

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 54.¹ SYNTHESE VON 4-HYDROXYPHENYLMETHAN-BISPHOSPHONSÄURE

Hans Gross^a; Sigrid Ozegowski^a

^a Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, Adlershof

To cite this Article Gross, Hans and Ozegowski, Sigrid(1990) ' α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 54.¹ SYNTHESE VON 4-HYDROXYPHENYLMETHAN-BISPHOSPHONSÄURE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 47: 1, 1 — 5

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509008046838

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509008046838>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 54.¹ SYNTHESE VON 4-HYDROXYPHENYLMETHAN- BISPHOSPHONSÄURE

HANS GROSS und SIGRID OZEGOWSKI

*Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR,
 Rudower Chaussee 5, DDR-1199 Berlin-Adlershof*

(Received April 12, 1989)

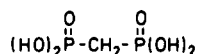
Aus 3.5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylmethan-phosphonsäurediethylester **5** konnte mittels NBS das in Benzylstellung bromierte Phosphonat **6** dargestellt werden, dessen Umsetzung mit Triethylphosphit in hohen Ausbeuten zum Bisphosphonat **4** führte. Mit Trimethylsilylbromid/H₂O entstand aus **4** die an der aromatischen Hydroxylgruppe silylierte Bisphosphonsäure **7**, während saure Hydrolyse von **4** unter gleichzeitiger Dealkylierung in quantitativer Ausbeute die Titelverbindung **2** gab. Wie erwartet, ist **2** am aromatischen Kern sowie am phenolischen Hydroxyl substituierbar: Umsetzung mit Orthoameisensäureester führte zum Ethoxyphenylmethanphosphonat **9**, während mit Brom die Dibrom-bisphosphonsäure **10** entstand.

3.5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylmethane phosphonic acid diethylester **5** and NBS gave the benzyl-brominated phosphonate **6**, which could be converted with triethylphosphite into the bisphosphonate **4** in high yields. The bisphosphonate **4** with trimethylsilyl bromide/H₂O gave the O-arylsilylated bisphosphonic acid **7**, while by hydrolysis under acidic conditions and simultaneous dealkylation the title compound **2** was formed in nearly quantitative yield. As expected, **2** can be substituted both in the aromatic ring and in the phenolic hydroxyl: with orthoformic ester the ethoxyphenylmethane phosphonate **9** and with bromine the dibromo-bisphosphonic acid **10** is formed.

Key words: 4-Hydroxyphenylmethane bisphosphonic acid; arylmethane bisphosphonate; dealkylation of alkylaromatic compounds; ¹H-, ¹³C-, ³¹P-NMR data.

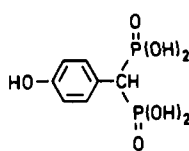
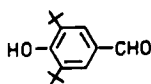
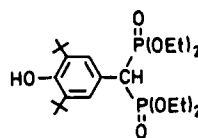
EINLEITUNG

Methanbisphosphonsäure **1** und hiervon abgeleitete C-substituierte Derivate unterschiedlicher Struktur finden als hydrolysestabile Pyrophosphat-Analoga Anwendung in der medizinischen Diagnostik sowie zur Therapie von Knochen-erkrankungen und zeigen z.T. bemerkenswerte virustatische Eigenschaften.^{2,3} Zweifellos ist dies die Ursache für die auffallende synthetische Aktivität verschiedener Arbeitskreise zur Gewinnung neuer Bisphosphonsäurederivate.⁴



1

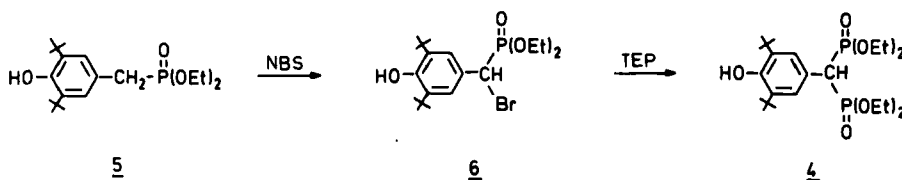
Wir berichten im folgenden über Versuche zur Synthese der bisher unbekannten 4-Hydroxyphenylmethan-bisphosphonsäure **2**. Die Verbindung sollte die Einführung weiterer für die oben genannten Applikationen interessanter Reste in den aromatischen Kern erlauben.

**2****3****4**

Aus 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzaldehyd **3** erhielten wir früher direkt mit Diethylphosphit (DEP) in Gegenwart von Aminen oder aus funktionellen Derivaten von **3** mit Triethylphosphit (TEP) den Bisphosphonsäureester **4**.^{5,6} Die Übertragung der hier erarbeiteten Synthesemethoden zur Darstellung des Tetraesters von **2** aus 4-Hydroxybenzaldehyd gelang nicht.⁶ Offensichtlich sind die beiden tert.-Butylreste bei **3** für die Umwandlung der Aldehydfunktion in das Bisphosphonat essentiell.

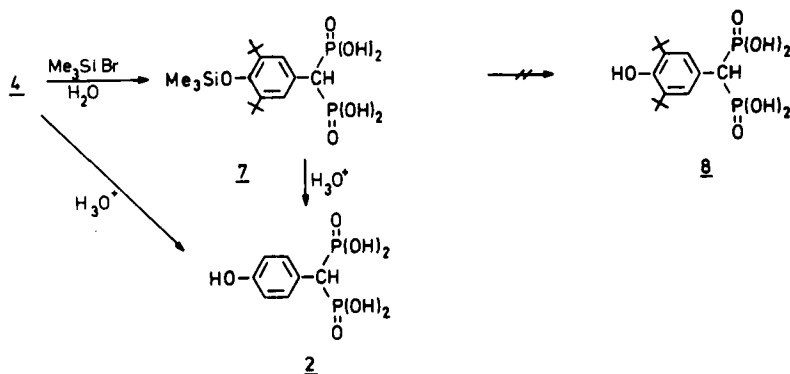
ERGEBNISSE

Für eine Synthese der Titelverbindung **2** mußte aus den oben genannten Gründen der Umweg über **4** eingeschlagen werden, dessen Hydrolyse und Entalkylierung zu **2** führen sollte. Hierzu suchten wir zunächst nach einem einfacheren Verfahren zur Synthese von **4**. Als Startprodukt verwendeten wir das leicht zugängliche 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylmethanphosphonat **5**,⁵ das mit N-Bromsuccinimid (NBS) glatt zu **6** reagierte. Die Verbindung ließ sich in 55% iger Ausbeute kristallin isolieren. Erwärmte man **6** mit Triethylphosphit, so entstand **4** in 81% iger Ausbeute. Setzten wir das aus **5** mit NBS erhaltene **6** in situ mit Triethylphosphit um, so entstand **4** in 90% iger Ausbeute, bezogen auf **5**.



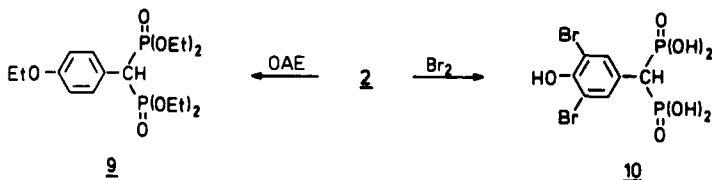
Zum Versuch der Abspaltung der Estergruppe von **4** setzten wir zunächst mit überschüssigem Trimethylsilylbromid und dann mit Wasser um. Als Reaktionsprodukt erhielten wir jedoch nicht die erwartete Bisphosphonsäure **8**, sondern in 93% iger Ausbeute die an der phenolischen OH-Gruppe silylierte Bisphosphonsäure **7**. Die Reaktion von **4** mit Trimethylsilylbromid hatten wir bereits früher untersucht.⁷ Wir erhielten damals jedoch, wie dort ausdrücklich vermerkt, keine korrekten Analysendaten. Vermutlich lag ein Gemisch von **7** und **8** vor.

Dagegen gelang die Hydrolyse des Tetraesters **4** überraschend einfach durch 8-stündiges Kochen mit konz. Salzsäure, wobei interessanterweise auch die beiden tert.-Butylreste vollständig vom aromatischen Kern abgespalten wurden. Die gewünschte Bisphosphonsäure konnte so in einem Zuge in praktisch quantitativer Ausbeute isoliert werden. Bei Versuchen zur Desilylierung von **7**



durch Kochen mit Salzsäure im Hinblick auf die Gewinnung von **8** wurden ebenfalls die beiden tert.-Butylreste abgespalten; **2** wurde in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten.

Von den Reaktionen der Bisphosphonsäure **2** wurde bisher die Veresterung und die Bromierung untersucht. Beim Erwärmen von **2** mit Orthoameisensäuretriethylester (OAE) trat neben Veresterung der Phosphonsäurereste auch Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe unter Bildung des Bisphosphonsäuretetraesters **9** ein.



Wie erwartet, läßt sich **2** am aromatischen Kern substituieren. So führte die Umsetzung mit Brom in wässrigem Medium in 70% iger Ausbeute zur 3,5-Dibrom-4-hydroxyphenylmethan-bisphosphonsäure **10**. Mit der Bisphosphonsäure **2** steht demnach ein Produkt zur Verfügung, das für weitere Funktionalisierung in verschiedener Weise offen ist.

DANK

Herrn Dr. B. Costisella danken wir für Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: ^1H -NMR: Tesla 587 a, Standard: HMDS intern; ^{31}P -NMR: Varian CFT 20, Standard: H_3PO_4 extern; ^{13}C -NMR: Bruker MFL 400, Standard: HMDS (1.92 ppm). Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten J in Hz.

α -Brom- α -(4-hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-phenyl)methan-phosphonsäurediethylester 6. Eine Mischung aus 3.5 g (0.01 mol) 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-phenyl-methan-phosphonsäurediethylester **5** und 1.8 g (0.01 mol) N-Bromsuccinimid in 30 ml absolutem Tetrachlorkohlenstoff wird unter UV-Bestrahlung mit einer 250 W-Lampe 4 Stdn. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak.

erhält man einen öligen Rückstand, der gegebenenfalls nach Zusatz von Petrolether langsam durchkristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 2.4 g (55%) **6**, F. 104–105°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ_{Me₃C}: 1.36 s (9H), δ_{CH}: 4.77 d (1H, J: 13), δ_{OH}: 5.24 bs (1H), δ_{an C2,6}: 8.3 d (2H, J: 2); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ_{CH}: 42.9 d (J_{PC}: 162).

C₁₉H₃₂BrO₄P (435.35) Ber. C 52.42 H 7.41 Br 18.36%
Gef. 52.50 7.56 18.12%

4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-phenylmethan-bisphosphonsäure-tetraethylester **4**.

(a) aus **6**

Eine Lösung von 2.4 g (0.0055 mol) **6** und 1.7 ml (0.01 mol) Triethylphosphit in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran wird 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 2.2 g (81%) **4**, F. 139–141°C; nach Umkristallisation aus Essigester/Petrolether F. 141°C (Lit.⁵: 138–142°C).

(b) aus **5**

Zu einer Lösung von 21.4 g (0.06 mol) **5** in 200 ml absolutem Tetrachlorkohlenstoff gibt man 10.8 g (0.06 mol) N-Bromsuccinimid und rührt 4 Stdn. unter UV-Bestrahlung mit einer 250 W-Lampe. Nach Erkalten der Lösung filtriert man vom ausgefallenen Succinimid ab, versetzt das Filtrat mit 10.3 ml (0.06 mol) Triethylphosphit und kocht die Lösung 3 Stdn. unter Rückfluß. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Die anfallenden Kristalle werden aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 26.5 g (90%) **4**, F. 139–141°C.

4-Trimethylsilyloxy-3,5-di-tert.-butyl-phenylmethan-bisphosphonsäure **7**. Eine Lösung von 4.9 g (0.01 mol) **4** in 30 ml absolutem Methylenchlorid versetzt man mit 9.2 g (0.06 mol) Trimethylbromsilan und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. hydrolysiert man mit ca. 30 ml Wasser. Man erhält 4.2 g (93%) **7**, farblose Kristalle, F. 228–233°C.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ_{Me₃Si}: 0.2 s, δ_{Me₃C}: 30.2 s, δ_{Me₃C}: 34.3 s, δ_{CH}: 47.5 t (J: 138), δ_{C1}: 122.2 t (J: 8), δ_{C2,6}: 127.4 t (J: 6), δ_{C3,5}: 135.8 t (J: 2), δ_{C4}: 153.2 s; ³¹P-NMR (CHCl₃): δ: 10.2.

C₁₈H₃₄O₇P₂Si (452.51) Ber. C 47.78 H 7.57%
Gef. 47.63 8.19%

4-Hydroxyphenylmethan-bisphosphonsäure **2**

(a) aus **4**

Man suspendiert 4.9 g (0.01 mol) **4** in 50 ml konz. Salzsäure und kocht 8 Stdn. unter Rückfluß; dabei löst sich der Ester langsam auf. Nach Entfernen der Salzsäure erhält man 2.7 g (prakt. quant.) **2**, farblose Kristalle, F. 342–345°C.

³¹P-NMR (H₂O): 17.8.

Bis-cyclohexylammoniumsalz: Man erwärmt das wie oben gewonnene **2** in 30 ml Ethanol mit 3.0 g Cyclohexylamin, versetzt mit Ether, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol-Wasser um (4.0 g, 86%), F. 270–272°C.

¹H-NMR (D₂O): δ_{CH}: 3.2 t (1H, J: 23), δ_{an C3,5}: 6.8 d (2H, J: 8), δ_{an C2,6}: 7.3 d (2H, J: 8); ¹³C-NMR (D₂O): δ_{CH}: 46.8 t (J_{PC}: 127).

C₁₉H₃₆N₂O₇P₂ (466.46) Ber. C 48.92 H 7.78 N 6.01%
Gef. 48.93 8.02 6.34%

(b) aus **7**

Man suspendiert 1 g (0.0022 mol) **7** in 30 ml konz. Salzsäure und kocht unter Rückfluß. Nach 6 Stdn. wird die klare Lösung eingengt, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, mit Cyclohexylamin versetzt und wie oben aufgearbeitet. Man erhält 1.03 g (prakt. quant.) **2**-Bis-cyclohexylammoniumsalz, F. 266–268°C.

4-Ethoxyphenylmethan-bisphosphonsäuretetraethylester **9**. 2.68 g (0.01 mol) **2** werden in 20 ml Orthoameisensäuretriethylester suspendiert und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich die Säure langsam löst. Man entfernt überschüssigen Orthoameisensäureester i. Vak., nimmt den Rückstand in Ether auf, wäscht mit Na₂CO₃-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Abdampfen des Ethers destilliert man den Rückstand i. Vak. (Kugelrohr), Kp_{0.01}: 165–167°C, Ausbeute: 2.9 g (71%) **9**.

¹H-NMR (CDCl₃): δ_{POCH₂CH₃}: 1.10 t und 1.23 t (12H, J: 8), δ_{OCH₂CH₃}: 1.35 t (3H, J: 8), δ_{CH}: 3.61 t (1H, J: 25), δ_{OCH₂CH₃}: 4.0 m (10H), δ_{an C3,5}: 6.78 d (2H, J_{HH}: 9), δ_{an C2,6}: 7.32 d (2H, J_{HH}: 9, J_{PCCCH}: 2.5); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ_{CH}: 44.1 t (J_{PC}: 134); ³¹P-NMR (CHCl₃): δ: 18.8.

C₁₇H₃₀O₇P₂ (408.38) Ber. C 50.00 H 7.40%
Gef. 50.10 7.64%

4-Hydroxy-3.5-dibrom-phenylmethan-bisphosphonsäure 10. Eine Lösung von 1.3 g (0.005 mol) **2** in 10 ml Wasser versetzt man mit 0.5 ml (0.01 mol) Brom und rührt 10 Min. bei Raumtemperatur. Man engt die Lösung i. Vak. ein, nimmt den öligen Rückstand in wenig Ethanol auf und gibt 1 ml Cyclohexylamin zu. dabei fallen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und mit Ether gewaschen werden, F. 283°C (Ethanol/Ether), Ausbeute: 1.8 g (70%) **10**-Cyclohexylammoniumsalz.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ_{CH} : 3.53 t (1H, J : 24), $\delta_{\text{an C}}$: 2.6: 7.64 s (2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ_{CH} : 46.5 t (J_{PC} : 126); $^{31}\text{P-NMR}$ (H_2O): δ : 16.5.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_7\text{P}_2$ (525.09) Ber. C 29.73 H 4.03 Br 30.44 N 2.67%
Gef. 29.62 4.27 29.10 2.75%

LITERATUR

53. Mitteilung: M. Schnell und H. Groß, *Z. Chem.*, im Druck.
- S. Unterspann, *Eur. J. Nucl. Med.* **1**, 151 (1976); G. Subramanian, J. G. McAfee, R. J. Blair, E. A. Kellfelz und F. D. Thomas, *J. Nucl. Med.* **16**, 744 (1975); E. Deutsch und K. Libson, *Comments Inorg. Chem.* **3**, 83 (1984); F. Wingen, H. Sterz, H. Blum, H. Möller, W. Pittermann, B. L. Pool, H. J. Sinn, H. Spring und D. Schmähl, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **111**, 209 (1986) und die hier zit. Literatur; H. Fleisch, "Chemistry and Mechanism of Action of Bisphosphonats", in: *Bone Resorption, Metastasis and Diphosphonates*, S. Garatti, ed., Raven Press, New York 1985, S. 33; W. Forth, *Kin. Wochenschr.* **64**, 575 (1986); G. Holz, G. Delling und R. Ziegler, *Dt. Med. Wochenschr.* **108**, 1954 (1983); K. Lindenhayn, H. Hähnel, K. Trzenschik, G. Bühler und H. M. Heilmann, *Dt. Gesundh. Wesen* **39**, 1725 (1984); M. D. Francis und R. R. Mortodam, "Chemical, Biochemical, and Medicinal Properties of the Diphosphonates", in: R. L. Hildebrand (Ed.), *The Role of Phosphonates in Living Systems*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida 1983, S. 55 und die hier zit. Literatur.
- J. A. Boezi, *Pharm. Ther.* **4**, 231 (1979); D. W. Hutchinson, *Antiviral Res.* **5**, 193 (1985); D. W. Hutchinson, *IRCS Med. Science* **14**, 965 (1986) und die hier zit. Literatur; D. W. Hutchinson, M. Naylor und G. Semple, *Chemica Scripta* **26**, 91 (1986).
- D. W. Hutchinson, G. Semple und D. M. Thornton in: *Proceedings of the 2nd Intern. Symp. on Phosphorus Chem. Directed towards Biology*, Lodz, Poland, 8–12. Sept. 1986, Elsevier Science Publ. B. V. Amsterdam 1987; Y. Edmonds-Alt, J. Cl. Breliere und R. Roncucci, *Biochem. Pharmacology* **34**, 4043 (1985); D. W. Hutchinson und D. M. Thornton, *J. Organometallic Chem.* **340**, 93 (1988); Ch. E. McKenna, L. A. Khawli, W.-I. Ahmad, Ph. Pham und J.-P. Bongartz, *Phosphorus and Sulfur* **37**, 1 (1988) und die hier zit. Literatur.
- H. Groß, H. Seibt und I. Keitel, *J. prakt. Chem.* **317**, 890 (1975).
- M. Oswiecimska, B. Costisella, I. Keitel und H. Groß, *J. prakt. Chem.* **318**, 403 (1976).
- H. Groß, Ch. Böck, B. Costisella und J. Gloede, *J. prakt. Chem.* **320**, 344 (1978).