

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE SYMMETRISCHER UND ASYMMETRISCHER *a,a'*-BIS(AMINOALKYL)-PHOSPHINSÄUREN DES TYP



Roman Tyka^a; Gerhard Hägeles^b; Ruth Boetzel^b

^a Institut für Organische und Physikalische Chemie der Technischen Universität Wroclaw, Wroclaw, Polen ^b Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, BRD

To cite this Article Tyka, Roman , Hägeles, Gerhard and Boetzel, Ruth(1991) 'SYNTHESE SYMMETRISCHER UND ASYMMETRISCHER *a,a'*-BIS(AMINOALKYL)-PHOSPHINSÄUREN DES TYP $\text{NH}_2\text{CHR}^1(\text{NH}_2\text{CHR}^2)\text{P}(\text{O})\text{OH}(\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Ph, Me})$ ', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 62: 1, 75 – 81

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509108034461

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108034461>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE SYMMETRISCHER UND ASYMMETRISCHER *a,a'*-BIS(AMINOALKYL)- PHOSPHINSÄUREN DES TYP $\text{NH}_2\text{CHR}^1(\text{NH}_2\text{CHR}^2)\text{P}(\text{O})\text{OH}(\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Ph, Me})$

ROMAN TYKA,[†] GERHARD HÄGELE[‡] und RUTH BOETZEL[‡]
 Frau Prof. Dr. M. Baudler zum 70. Geburtstag gewidmet

[†]*Institut für Organische und Physikalische Chemie der Technischen Universität
 Wroclaw, Wyb. Wyspińskiego 27, PL-50-370 Wroclaw, Polen, and* [‡]*Institut für
 Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität
 Düsseldorf, Universitätsstraße 1, W-4000 Düsseldorf, BRD*

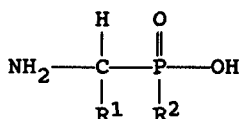
(Received April 8, 1991; in final form April 22, 1991)

a,a'-Bis(aminoalkyl)phosphinic acids are formed by amidoalkylation from aminoalkylphosphonous acids and arylidenebisamides.

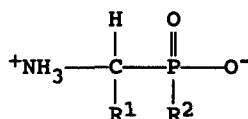
Key words: *a,a'*-Bis(aminoalkyl)phosphinic acids; amidoalkylation; aminoalkylphosphonous acids; NMR, titration.

EINLEITUNG

Aminoalkylphosphinsäuren 1 liegen im Festkörper und in Lösung praktisch quantitativ in einer Betainform 1-B vor:

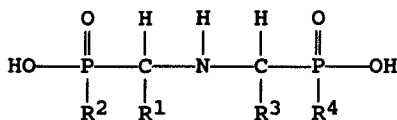


1

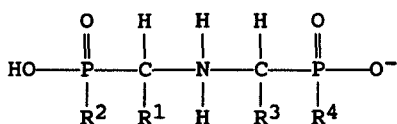


1-B

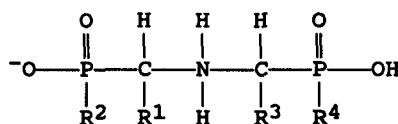
Imino-bis(alkylphosphinsäuren) 2 kommt eine analoge Betainstruktur 2-B mit einer überschüssigen Säurefunktion zu. Im Falle asymmetrisch substituierter Derivate ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$) kann man zwei nichtäquivalente, alternative Formen 2-B1 und 2-B2 anschreiben:



2

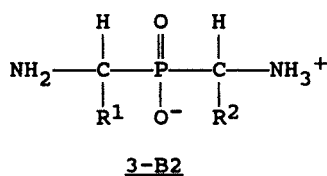
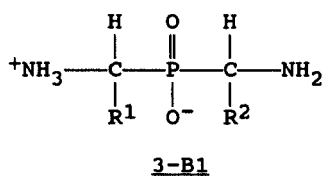
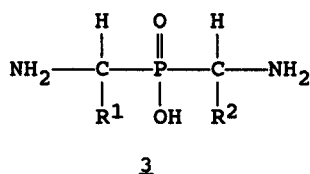


2-B1



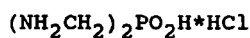
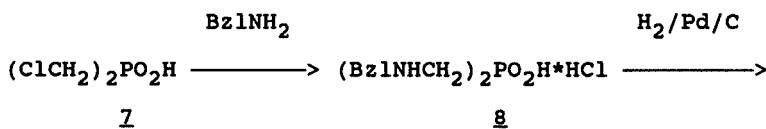
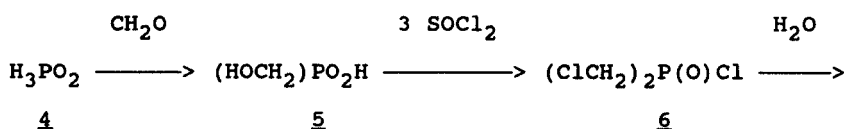
2-B2

Antagonistisch hierzu sind die Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 3 aufgebaut, die in ihrer Betainform 3-B eine überschüssige Basenfunktion in der freien Amino-
gruppe aufweisen. Auch in diesem Falle gibt es zwei tautomere Strukturen 3-B1
und 3-B2:



Wir interessieren uns für Darstellung und Eigenschaften dieser bio- und komplexchemisch relevanten Verbindungsklassen,¹⁻³ hier insbesondere für Verbindungen des Typs 3.

L. Maier⁴ erschloss als erster die Stammverbindung der Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 3 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) in Form eines Hydrochlorides 9 und der korrespondierenden HCl-freien Verbindung auf einem mehrstufigen Syntheseweg nach Gleichung (1):



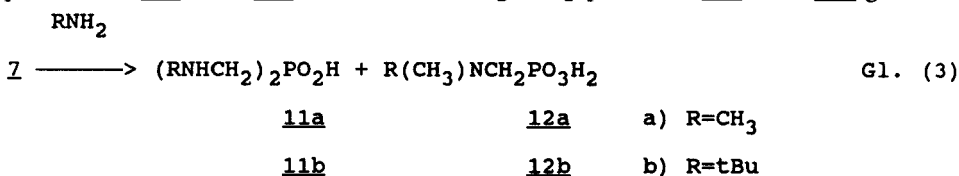
9

Gl. (1)

Eine direkte Ammonolyse von Bis-(chlormethyl)phosphinsäure 7 führt nicht zum gewünschten Ziel, sondern zu einem Umlagerungsprodukt, der N-Methylamino-methanphosphonsäure 10:



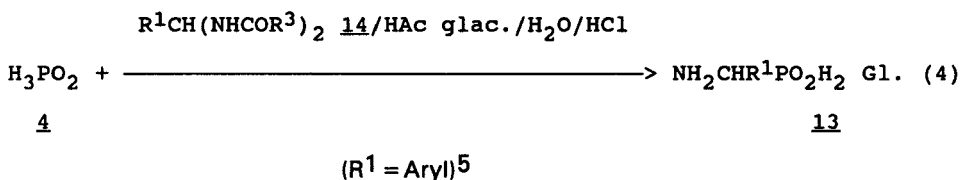
Setzt man dahingegen Bis-(chlormethyl)phosphinsäure 7 mit Methyl- oder t-Bu-tylamin um, so resultieren Gemische der gewünschten Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 11a bzw. 11b und deren Umlagerungsprodukte 12a bzw. 12b gemäß⁴:



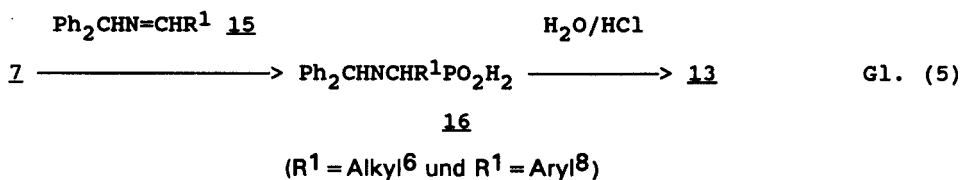
ERGEBNISSE

Wir zeigen im folgenden einen neuen, präparativ vorteilhaften Weg zur Darstellung von *a,a'*-Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 3, die als Hydrochloride isoliert werden.

Hierzu nutzen wir die leichte Zugänglichkeit der Aminoalkylphosphonigen Säuren 13 aus. A-alkylsubstituierte Synthone des Typs 13 werden durch Umsetzung von Unterphosphoriger Säure 4 mit Arylidenbisamiden 14 nach Gleichung (4)⁵ erhalten.



Alkylderivate 13 können nach Baylis, Campbell und Dingwall⁶ über Benzhydrylimine 15 nach Gleichung (5) erschlossen werden:

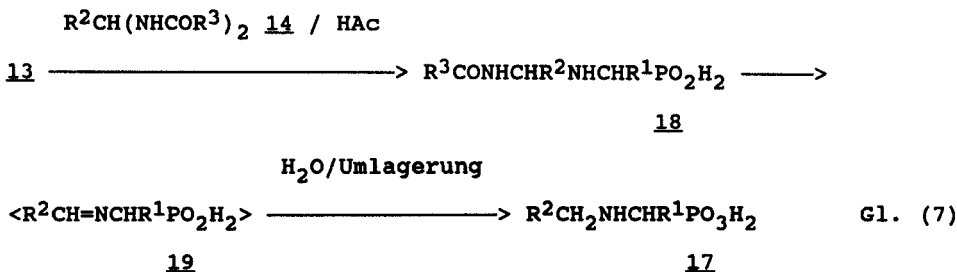


Wir fanden, daß auf diesem Wege auch Arylverbindungen zugänglich werden.⁸

Es lag nahe, die Aminoalkylphosphonigen Säuren 13 durch neuerliche Umsetzungen mit Arylidenbisamiden des Typs 14 in *a,a'*-Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 3 zu überführen:

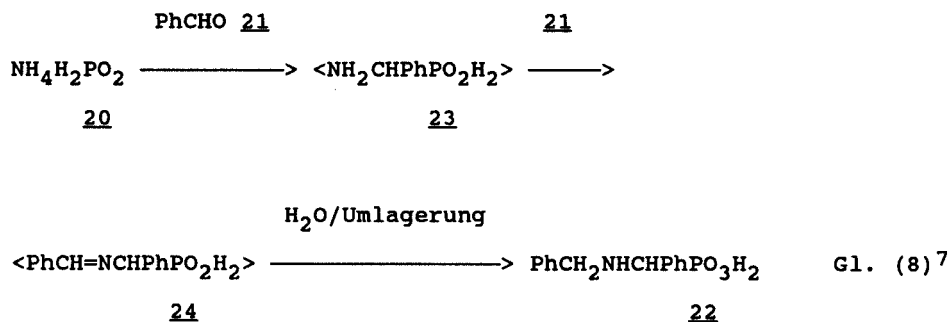


Bei ersten Versuchen mit Eisessig als Reaktionsmedium zeigte es sich jedoch, daß N-Alkylaminoalkylphosphonsäuren 17, nicht aber die gewünschten Zielprodukte, gebildet werden. Wir nehmen an, daß Reaktionswege nach Gleichung (7) beschritten werden:

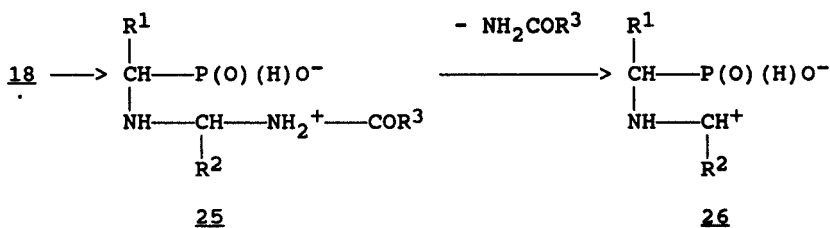


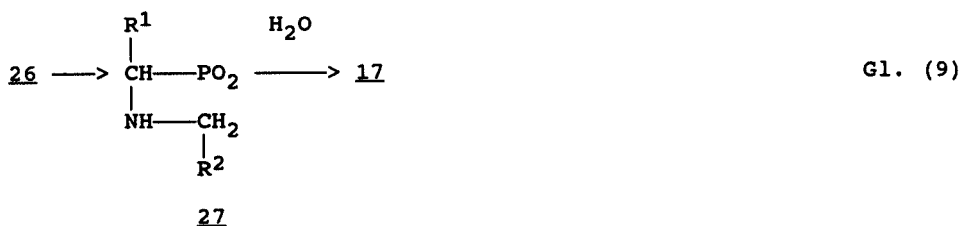
In einem ersten Schritt tritt also die Amidoalkylierung am stärker reaktiven N- und nicht am P-Zentrum ein. In einer nachgeschalteten intramolekularen Redoxreaktion, in Anwesenheit von Wasser, wird dann N-Alkylaminoalkylphosphonsäure 17 gebildet. Entsprechende Reaktionsprodukte wurden bisher bewiesen für $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ und Ph .

Unsere Vermutungen werden durch frühere Beobachtungen vergleichbarer Redoxreaktionen unterstützt. Taube, Vovsi und Ionin⁷ fanden nämlich, daß eine Reaktion von Ammoniumhypophosphit 20 mit Benzaldehyd 21 zur Bildung von Benzylamino-benzylphosphonsäure 22 führt:



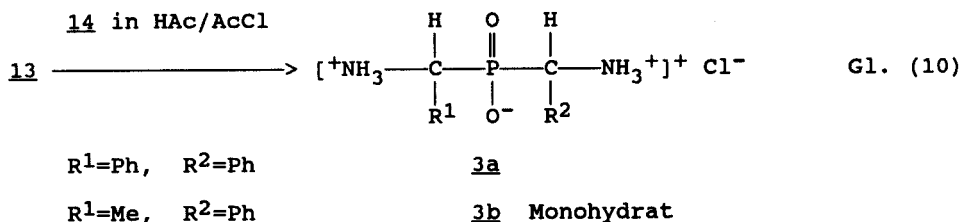
Eine Umlagerung $\text{24} \rightarrow \text{22}$ nach Taube et al., die in⁷ nicht erschöpfend erklärt werden kann, entspricht sinngemäß der von uns diskutierten Reaktion $\text{19} \rightarrow \text{17}$. Aber auch ein anderer Reaktionspfad nach Gleichung (9) ist denkbar, der nicht die Zwischenstufe einer Schiffchen Base vom Typ 19 voraussetzt:





Die in Gleichung (9) angenommene Zwischenstufe einer Metaphosphonsäure 27 kann bisher jedoch nicht durch NMR-Befunde abgesichert werden.

Setzt man dahingegen Aminoalkylphosphonige Säuren 13 und Arylidenbisamid 14 in Gegenwart von Eisessig/Acetylchlorid (2:1) um und hydrolysiert das Reaktionsgemisch, dann wird das Produkt einer PH-Amidoalkylierung erhalten. Durch Nachbehandeln in ethanolischer Lösung mit Propylenoxid als HCl-scavenger wird die Bildung von Hydrochloriden unterdrückt. Geht man von einer Benzylamino- oder Ethylaminophosphonigen Säure (13a: $\text{R}^1 = \text{Ph}$; 13b: $\text{R}^1 = \text{Me}$) aus, so führt die Umsetzung mit dem Benzylidenbisamid 14 ($\text{R}^2 = \text{Ph}$) in glatter Reaktion zu den gewünschten *a,a'*-Bis-(aminoalkyl)phosphinsäuren 3a bzw. 3b, die als Hydrochloride isoliert werden:



Man erhält 3a und 3b in Form farbloser Verbindungen, die aus Wasser/Ethanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 242–4° bzw. 234–236°C aufweisen. 3a ist nur beschränkt, 3b dahingegen gut löslich in Wasser.

Sowohl 3a als auch 3b sollten in zwei stereoisomeren Formen auftreten, die Meso- bzw. Racematstrukturen zuzuordnen wären. In der Tat isolieren wir jeweils ein Gemisch der beiden erwarteten Diastereomeren von 3a bzw. 3b. Eine Trennung in die Reinformen gelang noch nicht, sodaß auch noch keine Röntgenstrukturanalysen vorliegen. Eine stereospezifische Identifikation steht also noch aus.

Kernresonanzspektroskopisch werden die neuen Verbindungen wie in Tabelle I folgt charakterisiert.

ANMERKUNGEN

Nach unseren bisherigen Befunden lässt sich das Syntheseprinzip nach Gleichung (10) nicht in einfacher Weise umkehren. D. h. setzt man Benzylaminophosphonige Säure 13a ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) mit Ethylidenbisamid 14b ($\text{R}^2 = \text{Me}$) um, so bilden sich nur geringe Mengen des gewünschten Zielproduktes 3c ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$), identisch mit 3b, das bisher lediglich durch NMR-Spektren aus Reaktionsgemischen abge-

TABELLE I

NMR-Parameter der diastereomeren Formen von 3a bzw. 3b. Kennzeichnung: Hauptkomponenten 3a1/3b1, Nebenkomponenten 3a2/3b2. Lösungen in KOH/D₂O, Titrationsgrad $\tau = 3$.

Standards: ¹H-, ¹H{³¹P}- sowie ¹³C{¹H}: 3-(Trimethylsilyl)-propionsäurenatriumsalz;
¹³P{¹H}: ext. 85%ige H₃PO₄. Meßfrequenzen: ¹H: 200.13 MHz, ¹³C: 50.32 MHz, ³¹P: 81.01 MHz.
 Anmerkungen: n.b.: nicht bestimmt

	<u>3a1</u>	<u>3a2</u>	<u>3b1</u>	<u>3b2</u>	
Anteil	81	18	87	13	
Chemische Verschiebungen:					
δ_P	36,473	36,267	37,580	38,472	ppm
δ_{H1}	4,100	4,006	3,029	3,010	ppm
δ_{H2}	4,100	4,006	4,125	4,178	ppm
δ_{C1}	56,503	55,608	56,929	56,367	ppm
δ_{C2}	56,503	55,608	46,882	46,499	ppm

Kopplungskonstanten:

² J _{PH1}	-10,0	-10,0	-3,7	n.b.	Hz
² J _{PH2}	-10,0	-10,0	-10,55	-11,0	Hz
¹ J _{PC1}	90,0	n.b.	90,3	90,5	Hz
¹ J _{PC2}	90,0	n.b.	94,5	95,2	Hz

Ergänzungen: P-CH-C₆H₅-Gruppen: δ_C [ppm] (Intensität, Kopplungskonstanten J_{PC}), ohne Zuordnung: 3a1 141.788 (1C), 131.147 (2C), 130.615 (2C, 3.5 Hz), 129.974 (1C, 2 Hz). 3b1 141.764 (1C), 131.294 (2C), 130.316 (2C, 4.4 Hz), 130.128 (1C, 1.8 Hz). δ_H 3a1: zentriert um 7,378 ppm; 3b1: zentriert um 7,415 ppm; 3a2 und 3b2: n.b. P-CH-CH₃-Gruppen: δ_C : 3b1: 17,875 ppm; 3b2: 19,659 ppm. ²J_{PC} nicht aufgelöst. δ_H : 3b1 1,233 ppm; 3b1 ³J_{HH} 7.3 Hz; ³J_{PH} 3b1 13.9 Hz. 3b2: n.b. δ_P in weiteren Solventien: 5% Lösungen in a) 1m DClO₄: 3b1 25,372 ppm; 3b2 25,106 ppm. b) D₂O: 3b1 24,606 ppm; 3b2 24,01 ppm.

leitet, nicht aber isoliert werden konnte. Das hierzu erforderliche Ethylidenbisamid 14b ist analog zu 14a⁵ aus CH₃CHO und NH₂COCH₃ zugänglich.

EXPERIMENTELLER TEIL

Bis(aminobenzyl)phosphinsäure Hydrochlorid 3a: NH₂CHR¹(NH₂CHR²)PO₂H*HCl (R¹ = Ph; R² = Ph) = (NH₂CHPh)₂PO₂H*HCl.

5.13 g (0.030 Mol) NH₂CHPhPO₂H₂ 13a⁵ und 6.20 g (0.034 Mol) PhCH(NHCOMe)₂ 14a⁵ werden in 20 ml Eisessig suspendiert. Unter Rühren tropft man langsam 10 ml Acetylchlorid hinzu. Hierbei steigt die Temperatur auf 45°C an, und die zuvor inhomogene Suspension geht in Lösung. Die Reaktions-

mischung wird 15 min gerührt, dann innerhalb von 30 min langsam zum Sieden erwärmt und für weitere 30 min bei dieser Temperatur belassen. Nach Abkühlen auf RT werden 30 ml Wasser hinzugegeben und anschliessend am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Hydrolyse wird der verbleibende ölige Rückstand mit 50 ml 20% HCl für 1 h zum Rückfluß erwärmt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wird mit 100 ml Ethanol versetzt, zum Sieden erwärmt, und nach erneutem Abkühlen durch Zugabe von Propylenoxid ein pH von ca. 7 eingestellt. Nach einigen Stunden kristallisiert das farblose 3a aus, das nach Abfiltrieren mit Ethanol gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet wird.

3.8 g (46%) 3a, Fp. 244–246°C. Für spektroskopische Untersuchungen wird 3a erneut aus Ethanol-Wasser 6:1 umkristallisiert.

Analyse 3a: $C_{14}H_{18}O_2N_2PCl$ (M, 312.76)

ber.: %	C 53.77	H 5.80	N 8.96	P 9.91	Cl 11.34
gef.: %	C 53.40	H 5.81	N 8.64	P 10.25	Cl 11.25

Titration gegen 0.1101 n TMAOH: Einwaage 138.20 mg.
gef.: Zwei Äquivalenzpunkte bei 3.975 ml bzw. 7.925 ml.
gef.: 136.88 mg, bzw. 136.45 mg.

Titration gegen 0.09077 n $AgNO_3$: Einwaage 156.75 mg.
gef.: Ein Äquivalenzpunkt bei 5.166 ml. gef.: 146.66 mg.

α -Aminoethyl(aminobenzyl)phosphinsäure Hydrochlorid Monohydrat 3b: $NH_2CHR^1(NH_2CHR^2)-PO_2H^+HCl \cdot H_2O$ ($R^1 = Me$; $R^2 = Ph$).

Analoges Verfahren aus $NH_2CHMePO_2H_2$ 13b⁶ und $PhCH(NHCOMe)_2$ 14a⁵.
Ausbeute 35%. Farblose Verbindung. Fp. 234–236°C.

Analyse 3b: $C_9H_{16}O_3N_2PCl$ (M, 268.70)

ber.: %	C 40.23	H 6.75	N 10.43	P 11.53	Cl 13.20
gef.: %	C 41.45	H 6.58	N 10.35	P 11.9	Cl 13.65

Titration gegen 0.1101 n TMAOH: Einwaage 107.70 mg.
gef.: Zwei Äquivalenzpunkte bei 3.775 ml. bzw. 7.475 ml.
gef.: 111.68 mg bzw. 110.57 mg.

Titration gegen 0.09077 n $AgNO_3$: Einwaage 124.14 mg.
gef.: Ein Äquivalenzpunkt bei 5.110 ml. gef.: 124.63 mg.

ANERKENNUNG

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie e. V. für Sachbeihilfen und Fa. Henkel KGaA. Analytische Arbeiten wurden durchgeführt von Herrn Dipl. Chem. A. Bier und Herrn Dipl. Chem. H.-J. Majer.

LITERATUR

1. R. Tyka und G. Hägele, *Synthesis*, **1984**, 218.
2. R. Tyka, G. Hägele und J. Peters, *Phosphorus and Sulfur*, **34**, 31 (1987).
3. R. Tyka, G. Hägele und J. Peters, *Synth. Comm.*, **18**, 425 (1988).
4. L. Maier, *J. Org. Met. Chem.*, **178**, 157 (1979).
5. R. Tyka und G. Hägele, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **44**, 103 (1989).
6. E. K. Baylis, C. D. Campbell und J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 2845.
7. D. O. Taube, B. A. Vovsi und B. I. Ionin, *Zhur. Obshch. Khim.*, **42**, 351 (1972).
8. R. Tyka und G. Hägele, unpublished results.