

FRIEDRICH CRAMER und ARNULF VOLLMAR

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, III¹⁾

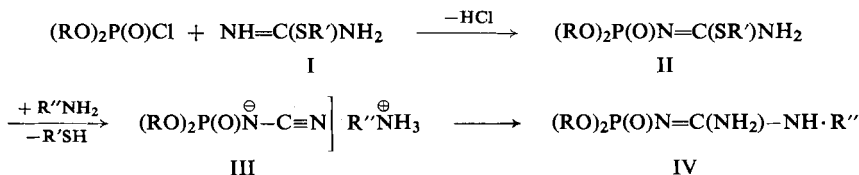
Darstellung von Isothioureido-phosphaten und Phosphoguanidinen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 3. Dezember 1957)

Iso(thio)harnstoffe (I) reagieren mit Chloriden und Anhydriden der Phosphorsäure zu phosphorylierten Iso(thio)harnstoffen (II). Diese setzen sich mit schwächer basischen Aminen unter Abspaltung von Mercaptan zu Phosphoguanidinen (IV) um. Mit stärker basischen Aminen bleibt die Reaktion auf der Stufe der Salze der *N*-Phosphoryl-cyanamide (III) stehen, welche erst unter forcierten Bedingungen Guanidide ergeben.

In der II. Mitteilung¹⁾ haben wir die Darstellung von Phosphorsäure-guanididen durch direkte Acylierung beschrieben. Eine andere Möglichkeit zur Darstellung von Phosphoguanidinen, die bereits von K. ZEILE²⁾ vorgeschlagen war, allerdings bisher nicht zum Erfolg geführt hatte, besteht in der Acylierung eines Isothioharnstoffs (I) zum Phosphorsäure-diester-isothioureid (II), das sich mit einem Amin unter Abspaltung von Mercaptan zum entsprechenden Phosphoguanidin (IV) umsetzen sollte. Die Reaktion bei den entsprechenden Sulfonsäurederivaten ist beschrieben³⁾.



1. ACYLIERUNG VON ISOHARNSTOFFEN⁴⁾

Nach F. ARNDT⁵⁾ wurde Methylisothioharnstoff-sulfat über das Chlorid in die freie Base übergeführt; die unbeständige Base kann mit Phosphorsäure-diphenylester-chlorid zum schön kristallisierten Phosphorsäure-diphenylester-*S*-methylisothioureid umgesetzt werden. Aus Dibenzylphosphit und Isothioharnstoff in CCl_4 erhält man das entsprechende Dibenzylester-Derivat; die *S*-Äthyl-isothioharnstoffe reagieren in gleicher Weise. Aus den beständigeren *O*-Methyl-isoharnstoffen⁶⁾ lassen sich nach den gleichen Methoden die entsprechenden Phosphorsäure-diphenyl- und -dibenzylester-isoureide bereiten. Zwischen den phosphorylierten *S*-Alkyl- und *O*-Alkyl-isoharnstoffen scheint ein Basizitätsunterschied zu bestehen, nur die letzteren

1) II. Mitteil.: F. CRAMER und A. VOLLMAR, Chem. Ber. **91**, 911 [1958], vorstehend.

2) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **236**, 263 [1935].

3) E. H. COX, J. org. Chemistry **7**, 307 [1942].

4) Phosphorylierungsmethoden s. vorstehende Mitteilung.

5) Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 2241 [1921].

6) J. KAPFHAMMER und H. MÜLLER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **225**, 7 [1934].

lösen sich in verdünnten Säuren und können durch Basen wieder ausgefällt werden. Präparativ am einfachsten ist das schon in der vorigen Mitteilung beschriebene Eintopfverfahren; man umgeht damit die oft beschwerliche Isolierung der unbeständigen freien Isoharnstoffbasen. Die phosphorylierten Isoharnstoffe sind damit in einfacher Weise und in hohen Ausbeuten zugänglich.

2. UMSETZUNG VON PHOSPHORSÄURE-DIESTER-ISOTHIUREIDEN MIT AMINEN

Die Tendenz zur Reaktion mit Aminen entsprechend II \rightarrow III ist bei acylierten Isoharnstoffen stark vermindert und erfordert höhere Temperaturen⁷⁾ und stärker basische Amine. Phosphorsäure-diphenylester-cyclohexylguanidid läßt sich nach mehrstündigem Kochen des phosphorylierten Isothioharnstoffes mit Cyclohexylamin in *p*-Chlortoluol in guter Ausbeute isolieren; wenn man dagegen mit Anilin bzw. Cyclohexylamin in Äthanol als Lösungsmittel erhitzt, entweicht nur im letzteren Falle Methylmercaptan.

Für die Umsetzung mit empfindlichen Aminen (z. B. Aminosäureestern) schied eine Reaktion bei hohen Temperaturen von vorneherein aus. Wir versuchten daher, die Abspaltung des Mercaptans durch Schwermetallsalze zu erleichtern⁸⁾. Die intermediär auftretenden phosphorylierten Cyanamide (III) dürften sich leicht polymerisieren. Es erschien daher zweckmäßig, die Abspaltung von Mercaptan mit der Zugabe des Amins zu kombinieren. Es entstehen starke Säuren, die mit dem zugegebenen Amin unter Salzbildung zu III zusammentreten.

Erst in einer weiteren Phase der Reaktion isomerisiert sich das Ammoniumsalz der Cyanamidsäure III zum Guanidid IV. Erhitzt man nämlich eine äthanolische Lösung von Phosphorsäure-diphenylester-*S*-methylisothioureid mit HgO und Cyclohexylamin unter Rückfluß, so scheidet sich rasch Methylmercaptid ab. Bei der Aufarbeitung hinterbleibt ein Öl, welches im Gegensatz zu dem erwarteten schwach basischen Guanidid IV das Salz einer starken Säure ist. Das Cyclohexylammoniumsalz dieser Säure läßt sich durch kurzes Erwärmen auf 150° in das kristallisierte Phosphorsäure-diphenylester-cyclohexylguanidid überführen. Erwärmt man dagegen den gleichen Isothioharnstoff mit Anilin und HgO in Äthanol, so erhält man direkt in guter Ausbeute das Phosphorsäure-diphenylester-phenylguanidid. In diesem Falle reicht also die Temperatur von 78° zur Umlagerung von III in IV aus. Die Umwandlungstemperatur ist also von der Basenstärke abhängig, sie liegt um so höher, je stärker basisch das Amin und je stabiler dementsprechend das mit der Säure gebildete Salz ist. Daher können die Salze III mit starken Basen (z. B. Cyclohexylammoniumsalze) durch Zugabe des Salzes einer schwächeren Base (z. B. Anilin-hydrochlorid) in das dieser schwächeren Base entsprechende Guanidid übergeführt werden.

Phosphorsäure-dibenzylester-*S*-methylisothioureide ergeben mit aromatischen Aminen und HgO glatt in direkter Reaktion die entsprechenden Guanidide, jedoch konnten wir weder mit aliphatischen Aminen noch bei der doppelten Umsetzung der Salze III kristallisierte Verbindungen fassen. Sehr schwach basische aromatische

⁷⁾ S. BIRTWELL, E. HAWORTH, F. L. ROSE, G. SWAIN und C. H. VASEY, J. chem. Soc. [London] 1946, 491.

⁸⁾ Vgl. H. LECHER und F. GRAF, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1328 [1923].

Amine wie *p*-Nitranilin und *p*-Aminobenzoesäure-äthylester gehen die Reaktion auch in Gegenwart von HgO nicht mehr ein, aber schon *p*-Aminophenyllessigsäure-äthylester liefert ein phosphoryliertes Guanidid. Wir beabsichtigen nunmehr, Aminosäureester und Aminosäuren in die Reaktion einzusetzen. Ihre Basizität liegt etwa in der Mitte zwischen aromatischen und aliphatischen Aminen.

3. DARSTELLUNG DER FREIEN GUANIDIDO- UND ISOTHIUREIDO-PHOSPHORSÄUREN

Die Hydrogenolyse der dargestellten Verbindungen wurde, wie in der vorigen Mitteilung¹⁾ beschrieben, durchgeführt. Die nach den verschiedenen Verfahren erhaltenen Verbindungen waren identisch. Eine Hydrogenolyse der schwefelhaltigen Isoharnstoffderivate war naturgemäß nicht möglich. Die Hydrierung von Phosphorsäuredibenzylester-methylisoureid im alkalischen Gebiet verläuft wie bei den Amidophosphaten, d. h. es erfolgt nur Monodebenzylierung. Ohne Basenzusatz erhält man jedoch das Phosphorsäure-methylisoureid, das sich aus Wasser/Aceton gut reinigen läßt und schön kristallisiert. Die frisch bereitete Lösung gibt mit Molybdat keine Reaktion; Stehenlassen der wäßrigen Lösung über Nacht bewirkt reichliche Hydrolyse.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

S-Methylisothioharnstoff-Base: In Anlehnung an ARNDT⁵⁾ wurde folgendermaßen verfahren: 8.3 g *S*-Methylisothioharnstoff-hydrochlorid wurden in 10 ccm absol. Methanol gelöst und unter Eiskühlung zu einer Natriummethylat-Lösung gegeben (1.5 g Na in 40 ccm Methanol). Nach kurzem Stehenlassen im Eisbad wurde durch Kieselgur vom NaCl abgesaugt und das Filtrat mit Eis/Kochsalz gekühlt. Nach wenigen Minuten schied sich die Base in farblosen Blättchen ab; Zusatz von Petroläther (60–70°) vervollständigte die Kristallisation. Schmp. 75–76°. Ausb. 1.94 g (33 % d. Th.).

A. Phosphorsäure-diester-iso(thio)ureide

1. *Phosphorsäure-diphenylester-S-methylisothioureid* (II, $R = C_6H_5$; $R' = CH_3$): 13.4 g *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* in 100 ccm Benzol wurden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 7 g *S*-Methylisothioharnstoff-sulfat in 45 ccm Wasser gerührt. Man fügte innerhalb 10 Min. eine Lösung von 4.0 g NaOH in 20 ccm Wasser hinzu. Nach 1½stdg. Rühren war die wäßrige Lösung nur noch schwach alkalisch. Die organische Phase wurde mit verd. Schwefelsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Nach Zugeben von Cyclohexan und Anreiben setzte die Kristallisation ein. Ausb. 12.5 g (78 % d. Th.), Schmp. 78° (aus Benzol/Cyclohexan).

$C_{14}H_{15}N_2O_3PS$ (322.3) Ber. N 8.69 P 9.61 S 9.94 Gef. N 8.46 P 9.48 S 10.04

2. *Phosphorsäure-dibenzylester-S-methylisothioureid* (II, $R = C_6H_5 \cdot CH_2$; $R' = CH_3$): 14 g *S*-Methylisothioharnstoff-sulfat wurden in 40 ccm Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 26.2 g *Dibenzylphosphit* in 100 ccm CCl_4 unter Eiskühlung gerührt. Zu dieser Lösung wurden langsam 8 g NaOH in 25 ccm Wasser hinzugefügt. Nach 2 Stdn. wurde die organische Phase in der üblichen Weise aufgearbeitet und das isolierte Öl mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 27.3 g (78% d. Th.), Schmp. 89° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{16}H_{19}N_2O_3PS$ (350.3) Ber. N 7.99 P 8.84 S 9.15 Gef. N 7.86 P 8.96 S 9.31

3. *Phosphorsäure-diphenylester-S-äthylisothioureid* (II, $R = C_6H_5$; $R' = C_2H_5$): *S-Äthylisothioharnstoff* wurde aus dem HBr-Salz und Natriummethylat gewonnen und sofort mit *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* umgesetzt. Es wurde wie üblich aufgearbeitet und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 46° .

$C_{15}H_{17}N_2O_3PS$ (336.4) Ber. N 8.33 P 9.21 S 9.53 Gef. N 8.34 P 9.32 S 9.62

4. *Phosphorsäure-dibenzylester-S-äthylisothioureid* (II, $R = C_6H_5 \cdot CH_2$; $R' = C_2H_5$): 9.4 g *S-Äthylisothioharnstoff-hydrobromid* wurden in 25 ccm Wasser gelöst und mit 13.1 g *Dibenzylphosphit* in 50 ccm CCl_4 unter anfänglicher Eiskühlung gerührt, während 4.0 g NaOH in 25 ccm Wasser zutropften. Nach der üblichen Aufarbeitung ließen sich 13.25 g (73 % d. Th.) kristallisierten Materials aus Benzol/Petroläther vom Schmp. $46-47^\circ$ isolieren.

$C_{17}H_{21}N_2O_3PS$ (364.4) Ber. N 7.69 P 8.50 S 8.80 Gef. N 7.60 P 8.54 S 8.84

5. *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-S-methylisothioureid* (II, $R = p-NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2$; $R' = CH_3$): 7.25 g *Phosphorsäure-bis-p-nitrobenzylester-chlorid* in 45 ccm Chloroform wurden mit 2.8 g *S-Methylisothioharnstoff-sulfat* in überschüss. Natronlauge umgesetzt. Aus der Chloroformphase erhielten wir 6.8 g (80 % d. Th.) des Isothioharnstoffderivates. Schmp. $128-129^\circ$ (aus wäbr. Äthanol).

$C_{16}H_{17}N_4O_7PS$ (440.3) Ber. N 12.72 P 7.03 S 7.28 Gef. N 12.61 P 7.02 S 7.11

6. *Phosphorsäure-dibenzylester-O-methylisoureid*: 4.4 g *O-Methylisoharnstoff-hydrochlorid* wurden wie bei A. 2 mit *Dibenzylphosphit* umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Öl, welches nach Anreiben kristallisierte. Ausb. 5.15 g (70 % d. Th.), Schmp. $57-58^\circ$ (aus Äther/Petroläther).

$C_{19}H_{19}N_2O_4P$ (334.3) Ber. N 8.38 P 9.26 Gef. N 8.27 P 9.27

7. *Phosphorsäure-diphenylester-O-methylisoureid*: Die Verbindung wurde durch Reaktion von freiem *Methylisoharnstoff* mit *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid* erhalten, Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan. Schmp. 80° . Ausb. 86 % d. Th.

$C_{14}H_{15}N_2O_4P$ (306.2) Ber. N 9.15 P 10.11 Gef. N 9.14 P 10.11

B. Phosphorsäure-diester-guanidide

Allgemeine Vorschrift:

a) 1.61 g *Phosphorsäure-diphenylester-S-methylisothioureid* (II, $R = C_6H_5$; $R' = CH_3$), 0.54 g HgO und 0.5 g *Anilin* wurden in 30 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, das Filtrat vom Mercaptid wurde eingeeengt und der Kristallisation überlassen. Ausb. an *Phosphorsäure-diphenylester-phenylguanidid* 1.49 g (81 % d. Th.).

b) 0.80 g der gleichen Verbindung, 0.3 g HgO und 0.5 g Triäthylamin wurden in 20 ccm Äthanol auf dem Wasserbade $2\frac{1}{2}$ Stdn. erwärmt, wobei sich das Mercaptid nur langsam bildete. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein farbloses Öl, welches neutral reagierte. Es wurde in Äthanol aufgenommen und mit 0.40 g *Anilin-hydrochlorid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufnehmen in Äther, Waschen mit verd. Schwefelsäure, $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 0.71 g (77 % d. Th.) krist. Guanidid.

c) 0.8 g der gleichen Substanz, 0.3 g HgO und 0.15 g Natriumcarbonat wurden in 80-proz. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es wurde vom Methylmercaptid abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand ist in Äther unlöslich und reagiert neutral bis schwach sauer. Er wurde in 20 ccm Äthanol gelöst und 0.35 g *Anilin-hydrochlorid* hinzugefügt. Beim Kochen unter Rückfluß trat sofort Abscheidung von NaCl ein. Nach 1 Stde.

wurde abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingengt. Nach Zusatz von Petroläther kristallisierte das Guanidid. Ausb. 0.84 g (91 % d. Th.).

d) In gleicher Weise wurde das *Cyclohexylammoniumsalz des Diphenylphosphoryl-cyanamids* mit *Anilin-hydrochlorid* umgesetzt. Ausb. 0.76 g (83 % d. Th.).

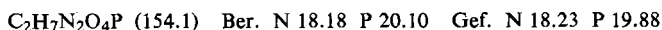
Phosphorsäure-diester-guanidide aus -isothioureiden

Lfd. Nr.	R	Formel IV R''	Me- thode	Schmp. Lösm.	Ausb. %d.Th.	Summen- formel	Analyse N P	
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	abcd	139° Benzol/ Petroläther	91	s. ¹⁾ Nr. A. 3		
2	C ₆ H ₅	(p)-Cl·C ₆ H ₄	abcd	166° Äthanol/ Wasser	82	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ P (401.8)	Ber. 10.46 Gef. 10.37	7.70 7.73
3	C ₆ H ₅	(p)-CH ₃ ·C ₆ H ₄	a	156°	71	s. ¹⁾ Nr. A. 1		
4	C ₆ H ₅ ·CH ₂	(p)Cl·C ₆ H ₄	a	93°	44	s. ¹⁾ Nr. C. 1		
5	C ₆ H ₅ ·CH ₂	C ₆ H ₅	a	85° Methanol/ Wasser	59	s. ¹⁾ Nr. C. 2		
6	C ₆ H ₅ ·CH ₂	(p)CH ₃ ·C ₆ H ₄	a	90° Methanol/ Wasser	74	C ₂₂ H ₂₄ N ₃ O ₃ P *) (409.4)	Ber. 10.26 Gef. 10.41	7.57 7.54
7	C ₆ H ₅	(p)C ₂ H ₅ O ₂ C·C ₆ H ₄	a	127° Äthanol/ Wasser	75	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ P (453.4)	Ber. 9.27 Gef. 9.30	6.83 6.77
8	(p)-NO ₂ ·C ₆ H ₄ ·CH ₂	C ₆ H ₅	a	137—138° Äthanol/ Wasser	72	s. ¹⁾ Nr. E. 4		

*) Das gleiche Produkt erhält man nach der Phosphit-Methode.

C. Freie Isoureidophosphorsäuren

1. *O-Methylisoureido-phosphorsäure*: 3.34 g *Phosphorsäure-dibenzylester-O-methylisoureid* wurden in 100 ccm Methanol mit Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff wurde die schon bei der Hydrierung kristallin ausgefallene Substanz zusammen mit dem Katalysator abfiltriert, in Wasser gelöst, filtriert und durch Zugabe von Aceton zur Kristallisation gebracht. Schmp. 155—156°. Ausb. 1.28 g (83 % d. Th.).



Bei der Hydrogenolyse von 1.67 g *Phosphorsäure-dibenzylester-O-methylisoureid* mit Raney-Nickel in Gegenwart von *Cyclohexylamin* erhält man 0.6 g (35 % d. Th.) *Monobenzyl-O-methylisoureido-phosphorsäures Cyclohexylamin*, Schmp. 122—125°.

