

Norbert Kreutzkamp und Wolfgang Mengel

Carbonyl- und Cyan-phosphonester, IX¹⁾

Darstellung von β -Dicarbonyl-phosphonestern durch Esterkondensation

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Marburg/L.*)

(Eingegangen am 9. September 1966)

β -Diäthylphosphono-carbonsäureester und -ketone (**1**, **12**) werden durch Esterkondensationen in β -Dicarbonyl-phosphonsäureester (**2**, **9**, **11**, **13**, **14**) übergeführt. Diese Verbindungen sind für die Synthese heterocyclischer Phosphonsäureester (**4**, **8**) von präparativem Interesse.

In der VIII. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ hatten wir darauf hingewiesen, daß β -Dicarbonyl-phosphonsäureester als Ausgangsstoffe für die Synthese heterocyclischer Phosphonsäure-Derivate von Interesse sind. Eine allgemein anwendbare Darstellungsmethode für diese Verbindungen ist durch die glatt verlaufende Kondensation von Carbonsäureestern mit Monocarbonyl-phosphonsäureestern gegeben. Die Synthesen besitzen den Vorteil, daß letztere Verbindungen durch Anlagerung von Dialkylphosphiten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen leicht zugänglich sind²⁾.

Die Kondensation von 2-Äthoxycarbonyl-äthanphosphonsäure-diäthylester (**1**) mit Oxalsäure-diäthylester wurde mit Natrium in Äther durchgeführt; das gebildete Natriumsalz ergab beim Ansäuern [*O,O*-Diäthyl-phosphonomethyl]-oxallessigsäure-diäthylester (**2**).

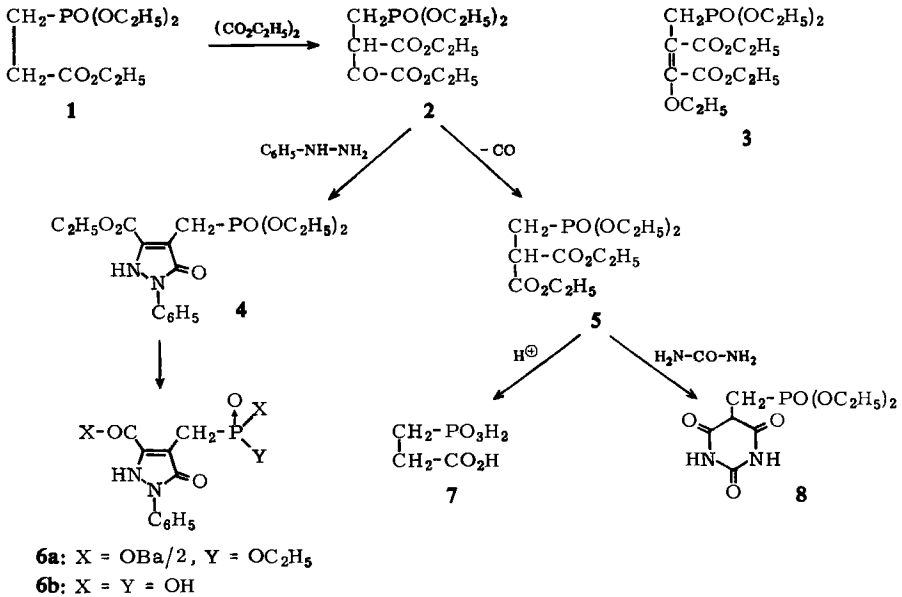
Der Ester **2** besitzt die für β -Dicarbonylverbindungen typischen Eigenschaften: Er reagiert sauer, löst sich leicht in wäßrigen Laugen und wird durch methanolisches Eisen(III)-chlorid intensiv rot gefärbt. In Analogie zu anderen Oxalyl- β -ketoestern ist er thermolabil und bildet beim Behandeln seines Natriumsalzes mit Äthyljodid den Enoläther **3**, der thermostabil und destillierbar ist, keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt und Permanganatlösung momentan entfärbt.

Beim Erwärmen mit Phenylhydrazin entstand aus **2** in glatter Reaktion das ölige Pyrazolonderivat **4**; zur Identifizierung wurde es einerseits mit Barytlauge zum Bariumsalz **6a** verseift, andererseits durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure in die Phosphono-carbonsäure **6b** übergeführt, die ein gut kristallisierendes *p*-Toluidinsalz bildete.

*) Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg.

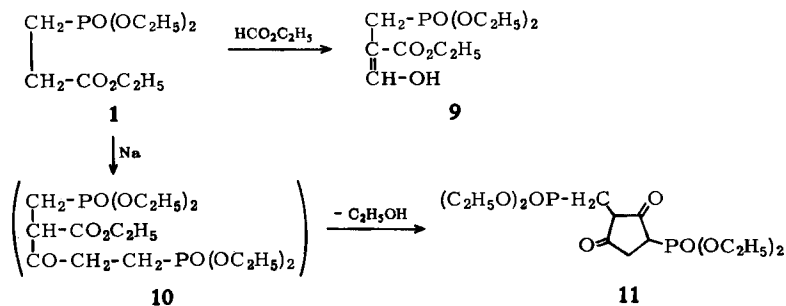
¹⁾ VIII. Mitteil.: N. Kreutzkamp und W. Mengel, Arch. Pharmaz. **295**, 773 (1962).

²⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 12/1, S. 465 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.



Durch Erhitzen des thermolabilen Oxal-phosphonesters **2** auf 160–180° bildete sich unter Abspaltung von Kohlenmonoxid Diäthylphosphonomethyl-malonsäure-diäthylester (**5**), der auf diese Weise einfacher als auf dem früher mitgeteilten Wege¹⁾ erhalten wird. Seine Identität ergab sich aus der beim Verseifen unter Decarboxylierung erfolgenden Bildung der bekannten¹⁾ β-Phosphono-propionsäure (**7**). Ferner wurde durch Kondensation mit Harnstoff die gut kristallisierende 5-Diäthylphosphonomethyl-barbitursäure (**8**) dargestellt.

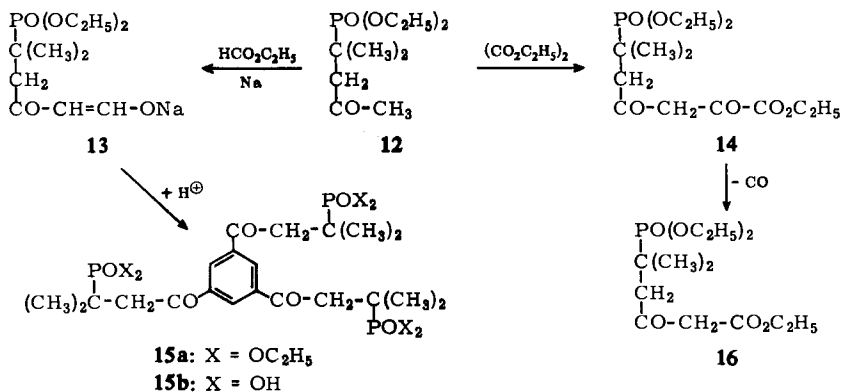
Ebenso leicht wie mit Oxalester reagierte 2-Äthoxycarbonyl-äthanphosphonsäure-diäthylester (**1**) auch mit Ameisensäure-äthylester. Der dabei zu 53% entstandene Diäthylphosphonomethyl-hydroxymethylen-essigsäure-äthylester (**9**) besaß ebenfalls alle Eigenschaften einer β-Dicarbonyl-Verbindung.



Einen überraschenden Verlauf nahm die Selbstkondensation des Esters **1** beim Behandeln mit Natrium. Statt des erwarteten Diphosphono-carbonesters **10** isolierten wir das 4-Diäthylphosphono-2-diäthylphosphonomethyl-cyclopentandion-(1.3)

(11), das offenbar aus **10** nach Art einer Dieckmann-Kondensation entsteht. Es handelt sich hier um den ersten Fall einer Esterkondensation an einer zur Phosphonester-Gruppe α -ständigen Methylengruppe; bei Sulfonen sind derartige Cyclisierungen bekannt³⁾.

Durch Esterkondensationen können auch Phosphono-diketone dargestellt werden, wenn man von Keto-phosphonestern ausgeht. Einheitliche Reaktionsprodukte erhält man jedoch nur dann, wenn die Phosphonester eine zur Ketogruppe α -ständige Methylgruppe besitzen, da α -Methylketone von Estern unter dem Einfluß alkalischer Kondensationsmittel an der Methylgruppe acyliert werden⁴⁾.



Aus 2-Diäthylphosphono-2-methyl-pentanon-(4) (**12**) entstand bei der Kondensation mit Ameisensäure-äthylester und Natrium das Natriumsalz des 5-Diäthylphosphono-5-methyl-hexandions-(1.3) (**13**). Die freie Dicarbonyl-Verbindung konnte aus dem Salz durch Ansäuern nicht erhalten werden, da sie wie alle β -Oxo-formylverbindungen mit einer unsubstituierten Methylengruppe zwischen den Carbonylgruppen sofort zum Benzol-Derivat **15a** trimerisiert. Dieser Triphosphonsäureester ist nicht destillierbar und gibt im Gegensatz zum Salz **13** keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr. Die beim Verseifen des Esters entstehende Triphosphonsäure **15b** wurde als *p*-Toluidinsalz analysiert.

Durch Kondensation des Phosphonoketons **12** mit Oxalsäure-diäthylester gelang schließlich auch die Synthese einer Phosphono-tricarbonylverbindung. Der erhaltene Ester **14** erwies sich erwartungsgemäß als thermolabil und konnte durch Erhitzen in den stabilen 2-Oxo-4-diäthylphosphono-4-methyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (**16**) umgewandelt werden.

Über die Synthese weiterer Dicarbonyl-phosphonester werden wir noch berichten.

Wir danken dem *Fonds der Chemie* für die Unterstützung unserer Arbeit.

³⁾ W. E. Truce und R. H. Knospe, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5063 (1955).

⁴⁾ C. R. Hauser, F. W. Swamer und J. T. Adams, Org. Reactions, Vol. VIII, S. 59, Verlag John Wiley and Sons, New York 1954.

Beschreibung der Versuche

2-Äthoxycarbonyl-äthanphosphonsäure-diäthylester (1): Ein Gemisch von 41.4 g (0.3 Mol) *Diäthylphosphit* und 30 g (0.3 Mol) *Acrylsäure-äthylester* wurde unter Kühlung tropfenweise mit 1.5 ccm einer gesätt. *Natriumäthylat*-Lösung in Äthanol versetzt. Nach 15 Min. wurde das Reaktionsgemisch destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 156–158°. n_D^{20} 1.4338. Ausb. 66 g (92%).

$C_9H_{19}O_5P$ (238.2) Ber. P 13.00 Gef. P 13.14

Diäthylphosphonomethyl-oxalessigsäure-diäthylester (2): Zu 3.4 g *Natriumdraht* in 200 ccm Äther wurde tropfenweise ein Gemisch von 33.7 g (0.15 Mol) **1**, 29.2 g (0.2 Mol) *Oxalsäure-diäthylester* und 0.5 ccm *Äthanol* gegeben. Nach 12 Stdn. wurde die rotbraune Lösung mit konz. Schwefelsäure neutralisiert, filtriert und der Äther entfernt. Der Rückstand wurde zur Entfernung nicht umgesetzter Ausgangsstoffe mehrere Stdn. an der Ölpumpe auf 90° erwärmt. Gelbes Öl, das bei 150° Kohlenmonoxid entwickelt und durch methanolische Eisen(III)-chloridlösung tiefrot gefärbt wird. Ausb. 45.7 g (90%).

$C_{13}H_{23}O_8P$ (338.3) Ber. C 46.15 H 6.85 P 9.16 Gef. C 46.30 H 6.80 P 8.90

O-Äthyl-diäthylphosphonomethyl-oxalessigsäure-diäthylester (3): 16.9 g (0.05 Mol) **2** wurden in 100 ccm Benzol mit 1.15 g *Natrium* unter Erwärmen zum *Natriumsalz* umgesetzt. Das Gemisch wurde mit 8.3 g (0.06 Mol) *Äthyljodid* 10 Stdn. im Autoklaven auf 110° erhitzt. Danach wurde vom Natriumjodid abfiltriert, das Filtrat mit Wasser ausgeschüttelt und getrocknet. Destillation ergab 5.5 g (30%) **3**. Sdp._{0.05} 147–149°. n_D^{20} 1.4568.

$C_{15}H_{27}O_8P$ (366.4) Ber. C 49.17 H 7.43 P 8.46 Gef. C 49.38 H 7.65 P 8.47

4-Diäthylphosphonomethyl-1-phenyl-3-äthoxycarbonyl- Δ^3 -pyrazolon-(5) (4) und Derivate (6a, 6b): 13.6 g (0.04 Mol) **2** wurden mit 4.4 g (0.04 Mol) *Phenylhydrazin* gemischt, wobei sich das Gemisch unter Erwärmung trübte. Es wurde auf 150° erhitzt, bis kein Wasser und Äthanol mehr überging und eine Probe mit Eisen(III)-chlorid keine Reaktion mehr zeigte. Da der gebildete Triäthylester **4** nicht kristallisierte, wurde die Hälfte des Ansatzes in wenig Äthanol gelöst und 10 Stdn. mit überschüss. *Barytlaug* unter Rückfluß erhitzt. Nach Einleiten von CO₂ wurde filtriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßr. Phase wurde eingeeengt, das Salz **6a** durch Zugabe von Äthanol gefällt und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6.6 g (71%).

$BaC_{13}H_{13}N_2O_6P$ (461.6) Ber. Ba 29.67 P 6.71 Gef. Ba 30.01 P 6.68

Die zweite Hälfte des Ansatzes wurde durch 10stdg. Erhitzen mit 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* verseift, die Säure i. Vak. abdestilliert und der braune Rückstand mit Kohle behandelt. Durch Zugabe einer wäßr. Lösung von *p-Toluidin-hydrochlorid* wurde das *Mono-p-toluidinsalz* von **6b** ausgefällt. Aus Äthanol farblose, an der Luft braun werdende Kristalle vom Schmp. 215–216°. Ausb. 6 g (74%).

$C_7H_{10}N]C_{11}H_{10}N_2O_6P$ (405.3) Ber. N 10.37 P 7.64 Gef. N 10.08 P 7.47

Diäthylphosphonomethyl-malonsäure-diäthylester (5): 15 g **2** wurden nach Zugabe einer Spur Borsäure durch mehrstdg. Erhitzen auf 160–180° decarboxyliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 75% **5** vom Sdp._{0.05} 131–133°. n_D^{20} 1.4422 (Lit.¹⁾: Sdp._{0.2} 141°, n_D^{20} 1.4420).

$C_{12}H_{23}O_7P$ (310.3) Ber. P 9.98 Gef. P 9.75

Die unter Decarboxylierung verlaufende Verseifung des Esters zu β -Phosphono-propion-säure (**7**) und die Bildung des *p*-Toluidinsalzes dieser Säure (Schmp. 157–158°) erfolgte in der früher beschriebenen Weise¹⁾.

5-Diäthylphosphonomethyl-barbitursäure (8): 9.3 g (0.03 Mol) **5** wurden zu einer Lösung von 2.3 g Natrium in 100 ccm absol. Äthanol gegeben und 12 g (0.2 Mol) Harnstoff zugefügt. Das Gemisch wurde unter Rühren 6 Stdn. rückfließend erhitzt, das Äthanol i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen und mehrmals mit wenig Äther ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösung wurde mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und eingengt. Nach kurzer Zeit fielen farblose Kristalle von **8** aus. Aus Äthanol Schmp. 197–198°. Ausb. 3.9 g (47%).

$C_9H_{15}N_2O_6P$ (278.2) Ber. N 10.07 P 11.14 Gef. N 10.14 P 11.14

Diäthylphosphonomethyl-hydroxymethylen-essigsäure-äthylester (9): Zu 11.5 g Natriumdraht in 500 ccm Äther wurden 0.5 ccm absol. Äthanol und dann tropfenweise unter Eiskühlung und Rühren ein Gemisch von 119 g (0.5 Mol) **1** und 45 g (0.6 Mol) Ameisensäure-äthylester gegeben. Die Mischung blieb über Nacht stehen, wobei sie zu einer breiartigen Masse erstarrte. Diese wurde unter Kühlung vorsichtig mit insgesamt 450 ccm Wasser extrahiert. Die wäbr. Auszüge wurden vereinigt, mit 200 ccm Äther versetzt und mit eiskalter verd. Salzsäure schwach angesäuert. Die Ätherphase ergab nach dem Trocknen bei der Destillation eine Fraktion vom Sdp._{0.3} 120–140°, die bei erneutem Destillieren 71 g (53%) reinen Ester **9** ergab. Sdp._{0.5} 134–135°. n_D^{20} 1.4640.

$C_{10}H_{19}O_6P$ (266.2) Ber. C 45.11 H 7.19 P 11.64 Gef. C 44.83 H 6.94 P 11.80

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Nach mehrfachem Umkristallisieren aus verd. Äthanol Schmp. 65°.

$C_{16}H_{23}N_4O_9P$ (446.4) Ber. N 12.55 P 6.94 Gef. N 12.89 P 6.95

4-Diäthylphosphono-2-diäthylphosphonomethyl-cyclopentandion-(1.3) (**11**): Zu 1.1 g Natriumstaub in 100 ccm Äther wurden tropfenweise 23.8 g (0.1 Mol) **1** gegeben, die Reaktion mit einigen Tropfen Äthanol in Gang gebracht und das Gemisch über Nacht sich selbst überlassen. Die klare Lösung wurde dann mit einer wasserfreien äther. Lösung von Chlorwasserstoff unter Kühlung neutralisiert, das ausgefallene Natriumchlorid abzentrifugiert und der Äther abdestilliert. Destillation des Rückstandes ergab reines **11**, das bei 10^{-4} Torr zwischen 135 und 140° überging. Ausb. 7.1 g (37%). n_D^{20} 1.4735. Charakteristische IR-Banden: 1740 (5-gliedr. Ringketon), 1160 und 1000–1050/cm (Phosphonoester).

$C_{14}H_{26}O_8P_2$ (384.3) Ber. C 43.75 H 6.82 P 16.12 Gef. C 43.70 H 7.04 P 16.06
Mol.-Gew. 375 (Rast)

1.3.5-Tris-[3-diäthylphosphono-3-methyl-butyryl]-benzol (**15a**): Ein Gemisch von 47.2 g (0.2 Mol) 2-Diäthylphosphono-2-methyl-pentanon-(4) (**12**)⁵⁾, 16.3 g (0.22 Mol) Ameisensäure-äthylester und 0.5 ccm Äthanol wurde unter Kühlung und Rühren zu 4.6 g Natrium in 200 ccm Äther gegeben. Das orangefarbene Gemisch wurde 12 Stdn. sich selbst überlassen, dann stark gekühlt und mehrmals mit insgesamt 300 ccm Eiswasser extrahiert. Die wäbr. Auszüge wurden sofort mit eiskalter verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde getrocknet, der Äther entfernt und der Rückstand 2 Stdn. an der Ölpumpe auf 80° erwärmt. Orangefarbenes, sehr viskoses Öl, das auch nach mehreren Monaten nicht erstarrte. Ausb. 33 g (67%).

$C_{33}H_{57}O_{12}P_3$ (738.7) Ber. P 12.58 Gef. P 12.93

Zur Verseifung wurden 4 g des Esters 8 Stdn. mit 40 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren der Salzsäure verblieb die freie Triphosphonsäure **15b** als halb-feste Masse. Sie wurde in wenig absol. Äthanol gelöst und mit einer äthanol. Lösung von *p*-Toluidin versetzt. Das ausfallende *Di-p*-toluidinsalz schmolz, aus Äthanol umkristallisiert, bei 178°.

$[2C_7H_{10}N]C_{21}H_{31}O_{12}P_3$ (784.7) Ber. N 3.57 P 11.84 Gef. N 3.70 P 11.79

⁵⁾ A. N. Pudowik, J. allg. Chem. (russ.) **22**, 1371 (1952); C. **1955**, 6731.

1.3-Dioxo-5-diäthylphosphono-5-methyl-hexan-carbonsäure-(1)-äthylester (14): 4.6 g *Natriumdraht* wurden unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 47.2 g (0.2 Mol) *2-Diäthylphosphono-2-methyl-pentanon-(4) (12)⁵⁾*, 29.2 g (0.2 Mol) *Oxalsäure-diäthylester* und 0.5 ccm *Äthanol* versetzt. Nach 12 Stdn. wurde das Gemisch mit Eiswasser zersetzt und die wäßr. Phase mit verd. Salzsäure angesäuert. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet und der Äther verdampft. Der Ester wurde 1 Stde. i. Vak. bei 80° von flüchtigen Bestandteilen befreit. Farbloses Öl, das durch Eisen(III)-chlorid rot gefärbt wird. Ausb. 54.5 g (81%).

$C_{14}H_{25}O_7P$ (336.3) Ber. P 9.21 Gef. P 9.41

2-Oxo-4-diäthylphosphono-4-methyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (16): 10 g **14** wurden auf 150–160° erhitzt, bis die Entwicklung von Kohlenmonoxid nachließ, und dann kurz auf 190° gebracht. Der Rückstand wurde in einer Kurzwegapparatur bei 0.2 Torr destilliert und die zwischen 138 und 146° übergehende Fraktion erneut destilliert. Ausb. 70% **16** vom Sdp._{0.1} 141–142°. n_D^{20} 1.4571.

$C_{13}H_{25}O_6P$ (308.3) Ber. C 50.64 H 8.17 P 10.05 Gef. C 50.39 H 7.99 P 10.28

[379/66]