

N-Methylsubstituierte Hydrazinderivate der Phosphorsäure aus Phenoxy-phosphoryl-dichlorid und aus Phenoxy-thiophosphoryl-dichlorid

N-Methyl Substituted Hydrazine Derivatives of Phosphoric Acid
from Phenoxy-phosphoryl-dichloride and from Phenoxy-thiophosphoryl-dichloride

Thomas Bünger und Udo Engelhardt*

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Freien Universität Berlin,
Fabeckstraße 34–36, D-1000 Berlin 33

Z. Naturforsch. **37b**, 24–28 (1982); eingegangen am 19. August 1981

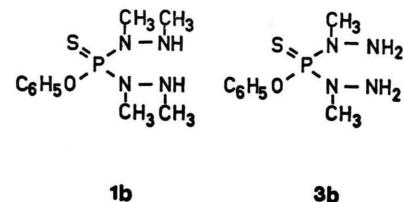
Phosphoric Acid Dihydrazido Derivatives, NMR Spectra

$C_6H_5OP(X)Cl_2$ ($X = O, S$) reacts with 1,2-dimethylhydrazine, 1,1-dimethylhydrazine or methylhydrazine, resp., to give the new dihydrazido derivatives **1a**, **2a**, **2b**, or **3a** and **3a-1**, resp. Their 1H NMR and ^{31}P NMR data are given.

Einführung

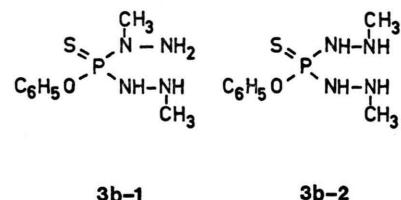
Methylsubstituierte Dihydrazidoverbindungen des Phosphors sind seit längerer Zeit bekannt [1–12]. Derartige Substanzen gewinnen neben anderen Phosphor-Hydrazin-Verbindungen zunehmend an Bedeutung; einige zeigten bakterizide und fungizide Eigenschaften oder wurden auf anticarcinogene Wirkung untersucht [1, 7]**. Einige methylsubstituierte Phosphordihydrazide können verwendet werden als Stabilisatoren für Polyurethane [8], hauptsächlich wurden sie aber dargestellt als Ausgangsstoffe für die Synthese von Heterocyclen, insbesondere anorganischen Heterocyclen [9–12].

Speziell aus der Reihe der von der Thiophosphorsäure abzuleitenden methylsubstituierten Dihydrazide [1, 2, 8, 9–11] sind in unserer Arbeitsgruppe bisher folgende Verbindungen dargestellt worden:



* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. U. Engelhardt.

** Die von uns dargestellten Verbindungen **1a–2b** und ähnlich strukturierte Hydrazide, sowie einige daraus aufgebaute Heterocyclen und Komplexe, wurden ebenfalls untersucht durch das National Cancer Institute, Silver Spring, Maryland, USA.



1b wurde nahezu rein erhalten durch Umsetzung von Phenoxythiophosphoryl-dichlorid in Tetrahydrofuran mit 1,2-Dimethylhydrazin in Gegenwart von Triethylamin als HCl-Acceptor [10]. Die Umsetzung von Phenoxy-thiophosphoryl-dichlorid mit Methylhydrazin auf ähnliche Weise ergab dagegen ein Isomerengemisch (**3b**, **3b-1**, **3b-2**), wobei vorwiegend **3b** entstand. Die drei Isomeren konnten dünnenschicht- und säulenchromatographisch getrennt werden [11].

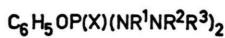
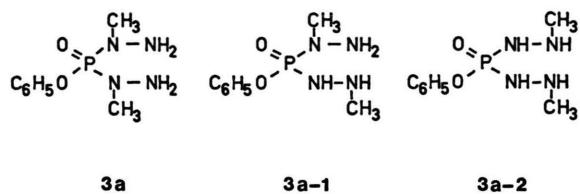
Auch **3b** kann in fast reiner Form erhalten werden, d.h. weitgehend frei von den Isomeren **3b-1** und **3b-2**, wenn man als Lösungsmittel statt THF Chloroform und als HCl-Acceptor überschüssiges Methylhydrazin einsetzt (Majoral *et al.* [9]).

Im folgenden wird über die Darstellung von Bis(2,2-dimethylhydrazido)-thiophosphorsäure-O-phenylester sowie über die Synthese und Isomeren-trennung von weiteren methylsubstituierten Dihydraziden des (Oxo)-Phosphorsäurephenylesters berichtet.

Ergebnisse und Diskussion

Gemäß Gl. (1) haben wir Phenoxy-thiophosphoryl-dichlorid mit 1,1-Dimethylhydrazin, sowie Phenoxy-phosphoryl-dichlorid mit 1,1-Dimethylhydrazin,

1.2-Dimethylhydrazin und Methylhydrazin umgesetzt.



$\text{X} = \text{O}$ bzw. S

$\text{R}^1 - \text{R}^3 = \text{H}$ bzw. CH_3

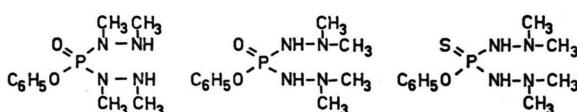
(Gl. 1)

In guten Ausbeuten entstehen hierbei die folgenden Dimethylhydrazinderivate:

Bis(1.2-dimethylhydrazido)phosphorsäure-phenylester (**1a**),

Bis(2.2-dimethylhydrazido)phosphorsäure-phenylester (**2a**) und

Bis(2.2-dimethylhydrazido)thiophosphorsäure-O-phenylester (**2b**).



1a

2a

2b

2b ist bereits früher in einem Patent [8] erwähnt worden, es wurden jedoch keine näheren Angaben über die Darstellung und die Eigenschaften von **2b** gemacht.

1a, **2a** und **2b** sind farblose kristalline Substanzen.

2b ist an der Luft beständig. Die (wasserlöslichen) Oxooverbindungen **1a** und **2a** sind etwas hygroskopisch; insbesondere die Kristalle von **1a** zerfließen an feuchter Luft. Auffällig ist der hohe Schmelzpunkt von **2a** (118 °C).

Anders als beim 1.1-Dimethylhydrazin, bei dem überhaupt nur Substitution am (nichtmethylierten) N²-Atom möglich ist, und beim 1.2-Dimethylhydrazin, bei dem N¹- und N²-Atom gleichwertig sind, besitzt Methylhydrazin zwei in ihrer Reaktivität unterscheidbare N-Atome. Aufgrund der höheren Nucleophilie am (methylierten) N¹-Atom ist, wie bei dem entsprechenden Thioanalogen, vorwiegend die Bildung des N¹.N¹'-dimethylsubstituierten Dihydrazids **3a** zu erwarten. Bei der Darstellung nach Gl. (1) sollten die isomeren Verbindungen **3a-1** und **3a-2** aber ebenfalls entstehen, wenn auch in wesentlich geringeren Ausbeuten.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches findet man Signale, die den Isomeren **3a** und **3a-1** zugeordnet werden können. Das Konzentrationsverhältnis **3a-1** zu **3a** liegt maximal bei 1:5, zumeist ist der Gehalt an **3a-1** etwas niedriger; der Gehalt an **3a-2** liegt unter der Erfassungsgrenze (100-MHz-Spektrometer). Das Vorhandensein auch des Isomeren **3a-2** kann aber aufgrund der Dünnschichtchromatogramme des Rohprodukts vermutet werden. Seine Konzentration ist sehr viel geringer als bei der entsprechenden Thioverbindung **3b-2**. Demnach ist die Tendenz, bei der Reaktion nach Gl. (1) die N¹.N¹'-dimethylierten, bzw. die N².N²'-dimethylierten Verbindungen **3a-1** und **3a-2** zu bilden, geringer, als bei den Thioanalogen.

Die Verwendung anderer Lösungsmittel anstelle von THF, wie Dioxan, Acetonitril oder Triethylamin als Reaktionsmedien, erbrachte keinen höheren Gehalt an **3a-1** (bzw. **3a-2**) im Rohprodukt; bei den beiden letztgenannten Lösungsmitteln war der Gehalt sogar etwas geringer, bei einem höheren Gehalt an Nebenprodukten. Auch durch Ändern der Reaktionstemperatur ließ sich der Gehalt an **3a-1** nicht steigern.

Das in der Arbeitsgruppe Majoral *et al.* [9] angewendete Verfahren zur Darstellung des Thioanalogen **3b** (Reaktion in Chloroform, überschüssiges Methylhydrazin als HCl-Acceptor) ermöglicht es auch in diesem Fall, nahezu reines **3a** als Rohprodukt darzustellen [12].

Die Oxooverbindungen **3a** und **3a-1** neigen stärker als die Thioanalogen zur Zersetzung (insbesondere in den Substanzgemischen der Rohprodukte). Die Trennung der Isomeren **3a** und **3a-1** durch Säulenchromatographie (Kieselgel) scheiterte infolge von Zersetzung in der Säule. Es konnten nur geringe Mengen an **3a**, verunreinigt mit Zersetzungprodukten, zurückgewonnen werden; das andere Isomere zersetzte sich hierbei völlig. Zu ähnlichen Ergebnissen hatte auch die säulenchromatographische Trennung von 1-Methylhydrazido- und 2-Methylhydrazido-phosphorsäure-diphenylester geführt [7].

Eine saubere Auftrennung und Isolierung der beiden Isomeren Bis(1-methylhydrazido)phosphorsäure-phenylester (**3a**) und 1,2'-Dimethyl-dihydrazido-phosphorsäure-phenylester (**3a-1**) gelang aber durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, LM: Methanol/Chloroform). Als am besten geeignetes Lösungsmittel zur Extraktion von **3a** bzw. **3a-1** vom Kieselgel erwies sich Wasser, die Verwendung von Methanol führte (insbesondere bei **3a-1**) zu teilweiser Umesterung zu den Methylestern (NMR-Spektren). Die Ausbeuten der auf diese Weise aus dem Rohprodukt rein gewonnenen Dihydrazide sind sehr klein (**3a** <20% bzw. auf das Rohprodukt). **3a** und **3a-1** sind bei Zimmertemperatur Öle, sie ließen sich bisher nicht kristallisieren.

Auch die Thioverbindungen **3b**, **3b-1** und **3b-2** lassen sich, wie wir jetzt fanden, durch präparative Schichtchromatographie wesentlich besser isolieren, als durch Säulenchromatographie. Als Extraktionsmittel (vom Kieselgel) eignet sich in diesem Fall Methanol. Die Ausbeuten sind dabei erheblich höher als bei den Oxoanalogen (**3b** ca. 80%).

Der Konstitutionsbeweis für die neuen Verbindungen erfolgte insbesondere durch die ¹H-NMR-Spektren anhand der ²J_{PNH}- und der ³J_{PNCH}-Kopplungen für die zum Phosphor α -ständigen NH- und NCH₃-Protonen, bzw. durch die nicht vorhandenen (oder nicht aufgelösten) Kopplungen für die zum Phosphor β -ständigen NH- und NCH₃-Protonen. Die NMR-Daten der methylsubstituierten Dihydrazide sind zusammen mit denen der nichtmethylier-

ten Analogen **4a** und **4b** in Tab. I aufgeführt. Die Werte der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten liegen im zu erwartenden Bereich.

Die chemische Verschiebung in den ³¹P-NMR-Spektren wird in auffälliger Weise durch die Stellung der Methylgruppen beeinflußt. N¹-Methylsubstitution (CH₃-Gruppen α -ständig zum Phosphor) (**3a**, **3b**) bewirkt eine Verschiebung des ³¹P-Wertes im Vergleich zum jeweiligen nichtmethylierten Dihydrazid **4a** bzw. **4b** nach niedrigerem Feld. Bei N²-Methylsubstitution (CH₃-Gruppen β -ständig zum Phosphor) (**3b-2** und **2a** bzw. **2b**) tritt ein gegenteiliger Effekt ein. Die Verschiebung nach höherem Feld ist bei der tetramethylierten Verbindung **2b** stärker ausgeprägt als bei der dimethylierten Verbindung **3b-2**. Bei gemischt N¹,N²-methylsubstituierten Dihydraziden (**3a-1** bzw. **3b-1** und **1a** bzw. **1b**) kompensieren sich die Einflüsse der Methylgruppen, und es werden in etwa die chemischen Verschiebungen der nichtmethylierten Dihydrazide beobachtet.

Die Verschiebung des ³¹P-NMR-Signals nach niedrigerem Feld durch Substituenten mit +I-Effekt in N¹-Position zum Phosphor gegenüber der nichtmethylierten Verbindung ist üblich und wird z.B. auch beim Bis(trimethylsilylderivat von **4b** (δ_P = 80,8 statt δ_P = 75,2 bei **4b**) oder bei Bis(methylamido)phosphorsäurephenylester beobachtet. (δ_P = 16,0 statt δ_P = 15,2 bei der nichtmethylierten Verbindung) [14].

Die IR- und Raman-Spektren der verschiedenen

Tab. I. Schmelzpunkte und NMR-Daten.

Substanz	Schmp. [°C]	¹ H-NMR ^a δ Phenyl ^c	^a -NH ^{d,f}	^a -NH ^{d,f}	^a -NCH ₃ ^f	^a -NCH ₃ ^f	² J _{PNH} [Hz]	³ J _{PNCH}	³¹ P-NMR ^b δ _P
1a	38	7,1-7,5	—	3,2	2,96	2,61	—	8,5	9,9 ^h
1b	55	7,0-7,5	—	3,3	2,94	2,60 ^l	—	10,5	76,5 ^h
2a	118	7,2-7,4	4,1	—	—	2,59	29	—	5,4 ^g
2b	76	7,1-7,4	4,1	—	—	2,60	33	—	61,3 ^g
3a	Öl	7,0-7,5	—	3,8	2,96	—	—	8,5	13,8 ^h
3a-1	Öl	7,1-7,4	4,6	3,4 ^l	3,01	2,66	27	8	10,6
3b	62	7,1-7,5	—	3,7	2,96	—	—	11,5	81,3 ^h
3b-1	51	7,1-7,4	4,7	3,6	2,94	2,62	32	11,5	78,3
3b-2	100	7,1-7,4	4,7	3,6	—	2,64	30	—	68,4 ^g
4am	111	7,1-7,5	4,5	3,6 ^{i,j}	—	—	28	—	12,9 ^o
4bn	96	7,1-7,4	4,5	3,4	—	—	28	—	75,2 ^p

^a Lösungsmittel [D]Chloroform (intern. Standard TMS); ^b Lösungsmittel Toluol, δ_P-Werte in ppm positiv zu niedrigem Feld (extern. Standard 85-proz. H₃PO₄); ^c Multiplett; ^d D₂O-Austausch; ^e Singulett; ^f Dublett; ^g Triplet; ^h Septett; ⁱ Signal sehr verbreitert; ^j extrem geringe Löslichkeit in Chloroform, bei einer anderen Probe verschoben auf δ = 2,2; ^k Aufspaltung nicht aufgelöst; ^l ⁴J_{PNCH}-Kopplung angedeutet; ^m C₆H₅OP(O)(NHNH₂)₂ [13]; ⁿ C₆H₅OP(S)(NHNH₂)₂ [13]; ^o Lösungsmittel [D]Chloroform/[D]Benzol 2:1; ^p Lösungsmittel [D₆]DMSO.

Dihydrazide stehen im Einklang mit den jeweiligen Strukturen. Die IR-Spektren enthalten stets u.a. die typischen Banden für $\nu(\text{NH}_2)$ bzw. $\nu(\text{NH})$ im Bereich von ca. 3100–3400 cm^{-1} , für $\nu(\text{CH}_3)$ um 2800–3000 cm^{-1} und der Phenylgruppe bei ca. 1600 und 1500 cm^{-1} , sowie die sehr starken $\nu(\text{P=O-Ar})$ -Banden bei ca. 1200 und 1170 cm^{-1} . Die Oxoverbindungen **1a**, **2a**, **3a** und **3a-1** zeigen zusätzlich die $\nu(\text{P=O})$ -Banden im Bereich von ca. 1220–1240 cm^{-1} .

Experimenteller Teil

Die Reaktionen wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in N_2 -Atmosphäre durchgeführt. Die Lösungsmittel waren getrocknet.

Darstellung von **1a**

Zu einer gerührten Lösung von 8,4 g (0,14 mol) 1,2-Dimethylhydrazin [15] und 22 ml (0,16 mol) Triethylamin in 400 ml abs. THF wurde in 4 h bei 25 °C eine Lösung von 12,6 g (0,06 mol) Phenoxy-phosphoryl-dichlorid in 100 ml THF gegeben. Nach 12-stdg. Stehen wurde das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid abgetrennt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels vom Filtrat verblieb das Rohprodukt als farbloses Öl, dieses wurde aufgenommen mit ca. 1 l *n*-Hexan (30 °C), die Lösung vom Ungleichen abdekantiert und **1a** durch Kühlen auf –5 °C auskristallisiert.

Ausbeute (**1a**) ca. 3,9 g, 25% bez. auf das eingesetzte Dichlorid, Schmp. 38 °C (nach weiterem Umkrist.). Die (nadelförmigen) Kristalle von **1a** zerfließen an feuchter Luft.

1a $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ (258,3)

Ber. C 46,50 H 7,42 N 21,69,
Gef. C 46,12 H 7,21 N 21,22.
Molmasse 258 (massenspektrometrisch).

Darstellung von **2a** und **2b**

Zu einer gerührten Lösung von jeweils 9,1 ml (7,2 g, 0,12 mol) 1,1-Dimethylhydrazin und 18 ml (0,13 mol) Triethylamin in 300 ml abs. THF wurde in 4 h bei 25 °C eine Lösung von 10,6 g (0,05 mol) Phenoxy-phosphoryl-dichlorid (bzw. bei **2b** von 11,4 g (0,05 mol) Phenoxy-thiophosphoryl-dichlorid) in 100 ml THF gegeben. Nach 12-stdg. Stehen wurde das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid abgetrennt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels vom Filtrat verblieb das Rohprodukt **2a** als weiße Festsubstanz, das Rohprodukt **2b** als Öl.

Die Isolierung von **2a** von Nebenprodukten erfolgte durch Extraktion des gepulverten Rohprodukts **2a** mittels *n*-Pentan im Soxhlet-Extraktor. **2a** kristallisierte allmählich mit zunehmender Anreicherung aus dem Extraktionsmittel aus.

Ausbeute (**2a**) ca. 4,5 g, 35% bez. auf das eingesetzte Dichlorid, Schmp. 118 °C (Umkrist. aus *n*-Hexan/Toluol).

2a $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ (258,3)
Ber. C 46,50 H 7,42 N 21,69,
Gef. C 46,29 H 7,29 N 21,62.
Molmasse 258 (massenspektrometrisch).

Die Kristallisation von **2b** erfolgte wie bei **1a** (600 ml *n*-Hexan, 55 °C).

Ausbeute (**2b**) ca. 8,3 g, 61% bez. auf das eingesetzte Dichlorid, Schmp. 76 °C.
2b $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OPS}$ (274,3)

Ber. C 43,78 H 6,99 N 20,42,
Gef. C 43,79 H 6,81 N 20,42.
Molmasse 274 (massenspektrometrisch).

Darstellung von **3a** und **3a-1** (Isomerengemisch)

Zu einer gerührten Lösung von 6,3 ml (5,53 g, 0,12 mol) Methylhydrazin und 18 ml (0,13 mol) Triethylamin in 400 ml abs. THF wurde in 3 h bei 25 °C eine Lösung von 10,6 g (0,05 mol) Phenoxy-phosphoryl-dichlorid in 100 ml THF gegeben. Nach 12-stdg. Stehen wurde das ausgefallene Hydrochlorid abgetrennt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels vom Filtrat verblieb das Rohprodukt als farbloses Öl.

Chromatographische Trennung von **3a** und **3a-1**

Zur präparativen Schichtchromatographie wurden verwendet: DC-Fertigplatten G 1510/LS 254 Kieselgel (Schleicher und Schüll Best.-Nr. 354103) sowie selbstbeschichtete Platten mit Kieselgel zur präp. Schichtchrom. 60 PF (Merck Art. 7748), Laufmittel: Chloroform/Methanol 80:20, R_f -Werte: **3a**: 0,6, **3a-1**: 0,45, vermutlich **3a-2**: 0,35 (sehr schwach). Ca. 2,5 g Rohprodukt, gelöst in 16 ml LM, wurden aufgetragen auf 10 Platten (20 × 20 cm); nach der Chromatographie wurde das Kieselgel der mit Substanz angereicherten Zonen abgeschabt und extrahiert mit jeweils ca. 70 ml H_2O (30 min, 40 °C), abgenutscht, und die wässrige Lösung durch Kühlen eingefroren. Anschließend wurde das H_2O im HV abgezogen (ca. 24 h) und der verbleibende Rückstand mit ca. 40 ml Toluol extrahiert. Nach dem Abziehen des Toluols verblieben **3a** bzw. **3a-1** als Öle.

Ausbeute (**3a**) ca. 400 mg

3a $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ (230,2)
Ber. C 41,74 H 6,57 N 24,34,
Gef. C 41,16 H 6,68 N 23,27.
Molmasse 230 (massenspektrometrisch).

Ausbeute (**3a-1**) ca. 60 mg

3a-1 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$ (230,2)
Ber. C 41,74 H 6,57 N 24,34,
Gef. C 42,58 H 6,66 N 22,10.
Molmasse 230 (massenspektrometrisch).

^1H -NMR-Spektren: XL-100 (Varian), WH 270 (Bruker); ^{31}P -NMR-Spektren: FT 80 A (Varian); Analysen: CHN-Analyzer 240 (Perkin Elmer).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

- [1] E. H. Blair, US-Pat. 2855424 (1958); C. A. 53, 4211c (1959).
- [2] E. H. Blair und H. Tolkmith, J. Org. Chem. 25, 1620 (1960).
- [3] R. P. Nielson und H. H. Sisler, Inorg. Chem. 2, 753 (1960).
- [4] J. M. Kanamueller und H. H. Sisler, Inorg. Chem. 6, 1765 (1967).
- [5] L. K. Petersen, G. L. Wilson und K. I. Thé, Can. J. Chem. 47, 1025 (1969).
- [6] A. E. Goya, M. D. Rosario und J. W. Gilje, Inorg. Chem. 8, 725 (1969).
- [7] L. A. Cates und T. L. Lemke, J. Pharm. Sci. 63, 1736 (1974).
- [8] H. Ono, K. Watanabe und H. Suzuki, D.B.P. 1804997 (1976); C. A. 71, 40164d (1969).
- [9] J. P. Majoral, R. Kraemer, J. Navech und F. Mathis, Tetrahedron 32, 2633 (1976).
- [10] H. J. Merrem, U. Engelhardt und H. Bauer, Chem. Ber. 112, 1482 (1979).
- [11] U. Engelhardt und H. J. Merrem, Z. Naturforsch. 32b, 715 (1977).
- [12] H. J. Merrem, Privatmitteilung, Rapport du stage à l'Université Paul Sabatier à Toulouse 1978-1979.
- [13] U. Engelhardt und T. Bünger, Z. Naturforsch. 34b, 1107 (1979).
- [14] M. L. Nielson, J. V. Pustinger (Jr.) und J. Strobel, J. Chem. Eng. Data 9, 167 (1964).
- [15] U. Wannagat und F. Höfler, Monatsh. Chem. 97, 976 (1966).