

Hans Groß, Siegfried Katzwinkel und Jörg Gloede

Derivate des Phosphorsäure-*o*-phenylenesters, III¹⁾

Darstellung und Reaktionen von Phosphorsäure-*o*-phenylenester-halogeniden und Phosphorsäure-*o*-phenylenester

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

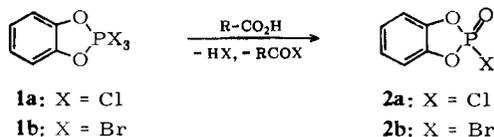
(Eingegangen am 8. März 1966)

Für die Synthese von Phosphorsäure-*o*-phenylenester-chlorid bzw. -bromid (**2a** bzw. **2b**) wird ein neues Verfahren beschrieben. **2a** läßt sich in die zugrundeliegende Säure, den Phosphorsäure-*o*-phenylenester (**5**) überführen, dessen Struktur u. a. durch Reaktion mit Diazoverbindungen gesichert wird. — Weiterhin wird das Verhalten von **2a** gegenüber Äthern, Acetalen und Estern beschrieben. Die aus **2a** und Carbonsäuren bzw. Dimethylformamid erhältlichen gemischten Anhydride bzw. Säureamidkomplexe sind zur Übertragung von Acylresten geeignet.

Im Rahmen systematischer Untersuchungen über *o*-Phenylendioxy-phosphortrichlorid (**1a**) („Brenzcatechylphosphortrichlorid“) und -tribromid (**1b**) fanden wir, daß Verbindungen dieses Typs gut geeignet sind, Halogen auf O-funktionelle Verbindungen zu übertragen¹⁾. In diesem Zusammenhang wurde die Frage nach der Reaktionsfähigkeit der Phosphorsäure-*o*-phenylenester-halogenide („Brenzcatechylphosphoroxihalogenide“) **2a** und **2b** aufgeworfen. Die vorliegende Mitteilung berichtet über Synthesen und Reaktionen dieses Verbindungstyps und der zugrundeliegenden freien Säure, des Phosphorsäure-*o*-phenylenesters **5** („Brenzcatechylmonohydrogenphosphat“).

A. Darstellung der Phosphorsäure-*o*-phenylenester-halogenide (**2**)

Bei partieller Hydrolyse oder bei Umsetzung von *o*-Phenylendioxy-phosphortrichlorid (**1a**) mit verschiedenen O-funktionellen Verbindungen, z. B. mit Carbonsäuren oder Aceton, war schon früher^{1,2)} in guten Ausbeuten **2a** erhalten worden.

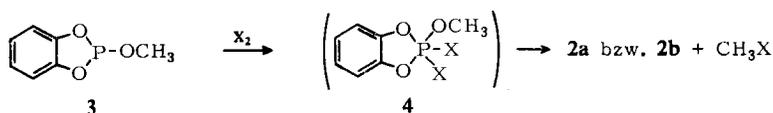


¹⁾ I. Mittel.: H. Groß und J. Gloede, Chem. Ber. **96**, 1387 (1963); II. Mittel.: H. Groß und J. Gloede, Z. Chem. **5**, 178 (1965).

²⁾ L. Anschütz und W. Broeker, J. prakt. Chem. [2] **115**, 379 (1927).

2b ist analog aus *o*-Phenylendioxy-phosphortribromid (**1b**) erhältlich.

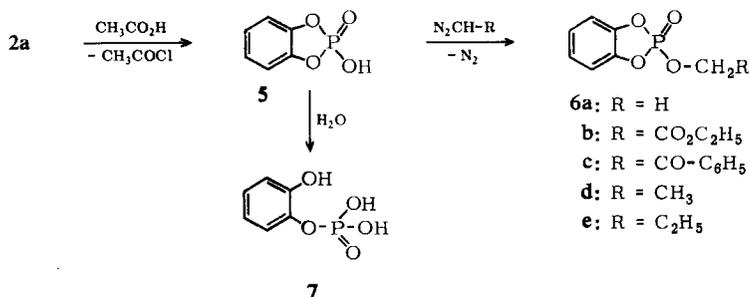
Die gleichen Verbindungen konnten jetzt auf anderem Wege in besserer Ausbeute und in reinerer Form gewonnen werden: Phosphorigsäure-methylester-*o*-phenylenester (**3**) wurde bei 0° mit 1 Moläquiv. Chlor umgesetzt. Das vermutlich primär entstehende Dichlorid **4** war jedoch nicht isolierbar, sondern ging sofort unter Abspaltung von Methylchlorid zu 95% in **2a** über. Analog lieferte **3** bei Umsetzung mit



Brom neben Methylbromid 92% **2b**. Bei Umsetzung von **3** mit Jod wurde zwar in 65-proz. Ausbeute Methyljodid gewonnen, eine Isolierung des erwarteten Phosphorsäure-*o*-phenylenester-jodids gelang jedoch nicht. Beim Versuch der Destillation entstanden unter Zersetzung vermutlich höhermolekulare Verbindungen, die nicht näher untersucht wurden.

B. Darstellung und Reaktionen des Phosphorsäure-*o*-phenylenesters

Die Halogenide **2** sind ihrerseits gegenüber O-funktionellen Verbindungen sehr reaktionsfähig. So entsteht z. B. beim Vermischen mit molaren Mengen Essigsäure Acetylchlorid; als Rückstand erhält man quantitativ den *o*-Phenylenester **5** analysenrein und gut kristallisiert.



Die Verbindung schmilzt, vermutlich unter Umwandlung, unscharf ab 86°. Bei Reaktion nach *Zerewitinoff* wurde ein akt. H-Atom gefunden. Mit Wasser tritt sofort weitere Hydrolyse unter Ringöffnung ein. Schon an der Luft wandelt sich **5** in Phosphorsäure-[2-hydroxy-phenylester] (**7**) um. Mit Diazomethan reagierte **5** unter Abspaltung von Stickstoff in 91-proz. Ausbeute zu Phosphorsäure-methylester-*o*-phenylenester (**6a**), identisch mit einem auf anderem Wege dargestellten Präparat³⁾. Damit kann die Struktur **5** als gesichert angesehen werden.

Cherbuliez und Mitarbb.⁴⁾ sowie *Nagasawa*⁵⁾ beschrieben die Bildung von **5** durch Reaktion von Brenzcatechin mit P₄O₁₀, ohne jedoch die Struktur ihrer Reaktionsprodukte exakt zu beweisen.

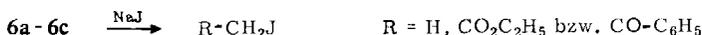
³⁾ L. Anschütz, *Liebigs Ann. Chem.* **454**, 71 (1927).

⁴⁾ E. Cherbuliez, M. Schwarz und J. P. Leber, *Helv. chim. Acta* **34**, 841 (1951).

⁵⁾ K. Nagasawa, *Chem. pharmac. Bull. [Tokyo]* **7**, 397 (1959), C. **1961**, 11684.

Wie Diazomethan reagierte auch Diazoessigester mit **5** unter Stickstoffabspaltung in 85-proz. Ausbeute unter Bildung von **6b**. Analog entstand aus **5** mit Diazoacetonphenon **6c**.

6a–6c zeigen wie analoge Phosphorsäureester alkylierende Eigenschaften. So reagierte Natriumjodid mit **6a** zu Methyljodid und mit **6b** zu Jodessigsäureester. Mit Hilfe von **6c** konnte der Phenacylrest übertragen werden: mit Natriumjodid entstand zunächst Phenacyljodid, das durch Umsetzung mit Natriumbenzoat in Benzoessäure-phenacyl ester übergeführt werden konnte.

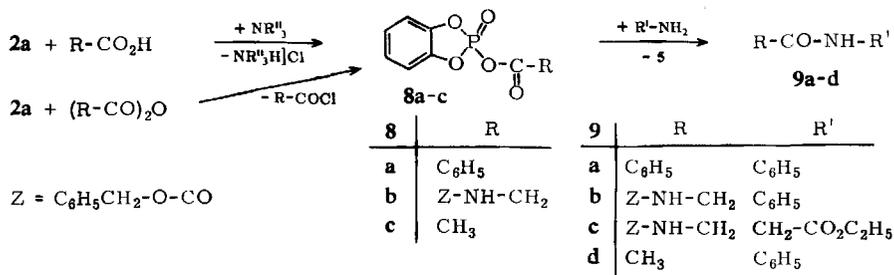


Verbindungen vom Typ **6c** sind also zur Übertragung des Acylmethylrestes geeignet.

C. Reaktionen von Phosphorsäure-*o*-phenylenester-chlorid (**2a**)

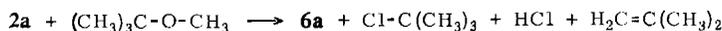
Während **2a** mit Essigsäure ohne weitere Reagenzien zu **5** und Acetylchlorid reagiert, entstehen bei der gleichen Reaktion in Gegenwart einer Base gemischte Anhydride (**8**) aus **5** und der entsprechenden Carbonsäure. Diese Verbindungen wurden nicht in reiner Form isoliert, ihre Konstitution konnte aber durch Aminolyse mit primären Aminen gesichert werden.

So entstand aus dem Anhydrid **8a** mit Anilin zu 78% Benzanilid (**9a**), das Anhydrid **8b** aus *Z*-Glycin und **5** gab mit Anilin *Z*-Glycinanilid (**9b**; 84%) und mit Glycinester



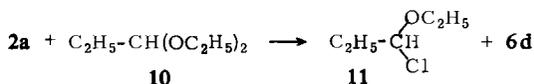
den *Z*-Glycyl-glycinester (**9c**; 57%). **8c** ist auch aus **2a** und Acetanhydrid unter Abspaltung von Acetylchlorid darstellbar. Mit Anilin wurde aus **8c** Acetanilid (**9d**) erhalten.

Wie Carbonsäureanhydride lassen sich in bestimmten Fällen auch Äther spalten. Dibenzyläther gab nur geringe Ausbeuten an Benzylchlorid, während Methyl-tert.-butyläther mit **2a** zu Phosphorsäure-methylester-*o*-phenylenester (**6a**) reagierte. Neben tert.-Butylchlorid waren auch geringe Mengen Isobutylen und HCl nachweisbar.

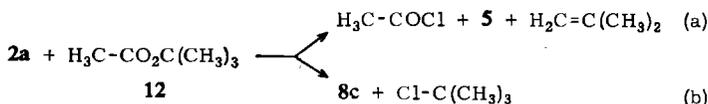


Analog waren mit Äthyl- bzw. Propyl-tert.-butyläther **6d** bzw. **6e** in Ausbeuten von 81–87% zu isolieren.

Propionaldehyd-diäthylacetal reagierte mit **2a** zu Äthyl-[α -chlor-propyl]-äther und **6d**.

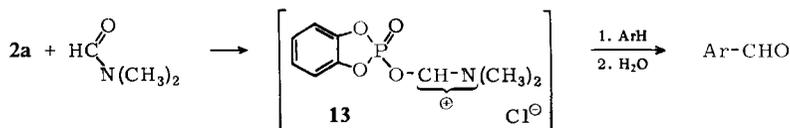


Die Spaltung von tert.-Butylacetat mit **2a** verlief schon unter milden Bedingungen. Als Reaktionsprodukte wurden Acetylchlorid, tert.-Butylchlorid und Isobutylen erhalten, während der Rückstand aus nicht ganz reinem **5** bestand. Die Reaktion verläuft demnach vermutlich in zwei Richtungen (a, b):



Der nach (a) primär zu erwartende Phosphorsäure-tert.-butylester-*o*-phenylenester ist vermutlich nicht stabil und zerfällt in **5** und Isobutylen. Andere Carbonsäureester reagierten erst bei höheren Temperaturen und ebenfalls nicht einheitlich.

Aus **2a** und disubstituierten Säureamiden, z. B. Dimethylformamid, erhält man Säureamidkomplexe vom Typ **13**, die wie die entsprechenden Addukte aus Dimethyl-



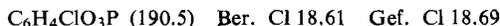
formamid und Phosphoroxchlorid gut für Formylierungen aromatischer Verbindungen geeignet sind. Dimethylanilin gab zu 69% *p*-Dimethylamino-benzaldehyd.

Herrn Prof. Dr. A. Rieche sind wir für die Förderung dieser Untersuchung sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Phosphorsäure-*o*-phenylenester-chlorid (**2a**)

a) Aus *o*-Phenylendioxy-phosphortrichlorid (**1a**): Zu 43.8 g (0.18 Mol) **1a** wurden 13.2 ccm (0.18 Mol) Aceton getropft. Nach 1 stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad und Abdestillieren der leicht flüchtigen Bestandteile wurden durch Fraktionierung 28.8 g (84%) **2a** vom Sdp.₁₂ 119–122° erhalten (Lit.²⁾: Sdp.₉ 120°).



b) Aus Phosphorigsäure-methylester-*o*-phenylenester (**3**): 11.08 g **3** in 20 ccm absol. Chloroform wurden unter Eiskühlung bis zur Sättigung chloriert. Durch Fraktionieren wurden 11.81 g (95%) **2a** vom Sdp.₁₂ 119–121° erhalten.

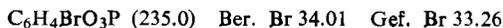
Bei Chlorierung von **3** ohne Lösungsmittel entstanden je 77% **2a** und Methylchlorid (gaschromatographisch identifiziert).

Phosphorsäure-*o*-phenylenester-bromid (**2b**)

a) Aus *o*-Phenylendioxy-phosphortribromid (**1b**): Zu 14.92 g (0.04 Mol) **1b** wurden 3.55 g (0.04 Mol) wasserfreie Oxalsäure gegeben, die Reaktion beginnt sofort unter starker

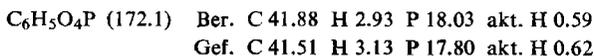
Gasentwicklung. Nach einstündigem Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad wurden durch Fraktionieren 5.57 g (60.5%) **2b**, Sdp.₁₁ 134–138°, erhalten.

b) Aus *Phosphorsäure-methylester-o-phenylenester* (**3**): Zu 11.48 g (0.068 Mol) **3** in 20 ccm absol. Chloroform wurden 10.8 g (0.068 Mol) *Brom* in 25 ccm absol. Chloroform getropft. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile wurden durch Fraktionieren 14.50 g (92%) **2b**, Sdp.₁₃ 130–138°, erhalten. Wiederholung der Destillation gab fast farbloses **2b**, Sdp.₁₂ 130°.



*Versuch zur Darstellung von Phosphorsäure-*o*-phenylenester-jodid*: 8.40 g (0.049 Mol) **3** wurden bei 60–95° unter Rühren portionsweise mit 12.55 g (0.049 Mol) *Jod* versetzt. In einer eisgekühlten Vorlage konnten 4.63 g (65%) *Methyljodid* (Sdp. 40–43°) aufgefangen werden. Die Fraktionierung der dunklen Reaktionsmischung gab keine einheitlichen Produkte.

*Phosphorsäure-*o*-phenylenester* (**5**): 1.15 ccm (0.02 Mol) wasserfreie *Essigsäure* wurden unter Rühren zu einer Lösung von 3.81 g (0.02 Mol) **2a** in 3 ccm absol. 1.2-Dichlor-äthan gegeben. Eine Gasableitung führte zu einer mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage. Nach kurzer Zeit schieden sich im Reaktionsgefäß farblose Nadeln ab. Nach 90 Min. wurden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. bei maximal 45° abgezogen. Der Reaktionskolben enthielt 3.44 g (100%) **5** in farblosen Kristallen, die nach Waschen mit absol. 1.2-Dichlor-äthan ab 86° schmolzen.

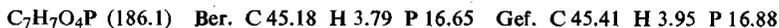


Die Vorlage enthielt Dichloräthan und Acetylchlorid; das Gemisch wurde, mit Äther verdünnt, zu einer ätherischen Anilinlösung gegeben. Die abgeschiedene Menge Anilinhydrochlorid entsprach einer Ausbeute von 99% an *Acetylchlorid*.

Zur Darstellung größerer Mengen **5** wird die Essigsäure bei etwa 0° zu **2a** getropft. Nach Belassen der Reaktionsmischung über Nacht im Kühlschrank wird das ausgeschiedene **5** abgesaugt, mit Dichloräthan gewaschen und unter Feuchtigkeitsausschluß trocken gesaugt. An der Luft bzw. beim Versuch, **5** aus nicht ganz wasserfreien Lösungsmitteln umzukristallisieren, erhält man Phosphorsäure-[2-hydroxy-phenylester] (**7**), Schmp. 137–139° (Lit.⁶⁾: 139°).

Umsetzung von 5 mit

a) *Diazomethan*: 8.12 g **5** in 150 ccm absol. Äther wurden unter ständigem Umschwenken bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer *Diazomethan*-Lösung versetzt. Destillation ergab 7.98 g (91%) **6a**, Redestillation ein farbloses Produkt, Sdp.₁₂ 144°, n_D^{20} 1.5063.



Ein authent. Präparat³⁾ hatte Sdp.₁₂ 145° und n_D^{20} 1.5060.

Zum Nachweis der alkylierenden Eigenschaften von **6a** wurden 0.93 g (5 mMol) **6a** in 4 ccm absol. Aceton mit 0.75 g (5 mMol) *NaJ* versetzt und unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden in eine gekühlte Vorlage abdestilliert und zu einer Lösung von 1.2 g *Silbernitrat* in 30 ccm Methanol gegeben. Am andern Morgen saugte man den gelben Niederschlag ab, kochte 30 Min. in Wasser⁷⁾, saugte ab, wusch mehrmals mit Wasser und trocknete bei 100°. Ausb. 1.07 g (91%) *Silberjodid*.

⁶⁾ *P. Genvesse*, C. R. hebd. Séances Akad. Sci. **127**, 522 (1898).

⁷⁾ *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 2, S. 410, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

b) *Diazoessigester*: Wie vorstehend wurden je 0.054 Mol **5** und *Diazoessigsäure-äthylester* umgesetzt; dabei entstanden 11.90 g (85%) *Phosphorsäure-[äthoxycarbonylmethylester]-o-phenylenester* (**6b**), Sdp.₁₂ 200–206°, Sdp._{0.17} 140°.

C₁₀H₁₁O₆P (258.2) Ber. C 46.52 H 4.30 P 12.00 Gef. C 46.20 H 4.53 P 11.79

6b wurde mit einer äquivalenten Menge *Natriumjodid* in Aceton unter Rückfluß gekocht. Von der filtrierten Lösung wurde Aceton i. Vak. abdestilliert. Die zurückbleibende dunkelbraune Flüssigkeit erwies sich gaschromatographisch als *Jodessigsäure-äthylester*.

c) *Diazoacetophenon*: Wie vorstehend wurden je 0.018 Mol **5** und *Diazoacetophenon* umgesetzt. Durch Anreiben erhielt man aus der Ätherlösung Kristalle, die nach Belassen über Nacht im Kühlschrank abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen wurden. Man erhielt 3.71 g (71%) *Phosphorsäure-phenacylester-o-phenylenester* (**6c**) vom Schmp. 116–120° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

C₁₄H₁₁O₅P (290.2) Ber. C 57.94 H 3.82 P 10.67 Gef. C 58.24 H 3.72 P 10.67

4.79 g **6c** wurden mit einer Lösung von 2.48 g *Natriumjodid* in 25 ccm absol. Aceton versetzt. Nach 2 Stdn. filtrierte man und destillierte Aceton i. Vak. ab. Der Rückstand wurde mit *Natriumbenzoat* in alkoholisch-wäßriger Lösung in üblicher Weise zum *Benzoessäure-phenacylester* umgesetzt. Schmp. 117–119° (Misch-Schmp. mit authent. Präparat keine Depression). Ausb. 2.46 g (62%).

Umsetzung von 2a mit Carbonsäuren bzw. Acetanhydrid; Darstellung von

a) *Benzanilid* (**9a**): 0.61 g (5 mMol) *Benzoessäure*, 0.7 ccm (5 mMol) *Triäthylamin* und 0.95 g (5 mMol) **2a** wurden in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und auf ca. –10° gekühlt. Nach 30 Min. ließ man unter Rühren 0.46 ccm (5 mMol) *Anilin* zutropfen, trennte nach 30 Min. (Raumtemperatur) von ausgefallenem *Triäthylaminhydrochlorid* ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein, nahm den Rückstand mit Essigester auf, schüttelte die Essigesterlösung mit wenig Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser, 2*n* HCl sowie Wasser aus, trocknete und dampfte i. Vak. ein. Man erhielt 0.76 g (78%) **9a** vom Schmp. 161–162°.

b) *Benzyloxycarbonyl-glycin-anilid* (**9b**): Wie vorstehend wurden aus 1.05 g (5 mMol) *Benzyloxycarbonyl-glycin*, 0.7 ccm (5 mMol) *Triäthylamin*, 0.95 g (5 mMol) **2a** und 0.46 ccm (5 mMol) *Anilin* 1.2 g (84%) **9b** erhalten, Roh-Schmp. 142° (Lit.⁸⁾: 146–147°).

c) *Benzyloxycarbonyl-glycyl-glycin-äthylester* (**9c**): Zu 1.05 g (5 mMol) *Benzyloxycarbonyl-glycin*, 0.51 ccm (5 mMol) *Glycinäthylester* und 0.7 ccm (5 mMol) *Triäthylamin* in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran gab man unter Rühren bei ca. –10° 0.95 g (5 mMol) **2a** und arbeitete auf wie vorstehend: 0.84 g (57%) **9c** vom Schmp. 75–77° (Lit.⁹⁾: 82°).

d) *Acetanilid* (**9d**): 1.89 ccm (0.02 Mol) *Acetanhydrid* wurden unter Rühren und Eiskühlung zu 3.81 g (0.02 Mol) **2a** gegeben. Nach 3 Stdn. wurde Acetylchlorid i. Vak. in eine mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage abdestilliert. Den halbfesten Rückstand ließ man, verdünnt mit 50 ccm Äther, einer Lösung von 3.64 ccm (0.04 Mol) *Anilin* in 25 ccm Äther zutropfen. Tags darauf wurde vom ausgeschiedenen Niederschlag abgetrennt, die Ätherphase i. Vak. eingengt und der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen. Man erhielt 2.16 g (80%) **9d** vom Schmp. 111–113°. Die Vorlage enthielt 1.47 g (94%) *Acetylchlorid*, quantitativ bestimmt als *Anilin-hydrochlorid*, wie oben beschrieben.

⁸⁾ J. R. Vaughan und R. L. Osato, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5553 (1951).

⁹⁾ St. Goldschmidt und H. Lautenschlager, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 (1953).

Umsetzung von 2a mit Alkyl-tert.-butyläthern

Zu 0.05 Mol des *Alkyl-tert.-butyläthers* wurden 0.05 Mol **2a** gegeben. Nach 1½ bis 2stdg. Kochen unter Rückfluß erhielt man durch Destillation folgende Produkte:

a) *Phosphorsäure-methylester-o-phenylenester (6a)*: Rohausb. 87%, Sdp.₁₀ 139.5–145°, Sdp. des reinen **6a**: 139.5–140°/10 Torr, n_D^{25} 1.5060.

b) *Phosphorsäure-äthylester-o-phenylenester (6d)*: Ausb. 87%, Sdp.₁₁ 149.5–151°, $n_D^{25.5}$ 1.4988 (Lit.³⁾: Sdp.₁₂ 157°).

C₈H₉O₄P (200.1) Ber. C 48.02 H 4.53 P 15.48 Gef. C 48.33 H 5.04 P 15.39

c) *Phosphorsäure-propylester-o-phenylenester (6e)*: Ausb. 81%, Sdp._{0.05} 103–106.5°, $n_D^{25.5}$ 1.5041.

C₉H₁₁O₄P (214.2) Ber. C 50.48 H 5.18 P 14.46 Gef. C 49.94 H 5.32 P 13.79

Im Verlauf der Reaktion wird in kleinen Mengen *HCl* und *Isobutylen* abgespalten (Nachweis mittels AgNO₃ bzw. nach Kondensation gaschromatographisch). Als Vorlauf bei der Darstellung von **6d** konnten 81% *tert.-Butylchlorid* (Sdp. 50–51°) aufgefangen werden.

Umsetzung von 2a mit Propionaldehyd-diäthylacetal (10): 9.53 g (0.05 Mol) **2a** gab man unter Kühlung mit Wasser zu 6.61 g (0.05 Mol) **10** und erwärmte nach 2 Stdn. i. Vak. bis auf etwa 100°. Die tiefgekühlte Vorlage enthielt 5.06 g (83%) *Äthyl-[α-chlor-propyl]-äther (11)*, der nochmals i. Vak. in eine gut gekühlte Vorlage destilliert wurde. Sdp.₄₁ 42°, n_D^{25} 1.4099 (Lit.¹⁰⁾: Sdp.₂₅ 34–36°, n_D^{20} 1.4120).

C₅H₁₁ClO (122.6) Ber. Cl 28.92 Gef. Cl 29.07

Der Destillationsrückstand gab bei Fraktionierung 9.15 g (91%) **6d**, Sdp.₁₀ 146–148°, n_D^{25} 1.4988.

Umsetzung von 2a mit tert.-Butylacetat (12): 4.64 g (0.04 Mol) **12** wurden mit 7.62 g (0.04 Mol) **2a** versetzt. Durch die Reaktionsmischung wurde trockener Stickstoff geleitet, die Gasableitung führte zu einer tiefgekühlten Vorlage. **2a** löste sich allmählich, nach ca. 40 Min. schied sich vermutlich mit **8c** verunreinigtes **5** aus.

Nach gaschromatographischer Bestimmung enthielt das Kondensat *Acetylchlorid*, *tert.-Butylchlorid* und *Isobutylen*. Das Verhältnis von *Acetylchlorid*:*tert.-Butylchlorid* betrug etwa 8:1.

In einem separaten Versuch wurde *Acetylchlorid* quantitativ mit Anilin bestimmt (84%), wie oben beschrieben.

p-*Dimethylamino-benzaldehyd*: 2.27 ccm (0.03 Mol) *Dimethylformamid* und 1.26 ccm (0.01 Mol) *Dimethylanilin* wurden unter Rühren und Eiskühlung mit 5.7 g (0.03 Mol) **2a** versetzt. Nach Entfernen des Eisbads rührte man 1 Stde. bei Raumtemp. und 3 Stdn. bei 100°, goß die abgekühlte Lösung auf Eis und stellte mit Natriumacetat auf pH 4.2 ein. Nach einem Tag im Kühlschrank erhielt man 1.03 g (69%) *p*-*Dimethylamino-benzaldehyd* vom Schmp. 71–73°.

¹⁰⁾ B. H. Shoemaker und C. E. Boord, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1505 (1931).