

Journal of Organometallic Chemistry, 111 (1976) 65—71.
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

NUCLEOPHILE REAKTIVITÄT N - α -HETEROAROMATISCH SUBSTITUIERTER THIOPHOSPHINSÄUREAMIDE

JÜRGEN BÖDEKER*, PETER KÖCKRITZ und RENATE JOHN-SCHENK

Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, 104 Berlin, Invalidenstrasse 42 (D.D.R.)

(Eingegangen den 27. November 1975)

Summary

N - α -Heteroaromatic substituted thiophosphinic amides are alkylated by methyl iodide at the sulfur atom. The compounds predominantly exist as imidothiophosphinic acid- S -methylester-salts. N -2-Pyridylimidodiphenylthiophosphinic acid- S -methylester-hydroiodide with methyl iodide and benzene forms adducts and can be deprotonated to the free imidoester, which on heating isomerizes into an endocyclic N -methylated compound. Both the imidoester and the Na-salt of the diphenylthiophosphinic- N -2-pyridyl amide are transformed into the same S,N -dimethylated cation by methyl iodide.

Zusammenfassung

N - α -Heteroaromatisch substituierte Thiophosphinsäureamide werden von Methyljodid am Schwefelatom alkyliert. Die Verbindungen liegen hauptsächlich als Imidothiophosphinsäure- S -methylester-Salze vor. N -Pyridyl(2)-imidodiphenylthiophosphinsäure- S -methylester-hydrojodid bildet mit Methyljodid und Benzol Addukte und lässt sich zum freien Imidoester deprotonieren. Dieser isomerisiert beim Erhitzen zur endocyclischen N -methylierten Verbindung. Sowohl der Imidoester als auch das Na-Salz des Diphenylthiophosphinsäure- N -pyridyl(2)-amids geben mit Methyljodid das gleiche S,N -dimethylierte Kation.

Einleitung

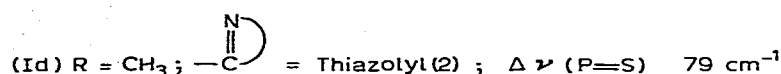
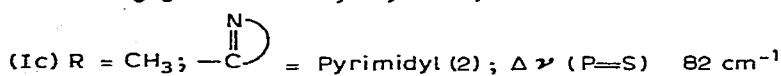
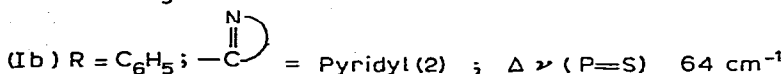
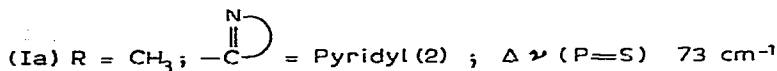
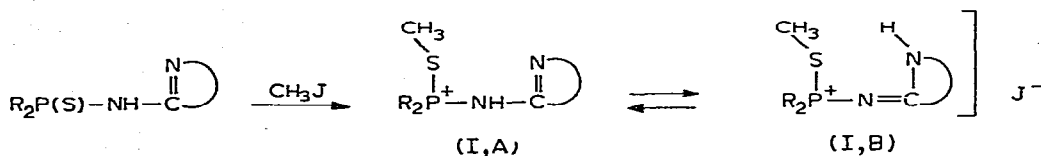
Amide der verschiedenen Thionphosphorsäuren werden von Alkylierungsmitteln bevorzugt am Schwefelatom angegriffen [1,2]. Bei den bisher untersuchten Alkalisalzen dieser Verbindungen ist die Nucleophiliesequenz der ambidenten P -Thioamidgruppe umgekehrt; man beobachtet überwiegend N -Alkylierung [2,3]. Die Frage nach dem Alkylierungsort ist bei N - α -heteroaromatisch substituierten Amiden der Thionphosphorsäuren erneut zu stellen, da es sich im Prinzip um tridente nucleophile Verbindungen handelt. Dabei dürfte

die Konkurrenz für den Thionschwefel durch das Ringstickstoffatom des Heterocyclus ungleich grösser sein als durch das Amid-N-Atom bei einfachen Vertretern.

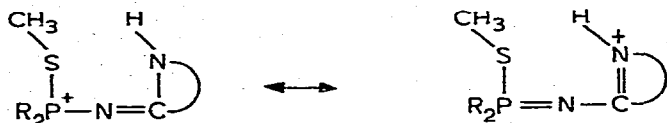
Thiophosphinsäureamide besitzen zwei stabile P—C-Bindungen und sind zur Untersuchung des nucleophilen Verhaltens der Thionphosphorsäureamide besonders geeignet [2]. Wie wir vor kurzem berichteten, lassen sich diese am Stickstoffatom heteroaromatisch substituierten Amide durch Thiophosphinyl-ierung der α -Amino-N-heterocyclen in Pyridin gewinnen [4].

Alkylierungsreaktionen und Eigenschaften der Verbindungen

Alle von uns untersuchten N-heteroaromatisch substituierten Thiophosphinsäureamide reagieren bei der Methylierung am Schwefelatom. Dies folgt eindeutig aus den langwelligen Verschiebungen der P=S-Valenzschwingungsfrequenzen in den IR-Spektren der Reaktionsprodukte.



Für die erhaltenen Methylmercaptophosphonium-Salze sind zwei tautomere Strukturen zu diskutieren (A und B). Die auf den ersten Blick energetisch ungünstig erscheinende Iminoform B (zur Amino—Imino-Tautomerie von Amino-heteroaromaten siehe [5]) gewinnt jedoch an Rang, wenn man ihre Resonanzstabilisierungsmöglichkeit betrachtet.



Danach ist nur in dieser tautomeren Form die positive Ladung auch über den heteroaromatischen Ring delokalisiert, wodurch die Verbindungen ihren Phosphoniumcharakter teilweise verlieren sollten. Folgende experimentelle Befunde sprechen dafür, dass Ia—Id tatsächlich die Struktur B besitzen und als Imidothiophosphinsäure-S-methylester-Salze anzusehen sind:

1. Die Verbindungen besitzen eine deutlich höhere Solvolysstabilität als entsprechende am Stickstoff unsubstituierte Methylmercaptophosphonium-Salze

TABLE 1

CHARAKTERISTISCHE IR- UND ¹H-NMR-DATEN DER VERBINDUNGEN Ib, II–IV

Verbindung	IR ^a		¹ H-NMR ^b
	$\nu(\text{P}=\text{S})$	$\nu(\text{Pyridingerüst})$	
Ib · CH ₃ J	581	1594 1636	2.09 d (CH ₃ S) (13.1) 2.08 s (CH ₃ J)
Ib · C ₆ H ₆	581	1597 1638	2.04 d (CH ₃ S) (12.9) 7.22 s (C ₆ H ₆)
II	555	1552 1590	2.18 d (CH ₃ S) (12.1)
III	633	1575 1634	3.66 s (CH ₃ N)
IV	568	1638 1653 sh	2.23 d (CH ₃ S) (13.0) 4.35 s (CH ₃ N)

^a KBr-Presslinge; Wellenzahlangaben in cm⁻¹. ^b δ -Skala (ppm); Lösungsmittel: CDCl₃; innerer Standard: TMS; s = Singulett, d = Dublett; () = Kopplungskonstanten $J(\text{P}-\text{S}-\text{C}-\text{H})$ in Hz.

(siehe [2]), was für eine geringere Positivierung des Phosphors spricht.

2. Der abgeschwächte Phosphoniumcharakter führt zu einer kleineren Bindungsordnung der P—S-Bindung. Das drückt sich in der gefundenen relativ grossen langwelligen Verschiebung der $\nu(\text{P}=\text{S})$ -Bande aus*.

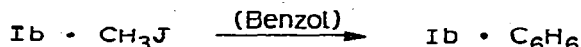
3. Für das Vorliegen von Ia und Ib als Phosphonium—Pyridinium-Resonanzhybrid liefern die IR-Spektren einen weiteren Beweis. Pyridine mit einer substituierten Aminogruppe in der 2-Position (das gilt auch für eine Reihe anderer 2-substituierter Pyridine) haben im Bereich 1560–1600 cm⁻¹ zwei charakteristische Gerüstvalenzschwingungen [6]. Bei entsprechenden Verbindungen mit 2-Imino-Struktur und solchen, die am Ringstickstoff protoniert bzw. quaternisiert sind, findet man zwischen ca. 1620 und 1700 cm⁻¹ eine Bande mittlerer bis starker Intensität, die offenbar für das gestörte Pyridinringsystem typisch ist (siehe dazu [7–11] und Tab. 1). Ia und Ib weisen eine solche Absorption bei 1670 bzw. 1638 cm⁻¹ auf.

In diesem Zusammenhang muss auch hervorgehoben werden, dass sich die *N*- α -heteroaromatisch substituierten Thiophosphinsäureamide mit Methyljodid leicht methylieren lassen; schon bei Raumtemperatur verlaufen die Reaktionen mit für präparative Zwecke ausreichender Geschwindigkeit. Im Gegensatz dazu gelang es uns auch unter verschärften Bedingungen nicht, Diphenylthiophosphinsäureanilid zu methylieren. Dieser Vergleich zeigt anschaulich den besonderen Einfluss der heteroaromatischen Reste am Stickstoffatom auf die Reaktivität der P—Thioamidgruppe. Wir sehen es als sehr wahrscheinlich an, dass die heteroaromatischen Thiophosphinsäureamide entweder mit der — spektroskopisch allerdings nicht nachweisbaren, siehe auch [4] — tautomeren Iminoform in Reaktion treten, oder das NH-Proton spätestens bei der Formierung des

* Bei der Methylierung des Dimethyl- und Diphenylthiophosphinsäureamids beobachteten wir ein Absinken von $\nu(\text{P}=\text{S})$ um 65 bzw. 57 cm⁻¹ (siehe [2]).

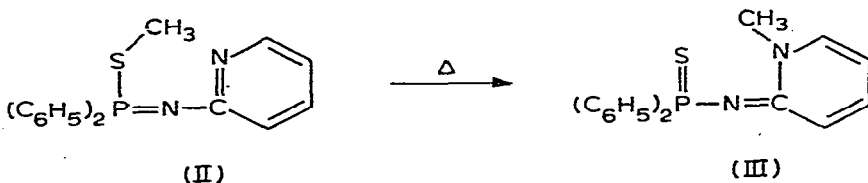
Übergangszustands seinen Platz wechselt. Die hohe nucleophile Potenz der P=S-Gruppe in der Iminof orm wird bei der Methylierung von III zu IV sichtbar (siehe unten).

Besonderes Interesse beansprucht die Verbindung Ib. Bei der Synthese fällt sie als Addukt (Molekülkomplex?) mit einem Mol Methyljodid an.



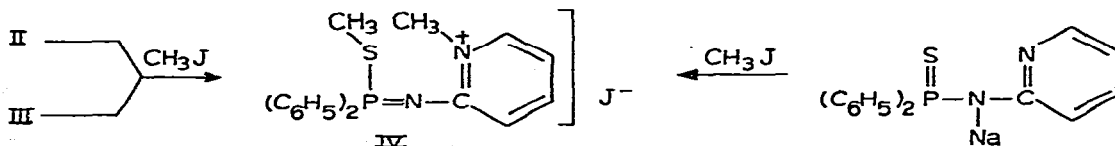
Behandelt man dieses mit überschüssigem Benzol, so wird das Methyljodid vollständig ausgetauscht. Das 1:1-Benzoladdukt ist wesentlich beständiger.

Mit Ammoniak oder Triäthylamin lässt sich Ib glatt zum *N*-Pyridyl(2)-imido-diphenylthiophosphinsäure-*S*-methylester II deprotonieren. Eine Ammonolyse unter Methylmercaptanabspaltung [13] wurde auch bei erhöhter Temperatur nicht beobachtet. II erweist sich als bemerkenswert stabile Verbindung, die zwar beim Stehen an der Luft allmählich Methylmercaptan abspaltet, gegen kaltes Wasser aber ziemlich unempfindlich ist. Beim schnellen Arbeiten kann der Imidoester aus Äthanol umkristallisiert werden. Längeres Erhitzen in indifferenten Lösungsmitteln führt zur Isomerisierung (II → III).



Diese S → N-Transalkylierung wird sicherlich durch das nucleophile und sterisch günstig angeordnete Ringstickstoffatom des Pyridins beschleunigt. Reversibilität vorausgesetzt, lässt sich daraus eine grössere Stabilität der Thionsäureamid gegenüber der Imidothiolstruktur ableiten. Diese Aussage gewinnt noch an Gewicht, wenn man berücksichtigt, dass die Umalkylierung unter Aufgabe der energieärmeren Aminoform des Pyridins verläuft.

II und III reagieren bei Raumtemperatur mit Methyljodid zum gleichen Methojodid IV. Die Konstitution von IV folgt aus der gegenläufigen Synthese sowie den IR- und NMR-Daten (siehe Tab. 1). Charakteristisch ist wiederum das Auftreten einer Bande bei 1638 cm⁻¹ im IR-Spektrum für den "gestörten" Pyridinring. Bei der Umsetzung von III fällt die hohe Reaktivität des thiophosphinylierten Iminopyridins auf; schon nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung des Methojodids aus der Reaktionslösung.



Das gleiche *S,N*-dimethylierte Kation entsteht auch, wenn das Na-Salz des Diphenylthiophosphinsäure-*N*-pyridyl(2)-amids mit Methyljodid zur Reaktion gebracht wird. Die Bildung von IV kann hierbei über II oder über III als Zwischenstufe verlaufen. Aus unseren Untersuchungen lässt sich jedoch keine Aussage für den bevorzugten Reaktionsweg ableiten.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse machen deutlich, dass *N*- α -heteroaromatisch substituierte Thiophosphinsäureamide nur bedingt mit primären, bzw. *N*-Alkyl- oder *N*-Aryl-substituierten Vertretern verglichen werden können. Sie sind besser als thiophosphinylierte semicyclische Amidine aufzufassen, deren Eigenschaften durch das =P(S)-NH-C=N -System bestimmt werden.

Experimentelles

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Boëtius-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem UR 20-Gerät des VEB Carl Zeiss Jena, die der NMR-Spektren mit dem 60 MHz-Gerät ZKR 60 der gleichen Firma.

Die *N*- α -heteroaromatisch substituierten *P,P*-Dimethylthiophosphinsäureamide wurden nach der unter [4] angegebenen Vorschrift gewonnen.

Diphenylthiophosphinsäure-N-pyridyl(2)-amid

18.8 g (0.2 Mol) 2-Amino-pyridin werden in 80 ml getrocknetem Pyridin gelöst und bei 70–80°C unter Rühren 50.5 g (0.2 Mol) Diphenylthiophosphinsäurechlorid hinzugefügt. Es wird weitere 15 Stdn. bei der gleichen Temperatur gerührt. Anschliessend fällt man das Amid durch Eingiessen in das ca. 10fache Volumen Wasser. Ausb. 56.5 g (91%). Schmp. 137–138°C (Äthanol), Lit. [14]: 138–140.5°C. (Gef.: C, 66.13; H, 4.70; N, 9.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{PS}$ ber.: C, 65.80; H, 4.88; N, 9.02%.)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Heteroaryl-imidodimethylthiophosphinsäure-S-methylester-hydrojodide (Ia, Ic, Id)

Das Thiophosphinsäureamid wird mehrere Stunden bei Raumtemperatur in überschüssigem Methyljodid unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit gerührt. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt und mit heissem, trockenem Benzol gewaschen. Keine Angabe von Schmelzpunkten, da sich die Verbindungen bei höherer Temperatur uncharakteristisch zersetzen.

Ia: Ausb. 73%. (Gef.: C, 28.45; H, 4.30; N, 8.92. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{PS}$ ber.: C, 29.28; H, 4.29; N, 8.53%.)

Ic: Ausb. 88%. (Gef.: C, 25.40; H, 4.05; N, 12.71. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{PS}$ ber.: C, 25.54; H, 3.97; N, 12.76%.)

Id: Ausb. 72%. (Gef.: C, 21.06; H, 3.62; N, 8.87. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{PS}_2$ ber.: C, 21.58; H, 3.61; N, 8.38%.)

N-Pyridyl(2)-imidodiphenylthiophosphinsäure-S-methylester-hydrojodid (Ib)

3.1 g (0.01 Mol) Diphenylthiophosphinsäure-*N*-pyridyl(2)-amid, suspendiert in 10 ml Nitromethan, werden mit 7.1 g (0.05 Mol) frisch destilliertem Methyljodid unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Zu der schwach gelb-grün gefärbten Lösung gibt man unter Rühren langsam 150 ml CCl_4 . Der Niederschlag wird abgesaugt, mit siedendem CCl_4 gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Farbloses, sich allmählich gelbfärbendes Pulver; Ausb. 4.8 g (82%). Schmp. 75–84°C. (Gef.: C, 38.08; H, 3.13; N, 4.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{PS} \cdot \text{CH}_3\text{J}$ ber.: C, 38.40; H, 3.54; N, 4.71%.)

Anlagerungsverbindung von Ib mit Benzol: 3.1 g (0.01 Mol) Thiophosphin-

säureamid, 10 ml Nitromethan und 7.1 g (0.05 Mol) frisch destilliertes Methyljodid werden wie oben beschrieben zur Reaktion gebracht. Danach versetzt man die Lösung langsam unter Rühren mit 150 ml Benzol, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit siedendem Benzol. Ausb. 4.25 g (80%). Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Benzol erhält man farblose winzige Nadeln, Schmp. 74–77°C. (Gef.: C, 54.17; H, 4.60; N, 5.37. $C_{18}H_{18}N_2PS \cdot C_6H_6$ ber.: C, 54.27; H, 4.56; N, 5.28%.)

N-Pyridyl(2)-imidodiphenylthiophosphinsäure-S-methylester (II)

37.1 g (0.07 Mol) Ib (Benzoladdukt) werden in 150 ml über P_2O_5 getrocknetem Aceton gelöst und mit 8.1 g (0.08 Mol) trockenem Triäthylamin versetzt. Man rührt ca. 15 Minuten und zieht das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur ab. Anschliessend löst man das Triäthylammoniumjodid durch Verrühren mit 150 ml kaltem Wasser heraus. Das farblose Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 22.3 g (98%). Schmp. 118–118.5°C (farblose Prismen aus Benzol/Benzin). Gef.: C, 66.53; H, 5.37; N, 8.74; P, 9.44; S, 10.09. $C_{18}H_{17}N_2PS$ ber.: C, 66.70; H, 5.24; N, 8.63; P, 9.56; S, 9.87%.)

1-Methyl-2-diphenylthiophosphinylimino-1,2-dihydropyridin (III)

1.62 g (0.005 Mol) II werden in 20 ml trockenem Benzol 30 Stdn. bei Feuchtigkeitsausschluss unter Rückfluss erhitzt. III scheidet sich nach dem Abkühlen im Kühlschrank als farblose, amorphe Verbindung in einer Ausbeute von 0.93 g (57%) ab. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose verfilzte Nadelchen. Schmp. 185–185.5°C. (Gef.: C, 66.68; H, 5.30; N, 8.58; $C_{18}H_{17}N_2PS$ ber.: C, 66.70; N, H, 5.24; N, 8.63%.)

N-Pyridyl(2)-imidodiphenylthiophosphinsäure-S-methylester-methojodid (IV)

(a) *Methylierung von II*: Eine Suspension von 1.62 g (0.005 Mol) II in getrocknetem Nitromethan (10 ml) wird mit 3.55 g (0.025 Mol) frisch destilliertem Methyljodid versetzt, wobei sich der Imidoester löst. Nach 40stündigem Stehen fällt man das Methojodid durch langsame Zugabe von 150 ml trockenem Benzol, saugt ab, wäscht mit ca. 50 ml siedendem Benzol und trocknet die Substanz im Exsikkator. Ausb. 1.9 g (82%); fast farbloses mikrokristallines Pulver; Schmp. 186–188°C. (Gef.: C, 49.19; H, 4.59; N, 6.29. $C_{19}H_{20}N_2PS$ ber.: C, 48.90; H, 4.32; N, 6.02%.)

(b) *Methylierung von III*: 0.65 g (0.002 Mol) III und 1.42 g (0.01 Mol) Methyljodid werden 6 Stdn. bei Raumtemperatur in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Ausb. 0.79 g (85%); Schmp. 185–186.5°C. Die Verbindung ist lt. Analyse und IR-Spektrum mit der nach Verfahren *a* erhaltenen identisch.

(c) *Methylierung des Na-Salzes vom Diphenylthiophosphinsäure-N-pyridyl(2)-amid*: 0.99 g (0.003 Mol) Na-Salz (hergestellt aus Diphenylthiophosphinsäure-N-pyridyl(2)-amid und Natriumhydrid in absolutem Benzol) werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Man fügt 1.7 g (0.012 Mol) Methyljodid hinzu und rührt ca. 100 Stdn. bei Raumtemperatur. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, erst mit Benzol, dann mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 0.73 g (52%); Schmp. 185–187°C. Analyse und IR-Spektrum belegen die Identität mit der nach *a* und *b* erhaltenen Verbindung.

Literatur

- 1 H. Teichmann und G. Hilgetag, *Angew. Chem.*, 79 (1967) 1077; und dort zitierte Literatur.
- 2 J. Bödeker, *J. Organometal. Chem.*, 56 (1973) 255; und dort zitierte Literatur.
- 3 B. Miller und T.P. O'Leary, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 3382.
- 4 J. Bödeker und R. John-Schenk, *Z. Chem.*, 12 (1972) 137.
- 5 A.R. Katritzky und J.M. Lagowski in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 und 2, Academic Press, New York, London, 1963, S. 403, 417 und S. 20, 66.
- 6 A.R. Katritzky und A.R. Hands, *J. Chem. Soc.*, (1958) 2202.
- 7 C.L. Angyal und R.L. Werner, *J. Chem. Soc.*, (1952) 2911.
- 8 D. Witkop, *Experientia*, 10 (1954) 420.
- 9 R.A. Jones und A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, (1961) 378.
- 10 J.N. Sheinker, E.M. Peresleni, N.P. Zosimova und J.I. Pomerantsev, *J. Phys. Chem. USSR*, 33 (1959) 2096.
- 11 J. Bödeker und P. Köckritz, unveröffentlichte Ergebnisse der IR-Untersuchung des 2-Benzosulfon-amido-pyridins und seiner Methyl-derivate, siehe dazu Lit. 12.
- 12 J. Bödeker und P. Köckritz, *Z. Chem.*, 14 (1974) 96.
- 13 A. Schmidpeter und C. Weingand, *Angew. Chem.*, 80 (1968) 234.
- 14 N.L. Smith und H.H. Sisler, *J. Org. Chem.*, 26 (1961) 5145.