

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 67¹. ZUR REAKTION VON SALICYLALDEHYD MIT TRIETHYLPHOSPHIT. EINE NEUE C → O-PHOSPHORYLGRUPPENMLAGERUNG

Hans Gross^a; Burkhard Costisella^a; Sigrid Ozegowski^a; Iris Keitelé^a; K. Forner^b

^a Zentrum für Selektive Organische Synthese, Berlin ^b Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e. V., Berlin

To cite this Article Gross, Hans , Costisella, Burkhard , Ozegowski, Sigrid , Keitelé, Iris and Forner, K.(1993) ' α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 67¹. ZUR REAKTION VON SALICYLALDEHYD MIT TRIETHYLPHOSPHIT. EINE NEUE C → O-PHOSPHORYLGRUPPENMLAGERUNG', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 84: 1, 121 – 128

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308034322

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308034322>

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 67¹. ZUR REAKTION VON SALICYLALDEHYD MIT TRIETHYLPHOSPHIT. EINE NEUE $C \rightarrow O$ -PHOSPHORYLGRUPPENUMLAGERUNG

HANS GROSS, BURKHARD COSTISELLA, SIGRID OZEGOWSKI und
IRIS KEITEL

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

und

K. FORNER

*Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin
e. V., Alfred Kowalke Str. 4, 10315 Berlin, Bundesrepublik Deutschland*

Herrn Prof. Dr. Werner Schroth mit allen guten Wünschen zum 65. Geburtstag

(Received August 3, 1993; in final form August 24, 1993)

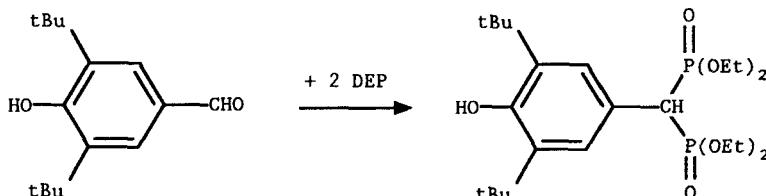
Bei Versuchen zur Synthese des 2-Hydroxy-phenylmethan-bisphosphonates **6** aus Salicylaldehyd und Triethylphosphit erhielten wir in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur jeweils ein komplexes Gemisch unterschiedlicher Produkte, von denen sich einige in reiner Form isolieren und strukturell absichern ließen. **6** wurde nicht erhalten, statt dessen der Phosphat-Phosphonat-Ester **14**. Die auch auf unabhängigem Wege bewiesene Umwandlung von **6** in **14** entspricht einer neuen $C \rightarrow O$ -Phosphorylgruppenumlagerung.

Attempting to prepare the 2-hydroxy-phenylmethane-bisphosphonate **6** from salicylaldehyde and triethylphosphite depending on the temperature of the reaction in each case a complex mixture of different products were formed, some of them we could isolate in pure form and prove the structure. Instead of **6** we isolated the phosphate-phosphonate-ester **14**. The conversion of the preformed **6** to **14**, which we could prove independently, presents a new $C \rightarrow O$ -phosphoryl group rearrangement.

Key words: Arylmethane-bisphosphonates; phosphoryl group rearrangement; 2-diethylphosphoryloxy-phenylmethane phosphonate.

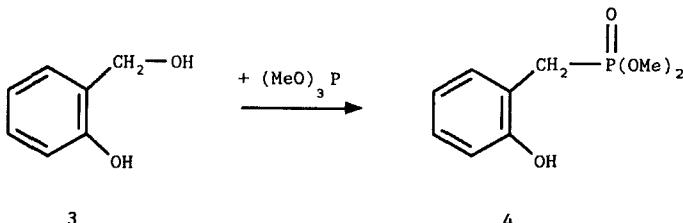
EINLEITUNG

Aus 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzaldehyd **1** und Diethylphosphit (DEP) erhielten wir früher den 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenylmethan-bisphosphonsäurete-

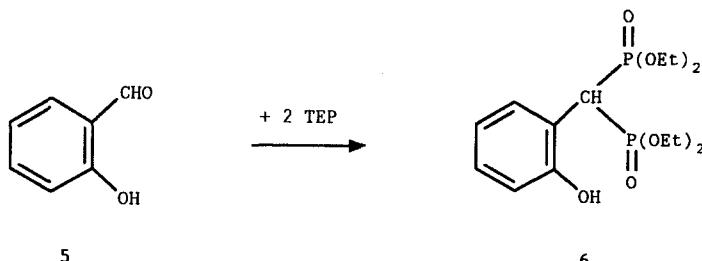


traethylester **2**.² Eine Übertragung dieser Methode auf *p*-Hydroxybenzaldehyd gelang nicht, auch Salicylaldehyd gab nur undefinierte Produkte.

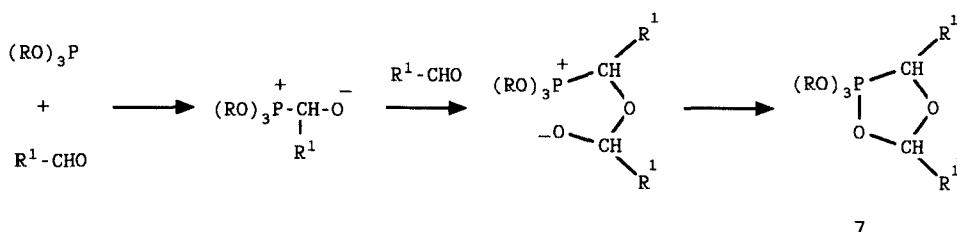
Nach Vogt³ reagiert Salicylalkohol **3** mit Trimethylphosphit exotherm unter Abspaltung von Methanol zu 2-Hydroxy-phenylmethan-phosphonsäureester **4**. Diese



zunächst unerwartete Reaktion wird verständlich, wenn man das Benzylkohlenstoffatom als "phenyloges Formaldehyd-Hydrat" ansieht. Sinngemäß sollte dann Salicylaldehyd **5** mit 2 Mol Triethylphosphit (TEP) zum 2-Hydroxy-phenylmethanbisphosphonat **6** reagieren. Wie andererseits Ramirez⁴ zeigte, reagieren Primär-



addukte aus Trialkylphosphit und Aldehyd mit einem zweiten Mol Aldehyd zu 1,4,2-Dioxaphospholanen **7**. Der Ablauf der im folgenden referierten Umsetzung



von Salicylaldehyd mit Triethylphosphit war deshalb von vornherein nicht mit Sicherheit voraussagbar.

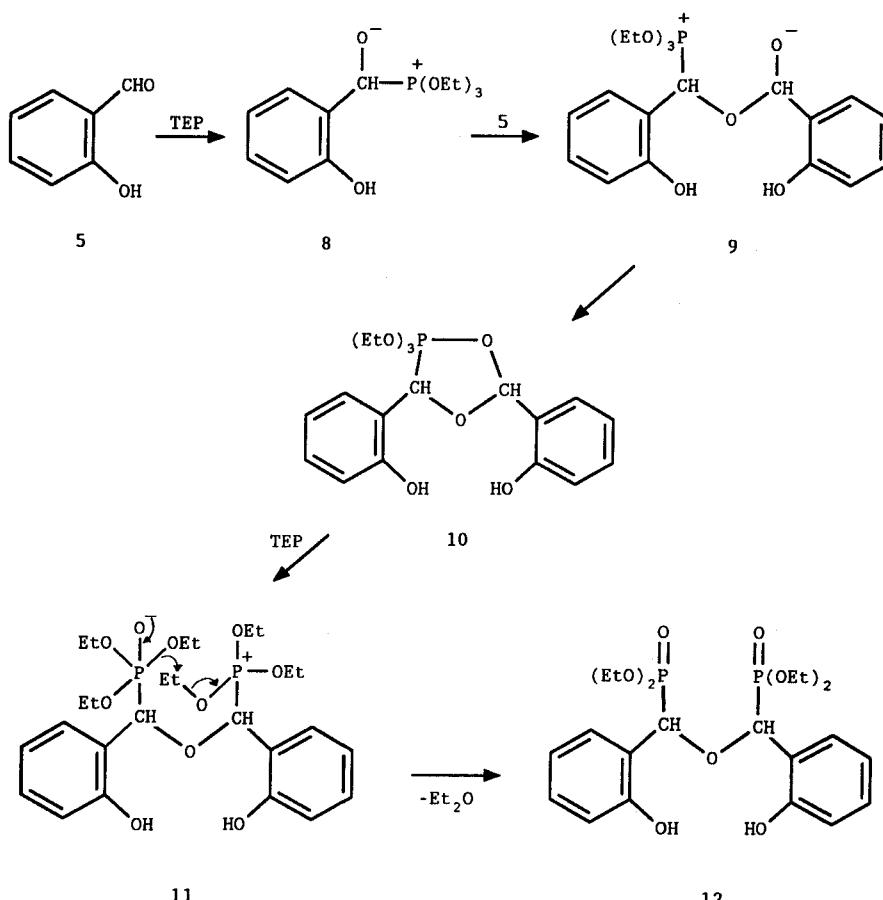
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Läßt man eine Mischung aus Salicylaldehyd **5** und überschüssigem TEP bei Raumtemperatur stehen, so scheiden sich nach 5 Tagen farblose Kristalle ab, deren Molmasse lt. Massenspektrum 502 beträgt. Aus den ¹³C-NMR Daten folgt für diese Verbindung die Struktur des diphosphorylierten Dibenzylethers **12**. Auch nach längerem Stehen (8 Wochen) konnte weiteres **12** isoliert werden. In der

Reaktionslösung wurde als zweites Produkt mittels ^{31}P -NMR der Phosphat-Phosphonat-Ester **14** nachgewiesen.

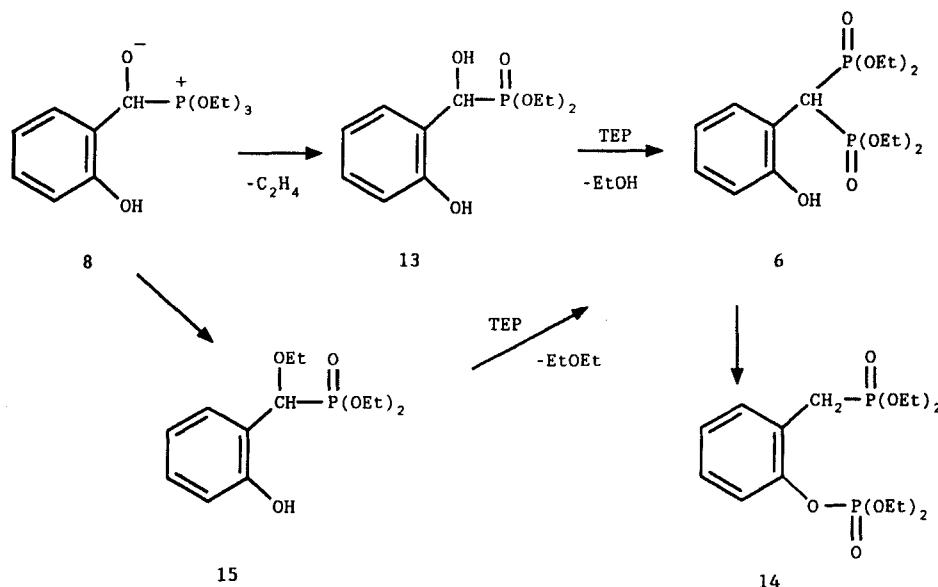
Bei 10-stündigem Erwärmen von **5** mit überschüssigem TEP wurde **14** in 43%iger Ausbeute erhalten. Laut Massenspektrum und ^{31}P -NMR-Spektrum enthielt das destillierte Produkt in geringer Menge das Oxaphosphol **22**. Der Vorlauf der Destillation erwies sich als Ethanophosphonsäurediethylester.

Zur Bildung des Ethers **12** sollte das Primärraddukt von TEP an **5**, das Phosphoniumsalz **8** mit weiterem **5** analog Ramirez⁴ über **9** zum pentacoordinierten 1,3,4-Dioxaphosphol **10** reagieren. Als aktiviertes Ester-Acetal ("phenyloges Orthoameisensäure-derivat") kann **10** mit TEP das Phosphoniumbetain **11** geben, das im Sinne der Pfeile zu **12** reagiert. Der hierbei erwartete Diethylether konnte bei der Reaktion von **5** mit TEP zweifelsfrei nachgewiesen werden.

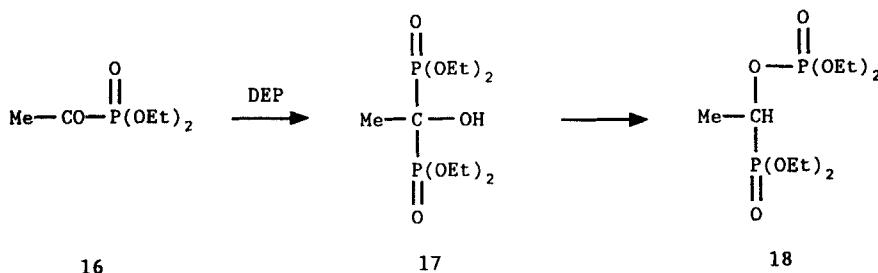


Phosphoniumbetaine können unter Protonentransfer und Ethyleneliminierung in Phosphonsäureester übergehen.⁵ Danach kann **8** in **13** übergehen, das als "Phosphono-Salicylalkohol," wie ursprünglich angenommen, zu **6** weiterreagiert.

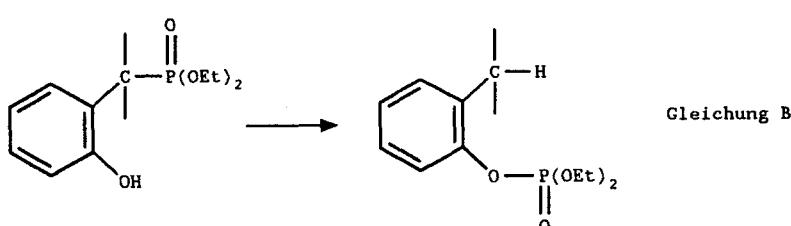
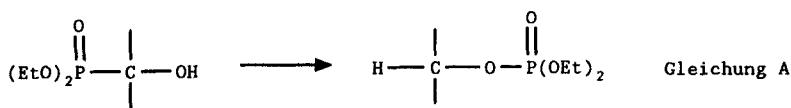
Denkbar wäre auch eine Transalkylierung von **8** zu **15**, das ebenfalls mit TEP in **6** übergehen könnte. Hauptprodukt war jedoch nicht **6**, sondern das Phosphat-Phosphonat **14**. Diese unerwartete Reaktion repräsentiert eine neue $\text{C} \rightarrow \text{O}$ -Phos-



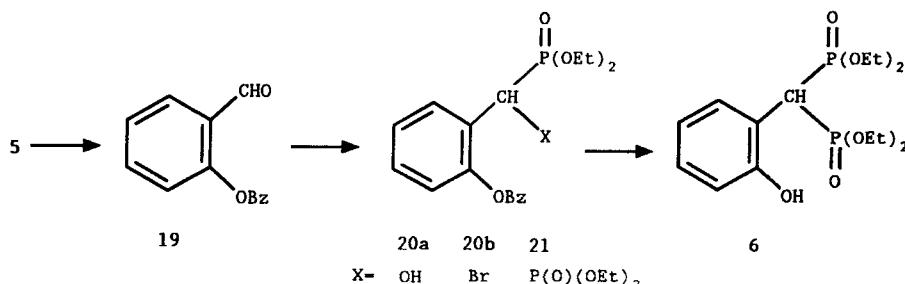
phorylgruppenumlagerung, eine "phenyloge" Variante bekannter Phosphorylgruppenwanderungen. So wandelt sich z.B. der aus Acetylphosphonat **16** und DEP erhältliche 1-Hydroxy-ethan-1,1-bisphosphonsäureester **17** beim Erwärmen quantitativ zum Phosphat-Phosphonat **18** um.⁶



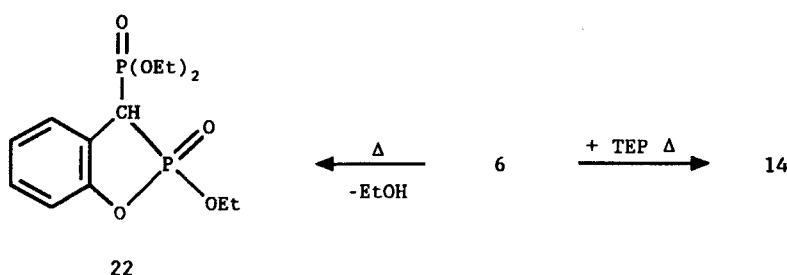
Diese Reaktion entspricht der Gleichung A, während in unserem Fall das Bisphosphonat **6** als "phenyloges" System nach Gleichung B weiterreagiert. Daß eine



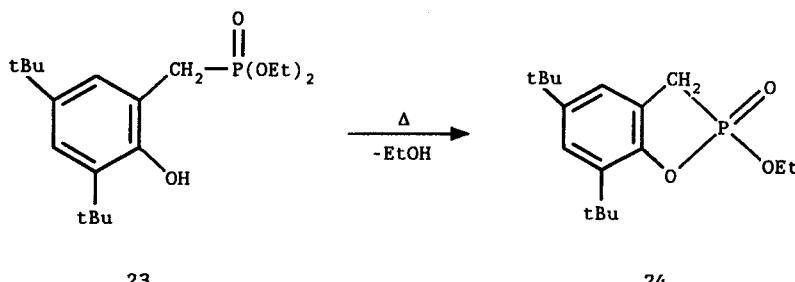
Umlagerungsreaktion in diesem Sinne ablaufen kann, ließ sich auf einem unabhängigen Weg beweisen. Salicylaldehyd **5** wurde mit Benzylchlorid in den Ether **19** überführt, der mit DEP das α -Hydroxy-phenylmethan-phosphonat **20a** gab. Austausch der Hydroxygruppe mit Thionylbromid führte zu **20b**, das sich *in situ* in das Bisphosphonat **21** umwandeln ließ.



Bei Debenzylierung von **21** wurde überraschenderweise zunächst das nicht umgelagerte Bisphosphonat **6** erhalten, das sich als stabil erwies und eindeutig charakterisiert werden konnte. Einfaches Erwärmen von **6** führte ebenfalls nicht zu dem Umlagerungsprodukt **14**, Hauptprodukt war die Verbindung **22**, die im ^{31}P -NMR-Spektrum zwei Signalgruppen (Diastereomere) im gleichen Verhältnis zeigte (37,4 und 16,9 ppm).



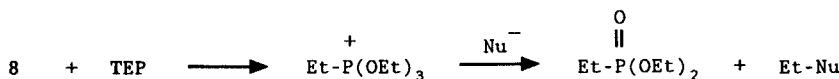
Eine ähnliche chemische Verschiebung hatten wir in einem analogen Fall beobachtet: erwärmten wir den Hydroxyarylphosphonsäureester **23**⁷ 4 Stdn. auf 110°C, so erhielten wir in 90%iger Ausbeute das Oxa-phosphol **24** (46,5 ppm).



Das Auftreten der Verbindung **22** hatten wir schon früher vermutet, da in dem auf 170°C erwärmten Gemisch aus **5** und TEP ein Produkt mit der für diese Verbindung erwarteten Massenzahl nachgewiesen wurde.

Da wie oben erwähnt, aus Salicylaldehyd **5** und TEP der Phosphat-Phosphonat-Ester **14** entstand, und Umlagerungsreaktionen dieser Art alkalikatalysiert verlaufen, erwärmen wir **6** mit dem schwach basischen TEP. Hierbei entstand dann eindeutig das umgelagerte Produkt **14**.

Die Bildung von Ethanphosphonsäurediethylester beim Erwärmen von **5** mit TEP lässt sich zwanglos durch Ethylierung von TEP durch eines der im Verlaufe der Reaktion auftretenden Phosphoniumsalze (z.B. **8**) und darauffolgende Transalkylierung auf ein anderes nucleophiles Zentrum erklären.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit folgenden Geräten: ^{31}P : Tesla 587 A, Standard: 85%ige H_3PO_4 extern; ^{13}C : Bruker WP 200 SY, Standard: HMDS intern (chemische Verschiebung δ in ppm, J in Hz). Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit dem GC/MS-Datensystem HP 5985 B.

$\alpha,\alpha\text{-Bis(-diethylphosphono)-2-hydroxy-dibenzylether 12}$. Eine Mischung aus 2,44 g (0,02 Mol) **5** und 9,96 g (0,06 Mol) TEP lässt man bei Raumtemperatur stehen. Nach 5 Tagen saugt man die ausgefallenen Kristalle ab und kristallisiert aus Isopropanol/Hexan um.

Ausbeute: 0,82 g (16%) **12**, Fp. 185/188°C
 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{P}_2$ (502,4) MS (e.i., m/z): 502 (M)

Ber. C 52,59 H 6,42
Gef. 52,59 6,59

$^{31}\text{P-NMR}$ (CH_2Cl_2): 21,60

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta_{\text{CH}} = 75,21$ dd ($J_{\text{PC}} = 171,4$, $J_{\text{POC}} = 15,4$)

Das Filtrat wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte folgende Signale: **12**: $\delta = 21,60$ und **14**: $\delta = 26,23$ d ($J_{\text{PP}} = 2,7$) Phosphonat-P, $\delta = -6,65$ d ($J_{\text{PP}} = 2,7$) Phosphat-P.

2-Diethylphosphoryloxy-phenylmethan-phosphonsäure-diethylester 14. a) Eine Mischung aus 2,44 g (0,02 Mol) **5** und 6,44 g (0,04 Mol) TEP werden 1,5 Stdn. unter N_2 -Atmosphäre auf 150°C erwärmt und anschließend im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 3,14 g (41%) **14**, $K_{\text{p},0,01} = 170^\circ\text{C}$, $n_{\text{D}}^{22} = 1.4860$
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{P}_2$ (380,33) MS (e.i., m/z): 380 (M)

Ber. C 47,37 H 6,89
Gef. 46,98 6,91

$^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3): $\delta = 26,26$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$) Phosphonat-P, $\delta = -6,62$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$) Phosphat-P
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) Charakteristische Signale: $\delta_{\text{CH}_2} = 27,39$ d ($J_{\text{PC}} = 140,0$), $\delta_{\text{Ar-C-1}} = 123,15$ dd ($J_{\text{PCC}} = 7,4$, $J_{\text{POC}} = 7,4$), $\delta_{\text{Ar-C-2}} = 149,05$ dd ($J_{\text{POC}} = 8,1$, $J_{\text{PCC}} = 8,1$)

b) Eine Mischung aus 2,44 g (0,02 Mol) **5** und 9,96 g (0,06 Mol) TEP werden 10 Stdn. unter N_2 -Atmosphäre auf 150–170°C erwärmt und anschließend im Kugelrohr destilliert. Als Vorlauf erhält man 1,9 g (19% bezogen auf eingesetztes TEP) Ethanphosphonsäurediethylester.

Ausbeute: 3,3 g (43%) **14**, $K_{\text{p},0,01} = 175\text{--}180^\circ\text{C}$, $n_{\text{D}}^{23} = 1,4896$

$^{31}\text{P-NMR}$ (CHCl_3): $\delta = 26,28$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$) Phosphonat-P, $\delta = -6,65$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$) Phosphat-P, neben geringen Mengen **22** (Daten s. Vorschrift 22).

$\alpha-(2\text{-Benzoyloxyphenyl})\text{-}\alpha\text{-hydroxy-methanphosphonsäure-diethylester 20a}$: Zu einer Mischung von 6,49 g (0,047 Mol) DEP und 13,65 g (0,23 Mol) KF gibt man 10,0 g (0,047 Mol) **19**. Nach kurzem Erwärmen auf 50°C wird die Reaktionsmischung ein fester Brei. Anschließend versetzt man mit 50 ml CH_2Cl_2 , röhrt kräftig durch, saugt über Kieselgur ab und engt die organische Phase ein. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 16,46 g (91%) **20a**, Fp. 91/92°C



Ber. C 61,71 H 6,62
Gef. 61,73 6,72

^{31}P -NMR (CHCl_3): $\delta = 23,04$

2-Hydroxy-phenylmethan-bisphosphonsäure-tetraethylester 6. Zu einer Lösung von 7,0 g (0,02 Mol) **20a** und 1,58 g (0,02 Mol) Pyridin in 40 ml abs. Benzol tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 4,36 g (0,021 Mol) Thionylbromid in 5 ml abs. Benzol. Nach 30 Minuten saugt man das Hydrobromid ab, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger K_2CO_3 -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und engt im Vakuum ein. Man erhält 7,3 g (88%) **20b**, versetzt ohne weitere Reinigung mit 20 ml TEP und erwärmt 4 1/2 Stdn. auf 150–170°C. Anschließend entfernt man die niedrig siedenden Anteile im Vakuum und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Lsgm.: Aceton/Hexan 1:3).

Ausbeute: 2,75 g (33%) **21**, ^{31}P -NMR (CHCl_3): 19,69
0,65 g (0,00138 Mol) **21** werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 250 mg Pd/Aktivkohle (10%ig) und 1 ml 90%iger Essigäure versetzt und 6 Stdn. bei Raumtemperatur und 8 atm. hydriert. Danach filtriert man, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand mittels HPLC (RP 18, Acetonitril/Wasser 30:70).

Ausbeute: 0,12 g (23%) **6**



Ber. C 47,37 H 6,89
Gef. 47,42 6,95

^{31}P -NMR (CHCl_3): 20,33

^{13}C -NMR (CDCl_3): Methin-C-Atom: $\delta = 35,19$ t ($J_{\text{PC}} = 138,6$)

3-Diethylphosphono-2-oxo-2-ethoxy-benzo-1,2-oxaphosphol 22. Man erwärmt 0,95 g (0,0025 Mol) **6** 1 Stdn. auf 160°C und destilliert anschließend im Kugelrohr.

Ausbeute: 0,6 g (72%) **22**, $K_{\text{p},0,01} = 160\text{--}163^\circ\text{C}$
 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{P}_2(334,25)$

Ber. C 46,71 H 6,03
Gef. 46,20 6,40

^{31}P -NMR (CHCl_3): Diastereomerengemisch

Ring-P: $\delta = 37,5$ d ($J_{\text{PCP}} = 16,3$) $\delta = 37,3$ d ($J_{\text{PCP}} = 25,8$)
Exo-P: $\delta = 16,8$ d ($J_{\text{PCP}} = 16,3$) $\delta = 17,0$ d ($J_{\text{PCP}} = 25,8$)

5,7-Di-tert.butyl-2-ethoxy-2-oxo-benzo-1,2-oxa-phosphol 24. Man erwärmt 3,56 g (0,01 Mol) **23** in 20 ml abs. Toluol 10 Stdn. am Rückfluß, wobei der entstehende Alkohol abdestilliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,82 g (91%) **24**, $K_{\text{p},0,01} = 140^\circ\text{C}$, $n_D^{25} = 1,5053$
 $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}(310,38)$

Ber. C 65,79 H 8,77
Gef. 65,76 8,81

^{31}P -NMR (CHCl_3): 46,5

Umlagerung von 6 zu 14 in TEP. 0,38 g (0,01 Mol) **6** und 4,98 g (0,03 Mol) TEP erwärmt man 6 Stdn. auf 170°C. Nach Entfernen des Überschusses TEP destilliert man den Rückstand im Kugelrohr.

Ausbeute: 0,15 g (39%) **14**, $K_{\text{p},0,01} = 175^\circ\text{C}$, $n_D^{22} = 1,4862$

^{31}P -NMR (CHCl_3): $\delta = 26,25$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$ (Phosphonat-P), $\delta = -6,60$ d ($J_{\text{PP}} = 2,6$ (Phosphat-P))

DANK

Dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

1. 66. Mitteilung: H. Groß, B. Costisella, I. Keitel, H. Sonnenschein und A. Kunath, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, in press.

2. M. Oswiecimska, B. Costisella, I. Keitel und H. Groß, *J. prakt. Chem.*, **318**, 403 (1976).
3. W. Vogt, *Phosphorus and Sulfur*, **5**, 123 (1978).
4. F. Ramirez, *Pure Applied Chem.*, **9**, 337 (1964); *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **47**, 2443 (1966).
5. C. E. Griffin und T. D. Mitchell, *J. Org. Chem.*, **30**, 1935 (1965); H. Groß, I. Keitel und B. Costisella, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **70**, 331 (1992).
6. S. J. Fitch und K. Moedritzer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **84**, 1876 (1962); L. Maier, *Helv. Chim. Acta.*, **56**, 1257 (1973).
7. H. Groß und H. Seibt, Ger. Offen. 2312910, C. A. **82**, P 59012b.