

1.5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9)-äthylester (XII): 20 g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-äthylester wurden mit 150 ccm Chloroform, das 3,5% Stickstoffwasserstoffsäure enthielt, auf 0° unter Rühren und Einleiten von Chlorwasserstoff gekühlt. Nach 7 Stdn. wurde das Chloroform i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers destillierte XII bei 90–120°/5 × 10⁻² Torr über. Das nach kurzer Zeit erstarrende Öl wurde aus Chloroform unter Benzinzusatz umkristallisiert: stark lichtbrechende Plättchen vom Schmp. 76–77°.

C₉H₁₄O₂N₄ (210.2) Ber. C 51.42 H 6.71 N 26.65 Gef. C 51.41 H 6.56 N 26.86

1.5-Tetramethylen-tetrazol-essigsäure-(9) (XIII): 7.6 g XII (0.036 Mol) wurden mit 100 ccm Wasser im Einschlußrohr 65 Stdn. auf 130° erhitzt, nach dreimaligem Ausäthern die wäßr. Schicht i. Vak. eingedampft und der Rückstand (5.7 g = 87% d. Th.) aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert: derbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 187–189°, leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in Alkohol und unlöslich in Äther und Chloroform.

C₉H₁₀O₂N₄ (182.2) Ber. C 46.15 H 5.52 N 30.76 Gef. C 45.96 H 5.54 N 30.97

[2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin-äthylester (X): 1.84 g VII (0.0117 Mol) wurden mit 2.47 ccm frisch destilliertem Thionylchlorid 20 Min. auf 40° erwärmt. Das überschüss. Thionylchlorid wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand dreimal in Chloroform aufgenommen, dieses jeweils abgedampft und der Rückstand mit einer Lösung von 2.75 g Glycin-äthylester (0.0266 Mol) in 22 ccm Chloroform 12 Stdn. bei 20° geschüttelt. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen Glycinester-hydrochlorid wurde die Lösung i. Vak. eingengt und der Rückstand aus absol. Alkohol umkristallisiert. 1.1 g (39% d. Th.) Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Chloroform bei 171–173° schmolzen.

C₁₁H₁₈O₄N₂ (242.3) Ber. C 54.53 H 7.49 N 11.56 Gef. C 54.56 H 7.29 N 11.77

[2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl]-glycin (XI): 0.85 g X (0.0035 Mol) wurden 2 Stdn. mit 5 ccm *n* NaOH bei 20° geschüttelt, mit 5 ccm *n* HCl versetzt, i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand zweimal mit kochendem absol. Alkohol extrahiert. Nach Abfiltrieren vom NaCl wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand (0.7 g = 93% d. Th.) aus wenig absol. Alkohol umkristallisiert. Glänzende, rechteckige Plättchen vom Schmp. 166–167°.

C₉H₁₄O₄N₂ (214.2) Ber. C 50.46 H 6.59 N 13.08 Gef. C 50.71 H 6.40 N 13.32

230. Norbert Kreutzkamp und Heinrich Kayser: Über Carbonyl- und Cyan-phosphonsäure-ester. II. Mitteil.: Der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Phosphiten mit Brom- und Chlor-aceton¹⁾

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

(Eingegangen am 3. April 1956)

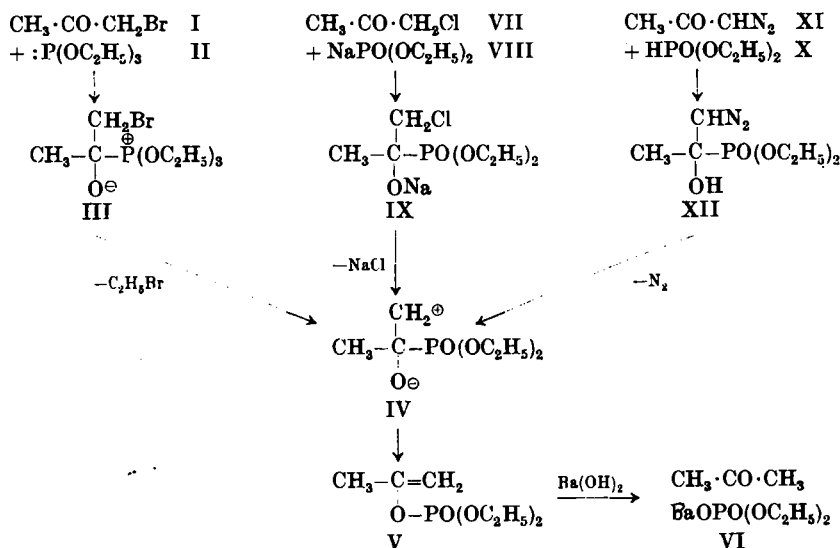
Durch Umsetzung von Triäthylphosphit mit Bromaceton werden Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester und β-Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester erhalten. Ersterer entsteht auch aus Natrium-diäthylphosphit und Chloraceton sowie bei der Reaktion von Diazo-aceton mit Diäthylphosphit. - α-Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester wurde aus Propionsäurechlorid und Triäthylphosphit dargestellt.

Wir haben kürzlich über die Umsetzung von halogenierten β-Dicarbonylverbindungen mit Triäthylphosphiten berichtet²⁾, bei der an Stelle der erwarteten Phosphonsäure-ester die isomeren Phosphorsäure-ester oder Gemische

¹⁾ I. Mitteil.: N. Kreutzkamp, Chem. Ber. 88, 195 [1955].

²⁾ N. Kreutzkamp u. H. Kayser, Naturwissenschaften 42, 415 [1955].

beider Verbindungen entstehen. Wie wir jetzt fanden, sind diese Abweichungen vom normalen Verlauf der Michaelis-Arbusow-Reaktion nicht auf Dicarbonylverbindungen beschränkt, sondern treten ganz allgemein bei der Einwirkung von Phosphiten auf in α -Stellung halogenierte Ketone auf. Da erwartet werden konnte, daß die Reaktion mit einfachen Ketonen besonders durchsichtig verlaufen und einen Einblick in den Reaktionsverlauf gestatten würde, haben wir zunächst die Umsetzung von Bromaceton (I) und Triäthylphosphit (II) genauer untersucht und die Struktur der erhaltenen Verbindungen sowie ihre Entstehung aufgeklärt. Beim Erwärmen äquimolarer Mengen beider Stoffe trat eine stark exotherme Reaktion ein, in deren Verlauf etwa 1 Mol. Äthylbromid abdestillierte. Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhielten wir zwei Fraktionen in Form farbloser Flüssigkeiten, deren Analysenwerte übereinstimmten. Die niedriger siedende Fraktion reagierte nicht mit Carbonylreagenzien und wurde als Phosphorsäurediäthylester-isopropenylester (V) identifiziert. Beim Kochen mit Bariumhydroxyd-Lösung wird V quantitativ zu Aceton und Bariumdiäthylphosphat (VI) verseift; in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, wird 1 Mol. Brom an die Doppelbindung des Esters addiert.



Als Primärreaktion der Entstehung von V ist die unter Aufrichtung der Carbonyl-Doppelbindung des Bromacetons verlaufende Addition der beiden Reaktionspartner zu einem Betain (III) anzusehen. Hieraus entsteht durch Abspaltung von Äthylbromid das Zwitterion IV, das sich zum Phosphorsäurediäthylester-isopropenylester (V) umlagert.

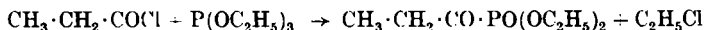
W. Perkow und Mitarbb.³⁾ nehmen bei der sehr ähnlich verlaufenden Umsetzung von Triäthylphosphit mit Chloral als ersten Schritt die Abspaltung von Äthylchlorid unter Bildung des Phosphonesters $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{OP} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CHO}$ an, der sich dann in den

³⁾ Chem. Ber. 88, 662 [1955].

Phosphorsäure-ester $(C_2H_5O)_2OP \cdot O \cdot CH \cdot CCl_2$ umlagern soll. Diese Annahme ist nach unserer Auffassung wenig wahrscheinlich; bei der Reaktion von Triäthylphosphit mit Bromaceton kann eine derartige Umlagerung ausgeschlossen werden, da der Phosphonester $(C_2H_5O)_2OP \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$, dessen Eigenschaften weiter unten beschrieben sind, sich nicht in den Phosphorsäure-ester (V) umlagern läßt. In Übereinstimmung mit unserer Auffassung sehen auch J. F. Allen und O. H. Johnson⁴⁾ als Beginn der Reaktion den nucleophilen Angriff des Carbonyl-Kohlenstoffatoms durch das Phosphoratom an.

Der von uns angenommene Reaktionsverlauf wird, abgesehen von theoretischen Überlegungen, auch dadurch gestützt, daß es uns gelang, die Umlagerung von IV in V noch bei zwei anderen Reaktionen zu verwirklichen. So erhielten wir bei der Umsetzung von Chloraceton (VII) mit Natriumdiäthylphosphit (VIII) in ätherischer Lösung ein Addukt IX, das bei -50° durch Zugabe von Petroläther isoliert und analysiert werden konnte. Wurde die Reaktion dagegen bei Zimmertemperatur durchgeführt, so löste sich der zunächst entstehende Niederschlag wieder auf, und nach kurzer Zeit wurde Natriumchlorid abgeschieden. Bei der Aufarbeitung der Mischung erhielten wir Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester (V), der nur über das Zwitterion IV aus IX entstanden sein kann. Auch bei der Anlagerung von Diäthylphosphit (X) an Diazo-aceton (XI) und anschließende thermische Zersetzung des Diazo-hydroxy-phosphonesters (XII) konnten wir den Phosphorsäure-ester V isolieren; es ist sehr wahrscheinlich, daß auch hier bei der Stickstoff-Abspaltung zunächst das Zwitterion IV entsteht, das sich durch Umlagerung stabilisiert.

Die bei der Reaktion von Triäthylphosphit und Bromaceton neben dem Phosphorsäure-ester erhaltene höher siedende Fraktion gab mit Nitroprussidnatrium eine Rotfärbung und bildete mit *p*-Nitro-phenylhydrazin ein kristallines Hydrazon, so daß das Vorliegen eines Keto-phosphonsäure-esters als sicher angenommen werden konnte. Da wir vermuteten, daß sich dieser Keto-phosphonester ebenfalls durch Umlagerung des Zwitterions IV bildet, mußten wir zunächst entscheiden, ob in dem erhaltenen Produkt der α - oder β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester vorlag, da die Entstehung beider Verbindungen durch anionotrope Wanderung entweder der Diäthylphosphonogruppe oder der Methylgruppe an das Carbenium-Kohlenstoffatom in IV möglich war. Zur Klärung dieser Frage stellten wir α -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester (XIII) durch Umsetzung von Propionsäurechlorid mit Triäthylphosphit dar und fanden, daß dieser Ester nicht mit dem aus Bromaceton und Triäthylphosphit gewonnenen identisch war.



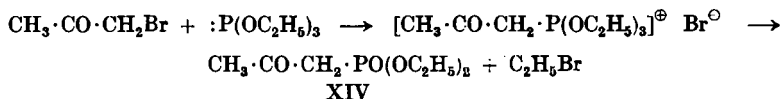
XIII

Der Beweis, daß es sich bei diesem Ester tatsächlich um den β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester (XIV) handelte, wurde auch dadurch erbracht, daß mit *o*-Nitro-benzaldehyd in alkalischer Lösung Indigo erhalten wurde, der unter den Versuchsbedingungen nur mit Stoffen entsteht, die die

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 2871 [1955].

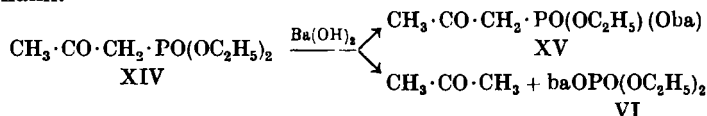
CH_3CO -Gruppe enthalten^{5,6)}; in Übereinstimmung hiermit verlief die gleiche Reaktion mit XIII negativ.

Durch eine Reihe weiterer Versuche ergab sich schließlich, daß der β -Keto-propan-phosphonester (XIV) sich nicht wie der isomere Phosphorsäure-ester V durch Umlagerung des Zwitterions IV bildet, sondern seine Entstehung der normalen Michaelis-Arbusow-Reaktion verdankt:



Dies ergibt sich schon aus der Tatsache, daß bei der oben erwähnten Umsetzung von Chloraceton mit Natrium-diäthylphosphit, die ja über das Zwitterion IV verläuft, der β -Ketoester überhaupt nicht entsteht, sondern nur der Phosphorsäure-ester V isoliert werden konnte. Auch bei der Reaktion von Chloraceton mit Triäthylphosphit⁷⁾ erhielten wir den Ketoester in Ausbeuten von nur 5–10% neben 55–65% Phosphorsäure-ester. Dieses Ergebnis ist verständlich, da Chloride bei der Michaelis-Arbusow-Reaktion bedeutend schlechter reagieren als die entsprechenden Bromide und daher die mit der Anlagerung an das Carbonyl-Kohlenstoffatom beginnende und zum Phosphorsäure-ester V führende Umsetzung zur Hauptreaktion wird⁸⁾.

In seinem chemischen Verhalten zeigt der β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester (XIV) große Ähnlichkeit mit Acetessigester. Während z. B. beim Kochen mit konz. Säure Zerfall in Aceton, Phosphorsäure und Alkohol eintritt, verläuft die Verseifung mit Bariumhydroxyd-Lösung in zweifacher Weise, und man erhält neben Aceton ein Gemisch des Estersalzes XV und Barium-diäthylphosphat (VI), das durch seine unterschiedliche Löslichkeit getrennt werden kann.



Wie Acetessigester besitzt XIV eine aktive Methylengruppe, deren H-Atome leicht substituierbar sind. Über solche Reaktionen, besonders über Umsetzungen mit Säurechloriden und Kondensationen mit Carbonestern, werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzung von Triäthylphosphit (II) mit Bromaceton (I): In einem mit Thermometer und absteigendem Kühler versehenen 500-ccm-Zweihalskolben wurde ein Gemisch von 166 g Triäthylphosphit (1 Mol) und 137 g Bromaceton (1 Mol) lang-

⁵⁾ F. Feigl, R. Zappert u. S. Vasquez, Mikrochemie 17, 169 [1935].

⁶⁾ J. Kamlet, Ind. Engng. Chem., analyt. Edit. 16, 362 [1944].

⁷⁾ N. D. Dawson u. A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 74, 5312 [1952].

⁸⁾ Nach Abschluß vorliegender Arbeit wurde uns das Referat einer russischen Arbeit zugänglich (A. N. Pudowik u. N. M. Lebedewa, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 101, 889 [1955]; C. 1956, 687), die sich ebenfalls mit der Umsetzung von Triäthylphosphit mit Bromaceton befaßt.

sam auf etwa 90° erhitzt, wobei die Reaktion einsetzte und Äthylbromid abdestillierte. Im Verlauf von 5 Stdn. wurde die Temperatur allmählich gesteigert und solange bei 160° gehalten, bis 97 g Äthylbromid (90% d. Th.) übergegangen waren. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 12 Torr destilliert und die Fraktionen von 95–100° und 125 bis 140° aufgefangen. Erstere ergab bei erneuter Destillation 46 g Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester (V) (24% d. Th.) vom Sdp.₁₂ 97–98°. n_D^{20} 1.4192.

$C_7H_{15}O_4P$ (194.2) Ber. P 15.96 Gef. P 15.83

Die höher siedende Fraktion wurde an der Ölpumpe destilliert, wobei β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester (XIV) bei 97–98°/1.5 Torr überging. Ausb. 109 g (56% d. Th.); n_D^{20} 1.4353.

$C_7H_{15}O_4P$ (194.2) Ber. P 15.96 Gef. P 15.85

2. Verseifung von V: 5 g Ester wurden mit einer wäßrigen Lösung von 8 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde Kohlendioxyd eingeleitet, vom Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat bis zur Bildung einer Kristallhaut eingedampft. Durch Zugabe von Alkohol wurden 5.2 g Barium-diäthylphosphat (VI) (91% d. Th.) erhalten.

$C_8H_{20}O_8P_2Ba$ (443.6) Ber. Ba 30.97 Gef. Ba 30.99

0.2256 g Ester wurden mit 20 ccm 0.5*N* KOH und 20 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten mit 0.5*N* HCl gegen Phenolphthalein zurücktitriert. Verbraucht wurden 2.28 ccm 0.5*N* KOH; berechnet (für 1 Äquivalent) 2.32 ccm 0.5*N* KOH.

3. Umsetzung von XIV mit *o*-Nitro-benzaldehyd: Die Mischung von 100 mg Ester mit 5 ccm einer 5-proz. äthanolischen Lösung von *o*-Nitro-benzaldehyd wurde unter kräftigem Schütteln mit 1 ccm 10-proz. Natronlauge versetzt, wobei sie sich innerhalb einer Minute dunkelblau färbte. Nach Absaugen durch Filterpapier und Nachwaschen mit viel Wasser blieb Indigo in Form dunkelblauer Schuppen zurück.

4. Umsetzung von Chloraceton (VII) mit Natrium-diäthylphosphit (VIII)

a) Bei –50°: Eine aus 11.5 g Natrium (0.5 g-Atome) und 72 g Diäthylphosphit (0.52 Mol) in 300 ccm absol. Äther bereitete Lösung von Natrium-diäthylphosphit wurde auf –50° gekühlt und unter Rühren langsam mit einer auf gleiche Temperatur abgekühlten Mischung von 46.2 g Chloraceton^{a)} (0.5 Mol) und 50 ccm absol. Äther versetzt. Unter fortgesetztem Rühren wurde dann tropfenweise Petroläther von –50° zugegeben, bis der zunächst breiartig ausfallende Niederschlag fest wurde und sich beim Abstellen des Rührers pulverartig absetzte. Mit einer Tauchfritte wurde die überstehende Lösung abgesaugt, das zurückbleibende Natriumderivat IX durch mehrmalige Zugabe von gekühltem Petroläther und nachfolgendem Absaugen ausgewaschen und schließlich durch Anlegen eines Vakuums im Reaktionsgefäß getrocknet. Bei der Darstellung und Reinigung wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit gearbeitet. Zur Analyse wurde ein kleiner Teil der Substanz in Wasser eingewogen und die Lösung in zwei Teile geteilt. Im ersten Teil wurde nach kurzem Erwärmen mit Salpetersäure und Zugabe von Silbernitrat-Lösung das Chlor durch Fällung als Silberchlorid bestimmt, während der zweite Teil mit einem Gemisch von konz. Salpetersäure und konz. Schwefelsäure zur Zerstörung der organischen Substanz erhitzt und die gebildete Phosphorsäure mit Ammoniummolybdat-Lösung gefällt wurde.

$C_7H_{15}O_4ClPNa$ (252.6) Ber. Cl 14.04 P 12.55 Gef. Cl 14.31 P 12.02

b) Bei Zimmertemperatur: In der unter a) beschriebenen Weise wurden äther. Lösungen der angegebenen Mengen bei Zimmertemperatur vereinigt und anschließend 2 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene Natriumchlorid abzentrifugiert, vom Filtrat der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Bei 96°/11 Torr gingen 69 g Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester (V) (71% d. Th.) über. n_D^{20} 1.4194.

$C_7H_{15}O_4P$ (194.2) Ber. P 15.96 Gef. P 15.68

^{a)} Die Isolierung des Natriumderivats gelingt nur, wenn das verwendete Chloraceton frei von Dichlor-aceton ist; es wurde dargestellt aus Acetylchlorid und Diazomethan nach R. E. van Atta, H. D. Zook u. P. J. Elving, J. Amer. chem. Soc. 76, 1185 [1954].

5. Umsetzung von Diazo-aceton (XI) mit Diäthylphosphit (X): Zu dem Gemisch einer Lösung von 8.4 g Diazo-aceton (0.1 Mol) in 200 ccm Dioxan und 13.8 g Diäthylphosphit (0.1 Mol) wurde unter Kühlung langsam 5 ccm Triäthylamin zugegeben. Nach 2stdg. Erwärmen auf 70° wurde eine Aufschlammung von frisch vorbereitetem Silberoxyd in wenig Dioxan zugegeben, wobei sofort Stickstoff-Entwicklung auftrat. Sobald die Gasentwicklung nachließ, wurde nochmals etwas Silberoxyd zugesetzt und das Reaktionsgemisch kurz zum Sieden erhitzt. Nach Schütteln mit Kohle wurde filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Bei 94–95°/11 Torr wurden 8 g Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester (V) (41% d. Th.) erhalten. n_D^{20} 1.4185.

$C_7H_{15}O_4P$ (194.2) Ber. P 15.96 Gef. P 15.67

6. α -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester (XIII): 46.2 g Propionylchlorid (0.5 Mol) wurden unter Rühren langsam mit 83 g Triäthylphosphit (0.5 Mol) versetzt und die Mischung 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei die Temperatur langsam auf 150° gesteigert wurde. Nachdem die Entwicklung von Äthylchlorid beendet war, wurde bei 1 Torr destilliert und nach einem geringen Vorlauf die Fraktion von 75 bis 90° aufgefangen. Bei erneuter Destillation dieser Fraktion ging XIII als farblose Flüssigkeit bei 82°/1 Torr über. n_D^{20} 1.4282.

$C_7H_{15}O_4P$ (194.2) Ber. P 15.96 Gef. P 15.85

7. Umsetzung der Ester XIII und XIV mit *p*-Nitro-phenylhydrazin: Zur Darstellung der *p*-Nitro-phenylhydrazone der α - und β -Keto-propan-phosphonsäure-diäthylester wurden je 4 g der Ester in 20 ccm Alkohol gelöst und mit einer äquimolaren Menge *p*-Nitro-phenylhydrazin, gelöst in 40 ccm Äthanol, versetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde in Abständen von etwa 3 Stdn. vorsichtig solange Wasser zugegeben, bis die Kristallabscheidung beendet war. Zur Reinigung wurden die rohen Hydrazone in Benzol gelöst und durch Zugabe von Petroläther umgefällt.

p-Nitro-phenylhydrazon von XIII: Gelbe Kristalle, Schmp. 118–119°.

$C_{13}H_{20}O_5N_3P$ (329.3) Ber. N 12.76 Gef. N 12.77

p-Nitro-phenylhydrazon von XIV: Gelbe Kristalle, Schmp. 128–129°.

$C_{13}H_{20}O_5N_3P$ (329.3) Ber. N 12.76 Gef. N 12.46

8. Verseifung von XIV: 10 g des Esters wurden mit einer Lösung von 16 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ in Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten Kohlendioxyd eingeleitet und das ausgefällte Bariumcarbonat abfiltriert. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und der Rückstand i. Vak. über Schwefelsäure getrocknet. Das so erhaltene, schwach braune Pulver ist ein Gemisch von Barium-diäthylphosphat (VI) und dem Bariumsalz des β -Keto-propan-phosphonsäure-monoäthylesters (XV). In Wasser ist es sehr leicht löslich und gibt mit Nitroprussidnatrium die für die Ketogruppe charakteristische Farbreaktion. Zur Trennung extrahierte man das trockene Gemisch solange mit kaltem absol. Äthanol, bis reines Barium-diäthylphosphat zurückblieb, was man daran erkannte, daß die Reaktion mit Nitroprussidnatrium nicht mehr eintrat.

Barium-diäthylphosphat, $C_8H_{20}O_6P_2Ba$ (443.6) Ber. Ba 30.97 Gef. Ba 30.98

Die vereinigten alkoholischen Extrakte wurden mit Kohle geschüttelt und filtriert, danach vorsichtig i. Vak. eingedampft und die sich zunächst abscheidenden Kristalle abfiltriert. Das Filtrat hinterließ beim völligen Eindampfen i. Vak. Barium- β -keto-propan-phosphonsäure-monoäthylester (XV).

$Ba C_{10}H_{20}O_6P_2$ (467.6) Ber. Ba 29.38 Gef. Ba 28.34