

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 65.¹ SYNTHESE DER METHANTRISPHOSPHONSÄURE

Hans Gross^a; Burkhard Costisella^a; Iris Keitel^a; Sigrid Ozegowski^a

^a Zentrum für Selektive Organische Synthese, Berlin

To cite this Article Gross, Hans , Costisella, Burkhard , Keitel, Iris and Ozegowski, Sigrid(1993) ' α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 65.¹ SYNTHESE DER METHANTRISPHOSPHONSÄURE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 83: 1, 203 – 207

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308034363

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308034363>

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 65.¹ SYNTHESE DER METHANTRISPHOSPHONSÄURE

HANS GROSS, BURKHARD COSTISELLA, IRIS KEITEL und
SIGRID OZEGOWSKI

*Zentrum für Selektive Organische Synthese, Rudower Chaussee 5,
D-12489 Berlin, Bundesrepublik Deutschland*

Herrn Prof. Dr. Drs. h. c. mult. Horst Böhme in Dankbarkeit
zum 85. Geburtstag

(Received June 7, 1993)

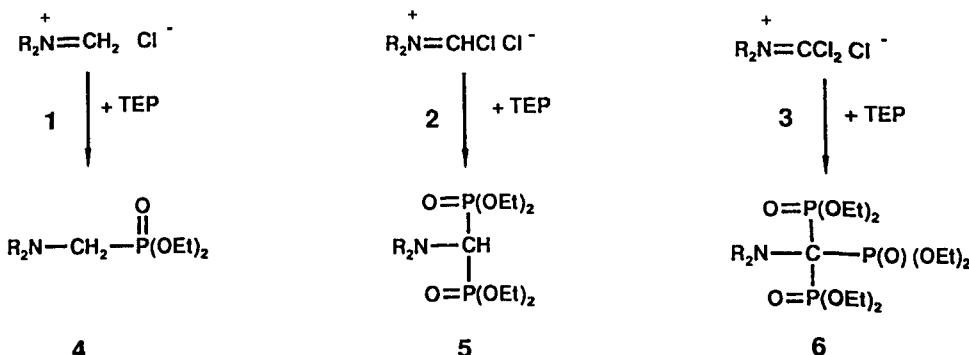
Durch Reaktion des Methanebisphosphonsäuretetraethylesters **9** mit NaH/Phosphorigsäurediethyl-esterchlorid und anschließender Oxidation mit Luftsauerstoff ist der Methantrisphosphonsäurehexaethylester **10** in mäßiger Ausbeute, aber in reiner Form zugänglich. Die gleiche Verbindung entsteht aus Bis-(diethylphosphono)diazomethan **11** mit Diethylphosphit in Gegenwart von Cu-Acetylacetonat. **10** kann mittels BTMS/H₂O in die Trisphosphonsäure **13** überführt werden, die sich als stabile Verbindung erwies.

By reaction of methanebisphosphonate **9** with NaH/diethyl chlorophosphite and in situ oxidation with atmospheric oxygen the methanetrisphosphonic acid hexaethylester **10** in moderate yields, but in pure form is available. The same product is formed from tetraethyl diazomethane diphosphonate **11** and diethylphosphite in presence of Cu-acetylacetone. **10** can be transformed using the BTMS/H₂O-method to the trisphosphonic acid **13**, which is a stable compound.

Key words: Methane trisphosphonic acid hexaethylester; methane trisphosphonic acid.

EINLEITUNG

Michaelis-Arbusov-Reaktionen zwischen Methylenimmoniumsalzen **1** und Triethylphosphit (TEP) wurden erstmalig von H. Böhme und Mitarb.² durchgeführt.



Die Umsetzungen verlaufen, anders als bei nicht aktivierten Alkylhalogeniden, bereits unter sehr milden Bedingungen. Nach dem gleichen Verfahren stellten wir später aus Chlormethylenimmoniumchlorid **2** und TEP bei –40°C bis Raumtem-

peratur das Bisphosphonat **5** dar.³ Für die Synthese der C-unsubstituierten Methanbisphosphonsäuretetraalkylester aus Dihalogenmethanen und Trialkylphosphit sind wesentlich energischere Reaktionsbedingungen erforderlich.⁴ Kuchar und Mitarb.⁵ erhielten schließlich aus dem Dichlormethylenimmoniumchlorid **3** ebenfalls bei nur -30° bis Raumtemperatur das erste definierte Trisphosphonomethanderivat **6**.

Das letztgenannte Produkt **6** enthält, ebenso wie die später von uns durch Addition von Diethylphosphit (DEP) an 7,7-Diethylphosphonochinonmethiden synthetisierten Trisphosphorylderivate, jeweils noch einen Substituenten am Methinkohlenstoff.⁶ Bei dem großen praktischen Interesse, das der Methanbisphosphonsäure-bzw. dem Dichlorerivat zur Diagnostik und Therapie von Knochenerkrankungen zukommt,⁷ stellte sich die Frage nach der Darstellbarkeit der Methantrisphosphonsäure und deren Ester. Die von Budnick und Garwood⁸ beschriebene Synthese aus Chloroform und Na-DEP ist nicht reproduzierbar. In dem angegebenen Patent fehlen darüber hinaus sämtliche physikalischen Daten und Beweise, die die Struktur als Trisphosphorylverbindung sicherstellen.

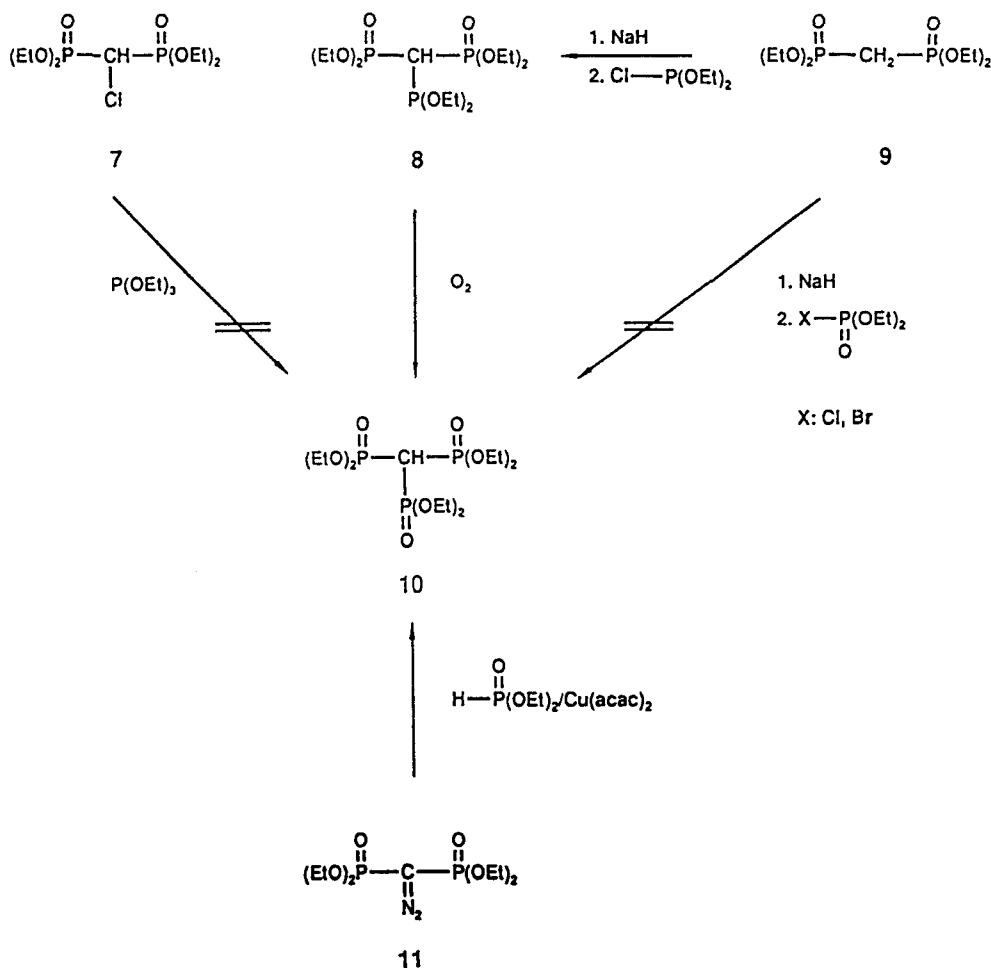
In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese des Methantrisphosphonsäurehexaethylesters und der Methantrisphosphonsäure berichtet.

ERGEBNISSE

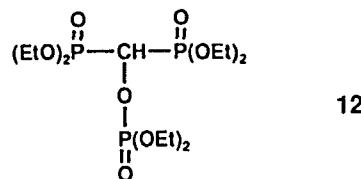
Bei Versuchen, die Aminofunktion bei **6** durch Reduktion gegen Wasserstoff zu ersetzen, trat nur P-C-Spaltung ein. Beim Erwärmen von Chlormethanbisphosphonsäuretetraethylester **7** mit TEP auf $160-170^{\circ}\text{C}$ wurde zwar Ethylchloridentwicklung beobachtet, es entstand jedoch lt. ^{31}P -NMR-Spektrum ein sehr komplexes Reaktionsgemisch, das destillativ nicht zu trennen war und außer Pyrophosphat und **9** auch nicht spurenweise Signale des Trisphosphonates **10** erkennen ließ. Im Gegensatz zu dem extrem elektrophilen C-Atom der Böhme'schen Immoniumsalze ist das Chloratom bei **7** durch die beiden Phosphonogruppen stark deaktiviert und dürfte, wie Brommalonester, eher zu Oxidationsreaktionen neigen. Auch die Phosphorylierung des Na-Salzes vom Methanbisphosphonsäuretetraethylester **9** mit Chloro- bzw. Bromo-diethylphosphat gab auch unter sehr milden Reaktionsbedingungen undefinierte, komplexe Reaktionsgemische, in denen wir im erstgenannten Versuch eindeutig nur Tetraethylpyrophosphat, im letzteren Fall auch Methanphosphonsäurediethylester nachweisen konnten.

Dagegen ließ sich **9** nach einem von Lee und Wiemer⁹ kürzlich für die α -Phosphorylierung von Ketonen und Carbonsäureestern beschriebenen Verfahren in das Diethoxyphosphinobisphosphonat **8** überführen, das ohne Isolierung durch Röhren im offenen Gefäß zum Methantrisphosphonsäurehexaethylester **10** oxidiert werden konnte. Die Verbindung ließ sich destillativ oder durch HPLC in ca. 30%iger Ausbeute in reiner Form gewinnen. Als Co-Produkt wurde bei der Destillation als Vorlauf stets das Bisphosphonat **9** zurückhalten.

Bei Reaktion von Bis-(diethylphosphono)diazomethan **11** mit DEP in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{acac})_2$, einer von Polozov und Mitarbeitern¹⁰ für die Phosphorylierung von Diazo-Ketonen bzw. -Estern beschriebenen Methode, erhielten wir als Hauptprodukt das Bisphosphonat **9** und in ca. 20 %iger Ausbeute **10**, das lt. ^{31}P -NMR noch

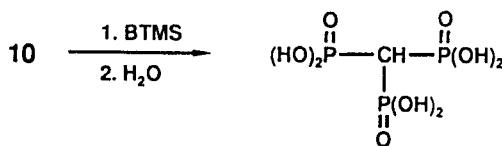


geringfügig mit dem von Quimby und Mitarbeitern¹¹ aus Phosgen und Na-DEP erstmalig dargestellte (Bis-diethylphosphonomethyl)-diethylphosphat **12** verunreinigt war. Für die Bildung von **12** aus **11** und DEP haben wir bislang keine befriedigende Erklärung.



Der Trispnsphonsäureester **10** ließ sich glatt mit Bromtrimethylsilan (BTMS)/H₂O¹² zur sirupösen Methan-trispnsphonsäure **13** hydrolyseren, die in Form des Cyclohexylammoniumsalzes charakterisiert werden konnte.

Im Gegensatz zu dem aminosubstituierten Trispnsphonat **6**, bei dem auch unter schonendsten Bedingungen (pH-kontrollierte Solvolyse des Esters) stets P-C-Spaltung beobachtet wurde,¹³ erwies sich die Trispnsphonsäure **13** als stabil.



STRUKTURERMITTlung

Die ^{31}P -NMR-Spektren von **10** bzw. **13** zeigen nur 1 Resonanzsignal, was die Äquivalenz der Phosphoratome bestätigt. Die ^1H - bzw. ^{13}C -Spektren beweisen eindeutig die Struktur der Trisphosphorylverbindungen **10** und **13**. Das Methinproton bzw. der Methinkohlenstoff zeigt eine Quadruplettaufspaltung, die durch Kopplung mit 3 äquivalenten Phosphorkernen zustande kommt (siehe Tabelle I).

TABELLE I
Charakteristische NMR-Daten von **10** bzw. Salz von **13** (δ in ppm)

Verbindung	^{31}P	^1H	^{13}C
		CH (J_{PCH} in Hz)	CH (J_{PC} in Hz)
10	14.40 ^a	3.23q ^c (24.2)	40.34q ^c (121.9)
13 (Cyclohexyl- ammoniumsalz)	12.85 ^b	2.73q ^d (22.3)	45.16q ^d (102.2)

^a in CHCl_3 ^b in H_2O ; Referenz: 85 % H_3PO_4 extern

^c in CDCl_3 ; Referenz: HMDS intern

^d in D_2O ; Referenz: HMDS extern

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit folgenden Geräten: ^1H - und ^{13}C -NMR: Bruker WP 200 SY; ^{31}P -NMR: Tesla 587 A.

Methantrisphosphonsäurehexaethylester **10**. a) aus **9** und Diethylchlorophosphit: Zu einer Suspension von 0,24 g (10 mmol) NaH in 20 ml abs. Benzol tropft man unter Rühren bei RT 2,88 g (10 mmol) **9**. Anschließend gibt man 1,8 ml (10 mmol) einer 80%igen benzohischen Lösung von Diethylchlorophosphit dazu und röhrt 3 Stdn. bei RT, versetzt mit 12 ml 1 N Essigsäure in Ether, saugt über Kieselgur ab und engt die Lösung i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird ca. 15 Stdn. bei RT unter Rühren an der Luft oxidiert, in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Eiswasser ausgeschüttelt und die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Man engt im Vak. ein und destilliert den öligen Rückstand im Kugelrohr.

Ausbeute: 0,98 g (23%) **10**, $K_{p,0,01} = 135\text{--}138^\circ\text{C}$, $n_D^{24} = 1.4475$

$C_{13}H_{31}O_9P_3$ (424,3) Ber. C 36.80 H 7.36 P 21.90
Gef. 36.30 7.68 21.60

NMR-Daten s. Tabelle I

b) aus **11** und Diethylphosphit: Zu einem Gemisch aus 0,28 g (2 mmol) Diethylphosphit und 0,058 g (0,22 mmol) Cu-II-acetylacetonat in 5 ml abs. Xylol gibt man innerhalb von 3 Std. unter Argon eine Lösung von 2,2 g (7 mmol) **11**¹⁴ und 4,56 g (33 mmol) Diethylphosphit in 10 ml Xylol und erwärmt 8 Std. am Rückfluß, wobei die grünblaue Farbe langsam in ein zartes Grün übergeht. Nach Stehen über Nacht wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand zweimal im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0,59 g (20%) **10** und **12** $K_{p,0,01} = 125\text{--}130^\circ\text{C}$, $n_D^{24} = 1.4420$

³¹P-NMR (CHCl₃): 14,46 ppm **10**
13,75 d ppm, -0,97 t ppm ($J_{pp} = 13,9$ Hz) **12**

Methantrisphosphonsäure **13**: Eine Lösung von 0,85 g (2 mmol) **10** und 2,66 ml (20 mmol) BTMS in 10 ml abs. CH₂Cl₂ wird 3 Std. am Rückfluß erwärmt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels versetzt man mit 5 ml Wasser und engt i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 0,79 g (8 mmol) Cyclohexylamin versetzt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,85 g (77%), Fp. 210–211°C

$C_{19}H_{46}N_3O_9P_3$ (553,5) Ber. N 7.59 P 16.78
Gef. 7.10 16.39

NMR-Daten s. Tabelle I

DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Frau Dr. A. Kunath danken wir für HPLC-Untersuchungen.

LITERATUR

1. 64. Mitteilung: M. Schnell, M. Ramm und A. Köckritz, *J. prakt. Chem. im Druck*.
2. H. Böhme und K. Hartke, *Chem. Ber.*, **93**, 1305 (1960); H. Böhme, L. Koch und E. Köhler, *Chem. Ber.*, **95**, 1849 (1962).
3. H. Groß, B. Costisella und L. Haase, *J. prakt. Chem.*, **311**, 577 (1969).
4. C. H. Roy, USP 3251907 (28.8.1962, ang. 17.5.66). C. A. **65**, 3908 d.
5. V. P. Kuchar, V. I. Pasternak und A. V. Kirsanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **42**, 1169 (1972).
6. H. Groß, S. Ozegowski und B. Costisella, *Phosphorus and Sulfur*, **47**, 7 (1990).
7. "Boehringer Mannheim, Literatur Analyse and Retrieval System" Clodronat-Bibliographie, S. 1–281, Februar 1992 (273 Lit.-Referate).
8. E. G. Budnick und N. J. Garwood, U.S. 3.471552, 7.10.69. C. A., **71**, 124666g.
9. K. Lee und D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **56**, 5556 (1991).
10. A. M. Polozov, N. A. Polezhaeva, A. V. Mustaphin, A. V. Khotinen und B. A. Arbuzov, *Synthesis*, **1990**, 515.
11. O. T. Quimby, J. B. Prentice und D. A. Nicholson, *J. Org. Chem.*, **32**, 4111 (1967).
12. C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung und M. C. McKenna, *Tetrahedron Letters*, **2**, 155 (1977); H. Groß, Ch. Böck, B. Costisella und J. Gloede, *J. prakt. Chem.*, **320**, 344 (1978).
13. H. Groß, I. Keitel, B. Costisella und C. E. McKenna, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **61**, 177 (1991).
14. A. B. Khare und C. E. McKenna, *Synthesis*, **1991**, 405.