

Über Reaktionen mit Betainen, 19. Mitt.^{1,*}
Über den Einfluß der Substituenten am kationischen Zentrum
von Betainen auf die Bildungstendenz der Di-trifluoracetyl-N-
Ylide

Erich Ziegler und Helga Wittmann

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

(Eingegangen 24. September 1984. Angenommen 9. Oktober 1984)

*The Influence of Substituents at the Cationic Center of Betaines on the Tendency of
Formation of Di-trifluoracetyl N-Ylides*

The influence of substituents at the ammonium nitrogen of acetic acid betaines on the reaction with trifluoroacetic anhydride (*TFA*) has been investigated. Thus benzyl-dimethyl- and phenyl-dimethyl-betaines (**1 a**, **1 b**) as well as the bifunctional betaines derived from 1,3-bis-(dimethylamino)-butane (**5**) or 1,4-dimethylpiperazine (**7**) may serve as examples. From these betaines, the symmetrical compound **7** gives in 50% yield 1,4-dimethyl-piperazinium-ditrifluoroacetyl-dimethylide (**8**), while the tendency of formation of the di-acyl-N-ylides **2 a**, **2 b**, and **6** is rather low.

(*Keywords: Di-trifluoroacetyl-N-ylide; Benzyl-dimethylammonium- and phenyl-dimethylammonium-acetic acid betaine; 1,3-Dimethylammonium-butyl acetic acid betaine; 1,4-Dimethylpiperazinium acetic acid betaine*)

Einleitung

Eine Gegenüberstellung² der Phosphor-, Arsen-, Antimon- und Schwefel-Ylide, welche benachbarte Carbanionen durch Überlappung mit den freien d-Orbitalen stabilisieren können, mit Stickstoff-Yliden ergibt folgendes Bild: Die Ammoniumgruppe ist imstande, ein benachbartes Carbanion nur durch elektrostatische Wechselwirkung zwischen den entgegengesetzten Ladungen zu stabilisieren. Stickstoff-Ylide sind daher

* Herrn Prof. Dr. J. Schurz, Institut für Physikalische Chemie der Karl-Franzens-Universität Graz, mit besten Wünschen zur Vollendung des 60. Lebensjahres gewidmet.

wesentlich schwerer zu synthetisieren und haben meist sehr geringe Stabilität. Vor allem im Vergleich mit den Phosphor-Yliden sind Stickstoff-Ylide im Hinblick auf ihre geringe Haltbarkeit und Reaktivität durchaus verschieden. Additionsreaktionen finden dort nur am Carbanionzentrum statt und das Stickstoffatom hat die fast ausschließliche Funktion des elektrostatischen Ladungsausgleiches.

Die Entwicklung der Chemie der Stickstoff-Ylide begann mit der Auffindung des Tetramethylammonium-triphenyl-methides durch *Schlenk* und *Holtz*³. 40 Jahre danach griffen *Wittig* und *Wetterling*⁴ das Problem des „pentavalenten Stickstoffs“ wieder auf und entdeckten den Lithiumbromid-Komplex des Trimethylammonium-methylids, welches als salzfreies Ylid nicht beständig ist, und wie *Wittig* und *Polster*⁵ bzw. *Franzen* und *Wittig*^{5a} beobachtet haben, in Trimethylamin und Carben zerfällt.

Ferner sei darauf hingewiesen, daß bereits gut zehn Jahre vorher *Kröhnke*⁶ aus Phenacylpyridiniumbromid den ersten Vertreter der Pyridinium-Ylide hergestellt hat. Bei den von ihm und seinen Mitarbeitern aufgefundenen Pyridinium- und entsprechenden Chinolinium- bzw. Isochinolinium-Yliden ist eine zweifache Stabilisierungsmöglichkeit, nämlich durch elektrostatische Anziehung aber auch durch die Resonanzwechselwirkung des Carbanions mit dem heterocyclischen Ringsystem gegeben. Bei den Trimethylammonium-Yliden kann die Beständigkeit durch elektronenziehende Substituenten am Carbanion wesentlich erhöht werden, wie am Beispiel des Trimethylammonium-dicyanmethylids⁷ gezeigt worden ist, dessen chemische Charakterisierung aber leider unterblieb.

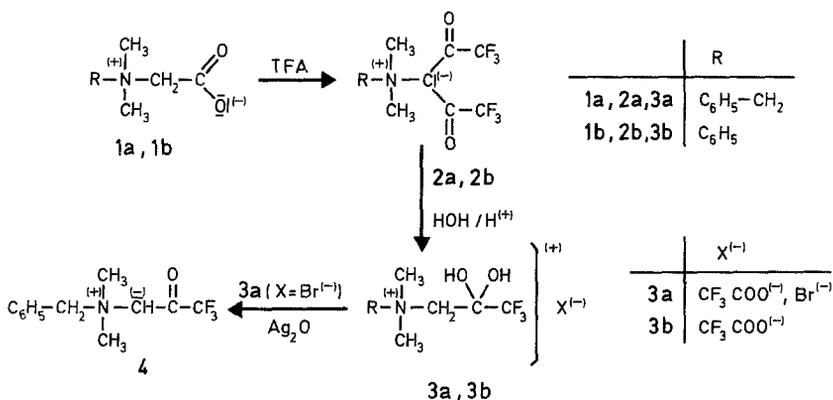
Daß Stickstoff-Ylide auch in enger Beziehung zu Betainen stehen, ist durch Arbeiten von *Weygand* und *Daniel*⁸ belegt, die zeigen konnten, daß Trimethylammoniummethylid mit Kohlendioxid zum Trimethylammoniumessigsäurebetain acyliert werden kann. In umgekehrter Weise lassen sich, wie wir in einer Reihe von Arbeiten^{1,9} berichtet haben, aus verschiedenen Betainen mit Trifluoressigsäureanhydrid (*TFA*) stabile, salzfreie Mono- und Di-acyl-N-Ylide synthetisieren, bei denen die stark elektronenziehende Trifluoracylgruppe – im Einklang mit den vorher erwähnten Beispielen – die Stabilität dieser Körperklasse bewirkt.

Prinzipiell sind nur solche Betaine¹⁰, deren N-Atom sich in α -Stellung zur Carboxylatgruppe befindet und deren α -C-Atom acide Protonen aufweist, befähigt mit *TFA* zu reagieren. Aber auch die Art der Substituenten am Ammoniumstickstoff beeinflußt wesentlich die Bildungstendenz und Stabilität der genannten Acyl-N-Ylide. Von den Trialkylammoniumessigsäure-betainen reagiert das Trimethylbetain in 82% Ausbeute zum Trimethylammonium-di-trifluoracetylmethylid⁹. Beim Übergang zum entsprechenden Dimethyl-ethyl- bzw. Diethylmethylbetain¹ sind nur mehr 46 bzw. 40% Diacyl-ylid erhältlich. Die Monoacyl-ylide aus den beiden letztgenannten Betainen bilden isolierbare Hydrate^{1,11}, die in wäßriger Lösung alkalisch reagieren.

Ergebnisse und Diskussion

In Fortführung der Untersuchungen zum Problem der Bildungstendenz und Stabilität von Diacyl-N-Yliden haben wir weitere Variationen

der Substituenten am Stickstoff vorgenommen bzw. auch bifunktionelle Betaine mit einbezogen. Als entsprechende Beispiele wurden Benzyl-dimethylammonium- bzw. Phenyl-dimethylammonium-essigsäurebetain (**1 a** bzw. **1 b**) ausgewählt. Als Vertreter der bifunktionellen Betaine kamen das aus 1,3-Diaminobutan bzw. 1,4-Dimethylpiperazin durch Quarternierung mit Bromessigester erhältliche 1,3-Dimethylammoniumbutyl-1,3-essigsäure-di-betain (**5**) und 1,4-Dimethylpiperazinium-1,4-essigsäure-di-betain (**7**) zum Einsatz.

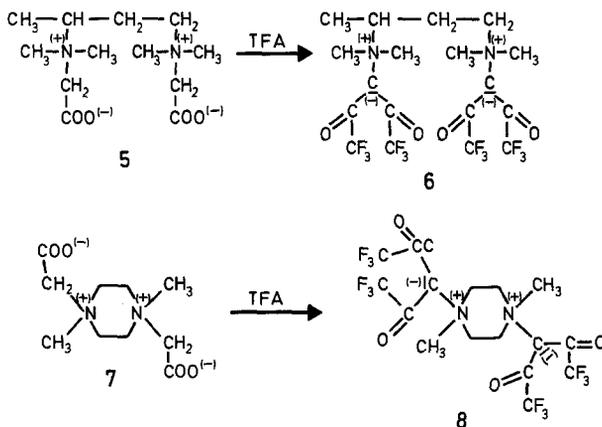


Wie die experimentellen Befunde zeigen, bewirkt der Austausch einer Methylgruppe durch den Benzylrest am Beispiel **1 a** bei der Reaktion mit *TFA* in *THF* und nachträglicher Neutralisation mit Triethylamin eine deutliche Verminderung der Ausb. (18,8%) an Benzyl-dimethylammonium-di-trifluoracetyl-methylid (**2 a**) gegenüber dem Trimethylammoniumessigsäurebetain⁹ (82%). Auch aus der direkten Umsetzung von **1 a** mit *TFA* ohne Beisein von Triethylamin und nachfolgender Hydrolyse des Diacylmethylids mit Eiswasser resultiert nur eine geringe Menge (28,6%) an Benzyl-dimethylammoniumtrifluoracetyl-methylid-trifluoracetat-hydrat (**3 a**). Diese beiden Versuchsergebnisse zeigen deutlich wie die Veränderung am kationischen Zentrum die Bildungstendenz von Diacyl-N-yliden herabsetzt.

Aus **3 a** kann nach Überführen in das Hydrobromid und anschließender Behandlung mit Silberoxid das nur für einige Wochen bei 20° stabile Benzyl-trimethylammonium-trifluoracetyl-methylid **4** gewonnen werden, das in wäßriger Lösung – wie alle bisherigen Monoacyl-Ylide – alkalische Reaktion zeigt.

Noch ungünstiger verläuft die Umsetzung von **1 b** mit *TFA*. Um in diesem Fall ein kristallines Produkt zu erhalten muß auf ein Lösungsmittel wie Ether oder *THF* verzichtet werden. Nur bei der direkten Einwirkung von *TFA* auf **1 b**, anschließender Neutralisation mit Triethylamin und

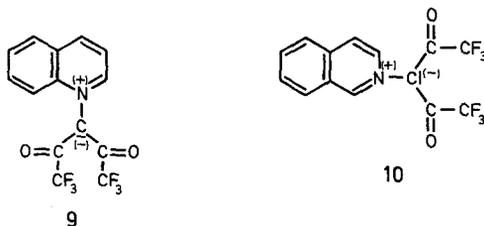
Zugabe von Eiswasser scheidet sich eine geringe Menge (4,7%) an Di-trifluoracetyl-methylid **2b** neben dem entsprechenden Trifluoracetat des Monoacetyl-ylides **3b** ab.



Auch aus der Umsetzung des bifunktionellen Betains **5** mit *TFA* in *THF* lassen sich nur 11,4% an 1,3-Dimethylammoniumbutyl-1,3-ditrifluoracetyl-di-methylid (**6**) isolieren. Diese Befunde stehen durchaus im Einklang mit früheren Beobachtungen¹, wonach beim stufenweisen Ersatz von Methylgruppen am Stickstoff durch länger-kettige Alkylreste im Betain die Ausbeuten an den entsprechenden Diacetyl-methyliden verringert werden. Da es sich beim Betain **5** außerdem noch um nicht gleichwertige Ammoniumstickstoffe handelt wäre es prinzipiell möglich, daß der Angriff von *TFA* vorwiegend an einer bestimmten Methylengruppe des Betains stattfindet, was auf Grund unkontrollierbarer Nebenreaktionen eine Verminderung der Ylidausbeute zur Folge hätte.

Wesentlich besser verläuft die Reaktion des symmetrisch gebauten Piperazinium-betains **7** mit *TFA*. Hier entstehen immerhin 56% des entsprechenden Tetraacetyl-di-ylides **8**.

Alle genannten Ylide zeigen im IR-Spektrum die für diese Verbindungen charakteristische CO-Absorption¹ bei 1570–1580s und 1650–1660 cm⁻¹ (siehe exper. Teil).



In gutem Einklang mit den bisherigen Befunden^{6,12} an den Vertretern der Pyridinium-Ylide stehen die experimentellen Ergebnisse der Umsetzungen von Chinolin¹³ – bzw. Isochinolin-betain mit *TFA* in Ether, welche in jeweils 75% Ausbeute zu den sehr stabilen Di-acetylyliden **9** und **10** führen.

Experimenteller Teil

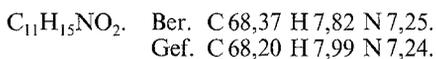
Allgemeine Darstellungsmethode der Betaine

Man beläßt eine alkoholische Lösung von äquimolaren Mengen des entsprechenden Amins bzw. N-Heterocyclus und Bromessigsäureethylester bzw. Bromessigsäure bis zur vollständigen Kristallisation bei 20–50°. Aus den so erhaltenen quartären Salzen werden die Betaine in wäßriger Lösung mit äquimolaren Mengen Silberoxid und nachfolgendem Einengen im Vak. gewonnen.

Benzyl-dimethylammonium-essigsäurebetain (1a)

Benzyl-dimethylammonium-essigsäureethylester-bromid aus 13,5 g Benzyl-dimethylamin, 11,1 ml Bromessigester, 10 ml Ethanol. Zunächst 30 min bei 20°, dann 3 Tage bei 50°. Ausb. 28,6 g (95% d. Th.). Umkristallisiert aus Isopropanol. Schmp. 163°.

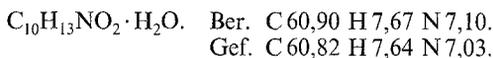
Betain **1a** aus 5 g Esterbromid und 4,3 g Silberoxid. Der Trockenrückstand wird in Ethanol oder Isopropanol aufgenommen und bis zur Trübung mit Ether versetzt. Farblose Kristalle vom Schmp. 218–219° (Zers.); Ausb. 2,9 g (82% d. Th.).



Dimethyl-phenylammonium-essigsäurebetain (1b)

Basisches (Dimethyl-phenylammoniumessigsäurebetain)₂-hydrobromid aus 7 g Bromessigsäure in 6 ml Ethanol und 12 ml *N,N*-Dimethylanilin. Zunächst 0–20°, dann 5 Tage bei 50°. Ausb. 4,5 g. Rohprodukt in heißem Ethanol gelöst, mit wenig Ether versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 147° (Zers.).

Betain **1b** aus 10 g Hydrobromid und 5 g Silberoxid. Farblose Kristalle aus Ethanol/Petrolether vom Schmp. 121–123° (Zers.); Ausb. 5,6 g (70% d. Th.).

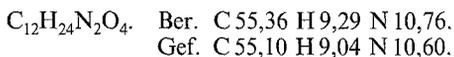


1,3-Dimethylammonium-butyl-1,3-diessigsäure-di-betain (5)

1,3-Dimethylammonium-butyl-1,3-diessigsäureethylesterbromid aus 22,3 ml Bromessigester in 20 ml Ethanol. Es bildet sich beim Zutropfen von 14,4 g 1,3-Bis-(dimethylamino)-butan bei 0° rasch eine zähe galertartige Masse, die anschließend noch 7 Tage bei 50° belassen wird. Man behandelt mit Aceton, nimmt das zähe Öl in viel Ethanol auf und versetzt mit Ether. Farblose Kristalle, Schmp. 174° (Zers.); Ausb. 36 g (75% d. Th.).

Betain **5** aus 5,1 g Esterbromid und 5,2 g Silberoxid. Rückstand hellgelbes, zähes Öl. In Ethanol aufgenommen und zuerst mit wenig Chloroform, dann mit Petrolether versetzt. Es scheidet sich abermals ein Öl ab. Aus der überstehenden

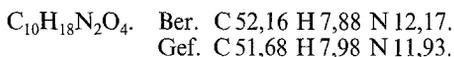
Flüssigkeit gewinnt man nach weiterer Zugabe von Petrolether und Stehen bei 0° 1,06 g farblose Kristalle. Das verbleibende Öl wird mit Aceton behandelt, in Ethanol gelöst und mit Chloroform versetzt. Nach Zugabe von Petrolether lassen sich nochmals 0,31 g **5** gewinnen. Ausb. 1,37 g (49% d. Th.), Schmp. 231° (Zers.).



1,4-Dimethylpiperazinium-1,4-diessigsäure-di-betain (7)

1,4-Dimethylpiperazinium-1,4-diessigsäureethylester-bromid aus 11,4 g 1,4-Dimethylpiperazin und 27 ml Bromessigester in 20 ml Ethanol. Zunächst bei 0° dann 4 h bei 50°. Der dicke Kristallbrei wird mit Aceton angerieben und dann mit viel Ethanol ausgekocht. Ausb. 33 g (73,6% d. Th.), Schmp. 168° (Zers.).

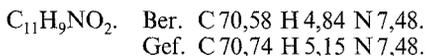
Betain **7** aus 5 g Esterbromid und 5,2 g Silberoxid. **7** ist in siedendem Ethanol oder Methanol unlöslich und wird aus Wasser und wenig Ethanol umkristallisiert. Farblose Rauten, die sich ab 280° dunkel färben und langsam zersetzen. Ausb. 1,9 g (76% d. Th.).



Isochinolinium-essigsäure-betain

Isochinolinium-essigsäure-betain-hydrobromid aus 14 g Bromessigsäure, 13 g Isochinolin, 15 ml Ethanol; 5 Tage bei 20°. Farblose Kristalle aus Methanol/Ether vom Schmp. 170° (Zers.), Ausb. 23 g (85% d. Th.).

Betain aus 5 g Hydrobromid und 5,5 g Silberoxid. Farblose Kristalle aus absol. Ethanol vom Schmp. 160 – 165° (Zers.), Ausb. 2,3 g (65,7% d. Th.).

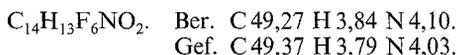


Allgemeine Darstellungsmethode der Diacyl-Ylide

Zu einer Suspension des entsprechenden, gut getrockneten Betaines in wasserfreiem *THF* bzw. absol. Ether wird etwas Triethylamin zugesetzt und bei 0° die doppelt molare Menge *TFA* unter Rühren zugetropft. Anschließend wird die Temperatur bis zur beginnenden CO₂-Entwicklung langsam erhöht und solange beibehalten, bis die Reaktion beendet ist. Bei Verwendung von *THF* wird mit Triethylamin in Eiswasser neutralisiert, wonach das Ylid auskristallisiert. Im Falle von Ether setzt man die nötige Menge Triethylamin zu, zieht das Lösungsmittel anschließend im Vak. ab und versetzt den meist öligen Rückstand mit Eiswasser.

Benzyl-dimethylammonium-di-trifluoracetyl-methylid (2a)

Aus 1,8 g **1a** in 10 ml *THF* und 0,5 ml Triethylamin mit 2,6 ml *TFA* in 3 ml *THF*. 90 min bei 25°, dann 3 ml Triethylamin und Eiswasser. Kristallisation und Abscheidung eines dunklen Öles. Man dekantiert, löst die Kristalle in Aceton, versetzt mit Tierkohle und fällt aus dem Filtrat **2a** mit Wasser aus. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 108°, Ausb. 0,6 g (18,8% d. Th.).



IR: 1 570 s, 1 660 m.

Benzyl-dimethylammonium-trifluoracetylmethylid-trifluoracetat-hydrat (3a)

Setzt man 3 g **1a** ohne Lösungsmittel mit 4,5 ml *TFA* um, so beginnt bei 5° heftige CO₂-Entwicklung. Nach 5 h wird auf 30° erwärmt und nach weiteren 2 h das dunkelgelbe Öl mit Eiswasser versetzt und gerührt. Farblose Kristalle aus Isopropanol/Petrolether vom Schmp. 112–114°, Ausb. 1,6 g (28,6% d. Th.).



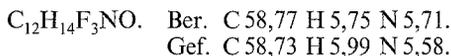
IR: 3 100 s und 2 800 s (breit), 2 600 m, 1 670 s.

Benzyl-dimethylammonium-trifluoracetylmethylid-hydrobromid-hydrat (3a)

Man bringt 1,36 g Trifluoracetat **3a** in 20 ml verd. HBr im Vak. zur Trockene und reibt den zunächst öligen Rückstand zweimal mit Aceton an. Ausb. 0,83 g (67% d. Th.), Schmp. 119–120°.

*Benzyl-dimethylammonium-trifluoracetyl-methylid (4)*

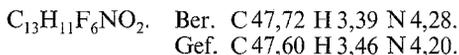
Man versetzt die wäßrige Lösung von 0,8 g Hydrobromid **3a** mit 0,6 g Silberoxid. Nach Einengen im Vak. verbleibt ein Öl, das durch mehrmaliges Umfällen aus Chloroform/Petrolether zur Kristallisation gebracht werden kann. Ausb. 0,4 g (66% d. Th.), Schmp. 82°. Die wäßrige Lösung von **4** zeigt alkalische Reaktion¹ (*pH* = 8). Wasserfreies **4** zersetzt sich nach einigen Wochen zu einem orangegelben Öl.



IR: 3 000 w, 1 620 s.

Dimethyl-phenylammonium-di-trifluoracetyl-methylid (2b) und Dimethyl-phenylammonium-trifluoracetyl-methylid-trifluoracetat-hydrat (3b)

Aus 1 g **1b** und 1,8 ml *TFA*. CO₂-Entwicklung bei 50–60°. Nach 5 h Zugabe von 3 ml Triethylamin in 5 ml Wasser, dann Rühren bei 0°. Abscheidung von **2b**, das aus Chloroform/Petrolether in gelben Rauten vom Schmp. 107–108° kristallisiert. Ausb. 0,08 g (4,7% d. Th.).



IR: 1 570 s, 1 660 m.

Nach Einengen der wäßrigen Mutterlauge von **2b** im Vak. verbleibt ein gelbes Öl, aus welchem durch mehrmaliges Anreiben mit Chloroform **3b** kristallin anfällt. Schmp. 124–125°.

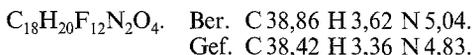


IR: 3 100 m (breit), 1 675 s.

1,3-Dimethylammonium-butyl-1,3-di-trifluoracetyl-di-methylid (6)

Aus 1,7 g **5** in 10 ml *THF* und 0,5 ml Triethylamin mit 3,9 ml *TFA* in 4 ml *THF*. Nach 5 h bei 40° mit 4 ml Triethylamin und Eiswasser versetzt. **6** mit Chloroform

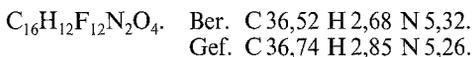
anreiben, in Aceton lösen und mit wenig Wasser versetzen. Hellgelbe Balken vom Schmp. 161–162°, Ausb. 0,4 g (11% d. Th.).



IR: 1575 s, 1665 m.

1,4-Dimethylpiperazinium-1,4-di-trifluoracetyl-di-methylid (8)

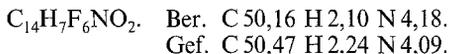
Aus 1,4 g **7** in 10 ml *THF* und 0,5 ml Triethylamin mit 3,5 ml *TFA* in 5 ml *THF*. 6 h lang bei 40°. **8** fällt gegen Ende der Reaktion bereits aus. Nach Zusatz von 3,5 ml Triethylamin in Eiswasser wird das Rohprodukt mit Chloroform angerieben und dann aus Aceton/Wasser umgefällt. Zart gelbe Kristalle vom Schmp. 198–199° (Zers.), Ausb. 1,5 g (50% d. Th.).



IR: 1580 s, 1650 w.

Chinolinium-di-trifluoracetyl-methylid (9)

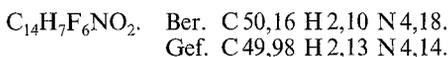
Aus 1 g Chinolinbetain¹³ in 10 ml Ether und 0,6 ml Triethylamin mit 2 ml *TFA*. 5 h bei 20°, dann 2,5 ml Triethylamin. Orange Kristalle aus Toluol vom Schmp. 195° (Zers.). Ausb. 1,3 g (75% d. Th.).



IR: 1595 s, 1660 m.

Isochinolinium-di-trifluoracetyl-methylid (10)

Aus 1,2 g Isochinolinbetain in 10 ml Ether und 0,5 ml Triethylamin mit 2 ml *TFA*, 4 h bei 30°. Dann 2 ml Triethylamin. In siedendem Benzol gelöst und mit Petrolether versetzt. Gelbe Kristalle vom Schmp. 147°, Ausb. 1,5 g (75% d. Th.).



IR: 1595 s, 1660 m. MS: *m/e* 335 (100, M^+), 266 (100, $M^+ - \text{CF}_3$), 238 (63, $M^+ - \text{COCF}_3$).

Dank

Für die Durchführung der Elementaranalysen danken wir Frau G. Hötzendorfer vom hiesigen Institut. Für die Aufnahme der IR-Spektren sind wir Herrn Prof. Dr. H. Sterk zu Dank verpflichtet.

Literatur

- ¹ 18. Mitt.: Wittmann H., Ziegler E., Monatsh. Chem. **114**, 1223 (1983).
- ² Johnson A. W., Ylid Chemistry, S. 251 ff. New York-London: Academic Press. 1966.
- ³ Schlenk W., Holtz J., Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 603 (1916).
- ⁴ Wittig G., Wetterling M., Liebigs Ann. Chem. **557**, 193 (1947).

- ⁵ Wittig G., Polster R., Liebigs Ann. Chem. **599**, 1 (1956).
- ⁵ a) Franzen V., Wittig G., Angew. Chem. **72**, 417 (1960).
- ⁶ Kröhnke F., Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 1177 (1935).
- ⁷ Arnold Z., Chem. and Ind. London **1960**, 1478, bzw. Coll. Czech. Chem. Comms. **26**, 113 (1961).
- ⁸ Weygand F., Daniel H., Scholl A., Chem. Ber. **97**, 1217 (1964); Weygand F., Daniel H., ebenda **94**, 3147 (1961).
- ⁹ Wittmann H., Ziegler E., Monatsh. Chem. **113**, 1451 (1982).
- ¹⁰ Ziegler E., Wittmann H., Monatsh. Chem. **113**, 723 (1982).
- ¹¹ Peters K., Peters E.-M., von Schnering H. G., Ziegler E., Wittmann H., Zeitschr. f. Kristallographie, im Druck.
- ¹² Wittmann H., Ziegler E., Peters K., Peters E.-M., von Schnering H. G., Monatsh. Chem. **114**, 1097 (1983).
- ¹³ Rhoussopoulos O., Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2006 (1882).