

Darstellung von Phosphonsäurealkylesteramiden als strukturelle Analoga von Sulfadimidin und Acetophenetidin

Stephan Buseck¹⁾ und Richard Neidlein^{* +)}

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

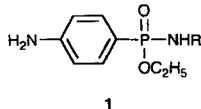
Eingegangen am 12. März 1992

Synthesis of Phosphonic Acid Alkylesteramides as Structural Analogues of Sulfadimidine and Acetophenetidin

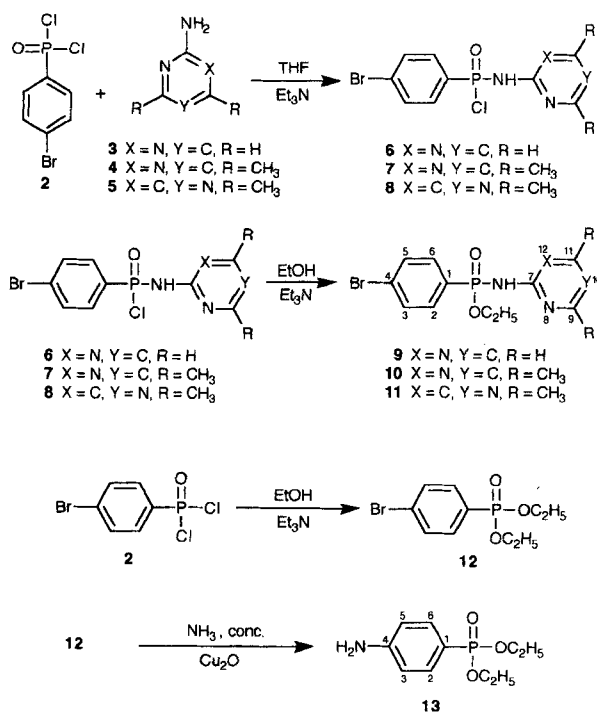
Die Phosphonsäurealkylesteramide **19** und **36** wurden als strukturelle Analoga von Sulfadimidin und Acetophenetidin dargestellt. **19** wurde nicht durch nukleophile aromatische Substitution erhalten, war jedoch zugänglich durch katalytische Hydrierung des entspr. Nitroderivats. Kondensation von **13** mit aromatischen Aldehyden und nachfolgende Reduktionen lieferte die Amine **26-28**.

The phosphonic acid alkylesteramides **19** and **36** were synthesized as structural analogues of sulfadimidine and acetophenetidin. **19** was not obtained by nucleophilic aromatic substitution, but by catalytic reduction of the corresponding nitro derivative. Condensation of the phosphonic acid diethylester **13** with aromatic aldehydes and following reduction yielded the amines **26-28**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Darstellung phosphororganischer Verbindungen als strukturelle Arzneistoffanaloga¹⁾ soll an dieser Stelle über die Darstellung von Esteramiden aromatischer und aliphatischer Phosphonsäuren berichtet werden. Insbesondere sollten Verbindungen der allgemeinen Struktur **1**, die als strukturelle Analoga²⁾ der Sulfonamid-Chemotherapeutika anzusehen sind, synthetisiert werden.



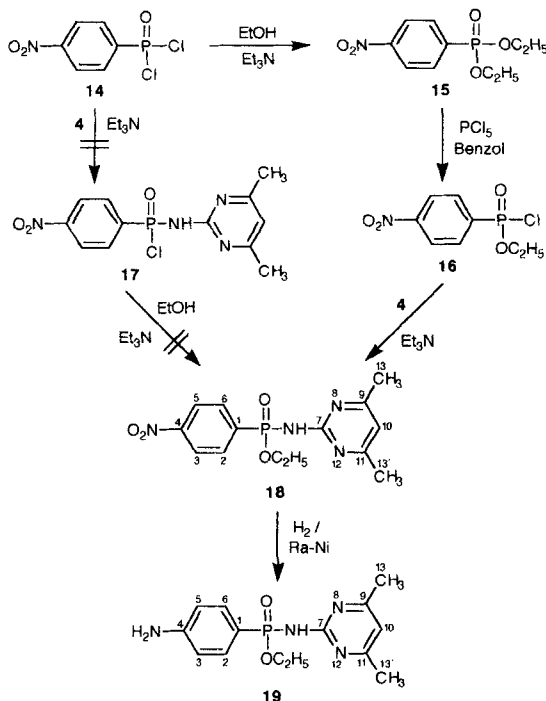
Ausgehend von 4-Bromphenylphosphonsäure^{3,4)} wurden zunächst die Esteramide **9-11** dargestellt, wobei die durch partielle Aminolyse des Dichlorids **2**^{5,6)} erhaltenen Amidchloride **6-8** nicht isoliert werden konnten und roh eingesetzt werden mußten, wodurch sich die relativ niedrigen Ausbeuten der Esteramide **9-11** erklären. In der letzten Stufe sollten diese durch eine Cu⁺-katalysierte nukleophile aromatische Substitution in die entspr. Esteramide der allgemeinen Struktur **1** überführt werden. Diese von der Darstellung von 4-Aminophenylphosphonsäure^{3,7,8)} bekannte Methode konnten wir auf die Darstellung von 4-Aminophenylphosphonsäurediethylester **13**⁹⁾ ausgehend von 4-Bromphenylphosphonsäurediethylester **12**¹⁰⁾ übertragen. Die Estergruppierungen erwiesen sich unter den Reaktionsbedingungen als ausreichend stabil und wurden nur zu einem geringen Prozentsatz gespalten.



Die Methode versagt jedoch für die Darstellung von Esteramiden der allgemeinen Struktur **1**, wie die Umsetzungen der Esteramide **9-11** unter entspr. Reaktionsbedingungen zeigen: bei diesen Versuchen wurde auch unter milderen Bedingungen die Phosphonsäureamidbindung vollständig gespalten. - Als zweite Möglichkeit, zu den Esterami-

^{+) Herrn Kollegen Emmanuel Vogel, Köln, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.}

den der 4-Aminophenylphosphonsäure zu gelangen, wurde ausgehend von 4-Nitrophenylphosphonsäurediethylester **15**⁹⁾ zunächst durch partielle Esterspaltung¹¹⁾ das Ethylesterchlorid **16** dargestellt, welches in guter Ausbeute in das

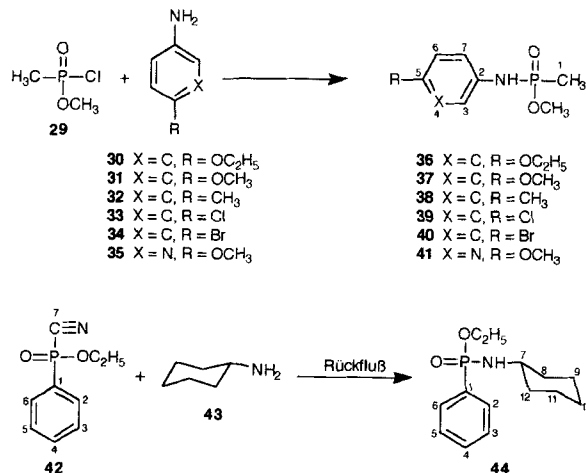


Esteramid **18** überführt wurde. Bei dem Versuch, **18** analog den Esteramiden **9-11** ausgehend von 4-Nitrophenylphosphonsäuredichlorid **14**^{5,12)} darzustellen, konnten nur Spuren von **18** nachgewiesen werden. Die katalytische Reduktion von **18** mit H_2 /Raney-Nickel führte glatt zum Esteramid **19**.

Der oben erwähnte Diethylester **13** ließ sich mit unterschiedlich substituierten aromatischen Aldehyden zu den Azomethinen **23-25**, die nicht isoliert wurden, kondensieren. Die Reduktion der Azomethine mit NaBH_4 führte zu den sekundären Aminen **26-28**.

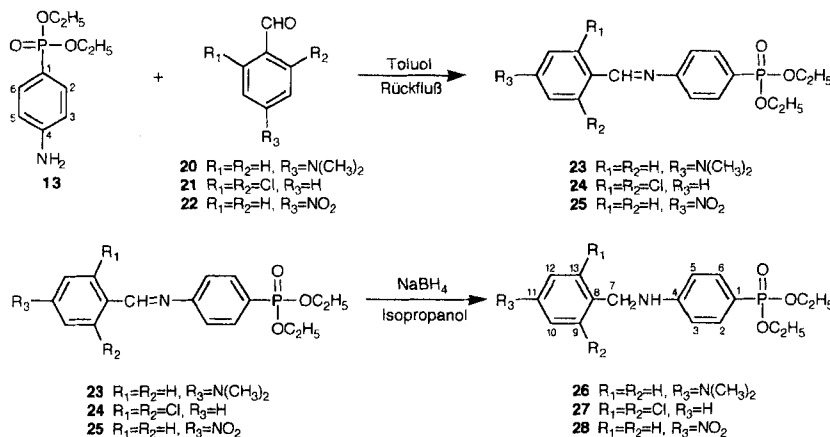
Während die Reduktion des aus **13** und 4-Nitrobenzaldehyd gebildeten Azomethins **25** in erwarteter Weise zum Amin **28** führte, konnte bei Reduktion des nicht isolierten Kondensationsprodukts von 2-Nitrobenzaldehyd und **13** das

entspr. sekundäre Amin nicht nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen zur Darstellung von Alkylesteramiden der Methanphosphonsäure¹⁴⁾ zeigten die offensichtlich geringere Reaktivität von Methylphosphonsäuremethylesterchlorid **29**^{15,16)} im Vergleich zu der von Esterchloriden aromatischer Phosphonsäuren. So wurden aus den Reaktionen von **29** mit den Anilinderivaten **30-34** die Esteramide **36-40** in guten Ausb. erhalten. Unter gleichen Bedingungen reagierten jedoch die Aminopyrimidine **3-5** sowie 4-Ami-



nopyridin nicht. Lediglich 5-Amino-2-methoxypyridin (**35**) reagierte mit **29** zum Esteramid **41**, wobei die erzielte Ausb. aufgrund der vergleichsweise niedrigeren Basizität von **35** deutlich unter jener der Anilide **36-40** lag.

An dieser Stelle soll noch die Umsetzung von Cyanphenylphosphonsäureethylester (**42**)¹⁷⁾ und Cyclohexylamin erwähnt werden, die in guter Ausb. zum Phenylphosphonsäureethylestercyclohexylamid (**44**) führte. **42** reagierte in analoger Weise wie Phosphonsäurealkylesterchloride, besitzt jedoch gegenüber den Alkylesterchloriden aromatischer Phosphonsäuren den Vorteil, daß **42** wie auch verwandte Verbindungen problemlos destillativ isoliert werden können, während sich Alkylesterchloride aromatischer Phosphonsäuren beim Erhitzen zersetzen¹⁸⁾ und meist in roher Form eingesetzt werden müssen, wodurch sich Ausbeuteeinbußen ergeben.



Wir danken der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemie - sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. W. Kramer, Dr. Th. Eichinger und Dr. Zh. Sui sowie den Damen A. Schormann und U. Hertle für die Aufnahme und Diskussion zahlreicher NMR-Spektren, den Herren H. Rudy, P. Weyrich und G. Beutel für die Anfertigung der IR-, UV- und Massenspektren sowie Elementaranalysen, der Bayer AG und der Hoechst AG für die Lieferung von Chemikalien sowie der Fa. ICN-Biomedicals, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte nicht korrigiert, Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien.- IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 325.- UV/VIS-Spektren: DMR 4 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen.- ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: WM 250 (250.13 MHz für ¹H und 62.89 MHz für ¹³C) der Fa. Bruker, Karlsruhe.- Massenspektren: MAT 311 A der Fa. Varian, Bremen.- Elementaranalysen: Automatischer C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau.- Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie üblich getrocknet und gereinigt.

4-Bromphenylphosphonsäureethylester-(pyrimidin-2-yl)-amid (9)

Zur Lösung von 5.0 g (18 mmol) **2** in 75 ml wasserfreiem THF wird innerhalb von 15 min unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. die Lösung von 1.71 g (18 mmol) **3** und 5.0 g (50 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem THF getropft, anschließend 1 h unter Rückfluß erhitzt. Zur abgekühlten Reaktionsmischung wird 1.0 g (22 mmol) wasserfreies Ethanol in 30 ml wasserfreiem THF getropft, dann nochmals 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert und i.Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird durch SC (Kieselgel, Methanol:Essigester = 2:5) gereinigt, weiße Kristalle.- Schmp. 155°C, Ausb. 1.75 g (28%).- IR (KBr): 3120 (NH), 1230 (P=O), 1040 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 268 (4.28) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.12-4.37 (m, 2H, POCH₂), 6.83 (t, ³J = 4.6 Hz, 1H, 10-H), 7.57 (dd, ³J = 9.4 Hz, ⁴J_{PH} = 2.5 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.89 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J_{PH} = 11.3 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 8.51 (d, ³J = 4.6 Hz, 2H, 9-H, 11-H), 9.70 (d, ²J_{PH} = 8.0 Hz, 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.2 (d, ³J_{PC} = 6.2 Hz, OCH₂CH₃), 61.4 (d, ²J_{PC} = 5.4 Hz, POCH₂), 114.3 (s, C-10), 127.1 (d, ⁴J_{PC} = 4.5 Hz, C-4), 129.2 (d, ¹J_{PC} = 182.3 Hz, C-1), 131.3 (d, ³J_{PC} = 15.9 Hz, C-3, C-5), 133.7 (d, ²J_{PC} = 11.6 Hz, C-2, C-6), 158.3 (s, C-9, C-11), 159.2 (d, ²J_{PC} = 4.6 Hz, C-7).- MS (80 eV, 154°C): m/z = 341 (M⁺, 16%), 158 (100).- C₁₂H₁₃BrN₃O₂P (342.1) Ber. C 42.1 H 3.83 N 12.3 Gef. C 42.2 H 3.77 N 12.4.

4-Bromphenylphosphonsäureethylester-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-amid (10)

In Analogie zur Darstellung von **9** wird aus 1.1 g (9.0 mmol) **4**, 3.0 g (30 mmol) Triethylamin, 2.5 g (9.0 mmol) **2** und 0.92 g (20 mmol) wasserfreiem Ethanol **10** als gelbes Öl erhalten.- Ausb. 0.79 g (26%).- IR (Film): 3130 (NH), 1230 (P=O), 1040 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 224 (4.23) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.24 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.21 (s, 6H, CH₃), 4.01-4.20 (m, 2H, POCH₂), 6.42 (s, 1H, 10-H), 7.44 (dd, ³J = 9.1 Hz, ⁴J_{PH} = 5.0 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.85 (dd, ³J = 9.1 Hz, ³J_{PH} = 14.4 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 8.09 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.0 (d, ³J_{PC} = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 23.3 (s, CH₃), 61.2 (d, ²J_{PC} = 6.1 Hz, POCH₂), 113.3 (s, C-10), 126.6 (d, ⁴J_{PC} = 3.3 Hz, C-4), 129.3 (d,

¹J_{PC} = 178.5 Hz, C-1), 130.7 (d, ³J_{PC} = 16.1 Hz, C-3, C-5), 134.0 (d, ²J_{PC} = 10.8 Hz, C-2, C-6), 158.4 (d, ²J_{PC} = 5.5 Hz, C-7), 167.7 (s, C-9, C-11).- MS (80 eV, 176°C): m/z = 369 (M⁺, 4%), 186 (100).- C₁₄H₁₇BrN₃O₂P (370.2) Ber. C 45.4 H 4.63 N 11.3 Gef. C 45.4 H 4.76 N 11.2.

4-Bromphenylphosphonsäureethylester-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-amid (11)

In Analogie zur Darstellung von **9** wird aus 1.8 g (14.6 mmol) **5**, 4.0 g (40 mmol) Triethylamin, 4.0 g (14.6 mmol) **2** und 1.05 g (22.5 mmol) wasserfreiem Ethanol **11** erhalten, weiße Kristalle.- Schmp. 157°C, Ausb. 1.44 g (27%).- IR (KBr): 3120 (NH), 1220 (P=O), 1035 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 267 (4.89) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃ an C-11), 2.50 (s, 3H, CH₃ an C-9), 4.09-4.35 (m, 2H, POCH₂), 6.60 (s, 1H, 12-H), 7.58 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J_{PH} = 2.5 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.85 (dd, ³J = 7.5 Hz, ³J_{PH} = 16.3 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 8.20 (s, 1H, NH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.1 (d, ³J_{PC} = 12.9 Hz, OCH₂CH₃), 24.1 (s, CH₃ an C-11), 25.6 (s, CH₃ an C-9), 61.9 (d, ²J_{PC} = 6.1 Hz, POCH₂), 103.7 (d, ³J_{PC} = 5.9 Hz, C-12), 127.7 (d, ⁴J_{PC} = 4.5 Hz, C-4), 128.6 (d, ¹J_{PC} = 181.9 Hz, C-1), 131.6 (d, ³J_{PC} = 15.9 Hz, C-3, C-5), 133.6 (d, ²J_{PC} = 11.8 Hz, C-2, C-6), 159.6 (s, C-7, C-11), 167.2 (s, C-9).- MS (80 eV, 103°C): m/z = 369 (M⁺, 7%), 186 (100).- C₁₄H₁₇BrN₃O₂P (370.2) Ber. C 45.4 H 4.63 N 11.3 Gef. C 45.5 H 4.68 N 11.3.

4-Aminophenylphosphonsäurediethylester (13)

5.0 g (17 mmol) **12** und 1.65 g (20 mmol) frisch bereitetes Cu₂O werden in 150 ml 25% (m/m) wäßriger Ammoniaklösung 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird dreimal mit je 50 ml Ether sowie dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Einengen der vereinigten, getrockneten org. Phasen i.Vak. wird ein gelblicher Feststoff erhalten, weiße Kristalle aus Toluol.- Schmp. 107°C (Lit.⁹⁾: 115°C), Ausb. 2.21 g (68%).- IR (KBr): 3350 (NH₂), 1225 (P=O), 1035 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 255 (4.25) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.95-4.18 (m, 4H, POCH₂), 5.73 (s, 2H, NH), 6.69 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J_{PH} = 4.3 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.6 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J_{PH} = 12.5 Hz, 2H, 2-H, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (d, ³J_{PC} = 7.4 Hz, OCH₂CH₃), 61.7 (d, ²J_{PC} = 5.7 Hz, POCH₂), 114.1 (d, ³J_{PC} = 16.6 Hz, C-3, C-5), 115.7 (d, ¹J_{PC} = 200.2 Hz, C-1), 133.6 (d, ²J_{PC} = 10.8 Hz, C-2, C-6), 150.3 (s, C-4).- MS (80 eV, 91°C): m/z = 229 (M⁺, 82%), 173 (31), 93 (100).- C₁₀H₁₆NO₃P (229.2) Ber. C 52.4 H 7.04 N 6.1 Gef. C 52.4 H 7.07 N 5.9.

4-Nitrophenylphosphonsäureethylester-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-amid (18)

Zur Lösung von 2.5 g (9.65 mmol) **15** in 50 ml wasserfreiem Benzol werden 2.0 g (9.65 mmol) PCl₅ gegeben; nach 24 h Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Vakuum wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand wird in 40 ml wasserfreiem THF gelöst und nach Zutropfen einer Lösung von 1.2 g (9.8 mmol) **4** und 1.5 g (14.9 mmol) Triethylamin in 20 ml wasserfreiem THF nochmals 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird i.Vak. eingedunstet und der ölige Rückstand durch SC (Kieselgel, Essigester:Methanol = 9:1) gereinigt, aus Ether weiße Kristalle.- Schmp. 136°C, Ausb. 1.11 g (34%).- IR (KBr): 3130 (NH), 1530 (NO₂), 1240 (P=O), 1055 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 265 (4.11) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.29 (s, 6H, CH₃), 4.18-4.35 (m, 2H, POCH₂), 6.55 (s, 1H, 10-H), 6.78 (s, 1H, NH), 8.20-8.31 (m, 4H arom.- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.4 (d, ³J_{PC} = 6.3 Hz, OCH₂CH₃),

23.5 (s, CH₃), 61.9 (d, ²J_{PC} = 6.1 Hz, POCH₂), 114.0 (s, C-10), 122.6 (d, ³J_{PC} = 14.6 Hz, C-3, C-5), 133.8 (d, ²J_{PC} = 11.2 Hz, C-2, C-6), 137.6 (d, ¹J_{PC} = 179.4 Hz, C-1), 150.0 (d, ⁴J_{PC} = 3.8 Hz, C-4), 158.0 (d, ²J_{PC} = 5.0 Hz, C-7), 168.1 (s, C-9, C-11).- MS (80 eV, 126°C): m/z = 336 (M⁺, 6%), 186 (100).- C₁₄H₁₇N₄O₄P (336.3) Ber. C 50.0 H 5.10 N 16.7 Gef. C 50.2 H 5.15 N 16.5.

4-Aminophenylphosphonsäureethylester-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-amid (19)

Zur Lösung von 0.1 g (0.3 mmol) **19** in 65 ml wasserfreiem THF werden 1.0 g frisch bereitetes, neutrales Raney-Nickel gegeben. Die Lösung wird mit H₂ gespült und unter atmosphärischem H₂-Druck und Lichtschutz über Nacht gerührt. Es wird filtriert und das Filtrat i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird sc (Kieselgel, Methanol:Essigester = 1:5) gereinigt. **19** fällt als gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl an.- Ausb. 84 mg (92%).- IR (Film): 3420 (NH), 1220 (P=O), 1030 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 259 (3.36) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.20 (s, 6H, CH₃), 3.90-4.01 (m, 2H, POCH₂), 6.56 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J_{PH} = 2.5 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 6.64 (s, 1H, 10-H), 7.51 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J_{PH} = 10.0 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 8.63 (s, 1H, NH).- MS (80 eV, 133°C): m/z = 306 (M⁺, 40%), 93 (100).- C₁₄H₁₉N₄O₂P (306.3) Ber. C 54.9 H 6.25 N 18.3 Gef. C 54.3 H 6.46 N 18.0; HR-MS Ber. 306.1246 Gef. 306.1246.

4-N-(p-Dimethylaminobenzyl)-aminophenylphosphonsäurediethylester (26)

0.60 g (2.6 mmol) **13** und 0.39 g (2.6 mmol) **20** werden in 30 ml wasserfreiem Toluol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen, der Rückstand in ca. 50 ml Isopropanol gelöst und mit 0.050 g (1.3 mmol) NaBH₄ versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min auf 50°C erwärmt, dann überschüssiges NaBH₄ durch Zugabe von wenig verd. HCl vernichtet. Nach Einengen i.Vak. wird der feste Rückstand durch SC (Kieselgel, Dichlormethan:Essigester = 1:1) gereinigt, weiße Kristalle.- Schmp. 151°C, Ausb. 0.88 g (94%).- IR (KBr): 3320 (NH), 1230 (P=O), 1030 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 268 (4.53) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, ³J = 6.8 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 2.95 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.93-4.18 (m, 4H, P-OCH₂), 4.24 (s, 2H, NH-CH₂), 4.31 (s, 1H, NH), 6.63 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J_{PH} = 3.4 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 6.71 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, 10-H, 12-H), 7.21 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, 9-H), 13-H), 7.58 (dd, ³J = 8.8 Hz, ³J_{PH} = 13.1 Hz, 2H, 2-H, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (d, ³J_{PC} = 6.2 Hz, OCH₂CH₃), 40.6 (s, N(CH₃)₂), 47.3 (s, NH-CH₂), 61.6 (d, ²J_{PC} = 4.6 Hz, POCH₂), 111.9 (d, ³J_{PC} = 15.9 Hz, C-3, C-5), 112.7 (s, C-10, C-12), 114.1 (d, ¹J_{PC} = 198.5 Hz, C-1), 125.8 (s, C-2), 128.7 (s, C-9, C-13), 133.6 (d, ²J_{PC} = 10.9 Hz, C-2, C-6), 150.2 (s, C-5), 151.4 (s, C-4).- MS (80 eV, 135°C): m/z = 362 (M⁺, 5%), 134 (100).- C₁₉H₂₇N₂O₃P (362.4) Ber. C 62.9 H 7.51 N 7.7 Gef. C 62.9 H 7.54 N 7.7.

4-N-(2,6-Dichlorbenzyl)-aminophenylphosphonsäurediethylester (27)

Analog zur Darstellung von **26** wird aus 0.50 g (2.2 mmol) **13**, 0.38 g (2.2 mmol) **21** und 0.050 g (1.3 mmol) NaBH₄ in 30 ml Toluol **27** erhalten, weiße Kristalle.- Schmp. 173°C, Ausb. 0.76 g (89%).- IR (KBr): 3285 (NH), 1225 (P=O), 1020 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 265 (4.35) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, ³J = 6.8 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.94-4.18 (m, 4H, P-OCH₂), 4.38 (s, 1H, NH), 4.63 (s, 2H, NH-CH₂), 6.77 (dd, ³J = 9.4 Hz, ⁴J_{PH} = 2.5 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.17-7.36 (m, 3H, 10-H, 11-H, 12-H), 7.61 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J_{PH} = 12.5 Hz, 2H, 2-H, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (d, ³J_{PC} = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 43.1 (s, NH-CH₂), 61.6 (d, ²J_{PC} = 4.6 Hz, POCH₂), 112.4 (d, ³J_{PC} = 15.5 Hz, C-3, C-5), 115.0 (d, ¹J_{PC} = 198.0 Hz, C-1), 128.6 (s, C-10, C-12), 129.7 (s, C-5), 133.6 (d, ²J_{PC} = 10.8 Hz, C-2, C-6), 133.8 (s, C-9, C-13),

136.1 (s, C-8), 150.8 (s, C-4).- MS (80 eV, 132°C): m/z = 387 (M⁺, 77%), 159 (100).- C₁₇H₂₀Cl₂NO₃P (388.2) Ber. C 52.6 H 5.19 N 3.6 Gef. C 52.8 H 5.27 N 3.7.

4-N-(p-Nitrobenzyl)-aminophenylphosphonsäurediethylester (28)

Analog zur Darstellung von **26** wird aus 0.60 g (2.6 mmol) **13**, 0.39 g (2.6 mmol) **22** und 0.050 g (1.3 mmol) NaBH₄ in 30 ml Toluol **28** erhalten, orange Kristalle.- Schmp. 140°C, Ausb. 0.83 g (87%).- IR (KBr): 3290 (NH), 1230 (P=O), 1030 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 263 (4.38) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, ³J = 7.2 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 3.95-4.18 (m, 4H, P-OCH₂), 4.51 (s, 2H, NH-CH₂), 6.63 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J_{PH} = 2.9 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 6.78 (s, 1H, NH), 7.52 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, 9-H, 13-H), 7.57 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J_{PH} = 11.2 Hz, 2H, 2-H, 6-H), 8.20 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, 10-H, 12-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (d, ³J_{PC} = 6.2 Hz, OCH₂CH₃), 47.3 (s, NH-CH₂), 61.8 (d, ²J_{PC} = 4.6 Hz, POCH₂), 112.8 (d, ³J_{PC} = 16.0 Hz, C-3, C-5), 118.1 (d, ¹J_{PC} = 197.3 Hz, C-1), 123.9 (s, C-10, C-12), 127.8 (s, C-9, C-13), 133.5 (d, ²J_{PC} = 11.0 Hz, C-2, C-6), 145.9 (s, C-11), 147.4 (s, C-4), 150.1 (s, C-6).- MS (80 eV, 137°C): m/z = 364 (M⁺, 100%), 228 (32).- C₁₇H₂₁N₂O₅P (364.3) Ber. C 56.0 H 5.82 N 7.7 Gef. C 55.5 H 5.88 N 7.3.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-ethoxy)-anilid (36)

Zur Lösung von 2.2 g (15.6 mmol) **30** und 2.0 g (19.8 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem THF wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. die Lösung von 2.0 g (15.6 mmol) **29** in 3 ml wasserfreiem THF getropft. Nach vollständiger Zugabe wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen auf Raumtemp. der entstandene Niederschlag abfiltriert und der nach Einengen i.Vak. verbliebene feste Rückstand aus n-Hexan umkristallisiert, weiße Kristalle.- Schmp. 127°C, Ausb. 3.14 g (88%).- IR (KBr): 3160 (NH), 1210 (P=O), 1035 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 234 (4.08) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (t, ³J = 6.5 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.58 (d, ²J_{PH} = 16.3 Hz, 3H, P-CH₃), 3.71 (d, ³J_{PH} = 12.4 Hz, 3H, POCH₃), 3.99 (q, ³J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 6.04 (s, 1H, NH), 6.81 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, 3-H, 7-H), 6.91 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, 4-H, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.7 (d, ¹J_{PC} = 132.8 Hz, P-CH₃), 14.8 (s, C-9), 50.2 (d, ²J_{PC} = 6.3 Hz, POCH₃), 63.8 (s, C-8), 115.5 (s, C-4, C-6), 119.2 (d, ³J_{PC} = 5.9 Hz, C-3, C-7), 133.1 (s, C-2), 154.2 (s, C-5).- MS (80 eV, 91°C): m/z = 229 (M⁺, 91%), 93 (100).- C₁₀H₁₆NO₃P (229.2) Ber. C 52.4 H 7.04 N 6.1 Gef. C 52.3 H 7.14 N 6.2.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-methoxy)-anilid (37)

In Analogie zur Darstellung von **36** wird aus 0.96 g (7.8 mmol) **31**, 1.0 g (7.8 mmol) **29** und 0.8 g (8.0 mmol) Triethylamin **37** erhalten, weiße Kristalle.-Schmp. 117°C, Ausb. 1.27 g (76%).- IR (KBr): 3165 (NH), 1210 (P=O), 1030 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 232 (4.07) nm.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.58 (t, ²J_{PH} = 16.9 Hz, 3H, P-CH₃), 3.72 (d, ³J_{PH} = 11.4 Hz, 3H, POCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.56 (s, 1H, NH), 6.82 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, 3-H, 7-H), 6.91 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, 4-H, 6-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.8 (d, ¹J_{PC} = 133.3 Hz, P-CH₃), 50.2 (d, ²J_{PC} = 7.6 Hz, POCH₃), 55.5 (s, C-8), 114.9 (s, C-4, C-6), 119.3 (s, C-3, C-7), 132.5 (s, C-2), 155.0 (s, C-5).- MS (80 eV, 83°C): m/z = 215 (M⁺, 89%), 93 (100).- C₉H₁₄NO₃P (215.2) Ber. C 50.2 H 6.56 N 6.5 Gef. C 50.3 H 6.58 N 6.7.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-methyl)-anilid (38)

In Analogie zur Darstellung von **36** wird aus 0.83 g (7.8 mmol) **32**, 1.0 g (7.8 mmol) **29** und 0.8 g (8.0 mmol) Triethylamin **38** erhalten, weiße Kristalle.- Schmp. 125°C, Ausb. 1.16 g (75%).- IR (KBr): 3150 (NH), 1210 (P=O), 1030 (P-OAlkyl) cm⁻¹.- UV (CH₃CN): λ max (lg ε) = 232 (4.09)

nm.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.61 (t, $^2J_{\text{PH}} = 16.5$ Hz, 3H, P-CH₃), 2.28 (s, 3H, C-CH₃), 3.70 (d, $^3J_{\text{PH}} = 11.7$ Hz, 3H, POCH₃), 6.68 (s, 1H, NH), 6.90 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 3-H, 7-H), 7.05 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 4-H, 6-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.7 (d, $^1J_{\text{PC}} = 132.4$ Hz, P-CH₃), 20.4 (s, C-8), 50.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.6$ Hz, POCH₃), 117.2 (s, C-3, C-7), 130.0 (s, C-4, C-6), 130.8 (s, C-5), 137.7 (s, C-2).- MS (80 eV, 83°C): $m/z = 199$ (M^{+} , 100%), 93 (28).- $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{P}$ (199.2) Ber. C 54.3 H 7.08 N 7.0 Gef. C 54.3 H 7.01 N 7.2.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-chlor)-anilid (39)

Analog zur Darstellung von **36** wird aus 1.50 g (11.7 mmol) **33**, 1.5 g (11.7 mmol) **29** und 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin **39** erhalten, weiße Kristalle.- Schmp. 101°C, Ausb. 1.92 g (74%).- IR (KBr): 3150 (NH), 1215 (P=O), 1040 (P-OAlkyl) cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 235 (4.17) nm.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.63 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.9$ Hz, 3H, P-CH₃), 3.70 (d, $^3J_{\text{PH}} = 10.9$ Hz, 3H, POCH₃), 6.95 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 3-H, 7-H), 7.20 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 7.30 (d, $^3J_{\text{PH}} = 5.3$ Hz, 1H, NH).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 132.7$ Hz, P-CH₃), 50.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.6$ Hz, POCH₃), 118.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.1$ Hz, C-3, C-7), 126.4 (s, C-2), 129.4 (s, C-4, C-6), 139.2 (s, C-5).- MS (80 eV, 67°C): $m/z = 219$ ($^{35}\text{Cl M}^{+}$, 100), 127 (20).- $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClNO}_2\text{P}$ (219.6) Ber. C 43.8 H 5.05 N 6.4 Gef. C 44.0 H 5.05 N 6.4.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-brom)-anilid (40)

In Analogie zur Darstellung von **36** wird aus 1.34 g (7.8 mmol) **34**, 1.0 g (7.8 mmol) **29** und 0.8 g (8.0 mmol) Triethylamin **40** erhalten, weiße Kristalle.- Schmp. 110°C, Ausb. 1.40 g (68%).- IR (KBr): 3160 (NH), 1215 (P=O), 1035 (P-OAlkyl) cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 236 (4.24) nm.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.63 (d, $^2J_{\text{PH}} = 17.7$ Hz, 3H, P-CH₃), 3.70 (d, $^3J_{\text{PH}} = 10.8$ Hz, 3H, POCH₃), 6.90 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, 3-H, 7-H), 7.35 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 7.41 (d, $^2J_{\text{PH}} = 5.1$ Hz, 1H, NH).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 134.1$ Hz, P-CH₃), 50.3 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.5$ Hz, POCH₃), 113.8 (s, C-2), 118.7 (s, C-3, C-7), 132.4 (s, C-4, C-6), 139.7 (s, C-5).- MS (80 eV, 87°C): $m/z = 263$ ($^{79}\text{Br M}^{+}$, 60), 93 (100).- $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{P}$ (264.1) Ber. C 36.4 H 4.20 N 5.3 Gef. C 36.5 H 4.19 N 5.2.

Methylphosphonsäuremethylester-(4-methoxy-pyridin-5-yl)-amid (41)

Analog zur Darstellung von **36** wird aus 1.45 g (11.7 mmol) **35**, 1.5 g (11.7 mmol) **29** und 1.5 g (15.0 mmol) Triethylamin **41** erhalten, rosafarbene Kristalle.- Schmp. 87°C, Ausb. 1.35 g (53%).- IR (KBr): 3180 (NH), 1210 (P=O), 1035 (P-OAlkyl) cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 231 (4.10) nm.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.60 (n d, $^2J_{\text{PH}} = 17.2$ Hz, 3H, P-CH₃), 3.73 (d, $^3J_{\text{PH}} = 10.9$ Hz, 3H, POCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.78 (s, 1H, NH), 6.78 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.36 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 3.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.92 (d, $^4J = 3.2$ Hz, 1H, 3-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 134.0$ Hz, P-CH₃), 50.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.4$ Hz, POCH₃), 53.3 (s, C-8), 111.2 (s, C-6), 130.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.1$ Hz, C-7), 130.9 (s, C-2), 135.7 (d, $^3J_{\text{PC}} = 5.1$ Hz, C-3), 159.7 (s, C-5).- MS (80 eV, 96°C): $m/z = 216$ (M^{+} , 100%), 93 (38).- $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (216.2) Ber. C 44.5 H 6.06 N 13.0 Gef. C 44.2 H 6.20 N 12.7.

Cyan-phenylphosphinsäureethylester (42)

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 5.35 g (50 mmol) Bromcyan in 80 ml wasserfreiem Diethylether wird 9.9 g (50 mmol) Phenylphospho-

nigsäurediethylester in 20 ml wasserfreiem Diethylether so langsam getropft, daß die Temp. 30°C nicht übersteigt, dann wird 1 h bei Raumtemp. gerührt; Destillation i.Vak. gibt **42** als farbloses, lichtempfindliches Öl, Sdp. 93°C/24 mm, (Lit.^[7]: 150°C), Ausb. 8.68 g (89%).- IR (Film): 2200 (CN), 1440 (P-Phenyl), 1270 (P=O), 1025 (P-OAlkyl) cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 257 (2.84).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.51 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.39-4.58 (m, 2H, POCH₂), 7.54-7.95 (m, 5H arom.).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 15.9 (d, $^3J_{\text{PC}} = 7.2$ Hz, C-9), 65.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.6$ Hz, C-8), 116.0 (d, $^1J_{\text{PC}} = 123.6$ Hz, C-7), 126.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 173.1$ Hz, C-1), 129.1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 15.6$ Hz, C-3, C-5), 131.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 12.2$ Hz, C-2, C-6), 134.8 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Hz, C-4).- MS (80 eV, 84°C): m/z (%) = 195 (M^{+} , 14%), 168 (28), 103 (100).- $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{P}$ (195.2) Ber. C 55.4 H 5.17 N 7.2 Gef. C 55.3 H 5.34 N 6.7.

Phenylphosphonsäureethylester-cyclohexylamid (44)

Eine Lösung von 1.0 g (3.4 mmol) **42** und 5.0 g Cyclohexylamin wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, dann i.Vak. eingengt; weiße Kristalle aus n-Hexan.- Schmp. 99°C, Ausb. 0.79 g (87%).- IR (KBr): 3190 (NH), 1210 (P=O), 1040 (P-OAlkyl) cm^{-1} .- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 261 (4.11) nm.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.04-1.25 (m, 4H, 9-H, 11-H), 1.34 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, POCH₂CH₃), 1.51-1.70 (m, 2H, 10-H), 1.73-1.91 (m, 4H, 8-H, 12-H), 2.60 (s, 1H, NH), 2.99 (m, 1H, 7-H), 4.09 (virtuelles quint., 2H, POCH₂), 7.40-7.55 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 7.77-7.88 (m, 2H, 2-H, 6-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 16.5 (s, POCH₂CH₃), 25.0 (s, C-10), 25.4 (s, C-9, C-11), 35.9 (d, $^3J_{\text{PC}} = 8.2$ Hz, C-8, C-12), 60.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.3$ Hz, P-OCH₂), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 15.4$ Hz, C-3, C-5), 131.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 12.2$ Hz, C-2, C-6), 131.6 (s, C-4), 131.9 (d, $^1J_{\text{PC}} = 176.1$ Hz, C-1).- MS (80 eV, 74°C): m/z (%) = 267 (M^{+} , 27%), 98 (100).- $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$ (267.3) Ber. C 62.9 H 8.30 N 5.2 Gef. C 62.7 H 8.40 N 5.4.

Literatur

- Stephan Buseck, Dissertation, Universität Heidelberg, 1992.
- K. Issleib, Nachr. Chem. Tech. Lab. 35, 1037 (1987).
- O. Grummitt, Org. Prep. Proc. 2, 5 (1970).
- G. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc. 70, 3465 (1948).
- T. Dawson und K. Kennard, J. Org. Chem. 22, 1671 (1957).
- A. Yakubovich und G. Motsarev, Zhur. Obshchei. Khim. 23, 771 (1953).
- H. Bauer, J. Am. Chem. Soc. 63, 2138 (1941).
- G. Doak und L. Freedman, J. Am. Chem. Soc. 74, 753 (1952).
- L. Friedmann und H. Jaffé, J. Am. Chem. Soc. 77, 920 (1955).
- F. Kharasova, Zhur. Obshchei. Khim. 38 1262, (1968).
- A. Razumov, Zhur. Obshchei. Khim. 27, 2389 (1957).
- G. Doak und L. Freedman, J. Am. Chem. Soc. 76, 1621 (1954).
- G. Doak und L. Freedman, J. Am. Chem. Soc. 75, 4905 (1953).
- P. Crofts und G. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc. 75, 3379 (1953).
- Z. Pelchowicz, J. Chem. Soc. 1961, 238.
- T. Balthazov und R. Flores, J. Org. Chem. 45, 529 (1980).
- G. Schrader, D.B.P. 938 187 Kl. 120 vom 24. 12. 1952; Chem. Zentralbl. 1959, 10106.
- M. Hersmann und L. Audrieth, J. Org. Chem. 23, 1890 (1958).

[Ph36]