

Über die Umsetzung von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten*

Von

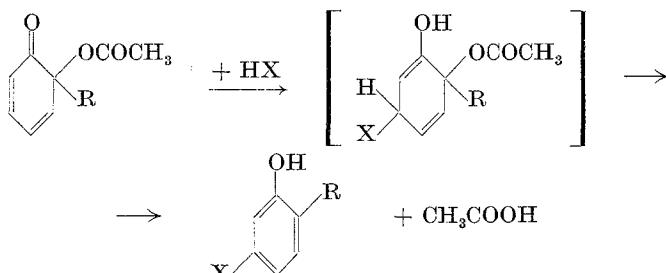
E. Fulmek†, A. Siegel, F. Wessely** und Helene Clodi

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Oktober 1960)

Die Umsetzung von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten in einer Lösung von Natriumäthoxyd führt in Form einer 1,4-Addition an das Doppelbindungssystem der o-Chinolacetate unter formaler Abspaltung von Essigsäure zu m-Hydroxyarylphosphonsäureestern, durch deren Verseifung man die entsprechenden freien Säuren erhalten kann.

Wie in einer Reihe von an unserem Institut ausgeführten Arbeiten¹ gezeigt werden konnte, verhalten sich o-Chinolacetate, z. B. I—IV, gegenüber verschiedenen Stoffklassen — z. B. Malonestern, Aminen, Cyaniden u. ä. — wie gewöhnliche ungesättigte Ketone, indem sie die genannten Stoffe nach dem Schema einer 1,4-Addition anlagern. Die isolierbaren Reaktionsprodukte weisen allerdings meist eine aromatische Struktur auf, die man formal als das Ergebnis einer Essigsäureabspaltung aus dem vielleicht primär gebildeten Additionsprodukt auffassen kann.



* Der wesentliche Inhalt dieser Arbeit wurde als versiegeltes Schreiben am 26. November 1959 bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften deponiert.

** Herrn Prof. Dr. Hans Molitor zum 65. Geburtstag. F. W.

¹ Zum Beispiel A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. 88, 228 (1957).

Zu den Substanzen, die befähigt sind, sich an Doppelbindungssysteme anzulagern, gehört auch, wie *A. N. Pudovik* u. Mitarb.² als erste beschrieben haben, das Diäthylphosphit. Man kann annehmen, daß bei diesem ein Gleichgewicht zwischen der Form des Dialkylphosphits und der des Dialkylphosphonats vorliegt, das normalerweise weitgehend auf der Seite der letztgenannten Form liegt:



In Anwesenheit tertiärer Basen oder mit Natriumalkoxyd sowie nach Umsetzung mit metallischem Natrium vermag Diäthylphosphit als stark nukleophiles Reagens zu fungieren. Die Reaktivität der Alkaliderivate von Dialkylphosphit gegenüber Alkylhalogeniden wurde bereits von *A. Michaelis* und *Th. Becker*³ beschrieben. Es kommt bei dieser Reaktion zur Bildung von Estern entsprechender Alkylphosphonsäuren. An aktivierte Doppelbindungen, wie an das C=C—C=O-System α,β -ungesättigter Ketone, wird Diäthylphosphit in stark alkalischem Milieu addiert, wobei 3-Oxo-alkylphosphonsäuren entstehen. Anwendung eines Überschusses von Dialkylphosphit führt zur Bildung von Diphosphonsäureestern⁴.

Ausgehend von diesen Tatsachen, haben wir nun Versuche unternommen, o-Chinolacetate mit Diäthylphosphit umzusetzen. Hierbei ergab sich, daß unter Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen im allgemeinen tatsächlich die zu erwartenden Phosphonsäureester (Ia—IVa) in etwa 40proz. Ausbeute entstehen.

In Abwandlung der von *A. N. Pudovik* u. Mitarb.² beschriebenen Versuchsanordnung haben wir einen 4fach molaren Überschuß von Diäthylphosphit und Natriumäthoxyd, in absolutem Äthanol gelöst, angewandt und mit einer äthanolischen Lösung des o-Chinolacetats umgesetzt. Diese Änderung erwies sich als notwendig, da nach den von *A. N. Pudovik* beschriebenen Versuchsbedingungen (Anwendung äquivalenter Mengen an Diäthylphosphit) immer beträchtliche Anteile des eingesetzten o-Chinolacetats unumgesetzt blieben.

Die bei α,β -ungesättigten Ketonen bei Anwendung eines Überschusses von Diäthylphosphit gewöhnlich zu beobachtende Bildung von Diphosphonsäureestern war in unserem Fall nicht zu beobachten, da ja durch den spontanen Übergang in ein aromatisches System keine weitere reaktionsfähige Doppelbindung mehr übrigbleibt.

² *A. N. Pudovik* und *B. A. Arbuzov*, Doklady Akad. Nauk SSSR. **73**, 327, 499 (1955).

³ *A. Michaelis* und *Th. Becker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1003 (1897).

⁴ *L. D. Freedman* und *G. O. Doak*, Chem. Rev. **57**, 488 (1957).

Die so dargestellten und nach der im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung isolierten Reaktionsprodukte waren in allen Fällen weiße, kristallisierte, im Vakuum destillierbare Verbindungen, denen auf Grund der Analysenergebnisse und der Tatsache ihrer Verseifbarkeit mit konz. Salzsäure zu den entsprechenden Säuren die Struktur von Hydroxyaryl-phosphonsäureestern zuzuordnen war.

Die Stellung der einzelnen Substituenten in diesen Verbindungen ergibt sich aus den folgenden Befunden: Bei der erwähnten Verseifung mit konz. Salzsäure trat bei den Dimethyllderivaten (IIa, IIIa, IVa) in geringem Umfang auch eine Abspaltung der Phosphonsäuregruppe ein und die so gebildeten identifizierten Dimethylphenole zeigten, daß bei der Anlagerung keine Änderung in der Stellung der Methylgruppen gegenüber dem verwendeten o-Chinolacetat eingetreten und aus der Ketogruppe des o-Chinolacetates die phenolische Hydroxylgruppe entstanden war.

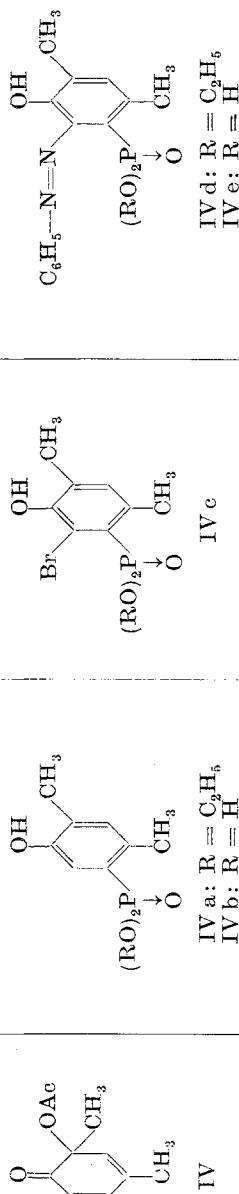
In bezug auf die relative Stellung der Phosphonsäuregruppe zur Hydroxylgruppe in den einzelnen Estern war in Analogie zu den bisher beschriebenen Additionsverbindungen der o-Chinolacetate (1,4-Addition) die Struktur von m-Hydroxyaryl-phosphonsäureestern anzunehmen. Eine Ausnahme bildet hierbei der aus 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (III) gebildete Ester IIIa, da ja hier wegen Besetzung der 4-Stellung des konjugierten Systems keine 1,4-Addition stattfinden kann. Doch zeigten die Versuchsergebnisse der Bromierung nach *B. Smith*⁵, daß auch hier ein m-Hydroxyphenylphosphonsäureester vorliegt, es also wahrscheinlich zu einer 1,6-Addition an das doppelt ungesättigte Ketonsystem des o-Chinolacetates gekommen war. Bei den Reaktionsprodukten des Diäthylphosphits mit den anderen untersuchten o-Chinolacetaten (I, II, IV) standen die Ergebnisse der Bromierung im Einklang mit den aus dem Schema einer 1,4-Addition zu erwartenden Formeln. Auch die Kupplungsfähigkeit mit diazotierter Sulfanilsäure und mit Phenylazoniumchlorid zeigte bei den untersuchten Estern im Einklang mit der angenommenen Formel eine freie o- bzw. p-Stellung an.

Wie bereits erwähnt, führt die Verseifung der erhaltenen Ester mit konz. Salzsäure zu freien m-Hydroxyarylphosphonsäuren, die als undestillierbare, farblose kristallisierte Substanzen anfielen, wobei sich allerdings die Reinigung durch Umkristallisieren nicht als sehr günstig erwies.

Es ist also durch die Reaktion von Diäthylphosphit mit o-Chinolacetaten in Natriumalkoholatlösung die Möglichkeit gegeben, zu den Estern von m-Hydroxyarylphosphonsäuren zu gelangen. Eine Synthese der von uns so dargestellten Mono- und Dimethyl-hydroxyphenylphosphonsäureester oder der entsprechenden Säuren auf anderem Weg ist unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden. Eine prinzipielle

⁵ *B. Smith*, Acta Chem. Scand. **11**, 839 (1957).

Chinolacetat	mit Diäthylphosphit gebildeter Ester bzw. entsprech. Säure	Produkt der Bromierung des Esters	Produkt der Kupplung des Esters mit Phenyldiazoniumchlorid



Möglichkeit hierzu wäre die Hydrolyse von diazotierten Aminoaryl-phosphonsäuren, wie sie *G. O. Doak* und *L. D. Freedman*⁶ sowie *V. L. Bell* und *G. M. Kosolapoff*⁷ zur Darstellung der m- und der p-Hydroxyphenylphosphonsäure benützten und *A. Michaelis*⁸ bei der diazotierten 3-Amino-4-methylphenylphosphonsäure versuchte. Doch erhielten die Autoren im ersten Fall nur mäßige Ausbeuten; im zweiten Fall wurde nur eine Verbindung undefinierter Zusammensetzung gebildet.

Experimenteller Teil

Umsetzung der o-Chinolacetate mit Diäthylphosphit

Zu 16 g Diäthylphosphit wurde eine Lösung von 2,7 g Na in 25 ml absol. Äthanol bei Zimmertemp. zugesetzt und anschließend eine Lösung von 5 g des o-Chinolacetates in möglichst wenig absol. Äthanol unter Röhren zutropfen gelassen. Dabei kommt es zu einer merklichen Erwärmung der Lösung. Sie wurde anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fiel bisweilen ein weißer Niederschlag aus, der beim Erwärmen aber wieder in Lösung ging und nicht besonders abgetrennt werden muß. Nach dem Abdestillieren des Alkohols verblieb ein fester Rückstand, der sich beim Behandeln mit Wasser unter alkal. Reaktion teilweise auflöste. Zu diesem Gemisch fügten wir bis zum Eintreten stark saurer Reaktion HCl zu und schütteten mit Äther aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir ein gelbes Öl, das bei der Destillation im Kugelrohr die erwarteten Hydroxyarylphosphonsäureester (s. Tab.) im Siedebereich von 180—200° bei 0,2 Torr als farblose oder schwach gelbe Öle ergab, die nach einigem Stehen erstarrten und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther-Äther gereinigt werden konnten. Ausb. etwa 40% d. Th.

⁶ *G. O. Doak* und *L. D. Freedman*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 753 (1952).

⁷ *V. L. Bell* und *G. M. Kosolapoff*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4901 (1953).

⁸ *A. Michaelis*, Ann. Chem. **293**, 261 (1896).

Verseifung der gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester

Die Hydroxyaryl-phosphonsäureester wurden 5 Stdn. mit konstant siedender HCl unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vak. hinterblieb ein fester Rückstand, der durch mehrmaliges, sehr verlustreiches Umkristallisieren aus 6 n-HCl farblose Kristalle der entsprechenden Phosphorsäuren ergab.

Bei der Verseifung der aus Dimethylchinolacetaten gebildeten Arylphosphonsäureester schieden sich im Rückflußkühler geringe Mengen an farblosen Ölen bzw. Kristallen ab, die durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und durch Vergleich mit authentischen Präparaten als 2,4- bzw. 2,5- oder 2,6-Dimethylphenol identifiziert werden konnten.

Bromierung der gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester

Die gebildeten Hydroxyaryl-phosphonsäureester wurden nach der Methode von B. Smith⁵ mit einer Bromat-Bromid-Lösung in stark saurem Milieu bromiert. Hierbei wurden die verbrauchten Äquivalente Brom maßanalytisch ermittelt. Zur präparativen Darstellung der gebildeten Bromverbindungen wurde die salzaure Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und anschließend mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte aus der so erhaltenen äther. Lösung ein gelbes Öl gewonnen werden, das bei der Vakuumdestillation im Kugelrohr bei etwa 140—150°/0,1 Torr destillierte und hierbei die unten näher beschriebenen Bromverbindungen ergab.

Umsetzung der Hydroxyaryl-phosphonsäureester mit Phenylazoniumchlorid

Die Dimethylhydroxyphenyl-phosphonsäureester IIa und IVa wurden mit einer Lösung von Phenylazoniumchlorid nach der üblichen Methode umgesetzt. Es fiel hierbei jeweils ein rot gefärbtes Produkt aus, das in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Abdestillieren des Äthers konnten durch Umkristallisieren aus Wasser-Äthanol orangerote Kristalle erhalten werden, deren Analysenergebnisse mit den für die entsprechenden Azoverbindungen (II d und IV d) zu erwartenden Werten übereinstimmten.

Aus der Azoverbindung IVd konnte durch 5stdg. Erhitzen mit konz. HCl die entsprechende freie Phosphonsäure erhalten werden. Es verblieb nach Abdestillieren der Salzsäure im Vak. ein roter Rückstand, der in NaHCO₃-Lösung aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung fielen beim Stehen im Eisschrank rote Kristalle eines Natriumsalzes aus. Durch Ansäuern der alkal. Lösung wurde die freie Säure IVe erhalten, die aus konz. HCl umkristallisiert werden konnte.

Beschreibung der Reaktionsprodukte

Ia: *3-Hydroxy-4-methylphenyl-2-phosphonsäure-diäthylester*: Schmp.: 59—62°.

C₁₁H₁₇O₄P. Ber. C 54,09, H 6,99. Gef. C 53,80, H 6,85.

Bei der Verseifung von Ia entstand Ib: *3-Hydroxy-4-methylphenyl-2-phosphonsäure*: Schmp. 177—179°.

IIa: *3-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester*: Schmp. 91°.

C₁₂H₁₉O₄P. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 56,02, H 7,71.

Bei der Verseifung von IIa entstand IIb.

Bei der Bromierung wurde ein Äquivalent Brom aufgenommen und es entstand IIc.

Kupplung mit Phenylazoniumchlorid führte zu IIId.

IIb: *3-Hydroxy-2,4-dimethyl-2-phenylphosphonsäure*: Schmp. 197—200°.
S-Benzylisothiuroniumsalz dieser Säure (dargestellt nach der Methode von E. Chambers und G. E. Watt⁹): Schmp. 203°.

IIc: *6-Brom-3-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester*: farbloses Öl.

$C_{12}H_{18}BrO_4P$. Ber. Br 23,70, P 9,20. Gef. Br 23,20, P 9,59.

IIId: *6-Phenylazo-3-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester*: orangefarbene Kristalle; Schmp. 127°.

$C_{18}H_{23}O_4N_2P$. Ber. N 7,73. Gef. N 7,76.

IIIa: *3-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester*: Schmelzpunkt 92—93°.

$C_{12}H_{19}O_4P$. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 55,62, H 7,62.

Bei der Verseifung von IIIa entstand IIIb. Bei der Bromierung wurden zwei Äquivalente Brom aufgenommen und es entstand IIIc.

IIIb: *3-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäure*: Schmp. 236—237°.
S-Benzylisothiuroniumsalz dieser Säure: Schmp. 170°.

IIIc: *4,6-Dibrom-3-hydroxy-2,5-dimethylphenyl-phosphonsäureester*: farbloses Öl.

$C_{12}H_{17}Br_2O_4P$. Ber. 38,41, P 7,45. Gef. Br 36,47, P 7,59.

IVa: *5-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäurediäthylester*: Schmelzpunkt 113—115°.

$C_{12}H_{19}O_4P$. Ber. C 55,79, H 7,49. Gef. C 55,70, H 7,51.

Bei der Verseifung von IVa entstand IVb; bei der Bromierung nahm IVa ein Äquivalent Brom auf und es entstand IVc.

IVb: *5-Hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäure*: Schmp. 228—230°.
S-Benzylisothiuroniumsalz dieser Säure: Schmp. 235°.

IVc: *6-Brom-5-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-2-phosphonsäureester*: Schmp. 96 bis 98°.

$C_{12}H_{18}BrO_4P$. Ber. Br 23,70, P 9,20. Gef. Br 23,13, P 9,12.

IVd: *6-Phenylazo-5-hydroxy-2,4-dimethylphenyl-phosphonsäureester*: Schmp. 115°.

$C_{18}H_{23}N_2O_4P$. Ber. C 59,67, H 6,39, N 7,73.
 Gef. C 59,03, H 6,50, N 7,79.

IVe: *6-Phenylazo-5-hydroxy-2,4-dimethyl-phenylphosphonsäure*: Schmp. 198 bis 200°.

$C_{14}H_{15}N_2O_4P$. Ber. N 9,15. Gef. N 8,97.

Die Analysen wurden von Herrn Doz. Dr. G. Kainz und Herrn H. Bieler im Mikrolaboratorium des Organisch-chemischen Instituts durchgeführt.

⁹ E. Chambers und G. E. Watt, J. Org. Chem. 6, 376 (1941).