

This article was downloaded by:

On: 30 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>

PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 96¹ DIE SELEKTIVE VERKNÜPFUNG BIOLOGISCH WICHTIGER FUNKTIONELLER GRUPPEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN SÄUREN

L. Horner^{ab}, R. Gehring^a

^a Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, Mainz ^b Hans Herloff Inhoffen, dem Fachkollegen, dem Menschen,

To cite this Article Horner, L. and Gehring, R.(1981) 'PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 96¹ DIE SELEKTIVE VERKNÜPFUNG BIOLOGISCH WICHTIGER FUNKTIONELLER GRUPPEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN SÄUREN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 11: 2, 157 — 176

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648108077414

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648108077414>

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.

PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 96¹ DIE SELEKTIVE VERKNÜPFUNG BIOLOGISCH WICHTIGER FUNKTIONELLER GRUPPEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN SÄUREN

L. HORNER† und R. GEHRING²

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, 6500 Mainz

(Received March 20, 1981)

Phosphin-, Phosphon- und Phosphorsäurederivate vom Typ $R^1R^2P(O)X$ können in Abhängigkeit von der austretenden Gruppe X ($X = Cl, F, CN, N_3, OC_6H_4NO_2(p)$) und der Base B selektiv mit Nukleophilen RYH ($R = n-C_4H_9$; $Y = O, NR, S$) nach (1) abreagieren.

Die Liganden R^1 und R^2 üben auf den Reaktionsablauf einen vergleichsweise nur geringen Einfluß aus.

Methodik: (a) In Konkurrenzversuchen läßt man die Phosphorylierungsmittel $R^1R^2P(O)X$ mit zwei Nukleophilen: RYH und $RY'H$ im Verhältnis 1:1:1 nach (2) abreagieren und bestimmt die Reaktionsprodukte $R^1R^2P(O)YR$ und $R^1R^2P(O)Y'R$.

(b) Verbindungen $HY-CH_2-CH_2-Y'H$ (bzw. Serin-*n*-butylamid und L-Cysteinmethylester) werden mit den Phosphorylierungsmitteln $R^1R^2P(O)X$ im Verhältnis 1:1 nach (3) bzw. (4) umgesetzt, die Reaktionsprodukte isoliert, identifiziert und quantitativ bestimmt.

Ergebnisse: Mit $X = F, CN, OC_6H_4NO_2(p)$ entstehen praktisch nur die O-Ester, mit $X = Cl$ nur die Amide. Azide ($X = N_3$) diskriminieren nicht.

In der Konkurrenz: *n*-Butylamin/*n*-Butylmercaptan sind die Phosphorylierungschloride ($X = Cl$) N-selektiv, die Phosphorylierungscyanide ($X = CN$) S-selektiv.

Bei der Kombination: *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan sind Phosphorylierungsfluoride ($X = F$), die *p*-Nitrophenylester ($X = OC_6H_4NO_2(p)$) und die Cyanide ($X = CN$) O-selektiv.

The Selectivity of biologically important functional groups towards derivatives of organophosphorus acids

Derivatives of phosphinic, phosphonic and phosphoric acids of the general type $R^1R^2P(O)X$ show selectivity in their reactions with nucleophiles RYH ($R = n-C_4H_9$; $Y = O, NR$ or S) according to the Eq. (1); the selectivity depends on the nature of the leaving group ($X = Cl, F, CN, N_3$ or $OC_6H_4NO_2(p)$) and the base used. The nature of the ligands R^1 and R^2 , exert a comparatively minor influence on the reaction.

Method: (a) The phosphorylating agent $R^1R^2P(O)X$ was allowed to react with mixture of two nucleophiles RYH and $RY'H$ in competition (Reagent ratio 1:1:1). The product mixture ($R^1R^2P(O)YR + R^1R^2P(O)Y'R$) was then analyzed.

(b) Compounds of the type $HY-CH_2-CH_2-Y'H$ (serine-*n*-butylamide L-cysteinemethylester) were reacted with the phosphorylating agent $R^1R^2P(O)X$ (reagent ratio 1:1) according to the Eqs. (3) and (4) respectively. The products were isolated, identified and the yields quantitatively determined.

Results: For $X = F, CN, OC_6H_4NO_2(p)$, the O-ester is formed virtually exclusively. For $X = Cl$, only amides are formed. Azides ($X = N_3$) show no selectivity.

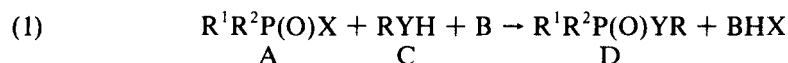
In competition reactions using *n*-butylamine and *n*-butylthiol, the organophosphorus chlorides ($X = Cl$) were found to be N-selective, whereas the corresponding cyanides ($X = CN$) were S-selective.

In competition reactions using *n*-butanol and *n*-butylthiol, the organophosphorus fluorides ($X = F$) *p*-nitrophenylesters ($X = OC_6H_4NO_2(p)$) and cyanides ($X = CN$) were all O-selective.

Eine Reihe von Phosphon- und Phosphorsäurederivaten vom Typ $R^1R^2P(O)X$ mit guten Abgangsgruppen X sind hervorragende Inhibitoren von Enzymen, z.B. von

† Hans Herloff Inhoffen, dem Fachkollegen, dem Menschen, dem Freund zum 75. Geburtstag gewidmet.

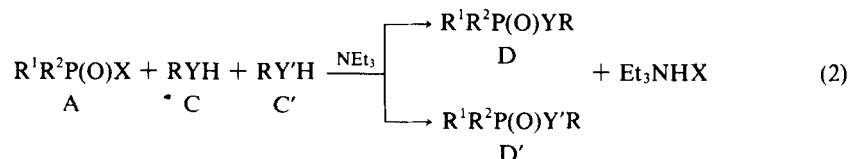
Cholinesterasen, Chymotrypsin und Trypsin. Dabei überrascht, daß diese Inhibitoren laut Literatur nur an der Hydroxylgruppe des Serins im aktiven Zentrum angreifen sollen. Man sollte vielmehr erwarten, daß auch andere Gruppen außerhalb des aktiven Zentrums, z.B. OH, NH₂, SH, ebenfalls reagieren. Abgesehen von einigen isoliert stehenden Experimentalbefunden³ fehlt bisher aber eine systematische Untersuchung über die Selektivität des Reaktionsablaufes der Umsetzung (1) in Abhängigkeit von R¹, R², X und Y in Gegenwart einer Base B.



In der vorliegenden Veröffentlichung wird mit R¹ = R² = Ph R¹ = R² = OPh; R¹ = Ph, R² = OPh und X = Cl, F, CN, N₃, OC₆H₄NO₂(p) sowie Y = O, NR, S gezeigt, daß die austretende Gruppe X und die Natur von Y einen ungewöhnlich großen Einfluß auf die Selektivität ausüben können. Gleiches gilt auch für die analogen Diphenylthiophosphinsäurederivate Ph₂P(S)X.

ZUR METHODIK

In Konkurrenzversuchen läßt man die Phosphylierungsmittel† A der Reaktionsgleichung (1) mit zwei Nukleophilen RYH und RY'H C bzw. C' im Verhältnis 1:1:1 nach (2) in einem inerten Lösungsmittel (z.B. absol. Ether oder Chloroform) in Gegenwart von Triethylamin als Base abreagieren und bestimmt (dünnschichtchromatographisch, durch ³¹P-Messung und/oder durch Isolierung) die gebildeten Reaktionsprodukte R¹R²P(O)YR und R¹R²P(O)Y'R (D bzw. D')



Alle Reaktionsprodukte R¹R²P(O)YR(D) R¹R²P(O)Y'R(D') wurden vorher synthetisiert und stehen daher für einen unmittelbaren Vergleich zur Verfügung.

In einer zweiten Versuchsreihe werden die konkurrierenden funktionellen Gruppen Y und Y' in einer einzigen Molekel fixiert, z.B.: HY—CH₂—CH₂Y'H bzw. Serin-*n*-butylamid und die jeweils entstehenden Reaktionsprodukte identifiziert und quantitativ bestimmt.

ERGEBNISSE

Konkurrierende Umsetzung von Diphenylphosphinsäurechlorid mit äquivalenten Mengen eines primären bzw. sekundären Amins und einem primären bzw. sekundären Alkohol in Ether mit Triethylamin als Hilfsbase

Die erhaltenen Ergebnisse zeigt Tabelle I

† Unter Phosphylierung wird verstanden: Phosphinylierung, Phosphonylierung und Phosphorylierung.

Unter den Bedingungen der Tabelle I erhält man mit den gleichen Stoffgemischen, aber mit Diphenylphosphinsäure-*fluorid* die in Tabelle II zusammengestellten Ergebnisse.

Bei allen weiteren Versuchen mit $R^1R^2P(O)X$ wird auf die in den Tabellen I und II aufgezeigten Abwandlungen der Struktur der Amine und Alkohole verzichtet; es werden äquimolare Gemische von *n*-Butylamin, *n*-Butanol und später *n*-Butylmercaptan als repräsentative Vertreter der Verbindungen mit OH, NH und SH-Gruppen zur Ermittlung der Substitutionsselektivität herangezogen.

TABELLE I

Umsetzung äquimolarer Mengen an primärem bzw. sekundärem Amin und primärem bzw. sekundärem Alkohol mit Diphenylphosphinsäurechlorid in Ether mit Triethylamin als Hilfsbase

Mengen Amin	Äquimolare Alkohol	Produktverteilung† nach DC		Isoliert % d.Th.
		Diphenylphosphinsäure -amid	-ester	
<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	C ₂ H ₅ OH	10	0	Amid 60
<i>i</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	9	1	Amid 40
<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	10	Spuren	Amid 73
C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	9	1	Amid 49
(C ₂ H ₅) ₂ NH	C ₆ H ₅ (CH ₃)CHOH	5	5	nicht aufgearbeitet
(C ₂ H ₅) ₂ NH	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	Spuren	10	Ester 70
C ₆ H ₅ (CH ₃)NH	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	0	10	Ester 73
C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ OH	0	10	Ester 75
C ₄ H ₉ NH ₂	C ₆ H ₅ OH	5	5	nicht aufgearbeitet

† 10 bedeutet: es entsteht nur ein Produkt, bzw. das Nebenprodukt entsteht in Ausbeuten $\leq 10\%$ bezogen auf das Hauptprodukt.

TABELLE II

Umsetzung äquimolarer Mengen an primärem bzw. sekundärem Amin und primärem bzw. sekundärem Alkohol mit Diphenylphosphinsäurefluorid in Ether mit Triethylamin als Hilfsbase

Äquimolare Mengen		Produktverteilung nach DC		Isoliert % d.Th.
Amin	Alkohol	Diphenylphos- phinsäure -amid	-ester	
<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	C ₂ H ₅ OH	0	10	Ester 58
<i>i</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	0	10	Ester 50
<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	0	10	Ester 75
C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	0	10	Ester 71
(C ₂ H ₅) ₂ NH	C ₆ H ₅ (CH ₃)CHOH	0	10	Ester 52
(C ₂ H ₅) ₂ NH	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	0	10	Ester 76
C ₆ H ₅ (CH ₃)NH	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	0	10	Ester 73
C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ OH	0	10	Ester 79

Tabelle III zeigt das Ergebnis der Konkurrenzversuche von Diphenylphosphinsäureazid ($X = N_3$), Diphenylphosphinylcyanid ($X = CN$) und *p*-Nitrophenyl-diphenylphosphinsäureester ($X = OC_6H_4NO_2(p)$) mit äquimolaren Mengen aus *n*-Butylamin und *n*-Butanol im Vergleich mit den analogen Resultaten der Umsetzung von Diphenylphosphinsäurechlorid und Diphenylphosphinsäurefluorid.

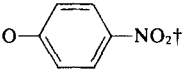
Tabelle III erlaubt auch einen Vergleich zwischen der halbquantitativen DC-Methodik und der Bestimmung der Produktverteilung mit Hilfe der ^{31}P -NMR-Spektroskopie.

Konkurrenzversuche von Diphenylphosphinsäurederivaten $Ph_2P(O)X$ mit Amin-Mercaptan (Tabelle IV) bzw. Alkohol-Mercaptan (Tabelle V) und Amin-Alkohol-Mercaptan (Tabelle VI).

Unter Einhaltung gleicher Reaktionsbedingungen wie in den Tabellen I bis III werden die in den Überschriften genannten Konkurrenzversuche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen IV, V und VI zusammengestellt.

TABELLE III

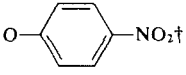
Umsetzung äquimolarer Mengen *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol in Chloroform mit Diphenylphosphinsäurederivaten $(C_6H_5)_2P(O)X$ und Triethylamin als Hilfsbase. Vergleich der aus DC und aus ^{31}P -NMR erhaltenen Produktverteilung

	Diphenylphosphinsäure- <i>n</i> -butyl-			
	ester	amid	ester	amid
	DC		^{31}P -NMR	
Cl	Spuren	10	2	94
F	10	0	87	0
CN	10	0	90	0
N_3	3	7	16	77
	10	0	nicht untersucht	

† in THF.

TABELLE IV

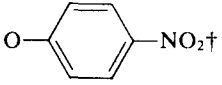
Umsetzung äquimolarer Mengen *n*-Butylamin/*n*-Butylmercaptan in Ether mit Diphenylphosphinsäurederivaten $(C_6H_5)_2P(O)X$ und Triethylamin als Hilfsbase.

X	Produktverteilung nach DC	
	Amid	S-Ester
Cl	10	Spuren
F	keine Umsetzung	
N_3	8	2
	keine Umsetzung	
CN	0	10

† in THF.

TABELLE V

 Umsetzung äquimolarer Mengen *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan in Ether mit Diphenylphosphinsäurederivaten $(C_6H_5)_2P(O)X$ und Triethylamin als Hilfsbase

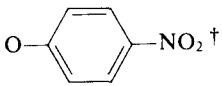
X	Produktverteilung nach DC	
	O-Ester	S-Ester
Cl	(62%) [‡] 6	4 (38%) [‡]
F	10	0
N ₃	7	3
	10	0
CN	9	1

[†] in THF.

[‡] Ausbeuten durch ¹H-NMR ermittelt.

TABELLE VI

 Umsetzung äquimolarer Mengen *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan in Ether mit Diphenylphosphinsäurederivaten $(C_6H_5)_2P(O)X$ und Triethylamin als Hilfsbase

X	Produktverteilung nach DC		
	Amid	O-Ester	S-Ester
Cl	10	Spuren	Spuren
F	0	10	0
N ₃	6	3	1
	0	10	0

[†] in THF.

 Selektivitätsstudien mit Diphenylphosphinsäurederivaten $Ph_2P(O)X$ an $HYCH_2-CH_2Y'H$ (Ethanolamin und Cysteamin)

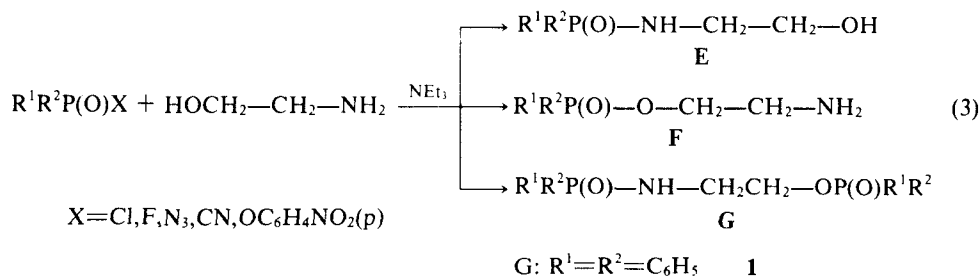
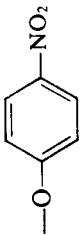
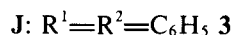
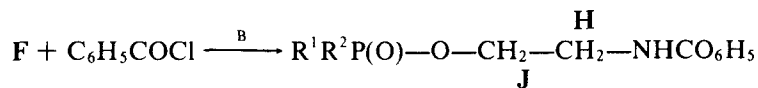
 Bei der Umsetzung von $R^1R^2P(O)X$ mit z.B. Ethanolamin nach (3) sind drei Reaktionsprodukte E, F, G zu erwarten:

 Wenn auch für bifunktionelle Systeme vom Typ $HY-CH_2-CH_2-Y'H$ die oben beschriebenen Selektivitätsregeln gelten, dann sollten in Abhängigkeit von der austretenden Gruppe X entweder die Verbindungen E oder F, im Falle der Nichtselektivität E und F und das Ester-Amid G gebildet werden. Die bei der Umsetzung von $(C_6H_5)_2P(O)X$ mit Ethanolamin erhaltenen Resultate zeigt Tabelle VII.

TABELLE VII
Umsetzung von Ethanolamin mit $(C_6H_5)_2P(O)X$

X	$Z-NH-CH_2-$ CH_2-OH E R _f : 0.55		$Z-O-CH_2-$ CH_2-NH_2 F R _f : 0.25		$Z-NH-CH_2-$ CH_2-O-Z G R _f : 0.75		$Z-NH-CH_2-$ CH_2OH E -25.3 ppm		$Z-O-CH_2-$ CH_2-NH-Z G -33.2; -24.5 ppm		$Z-HN-CH_2-$ CH_2OH E		$Z-O-CH_2-$ CH_2NH_2 F		$Z-OCH_2-$ CH_2-NH-Z G	
	+++	-	+++	++	+	+	65%	0%	19%	0	51%	0	64%	0	3%	0
-Cl	-	-	+++	++	-	-	100%	100%	2%	85%	0	0	38%	nicht isoliert	0	0
-F	++	-	++	++	++	++	100%	100%	85%	38%	40%	0	0	0	0	0
-N ₃	-	-	-	-	-	-	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	0	0	55%	0	0	0
CN	-	-	+++	+++	-	-	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt	0	0	80%	0	0	0



Z = $(C_6H_5)_2P(O)$
* Kieselgefertigplatten Merck F₅₄; Laufmittel: Ethanol/Chloroform:n-Heptan/1:4:5; +++ Hauptprodukt; + Nebenprodukt; - kein Produkt
b) ^{31}P -NMR ($CHCl_3$), 85 %ige H_3PO_4 als externer Standard
c) Wird als N-Benzyl-O-(diphenylphosphinyl)ethanolamin isoliert

$$\text{E} + \text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} \xrightarrow{\text{B}} \text{R}^1\text{R}^2\text{P}(\text{O})\text{—NH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OCOC}_6\text{H}_5$$

$$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \xrightarrow{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{CN}} (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}} (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NHCOC}_6\text{H}_5 \quad (4)$$
$$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$$
$$\begin{array}{l}
 \text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CONHBu} \\
 \begin{array}{l}
 \xrightarrow{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{F}} (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CONHBu} \\
 \xrightarrow{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}} \text{HO}-\text{CH}_2-\underset{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})-\text{NH}}{\text{CH}}-\text{C}=\text{ONHBu}
 \end{array}
 \end{array}
 \quad (5)$$

Ein äquimolekulares Gemisch aus *n*-Butylamin und *n*-Butanol wird nach (6) mit $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{X}$ im Verhältnis 1:1:1 in Chloroform umgesetzt und die Produktverteilung ^{31}P -NMR-spektroskopisch bestimmt (Tabelle VIII).

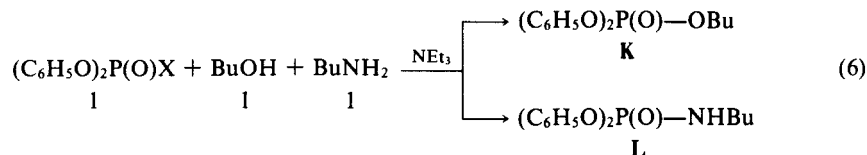


TABELLE VIII

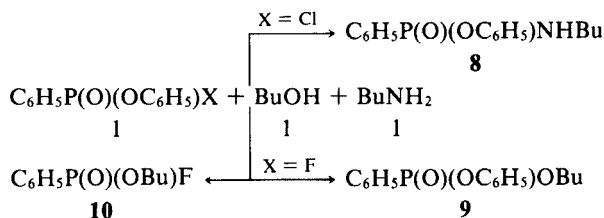
Konkurrenzversuche von Diphenylphosphorsäurederivaten $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{X}$ mit äquimolaren Mengen an Butylamin und Butanol

X	Produktverhältnis %	
	K	L
Cl	—	100
F	~50	<5 ^a
N ₃	50	50
CN	95	5
OC ₆ H ₄ NO ₂ p	95	0

^a und weitere Nebenprodukte (siehe Umsetzung von Phenylphosphonsäurephenylesterfluorid)

Selektivitätsstudien mit Phenylphosphonsäurephenylesterhalogeniden
 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$)

Bei der Umsetzung von Phenylphosphonsäure-phenylesterchlorid mit einem äquimolaren Gemisch aus Butylamin und Butanol entsteht ganz überwiegend Phenylphosphonsäurephenylester-*n*-butylamid **8**; der Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester **9** entsteht nur in Spuren.



Bei der Umsetzung des Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorids mit äquimolaren Mengen an Butylamin und Butanol entsteht *kein* Amid **8**; der Phenylphosphonsäure-phenyl-butylester **9** enthielt vielmehr in etwa gleichgroßer Menge eine zweite Komponente, die sich als Phenylphosphonsäure-butylesterfluorid **10** erwies. Hieraus geht hervor, daß die Phenoxygruppe dann eine mit dem Fluoridion vergleichbare Austrittstendenz besitzt, wenn beide Gruppen am gleichen P-Atom stehen bzw. daß die Phenoxygruppe durch die bei der Reaktion entstehenden nicht solvatisierten Fluoridionen abgespalten wird. Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester **9** setzt sich mit Butanol in benzolischer Lösung nicht um. Aus Phosphorsäurephenylestern kann die Phenoxygruppe selektiv durch nicht solvatisierte Fluoridionen abgespalten werden; Alkoxygruppen werden dagegen nicht angegriffen.⁴

Konkurrenzversuche von Diphenylthiophosphinsäurechlorid bzw.-fluorid bzw. cyanid
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{X}$ mit äquimolaren Mengen an Butanol, Butylamin und Butylmercaptan

Aus Tabelle IX geht hervor, daß die im Sinne von Pearson "weichen" Diphenylthiophosphinsäurehalogenide bzw. das entsprechende Cyanid seine Substitutionsselektivität beibehält.

TABELLE IX

Umsetzung von Diphenylthiophosphinsäurederivaten $(C_6H_5)_2P(S)X$ ($X = Cl, F, CN$) mit den jeweils möglichen äquimolaren Zweierkombinationen, aus Butanol, Butylamin und Butylmercaptan

X	BuYH I	BuY'H I	Amid	Produktverhältnis %	
				O-Ester	S-Ester
Cl	O	NH	100	0	—
Cl	O	S	—	0	100
Cl	S	NH	100	—	0
F	O	NH	0	30	—
F	O	S	—	7	0
F	S	NH	0	—	0
CN	O	NH	0	87	—
CN	O	S	—	50	50
CN	S	NH	0	—	80

DISKUSSION

Die in den Tabellen I bis IX niedergelegten Ergebnisse sprechen für sich. In den Phosphylierungsreagentien $R^1R^2P(O)X$ bzw. $R^1R^2P(S)X$ bestimmt die Natur der austretenden Gruppe X, ob sich z.B. mit Gemischen aus Butanol, Butylmercaptan oder Butylamin ein O- oder S-Ester oder das Amid bildet.

Mit $X = F, CN, OC_6H_4NO_2(p)$ entstehen praktisch ausschließlich die O-Ester und mit $X = Cl$ die Amide. Die Azide ($X = N_3$) diskriminieren nicht. In der Konkurrenz: *n*-Butylamin/*n*-Butylmercaptan sind die Phosphylierungschloride ($X = Cl$) N-selektiv, die Phosphylierungscyanide ($X = CN$) S-selektiv (Tabelle IV). Bei der Kombination: *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan sind Phosphylierungsfluoride ($X = F$), die *p*-Nitrophenylester ($X = OC_6H_4NO_2(p)$) und die Cyanide ($X = CN$) O-selektiv.

Wir sind z.Z. der Meinung, daß bei dem derzeitigen Kenntnisstand eine ins Detail gehende mechanistische Diskussion verfrüht ist und daß bei der Aufklärung des Reaktionsmechanismus folgende Parameter und Zusammenhänge berücksichtigt werden müssen:

1. Die unterschiedlichen Bindungsenergien⁵ von Edukt und Produkt: $P-Cl$ (~83); $P-F$ (~120); $P-OR$ (~105) $P-NHR$ (~82); $P-CN$ (~80) jeweils kcal/Mol. Von diesen Werten hängt die Polarität der PO-Gruppe ab, die für das eintretende Nukleophil der primäre Angriffspunkt sein dürfte.
2. Nach ersten orientierenden kinetischen Versuchen spielt die Nukleophilie der eintretenden Gruppe als Ergebnis des Zusammenwirkens elektronischer und stereochemischer Faktoren eine wichtige Rolle.
3. Ob und welchem Umfang die Pseudorotation, d.h. die Apicophilie der im Übergangszustand oder Zwischenprodukt gebundenen Gruppen eine Bedeutung hat, bedarf einer besonders eingehenden spektroskopischen Untersuchung.
4. Es muß ferner geklärt werden, welchen Einfluß die Liganden R^1 und R^2 auf die Austrittstendenz von X ausüben.
5. Eine noch offene und schwierige Frage betrifft die Mitwirkung des Lösungsmittels und der Hilfsbase. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Amin primär am Phosphorylzentrums angreift und ein hexacovalenter Zwischenzustand durchschritten wird.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Jeol-60-MHz-Kernresonanzspektrometer in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. (Chemische Verschiebungen δ in ppm). Zur Aufnahme der ^{31}P -NMR-Spektren diente ein Bruker WH-90-Gerät (36,43 MHz). Äußerer Standard: 85 %iger H_3PO_4 . Resonanzsignale bei höherem (tieferen) Feld als H_3PO_4 erhalten negative (positive) δ -Werte. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-Gerät Acculab 4 aufgenommen. Dünnschichtchromatographie der Diphenylphosphinsäurederivate: Platten: Kieselgelfertigplatten Merck F₂₅₄ (Art. 5714); Laufmittel: *n*-Heptan: Aceton:Essigester 1:1:1. Die Substanzflecken werden unter der UV-Lampe mit $\lambda = 254$ nm sichtbar. R_f -Werte der Referenzsubstanzen: $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{NRR}'$ (R_f): $\text{NRR}' = \text{NHC}_3\text{H}_7$ (0.21); NHIC_3H_7 (0.24); NHnC_4H_9 (0.28); $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (0.24); $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (0.24); $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ (0.36); $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{OR}$ (R_f): $R = \text{C}_2\text{H}_5$ (0.49); $i\text{C}_3\text{H}_7$ (0.53); $n\text{C}_4\text{H}_9$ (0.61); $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (0.59); $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$ (0.58); C_6H_5 (0.72); $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{-S nC}_4\text{H}_9$ (0.70). Herstellung der Ausgangs- und Referenzverbindungen:

(1) Diphenylphosphinsäurederivate:

Diphenylphosphinsäurechlorid,⁶ Diphenylphosphinsäurefluorid,⁷ Diphenylphosphinsäureazid,⁸ Diphenylphosphinsäure-*p*-nitrophenylester,⁹ werden nach literaturbekannten Vorschriften hergestellt.

Diphenylphosphinsäurecyanid

a) Aus Diphenylphosphinigsäure-*n*-butylester und Bromcyan: Zu einer Lösung aus 25.8 g (0.1 mol) Diphenylphosphinigsäurebutylester in 25 ml abs. Benzol wird unter Rühren und unter Stickstoff eine Lösung von 10.6 g (0.1 mol) Bromcyan in 20 ml abs. Benzol zwischen -5°C und 0°C zugetropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel abgezogen und der braune Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das Destillat wird anschließend nochmals fraktioniert destilliert. Sdp. 125°C . Ausb.: 17.8 g, 79%, Sdp._{0.005} 125°C , $n_D^{20} = 1.5930$. Das farblose Öl kristallisiert nach zwei Tagen durch. Schmp. $54\text{--}55^\circ\text{C}$. Bei höherer Temperatur polymerisiert die Verbindung unter Braunfärbung.

IR (Film) 2200 cm^{-1} (CN), 1230 cm^{-1} (P=O), 1430 cm^{-1} (P—C₆H₅).

^{31}P -NMR(CHCl₃), δ : 9.1

C₁₃H₁₀NOP (227.2) Ber. C 68.72 H 4.44 N 6.16
Gef. C 68.59 H 4.52 N 6.36

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Diphenylphosphinsäurecyanid bietet die Umsetzung des Diphenylphosphinsäurechlorids mit Trimethylsilylcyanid—eine Methode, die von Goubeau *et al.*¹⁰ zur Darstellung von Dimethylphosphinsäurecyanid aus Dimethylphosphinsäurechlorid eingeführt wurde.

b) Aus Diphenylphosphinsäurechlorid und Trimethylsilylcyanid: Die homogene Mischung aus 18.9 g (80 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid und 9.9 g (100 mmol) Trimethylsilylcyanid wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in einer Destillations-apparatur langsam auf 70°C erhitzt. Trimethylchlorsilan destilliert aus der klaren, hellgelben Lösung ab. Nach 2 h bei 70°C läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und destilliert das überschüssige Trimethylsilylcyanid im Wasserstrahlvakuum ab. Aus dem braunen Rückstand erhält man durch zweimalige Destillation i.H.V. 13.6 g, 75%, einer farblosen Flüssigkeit, die durch Animpfen unter leichter Wärmebildung durchkristallisiert. Schmp. $54\text{--}55^\circ\text{C}$.

Amide der Diphenylphosphinsäure¹¹

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 0.02 mol des jeweiligen Amins in 20 ml abs. Ether wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb 1/2 h eine Lösung von 0.01 mol Diphenylphosphinsäurechlorid in 20 ml abs. Ether zugetropft. Das Aminhydrochlorid fällt sofort aus. Man erhitzt noch 2 h, bei sekundären Aminen 6 h unter Rückfluß, zieht den Ether ab und digeriert den schmierigen Rückstand mit gesättigter Natriumcarbonatlösung. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung je zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Man trocknet mit Natriumsulfat und zieht das Chloroform ab. Das zurückbleibende Öl kristallisiert bei Behandlung mit Ether/Petrolether bei 0°C nach einigen Stunden. Schmelzpunkte und Ausbeuten (in Klammern) der Amide der Diphenylphosphinsäure $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$ (93°C ; 63%)^{a)} $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = i\text{C}_3\text{H}_7$ ($144\text{--}146^\circ\text{C}$; 58%); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = n\text{C}_4\text{H}_9$ (95°C ; 67%); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (112°C ; 89%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (142°C , 54%); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (118°C ; 69%).

a) Umkristallisiert aus Ether. Die übrigen Amide wurden aus Ethanol bzw. Ethanol/Wasser umkristallisiert.

*Ester der Diphenylphosphinsäure*¹²

Literaturbekannte Diphenylphosphinsäureester (C₆H₅)₂P(O)OR: (Schmelzpunkte und Ausbeuten): R = C₂H₅^{12a} (n_D²⁰ = 1.5718; 62%); R = iC₃H₇^{12c} (99°C; 81%); R = nC₄H₉^{12c} (93°C; 84%); R = C₆H₅^{12a} (136°C; 77%).

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 0.01 mol des jeweiligen Alkohols und 2 ml Triethylamin in 20 ml abs. Ether wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb 1/2 h eine Lösung von 0.01 mol Diphenylphosphinsäurechlorid in 20 ml abs. Ether zugetropft. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluß—bei sekundären Alkoholen 6 h—wird das Triethylaminhydrochlorid abgesaugt und die Etherlösung je zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die mit Natriumsulfat getrocknete Etherlösung wird abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

Diphenylphosphinsäure-benzylester

Ausbeute: 72%, farblose Kristalle, Schmp. 67–77°C IR (KBr): 1210 cm⁻¹ (P=O), 1430 cm⁻¹ P—C₆H₅
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 5.0 (d, 2H, O—CH₂, J_{P—H} = 7 Hz), 7–8 (m, 10 H)

C₁₉H₁₇O₂P (308.3) Ber. C 74.01 H 5.56
 Gef. C 73.49 H 5.18

Diphenylphosphinsäure-1-methyl-benzylester

Ausbeute: 63%, farblose Kristalle, Schmp. 80–82°C

IR (KBr): 1210 cm⁻¹ (P=O), 1430 cm⁻¹ P—C₆H₅

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.65 (d, 3H, CH₃), 5.45 (m, 1H, CH); 7–8 (m, 10H, C₆H₅)

C₂₀H₁₉O₂P (322.3) Ber. C 75.56 H 5.94
 Gef. C 74.77 H 5.84

Diphenylthiophosphinsäure-S-n-butylester Zu einer Lösung von 4.5 g (0.05 mol) *n*-Butylmercaptan und 10 ml Triethylamin in 40 ml abs. Ether wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb 1/2 h eine Lösung von 11.8 g (0.05 mol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 40 ml abs. Ether zugetropft. Man erhitzt 2 h unter Rückfluß und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das Triethylaminhydrochlorid wird abfiltriert und die Etherlösung je zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Etherlösung über Natriumsulfat wird der Ether im Vakuum abgezogen und der ölige, leicht gelbe Rückstand zweimal i.HV destilliert. Sdp.:_{0.001}:150°C. Das schwach gelb gefärbte Öl kristallisiert nach einigen Tagen. Ausb. 11.5 g, 80%, farblose Kristalle. Schmp. 27–30°C; IR: 1215 cm⁻¹ P=O, 575 cm⁻¹ P—S—C; ¹H-NMR: (CDCl₃, δ): 0.8 (t, 3H, CH₃); 1.5 (m, 4H, CH₂—CH₂); 2.8 (q, J_{P—H} = 12 Hz, 2H, S—CH₂); 7.2–8.1 (m, 10H, C₆H₅)

Diphenylthiophosphinsäurederivate

Diphenylthiophosphinsäurechlorid.¹³ ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): 80.2, Diphenylthiophosphinsäurefluorid.⁷ ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): 102.3; J_{P—F} = 1020 Hz.

Diphenylthiophosphinsäurecyanid¹⁴ aus Diphenylphosphinigsäurecyanid mit PSCl₃. Diphenylphosphinigsäurecyanid entsteht aus Diphenylchlorphosphin und AgCN.¹⁵

Diphenylthiophosphinsäure-n-butylamid Zu einer Lösung von 1.46 g (0.02 mol) *n*-Butylamin in 20 ml abs. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb 15 min eine Lösung von 2.53 g (0.01 mol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 20 ml abs. Chloroform zugetropft. Nach 8 h Kochen unter Rückfluß wird die Lösung wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 2.43 g, 84%, farblose Kristalle; Schmp. 94–96°C (Ethanol). ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.2–1.8 (m, 4H, CH₂—CH₂), 2.3–3.0 (m, 3H, NH—CH₂), 7.2–8.1 (m, 10H, C₆H₅)

C₁₆H₂₀NPS (289.3)

Ber.: C 66.42 H 6.97 N 4.84
 Gef.: C 66.03 H 6.90 N 4.85

Diphenylthiophosphinsäure-*n*-butylester Zu einer Lösung von 0.75 g (0.01 mol) *n*-Butylalkohol und 1.01 g (0.01 mol) Triethylamin in 20 ml abs. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.53 g (0.01 mol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 20 ml abs. Chloroform zugetropft. Nach 8 h unter Rückfluß arbeitet man wie üblich auf. Ausbeute: 75%, farblose Kristalle, Schmp. 60°C (Ether); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.9 (t, 3H, CH_3), 1.2–1.8 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{—CH}_2$), 4.05 (m, 2H, —O—CH_2), 7.2–8.1 (m, 10H, C_6H_5).

Diphenyl-dithiophosphinsäure-*n*-butylester¹⁶ wird aus dem Natriumsalz des Butylmercaptans und Diphenylthiophosphinsäurechlorid dargestellt. ($n_D^{20} = 1.6370$).

Phenylphosphonsäurederivate

Phenylphosphonsäurephenylesterchlorid¹⁷ ($n_D^{25} = 1.572$); IR: 1275 cm^{-1} (P=O), 1200 cm^{-1} (P—OAr) Schmp. 32°C.

Phenylphosphonsäure-difluorid⁷ (Sdp.₃₀ 95–101°C, $n_D^{25} = 1.4660$).

Phenylphosphonsäure-*n*-butylester-fluorid¹⁸ (Sdp._{0.005} 78°C; $n_D^{25} = 1.4795$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.8 (t, 3H, CH_3) 1.4 (m, 4H— $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$), 4.25 (m, 2H, $\text{O—CH}_2\text{—}$) 7.3–8.1 (m, 5H, $\text{—C}_6\text{H}_5$).

Phenylphosphonsäure-di-*n*-butylester,¹⁹ (Sdp._{0.001} 110°C), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.85 (t, 6H, CH_3), 1.55 (m, 8H, $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$), 4.05 (m, 4H, —OCH_2), 7.5–8.0 (m, 5H, $\text{—C}_6\text{H}_5$).

Phenylphosphonsäurephenylesterfluorid Ein äquimolares Gemisch aus 19.5 g (0.1 mol) Phenylphosphonsäuredichlorid und 16.2 g (0.1 mol) Phenylphosphonsäuredifluorid wird 1 h auf 100°C erhitzt. Bei Raumtemperatur werden 50 ml abs. Benzol zugesetzt und langsam ein Gemisch aus 18.8 g (0.2 mol) Phenol und 16 g Pyridin in 100 ml abs. Benzol zugetropft. Nach 1 h Rückflußkochen wird das ausgefallene Pyridinhydrochlorid abgesaugt, das Benzol abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert.

1. Fraktion: Sdp._{0.005}: 70°C (Phenylphosphonsäuredifluorid)

2. Fraktion: Sdp._{0.005}: 105°C (Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid)

3. Fraktion Sdp._{0.005}: 150°C (Phenylphosphonsäure-diphenylester) Die zweite Fraktion wird nochmals destilliert.

Ausb. 13 g, 28%, Phenylphosphonsäurephenylesterfluorid. $n_D^{22} = 1.5439$; IR: 1300 cm^{-1} (P=O) 860 cm^{-1} (P—F), MS: 236 M^+ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.15 (s, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O—P}$) 7.3–8.1 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{—P}$)

Phenylphosphonsäure-phenylester-*n*-butylamid Zu einer Lösung von 5.05 g (0.02 mol) Phenylphosphonsäurephenylesterchlorid in 20 ml abs. Benzol wird eine Lösung von 3 g (0.04 mol) *n*-Butylamin in 10 ml abs. Benzol langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Benzollösung hinterläßt beim Eindampfen ein Öl, das beim Behandeln mit Ether/Petrolether bei 0°C kristallisiert. Ausb. 3.8 g, 66%. Schmp. 52–54°C (Ether/Petrolether). IR: 1230 cm^{-1} (P=O) 1205 cm^{-1} (P—O—Ar); $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ): 0.8 (t, 3H, —CH_3), 1.3 (m, 4H, $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$), 2.9 (m, 2H, $\text{—N—CH}_2\text{—}$), 7.15 (s, 5H, $\text{—O—C}_6\text{H}_5$) 7.2–8.0 (m, 5H, $\text{—P—C}_6\text{H}_5$) 4.4 (s, 1H, NH—).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{P}$ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.97 N 4.84
Gef. C 65.87 H 6.99 N 5.04

Phenylphosphonsäure-*n*-butyl-phenylester Zu einer Lösung von 5.05 g (0.02 mol) Phenylphosphonsäurephenylesterchlorid in 20 ml abs. Benzol wird eine Lösung von 1.48 g (0.02 mol) *n*-Butanol und 1.6 g Pyridin in 20 ml abs. Benzol getropft. Nach 1 h Kochen unter Rückfluß wird das Pyridinhydrochlorid abgesaugt, die Benzollösung mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und die Benzollösung über Natriumsulfat getrocknet. Der Benzolrückstand wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Sdp._{0.005} 120°C. Ausb. 4.1 g, 70%, farblose Flüssigkeit. $n_D^{25} = 1.5347$; IR: 1225 cm^{-1} (P=O) 1205 cm^{-1} (P—O—Ar); $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , δ) 0.9 (t, 3H, —CH_3) 1.6 (m, 4H, $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$), 4.2 (m, 2H— O—CH_2) 7.15 (s, 5H, $\text{—C}_6\text{H}_5$) 7.2–8.0 (m, 5H, $\text{—P—C}_6\text{H}_5$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$ (290.3) Ber. C 66.19 H 6.60
Gef. C 65.36 H 6.51

Derivate der Diphenylphosphorsäure

Diphenylphosphorsäurechlorid²⁰: $^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3 , δ): –5.3

Diphenylphosphorsäurefluorid¹⁸: $n_D^{19} = 1.5220$; $^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3 , δ): –21.5; $J_{\text{P—F}}$ 1000 Hz

*Diphenylphosphorsäureazid*²¹: ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): -10.4

*Diphenylphosphorsäure-p-nitrophenylester*⁹: ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): -18.5

Phosphorsäure-diphenylestercyanid wird analog der Herstellung von Diphenylphosphinsäurecyanid durch Arbusov-Reaktion aus Phosphorsäureethyl-diphenylester und Bromcyan erhalten.

Ausb.: 60%, Sdp._{0.005} 140°C; $n_D^{20} = 1.5328$; IR: (Film) 2200 cm⁻¹ (CN); 1320 cm⁻¹ (PO). ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): -29.9

C₁₃H₁₀NO₃P (259.2) Ber. C 60.23 H 3.89 N 5.40
Gef. C 60.46 H 4.08 N 5.20

Diphenylphosphorsäure-n-butylamid Zu einer Lösung aus 14.6 g (0.2 mol) *n*-Butylamin in 50 ml abs. Ether werden unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 26.9 g (0.1 mol) Diphenylphosphorsäurechlorid getropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Butylaminhydrochlorid abgesaugt, die Etherlösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisiert nach mehreren Stunden im Kühlschrank durch. Ausb. 22.5 g, 74%, farblose Kristalle (Ether/Petrolether); Schmp.: 58–59°C. IR (KBr): 3260 cm⁻¹ (NH), 1250 cm⁻¹ (P=O); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.8 (t, 3H), 1.4 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.15 (s, 10H); ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): -0.45.

Diphenylphosphorsäure-n-butylester In eine Lösung aus 7.4 g (0.1 mol) *n*-Butanol und 11 g (0.11 mol) Triethylamin in 50 ml abs. Ether wird eine Lösung aus 26.9 g (0.1 mol) Diphenylphosphorsäurechlorid in 50 ml abs. Ether getropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird wie bei Diphenylphosphorsäure-*n*-butylamid aufgearbeitet. Das zurückbleibende farblose Öl wird i. HV destilliert.

Sdp._{0.01}: 130°C. Ausb. 23.0 g, 73%; $n_D^{20} = 1.5219$; IR (Film): 1290 cm⁻¹ (P=O); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (t, 3H), 1.5 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 7 (s, 10H); ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): -11.8.

Konkurrenzversuche

(1) Konkurrenzumsetzung von Diphenylphosphinsäurechlorid

(a) *mit Alkohol und Amin (1:1:1) (Tabelle I)*. Zur Lösung eines Gemisches aus 0.01 mol Alkohol (Phenol), 0.01 mol Amin und 2 ml Triethylamin in 20 ml abs. Ether tropft man unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb 1/2 h eine Lösung von 0.01 mol Diphenylphosphinsäurechlorid in 20 ml abs. Ether unter Rühren zu. Das Reaktionsgemisch wird 2h—bei sekundären Alkoholen und sekundären Aminen 6h—unter Rückfluß erhitzt. Der Ether wird abgezogen und der schmierige Rückstand mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung digeriert. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung je zwei Mal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Chloroformlösung wird dünnschichtchromatographisch auf das Vorhandensein der entsprechenden Diphenylphosphinsäureamide bzw. Diphenylphosphinsäureester untersucht.

Das nach dem Abziehen des Chloroforms zurückbleibende Öl kristallisiert beim Behandeln mit Ether/Petrolether nach mehreren Stunden bei 0°C. Aufarbeitung: Ist Diphenylphosphinsäureamid das Hauptprodukt, so wird das Rohprodukt solange mit kaltem Ether digeriert, bis dünnschichtchromatographisch kein Ester mehr feststellbar ist. (Die Diphenylphosphinsäureester sind im allgemeinen in Ether besser löslich als die Diphenylphosphinsäureamide). Das Amid wird umkristallisiert und durch Schmelzpunkt, IR- bzw. ¹H-NMR-Spektrum identifiziert.

Ist der Diphenylphosphinsäureester das Hauptprodukt, so wird das Rohprodukt aus Ether/Petrolether umkristallisiert und der Ester durch Schmelzpunkt, IR- bzw. ¹H-NMR-Spektrum charakterisiert bzw. identifiziert.

In Chloroform an Stelle von Ether erhält man die gleiche Produktverteilung. Das Ergebnis der dünnschichtchromatographischen Untersuchung, der präparativen Aufarbeitung und der ³¹P-NMR-Messungen zeigt die Tabelle III.

(b) *n-Butylamin/n-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle IV)* Reaktionsausführung analog (a). Das Reaktionsprodukt wird mit kaltem Ether digeriert und das zurückbleibende Diphenylphosphinsäure-*n*-butylamid durch DC, Schmelzpunkt und IR-Spektrum identifiziert. Ausb.: 61%.

(c) *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle V) Reaktionsführung analog (a). Auftrennung nach DC und Produktverteilung durch ¹H-NMR-Spektroskopie. Auf eine präparative Auftrennung wird verzichtet.

(d) *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle VI) Reaktionsführung analog (a) Auftrennung nach DC. Das Reaktionsprodukt mit kaltem Ether digeriert ergibt Diphenylphosphinsäure-*n*-butylamid, das durch DC, Schmelzpunkt und IR-Spektrum identifiziert wird. Ausb. 69%.

(2) Konkurrenzumsetzung von Diphenylphosphinsäurefluorid

(a) mit Alkohol und Amin (1:1:1) (Tabelle II) Die Reaktion wird analog (1) durchgeführt. Wegen der geringeren Reaktivität des Diphenylphosphinsäurefluorids wird 48 h unter Rückfluß gekocht. Dünnschichtchromatographisch werden in allen untersuchten Beispielen nur Ester gefunden. Die Rohprodukte werden aus Ether/Petrolether umkristallisiert und die Diphenylphosphinsäureester durch Schmelzpunkt, IR- bzw. ¹H-NMR-Spektrum identifiziert. In Chloroform als Lösungsmittel entsteht nach Auskunft der ³¹P-NMR-Untersuchung, der DC und der präparativen Aufarbeitung ein Stoffgemisch gleicher Zusammensetzung wie in Ether. Tabellen I und V.

(b) *n*-Butylamin-*n*-Butylmercaptan (1:1:1) Reaktionsführung analog (a). Die Aufarbeitung ergibt nur unverändertes Diphenylphosphinsäurefluorid (IR), das durch Kochen mit Wasser in Diphenylphosphinsäure überführt wird.

(c) *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle V) Reaktionsführung analog (a). Aus Ether/Petrolether erhält man Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester (Schmp., IR). Ausbeute: 75%.

(d) *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle VI) Reaktionsführung analog (a). Nach DC und präparativer Aufarbeitung entsteht praktisch nur Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester. Ausbeute: 69%.

(3) Konkurrenzumsetzung von Diphenylphosphinsäureazid mit

(a) *n*-Butylalkohol und *n*-Butylamin (1:1:1) (Tabelle III) Zur Lösung eines Gemisches aus je 0.01 mol *n*-Butylalkohol und *n*-Butylamin und 2 ml Triethylamin in 20 ml abs. Chloroform läßt man unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Lösung von 0.01 mol Diphenylphosphinsäureazid in 20 ml abs. Chloroform tropfen. Nach 2 h Kochen unter Rückfluß wird die Chloroformlösung, die ³¹P-NMR-spektroskopisch untersucht wird, je zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und dünnschichtchromatographisch auf Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester bzw. -*n*-butylamid untersucht. Nach Abdestillieren des Chloroforms kristallisiert der schmierige Rückstand beim Behandeln mit Ether/Petrolether bei 0°C nach mehreren Stunden durch. Das Gemisch des Rohprodukts wird nicht weiter aufgetrennt. In Ether als Lösungsmittel erhält man die gleiche Produktverteilung.

(b) *n*-Butylamin und *n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle IV) Die Konkurrenzversuche werden analog (a) in Ether durchgeführt. Das Gemisch der Reaktionsprodukte, das in Ether/Petrolether nach mehreren Stunden bei 0°C kristallisiert, wird nicht aufgetrennt.

(c) *n*-Butylalkohol und *n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle V) Reaktionsführung analog (a) in Ether. Das Gemisch der Reaktionsprodukte kristallisiert in Ether/Petrolether nach mehreren Stunden bei 0°C durch. Auf eine Trennung wird verzichtet.

(d) *n*-Butylalkohol, *n*-Butylmercaptan und *n*-Butylamin (1:1:1:1) (Tabelle VI) Reaktionsführung in Ether analog (a). Das Gemisch der Reaktionsprodukte, das in Ether/Petrolether nach mehreren Stunden bei 0°C durchkristallisiert, wird nicht aufgetrennt.

(4) Konkurrenzumsetzung von Diphenylphosphinsäurecyanid mit:

(a) *n*-Butylalkohol und *n*-Butylamin (1:1:1) (Tabelle III)

Reaktionsführung analog der Umsetzung mit Diphenylphosphinsäureazid. Identifiziert durch Vergleich mit authentischer Probe. (Schmp., IR) Ausbeute 72%.

(b) *n*-Butylamin und *n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle IV) Reaktionsführung analog (a). Das Rohprodukt wird im Kugelrohr destilliert und als Diphenylthiophosphinsäure-*S*-*n*-butylester identifiziert. Ausbeute 62%.

(c) *n*-Butylalkohol und *n*-Butylmercaptan (Tabelle V) Reaktionsführung analog (a). Das Produktverhältnis wurde ^{31}P -spektroskopisch ermittelt.

(5) Konkurrenzversuche mit Diphenylphosphinsäure-*p*-nitrophenylester

(a) *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol (1:1:1) (Tabelle III) Zu einem äquimolaren Gemisch aus 0.01 mol *n*-Butylamin und 0.01 mol *n*-Butylalkohol in 20 ml abs. THF und 2 ml Triethylamin wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 0.01 mol Diphenylphosphinsäure-*p*-nitrophenylester in 20 ml abs. THF unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit zugetropft. Nach 48 h Kochen unter Rückfluß wird eingedampft, der schmierige Rückstand mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung digeriert und in Chloroform aufgenommen. Nach DC und präparativer Aufarbeitung hat sich nur der Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester gebildet. Ausbeute 55%.

(b) *n*-Butylamin/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle IV) Bei Durchführung der Reaktion nach (a) tritt keine Umsetzung ein.

(c) *n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1) (Tabelle V) Es entsteht beim Arbeiten nach (a) praktisch nur der Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester. Ausbeute 49%. (Schmp., DC).

(d) *n*-Butylamin/*n*-Butylalkohol/*n*-Butylmercaptan (1:1:1:1) (Tabelle VI) Es entsteht nach DC und präparativer Aufarbeitung praktisch nur der Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester. Ausbeute 52%.

Konkurrenzreaktionen mit Diphenylthiophosphinsäurederivaten $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{X}$: Entsprechend der allgemeinen Arbeitsweise (siehe z.B. (1)) wird das jeweilige Diphenylthiophosphinsäurederivat $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{S})\text{X}]$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{F}, \text{CN}$] zum Gemisch der jeweils konkurrierenden Reaktionspartner getropft und das Reaktionsgemisch nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur ^{31}P -NMR-spektroskopisch untersucht. Diese Ergebnisse werden dünnenschichtchromatographisch abgesichert.

(6) Konkurrenzversuche mit Phenylphosphonsäurederivaten

(a) *Umsetzung von Phenylphosphonsäure-phenylesterchlorid mit n*-Butylamin und *n*-Butanol (1:1:1) Zu einer Lösung aus 1.46 g *n*-Butylamin und 1.48 g *n*-Butanol (je 0.02 mol) und 4 ml Triethylamin in 30 ml abs. Benzol wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 5.04 g (0.02 mol) Phenylphosphonsäure-phenylesterchlorid in 20 ml abs. Benzol getropft. Nach 1 h Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung mit gesättigter Bicarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abgezogen. Der kristalline Rückstand ist reines Phenylphosphonsäurephenylester-*n*-butylamid. Ausbeute 3.7 g, 64%. ($2 \times$ Ether/Petrolether). Identifikation durch Mischschmelzpunkt, ^1H -NMR- und IR-Spektrum mit Referenzsubstanz. DC-Trennung: Kieselgelfertigplatten Merck F_{254} , Laufmittel: Aceton:*n*-Heptan:Essigester 1:2:2. Referenzsubstanzen: Phenylphosphonsäurephenylester-*n*-butylamid: R_f : 0.33; Phenylphosphonsäurephenyl-*n*-butylester: R_f : 0.42. Nach DC ist Phenylphosphonsäurephenylester-*n*-butylamid das Hauptprodukt. Phenylphosphonsäure-phenylbutylester tritt lediglich in Spuren ($\leq 10\%$ bezogen auf das Hauptprodukt) auf.

(b) *Umsetzung von Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid mit n*-Butylamin und *n*-Butanol (1:1:1) Zu einer Lösung aus 1.46 g *n*-Butylamin und 1.48 g *n*-Butanol (je 0.02 mol) und 4 ml Triethylamin in 30 ml abs. Benzol läßt man innerhalb 1/2 h eine Lösung von 4.72 g (0.02 mol) Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid in 20 ml abs. Benzol zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der ölige Benzolrückstand wird i. HV fraktioniert destilliert. $\text{Sdp.}_{0.005}$: 60–120°C. Der Brechungsindex des Destillats $n_D^{25} = 1.4972$ (n_D^{25} des reinen Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylesters = 1.5347) und das IR-Spektrum zeigen, daß außer Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester noch andere Verbindungen vorhanden sind. ^1H -NMR-Spektrum: das Verhältnis der $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}$ -Protonen ($\delta = 7.3 - 8.0$ ppm, m) zu den $(\text{P}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5)$ -Protonen ($\delta = 7.15$ ppm, s) ist 2:1 und nicht 1:1 wie für Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester erwartet. Im DC kann kein Phenylphosphonsäure-phenylester-*n*-butylamid (R_f : 0.33) erkannt werden.

(c) *Umsetzung von Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid mit n-Butanol 1:1* Zu einer Lösung von 11.8 g (0.05 mol) Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid in 30 ml abs. Benzol wird eine Lösung aus 3.7 g (0.05 mol) *n*-Butanol und 10 ml Triethylamin in 20 ml abs. Benzol getropft. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der Benzolrückstand wird fraktioniert.

1. Fraktion Sdp._{0.005}: 70–120°C

2. Fraktion Sdp._{0.005}: 120°C

Die erste Fraktion enthält freies Phenol, das mit Wasser ausgewaschen wird. Nach erneuter Destillation erhält man Phenylphosphonsäure-*n*-butylesterfluorid Sdp._{0.005} 75–80°C. Die zweite Fraktion wird durch Vergleich mit Referenzsubstanz (n_D , IR-Spektrum) als Phenylphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester identifiziert.

(d) *Umsetzung von Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid mit n-Butanol 1:2* Ein Gemisch aus 0.01 mol Phenylphosphonsäure-phenylesterfluorid, 0.02 mol *n*-Butanol und 2 ml Triethylamin in 50 ml abs. Benzol wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt.

DC: Kieselgelfertigplatten Merck F₂₅₄, Laufmittel: Ether: Benzol/ 1:1. Referenzsubstanzen: Benzolphosphonsäure-phenyl-*n*-butylester: R_f : 0.66; Benzolphosphonsäure-di-*n*-butylester: R_f : 0.40. In der Reaktionslösung befindet sich ausschließlich Benzolphosphonsäure-di-*n*-butylester.

Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1.9 g (70%) Phenylphosphonsäure-di-*n*-butylester. Durch n_D und IR-Spektrum identifiziert.

Versuche zur selektiven Phosphinylierung von Ethanolamin bzw. Cysteamin

Darstellung der Referenzverbindungen:

(a) *N,O-bis-(Diphenylphosphinyl)-ethanolamin 1* Zu einer Lösung von 1.53 g (0.025 mol) Ethanolamin und 6 ml Triethylamin in 25 ml abs. Chloroform wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 11.8 g (0.05 mol) Diphenylphosphinsäurechlorid in 25 ml abs. Chloroform getropft. Nach Stehen des Reaktionsgemisches über Nacht bei Raumtemperatur wird die Chloroformlösung je zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird eingedampft und der kristalline Rückstand mit Natriumbicarbonatlösung digeriert. Ausbeute 9.2 g, 79%, farblose Kristalle (Aceton). Schmp. 148°C.

IR (KBr): 1220 cm⁻¹, 1195 cm⁻¹ P=O; ³¹P-NMR (CHCl₃, δ): 33.1 ppm, 24.2 ppm

C₂₆H₂₅NO₃P₂ (461.4) Ber. C 67.67 H 5.42 N 3.03

Gef. C 67.54 H 4.88 N 3.05

(b) *N-Benzoyl-O-(diphenylphosphinyl)-ethanolamin 3* Zu einer Lösung von 1.65 g (0.01 mol) *N*-Benzoyl-ethanolamin und 2 ml Triethylamin in 25 ml abs. Chloroform wird eine Lösung von 2.2 g (0.01 mol) Diphenylphosphinsäurefluorid in 10 ml abs. Chloroform gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 48 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird analog (a) aufgearbeitet. Ausbeute 2.8 g, 76.7%, farblose Kristalle. Schmp. 165–166°C (Wasser/Ethanol).

IR (KBr): 1215 cm⁻¹ P=O; 1650 cm⁻¹ C=O; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.7 (t, 2H, —NH—CH₂—) 4.1 (m, 2H, —O—CH₂)

C₂₁H₂₀NO₃P (365.4) Ber. C 69.03 H 5.56 N 3.83

Gef. C 68.55 H 6.16 N 3.84

(c) *N-(Diphenylphosphinyl)-O-benzoyl-ethanolamin 2* Eine Lösung von 2.6 g (0.01 mol) Diphenylphosphinsäure-2-hydroxyethylamid und 2 ml Triethylamin in 20 ml abs. Chloroform wird innerhalb 1/2 h mit einer Lösung von 1.4 g (0.01 mol) Benzoylchlorid in 20 ml abs. Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 2 h Stehen analog (a) aufgearbeitet. Ausbeute 3.03 g, 82%, farblose Kristalle. Schmp. 147–148°C (Ethanol/Wasser). IR(KBr): 1715 cm⁻¹ C=O; 1185 cm⁻¹ P=O; ¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.4 (t, 2H, —O—CH₂—) 3.1–3.8 (m, 3H, —NH—CH₂—)

C₂₁H₂₀NO₃P (365.4) Ber. C 69.03 H 5.56 N 3.83

Gef. C 68.87 H 6.01 N 3.89

(d) *S-(Diphenylphosphinyl)-N-benzoyl-cysteamin 2* Zu einer Lösung aus 1.12 g (0.01 mol) Cysteaminhydrochlorid und 2.02 g (0.02 mol) Triethylamin in 15 ml abs. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.27 g (0.01 mol) Diphenylphosphinsäurecyanid in 10

ml abs. Chloroform getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur werden der Lösung nochmals 1.01 g (0.01 mol) Triethylamin zugesetzt und 1.4 g (10 mmol) Benzoylchlorid in 10 ml abs. Chloroform zuge-
tropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung je zweimal mit 0.1 n HCl-
Lösung, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Man dampft die getrocknete Chloroform-
lösung ein und bringt das zurückbleibende Öl durch Anreiben mit Ether zur Kristallisation. Ausbeute
2.6 g, 68% farblose Kristalle, Schmp. 164°C (Essigester). Die Verbindung ist DC-rein.

IR (KBr): 3260 cm⁻¹ NH; 1650 cm⁻¹ CO; 1530 cm⁻¹, 1430 cm⁻¹ P—C₆H₅; 1180, 1190 cm⁻¹ (P=O)

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.5 (m, 2H, CH₂—S); 3.65 (t, 2H, CH₂—NH); 4.3 (s, 1H, —NH); 7–8 (m, 15H, (C₆H₅)₂P, C₆H₅—C=O)

C₂₁H₂₀NO₂PS (381.4) Ber. C 66.13 H 5.30 N 3.62
Gef. C 65.97 H 5.36 N 3.80

Konkurrierende Umsetzungen von Ethanolamin

(a) mit *Diphenylphosphinsäurechlorid* Zu einer Lösung von 1.52 g (0.025 mol) Ethanolamin und 6 ml Triethylamin in 25 ml abs. Chloroform wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 5.9 g (0.025 mol) Diphenylphosphinsäurechlorid in 25 ml abs. Chloroform getropft. Nach Stehen des Reaktionsgemischs über Nacht bei Raumtemperatur wird die Zusammensetzung der Reaktionslösung durch DC und ³¹P-NMR ermittelt.

DC: Laufmittel: Ethanol:Chloroform:*n*-Heptan/1:4:5

Ergebnis: zwei Produkte (und schwacher Fleck am Start)

(1) R_f: 0.55 Hauptprodukt (2) R_f: 0.75 Nebenprodukt

³¹P-NMR (ppm): Ergebnis: drei Produkte

(1) 25.3 ppm, 65%; (2) 33.2, 24.5 ppm 19%; (3)† 17.9 ppm, 10%

Aufarbeitung: Der Rückstand der Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung überschichtet, wobei der größte Teil des Rückstandes in Lösung geht. Nach DC enthält die wässrige Phase nur eine Verbindung mit R_f: 0.55. Der in Wasser unlösliche aber in Chloroform lösliche Anteil zeigt im DC zwei Reaktionsprodukte. Die Verbindung mit R_f: 0.75 ist jedoch stark angereichert. Zur weiteren Auftrennung wird die Chloroformlösung über Nacht mit Wasser extrahiert.

Aufarbeitung der organischen Phase: Der Rückstand der Chloroformlösung—ein schmieriger Rückstand—wird in heißem Aceton aufgenommen. Beim Abkühlen scheiden sich 300 mg N,O-bis-(Diphenylphosphinyl)-ethanolamin ab. (Mischschmp. IR)

Aufarbeitung der wässrigen Phase: Die vereinigten Phasen werden auf 20 ml eingengt und fünfmal mit 30 ml Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformauszüge hinterläßt 3.5 g, 54%, Diphenylphosphinsäure-2-hydroxy-ethylamid.

Schmp. 84–86°C (Ether, THF). IR(KBr): 1170 cm⁻¹ P=O ¹H-NMR(CDCl₃, ppm): 3.03 (m, 2H, —NH—CH₂) 3.65 (t, 2H, —O—CH₂—)

(b) Mit *Diphenylphosphinsäurefluorid*. Zu einer Lösung von 1.52 g (0.025 mol) Ethanolamin und 6 ml Triethylamin in 25 ml abs. Chloroform wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 5.5 g (0.025 mol) Diphenylphosphinsäurefluorid in 25 ml abs. Chloroform getropft. Das Reaktionsgemisch wird 48 h unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsprodukte werden durch DC und ³¹P-NMR charakterisiert. DC: Laufmittelgemisch:

Ethanol:Chloroform:*n*-Heptan/1:4:5. Ergebnis: ein Produkt und schwacher Fleck am Start. R_f: 0.25. Im ³¹P-NMR-Spektrum sind zwei Produkte sichtbar.

(1) 32.1 ppm 85%; (2) 18.1 ppm 15% (wahrscheinlich identisch mit dem Triethylammoniumsalz der Diphenylphosphinsäure.

Aufarbeitung: analog (a)

Ausbeute: 5.2 g, 79.7%, eines hellbraunen, schmierigkristallinen Rückstands an Diphenylphosphinsäure-2-aminoethylester. Im Rohprodukt sind 93.4% an Diphenylphosphinsäure-2-aminoethylester vorhanden. (Titration mit HClO₄ in Dioxan (Methylrot als Indikator).

Charakterisierung als N-Benzoyl-O-(diphenylphosphinyl)-ethanolamin.

† (wahrscheinlich identisch mit dem Triethylammoniumsalz der Diphenylphosphinsäure)

Eine Lösung von 2.61 g (0.01 mol) des Rohproduktes in 20 ml abs. Chloroform und 2 ml Triethylamin wird innerhalb 1/2 h mit einer Lösung von 1.4 g (0.01 mol) Benzoylchlorid in 20 ml abs. Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt noch 2 h bei Raumtemperatur stehen und wird wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 3.1 g, 85%, Schmp. 165–166°C.

(Mischschmp. DC, IR und ^1H -NMR).

(c) *Mit Diphenylphosphinsäureazid* Zu einer Lösung von 1.52 g (0.025 mol) Ethanolamin und 6 ml Triethylamin in 25 ml abs. Chloroform wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 6.1 g (0.025 mol) Diphenylphosphinsäureazid in 25 ml abs. Chloroform gegeben. Die Reaktionslösung wird nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur durch DC und ^{31}P -NMR untersucht.

DC: Laufmittelgemisch: Ethanol:Chloroform:*n*-Heptan/1:4:5 Man findet drei Produkte: (1) R_f : 0.25, (2) R_f : 0.55, (3) R_f : 0.75

^{31}P -NMR zeigt drei Produkte an: (1) 32.2 ppm 38%, (2) 25.4 ppm 20%; (3) 33.2 + 24.5 ppm 40%.

Auf Grund des Vergleichs der R_f -Werte und der ^{31}P -NMR-Verschiebung (δ) mit Referenzsubstanzen handelt es sich um folgende Verbindungen: (1) Diphenylphosphinsäure-2-aminoethylester, (2) Diphenylphosphinsäure-2-hydroxyethylamid, (3) N,O-bis-(Diphenylphosphinyl)-ethanolamin. Das Produktgemisch wird präparativ nicht aufgetrennt.

(d) *Mit Diphenylphosphinsäure-p-nitrophenylester* Eine Lösung von 0.61 g (0.01 mol) Ethanolamin, 3.4 g (0.01 mol) Diphenylphosphinsäure-p-nitrophenylester und 2 ml Triethylamin in 40 ml abs. THF wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Dünnschichtchromatographisch kann nur Diphenylphosphinsäure-2-aminoethylester nachgewiesen werden. Bedingungen analog (a). Durch Benzoylierung analog (b) erhält man 2.0 g, 55%, N-Benzoyl-O-(diphenylphosphinyl)-ethanolamin. Schmp. 165–166°C (Mischschmp. DC, IR)

(e) *Mit Diphenylphosphinsäurecyanid zu 4* Zu einer Lösung aus 0.61 g (10 mmol) Ethanolamin und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 15 ml abs. Chloroform werden 2.27 g (10 mmol) Diphenylphosphinsäurecyanid in 10 ml abs. Chloroform getropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 1.01 g (10 mmol) Triethylamin zugesetzt und 1.4 g (10 mmol) Benzoylchlorid in 10 ml abs. Chloroform zuge tropft. Es wird nochmals 4 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute: 3.0 g, 82%, O-Diphenylphosphinyl-N-benzoylethanolamin, Schmp. 165–166°C (Mischschmp. IR)

Umsetzung von Cysteinmethylester-hydrochlorid mit Diphenylphosphinsäurecyanid

Zu einer Lösung von 1.71 g (10 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 35 ml abs. Chloroform wird unter Stickstoff eine Lösung von 2.27 g (10 mmol) Diphenylphosphinsäurecyanid in 15 ml abs. Chloroform zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird die Reaktionslösung mit einer Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. DC-Untersuchungen sowie das ^{31}P -NMR-Spektrum (δ : 43.5 ppm) der Reaktionslösung zeigt, daß sich nur ein Produkt gebildet hat. Der Rückstand aus der Chloroformlösung wird in Benzol aufgenommen und durch Einleiten von trockener HCl in das kristalline Hydrochlorid übergeführt. Nach Abziehen des Benzols wird der Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 2.8 g, 76%, Schmp. 117–119°C (Ethanol/Ether). IR(KBr): 1745 cm^{-1} (C=O Ester); 1430 cm^{-1} P—C₆H₅; 1170 cm^{-1} (P=O). Das ^{31}P -NMR-Spektrum, die Fähigkeit zur Salzbildung und der negative Ellman-Test zeigen, daß die Phosphorylierung selektiv an der SH-Gruppe stattfindet.

C₁₆H₁₉NCIO₃PS (371.8) Ber. C 51.69 H 5.15 N 3.76
Gef. C 51.44 H 5.73 N 4.11

*D.L-Serin-n-butylamid*²² D.L-Serin-n-butylamid²⁶ wurde dargestellt über N-Benzoyloxycarbonyl-D.L-Serinmethylester,²³ N-Benzoyloxycarbonyl-D.L-serinhydrazid,²⁴ N-Benzyl-oxycarbonyl-D.L-serinazid²⁵ und N-Benzoyloxycarbonyl-D.L-serin-n-butylamid,²⁶ aus welchem in bekannter Weise die Benzoyloxycarbonylgruppe mit Palladium hydrierend abgespalten wurde. Aus 5.9 g N-Cbo-D.L-serin-n-butylamid erhält man 3.0 g, 94%, D.L-Serin-n-butylamid, Schmp. 51–52°C (Ether), stark hyroskopisch

Selektive Phosphinylierung von D.L-Serin-n-butylamid

(a) *Mit Diphenylphosphinsäurefluorid zu 6* Zu einer Lösung von 1.6 g (0.01 mol) D.L-Serin-n-butylamid in 20 ml abs. Chloroform und 2 ml Triethylamin wird innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.2 g (0.01

mol) Diphenylphosphinsäurefluorid in 20 ml abs. Chloroform getropft. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluß erhitzt und bleibt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. DC (Laufmittel: Ethanol:Chloroform:*n*-Heptan/3:4:5) zeigt nur ein einziges Reaktionsprodukt an (R_f : 0.29). Der kristalline Rückstand, der mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung wird mit Ether digeriert und aus wenig Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 2.7 g, 75% O-(Diphenylphosphinyl)-D.L-serin-*n*-butylamid. Schmp. 102–104°C. IR(KBr): 1200 cm^{-1} P=O, 1650 cm^{-1} C=O; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.85 (t, 3H, —CH₃)

1.35 (m, 4H, —CH₂—CH₂—), 2.4 (s, 2H, —NH₂), 3.2 (m, 2H, —NH—CH₂) 3.55 (m, 1H, —CH—), 4.2 (q, $J_{\text{P-H}}^1 = 9$ Hz, 2H, —O—CH₂—), 7.1–7.8 (m, 11H, C₆H₅—, —C(O)NH—)

C₁₉H₂₅N₂O₃P (360.4) Ber. C 63.32 H 6.99 N 7.77

Gef. C 63.08 H 6.56 N 7.60

$^{31}\text{P-NMR}(\text{CHCl}_3, \delta) = 32.5$ ppm

(b) Mit Diphenylphosphinsäurechlorid zu 7 Reaktionsführung analog (a). Dünnschichtchromatographisch (Laufmittel: Ethanol:Chloroform:*n*-Heptan/3:4:5) ist ein Hauptprodukt (R_f : 0.40) und in geringer Menge ein Nebenprodukt (R_f : 0.52) zu erkennen.

Die in üblicher Weise behandelte Chloroformlösung hinterläßt beim Eindampfen ein Öl, das durch Zugabe von wenig Essigester durchkristallisiert. Ausbeute: 2.9, 80.6%, N-(Diphenylphosphinyl)-D.L-serin-*n*-butylamid, farblose Kristalle, Schmp. 106–108°C (Aceton/Ether). IR(KBr): 1175 cm^{-1} P=O, 1650 cm^{-1} C=O; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.9 (t, 3H, —CH₃), 1.4 (m, 4H, —CH₂—CH₂—) 3.2 (m, 2H,

—NH—CH₂—), {3.8 (m, 4H) 4.5 (m, 1H —NH—, —OH, —CH₂—CH—} 7.1–8.0 (m, 11H, —C₆H₅, —C(O)NH—.

C₁₉H₂₅N₂O₃P (360.4) Ber. C 63.32 H 6.99 N 7.77

Gef. C 63.13 H 6.88 N 7.97

$^{31}\text{P-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) = 26.4$ ppm.

DANK

Der Fraunhofer-Gesellschaft danken wir für die Bereitstellung von Personal- und Sachmittel.

LITERATUR

95. Mitteilung, L. Horner und H. W. Kappa, *Liebigs Ann. Chem. z.Z.* im Druck.
- Teilauszug aus der Diplomarbeit R. Gehring, Univ. Mainz 1978.
- a) R. Greenhalgh, R. M. Heggins und M. A. Weinberger, *Can. J. Chem.*, **48**, 1351 (1970);
b) R. F. Hudson und R. Greenhalgh, *J. Chem. Soc. B*, **325** (1969);
c) M. A. Weinberger, R. Greenhalgh und P. M. Lutley, *Can. J. Chem.*, **48**, 1358 (1970);
d) T. Wagner-Jauregg, J. J. O'Neil und W. H. Summerson, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5202 (1951);
e) R. Greenhalgh und M. A. Weinberger, *Can. J. Chem.*, **45**, 495 (1967).
- K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage und W. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 1255 (1976).
- a) S. P. Hartley, W. S. Holmes, J. K. Jaques, M. F. Mole und J. C. McCoubrey, *Quart. Rev.*, **17**, 216 (1963);
b) E. Neale, L. F. D. Williams und V. T. Moore, *J. Chem. Soc.*, **422**, (1956).
- W. Kreutzkamp und H. Schindler, *Arch. Pharm.*, **293**, 296 (1960).
- R. Schmutzler, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **25**, 335 (1963).
- R. A. Baldwin und R. M. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4466 (1961).
- P. Haake und G. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2544 (1966).
- W. Koch, B. Blaich und J. Goubeau, *Revue de Chimie Minerale*, **7**, 1113 (1970).
- V. Gutmann, G. Mörtl und K. Utvary, *Monatsh. Chemie*, **93**, 1114 (1962).
- a) K. B. Mallion und F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 6121 (1964);
b) K. D. Berlin, T. H. Austin und M. Nagabushanam, *J. Org. Chem.*, **30**, 1267 (1965);
c) J. E. Quick und D. L. Venezky, *J. Chem. Eng. Data*, **15**, 377 (1970).
- L. Maier, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 120 (1964).
- J. B. Johns und H. R. DiPietro, *J. Org. Chem.*, **29**, 1970 (1964).
- Pietz, Dissertation Kagan 1938; zitiert in Kosolapoff, *Organophosphorus Compounds*, John Wiley and Sons, Inc. N.Y. 1950, pp. 49, 55.

16. W. H. Dietsche, *Tetrahedron*, **23**, 3049 (1967).
17. M. F. Hersman und L. F. Audrieth, *J. Org. Chem.*, **23**, 1889 (1958).
18. G. S. Reddy und R. Schmutzler, *Z. Naturf. B*, **25**, 1199 (1970).
19. A. D. F. Toy, U.S. 2.400,577 (1944); *C. A.*, **40**, 4725 (1946).
20. P. Brigl und H. Müller, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **72**, 2121 (1939).
21. T. Shiviri, K. Ninomiya und S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6203 (1972).
22. Dissertation A. Parg, Univ. Mainz 1975.
23. C. H. Hassall, F. G. Martin, J. A. Schofield und J. O. Thomas, *J. Chem. Soc. C*, 997 (1967).
24. J. S. Fructon, *J. Biol. Chem.*, **146**, 465 (1942).
25. B. F. Erlanger und E. Brand, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3510 (1951).
26. A. Parg, Diplomarbeit, Mainz (1972).