

Wechselwirkung zwischen phosphororganischen Verbindungen mit aktiver Methylengruppe und Schiff'schen Basen in Gegenwart von sauren und alkalischen Katalysatoren, 1. Mitt.:

Synthese der 1-Carbäthoxy- und 1-Cyan-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäureester

Von

M. Kirilov und J. Petrova

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Sofia,
Lehrstuhl für organische Chemie

(Eingegangen am 5. Juli 1967)

Bei der Anlagerung von Phosphonessigsäureestern an *Schiff'sche* Basen in Gegenwart von wasserfr. AlCl_3 fallen Ester der 1-Carbäthoxy-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäuren in 32 bis 60% Ausb. an. Die Umsetzung gelingt auch mit dem Diäthylester von Phosphonacetonitril und Benzylidenanilin, während Anlagerungsprodukte desselben Nitrils an Benzyliden-*m*-chloranilin und -*p*-chloranilin nicht isoliert werden konnten. Die Anlagerung von Phosphonessigsäureestern an *Schiff'sche* Basen vollzieht sich in beschränktem Umfang auch in Gegenwart von NaNH_2 und NaOR. Die Ausbeuten an Anlagerungsprodukten nehmen in der Reihenfolge Aluminiumchlorid > Natriumamid > Natriumalkoholat ab.

The present work is a study on the addition of the phosphonoacetic esters to *Schiff's* bases in the presence of anhydrous AlCl_3 . The yields of the corresponding esters of 1-carbethoxy-2-anilino-2-phenyl-ethanephosphonic acids are from 32 to 60%. This reaction goes with phosphonoacetonitrile diethyl ester and benzylideneaniline, while the products of the same nitrile with benzylidene-*m*-chloraniline and benzylidene-*p*-chloraniline could not be isolated. Esters of the phosphonoacetic acid add to *Schiff's* bases in the presence of NaNH_2 and NaOR too, but with worse yields. The yields of the products of the addition depending on the different catalysts are in the order aluminium chloride > sodamide > sodium alkoxide.

Kürzlich haben wir die Umsetzung der Phosphonacetonitrilester mit Benzaldehyd und Furfurol beschrieben¹. Die Reaktion verläuft in Gegenwart von Piperidinacetat als Katalysator in der Art der Aldolanlagerung mit anschließender Crotonisierung der intermediären Anlagerungsprodukte. In analoger Weise setzt sich auch der Phosphonessigsäureester mit Benzaldehyd um^{2, 3}. Die Äthylester des Phosphonacetonitrils und der Phosphonessigsäure lagern sich nicht nur an eine Carbonylgruppe an, sondern auch an Verbindungen mit aktivierter CC-Doppelbindung, wenn Alkalimetalle oder -alkoholate zugegen sind^{2, 4}.

Aufschlußreich war die Untersuchung des Verhaltens phosphororganischer Verbindungen mit aktiver CH₂-Gruppe gegenüber *Schiffschen* Basen im Hinblick auf die Synthese von β -Anilinophosphonsäureestern. *Schiffsche* Basen lagern Verbindungen mit aktiver Methylengruppe in Gegenwart sowohl von alkalischen⁵ als auch sauren Katalysatoren^{6, 7} an. Daher war auch die Feststellung von Interesse, inwiefern Säuren vom Typ des Aluminiumchlorids eine katalytische Wirkung auf ähnliche Reaktionen in Gegenwart einer Phosphongruppe in der Methylengruppe angesichts der erheblichen Polarität der P=O-Gruppe⁸ ausüben können.

Wir untersuchten die Umsetzung des Triäthylesters der Phosphonessigsäure (1) und des C-Äthyl-P-diisopropylesters der Phosphonessigsäure (2) sowie des Diäthylesters des Phosphonacetonitrils (3) mit Benzylidenanilin (4), Benzyliden-m-chloranilin (5) und Benzyliden-p-chloranilin (6) in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid, indem wir dem auf 40–50° vorerwärmten Reagentiengemisch (1 : 1) Aluminiumchlorid portionsweise zusetzten und hierbei darauf achteten, daß die Temperatur des Gemisches 60° nicht überschreitet, da sich oberhalb dieser Temperatur Stoffe bildeten, die bis 300° nicht schmelzbar und in Wasser sowie organischen Lösungsmitteln unlöslich sind. Den erhaltenen Reaktionskomplex unterzogen wir sodann der alkalischen (10% NaOH) bzw. sauren (HCl 1 : 10) Hydrolyse.

¹ M. Kirilov und J. Petrova, C. r. Acad. Bulgar. Sci. **17**, Nr. 1, 45 (1964); Chem. Abstr. **61**, 8335 (1964).

² A. N. Pudowik und N. M. Lebedewa, Dokl. Akad. Nauk SSSR **90**, 799 (1953); Chem. Abstr. **50**, 2429 d (1956).

³ S. Patai und A. Schwartz, J. Org. Chem. **25**, 1232 (1960).

⁴ B. Fiszler und I. Michalski, Roczniki Chem. **28**, 185 (1954); Chem. Abstr. **49**, 9493 e (1955).

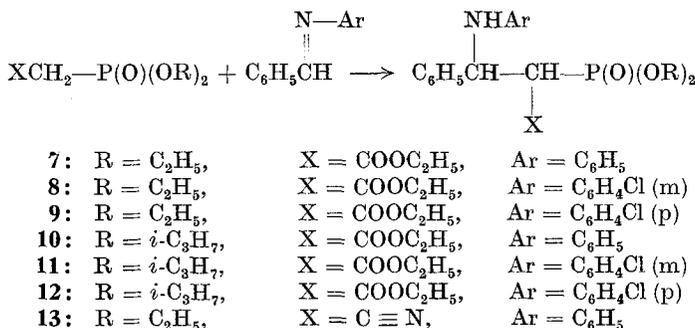
⁵ E. Simova und B. Kurtev, Mh. Chem. **96**, 722 (1965).

⁶ Ch. R. Hauser und D. S. Breslow, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2389 (1940).

⁷ B. Kurtev und N. Mollov, Dokl. Akad. Nauk SSSR **101**, Nr. 6, 1069 (1955); Chem. Abstr. **50**, 3416 (1956).

⁸ M. Green und R. Hudson, J. Chem. Soc. **1963**, 1004.

Nachstehendes Schema veranschaulicht die Umsetzung der Phosphonessigsäureester bzw. des Phosphonacetonitrils mit *Schiffschen* Basen.



Beim Einsatz von Phosphonessigsäureestern gewannen wir stets die jeweiligen Anlagerungsprodukte, Ester von 1-Carbäthoxy-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäuren, in 32—60% Ausbeute. Es gelang uns auch die Isolierung des Anlagerungsprodukts des Nitrils **3** an **4**, nicht aber auch an **5** und **6**.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Umsetzung der Phosphonessigsäureester, ebenso des Phosphonacetonitrils, mit *Schiffschen* Basen in Gegenwart von AlCl₃ ziemlich anspruchsvoll ist. Von Bedeutung ist die Reinheit der Ausgangsstoffe, namentlich der *Schiffschen* Basen, die stets frisch zu bereiten sind. Man erzielt höhere Ausbeuten, wenn etwas Benzol, das nicht getrocknet zu sein braucht, zugegen ist. Die Herabsetzung der Reaktionstemperatur verringert die Ausbeuten, bei Temperaturen oberhalb 60° entstehen, wie gesagt, unter 300° nicht schmelzbare Stoffe, oft in beträchtlichen Mengen.

Die optimale Menge an AlCl₃ bei der Umsetzung zwischen dem Nitril **3** und der Base **4** beträgt 0,5 Mol je 1 Mol Reactanten. Beim Einsatz von 0,25 Mol des Katalysators erhielten wir überhaupt kein Anlagerungsprodukt, bei 1 Mol Katalysator hingegen entstand der vorstehend erwähnte unterhalb 300° nicht schmelzbare Komplex in 91,1% Ausbeute (Gewichtsproz. in bezug auf die Gesamtmenge der angesetzten Stoffe, einschl. AlCl₃).

Im Falle der Phosphonessigsäureester verläuft die Reaktion gleich gut sowohl bei 0,5 als auch 0,25 Mol AlCl₃ als Katalysator pro 1 Mol Reagentien. So beträgt die Ausbeute an **7** (aus **1** und **4**) im ersten Fall 41,5%, im zweiten 42,7%.

Unsere Versuche zur Anlagerung von Phosphonessigsäureestern an *Schiffsche* Basen in Gegenwart von Natriumäthylat und Natriumamid ergaben, daß **2** und **6** beim Einsatz einer äquimolekularen Menge an alkoholfreiem Natriumäthylat **12** in kaum 6% Ausbeute liefern (mit Natriumamid 13%). Diese Ausbeuten liegen viel niedriger als bei AlCl₃ als Katalysator (für **12**: 58% bei alkalischer und 47% bei saurer Hydrolyse).

Aus diesen Befunden leuchtet ein, daß bei unseren Anlagerungsversuchen dem Aluminiumchlorid als geeignetstem Katalysator der Vorzug gegenüber dem Natriumamid und Natriumalkoholat gebührt. In dieser Hinsicht weichen die Phosphonessigsäureester von dem Phenylessigsäure-

ester ab, der mit *Schiffschen* Basen Anlagerungsprodukte in höchsten Ausbeuten (70—80%) bei Natriumamid als Katalysator⁵, niedrigsten (23%) bei Natriumäthylat⁵ und mäßig hohen (60—65%) bei AlCl_3 ⁷ liefert. Der Grund für diesen großen Unterschied ist offensichtlich der Einfluß der Phosphongruppe auf die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe in α -Stellung, wahrscheinlich auch auf den Reaktionsmechanismus sowie auf die Aktivierung der Reagentien durch die Katalysatoren.

Diese Ergebnisse berechtigen zur Zeit zur Auffassung, daß dem AlCl_3 bei der Umsetzung der Phosphonessigsäureester mit *Schiffschen* Basen eine typisch katalytische Wirkung zuzuschreiben ist. Das geht beispielsweise aus den Versuchen mit **1** und **4** hervor, wo die Ausbeuten an **7** bei 0,5 und 0,25 Mol AlCl_3 praktisch die gleichen sind; darüber hinaus überschreiten sie erheblich die dem jeweiligen Katalysator äquivalente Ausbeute (vorausgesetzt, daß sich AlCl_3 wie eine einbasische Säure verhält). Daraus folgt, daß AlCl_3 höchstwahrscheinlich während des ganzen Verlaufs der Reaktion mit den Komponenten des Reaktionssystems umkehrbare Komplexe bilden und sich somit nicht als chemisches Reagens verhalten dürfte. Seine katalytische Rolle ist offensichtlich auf die Aktivierung und Steigerung der Reaktionsfähigkeit sowohl der *Schiffschen* Base als vermutlich auch des Phosphonessigsäureesters beschränkt. Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

Es sei noch hervorgehoben, daß die Ausbeuten an den von uns erhaltenen Anlagerungsprodukten sich auf die Rohsubstanzen beziehen, die gelegentlich einen beträchtlich niedrigeren (um 10—15°) Schmp. als die umkristallisierten Stoffe besitzen. Die Analyse einer solchen Rohsubstanz ergab jedoch, daß sie hinreichend rein ist (s. exper. Teil, A 1 b). Möglicherweise beruht die Schmelzpunkterniedrigung auf Beimengungen von Diastereomeren, und nicht auf Stoffen von anderer Zusammensetzung. Versuche, diese Diastereomeren abzutrennen, wurden jedoch nicht unternommen.

Experimenteller Teil

A. Anlagerung von Phosphonessigsäure- und Phosphonacetonitrilestern an *Schiffsche* Basen in Gegenwart von wasserfr. AlCl_3 .

Allgemeine Methodik

Einem Gemisch aus *Schiffscher* Base, Phosphonessigsäure- bzw. Phosphonacetonitrilester und etwas (0,5—1 ml) Benzol wird nach Erwärmen auf 40—50° und unter Umrühren wasserfr. AlCl_3 portionsweise (in der Regel 2 Portionen je 0,005 Mol) hinzugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stde. bei derselben Temp. gerührt, abgekühlt, mit 10proz. NaOH behandelt, 1 Stde. bei Raumtemp. kräftig gerührt und bei 0° etwa 12 Std. (in einzelnen Versuchen 20 Std.) stehengelassen. Das abgeschiedene halbstarre Produkt wird filtriert, mit 10proz. NaOH, sodann mit reinem Wasser bis zur neutralen

Reaktion gewaschen und im Vak. bei Raumtemp. getrocknet. Das wasserfr. Produkt wird zur Entfernung der nicht umgesetzten Ausgangsstoffe mit n-Hexan behandelt, abfiltriert und nochmals getrocknet. Die so erhaltenen Anilinoester werden aus CCl_4 bzw. Alkohol umkristallisiert oder, gelegentlich, durch Fällung aus CCl_4 -Lösung mit n-Hexan gereinigt.

Bei einigen Versuchen wurde das Reaktionsgemisch mit verd. HCl (1 : 10) statt mit NaOH behandelt, wodurch abgesehen von der Entfernung des AlCl_3 auch noch die Hydrolyse des nicht umgesetzten Teils der *Schiffschen* Base bewirkt wird. Falls das nach der Hydrolyse abgeschiedene ölige Produkt wegen unzureichender Erstarrung bei der Abkühlung nicht filtrierbar ist, wird es durch Dekantieren mit Wasser gewaschen und heiß in Alkohol gelöst; nach Abkühlung kristallisiert der Anilinoester aus.

Spezieller Teil

1. Diäthylester der 1-Carbäthoxy-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäure (7)

a) 2,24 g (0,01 Mol) **1** und 1,81 g (0,01 Mol) **4** werden in Gegenwart von 0,66 g (0,005 Mol) wasserfr. AlCl_3 und 1 ml Benzol 1 Stde. auf 50° erhitzt und mit 10 ml 10proz. NaOH hydrolysiert. Nach Behandlung des Reaktionsprodukts mit Hexan fallen 1,68 g (41,5%) **7** an; Schmp. $144\text{--}146^\circ$ (nach zweimaliger Umkristallisation aus Alkohol: Schmp. $155\text{--}156^\circ$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NP}$. Ber. C 62,21, H 6,96, P 7,64, N 3,45.
Gef. C 62,10, H 7,26, P 7,32, N 3,37.

IR-Spektrum (in Nujol): Doppelmax. $1245\text{--}1265\text{ cm}^{-1}$ (P=O beeinfl.) $1,285\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{P}=\text{O}_{\text{frei}}$), 1736 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$), 3340 cm^{-1} ($\nu\text{NH}_{\text{assoc.}}$).

b) In analoger Weise erhält man aus den gleichen Mengen an Reagentien und Benzol, doch in Gegenwart von 0,33 g (0,0025 Mol) AlCl_3 nach saurer Hydrolyse mit 10 ml HCl (1 : 10) 1,73 g (42,7%) **7**, Schmp. $140\text{--}142^\circ$.

Analyse des Rohprodukts:

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NP}$. Ber. C 62,21, H 6,96, P 7,64.
Gef. C 62,08, H 7,02, P 7,42.

c) 1,81 g **4**, 2,24 g **1** und 0,66 g AlCl_3 liefern nach Erhitzen auf 50° unter Benzolabschluß und bei alkal. Hydrolyse 1,17 g (28,9%) **7**, Schmp. $135\text{--}138^\circ$.

d) Dieselben Reagentienmengen und AlCl_3 liefern in Gegenwart von 1 ml Benzol, doch ohne vorausgegangenes Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 50° , bei saurer Hydrolyse ein gelbgrünes Öl, das nach Abkühlen nicht hinreichend erstarrt und nach Behandlung mit Alkohol (heiß) 0,70 g (17%) **7** vom Schmp. $119\text{--}125^\circ$ ergibt. Nach Umkristallisieren aus CCl_4 : Schmp. $133\text{--}137^\circ$.

2. Diäthylester der 1-Carbäthoxy-2-m-chloranilino-2-phenyl-äthanphosphonsäure (8)

a) 2,16 g (0,01 Mol) **5**, 2,24 g **1**, 0,66 g AlCl_3 und 1 ml Benzol liefern bei 50° und nach saurer Hydrolyse 2,59 g (59%) **8**; Schmp. nach Umkristallisieren aus CCl_4 : $143\text{--}145^\circ$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NPCL}$. Ber. C 57,34, H 6,18, P 7,04, N 3,25.
Gef. C 57,26, H 6,45, P 7,13, N 3,25.

b) Wie sub 2 a, doch bei alkal. Hydrolyse des Reaktionsgemisches, erhält man 1,77 g (40,2%) **8** vom Schmp. $139\text{--}141^\circ$.

3. *Diäthylester der 1-Carbäthoxy-2-p-chloranilino-2-phenyl-äthanphosphonsäure (9)*

2,16 g **6**, 2,24 g **1**, 1 ml Benzol und 0,66 g AlCl_3 liefern bei 50° nach alkal. Hydrolyse 1,63 g (37%) **9** vom Schmp. $123\text{--}125^\circ$. Nach zweimaliger Fällung aus CCl_4 mit n-Hexan: Schmp. $131\text{--}133^\circ$; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NPCI}^*$.

4. *Diisopropylester der 1-Carbäthoxy-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäure*

a) 2,52 g (0,01 Mol) **2**, 1,81 g **4** und 1 ml Benzol werden auf $50\text{--}55^\circ$ erwärmt. Nach einmaligem Zusatz von AlCl_3 und 1stdg. Erhitzen auf dieselbe Temp., alkal. Hydrolyse und Abkühlung fällt ein halbstarres Produkt an, das gewaschen, getrocknet, in heißem Alkohol gelöst und heiß filtriert wird. Es fallen 0,2 g eines unterhalb 300° nicht schmelzbaren Stoffes an. Aus dem Filtrat kristallisiert nach Abkühlung **10** aus; Ausb. 1,40 g (32,3%), Schmp. nach Umkristallisieren aus CCl_4 : $142\text{--}144^\circ$; $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NP}^*$.

b) Wie vorstehend, doch bei $45\text{--}50^\circ$, AlCl_3 -Zugabe in 2 Portionen und saurer Hydrolyse; es fallen 1,60 g (36,9%) **10** vom Schmp. $141\text{--}143^\circ$ an.

5. *Diisopropylester der 1-Carbäthoxy-2-m-chloranilino-2-phenyläthanphosphonsäure (11)*

a) Nach Umsetzung von 2,52 g **2**, 2,16 g **5**, 1 ml Benzol und 0,66 g AlCl_3 , Erhitzen auf 50° und alkalischer Hydrolyse beträgt die Ausb. an **11** (Schmp. $148\text{--}151^\circ$) 2,70 g (57,8%). Nach Umkristallisieren aus CCl_4 : Schmp. $158\text{--}159^\circ$ $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NPCI}^*$.

b) Ein analoger Versuch lieferte bei saurer Hydrolyse 2,20 g (47%) **11** vom Schmp. $142\text{--}144^\circ$.

6. *Diisopropylester der 1-Carbäthoxy-2-p-chloranilino-2-phenyläthanphosphonsäure (12)*

a) 2,52 g **2**, 2,16 g **6**, 1 ml Benzol und 0,66 g AlCl_3 liefern nach Erhitzen auf 50° und alkal. Hydrolyse 2,65 g (56,7%) **12**; Schmp. nach Umkristallisieren aus CCl_4 : $165\text{--}167^\circ$; $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{NPCI}^*$.

b) Aus denselben Mengen an Ausgangsstoffen, doch bei saurer Hydrolyse und ohne Behandlung des Reaktionsprodukts mit n-Hexan Ausb. an **12** 3,40 g; nach Waschen mit Hexan, Ausb. 2,80 g (60%), Schmp. $165\text{--}167^\circ$.

7. *Diäthylester der 1-Cyan-2-anilino-2-phenyl-äthanphosphonsäure (13)*

a) Umgesetzt werden 1,77 g (0,01 Mol) **3**, 1,81 g **4**, 1 ml Benzol und 0,66 g AlCl_3 bei 50° . Nach alkal. Hydrolyse scheidet sich ein öliges Produkt ab, das nach 20stdg. Kühlung als Oberschicht erstarrt, während sich ein schwerer weißer Bodenkörper (0,2 g, unterhalb 300° nicht schmelzbar) absetzt. Das erstarrte Produkt (Öl) wird auf ein Filter gebracht und wie sub 1a weiterbehandelt. Ausb. an **13** (Schmp. $109\text{--}110^\circ$) 1,20 g (33,5%). Nach Umkristallisation aus CCl_4 Schmp. $122\text{--}123^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2\text{P}$. Ber. C 63,68, H 6,47, P 8,64, N 7,82.

Gef. C 63,65, H 6,62, P 8,77, N 7,91.

* Die Analyse (CH, P) lieferte Werte, welche die angegebene Formel bestens bestätigen.

IR-Spektrum (in CHCl_3 , NaCl-Prisma): 1285 cm^{-1} ($\nu\text{ P}=\text{O}_{\text{frei}}$), 2253 cm^{-1} ($\nu\text{ C}\equiv\text{N}$), 3380 cm^{-1} und 3430 cm^{-1} ($\nu\text{ NH}_{\text{assoc.}}$ und frei).

b) Zur Auflösung von 3,01 g (0,017 Mol) **3** und 3,08 g (0,017 Mol) **4** in 2 ml Benzol werden bei Raumtemp. 2,27 g (0,017 Mol) AlCl_3 in einer Portion zugesetzt. Der schwere Bodensatz wird 2 Stdn. mit 15 ml 10proz. NaOH verrührt, mit reinem Wasser ausgewaschen, getrocknet und dann mit wasserfr. Äther behandelt. Das Produkt schmilzt unter 300° nicht und ist in herkömmlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Ausb. 7,62 g (91,1%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Ausgangsstoffe, einschl. des Katalysators).

B. Umsetzung von Phosphonessigsäureestern mit *Schiffschen* Basen in Gegenwart alkal. Katalysatoren.

1. Natriumamid als Katalysator

a) 2,52 g **2**, 2,16 g **5**, 1 ml absol. Äther und 0,1—0,2 g NaNH_2 werden 1 Stde. auf $40\text{--}50^\circ$ erwärmt und 2 Stdn. bei Zimmertemp. mit verd. HCl (1:4) behandelt; sodann wird das Reaktionsgemisch 20 Stdn. gekühlt. Das halbstarre Produkt wird filtriert, mit verd. HCl, Wasser, etwas Alkohol und schließlich mit n-Hexan gewaschen. Ausb. an **11** (Schmp. $124\text{--}131^\circ$) 0,60 g (12,8%). Nach Umkristallisieren aus CCl_4 Schmp. $158\text{--}159^\circ$. Mischschmp. mit **11** (nach A 5 a gewonnen) zeigt keine Depression.

b) In der gleichen Weise wie vorstehend erhält man aus 2,24 g **1**, 2,16 g **5**, 1 ml Äther und 0,1—0,2 g NaNH_2 0,50 g (11,4%) **11**, Schmp. $142\text{--}144^\circ$.

2. Alkoholfr. Natriumalkoholat als Katalysator

2,52 g **2**, 2,16 g **5**, 1 ml Äther und 0,68 g (0,01 Mol) alkoholfr. Natriumäthylat (gewonnen nach⁹) werden 2 Stdn. auf $60\text{--}65^\circ$ erwärmt. Weitere Behandlung des Gemisches wie sub B 1 a. Ausb. an **11**: 0,3 g (6,4%), Schmp. $135\text{--}140^\circ$.

Schmelzpunktbestimmung in allen Versuchen mit dem *Kofler*-Apparat. Die Autoren nehmen die Gelegenheit wahr, dem Oberchemiker Frau *L. Gornova* für die am Labor für organische Mikroanalyse durchgeführten Untersuchungen ihren verbindlichen Dank auszusprechen.

⁹ *A. E. Arbuzow*, J. russ. phys.-chem. Gesellschaft **38**, 1648 (1906).