

Aminomethylierung von Thiophosphorsäuredialkylester-, Phospon- bzw. Thiophosphorsäurealkylesteramiden, Phospon- bzw. Thiophosphorsäurediamiden und Diphenylthiophosphinsäureamid

Von K. ISSLEIB und H. OEHME

Halle/S., Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität

Professor Oskar Glemser zum 65. Geburtstag am 12. November 1976 gewidmet

Inhaltsübersicht. Thiophosphorsäuredialkylester-, Phospon- bzw. Thiophosphorsäurealkylesteramide reagieren mit Alkoxyethylaminen oder mit Formaldehyd und sek. Aminen im Sinne einer N-Aminomethylierung unter Bildung der entsprechenden Dialkylaminomethylamid-derivate der allgemeinen Formel $R_2P(X)-NR'-CH_2-NR''_2$ — R = Alkoxy, Alkyl Aryl; R' = H, Alkyl; X = O, S; R'' = Alkyl, Cycloalkyl —. Während Phospon- und Thiophosphorsäurediamide sich in gleicher Weise, nicht aber durch Kondensation von Phosphorsäureesterhydroxymethylamiden mit sek. Aminen zu $RP(X)[NR'-CH_2-NR''_2]$ oder nur zu $RP(X)-NHR'-(NR'-CH_2-NR''_2)$ umsetzen, resultieren im Falle des Diphenylthiophosphinsäureamids ausschließlich $[(C_6H_5)_2P(S)]_2N-CH_2-NR_2$. Die Strukturen der dargestellten Verbindungen, die meist farblose, nicht destillierbare Öle repräsentieren, werden durch analytische Daten sowie IR- und 1H -NMR-Spektren belegt.

Aminomethylation of Phosphoro-, Phosphono-, Phosphinoamidoates and -amidothioates

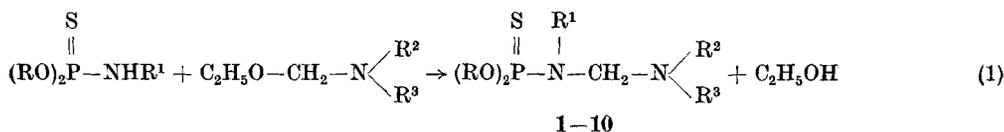
Abstract. Dialkylphosphoroamidates, alkyl-phosphonoamidates and phosphonoamidothioates react with $C_2H_5O-CH_2-NR_2$ and $HCOH/HNR_2$, respectively, as like as a N-aminomethylation forming the corresponding derivatives of the general formula $R_2P(X)-NR'-CH_2-NR''_2$ — R = alkoxy, alkyl, aryl; R' = H, alkyl; X = O, S; R'' = alkyl, cycloalkyl —. Under the same conditions phosphonodiamidoates and phosphonodiamidothioates yield $RP(X)-[NR'-CH_2-NR''_2]$ or $RP(X)-NHR'-(NR'-CH_2-NR''_2)$ only. These compounds are not formed by interactions of $RP(X)(NR'-CH_2OH)_2$ with sec. amines. The aminomethylation of $(C_6H_5)_2P(S)NH_2$ gives unexceptional $[(C_6H_5)_2P(S)]_2N-CH_2-NR_2$. The i.r. and 1H -n.m.r. data of the prepared compounds, which can't be distilled mostly, are discussed.

Die α -Aminomethylierung NH-funktioneller Verbindungen als Variante der MANNICH-Reaktion ist ein seit langem angewandtes Syntheseprinzip [1]. Die aus Formaldehyd und sek. Aminen resultierenden Methylolamine dehydratisieren unter Einfluß saurer Katalyse rasch in Carbenium-Immoniumionen und sind somit Angriffen unterschiedlicher Nucleophile zugänglich, in deren Ergebnis entsprechende Aminomethyl-derivate gebildet werden. In diesem Sinne wurden Carbonsäureamide oder Sulfonsäureamide als H-acide nucleophile Komponenten in die beschriebene Kondensationsreaktion einbezogen. Endprodukte sind „N-

MANNICH-Basen“ in Form der Carbonsäure- bzw. Sulfonsäure-aminomethylamide, wengleich die Reaktion durch Substituenteneinflüsse und evtl. sterische Faktoren in ihrer generellen Anwendbarkeit eingeschränkt ist [1, 2, 3].

Im Rahmen der Untersuchungen zum Reaktionsverhalten der P-säurederivate galt es, dieses Reaktionsprinzip auch auf Phosphor- bzw. Phosphonsäureesteramide und -diamide sowie deren Thioanaloga und Diphenylthiophosphinsäureamide zu übertragen.

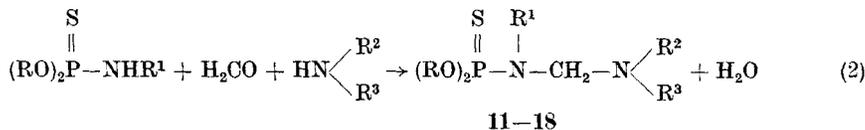
Infolge der leichten Hydrolysierbarkeit von Phosphorsäureesteramiden $(RO)_2P(O)-NH_2$ wurden zunächst die weniger hydrolyseempfindlichen N-substituierten Thioesteramide eingesetzt und entsprechend einer für die N-Aminomethylierung von Carbonsäure- [4] und Thiocarbonsäureamiden [2] üblichen Verfahrensweise mit verschiedensubstituierten Äthoxymethylaminen nach Gl. (1) zu den N,N-Dialkylaminomethyl-thiophosphorsäuredialkylester-N'-alkyl-amiden (**1–10**) umgesetzt [5].



R, R¹: CH₃, C₂H₅

R², R³: C₂H₅, i-C₃H₇, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-

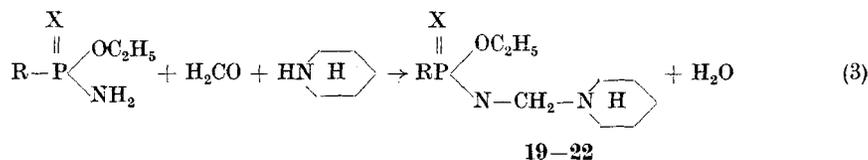
Analoge Verbindungen von **1–10** lassen sich auch direkt aus Thiophosphorsäureesteramiden und Paraformaldehyd mit sek. Aminen gemäß Gl. (2) gewinnen [6].



R: CH₃; R¹: H, CH₃, i-C₄H₉

R², R³: i-C₄H₉, C₂H₅, C₆H₅, C₆H₅CH₂, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-

Hierzu werden die Reaktionskomponenten ohne Lösungsmittel mehrere Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei das Wasser unter geringem Vakuum kontinuierlich aus dem Reaktionsansatz entfernt wird. Während sich unsubstituierte Thiophosphorsäureesteramide $(RO)_2P(S)NH_2$ für eine Aminomethylierung nach Gl. (1) nicht eignen, lassen sich entsprechende Derivate aber nach Gl. (2) mühelos gewinnen.



R: C₂H₅, C₆H₅ X: O, S

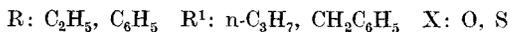
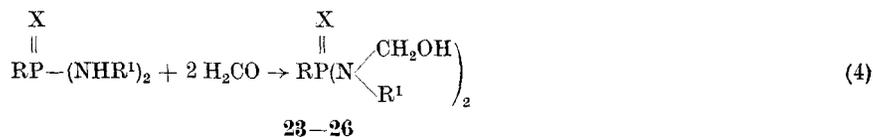
Nach den beschriebenen Aminomethylierungsverfahren können auch Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureesteramide eingesetzt werden. Es resultieren

dabei entsprechend Gl. (3) Dialkylaminomethyl-phosphonsäure- bzw. -thiophosphonsäureesteramide (19–22) [7].

Für die Bildung von 19–22 werden in einer Eintopfreaktion die Phosphonsäure- und Thiophosphonsäureesteramide mit wäßriger Formaldehydlösung und z. B. Piperidin vermischt und ohne Lösungsmittel erhitzt. Wie im Falle der Sulfonsäureanilide [3], bilden auch die Anilide sowie Cyclohexylamide der verwendeten P-säureester keine „N-MANNICH-Basen“.

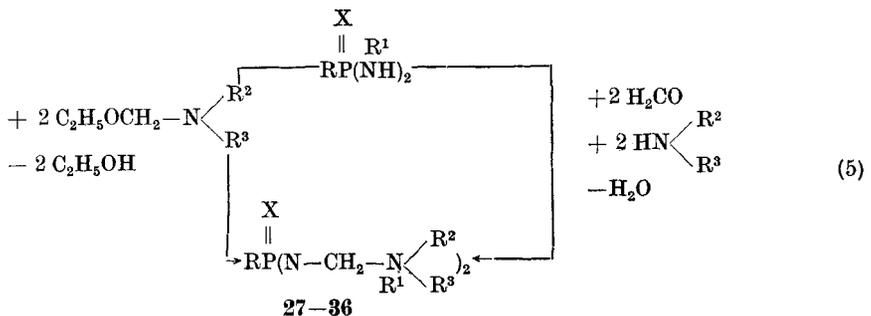
1–22 sind farblose Öle, die nicht kristallisieren. Sie sind auch im Hochvakuum nicht destillierbar. Oberhalb 100°C beginnen sie sich zu zersetzen. Durch verd. Säuren erfolgt in der Hitze durch starke Säuren oder Laugen bereits bei Zimmertemperatur Zersetzung. Die Struktur von 1–22 wird nicht nur durch die Massenspektren, wobei Molpeaks und charakteristische Bruchstücke nachweisbar sind, sondern auch durch IR- und Protonenresonanzspektren belegt. Mit Ausnahme von 11–14 fehlt in 1–22 die NH-Valenzbande der Ausgangsverbindung bei 3200 bis 3400 cm⁻¹. Die Methylenbrücke zwischen Amid- und Amin-Stickstoff tritt im ¹H-NMR-Spektrum als Dublett auf, dessen Kopplungskonstante 10 Hz beträgt und dessen chemische Verschiebung zwischen 3,75 und 3,87 bzw. 3,64 und 3,75 ppm liegt.

Vor Einsatz der Phosphor-, Phospon- und Thiophosphonsäurediamide für eine Aminomethylierung wurde das Verhalten dieser P-säurediamide gegenüber Formaldehyd untersucht. Hierbei zeigte sich, daß unsubstituierte Phospon-säurediamide wie dies bereits für Benzolphosphonsäurediamid [8] bekannt ist, generell zu polymeren Verbindungen reagieren und definierte N-Hydroxymethyl-derivate nicht isolierbar sind. Entsprechende Versuche, auch unter Verwendung von Äthan- und Benzolthiophosphonsäurediamiden, liefern mit Formaldehyd unabhängig vom Molverhältnis der Ausgangsmaterialien glasartige spröde Polymere. In Anlehnung an ein von GRAPOV und MELNIKOW [9] beschriebenes Verfahren gelingt hingegen die Addition von Formaldehyd an N-mono-substituierte Phospon- bzw. Thiophosphonsäurediamide mühelos.



Die entsprechend Gl. (4) gebildeten N-Hydroxymethylphosphonsäurediamide (23–26) entstehen durch Kochen der Phosphonsäurederivate mit wäßriger Formaldehydlösung in Äthanol bei einem pH-Wert von 7–8 unter Rückfluß. 23–26 sind farblose bis hellgelbe Öle, die sich ebenfalls nicht unzersetzt destillieren lassen. Durch Erhitzen mit Säuren werden sie unter Rückbildung von Formaldehyd gespalten. In den IR-Spektren sind breite OH-Banden bei 3500–3650 cm⁻¹ nachweisbar, während NH-Absorptionen nicht mehr auftreten.

Versuche, **23**–**26** mit sek. Aminen etwa im Sinne einer Amidomethylierung [10] zu *N,N'*-Aminomethylphosphonsäurediamiden zu kondensieren, blieben ohne Erfolg. Letztere lassen sich aber analog Gl. (1) unter Einsatz von Äthoxymethylaminen gewinnen. Auch bei Anwendung eines großen Überschusses von Äthoxymethylamin wird wie im Falle der Carbonsäure- und Sulfonsäureamide nur ein Wasserstoff je Amid-Stickstoff substituiert. Während sich Äthylphosphorsäureesterdiamide mit Äthoxymethylaminen zu den Bis-aminomethylierten Derivaten umsetzen, versagt in diesem Falle eine Anwendung des nach Gl. (2) beschriebenen Verfahrens. Dies ist jedoch mit Phosphon- und Thiophosphonsäurediamiden und wäßriger Formaldehydlösung in Anwesenheit sek. Amine ohne Lösungsmittel möglich [11].



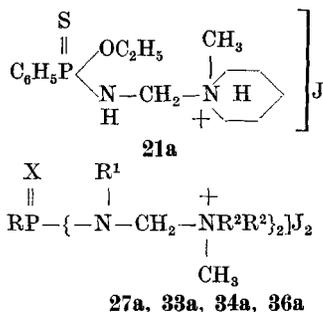
R: C₂H₅, O, C₂H₅, C₆H₅ R¹: H, i-C₃H₇, CH₂C₆H₅
 R², R³: -(CH₂)₅-, -(CH₂)O(CH₂)₂-, C₂H₅ X: O, S

Die nach beiden Verfahren, gemäß Schema (5), gebildeten *N,N'*-Bis-(dialkylaminomethyl)-*P*-säurediamide (**27–36**) sind anhand von IR-Spektren und Analysendaten teilweise durch monoaminomethylierte Produkte RP(X)-NHR¹-(NR¹-CH₂-NR²R³) verunreinigt. Mit Ausnahme von **27** und **28** sind die Verbindungen **29–36** farblose, z. T. hellgelbe Öle, die sich wie **1–22** Kristallisationsversuchen widersetzen und selbst im Hochvakuum durch Destillation nicht zu reinigen sind. In den IR-Spektren der Aminomethylderivate unsubstituierter Phosphon- und Thiophosphonsäurediamide sind die NH-Valenzschwingungsbanden bei 3250–3270 cm⁻¹ und die Amid-II-Bande bei 1530–1570 cm⁻¹ nachweisbar. Naturgemäß fehlen bei Einsatz substituierter Diamide der Ausgangsverbindungen diese Absorptionsmaxima.

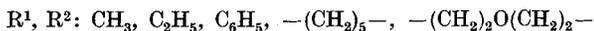
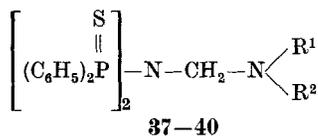
Die Charakterisierung der Aminomethylphosphonsäurediamide sowie -esteramide in Form entsprechender Methylammoniumsalze gelingt nur in einigen Fällen. Diese wurde für **21**, **27**, **33**, **34** und **36** näher untersucht, wobei kristalline Ammoniumsalze entstanden.

In allen anderen Fällen resultieren meist ölige Reaktionsprodukte, die sich Kristallisationsversuchen widersetzen.

Schließlich wird noch Diphenylthiophosphinsäureamid für eine Aminomethylierungsreaktion eingesetzt. Mit 30proz. wäßrigem Formaldehyd in Benzol und verschiedenen sek. Aminen wurde unter Wasserabscheidung nach Aufarbeiten der



Reaktionsgemische ein Aminomethylderivat des Diphenylthiophosphinsäureimids isoliert. Die zu erwartenden N-Aminomethyl-diphenylthiophosphinsäureamide waren nicht faßbar. In allen Fällen entstehen aus den Ausgangsverbindungen die Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-aminomethylimide **37**–**40**.



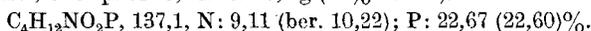
Ob sich **36**–**40** aus $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ unter Abspaltung von $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ bildet oder ob im Verlaufe der Reaktion zunächst das Diphenylphosphinsäureimid entsteht, was dann schließlich mit Formaldehyd und Amin wie auch mit Äthoxymethylamin zum Endprodukt reagiert, konnte zur Zeit noch nicht geklärt werden.

Daß sich Imido-bis-P-säurederivate ebenfalls, wie zu erwarten war, aminomethylieren lassen, wird schließlich noch am Beispiel des Bis-(phosphorsäurediäthylester)-imids untersucht. Dieses Imid reagiert mit Paraformaldehyd und sek. Aminen unter Abspalten von Wasser zu den Bis-(phosphorsäurediäthylester)-aminomethylimiden **41**–**43**. **41**–**43** fallen als gelbe viskose Flüssigkeiten an, die sich nur unter erheblichen Verlusten im Hochvakuum destillieren lassen.

Experimentelles

Die P-esteramide $(\text{RO})_2\text{P}(\text{S})\text{NHR}^1$ [12], $(\text{RO})_2\text{P}(\text{S})\text{NH}_2$ [13] (R: Alkyl; R^1 : Alkyl, Cycloalkyl, Aryl), $\text{RP}(\text{S})\text{OC}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ (R: C_2H_5 , C_6H_5) [14], $\text{C}_2\text{H}_5\text{OP}(\text{S})(\text{NHC}_2\text{H}_5)_2$ [15], $\text{RP}(\text{S})(\text{NH}_2)_2$ (R: C_2H_5 , C_6H_5) [14, 16], $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{S})(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2$ [17], $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{S})(\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$ [18], $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{NH}_2$ [19] und $[(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}]_2\text{NH}$ [20] werden nach bekannten Literaturvorschriften hergestellt, was ebenso für die Alkoxymethylamine [21] zutrifft. Die für $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{S})(\text{NH}_2)_2$ bekannten Vorschriften wurden modifiziert. Eine Reihe bisher nicht beschriebener Phosphon- bzw. Thiophosphonsäurediamide sowie -esteramide wurden nach bekannten Verfahren [22] durch Umsetzung entsprechender Phosphon- oder Thiophosphonsäuredichloride bzw. -esterchloride mit NH_3 oder den entsprechenden Aminen in Benzol, Äther oder Chloroform gewonnen.

Äthanphosphonsäure-äthylesteramid. Zu einer Lösung von 16 g Äthanphosphonsäure-äthylesterchlorid in 250 ml Toluol wird unter Eiskühlung NH_3 eingeleitet. NH_4Cl wird abfiltriert und die Lösung eingeengt. Der Rückstand kristallisiert während des Abkühlens. Farblose Nadeln aus Benzol, Schmp. 32°C , Ausb. 10,2 g (74% d. Th.).



Benzolthiophosphonsäure-O-äthylesteramid. Durch Einleiten von NH_3 in eine äther. Lösung von 22 g Benzolthiophosphonsäure-O-äthylesterchlorid. Nach Abtrennen von NH_4Cl und Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand. Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. 133°C , Ausb. 16,5 g (74% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NOPS}$, 201,2, N: 6,91 (ber. 6,90); P: 15,07 (15,40)%.

Äthanthiophosphonsäurediamid. Durch Einleiten von NH_3 in eine Lösung von 65,2 g Äthanthiophosphonsäuredichlorid in CHCl_3 bei -10°C bis 0°C . Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wird durch Kochen mit Diäthylamin in CHCl_3 von NH_4Cl befreit. Farblose Kristalle aus Hexan. Schmp. 137°C , Ausb. 39 g (79% d. Th.).

$\text{C}_2\text{H}_9\text{N}_2\text{PS}$, 124,1, N: 22,49 (ber. 22,57); P: 24,93 (24,95)%.

Äthanthiophosphonsäure-N,N'-dibenzylamid. Aus 32,6 g Äthanthiophosphonsäuredichlorid und 85,6 g Benzylamin in CHCl_3 bei 0°C . Der Hydrochloridniederschlag wird abfiltriert und die Chloroformlösung eingeeengt. Farblose Nadeln aus Heptan. Schmp. 52°C . Ausb. 45,5 g (74% d. Th.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{PS}$, 304,4, N: 9,09 (ber. 9,20); P: 9,89 (10,18)%.

Benzolthiophosphonsäurediamid [14]. Die Verbindung wird durch Zutropfen von 2,1 g Benzolthiophosphonsäuredichlorid in 500 ml einer gesättigten äther. NH_3 -Lösung bei -10 bis 0°C dargestellt. Der Niederschlag wird mit 25 ml wäßriger Ammoniaklösung behandelt und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Schmp. 41°C , Ausb. 16,4 g (94% d. Th.).

Benzolthiophosphonsäure-N,N'-dipropylamid. Zur Lösung von 23,6 g n-Propylamin in 250 ml Benzol werden unter Eiskühlung 21,1 g Benzolthiophosphonsäuredichlorid getropft. Ausgeschiedenes Propylaminhydrochlorid wird abfiltriert, die benzolische Lösung konzentriert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 53°C , Ausb. 21,5 g (84% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{PS}$, 256,3, N: 10,97 (ber. 10,93); P: 12,21 (12,09)%.

Benzolphosphonsäure-N,N'-dibenzylamid. Durch Zutropfen von 85,6 g Benzylamin zu einer eisgekühlten Lösung von 39 g Benzolphosphonsäuredichlorid in 500 ml CHCl_3 . Benzylaminhydrochlorid wird abgetrennt und der nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rückstand aus CCl_4 umkristallisiert. Schmp. 94°C , Ausb. 53 g (79% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$, 336,4, N: 8,23 (ber. 8,33); P: 9,15 (9,28)%.

Allgemeine Vorschrift zur Aminoalkylierung der Thiophosphorsäuredialkylester- bzw. Phosphon- und Thiophosphonsäure-O-äthylester-amide **1—22**

Variante A. 0,05 Mol Thiophosphorsäuredialkylester-N-alkylamid und 0,05 Mol N-Äthoxy-methylamin werden in 150 ml Äther 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand bei gutem Vakuum so lange im erwärmten Wasserbad ($70-90^\circ\text{C}$) behandelt bis Äthanol und Ausgangskomponenten abdestilliert sind.

Variante B. Zu 0,05 Mol Thiophosphorsäuredialkylesteramid bzw. -N-alkylamid und 0,05 Mol Paraformaldehyd gibt man unter kräftigem Schütteln 0,05 Mol sek. Amin. Das Reaktionsgemisch wird solange unter Rückfluß gekocht, wobei die Temperatur 100°C nicht übersteigen darf, bis sich Paraformaldehyd weitgehend aufgelöst hat. Nach Filtrieren werden bei gutem Vakuum auf dem Wasserbad alle nicht umgesetzten Verbindungen abdestilliert. Die Reaktionsprodukte nach Variante A und B können unter starken Verlusten im Hochvakuum destilliert werden.

Variante C. Zu 0,05 Mol Phosphonsäure- bzw. Thiophosphonsäure-O-äthylesteramid und 0,05 Mol Piperidin gibt man unter kräftigem Schütteln 0,05 Mol Formaldehyd (30proz.) wäßrige Lösung. Man läßt das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer noch etwa 3 Stunden reagieren, wobei die Temperatur des Heizbades langsam auf 90°C gesteigert wird. Im Verlauf dieser Operation werden gleichzeitig Wasser und nichtumgesetzte Ausgangsstoffe im Vakuum entfernt. Man erhält hellgelbe viskose, nichtdestillierbare Öle. **1 bis 22** lösen sich in Äthanol, Methanol, Aceton, Benzol oder Äther, sind unlöslich in kaltem Wasser und werden in warmem Wasser hydrolytisch zersetzt, was ebenso durch Einwirkung von Säuren und Laugen eintritt (Einzeldaten vgl. Tab.1).

Tabelle 1 Einzeldaten zur Darstellung der N,N-Dialkylaminomethyl-thiophosphorsäuredialkylesteramide 1—18 sowie der Piperidinomethyl-phosphon- bzw. -thiophosphonsäureester-amide 19-22

Verbin- dung	Ausgangssubstanzen (RO) ₂ P(S)NHR ¹				Variante	Ausb. in g (% d. Th.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse % ber./gef.	
	R	R ¹	EtOCH ₂ —NR ² R ³ bzw. HNR ² R ³ R ² R ³					N	P
1	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	10,0 (83)	C ₈ H ₂₁ N ₂ O ₂ PS (240,3)	11,66 11,43	12,89 13,06
2	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	A	11,5 (86)	C ₁₀ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS (268,3)	10,44 10,09	11,54 11,94
3	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	A	13,0 (84)	C ₁₃ H ₃₁ N ₂ O ₂ PS (310,4)	9,02 8,68	9,98 10,45
4	CH ₃	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₆ —		A	11,5 (87)	C ₁₀ H ₂₃ N ₂ O ₂ PS (266,3)	10,52 10,38	11,63 11,80
5	CH ₃	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —		A	11,5 (86)	C ₉ H ₂₁ N ₂ O ₃ PS (268,3)	10,44 10,11	11,54 11,81
6	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	12,0 (84)	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₂ PS (288,3)	9,71 9,30	10,74 11,19
7	CH ₃	CH ₃	—(CH ₂) ₆ —		A	11,5 (91)	C ₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ PS (252,3)	11,10 10,92	12,27 12,42
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —		A	13,0 (96)	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ PS (296,3)	9,46 9,23	10,47 10,83
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	14,0 (85)	C ₁₃ H ₂₇ N ₂ O ₂ PS (330,4)	8,48 8,89	9,39 8,86
10	C ₂ H ₅	CH ₃	—(CH ₂) ₆ —		A	5,5 (40)	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ PS (280,3)	10,00 9,87	11,07 11,64
11	CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —		B	8,9 (74)	C ₇ H ₁₇ N ₂ O ₃ PS (240,1)	11,13 10,66	13,15 13,25
12	CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	B	9,5 (87)	C ₁₁ H ₂₇ N ₂ O ₃ PS (282,1)	9,92 9,24	11,20 11,30
13	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	B	9,2 (89)	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ PS (274,1)	9,99 9,57	11,80 11,55
14	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₂ H ₅	B	9,0 (82)	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ PS (288,1)	10,18 9,91	10,97 11,20
15	CH ₃	n-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	B	7,8 (46)	C ₁₅ H ₃₃ N ₂ O ₂ PS (338,2)	8,28 8,17	9,35 9,63
16	CH ₃	n-C ₄ H ₉	—(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ —		B	8,1 (55)	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ PS (296,1)	9,22 9,45	10,68 11,05
17	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₂ H ₅	B	9,6 (64)	C ₁₂ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS (302,1)	9,27 9,45	10,46 10,80
18	CH ₃	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	B	8,4 (50)	C ₁₅ H ₃₃ N ₂ O ₂ PS (338,2)	9,28 8,30	9,35 9,50
<u>RP(X)OC₂H₅(NH₂)</u>									
	R	X							
19	C ₂ H ₅	S	H—N 		C	(65,0)	C ₁₄ H ₂₅ N ₂ O ₂ PS (298)	9,39 9,25	10,40 10,31
20	C ₂ H ₅	O	H—N 		C	(71,0)	C ₁₄ H ₂₅ N ₂ O ₂ P (282)	9,93 9,82	11,00 10,92
21	C ₂ H ₅	S	H—N 		C	(67,5)	C ₁₀ H ₂₃ N ₂ OPS (250)	11,24 11,17	12,49 12,37
22	C ₂ H ₅	O	H—N 		C	(63,5)	C ₁₀ H ₂₃ N ₂ O ₂ P	11,98 11,93	13,25 13,21

Äthanthiophosphonsäure-bis(hydroxymethyl-benzylamid) **23**. 6,1 g Äthanthiophosphonsäure-N,N'-dibenzylamid und 4 g 30proz. wäßrige Formaldehydlösung werden in 150 ml Äthanol gelöst. Der pH der Lösung wird auf einen Wert von 7–8 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen im Vakuum bleibt **23** als gelbe viskose, nichtdestillierbare Flüssigkeit zurück. Durch Einwirken von Wasser erfolgt Hydrolyse.

$C_{18}H_{25}N_2O_2PS$, 364,4, N: 7,64 (ber. 7,69); P: 8,48 (8,50)%.

Benzolthiophosphonsäure-bis(hydroxymethyl-n-propylamid) **24**. Analog **23** aus 5,1 g Benzolthiophosphonsäure-N,N'-di-n-propylamid und 4,0 g 30proz. wäßriger Formaldehydlösung. Ausb. 5,2 g (82% d. Th.).

$C_{14}H_{25}N_2O_2PS$, 315,4, N: 8,81 (ber. 8,88); P: 9,82 (9,82)%.

Benzolphosphonsäure-bis(hydroxymethyl-benzylamid) **25**. Analog **23** aus 6,8 g Benzolphosphonsäure-N,N'-dibenzylamid und 4,0 g 30proz. wäßriger Formaldehydlösung. Ausb. 6,8 g (86% d. Th.).

$C_{22}H_{25}N_2O_3P$, 396,4, N: 7,01 (ber. 7,07); P: 7,75 (7,81)%.

Benzolthiophosphonsäure-bis(hydroxymethyl-benzylamid) **26**. Wie zuvor beschrieben aus 7,5 g Benzolthiophosphonsäure-N,N'-dibenzylamid und 4 g Formalin in Äthanol. Ausb. 7,0 g (85% d. Th.).

$C_{22}H_{25}N_2O_2PS$, 412,5, N: 6,78 (ber. 6,79); P: 7,49 (7,51)%.

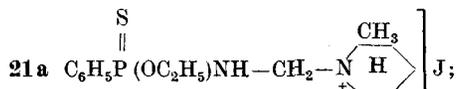
Die Bis-aminomethylamide der P-Säuren **27–36** werden nach folgender Vorschrift dargestellt: Wie zuvor analog Variante A für **29–31** unter Einsatz von 0,1 Mol N-Äthoxymethylamin. Für **27** und **28** werden 0,04 Mol Benzolthiophosphonsäurediamid mit 0,08 Mol N-Äthoxymethylamin ohne Lösungsmittel umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad kurz erwärmt. Nach Abdestillieren des Äthanol kristallisiert **28** aus (Schmp. 92°C aus Cyclohexan), während **29** zunächst als Öl anfällt, das nach Zugabe von Äther kristallisiert (Schmp. 97°C). **32–36** werden nach Variante C hergestellt. (Einzeldaten vgl. Tab. 2). Die Löslichkeitseigenschaften von **27–36** gleichen I–22.

Tabelle 2 Einzeldaten zur Darstellung der Thiophosphorsäureäthylester-, Phosphonsäure- bzw. Thiophosphonsäure-bis-(aminomethyl-amide) **27–36**

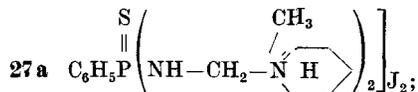
Verbindung	Ausgangssubstanzen RPX(NHR') ₂			EtOCH ₂ -NR ² R ³ bzw. HNR ² R ³		Variante	Ausb. in g (% d. Th.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen % ^{a)} gef.: (ber.)
	X	R	R ¹	R ²	R ³				
27	S	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ -		A	9,4 (63,9)	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ PS (366,4)	N: 15,36 (15,30) P: 8,40 (8,46) S: 8,68 (8,74)
						C			
28	S	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		A	9,9 (67,0)	C ₁₈ H ₁₇ N ₄ O ₂ PS (370,5)	N: 15,25 (15,13) P: 9,40 (8,38)
						C			
29	S	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	17,0 (94,0)	C ₁₄ H ₂₉ N ₄ OPS (366,5)	N: 14,55 (15,28) P: 9,41 (8,45)
						C			
30	S	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		A	18,5 (95,0)	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OPS (390,5)	N: 13,76 (14,35) P: 8,32 (7,93)
						C			
31	S	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		A	19,0 (96,0)	C ₁₈ H ₂₉ N ₄ O ₂ PS (394,5)	N: 13,60 (14,20) P: 8,54 (7,85)
						C			
32	S	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₂ -		C	(450,6)	C ₂₈ H ₄₃ N ₄ PS (450,6)	N: 12,57 (12,45) P: 6,81 (6,89)
						C			
33	S	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		C	(73,0)	C ₉ H ₂₉ N ₄ O ₂ PS (550,6)	N: 10,11 (10,02) P: 5,45 (5,64)
						C			
34	S	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C	(294,6)	C ₁₂ H ₂₁ N ₄ PS (294,6)	N: 19,01 (19,05) P: 10,45 (10,54)
						C			
35	O	C ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₂ -		C	(69,0)	C ₁₄ H ₂₁ N ₄ OP (302,4)	N: 18,35 (18,42) P: 10,13 (10,20)
						C			
36	O	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		C	(72,0)	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₂ P (534,6)	N: 10,41 (10,50) P: 5,76 (5,80)
						C			

a) Die abweichenden Analysendaten sind auf Anwesenheit mono-aminomethylierter Reaktionsprodukte RPX(NHR')₂(NR²-CH₂-NR²R³) zurückzuführen.

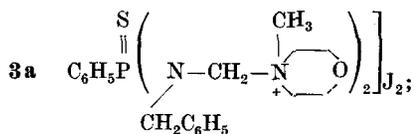
Methojodide von **21**, **27**, **33**, **34** und **36**. Zur Darstellung der Ammoniumsalze (**a**) löst man jeweils 0,01 Mol der MANNICH-Base in mindestens 0,03 Mol Methyljodid, läßt das Reaktionsgemisch verschlossen 24 Stunden stehen, entfernt überschüss. Methyljodid i. Vak. und kristallisiert aus absolutem Äthanol um. Farblose, hygroskopische Kristalle, die sich in Wasser lösen, nicht aber in Äther.



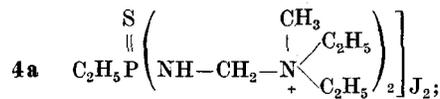
Schmp. 123°C, N: 7,10 (ber. 7,14); P: 7,85 (7,91)%.



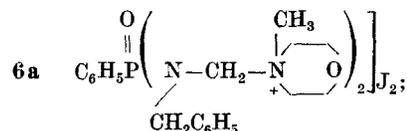
Schmp. 173°C, N: 9,11 (ber. 9,14); P: 4,97 (5,05)%.



Schmp. 207°C. N: 7,06 (ber. 7,02); P: 3,85 (3,88)%.



Schmp. 157°C, N: 10,22 (ber. 10,25); P: 5,65 (5,73)%.



Schmp. 196°C, N: 7,13 (ber. 7,16); P: 3,89 (3,96)%.

Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-diphenylaminomethylimid (**36**). 5 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{NH}_2$, 2,1 g 30proz. Formalin und 3,6 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$ werden in 150 ml Benzol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Wasser wird azeotrop entfernt und Benzol i. Vak. abdestilliert, wobei **36** als Öl anfällt. **36** wird nach Behandeln mit n-Hexan/Aceton fest. Nach Zugabe von Äther wird **36** filtriert und getrocknet. Schmp. 133–134°C; Ausb. 6,2 g (96,9% d. Th. bez. auf Endprodukt). **36** löst sich in Chloroform, Benzol und Aceton, nicht hingegen in Wasser und Äther.

$\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{P}_2\text{S}_2$, 630,7, N: 4,44 (ber. 5,48); P: 10,50 (9,80); S: 10,80 (10,15)%. (Trotz wiederholter Darstellungsversuche lassen sich die analytischen Daten nicht in Übereinstimmung bringen, was auf Verunreinigungen hindeutet, die sich weder durch Umkristallisieren noch chromatographisch entfernen lassen.)

Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-morpholinomethylimid (**37**). Analog **36** aus 3,5 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{NH}_2$, 1,5 g 30proz. Formalin und 1,3 g Morpholin. Schmp. 136°C, Ausb. 3,5 g (95,5% d. Th.).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OP}_2\text{S}_2$, 548,6, N: 5,76 (ber. 5,10); P: 11,50 (11,30); S: 11,90 (11,70)%.

Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-piperidinomethylimid (**38**). Analog **36** aus 3,5 g $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{NH}_2$, 1,5 g 30proz. Formalin und 1,3 g Piperidin in Benzol. Schmp. 134°C; Ausb. 3,4 g (95,5% d. Th.). Löslichkeit von **38** gleicht **36**.

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{P}_2\text{S}_2$, 547,7, N: 5,88 (ber. 5,12); P: 12,80 (11,31); S: 13,20 (11,72)%.

Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-diäthylaminomethylimid (**39**). 3,5 g $(C_6H_5)_2P(S)NH_2$ und 2 g N-Äthoxymethyl-diäthylamin werden in 150 ml Benzol 3–4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren von Äthanol und Benzol wird der Rückstand mit n-Hexan/Aceton behandelt und **39** durch Zugabe von Äther, Filtrieren sowie Waschen mit Äther und Trocknen isoliert. Schmp. 136°C, Ausb. 3,4 g (96,8% d. Th.).

$C_{30}H_{32}N_2P_2S_2$, 546,6, N: 5,11 (ber. 5,12); P: 13,40 (11,33); S: 13,60 (11,73)%; Mol.-Gew. 502,2, kryoskop. n. Beckmann in Benzol.

Bis-(diphenylthiophosphinsäure)-dimethylaminomethylimid (**40**). Analog **39** aus 2,2 g $(C_6H_5)_2P(S)NH_2$ und 5,0 g N-Äthoxymethyl-dimethylamin in Benzol nach üblicher Aufarbeitung entsteht zunächst ein Öl, das aus n-Hexan/Aceton kristallisiert. Schmp. 132°C, Ausb. 2,2 g (88,1% d. Th.).

$C_{27}H_{28}N_2P_2S_2$, 506,6, N: 5,81 (ber. 5,53); P: 12,80 (12,23); S: 12,60 (12,06)%; Mol.-Gew. 459,7 kryoskop. n. Beckmann in Benzol.

Bis-(phosphorsäure-diäthylester)-diäthylaminomethylimid (**41**). 14,5 g $[(C_2H_5O)_2P(O)]_2NH$, 1,5 g Paraformaldehyd und 3,7 g Diäthylamin werden im Wasserbad 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wird der Rückstand in gutem Vakuum erhitzt, um Wasser und nicht umgesetzte Ausgangsprodukte zu entfernen. Man erhält **41** als gelbes viskoses Öl, das sich im Hochvakuum unter teilweiser Zersetzung destillieren läßt und sich in Benzol, Xylol, Alkohol und Äther löst. Ausb. 8,3 g (44,0% d. Th.).

$C_{13}H_{22}N_2O_6P_2$, 374,0, N: 6,49 (ber. 7,48); P: 17,23 (16,58)%.

Bis-(phosphorsäure-diäthylester)-morpholinomethylimid (**42**). Analog **41** werden 14,5 g $[(C_2H_5O)_2P(O)]_2NH$, 1,5 g Paraformaldehyd und 4,4 g Morpholin umgesetzt und wie beschrieben zu **42** aufgearbeitet. Ausb. 9,4 g (48,0% d. Th.); hellgelbes Öl mit gleichen Löslichkeitseigenschaften wie **41**.

$C_{13}H_{30}N_2O_7P_2$, 388,0, N: 8,01 (ber. 7,22); P: 15,90 (15,97)%.

Bis-(phosphorsäure-diäthylester)-di-iso-butylaminomethylimid (**43**). Aus 14,5 g $[(C_2H_5O)_2P(O)]_2NH$, 1,5 g Paraformaldehyd und 6,5 g Di-iso-butylamin erhält man wie zuvor beschrieben, nach üblicher Aufarbeitung **43** in Form eines hellgelben Öles. Ausb. 10,1 g (47% d. Th.).

$C_{17}H_{40}N_2O_6P_2$, 430,0, N: 6,33 (ber. 6,51); P: 14,49 (14,40)%.

Literatur

- [1] A. HELLMANN u. G. OPITZ, „ α -Aminoalkylierung“, Verlag Chemie, Weinheim 1962.
- [2] H. MÖHRLE u. P. SPILLMANN, *Tetrahedron* **25**, 5595 (1960); **28**, 199 (1972).
- [3] H. HELLMANN u. K. TEICHMANN, *Chem. Ber.* **91**, 2432 (1958).
- [4] H. F. TSEAU u. C. T. YANG, *J. Org. Chem.* **4**, 123 (1939).
- [5] G. BARYSCH, Diplomarbeit Univ. Halle/S., 1974.
- [6] F. WALKOW, Diplomarbeit Univ. Halle/S., 1975.
- [7] A. KUPPE, Teil der Dissertation Univ. Halle/S. Halle/S. 1970.
- [8] G. L. QUESNEL u. F. J. FRANK, *Franz. Pat. Nr. 1167050 v. 19.11.1958* [C.A. **54**, 20312f].
- [9] A. F. GRAPOV, N. N. KOSLOVSKAYA u. N. N. MELNIKOV, *UdSSR-Pat. Nr. 274111 v. 24. 6. 1970* [C.A. **74**, 13266u].
- [10] H. HELLMANN, *Angew. Chem.* **69**, 463 (1957).
- [11] K. ISSLEIB, A. KUPPE, H. OEHME, G. ERFURT, S. MÜLLER u. W. KOCHMANN, *Pat. DDR Nr. 106257 v. 3. 1. 1974*.
- [12] L. D. PROTSENKO, N. Y. SKUL'SKAYA u. E. A. SVYATNENKO, *Zh. Obshch. Khim.* **33**, 2284 (1963); **37**, 2517 (1967).
- [13] N. N. MELNIKOV u. A. G. ZENKEVICH, *Zh. Obshch. Khim.* **25**, 828 (1955).
- [14] W. C. SMITH u. L. F. AUDRIETH, *J. Org. chem.* **22**, 265 (1957); M. F. HERSMAN u. L. F. AUDRIETH, *J. Org. Chem.* **23**, 1889 (1958).
- [15] H. O. SENKBEIL, *US-Pat. Nr. 3251675 v. 17. 5. 1966* [C.A. **65**, 3749h 1966].

- [16] H. W. COOVER, R. L. MCCOMELL u. N. H. SCHEARER, *Ind. Eng. Chem.* **52**, 412 (1960).
- [17] E. J. REIST, J. G. JUNGA u. B. R. BAKER, *J. Org. Chem.* **25**, 660 (1960); V. GUTMANN
D. E. HAGEN u. K. UTVARY, *Monatsh. Chem.* **91**, 836 (1960).
- [18] S. TRIPETT, *J. Chem. Soc.* **1962**, 4731.
- [19] K. SASSE, „Houben-Weyl“ *Methoden der org. Chemie Band XII/1*, S. 286, G. Thieme-Verlag,
Stuttgart 1963.
- [20] M. I. KABACHNIK, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1961**, 819.
- [21] T. D. STEWARD u. W. E. BRADLEX, *J. Amer. Chem. Soc.* **54**, 4176 (1932).
- [22] K. SASSE, „Houben-Weyl“ *Methoden der org. Chemie Band XII/2*, S. 397, G. Thieme-Verlag,
Stuttgart 1963.

Bei der Redaktion eingegangen am 2. Februar 1976.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. K. ISSLEIB und Dr. H. OEHME, Sektion Chemie d. Univ.,
DDR-402 Halle/Saale, Weinbergweg 16