach der üblichen Aufarbeitung isoliert man **15** in 61% Ausbeute. Ein Trifluoracetat von **14** konnte nicht aufgefunden werden.



Die Strukturen aller hier angeführten neu synthetisierten Verbindungen sind durch Elementaranalysen sowie Vergleich der spektroskopischen Daten mit den in der vorangegangenen Mitt.¹ beschriebenen Trihalogenacetyl-methyliden gesichert (s. exper. Teil).

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* 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 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 D_2O . Die Elementaranalysen (C, H, N für **8**, **9**, **9b**, **12** und **14**, C, H, N, Cl für **9a**, **9c**, **9d** und **12a**, C, H, N, F für **6**, **10**, **13** und **15**) sind in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den berechneten Werten aus den im weiteren jeweils angegebenen Summenformeln.

Darstellung der Betaine

2-Pyridinio-propionsäure-betain (**9**)

a) Man beläßt 8 ml Pyridin und 8,5 ml 2-Chlorpropionsäure zunächst für einige h bei 20° und erwärmt anschließend 24 h auf 60° . Das dunkelbraune, zähe Öl wird beim Anreiben mit Aceton kristallin. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol mit Aktivkohle erhält man 2 g (34% d. Th.) des basischen (2-Pyridinio-propionsäure-betain) $_2$ -hydrochlorid (**9a**) vom Schmp. $155\text{--}160^\circ$ (Zers.). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$. IR: 1735 m (breit), 1630 m.

b) Man beläßt 8 ml Pyridin und 9,4 ml 2-Brompropionsäure in 10 ml absol. Ethanol 4 Tage bei 20° und erwärmt anschließend 24 h auf 50° . Der Ansatz erstarrt kristallin. Nach Umkristallisieren aus absol. Ethanol erhält man 8 g (21% d. Th.) des basischen (2-Pyridinio-propionsäure-betain) $_2$ -hydrobromid (**9b**) vom Schmp. $162\text{--}165^\circ$ (Zers.). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$.

Aus einer wäßrigen Lösung von **9a** bzw. **9b** erhält man mit der äquimolaren Menge Ag_2O **9** vom Schmp. $147\text{--}151^\circ$ (Zers.) in einer Ausb. von 84,5% d. Th. Zur Reinigung wird in wenig absol. Ethanol gelöst und mit sehr viel Äther versetzt. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. IR: 1625 s (breit). $^1\text{H-NMR}$: 2,2—2,4^d (3 H, CH_3), 4,8—4,9^d (CH), 7,8—8,8^m (5 H-Pyridin).

2-Pyridinio-propionsäure-betain-hydrochlorid (**9c**)

In eine Lösung von 2,6 g **9a** in 20 ml Dioxan und 6 ml H_2O wird HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet, danach i. V. zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Aceton aufgenommen. Zur Reinigung wird in Methanol p. a. gelöst und mit Ether versetzt. Farblose Kristalle vom Schmp. $156\text{--}163^\circ$ (Zers.), Ausb. 2,5 g (89% d. Th.). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. IR: 1735 m, 1710 m.

Durch langsames Eindunsten einer wäßrigen Lösung aus 0,5 g **9** und 0,5 g **9c** erhält man 1 g **9a**, welches laut Schmp. und IR-Spektrum mit oben beschriebenen **9a** identisch ist.

3-Pyridinio-propionsäure-betain (**11**)

Man fügt zu einer Lösung von 16 ml Pyridin in 50 ml Acetonitril langsam unter Kühlung 13 ml β -Propiolacton hinzu und beläßt 24 h bei 20° . Danach wird 48 h auf 60° erwärmt. Man bringt i. V. zur Trockene, nimmt mit Aceton auf und

führt durch Einleiten von HCl-Gas in das Hydrochlorid **12 a** ($C_8H_{10}ClNO_2$, IR: 1730 s) über. **12 a** wird aus viel Isopropanol umkristallisiert und zeigt einen Schmp. von 157—158° (Zers.), Ausb. 12,2 g (33% d. Th.). Aus **12 a** erhält man durch Behandeln mit Ag_2O das Betain **11** in 93% Ausb. Zur Reinigung wird aus absol. Ethanol/Ether umgefällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 110—120° (Zers.), $C_8H_9NO_2 \cdot H_2O$.

N,N-Dimethyl-piperidinium-2-carbonsäure-betain (**14**)

a) *N,N*-Dimethyl-piperidinium-2-carbonsäure-ethylester-jodid

Man fügt zu einer Lösung von 5 ml *N*-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester in 10 ml Nitromethan eine solche von 3 ml Methyljodid in 6 ml Nitromethan. Nach einigem Stehen bei 20° wird 6 h auf 45° erwärmt und anschließend über Nacht bei 20° belassen. Nach Einengen i. V. wird in wenig absol. Ethanol gelöst und mit Essigester gefällt. Farblose Kristalle aus Isopropanol vom Schmp. 138°, Ausb. 9 g (82% d. Th.). $C_{10}H_{20}INO_2$.

b) Aus dem Esterjodid erhält man mit Ag_2O **14**, welches durch Umfällen aus absol. Ethanol mit sehr viel Ether nach mehrtägigem Stehen allmählich kristallisiert. Ausb. 85% d. Th., Schmp. 200—205° (Zers.). $C_8H_{15}NO_2 \cdot 1/2 H_2O$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der Betaine mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFA)

Das jeweilige, feingepulverte Betain wird nach und nach mit der doppelt molaren Menge Anhydrid übergossen und so lange bei 20° belassen, bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist. Fallweise muß leicht erwärmt werden. Das resultierende zähe Öl wird mit wenig Eis versetzt. Wenn keine Kristallisation eintritt, wird i. V. zur Trockene gebracht.

Triethylammonio-trifluoracetyl-methylid-trifluoracetat-hydrat (**6**)

Aus 3 g **2** und 5,4 ml TFA. Kristalle nach Zugabe von Eis. Umkristallisiert aus Isopropanol, Schmp. 140—143°, Ausb. 3 g (48% d. Th.). $C_{11}H_{17}F_6NO_3 \cdot H_2O$. IR: 1670 s. 1H -NMR: 0,9—1,3^t (9 H, CH_3), 3,2—3,6^a (8 H, CH_2).

Triethylammonio-essigsäure-betain-trifluoracetat (**8**)

Nach Einengen der wäbr. Mutterlauge von **6** wird der Rückstand in Aceton gelöst und mit Ether gefällt. Farblose Kristalle aus Isobutanol mit wenig Ether. Schmp. 102—105°, Ausb. 2,5 g (50% d. Th.). $C_{10}H_{17}F_3NO_4$. IR: 1730 w, 1680 w (breit).

1-Pyridinio-1-trifluoracetyl-ethylid-trifluoracetat-hydrat (**10**)

a) Aus 2 g **9** und 4 ml TFA. Rasche Kristallisation nach Versetzen mit Eis. Farblose Kristalle aus Isopropanol, Schmp. 151—160°. Ausb. 2 g (80% d. Th.). $C_{11}H_9F_6NO_3 \cdot H_2O$. IR: 1670 s, 1630 w. 1H -NMR: 1,4—1,6^d (3 H, CH_3), 4,8—4,9^d (CH), 7,7—8,8^m (5 H, Pyridin).

b) Aus 2 g **9 a** und 4 ml TFA. Sofortige Entwicklung von HCl (als AgCl nachgewiesen) und CO_2 (als $BaCO_3$ nachgewiesen). Aufarbeitung wie unter a). Ausb. 2,4 g (85% d. Th.). Laut Analyse, Schmp. und Spektren identisch mit **10** aus Ansatz a).

2-Pyridinio-propionsäure-betain-trichloracetat (9 d)

Aus 0,5 g **9** und 1 ml *TFA*, keine Gasentwicklung. Mit wenig Eis versetzt und i. V. zur Trockene gebracht. Das verbleibende Öl wird mit Isopropanol angerieben und aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 104—106°, Ausb. 0,8 g (80% d. Th.). $C_{10}H_{10}Cl_3NO_4$.

3-Pyridinio-propionsäure-betain-trifluoracetat (12)

Aus 1 g **11** und 3 ml *TFA* in 10 ml Acetonitril. Auch bei längerem Erwärmen auf 40° keine Gasentwicklung. Gelbe Lösung wird i. V. zur Trockene gebracht und mit Eis versetzt. Keine Kristallisation. Beim langsamen Abdunsten am H_2O -Bad verbleibt ein zähes, braunes Öl, aus welchem durch Lösen in Isopropanol mit Ether farblose Kristalle isoliert werden. Schmp. 92—95°, Ausb. 0,9 g (63% d. Th.). $C_{10}H_{10}F_3NO_4$.

Beim Einleiten von HCl in eine Lösung von **12** in Aceton fällt sofort kristallines **12 a** an.

N-Methyl-pyridinio-3-carbonsäure-betain-trifluoracetat (13)

Aus 1,8 g Trigonellin und 5 ml *TFA*. Keine Gasentwicklung. Nach Anreiben mit Aceton erhält man farblose Kristalle, die aus Isopropanol umkristallisiert werden. Schmp. 126—130°, Ausb. 2,1 g (66% d. Th.). $C_9H_8F_3NO_4$.

N,N-Dimethyl-piperidinio-2-trifluoracetyl-2-ylid-trifluoracetat-hydrat (15)

Aus 2 g **14** und 5 ml *TFA*, kurzzeitig auf 45—50° bis zum Beginn der CO_2 -Entwicklung erwärmt. Nach 1 h wird überschüssiges Anhydrid i. V. entfernt und die klare, hellgelbe Lösung mit Eis versetzt. Dann wird abermals i. V. eingengt, in wenig Ethanol aufgenommen und mit Ether versetzt. Farblose Kristalle aus Isopropanol vom Schmp. 125°, Ausb. 2,7 g (62% d. Th.). $C_{11}H_{15}F_6NO_3 \cdot H_2O$. IR: 1 670 s. 1H -NMR: 2,0—2,4^m (6 H am C-3, C-4, C-5), 3,5^s (3 H, CH_3), 3,7^s (3 H, CH_3 und 2 H am C-6), 3,9—4,2^t (H am C-2).

Literatur

- ¹ 13. Mitt.: Wittmann H., Ziegler E., Monatsh. Chem. **112**, 1333 (1981).
- ² Kröhnke F., Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1177 (1935).
- ³ Willstätter R., Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 605 (1902).
- ⁴ Stoltzenberg H., Hoppe-Seylers Z. f. physiolog. Chemie **92**, 445 (1914).
- ⁵ Hantzsch A., Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 31 (1886).