

Alkylester und N,N-Dimethylaminoethylester unsymmetrischer Phosphinsäuren

R. Neidlein* und S. Buseck [1]

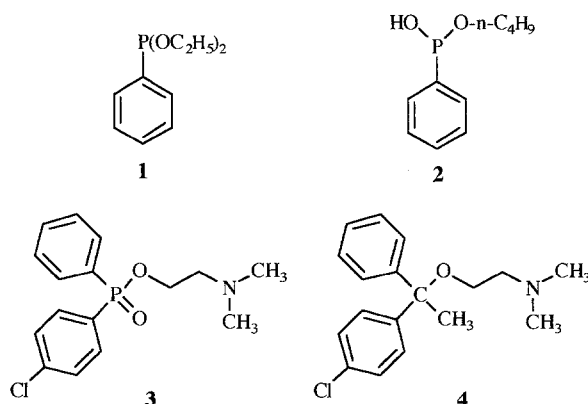
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Alkylesters and N,N-Dimethylaminoethylesters of Unsymmetrical Phosphinic Acids

Summary. The phosphinic acid chlorides **6** and **9** react in good yields with N,N-dimethylaminoethanol to the corresponding esters **3** and **10**. Reaction of the phenylphosphonous acid esters **1** and **2** with arylbromides, heteroaryl bromides and carboxylic acid chlorides give esters of unsymmetrical phosphinic acids. Similarly, cyanphenylphosphinic acid ethylester reacts with aliphatic amines to phosphonic acid esterchlorides.

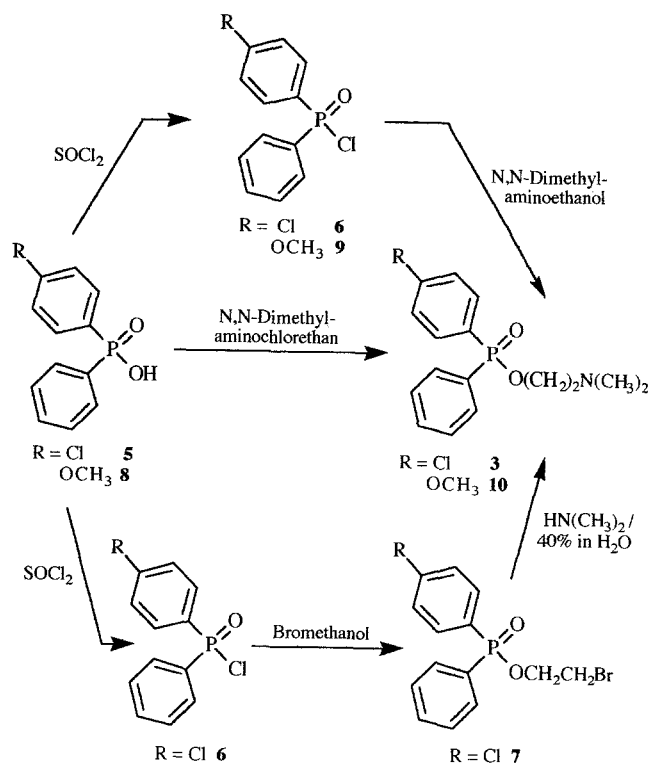
Keywords. Phenylphosphonous acid esters; Phosphinic acid N,N-dimethylaminoethylesters; Aryl-heteroarylphosphinic acid esters.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Darstellung phosphororganischer Verbindungen als strukturelle Arzneistoffanaloga [1] soll im folgenden über die Darstellung von N,N-Dimethylaminoethylestern aromatischer Phosphinsäuren sowie über einige Reaktionen von Phenylphosphonigsäurediethylester [2, 3] (**1**) und Phenylphosphonigsäure-*n*-butylester [4] (**2**) berichtet werden.



Zur Darstellung von 4-Chlorphenyl-phenylphosphinsäure-N,N-dimethylaminoethylester (**3**) diente 4-Chlorphenyl-phenylphosphinsäure [5] (**5**) als Edukt. Der Ester **3**, welcher als strukturelles Analogon des Antihistaminikums Chlorphenoxa-

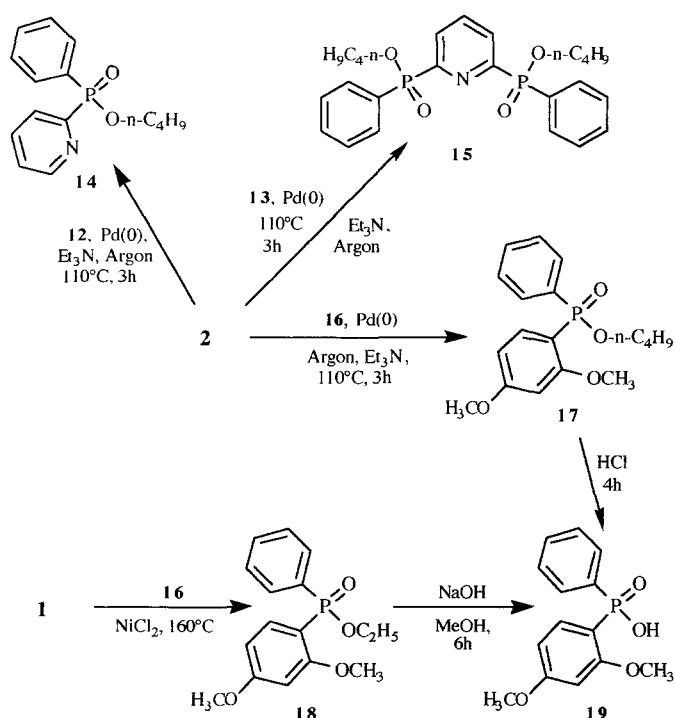
min (4) angesehen werden kann, wurde auf drei verschiedenen Wegen erhalten, wobei die direkte Umsetzung von 5 mit N,N-Dimethylaminoethanol [6, 7] in 48%iger Ausbeute zu 3 führte, während 3 in 78%iger Ausbeute durch Umsetzung von aus der Veresterung von 6 mit 2-Bromethanol erhaltenem Ester 7 mit wäßriger Dimethylaminlösung dargestellt werden konnte. Entgegen den Angaben von Smith und Burger [7], die bei Umsetzung von Phosphonsäure- bzw. Phosphinsäurechloriden mit N,N-Dialkylaminoalkylalkoholen die Bildung entsprechender N,N-Dialkylaminoalkylester nicht beobachten konnten, zeigten unsere Untersuchungen, daß 3 aus der Reaktion des Phosphinsäurechlorids 6 und N,N-Dimethylaminoethanol in 91%iger Ausbeute anfällt.



Die analoge Reaktion von 4-Methoxyphenyl-phenylphosphinsäurechlorid [5] (9) mit N,N-Dimethylaminoethanol, bei der in ähnlich guten Ausbeuten der Ester 10 erhalten wurde, bestätigt dies. Durch Alkylierung mit Methyljodid wurde 3 in die kristalline Ammoniumverbindung 11 überführt.

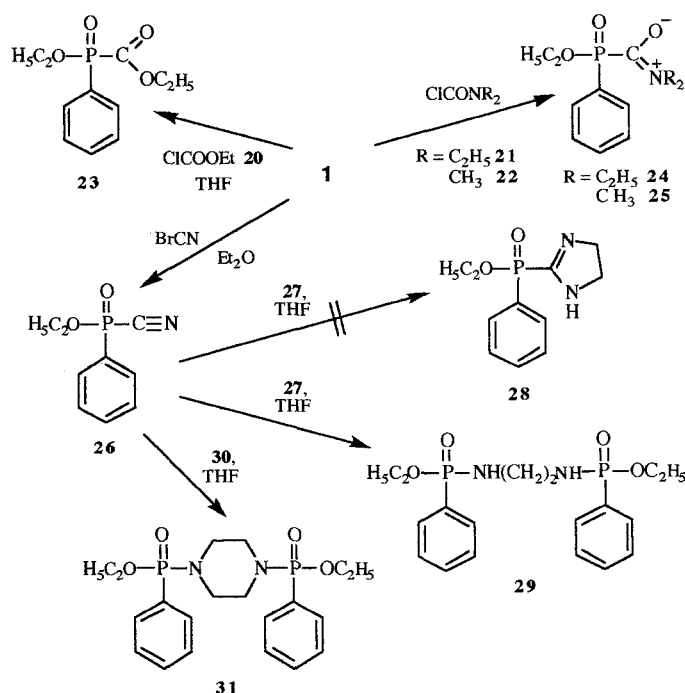
Von den zur Darstellung aromatischer Phosphinsäuren und ihren Estern beschriebenen Verfahren [5, 8–12] haben sich besonders die unter katalytischer Aktivierung ablaufenden bewährt. In weiteren Umsetzungen sollten der Diethylester 1 unter Katalyse von Nickel-(II)-chlorid [5] sowie der Mono-*n*-butylester 2 unter Katalyse von Tetrakis[triphenylphosphin]palladium(0) [8] mit Aryl- und Heteroaryl bromiden zu entsprechenden Phosphinsäureestern umgesetzt werden.

Während 1 unter den von Tavs [5] angegebenen Reaktionsbedingungen mit den stickstoffhaltigen Heteroaryl bromiden 2-Brompyridin (12), 2,6-Dibrompyridin (13) und 2-Bromthiazol nicht zu entsprechenden Phosphinsäureestern reagierte, wurden



aus den Reaktionen von **2** mit **12** bzw. **13** die Phosphinsäureester **14** und **15** erhalten, wobei im Falle der Umsetzung von **2** mit **13** ausschließlich Disubstitution beobachtet wurde. 2-Bromthiazol und 2,6-Dichlorbrombenzol reagierten weder mit **1** noch **2**, was im Falle von 2,6-Dichlorbrombenzol auf sterische Hinderung zurückzuführen sein dürfte. Die Phosphinsäure **19** wurde aus **1** und **2** durch jeweilige Reaktion mit 2,4-Dimethoxybrombenzol (**16**) und nachfolgender Hydrolyse erhalten, es konnte von den Estern **17** und **18** jedoch nur **17** isoliert werden. Die vergleichsweise viel reaktiveren Carbonsäurechloride **20**, **21** und **22** reagierten mit **1** ohne katalytische Aktivierung.

Es wurden durch Reaktionen von **1** mit diesen Säurechloriden sowie mit Bromcyan die Phosphinsäureester **23**–**26** erhalten. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, daß bei **24** und **25** die freie Drehbarkeit um die C–N-Bindung aufgehoben ist. Im Falle von **25** differieren im ¹H-NMR-Spektrum die Signale der Methylprotonen der Dimethylaminogruppe um 1.43 ppm, die Differenz der Signale der Methylenprotonen der Diethylaminogruppe in **24** ist geringer. Die Umsetzung von **26** [13] mit Ethylendiamin (**27**) führte nicht zum Imidazol-2-yl-phenylphosphinsäure-ethylester (**28**), sondern unter Abspaltung von HCN zum Esteramid **29**. **26** zeigt also ein den Phosphonsäurealkylesterchloriden analoges Reaktionsverhalten gegenüber aliphatischen Aminen [14, 15], was die Reaktion von **26** mit Piperazin (**30**) zu **31** bestätigt. Die geringere Basizität aromatischer Amine reicht jedoch offensichtlich für eine entsprechende Reaktion mit **26** nicht aus: so konnte bei Umsetzung von **26** mit Anilin die Bildung des Phenylphosphonsäureethylesteranilids nicht beobachtet werden.



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 ^{13}C -NMR-Spektren: WM 250 (250 MHz für ^1H und 62,89 MHz für ^{13}C) der Fa. Bruker, Karlsruhe. Massenspektren: MAT 311 A der Fa. Varian, Bremen. Elementaranalysen: Automatischer $\text{C}_x\text{H}_y\text{N}_z$ -Analysator der Fa. Heraeus, Hanau. Die Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt.

4-Chlorphenyl-phenylphosphinsäure-(2-bromethyl)-ester (**7**)

1.26 g (5.0 mmol) **5** werden in 50 ml Thionylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt, dann wird überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Zur Lösung des Rückstands in 40 ml wasserfreiem THF wird die Lösung von 1.5 g (12.0 mmol) Bromethanol und 1.2 g (12.0 mmol) Triethylamin in 30 ml THF zugetropft, dann 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird einrotiert, farblose Kristalle aus n -Hexan, Schmp. 78°C , Ausb. 1.65 g (92%). IR (KBr): $\nu = 1440$ (P-Phenyl), 1220 (P=O), 1010 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 232 nm (4.241). ^1H -NMR (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.59$ (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, 14-H), 4.26–4.35 (m, 2H, 13-H), 7.42–7.59 (m, 5H, 3-H, 5-H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.73–7.88 (m, 4H, 2-H, 6-H, 8-H, 12-H). ^{13}C -NMR (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.2$ (d, $^3J_{\text{PC}} = 7.6$ Hz, C-14), 64.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 4.8$ Hz, C-13), 128.7 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.8$ Hz, C-9, C-11), 129.0 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.8$ Hz, C-3, C-5), 129.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 134.5$ Hz, C-1), 130.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 130.6$ Hz, C-7), 131.6 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.6$ Hz, C-8, C-12), 132.6 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Hz, C-10), 133.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 11.8$ Hz, C-2, C-6), 139.0 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Hz, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 358 (0.55) [M^+], 251 (100) [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_2\text{P}^+$]. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrClO}_2\text{P}$ (359.57). Ber. C 46.76, H 3.64; gef. C 47.15, H 3.83. High resolution MS: ber c 357.9525, gef. c 357.9526.

4-Chlorphenyl-phenylphosphinsäure-(2-N,N-dimethylamino)-ethylester (3)

Methode a) Zur siedenden Lösung von 0.39 g (4.0 mmol) N,N-Dimethylaminochloroethan in 30 ml wasserfreiem 2-Propanol wird die Lösung von 0.90 g (3.6 mmol) **5** in 50 ml wasserfreiem 2-Propanol getropft, dann 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 70 ml 10% wäßriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und die Reaktionslösung dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert, die Aufarbeitung des Rückstands erfolgt durch SC (Kieselgel, Essigester:Methanol = 9:1), gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl, Ausb. 0.55 g (48%).

Methode b) Eine Lösung von 1.0 g (2.8 mmol) **7** in 15 ml Ethanol und 135 ml 40% wäßriger Dimethylaminlösung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog zu a), gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl, Ausb. 0.71 g (78%).

Methode c) 1.0 g (4.0 mmol) **5** werden in 50 ml Thionylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt, dann wird überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Zur Lösung des Rückstands in 150 ml wasserfreiem THF wird die Lösung von 0.89 g (10.0 mmol) N,N-Dimethylaminoethanol in 30 ml THF zugetropft, dann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird einrotiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog a), gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl, Ausb. 1.18 g (91%).

IR (NaCl, Film): (ν = 1440 (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1020 (P-O-Alkyl) cm⁻¹. UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 229 nm (4.203). ¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.27 (s, 6H, 15-H, 15'-H), 2.66 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, 14-H), 4.08–4.17 (m, 2H, 13-H), 7.40–7.85 (m, 9H, arom. H). ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): δ = 45.6 (s, C-15, C-15'), 59.1 (d, ³J_{PC} = 7.4 Hz, C-14), 62.7 (d, ²J_{PC} = 5.8 Hz, C-13), 128.5 (d, ³J_{PC} = 12.8 Hz, C-9, C-11), 128.8 (d, ³J_{PC} = 13.9 Hz, C-3, C-5), 130.0 (d, ¹J_{PC} = 138.8 Hz, C-1), 130.9 (d, ¹J_{PC} = 138.9 Hz, C-7), 131.5 (d, ²J_{PC} = 10.5 Hz, C-8, C-12), 132.2 (d, ⁴J_{PC} = 2.3 Hz, C-10), 133.0 (d, ²J_{PC} = 10.7 Hz, C-2, C-6), 138.6 (d, ⁴J_{PC} = 3.0 Hz, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 323 (0.05) [M⁺], 279 (0.56) [M-N(CH₃)₂]. C₁₆H₁₉ClNO₂P. Ber. c 323.0842, gef. c 323.0836 (MS).

4-Chlorphenyl-phenylphosphinsäure-(2-trimethylammonium)-ethylester-chlorid (11)

Die Reaktionsmischung aus 0.4 g (1.2 mmol) **3** und 15 ml Methyljodid wird 2 h auf etwa 40 °C erwärmt, dann überschüssiges Methyljodid i. Vak. abgezogen, gelbliche Kristalle aus Ethanol: THF = 1:1, Schmp. 187 °C (Zers.), Ausb. 0.53 g (94%). IR (KBr): ν = 1440 (P-Phenyl), 1225 (P=O), 1040 (P-O-Alkyl) cm⁻¹. UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 234 nm (4.382). ¹H-NMR (250.13 MHz, CD₃OD): δ = 3.31 (s, 9H, 15-H), 3.92 (t, ³J = 5.3 Hz, 2H, 14-H), 4.47–4.57 (m, 2H, 13-H), 7.54–7.47 (m, 9H, arom. H.). ¹³C-NMR (62.89 MHz, CD₃OD): δ = 54.9 (s, C-15), 60.2 (d, ³J_{PC} = 4.9 Hz, C-14), 67.2 (s, C-13), 129.9 (d, ¹J_{PC} = 185.6 Hz, C-1), 130.3 (d, ¹J_{PC} = 139.3 Hz, C-7), 130.4 (d, ³J_{PC} = 12.6 Hz, C-3, C-5), 130.6 (d, ³J_{PC} = 13.3 Hz, C-9, C-11), 130.7 (s, C-10), 132.8 (d, ²J_{PC} = 10.9 Hz, C-8, C-12), 134.5 (d, ²J_{PC} = 11.3 Hz, C-2, C-6), 140.9 (d, ⁴J_{PC} = 3.4 Hz, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 265 (0.66) [M-C₃H₈N], 251 (23.46) [C₁₂H₉ClO₂P⁺]. C₁₆H₁₉ClNO₂P (465.70). Ber. C 43.84, H 4.76, N 3.01, P 6.65; gef. C 44.12, H 4.82, N 3.18, P 6.90.

4-Methoxyphenyl-phenylphosphinsäure-(2-N,N-dimethylamino)-ethylester (10)

Methode a) Zur siedenden Lösung von 0.43 g (4.0 mmol) N,N-Dimethylaminoethylchlorid in 30 ml wasserfreiem 2-Propanol wird die Lösung von 1.0 g (4.0 mmol) **8** in 50 ml wasserfreiem 2-Propanol getropft, dann 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 70 ml 10% wäßriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und die Reaktionslösung dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert, die Aufarbeitung des Rückstands erfolgt durch SC (Kieselgel, Essigester:Methanol = 9:1), gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl, Ausb. 0.57 g (45%).

Methode b) 1.0 g (4.0 mmol) **8** werden in 50 ml Thionylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt, dann wird überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Zur Lösung des Rückstands in 150 ml wasserfreiem *THF* wird die Lösung von 0.97 g (11.0 mmol) N,N-Dimethylaminoethanol in 30 ml *THF* getropft, dann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird einrotiert, die weitere Aufarbeitung erfolgt analog a), gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl, Ausb. 1.23 g (88%).

IR (KBr): $\nu = 1600$ (C=C), 1440 (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1030 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 238 nm (4.143). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (s, 6H, 16-H, 16'-H), 2.66 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, 15-H), 3.83 (s, 3H, 13-H), 4.06–4.13 (m, 2H, 14-H), 6.93–6.98 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.39–7.54 (m, 3H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.71–7.85 (m, 4H, 2-H, 6-H, 8-H, 12-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 45.7$ (s, C-16, C-16'), 55.2 (s, C-13), 59.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.3$ Hz, C-15), 62.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.0$ Hz, C-14), 114.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 13.8$ Hz, C-3, C-5), 122.4 (d, $^1J_{\text{PC}} = 143.8$ Hz, C-1), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.5$ Hz, C-9, C-11), 131.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.4$ Hz, C-8, C-12), 131.9 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Hz, C-10), 131.9 (d, $^1J_{\text{PC}} = 138.7$ Hz, C-7), 133.6 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.8$ Hz, C-2, C-6), 162.6 (s, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 319 (0.09) [M^+], 231 (8.23) [$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{P}^+$]. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$. Ber. c 319.1337, gef. c 319.1337 (MS).

2-Pyridyl-phenylphosphinsäure-*n*-butylester (**14**)

0.36 g (2.55 mmol) 2-Brompyridin, 0.50 g (2.55 mmol) **2**, 0.77 g (7.6 mmol) Triethylamin und 0.138 g (0.12 mmol) Tetrakis[triphenylphosphin]palladium(0) werden in einem mit Argon gefüllten Druckreaktionsgefäß 3 h auf 110 °C erhitzt, nach Abkühlen werden 30 ml Essigsäureethylester zugegeben und filtriert. Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgt mittels SC (Kieselgel, Essigsäureethylester: *n*-Hexan = 1:1), gelbes Öl, Ausb. 0.53 g (77%). IR (KBr): $\nu = 1440$ (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1025 (P=O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 220 nm (3.999), 255 (3.285). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $^3J = 7.7$ Hz, 3H, 16-H), 1.41 (sext., $^3J = 7.7$ Hz, 2H, 15-H), 1.71 (quin., $^3J = 7.7$ Hz, 2H, 14-H), 3.98–4.15 (m, 2H, 13-H), 7.32–7.39 (m, 1H, 4-H), 7.41–7.57 (m, 3H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.73–7.83 (m, 1H, 3-H), 7.92–8.01 (m, 2H, 8-H, 12-H), 8.73 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (s, C-16), 18.7 (s, C-15), 32.5 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.7$ Hz, C-14), 62.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Hz, C-13), 125.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 3.9$ Hz, C-3), 127.9 (s, C-5), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.6$ Hz, C-9, C-11), 130.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 138.7$ Hz, C-7), 131.8 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Hz, C-10), 132.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.4$ Hz, C-8, C-12), 135.9 (d, $^3J_{\text{PC}} = 10.5$ Hz, C-4), 150.3 (s, C-6), 154.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 167.9$ Hz, C-2). MS (80 eV): m/z (%) = 275 (19.02) [M^+], 218 (14.15) [$M - \text{C}_4\text{H}_9^+$]. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{P}$ (275.28). Ber. C 65.44, H 6.59, N 5.09; gef. C 65.64, H 6.83, N 5.07.

Pyridin-2,6-bis-phenylphosphinsäure-*n*-butylester (**15**)

In Analogie zur Darstellung von **14** wird aus 0.48 g (2.0 mmol) 2,6-Dibrompyridin, 0.80 g (4.0 mmol) **2**, 1.5 g (14.9 mmol) Triethylamin und 0.30 g (0.26 mmol) Tetrakis[triphenylphosphin]palladium(0) **15** als gelbes, feuchtigkeitsempfindliches Öl erhalten, Ausb. 0.61 g (64%). IR (NaCl, Film): $\nu = 1595$ (C=C), 1440 (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1025 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 259 nm (3.649). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, $^3J = 8.2$ Hz, 6H, 16-H, 16'-H), 1.41 (sext., $^3J = 8.2$ Hz, 4H, 15-H, 15'-H), 1.68 (quin., $^3J = 8.2$ Hz, 4H, 14-H, 14'-H), 3.87–4.13 (m, 4H, 13-H, 13'-H), 7.35–8.24 (m, 13H, arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (s, C-16, C-16'), 18.7 (s, C-15, C-15'), 32.4 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.9$ Hz, C-14, C-14'), 65.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.8$ Hz, C-13, C-13'), 127.6 (s, C-10, C-10'), 128.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.7$ Hz, C-9, C-9', C-11, C-11'), 128.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 12.3$ Hz, C-3, C-5), 129.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 139.4$ Hz, C-2, C-6), 132.1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 12.3$ Hz, C-4), 132.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.7$ Hz, C-8, C-8', C-12, C-12'), 155.6 (d, $^1J_{\text{PC}} = 164.9$ Hz, C-7, C-7'). MS (80 eV): m/z (%) = 471 (2.81) [M^+], 399 (100) [$M - \text{C}_4\text{H}_9, -\text{CH}_3^+$]. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{P}_2$. Ber. 471.1728, gef. 471.1726 (MS).

2,4-Dimethoxyphenyl-phenylphosphinsäure-*n*-butylester (**17**)

In Analogie zur Darstellung von **14** wird aus 0.77 g (3.55 mmol) 2,4-Dimethoxybrombenzol, 0.70 g (3.55 mmol) **2**, 1.1 g (10.9 mmol) Triethylamin und 0.2 g (0.17 mmol) Tetrakis[triphenylphosphin]-

palladium(0) **17** als gelbes Öl erhalten, Ausb. 0.78 g (67%). IR (NaCl, Film): $\nu = 1600$ (C=C), 1440 (P-Phenyl), 1215 (P=O), 1025 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 241 nm (4.035), 279 (3.455). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, 18-H), 1.43 (sext., $^3J = 7.4$ Hz, 2H, 17-H), 1.69 (quin., $^3J = 7.4$ Hz, 2H, 16-H), 3.67 (s, 3H, 14-H), 3.82 (s, 3H, 13-H), 3.92–4.03 (m, 2H, 15-H), 6.36–6.39 (m, 1H, 5-H), 6.54–6.60 (m, 1H, 5-H), 7.38–7.96 (m, 6H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (s, C-18), 18.8 (s, C-17), 30.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.5$ Hz, C-16), 55.3 (s, C-14), 55.4 (s, C-13), 64.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 5.8$ Hz, C-15), 98.6 (d, $^3J_{\text{PC}} = 8.2$ Hz, C-3), 111.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 140.9$ Hz, C-1), 127.8 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.0$ Hz, C-9, C-11), 131.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.2$ Hz, C-8, C-12), 132.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.3$ Hz, C-6), 133.0 (d, $^1J_{\text{PC}} = 146.1$ Hz, C-7), 136.4 (d, $^4J_{\text{PC}} = 7.0$ Hz, C-10), 162.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 5.0$ Hz, C-2), 164.9 (s, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 334 (77.19) [M^+], 277 (86.84) [$M - \text{C}_4\text{H}_9^+$]. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$ (334.34). Ber. C 64.66, H 6.93; gef. C 65.27, H 6.76. Ber. c 334.1334, gef. c 334.1335 (MS).

2,4-Dimethoxyphenyl-phenylphosphinsäure (**19**)

Methode a) 0.5 g (1.5 mmol) **17** werden in 30 ml konz. Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung fällt ein weißer Niederschlag aus, farblose Kristalle aus Aceton: $\text{H}_2\text{O} = 1:1$, Schmp. 189 °C, Ausb. 0.36 g (85 %).

Methode b) 1.44 g (7.28 mmol) **1** werden bei 160 °C zur Suspension von 0.050 g (0.37 mmol) Nickel(II)chlorid in 1.58 g (7.28 mmol) 2,4-Dimethoxybrombenzol getropft, anschließend noch 1 h bei 160 °C gerührt. Nach Zugabe von 0.5 g NaOH und 15 ml Methanol wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, dann einrotiert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und filtriert. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt ein weißer Niederschlag aus, farblose Kristalle aus Aceton: $\text{H}_2\text{O} = 1:1$, Schmp. 189 °C, Ausb. 1.56 g (77%).

IR (KBr): $\nu = 1600$ (C=C), 1440 (P-Phenyl), 1220 (P=O) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 215 nm (3.884), 242 (3.305). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.61$ (s, 3H, 14-H), 3.78 (s, 3H, 13-H), 6.30 (s, 1H, P-OH), 6.50–6.53 (m, 1H, 3-H), 6.59–6.64 (m, 1H, 5-H), 7.37–7.50 (m, 6H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.64–7.78 (m, 3H, 6-H, 8-H, 12-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.4$ (s, C-13, C-14), 98.5 (d, $^3J_{\text{PC}} = 8.0$ Hz, C-3), 105.1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Hz, C-5), 114.0 (d, $^1J_{\text{PC}} = 139.0$ Hz, C-1), 127.7 (d, $^3J_{\text{PC}} = 12.6$ Hz, C-9, C-11), 131.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.7$ Hz, C-8, C-12), 134.6 (s, C-10), 135.9 (d, $^1J_{\text{PC}} = 140.6$ Hz, C-7), 162.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 4.6$ Hz, C-2), 164.1 (s, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 278 (100) [M^+], 261 (5.27) [$M - \text{OH}^+$]. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$ (278.23). Ber. C 60.43, H 5.43; gef. C 60.41, H 5.50.

Ethoxycarbonyl-phenylphosphinsäure-ethylester (**23**)

Zu 0.50 g (4.56 mmol) Chlorkohlensäureethylester in 10 ml wasserfreiem THF werden 0.91 g (4.56 mmol) **1** in 4 ml wasserfreiem THF so langsam getropft, daß die Temp. 50 °C nicht übersteigt, anschließend wird die Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt, nach Einrotieren der Rückstand i. Vak. destilliert, Sdp. 99 °C/0.1 mm, Ausb. 0.97 g (88%). IR (KBr): $\nu = 1715$ (C=O), 1440 (P-Phenyl), 1250 (P=O), 1025 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 218 nm (3.957), 255 (3.009). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, 9-H), 1.42 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, 11-H), 4.23–4.40 (m, 4H, 8-H, 10-H), 7.47–7.96 (m, 5H, aromat. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (s, C-9), 16.0 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Hz, C-11), 61.7 (d, $^3J_{\text{PC}} = 2.9$ Hz, C-8), 62.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Hz, C-10), 128.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.7$ Hz, C-4, C-6), 131.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.4$ Hz, C-3, C-7), 133.1 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Hz, C-5), 168.0 (d, $^1J_{\text{PC}} = 189.1$ Hz, C-1). MS (80 eV): m/z (%) = 242 (4.63) [M^+], 141 (100) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{P}^+$]. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$ (242.20). Ber. C 54.54, H 6.24; gef. C 54.66, H 6.38.

N,N-Diethylaminocarbonyl-phenylphosphinsäure-ethylester (**24**)

Eine Reaktionslösung aus 2.0 g (10.1 mmol) **1** und 1.37 g (10.1 mmol) N,N-Diethylcarbamidsäurechlorid wird 3 h auf 80 °C erhitzt, dann i. Vak. destilliert, farbloses Öl, das unter Eiskühlung zu einem

weißen Feststoff kristallisiert, Sdp. 220 °C/0.1 mm, Schmp. 46 °C, Ausb. 1.56 g (57%). IR (KBr): $\nu = 1620$ (C=O), 1440 (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1030 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 215 \text{ nm}$ (4.113), 259 (3.085). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09\text{--}1.16$ (m, 6H, 9-H, 11-H), 1.39 (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, 13-H), 3.39 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 8-H), 3.85 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, 10-H), 4.07–4.32 (m, 2H, 12-H), 7.45–7.93 (m, 5H, arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz CDCl_3): $\delta = 12.4$ (s, C-9), 14.2 (s, C-11), 16.4 (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.2 \text{ Hz}$, C-13), 40.1 (s, C-8), 41.6 (s, C-10), 62.4 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.5 \text{ Hz}$, C-12), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.6 \text{ Hz}$, C-4, C-6), 128.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 134.1 \text{ Hz}$, C-2), 132.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.6 \text{ Hz}$, C-3, C-7), 132.8 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.5 \text{ Hz}$, C-5), 167.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 162.1 \text{ Hz}$, C-1). MS (80 eV): m/z (%) = 269 (7.58) [M^+], 213 (5.21) [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}^+$], $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ (269.27). Ber. C 57.98, H 7.49, N 5.20, P 11.50; gef. C 57.93, H 7.49, N 5.00, P 11.38.

N,N-Dimethylaminocarbonyl-phenylphosphinsäure-ethylester (**25**)

In Analogie zur Darstellung von **24** wird aus 1.5 g (7.6 mmol) **1** und 0.81 g (7.6 mmol) *N,N*-Dimethylcarbamidsäurechlorid nach Destillation i. Vak. **25** als farbloses Öl erhalten, Sdp. 125 °C/0.1 mm, Ausb. 1.07 g (59%). IR (KBr): $\nu = 1630$ (C=O), 1440 (P-Phenyl), 1230 (P=O), 1030 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 216 \text{ nm}$ (4.039), 264 (3.453). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (t, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, 11-H), 2.96 (s, 3H, 8-H), 3.39 (s, 3H, 9-H), 4.09–4.35 (m, 2H, 10-H), 7.46–7.62 (m, 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 7.86–7.95 (m, 2H, 3-H, 7-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.5 \text{ Hz}$, C-11), 35.3 (s, C-8), 36.9 (s, C-9), 62.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.1 \text{ Hz}$, C-10), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.3 \text{ Hz}$, C-4, C-6), 128.5 (d, $^1J_{\text{PC}} = 135.1 \text{ Hz}$, C-2), 132.2 (d, $^2J_{\text{PC}} = 10.2 \text{ Hz}$, C-3, C-7), 132.9 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.8 \text{ Hz}$, C-5), 167.8 (d, $^1J_{\text{PC}} = 162.6 \text{ Hz}$, C-1). MS (80 eV): m/z (%) = 241 (26.57) [M^+], 212 (3.04) [$M\text{-C}_2\text{H}_5^+$], $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$ (241.22). Ber. C 54.72, H 6.69, N 5.81; gef. C 54.30, H 6.75, N 5.85.

Cyan-phenylphosphinsäure-ethylester (**26**)

Zur auf 0 °C gekühlten Lösung von 5.35 g (50 mmol) Bromcyan in 80 ml wasserfreiem Diethylether wird 9.9 g (50 mmol) **1** in 20 ml wasserfreiem Diethylether so langsam getropft, daß die Temperatur 30 °C nicht übersteigt, dann 1 h bei Raumtemp. gerührt. Destillation i. Vak. gibt **26** als farbloses, lichtempfindliches Öl, Sdp. 93 °C/24 mm. (Lit. [8]: 150 °C), Ausb. 8.68 g (89%). IR (Film): $\nu = 2200$ (CN), 1440 (P-Phenyl), 1270 (P=O), 1025 (P-O-Alkyl) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 257$ (2.839). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, 9-H), 4.39–4.58 (m, 2H, 8-H), 7.54–7.95 (m, 5H, arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.9$ (d, $^3J_{\text{PC}} = 7.2 \text{ Hz}$, C-9), 65.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7.6 \text{ Hz}$, C-8), 116.0 (d, $^1J_{\text{PC}} = 123.6 \text{ Hz}$, C-7), 126.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 173.1 \text{ Hz}$, C-1), 129.1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 15.6 \text{ Hz}$, C-3, C-5), 131.5 (d, $^2J_{\text{PC}} = 12.2 \text{ Hz}$, C-2, C-6), 134.8 (d, $^4J_{\text{PC}} = 2.9 \text{ Hz}$, C-4). MS (80 eV): m/z (%) = 195 (14.24) [M^+], 169 (3.59) [$M\text{-CN}^+$], $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{P}$ (195.15). Ber. C 55.39, H 5.17, N 7.18; gef. C 55.32, H 5.34, N 6.73.

N,N'-Ethylendiamin-Bis(phenyl-phosphonsäure-ethylester)-diamid (**29**)

Eine Reaktionslösung aus 0.3 g (1.54 mmol) **26** und 2.5 g wasserfreiem Ethylendiamin wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, dann überschüssiges Ethylendiamin i. Vak. abgezogen, aus THF farblose Kristalle, Schmp. 184 °C, Ausb. 0.47 g (77%). IR (KBr): $\nu = 1445$ (P-Phenyl), 1220 (P=O), 1040 (P-O-Alkyl), 1000 (P-N) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 214$ (4.024). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.30$ (t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H, 9-H, 9'-H), 2.89–2.95 (m, 4H, 7-H, 7'-H), 3.98–4.09 (m, 4H, 8-H, 8'-H), 7.43–7.79 (m, 10H, arom. H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 16.2$ (d, $^3J_{\text{PC}} = 6.1 \text{ Hz}$, C-9), 41.9 (d, $^2J_{\text{PC}} = 5.9 \text{ Hz}$, C-7, C-7'), 59.6 (d, $^2J_{\text{PC}} = 5.0 \text{ Hz}$, C-8, C-8'), 128.3 (d, $^3J_{\text{PC}} = 13.7 \text{ Hz}$, C-3, C-5, C-3', C-5'), 130.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.9 \text{ Hz}$, C-2, C-6, C-2', C-6'), 131.3 (s, C-4, C-4'), 132.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 173.1 \text{ Hz}$, C-1, C-1'). MS (80 eV): m/z (%) = 396 (3.80) [M^+], 351 (1.15) [$M\text{-C}_2\text{H}_5^+$], $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ (396.35). Ber. C 54.54, H 6.61, N 7.07; gef. C 54.55, H 6.71, N 7.18.

1,4-Bis(phenylphosphonsäureethylester)-piperazin-1,4-diylamid (31)

Eine Lösung von 1.5 g (5.2 mmol) **26** und 0.33 g (2.6 mmol) wasserfreiem Piperazin in 45 ml wasserfreiem THF wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, aus *n*-Hexan farblose Kristalle, Schmp. 54 °C, Ausb. 0.99 g (91%). IR (KBr): ν = 1440 (P-Phenyl), 1205 (P=O), 1030 (P-O-Alkyl), 1000 (P-N) cm^{-1} . UV/VIS (Acetonitril: λ_{max} (log ϵ) = 266 (3.883). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (t, 3J = 6.4 Hz, 6H, 14-H, 14'-H), 3.02–3.08 (m, 8H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 3.98–4.22 (m, 4H, 13-H, 13'-H), 7.39–7.54 (m, 6H, 9-H, 10-H, 11-H, 9'-H, 10'-H, 11'-H), 7.66–7.75 (m, 4H, 8-H, 12-H, 8'-H, 12'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): δ = 16.3 (d, $^3J_{\text{PC}}$ = 6.2 Hz, C-14, C-14'), 44.1 (d, $^2J_{\text{PC}}$ = 3.8 Hz, C-2, C-3, C-5, C-6), 60.6 (d, $^2J_{\text{PC}}$ = 6.0 Hz, C-13, C-13'), 128.4 (d, $^3J_{\text{PC}}$ = 13.8 Hz, C-9, C-11, C-9', C-11'), 130.0 (d, $^1J_{\text{PC}}$ = 169.8 Hz, C-7, C-7'), 131.2 (d, $^2J_{\text{PC}}$ = 9.7 Hz, C-8, C-12, C-8', C-12'), 131.8 (d, $^4J_{\text{PC}}$ = 2.4 Hz, C-10, C-10'). MS (80 eV): m/z ($\%$) = 422 (10.74) [M^+], 225 (42.25) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{P}^+$], $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$ (422.39). Ber. C 56.87, H 6.68, N 6.63; gef. C 56.52, H 6.88, N 6.61.

Dank

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. T. Eichinger, sowie Frau 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.

Literatur

- [1] Buseck St. (1992) Dissertation Universität Heidelberg
- [2] Kamai G. (1948) Zh. Obshch. Khim. **18**: 443
- [3] Köhler H., Michaelis A. (1877) Chem. Ber. **10**: 816
- [4] Kosolapoff G. M. (1950) J. Am. Chem. Soc. **72**: 4292
- [5] Tavs P. (1970) Chem. Ber. **103**: 2428
- [6] Horenstein H., Pählicke H. (1938) Chem. Ber. **71**: 1644
- [7] Smith B. E., Burger A. (1953) J. Am. Chem. Soc. **75**: 5891
- [8] Xu Y. (1983) Synthesis **1983**: 377
- [9] Doak G. O., Freedman L. D. (1952) J. Am. Chem. Soc. **74**: 2884
- [10] Campbell I. G. M., Way J. K. (1961) J. Chem. Soc. **1961**: 2133
- [11] Baldwin R. A., Cheng M. T. (1967) J. Org. Chem. **32**: 1572
- [12] Horner L., Hoffmann H., Wippel H. G. (1958) Chem. Ber. **91**: 64
- [13] Schrader G. (1959) Chem. Zentralbl **1959**: 10106
- [14] Hersman M. F., Audrieth L. F. (1958) J. Org. Chem. **23**: 1889
- [15] Coe D. G., Perry B. J., Sherlock E. S. (1959) J. Org. Chem. **24**: 1018

Eingegangen 28. April 1992. Angenommen 15. Mai 1992