

Über 0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonate¹⁾

Von B. TEICHMANN

Inhaltsübersicht

Phosphorigsäuredialkylester wurden mit wasserfreiem Chloral unter Mitwirkung basischer Katalysatoren zu 0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonaten umgesetzt, die in verschiedener Hinsicht biologisch wirksame Substanzen darstellen.

Nachdem die Arbeitsgruppen um SCHRADER²⁾ und SAUNDERS³⁾ unabhängig voneinander die Warmblüter-Toxizität und SCHRADER und Mitarb.⁴⁾ die insektizide Wirkung bestimmter Organo-Phosphorverbindungen erkannt hatten, setzte eine intensive Bearbeitung dieser Thematik ein und man fand, daß nicht nur Derivate der Phosphor-, Pyrophosphor- und Thionophosphorsäure⁵⁾ zu den biologisch hochwirksamen Substanzen zu rechnen sind.

CRAIG und HESTER⁶⁾ setzten Chloral und Butylchloral mit einigen Phosphorigsäurerestern, speziell Thiocynoalkylphosphiten, mit dem Ziel um, insektizid wirksame Substanzen zu gewinnen. Von Interesse war auch eine Veröffentlichung von FIELDS⁷⁾, der durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Dialkylphosphiten unter katalytischer Wirkung basisch reagierender Substanzen zu einer Reihe von 0,0-Dialkyl-1-hydroxyalkylphosphonaten gelangte. Die gleiche Reaktion wurde von ABROMOV⁸⁾ beschrieben und LORENZ⁹⁾ erhielt ein Patent, das die Herstellung von 0,0-Dialkyl-2,2,2-tri-

1) Teile dieser Arbeit wurden im VEB Elektrochemisches Kombinat Bitterfeld und am Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig durchgeführt.

2) G. SCHRADER, BIOS Final Report No. 714 (1947).

3) B. C. SAUNDERS, Some aspects of the chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphorous and fluorine, University Press Cambridge 1957.

4) G. SCHRADER u. H. KÜKENTHAL, DBP. 767 723 (1937); DBP. 767 153 (1938).

5) G. SCHRADER, Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester. Monographie Nr. 62, 3. Aufl. Verlag Chemie GmbH 1963.

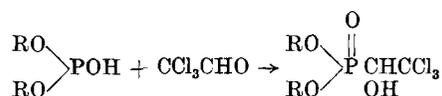
6) W. E. CRAIG u. W. F. HESTER, US. Patent 2 485 573 (1949).

7) E. K. FIELDS, US. Patent 2 579 810 (1951).

8) V. S. ABROMOV, Dokl. Akad. Nauk (UdSSR) **73**, 487 (1950); J. Gen. Chem. (UdSSR) **22**, 647 (1952).

9) W. LORENZ, US. Patent 2 701 225 (1952).

chlor-1-hydroxyäthylphosphonaten durch Kondensation von Chloral mit Dialkylphosphiten zum Gegenstand hat.

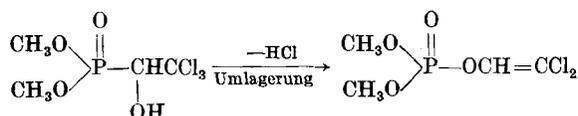


Einige dieser Phosphonate und ihrer Umwandlungsprodukte wurden von BARTHEL und Mitarb.¹⁰⁾¹¹⁾, LORENZ und Mitarb.¹²⁾¹³⁾ sowie MATTSON und Mitarb.¹⁴⁾ beschrieben. Angeregt durch die Arbeit von FIELDS⁷⁾ wurden im VEB Elektrochemisches Kombinat Bitterfeld ebenfalls Untersuchungen in dieser Richtung geführt¹⁵⁾.

Verwendung der Phosphate

Von den durch Umsetzung zwischen Chloral und Dialkylphosphiten erhaltenen Produkten ist vor allem das NEGUVON¹⁶⁾ (0,0-Dimethyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonat) bekannt geworden, das als Insektizid, Larvizid und Akarizid Verwendung findet¹⁷⁻²¹⁾.

Der eigentliche Hauptwirkstoff ist Dimethyl-dichlorvinylphosphat, das im alkalischen Medium aus 0,0-Dimethyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonat durch Abspaltung von Chlorwasserstoff und Umlagerung relativ leicht zu erhalten ist¹³⁾.



¹⁰⁾ W. F. BARTHEL, P. A. GIANG u. S. A. HALL, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4186 (1954).

¹¹⁾ W. F. BARTHEL, B. H. ALEXANDER, P. A. GIANG u. S. A. HALL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2424 (1955).

¹²⁾ W. LORENZ, A. HENGLEIN u. G. SCHRADER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2554 (1955).

¹³⁾ W. LORENZ, DBP. 1003720 (1954).

¹⁴⁾ A. M. MATTSON, J. T. SPILLANE u. G. W. PEARCE, Agric. Food Chem. **3**, 319 (1955).

¹⁵⁾ B. TEICHMANN, Diplomarbeit 1956.

¹⁶⁾ Warenzeichen der Farbenfabriken Bayer Leverkusen.

¹⁷⁾ W. R. BOLLE, Veterinär-Med. Nachr. **1956**, 155; ebenda **1958**, 193; Dtsch. Tierärztl. Wschr. **1957**, 189.

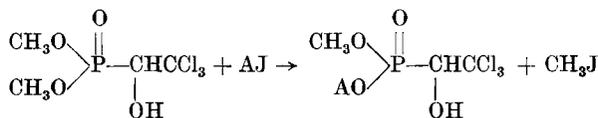
¹⁸⁾ W. R. BOLLE u. B. OTTE, Veterinär-Med. Nachr. **1958**, 211.

¹⁹⁾ G. ROSENBERGER, Dtsch. Tierärztl. Wschr. **1956**, 429; ebenda **1957**, 441; Veterinär-Med. Nachr. **1956**, 261; ebenda **1957**, 172.

²⁰⁾ W. BEHRENS, Arch. Lebensmittelhyg. **10**, 64 (1959); Veterinär-Med. Nachr. **1961**, 133.

²¹⁾ MCGREGOR, RADELEFF u. BUSHLAND, J. Econ. Entomol. **47**, 465 (1954); SMITH u. RICHARDS, J. Econ. Entomol. **47**, 712 (1954); zitiert nach G. ROSENBERGER, Dtsch. Tierärztl. Wschr. **63**, 429 (1956).

Die Tendenz zur Umlagerung und Abspaltung von Chlorwasserstoff nimmt ab mit steigender Anzahl der C-Atome der 0,0-gebundenen Alkylreste. Parallel dazu sinkt auch die insektizide Wirkung¹²⁾²²⁾. Die freie 2,2,2-Trichlor-1-hydroxyäthylphosphonsäure, bzw. deren Salze, besitzen nur einen sehr geringen insektiziden Effekt²³⁾. Das 0,0-Dimethylderivat kann auf nucleophile Reagenzien, z. B. Alkali- und Erdalkalibromide und Alkali- und Erdalkalijodide methylierend wirken unter Bildung von Methylbromid bzw. Methyljodid²²⁾; vgl. 5).



A = Alkalimetall

Die Abspaltung des zweiten Methylrestes ist unter den üblichen Bedingungen nicht ohne weiteres möglich. Es ist bekannt, daß alkylierende Agenzien durch Substitution von H-Atomen in Hydroxy-, Sulfhydryl-, Phosphat- und Amino-Gruppen von Fermenten Veränderungen im Stoffwechselgeschehen von Warmblütern hervorrufen können, was in der Chemotherapie von Tumoren eine große Rolle spielt. Es sei hier nur kurz erwähnt, daß wir ausgehend von diesen Fakten und der relativ geringen Warmblüter-Toxizität der 0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonate, speziell des 0,0-Dimethylesters (LD₅₀ für Ratten oral 450 mg/kg Körpergewicht) Versuche unternommen haben, durch orale Applikation dieser Ester das Wachstum von Rattentumoren zu beeinflussen, wobei das gering nach dem sauren Gebiet verschobene pH der Tumorzellen eine reaktionsbegünstigende Wirkung auszuüben scheint²²⁾.

Darstellung der Ester

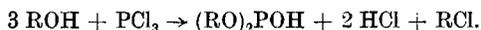
Die 0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonate wurden erhalten durch Umsetzung äquimolekularer Mengen von Dialkylphosphit und wasserfreiem Chloral. Als Katalysatoren wurden Triäthylamin, Natriumäthylat, Natriumacetat oder Natriumcarbonat zugesetzt, wobei die reaktionsbeschleunigende Wirkung der Substanzen in der angeführten Reihenfolge abnahm. Die Reaktionsfreudigkeit in der Reihe der Phosphorigsäure-dialkylester nahm vom Dimethylester zum Dibutylester beträchtlich ab. Während die Umsetzung von Chloral mit Dimethylphosphit ohne Katalysator nahezu quantitativ erfolgte, wurden bei der Reaktion mit Dibutylphosphit ohne Katalysator nur etwa 40% d. Th. Phosphonsäureester erhalten, mit Katalysator 85%. Phosphorigsäure-di-(2-äthylhexyl-)ester konnte unter keiner dieser Bedingungen in nachweisbaren Mengen mit Chloral zur Reaktion gebracht werden, was höchstwahrscheinlich auf sterische Effekte zurückzuführen ist.

²²⁾ B. TEICHMANN, unveröffentlicht.

²³⁾ Die biologische Testung der Substanzen wurde im VEB Elektrochemisches Kombinat Bitterfeld durchgeführt.

Die Phosphonsäureester waren relativ schwer zur Kristallisation zu bringen (längeres Stehenlassen im Kühlschranks); eine Reinigung größerer Mengen mittels Destillation im Vakuum ist meist mit Zersetzung verbunden. Der von FIELDS⁷⁾ als Flüssigkeit erwähnte Diäthylester konnte von BARTHEL und Mitarb.¹⁰⁾ in fester Form erhalten werden. Letztgenannte Autoren erhielten den Dibutylester nur als Flüssigkeit, er konnte in vorliegender Arbeit ebenfalls in kristalliner Form erhalten werden. Die durch Umsetzung mittels Katalysatoren gewonnenen Ester zeigten auch nach dem Umkristallisieren aus Petroläther-Benzol oder Cyclohexan durchweg einen um 2–3°C niedrigeren Schmelzpunkt als die ohne Katalysator erhaltenen rekristallisierten Produkte. In organischen Lösungsmitteln sind die Ester relativ gut löslich, die Wasserlöslichkeit nimmt mit steigender Anzahl der C-Atome der Alkylreste ab. Die Ergebnisse IR-spektroskopischer Untersuchungen der erhaltenen Phosphonsäureester weisen auf intermolekulare Wasserstoffbrücken hin, Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol (Dimethylester), bzw. Camphen (Diäthyl-, Dipropyl-, Diisopropyl- und Dibutylester) oder Campher (freie Phosphonsäure) zeigen das Vorliegen von bimolekularen Verbindungen¹⁵⁾; vgl. ¹⁶⁾. Dieses Verhalten sowie die zusätzliche sterische Hinderung durch die benachbarte CCl₃-Gruppe machen es verständlich, warum die Hydroxylgruppe der Ester nicht mit Acetanhydrid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid, p-Nitrobenzoylchlorid und 3,5-Dinitrobenzoylchlorid reagierten. Ebenso blieb die Urethanbildung mit Phenyl- und Naphthylisocyanat aus.

Die Darstellung der Phosphorigsäure-dialkylester erfolgte durch Umsetzung von Phosphortrichlorid mit den entsprechenden Alkoholen²⁴⁾.



Die dabei entstehende Salzsäure wurde entweder a) durch ständiges Absaugen aus dem Reaktionsgemisch entfernt oder b) zur Erzielung höherer Ausbeuten an Ester mit Pyridin abgefangen (vgl. c)²⁴⁾). Di-2-äthylhexylphosphit wurde nach FIELDS²⁵⁾ durch Alkohololyse von Phosphorigsäure-diäthylester mit 2-Äthylhexanol gewonnen.

Beschreibung der Versuche

1. Phosphorigsäuredialkylester

a) 3 Mol wasserfreier Alkohol (Methanol, Äthanol) wurden unter Kühlung (Eis-Kochsalz) und Rühren innerhalb von 2 Stunden mit 1 Mol Phosphortrichlorid zur Reaktion gebracht. Dabei wurde ein regelmäßiger Kohlendioxid-Strom durch die Reaktionsmischung geleitet, anschließend noch etwa 2 Stunden lang Chlorwasserstoff abgesaugt und der Ester im Vakuum destilliert.

b) 3 Mol wasserfreier Alkohol (Propanol, Isopropanol, Butanol) wurden mit 2 Mol trockenem Pyridin und 350 ml absolutem Diäthyläther gemischt und unter Rühren und Kühlung (Eis-Kochsalz) mit 1 Mol Phosphortrichlorid innerhalb von 2 Stunden umgesetzt. Das ausgefallene Pyridin-Hydrochlorid wurde abgetrennt, mit Äther gewaschen und aus den vereinigten ätherischen Lösungen der Ester durch Destillation im Vakuum gewonnen.

²⁴⁾ a) P. NYLEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1029 (1924); b) A. ARBUSOW, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 1172 (1905); c) T. MILOBEDZKI u. A. SACHNOWSKI, Chemik Polski **15**, 48 (1917); d) J. H. McCOMBIE, B. C. SAUNDERS u. G. J. STACEY, J. chem. Soc. (London) **1945**, 380; e) B. A. ARBUSOW u. V. S. VINOGRADOVA, Iswestija Akad. Nauk (UdSSR) **55**, 620 (1947).

²⁵⁾ E. K. FIELDS, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1528 (1952).

Tabelle 1

Phosphorigsäuredialkylester $(RO)_2POH$, die mit Chloral umgesetzt wurden

R	Kp. ₁₀ °C	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	Ausbeute in %
CH ₃	56—58	1,1938	1,4031	46 nach 1a)
C ₂ H ₅	71—72	1,0722	1,4083	69 nach 1a)
C ₃ H ₇	91	1,0195	1,4174	94 nach 1b)
(CH ₃) ₂ CH	70	0,9942	1,4038	89 nach 1b)
C ₄ H ₉	116—117	0,9954	1,3243	95 nach 1b)

2. 0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonate

1 Mol wasserfreies Chloral (erhalten durch Schütteln von Chloralhydrat mit konz. Schwefelsäure, Abtrennen und Destillation) wurde (nach Zugabe einiger Tropfen Triäthylamin) unter Rühren mit 1 Mol Phosphorigsäuredialkylester versetzt, so daß die Reaktion nicht zu stürmisch wurde (Eiskühlung). Nach Beendigung der Hauptreaktion wurde noch 15—20 Minuten lang auf 70—75 °C erhitzt und im Vakuum unter 100 °C nichtumgesetzte Ausgangsprodukte abdestilliert. Nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank konnten die hochviskosen Flüssigkeiten vollständig zur Kristallisation gebracht werden. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Petroläther-Benzol oder Cyclohexan.

Tabelle 2

0,0-Dialkyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonate $(RO)_2POCH(OH)CCl_3$

R	Summenformel	MG	Cl %		Schmp. °C	Ausbeute % ²⁶⁾ (Rohausbeute %)
			ber.	gef.		
CH ₃	C ₄ H ₈ O ₄ Cl ₃ P	257,45	41,32	41,52	80—81	61 (96)
C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₂ O ₄ Cl ₃ P	285,50	37,26	37,52	56	72 (92)
C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₆ O ₄ Cl ₃ P	313,56	33,92	34,21	70—71	63 (89)
(CH ₃) ₂ CH	C ₈ H ₁₆ O ₄ Cl ₃ P	313,56	33,92	34,06	105—106	61 (85)
C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₂₀ O ₄ Cl ₃ P	341,61	31,14	31,36	49	63 (85)

3. 1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthylphosphonsäure

0,1 Mol 0,0-Diäthyl-2,2,2-trichlor-1-hydroxyäthylphosphonat wurde mit 300 ml konz. Salzsäure 3 Stunden lang erhitzt. Nach dem Einengen und Erkalten der Lösung kristallisierte die Phosphonsäure in glänzenden weißen Kristallen aus. Die Reinigung erfolgte über das Na-Salz, Schmp. 132 °C.

C₂H₄O₄Cl₃P (229,40) ber.: Cl 46,37%; gef.: Cl 46,47%.

Dem VEB Elektrochemisches Kombinat Bitterfeld danke ich für die bei dieser Arbeit gewährte Unterstützung.

²⁶⁾ Mit Katalysator.

Berlin-Buch, Institute für Medizin und Biologie der Forschungsgemeinschaft der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. April 1964.