

OPTISCH AKTIVE  $\beta$  (AMINO)ETHYL-PHOSPHONSÄUREESTER,  
 $\beta$  (AMINO)ETHYL-PHENYLPHOSPHINSÄUREESTER,  $\beta$  (AMINO)ETHYL-DIPHENYL-  
 PHOSPHINOXIDE UND  $\beta$  (AMINO)ETHYL-DIPHENYLPHOSPHINE

Von G. Märkl\* und B. Merkl

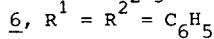
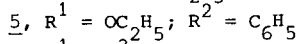
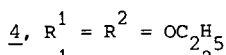
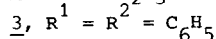
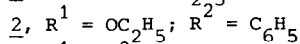
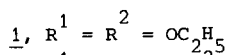
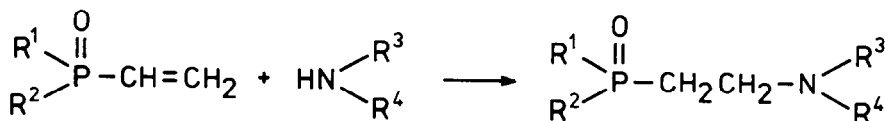
Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg

Summary: The title compounds are prepared by Michael-type additions of primary and secondary amines to P(O)-activated vinylsystems resp. diphenyl-vinylphosphine.

Optisch aktive  $\beta$ (Amino)ethyl-phosphine (8) mit den optisch aktiven Zentren in den Seitenketten  $R^1$  oder  $R^2$ , die als didentate Co-Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese mit Hilfe von Übergangsmetallkomplexen von Interesse sind, wurden bislang nicht dargestellt.

Eine Ausweitung der Synthese der (N,N-Diethylamino)ethyl-phosphine nach K. Issleib<sup>1)</sup> durch Umsetzung der Kaliumsalze sekundärer aromatischer und aliphatischer Phosphine mit  $\beta$ -Bromethyl-diethylamin scheitert an der Schwerzugänglichkeit der  $\beta$ -Bromethylamine, insbesondere auch optisch aktiver Amine.

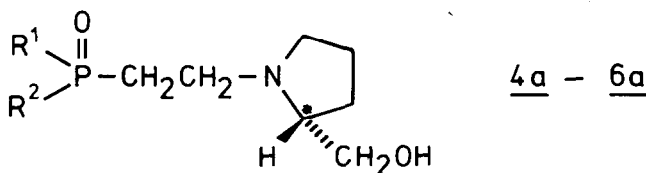
Die einzige allgemeine Synthese von  $\beta$ (Amino)ethyl-phosphonsäureestern (4) -phenylphosphinsäureestern (5) und -diphenylphosphinoxiden (6) stellt die Michael-artige Addition primärer und sekundärer Amine an Vinylphosphonsäureester 1, Phenyl-vinylphosphinsäureester 2 und Diphenyl-vinylphosphinoxid 3 dar:



Nichtkatalysierte, basen- und säurekatalysierte Additionen von einfachen Aminen (Piperidin, Morpholin, Dimethylamin) an 1, an Methyl-vinylphosphinsäurebutylester, an 3 und an Dibutyl-vinylphosphinoxid wurden von A. Burger<sup>2)</sup>, A.N. Pudovik<sup>3)</sup> und M.I. Kabachnik<sup>4)</sup> beschrieben.

Wir konnten nunmehr zeigen, daß die Addition primärer Amine 1 - 3 von deren  $pK_B$ -Werten abhängig ist. Amine mit  $pK_B$ -Werten  $< 3.0$  (Piperidin (2.84); Pyrrolidin (2.92); Dimethylamin (2.80)) gehen rein thermisch die Michael-Addition ein, während Amine mit  $pK_B$ -Werten  $> 3.0$  (primäre Amine, z. B. Cyclohexylamin, 1-Phenyl-ethylamin und aromatische Amine, z. B. Anilin, N-Methylanilin) weder thermisch noch basenkatalysiert an 1 - 3 addieren. Die von Kabachnik <sup>4)</sup> beobachtete Strukturabhängigkeit der Reaktivität (Vinylphosphonsäureester  $>$  Vinylphosphinsäureester  $>$  Vinylphosphinoxide) konnte hierbei nicht bestätigt werden.

Analog den glatt verlaufenden, thermischen Additionen von Pyrrolidin an 1 - 3 gelingt die Darstellung der optisch aktiven Addukte 4a - 6a mit L(+)-Prolinol (farbloses, viskoses Öl,  $[\alpha]_D^{25} = +28.4^\circ$ ,  $c = 0.09$  g/10 ml Methanol), das aus L(-)Prolin ( $[\alpha]_D^{25} = -82^\circ$ ,  $c = 0.4$  g/10 ml Wasser) mit  $LiAlH_4$  erhalten wird <sup>5)</sup>. Die optisch aktiven  $\beta$ (Amino)ethylphosphon- und phosphin-säureester werden als farblose, viskose, im Hochvakuum destillierbare Öle, die Phosphinoxide als farblose, kristalline Produkte erhalten.



Verb. <sup>a)</sup>	Ausb. [%]	Sdp. [ $^\circ$ C] / 0.01 Torr <sup>b)</sup>	$[\alpha]_D^{25}$	MS (CH5, 70 eV) (rel. Int.)
<u>4a</u>	70	120 - 130	$-45.7^\circ$ (0.80 g in 10 ml MeOH)	$M^+$ , $m/e = 265$ (1%); $[M-H_2O]^+$ , 245 (5%); $[M-CH_2OH]^+$ , 234 (100%); $[M-OC_2H_5]^+$ , 220 (8%)
<u>5a</u>	51	135 - 140	$-58.2^\circ$ (0.09 g in 10 ml $CHCl_3$ )	$M^+$ , $m/e = 297$ (3%); $[M-H_2O]^+$ , 279 (8%); $[M-CH_2OH]^+$ , 266 (100%)
<u>6a</u>	70	Schmp. 93 - 94	$-6.8^\circ$ (0.06 g in 10 ml $CHCl_3$ )	$M^+$ , $m/e = 329$ (<1%); $[M-H_2O]^+$ , 311 (12%); $[M-CH_2OH]^+$ , 298 (100%)

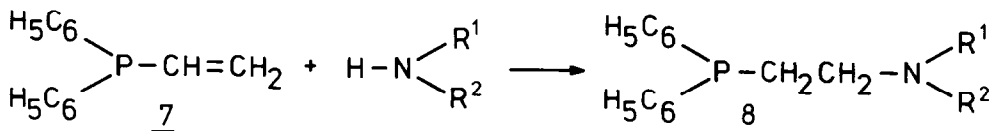
a) Reaktionsbedingungen; 4a, 16 h bei  $50^\circ$  C ohne Solvens; 5a, 6a, 16 h in siedendem THF  
b) Luftbadtemperatur in der Kugelrohrdestillationsapparatur

c) Weitere Fragmente: 4a:  $[OP(OEt)_2C_2H_4]^+$ , 165 (62%);  $[OP(OEt)_2]^+$ , 137 (34%); 5a:  $[H_5C_6P(OEt)O]^+$ , 169 (22%);  $[H_5C_6P(O)OH]^+$ , 141 (34%).

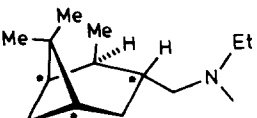
Die spektralen Daten von 4a - 6a bestätigen eindeutig, daß die Addition an der H-N< und nicht an der -CH<sub>2</sub>OH-Gruppe stattgefunden hat; die basenkatalysierte Addition von Alkoholen an 1 - 3, über deren präparative Aspekte von uns berichtet wurde <sup>6)</sup>, ist gegenüber der Addition von Aminen (mit pK<sub>B</sub>-Werten < 3) benachteiligt. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob die Adduktbildung mit den HO- bzw. HN-Nucleophilen durch eine mit den pK<sub>B</sub>-Werten der Nucleophile korrelierbare Reversibilität bzw. Irreversibilität der Addition gesteuert wird.

Die nicht durch die P=O-Bindung aktivierte Addition von Nucleophilen an Vinylphosphine selbst ist ebenfalls möglich, sie diente bislang insbesondere zur Synthese von di-, tri- und tetratertiären Phosphinen durch basenkatalysierte Addition von primären und sekundären Phosphinen <sup>7)</sup>.

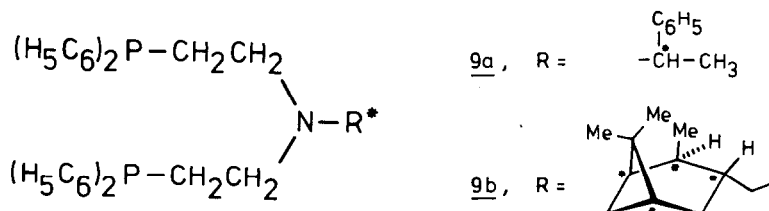
Wir konnten zeigen, daß im Gegensatz zur basenkatalysierten Addition von Alkoholen die basenkatalysierte Michael-artige Addition von sekundären (und primären, siehe unten) Aminen an Diphenyl-vinylphosphin 7 in siedendem THF in Gegenwart kat. Mengen n-BuLi zu den β(Amino)ethyl-phosphinen 8 möglich ist:



Mit den optisch aktiven Aminen (±)-Methyl-[1-phenyl-ethyl]-amin ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.7^\circ$  bzw.  $+72.4^\circ$  Substanz) und (-)-N-Ethyl-N-[3-pinanmethyl]-amin <sup>8)</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53.9^\circ$ , c = 0.062 g/10 ml CHCl<sub>3</sub>) werden die optisch aktiven Phosphine 8a - 8c erhalten.

Verb.	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	Ausb. [%]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	MS (CH <sub>5</sub> , 70 eV) (rel. Int.)
<u>8a</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3 \\ (-) \end{array}$	59	$-21.5^\circ$ (0.129 g/10 ml CHCl <sub>3</sub> )	M <sup>+</sup> , m/e = 347 (14%); [(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )P-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 290 (4%); [(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ; 262 (18%), [M-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> , 242 (16%), [M <sup>-</sup> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> P-CH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 148 (100%)
<u>8b</u>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3 \\ (+) \end{array}$	64	$+28.1^\circ$ (0.067 g/10 ml CHCl <sub>3</sub> )	
<u>8c</u>		44	$-40.2^\circ$ (0.031 g/10 ml CHCl <sub>3</sub> )	M <sup>+</sup> , m/e = 407 (2%); [M-C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ] <sup>+</sup> 270 (100%); [(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> PH] <sup>+</sup> , 186 (28%); H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> P <sup>+</sup> , 185 (35%)

Primäre optisch aktive Amine, z.B. L(-)-1-Phenyl-ethylamin ( $[\alpha]_D^{25} = -36.9^\circ$ , unverdünnt,  $d = 0.05$ ) und (-)-3-Pinanmethylamin ( $[\alpha]_D^{25} = -51.23^\circ$  (0.128 g/10 ml  $\text{CHCl}_3$ ) reagieren n-BuLi-katalysiert in siedendem THF (Rkt.zeit 16h) mit zwei Mol 7 zu den ditertiären Phosphinen 9:



9a, Ausb. 74%, farblose Kristalle, Schmp. 63-65 °C (aus Benzol/Petrolether),  $[\alpha]_D^{25} = -6.44^\circ$  (0.053 g/10 ml  $\text{CHCl}_3$ );  $\text{MS}$  (70 eV);  $\text{M}^+$ ,  $m/e = 545$  (3%);  $[\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NCH}_2]^\dagger$ , 398 (88%);  $[\text{M}^+\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^\dagger$ , 360 (57%);  $[\text{M}-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^\dagger$ , 346 (32%);  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^\dagger$ , 262 (67%);  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2^\dagger$ , 185 (100%).

9b, Ausb. 39%, farblose Kristalle, Schmp. 78-79 °C (aus Essigester/Petrolether),  $[\alpha]_D^{25} = -18.6^\circ$  (0.058 g/10 ml  $\text{CHCl}_3$ );  $\text{MS}$  (70 eV);  $\text{M}^+$ ,  $m/e = 591$  (3%);  $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^\dagger$ , 454 (22%);  $[\text{M}^+\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^\dagger$ , 406 (73%);  $[\text{M}-\text{H}_2\text{CP}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^\dagger$ , 392 (38%);  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2^\dagger$ , 185 (100%).

Obwohl sich die  $\beta$ (Amino)ethyl-diphenylphosphinoxide 6 mit Silikochloroform zu den Phosphinen reduzieren lassen, stellt die direkte Addition von Aminen an 7 wegen der größeren Palette additionsfähiger Amine den allgemeinen Weg zu den Phosphinen 8 (und 9) dar.

Über die Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese mit Hilfe von Übergangsmetallkomplexen mit den optisch aktiven Phosphinen 8 und 9 als Co-Katalysatoren wird gesondert berichtet.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- 1) K. Issleib und R. Rieschel, Chem.Ber. 98, 2086 (1965).
- 2) A. Burger und W. Shelver, J.Med.Chem. 4 (2), 225 (1961).
- 3) A.N. Pudovik und R.G. Kusovleva, Z. Obshch. Khim. 33, 2755 (1963). A.N. Pudovik, Uzb. Khim. Zh. 23, 547 (1954).
- 4) M.I. Kabachnik, E.N. Tsvetkov und Ch. Zhun-Yui, Z. Obshch. Khim. 32, (10), 3340 (1962); M.I. Kabachnik, T. Ya Medved, Yu. M. Polikarpov und K.S. Yudina, Jzv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 9, 1584 (1962).
- 5) O. Vogl und M. Pöhm, Monatsh. Chem. 83, 541 (1952).
- 6) G. Märkl und B. Merkl, Tetrahedron Lett., im Druck.
- 7) R.B. King und P.N. Kapoor, J.Amer.Chem.Soc. 91, 5191 (1969), 93, 4158 (1971); R.B. King und W.F. Master, ebenda 99, 4000 (1977).
- 8) (-)-3-Pinanmethylamin-HCl ist käuflich bei der Fa. Ega-Chemie, Steinheim.