

der Umfällung aus Essigester/Cyclohexan fiel die Substanz in weißgelblichen Flocken an. Ausbeute: 65 mg. Schmp. 88—90°.

Reduktion von MB mit LiAlH_4

Zu einer Lösung von 25 mg LiAlH_4 in 8 ml absol. Äther wurde allmählich eine Lösung von 100 mg MB in 25 ml Äther hinzugegeben. Anschließend wurde 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Eiswasser und 0,5 ml 10proz. Schwefelsäure wurden die Schichten getrennt. Ausbeute: 78 mg Schmp. 87—89°.

Anschrift: Prof. Dr. H. Auerhoff, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27.

[Ph 653]

N. Kreutzkamp, K. Storck und C. Schimpfky Hydrazin- und Hydroxylamin-Derivate von Phosponigsäuren*)

Aus den Pharmazeutischen Instituten der Universität Marburg/Lahn
und der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 10. Oktober 1968)

Unterphosphorige Säure lagert sich an die Doppelbindungen von Phenylhydrazonen, Acylhydrazonen, Azinen und Oximen zu Derivaten von Hydrazin- und Hydroxylaminphosponigsäuren I, VII, X und XV an. Die Hydrazin-Derivate können auch aus Carbonylverbindungen, Hydrazin oder substituierten Hydrazinen und unterphosphoriger Säure dargestellt werden.

Hydrazino- and Hydroxylamino-phosphonous Acids

Addition of hypophosphorous acid to the double bonds of phenylhydrazones, acylhydrazones, azines and oximes yields derivatives of hydrazino- and hydroxylaminophosphonous acids I, VII, X and XV. The hydrazino-acids may be obtained also by reaction of carbonyl-compounds, hydrazine or substituted hydrazines and hypophosphorous acid.

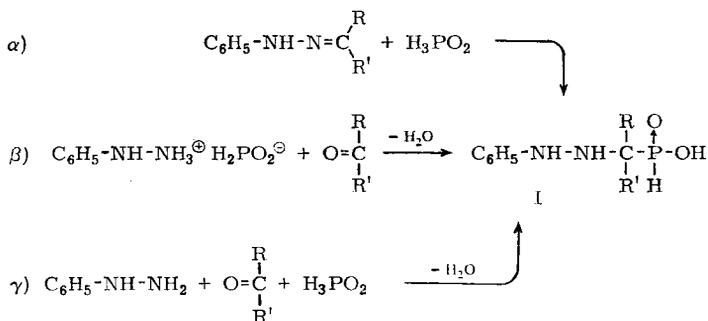
Durch Anlagerung unterphosphoriger Säure an Azomethine oder Enamine entstehen α -Amino-phosponigsäuren¹). Es war zu erwarten, daß ähnliche Umsetzungen auch an den Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindungen von Hydrazonen und Oximen unter Bildung von Hydrazin- und Hydroxylamin-Derivaten von Phosponigsäuren eintreten würden, zumal bereits *H. Schmidt* die Bildung einer Phenylhydrazino-phosponigsäure beim Erhitzen von Phenylhydrazinium-hypophosphit mit Aceton beobachtet hatte²).

*) Herrn Prof. Dr. *G. Schenck* zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹) *N. Kreutzkamp*, *C. Schimpfky* und *K. Storck*, Arch. Pharmaz. 300, 968 (1967) und 301, 247 (1968).

²) *H. Schmidt*, Chem. Ber. 81, 477 (1948).

Wie die Untersuchung ergab, können α -Phenylhydrazino-phosphonigsäuren (I) ähnlich wie die α -Amino-phosphonigsäuren¹⁾ auf mehreren Wegen dargestellt werden.

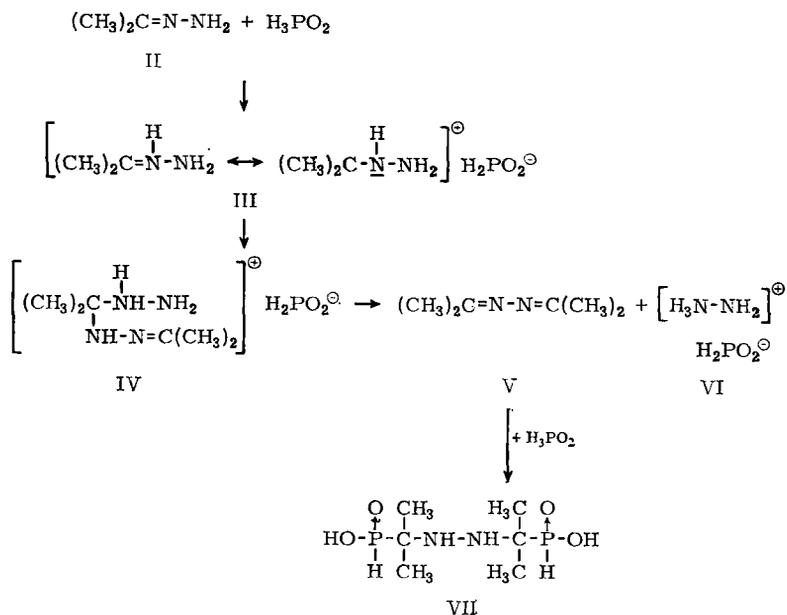


I	R	R'
a	H	C ₂ H ₅
b	CH ₃	C ₂ H ₅
c	CH ₃	CH ₂ -COOC ₂ H ₅
d	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -COOH
e	H	C ₆ H ₅
f	H	o-HO-C ₆ H ₄
g	-(CH ₂) ₅ -	

Außer der Addition von unterphosphoriger Säure an Phenylhydrazone von Carbonylverbindungen (α) sind auch Kondensationen von Phenylhydraziniumhypophosphit mit den freien Carbonylverbindungen (β) oder eine Reaktion der drei Einzelkomponenten (γ) möglich und in einigen Fällen der Anlagerungsreaktion überlegen.

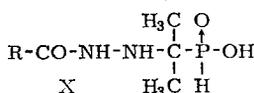
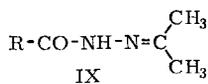
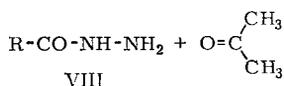
Die dargestellten Phenylhydrazino-phosphonigsäuren (I) sind kristalline Verbindungen von unterschiedlicher Stabilität; einige werden bereits beim Erwärmen ihrer Lösungen in Phenylhydrazone und unterphosphorige Säure gespalten. In wässrigen Laugen sind alle Derivate unter Salzbildung löslich; durch Säuren werden sie wie die α -Amino-phosphonigsäuren¹⁾ zu Salzen des Phenylhydrazins, Carbonylverbindung und unterphosphoriger Säure hydrolysiert.

Im Gegensatz zu Phenylhydrazonen reagierten unsubstituierte Hydrazone mit unterphosphoriger Säure nicht zu einfachen Anlagerungsprodukten. Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Aceton-hydrazon (II) und unterphosphoriger Säure entstanden in quantitativer Ausbeute Aceton-azin (V) und Hydraziniumhypophosphit (VI).

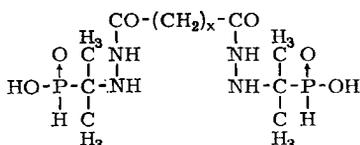


Die Bildung dieser Reaktionsprodukte zeigt, daß aus dem Hydrazon II und unterphosphoriger Säure zunächst, wie bei den Umsetzungen der Azomethine¹⁾, ein Salz III mit einem mesomeren Carbonium-Imonium-Kation entsteht, das jedoch hier nicht mit dem Hypophosphit-Anion, sondern mit der nukleophilen NH₂-Gruppe eines weiteren Moleküls des Hydrazons reagiert. Das dadurch gebildete Salz IV zerfällt dann in das Azin V und Hydrazinium-hypophosphit (VI). Eine analoge Umwandlung in Azine trat auch bei der Einwirkung äquimolarer Mengen unterphosphoriger Säure auf die Hydrazone des Benzaldehyds, Acetophenons und Methyl-äthyl-ketons ein. Wurde die Umsetzung des Aceton-hydrazons mit einem Überschuß an unterphosphoriger Säure durchgeführt, so trat als Endschritt der Reaktion eine Anlagerung der Säure an das gebildete Azin V ein. Die gebildete 2,5-Dimethyl-3,4-diazahexan-2,5-diphosphonigsäure (VII) konnte in kleiner Menge aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden; in guter Ausbeute wurde sie dagegen aus Aceton-azin (VI) und der doppelt molaren Menge unterphosphoriger Säure oder durch Erwärmen von Hydrazin mit unterphosphoriger Säure erhalten.

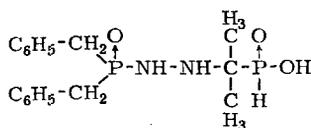
Auch an die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung von Acylhydrazonen des Acetons (IX) lagerte sich unterphosphorige Säure überraschend leicht zu den Phosphonigsäuren X an. Es war hier ebenfalls möglich, auf eine vorherige Darstellung der Hydrazone zu verzichten und einfach ein äquimolares Gemisch aus Säurehydrazid (VIII) und unterphosphoriger Säure in Aceton längere Zeit zu erhitzen.



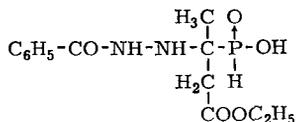
X	R
a	H
b	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-$
c	C_6H_5-
d	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$
e	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-$
f	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$



XIa: $x = 0$
 XIb: $x = 4$



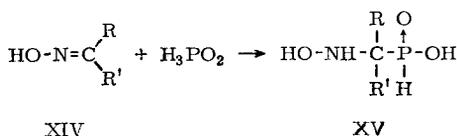
XII



XIII

Auch Dicarbonsäuredihydrazide wie Oxalsäure- oder Adipinsäure-dihydrazid sowie Dibenzyl-phosphinsäure-hydrazid ergaben in analoger Reaktion die Diphosphonigsäuren XIa und XIb und die Phosphinylphosphonigsäure XII. Aus dem Benzoylhydrazon des Acetessigesters erhielten wir die Phosphonigsäure XIII.

Selbst Oxime (XIV) reagierten trotz ihrer relativ geringen Bereitschaft zu Anlagerungsreaktionen mit unterphosphoriger Säure, so daß es möglich war, auf diesem Wege die bisher unbekanntenen Hydroxylamino-phosphonigsäuren (XV) darzustellen.



XV	R	R'
a	H	CH_3
b	CH_3	CH_3
c	H	C_6H_5
d	H	$\text{o-HO}-\text{C}_6\text{H}_5$

Diese Derivate sind kristalline und ziemlich labile Verbindungen, die leicht unterphosphorige Säure abspalten. Ihre Reinigung durch Umkristallisation führt daher zu Ausbeute-Verlusten.

Einige der Hydrazin- und Hydroxylamin-phosphonigsäuren verhindern schon in großer Verdünnung die Keimung von Samen; die fungiziden Wirkungen sind dagegen nur schwach.

Beschreibung der Versuche

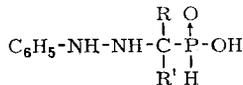
α -Phenylhydrazino-phosphonigsäuren (I)

α) 0,1 Mol des Phenylhydrazons werden in wenig Äthanol gelöst und mit 0,1 Mol 93proz. unterphosphoriger Säure 24 bis 36 Std. zum Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. eingedampft und der zähflüssige Rückstand nach Behandlung mit wenig Wasser mehrfach aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

β) 0,1 Mol Phenylhydrazinium-hypophosphit²⁾ werden mit einem Überschuß der Carbonylverbindung oder mit einer äquimol. Menge der Carbonylverbindung in Äthanol (bei hochsiedenden Carbonylverbindungen) 8 bis 12 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand nacheinander mit wenig Äther und Wasser verrieben und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

γ) Äquimol. Mengen Phenylhydrazin, Carbonylverbindung und 99proz. unterphosphoriger Säure werden unter Eiskühlung gemischt und einige Std. im Wasserbad erhitzt. Der Rückstand wird mit Hexan gewaschen und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 1



Nr.	Schmp. °	Darstellung nach	Ausbeute %	Ber.: P	Gef.: P
Ia	155—156	γ	63	14,46	14,25
Ib	ab 70 Zers.	β	41	13,57	13,56
Ic	54—55	β	48	10,82	11,00
Id	181	α	54	11,38	11,63
Ie	229—230	α	58	11,81	11,46
If	161—163	γ	57	11,13	10,96
Ig	190—192	β	64	12,18	12,28

Umsetzung von Aceton-hydrazon mit unterphosphoriger Säure

0,1 Mol Aceton-hydrazon wurden in absol. Äthanol gelöst und mit einer äquimol. Menge 99proz. unterphosphoriger Säure versetzt. Nach 15 Min. wurde das ausgefallene Hydraziniumhypophosphit abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand nach Destillation durch Vergleich mit authentischem Material³⁾ als Aceton-azin identifiziert.

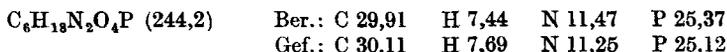
In gleicher Weise wurden die Umsetzungen von unterphosphoriger Säure mit Hydrazonen des Methyl-propylketons, Benzaldehyds und Acetophenons durchgeführt.

³⁾ F. Barrick, G. W. Drake und H. L. Lochte, J. Amer. chem. Soc. 58, 160 (1936).

2,5-Dimethyl-3,4-diaza-hexan-2,5-diphosphonigsäure (VII)

α) 11,2 g (0,1 Mol) Aceton-azin wurden in 75 ml Äthanol gelöst und mit 13,2 g (0,2 Mol) unterphosphoriger Säure versetzt, wobei sich das Gemisch erwärmte. Es wurde 10 Std. zum Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand nach Waschen mit Äther getrocknet. Ausbeute 14,5 g (59,4% d. Th.); Schmp. 181–182°.

β) 4 g 80proz. Hydrazinhydrat (0,1 Mol Hydrazin) und 13,2 g (0,2 Mol) unterphosphoriger Säure wurden getrennt in je 20 ml Aceton gelöst, die Lösungen unter Eiskühlung vereinigt und 2 Std. zum Rückfluß erhitzt. Es schieden sich 16 g (65% d. Th.) farblose Kristalle von VII ab, die nach Waschen mit Äther und Aceton bei 182–183° schmolzen. Mit dem nach α) hergestellten Produkt trat keine Schmp.-Depression ein.



Die gleiche Verbindung wurde in geringer Ausbeute erhalten, wenn die oben beschriebene Umsetzung von Aceton-hydrazon mit überschüssiger unterphosphoriger Säure durchgeführt wurde.

 α -Acylhydrazino-phosphonigsäuren und -diphosphonigsäuren (X–XIII)

α) Äquimol. Mengen Acylhydrazon der Carbonylverbindung und unterphosphorige Säure werden in wenig Methanol, Äthanol oder Butanol (je nach Löslichkeit des Acylhydrazons) gelöst und 2–3 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Verbindungen X werden abgesaugt und mit Aceton ausgewaschen.

β) Äquimol. Mengen Säurehydrazid und unterphosphorige Säure werden in wenig Aceton gelöst und 5–6 Std. zum Rückfluß erhitzt. Man dampft die Lösung auf ein geringes Volumen ein, saugt die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle ab und wäscht mit Aceton nach.

Tabelle 2

 α -Acylhydrazino-phosphonigsäuren

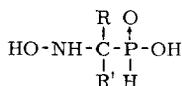
Nr.	Schmp. °	Darstellung nach	Ausbeute %	Ber.: P	Gef.: P
Xa	121–122	α	24	18,65	18,73
Xb	179–180	β	68	13,11	13,17
Xc	177–178	α	89	12,79	12,52
		β	83	12,79	12,61
Xd	138–140	β	30	12,09	11,95
Xe	142–143	α	51	15,02	15,59
		β	41	15,02	15,38
Xf	96 (Zers.)	β	26	11,55	11,29
XIa	189–191	β	65	18,76	18,78
XIb	170–171	β	59	16,03	15,91
XII	169–171	β	60	16,91	16,89
XIII	141–142	α	50	9,85	9,88

 α -Hydroxylamino-phosphonigsäuren (XV)

Eine Lösung des Oxims in wenig absol. Äthanol wurde unter Kühlung mit der äquimolaren Menge 99proz. unterphosphoriger Säure versetzt und die Mischung 3–5 Std. zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit

Chloroform gewaschen und aus dem in Tab. 3 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert oder umgefällt. Die Reinigung ist sehr verlustreich. Die Rohausbeuten betragen das 3–5-fache.

Tabelle 3



Nr.	Schmp. °	Umkristallisiert aus	Ausbeute %	Ber.: P	Gef.: P
XVa	97—100	Methanol-Aceton	18	24,77	25,01
XVb	235	Methanol-Äther	24	22,27	22,29
XVc	189—190	Aceton-Wasser	22	16,55	16,80
XVd	167—168	Äthanol-Aceton	15	15,25	15,25

Anschrift: Prof. Dr. N. Kreutzkamp, 2057 Reinbek (Bez. Hamburg), Schloß.

[Ph 657]

Abgeschlossen am 7. Juli 1969

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr., 1969 — Printed in Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. Harry Auerhoff, 74 Tübingen, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität; für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer: Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), 694 Weinheim/Bergstr. — Das ausschließliche Recht der Veröffentlichung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält sich der Verlag vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die photomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. — Druckort Leipzig: III-18-127-KB-5000/47 64