

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>

1,1-DIFLUOR-2-(FLUORARYL)-PROP-1-EN-3,3-BISPHOSPHONSÄUREDERIVATE-ISOPOLARE ANALOGA DER β -ACYLBISPHOSPHONATE-TEIL I: SYNTHESEN UND NMR-SPEKTROSKOPISCHE EIGENSCHAFTEN

R. Classen^a; G. Hägele^a

^a Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

To cite this Article Classen, R. and Hägele, G.(1995) '1,1-DIFLUOR-2-(FLUORARYL)-PROP-1-EN-3,3-BISPHOSPHONSÄUREDERIVATE-ISOPOLARE ANALOGA DER β -ACYLBISPHOSPHONATE-TEIL I: SYNTHESEN UND NMR-SPEKTROSKOPISCHE EIGENSCHAFTEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 104: 1, 197 — 213

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509508042592

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509508042592>

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.

1,1-DIFLUOR-2-(FLUORARYL)-PROP-1-EN-3,3-BISPHOSPHONSÄUREDERIVATE—ISOPOLARE ANALOGA DER β -ACYLBISPHOSPHONATE— TEIL I: SYNTHESEN UND NMR-SPEKTROSKOPISCHE EIGENSCHAFTEN

R. CLASSEN¹ und G. HÄGELE*

*Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1,
D-40255 Düsseldorf, Germany*

Dedicated to Professor Reinhard Schmutzler

(Received March 20, 1995)

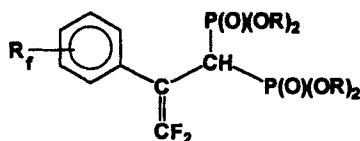
Fluorinated acetophenones are converted into vinylphosphonates **3** which by nucleophilic addition of diethyl phosphite and subsequent fluoride ion elimination lead to the title compounds **1** and **2**. **1** and **2** were identified by $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F and ^1H NMR spectroscopic methods. Variable temperature $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ and ^{19}F NMR revealed dynamic conformational processes.

Key words: Fluorinated vinylphosphonates, nucleophilic addition, fluorinated bisphosphonates, VT- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ and ^{19}F NMR, dynamic NMR.

EINLEITUNG

Auf Grund der biochemischen und pharmazeutischen Wirksamkeit² von Bisphosphonaten sind Synthesen und Untersuchungen von physikochemischen Eigenschaften³ dieser Verbindungen, insbesondere halogenierter Derivate, in den letzten Jahren immer stärker in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. In diesem Zusammenhang wird bisher nur wenig über die Darstellungen und Eigenschaften von fluor-aromatisch und fluor-olefinisch substituierten Bisphosphonsäureestern⁴ und korrespondierender Säuren berichtet. Einige halogen-substituierte Bisphosphonsäuren inhibieren RNS-Polymerasen des Influenza A Virus⁵ und verschiedene DNA-Polymerasen.⁶

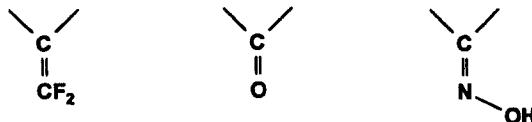
In der hier vorliegenden Veröffentlichung beschreiben wir Synthesen und NMR-spektroskopische Untersuchungen von 1,1-Difluor-2-(phenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäuren **1b** und **2b** und korrespondierenden Estern **1a** und **2a**:



1a: R = Et, **b:** R = H, R_f = 4-F

2a: R = Et, **b:** R = H, R_f = 3-F

Die Bisphosphonsäuren **1b** und **2b** weisen neben dem fluorierten aromatischen Teil noch einen olefinischen Rest mit CF_2 -Gruppe auf. Betrachtet man nun diese Gruppe als isopolares Analogon des Sauerstoffatoms, so ist die $\text{C}=\text{CF}_2$ Struktureinheit isopolar zur Carbonyl- und Oximfunktion:



Die interessanten Stoffklassen der Oxo- und Bishydroxyimino-bisphosphonate wurden von E. Breuer⁷ erfolgreich als Calciumstoffwechselregulatoren getestet.

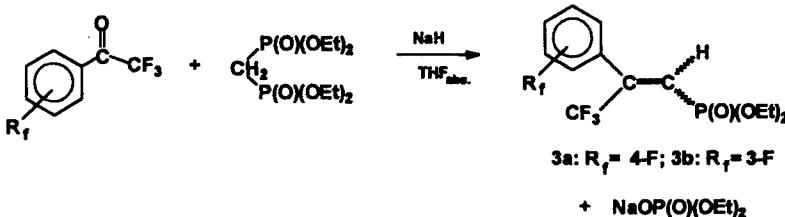
In nachfolgenden Schriften werden wir uns mit Komplexbildungsgleichgewichten der Säuren **1b** und **2b** und biorelevanten Metallkationen befassen und die biochemische Aktivität dieser Verbindungen mit herkömmlichen, nicht fluorierten Bisphosphonsäuren vergleichen.

ERGEBNISSE

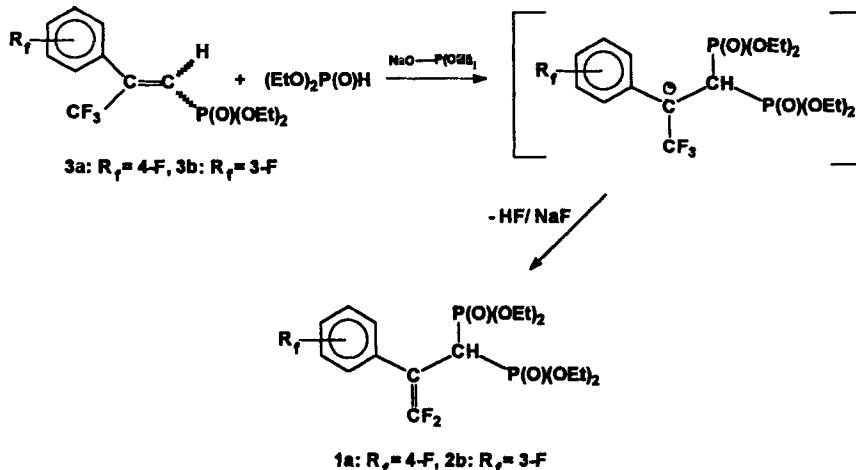
1. Synthese der Fluorierten Bisphosphonate **1a** und **2a**

Die Verbindungen **1a** und **2a** sind auf folgendem Wege in drei Schritten zugänglich: Ausgehend von fluorierten Acetophenonen, die in einer Wittig-Horner-Emmons Reaktion mit Methylenbisphosphonsäuretetraethylester umgesetzt werden, erhält man in guten Ausbeuten die entsprechenden Vinylphosphonate **3**. Diese reagieren unter den Bedingungen einer nucleophilen Addition mit Diethylphosphit. Intermediäre Carbanionen stabilisieren sich nicht wie erwartet durch Protonierung sondern durch Fluoridioneneliminierung.

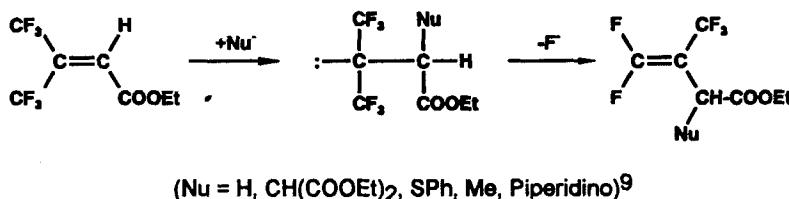
(a) Zur Darstellung der fluorierten Vinylphosphonate **3**. Synthesen von nicht fluorierten Vinylphosphonaten werden in einer Reihe von Veröffentlichungen⁸ beschrieben. Experimentell gut durchführbar ist hier die Wittig-Horner-Emmons Reaktion, die sich zur Gewinnung der gesuchten Fluorverbindungen modifizieren lässt. Dabei reagiert der CH-acide Methylenbisphosphonsäuretetraethylester mit Natriumhydrid unter Stickstoffatmosphäre zum entsprechenden Carbanion, das durch Zugabe der fluoraryl-substituierten ω, ω, ω -Trifluoracetophenone die gewünschten 1-fluoraryl-1-trifluormethyl-substituierten Vinylphosphonate **3** in hohen Ausbeuten bildet. Diese Reaktion verläuft nicht stereospezifisch, man erhält ein E- und Z- Isomerengemisch von **3** in Verhältnis 53:47 (ermittelt durch Integration von ^1H - und ^{19}F -NMR-Signalen).



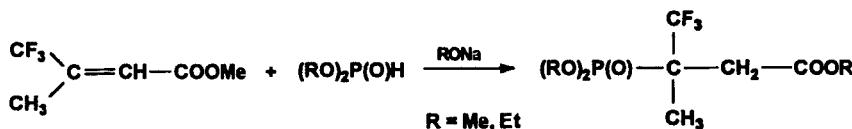
(b) Zur Umsetzung der C-fluorierten Vinylphosphonate 3 mit Diethylphosphit. Die olefinischen Systeme 3a und 3b sind aufgrund ihrer Struktur mit elektronenziehenden Substituenten geeignet für die nucleophile Addition von PH-aciden Verbindungen. Sie können als doppelt aktivierte Styryl- oder auch Propenylphosphonate aufgefaßt werden. Diese Olefine reagieren z. B. unter Einfluß von Basen mit Diethylphosphit. In einem nachfolgenden Schritt zeigt die basische Reaktion von Diethylphosphit und dem CF_3 -substituierten Vinylphosphonsäurediethylester 3 jedoch einen überraschenden Verlauf. Im Gegensatz zur herkömmlichen Pudovik-Addition beobachten wir hier eine Additions-Eliminierungsreaktion und die Bildung der Methylenbisphosphonsäureester 1a und 2a mit einer benachbarten Fluoraryl-difluorvinyl-Gruppe $(\text{F-aryl})\text{C}=\text{CF}_2$. Es resultieren die allylischen Bisphosphonatstrukturen der Titelverbindungen 1,1-Difluor-2-(fluoraryl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäuretetraalkylester. Man kann folgenden Reaktionsverlauf annehmen: Zuerst wird das Dialkylphosphitanion an das α -C-Atom des Vinylphosphonsäureesters 3 nucleophil addiert und dann das intermediäre Carbanion durch Elimination eines Fluoridions aus der CF_3 -Gruppe stabilisiert:



Martin, Molines und Wakselman⁹ beschreiben einen vergleichbaren Reaktionsverlauf für Carbonsäurederivate. Bei der Umsetzung des bis- CF_3 -substituierten Crotonsäureesters mit Nucleophilen, wird ebenfalls eine Additions-Elimierungsreaktion beobachtet.

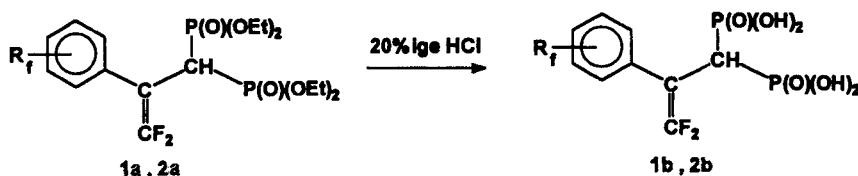


Die Reaktion¹⁰ zwischen 3-Trifluormethylcrotonsäuremethylester und Dimethyl- bzw. Diethylphosphit unter Einwirkung von Natriummethanolat- bzw. -ethanolatlösung zeigt hingegen eine normale Pudovik-Addition der Phosphonatgruppe: Es bildet sich ausschließlich der 3-Trifluormethyl-3-phosphonobuttersäureester.



Mit der hier beschriebenen Reaktionssequenz aus Addition-Eliminierung kann nun die neue Substanzklasse der 1,1-Difluor-2-(fluoraryl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäureester **1a** und **2a** und deren korrespondierenden Säuren **1b** und **2b** mit guten Ausbeuten erschlossen werden.

(c) *Darstellung der Säuren **1b** und **2b**.* Die Ester **1a** und **2a** lassen sich mit halbkonzentrierter Salzsäure zu den gewünschten Säuren **1b** und **2b** spalten. Man isoliert farblose, leicht hygroskopische Feststoffe **1b** und **2b**.



NMR-spektroskopische Untersuchungen von 1,1-Difluor-2-(fluoraryl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäurederivaten

1. *Temperaturabhängige dynamische NMR-Spektroskopie des Esters **1a**.* Molekülstrukturanalyse mit einfachen NMR-spektroskopischen Methoden:

Für das allylische Skelett des Bisphosphonats **1a** lässt sich ein $ABMX_2$ -Teilsystem erwarten. Sowohl die ^{19}F - als auch die ^{31}P -NMR-Spektren von **1a** sind überraschend stark temperaturabhängig (Abbildung 2 und 3).

Für eine Lösung von **1a** in Toluol-d₈ bei $-50^{\circ}C$ werden im ^{19}F -NMR-Spektrum der CF₂-Gruppe zwei wohlseparierte AB-Teile von zwei verschiedenen ABX_2 -Spinsystemen beobachtet. Man erkennt die geminale Kopplung $^2J_{FF}$ (J_{AB}) und die allylischen Kopplungen $^4J_{PF}$ (J_{AX} , J_{BX}). Bei steigender Temperatur verbreitern sich die AB-Banden, verschmelzen bei $40^{\circ}C$ zu einer breiten Linie und separieren bei $100^{\circ}C$ zu einem einzigen ABX_2 -System. Bei dieser Temperatur weist das B-Signal bereits die erwartete spektrale Auflösung für raschen Austausch auf, wäh-

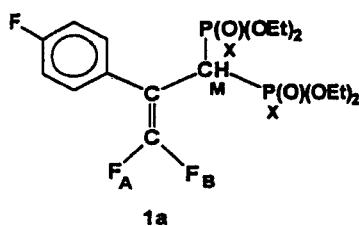


ABBILDUNG 1 Das Spinsystem $ABMX_2$ des allylischen Skeletts in Verbindung **1a**.

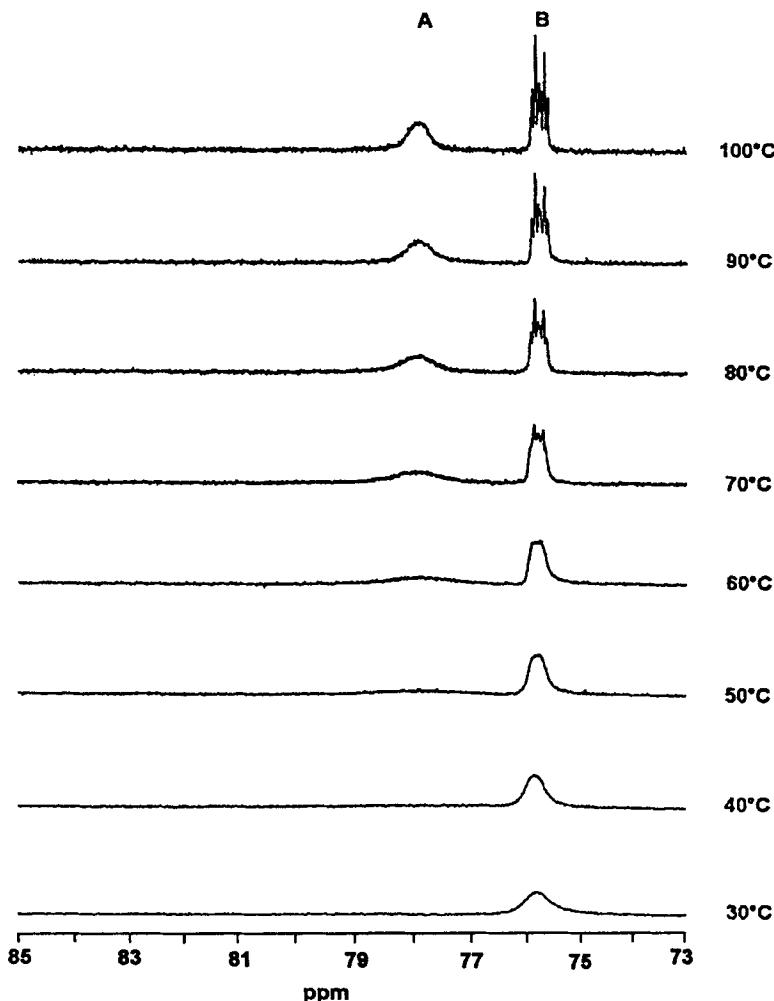


ABBILDUNG 2 VT-¹⁹F-NMR-Spektren der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung **1a** für den Temperaturbereich 100°C bis 30°C.

rend das A-Signal keine Feinstruktur in einer breiten Bande erkennen lässt (Abbildung 2 und 3).

Das ¹⁹F-NMR-Spektrum der Verbindung **1a** bei -50°C wird expandiert in Abbildung 4 dargestellt.

Mit Kenntnis des Dacheffektes im AB-Teil von second-order-Spektren des Typs ABMX₂ kann das Spektrum leicht in zwei Bereiche für die zwei individuellen ABMX₂-Systeme geteilt werden. Auf der tieffeldverschobenen Seite des Spektrums sei das System I platziert, das sich durch eine auffallend große Separation der Fluorresonanzen A_I ($\delta_F = 82.57$ ppm) und B_I ($\delta_F = 77.91$ ppm) auszeichnet. Auf der Hochfeldseite findet sich das System II mit den stärker second-order-kopplenden Fluoratomen A_{II} ($\delta_F = 76.34$ ppm) und B_{II} ($\delta_F = 75.58$ ppm).

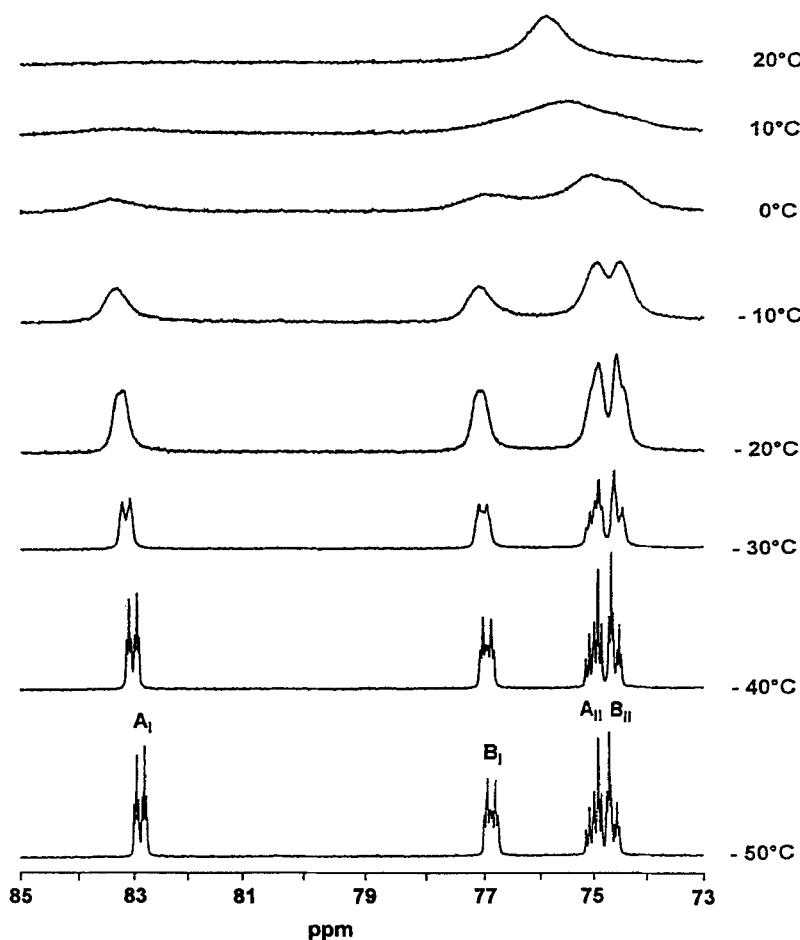


ABBILDUNG 3 VT- ^{19}F -NMR-Spektren der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung 1a über den Temperaturbereich 20°C bis -50°C.

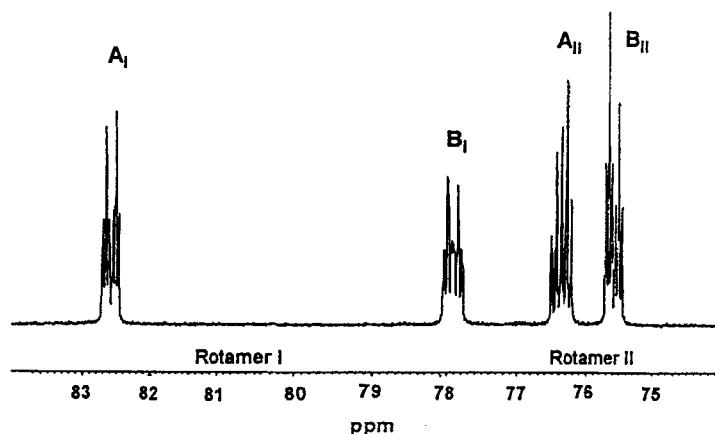


ABBILDUNG 4 ^{19}F -NMR-Spektrum der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung 1a bei -50°C.

Das spektrale Erscheinungsbild wird wie folgt erklärt

Zunächst wurden die individuellen AB-Teile der ABX₂-Systeme von **1a** (Lösung bei -50°C) mit dem Programm SPINA-AT¹¹ analysiert und dann die resultierenden Start-NMR-Parameter mit dem Programm LAO-PC¹² iterativ verfeinert.

Die allylischen $^4J_{\text{FH}}$ -Kopplungen ($^4J_{\text{AM}}$ und $^4J_{\text{BM}}$) konnten im ^{19}F -NMR-Spektrum bei -50°C nicht aufgelöst werden. Im ^1H -NMR-Spektrum des allylischen Protons H_M werden lediglich Triplettierungen durch Kopplung mit den magnetisch äquivalenten Phosphorkernen X₂ beobachtet.

Das ^{19}F , ^{19}F -COSY-Spektrum der CF₂-Gruppensignale von Ester **1a** bei -50°C in CDCl₃ in Abbildung 5 liefert den Beweis für die getroffene Zuordnung der Subspektren und Subsysteme.

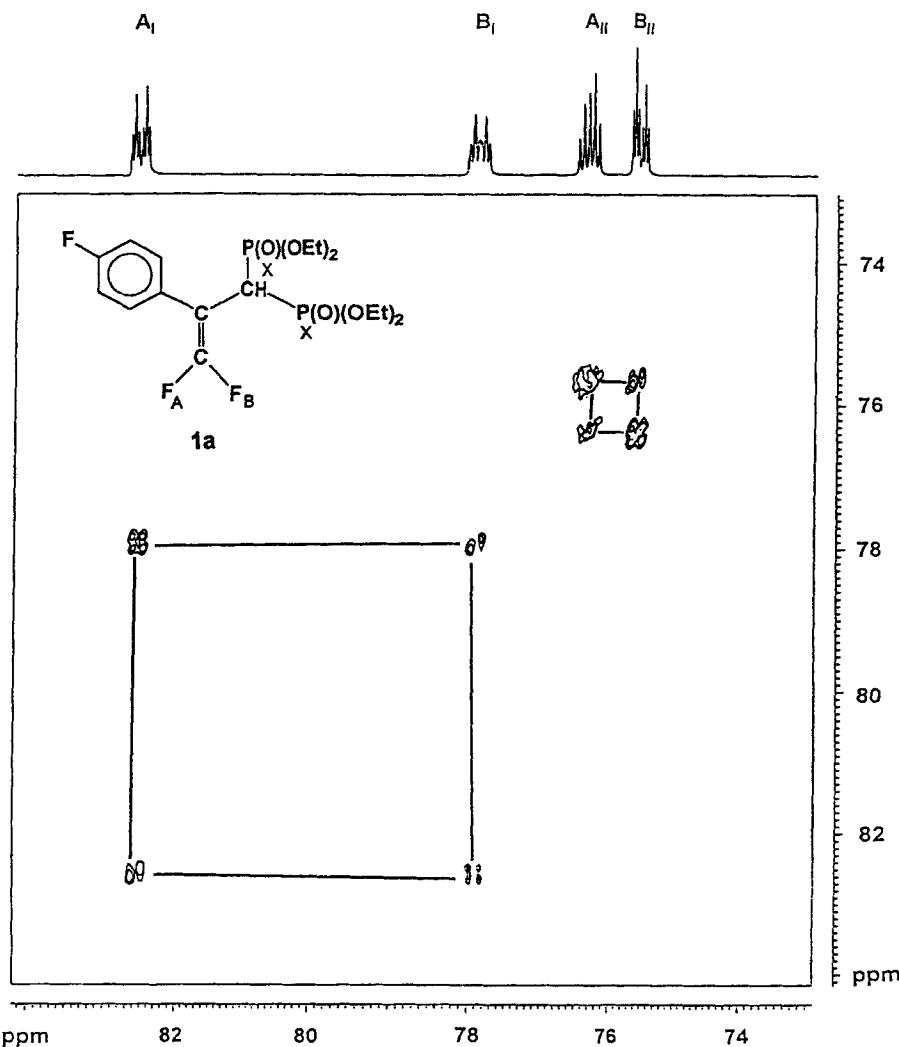


ABBILDUNG 5 ^{19}F , ^{19}F -COSY-Spektrum der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung **1a** bei -50°C .

Die genaue Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Kernen erfolgt durch die NOE-Differenzspektroskopie.

Der hier beobachtete temperaturabhängige dynamische Prozeß wird vermutlich durch die langsame Rotation des Methylenbisphosphonatrestes um die C—C-Einfachbindung verursacht. Bei -50°C findet man zwei “eingefrorene” Rotamere I und II, die den beobachteten AB-Teilspektren zugeordnet werden können. Diese Annahme wird durch semiempirische Berechnungen untermauert. Struktursimulationen mit dem Programm VAMP 4.0¹³ in einer CHCl_3 -Lösungsmittelphase führen zu zwei Vorzugsrotameren, die in Abbildung 6 dargestellt sind.

Im Rotamer I steht das allylische Proton H_M trans, in Rotamer II dahingegen cis zur Doppelbindung. Hieraus lassen sich stereospezifische Beziehungen für die Kopplungskonstanten J_{FH} ableiten. Die allylischen Kopplungen J_{AM} , J_{BM} in Rotamer I sind vom W- bzw. sickle-Typus. In Rotamer II liegen dahingegen sickle- bzw. fork-Beziehungen vor. Dabei konnte keine dieser long-range Kopplungen, nicht einmal die W-Kopplung, experimentell aufgelöst werden. Aus den Rotamerengeometrien lassen sich aber Erwartungen für F,H-NOE-Effekte ableiten. Denn in Rotamer II kommt das allylischen Proton H_M dem olefinischen Fluor F_B in fork-Stellung räumlich näher als durch die sickle-Stellung in Rotamer I.

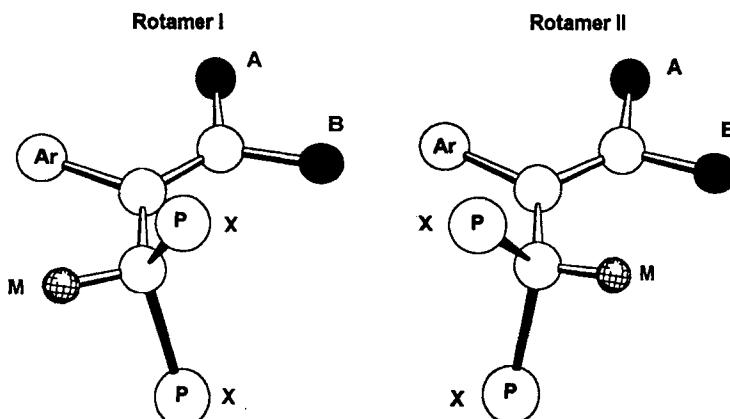


ABBILDUNG 6 Berechnete Vorzugsrotamere I und II in Verbindung 1a.

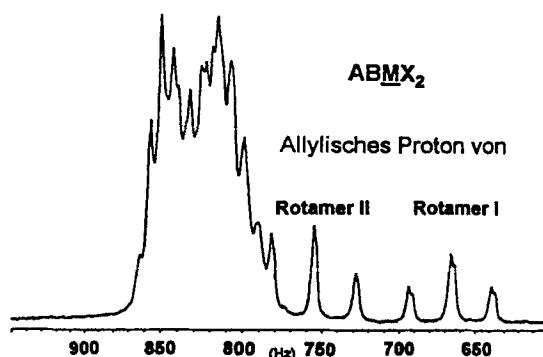


ABBILDUNG 7 ^1H -NMR-Spektrum des allylischen Protons H_M der beiden Rotamere von Verbindung 1a bei -50°C .

Die Zuordnung der berechneten Rotamere zu den einzelnen AB-Teilspektren des ^{19}F -NMR-Spektrums bei -50°C erfolgt letztlich also durch NOE-Differenzspektroskopie. Bei der Durchführung des heteronuklearen NOE-Experiments wird der empfindlichere Kern (allylisches Proton) gesättigt und die unempfindlicheren Fluorkerne beobachtet.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **1a** bei -50°C (Abbildung 7) findet man tieffeldverschoben zum intensiven Signal der Methylenprotonen der Estergruppen die gesuchten Triplettsignale der allylischen Protonen H_M . Das Triplettsignal des Rotamers I ($\delta_H = 3.33$ ppm) zeigt nun endlich die erwartete, zusätzliche schwache Aufspaltung, die auf die W-Kopplung $^4J_{\text{FH}}$ (J_{AM}) hindeutet. Rotamer II zeichnet sich lediglich durch ein simples Triplet aus und zeigt keine long-range Kopplungen des Typs $^4J_{\text{FH}}$ ($\delta_H = 3.78$ ppm).

Im der vorliegenden NOE-Untersuchung werden jeweils drei Experimente durchgeführt, in denen zunächst die allylischen Protonensignale des Rotamers I bzw. II individuell gesättigt werden. Dann wird in einen Bereich außerhalb der beobachteten Protonenresonanzen eingestrahlt (ungestörte Messung). Anschließend werden die beiden ^{19}F -NOE-Differenzspektren miteinander verglichen, wobei das Spektrum mit dem gesättigten Protonensignal des Rotamers II im RECHTEN Fluorsignal $\delta_F = 75.58$ ppm eine deutliche Intensitätsänderung zeigt. Aufgrund des beobachteten NOE-Effektes kann nun die Fluorsignalgruppe bei $\delta_F = 75.58$ ppm dem Fluoratom B und das Signalmuster bei $\delta_F = 76.34$ ppm dem Fluoratom A des Rotamers II zugeordnet werden. Mit Kenntnis der zuvor beschriebenen

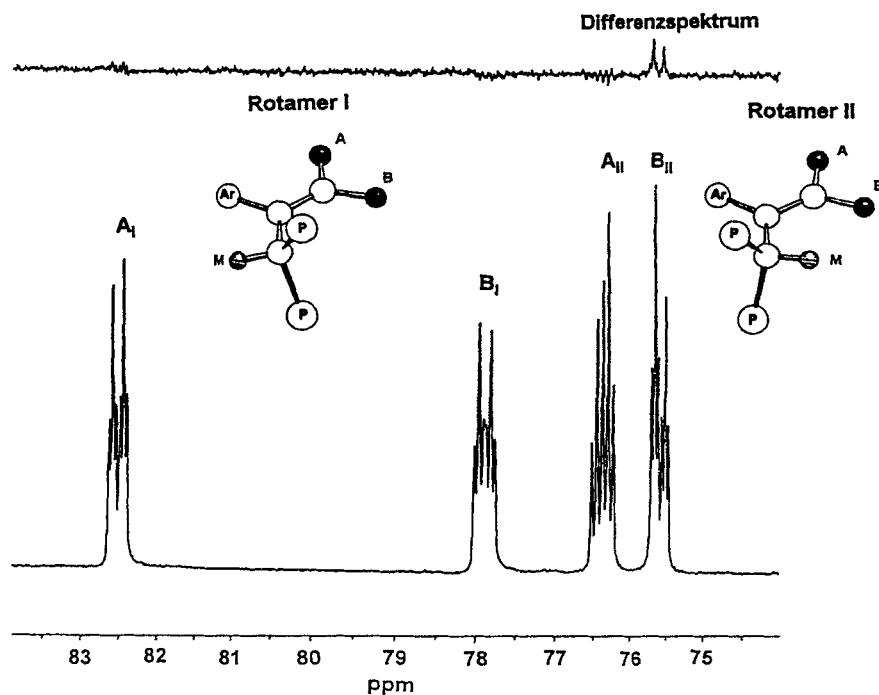


ABBILDUNG 8 ^{19}F -NOE-Differenzspektrum der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung **1a** bei -50°C .

dynamischen Messungen folgt eine entsprechende Zuordnung für Rotamer I: $\delta_F = 82.57$ ppm Fluoratom A, $\delta_F = 77.91$ ppm Fluoratom B (Abbildung 8).

Bis hierher sind die chemischen Verschiebungen ν_F und ν_H sowie Kopplungs- konstanten J_{FH} und J_{PF} und J_{PH} zugänglich geworden. Die fehlenden Größen des $ABMX_2$ -Spinsystems werden durch VT- $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Messungen abgeleitet.

Auch die VT- $^{31}P\{^1H\}$ -NMR-Spektroskopie an Verbindung **1a** gibt Einblicke in den zuvor erwähnten dynamischen Prozeß. Bei -50°C erkennt man zwei X-Teilspektren der beiden ABX_2 -Spinsysteme, jeweils nur 4 Linien, mit der Zuordnung; $\delta_P = 19.29$ ppm (X_2 , Rotamer I) und $\delta_P = 18.97$ ppm (X_2 , Rotamer II). Das

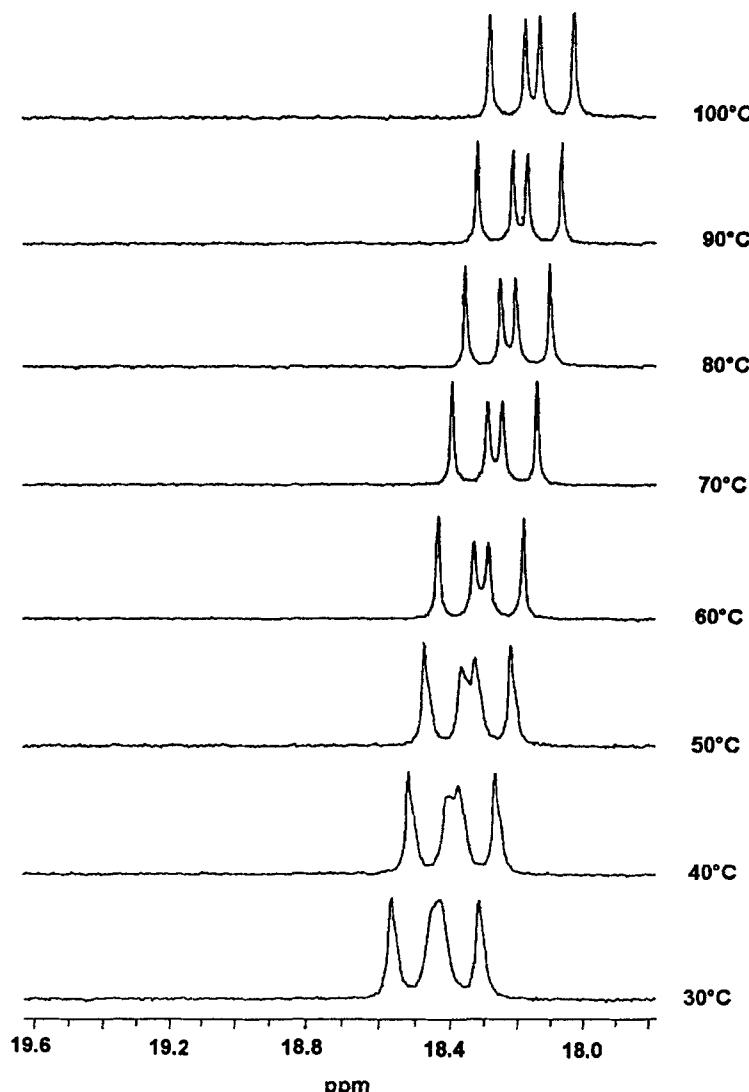


ABBILDUNG 9 VT- ^{31}P -NMR-Spektren der allylischen Phosphorotome P_x in Verbindung **1a** für den Temperaturbereich 100°C bis 30°C .

Erwärmung der Meßlösung führt zur Koaleszenz. Bei 20°C wird ein deceptively simple Triplet identifiziert. Bei 100°C beobachtet man die vier Linien eines einfachen X_2 -Teils eines ABX_2 -Systems (Abbildung 9 und 10).

Die ^{19}F - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Ester **1a** und **2a** liefern nach Analyse und Iteration mit SPINA-AT¹¹ bzw. LAO-PC¹² die in Tabelle I angegebenen NMR-Parameter.

2. *NMR-spektroskopische Eigenschaften der 1,1-Difluor-2-(3-fluorophenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäure **2b**.* Im Vergleich mit dem oben beschriebenen Ester

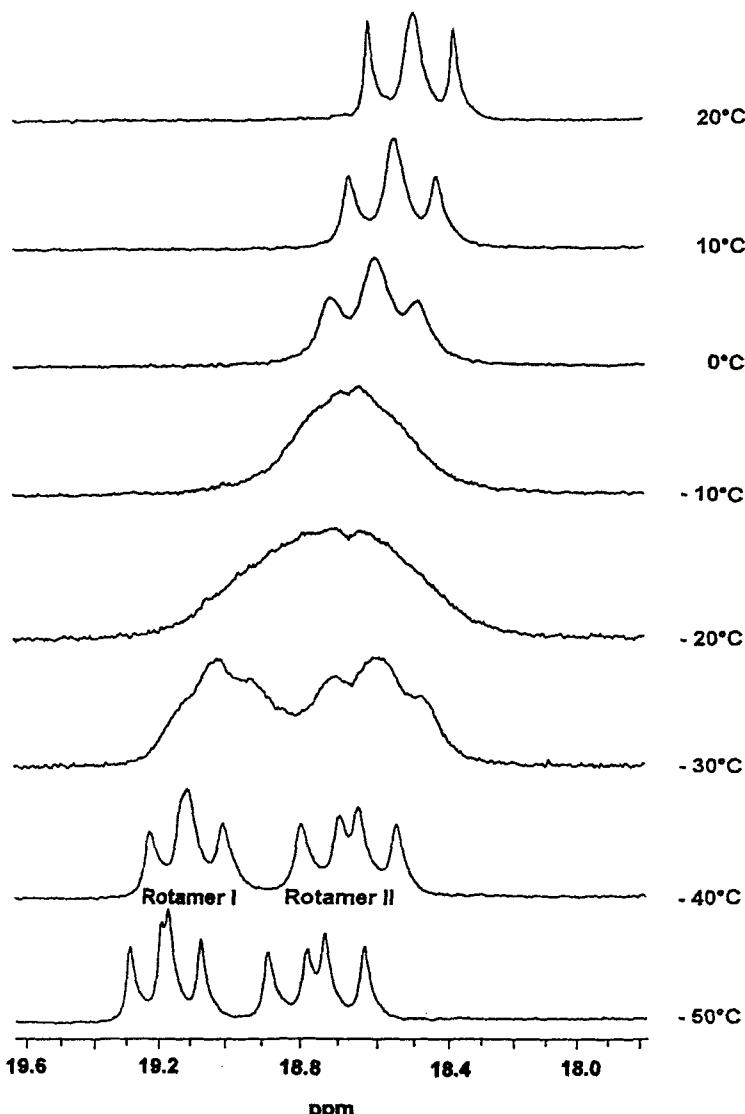
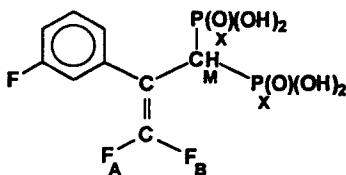


ABBILDUNG 10 VT- ^{31}P -NMR-Spektren der allylischen Phosphoratome P_x in Verbindung **1a** für den Temperaturbereich 20°C bis -50°C.

TABELLE I

NMR-Parameter der Verbindungen **1a** und **2a** bei -50°C : Chemische Verschiebung δ_i [ppm], Resonanzfrequenz ν_i [Hz] und Kopplungskonstanten $^nJ_{ij}$ [Hz]; $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 81.015 MHz, 5% in CDCl_3 , 85% H_3PO_4 ext.; ^{19}F : 188.282 MHz, 2% in CDCl_3 , C_6F_6 int.; Spektrale Parameter iterativ verfeinert mit LAO-PC (16 Linien zugewiesen; Ester **1a** Rotamer I: rms = 0.114; Rotamer II: rms = 0.101; Ester **2a** Rotamer I: rms = 0.147; Rotamer II: rms = 0.041); digitale Auflösung für ^{19}F : 54 Hz/cm, 2.3 Punkte pro Hz und für $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 5 Hz/cm, 3.7 Punkte pro Hz

Parameter	Parameter	Ester 1a		Ester 2a	
		Rotamer I	Rotamer II	Rotamer I	Rotamer II
δ_A	^{19}F	82,57	76,34	82,45	76,08
δ_B	^{19}F	77,91	75,58	77,88	75,06
δ_X	^{31}P	19,29	18,97	19,17	18,88
ν_A	^{19}F	15546,15	14374,11	15523,96	14324,92
ν_B	^{19}F	14668,31	14230,60	14664,83	14132,01
ν_X	^{31}P	1563,02	1536,79	1553,01	1529,43
$^2J_{AB}$	$^2J_{FF}$	27,0	27,7	24,2	26,1
$^4J_{AX}$	$^4J_{PF}$	8,4	13,4	8,1	13,1
$^4J_{BX}$	$^4J_{PF}$	10,2	8,4	10,6	8,3

**2b**ABBILDUNG 11 Das Spinsystem ABMX_2 des allylischen Skeletts in Verbindung **2b**.

1a weist die Bisphosphonsäure **2b** (Abbildung 11) mit ihren $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ -Funktionen deutlich verminderte Rotationsbarrieren auf. **2b** zeigt zwar noch bei ^{19}F -NMRspektroskopischen Messungen ein temperaturabhängiges spektrales Erscheinungsbild (vgl. Abbildung 12), doch wird hier bei 90°C das Signal der A-Fluoratoms als A-Teil eines ABMX_2 -Systems erkennbar. Man identifiziert unschwer die geminale Kopplung $^2J_{FF}$ (J_{AB}) sowie den Ansatz zu einer Tripllettierung mit $^4J_{PF}$ (J_{AX}). Im B-Teilspektrum werden dagegen die allylischen Phosphor-Fluor-Kopplungen $^4J_{PF}$ (J_{BX}) aufgelöst (Vgl. Abbildung 13).

Wegen des hohen Schmelzpunktes von D_2O kann das dynamische Verhalten der Säuren **1b** und **2b** nicht unterhalb von 0°C verfolgt werden.

Man erhält aus den ^{19}F - und $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der Säuren **1b** und **2b** nach Analyse und Iteration mit SPINA-AT bzw. LAO-PC die in Tabelle II angegebenen NMR-Parameter:

Die ^1H - und ^{19}F -NMR-Teil-Spektren des fluoraromatischen Restes sind in den 4-Fluorphenylverbindungen **1a** und **1b** durch $[\text{AB}]_2\text{X}$ - bzw. in den 3-Fluorphen-

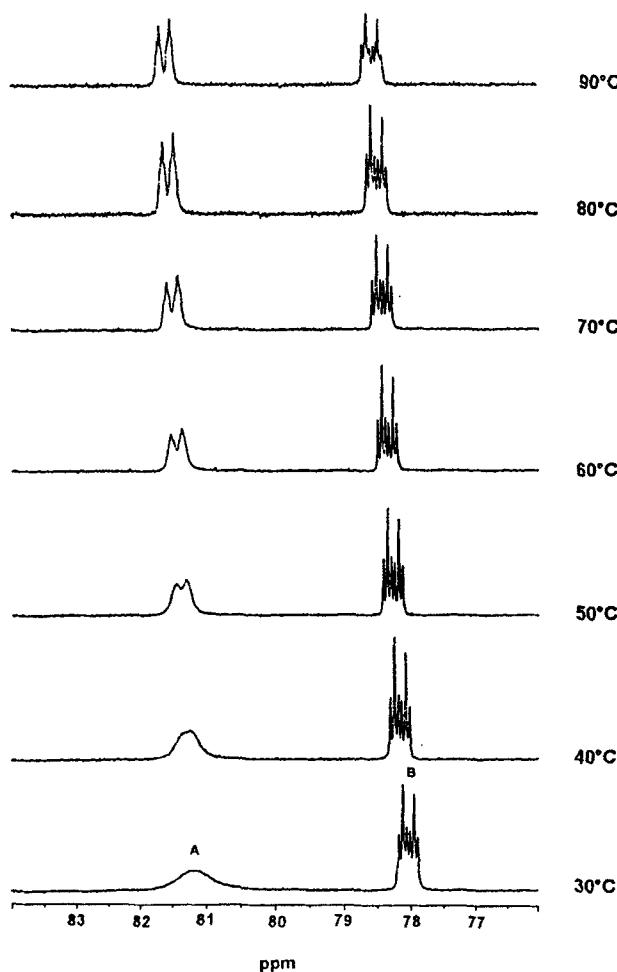


ABBILDUNG 12 VT- ^{19}F -NMR-Spektren der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung **2b** für den Temperaturbereich 90°C bis 30°C.

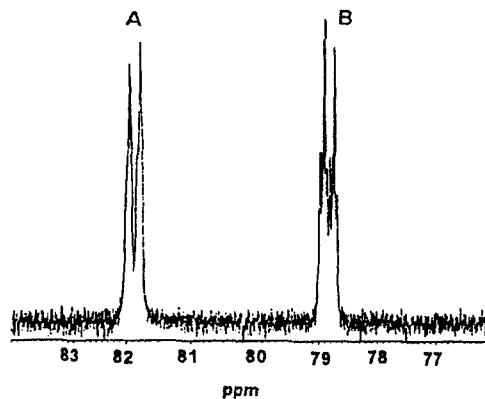


ABBILDUNG 13 ^{19}F -NMR-Spektrum der olefinischen Fluoratome F_A und F_B in Verbindung **2b** bei 90°C.

TABELLE II

NMR-Parameter der Verbindungen **1b** und **2b** bei 90°C: Chemische Verschiebung δ , [ppm], Resonanzfrequenz ν , [Hz] und Kopplungskonstante $^2J_{ij}$ [Hz]; $^{31}P\{^1H\}$: 81.015 MHz, 5% in D_2O , 85% H_3PO_4 ext.; ^{19}F : 188.282 MHz, 2% in D_2O , C_6F_6 ext.; Spektrale Parameter iterativ verfeinert mit LAO-PC (16 Linien zugewiesen; Säure **1b**: rms = 0.118; Säure **2b**: rms = 0.173); digitale Auflösung für ^{19}F : 48 Hz/cm, 4.1 Punkte pro Hz und $^{31}P\{^1H\}$: 45 Hz/cm, 2.8 Punkte pro Hz

Parameter	Parameter	Säure 1b	Säure 2b
δ_A	^{19}F	80,76	81,70
δ_B	^{19}F	77,70	78,67
δ_X	^{31}P	17,47	17,25
ν_A	^{19}F	15206,28	15383,33
ν_B	^{19}F	14630,10	14811,93
ν_X	^{31}P	1415,44	1397,14
$^2J_{AB}$	$^2J_{FF}$	33,4	32,1
$^4J_{AX}$	$^4J_{PF}$	n. a.	n. a.
$^4J_{BX}$	$^4J_{PF}$	11,3	11,0

ylverbindungen **2a** und **2b** durch ABCDX-Systeme gekennzeichnet. Diese Spektren zeigen im Vergleich zu den 1H - und ^{19}F -NMR-Spektren der Edukte 3- und 4-Fluoracetophenon stärkeren second-order-Charakter. Auf Grund des resultierenden komplexen spektralen Erscheinungsbildes wird hier auf eine detaillierte Spinanalyse der aromatischen Reste verzichtet und auf nachfolgende Veröffentlichungen verwiesen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden: Elementaranalysen: C—H—N-Analysator 263 Perkin Elmer (Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf); $^{31}P\{^1H\}$ -, ^{19}F -, und 1H -NMR-Spektren: NMR-Spektrometer AM 200 SY der Firma Bruker Analytische Meßtechnik GmbH Rheinstetten. Lockmittel: Chloroform-d₁, Toluol-d₈ und D_2O . Referenz: $^{31}P\{^1H\}$ -NMR: 85%ige H_3PO_4 ext., ^{19}F -NMR in org. Solv.: C_6F_6 int., in D_2O : C_6F_6 ext, TMS extern (2 mm Kapillarröhrchen), 1H -NMR: in org. Solv.: TMS int., in D_2O : 3-Trimethylsilylpropionsäure-d₄-natriumsalz int. Alle Proben werden nicht entgast, nicht abgeschmolzen, im offenen 5 mm NMR-Röhrchen vermessen. MS-Messungen: Firma Varian MAT 311 A, Bremen. Die Proben gelangen über den Direkteinlaß in den Ionenquellenraum. Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunktbestimmungsapparat 510 der Firma BÜCHI, Flawil (Schweiz). Die Schmelzpunkte wurden in geschlossenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Synthesen wurden mit handelsüblichen Chemikalien der Firmen Aldrich, Bayer, Jansen, Merck und Riedel-de Haen ausgeführt. Alle flüssigen Edukte wurden vor der Reaktion durch Destillation gereinigt. THF wurde zum Trocknen mehrere Stunden mit 97%igem Natriumhydrid unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurden nach dem Absolutieren kurzzeitig mit Stickstoff entgast. Alle Reaktionen wurden unter N_2 -Schutzgasatmosphäre ausgeführt.

A) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vinylphosphonate 3

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, 25 ml-Tropftrichter und Magnetrührer werden in einer Stickstoffatmosphäre 40 ml absolutes THF vorgelegt und durch Zugabe von 0.5 g (0.02 mol) Natriumhydrid (97%ig) eine Suspension gebildet. In 5 ml trockenem THF werden 5.77 g (0.02 mol)

Methylenbisphosphonsäuretetraethylester hinzutropft. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung (nach 1 h Rühren) werden unter Eisbadkühlung 0.02 mol des fluoraryl-substituierten ω,ω,ω -Trifluoracetophenons in 5 ml absolutem THF tropfenweise mit dem gebildeten Carbanion versetzt. Man beobachtet die Bildung des hochviskosen Natriumdiethylphosphates, wobei sich die Reaktionslösung dunkelbraun färbt.

Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Rückstand mit dest. Wasser versetzt und so das Phosphat in Lösung gebracht. Die THF-Phase wird abgetrennt, im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand in 10 ml Ether aufgenommen. Die Wasserphase wird zweimal mit 10 ml Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird der Rückstand fraktioniert destilliert.

3,3,3-Trifluor-2-(4-fluorphenyl)-prop-1-en-1-phosphonsäurediethylester 3a. Ausbeute: 5.48 g (84%); farblose Flüssigkeit; Sdp.: 99–104°C/0.001 Torr; 1H -NMR bei 20°C ($CDCl_3/TMS$ int.): δ_H [ppm] = *E*-Isomer 1.18 (dt, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 1H, $=CH-$), 3.84–4.05 (m, 4H, CH_2-CH_3), 6.56 (dq, $^2J_{PH} = -12.3$ Hz, $^4J_{FH} = 1.3$ Hz, 1H, $=CH-$), 7.06–7.17 (m, 2H_{meta}, 4-F— C_6H_4-), 7.30–7.47 (m, 2H_{ortho}, 4-F— C_6H_4-); *Z*-Isomer 1.39 (dt, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{PH} = 0.9$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 4.14–4.30 (m, 4H, CH_2-CH_3), 6.27 (d, $^2J_{PH} = -8.6$ Hz, 1H, $=CH-$), 7.06–7.17 (m, 2H_{meta}, 4-F— C_6H_4-), 7.30–7.47 (m, 2H_{ortho}, 4-F— C_6H_4-); ^{31}P { 1H }-NMR bei 20°C ($CDCl_3/85\%$ ige H_3PO_4 ext.): δ_P [ppm] = *E*-Isomer 12.34 (q, $^4J_{PF} = 1.7$ Hz); *Z*-Isomer 10.69 (q, $^4J_{PF} = 2.9$ Hz); ^{19}F -NMR bei 20°C ($CDCl_3/C_6F_6$ int.): δ_F [ppm] = *E*-Isomer 50.98–51.13 (m, 1F, 4-F— C_6H_4-), 94.07 (bs, 3F, CF_3); *Z*-Isomer 51.38–51.52 (m, 1F, 4-F— C_6H_4-), 101.83 (d, $^4J_{PF} = 2.9$ Hz, 3F, CF_3).

$C_{13}H_{15}O_3PF_4$ (326.25); C: 47.64 (47.86); H: 4.69 (4.64); gef. (ber).

3,3,3-Trifluor-2-(3-fluorphenyl)-prop-1-en-1-phosphonsäurediethylester 3b. Ausbeute: 4.59 g (70%); farblose Flüssigkeit; Sdp.: 92–96°C/0.001 Torr; 1H -NMR bei 20°C ($CDCl_3/TMS$ int.): δ_H [ppm] = *E*-Isomer 1.17 (dt, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 0.6 Hz, 3H, CH_2-CH_3), 3.75–4.14 (m, 4H, CH_2-CH_3), 6.57 (dq, $^2J_{PH} = -12.2$ Hz, $^4J_{FH} = 1.3$ Hz, 1H, $=CH-$), 7.11–7.46 (m, 4H_{arom.}, 3-F— C_6H_4-); *Z*-Isomer 1.38 (dt, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{PH} = 0.6$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 4.18–4.29 (m, 4H, CH_2-CH_3), 6.31 (d, $^2J_{PH} = -8.5$ Hz, 1H, $=CH-$), 7.11–7.46 (m, 4H_{arom.}, 3-F— C_6H_4-); ^{31}P { 1H }-NMR bei 20°C ($CDCl_3/85\%$ ige H_3PO_4 ext.): δ_P [ppm] = *E*-Isomer 11.97 (q, $^4J_{PF} = 1.7$ Hz); *Z*-Isomer 10.35 (q, $^4J_{PF} = 2.8$ Hz); ^{19}F -NMR bei 20°C ($CDCl_3/C_6F_6$ int.): δ_F [ppm] = *E*-Isomer 49.33–49.46 (m, 1F, 3-F— C_6H_4-), 94.15 (bs, 3F, CF_3); *Z*-Isomer 50.05–50.17 (m, 1F, 3-F— C_6H_4-), 101.87 (d, $^4J_{PF} = 2.8$ Hz, 3F, CF_3).

$C_{13}H_{15}O_3PF_4$ (326.25); C: 47.88 (47.86); H: 4.71 (4.64); gef. (ber).

B) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Bisphosphonsäureester 1a und 2a

In einem 50 ml-Zweihälkskolben mit 25 ml-Tropftrichter, Rückflußkühler, N_2 -Einleitung, Blasenzähler und Magnetrührer werden 1.38 g (0.01 mol) frisch dest. Diethylphosphit mit 3.26 g (0.01 mol) Olefin 3 in 10 ml trockenem THF unter Rühren vorgelegt. Man tropft anschließend 10.0 ml 1 molare Natriumdiethylphosphit-THF-Lösung zur Vorlage und beobachtet eine Erwärmung des Reaktionsgemisches. Nach Abkühlen der Reaktion wird das Gemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und der gebildete Feststoff Natriumfluorid wird von der Lösung abfiltriert. Anschließend wird das Filtrat mit 50%iger Essigsäure neutralisiert. Das überschüssige THF wird am Rotationsverdampfer entfernt und der zähflüssige Rückstand im Ölumpenvakuum destilliert.

1,1-Difluor-2-(4-fluorphenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäuretetraethylester 1a. Ausbeute: 2.73 g (62%); farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp.: 120–127°C/0.001 Torr; 1H -NMR bei –50°C (in $CDCl_3/TMS$ int.): δ_H [ppm] = 1.09–1.38 (m, 24H, CH_2-CH_3), 3.33 Rotamer I (t, $^2J_{PH} = -27.9$ Hz, 1H, CH), 3.78 Rotamer II (t, $^2J_{PH} = -27.6$ Hz, 1H, CH), 4.01–4.29 (m, 16H, CH_2-CH_3), 7.01–7.10 (m, 4H_{meta}, 4-F— C_6H_4-), 7.33–7.66 (m, 4H_{ortho}, 4-F— C_6H_4-), ^{19}F -NMR bei –50°C (in $CDCl_3/C_6F_6$ int.): δ_F [ppm]: 48.48–48.69 (m, 2F, 4-F— C_6H_4-), olefinische δ_F - und δ_{XV} -Werte siehe Tabelle 1. ESI-MS (70eV), m/z (%): 444 [M]⁺ (16.00), 307 [M—P(O)(OEt)₂]⁺ (100.00), 279 [M—P(O)(OEt)₂—C₂H₄]⁺ (22.00), 251 [M—P(O)(OEt)₂—2 C₂H₄]⁺ (84.00)

$C_{17}H_{22}O_6P_2F_3$ (444.36); C: 45.71 (45.95); H: 5.58 (5.68); gef. (ber).

1,1-Difluor-2-(3-fluorphenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäuretetraethylester 2a. Ausbeute: 3.03 g (68%); eine farblose, viskose Flüssigkeit; Sdp.: 121–125°C/0.001 Torr; 1H -NMR bei –50°C (in $CDCl_3/TMS$ int.): δ_H [ppm] = 1.15–1.35 (m, 24H, CH_2-CH_3), 3.34 Rotamer I (t, $^2J_{PH} = -27.5$ Hz, 1H, CH),

3.77 Rotamer II (t , $^2J_{\text{PH}} = -27.3$ Hz, 1H, CH), 4.01–4.26 (m, 16H, CH_2-CH_3), 6.95–7.34 (m, 8H_{arom.}, 3-F—C₆H₄—), ¹⁹F-NMR bei -50°C (in CDCl₃/C₆F₆ int.); δ_F [ppm]: 47.35–47.42 (m, 1F, 3-F—C₆H₄—), 48.40–48.53 (m, 1F, 3-F—C₆H₄—), olefinische δ_F - und ⁿJ_{XY}-Werte siehe Tabelle I. EI-MS (70eV), m/z (%): 444 [M]⁺ (18.58), 307 [M—P(O)(OEt)₂]⁺ (100.00), 279 [M—P(O)(OEt)₂—C₂H₄]⁺ (22.51), 251 [M—P(O)(OEt)₂—2C₂H₄]⁺ (73.19), 399 [M—OEt]⁺ (1.95)

C₁₇H₂₅O₆P₂F₃ (444.36); C: 45.88 (45.95); H: 5.72 (5.68); gef. (ber).

C) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Bisphosphonsäuren 1b und 2b

In einem 50 ml-Einhalskolben werden 0.0025 mol Tetraethyllester **1a** bzw. **2a** mit 20 ml halbkonz. Salzsäure unter Rühren versetzt. Das Gemisch wird 8 h bei einer Ölbadtemperatur von 130–140°C unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Hydrolyselösung am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und durch wiederholtes Verdünnen mit bidestilliertem Wasser und weiterem Einengen von der Salzsäure befreit. Man erhält einen weißen, kristallinen Feststoff, der 8 h im Öl-pumpenvakuum getrocknet wird.

1,1-Difluor-2-(4-fluorphenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäure 1b. Ausbeute: 0.65 g (74%); ein weißer, hygroskopischer Feststoff; Smp.: 147°C; ¹H-NMR bei 90°C (D₂O/3-(Trimethylsilyl)propionsäure-d₄-natriumsalz int.); δ_H [ppm]: 4.24 (t, $^2J_{\text{PH}} = -27.6$ Hz, 1H, CH), 7.81–7.94 (m, 2H_{meta}, 4-F—C₆H₄—), 8.18–8.25 (m, 2H_{ortho}, 4-F—C₆H₄—); ¹⁹F-NMR bei 90°C (D₂O/C₆F₆ int.); δ_F [ppm]: 49.19–49.34 (m, 1F, 4-F—C₆H₄—), olefinische δ_F - und ⁿJ_{XY}-Werte siehe Tabelle II.

C₉H₉O₆P₂F₃·H₂O (350.14); C: 29.92 (30.87); H: 3.24 (3.17); gef. (ber).

1,1-Difluor-2-(3-fluorphenyl)-prop-1-en-3,3-bisphosphonsäure 2b. Ausbeute: 0.82 g (94%) eines weißen, hygroskopischen Feststoffes; Smp.: 128°C; ¹H-NMR bei 90°C (D₂O/3-(Trimethylsilyl)propionsäure-d₄-natriumsalz int.); δ_H [ppm]: 4.36 (t, $^2J_{\text{PH}} = -28.0$ Hz, 1H, CH), 7.91–8.30 (m, 4H_{arom.}, 3-F—C₆H₄—); ¹⁹F-NMR bei 90°C (D₂O/C₆F₆ int.); δ_F [ppm]: 49.92–50.06 (m, 1F, 3-F—C₆H₄—), olefinische δ_F - und ⁿJ_{XY}-Werte siehe Tabelle II.

C₉H₉O₆P₂F₃·H₂O (350.14); C: 30.72 (30.87); H: 3.18 (3.17); gef. (ber).

DANKSAGUNG

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie e. V. für Sachmittel. Die vorliegenden Arbeiten wurden im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Fluorchemie des Landes Nordrheinwestfalen durch Sach- und Personalmittel gefördert. Dank gebührt auch Herrn Dr. Kleiner, Hoechst/Frankfurt/M., für Methylenbisphosphonsäuretetraethylester und Herrn Dr. Schmand, Riedel-de Haen/Seelze, für 3-Fluor-brombenzol. Herr Dipl.-Chem. R. Fuhler hat die Molekülstrukturen berechnet.

LITERATUR

1. Teil der kommenden Dissertation R. Classen, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (1995).
2. (a) M. D. Francis und R. L. Center, *J. Chem. Educ.*, **55**, 760 (1978); (b) H. Fleisch, *Ther. Umschau*, **42**, 366 (1985); (c) F. H. Ebetino, S. M. Kaas und R. J. Crawford, *Phosphorus and Sulfur*, **76**, 151 (1993); (d) H. Fleisch, *Bone*, **8**, 23 (1987); (e) H. Fleisch, *Drugs*, **42**, 919 (1991); (e) H. Blum, *J. für prakt. Chemie*, **336**, 492 (1994).
3. (a) K.-H. Worms und H. Blum, *Z. anorg. allg. Chem.*, **457**, 214 (1979); (b) D. J. Burton, T. Ishihara und R. M. Flynn, *J. Fluorine Chem.*, **20**, 121 (1982); *J. Fluorine Chem.*, **20**, 617 (1982); (c) D. J. Burton, T. Fonong und D. J. Pietrzyk, *Anal. Chem.*, **55**, 1089 (1983); (d) D. W. Hutchinson und D. M. Thornton, *J. Organomet. Chem.*, **346**, 93 (1988); (e) C. E. McKenna, L. A. Khawli, W. Ahmad P. Pham und J. Bongartz, *Phosphorus and Sulfur*, **37**, 1 (1988); (f) F. H. Ebetino und L. A. Jamieson, *Phosphorus and Sulfur*, **51/52**, 23 (1990); (g) F. H. Ebetino, C. R. Degenhardt, L. A. Jamieson und D. Burdsall, *Heterocycles*, **30**, 855 (1990); (h) G. Sturtz und J. Guervenou, *Synthesis*, **661** (1991); (i) R. Göbel, F. Richter und H. Weichmann, *Phosphorus and Sulfur*, **73**, 67 (1992).
4. Ch. Li und Ch. Yuan, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1515 (1993).
5. (a) D. W. Hutchinson und P. A. Cloud, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 5621 (1983); (b) D. W. Hutchinson, M. Naylor und G. Semple, *Chem. Scr.*, **26**, 91 (1986).
6. R. V. Talaniann, N. C. Brown, C. E. McKenna, T. G. Ye, J. N. Levy und G. E. Wright,

- Biochemistry*, **28**, 91 (1989).
- 7. (a) E. Breuer, G. Golomb, A. Hoffman, A. Schlossman, J. M. Van Gelder, H. Saadeh, M. Levi und Y. Eitan, *Phosphorus and Sulfur*, **76**, 167 (1993); (b) E. Beuer, G. Golomb, A. Schlossman, J. M. Van Gelder, H. Saadeh und Y. Eitan, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 1004 (1992); (c) E. Breuer, G. Golomb, A. Schlossman, J. M. Van Gelder, M. Levi und H. Saadeh, *Pharm. Res.*, **9**, 143 (1992).
 - 8. (a) H. Hartmann und R. Mayer, *Zeitschrift für Chemie*, **1**, 28 (1966); (b) D. Gloyna, H. Köppel und H. G. Hennig, *J. für prakt. Chemie*, **316**, 832 (1974); (c) M. Mikolajczyk, S. Grzecjczak, W. Midura und A. Zatorski, *Synthesis*, **396** (1976); (d) R. Engel, A. Gupta, K. Sachs, S. Khan und B. E. Tropp, *Synth. Commun.*, **10**, 299 (1980); (e) H. Groß und I. Keitel, *Zeitschrift für Chemie*, **4**, 117 (1982); (f) M. Rambaud, A. Vecchio und J. Villiers, *Synth. Commun.*, **14**, 833 (1984); (g) W. Waszkuc, T. Janechi und R. Bodalski, *Synthesis*, **1025** (1984); (h) E. Elia Aboujaonde, S. Lietjé und N. Collignon, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4434 (1985); (i) T. Janechi und R. Bodalski, *Synthesis*, **506** (1989); (j) T. Minami und J. Motoyoshi, *Chem. Rev.*, **333** (1992); (k) J. J. Kiddle und J. H. Babler, *J. Org. Chem.*, **58**, 3572 (1992).
 - 9. V. Martin, H. Molines und C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.*, **54**, 296 (1991); *J. Org. Chem.*, **57**, 5530 (1992).
 - 10. G. Hägele, K.-H. Worms und H. Blum, *Phosphorus and Sulfur*, **5**, 277 (1975).
 - 11. G. Hägele und R. Fuhler, *Comp. in Chem.*, in Druck.
 - 12. G. Hägele und R. Spiske, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **77**, 262 (1993).
 - 13. T. Clark, Universität Erlangen, Programm VAMP 4.