

## Elektrophile N-Aminierung von 2-Aminophosphonsäureestern

Siegfried Andreae und Ernst Schmitz

Berlin, Institut für Angewandte Chemie

Eingegangen am 30. August 1993

## Electrophilic N-Amination of 2-Aminophosphonic Esters

Über die den 2-Hydrazinocarbonsäure-Derivaten analogen 2-Hydrazinophosphonsäure-Derivate ist bisher wenig bekannt geworden. Die ersten Vertreter sind bisher ausschließlich über Anlagerungen von Dialkylphosphiten bzw. deren Natrium-Salzen an Aldehydazine hergestellt worden. Die Hydrierung der entstandenen Addukte ergibt unter N-N-Spaltung 2-Aminophosphonsäureester, die Hydrolyse liefert die entsprechenden 2-Hydrazinophosphonsäuren [1–2]. 1-Benzoyloxycarbonyl-2-(diethylphosphono)-hydrazin soll gegenüber Chloracetanilid-Herbiziden Safenerwirkung zeigen [2].

Von Ketonen abgeleitete Hydrazinophosphonsäure-Derivate, d.h. ohne Wasserstoff in 2-Stellung, sind bisher nicht beschrieben worden.

Die aus Carbonylverbindungen, Ammoniak und Dialkylphosphiten leicht zugänglichen 2-Aminophosphonsäureester **1** [3] sollten als Ausgangsmaterialien für 2-Hydrazinophosphonsäure-Derivate einsetzbar sein. Bei der Umsetzung mit 1-Oxa-2-azaspiro[2.5]octan **2**, das sich bereits bei anderen elektrophilen N-Aminierungen bewährt hat [4], konnte eine N-N-Knüpfung eindeutig nachgewiesen werden. Die in vielen Fällen kristallin anfallenden 2-Cyclohexylidenhydrazinophosphonsäureester **3** sind jedoch nur begrenzte Zeit stabil. Die Ausbeuten an Rohprodukt betragen dabei ca. 60–70 %, wobei 17–35 % als erste kristalline Fraktion gewinnbar sind. Zur weiteren Charakterisierung wurden die Verbindungen **3** in die stabilen 4-Nitrobenzylidenhydrazinophosphonsäureester (**4**) überführt (siehe Tab. 1).

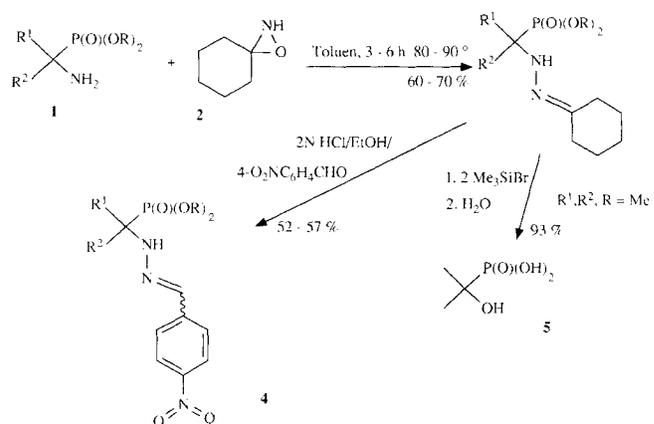
Die analytischen und spektralen Daten der neuen Verbindungen **3** und **4** sind in den Tab. 2 und 3 zusammengefaßt. Die NMR-Spektren bestätigen die Strukturen **3** und **4**. Charakteristisch sind die starken Kopplungen des C2-Atoms mit dem Phosphoratom  $J_{P-C} = 140\text{--}149$  Hz (**3**: 140–144 Hz; **4**: 148–149 Hz). In **4c** und **4e** ist eine P-C-Fernkopplung zum Methin-Kohlenstoff von ca. 3 Hz erkennbar. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **4** geben keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von E/Z-Isomeren-Gemischen (jeweils ein scharfes Singulett für das Methin-Proton). Die Massenspektren zeigen neben einem intensitätsschwachen Molpeak nur wenige Bruchstücke. Dominierend ist die Abspaltung des Phosphono-Restes ( $M - P(O)(OR)_2$  100 % Intensität).

Leider gelang es bisher nicht, aus den Hydrazonen **3** die freien Hydrazinosäuren zu gewinnen. Beim Einsatz von

**Tabelle 1** 2-Cyclohexylidenhydrazino-...phosphonsäure-di...ester (**3**) und 2-(4-Nitrobenzylidenhydrazino)-...phosphonsäure-di...ester (**4**)

| Verbindung | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>     | R  | Ausb. [%]        | Fp. [°C] |
|------------|------------------------------------|----|------------------|----------|
| <b>3a</b>  | Me/Me                              | Me | 33 <sup>a)</sup> | 133–115  |
| <b>3b</b>  | Me/Me                              | Et | 17 <sup>a)</sup> | 82–83    |
| <b>3c</b>  | Me/Et                              | Et | 25 <sup>a)</sup> | 44–55    |
| <b>3d</b>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | Me | 35 <sup>a)</sup> | 103–105  |
| <b>3e</b>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | Et | 31 <sup>a)</sup> | 84–86    |
| <b>4a</b>  | Me/Me                              | Me | 67               | 168–169  |
| <b>4c</b>  | Me/Et                              | Et | 52               | 122–123  |
| <b>4e</b>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - | Et | 61               | 162–164  |
| <b>4f</b>  | Ph/H                               | Et | 65               | 158–159  |

<sup>a)</sup> auskristallisierendes Produkt (Rohausbeute ca. 60–70 %).



wässriger Salzsäure waren je nach Versuchsbedingungen die Hydrolysen unvollständig (Reste von OR-Signalen in den NMR-Spektren) bzw. führten zu Produktgemischen, die aus unterschiedlichen Anteilen von Hydrolyse-, C-P- und C-N-Spaltungsprodukten bestanden. Auch die milde Entalkylierung mit Hilfe von Trimethylsilylbromid führte nicht zum Er-

**Tabelle 2** Elementaranalysen, Massenspektren und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten der Verbindungen **3** und **4**

| Verbindung | C              | H<br>[ber. %/gef. %] | N              | P              | MS<br>[m/z (rel. Intensität in %)]                                     | $^{31}\text{P}$ -NMR<br>[ppm] |
|------------|----------------|----------------------|----------------|----------------|--|-------------------------------|
| <b>3a</b>  | 50,37<br>49,98 | 8,84<br>8,90         | 10,68<br>10,41 | 11,81<br>11,95 | 262(1) 153(100), 110(12), 109(18),<br>96(34), 79(21), 58(18)           |                               |
| <b>3b</b>  | 53,77<br>53,75 | 9,37<br>9,65         | 9,65<br>9,66   | 10,67<br>10,59 | 290(1), 153(100), 137(10), 96(38),<br>65(18), 58(33), 42(21), 41(19)   |                               |
| <b>3c</b>  | 55,24<br>55,04 | 9,60<br>9,92         | 9,21<br>8,91   | 10,18<br>10,48 | 304(1), 167(100), 96(22), 81(16),<br>72(14)                            |                               |
| <b>3d</b>  | 55,61<br>55,26 | 9,00<br>9,19         | 9,27<br>9,20   | 10,25<br>10,22 | 302(2), 193(100), 110(17), 109(10),<br>98(37), 96(20), 70(33), 54(16)  | +33,4                         |
| <b>3e</b>  | 58,16<br>58,04 | 9,46<br>9,66         | 8,48<br>8,41   | 9,38<br>9,45   | 330(2), 194(14), 193(100), 98(45),<br>96(16), 81(14)                   | +31,1                         |
| <b>4a</b>  | 45,72<br>45,88 | 5,75<br>5,68         | 13,33<br>13,18 | 9,82<br>9,72   | 315(6), 207(17), 206(100), 151(10),<br>79(10)                          | +31,6                         |
| <b>4c</b>  | 50,42<br>50,49 | 6,77<br>6,95         | 11,76<br>11,76 | 8,67<br>8,93   | 357(8), 221(16), 220(100), 151(18),<br>149(15), 103(10)                | +28,9                         |
| <b>4e</b>  | 53,26<br>53,32 | 6,84<br>6,99         | 10,96<br>11,01 | 8,08<br>8,08   | 383(3), 247(16), 246(100), 151(18),<br>104(23), 91(30), 79(17), 77(22) | +27,9                         |
| <b>4f</b>  | 55,24<br>55,35 | 5,67<br>5,65         | 10,74<br>10,73 | 7,91<br>7,85   | 391(7), 255(14), 254(100), 172(15),<br>104(23), 91(30), 79(17), 77(22) | +20,8                         |

**Tabelle 3**  $^{13}\text{C}$ -NMR- (1. Zeile) und  $^1\text{H}$ -NMR-Daten (2. Zeile) der Verbindungen **3** und **4**<sup>a)</sup>

| Ver.      | $\text{R}^1/\text{R}^2$   | Cyclohexyliden-System   |              |                   |  |                              |               |  |  |
|-----------|---|-------------------------|--------------|-------------------|--|------------------------------|---------------|--|--|
|           |   | C-P                     | NH           | C=N               | C2/C6                                      | C3/C5                        | C4            | R  |  |
| <b>3a</b> | 22,5<br>1,42(3)   | 56,3(144)<br>–          | –<br>5,2br.m | 152,8<br>–        | 35,4/26,9<br>2,2m, 4H                      | 25,8/25,6<br>1,6m, 6H        | 25,2          | 52,5(7)<br>3,70(10), 6H                                |  |
| <b>3b</b> | 22,5<br>1,40(3)   | 56,1(144)<br>–          | –<br>5,1br.m | 152,6<br>–        | 35,4/26,9<br>2,2m, 4H                      | 25,8/25,5<br>1,6m, 6H        | 25,2          | 61,9/61,8; 16,5/16,6<br>1,32t und 1,29t, 6H; 4,09m, 4H |  |
| <b>3d</b> | 29,2/20,2 20,3/25,6 <sup>b)</sup><br>1,1–2,3m, 20H                    | 59,2(140)<br>–          | –<br>4,44(4) | 151,9<br>–        | 35,5/27,1<br>siehe $\text{R}^1/\text{R}^2$ | 25,9*/25,7*<br>–             | 25,1*         | 52,5(7)<br>3,66(10), 6H                                |  |
| <b>3e</b> | 28,4/19,7 19,8/25,2 <sup>b)</sup><br>1,1–2,3m, 20H                    | 57,7(141)<br>–          | –<br>5,34(4) | 148,3<br>–        | 34,9/26,8<br>siehe $\text{R}^1/\text{R}^2$ | 25,4/25,4 <sup>c)</sup><br>– | 24,7*         | 60,8/60,7; 16,3/16,4<br>1,20t, 6H; 3,93q, 4H           |  |
|           |   |                         |              |                   | 4-Nitrophenyl-Rest                         |                              |               |  |  |
|           |   |                         |              |                   | C1   | C2/C6                        | C3/C5         | C4   |  |
| <b>4a</b> | 22,5<br>1,52(4)   | 56,8(149)<br>–          | –<br>6,15s   | 135,5s<br>7,56s   | 141,9                                      | 124,0<br>7,65 AB             | 126,0<br>8,18 | 147,0  | 53,1(7)<br>3,73(2), 6H   |
| <b>4c</b> | 7,1(7), 27,4(4); 16,5(6)<br>1,00t, 1,7–2,2m; 1,49(16)                 | 59,5(148)<br>–          | –<br>6,2br.m | 134,4(3)<br>7,67s | 142,2                                      | 124,0<br>7,64 AB             | 125,9<br>8,17 | 146,8  | 62,1/62,2; 16,5/16,6<br>1,28t, 6H; 4,08m, 4H   |
| <b>4e</b> | 28,8/20,2/20,0/25,4<br>1,2–2,4m, 10H                                  | 59,3(148)<br>–          | –<br>6,1br.m | 133,3(3)<br>7,69s | 142,7                                      | 124,0<br>7,64 AB             | 125,7<br>8,16 | 146,7  | 62,2/62,1; 16,5/16,6<br>1,25t, 6H; 4,05m, 4H   |
| <b>4f</b> | 134,9(–)/128,0(6)/<br>128,3(3)/128,8(2) <sup>d)</sup><br>7,2–7,5m, 5H | 60,9(149)<br>4,96dd(22) | –<br>6,8br.m | 135,4s<br>7,58s   | 141,7                                      | 123,9<br>7,56 AB             | 126,2<br>8,12 | 147,0  | 63,3(7)/63,2(7); 16,2(6)/16,4(6)<br>4,14m, 2H und 3,7–4,0m, 2H;<br>1,31t, 3H und 1,13t, 3H |

<sup>a)</sup> chemische Verschiebungen in ppm (Kopplungskonstante mit Phosphoratom, ohne Multiplizitätsangabe: Dublett), \* Zuordnung unsicher, <sup>b)</sup> Signalreihenfolge: C2 C6/C3 C5/C4; <sup>c)</sup> 2 Signale; <sup>d)</sup> Signalreihenfolge: C1/C2 C6/C3 C5/C4.

folg. So wurde z.B. in dem Fall  $R^1, R^2, R = \text{Me}$  die stickstofffreie 2-Hydroxypropanphosphonsäure **5** in praktisch quantitativer Ausbeute isoliert [5].

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Heitzschmikroskop (unkorr.). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 300 MHz. –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3/\text{HMDS}$ , 75 MHz. –  $^{31}\text{P-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3/\text{ext. Phosphorsäure}$ , 32 MHz. – Analysen: Carlo Erba CHN-Analyser Mod. 1106.- MS: 70 eV, direkt, ca. 170°C.

#### 2-Cyclohexylidenhydrazino-...phosphonsäuredi...ester (**3**)

(Allgemeine Arbeitsvorschrift):

3 mmol des entsprechenden 2-Aminophosphonsäuredialkylesters **1** werden in einer 5 mmol enthaltenden Lösung des Oxaziridins **2** in Toluol [6] bei ca. 85°C gerührt, bis dünn-schichtchromatographisch ein weitgehender Umsatz des Ausgangsesters **1** festgestellt wird. Dazu sind 3–5 h notwendig (sollten noch größere Mengen von **1** vorhanden sein, kann nochmals mit 2 mmol **2** in Toluol erwärmt werden.). Es wird im Vakuum vom Lösungsmittel und von flüchtigen Anteilen befreit. Aus dem Rückstand, der ca. 60–70% der Theorie an dem entsprechenden Zielprodukt **3** enthält, kristallisieren innerhalb von 1–2 Tagen 17–35% (siehe Tab. 1). Umkristallisation aus *n*-Heptan oder Petrolether ergibt analysenreine Produkte (Analysenwerte und spektrale Daten siehe Tab. 2–3). Die Verbindungen **3** sind einige Tage bis Wochen stabil.

#### 2-(4-Nitrobenzylidenhydrazino)-...phosphonsäuredi...ester (**4**)

(Allgemeine Arbeitsvorschrift):

Die nach der obigen Vorschrift beendete Umsetzung von **1** und **2** wird bei 40–50°C viermal mit je 3 ml 1 N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Toluol gewaschen und mit einer gesättigten Lösung von 2,5 mmol 4-Nitrobenzaldehyd in Ethanol geschüttelt. Das ausfallende Hydrazon **4** (Ausbeuten siehe Tab. 1) wird aus Ethanol/DMF (10:1) und etwas Wasser umkristallisiert (Analysenwerte und spektrale Daten siehe Tab. 2–3).

Die Herstellung kann natürlich auch durch analoges Behandeln der rohen oder kristallisierten Verbindungen **3** mit 4-Nitrobenzaldehyd/wässr. Salzsäure/Ethanol erfolgen.

#### 2-Hydroxypropan-2-phosphonsäure (**5**)

Versuch zur Hydrolyse von **3a** [5]; 0,4 g 2,6 mmol Trimethylsilylbromid werden zu 0,23 g (0,88 mmol) **3a** gegeben, wobei eine leichte Erwärmung eintritt. Nach 5 h werden 2 ml Wasser zugesetzt, nach 0,5 h Stehen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert langsam und wird aus Acetonitril umkristallisiert; Ausb. 0,095 g (93%), Fp. 165–170°C (Lit. [7] Fp. 167–169°C; Elementaranalyse und Massenspektrum ergaben die für **5** erwarteten Werte.).

### Literatur

- [1] M. Hoffmann, Cz. Wasielewski, J. Rachon, *Chimia* **30** (1976) 187; J. Rachon, Cz. Wasielewski, *Rocz. Chem.* **50** (1976) 477, *Chem. Abstr.* **85** (1976) 108708f; J. Rachon, Cz. Wasielewski, *Pol.* 91,914/15.12.1977, *Chem. Abstr.* **90** (1979) P87663y; J. Rachon, Cz. Wasielewski, *Pol.* 92,285/15.12.1997, *Chem. Abstr.* **89** (1978) P43785q/ *Chem. Abstr.* **90** (1979) P104119v; J. Rachon, Cz. Wasielewski, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1609
- [2] P. H. Diel, L. Meier, *Phosphorous and Sulfur* **36** (1988) 85
- [3] W. Kochmann, E. Günther, Th. Röthling, *Z. Chem.* **16** (1976) 184
- [4] F. Szurdoki, S. Andreae, E. Baitz-Gác, J. Tamas, K. Valkó, E. Schmitz, Cs. Szántay, *Synthesis* **1988**, 529; S. Andreae, E. Schmitz, *Synthesis* **1991**, 327
- [5] J. Gloede, pers. Mitteilung, Berlin 1993
- [6] E. Schmitz, R. Ohme, *Chem. Ber.* **97** (1964) 2521
- [7] J. B. Conant, A. D. McDonald, A. McB. Kinney, *J. Am. Chem. Soc.* **43** (1921) 1928

Korrespondenzadresse:

Dr. habil. Siegfried Andreae  
 Institut für Angewandte Chemie Adlershof  
 Rudower Chaussee 5  
 D-12484 Berlin-Adlershof