

Darstellung von Estern der Phenyl-carboxyalkyl-phosphinsäuren

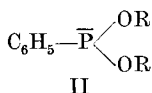
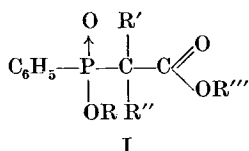
Von HANS-GEORG HENNING und GÜNTER HILGETAG

Inhaltsübersicht

α -Chlor- und α -Brom-essigsäure-alkylester ergeben mit Alkylestern der Benzolphosphonigen Säure die Ester der Phenyl-carboxymethyl-phosphinsäure in normaler ARBUSOW-Reaktion. Auch Methyl- oder Phenyl-Gruppen als zusätzliche Substituenten am α -C-Atom der Halogenverbindung ändern den Reaktionsverlauf, für den ein S_N2 -Mechanismus angenommen werden kann, nicht grundsätzlich.

A. E. ARBUSOW und B. A. ARBUSOW¹⁾ stellten im Jahre 1929 Phenyl-carbäthoxymethyl-phosphinsäure-i-butylester (Ia) durch Umsetzung von Benzolphosphonigsäure-di-i-butylester (IIa) mit Bromessigsäure-äthylester her. Sie verseiften den Ester durch sechsständiges Erhitzen mit 10proz. Salzsäure im Bombenrohr auf 170° und beschrieben die so erhaltene Phenyl-carboxymethyl-phosphinsäure (Ib) als eine nach längerem Stehen kristallisierende Verbindung mit dem Schmp. 121,5–122,5°.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Phosphinsäuren und ihre Derivate interessierten uns auch Verbindungen des Typs I.

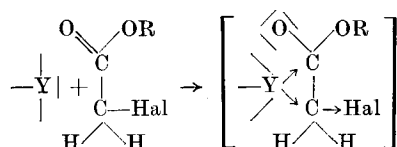


- Ia: R = i-C₄H₉
 R' = R'' = H
 R''' = C₂H₅
- Ib: R = R' = R'' = R''' = H
- Ic: R = R' = R'' = H
 R''' = C₆H₅
- Id: R = i-C₄H₉
 R' = H
 R'' = CH₃
 R''' = C₂H₅
- Ie: R = i-C₄H₉
 R' = R'' = CH₃
 R''' = C₂H₅
- IIa: R = i-C₄H₉
 IIb: R = C₂H₅

¹⁾ A. E. ARBUSOW u. B. A. ARBUSOW, *Zh.* (J. russ. phys.-chem. Ges.) **61**, 1599 (1929); Chem. Abstr. **24**, 5289 (1930).

Wir gewannen Ia auf gleichem Wege in einer Ausbeute von durchschnittlich 60% d. Th. Ia ließ sich auch ausgehend von Chloressigsäure-äthylester darstellen, und zwar in einer MICHAELIS-ARBUSOW-Umsetzung mit IIa sowie gemäß MICHAELIS-BECKER mit der Natriumverbindung des Benzolphosphonigsäure-mono-butylesters jeweils in Ausbeuten von etwa 70%. Die Produkte waren identisch. (Jodessigsäure-äthylester reagierte unübersichtlich zu praktisch schlecht zu trennenden Substanzgemischen.)

Diese Reaktionen dürften in Übereinstimmung mit ähnlichen Umsetzungen zwischen Phosphinen und Halogenalkanen²⁾ im wesentlichen nach einem S_N2-Mechanismus verlaufen. Die Carbalkoxy-Gruppe der verwendeten Halogenessigestere behinderte den nucleophilen Angriff des trivalenten Phosphoratoms offensichtlich nicht. Dies steht im Einklang mit Vorstellungen von P. D. BARTLETT³⁾, der eine Stabilisierung des Übergangszustandes und damit eine Begünstigung des S_N2-Ablaufes durch eine partielle Überlappung des p-Orbitals des nucleophilen Angreifers mit dem elektronenarmen π-Orbital des Carbonyl-C-Atoms annimmt:



Die Mitwirkung der α -Carbonylgruppe, die demnach schon bei Reaktionen von α -Monohalogen-carbonsäureestern eine Rolle spielt, wird offensichtlich beim Übergang zu α, α -Dihalogen-essigestern⁴⁾ und vorherrschend bei α, α, α -Trihalogen-carbonsäureestern, die mit Phosphorig- und Phosphonigsäure-estern praktisch ausschließlich gemäß PERKOW reagieren⁵⁾.

Daß eine Carbalkoxy-Gruppe die ARBUSOW-Reaktion günstig beeinflusst, geht auch aus folgendem hervor:

α -Chlor-phenylessigsäure-äthylester ergab mit Benzolphosphonigsäure-diäthylester (II b) zwischen 140–170° in 15 Minuten zu 70% d. Th. einen Ester, der sich durch achtstündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure zur Phenyl-(α -carboxy)-benzyl-phosphinsäure (Ic) verseifen ließ. Ersetzten wir jedoch den Carbäthoxy-Rest durch einen zweiten Phenylsubstituenten, gingen wir also zum Benzhydrylchlorid über, so setzte mit II b unter sonst gleichen Be-

²⁾ WM. A. HENDERSON, jr. u. SH. A. BUCKLER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5794 (1960).

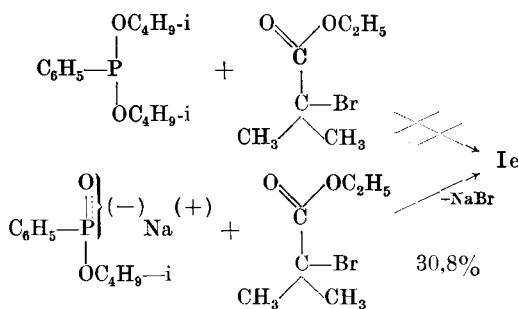
³⁾ In H. GILMAN, Organic Chemistry, Bd. III, John Wiley & Sons, Inc., New York 1953, S. 35.

⁴⁾ H.-G. HENNING, J. prakt. Chem. [4] **29**, 93 (1965).

⁵⁾ J. F. ALLEN u. O. H. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2871 (1955).

dingungen die Entwicklung von Äthylchlorid erst oberhalb 200° ein und erforderte bei mäßiger Ausbeute über eine Stunde. B. E. SMITH und A. BURGER⁶⁾ formulierten für die analoge Reaktion zwischen Phosphorigsäure-triäthylester (Triäthylphosphit) und Benzhydrylbromid eine Primärdissoziation, also S_N1-Charakter, und konnten dies durch das Auftreten von sym.-Tetraphenyläthan als Nebenprodukt stützen. Der unterschiedliche Verlauf unserer Umsetzungen mit α -Chlor-phenylessigsäure-äthylester bzw. Benzhydrylchlorid erklärt sich demnach sicher durch einen unterschiedlichen Reaktionsmechanismus und spricht für die Mitwirkung des Carbäthoxy-Restes bei der Aufnahme des Phosphor- bzw. Ablösung des Halogen-Atoms.

Hinweise auf das kinetische Geschehen ergab auch der Vergleich des Bromessigsäure-äthylesters mit den Äthylestern der α -Brom-propionsäure und der α -Brom-isobuttersäure in der ARBUSOW-Reaktion mit IIa unter gleichen Bedingungen. Während α -Brom-propionsäure-äthylester, wie auch A. E. ARBUSOW und B. A. ARBUSOW¹⁾ fanden, bei 140° glatt mit IIa zum Phenyl-(1-carbäthoxy)-äthylphosphinsäure-i-butylester (Id) reagierte, setzte eine Abspaltung von i-Butylbromid mit IIa im Falle des α -Brom-isobuttersäure-äthylesters unterhalb des Siedepunktes dieses Esters (163°) nicht ein. Dagegen gelang es uns, gemäß MICHAELIS-BECKER die Natriumverbindung des Benzolphosphonigsäure-mono-i-butylesters zu 30,8% d. Th. mit α -Brom-isobuttersäure-äthylester zum Phenyl-(2-carbäthoxy)-propylphosphinsäure-i-butylester (Ie) umzusetzen:



Auch dieses Ergebnis läßt sich durch die Annahme eines noch überwiegenden S_N2-Charakters der Reaktion deuten. Die Häufung von Methylgruppen am α -C-Atom des α -Brom-isobuttersäure-äthylesters könnte eine sterische Behinderung der angreifenden Phosphorverbindung bedingen und darüber hinaus wegen ihrer Fähigkeit, unter Verdrängung des Bromatoms als Anion ein ebenes Carbeniumkation zu begünstigen, den S_N1-Anteil der Reaktion vergrößern. Gegen diese letzte Annahme spricht das Gelingen der

⁶⁾ B. E. SMITH u. A. BURGER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5891 (1953).

MICHAELIS-BECKER-Reaktion, in der der Phosphorverbindung eine volle negative Ladung zugeordnet werden kann. Diese Steigerung der Basizität gegenüber dem Phosphonigsäure-dialkylester IIa, die offensichtlich die nucleophile Substitution des Bromatoms doch noch ermöglichte, kann sich nur in einem bimolekularen nicht aber in einem monomolekularen Verlauf der Umsetzung auswirken.

Die Darstellung der Ester Id und Ie gelang uns auch ausgehend von Ia. Behandelte man Ia in siedendem absolutem Xylol mit Natrium, so wurde Wasserstoff frei und in der nachfolgenden Umsetzung mit Methyljodid Id gebildet. Eine analoge Reaktion führte von Id zu Ie. Derartige Reaktionen sind bei den Carbalkoxy-phosphonsäure-dialkylestern (z. B. beim sogenannten Phosphonessigsäure-triäthylester⁷⁾) gut bekannt.

Beschreibung der Versuche

Phosphinsäure-ester gemäß MICHAELIS-ARBUSOW

Ein Dreihalskolben wird mit Tropftrichter, mechanischem Rührer und einem Rückflußkühler versehen, durch den man vorgewärmtes Wasser (bei Ansätzen mit IIa: 95°, mit IIb: 65°) leitet. Auf dem Rückflußkühler befindet sich ein absteigender Kühler, der mit Eiswasser gespeist wird. Die Vorlage wird von außen mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt, ein Ableitungsschlauch führt in eine Kühlfalle (Aceton/CO₂). In den Dreihalskolben gibt man bei Zimmertemperatur die Halogenverbindung und etwa ein Viertel der äquimolaren Menge des Phosphonigsäureesters IIa bzw. IIb. Der Rührer wird in Gang gesetzt und der Ansatz mit einem elektrisch beheizten Metallbad allmählich erwärmt bis zum Einsetzen der Alkylhalogenid-Entwicklung. Nun tropft man die restliche Menge IIa bzw. IIb bei konstanter Temperatur so in das Reaktionsgemisch ein, daß die Alkylhalogenid-Entwicklung gerade in Gang bleibt. Anschließend kann die Temperatur zur Beendigung der Reaktion noch gesteigert werden. Die Aufarbeitung der Ansätze erfolgt je nach der Natur der Produkte durch Destillation im Vakuum oder durch unmittelbare Überführung der Ester in die freien Phosphinsäuren durch mehrstündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure.

Phenyl-carbäthoxymethyl-phosphinsäure-i-butylester (Ia)

a) Aus IIa und Chloressigsäure-äthylester

25,4 g (100 mMol) IIa und 12,3 g (100 mMol) Chloressigsäure-äthylester ergaben innerhalb 30 Minuten zwischen 140–160° 5,7 g (62 mMol) i-Butylchlorid. Die anschließende Destillation lieferte bei 3 mm Hg zwischen 163–167° 21,5 g (76%) rohen Ester Ia, der beim abermaligen Destillieren (1,5 mm Hg) bei 160° überging.

Ausbeute 17,9 g (70,5% d. Th.) Ia.

$C_{14}H_{21}O_4P$ (284,3) ber.: C 59,14; H 7,44; P 10,89;
gef.: C 59,09; H 7,63; P 10,70.

⁷⁾ HOUBEN-WEYL, XII/1, 4. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1963, S. 515 (dort weitere Literaturangaben).

Der Ester Ia lieferte nach 12stündigem Erhitzen mit konz. Salzsäure die freie Säure, die auch nach längerem Stehen nicht kristallisierte und daher mit konz. Natronlauge in das in Äthanol schwer lösliche Di-Natriumsalz überführt wurde.

$C_8H_7Na_2O_4P$ (244,110) ber.: C 39,36; H 2,89; P 12,69;
gef.: C 39,43; H 3,02; P 12,70.

Das gleiche Di-Natriumsalz entstand als farbloser Niederschlag unmittelbar nach 2stündigem Erhitzen von Ia mit 3proz. Natronlauge.

b) Aus Benzolphosphonigsäure-mono-i-butylester-Natrium und Chlor-essigsäure-äthylester

In einem 250-ml-Dreihalskolben (mechan. Rührer, Rückflußkühler + Calciumchloridrohr, Tropftrichter) wurden 1,84 g (80 mMol) Natrium in 100 ml absolutem i-Butanol aufgelöst. Anschließend tropfte man bei kräftigem Rühren im Laufe von 15 Minuten 15,9 g (80 mMol) Benzolphosphonigsäure-mono-i-butylester ein, wobei sich die Lösung milchigweiß trübte. Darauf wurden im Laufe einer Stunde 9,8 g (80 mMol) Chloressigsäure-äthylester hinzugegeben, der Ansatz dann 12 Stunden zum Sieden erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das ausgefallene Natriumchlorid ließ sich durch Zentrifugieren vor und nach dem Abdestillieren des i-Butanols entfernen. Unter Benutzung einer 10-cm-Einstichkolonne gingen zwischen 150–200° (3 mm Hg) 18,8 g (82%) des rohen Esters über. Die letzten Anteile waren bei der relativ hohen Temperatur infolge spurenweiser Zersetzung gelblich gefärbt. Das Rohprodukt wurde daher mit 200 cm³ 20proz. Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen der wäßrigen Phase durch Einengen im Vakuum verblieben 11,2 g (69,9%) Ib als schwach gelbliche sirupöse Flüssigkeit. Nach Auflösen in 2 n-Natronlauge und kurzem Stehen wurde ein farbloser Niederschlag erhalten, der in seiner Zusammensetzung mit dem an anderer Stelle (siehe oben) erhaltenen Di-Natriumsalz der Phosphinsäure Ib übereinstimmte.

Phenyl-(α -carboxy)-benzyl-phosphinsäure (Ic)

39,6 g (200 mMol) IIb und 39,7 g (200 mMol) α -Chlor-phenylessigsäure-äthylester setzten beim Erwärmen auf 140–170° im Laufe von 15 Minuten 8,5 g (132 mMol) Äthylchlorid frei. Bei der anschließenden Destillation im Vakuum (2 mm Hg) gingen bis 100° 26 g eines Flüssigkeitsgemisches über, das nicht näher untersucht wurde. Der Rest, eine hellbräunliche viskose Flüssigkeit, ergab nach 8stündigem Rückflußkochen mit konz. Salzsäure eine feste Verbindung, die nach Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus viel Wasser 40,5 g Ic · H₂O lieferte. Farblose Kristalle mit Schmp. 120°.

Ausbeute 69% d. Th.

$C_{14}H_{19}O_4P \cdot H_2O$ (294,24) ber.: C 57,14; H 5,13; P 10,51;
gef.: C 57,52; H 5,15; P 10,44.

Phenyl-benzhydryl-phosphinsäure-äthylester

Ein Gemisch von 19,8 g (100 mMol) IIb und 20,2 g (100 mMol) Benzhydrylchlorid gab im Laufe von 80 Minuten zwischen 200–230° 4,2 g (65 mMol) Äthylchlorid ab. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches kristallisierte eine farblose Verbindung aus. Man erhitzte mit konz. Salzsäure 12 Stunden zum Sieden, goß die wäßrige Phase ab und rührte 10 Minuten kräftig mit Äthanol durch. Farblose Nadeln mit Schmp. 235–237° (aus Äthanol).

Elementaranalyse und negative Reaktion mit wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung sprechen für das Vorliegen des unveränderten Esters. Ausbeute 11 g (32,7% d. Th.).

$C_{21}H_{21}O_2P$ (336,358) ber.: C 74,98; H 6,29; P 9,21;
gef.: C 75,10; H 5,85; P 8,95.

Phenyl-(1-carbäthoxy-)äthyl-phosphinsäure-i-butylester (Id)

a) Aus IIa und α -Brom-propionsäure-äthylester

Ein Gemisch von 127 g (500 mMol) IIa und 90,5 g (500 mMol) α -Brom-propionsäure-äthylester entwickelte im Laufe von 60 Minuten zwischen 140–160° 48,4 g (353 mMol) i-Butylbromid. Die Destillation des Ansatzes ergab 106 g (355 mMol = 71% d. Th.) Id; Sdp.₁₋₂ 164–166°.

$C_{15}H_{23}O_4P$ (298,314) ber.: C 60,39; H 7,77; P 10,38;
gef.: C 60,55; H 7,84; P 10,59.

b) Aus Ia · Na und Methyljodid

In 100 ml absolutem Xylol wurden zu 1,81 g (78 mMol) Natrium allmählich 22 g (78 mMol) Ia getropft, wobei sich der Absatz erwärmte und Wasserstoff entwickelt wurde. Beim anschließenden Eintropfen von 17,4 g (120 mMol) Methyljodid in das abgekühlte Reaktionsgemisch fiel Natriumjodid aus. Man erwärmte 3 Stunden auf 60–70°, filtrierte und destillierte im Vakuum.

Ausbeute 3,2 g (13,8% d. Th.) Id; Sdp.₁ 165°.

Phenyl-(2-carbäthoxy-)propyl-phosphinsäure-i-butylester (Ie)

a) Aus Benzolphosphonigsäure-mono-i-butylester-Natrium und α -Brom-isobuttersäure-äthylester

Eine Lösung von 50,0 g (250 mMol) Benzolphosphonigsäure-mono-i-butylester in 200 ml absolutem Toluol wurde mit 5,6 g (250 mMol) Natrium versetzt und unter gelindem Erwärmen 4 $\frac{1}{2}$ Stunden kräftig gerührt. Anschließend tropfte man im Laufe einer Stunde 49,0 g (250 mMol) α -Bromisobuttersäure-äthylester in das Gemisch, das sich dabei gelb färbte und gegen Ende der Zugabe gallertartig erstarrte. Nach Zugabe von weiteren 250 ml absolutem Toluol wurde noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann das Lösungsmittel unter Rühren im Vakuum abdestilliert (Sdp.₂₅ 25–40°). Der Rückstand wurde mit 500 ml Äther versetzt, mit 1 l Wasser ausgeschüttelt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen hinterließen nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers einen gelben öligen Rückstand, aus dem durch Destillation im Vakuum 24 g (77 mMol = 30,8% d. Th.) Ie, Sdp.₃₋₉ 189–191°, erhalten wurden.

$C_{16}H_{25}O_4P$ (312,34) ber.: C 61,56; H 8,07; P 9,92;
gef.: C 61,42; H 8,40; P 9,41.

b) Aus Id · Na und Methyljodid

In 200 ml absolutem Xylol tropfte man zu 2,1 g (90 mMol) Natrium unter Rühren 22,0 g (74 mMol) Id. Die Wasserstoff-Entwicklung setzte sofort ein. Nach der Zugabe wurde noch 20 Minuten gelinde erwärmt. Anschließend gab man im Laufe von 60 Minuten

25 g (175 mMol) Methyljodid tropfenweise in das Reaktionsgemisch und erwärmt dann noch 2 Stunden zum mäßigen Sieden. Nach Abkühlen wurde filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Ausbeute 8,1 g (32,4% d. Th.) Ie; Sdp.₁₀ 194—198°.

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität zu Berlin

Bei der Redaktion eingegangen am 1. Juli 1964.