

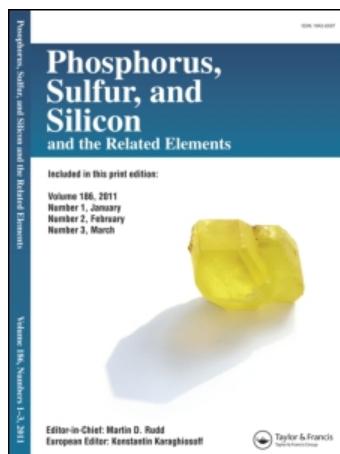
This article was downloaded by:

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 97: Die

Diphenylphosphinyl- und die Diphenylthiophosphinylgruppe als selektive Schutzgruppe für die Mercaptofunktion. Nucleophile Ablösung der Thioloestergruppe aus Thiophosphin-, Thiophosphon- und Thiophosphorsäure-S-estern durch nicht solvatisierte Fluoridionen

L. Horner<sup>a,b</sup>; R. Gehring<sup>a</sup>; H. Lindel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Organische Chemie der Universität, Mainz <sup>b</sup> Meinem Freund Walter Franke, Technische Hochschule,

**To cite this Article** Horner, L. , Gehring, R. and Lindel, H.(1981) 'PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN 97: Die Diphenylphosphinyl- und die Diphenylthiophosphinylgruppe als selektive Schutzgruppe für die Mercaptofunktion. Nucleophile Ablösung der Thioloestergruppe aus Thiophosphin-, Thiophosphon- und Thiophosphorsäure-S-estern durch nicht solvatisierte Fluoridionen', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 11: 3, 349 — 356

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648108077434

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648108077434>

## 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 97

### Die Diphenylphosphinyl- und die Diphenylthiophosphinylgruppe als selektive Schutzgruppe für die Mercaptofunktion.

#### Nucleophile Ablösung der Thioloestergruppe aus Thiophosphin-, Thiophosphon- und Thiophosphorsäure-S-estern durch nicht solvatisierte Fluoridionen

L. HORNER,† R. GEHRING und H. LINDEL

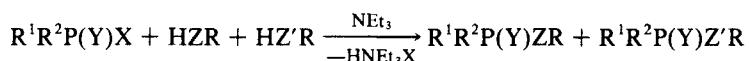
*Institut für Organische Chemie der Universität Mainz Johann-Joachim-Becher-Weg  
18-20, D-6500 Mainz*

(Received May 18, 1981)

Diphenylphosphinsäurecyanid und Diphenylthiophosphinsäurecyanid reagieren selektiv mit der Mercaptogruppe—auch bei Anwesenheit von Verbindungen mit primären Aminogruppen. Die Thioloesterbindung in Thiophosphin-, Thiophosphon- und Thiophosphorsäure-S-estern wird durch nicht solvatisierte Fluoridionen ( $[R_4N]F \cdot 3 H_2O$  ( $R = C_6H_5$ ) und  $CsF$ ) unter schonenden Bedingungen in Chloroform, Methylenchlorid oder THF gespalten.  $(C_6H_5)_2P(O)CN$  und  $(C_6H_5)_2P(S)CN$  sind als Schutzgruppen-Reagentien für Mercaptane geeignet. Diphenylphosphinsäurechlorid und Diphenylthiophosphinsäurechlorid sind in Konkurrenzversuchen mit Butylamin/Butylmercaptan N-selektiv. Bei Cysteamin und Cysteinmethylester wird aber im Gegensatz zu den entsprechenden S-selektiven Cyaniden keine Selektivität beobachtet.

Diphenylphosphinicacidcyanide and diphenylthiophosphinicacidcyanide react selectively with the mercaptogroup even in presence of primary aminogroups. The thioloesterbond in thiophosphinic-, thiophosphonic- and thiophosphoricacid-S-esters is cleaved under mild conditions by unsolvated fluoride ions  $[R_4N]F \cdot 3 H_2O$  ( $R = C_6H_5$ ) and  $CsF$  in methylene chloride, chloroform or THF.  $(C_6H_5)_2P(O)CN$  and  $(C_6H_5)_2P(S)CN$  are therefore protecting group reagents for mercaptans. Diphenylphosphinicacidchloride and diphenylthiophosphinicacidchloride are N-selective in competing reactions using butylamine/butylmercaptan. In contrast to the corresponding S-selective cyanides no selectivity is observed using cysteamine and cysteinmethylester.

In einer kürzlich zum Druck eingereichten Untersuchung<sup>1</sup> haben wir gezeigt, daß bei der konkurrierenden Umsetzung von Hydroxy-, Amino- und Mercaptogruppen mit Phosphylierungsmitteln<sup>‡</sup> 1 die Austrittsgruppe X einen entscheidenden Einfluß auf das Verhältnis der O-, N- und S-Phosphylierung ausübt.



$Y = O, S$ ;  $X = Cl, F, N_3, OC_6H_4NO_2(p), CN$ ;  $Z = NH, Z' = O$ ;  $Z = NH, Z' = S$ ;  
 $Z = S, Z' = O$

Die meisten Umsetzungen wurden mit Diphenyl(thio)phosphinsäurederivaten ( $R^1 = R^2 = C_6H_5$ ) aprotisch, d.h. in absol. Chloroform, absol. Ether oder absol.

† Meinem Freund Walter Franke, Technische Hochschule, Darmstadt, zum 75. Geburtstag gewidmet.

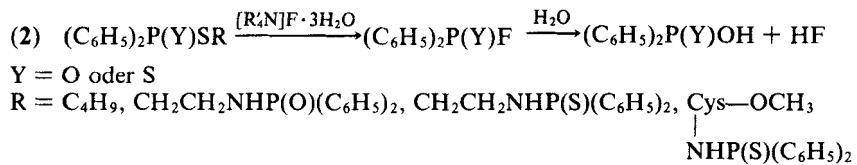
‡ Unter Phosphylierung wird die Verknüpfung funktioneller Gruppen mit Phosphin-, Phosphon- und Phosphorsäure verstanden.

THF durchgeführt. In allen Fällen wurde Triethylamin als Hilfsbase verwendet. Im allgemeinen gelten die an Konkurrenznucleophilen (z.B. Butanol/Butylamin) gefundenen Selektivitäten auch für bifunktionelle Moleküle (z.B. Ethanolamin). Eine Ausnahme von dieser Regel bildet das Diphenylphosphinsäurechlorid und das Diphenylthiophosphinsäurechlorid bei der Umsetzung mit den Konkurrenznucleophilen Amin/Mercaptan: Diphenyl(thio)phosphinsäurechlorid reagiert bei der Konkurrenzreaktion mit Butylamin/Butylmercaptan selektiv mit der Aminogruppe (der entsprechende Thioester konnte weder dünnssichtchromatographisch noch im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum der Reaktionslösung nachgewiesen werden; Versuche 1 und 2 der Tabelle); im Cysteinmethylester reagiert aber überwiegend die Mercaptofunktion (Versuche 8 und 9 der Tabelle). Das Diphenylphosphinsäurecyanid zeigt dagegen gegenüber bifunktionellen Molekülen die gleiche Selektivität, nämlich ausschließlich S-Phosphinylierung wie bei der Umsetzung mit Butylamin/Butylmercaptan. (Vgl. die Versuche 3, 4, 7 und 10 der Tabelle). Um zu klären, ob die 1,2-Nachbarstellung der Amino- und Mercaptogruppe zueinander oder die zur SH-Gruppe  $\beta$ -ständige Carboxymethylgruppe für diese Reaktionsumkehr mit Diphenyl(thio)phosphinsäurechlorid verantwortlich ist, wird Cysteamin (Versuche 5 und 6 der Tabelle) sowie ein Gemisch aus Glycinmethylester und  $\beta$ -Mercaptopropionsäuremethylester (Versuch 11 der Tabelle) mit Diphenyl(thio)phosphinsäurechlorid umgesetzt. Neben der zu erwartenden N-Phosphinylierung findet man durch  $^{31}\text{P}$ -NMR und DC beträchtliche Anteile an S-Phosphinylierungsprodukt.

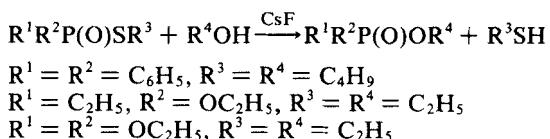
**Konkurrierende Umsetzung von Amino- und Mercaptogruppen mit Diphenylphosphinsäure- und Diphenylthiophosphinsäurechloriden bzw.-cyaniden**

Nr.	X	Y	Konkurrenznucleophile	N-Phosphinylierung (%)	S-Phosphinylierung (%)
1	Cl	O	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2/\text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$	100	0
2	Cl	S	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2/\text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$	100	0
3	CN	O	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2/\text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$	0	100
4	CN	S	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2/\text{C}_4\text{H}_9\text{SH}$	0	100
5	Cl	O	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	65	35
6	Cl	S	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	75	25
7	CN	O	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	Spuren	98
8	Cl	O	$\text{H}_2\text{N}-\text{Cys}-\text{OCH}_3$   SH	25	75
9	Cl	S	$\text{H}_2\text{N}-\text{Cys}-\text{OCH}_3$   SH	10	90
10	CN	O	$\text{H}_2\text{N}-\text{Cys}-\text{OCH}_3$   SH	0	100
11	Cl	S	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOCH}_3/\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	65	35

Die Kenntnis der von der Abgangsgruppe und der Struktur des umzusetzenden Substrats abhängigen Selektivitäten macht die Diphenylphosphinyl- bzw. Diphenylthiophosphinylgruppe in Gestalt ihres Chlorids bzw. Cyanids als Schutzgruppe interessant. Dies umso mehr, als die Thiolesterbindung in Thiophosphin-, Thiophosphon- und Thiophosphorsäure-S-estern durch nicht solvatisierte Fluoridionen (z.B. Tetrabutylammoniumfluorid in absol. Chloroform, absol. Methylenchlorid oder absol. THF) gespalten wird.



Nach Saville<sup>2</sup> kann im Ethylphosphonsäure-O,S-diethylester mit Silberfluorid im wässrigen Medium die Thioesterbindung selektiv gespalten werden. Hierbei sollte das Silberion katalytisch an der Spaltung der P—S-Bindung beteiligt sein. Durch <sup>31</sup>P-NMR-Kontrolle der Reaktionslösungen kann das Diphenyl(thio)phosphinsäurefluorid als Zwischenprodukt nachgewiesen werden. Die Diphenylphosphinsäureamidbindung wird durch Tetrabutylammoniumfluorid unter den angewandten Bedingungen nicht gespalten. So tritt mit Diphenylphosphinsäurebutylamid auch nach drei Tagen Rühren mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF keine Spaltung ein. In Übereinstimmung mit dieser Feststellung steht die Beobachtung, daß in N,S-Bis-diphenyl(thio)phosphinylderivaten mit "nackten" Fluoridionen lediglich die Thiolesterbindung gespalten wird. Inert gegen "nackte" Fluoridionen ist auch die normale O-Alkylesterbindung von Phosphorsäureestern; "aktivierte" Ester, z.B. O-Phenylester oder O- $\beta,\beta,\beta$ -Trichlorethylester, werden dagegen ebenfalls durch Tetrabutylammoniumfluorid in THF gespalten.<sup>3</sup> Führt man die Fluoridspaltung der Thioloesterbindung unter Ausschluß von Wasser (z.B. Cäsiumfluorid in Chloroform) in Gegenwart eines Alkohols durch, dann reagiert das primär entstehende Phosphylfluorid mit dem Alkohol zum entsprechenden O-Ester. Dies entspricht folgender Transesterifizierungsreaktion:



Die Diphenyl(thio)phosphinylgruppe hat sich als Mercapto-Schutzgruppe bei der Synthese eines Dipeptids aus S-phosphiniertem Cysteinmethylester und einer Cbo-N-geschützten Aminosäure nach der DCC-Methode bereits bewährt.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### *Herstellung der Ausgangs- und Referenzverbindungen*

Diphenylphosphinsäurechlorid,<sup>4</sup> Diphenylphosphinsäurecyanid<sup>1</sup> und Diphenylthiophosphinsäurechlorid<sup>5</sup> werden nach literaturbekannten Vorschriften erhalten.

### *N, S-Bis(diphenylphosphinyl)-cysteamin*

Zu einer Lösung aus 1.13 g (10 mmol) Cysteaminhydrochlorid und 3.03 g (30 mmol) Triethylamin in 20 ml absol. Chloroform wird unter Stickstoff innerhalb von 15 min eine Lösung von 4.72 g (20 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid in 20 ml absol. Chloroform getropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird die Lösung je zweimal mit 0.1n HCl-Lösung, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wird eingedampft und das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch gereinigt. (Kieselgel; Isopropanol/Chloroform 1:1). Die ölige Verbindung kristallisiert durch Anreiben mit Wasser nach einigen Tagen durch.

Ausb. 2.9 g, 61%, Schmp. 102–105°C. IR (Film): 3200  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1430  $\text{cm}^{-1}$  (P—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1180  $\text{cm}^{-1}$  (P=O);

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 44.3 (P—S), 24.1 (P—N).

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>O (495.4) Ber.: C 63.04 H 5.49 N 2.92  
Gef.: C 62.50 H 5.10 N 3.06

*N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteamin*

Zu einer Lösung von 1.13 g (10 mmol) Cysteaminhydrochlorid und 3.03 g (30 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Benzol wird unter Stickstoff die Lösung von 5.04 g (20 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 10 ml absol. Benzol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausb. 4.2 g, 83%, Schmp. 107–108°C (Ethanol)

IR (KBr): 3190  $\text{cm}^{-1}$ : —NH—; 3040  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—; 2910  $\text{cm}^{-1}$ : —CH<sub>2</sub>—; 1430  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>P; 1100  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—; 760–720  $\text{cm}^{-1}$ : P=S.

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 64.7 (P—S); 59.3 (P—N)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NP<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (509.6) Ber.: C 61.28 H 4.94 N 2.75  
Gef.: C 61.10 H 5.56 N 2.50

*N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylester*

Zu einer Lösung von 1.71 g (10 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 3.54 g (35 mmol) Triethylamin in 30 ml absol. Chloroform werden unter Stickstoff 5.04 g (20 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid bei Raumtemp. zugetropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird mehrfach mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der zähflüssige Rückstand wird in wenig Chloroform aufgenommen und über eine 30 cm-Säule geschickt (Kieselgel; Laufmittel: Chloroform). Es werden vier Fraktionen zu je 50 ml gesammelt; die Titelverbindung befindet sich in den Fraktionen 2–4. Farbloses, amorphes Pulver. Ausb. 3.9 g, 70%, Schmp. 86°C.

IR (KBr): 3300  $\text{cm}^{-1}$ : —NH—; 3050  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—; 2990–2960  $\text{cm}^{-1}$ : —CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>3</sub>; 1730  $\text{cm}^{-1}$ : C=O; 1430  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—P; 1100  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—; 750  $\text{cm}^{-1}$ : P=S.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8.0 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 20 H); 4.7 (m, —C—H, 1 H); 3.75 (s, —OCH<sub>3</sub>, 3 H); 3.6 (m, —CH<sub>2</sub>—, 2 H).

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 65.6 (P—S); 60.2 (P—N).

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (567.7) Ber.: C 59.24 H 4.79 N 2.47  
Gef.: C 59.48 H 4.65 N 2.51

*S-(Diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylesterhydrochlorid*

Zu einer Lösung von 8.55 g (50 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 10.1 g (100 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Chloroform wird unter Stickstoff eine Lösung von 12.6 g (50 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 25 ml absol. Chloroform zugetropft und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird mit 50 ml Chloroform verdünnt, mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der zähflüssige, ölige Rückstand wird in absol. Benzol aufgenommen und mit HCl das Hydrochlorid ausgefällt.

Ausb. 16.4 g, 85%, Schmp. 140–142°C (Zers.) (Methanol/Ether).

IR (KBr): 3050–2700 sowie 2000  $\text{cm}^{-1}$ : —NH<sub>3</sub><sup>+</sup>; 1750  $\text{cm}^{-1}$ : C=O; 1520  $\text{cm}^{-1}$ : NH<sub>3</sub><sup>+</sup>; 1435  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—P; 1335  $\text{cm}^{-1}$ : —C—N; 1100  $\text{cm}^{-1}$ : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—; 780–720  $\text{cm}^{-1}$ : P=S.

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 66.4 (P—S)

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>PS<sub>2</sub> (387.9) Ber.: C 49.54 H 4.94 N 3.61  
Gef.: C 49.02 H 4.93 N 2.96

*N-(Diphenylthiophosphinyl)-glycinethylester*

Zu einer Lösung von 2.78 g (20 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid und 4.04 g (40 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Chloroform werden 5.04 g (20 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid zugetropft. Die Lösung wird mit Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Ethanol.

Ausb. 5.1 g, 80%, Schmp. 101–102°C.

IR (KBr): 3230  $\text{cm}^{-1}$ : —NH—; 3010  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —; 2960  $\text{cm}^{-1}$ : —CH<sub>2</sub>, —C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 1750  $\text{cm}^{-1}$ : C=O; 1450  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —P; 1100  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —; 730  $\text{cm}^{-1}$ : P=S.

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 60.3 (P—N)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{PS}$  (319.4) Ber.: C 60.18 H 5.68 N 4.39  
Gef.: C 60.22 H 5.66 N 4.20

*S-(Diphenylthiophosphinyl)- $\beta$ -mercaptopropionsäuremethylester*

Zu einer Lösung von 1.2 g (10 mmol)  $\beta$ -Mercaptopropionsäuremethylester und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Chloroform werden unter Stickstoff 2.52 g (10 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid zugetropft und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein Öl.

Sdp.<sub>0.1</sub> 210°C (Kugelrohr); Ausb. 2.4 g, 70%

IR (fl): 3050  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —; 2980–2960  $\text{cm}^{-1}$ : —CH<sub>2</sub>—, —CH<sub>3</sub>; 1730  $\text{cm}^{-1}$ : C=O; 1430  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —P; 1100  $\text{cm}^{-1}$ :  $\text{C}_6\text{H}_5$ —; 750–700  $\text{cm}^{-1}$ : P=S.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7.5 (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 10 H); 3.5 (s, —OCH<sub>3</sub>, 3 H); 3.15 (q, —S—CH<sub>2</sub>—, 2 H); 2.55 (t, —CH<sub>2</sub>—CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2 H).

<sup>31</sup>P-NMR (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 65.3 (P—S).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{PS}_2$  (336.4) Ber.: C 57.13 H 5.09  
Gef.: C 57.51 H 5.08

*Konkurrenzreaktionen*

Die Phosphylierung der Konkurrenznucleophile *n*-Butylamin/*n*-Butylmercaptan haben wir in der 96. Mitteilung unserer Serie "Phosphororganische Verbindungen"<sup>1</sup> veröffentlicht. (Versuche 1 bis 4 der Tabelle).

*Umsetzung von Diphenylphosphinsäurechlorid mit Cysteamin (Versuch 5 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 1.13 g (10 mmol) Cysteaminhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 15 ml absol. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.36 g (10 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid in 15 ml absol. Chloroform getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird eine Probe der Reaktionslösung <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch vermessen. Die zwei Signale bei ca. 44 ppm (für P—S, 44.4 und 44.3) und bei 24 ppm (für P—N, 24.3 und 24.1) sprechen dafür, daß neben den einfach phosphinierten Verbindungen auch das doppelt phosphinierte Cysteamin entstanden ist. Die Integration zeigt ein Verhältnis N/S-Phosphylierung von 65:35. Dem Reaktionsansatz werden nochmals 1.01 g (10 mmol) Triethylamin zugesetzt und eine Lösung von 1.4 g (10 mmol) Benzoylchlorid in 10 ml absol. Chloroform zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. erkennt man im Dünnschichtchromatogramm der Reaktionslösung drei Verbindungen, von denen zwei durch Vergleich mit authentischem N,S-Bis(diphenylphosphinyl)-cysteamin bzw. N-Benzoyl-S-diphenylphosphinylcysteamin zugeordnet werden können. Von der letztgenannten Verbindung können 0.35 g (9.1%) aus der Reaktionslösung herausgearbeitet werden. Umkristallisiert wird aus Essigester. Auf die Isolierung der beiden anderen Verbindungen wird verzichtet.

*Umsetzung von Cysteamin mit Diphenylphosphinsäurecyanid (Versuch 7 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 1.13 g (10 mmol) Cysteaminhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 15 ml absol. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.27 g (10 mmol) Diphenylphosphinsäurecyanid in 10 ml absol. Chloroform getropft. Nach 2 h Rühren

bei Raumtemp. wird die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung, 0.1 n HCl-Lösung und Wasser gewaschen. Eine Probe der getrockneten Reaktionslösung zeigt im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum, daß die S-Phosphinylierung zu 98%, die N-Phosphinylierung nur zu ca. 2% erfolgt ist. (Für P—S 44.4 ppm, für P—N 24.1 ppm).

Zur Isolierung von N-Benzoyl-S-diphenylphosphinylcysteamin siehe.<sup>1</sup>

*Umsetzung von L-Cysteinmethylesterhydrochlorid mit Diphenylphosphinsäurechlorid (Versuch 8 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 1.71 g (10 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 35 ml absol. Chloroform wird unter Stickstoff eine Lösung von 2.36 g (10 mmol) Diphenylphosphinsäurechlorid in 15 ml absol. Chloroform getropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Eine Probe der getrockneten Chloroformlösung zeigt im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum, daß das N- (24.0 ppm) und S-Phosphinylierungsprodukt (43.6 ppm) im Verhältnis 25:75 vorliegt.

Der ölige Chloroformrückstand wird in absol. Benzol aufgenommen und der S-Diphenylphosphinylcysteinmethylester durch Einleiten von trockenem HCl-Gas als kristallines Hydrochlorid abgeschieden.

Ausb. 1.96 g, 52% S-Diphenylphosphinyl-cysteinmethylesterhydrochlorid (Ethanol/Ether), Schmp. 117–119°C.

IR (KBr): 3050–2700  $\text{cm}^{-1}$  sowie 2000  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_3^+$ ); 1745  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1430  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{—P}$ ); 1170  $\text{cm}^{-1}$  (P=O).

Die Umsetzung von Cysteinmethylester-hydrochlorid mit Diphenylphosphinsäurecyanid (Versuch 10 der Tabelle) wurde bereits beschrieben.<sup>1</sup>

*Konkurrenzumsetzung von Diphenylthiophosphinsäurechlorid mit Glycinethylester/β-Mercaptopropionsäuremethylester (1:1) (Versuch 11 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 1.20 g (10 mmol)  $\beta$ -Mercaptopropionsäuremethylester, 1.39 g (10 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 50 ml absol. Chloroform werden unter Stickstoff 2.52 g (10 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid zugetropft und 14 h bei Raumtemp. gerührt. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Laufmittel: Benzol) erkennt man, daß die Reaktion vollständig abgelaufen ist und beide Verbindungen phosphinyliert worden sind. Bestimmung des Produktverhältnisses:

- Dem Ansatz wird etwas mehr als die zur Oxidation des Thiols theoretisch erforderliche Menge Iod zugegeben und mit Thiosulfat rücktitriert.
- Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum entspricht das Signal bei 65.3 ppm der S-phosphinylierten und das Signal bei 60.3 ppm der N-phosphinylierten Verbindung. Das Produktverhältnis ergibt sich aus dem Verhältnis der Integrationen.

Die nach a) und b) erhaltenen Werte stimmen gut überein.

*Umsetzung von Diphenylthiophosphinsäurechlorid mit Cysteamin (Versuch 6 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 2.26 g (20 mmol) Cysteaminhydrochlorid und 4.04 g (40 mmol) Triethylamin in 30 ml trockenem Chloroform wird unter Stickstoff eine Lösung von 5.04 g (20 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 10 ml trockenem Chloroform getropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. ist die Umsetzung nach Ausweis des Dünnschichtchromatogramms (Kieselgel, Laufmittel: Chloroform/Butylacetat 19:1) vollständig. Es haben sich das mono-N- und das mono-S-phosphinylierte Cysteamin sowie geringe Mengen des N,S-diphosphinylierten Produkts gebildet. Das Verhältnis der beiden Phosphinylierungsprodukte wird, wie oben beschrieben, bestimmt (25% S-phosphinyliert und 75% N-phosphinyliert).

*Umsetzung von Diphenylthiophosphinsäurechlorid mit Cysteinmethylester (Versuch 9 der Tabelle)*

Zu einer Lösung von 1.71 g (10 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 30 ml trockenem Chloroform tropft man unter Stickstoff eine Lösung von 2.52 g (10 mmol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid in 10 ml Chloroform. Nach 6 h Rühren bei Raumtemp. ist die Reaktion beendet. Dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Chloroform/Butylacetat 19:1) erkennt

man S-Phosphinyl-cysteinmethylester als Hauptprodukt neben wenig N-phosphinyliertem und Spuren diphosphinyliertem Cysteinmethylester. Qualitativ werden noch vorhandene freie SH-Gruppen mit Ellman's Reagenz nachgewiesen. Zur quantitativen Bestimmung wird der Anteil an N-phosphinylierter Verbindung mit überschüssigem Iod zum Cystindimethylester oxidiert und das überschüssige Iod anschließend mit Thiosulfat rücktitriert. Die so gefundenen 10% stehen in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Auswertung des Integrationsverhältnisses im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum, in welchem folgende Signale auftreten: 65.6 ppm für P—S im diphosphinylierten Cysteinester, 65.2 ppm für P—S im mono-S-phosphinylierten Cysteinester, 60.1 ppm für P—N im diphosphinylierten Cysteinester und 59.4 ppm für P—N im mono-N-phosphinylierten Cysteinester. Der Anteil an S-Phosphinylierungsprodukt beträgt 90%, an N-Phosphinylierungsprodukt 10%. Der S-phosphinylierte Cysteinmethylester wird wie oben beschrieben als Hydrochlorid isoliert.

*Spaltung der P—SR-Bindung in Diphenylphosphinsäure-S-estern ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{SR}$ ) durch nicht solvatisierte Fluoridionen*

Gibt man zur Lösung von 2.9 g (10 mmol) Diphenylthiophosphinsäure-S-n-butylester in 10 ml absol. THF 4.65 g (15 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat zu, dann riecht die Lösung sofort nach Butylmercaptan. Nach 2 h Röhren bei Raumtemp. werden 30 ml Wasser zugesetzt und die entstandene Diphenylphosphinsäure durch 0.1 n HCl-Lösung gefällt.

Ausb. 1.85 g, 85%, Schmp. und Mischschmp. 193°C.

*NMR-spektroskopischer Nachweis von Diphenylphosphinsäurefluorid als Zwischenprodukt*

Zu 3 ml einer 0.2 molaren Lösung von Diphenylthiophosphinsäure-S-n-butylester in Methylenechlorid ( $^{31}\text{P}$ -NMR,  $\delta = 43.2$  ppm) wird die äquimolare Menge an Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat gegeben. Nach 15 min treten zwei kurzebige Peaks mit  $\delta = 55.1$  ppm und  $\delta = 27.2$  ppm auf, die beweisen, daß das Diphenylphosphinsäurefluorid als Zwischenprodukt auftritt. ( $J_{\text{P—F}} = 1015$  Hz). Nach weiteren 15 min sind nur noch die Signale für wenig Ausgangsverbindung und für das Tetrabutylammoniumsalz der Diphenylphosphinsäure als Hauptprodukt ( $\delta = 15.0$  ppm) zu erkennen.

*N,S-Bis(diphenylphosphinyl)cysteamin*

Zu 3 ml einer 0.2 molaren Lösung von N,S-Bis(diphenylphosphinyl)-cysteamin in Chloroform ( $^{31}\text{P}$ -NMR,  $\delta = 44.3$  ppm für P—S und  $\delta = 24.1$  ppm für P—N) gibt man die äquimolare Menge an Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat und vermischt die Probe nach 3 h. Das Fehlen des Peaks mit  $\delta = 44.3$  ppm (für P—S) beweist, daß die Thioesterbindung vollständig gespalten wurde; die Amidbindung bleibt erhalten, wofür der Peak bei 24.2 ppm spricht. Als neuer Peak erscheint mit  $\delta = 15.3$  ppm das Tetrabutylammoniumsalz der Diphenylphosphinsäure.

*Diphenyldithiophosphinsäuremethylester ( $^{31}\text{P}$ -NMR,  $\delta = 65.9$  ppm)*

Verfolgt man  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch analog zum Diphenylthiophosphinsäure-S-n-butylester den Spaltungsverlauf der Titelverbindung mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat, so sind nach 4 h erst ca. 50% der Titelverbindung gespalten. Die Spaltung ist erst nach 24 h vollständig. Als neuer Peak erscheint das Signal für das Tetrabutylammoniumsalz der Diphenylthiophosphinsäure mit  $\delta = 51.5$  ppm.

*Selektive Freisetzung der mit dem Diphenylthiophosphinylrest geschützten Mercapto-Gruppen ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{S})\text{SR}$ ) mit Tetrabutylammoniumfluorid*

Die Spaltungsgeschwindigkeit ist stark von der Natur des Lösungsmittels abhängig. In THF z.B. ist die Abspaltung nach 1/2 h vollständig; in Chloroform oder Methylenechlorid sind Reaktionszeiten von 20 h erforderlich.

*S-(Diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylester*

Eine Lösung von 3.88 g (10 mmol) S-(Diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylesterhydrochlorid und 3.15 g (10 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in 30 ml trockenem THF wird unter Stickstoff

1/2 h bei Raumtemp. gerührt. Dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Benzol) ist dann kein Ausgangsprodukt, wohl aber die Bildung von Diphenylthiophosphinsäurefluorid und Diphenylthiophosphinsäure bzw. deren Tetrabutylammoniumsalz zu erkennen. Die Abspaltung ist quantitativ, wie iodometrisch gezeigt werden kann. Das gebildete Cysteinmethylesterhydrochlorid wird durch Zusatz von Ethanol zu der THF-Lösung ausgefällt.

Ausb. 1.6 g, 95%, Schmp. und Mischschmp. 171–172°C (Zers.).

#### *N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteamin*

Eine Lösung von 5.09 g (10 mmol) N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteamin und 3.15 g (10 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in 50 ml trockenem Chloroform wird unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle (Kieselgel, Laufmittel: Chloroform/Butylacetat 19:1) ist die Reaktion nach 20 h beendet. Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum ist nur noch das Signal für P—N (59.5 ppm) zu erkennen; der Peak für P—S (64.8 ppm) ist verschwunden. Gleichzeitig treten die Signale für das Diphenylthiophosphinsäurefluorid bei 88.4 ppm und für das Tetrabutylammoniumsalz der Thiophosphinsäure bei 51.9 ppm auf. Die quantitative Abspaltung wird zusätzlich iodometrisch bestimmt.

#### *N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylester*

Die Lösung von 2.84 g (5 mmol) N,S-Bis(diphenylthiophosphinyl)-cysteinmethylester und 1.58 g (5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in 20 ml absol. Chloroform wird unter Stickstoff bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsverlauf wird <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach 2 h haben die Intensitäten der Signale bei 65.6 ppm (P—S) und bei 60.2 ppm (P—N) des diphosphinylierten Cysteinmethylesters abgenommen. Bei 58.6 ppm erscheint der Peak für P—N des N-monophosphinylierten Cysteinmethylesters, bei 88.4 ppm der Peak des Diphenylthiophosphinsäurefluorids und bei 51.6 ppm der Peak des Tetrabutylammoniumsalzes der Diphenylthiophosphinsäure. Nach 20 h sind die Signale für P—S und für P—N des diphosphinylierten Edukts verschwunden. Die quantitative Spaltung wird auch iodometrisch bestätigt.

#### *Umesterungsversuche*

Die Suspension von 4.0 g (30 mmol) Cäsiumfluorid in einer Lösung von 2.90 g (10 mmol) Diphenylthiophosphinsäure-S-*n*-butylester und 2.2 g (30 mmol) Butanol in 20 ml trockenem Chloroform wird bei Raumtemp. gerührt. Die Bildung des Diphenylphosphinsäure-*n*-butylesters wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung (3 Tage) wird die Lösung von anorganischen Salzen abfiltriert, das Filtrat mit 0.1 n HCl-Lösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2.2 g (80%) Diphenylphosphinsäure-*n*-butylester, Schmp. und Mischschmp. 93°C (Ether-Petrolether).

Ethylphosphonsäure-O-ethyl-S-*n*-butylester<sup>6</sup> liefert analog mit Ethanol nach 4 Tagen (gaschromatographisch überprüft) 65% Ethylphosphonsäurediethylester<sup>7</sup> (*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4182 und <sup>1</sup>H-NMR).

Aus O,O-Diethyl-S-*n*-butylphosphorsäureester<sup>6</sup> entsteht mit Ethanol nach 4 Tagen O,O,O-Triethylphosphat,<sup>8</sup> Ausb. 53% (*n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4063, <sup>1</sup>H-NMR).

#### ANERKENNUNG

Der Fraunhofer-Gesellschaft sei für die Förderung unserer Untersuchungen gedankt.

#### LITERATUR

1. 96. Mitteilung, L. Horner und R. Gehring *Phosphorus and Sulfur*, z.Z. im Druck.
2. B. Saville, *J. Chem. Soc.*, 4624 (1961).
3. K. K. Ogilvie, S. L. Beauchage und W. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 1255 (1976).
4. W. Kreuzkamp und H. Schindler, *Arch. Pharm.*, **293**, 296 (1960).
5. L. Maier, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 120 (1964).
6. Der Ethylphosphonsäure-O-ethyl-S-*n*-butylester sowie der O,O-Diethyl-S-*n*-butylphosphorsäureester wurde freundlicherweise von Herrn J. Gerhard zur Verfügung gestellt.
7. A. H. Ford-Moore und J. H. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1465 (1947).
8. A. E. Arbusov und B. A. Arbusov, *J. Prakt. Chem.*, **130**, 110 (1931).