

- [3] J. BORGULYA, H.-J. HANSEN, R. BARNER & H. SCHMID, *Helv.* **46**, 2444 (1963); GY. FRÁTER, Dissertation, Universität Zürich 1967.
- [4] A. JEFFERSON & F. SCHEINMANN, *Chem. Commun.* **1966**, 239.
- [5] A. JEFFERSON & F. SCHEINMANN, *Quart. Rev.* **1968**, im Druck.
- [6] H. SCHMID, Vortrag am Symposium der Chemical Society über Stereochemie, Sheffield, Dez. 1966.
- [7] W. M. LAUER & W. F. FILBERT, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1388 (1936); W. M. LAUER, G. A. DOLDOURAS, R. E. HILEMAN & R. LIEPINS, *J. org. Chemistry* **26**, 4785 (1961), und weitere dort angegebene Literatur; W. M. LAUER & T. A. JOHNSON, *ibid.* **28**, 2913 (1963); A. HABICH, R. BARNER, R. M. ROBERTS & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1943 (1962); A. HABICH, R. BARNER, W. V. PHILIPSBORN & H. SCHMID, *ibid.* **48**, 1297 (1965); E. N. MARVELL, D. R. ANDERSON & J. ONG, *J. org. Chemistry* **27**, 1109 (1962); R. M. ROBERTS, R. G. LANDOLT, R. N. GREENE & E. W. HEYER, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1404 (1967).
- [8] W. M. LAUER & O. MOE, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 289 (1943).

184. Organische Phosphorverbindungen XXXV.

Die α -Aminoalkylierung von elementarem weissem Phosphor und von Biphosphinen. Darstellung und Reaktionen von dialkylaminomethyl-substituierten tertiären Phosphinoxiden [1]¹⁾

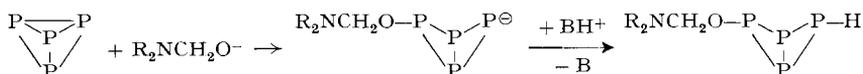
von Ludwig Maier

MONSANTO RESEARCH S.A., Eggbühlstrasse 36, 8050 Zürich

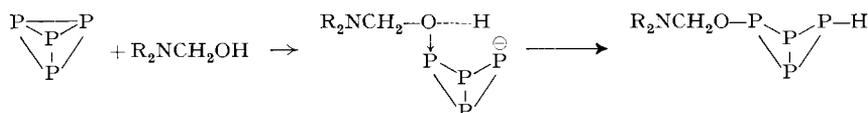
(2. VIII. 68)

Summary. Further examples of the α -aminoalkylation of white phosphorus and of a biphosphine are reported. The reaction is described using C-methyl piperidines, methylamine, ethylamine or propylamine as the amine component, and formaldehyde or benzaldehyde as the carbonyl component. The reaction mechanism has been clarified. Furthermore the direct synthesis of the diethylamine salt of phosphorous acid is reported. In addition, some physical and chemical properties of tris (dialkylamino-methyl)-phosphine oxides are given and their coordination compounds with nickel halides are described.

Vor kurzem berichteten wir über die α -Aminoalkylierung von elementarem weissem Phosphor, die vorwiegend zur Bildung von Tris-dialkylaminomethyl-phosphinoxiden, Bis-dialkylaminomethyl-phosphinsäuren und von Dialkylaminomethyl-phosphonsäuren führte [2]. Als erster Schritt wurde dabei in basischem Medium ein nucleophiler Angriff durch das Dialkylaminomethoxy-Ion postuliert:

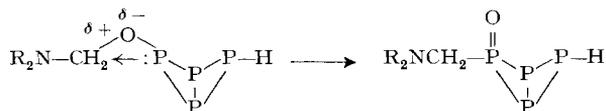


Da die Reaktion aber auch noch bei pH 7 abläuft, scheint auch ein direkter nucleophiler Angriff des N-Hydroxymethyl-dialkylamines möglich:

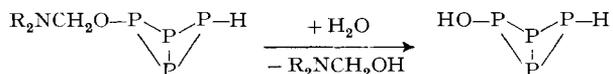


¹⁾ Vorgetragen am XI. I.C.C.C. im September 1968 in Haifa, Israel.

Infolge der Ladungsverteilung sollte die Phosphitbindung $X-O-P<$ sehr unbeständig sein und entweder eine MICHAELIS-ARBUSOV-Umlagerung erleiden:

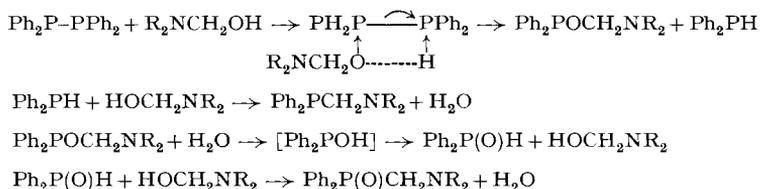


oder aber, was noch wahrscheinlicher ist, sofort hydrolysiert werden:



Die Untersuchung der Reaktion von Tetraphenylbiphosphin mit N-Hydroxymethyl-diäthylamin erlaubte es nun, eine Entscheidung zugunsten des Hydrolyseschrittes zu treffen.

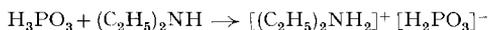
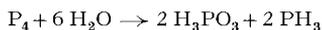
Kocht man Tetraphenylbiphosphin mit Formaldehyd und Diäthylamin in Alkohol/Wasser in einer N_2 -Atmosphäre 3 Std. unter Rückfluss, so erhält man bei der anschliessenden Aufarbeitung eine kleine Menge Destillat, das nach der ^{31}P -NMR.-Analyse aus einem 1:1-Gemisch von Diphenylphosphin und Diphenylphosphinoxid besteht. Im Rückstand konnte das tertiäre Phosphin $Ph_2PCH_2NEt_2$ und das entsprechende tertiäre Phosphinoxid nachgewiesen und isoliert werden. Da bekannt ist, dass sich sec. Phosphine [3] und sec. Phosphinoxide [4] sehr rasch mit N-Hydroxymethyl-dialkylaminen umsetzen, ist folgender Reaktionsablauf wahrscheinlich:



Analog der Umsetzung von Piperidin und Formaldehyd mit weissem Phosphor [2] liefern auch die methyl-substituierten Piperidine und Formaldehyd mit weissem Phosphor hauptsächlich die entsprechenden *t*-Phosphinoxide, Phosphinsäuren und Phosphonsäuren.

Als bei einem Versuch statt des Formaldehyds Methyläthylketon als Carbonylkomponente verwendet wurde, konnte nur das Diäthylaminsalz der phosphorigen Säure vom Smp. 133–135° in etwa 20% Ausbeute isoliert werden. Die Entstehung dieses Salzes ist jedoch ausschliesslich der Einwirkung von wässrigem Diäthylamin auf weissen Phosphor zuzuschreiben, da es auch dann erhalten wurde, als nur wässriges Diäthylamin mit weissem Phosphor umgesetzt wurde; wasserfreies Diäthylamin reagiert unter diesen Bedingungen nicht mit weissem Phosphor. Daneben scheidet sich noch ein schwarzes Produkt ab, das nicht näher untersucht wurde. Ausserdem wurde auch etwas Phosphin-Entwicklung beobachtet. Offensichtlich reagiert hier zunächst das Wasser – durch Et_2NH ist die Lösung alkalisch – mit dem weissen Phos-

phor unter Bildung von phosphoriger Säure und Phosphin [5], wobei dann die phosphorige Säure mit dem Diäthylamin ein stabiles Salz gibt.



Andererseits tritt bei der Umsetzung von weissem Phosphor mit Formaldehyd und Methylamin in Wasser als Reaktionsmedium rasche Reaktion ein und der weisse Phosphor wird vollständig verbraucht. Das entstehende Reaktionsgemisch ist jedoch sehr komplex und konnte bisher noch nicht vollständig aufgetrennt werden. Die Bildung der Phosphonsäure $CH_3NHCH_2P(O)(OH)_2$, der Phosphinsäure $(CH_3NHCH_2)_2P(O)OH$ und der Bis-(N-hydroxymethyl-N-methyl-aminomethyl)-phosphinsäure $[(HOCH_2)(CH_3)NCH_2]_2P(O)OH$, letztere wohl entstanden durch Reaktion der Phosphinsäure $(CH_3NHCH_2)_2P(O)OH$ mit Formaldehyd, konnte jedoch nachgewiesen werden.

In gleicher Weise reagierten auch Äthylamin- und Propylamin-Formaldehyd mit weissem Phosphor.

Schliesslich wurde auch bei der Umsetzung von Benzaldehyd und Piperidin mit weissem Phosphor in Äthanol/Wasser rasche Reaktion unter Verbrauch des weissen Phosphors beobachtet. Als Hauptprodukt der organischen Komponenten wurde hierbei jedoch die MANNICH-Base Benzaldipiperidid, $C_6H_5-CH(NC_5H_{10})_2$, Smp. 80–81°, erhalten. Die Auftrennung der phosphorhaltigen Produkte war bisher nicht erfolgreich. Verwendet man nur Äthanol als Lösungsmittel, so scheint sich auch Tris-(α -piperidinobenzyl)-phosphinoxid, $[C_5H_{10}NCH(C_6H_5)]_3P=O$, zu bilden, wie das ^{31}P -NMR.-Spektrum durch ein Signal bei –47,6 ppm anzeigt.

Reaktionen von dialkylaminomethyl-substituierten tert. Phosphinoxiden. Da die Tris-dialkylaminomethyl-phosphinoxide drei tert. Stickstoffatome enthalten, sollten sie zur Salzbildung befähigt sein. Tatsächlich lieferte $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ in benzolischer Lösung mit wasserfreiem HBr quantitativ das gelbe kristalline Salz $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O \cdot 3HBr$ vom Smp. 216–218°, in dem alle drei Stickstoffatome quaternisiert sind. Mit Chlorwasserstoff kann sowohl das Bis-Addukt $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O \cdot 2HCl$, Smp. 190–200°, wie auch das Tris-Addukt $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O \cdot 3HCl$, Smp. 221–222°, je nach verwendetem Lösungsmittel hergestellt werden. Offensichtlich ist in Benzol das Salz mit zwei HCl bereits so schwer löslich, dass es ausfällt und so der weiteren Reaktion entzogen wird. In Alkohol ist es dagegen gut löslich, und es können mit HCl alle Stickstoffatome quaternisiert werden. Die Salze sind in Wasser extrem gut löslich. So kann $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, das in Wasser nur eine Löslichkeit von 0,795 g in 100 ml hat, mit wässriger HCl-Lösung vollständig aus der benzolischen Lösung extrahiert werden. Aus den Salzen werden mit Laugen die Phosphinoxide wieder in Freiheit gesetzt.

Mit Alkylhalogeniden konnte dagegen nur *ein* Stickstoffatom quaternisiert werden, wenn bei der Reaktion Äther als Lösungsmittel verwendet wurde. In Dimethylformamid scheint die Reaktion noch etwas weiter zu gehen. So wurde hier ein Produkt erhalten, dessen Halogenanalyse anzeigt, dass ein Gemisch von Anlagerungsprodukten mit einem und mit zwei Alkylhalogeniden vorlag. Die Anlagerung von drei Alkylhalogeniden konnte in keinem Fall erzielt werden.

Wie andere Phosphinooxide [6] geben auch Tris-dialkylaminomethyl-phosphinooxide mit Übergangsmetallsalzen Komplexe der Zusammensetzung $[(R_2NCH_2)_3P=O]_2, NiX_2$ ($X = Cl, Br$).

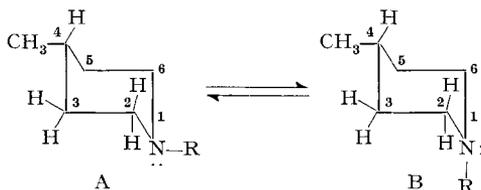
$[C_5H_{10}NCH_2)_3P=O]_2, NiCl_2$	Smp. 130–137°	grün
$[C_5H_{10}NCH_2)_3P=O]_2, NiBr_2$	Smp. 150–155°	grün
$[((CH_3)_2NCH_2)_3P=O]_2, NiBr_2$	Smp. 122–124°	leuchtend grün

Wie die Triphenylphosphinooxid-Komplexe der Nickelhalogenide [6] dürften auch diese Komplexe pseudo-tetraedrische Struktur besitzen.

Schliesslich wurde noch gefunden, dass Tris-piperidinomethyl-phosphinooxid ähnlich wie andere Phosphinooxide [7] die Umwandlung von Isocyanaten in Carbodiimide katalysiert.

Thermische Beständigkeit von Tris-piperidinomethyl-phosphinooxid. Beim Erhitzen von Tris-piperidinomethyl-phosphinooxid im Ölbad beginnt sich bei 150° langsam Piperidin abzuspalten. Nach 3 Std. bei 300° haben sich 60,1% der theoretischen Menge abgespalten. Der Rückstand ist dunkelbraun, glasartig hart und schmilzt nicht bis 320°.

¹H-NMR.-Spektren der C-methylierten Tris-piperidinomethyl-phosphinooxide. In Analogie zu Methylcyclohexan, das bis zu 95% in der Konformation mit der Methylgruppe äquatorial vorliegt, wurde geschlossen dass auch die C-Methylpiperidine fast ausschliesslich in dieser Ringkonformation existieren [8]. Stickstoff-Inversion ist

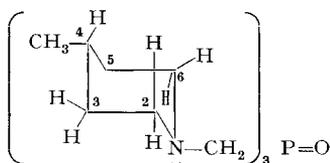


natürlich immer noch vorhanden, so dass z. B. für 4-Methylpiperidin die Konformationen A und B ($R = H$) im Gleichgewicht sein dürften. Die chemischen Verschiebungen der äquatorialen und axialen Wasserstoffatome in 2- und 6-Stellung von N-alkylierten Derivaten der C-substituierten Piperidine hängen von den Substituenten ab [8]. Der durch N-Alkylierung verursachte Abschirmungseffekt ist bei den axialen

Tabelle. Chemische Verschiebungen der 2,6-Protonen in 4-Methylpiperidin, ihren N-Alkylderivaten und Tris-(3- oder 4-methylpiperidinomethyl)-phosphinooxid (δ in ppm)

	Piperidin-Derivat				Phosphinooxid-Derivat		
	äquato- rial	axial	$\delta_a - \delta_a$		äquato- rial	axial	$\delta_a - \delta_a$
4-Methyl	2,90	2,50	0,40				
1,4-Dimethyl	2,68	1,82	0,86				
1-iso-Pr-4-methyl	2,73	2,10	0,63	4-CH ₃	3,025	2,166	0,859
1-t-Bu-4-cyclohexyl	3,00	1,95	1,05				
3-Methyl	2,85	2,40	0,45				
		2,10	0,75				
1,3-Dimethyl	2,62	1,90	0,72	3-CH ₃	2,95	2,11	0,84

Wasserstoffatomen viel ausgeprägter als bei den äquatorialen (s. Tabelle). Die $\text{CH}_2\text{P}=\text{O}$ -Gruppierung am Stickstoff übt etwa den gleichen Effekt aus wie eine Isopropylgruppe am Stickstoff. Auffallend bei den Phosphinoxid-Derivaten ist, dass – im Gegensatz zu N-substituierten 4-Methylpiperidinen – die chemische Verschiebung des äquatorialen Wasserstoffs in Stellung 2 und 6 im Vergleich zu 4-Methylpiperidin nach niederem Feld verschoben ist, während diejenige für das axiale Wasserstoffatom, gleich wie bei den N-substituierten Methylpiperidinen, bei höherem Feld liegt. Offensichtlich ist in diesem Fall die Stickstoff-Inversion vollständig unterbunden und das Phosphinderivat besitzt ausschliesslich die Konformation vom Typus A:



Experimenteller Teil²⁾

(mitbearbeitet von A. Marxer und P. Ottiger)

1. *Umsetzung von $\text{Ph}_2\text{P}-\text{PPh}_2$ mit CH_2O und Et_2NH (Darst. von $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{NEt}_2$ (I) und $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NEt}_2$ (II))*: Zu 5 g (0,0135 Mol) $\text{Ph}_2\text{P}-\text{PPh}_2$ in 100 ml Äthanol gibt man unter Stickstoff 0,821 g (0,027 Mol) CH_2O (als 40-proz. wässrige Lösung) und 1,9 g (0,027 Mol) Et_2NH . Nach 3 Std. Rückfluss wird das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Destillation des Rückstandes gibt 1,4 g Flüssigkeit, Sdp. 90–130°/0,3 Torr, die nach der ^{31}P -NMR.-Analyse³⁾ aus dem tert. Phosphin $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{NEt}_2$, Signal bei +28,8 ppm (Lit. [9]: +27,8 ppm), Diphenylphosphin, Ph_2PH , Signal bei +41 ppm (Dublett $J_{\text{P-H}}$ 220 cps (Lit. [3]: +41,1 ppm), $J_{\text{P-H}}$ 214 cps), und Diphenylphosphinoxid, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$, Signal bei –18,5 ppm (Dublett $J_{\text{P-H}}$ 486 cps, J_{PCH} 4,8 cps (Lit. [10]: –22,9 ppm), $J_{\text{P-H}}$ 490 cps) besteht. Aus dem schwarzen Destillationsrückstand gewinnt man durch Extraktion mit Hexan das tert. Phosphinoxid II, weisse Kristalle vom Smp. 86–89° (aus Hexan). IR.-Spektrum stimmt mit demjenigen einer authentischen Probe (s. 2) überein, Misch-Smp. 89–90°. ^{31}P chem. Versch. (in Aceton) –24,7 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NOP}$ (287,33) Ber. C 71,05 H 7,71 N 4,87% Gef. C 70,74 H 8,19 N 4,93%

2. *Darst. von $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{NEt}_2$ (II)*: Zu 4 g $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{NEt}_2$ [9] in 50 ml Aceton gibt man unter Eiskühlung 1,83 g einer 30-proz. H_2O_2 -Lösung (Reaktion stark exotherm). Dann dampft man Aceton/ H_2O im Vakuum ab und kristallisiert den weissen Rückstand aus Hexan um: 4 g (94,4%) II vom Smp. 89–90°. ^{31}P chem. Versch. (in Aceton) –24,7 ppm. IR.: $\text{P}=\text{O}$ bei 1182 cm^{-1} (sst). ^1H -NMR. (in CDCl_3): CH_3 0,868 δ (Triplet J_{HH} 6,9 cps; 6 H), CH_2 2,63 δ (Quartett J_{HH} 6,9 cps; 3,8 H), PCH_2N 3,286 δ (Dublett J_{PCH} 6,5 cps; 1,97 H) und C_6H_5 7,58 δ (breites Multiplett; 10,8 H).

3. *Darst. von $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{P}=\text{O}$ (III)*: Zu 24,8 g (0,25 Mol) 2-Methylpiperidin werden unter

Eiskühlung 19,8 g (0,25 Mol) einer 37-proz. wässrigen CH_2O -Lösung und dann 3,1 g (0,1 Mol) weisser Phosphor und 100 ml Äthanol gegeben. Nach 10 Std. Rückfluss ist der Phosphor verbraucht. Nun wird im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Abdampfen des CH_2Cl_2 erhält man 17 g (44,3%) III, ein gelbes Öl, das nach einiger Zeit kristallisiert; Smp. 128–130° nach Chromatographie an neutralem Al_2O_3 und Umkristallisation aus Hexan. III zeigt im Dünnschichtchromatogramm, aufgetragen mit $\text{CHCl}_3 + 2\%$ CH_3OH , nur einen Fleck. ^{31}P -chem. Versch. (in CHCl_3) –49,4 ppm. Im ^1H -NMR.-Spektrum (in CDCl_3) zeigt III Signale für NCH_2P bei 2,791 δ (Dublett J_{PCH} 7,0 cps), CH_3 1,006 δ

²⁾ Die Mikroanalysen wurden von A. PEISKER-RITTER und H. WOLF, Brugg/AG, ausgeführt.

³⁾ 85-proz. H_3PO_4 als Ref.

(Dublett J_{HH} 6,4 cps; 3 H), CH_2 (Stellungen 3, 4, 5) 1,483 δ (Multiplett, 6 H) CH (Stellung 2, 6 axial, äquatorial nicht aufgelöst) 1,83 bis 3,33 δ (mit PCH_2N zusammen 4,7 H statt theor. 5 H). $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{OP}$ (383,54) Ber. C 65,75 H 11,03 N 10,95% Gef. C 65,60 H 10,60 N 12,22%

Der in CH_2Cl_2 unlösliche Rückstand wird mit Salzsäure sauer gemacht und eingedampft. Eine wässrige Lösung dieses Rückstandes zeigt im ^{31}P -NMR.-Spektrum zwei Signale bei $-17,7$ ppm ($\sim 25\%$) und $-10,7$ ppm ($\sim 30,7\%$), die der Phosphinsäure, $(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_9\text{NCH}_2)_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, bzw. der Phosphonsäure, $2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_9\text{NCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, zuzuordnen sind.

4. Darst. von $(\text{CH}_3\text{-}\langle\text{NCH}_2\rangle_3\text{P=O})$ (IV): Aus 24,8 g (0,25 Mol) 3-Methylpiperidin, 19,8 g (0,25

Mol) 37-proz. CH_2O -Lösung, 3,1 g (0,1 Mol) Phosphor und 100 ml Alkohol. Nach 48 Std. Rückfluss ist der Phosphor verbraucht. Nach Eindampfen wird mit Benzol extrahiert. Daraus werden durch Abdampfen des Benzols 19 g IV, ein leicht braun gefärbtes Öl, erhalten (Ausbeute 49,5%). Nach der Reinigung durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral) hatte das Produkt einen Smp. von 68 bis 70° und zeigte im ^{31}P -NMR.-Spektrum nur ein Signal bei $-50,4$ ppm (in CHCl_3). Zur Analyse wurde IV nochmals aus Petroläther umkristallisiert und schmolz dann bei 74–76°. Nach Dünnschichtchromatographie war IV rein. Es zeigte im ^1H -NMR.-Spektrum (in CDCl_3) Signale für NCH_2P bei 2,76 δ (Dublett J_{PCH} 6,9 cps; 2 H), CH (Stellung 2,6 äquatorial) 2,95 δ (breites Dublett, J_{HH} 9,0 cps; 2 H), CH (Stellung 2,6 axial) 1,916 bis 2,33 δ (breites, nicht aufgelöstes Signal), CH_2 , CH (Stellungen 3, 4, 5) 1,166 bis 1,916 δ (Multiplett, mit 2,6 CH axial 7,18 H), und für CH_3 0,841 δ (breites Dublett J_{HH} 5,5 cps; 3,1 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{OP}$ (383,54) Ber. C 65,75 H 11,03 N 10,95% Gef. C 66,50 H 10,85 N 10,23%

Der in Benzol unlösliche Rückstand wurde nicht untersucht.

5. Darst. von $(\text{CH}_3\text{-}\langle\text{NCH}_2\rangle_3\text{P=O})$ (V): Aus 24,8 g (0,25 Mol) 4-Methylpiperidin, 19,8 g 37-proz. CH_2O -Lösung, 3,1 g (0,1 Mol) Phosphor weiss und 100 ml Alkohol. Nach 48 Std. Rückfluss ist der Phosphor verbraucht. Nun wird eingedampft und dann mit CHCl_3 extrahiert. Daraus werden 20 g (52%) leicht braun gefärbtes Öl erhalten. Chromatographie an Al_2O_3 und anschließende Umkristallisation aus Isopropyläther ergibt V als weissen kristallinen Festkörper vom Smp. 125–126°. ^{31}P -chem. Versch. (in CHCl_3) $-50,9$ ppm. Das ^1H -NMR.-Spektrum (in CDCl_3) zeigte Signale für NCH_2P bei 2,783 δ (Dublett J_{PCH} 7 cps; 2 H), CH (äquatorial Stellung 2,6) 3,025 δ (breites Dublett J_{HH} 11 cps; 2 H), CH (axial Stellung 2,6) 2,166 δ (breites Triplett J_{HH} 11 cps; 2,1 H), CH_2 , CH (Stellungen 3, 4, 5) 1,083 bis 1,783 δ (breites Multiplett; 5,3 H), und CH_3 0,91 δ (breites Dublett J_{HH} 2,3 cps; 3 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{OP}$ (383,54) Ber. C 65,75 H 11,03 N 10,95% Gef. C 63,67 H 10,73 N 10,48%

6. Umsetzung von weissem Phosphor mit Diäthylamin und Methyläthylketon (Darstellung von $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]^+ [\text{H}_2\text{PO}_3]^-$ (VI): Zu 110 g (1,5 Mol) Et_2NH gibt man 220 g Methyläthylketon und 15,5 g (0,5 Mol) weissen Phosphor. Da nach 1 Std. Rückfluss noch keine Reaktion eingetreten war, wurde mit 100 ml H_2O versetzt und weiter zum Rückfluss erhitzt. Nach zirka 10 Min. scheidet sich ein schwarzer Niederschlag aus. Nach $3\frac{1}{2}$ Std. Rückfluss wird abkühlen gelassen und nach Zugabe von 200 ml Benzol und 100 ml Wasser vom schwarzen Niederschlag (14 g) abfiltriert. Benzol und Wasserschicht werden im Scheidetrichter getrennt und separat eingedampft. Vom Benzolextrakt erhält man 1,8 g gelben, schmierigen Rückstand, der nicht weiter untersucht wurde. Der Wasserextrakt-Rückstand kristallisiert beim Stehen. Nach Umkristallisation aus Alkohol-Aceton erhält man 14 g (18,1%) VI, rein weisse Kristalle vom Smp. 133–135°. Das IR.-Spektrum stimmt mit dem einer authentischen Probe vollständig überein.

$\text{C}_4\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{P}$ Ber. C 30,96 H 9,09 N 9,02 P 19,97%
(155,13) Gef. „ 31,58 „ 9,27 „ 9,61 „ 19,89%

7. Umsetzung von weissem Phosphor mit Diäthylamin/Wasser. Darst. von $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]^+ [\text{H}_2\text{PO}_3]^-$ (VI): Während Et_2NH mit weissem Phosphor nicht reagiert, tritt mit einer wässrigen Diäthylaminlösung Reaktion ein. Dazu erwärmt man ein Gemisch von 66 g (0,9 Mol) Et_2NH in 70 ml H_2O mit 9,2 g (0,3 Mol) weissem Phosphor. Nach 30 Min. wird vom ausgeschiedenen schwarzen Rückstand abfiltriert (4 g, enthält noch Phosphor) und das Filtrat eingengt. Hierbei scheiden sich nochmals 8,7 g schwarzes Produkt aus. Weiteres Eindampfen gibt 2,5 g (5,55%) kristallines

VI, das, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, bei 133,5–135° schmilzt. IR.-Spektrum ist mit Produkt aus Vers. 6 und 8 identisch.

$C_4H_{14}NO_3P$ (155,13) Ber. C 30,96 H 9,09 N 9,02% Gef. C 30,84 H 9,15 N 9,36%

8. *Umsetzung von H_3PO_3 mit Diäthylamin (Darst. von $[(C_2H_5)_2NH_2]^+ [H_2PO_3]^-$ (VI))*: Eine wässrige Lösung von 8,2 g H_3PO_3 wird mit 7,3 g Et_2NH versetzt. Die Salzbildung verläuft exotherm. Nach dem Abdampfen des Wassers hinterbleibt ein viskoses Öl, das beim Einstellen in Eis kristallisiert. Das rein weisse Salz schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Aceton bei 133–135°; Misch-Smp. mit den beiden aus weissem Phosphor hergestellten Salzen (Vers. 6 und 7) ebenso. Die IR.-Spektren der Produkte aus Vers. 6, 7 und 8 sind identisch. VI zeigt im IR. (in KBr): Banden bei 3410 *m* (OH) 2970 *st*, 2900 *m*, 2818 *st*, 2770 *st*, 2465 *m*, 2380 *st* (P–H) 1740 (breit) 1503 *s*, 1480 *s*, 1460 *m* (CH_3 asym) 1441 *s*, (CH_2 asym) 1393 *m*, (CH_3 sym) 1377 *s* (CH_2 sym) 1343 *s*, 1237 *ss*, (P=O) 1182 *st*, 1168 *st*, 1153 *st*, 1080 *st*, 1058 *ss*, 1028 *st*, 1013 *st*, 915 *st*, 903 *st*, 862 *m*, (P–H) 796 *m*, 757 *s*.

9. *Umsetzung von weissem Phosphor mit CH_2O und Methylamin*: Aus 27 g (0,9 Mol) CH_2O (als 40-proz. wäss. Lösung), 28 g (0,9 Mol) CH_3NH_2 (als 30-proz. wäss. Lösung) und 12,4 g (0,4 Mol) weissem Phosphor. Nach 2½ Std. Rückfluss hat der ganze Phosphor reagiert und es ist nur eine Schicht vorhanden. Nun wird mit Benzol extrahiert, Benzol abgedampft und destilliert. Man erhält 3 g Destillat, Sdp. 100–160°/0,1 Torr, und einen Rückstand.

Die in Benzol unlösliche Schicht wird nun vollständig eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält eine wachsartige Masse, die in Isopropanol gelöst und mit Äther gefällt wird. Man erhält einen ausserordentlich hygroskopischen weissen Festkörper, der bei 58° wachsartig wird, bei 77° Blasen bildet und bei 110° eine klare Schmelze gibt. Der Analyse nach zu schliessen handelt es sich um ein Gemisch der Phosphonsäure $CH_3NHCH_2P(O)(OH)_2$ und Phosphinsäure $(CH_3NHCH_2)_2P(O)OH$.

$(CH_3NHCH_2)_2P(O)OH$ (152,1)	Ber. C 31,58	H 8,61	P 20,36%
$CH_3NHCH_2P(O)(OH)_2$ (125,07)	„ „ 19,20	„ 6,45	„ 24,77%
	Gef. „ 24,91; 24,82	„ 8,02; 8,06	„ 23,35%

Der Destillationsrückstand des Benzolextraktes wird in heissem $CHCl_3$ gelöst und mit CCl_4 gefällt, dann in CH_3OH gelöst und mit Äther gefällt. Man erhält 800 mg beiges amorphes Pulver, das bei 159° unter Zersetzung zu schmelzen beginnt. Nach der Elementaranalyse handelt es sich um Bis-(N-hydroxymethyl-N-methyl-aminomethyl)-phosphinsäure, $[HOCH_2(CH_3)NCH_2]_2P(O)OH$.

$C_6H_{17}N_2O_4P$ (212,20) Ber. C 33,95 H 8,07 N 13,20% Gef. C 33,74 H 8,44 N 13,25%

In gleicher Weise reagierten auch $C_2H_5NH_2$ - und $C_3H_7NH_2$ -Formaldehyd mit weissem Phosphor, wobei die Reaktion mit Äthylamin- CH_2O mit 15 g P_w nach 2½ Std. Rückfluss beendet war (eine Schicht), während mit Propylamin- CH_2O die Reaktion mit 15 g P_w nach 2 Std. Rückfluss beendet war und 2 Schichten ergab. In beiden Fällen konnte nur ein Säuregemisch isoliert werden.

10. *Umsetzung von weissem Phosphor mit C_6H_5CHO und Piperidin*: Aus 132,7 g (1,25 Mol) C_6H_5CHO , 15 g (0,5 Mol) P_w , 150 ml Äthanol, 60 ml H_2O und 106,2 g (1,25 Mol) Piperidin (zugetropft). Nach 1 Std. Rühren bei 50° wird die Reaktionsmischung klar. Beim Abkühlen scheidet sich Benzaldipiperidid aus, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 80–81° schmilzt (Ausbeute 19 g) (Lit. [11]: Smp. 80–81°). Das IR.-Spektrum deckt sich mit dem einer authentischen Probe. – Das Filtrat gibt beim Eindampfen einen gelben, festen Rückstand, der sich nicht auftrennen liess.

Verwendet man nur Äthanol (ohne Wasser) als Lösungsmittel, so bildet sich fast kein Benzaldipiperidid. Dagegen zeigt die Lösung im ^{31}P -NMR.-Spektrum ein Signal bei –47,6 ppm (in EtOH) (~25% des eingesetzten P_w), das dem Tris-(α -piperidinobenzyl)-phosphinoxid zuzuordnen sein dürfte. Versuche, das Produkt rein zu isolieren, waren erfolglos.

Reaktionen der dialkylaminomethyl-substituierten tert. Phosphinoxide. – 1. *Darst. von $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, 2 HCl (VII)*: In eine Lösung von 17 g $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ in 200 ml C_6H_6 leitet man während 1¾ Std. trockenes HCl Gas ein. Es entsteht ein hellgelber, flockiger Niederschlag. Dieser wird unter N_2 abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 20 g (97%) VII vom Smp. 190–200°. ^{31}P -chem. Versch. (in H_2O) –40,6 ppm.

$C_{18}H_{38}Cl_2N_3OP$ (414,4) Ber. Cl 17,11% Gef. Cl 17,5%

2. *Darst. von* $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, 3 HCl (VIII): In eine Lösung von 10 g hochgereinigtem, weissem Oxid in 100 ml EtOH abs. leitet man durch eine Fritte getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die Lösung erwärmt sich hierbei zum Rückfluss. Nach 1 Std. Einleiten ist die exotherme Reaktion beendet. Es wird noch $1/2$ Std. HCl eingeleitet und dann über Nacht stehengelassen. Dann wird der Ansatz auf das halbe Volumen konzentriert und tiefsiedender Petroläther zugegeben. Hierbei fällt ein gelbliches Öl aus. Nach 30 Min. Rückflusskochen beginnt sich eine weisse kristalline Substanz auszuscheiden. Beim Abkühlen kristallisiert die ölige Schicht vollständig. VIII zersetzt sich bei 221–222°. Es ist nicht hygroskopisch. Ausbeute 11,1 g (84%).

$C_{18}H_{39}Cl_3N_3OP$ (450,81) Ber. Cl 24,3% Gef. Cl 24,77%

3. *Darst. von* $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, 3 HBr (IX): Zu 17 g $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ in 150 ml C_6H_6 leitet man gasförmigen HBr (dargest. aus Decalin + Br_2) für 2 Std. ein. Es fällt eine gelbe, zähflüssige Substanz aus, die nach 2-stdg. Stehen fest wurde. Nun wurde das überstehende Benzol abgossen und der Rückstand unter Hexan fein zermahlen und in Hochvakuum getrocknet. Man erhält IX fast quantitativ als gelbe, kristalline Substanz vom Smp. 216–218°.

$C_{18}H_{39}Br_3N_3OP$ (584,25) Ber. Br 41,03% Gef. Br 40,91%

4. *Darst. von* $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, CH_3J (X): Aus 8,5 g (0,025 Mol) $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ in 150 ml Äther und 12,5 g (0,088 Mol) CH_3J in 50 ml Äther. Die Lösung bleibt klar. Deshalb wird zum Rückfluss erwärmt. Nach 10 Min. trübt sich die Lösung, und nach weiteren 20 Min. fällt ein leicht gelblicher Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert, in Äthanol gelöst und mit Äther gefällt. Nach 3maligem Wiederholen hat X einen Smp. von 142–146° (Schmelze bleibt trüb und zersetzt sich bei 185°).

$C_{10}H_{39}JN_3OP$ (483,4) Ber. J 26,25% Gef. J 24,6%

5. *Darst. von* $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, $x C_2H_5Br$ (XI): Aus 8,5 g (0,025 Mol) $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, 10,1 g (0,075 Mol) C_2H_5Br und 75 ml Dimethylformamid. Nach $3 1/2$ Std. Rückfluss wird eingedampft. Es hinterbleibt ein Öl, das auch nach 3maligem Umfällen aus EtOH/Äther nicht kristallisierte.

$(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$, C_2H_5Br (450,45) Ber. Br 17,74% Gef. Br 24,99%
 $(C_5H_{10}NCH_2)_2P=O$, 2 C_2H_5Br (559,43) „ „ 28,57%

6. *Darst. von* $[(CH_3)_2NCH_2]_3P=O$, CH_3J (XII): Aus 10 g $[(CH_3)_2NCH_2]_3P=O$ in 100 ml Äther und 6,2 g CH_3J in 10 ml Et_2O . Die Phosphinoxid-Kristalle zerfallen und es fällt ein gelbes Pulver an. Nach $1 1/2$ Std. Rückfluss wird der Äther abgedampft und der Rückstand zweimal aus EtOH/Äther umgefällt. Smp. 162–166°.

$C_{10}H_{27}JN_3OP$ (363,23) Ber. J 34,94% Gef. J 37,1%

7. *Darst. von* $[(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O]_2$, $NiCl_2$ (XIII): Aus 5,12 g (0,015 Mol) Phosphinoxid in 50 ml EtOH und 0,97 g (0,0075 Mol) $NiCl_2$ (wasserfrei). Nach 2 Std. Rückfluss wird von Spuren $NiCl_2$ abfiltriert, das Filtrat konzentriert und 15 Std. im Exsiccator über P_2O_5 und H_2SO_4 stehengelassen. Der kristalline Rückstand wird mit Hexan extrahiert und dann aus Aceton umkristallisiert (Acetonlösung ist heiss violett, kalt grün): Grünliche Kristalle von XIII, Smp. 130–137° (Schmelze ist dunkelgrün).

$(C_{18}H_{36}N_3OP)_2$, $NiCl_2$ (818,56) Ber. Cl 8,67% Gef. Cl 8,3%

8. *Darst. von* $[(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O]_2$, $NiBr_2$ (XIV): Aus 5,12 g (0,015 Mol) Phosphinoxid und 1,64 g (0,0075 Mol) $NiBr_2$ in 50 ml Äthanol. Nach 1 Std. Rückfluss wird auf 10 ml konzentriert und im Exsiccator über P_2O_5 und H_2SO_4 stehengelassen. Der bräunlich aussehende, kristalline Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert (heiss ist die Lösung violett, kalt grünlich-braun, stark verdünnt bleibt die Lösung auch in der Kälte violett). Man erhält XIV in gut ausgebildeten grünen Kristallen vom Smp. 150–155°. IR. (in KBr): $P=O$ bei 1154 cm^{-1} (im freien Phosphinoxid ist $P=O$ bei 1161 cm^{-1}). XIV löst sich gut in der Wärme mit violetter Farbe in Benzol (kalt farblos), Toluol (kalt olive), Nitrobenzol (kalt braun) und Brombenzol (kalt braun). Die Lösungen waren jedoch nicht stabil. Absorptionsspektrum im sichtbaren und nahen Infrarotbereich: 677, 778 und 975 nm.

$(C_{18}H_{36}N_3OP)_2$, $NiBr_2$ (901,49) Ber. Br 17,77% Gef. Br 17,72%

9. *Darst. von* $\{[(CH_3)_2NCH_2]_3P=O\}_2$, $NiBr_2$ (XV): Aus 3,31 g (0,015 Mol) Phosphinoxid und 1,64 g (0,0075 Mol) $NiBr_2$ in Alkohol. Nach Konzentration wird über P_2O_5/H_2SO_4 in den Exsiccator gestellt. Der glasige Rückstand gibt bei der Umkristallisation aus Tetrahydrofuran XV in leuchtend grünen Kristallen vom Smp. 122–124°.

10. *Darst. von $C_6H_5N=C=NC_6H_5$ (XVI):* 5 g $(C_5H_{10}NCH_2)_3P=O$ und 20 g C_6H_5NCO werden 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann wird überschüssiges C_6H_5NCO abdestilliert. Aus dem nach einiger Zeit festwerdenden Rückstand wird das Phosphinoxid mit Hexan herausgelöst und der Rückstand destilliert. Man erhält 12 g (73,3%) XVI vom Sdp. 110–112°/0,01 Torr (Lit. [7]: Sdp. 119–121°/0,4 Torr), das nach einiger Zeit erstarrt (trimerisiert). Das IR.-Spektrum deckt sich mit dem einer authentischen Probe.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] XXXIV. Mitt.: L. MAIER, *Angew. Chem.* 80, 401 (1968); *ibid.*, *Internat. Ed.* 5, 385 (1968).
 [2] L. MAIER, *Helv.* 50, 1723 (1967).
 [3] L. MAIER, in «*Progress in Inorganic Chemistry*», Vol. 5, S. 185.
 [4] M. M. RAUHUT & H. A. CURRIER, *J. org. Chemistry* 26, 4628 (1961).
 [5] J. R. VAN WAZER, «*Phosphorus and its Compounds*», Interscience Publ. Inc., New York 1958, Vol. I, 100.
 [6] F. A. COTTON & A. M. L. GOODGAME, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5771 (1960).
 [7] T. W. CAMPBELL, J. J. MONAGLE & V. S. FOLDI, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3673 (1962); J. J. MONAGLE, *J. org. Chemistry* 27, 3851 (1962).
 [8] H. BOOTH & J. H. LITTLE, *Tetrahedron* 23, 291 (1967).
 [9] L. MAIER, *Helv.* 48, 1034 (1965).
 [10] K. MOEDRITZER, L. MAIER & L. C. D. GROENWEGHE, *J. chem. eng. Data* 7, 307 (1962).
 [11] W. LAUN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 17, 675 (1884).

185. Synthesen von Indolen mit (2-Aminoäthyl)-, (2-Aminopropyl)- oder Alkanolamin-Seitenketten am Sechsring

5. Mitt. über synthetische Indol-Verbindungen [1]

von F. Troxler, A. Harnisch †, G. Bormann, F. Seemann und L. Szabo

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ AG., Basel

(7. VIII. 68)

Summary. 4-, 5-, 6- and 7-cyanoindoles are converted in excellent yields into the corresponding formylindoles by sodium hypophosphite/nickel according to the method of BACKEBERG and STASKUN. Condensation of these formylindoles with nitromethane or nitroethane affords the related nitrovinyl-indoles, which are reduced to the aminoalkyl-indoles quoted in the title by means of lithium aluminium hydride.

On the other hand, 5-chloroacetyl-indole is aminated by reaction with various secondary amines, and the aminoketones formed are reduced to the corresponding 5-(2-amino-1-hydroxy-alkyl)-indoles. Condensation of 1-acetyl-7-hydroxy-indoline with chloroacetyl chloride according to FRIEDEL-CRAFTS yields the 1-acetyl-4-chloroacetyl-7-hydroxy-indoline, which is transformed into indoline derivatives carrying a 2-amino-1-hydroxyethyl side-chain in position 4.

In der 4. Mitt. dieser Reihe wurde gezeigt, dass sich Aminoäthyl-Seitenketten in den Sechsring von Hydroxyindolen über entsprechende MANNICH-Basen einführen lassen [1]. Die vorliegende Arbeit berichtet über den Aufbau dieses Seitenketten-Typs am Sechsring des Indols durch Umwandlungen von Formylindolen und über Versuche zur Herstellung von Indolen mit einer Alkanolamin-Seitenkette in 4- oder 5-Stellung.

1. *Synthese von (2-Aminoäthyl)- und (2-Aminopropyl)-indolen.* Während 3-Formylindole (sog. «Indol-aldehyde») nach mehreren Methoden [2] sehr leicht zugänglich sind, war von den als Ausgangsmaterial für unsere Untersuchungen benötigten 4-, 5-,