

NORBERT KREUTZKAMP und HERWARD SCHINDLER *)

Über Carbonyl- und Cyan-phosphonsäure-ester, III ¹⁾

Ungesättigte Phosphonsäure-ester aus Hydroxymethylen-äthern

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

(Eingegangen am 13. April 1959)

Natrium-dialkylphosphite reagieren mit den Äthoxymethylen-Derivaten von β -Dicarbonyl-Verbindungen unter Addition und nachfolgender Abspaltung von Natriumäthylat zu α,β -ungesättigten Dicarbonyl-phosphonsäure-estern. Aus Äthoxymethylen-cyannessigester und Natrium-diäthylphosphit entsteht in analoger Weise Diäthylphosphono-cyannessigester. — Die hydrolytische Spaltung der ungesättigten Phosphonsäure-ester wird beschrieben.

Dialkylester der phosphorigen Säure lassen sich mit Hilfe alkalischer Katalysatoren leicht an organische Verbindungen anlagern, die eine additionsfähige Doppelbindung im Molekül enthalten. Besonders eingehend wurden diese Reaktionen von A. N. PUDOWIK ²⁾ und von V. S. ABRAMOW ³⁾ untersucht, die Dialkylphosphite an Carbonylverbindungen, Schiffsche Basen und Verbindungen mit einer aktivierten Kohlenstoff-Doppelbindung angelagert haben. Alle Umsetzungen dieser Art sind mit der Anlagerung des Phosphits an die Doppelbindung beendet und führen daher zu gesättigten, substituierten Phosphonsäure-estern.

Dagegen haben wir uns mit den bisher nicht durchgeführten Anlagerungsreaktionen von Dialkylphosphiten beschäftigt, bei denen der zunächst erfolgenden Addition weitere Reaktionen folgen können, und gefunden, daß dies immer der Fall ist, wenn die Phosphite in Form ihrer Natriumderivate mit Verbindungen umgesetzt werden, die außer einer additionsfähigen Doppelbindung noch andere, leicht absplaltbare Gruppen im Molekül besitzen. Außer mit Imino-äthern ⁴⁾ und S-Alkyl-isothioharnstoffen ⁵⁾, die je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte ergeben, haben wir die Reaktion mit den Hydroxymethylen-äthern von CH-aciden Verbindungen durchgeführt und dabei, wie bereits kurz mitgeteilt ⁶⁾, in unerwartet einfacher Weise substituierte, ungesättigte Phosphonsäure-ester erhalten.

Die zur Bildung der ungesättigten Phosphonsäure-ester führenden Vorgänge konnten besonders gut bei der Umsetzung von Äthoxymethylen-acetylaceton (I) mit Natrium-diäthylphosphit (II) beobachtet werden. Unmittelbar nach Vermischen ätherischer Lösungen bzw. Suspensionen der beiden Komponenten fiel unter schwacher

*) Teil der Dissertat. Univ. Marburg (Lahn) 1959.

1) II. Mitteil.: N. KREUTZKAMP und H. KAYSER, Chem. Ber. 89, 1614 [1956].

2) A. N. PUDOWIK und Mitarbb., I. Mitteil., J. allg. Chem. (russ.) 21, 382 [1951], C. 1951 II, 1569; 21. Mitteil., J. allg. Chem. (russ.) 25, 1759 [1955], C. 1956, 10700.

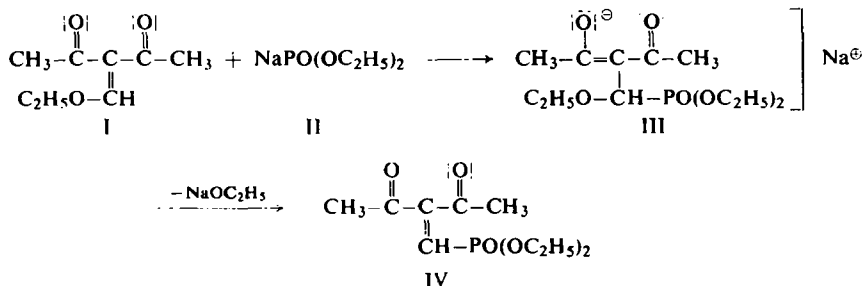
3) V. S. ABRAMOW und Mitarbb., I. Mitteil., Ber. Akad. Wiss. UdSSR [NS.] 73, 487 [1950], C. 1953, 7273; 7. Mitteil., J. allg. Chem. (russ.) 24, 311 [1954], C. 1956, 11712.

4) N. KREUTZKAMP und G. CORDES, Liebigs Ann. Chem. 623, 103 [1959].

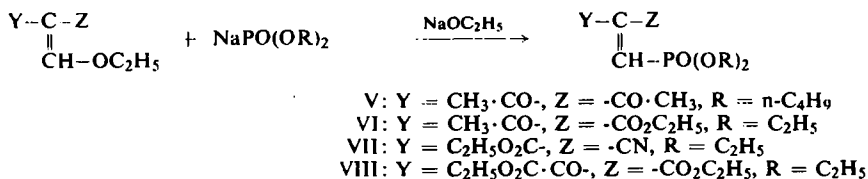
5) Über diese Umsetzungen werden wir demnächst berichten.

6) N. KREUTZKAMP, H. SCHINDLER und M. GENSER, Angew. Chem. 70, 438 [1958].

Erwärmung ein salzartiges Additionsprodukt (III) aus, das beim Erhitzen langsam unter Abspaltung von Natriumäthylat zerfiel. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab Diäthylphosphonomethylen-acetylaceton (IV), das durch Destillation gereinigt werden konnte. Da die Anlagerung des Natrium-diäthylphosphits in Analogie zu anderen Umsetzungen von Hydroxymethylen-äthern mit nucleophilen Partnern⁷⁾ wahrscheinlich in 1.4-Stellung erfolgt, nehmen wir folgenden Reaktionsverlauf an:



In analoger Weise führten auch die Umsetzungen ähnlicher Äthoxymethylen-Verbindungen mit Natrium-dialkylphosphiten zu den erwarteten ungesättigten Phosphonsäure-estern (V–VIII):



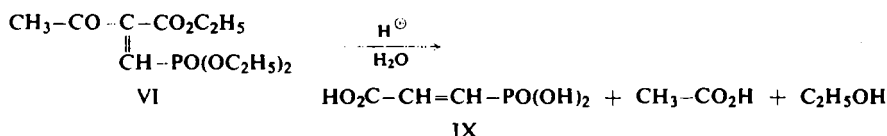
Mit Ausnahme des Diäthylphosphonomethylen-oxalessigsäure-diäthylesters (VIII) waren alle dargestellten Phosphonsäure-ester i. Vak. destillierbar, allerdings nie ohne partielle Verharzung. Die Rohausbeute betrug durchweg 75–80%; die reinen, mehrfach destillierten Ester wurden in 35–55% d. Th. erhalten⁸⁾. Wurde die Darstellung der Ester statt mit Natrium-dialkylphosphiten mit Dialkylphosphiten in Gegenwart kleiner Mengen Natriumäthylat, Triäthylamin oder metallischem Natrium durchgeführt, so fielen die Ausbeuten stark ab; in einigen Fällen wurden lediglich die Ausgangsstoffe zurückerhalten.

Interessant ist das Verhalten der ungesättigten Phosphonsäure-ester bei der sauren und alkalischen Hydrolyse, das an den Derivaten des Acetessigesters und Acetylaceton näher untersucht wurde. Diäthylphosphonomethylen-acetessigsäure-äthylester (VI) wurde durch Kochen mit verd. Salzsäure unter Abspaltung der Acetylgruppe und Verseifung sämtlicher Estergruppen in die unbeständige β -Phosphonoacrylsäure (IX) übergeführt, die als *p*-Toluidin-Salz analysiert wurde; gleichzeitig bildet sich aus der entstandenen Essigsäure und Äthanol etwas Essigsäure-äthylester. Eine Spaltung der C–P-Bindung, die Phosphorsäure oder phosphorige Säure ergeben

⁷⁾ A. S. DREIDING und S. N. NICKEL, J. Amer. chem. Soc. 76, 3965 [1954].

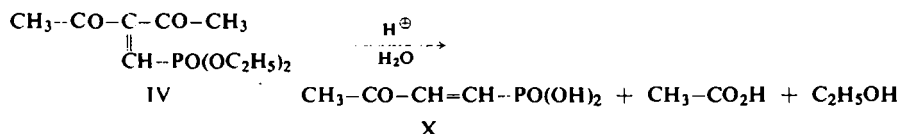
⁸⁾ Eine Reihe von Umwandlungsreaktionen, über die wir demnächst berichten werden, können auch mit den rohen Estern durchgeführt werden.

hätte, trat bei der sauren Verseifung des Esters VI nicht ein; die Prüfung auf beide Säuren verlief negativ. Dagegen wurde der Ester durch kurzes Kochen mit verd. Natronlauge in unübersichtlicher Weise unter Abgabe von phosphoriger Säure ge-

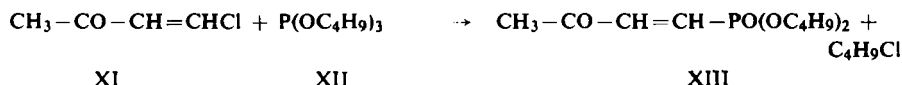


spalten, Phosphorsäure konnte auch nach alkalischer Verseifung nicht nachgewiesen werden.

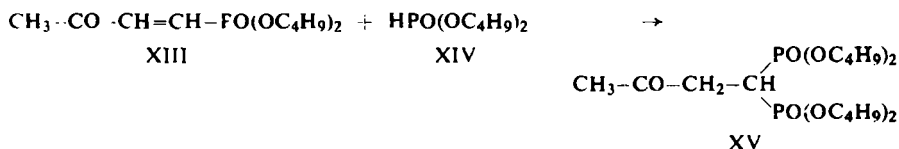
Auch Diäthylphosphonomethylen-acetylaceton (IV) spaltete beim Erwärmen mit Lauge phosphorige Säure ab, während bei der sauren Verseifung außer Essigsäure und Äthanol, die zum Teil zu Essigsäure-äthylester weiterreagierten, β -Acetylvinyl-phosphonsäure (X) entstand:



Die ungesättigte Ketosäure X konnte bisher nicht in reiner Form isoliert werden, weil sie leicht verharzt und auch ihre Salze nicht beständig sind. Da uns aber die Eigenschaften einer C=C-Bindung zwischen einer Keto- und einer Phosphono-Gruppe interessierten, haben wir mit Erfolg versucht, einen Ester dieser Säure auf anderem Wege darzustellen. Dazu wurde Methyl- β -chlorvinyl-keton (XI), das als vinyloges Säurechlorid das Halogenatom leicht austauscht, nach Art einer Michaelis-Arbusow-Reaktion mit Tributylphosphit (XII) zu β -Acetylvinyl-phosphonsäure-dibutylester (XIII) umgesetzt:



Erwartungsgemäß besitzt der ungesättigte Keto-phosphonsäure-ester XIII eine stark aktivierte Doppelbindung; ähnlich wie im Falle der β -Acyl-acrylsäure-ester⁹⁾ hat die Carbonylgruppe auf die Polarisierung der C=C-Bindung einen größeren Einfluß als die Phosphonester-Gruppe, so daß bei Anlagerungen nucleophiler Partner stets gesättigte α -substituierte Keto-phosphonsäure-ester entstehen. Durch Anlagerung von Dibutylphosphit (XIV) an den Ester wurde z. B. 2-Acetyl-äthan-di-phosphonsäure-(1.1)-tetrabutylester (XV) erhalten:



⁹⁾ N. H. CROMWELL und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 78, 4412 [1956].

Außer durch Spaltungsreaktionen können die aus Natrium-dialkylphosphiten und Hydroxymethylen-äthern erhaltenen ungesättigten Phosphonsäure-ester in mannigfacher Weise weiter umgesetzt werden, da sie außer einer reaktionsfähigen Doppelbindung noch zwei weitere funktionelle Gruppen besitzen. Über Reaktionen dieser Art, besonders die Umwandlung der Ester in cyclische und heterocyclische Phosphonsäure-ester, werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Darstellung der ungesättigten Phosphonsäure-ester wurde 0.1 Mol der entsprechenden Äthoxymethylen-Verbindung in 100 ccm absol. Äther gelöst und die Lösung mit einer Suspension von 0.1 Mol Natrium-dialkylphosphit in 100 ccm absol. Äther versetzt, wobei in den meisten Fällen das Additionsprodukt sofort ausfiel; nur bei der Umsetzung von Äthoxymethylen-acetessigester entstand eine tiefrote klare Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren und Rückfluß 2 Stdn. gekocht und nach Erkalten unter Eiskühlung mit 19 g 20-proz. Salzsäure geschüttelt. Ausgefallenes Natriumchlorid und die wäßrige Phase wurden abgetrennt und die Ätherphase mit Na_2SO_4 getrocknet. Absaugen des Äthers und Entfernung von Dialkylphosphit und nicht umgesetzter Äthoxymethylen-Verbindung i. Vak. ergab die rohen Phosphonsäure-ester. Ihre Reinigung erfolgte durch zweimalige Destillation i. Vak. Eigenschaften und Ausbeuten sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Ungesättigte Phosphonsäure-ester (IV—VIII)

	Ausb. % d. Th.		Sdp. °/Torr	n_D^{20}	% P	
	roh	nach 2 mal. Destill.			Ber.	Gef.
Diäthylphosphonomethylen-acetylaceton (IV)	80	61	127/0.01	1.4622	12.48	12.11
Dibutylphosphonomethylen-acetylaceton (V)	75	33	157/0.01	1.4648	10.18	10.02
Diäthylphosphonomethylen-acetessigsäure-äthylester (VI)	76	36	129/0.15	1.4598	11.13	10.90
Diäthylphosphonomethylen-cyanessigsäure-äthylester (VII)	79	54	128/0.1	1.4624	11.86	11.70
Diäthylphosphonomethylen-oxalessigsäure-diäthylester (VIII)	78	—	—	—	9.21	9.59

Alle dargestellten Ester wurden durch kurzes Kochen mit 10-proz. Natronlauge gespalten. Die dabei gebildete phosphorige Säure wurde nach Ansäuern der Lösung durch Reduktion von HgCl_2 zu Hg_2Cl_2 nachgewiesen. In Modellversuchen wurde sichergestellt, daß die als Ausgangsstoffe verwendeten Äthoxymethylen-Verbindungen unter diesen Bedingungen HgCl_2 nicht reduzieren.

β -Phosphono-acrylsäure (IX): 3 g Diäthylphosphonomethylen-acetessigsäure-äthylester (VI) wurden mit 20 ccm 10-proz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die hellbraune Lösung wurde dann unter wiederholter Zugabe von Wasser eingeeengt und der Rückstand im Vakuumexsikkator über KOH und H_2SO_4 aufbewahrt, bis der Rückstand nicht mehr gießbar und frei von HCl war. Die so gewonnene rohe Phosphonoacrylsäure reagierte stark sauer, ent-

färbte Brom- und KMnO_4 -Lösung momentan und zersetzte sich beim Erwärmen zu einer gummiartigen Masse. Da sie auch nach längerem Trocknen im Exsikkator nicht kristallisierte, wurde sie zur Analyse in ihr *p*-Toluidin-Salz übergeführt. Dazu wurde eine Probe in absol. Äthanol gelöst, die filtrierte Lösung mit einer alkohol. *p*-Toluidin-Lösung versetzt und das ausgefallene *Mono-p*-Toluidin-Salz der *Phosphono-acrylsäure* abfiltriert. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 191° .

$\text{C}_3\text{H}_5\text{PO}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ (259.2) Ber. N 5.40 P 11.95 Gef. N 5.30 P 12.18

β -Acetylvinyl-phosphonsäure-dibutylester (XIII): In einem 100-ccm-Kolben mit absteigendem Kühler wurde ein Gemisch aus 8 g (76.5 mMol) *Methyl- β -chlorvinyl-eton* und 19.2 g (76.5 mMol) *Tributylphosphit* langsam im Ölbad erwärmt, bis bei 125° Umsetzung eintrat und Butylchlorid abdestillierte. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch kurz auf 140° erhitzt und dann zweimal i. Vak. destilliert. Es wurden 8 g (40 % d. Th.) XIII vom Sdp._{0.01} $116-118^\circ$ erhalten. n_D^{20} 1.4522.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{PO}_4$ (262.3) Ber. C 54.95 H 8.84 P 11.81 Gef. C 54.94 H 9.10 P 11.68

Verseifung des Esters in der vorstehend beschriebenen Weise und Verdunsten der salzsauren Lösung im Vakuumexsikkator ergab eine dickflüssige Masse, aus der die gebildete *β -Acetylvinyl-phosphonsäure* nicht in reiner Form isoliert werden konnte, obwohl die momentan eintretende Entfärbung von Brom- und KMnO_4 -Lösung sowie der positive Ausfall der Legalschen Probe und der Jodoform-Reaktion für das Vorliegen dieser Verbindung sprachen. Kristallisierte Derivate der Säure konnten wegen der leicht eintretenden Verharzung nicht gewonnen werden. — Die gleichen Eigenschaften besaß die durch Verseifen von Diäthylphosphonomethylen-acetylaceton (IV) mit Salzsäure erhaltene Säure.

2-Acetyl-äthan-diphosphonsäure-(1.1)-tetrabutylester (XV): 3.9 g (0.02 Mol) *Dibutylphosphit* wurden in 30 ccm absol. Äther mit 0.46 g (0.02 g-Atom) Natrium zu Natriumdibutylphosphit umgesetzt und tropfenweise 5.2 g (0.02 Mol) XIII zugegeben. Das Gemisch wurde 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann mit 6 g 20-proz. Salzsäure geschüttelt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte in der eingangs beschriebenen Weise. Es wurden 2 g (22 % d. Th.) XV vom Sdp._{0.01} 128° erhalten. n_D^{25} 1.4412.

$\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{P}_2\text{O}_7$ (456.5) Ber. C 52.62 H 9.27 P 13.57 Gef. C 52.47 H 9.43 P 13.42
