

bei 15° im Ölpumpen-Vakuum auf 40 ccm eingengt. Dabei scheidet sich die bereits reine Säure ab. Durch Einengen des Filtrats werden weitere Anteile gewonnen, insgesamt 4.6 g (84% d.Th.). Die Säure kann aus warmem Wasser umkristallisiert werden, jedoch ist nicht bis zum Sieden zu erhitzen, da schon nach 30 Min. langem Erwärmen auf 70° Gelbfärbung und eine deutlich saure Reaktion der anfänglich neutralen Lösung auftritt. Bei 100° färbt sich die Lösung schnell braun und papierchromatographisch lassen sich ein neuer schwacher Ninhydrin-Fleck, 3 deutliche Säureflecken und eine Reihe anderer verwischter mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung anfärbbarer Flecke nachweisen. Beim Eindampfen wäßr. Lösungen ist daher möglichste Schonung geboten.

Die Säure kristallisiert in Prismen mit 2 Moll. Kristallwasser und beginnt sich ab 120° unter Abspaltung des Kristallwassers und Braunfärbung zu zersetzen. Bei 172° tritt vollständige Zersetzung unter Aufblähen (Kapillarrohr) ein. Die Säure ist in reinem Wasser wenig löslich (1% bei 4°), äußerst leicht löslich in Säuren und Basen, unlöslich in Methanol und Äthanol,  $[\alpha]_D^{25}$ : +55° (Hydrat, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet,  $c = 0.5$  in Wasser). Eine Mutarotation wurde nicht beobachtet, jedoch löst sich die Verbindung so langsam in Wasser, daß eine möglicherweise schnell verlaufende Drehungsänderung nicht feststellbar ist.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (229.2) Ber. C 31.44 H 6.60 N 6.11 Gef. C 31.72 H 6.57 N 5.91

Über Diphosphorpentoxyd i. Vak. wird das Kristallwasser abgegeben. Die letzten Reste lassen sich erst bei 50° i. Vak. entfernen. Dabei färbt sich die Substanz bereits schwach gelblich; wasserfreie Substanz Schmp. 172° (Zers.).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$  (193.2) Ber. C 37.31 H 5.74 N 7.25 Gef. C 37.31 H 5.72 N 7.23

$R_F$ -Werte: Es wurde mit Butanol-Eisessig-Wasser 7:0.7:2.3 entwickelt und mit Ninhydrin anfärbt. Folgende  $R_F$ -Werte wurden ermittelt (bezogen auf D-Glucosamin = 1 (D-Glucosamin)): D-Glucosamin: 1, D-Glucosaminuronsäure: 0.73,  $\alpha$ -Methyl-D-glucosaminuronid: 0.90,  $\alpha$ -Benzyl-D-glucosaminuronid: 2.04.

## 29. Norbert Kreuzkamp: Über Carbonyl- und Cyan-phosphonsäure-ester. I. Mitteil.: Darstellung von Phosphono-acetessigester und -malonester durch Acylierungsreaktionen

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)]

(Eingegangen am 23. November 1954)

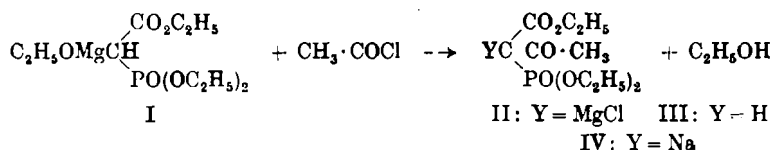
Durch Einwirkung von Säurechloriden auf das Äthoxymagnesiumsalz des Phosphono-essigsäure-triäthylesters konnten  $\beta$ -Dicarbonyl-phosphonsäure-ester dargestellt werden. Durch Umsetzung mit Acetylchlorid entstand  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester, mit Chlorameisensäureester wurde Diäthylphosphono-malonester erhalten. Die Synthese dieser Verbindungen gelang auch durch Acylierung von Acetessigester bzw. Malonester mit Phosphorsäure-diäthylesterchlorid.

Phosphono-essigsäure-triäthylester läßt sich, wie zuerst A. E. Arbusow und A. A. Dunin<sup>1)</sup> fanden, mit Alkalimetallen in indifferenten Lösungsmitteln zu Salzen umsetzen, die ähnlich wie Natrium-malonester mit Alkyljodiden in Alkyl-phosphono-essigsäure-triäthylester übergehen. Es war zu erwarten, daß die Salze des Phosphono-essigsäure-triäthylesters noch leichter mit Säurechloriden reagieren und auf diese Weise  $\beta$ -Dicarbonyl-phosphonsäure-ester ergeben würden.

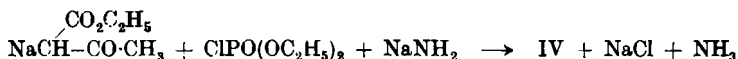
<sup>1)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 291 [1927].

Bei Durchführung der Versuche zeigte sich, daß die Alkalisalze des Phosphono-essigsäure-triäthylesters bei der Umsetzung mit Säurechloriden Reaktionsprodukte ergaben, die nicht einheitlich waren, da die zunächst gebildeten *C*-Acyl-Verbindungen, die in kleiner Menge isoliert werden konnten, zum größten Teil mit den Säurechloriden weiter reagierten, und dabei Verbindungen entstanden, die auch i. Hochvak. nicht unzersetzt destilliert werden konnten. Erst bei Verwendung des Äthoxymagnesiumsalzes wurden die gesuchten Verbindungen in guten Ausbeuten erhalten.

Mit Acetylchlorid setzt sich das Äthoxymagnesiumsalz des Phosphono-essigsäure-triäthylesters (I) zum Magnesiumsalz des  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigesters (II) um, aus dem mit Säure der freie Ester III entsteht:

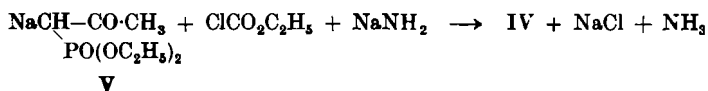


Das Natriumsalz (IV) des Esters III erhält man bei der Acylierung von Natrium-acetessigester mit Phosphorsäure-diäthylester-chlorid in Gegenwart von Natriumamid, wenn man durch geeignete Reaktionsbedingungen dafür sorgt, daß Nebenreaktionen möglichst unterdrückt werden:



Aus dem gebildeten Salzgemisch läßt sich der Ester in üblicher Weise isolieren.

In sehr geringer Menge entsteht das Salz auch bei der Umsetzung von Chlorameisensäure-äthylester mit dem Natriumsalz des Aceton-phosphonsäure-diäthylesters (V) in Äther:



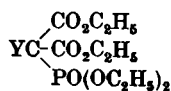
Der größte Teil des entstandenen  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigesters reagiert aber offenbar mit Chlorameisensäureester weiter und liefert ein Produkt, das in reiner Form nicht isoliert werden konnte, da es nicht destillierbar war. Die nach den verschiedenen Methoden erhaltenen Ester stimmen in ihren Eigenschaften unter sich völlig überein.

$\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester ist eine farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, die in Wasser und verdünnter Natronlauge unlöslich ist. Bei Zugabe einiger Tropfen methanolischer Eisen(III)-chloridlösung zu dem in Methanol gelösten Ester färbt sich die Lösung rotstichig-gelb, wie dies für in  $\alpha$ -Stellung negativ substituierte Acetessigester charakteristisch ist<sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> H. Henecka, Chem. Ber. 81, 179 [1948].

Bei der Acylierung des Äthoxymagnesiumsalzes I mit Chlorameisensäureester und Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Säure entsteht über das Magnesiumsalz VI Diäthylphosphono-malonsäure-diäthylester (VII). Mit etwas schlechterer Ausbeute sind das Magnesiumsalz und der Ester auch durch Umsetzung von Phosphorsäure-diäthylester-chlorid mit dem Äthoxymagnesiumsalz des Malonesters<sup>3)</sup> zugänglich.

Die nach beiden Methoden erhaltenen Präparate stimmen in allen Eigenschaften mit dem von G. M. Kosolapoff<sup>4)</sup> aus Brom-malonsäure-diäthylester und Triäthylphosphit gewonnenen Diäthylphosphono-malonsäure-diäthylester überein.



VI: Y = MgCl

VII: Y = H

### Beschreibung der Versuche

#### 1. $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester (III)

a) Aus Acetylchlorid und Phosphono-essigsäure-triäthylester: In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter wurden 4,8 g Magnesiumspäne (0,2 g-Atome) mit der Hälfte einer Mischung aus 24 ccm absol. Alkohol und 45 g Phosphono-essigsäure-triäthylester (0,2 Mol) übergossen und 0,8 ccm Kohlenstofftetrachlorid zugefügt. Durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Reaktion in Gang gebracht und tropfenweise die zweite Hälfte der Mischung zugegeben. Sobald die Wasserstoffentwicklung nachließ, wurden langsam 75 ccm absol. Äther zugesetzt, wodurch die Reaktion wieder lebhafter wurde. Nach 2stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad hatte sich das Magnesium völlig gelöst. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit einer Mischung von 21,7 g Acetylchlorid (0,2 Mol) und dem gleichen Vol. absol. Äther versetzt. Die zugegebene Mischung muß völlig frei von Chlorwasserstoff sein. Nach eintägigem Aufbewahren unter Luftabschluß wurde der Kolbeninhalt in ein Gemisch aus Eis und 80 g 25-proz. Schwefelsäure eingerührt, die Lösung mehrfach mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser säurefrei gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Absaugen des Äthers wurde bei 1,5 Torr destilliert und nach einem geringen Vorlauf die Fraktion von 125–135° aufgefangen. Da die Analyse einen zu niedrigen Kohlenstoff- und zu hohen Phosphorgehalt ergab, wurde erneut destilliert. Dabei ging  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester als farblose Flüssigkeit bei 128–129°/1 Torr über. Ausb. 38,8 g (73% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$  (266,2) Ber. C 45,11 H 7,19 P 11,64 Gef. C 45,04 H 7,40 P 11,59

Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser und verd. Natronlauge unlöslich. Beim Schütteln mit konz. Lauge tritt langsam Verseifung ein. Methanol. Bromlösung wird entfärbt. Beim Lösen von zwei Tropfen des Esters in 3 ccm Methanol und Zugabe von drei Tropfen methanol. Eisen(III)-chloridlösung entsteht eine rotstichiggelbe Färbung.

b) Aus Phosphorsäure-diäthylester-chlorid und Acetessigester: Zu 130 g Acetessigester (1 Mol), die sich in einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter befanden, wurde unter Kühlung mit Eis vorsichtig die Hälfte einer sehr feinen Suspension von 78 g Natriumamid (2 Mol) in absol. Äther gegeben und die Mischung gerührt, bis die Ammoniakentwicklung aufhörte. Unter fortgesetztem Rühren wurde dann tropfenweise die Hälfte einer Lösung von 137 g Phosphorsäure-diäthylester-chlorid in dem gleichen Volumen absol. Äther zugesetzt, die Mischung  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und schließlich 1 Stde. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Danach wurden in der gleichen Weise die Hälfte des verbliebenen

<sup>3)</sup> H. Lund, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 935 [1934].

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **68**, 1103 [1946].

Restes der Natriumamid-Aufschlämmung und die Hälfte der restlichen Lösung von Phosphorsäure-diäthylester-chlorid nacheinander zugesetzt, die Mischung erwärmt, stehen gelassen und so weiter verfahren, bis alles zugesetzt war. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Luftabschluß sich selbst überlassen, dann der Äther abgesaugt und der halb feste Rückstand in einem Gemisch aus Eis und der berechneten Menge verd. Schwefelsäure vorsichtig aufgelöst. Die Lösung wurde, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Bei der Destillation ging zunächst eine beträchtliche Menge von nicht umgesetzten Ausgangsstoffen über und dann bei 120–130°/1 Torr eine Fraktion, die bei erneuter Destillation 125 g  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester (47% d. Th.) vom Sdp.<sub>1</sub> 129–130° ergab.

$C_{10}H_{18}O_6P$  (266.2) Ber. C 45.11 H 7.19 P 11.64 Gef. C 45.36 H 7.23 P 11.53

c) Aus Chlorameisensäure-äthylester und Aceton-phosphonsäure-diäthylester: Die Darstellung erfolgte in der unter b) beschriebenen Weise aus 97 g Aceton-phosphonsäure-diäthylester (0.5 Mol), 39 g Natriumamid (1 Mol) und 54.3 g Chlorameisensäure-äthylester (0.5 Mol). Die Destillation lieferte eine geringe Menge einer stark trüben Flüssigkeit vom Sdp.<sub>1.5</sub> 130–135°; gleichzeitig färbte sich der Kolbeninhalt tief braun und verharzte. Bei nochmaliger Destillation der trüben Flüssigkeit gingen bei 130°/1.2 Torr 18.6 g  $\alpha$ -Diäthylphosphono-acetessigester (14% d. Th.) über.

## 2. Diäthylphosphono-malonsäure-diäthylester (VII)

a) Aus Chlorameisensäure-äthylester und Phosphono-essigsäure-triäthylester: 4.8 g Magnesiumspäne (0.2 g-Atome), 45 g Phosphono-essigsäure-triäthylester (0.2 Mol) und 24 ccm absol. Alkohol wurden, wie bei der Umsetzung mit Acetylchlorid beschrieben, zum Äthoxymagnesiumsalz des Esters umgesetzt. Dann wurde unter Rühren eine Mischung von 21.7 g Chlorameisensäure-äthylester (0.2 Mol) und dem gleichen Volumen Äther tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch, wie beschrieben, aufgearbeitet. Es wurde bei 1.5 Torr destilliert, die Fraktion von 125–135° aufgefangen und erneut destilliert, wobei 40 g Diäthylphosphono-malonester (67% d. Th.) vom Sdp.<sub>3</sub> 155° erhalten wurden.

$C_{11}H_{21}O_7P$  (296.3) Ber. P 10.46 Gef. P 10.21

b) Aus Phosphorsäure-diäthylester-chlorid und Malonester: Zu einer nach H. Lund<sup>3)</sup> bereiteten äther. Lösung von 0.5 Mol Äthoxymagnesium-malonester wurden unter Erwärmen auf dem Wasserbad allmählich 68.5 g Phosphorsäure-diäthylester-chlorid (0.5 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde 3 Stdn. gekocht, der Äther abdestilliert und der Rückstand 2 Stdn. auf 70–80° erhitzt. Nach eintägigem Stehenlassen wurde das dickflüssige Reaktionsprodukt in einem Gemisch aus Eis und 80 g 25-proz. Schwefelsäure gelöst und die Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Bei der Destillation ging bei 128–130°/1.2 Torr ein schwach gelb gefärbtes Öl über, das bei nochmaliger Destillation 73 g Diäthylphosphono-malonester (49% d. Th.) vom Sdp.<sub>1</sub> 128–129° ergab.