

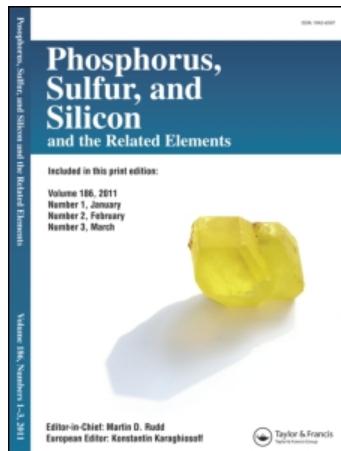
This article was downloaded by:

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>

### $\alpha$ -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 71.<sup>1</sup> ZUR REAKTION 7-PHOSPHONOSUBSTITUIERTER CHINONMETHIDE MIT NUCLEOPHILEN

Burkhard Costisella<sup>a</sup>; Iris Keitel<sup>a</sup>; Hans Gross<sup>a</sup>; Karin Nadolski<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Angewandte Chemie, Berlin, Germany

**To cite this Article** Costisella, Burkhard , Keitel, Iris , Gross, Hans and Nadolski, Karin(1994) ' $\alpha$ -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 71.<sup>1</sup> ZUR REAKTION 7-PHOSPHONOSUBSTITUIERTER CHINONMETHIDE MIT NUCLEOPHILEN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 86: 1, 13 — 19

**To link to this Article: DOI:** 10.1080/10426509408018382

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408018382>

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.

# $\alpha$ -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE 71.1 ZUR REAKTION 7-PHOSPHONOSUBSTITUIERTER CHINONMETHIDE MIT NUCLEOPHILEN

BURKHARD COSTISELLA, IRIS KEITEL, HANS GROSS  
und KARIN NADOLSKI

*Institut für Angewandte Chemie, Rudower Chaussee 5,  
12484 Berlin, Germany*

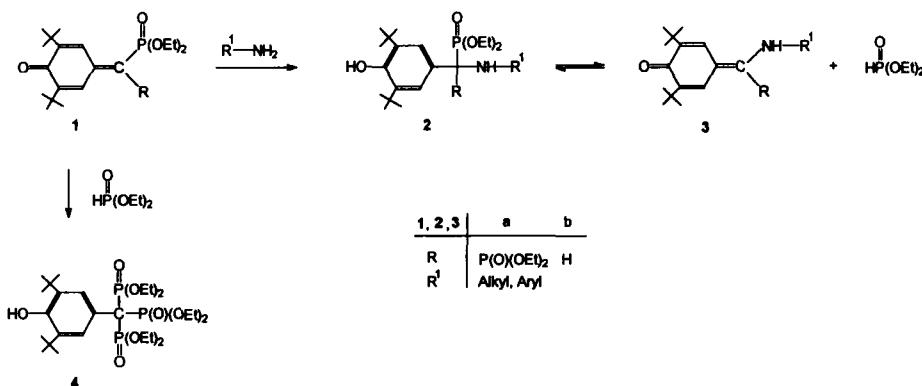
(Received December 16, 1993; in final form January 25, 1994)

Quinone methides with one or two phosphono-substituents in 7-position reacts with O-, N-, S- and C-nucleophiles by addition in 7-position.

**Key words:** Arylmethanbisphosphonates; 7-phosphorylated quinonemethides;  $^{31}\text{P}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR.

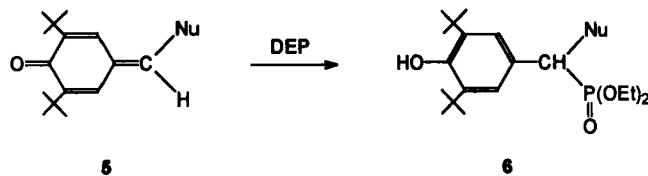
## EINLEITUNG

Beim Versuch der Synthese von Bisphosphonaten des Typs **2a** durch Addition primärer Amine an das Bisphosphonat **1a** erhielten wir früher als einzige isolierbare Verbindung das Trisphosphonat **4**.<sup>2</sup> Eine analoge Reaktion beobachteten wir schon bei einfachem Erwärmen von **1a** in Ethanol. Die Bildung von **4** kann dadurch erklärt werden, daß unter den Reaktionsbedingungen aus dem erwarteten **2a** (bzw. der analogen Ethoxyverbindung) Diethylphosphit (DEP) abgespalten wird, das mit noch unumgesetztem **1a** zu **4** reagiert.



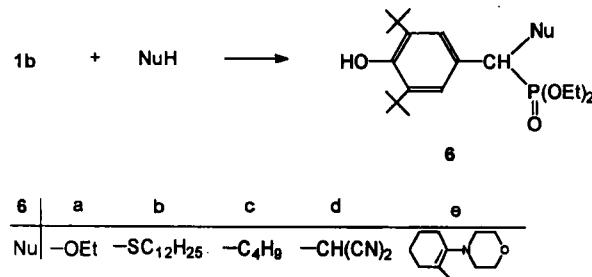
Weder **2** noch Chinonmethide vom Typ **3** ließen sich isolieren oder auch nur nachweisen. Es stellte sich danach grundsätzlich die Frage einerseits des Verhaltens von **1a** bzw. des Monophosphonats **1b** gegenüber unterschiedlichen Nucleophilen

und andererseits nach der Zugänglichkeit von Verbindungen des Typs **6** durch Addition von DEP an entsprechend substituierte Chinonmethide **5**.



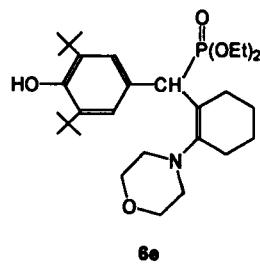
## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Beim Umsatz von **1b** mit Ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumethylylat bei Raumtemperatur ließ sich in 70%iger Ausbeute das Ethoxyderivat

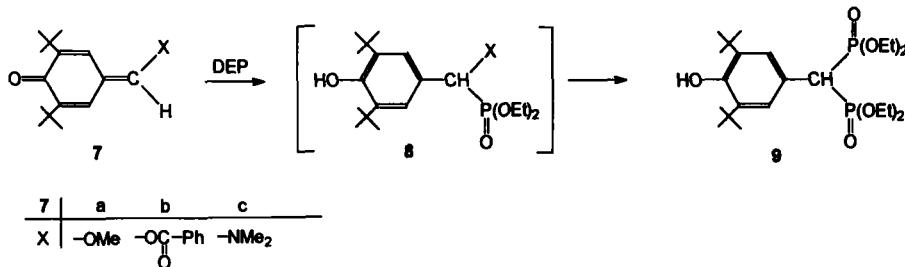


**6a** gewinnen. Behandelte man **1b** mit Dodecylmercaptan in Gegenwart einer katalytischen Menge K-tert.-butylat bei Raumtemperatur, so entstand das Alkylthiophosphonat **6b** als Öl, das nach Säulenchromatographie analysenrein erhalten werden konnte.

Auch C-Nucleophile reagieren mit **1b** in 7-Position: mit Butyllithium entstand **6c**, das nach Säulenchromatographie kristallin anfiel. Malodinitril wurde in Gegenwart katalytischer Mengen Na-ethylat zu dem Bis-cyanmethylderivat **6d** an **1b** angelagert. Verwendete man schließlich Morphinocyclohexen als C-Nucleophil, so trat zum Unterschied des Verhaltens von Chinonen gegenüber Enaminen<sup>3</sup> nicht Reaktion in 2-Position am Ring, sondern wie in den anderen Fällen in 7-Position zu dem Enamin **6e** ein, das in 92%iger Ausbeute isoliert werden konnte.



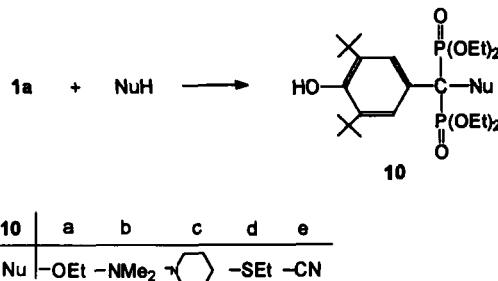
Erwärmte man dagegen das methoxysubstituierte Chinonmethid **7a** mit überschüssigem DEP, so entstand das Bisphosphonat **9** in 81%iger Ausbeute.



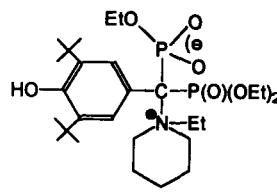
Auch das Benzoyloxyderivat **7b** reagierte analog mit DEP, **9** entstand in einer Ausbeute von 65%. Die Reaktionsmischung enthielt auch 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-benzaldehyd. In beiden Fällen ließen sich die **6a**-analogen Zwischenverbindungen **8** nicht isolieren.

Wahrscheinlich tritt hier unter den gegenüber der o.g. Umsetzung von **1b** mit Ethanol-energischeren Reaktionsbedingungen Eliminierung von H-X unter Bildung von **1b** ein, das dann mit DEP zu **9** weiterreagiert. Ähnliches beobachteten wir bei der Umsetzung von **7c** mit DEP: **9** entstand bis zu 81% bei Anwendung von DEP-Überschuss.

Die Umsetzung von Nucleophilen mit dem Bisphosphonochinonmethid **1a** verliefen weitgehend analog: mit Ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumethylat trat schon nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur Entfärbung ein, das Ethoxy-derivat **10a** konnte allerdings nur in 25%iger Ausbeute isoliert werden. Mit **1a**



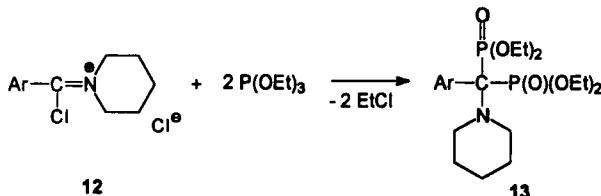
reagierten primäre Amine wie oben erwähnt uneinheitlich, mit sekundären Aminen übersichtlicher, hier konnten definierte Verbindungen isoliert werden: so entstand mit Dimethylamin bei Raumtemperatur **10b**, mit Piperidin bei mehrstündigem Erwärmen neben anderen nicht identifizierten Verbindungen das



11

Betain **11**, das zweifellos aus dem primär gebildeten **10c** durch Alkyltransfer entstand.

Bisphosphonate **13**, die dem Verbindungstyp **10b** bzw. **10c** entsprechen, stellten wir früher auf einem anderen Weg dar, z.B. aus Amidchloriden des Typs **12** durch Umsetzung mit Triethylphosphit (TEP).<sup>4</sup>

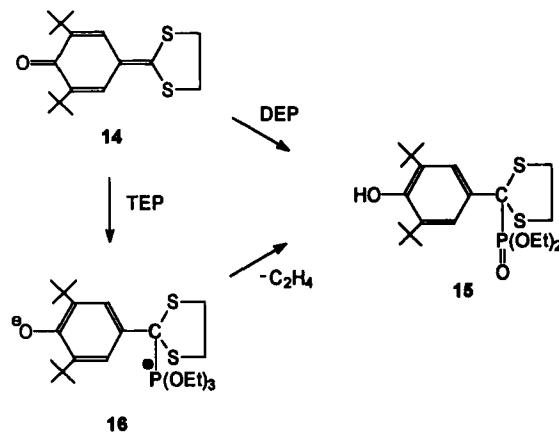


Beim Erwärmen von **1a** mit Ethylmercaptopan in Gegenwart von NaSEt entstand nicht das erwartete S-Derivat **10d**, sondern das Bisphosphonat **9**. Hier war offensichtlich Hydrierung des Chinonmethids durch das Mercaptan eingetreten. Ein Kontrollversuch bestätigte die leichte Hydrierbarkeit von **1a**: beim Zusatz von NaBH<sub>4</sub> zu einer ethanolischen Lösung von **1a** entstand in praktisch quantitativer Ausbeute **9**.



Führte man die Reaktion von **1a** mit Ethylmercaptopan bei Raumtemperatur ohne Alkalizusatz durch, so konnte man die Bisphosphorylverbindung **10d** in 72%iger Ausbeute kristallin erhalten. Als weiteres C-Nucleophil wurde noch Natriumcyanid eingesetzt, **10e** konnte nach 15minütiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur kristallin in 70%iger Ausbeute isoliert werden.

Schließlich setzten wir noch das nach Gompper<sup>5</sup> leicht zugängliche Chinonmethid **14** mit DEP um. Das Phosphonat **15** konnten wir-wenn auch nur in geringer Ausbeute-kristallin isolieren, eine Weiterreaktion unter Lösung einer C-S-Bindung und



Bildung eines Bisphosphonates analog der Reaktion von **7**→**9** (bzw. **8**→**9**) wurde auch unter energischeren Reaktionsbedingungen nicht beobachtet. Interessanter-

weise entsteht aus **14** beim Erwärmen mit Triethylphosphit auch **15**, wenn auch nur in geringen Mengen. Dieser Befund kann so gedeutet werden, daß **14** zunächst mit TEP das Phosphoniumbetain **16** gibt, das wie in einem ähnlichen, kürzlich beobachteten Fall,<sup>6</sup> unter Protonentransfer und Ethylenabspaltung zu **15** weiterreagiert.

## STRUKTURERMITTlung

Die Struktur der Mono- bzw. Bisphosphonsäureester **6** bzw. **10** ließ sich mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie eindeutig bestätigen. In den  $^{13}\text{C}$ -Spektren beweist die chemische Verschiebung des Methinkohlenstoffs die Substitution durch das entsprechende Nucleophil (s. Tabelle I). Charakteristisch ist weiterhin das Kopplungsmuster des Methinkohlenstoffs, das durch Kopplung mit einem Phosphoratom als Dublett, bzw. mit zwei äquivalenten Phosphoratomen als Triplet zu beobachten ist. Auch die aromatischen C-Atome und die Kohlenstoffe der eingeführten Substituenten zeigen entsprechende Phosphorkopplungsmuster (s. Tabelle I).

TABELLE I  
 $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **6** bzw. **10** (in  $\text{CHCl}_3$  bzw.  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta$ $^{31}\text{P}$	$\delta$ Methin-C ( $J_{\text{PC}}$ )	Charakteristische $^{13}\text{C}$ -Signale der eingeführten Substituenten	
<b>6a</b>	20,40	78,65 d (169,2)	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	66,12 d ( $J_{\text{PCOC}} = 14,1$ )
<b>6b</b>	23,35	45,76 d (147,4)	-S-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	32,63 d ( $J_{\text{PCSC}} = 5,6$ )
<b>6c</b>	30,75	44,28 d (136,4)	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	29,47 d ( $J_{\text{PCC}} = 2,7$ )
<b>6d</b>	20,47	44,31 d (145,6)	-CH(CN) <sub>2</sub>	25,95 d ( $J_{\text{PCC}} = 1,8$ ) 111,31 d ( $J_{\text{PCCC}} = 10,1$ ) 111,52 d ( $J_{\text{PCCC}} = 11,5$ )
<b>6e</b>	29,44	47,20 d (133,9)		149,75 d ( $J_{\text{PCCC}} = 16,5$ )
<b>10a</b>	17,04	84,52 t (151,1)	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	62,56 t ( $J_{\text{PCOC}} = 7,1$ )
<b>10b</b>	21,76	73,36 t (134,4)	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41,90 t ( $J_{\text{PCNC}} = 3,8$ )
<b>10d</b>	18,04	56,20 t (134,2)	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	25,89 t ( $J_{\text{PCSC}} = 2,8$ )
<b>10e</b>	11,43	49,16 t (129,3)	-CN	114,96 t ( $J_{\text{PCC}} = 11,9$ )

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit folgenden Geräten:  $^{31}\text{P}$ : Tesla 587 A, Standard: 85%ige  $\text{H}_3\text{PO}_4$  extern;  $^{13}\text{C}$ : Bruker WP 200 SY, Standard: HMDS intern (chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz).

**Reaktion des Phosphonochinonmethids 1b mit Nucleophilen zu 6.** Zu einer Lösung von **1b** (Lösungsmittel s. Tabelle II) gibt man die äquimolare Menge des Nucleophils, versetzt mit katalytischer Menge Base (s. Tabelle II) und lässt bei Raumtemperatur (RT) stehen. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, 2x mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Anschließend engt man ein, reinigt den Rückstand säulenchromatographisch bzw. durch Umkristallisation.

**Reaktion des Bisphosphonochinonmethids 1a mit Nucleophilen zu 10.** Zu einer Lösung von **1a** (Lösungsmittel s. Tabelle II) gibt man das entsprechende Nucleophil in geringem Überschuss, versetzt mit katalytischer Menge Base (s. Tabelle II) und lässt bei Raumtemperatur (RT) stehen. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Anschließend engt man ein, reinigt den Rückstand säulenchromatographisch bzw. durch Umkristallisation.

**Reaktion des Bisphosphonochinonmethids 1a mit Piperidin.** Zu einer Lösung von 0,65 g (0,0013 mol) **1a** in 10 ml abs. Toluol gibt man 0,13 g (0,0015 mol) Piperidin und erwärmt 20 Stdn. am Rückfluß. Die Lösung wurde NMR-spektroskopisch untersucht.

**10c:**  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta = 24,53$  d ( $J_{\text{PCP}} = 4,77$  Hz) = Phosphonat-P und  $\delta = 10,41$  d ( $J_{\text{PCP}} = 4,77$  Hz) = Betain-P.

TABELLE II  
Physikalische Daten der Phosphonochinonmethide **6** bzw. **10**

Nr.	Lsgm./ RT in Std.	Base	Reinigung: Umkristallisation (Säulenchromato- graphie)	Ausbeute (%d.Th.)	F (°C)	Summenformel (Molgewicht)	Analysen Ber. Gef.
<b>6a</b>	EtOH / 2	NaOEt	Ether / PE	70	133-34	$\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{P}$ (400,50)	C 62,98 63,17 H 9,31 9,55
<b>6b</b>	Bzl. / 2	K-tert.- butylat	(Aceton / Hexan 1:3)	56	Öl	$\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{O}_4\text{PS}$ (556,84)	C 66,87 66,56 H 10,32 10,37
<b>6c</b>	Bzl. / 0,5	-	(Aceton / Hexan 1:4)	46	79-80	$\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{P}$ (412,55)	C 66,96 66,94 H 10,02 10,23
<b>6d</b>	Bzl. / 0,5	NaOEt	Ether / PE	48	105-06	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (420,49)	C 62,84 62,81 H 7,91 8,13
<b>6e</b>	Bzl. / 1	-	Essigester	92	155-58	$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{P}$ (521,68)	C 66,77 66,76 H 9,27 9,51
<b>10a</b>	EtOH / 5	NaOEt	(Aceton / Hexan 1:2)	25	145-48	$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{P}_2$ (536,60)	C 55,96 55,12 H 8,64 8,79
<b>10b</b>	Bzl. / 10	K-tert.- butylat	Essigester	77	173-74	$\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{P}_2$ (535,61)	C 56,06 56,03 H 8,85 8,84
<b>10d</b>	Bzl. / 48	-	Ether / PE	72	119-21	$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}$ (552,66)	C 54,33 54,19 H 8,39 8,60
<b>10e</b>	EtOH / 0,5	-	Ether / PE	71	148-49	$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{P}_2$ (517,54)	C 55,70 55,75 H 7,99 8,14

*Reaktion des Chinonmethids 14 mit DEP.* Eine Mischung aus äquimolaren Mengen 14 und DEP in abs. Ethanol werden mit K-tert.-butylat versetzt und 4 Stdn. am Rückfluß erwärmt. Anschließend engt man ein, nimmt in Ether auf, schüttelt 2x mit Wasser aus und trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand mit Ether/Petrolether gewaschen und getrocknet.

**15:** Ausbeute: 20% d.Th., Fp. 229–231°C,  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CHCl}_3$ ): 20,21;  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Methin-C: 66,49 d ( $J_{\text{PC}} = 161,7$ )  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{PS}_2$  (446,62), C ber. 56,48, C gef. 56,45; H ber. 7,90, H gef. 8,02

*Reaktion des Chinonmethids 14 mit TEP.* Eine Mischung aus 14 mit überschüssigem TEP werden 6 Stdn. am Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen wurde vom unumgesetzten 14 abgesaugt, die Lösung eingeengt und die ausgefallenen Kristalle mit Ether gewaschen.

**15:** Ausbeute: 5,5% d.Th., Fp. 229–230°C,  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CHCl}_3$ ): 20,23;  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Methin-C: 66,50 d ( $J_{\text{PC}} = 161,7$ )

## DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

## LITERATUR

1. 70. Mitteilung: B. Costisella, S. Ozegowski und H. Gross, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, im Druck.
2. H. Gross, S. Ozegowski und B. Costisella, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **47**, 7 (1990).
3. G. Domschke, *J. prakt. Chem.*, **4**, 144 (1966).
4. H. Gross, B. Costisella, Th. Gnauk und L. Brennecke, *J. prakt. Chem.*, **318**, 116 (1976).
5. R. Gompper, R. R. Schmidt und E. Kutter, *Liebigs Ann. Chem.*, **684**, 37 (1965).
6. 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).