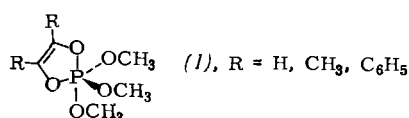


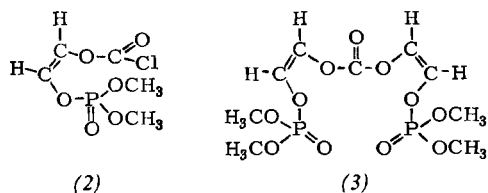
Fünfgliedrige cyclische Acylphosphate, neue hochreaktive Phosphorylierungsmittel

Von Fausto Ramirez, Stephen Glaser, Peter Stern, Paul D. Gillespie und Ivar Ugi^[*]

Bei der Synthese von Phosphorsäureestern, einschließlich der Polynucleotide, sind bislang nur Phosphorylhalogenide und acyclische gemischte Anhydride^[**] von Phosphorsäure-Derivaten, z. B. mit Arensulfonsäuren^[1], eingesetzt worden. Wir berichten hier über eine neue Klasse vielseitig verwendbarer, extrem reaktionsfähiger Phosphorylierungsmittel, nämlich die fünfgliedrigen cyclischen Acylphosphate (5). Sie gestatten oft die Darstellung von Phosphorsäureestern in einer geringeren Zahl von Stufen als die bisher üblichen Reagentien.



Die Umsetzung von Trimethylphosphit mit α -Dicarbonylverbindungen ergibt 1,3,2 λ^5 -Dioxaphosphol-Derivate (1)^[2]. (1), R = H, reagiert mit Phosgen unter O-Acylierung zu (2) oder (3)^[3], je nach dem Mengenverhältnis der Reaktionsteilnehmer, während (1), R = CH₃, durch Phosgen in Hexan bei 0°C zu (4) ($\delta^{31}\text{P} = +3.0$ ppm, H₃PO₄) C-acyliert wird^[4].



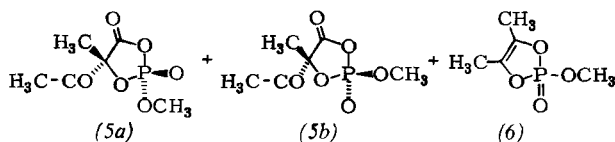
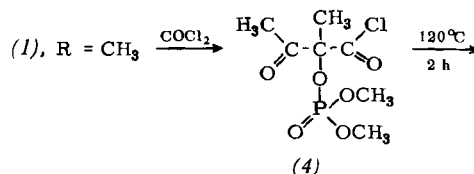
Bei zweistündigem Erhitzen auf 120°C wandelt sich (4) in ein Gemisch der diastereomeren cyclischen Acylphosphate (5a) und (5b) und des bekannten Endiolphosphates (6)^[5] ($\delta^{31}\text{P} = -11.6$ ppm, H₃PO₄) um. Die Trennung von (5) und (6) gelingt durch Kurzwegdestillation im Vakuum. Das überwiegende Diastereomere (5a) ($\delta^{31}\text{P} = -2.42$ ppm, H₃PO₄; $\tau = 7.62, 8.23$ und 6.02 ppm, $J_{\text{HP}} = 12.0$ Hz, $F_p = 82-84^\circ\text{C}$) läßt sich im Gegensatz zu (5b) ($\delta^{31}\text{P} = -2.66$ ppm, H₃PO₄; $\tau = 7.66, 8.13$ und 6.02 ppm; $J_{\text{HP}} = 12.0$ Hz) in kristalliner Form erhalten.

[*] Prof. Dr. F. Ramirez, Dr. S. Glaser und Dr. P. Stern
State University of New York at Stony Brook,
New York 11790 (USA)

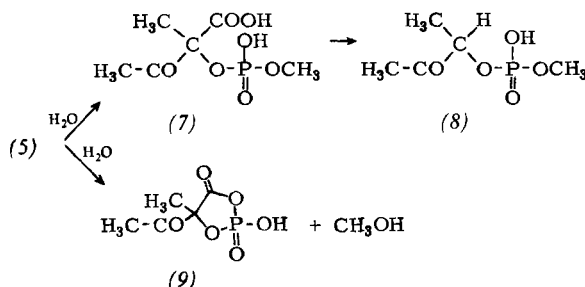
Dr. P. D. Gillespie und Prof. Dr. I. Ugi
Laboratorium für Organische Chemie der Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21
und University of Southern California, Los Angeles

F. R. dankt dem Cancer Institute der National Institutes of Health (USA), Grant CA-04769, und der National Science Foundation (USA), Grant GP-6690, für die Förderung dieser Untersuchungen. I. U. erkennt die Unterstützung durch die National Science Foundation (USA), Grant GP-28927 X, der National Institutes of Health, Biomedical Support Grant RR 07012-05, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft dankbar an.

[**] Bei diesen Verbindungen gehört das Phosphoratom nicht zum Ring.

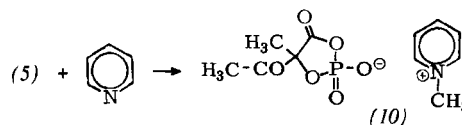


Zwischen den Diastereomeren (5a) und (5b) stellt sich in Gegenwart von Nucleophilen ein Gleichgewicht (70:30) ein. Bei 150°C verliert (5) CO₂ unter Bildung des Endiolphosphates (6). In Dioxan- oder CDCl₃-Lösung^[***] wird (5) durch ein Äquivalent Wasser in <15 s, vornehmlich über die Zwischenstufe (7), vollständig zum Acetoin-Derivat (8) gespalten; daneben entstehen Spuren von cyclischem Hydrogenphosphat (9) und Methanol. Die Zwischenstufe (7), die verhältnismäßig langsam decarboxyliert, läßt sich durch Veresterung mit Diazomethan abfangen.



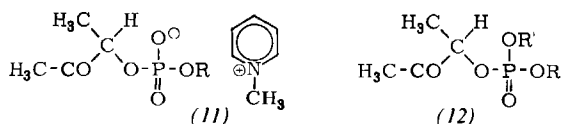
Primäre und sekundäre Alkohole wie Methanol, Äthanol, Benzylalkohol und Isopropanol reagieren mit (5) unter Ringspaltung zu Acetoin-Derivaten vom Typ (12) [Alkylmethyl-(1-methyl-2-oxopropyl)phosphaten]. In CDCl₃^[***] ist die Umsetzung mit einem Äquivalent der obigen Alkohole in <15 s beendet, wogegen tert.-Butanol unter vergleichbaren Bedingungen mit einer Halbwertszeit von 135 s verestert wird.

Das fünfgliedrige cyclische Acylphosphat (5) ist Hydroxyverbindungen gegenüber die reaktivste bekannte Organophosphorverbindung, einschließlich des Endiolphosphates (6)^[5], das sich in CDCl₃^[***] mit einem Äquivalent tert.-Butanol mit einer Halbwertszeit von ca. 8 Tagen und mit einem Äquivalent Wasser in Dioxan mit einer Halbwertszeit von ca. 150 s umsetzt. Diese ausgeprägte Reaktionsbereitschaft beruht darauf, daß (5) eine stark apikophile Austrittsgruppe als Teil eines fünfgliedrigen Ringes enthält^[6].



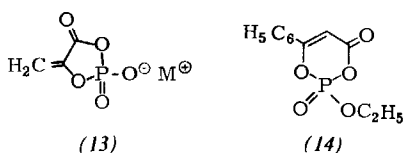
[***] In 0.1 M Lösung bei 24°C.

Das cyclische Acylphosphat (5) *N*-methyliert Pyridin zu (10), aus dem (5) mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat zurückerhalten wird. Daß der nucleophile Angriff des Pyridins am Methyl-Kohlenstoffatom von (5) – und nicht am elektrophilen Phosphoratom – stattfindet, ist laut Abschätzung der Aktivierungsenergie in Anlehnung an die Methode von Szabo^[7] darauf zurückzuführen, daß gleichzeitiges Lösen einer C—O-Bindung und Entstehen einer C—N-Bindung energetisch günstiger ist als die Knüpfung einer P—N-Bindung unter Spaltung einer P—O-Bindung.



Die Hydrolyse von (10) erfolgt bei 25°C rasch unter Decarboxylierung zu (11), R=H, während die Alkoholyse bzw. Phenolyse (11), R=Alkyl bzw. Aryl, ergibt, wobei primäre Alkohole erheblich rascher als sekundäre verestert werden.

Da die Phosphorsäureester von α -Hydroxycarbonylverbindungen besonders leicht hydrolysiert werden^[6], läßt sich die 1-Methyl-2-oxopropyl-Gruppe von (11) und (12) selektiv durch Wasserstoff ersetzen. Die Trialkylphosphate (12) werden aus den Verbindungen (11) nach bekannten Methoden erhalten. Die Recyclisierung von Verbindungen (7) und anschließende Umsetzung mit Alkoholen ist eine attraktive Alternative.



Unseres Wissens ist (5) das erste Beispiel eines isolierten fünfgliedrigen cyclischen Acylphosphates. Clark und Kirby^[8] postulierten die Bildung eines von enolisierter Brenztraubensäure abgeleiteten cyclischen Acylphosphates (13). Marecek und Griffith^[9] beschrieben die Isolierung des cyclischen Acylphosphates (14), eines Abkömmlings der Benzoylessigsäure.

Eingegangen am 14. August 1972 [Z 727]

[1] Siehe z. B. K. L. Agarwal, A. Yamazaki, P. J. Cashion u. H. G. Khorana, *Angew. Chem.* 84, 489 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 451 (1972).

[2] F. Ramirez, *Accounts Chem. Res.* 1, 168 (1968).

[3] F. Ramirez, S. L. Glaser, A. J. Bigler u. J. F. Pilot, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 496, 5696 (1969).

[4] F. Ramirez, S. B. Bhatia, A. J. Bigler u. C. P. Smith, *J. Org. Chem.* 33, 1192 (1968).

[5] F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 670 (1965); D. Swank, C. N. Caughlan, F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith, *ibid.* 89, 6503 (1967).

[6] Siehe z. B. P. D. Gillespie, F. Ramirez, I. Ugi u. D. Marquarding, *Angew. Chem.*, im Druck.

[7] Z. G. Szabo, *Magy. Tud. Akad. Kem. Tud. Oszt. Kozlem.* 19, 291, 303 (1963); Z. G. Szabo, *Z. Phys. Chem. NF* 55, 1 (1967); Z. G. Szabo u. T. Berces, *ibid.* 57, 3, 8 (1968).

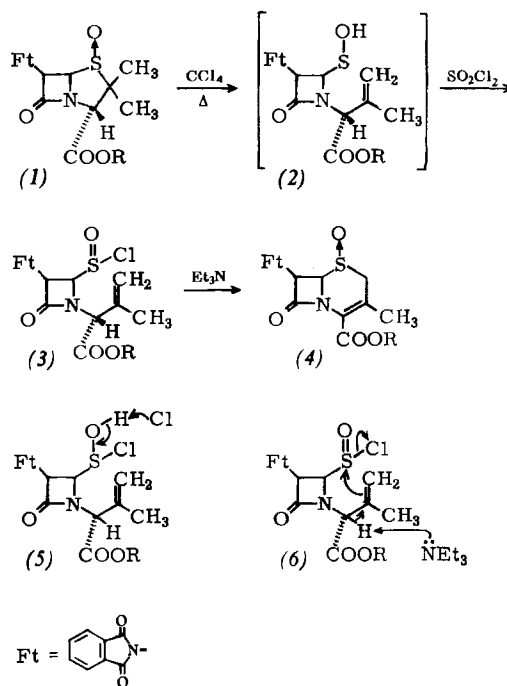
[8] V. M. Clark u. A. J. Kirby, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 3705 (1963).

[9] J. F. Marecek u. D. L. Griffith, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 917 (1970).

Synthese von Desacetoxycephalosporin-S-oxiden aus Penicillin-S-oxiden durch oxidativen Einfang der intermediär entstandenen Sulfensäure-Gruppierung^[1]

Von Stjepan Kukolja und S. R. Lammert^[*]

Frühere Untersuchungen haben ergeben, daß Sulfensäuren (2) durch Erhitzen von Penicillin-S-oxiden (1) erzeugt werden können^[2]. Die hochreaktiven Sulfensäuren (2) ließen sich nicht isolieren, sondern bis jetzt nur inter- oder intramolekular abfangen. Diese Reaktionen zeigten, daß protonierte Sulfensäuren elektrophile Eigenschaften haben. Das Schwefelatom der Sulfensäuren sollte auch etwas nucleophilen Charakter besitzen^[3]; um diese Möglichkeit zu überprüfen, haben wir den oxidativen Einfang dieser kurzlebigen Gruppierung untersucht.



(a), R = CH₃; (b), R = *p*-NO₂-C₆H₄CH₂

Durch Erhitzen von Methyl-7-phthalimidopenicillan-1-oxid (1a) mit einem Äquivalent Sulfurylchlorid (50 min in siedendem Tetrachlorkohlenstoff) erhielten wir zwei Isomere im Verhältnis 2:1, die nicht getrennt werden konnten. Die Mischung hat die Zusammensetzung C₁₇H₁₅ClN₂O₆; das IR-Spektrum enthält Banden bei 1075 und 1086 cm⁻¹, welche eine Sulfenylgruppe anzeigen^[4], sowie die charakteristische Azetidinonbande bei 1800 cm⁻¹. Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich, daß die Isomere nahe verwandt sind. Die Hauptkomponente zeigt folgende Signale: 117 (s, C—CH₃), 231 (CO—OCH₃), 306 (2 Vinyl-H und H-2, J=1.5 Hz), 348 und 356 (d, 2 *cis*-Azetidinon-H, J=5.0 Hz), 470 Hz (4 arom. H). Die NMR-Signale der Nebenkompente liegen bei 119 (s, 3H), 228 (s, 3H), 313 (s, 1H), 315 (d, 2H, J=1.5 Hz), 343 (d, 1H, J=5.0 Hz), 356 (d, 1H, J=5.0 Hz), 470 Hz (m, 4 arom. H).

Diese Angaben und mechanistische Betrachtungen legen nahe, daß die Mischung aus zwei Diastereomeren der Verbindung 3-Methyl-2-(2-chlorsulfenyl-4-oxo-3-phthalimido-

[*] Dr. S. Kukolja und S. R. Lammert, M. S. The Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46206 (USA)