

Über Reaktionen mit Betain, 4. Mitt.:

Über das Thetin, Pyridin- und Nicotinsäurebetain

Von

Helga Wittmann*, P. Beutel und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. April 1969)

Es wird gezeigt, daß Thetin, Pyridin- und Nicotinsäurebetain Phenole am O methylieren. Bei dieser Reaktion bildet sich primär aus dem Betain durch Verlust von CO₂ das entsprechende Ylid, welches mit dem jeweiligen Phenol zu einem Phenolatkomplex zusammentritt, der dann thermisch in den Phenoläther und die tert. Base zerfällt.

Reactions with Betaine, IV: On Thetine, (1-Pyridinio)acetate, and the Betaine of Nicotinic Acid

Thetine, (1-pyridinio)acetate, and nicotinic acid betaine react with phenolic compounds to give their methyl ethers. The reaction proceeds via the corresponding ylides, formed by betaine decarboxylation. The ylides combine with the phenols yielding a phenolate complex, which is decomposed upon heating to give the phenol ether and the tert. base.

In einer vorangegangenen Mitteilung¹ dieser Reihe ist über die O-Alkylierung von Phenol und dessen Alkyl- bzw. Halogenderivaten mittels Dimethylaminoessigsäure-methylbetain („Betain“) berichtet worden. Die Ätherausbeuten betragen 15—30% d. Th. und lassen sich durch Zusatz von CaO auf 50—60% steigern. Als Nebenprodukte sind die jeweiligen Phenoxyessigsäuren mit ca. 20proz. Ausbeute auffindbar. Für diese Reaktion sind verschiedene Reaktionswege in Betracht gezogen worden, von denen die Annahme eines thermischen Zerfalls am peralkylierten

* Auszugsweise vorgetragen anlässlich der Chemikertagung in Wien, September 1968.

¹ H. Wittmann, G. Möller und E. Ziegler, Mh. Chem. **97**, 1207 (1966).

Stickstoff am meisten Realität zu haben schien. Dieses vor allem auch deshalb, weil Betain mit hochsiedenden aliphatischen Alkoholen ebenfalls unter Ätherbildung zur Umsetzung gebracht werden kann.

In Weiterführung dieser Versuchsreihe befaßt sich die vorliegende Arbeit mit Untersuchungen über die O-Alkylierung mittels Thetin, Pyridin- und Nicotinsäure-betain. Von den hier angeführten Betainen hat sich vor allem Thetin* als sehr gutes Alkylierungsmittel erwiesen, denn, wie Tab. 1 zeigt, liegen hier die Ätherausbeuten um durchschnittlich 20% höher als mit „Betain“¹. Das mag vor allem daran liegen, daß die Umsetzungen mit Thetin schon bei Temperaturen zwischen 100 und 140° und in kürzerer Reaktionszeit (1—4 Std.) vor sich gehen, wo noch keine Verharzung der Phenole eintritt, weshalb sich auch Zusatz von CaO erübrigt. Aus diesem Grund vermag Thetin schon niedrige Alkohole wie n-Propanol und n-Butanol zu veräthern. Die einzige Ausnahme gegenüber der O-Alkylierung mit „Betain“ (61%) stellt das 2,6-Di-*tert.*-butyl-*p*-kresol dar, welches mit Thetin nur eine geringe Ätherausbeute (13%) gibt. Die Ursache könnte darin zu suchen sein, daß bei der für „Betain“ nötigen höheren Reaktionstemperatur (180—260°) die sterische Hinderung weitgehend aufgehoben ist. Da bei der Reaktion mit Thetin nur gasförmige Nebenprodukte (CO₂ und Dimethylsulfid) auftreten, erhält man die jeweiligen Äther schon sehr rein. Phenoxyessigsäuren werden nicht gefunden.

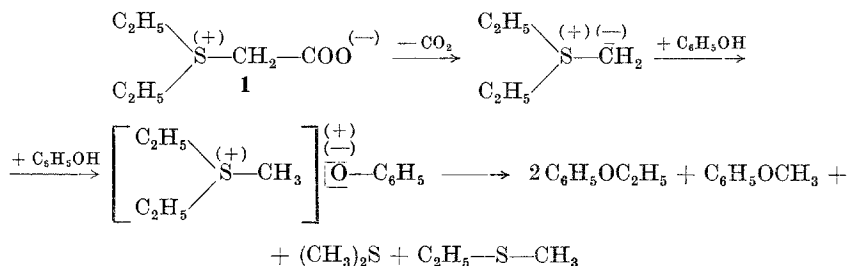
Tabelle 1. Äther- bzw. Ester-Ausbeuten bei Verwendung von Thetin als Alkylierungsmittel

Alkohol bzw. Carbonsäure	% Methyläther bzw. -ester
Phenol	81
2,6-Di- <i>tert.</i> butyl- <i>p</i> -kresol	13
4,6-Dichlor- <i>o</i> -kresol	78
Mesitol	78
<i>p</i> -Kresol	80
2,6-Xylenol	84
3,5-Xylenol	79
2,4,6-Trichlorphenol	80
<i>n</i> -Butanol	15
<i>n</i> -Propanol	44
Benzoesäure	71
Propionsäure	60
Isovaleriansäure	50

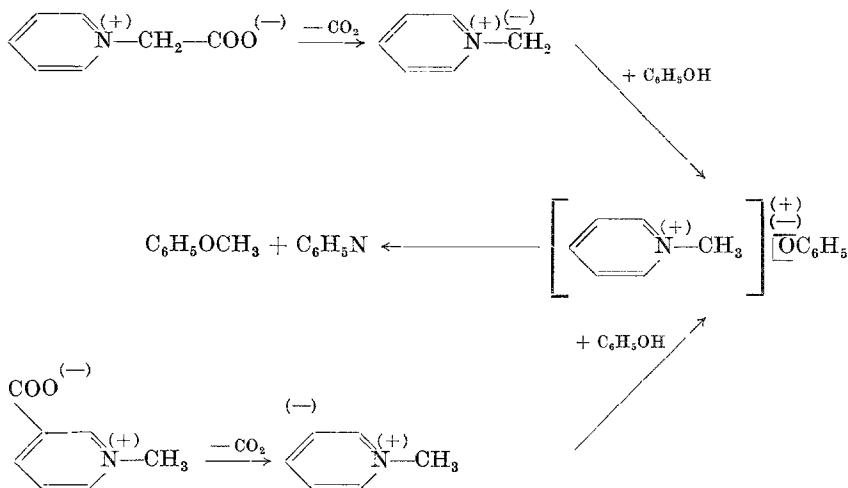
Analog den Umsetzungen mit Triäthylbetain¹, welche z. B. mit Phenol 14% d. Th. Phenetol und 0,15% d. Th. Anisol ergeben haben,

* Unter „Thetin“ ist in der vorliegenden Abhandlung, wenn nichts anderes angegeben, Dimethylthetin zu verstehen.

sind auch O-Alkylierungen mit Diäthylthetin (**1**) versucht worden, wobei 51% d. Th. Phenetol und 24% d. Th. Anisol neben Dimethyl- und Äthylmethylsulfid auffindbar waren. Im letzteren Fall verhalten sich die Ausbeuten an Phenetol und Anisol wie 2 : 1. Auf Grund dieses Versuchsergebnisses läßt sich nun folgender Reaktionsweg für die alkylierende Wirkung der Betaine ableiten.



Im ersten Reaktionsschritt entsteht aus dem jeweiligen Betain durch Verlust von CO₂ das entsprechende Ylid. Dieses bildet mit dem Phenol intermediär ein nicht faßbares Ammonium- bzw. Sulfonium-phenolat, welches thermisch weiter in den Phenoläther und die entsprechende Base zerfällt. Diese Interpretation wird durch eine Beobachtung von *Henley* und *Turner*² gestützt, welche beim trockenen Erhitzen von Ammoniumphenolaten die jeweiligen Phenoläther und tert. Amine isolieren konnten.

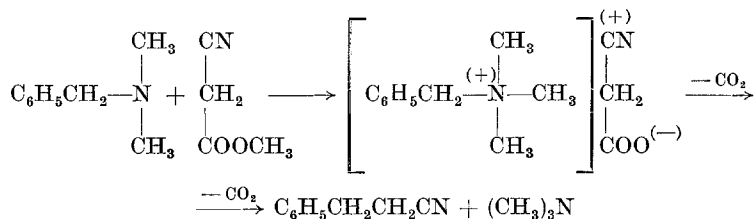


Um den vorgeschlagenen Mechanismus zu erhärten, sind weiters Pyridin- bzw. Nicotinsäurebetain mit Phenol umgesetzt worden. Trifft

² R. V. *Henley* und E. E. *Turner*, J. chem. Soc. **1931**, 1172.

die Bildung des Phenolat-komplexes wirklich zu, so müßte mit den genannten Betainen in beiden Fällen Anisol erhältlich sein. Tatsächlich bekommt man aus Pyridinbetain 13% d. Th. und aus Nicotinsäurebetain 10% d. Th. Phenolmethyläther. Damit ist nun ein weiterer Beweis erbracht, daß im Primärschritt dieser Methylierungsreaktion der Verlust von CO_2 zu einem Ylid führt, welches bei den genannten Betainen denselben Phenolatkomplex ergeben muß.

1944 haben *Snyder, Smith* und *Stewart*³ entdeckt, daß Benzyl-dimethyl-phenyl-ammoniumchlorid als Reagens zur C-Alkylierung geeignet ist. So erhielten sie z. B. bei der Umsetzung mit Na-Malonester in siedendem Alkohol Benzylmalonsäureester. *Hellmann*⁴ konnte später zeigen, daß auch Benzyl-dimethylamin den Benzylrest auf Methantricarbonsäure- oder Cyanessigsäureester zu übertragen vermag. Auch bei dieser Reaktion findet primär Quartärisierung des Amins durch den Ester statt, wonach unter Abspaltung von CO_2 die Alkylierung des Säureanions vor sich geht.



Auf Grund dieser Befunde war es naheliegend zu untersuchen, ob das aus Thetin oder „Betain“ entstehende Ylid genügend reaktiv ist, eine C-Alkylierung des Malonesters zu bewirken. Tatsächlich erhält man aus Thetin und Malonester in Dimethylsulfoxid 64% d. Th. C-Methylmalonester neben einer geringen Menge Dimethylderivat. Dieses Versuchsergebnis ist um so bemerkenswerter, als nach einer Beobachtung von *Scheithauer* und *Mayer*⁵ Malonsäurediäthylester von Diazomethan nicht C-alkyliert wird.

Ebenso ist es möglich, N-Methylierungen mittels Thetin durchzuführen. So reagiert Thetin z. B. mit Phthalimid in 90proz. Ausbeute zum N-Methylderivat und mit Morpholin entstehen 65% d. Th. an N-Methylmorpholin.

Wir danken Herrn Dr. *H. Binder*, am hiesigen Institut, für die Durchführung und Auswertung der gaschromatographischen Analysen.

Die vorliegende Arbeit ist von der Firma J. R. Geigy AG, Basel, unterstützt worden, wofür wir Dank sagen.

³ *H. R. Snyder, C. W. Smith* und *J. M. Stewart*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 200 (1944).

⁴ *H. Hellmann*, Angew. Chem. **65**, 478 (1953).

⁵ *S. Scheithauer* und *R. Mayer*, Chem. Ber. **100**, 1414 (1967).

Experimenteller Teil

1. *O-Alkylierung von Phenolen mit Betainen*

Man erwärmt äquimolare Mengen des jeweiligen Betains und des entsprechenden Phenols in einem Rundkolben, der über einen absteigenden Kühler mit einer Vorlage verbunden ist, langsam im Ölbad. Sobald sich eine Schmelze gebildet hat, wird mittels Magnetrührer kräftig gerührt, wobei man die Badtemp. auf 80—100° erhöht und solange (2—4 Stdn.) konstant hält, bis die Gasentwicklung beendet ist. Danach erhitzt man kurz bis zum Zersetzungspunkt des Betains und destilliert die Phenoläther im Vak. über.

Die Bestimmung der Ausbeute erfolgt gaschromatographisch mit Trimethylolpropan-tripelargonat auf Celite 545 als Säulenfüllung.

Zur Identifizierung der Sulfide (im Falle des Thetins) leitet man die Gase in eine mit Eisessig/H₂O₂ gefüllte Waschflasche zwecks Überführung in die entsprechenden Sulfone, welche mittels Schmelzpunkt charakterisiert worden sind.

2. *Veresterung mit Thetin*

Äquimolare Mengen Thetin und der jeweiligen Carbonsäure reagieren innerhalb von 3 Stdn. bei etwa 120° unter Gasentwicklung. Man isoliert die Ester mittels Vakuumdestillation und entfernt noch freie Carbonsäure durch Ausschütteln mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung.

Die Ausb. wird gaschromatographisch wie unter 1. bestimmt.

3. *Methylmalonsäure-dimethylester*

2,3 ml Malonsäuredimethylester und 2,4 g Thetin werden in 11 ml *DMSO* auf 100° erhitzt und im Verlauf von 7 Stdn. die Temp. kontinuierlich auf 145° erhöht. Man gießt in Wasser und extrahiert mit Äther. Ausb. 65% d. Th., gaschromatographisch mit einer Säulenfüllung 20 M 10% Carbowax auf Chromosorb W.

4. *N-Methylphthalimid*

Man erhitzt äquimolare Mengen Phthalimid und Thetin auf 120°, wobei sich der Kolbeninhalt langsam verflüssigt und Gasentwicklung einsetzt. Nach etwa 5 Stdn. wird die Temp. noch kurz auf 145° erhöht; man läßt erkalten, reibt mit Wasser an und kristallisiert aus Alkohol um. Nadeln vom Schmp. 133°, Ausb. 90% d. Th.

5. *N-Methylmorpholin*

Äquimolare Mengen Morpholin und Thetin werden 6—7 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Anschließend destilliert man über eine Kolonne und fängt die Fraktion zwischen 110—120° auf. Redestillation liefert das reine Produkt, das in Übereinstimmung mit der Literaturangabe⁶ bei 115—116° übergeht. Ausb. 65% d. Th.

⁶ L. Knorr, Ann. Chem. **301**, 11 (1898).