

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 585–589 (1982)

Zur Synthese neuartiger Phosphorine⁺⁾

Hermann J. Roth* und Arthur R. Lenig

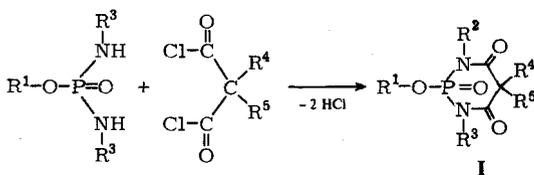
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 27. Juli 1981

Es wird ein Verfahren zur Darstellung neuartiger Phosphorine der allgemeinen Formel **I** beschrieben, die man als phosphoranaloge Barbitursäure-Derivate auffassen kann, wobei die Harnstoffkomponente durch Phosphorsäureester-diamide ersetzt ist^{1,2,3)}.

Synthesis of New Phosphorines

The synthesis of new phosphorines is described. They can be interpreted as phosphorus analogous barbituric acids in which the urea part is replaced by phosphordiamidates^{1,2,3)}.

In vorangegangenen Publikationen^{1,2,3)} berichteten wir über die Darstellung von Phosphorsäureesterdiamiden. Diese lassen sich mit Säuredichloriden, wie Malonsäuredichlorid, zu cyclischen Verbindungen, den Diazaphosphorinen, umsetzen. Sie sind also darstellbar nach der allgemeinen Gleichung:



Unseres Wissens ist es hiermit erstmals gelungen, Phosphorine vom Typ **I** darzustellen, die bislang in der Literatur nicht beschrieben sind. Die Synthese erfordert je nach Estertyp – aromatisch, nitroaromatisch oder aliphatisch – unterschiedliche Reaktionsbedingungen.

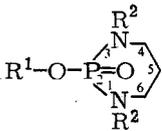
Um die Hydrolyse der Säurechloride zu verhindern, werden alle Reaktionen unter Inertgas durchgeführt. Die Cyclisierung ist als beendet zu betrachten, wenn kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Versuche, tertiäre Amine als Protonenfänger zuzugeben, scheiterten, da es jeweils zur sofortigen Fällung kam. Versucht man, basische Ionenaustauscher als Kondensationshilfe zu verwenden, so werden polymere Produkte erhalten. Ein Indikator für die Beendigung der Umsetzungsreaktion ist das Auftreten einer gelbgrünen Fluoreszenz.

Die erhaltenen Verbindungen vom Typ **I** sind gut kristallisierende Substanzen mit abnehmenden Schmelzpunktwerten bei steigender Kettenlänge oder zunehmender Anzahl von Substituenten am Ringgerüst. Einige der Verbindungen konnten bisher nur als Öle isoliert werden.

^{+) Phosphorsäureesterdiamide, 4. Mitt.³⁾.}

Die Identifizierung erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$ - und IR -Spektroskopie. Zur Kontrolle wurden von **4**, **11** und **14** Elementaranalysen angefertigt. In Tab. 1 sind die dargestellten phosphoranalogen Barbitursäure-Derivate zusammengefaßt.

Tab. 1: 2-Aryloxy- und 2-Alkyloxy-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxide



Verb. Nr.	R ¹	R ²	Schmp. ^o /unkrist. aus χ	Ausb. %
1		H	192/EtOH/PE	17
2		-CH ₃	195/EtOH/PE	56
5		-CH ₃	169/PE/Chloroform	49
8		-CH ₃	97/MeOH/Et ₂ O	34
9	-CH ₃	-C ₂ H ₅	91/MeOH/Et ₂ O	41
10		-C ₃ H ₇	65/MeOH	35
11		-CH ₂ -CH ₂ -Cl	122/MeOH	38
12		-CH ₃	61/PE/Et ₂ O	45
13	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	44/PE/Et ₂ O	37
14		-C ₃ H ₇	49/MeOH	40
15		-CH ₂ -CH ₂ -Cl	109/MeOH	32
16		-CH ₃	62/MeOH	33
17		-C ₂ H ₅		41
18	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇		39
19		-CH ₂ -CH ₂ -Cl		32

Formel Nr.	R	Schmp. ^o	Ausb. %
	C ₂ H ₅	93/-	13,8
	H	55/EtOH/PE	73
	CH ₃	105/Chlorof.	51
	C ₃ H ₇	-/-	60

Experimenteller Teil

2-Phenyloxy-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (1) und

2-Phenyloxy-1,3-dimethyl-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (2)

Zu einer 0,05-M Suspension des Phosphorsäurephenylesterdiamids in absol. Ether wird unter Inertbegasung und Rühren bei Raumtemp. eine 0,05-M Lösung von Malonylchlorid in absol. Ether zuge tropft. Nach vollendeter Zugabe wird während 3 h bei Raumtemp. nachgerührt und dann 1 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird aus Petrolether/Ethanol umkristallisiert (1) oder mit Chloroform extrahiert (2). Es werden gelbgrüne fluoreszierende Kristalle erhalten.

2-Phenyloxy-1,3-dimethyl-5,5-diehtyl-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (3)

Ein Gemisch von 0,05 mol Phosphorsäurephenylester-bismethylamid und Diethylmalonylchlorid (dargestellt aus Diethylmalonsäurediethylester durch Verseifung und Halogenierung der isolierten Säure mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid) in Ligroin wird unter Rühren und Inertbegasung während 10 h bei einer Ölbadtemp. von 125° erhitzt. Die Ligroinphase wird von der viskösen Unterschicht abgetrennt und mit wäßriger Sodalösung gewaschen. Die ausfallenden Kristalle werden abgetrennt.

2-Phenoxy-1,3-dimethyl-5-ethyl-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (4)

Unter Inertbegasung und Rühren werden zu 0,025 mol Phosphorsäurephenylesterbismethylamid und 0,025 mol Kaliumcarbonat in 50 ml Chloroform langsam 0,025 mol Malonylchlorid in 20 ml Chloroform bei Raumtemp. zuge tropft. Nach vollendeter Zugabe wird etwa 2 h zum Rückfluß erwärmt und über Nacht bei Raumtemp. nachgerührt. Dem Reaktionsgemisch werden 20 ml Wasser zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit Ethanol/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Es werden hellgelbe Kristalle erhalten. $C_{13}H_{17}N_2O_4P$ (295,3) Ber.: C 47,9 H 7,64 N 10,2 P 11,2; Gef.: C 47,7 H 7,64 N 10,1 P 11,3.

2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dimethyl-4,6-dioxo-hexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (5)

2-(4-Nitrophenyl)-1-(2-chlorethyl)-3-methyl-4,6-dioxohexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (6)

2-(4-Nitrophenyl)-1-(2-chlorethyl)-3-propyl-4,6-dioxohexahydro-1,3,2-diazphosphorin-2-oxid (7)

Unter Inertbegasung und Rühren werden bei Raumtemp. äquimol. Mengen des entsprechenden 4-Nitrophenylesterdiamids und Malonylchlorids in Chloroform zur Reaktion gebracht. Nachdem keine HCl-Entwicklung mehr stattfindet, wird das Reaktionsgemisch mit Wasser neutral gewaschen, die organische Phase getrocknet, filtriert, eingeeengt und umkristallisiert.

<i>1-Methoxy- } 1,3-dialkyl-4,6-dioxo-</i>	8 bis 11
<i>1-Ethoxy- } hexahydro-1,3,2-diaz-</i>	12 bis 15
<i>1-Propoxy } phosphorin-2-oxide</i>	16 bis 19

Unter Inertbegasung und Rühren werden bei Raumtemp. äquimol. Mengen des entsprechenden Alkylesterdiamids, Kaliumcarbonat und Malonylchlorid in Chloroform 2 h zum Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird mit wenig Wasser das ungelöste K_2CO_3 in Lösung gebracht, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt.

11: $C_8H_{13}N_2O_4Cl_2P$ (303,1) Ber.: C 31,7 H 4,29 N 9,2 Gef.: C 32,0 H 4,53 N 9,0.

14: $C_{11}H_{21}N_2O_4P$ (276,3). Ber.: C 52,7 H 5,74 N 9,5 Gef.: C 52,6 H 5,69 N 9,5.

IR-Schlüsselbanden (bei 1, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 16):

1720–1680 C=O; 1350–1340 C-N; 1260 P=O; 1120–1100 P-N; 1040–1020 P-O-C; 1520 cm⁻¹-NO₂.

¹H-NMR-Spektren: Die wichtigsten Banden sind in Tab. 2 und 3 zusammengefaßt. Int. Stand. TMS, Gerät: Varian T 60, δ (ppm).

Tab. 2: ¹H-NMR-Banden der 2-Phenoxy- und 2-(4-Nitrophenyloxy)-Derivate δ (ppm) =

Verb. Nr.	Protonen am Aromaten	Protonen an beiden N-Alkylgruppen	
1	7,4	11	3,5
2	7,3	3,2–3,0	3,6
3	7,3–7,1	3,1–2,9	–CH ₂ – 2,2–1,8 CH ₃ – 0,9–0,5
4	7,3–7,1	3,1–2,9	–CH– 3,4 –CH ₂ – 2,2–1,8 –CH ₃ 1,1–0,8
	Protonen am 4-Nitroaromaten		
5	8,5–8,1 7,5–7,3	3,3–3,0	3,9–3,7
6	8,5–8,1 7,5–7,3	3,3–3,0; 3,6–4,1	3,9–3,7
7	8,5–8,1 7,5–7,3	–CH ₂ – 4,3–4,0; 3,7–3,4; –CH ₂ – 1,6–1,3; –CH ₃ 1,1–0,9	3,9–3,7

Tab. 3: ¹N-NMR-Banden der 2-Alkyloxy-Derivate δ (ppm) =

Verb. Nr.	Protonen am Alkyl-O-P	Protonen an beiden N-Alkylgruppen	
8	4,0–3,8	3,3–3,1	3,6
9	4,0–3,8	–CH ₂ – 3,6–3,5 –CH ₃ 1,3–1,1	3,7
10	4,1–3,9	–CH ₂ – 3,4–3,6 –CH ₂ – 1,9–1,5 –CH ₃ 1,1–0,8	3,7
11	4,2–4,0	3,8–3,5	3,9–3,8
12	–CH ₂ – 4,4–4,1 –CH ₃ 1,5–1,3	3,5–3,3	3,6
13	–CH ₂ – 4,4–4,1 –CH ₃ 1,5–1,3	–CH ₂ – 3,9–3,7 –CH ₃ 1,3–1,1	3,7–3,6
14	–CH ₂ – 4,4–3,9	–CH ₂ – 3,9–3,5	3,5–3,4

Tab. 3: Fortsetzung

Verb. Nr.	Protonen am Alkyl-O-P	Protonen an beiden N-Alkylgruppen	
	-CH ₃ 1,1-0,9	-CH ₂ - 1,5-1,2 -CH ₃ 0,9-0,7	
15	-CH ₂ - 4,6-4,2 -CH ₃ 1,5-1,2	-CH ₂ - 4,0-3,8	3,6-3,5
16	-CH ₂ - 4,3-3,9 -CH ₂ - 1,9-1,5 -CH ₃ 1,1-0,8	3,3-3,1	3,6
17	CH ₂ - 4,3-3,9 CH ₂ - 1,9-1,5 CH ₃ - 1,1-0,8	CH ₂ - 3,6-3,4 CH ₃ 1,3-1,1	3,7
18	CH ₂ - 4,3-3,9 CH ₂ 1,9-1,5 CH ₃ 1,1-0,8	CH ₂ - 3,6-3,4 CH ₂ 1,9-1,4 CH ₃ 1,3-1,1	3,7-3,8
19	CH ₂ - 4,6-4,2 CH ₂ - 1,0-1,4 CH ₃ 1,1-0,8	4,0-3,8	3,4-3,6

Literatur

1. Mitt.: H. J. Roth, A. R. Lenig und W. Stock, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 85 (1981).
2. Mitt.: H. J. Roth und A. R. Lenig, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 577 (1982).
3. Mitt.: H. J. Roth und A. R. Lenig, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 581 (1982); A. R. Lenig, Belg. Pat. 855.502, Hol. Pat. N. O. 119.891.

[Ph 470]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 589-597 (1982)

Phenolderivate des Bisbenzylisochinolin-alkaloids Tetrandrin durch selektive Etherspaltung

Peter Pachaly^{*)**)} und Maria Praest¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1
Eingegangen am 4. August 1981

Unter kontrollierten Reaktionsbedingungen lassen sich aus Tetrandrin (**1**) selektiv Fangchinolin (**3**) bzw. Atherospermolin (**5**) und 6',7,12-Tris-(O-demethyl)-tetrandrin (**7**) gewinnen. Als Nebenprodukte werden Pendulin (**2**) und 6',7-Bis-(O-demethyl)-tetrandrin (**6**) identifiziert.

** Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag gewidmet.