

Über Reaktionen mit Betain, 24. Mitt. [1]: Über Umsetzungen von Trimethylammoniumessigsäurebetain mit reaktiven Halogenverbindungen **

Erich Ziegler *, Helga Wittmann und Heinz Sterk

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

Reactions with Betaines, XXIV: Reactions of Trimethylammonium Acetic Acid Betaine with Reactive Halides

Summary. Diethyl bromomalonate and bromoacetonitrile, respectively, react with trimethylammonium acetic acid betaine in ethanol to give diethyl tartronate and glycolic acid nitrile, respectively. By analogy, ethyl α -chloroacetate and ethyl bromopyruvate yield the respective hydroxy derivatives which were identified by their osazones **2** and **3**. Under the same experimental conditions, mesoxalic acid and its dimethyl ester, respectively, are formed from dibromo malonic acid and its dimethyl ester and were characterized by their known hydrazones **8** and **9**.

Keywords. Trimethylammonium acetic acid betaine; Diethyl tartronate; 1-Carbethoxy-2-methyl-(2,4-dinitrophenyl) osazone; 1-Carbethoxy-(2,4-dinitrophenyl) osazone; Glycolic acid nitrile.

Einleitung

In der vorangegangenen Mitteilung [1] dieser Reihe wurde beschrieben, daß salzartige Addukte **A** aus Betain und reaktiven Halogenverbindungen in schwach alkalischem Milieu unter sehr milden Bedingungen zu Hydroxyverbindungen hydrolysiert werden. Die Rolle der Base kann auch von Betain selbst übernommen werden, so daß Hydroxyverbindungen direkt in einer Eintopfsynthese aus aktivierten Halogenverbindungen mit Betain im Überschuß erhältlich sind. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß z. B. aus Halogencarbonsäureestern die entsprechenden Hydroxycarbonsäureester direkt zugänglich sind, da die Estergruppe bei diesem Prozeß erhalten bleibt.

Vergleichende Versuche zwischen Chlor- bzw. Bromverbindungen haben gezeigt, daß die Ausbeuten bzw. Reinheit der Hydroxyprodukte bei Verwendung der Bromverbindungen wesentlich besser sind. Wenig befriedigend verläuft auch die Darstellung von Glykolsäure-ethylester [1] über das Addukt analog **A** (vgl. Schema

** Herrn o. Prof. Mag. pharm. Dr. H. Junek, Karl-Franzens-Universität Graz, zur Vollendung des 60. Lebensjahres mit besten Wünschen gewidmet

1) aus Jodessigsäureethylester und Betain. Die Ausbeute an Glykolsäureester beträgt nur die Hälfte derjenigen, welche beim Einsatz von Bromessigsäureethylester erhalten wird (25% gegenüber 62%).

Ergebnisse und Diskussion

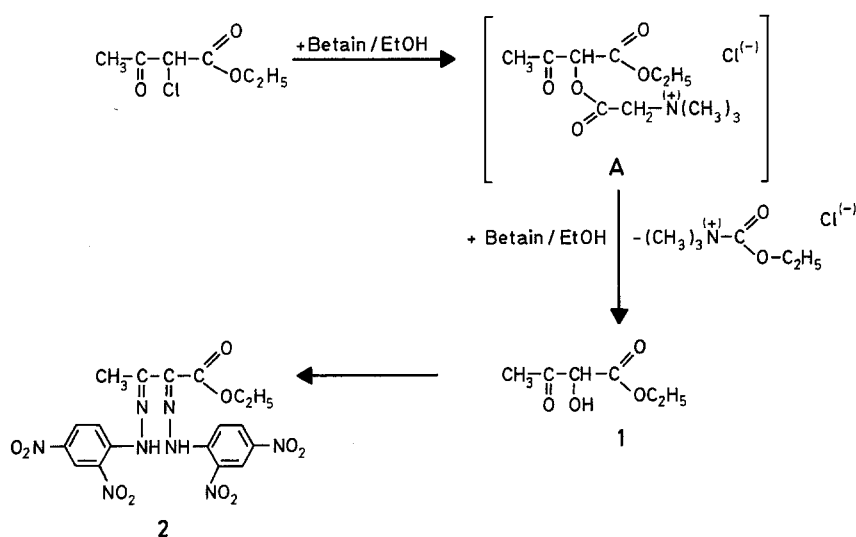
Der hier erwähnten Beobachtung bezüglich der besseren Reaktivität von Bromverbindungen entspricht auch das Ergebnis der Umsetzung von Brommalonsäurediethylester mit Betain in Ethanol zu Tartronsäurediethylester, welcher analysenrein in einer Ausbeute von 89% anfällt.

Als weitere aktivierte Halogenverbindung wurde versucht, α -Chloracetessigsäure-ethylester mit Betain im Molverhältnis 1 : 3 umzusetzen. Erwartungsgemäß verläuft die Reaktion sehr langsam, und erst nach zwei Wochen ist die Abscheidung von Betain-hydrochlorid beendet. Beim Einengen des Ethanol-Filtrates i. V. verbleibt ein öliges Rückstand, der zur Abtrennung von restlichem Betain mit Wasser und Ether behandelt wird. Aus der Etherphase gewinnt man ein farbloses Öl, dessen IR-Spektrum, aber auch die Werte der Elementaranalyse, die Annahme nahelegen, daß es sich dabei um den Ketonalkohol **1** handeln könnte. Schließlich gelang es, durch Umsetzung von **1** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das entsprechende Osazon **2** zu erhalten, dessen Struktur durch die Ergebnisse der Elementaranalyse, des IR- und vor allem des MS-Spektrums gesichert ist (s. exp. Teil).

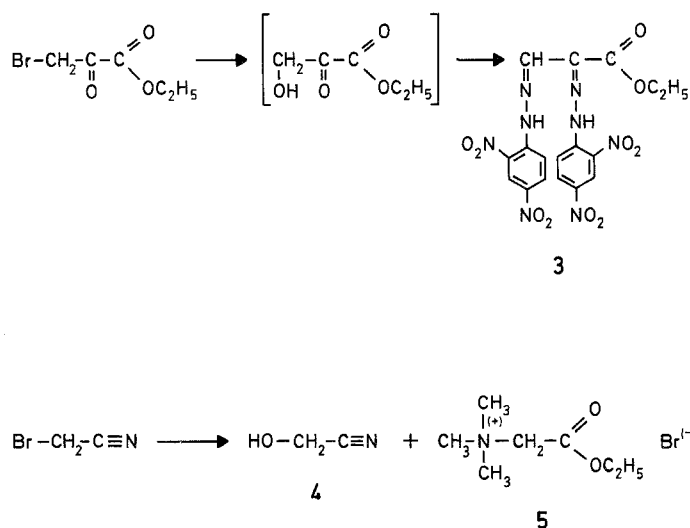
Wie in Formelschema 1 gezeigt, wird auch im Falle der Umsetzung von α -Chloracetessigester mit Betain im Überschuß in Ethanol zunächst das Esteraddukt **A** gebildet, welches durch noch vorhandenes Betain in der üblichen Umesterungsreaktion [1] zum Ketonalkohol **1** reagiert.

Bei der analogen Umsetzung mit γ -Chloracetessigester konnte kein definiertes Produkt erhalten werden.

Ähnlich verläuft die Umsetzung von Brombrenztraubensäure-ethylester mit Betain in Ethanol. Auch hier wird nach Abtrennung einer größeren Menge Betain-



Schema 1



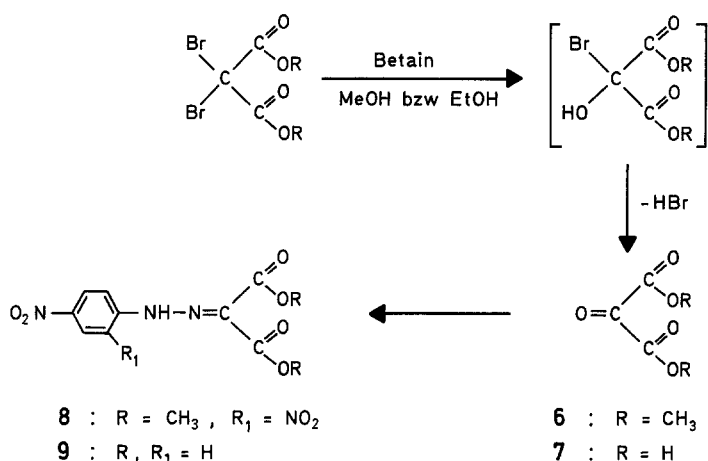
hydrobromid und Einengen des Filtrates i. V. ein Öl erhalten, welches mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum Osazon **3** reagiert (Schema 2). Daraus kann man schließen, daß diese Reaktion über analoge Zwischenprodukte — wie beim α -Chloracetessigester — abläuft. In diesem Fall spielt es keine wesentliche Rolle, ob Betain in äquimolarer oder doppelter Menge eingesetzt wird.

Die Umsetzung von Betain mit Bromacetonitril führt dagegen nur im Molverhältnis 1:1 zu definierten Produkten. Reihenversuche haben ergeben, daß die Ausbeuten an **4** und **5** am höchsten waren, wenn der Ansatz in Ethanol 3 Tage bei 40° belassen wurde. Aus dem bis dahin niederschlagsfreien Reaktionsgemisch fällt beim Zusatz von Ether 1.85 g (97% d. Th.) Betainethylester-hydrobromid **5** kristallin an, und nach Einengen des Filtrates i. V. verbleiben 0.42 g (89% d. Th.) Glykolsäurenitril **4**. Die Auffindung des Esterbromids **5** beweist eindeutig den von uns schon vorher [1] postulierten Reaktionsverlauf über ein Addukt **A** und anschließende Umesterung desselben zu **4** und **5**. Weiters ist bemerkenswert, daß nicht nur eine Carbonylfunktion, sondern auch die Nitrilgruppe das Halogen für die Ablösbarkeit mittels Betain genügend aktiviert.

Beim Übergang von Monobrom- zu geminalen Dibromverbindungen wird der Reaktionsablauf — möglicherweise auch durch die räumlichen Gegebenheiten — dementsprechend langsam und unübersichtlich.

So resultiert aus der Umsetzung von Dibrommalonsäuredimethylester und Betain im Molverhältnis 1 : 4 in Methanol, nach Abtrennung von basischem Betainhydrobromid, ein Öl **6**, das mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in das bekannte Mesoxalsäure-dimethylester-2,4-dinitrophenylhydrazon [2] **8** vom Schmp. 118—120° (Zers.) übergeführt werden kann.

Analog erhält man aus Dibrommalonsäure und Betain in Ethanol ebenfalls ein Öl 7, welches als das bekannte Mesoxalsäure-4-nitrophenylhydrazon (9) [3] identifiziert werden konnte. Aus diesen experimentellen Ergebnissen läßt sich ersehen, daß im Vergleich zu den Umsetzungen von Betain mit Monobromcarbonsäureestern, die zu analysenreinen Hydroxy-estern führen, bei den Dibromcarbonsäuren nur die prinzipielle Möglichkeit besteht, entsprechende Ketocarbonsäuren



Schema 3

bzw. Ester darzustellen. Eine exakte Aussage über die tatsächlichen Ausbeuten an **6** und **7** kann wegen der in den jeweiligen Ölen noch enthaltenen Verunreinigungen nicht vorgenommen werden.

Wie aus Formelschema 3 ersichtlich ist, war es aufgrund der bisherigen Beobachtungen und experimentellen Ergebnisse aus den Reaktionen von Betain mit reaktiven Monohalogenverbindungen naheliegend anzunehmen, daß aus einem primär gebildeten Esteraddukt (analog **A**, vgl. Schema 1) durch Umesterung Bromtartronsäure- bzw. -ester als instabiles Zwischenprodukt entsteht, das sich durch Einwirkung von weiterem Betain unter HBr-Abspaltung zu den Ketoverbindungen **6** bzw. **7** stabilisiert. Auch die Auffindung von basischem Betainhydrobromid macht diesen Reaktionsablauf wahrscheinlich.

Als weitere geminale Dibromverbindung wurde 2,4,4,6-Tetrabrom-cyclohexdienon („Tribromphenolbrom“) mit Betain in Ethanol zur Reaktion gebracht. Überraschenderweise resultiert aus diesem Ansatz nicht — wie in Analogie zur Dibrommalonsäure zu erwarten wäre — 2,6-Dibrom-*p*-benzochinon, sondern 2,4,6-Tribromphenol in 71% Ausbeute. Als zweites Produkt wurde stets Betainhydrobromid in großen Mengen erhalten.

Da schon lange bekannt ist [4], daß „Tribromphenolbrom“ in schwach alkalischer Lösung zu 2,4,6-Tribromphenol aromatisiert wird, kann man annehmen, daß im vorliegenden Fall Betain lediglich die Funktion einer schwachen Base übernommen hat.

Dank

Wir danken Frau G. Koberwein für die Durchführung der Elementaranalysen sowie Frau U. Pirnat, vom hiesigen Institut, für die Aufnahme der Spektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli. Die Aufnahmen der Spektren erfolgten auf folgenden Apparaten: IR: Perkin-Elmer 298, ^1H -NMR: Varian XL 200, δ -Werte in ppm bezogen auf TMS, MS: Varian-Mat (Gnom).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung von Betain mit Halogenverbindungen

Man versetzt die alkoholische Lösung von (i. V. bei 130° über P_2O_5 getrocknetem) Betain mit der Halogenverbindung und erwärmt den Ansatz längere Zeit bis zur deutlichen Abscheidung von Betainhydrohalogenid. Danach wird für einige Stunden gut gekühlt und abgesaugt. Das Filtrat wird zur vollständigen Abtrennung von Betainsalzen mit Ether versetzt und abermals bei 0° belassen. Nach Entfernen der Alkohol/Ether-Phase i. V. verbleiben farblose Öle, die nochmals mit absol. Ether behandelt werden, wobei noch Spuren von Betainsalzen ausfallen.

Tartronsäure-diethylester

Ansatz: 4 g Betain in 30 ml Ethanol und 4 g Brommalonsäure-diethylester (Molverhältnis 2 : 1); 2 Tage bei 50°, dann 2 h am siedenden Wasserbad. Reinigung durch zweimaliges Extrahieren mit warmem Ether. Ausb. 2.6 g (89% d. Th.). IR (KBr): 3 450, 1 740 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.3 (t; CH_3), 4.3 (q, CH_2), 4.7 (s, CH). $C_7H_{12}O_5$. Ber. C 47.72, H 6.87; gef. C 47.54, H 6.68.

2-Hydroxy-3-oxo-buttersäure-ethylester (1)

Ansatz: 3.3 g Betain in 26 ml Ethanol und 1.4 ml α -Chloracetessigsäure-ethylester (Molverhältnis 3 : 1); 14 Tage bei 60°. Nach Abtrennung von 2.6 g Betainhydrochlorid und Einengen i. V. wird das verbleibende Öl zweimal mit Wasser und Ether behandelt. Aus der Etherphase werden 0.63 g (50% d. Th.) **1** als Öl gewonnen. IR (KBr): 3 420, 1 760, 1 740 cm^{-1} . $C_6H_{10}O_4$. Ber. C 49.31, H 6.90; gef. C 48.96, H 6.64.

1-Carbethoxy-3-methyl-(2,4-dinitrophenyl)-osazon (2)

Die ethanolische Lösung von **1** wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin 45 min lang am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen dunkelrote Kristalle an, die mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Merck) mit Benzol/Essigester 4 : 1 gereinigt werden. **2** erscheint in der 1. Fraktion und schmilzt nach Umkristallisieren aus Benzol/Essigester bei 236° (Zers.). IR (KBr): 1 720 (CO), 1 620 cm^{-1} (C=N). MS: m/e 504 (98% M^+), 458 (100% M^+-NO_2). $C_{18}H_{16}N_8O_{10}$. Ber. C 42.86, H 3.20, N 22.22; gef. C 42.96, H 3.37, N 22.01.

1-Carbethoxy-(2,4-dinitrophenyl)-osazon (3)

Ansatz: 2 g Betain in 16 ml Ethanol und 3.3 g Brombrenztraubensäure-ethylester (Molverhältnis 1 : 1); 24 h bei 30°. Nach der üblichen Aufarbeitung gewinnt man 2 g Betain-hydrobromid und 0.74 g farbloses Öl, welches in Ethanol mit 0.3 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wie oben umgesetzt wird. Nach Zusatz von Wasser wird das Rohprodukt zweimal mit Benzol ausgekocht und anschließend aus Nitrobenzol umkristallisiert. Schmp. 230—231° (Zers.). IR (KBr): 1 720, 1 620 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO): 1.4 (t) und 4.3 (q, C_2H_5), 7.4 (s, CH), 8—9 (Aromat), 11.8 (s) und 13.7 (s, NH). MS: m/e 490 (100% M^+).

Glykolsäurenitril (4) und Trimethylammoniumessigsäurebetain-ethylester-bromid (5) [1]

Ansatz: 1 g Betain in 10 ml Ethanol und 1 g Bromacetonitril (Molverhältnis 1 : 1); 3 Tage bei 40°. Beim Versetzen des auf 0° gekühlten Ansatzes mit viel Ether fallen 1.85 g (97% d. Th.) **5** kristallin an. Schmp. nach Umfällen aus Ethanol/Ether 158°. IR (KBr): 3 020—2 940, 1 740 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO): 1.35 (t) und 4.25 (q, C_2H_5), 3.4 (s, CH_3), 4.55 (s, CH_2-N). Die Spektren sind mit dem literaturbekannten [1] Produkt identisch.

Aus dem Ethanol/Ether-Filtrat von **5** gewinnt man 0.42 g **4** (89% d. Th.), dessen IR-Spektrum 3 400 (breit), 2 220 cm^{-1} (CN) mit jenem aus der DMS-Kartei Nr. 4007 identisch ist.

Mesoxalsäure-dimethylester-hydrat (6) und Mesoxalsäuredimethylester-2,4-dinitrophenylhydrazon (8) [2]

Ansatz: 2.35 g Betain in 10 ml Methanol und 1.4 g Dibrommalonsäuredimethylester; 3 Tage bei 80°. Nach der üblichen Aufarbeitung fallen 1.8 g basisches Betainhydrobromid [1] vom Schmp. 260° und 0.2 g **6** als Öl an. IR (KBr): 3 460, 1 750 cm⁻¹. **6** gibt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin **8** vom Schmp. 118—120° (Lit. [2] 117—118°). IR (KBr): 1 740, 1 700, 1 620 cm⁻¹.

Mesoxalsäure (7) und Mesoxalsäure-4-nitrophenylhydrazon (9) [3]

Ansatz: 1.35 g Betain in 25 ml Ethanol und 2.9 g Dibrommalonsäure (Molverhältnis 4 : 1); 10 Tage bei 55°. Nach der üblichen Abtrennung von Betainhydrobromid wird **7** als farbloses Öl erhalten und zum Hydrazon **9** vom Schmp. 202° (Zers.) (Lit. [3] 202°) umgesetzt. IR (KBr): 3 240, 1 700, 1 620 cm⁻¹.

2,4,6-Tribromphenol

Ansatz: 1 g Betain in 30 ml Ethanol und 3.5 g 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexadienon; 3 Tage bei 60°. Aus dem Reaktionsgemisch isoliert man 1.7 g Betain-hydrobromid vom Schmp. 230° (Zers.). Beim Versetzen des Ethanolfiltrates mit wenig Wasser kristallisieren farblose Nadeln, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50%igem Ethanol bei 90° schmelzen. Ausb. 2 g (71.4% d. Th.). C₆H₃Br₃O. Ber. C 21.78, H 0.92; gef. C 21.60, H 0.95.

Die Ausbeute an 2,4,6-Tribromphenol verringert sich um die Hälfte, wenn Betain in der doppeltmolaren Menge eingesetzt wird. Als zweites Produkt wird in diesem Fall 2 g basisches Betainhydrobromid (Schmp. 260°) erhalten.

Literatur

- [1] 23. Mitt.: Wittmann H., Ziegler E. (1988) Monatsh. Chem. **119**: 103
- [2] Adkins H., Billica H. R. (1948) J. Amer. Chem. Soc. **70**: 3124
- [3] Auwers K. von, Müller W. (1923) Liebigs Ann. Chem. **434**: 182
- [4] Benedikt R. (1880) Monatsh. Chem. **1**: 360

Eingegangen 7. April 1989. Angenommen 3. Mai 1989