

Cyclische intramolekulare Ester von Äthanolamin-N-methylenphosphonsäuren*)

Von K.-H. WORMS und K. WOLLMANN

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht. Bei der Umsetzung von Monoäthanolamin mit Formaldehyd und phosphoriger Säure bildet sich ein Gemisch von 2-Hydroxy-2-oxo-4-phosphonylmethyl-1,4,2-oxazaphospha(V)-cyclohexan (Verb. I) und Äthanolamin-N,N-dimethylenphosphonsäure (Verb. II); bei Umsetzung von Diäthanolamin mit Formaldehyd und phosphoriger Säure bilden sich analog 2-Hydroxy-2-oxo-4-(β -hydroxyäthyl)-1,4,2-oxazaphospha(V)-cyclohexan (Verb. III) neben Diäthanolamin-N-methylenphosphonsäure (Verb. IV).

Abstract. The reaction of monoethanolamine with formaldehyde and phosphorous acid gives a mixture of 2-hydroxy-2-oxo-4-phosphonylmethyl-1,4,2-oxazaphospha(V)-cyclohexane and monoethanolamine-N,N-dimethylenephosphonic acid; similarly, diethanolamine, formaldehyde and phosphorous acid yield 2-hydroxy-2-oxo-4-(β -hydroxyethyl)-1,4,2-oxazaphospha(V)-cyclohexane along with diethanolamine-N-methylenephosphonic acid.

Theoretischer Teil

Aminomethylenphosphonsäuren lassen sich auf verschiedenen Wegen herstellen. Ein Weg ist die Umsetzung von Amin mit Formaldehyd und Dialkylphosphiten zu den Estern der Aminomethylenphosphonsäuren und anschließende Hydrolyse¹⁾.

Setzt man die Amine mit Chlormethanphosphonsäure in alkalischer Lösung um, so erhält man die Salze der Aminomethylenphosphonsäuren²⁾. Durch Umsetzung von Diäthanolamin mit Chlormethanphosphonat entsteht ein Gemisch von Hydroxymethanphosphonat und dem Salz von IV, aus dem letzteres relativ leicht gewonnen werden kann. Führt man die Umsetzung mit Monoäthanolamin durch, so erhält man neben Hydroxymethan-

*) Vorbericht: Z. anorg. allg. Chem. **379**, 337 (1970).

¹⁾ M. I. KABACHNIK u. T. Y. MEDVED, Doklady Akad. Nauk SSSR (Ber. Akad. Wiss. UdSSR) **83**, 689 (1952); ref. CA **47**, 2724h (1953); E. K. FIELDS, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1528 (1952).

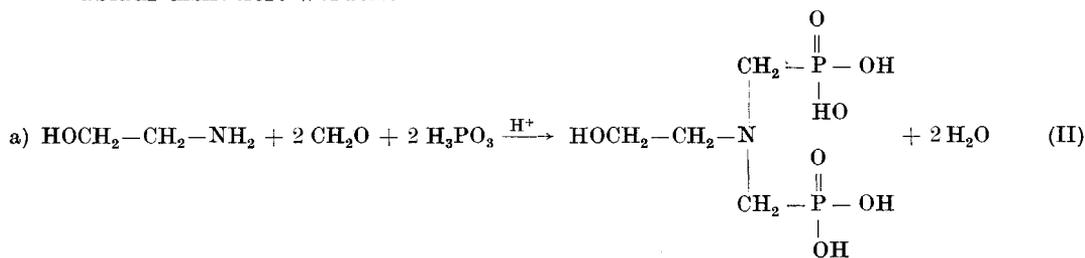
²⁾ G. SCHWARZENBACH, H. ACKERMANN u. P. RUCKSTUHL, Helv. chim. Acta **32**, 1175 (1944); W. M. RAMSEY u. C. KEZERIAN, US-Pat. 2964549 (Victor Chemical Works, angem. 16. 6. 1958).

phosphonat das Salz von II und Äthanolamin-N-methylenphosphonat. In diesem Fall läßt sich das Salz von II nach eigenen Arbeiten nur umständlich rein isolieren.

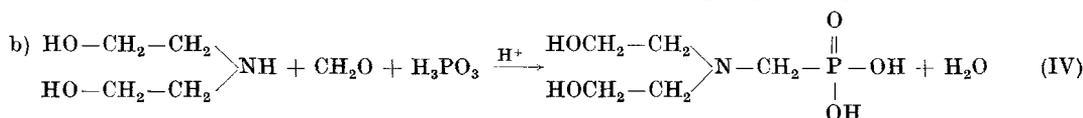
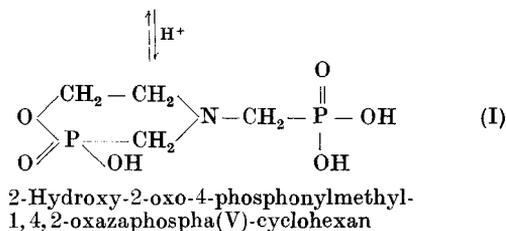
Nach einer älteren Methode von PIKL und ENGELMANN erhält man aus Methylolamiden mit PCl_3 Aminomonomethylenphosphonsäuren³⁾.

Die rationellste Methode stellt die Umsetzung von Aminen bzw. Ammoniak mit Formaldehyd und phosphoriger Säure in stark mineralaurer Lösung dar⁴⁾.

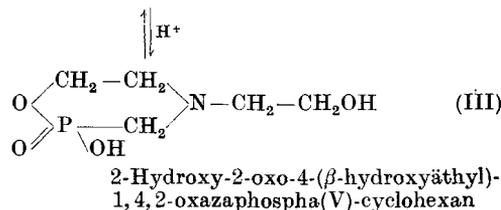
Für die Umsetzung von Mono- und Diäthanolamin mit Formaldehyd und phosphoriger Säure in stark salzsaurer Lösung kann folgender Reaktionsablauf diskutiert werden:



Äthanolamin-N,N-dimethylenphosphonsäure



Diäthanolamin-N-methylenphosphonsäure



³⁾ M. ENGELMANN u. J. PIKL, US-Pat. 2304156 (du Pont de Nemours u. Co., angem. 7. 3. 1940); J. PIKL, US-Pat. 2328358 (du Pont des Nemours u. Co, angem. 23. 1. 1941).

⁴⁾ K. MOEDRITZER u. R. R. IRANI, J. org. Chemistry **5**, 1603 (1966). DAS 1214229 (Monsanto Chemical Company; US-Prior. v. 12. 11. 1962).

In 4n HCl bei 25°C stellt sich mit einer Halbwertszeit von 24 h ein 1:1-Gleichgewicht zwischen den Verbindungen I und II bzw. III und IV ein, gleichgültig, ob man von den „offenen“ Formen oder den intramolekularen Estern ausgeht. Aus den Gleichgewichtsgemischen ist I durch Fällen mit Methanol und III durch Fällen mit Dimethylformamid leicht kristallin erhältlich. Die Gleichgewichtsanteile lassen sich durch Papierchromatographie ermitteln, wobei zur Trennung von I und II das saure Fließmittel nach GRUNZE-THILO⁵⁾, zur Trennung von III und IV jedoch ein Gemisch aus wäßrigem Ammoniak und Butanol geeignet waren.

Die Verbindungen I und III sind hydrolytisch relativ stabil, werden aber durch eintägiges Kochen mit starken Laugen leicht in die Salze von II und IV überführt. Durch Behandlung mit sauren Ionenaustauschern kann man hieraus die Säuren in verdünnter Lösung erhalten. Durch vorsichtiges Einengen der Lösung von IV erhält man nach Kristallisation mit Dimethylformamid die Verbindung in reiner Form. Der pH-Wert einer verdünnten Lösung liegt gemäß den Eigenschaften der Verbindung als inneres Salz bei etwa 3,5–4.

Das Gleichgewicht zwischen III und IV stellt sich bei diesem pH-Wert noch nicht ein. Versuche, auf ähnlichem Wege die Verbindung II zu erhalten, führten wegen des stärker sauren Charakters dieser Verbindung jedoch nicht zu reinem II, da sich bereits beim Einengen das Gleichgewichtsgemisch bildet. Gleiches gilt nach unseren Untersuchungen auch dann, wenn II nach US-Patent 2964549 hergestellt wird. Das in diesem Patent als Reaktionsprodukt beschriebene Öl ist ein Gemisch von I und II.

Durch potentiometrische Titration können alle Verbindungen leicht charakterisiert werden. Die erhaltenen Kurven sind in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben.

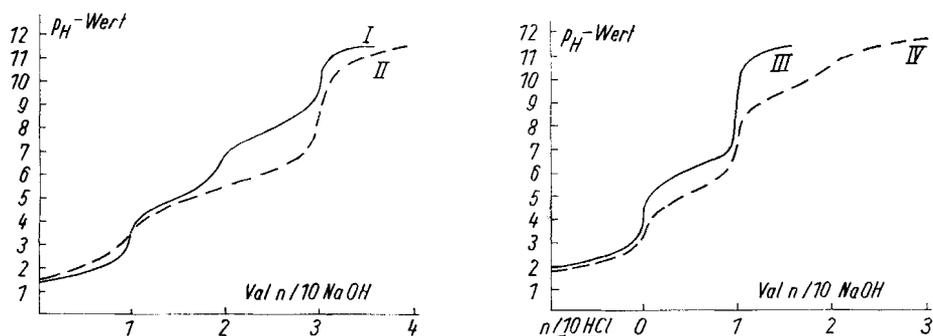


Abb. 1 und 2. Potentiometrische Titration der Verbindungen I–IV

⁵⁾ H. GRUNZE u. E. THILO, Die Papierchromatographie der kondensierten Phosphate, 2. Aufl., S. 6, Akademie Verlag Berlin, 1955.

Die Struktur der neuen Verbindungen I und III wird auch durch Untersuchung der Phosphorkernresonanz bestätigt⁶⁾.

Dr. IRANI teilte uns folgendes mit: „Das Phosphorkernresonanzspektrum bestätigt die cyclische 6-Ring-Struktur von I und III. Im Spektrum der Verbindung I liegen zwei Arten von Phosphoratomen vor. Die erste Resonanz bei $-8,2$ ppm entspricht einer üblichen Methylenphosphonsäure. Sie ist, bedingt durch die Methylenprotonen, in ein Triplett aufgespalten. Die zweite Resonanz bei $-5,1$ ppm ist Phosphor in einem 6-Ring zuzuordnen, in dem die Phosphor-Absorption durch die benachbarten Methylenprotonen und die α -Methylenprotonen, die über eine Esterbindung verbunden sind, in ein Quintett aufgespalten sind. Bei der Verbindung III wird erwartungsgemäß nur ein Quintett bei $-4,95$ ppm beobachtet.“

Experimenteller Teil

A. Herstellung der Verbindung I

In eine Lösung von 3 Mol H_3PO_3 in 500 cm³ Wasser wurden unter Kühlung 3 Mol PCl_3 eingetropft. Durch Umsetzung von 3 Mol Monoäthanolamin mit 250 cm³ konz. HCl wurde eine annähernd neutrale Äthanolaminhydrochloridlösung hergestellt. Nach Vereinigung der beiden Lösungen erfolgte die Zugabe von 6,6 Mol Paraformaldehyd (zweckmäßig in Tablettenform) bei 90°C unter Rühren während 3 Stunden, nach einstündigem Kochen unter Rückfluß Abdestillieren von 300 cm³ Wasser im Vakuum. Zu dem Rückstand wurde das gleiche Volumen Methanol gegeben und zur Kristallisation stehengelassen. Nach einer Woche wurde abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 200 g I ($\sim 29\%$ d. Th.).

Bei Stehenlassen der Mutterlauge konnten im Laufe eines Jahres weitere Anteile von I gewonnen werden (Gesamtausbeute: $\sim 65\%$).

Um Restmengen Chlorid im Kristallinat zu entfernen, lösten wir in der Hitze in 50proz. Alkohol, versetzten mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung und ließen zur Kristallisation abkühlen.

Analysen $C_4H_{11}O_6NP_3$ (I)	gef. %	ber. für I	ber. für II
C	21,16	20,80	19,30
H	5,07	4,80	5,26
N	6,32	6,06	5,63
P	27,00	26,85	24,90
Molgew. (errechnet aus potentiometr. Titration)	233	231,1	249,1

Die Verbindung war chromatographisch rein.

B. Herstellung der Verbindung III

Wie unter A. beschrieben, wurde durch Zutropfen von 2 Mol PCl_3 zu einer Lösung von 2 Mol H_3PO_3 in 200 cm³ Wasser eine HCl-gesättigte H_3PO_3 -Lösung hergestellt und mit einer konz. Lösung von 4 Mol Diäthanolaminhydrochlorid vereinigt. Bei 90°C wurden im Lauf von 3 Stunden 4,4 Mol Paraformaldehyd in Tablettenform zugegeben. Nach einstündigem Kochen unter Rückfluß engten wir im Vakuum ein bis zur Sirupdicke und lösten

⁶⁾ Die kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen wurden von Dr. R. R. IRANI, Monsanto Company, St. Louis, durchgeführt, dem wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

unter Erwärmen in 3 l Dimethylformamid. Nach mehrwöchigem Stehen wurden 252 g III (35% d. Th.) kristallin abgeschieden. Zur Beseitigung von Chlorid wurde III in Wasser gelöst und in der Hitze mit Dimethylformamid bis zur Trübung versetzt. Das Kristallisat wurde mit Dimethylformamid und Äther gewaschen. Aus der Mutterlauge können bei längerem Aufbewahren weitere Anteile Kristallisat gewonnen werden.

Analysen $C_8H_{12}O_4NP$ (III) gef. %	ber. für III	ber. für IV
C	33,65	30,16
H	6,86	7,08
N	7,49	7,03
P	16,76	15,59
Molgew. (errechn. aus potentiometr. Titration)	181	199,2

Die Verbindung war chromatographisch rein.

C. Herstellung des Tetranatriumsalzes der Verbindung II

0,43 Mol I, gelöst in 600 g 25proz. NaOH, wurden 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsprodukt mit 300 cm³ Wasser verdünnt. Nach Zugabe von 1,3 l Alkohol schied sich eine ölige Phase aus. Diese wurde angetrennt, mit Eisessig auf pH 5 gestellt und zur Vertreibung von CO₂ 15 Minuten gerührt. Mit 40proz. NaOH wurde auf pH 12 eingestellt und mit A-Kohle filtriert. Das Filtrat wurde mit der doppelten Menge Alkohol versetzt. Es schied sich ein Öl aus, das sich langsam in große Kristalle umwandelte. Ausbeute nach Umfällen: 87 g (~78% d. Th.).

Analysen $C_4H_9NP_2O_7Na_4 \cdot 10 H_2O$	gef. %	ber. %
C	9,05	9,30
H	5,40	5,66
N	2,51	2,71
P	11,81	12,00
Na	17,20	17,80
H ₂ O (Trocknung 110° Vakuum)	34,7	34,8
Molgew. (lt. potentiometr. Titration)	515	517,2

Das Salz war chromatographisch rein.

Umwandlung von $C_4H_9NP_2O_7Na_4 \cdot 10 H_2O$ in das Pentahydrat: Das Dekahydrat wird in der Siedehitze mit der eben ausreichenden Menge Methanol gelöst, aus der es beim Abkühlen nach einiger Zeit (30 min bis 1 Tag) als Pentahydrat auskristallisiert.

D. Herstellung der Verbindung IV

0,28 Mol III, gelöst in 300 cm³ 25proz. NaOH, wurden 24 Std., in einem Nickelgefäß auf 115°C erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser auf 1,2 l wurde mittels Lewatit S 100 von Natriumionen befreit und im Vakuum bis zur Sirupdicke eingeeengt. Wir lösten das Produkt in heißem Dimethylformamid, kühlten die Lösung auf 0°C ab und wuschen die ausgeschiedenen Kristalle mit Dimethylformamid und Äther. Die Ausbeute an IV betrug 30,5 g = 55,4% d. Th. Das Produkt war rein laut Chromatogramm und potentiometrischer Titration. Es war röntgenographisch mit einem nach einem anderen Verfahren hergestellten Produkt identisch²⁾.

Analysen $C_8H_{14}NPO_8$ (IV) gef. %	ber. %
C	29,94
H	7,00
N	7,03
P	15,40
Molgew. (lt. potentiometr. Titration)	201
	199,2

E. Untersuchung der Gleichgewichtsreaktionen

Zur Bestimmung der Gleichgewichte I–II und III–IV wurden jeweils 500 mg Substanz in 10 cm³ 4n HCl (bei II, 1,1 g in 10 cm³ 4,8 n HCl) gelöst. Die Lösung wurde bei 25°C im Thermostaten aufbewahrt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben entnommen, auf das doppelte Volumen verdünnt und sofort zur Papierchromatographie verwandt.

F. Papierchromatographie

Man trägt Substanzmengen von etwa 20 γ P auf. Bewährt haben sich sogenannte Kreuz-Chromatogramme auf Rundfilterpapieren (Whatman Nr. 1). Es gelangten zwei verschiedene Fließmittel zur Anwendung:

a) Saures Fließmittel nach GRUNZE-THILO (Trennung I–II)

- 1400 cm³ Isopropanol
- 200 cm³ Wasser
- 400 cm³ 20proz. Trichloressigsäure
- 6 cm³ 25proz. Ammoniaklösung

b) Mit 2n Ammoniaklösung gesättigtes n-Butanol (Trennung III–IV)

	Rf-Werte	
	Saures Standard- Fließmittel	2n NH ₃ /Butanol
I	0,45	—
II	0,60	—
III	0,65	0,17
IV	0,70	0,05

Zur Entwicklung wird das getrocknete Chromatogramm zunächst mit einer 25proz. KHCO₃-Lösung besprüht und einige Minuten Bromdämpfen ausgesetzt. Weitere Entwicklung, wie üblich, mit salpetersaurer Ammoniummolybdatlösung und Reduktion mit metolhaltiger Natriumsulfitlösung (2 g Metol, 10 g Na₂SO₃, 300 g Na₂S₂O₅, mit Wasser auf 1 l aufgefüllt). Anstelle dieser Methode kann man auch die getrockneten Chromatogramme mit einer verdünnten Eisenrhodanidlösung besprühen (3,37 g FeCl₃, 3,62 g/KSCN in 500 cm³ Wasser).

Die Positionen der einzelnen Substanzen heben sich dann weiß vom rosa Untergrund ab. Die quantitative Chromatographie wurde in üblicher Weise durchgeführt.

Düsseldorf, Laboratorien der Henkel & Cie GmbH.

Bei der Redaktion eingegangen am 24. September 1970.

Anshr. d. Verf.: Dr. K.-H. WORMS und Dr. K. WOLLMANN
Laboratorien der Henkel & Cie GmbH
4 Düsseldorf, Postfach 1100