

P. Messinger

Anlagerung von Phosphorigsäure-diamiden und ihren Phenylogen an Doppelbindungssysteme

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 28. Dezember 1970)

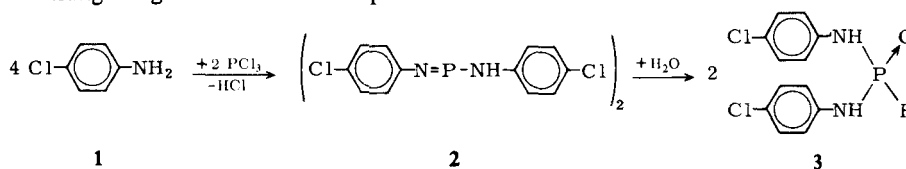
Durch Anlagerung von Phosphorigsäure-diamiden **4** und ihrer Phenylogen **12**, **13** an Olefine mit aktivierter Doppelbindung **5**, Azomethine oder Arylsulfonylimine **8** und Azodicarbonsäurebismorpholid **20** entstehen Derivate von Phosphonsäurediamiden. Die Umlagerungsreaktion eines α -Amino-phosphonsäureamids **9a** wird beschrieben.

The Addition of Phosphorous Acid Diamides and Their Phenyls to Double Bond Systems

Addition of phosphorous acid diamides **4** and their phenyls **12**, **13** to activated olefines **5**, azomethines or arylsulfonylimines **8**, and azodicarboxylic acid bismorpholide **20** leads to phosphonic diamide derivatives. The rearrangement of an α -amino-phosphonic amide **9a** is described.

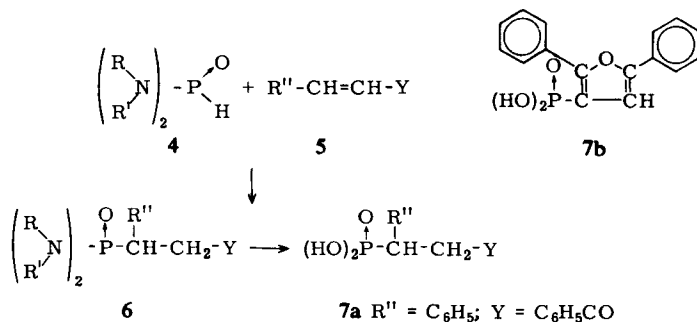
Im Zusammenhang mit Untersuchungen über chemische Transportformen germicid wirkender, ungesättigter Verbindungen interessierten Anlagerungsreaktionen von Diamiden der phosphorigen Säure und ähnlicher Verbindungen an Doppelbindungssysteme und die Frage der Stabilität der Anlagerungsprodukte. Bisher sind derartige Reaktionen nicht durchgeführt worden, da Diamide der phosphorigen Säure erst in jüngster Zeit zugänglich geworden sind. Es handelt sich bei diesen Verbindungen um sehr labile Substanzen, deren Phosphor-Stickstoff-Bindung leicht hydrolytisch gespalten wird.

Von den verwendeten Phosphorigsäure-diamiden waren das Tetramethyldiamid und das Dianilid bereits bekannt^{1,2)}. Das Phosphorigsäure-bis(p-chloranilid) **3** wurde durch Umsetzung von p-Chloranilin **1** mit Phosphortrichlorid und vorsichtiger Behandlung des gebildeten Zwischenproduktes **2** mit Eiswasser erhalten.



Die Anlagerungsreaktionen der genannten Phosphorigsäure-diamide **4** an Olefine mit aktivierter Doppelbindung **5** verliefen relativ glatt, z. T. bereits bei Raumtemperatur, wenn die Umsetzungen in wasserfreien Lösungsmitteln mit etwas Natriumhydrid, Natriumäthylat oder Triäthylamin als Katalysator durchgeführt wurden.

- 1 A. Zwierak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. **13**, 609 (1965) Ref: C. A. **64**, 9575h (1966).
- 2 S. Goldschmidt u. H. Krauß, Liebigs Ann. Chem. **595**, 193 (1955).

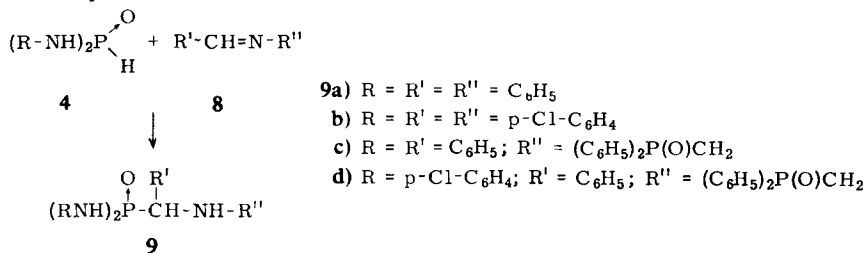


- 6a) $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
 b) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{H}$; $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
 c) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}' = \text{H}$; $\text{R}'' = \text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$
 d) $\text{R} = \text{p-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}' = \text{H}$; $\text{R}'' = \text{Y} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$

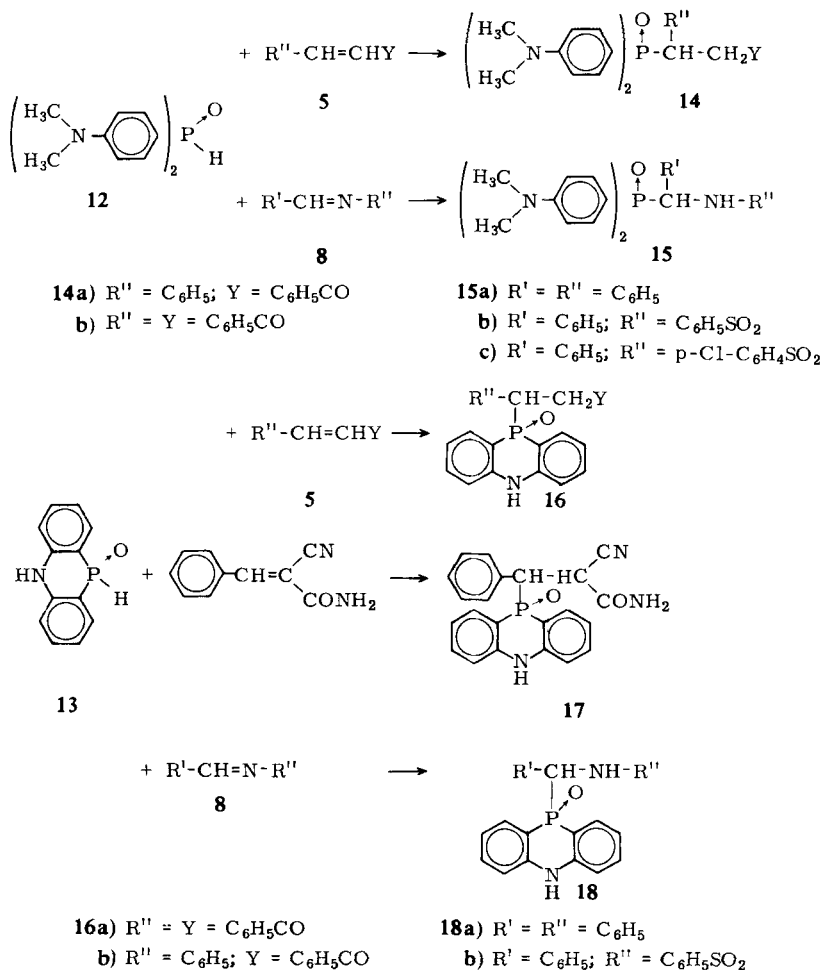
Die gebildeten Phosphorsäure-diamide **6** sind stabile, kristalline Verbindungen, die durch Erhitzen mit verd. Natronlauge nicht verändert werden. Dagegen konnten sie durch konz. Salzsäure ohne Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung zu den freien Phosphorsäuren **7a, b** verseift werden. Bei der Spaltung von **6c** trat gleichzeitig unter Austritt von Wasser eine Zyklisierung zu **7b** ein.

Die Reaktion der Phosphorsäure-diamide **4** mit Benzalacetone, Mesityloxid oder β -Nitro- β -methyl-styrol gab nur harzige Produkte. Bei der Umsetzung des Dianilids mit Acrylophenon konnte als einzige definierte Verbindung in geringer Ausbeute nur β -Anilinopropiophenon erhalten werden; in analoger Weise reagierte Benzalmalonsäurediäthylester nur zu β -Anilino-benzylmalonester.

Im Gegensatz zu den Olefinen mit aktivierter Doppelbindung **5** gelang die Anlagerung der Phosphorsäure-diamide **4** an Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindungen ohne Katalysator.



Aus den Schiff'schen Basen **8** entstanden die erwarteten α -Amino-phosphorsäure-diamide **9** als kristalline und im allgemeinen beständige Verbindungen. Lediglich das Anlagerungsprodukt **9a** veränderte sich in wenigen Tagen unter Bildung einer neuen phosphororganischen Verbindung, die man aus **9a** auch durch Erwärmen in Äthanol gewinnen kann. Wie die weitere Untersuchung ergab, handelte es sich bei der neuen Verbindung um α -[N-(α -Anilino-benzyl)-N-(phenyl)-amino]-benzylphosphorsäure-dianilid (**11**). Diese Verbindung entsteht dadurch, daß die Verbindung **9a** in einer Gleichgewichtsreaktion



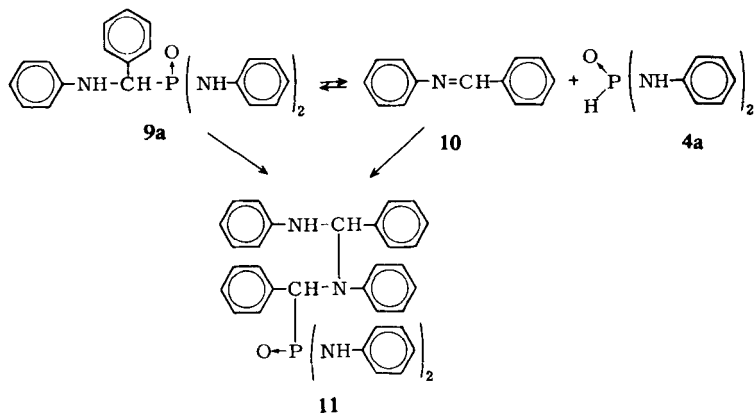
Phosphorigsäure-dianilid (**4a**) und Benzalanilin (**10**) bildet und letzteres ein weiteres Molekül **9a** an die Doppelbindung addiert. Ähnliche Reaktionen sind bei Phosphin-oxiden schon früher beobachtet worden³⁾.

In gleicher Weise wie die Phosphorigsäure-diamide **4** reagieren mit ungesättigten Systemen auch deren phenyloge Derivate, Bis(p-dimethylamino-phenyl)-phosphinige Säure (**12**)⁴⁾ und 10-Hydroxy-5,10-dihydrophenophosphazin (**13**)⁵⁾. Im Gegensatz zu den Phosphorigsäure-diamiden **4** ließen sich die Phenylogen auch an Arylsulfonylimine zu entsprechenden α -Sulfonamido-Derivaten **15b**, c u. **18b** anlagern.

3 N. Kreutzkamp u. L. Bartels, unveröffentl. Versuche.

4 H. Raudnitz, Ber. dtsh. chem. Ges, **60**, 743 (1927).

5 M. Häring, Helv. chim. Acta **43**, 1826 (1960).



Aufgrund der Hydrolysebeständigkeit von **12** u. **13** konnten die Anlagerungsreaktionen z. T. in Äthanol durchgeführt werden, woraus meistens schon die analysereinen Verbindungen auskristallisierten. Wie zu erwarten, sind auch diese Additionsprodukte sehr stabil.

Durch Anlagerung von Phosphorigsäure-dianilid (**4a**) oder 10-Hydroxy-5,10-dihydrophenophosphazin (**13**) an Azodicarbonsäure-bismorpholid (**20**) konnten die entsprechenden Hydrazophosphonsäure-Derivate **21** u. **22** erhalten werden. Eine zusätzliche Katalyse ist auch hier nicht erforderlich. Mit Azobenzol und Azodicarbonsäure-ester gelang die analoge Reaktion nicht. **20** wurde durch Aminolyse von Azodicarbonsäuredimethylester (**19**) mit Morpholin erhalten.

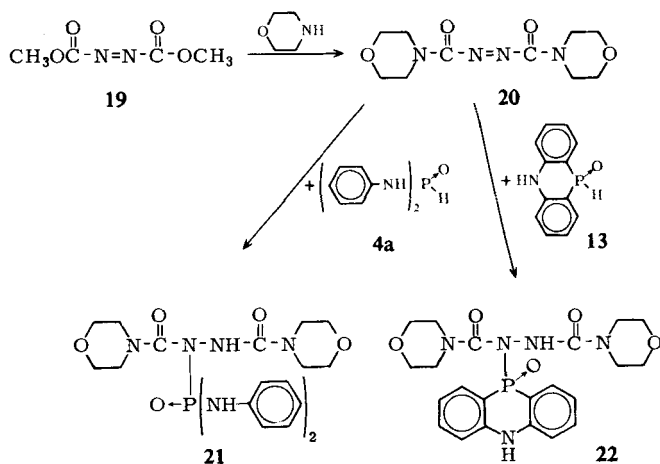


Tabelle 1: Dargestellte Phosphonamide

Nr.	Solvens Katalysator	Reaktions- bedingung	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen (o. Ber.; u. Gef.) Cl N P S
6a	THF NaOC ₂ H ₅	20 Min. Sieden	2,4 g (70 %)	159 – 160 Cyclohexan	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₂ P (344,4)	8,13 8,99 8,36 8,99
6b	THF NaOC ₂ H ₅	20 Min. Sieden	1,9 g (43 %)	158 – 159 Äthanol	C ₂₇ H ₂₅ N ₂ O ₂ P (440,5)	6,36 7,03 6,25 6,86
6c	THF N(C ₂ H ₅) ₃	24 Std. Raumtemp.	2,4 g (51 %)	162 – 164 ^a Äthanol	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ P (468,5)	5,98 6,61 5,91 6,59
6d	THF N(C ₂ H ₅) ₃	24 Std. Raumtemp.	3,2 g (60 %)	158 – 160 AcOH/H ₂ O	C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₃ P (537,4)	13,20 5,76 13,02 5,90
9a	THF –	15 Min. Sieden	2,6 g (63 %)	165 – 168 AcOH/H ₂ O	C ₂₅ H ₂₄ N ₃ OP (413,5)	10,16 7,49 10,36 7,48
9b	THF –	15 Min. Sieden	3,9 g (71 %)	129 – 133 AcOH/H ₂ O	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₄ N ₃ OP (551,2)	25,73 5,62 25,21 5,75
9c	THF –	24 Std. Raumtemp.	2,4 g (44 %)	200 – 201 Äthanol	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₂ P ₂ (551,6)	7,62 11,23 7,45 11,09
9d	THF –	24 Std. Raumtemp.	0,7 g (11 %)	193 – 194 Äthanol	C ₃₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ P ₂ (620,5)	11,43 9,98 11,64 9,79
14a	THF NaH	24 Std. Raumtemp.	3,1 g (62 %)	231 – 232 AcOH/H ₂ O	C ₃₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ P (496,6)	5,64 6,24 5,61 6,46
14b	THF N(C ₂ H ₅) ₃	24 Std. Raumtemp.	3,7 g (71 %)	195 – 197 Äthanol	C ₃₂ H ₂₃ N ₂ O ₃ P (524,6)	5,34 5,90 5,17 6,06
15a	THF –	1 Std. Sieden	1,7 g (36 %)	225 – 227 THF	C ₂₉ H ₂₂ N ₃ OP (469,6)	8,95 6,60 8,92 6,41

15b	THF	5 Std. Raumtemp.	2,2 g (46 %)	259 Äthanol	$C_{29}H_{32}N_3O_3PS$ (533,6)	7,87 8,15	5,80 6,18	6,01 6,35
15c	THF	3 Std. Raumtemp.	2,9 g (51 %)	263 – 264 Äthanol	$C_{29}H_{31}ClN_3O_3PS$ (568,1)	6,24 6,31	5,45 5,11	5,64 5,46
16a	Dioxan $N(C_2H_5)_3$	3 Std. Sieden	1,8 g (41 %)	232 – 233 Äthanol	$C_{28}H_{32}NO_3P$ (451,5)	3,10 3,20	6,86 7,08	
16b	Äthanol $NaOC_2H_5$	48 Std. Raumtemp.	2,4 g (57 %)	242 – 244 AcOH/ H_2O	$C_{27}H_{22}NO_2P$ (423,5)	3,31 3,24	7,31 7,36	
17	Äthanol $NaOC_2H_5$	48 Std. Raumtemp.	2,0 g (52 %)	281 – 283 Äthanol	$C_{22}H_{18}N_3O_2P$ (387,4)	10,85 10,68	7,99 7,58	
18a	Äthanol	2 Std. Sieden	2,4 g (61 %)	182 – 185 AcOH/ H_2O	$C_{25}H_{21}N_2OP$ (396,4)	7,06 6,83	7,81 7,81	
18b	THF	15 Min. Sieden	4,0 g (87 %)	190 – 191 Äthanol	$C_{25}H_{21}N_2O_3PS$ (460,5)	6,08 6,02	6,73 6,43	6,96 6,91
21	THF	2 Std. Sieden	0,8 g (14 %)	198 – 200 Dioxan	$C_{22}H_{29}N_6O_5P$ (488,5)	17,21 17,21	6,34 6,28	
22	Äthanol	3 Std. Sieden	1,7 g (36 %)	200 ^b Äthanol	$C_{22}H_{26}N_5O_5P$ (471,6)	14,85 14,67	6,57 6,24	

a Die Schmelze erstarrt bei weiterem Erhitzen und zersetzt sich bei 230 – 232°.

b Subst. beginnt bei 200° zu sintern; sie schmilzt nicht bis 360°.

Beschreibung der Versuche

Phosphorigsäure-bis(*p*-chloranilid) (3)

Zu einer Lösung von 63,8 g (0,5 Mol) *p*-Chloranilin in 400 ml absol. Toluol werden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb 2 Std. 13,7 g (0,1 Mol) Phosphortrichlorid in 100 ml absol. Toluol getropft. Nach 1stdg. Nachrühren kühlt man auf ca. 0°, fügt 300 ml Eiswasser unter kräftigem Rühren hinzu und saugt sofort die ausgeschiedene Substanz scharf ab. Manchmal ist zur Ausfällung ein Zusatz von Petroläther notwendig. Die Umkristallisation aus Äthanol/Wasser ist sehr verlustreich; längeres Erhitzen ist dabei zu vermeiden. Schmp. 160–162°. Rohausbeute: 19,5 g (65 % d. Th.).

$C_{12}H_{11}Cl_2N_2OP$ (301,1)

Ber.: Cl 23,55

N 9,30

P 10,29

Gef.: Cl 23,78

N 9,17

P 10,30

Allgemeine Methode zur Darstellung der Phosponamide

0,01 Mol der ungesättigten Verbindung und 0,01 Mol Phosphorigsäureamid werden in 20 ml wasserfreiem Solvens gelöst, wenn nötig mit einer geringen Menge Katalysator versetzt und, wie unter „Reaktionsbedingung“ angegeben, weiterbehandelt. Nach beendetem Sieden läßt man 24 Std. bei Raumtemperatur stehen, wobei z. T. bereits Kristallisation eintritt; andernfalls engt man bis fast zur Trockne ein und bringt den Rückstand durch Zusatz von wenig Äthanol und Wasser zur Kristallisation. Das bei einigen Verbindungen als Katalysator dienende Natriumäthylat wird frisch hergestellt und in konz. alkohol. Lösung zugefügt. Einzelheiten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

3-Oxo-1,3-diphenyl-propan-1-phosphonsäure (7a)

1,1 g 3-Oxo-1,3-diphenyl propan-1-phosphonsäure-bisdimethylamid (**6a**) wird 3 Std. in 10 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt; beim Abkühlen kristallisiert **7a** aus. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser. Ausbeute: 0,6 g. Schmp. 114–115°. Mischschmp. mit authentischem Material⁶ ergab keine Depression.

Die gleiche Phosphonsäure **7a** erhält man in analoger Weise durch Verseifung von 3-Oxo-1,3-diphenyl-propan-1-phosphonsäure-dianilid (**6b**).

2,5-Diphenyl-furan-3-phosphonsäure (7b)

0,8 g 1,2-Dibenzoyl-äthan-phosphonsäure-dianilid (**6c**) wurden, wie unter **7a** beschrieben, behandelt. Ausbeute an **7b**: 0,5 g. Schmp. 198–200°. Mischschmp. mit authentischem Material⁷ ergab keine Depression.

α -[*N*-(α -Anilino-benzyl)-*N*-(phenyl)-amino]-benzylphosphonsäure-dianilid (11)

1,2 g α -Anilino-phenylmethan-phosphonsäure-dianilid (**9a**) werden in 10 ml Äthanol gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Durch Zusatz von Wasser kristallisiert **11** aus. Schmp. 174–175°.

$C_{38}H_{35}N_4OP$ (594,7)

Ber.: N 9,42

P 5,20

Gef.: N 9,73

P 5,17

6 J. B. Conant, J. Amer. chem. Soc. 43, 1705 (1921); Schmp. 117–118°.

7 C. E. Griffin u. J. T. Brown, J. org. Chemistry 26, 853 (1961); Schmp. 196–197°.

Azodicarbonsäure-bismorpholid (20)

Zu einer Lösung von 7,3 g (0,05 Mol) Azodicarbonsäuredimethylester (19) in 35 ml Äther werden unter Rühren und Eiskühlung 8,7 g (0,1 Mol) Morpholin innerhalb 30 Min. zugetropft. Dabei fällt 20 in hellroten Kristallen aus, die aus Dioxan/Äther umkristallisiert werden. Schmp. 140°. Ausbeute: 8,4 g (66 % d. Th.).

 $C_{10}H_{16}N_4O_4$ (256,3)

Ber.: N 21,87

Gef.: N 21,58

Anschrift: Dr. P. Messinger, 2 Hamburg, Laufgraben 28.

[Ph 986]

H. Hoffmann

Polarographische Bestimmung tertiärer Amine über ihre Aminoxide**3. Mitt.: Einfluß der Adsorption auf die Reduktion der Aminoxide**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Eingegangen am 28. Dezember 1970)

Die Form der Strom-Spannungs-Kurven, die bei der Reduktion der Aminoxide erhalten werden, ist in erheblichem Ausmaß von der N-Oxidkonzentration, der Ionenstärke und vom Vorhandensein grenzflächenaktiver Substanzen abhängig. Es werden die für eine quantitative Bestimmung der Aminoxide wichtigsten Erscheinungen beschrieben.

The Effect of Adsorption on the Reduction of Amine Oxides

The shape of the current-potential curves, obtained by the reduction of amine oxides, is affected by the concentration of the N-oxides, the ionic strength and the surface-active materials in the solution. The most important phenomena are discussed with respect to the quantitative analysis of amine oxides.

Die Grenzflächenaktivität der Aminoxide, die zu einer spezifischen Adsorption an der Quecksilbertropfenelektrode führt¹⁾, beeinflusst z. T. erheblich die Ausbildung der Strom-Spannungs-Kurven. Besonders die Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von der Konzentration der Aminoxide und von der Ionenstärke sowie die Veränderung der Polarogramme bei Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen sind bei der quantitativen Bestimmung von Aminen über ihre Aminoxide zu berücksichtigen.

1 H. Hoffmann, 2. Mitt. Arch. Pharmaz. 304, 741 (1971).