

SYNTHESE DER β -HYDROXYÄTHANPHOSPHONSÄURE

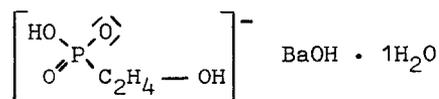
Walter Vogt

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz
Mitteilung aus dem Sonderforschungsbereich Chemie, Physik und biologische
Funktionen der Makromoleküle

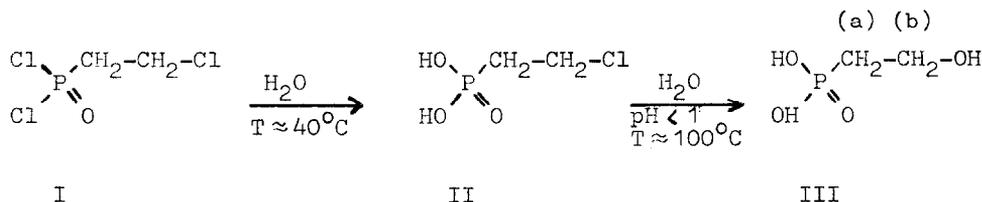
(Received in Germany 16 February 1970; received in UK for publication 27 February 1970)

In β -Stellung durch -OH substituierte Phosphonsäuren sind im allgemeinen schwer zugängliche Verbindungen. Obwohl verschiedene Synthesewege zur Herstellung des Grundkörpers dieser Reihe, der β -Hydroxyäthanphosphonsäure, beschrieben wurden^{1,2)}, gelang es uns nie, nach diesen Methoden zu einem eindeutig definierten Produkt zu gelangen. Das folgende, in jedem Schritt gesicherte Verfahren führte schließlich zum Ziel: Nach Kinnear und Perren³⁾ wurde aus PCl_3 , Äthylenchlorid und AlCl_3 das β -Chloräthanphosphonsäuredichlorid (I) hergestellt. Das zunächst erhaltene Rohprodukt ist allerdings ein Gemisch, das eine erhebliche Menge an α -Chloräthanphosphonsäuredichlorid enthält; durch fraktionierte Destillation lassen sich die beiden Isomeren jedoch trennen. Die Ausbeute an reinem β -Chloräthanphosphonsäuredichlorid lag bei 30 %. Durch Hydrolyse des Säurechlorids mit viel Wasser und Eindampfen im Vacuum bei maximal 40°C erhält man die β -Chloräthanphosphonsäure (II) in quantitativer Ausbeute. Es ist bekannt⁴⁾, dass der Versuch, das β -Chloratom mit NaOH gegen OH auszutauschen, zum Zerfall der Verbindung in Phosphorsäure, Äthylen und Cl^- führt. Wir haben nun gefunden, dass man die Verseifung in stark saurer Lösung, d.h. bei $\text{pH} < 1$, vornehmen muß. Unter diesen Bedingungen erhält man die gewünschte β -Hydroxyäthanphosphonsäure (III) in etwa 60 % Ausbeute. In der Praxis löst man die β -Chlorverbindung in Wasser und erhitzt. Das Fortschreiten der Reaktion läßt sich leicht durch Titration des abgespaltenen Cl^- verfolgen. Im Bombenrohr bei 120°C erfolgt die Hydrolyse mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Stunden. Zur Zerstörung von restlicher β -Chloräthanphos-

phosphorsäure und zur Abtrennung von HCl und von der als Nebenprodukt entstandenen Phosphorsäure wird mit Bariumhydroxid auf pH 11 gebracht und 10 min gekocht. Dabei kann das in heißem Wasser relativ schwer lösliche Bariumsalz der β -Hydroxyäthanphosphonsäure ausfallen; es geht beim Abkühlen langsam wieder in Lösung. Die vom Bariumphosphat abfiltrierte Lösung des Bariumsalzes wird durch Einwerfen von festem CO_2 abgestumpft (pH 6-7) und im Vacuum bei maximal 40°C zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, der etwas BaCO_3 enthält, das vorher als $\text{Ba}(\text{HCO}_3)_2$ löslich war, wird mit Wasser aufgenommen und filtriert. Unter Rühren wird langsam das doppelte Volumen Methanol zugetropft. Das Bariumsalz fällt dabei zunächst gelartig an, wird aber schnell kristallin; das Bariumchlorid bleibt in Lösung. Zur weiteren Reinigung wird noch einmal aus $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ umgefällt. Das so erhaltene Bariumsalz hat etwa die Zusammensetzung:



Die freie β -Hydroxyäthanphosphonsäure läßt sich durch Chromatographie über einen stark sauren Kationenaustauscher aus dem Bariumsalz regenerieren.



Die reine, über P_2O_5 getrocknete β -Hydroxyäthanphosphonsäure ist eine stark saure, farblose, sirupartige Substanz. Sie ist leicht löslich in Wasser und Alkohol oder Chloroform. Sie wird durch Kaliumpermanganat schnell oxydiert, wobei Phosphorsäure entsteht. Mit Ammoniummolybdatreagenz reagiert sie nicht. Bei der Titration mit NaOH erweist sie sich erwartungsgemäß als zweibasig mit pk_a -Werten von 2,1 und 7,0. Im Gegensatz zur β -Chloräthanphosphonsäure entwickelt sie selbst mit heißer NaOH kein Äthylen. Der Strukturbeweis gründet sich auf den Gang der Synthese, die titrimetrische Bestimmung des Äquivalenzgewichtes und vor allem auf die NMR-Spektren des Endproduktes und der Zwischenstufen. Das 60-MHz-NMR-Spektrum einer Lösung der β -Hydroxyäthanphosphonsäure

in CD_3OD zeigt 2 Gruppen von je 6 Linien mit Zentren bei 2.06 ppm (b) und 3,85 ppm (a), bezogen auf Tetramethylsilan. Bei den 6 Linien handelt es sich jeweils um Triplets (Kopplungskonstante 7,5 Hz) der beiden Methylengruppen, die durch den Phosphor noch einmal aufgespalten werden mit Kopplungskonstanten von 11,5 Hz (a) und 18,5 Hz (b).

Das β -Chloräthanphosphonsäuredichlorid wurde folgendermaßen erhalten (Variante gegenüber ³):

Eine Mischung aus 1374 g PCl_3 (10 mol), 1334 g AlCl_3 und 465g 1.2-Dichloräthan (5 mol) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß so lange bei etwa 50°C gerührt, bis alles AlCl_3 in Lösung gegangen war (etwa 20 h). (Erhöhung der Temperatur beschleunigt die Reaktion, begünstigt aber die Bildung von α -Chloräthanphosphonsäuredichlorid). Überschüssiges PCl_3 , das sich als obere Phase abscheidet, wurde abgetrennt und verworfen. Die Lösung der entstandenen Komplexverbindung wurde mit 7,5 l CH_2Cl_2 verdünnt, und entsprechend der Originalvorschrift wurden bei $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ unter heftigem Rühren 1260 g Wasser langsam eingetropft. Diese letzte Operation wurde in 5 gleichen Teilansätzen durchgeführt. Nach Abfiltrieren des $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ wurde zuerst das CH_2Cl_2 bei Normaldruck und dann der Rückstand im Vacuum rasch destilliert (K_p bis $110^\circ\text{C}/12$ mmHg). Die Rohausbeute an Gemisch aus α - und β -Chloräthanphosphonsäuredichlorid betrug (72 + 78 + 92 + 85 + 94) = 421 g (= 46 % bez. auf $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$). Nach sehr sorgfältiger wiederholter Fraktionierung wurden 260 g (28 %) β -Chloräthanphosphonsäuredichlorid erhalten; $K_{p,12}$ 98°C . Gaschromatographisch geprüfte Reinheit: >99%. Die Ausbeute an reinem α -Chloräthanphosphonsäuredichlorid betrug 40 g (= 4 %); $K_{p,12}$ 81°C .

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Kern und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Literatur

- 1) G.V. Chelintsev und V.K. Kuskov, J. Gen. Chem. (USSR) 16 (1946) 1481;
ref. CA 41 (1947) 5441c.
- 2) J. Prat, L. Bourgeois und P. Ragon, Mém. services chim. état (Paris) 34
(1948) 393; ref. CA 44 (1950) 5801d.
- 3) A.M. Kinnear und E.A. Perren, J. Chem. Soc. 1952, 3437.