

Peter Tavs*)

Synthese des *trans*-Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-esters und Umsetzung zu Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2)

Aus der Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft mbH, Schloß Birlinghoven/Siegburg (Eingegangen am 21. November 1966)

Eine Synthese von *trans*-Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-ester **5** wird beschrieben. **5** reagiert mit Butadienen zu den ungesättigten Cyclohexan-diphosphonsäureestern **6** und **7**. Aus **7** wird durch Hydrierung und Verseifung Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2) (**9**) erhalten, welche mit aus „Cyclohexan·P₂O₅“ durch Abbau erhaltener Diphosphonsäure identisch ist.

Vor kurzem wurde über die Isolierung von Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2) durch Abbau von „Cyclohexan·P₂O₅“ mit Phosphorpentachlorid berichtet¹⁾. Es war von Interesse, den durch Chromtrioxidoxydation unterstützten Strukturvorschlag für die isolierte Diphosphonsäure durch Synthese zu sichern.

Die einzige bekannte Methode zur Herstellung von Cyclohexandiphosphonsäuren führt zu einem Isomerengemisch²⁾. Geradkettige α,ω -Alkandiphosphonsäureester sind durch die Michaelis-Arbusov-Reaktion zugänglich³⁾, jedoch versagt diese Methode bei der Verwendung von sek. und tert. Alkylhalogeniden⁴⁾. Bei dem Versuch, 1,2-Dichlor-cyclohexan oder 1,2-Dibrom-cyclohexan mit Trialkylphosphiten umzusetzen, konnte auch in Gegenwart von Kupferpulver⁵⁾ kein Diphosphonsäureester erhalten werden. Schließlich ist bekannt, daß aus Dichloralkanen mit Phosphortrichlorid/Aluminiumchlorid keine Diphosphonsäuren gebildet werden⁶⁾.

Ein gangbarer Syntheseweg schien die Diels-Alder Reaktion des unbekanntes Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-esters **5** zu sein, zumal die Reaktion von Äthylen-diphosphonsäurederivaten mit Dienen bekannt ist⁷⁾. **5** wurde aus dem beschriebenen⁸⁾ 2,2-Diäthoxy-äthanphosphonsäureester (**1**) durch Entacetalisieren, Reaktion mit Diäthylphosphit und Wasserabspaltung über die Acetylverbindung hergestellt.

Wegen der Empfindlichkeit des Acetaldehyd-phosphonesters **2** wurde die Entacetalisierung von **1** am besten in wäßr. Lösung mit einem sauren Ionenaustauscher durchgeführt.

*) Neue Adresse: Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen.

1) R. Eckert, K. Hunger und P. Tavs, Chem. Ber. 100, 639 (1967).

2) W. L. Jensen und C. R. Noller, J. Amer. chem. Soc. 71, 2384 (1949).

3) G. M. Kosolapoff, J. chem. Soc. [London] 1955, 3092.

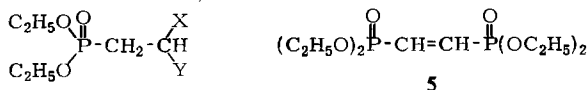
4) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl. Bd. XII/1, S. 434–436, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

5) P. Tavs und F. Korte, Tetrahedron, im Druck.

6) A. M. Kinneer und E. A. Perren, J. chem. Soc. [London] 1952, 3437.

7) A. N. Pudovik und M. G. Imaev, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1952, 916, C. A. 47, 10463 (1953).

8) N. D. Dawson und A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 74, 5312 (1952).



5

- 1: X = Y = OC₂H₅
 2: X, Y = O
 3: X = OH, Y = PO(OC₂H₅)₂
 4: X = OAc, Y = PO(OC₂H₅)₂

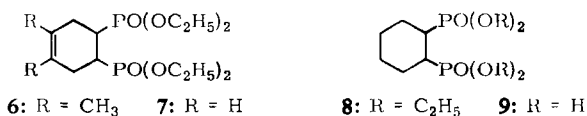
2 reagiert in Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin exotherm mit Diäthylphosphit. Der nicht destillierbare Hydroxyäthan-diphosphonsäure-(1.2)-ester **3** wird als Rohprodukt mit Acetanhydrid bei 130° acetyliert, der Acetoxyäthan-diphosphonsäure-(1.2)-ester **4** kann durch Destillation gereinigt werden.

Beim Versuch, **3** mit Thionylchlorid⁹⁾ in siedendem Methylchlorid zu entwässern, konnten 5% **5** gaschromatographisch nachgewiesen werden. Versuche, aus **4** durch Pyrolyse bei 760 Torr/300° oder 1 Torr/350° Essigsäure abzuspalten, führten zu vollkommener Zersetzung.

Die Abspaltung von Essigsäure aus **4** gelang jedoch glatt durch Umsetzung mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak. *trans*-Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (**5**) wurde in 26-proz. Ausbeute (bez. auf **2**) erhalten.

5 ist mit auf anderem Wege erhaltenem¹⁰⁾ Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-ester identisch. Hydrierung von **5** lieferte Äthan-diphosphonsäure-(1.2)-ester³⁾. Die *trans*-Struktur wird durch das Fehlen der C=C-Valenzschwingung im IR-Spektrum sowie durch das NMR-Spektrum (2 olefinische Protonen, Triplett 3.2 τ) gestützt. Im Gegensatz zu dem farbigen Stickstoff-Analogen, den Azodiphosphonsäuren¹¹⁾, zeigt **5** nur bei 200 mμ Lichtabsorption.

Mit Dimethylbutadien bzw. Butadien reagiert **5** bei 120 bzw. 150° zu den ungesättigten Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2)-estern **6** und **7**.



7 wird mit PtO₂ in Äthanol zum Cyclohexan-Derivat **8** hydriert, das durch konz. Salzsäure bei 125° zu der kristallinen Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2) (**9**) verseift wird. **9** ist mit der durch Abbau aus „Cyclohexan·P₂O₅“ erhaltenen Diphosphonsäure¹⁾ identisch.

trans-Dienophile reagieren mit Dienen unter Erhaltung der *trans*-Konfiguration^{12,13)}. Auf Grund der *trans*-Konfiguration von **5** und der Annahme, daß bei der Hydrierung (**7** → **8**) und der Verseifung (**8** → **9**) keine Änderung der Konfiguration an C-1 und C-2 des Cyclohexanringes auftritt, nehmen wir für **9** *trans*-Stellung der beiden Phosphonsäuregruppen an.

⁹⁾ Shell Internationale Research Maatschappij N. V. (Erf. U. Hasseroth und F. Korte), Dtsch. Bundes-Pat. 1 159 443, C. A. **60**, 10718 f (1964).

¹⁰⁾ P. Tavs und H. Weitkamp, Tetrahedron, im Druck.

¹¹⁾ H. Bock, Angew. Chem. **77**, 469 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 457 (1965).

¹²⁾ K. Alder und G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **514**, 204 (1934).

¹³⁾ R. Adams und M. H. Gold, J. Amer. chem. Soc. **62**, 56 (1940).

Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von Fräulein *B. Schildgen*)

Gaschromatographische Analysen wurden mit einem Gasofract-Gerät der Virus KG unter Verwendung einer 2 m/4 mm-Säule mit 5% LAC 728 auf Kieselgur bei 150–220° durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät 421 kapillar aufgenommen.

2.2-Diäthoxy-äthanphosphonsäure-diäthylester (1)

250 g (1.5 Mol) *Triäthylphosphit* und 310 g (1.5 Mol) *Bromacetaldehyd-diäthylacetal* werden auf 160° (Ölbad) erwärmt. Das gebildete Äthylbromid wird über eine 30-cm-Kolonnen mit daran angeschlossenen Kühler im Stickstoffstrom übergetrieben. Nach 8 Stdn. sind 104 g übergegangen. Destillation gibt nach einem Vorlauf 221 g (56%) **1**, Sdp._{0.3} 83–88°, n_D^{20} 1.4338.

2-*Oxo-äthanphosphonsäure-diäthylester* (**2**): 100 g (0.38 Mol) **1** in 400 ccm dest. Wasser werden über eine Kolonne mit 100 g sorgfältig gewaschenem Dowex 50 H⁺-Ionenaustauscher geschickt. Das Eluat (pH 7) wird bei Raumtemp. eingedampft, mit Benzol azeotrop entwässert und destilliert. Selbst Spuren von Säure (z. B. ein Körnchen des Ionenaustauschers) führen bei der Destillation zu starker Verharzung. Es werden 64.4 g (93%) **2**, Sdp._{0.2} 72–73°, n_D^{20} 1.4335, erhalten.

IR: $\nu_{C=O}$ 1732, $\nu_{P=O}$ 1240, ν_{P-O-C} 1050, 1023, 952/cm.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon, aus **1** oder **2** hergestellt, Schmp. 108° (Lit.⁸): Schmp. 110–112°.

Hydroxyäthan-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (**3**): Zu einer Mischung von 110 g (0.8 Mol) *Diäthylphosphit* und 15 g (0.15 Mol) *Triäthylamin* tropft man unter Wasserausschluß 126 g (0.7 Mol) **2**. Die Temp. steigt dabei auf 65–70° an. Es wird 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und anschließend bei 50°/0.2 Torr der Eindampfrückstand, 186.5 g hellgelbes, viskoses, nicht destillierbares Öl, erhalten. IR: ν_{OH} 3250/cm.

Acetoxyäthan-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (**4**): 186.5 g rohes **3** wird mit 100 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. auf 130° erhitzt. Destillation gibt 141.7 g **4**, Sdp._{0.4} 180–195°, das für die nächste Stufe direkt eingesetzt wird. Durch Redestillation wird reines **4** erhalten. Sdp._{0.1} 168–171°.

IR: $\nu_{C=O}$ 1757, $\nu_{P=O}$ 1260, ν_{P-O-C} 1030 (breit), 970/cm.

C₁₂H₂₆O₈P₂ (360.3) Ber. C 40.00 H 7.27 P 17.19 Gef. C 39.39 H 7.11 P 17.33

trans-Äthylen-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (**5**): Zu einer Suspension von *Natriumamid* (aus 9.2 g Natrium in 300 ccm flüssigem Ammoniak) tropft man 141.7 g **4** und rührt 2 Stdn. bei –35°. Danach gibt man 23 g Ammoniumchlorid und 300 ccm Toluol zu und läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. kommen. Es wird filtriert, mit Toluol nachgewaschen und der Eindampfrückstand zweimal destilliert. Ausb. 53 g **5** (26%, bez. auf **2**), Sdp._{0.3} 144–146°, n_D^{20} 1.4488.

IR: $\nu_{P=O}$ 1243, ν_{P-O-C} 1020, 955/cm. UV (Methanol): λ_{max} 200 m μ (Endabsorption), ϵ 9980.

Hydrierung von 5: 3.0 g (0.01 Mol) **5** werden in 50 ccm Äthanol bei 70° und Normaldruck mit Raney-Nickel hydriert. Es werden 234 ccm *Wasserstoff* aufgenommen. Destillation gibt 2.7 g *Äthan-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester*, identisch (IR) mit einem nach l. c.³) hergestellten Produkt.

4.5-Dimethyl-cyclohexen-(4)-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (**6**): 30.0 g (0.1 Mol) **5**, 16.4 g 2.3-Dimethyl-butadien und 0.1 g Hydrochinon werden im Autoklaven 6 Stdn. auf 120° erhitzt. Zweimalige Destillation gibt 25.9 g (68%) **6**, Sdp._{0.01} 145–146°, n_D^{20} 1.4685.

C₁₆H₃₂O₆P₂ (382.4) Ber. C 50.25 H 8.44 P 16.20 Gef. C 49.83 H 8.46 P 16.26

Cyclohexen-(4)-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (7): 60.0 g (0.2 Mol) **5** und 43 g (0.8 Mol) *Butadien* werden mit 0.1 g Hydrochinon 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Zweimalige Destillation gibt 13.0 g (18%) **7**, Sdp._{0.03} 156–157°, n_D^{20} 1.4648. In den Vorläufen sind etwa gleiche Mengen **5** und **7** enthalten. IR: $\nu_{C=C}$ 1658/cm.

$C_{14}H_{28}O_6P_2$ (354.3) Ber. C 47.45 H 7.96 P 17.49 Gef. C 47.19 H 7.83 P 17.61

Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2)-tetraäthylester (8) und *Cyclohexan-diphosphonsäure-(1.2) (9)*: 10.5 g (0.03 Mol) **7** in 50 ccm trockenem Äthanol werden bei 100°/50 at *Wasserstoff* mit einem Platinoxidkatalysator hydriert. In 2 Stdn. werden ungefähr 0.75 l *Wasserstoff* aufgenommen. Destillation gibt 7.3 g (68%) **8**, Sdp._{0.3} 164–167°, keine IR-Absorption bei 1650–1700/cm.

2.0 g **8** werden mit 20 ccm konz. *Salzsäure* 18 Stdn. auf 125° erhitzt, zur Trockene eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0.7 g **9**, Schmp. (geschlossene Kapillare) 216–219°.

$C_6H_{14}O_6P_2$ (244.1) Ber. C 29.52 H 5.78 P 25.38 Äquiv.-Gew. 122
Gef. C 29.19 H 5.88 P 25.59 Äquiv.-Gew.*) 125

*) potentiometr.

9 ist identisch (IR-Spektrum, Mischprobe, papierchromatographisches Verhalten¹⁾) mit der beschriebenen Cyclohexandiphosphonsäure¹⁾.

[492/66]