

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. 70¹ UNTERSUCHUNGEN ÜBER METHYLTHIOMETHANBISPHOSPHORYLDERIVATE

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

^a Zentrum für Selektive Organische Synthese, Berlin, Germany

To cite this Article Costisella, Burkhard , Ozegowski, Sigrid and Gross, Hans(1994) ' α -SUBSTITUIERTE PHOSPHONATE. 70¹ UNTERSUCHUNGEN ÜBER METHYLTHIOMETHANBISPHOSPHORYLDERIVATE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 86: 1, 169 — 175

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509408018400

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408018400>

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.

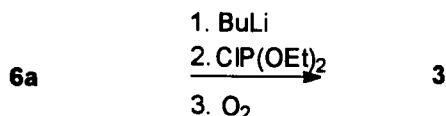
Als Startprodukt für die Synthese therapeutisch interessanter schwefelhaltiger Bisphosphonsäuren⁵ sowie für Olefinierungsreaktionen kommt **3** besonderes Interesse zu. Da ein früher von uns referiertes Verfahren zur Synthese von **3** durch Arbusow-Reaktion von Dichlormethylmethylsulfid **7**⁶ insofern unbefriedigend ist, als Nebenprodukte nur schwer destillativ abtrennbar sind, überprüften wir deshalb zunächst die Eignung der Wiemer-Methode zur Phosphorylierung des bequem zugänglichen Methylthiomethanphosphonats **6a**.⁷



Weiterhin interessierte einerseits die Möglichkeit der Einführung eines dritten Phosphorylrestes in das von S. Masson² beschriebene Ylid **2** und andererseits die Frage der Zugänglichkeit von Phosphono- Phosphinoxid- Analoga von **3**.

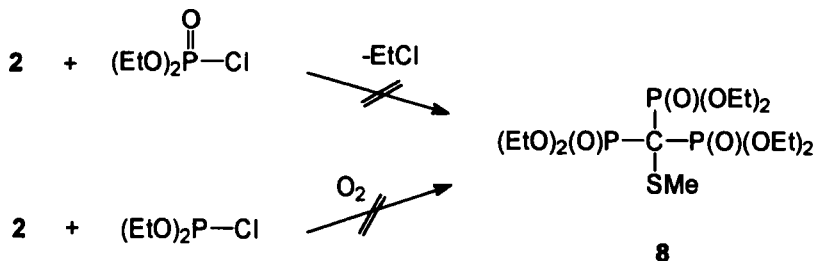
ERGEBNISSE

Zunächst wurde das Methylthiomethanphosphonat **6a**^{7,8} unter den von D. F. Wiemer³ angegebenen experimentellen Bedingungen in THF mittels Butyllithium deprotoniert, bei -10°C mit



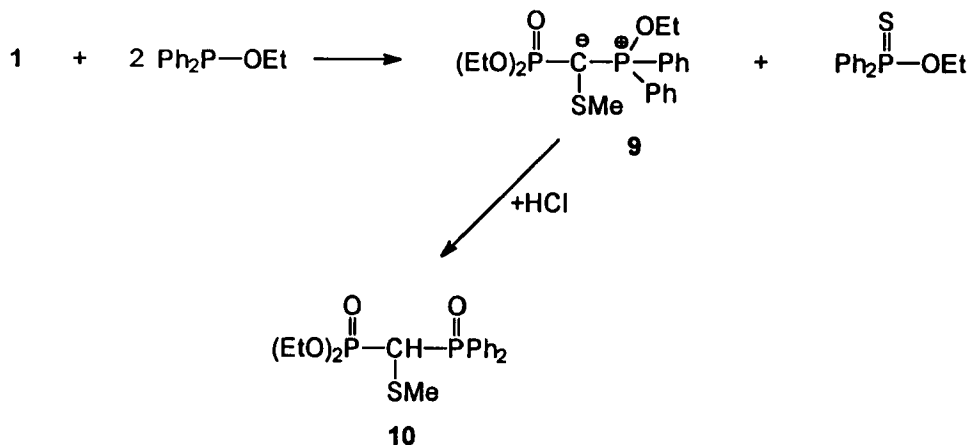
Diethylchlorophosphit umgesetzt und 12 Stdn. im offenen Gefäß gerührt (Raumtemperatur). Durch Destillation erhielten wir ein Produkt, das nach Ausweis des ³¹P-NMR-Spektrums das gewünschte **3** jedoch nur zu etwa 5% enthält.

Bei der Umsetzung von **2** mit Chlorophosphat erhofften wir C-Phosphorylierung unter Bildung des Methylmercaptomethantrisphosphonats **8**. Neben viel unumgesetztem **2** ließen sich jedoch

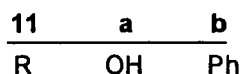
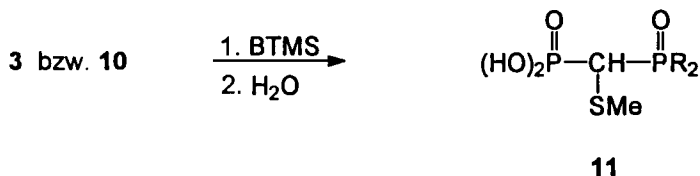


auch unter variierten Reaktionsbedingungen keine definierten Reaktionsprodukte isolieren. Auch das Wiemer'sche Verfahren der Umsetzung des Ylids **2** mit Chlorophosphit und nachfolgender Oxidation brachte keine verwertbaren Ergebnisse.

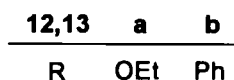
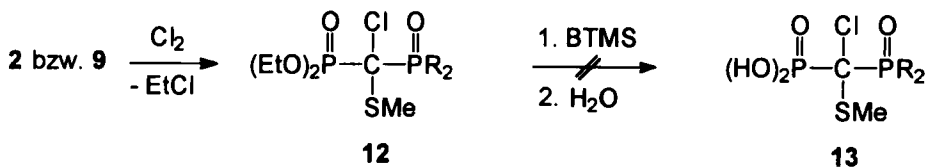
Überraschend glatt verlief die Reaktion von 2 Mol Diphenylphosphinigsäureethylester mit **1**: unter Abspaltung von Diphenylthionophosphinsäureester entstand das Ylid **9**, das sich wie **2** als stabil erwies. Mit Chlorwasserstoff entstand wie im Falle von **2** aus **9** die Bisphosphorylverbindung **10**.



Durch Entalkylierung nach der BTMS/H₂O-Methode ließen sich **3** bzw. **10** in die freien Säuren **11a** bzw. **11b** überführen, die sich in guten Ausbeuten als stabile, kristalline Verbindungen isolieren ließen.

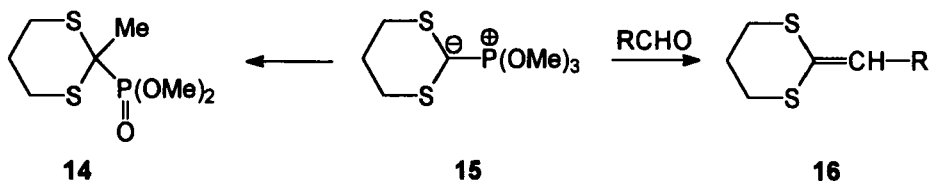


Setzte man die Ylide **2** bzw. **9** mit Chlor um, so entstanden die am Methin-C-Atom chlorierten Bisphosphorylverbindungen **12a** bzw. **12b**.



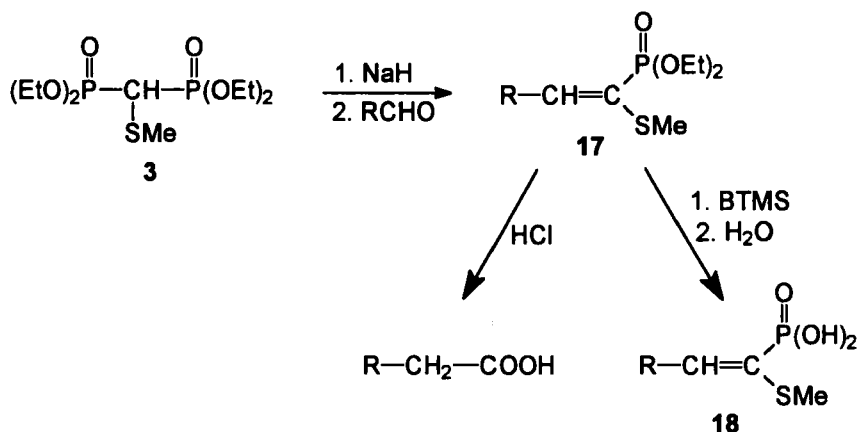
Versuche zur Gewinnung der betreffenden freien Säuren **13** hatten nicht den gewünschten Erfolg: Auch bei pH-kontrollierter Solvolyse⁹ der Trimethylsilylester von **12** trat stets Zersetzung unter P-C-Spaltung ein.

Während das von E. J. Corey und G. Märkl¹⁰ beschriebene Ylid **15** bei 70-80°C unter Alkyl-transfer in **14** übergeht und mit Aldehyden in exothermer Reaktion Ketenmercaptale **16** liefert,



erwiesen sich die Ylide **2** bzw. **9** als thermostabil und inert gegenüber Carbonylverbindungen auch beim Erwärmen (s.a. ²).

Dagegen reagierte das Bisphosphonat **3**, das wir nach der Masson'schen Methode² darstellten, nach Deprotonierung glatt mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden, die erwarteten und als Edukte für weitere Synthesen¹¹ interessanten Methylthiovinylphosphonate **17** ließen sich



17,18	a	b	c	d
R	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	iso-C ₃ H ₇

nach Säulenchromatographie in reiner Form als E/Z-Gemische isolieren (Tabelle I), wobei in allen Fällen die E-Form überwog. Ketone reagierten nicht. Saure Hydrolyse von **17** führte unmittelbar zu der dem eingesetzten Aldehyd homologen Carbonsäure, Entalkylierung mittels BTMS/H₂O gab in mäßigen Ausbeuten die Vinylphosphonsäuren **18**, die lt. ³¹P-NMR in der Reaktionslösung als E/Z-Gemische vorlagen (s. Tabelle II). Aus der wäßrigen Lösung konnte nur das E-Isomere in analysenreiner Form isoliert werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Aufnahmen der NMR-Spektren erfolgte mit folgenden Geräten: ¹H-NMR: Tesla 587 A, Standard HMDS intern, ³¹P-NMR: Tesla 587 A, Bruker MSL 400 (Standard 85%ige H₃PO₄, extern); ¹³C-NMR: Varian Gemini 300, Standard HMDS intern (1,92 ppm); δ in ppm, Kopplungskonstante *J* in Hz.

TABELLE I
Physikalische Daten der Verbindungen 17 und 18

Nr.	Ausbeute (%)	F. (°C)	E/Z-Verh. (%)	Summenformel (Molgewicht)	Analysen ber. (%) gef. (%)
17a	65	Öl	84/16	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ PS (286,33)	C 54,53 H 6,69 C 54,69 H 6,85
17b	73	Öl	86/14	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ PS (300,35)	C 55,98 H 7,05 C 55,94 H 7,20
17c	85	Öl	89/11	C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ PS (331,33)	C 47,12 H 5,48 N 4,23 C 47,01 H 5,51 N 4,15
17d	68	Öl	54/46	C ₁₀ H ₂₁ O ₃ PS (252,31)	C 47,60 H 8,39 C 47,15 H 8,65
18a	42	112-113	-	C ₉ H ₁₁ O ₃ PS (230,22)	C 46,95 H 4,82 C 47,02 H 4,98
18b	50	128-130	-	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ PS (244,25)	C 49,18 H 5,36 C 49,34 H 5,44
18c	54	148-153	-	C ₉ H ₁₀ NO ₃ PS (275,22)	C 39,28 H 3,66 N 5,09 C 39,09 H 3,64 N 5,01
18d	41	91-92	-	C ₆ H ₁₃ O ₃ PS (196,21)	C 36,73 H 6,68 C 36,88 H 6,63

TABELLE II

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und ³¹P-NMR-Daten der Verbindungen 17 und 18 (δ in ppm, J in Hz)

Nr.	¹ H-NMR δ _{CH} [J _{PCH}] CDCl ₃ E-Form	¹ H-NMR δ _{CH} [J _{PCH}] CDCl ₃ Z-Form	¹³ C-NMR δ _{C=CH} [J _{PC}] δ _{C=CH} [J _{PCC}] CDCl ₃	³¹ P-NMR δ CHCl ₃ E-Form	³¹ P-NMR δ CHCl ₃ Z-Form
17a	7,64 d [21]	verdeckt	-	16,8	13,1
17b	7,64 d [21]	verdeckt	-	17,3	13,5
17c	7,62 d [21]	6,72 d [42]	-	15,2	11,8
17d	6,74 qu [19] [J _{CHCH} =9,6]	5,9 qu [45,6] [J _{CHCH} =10,4]	-	16,8	14,9
18a	7,58 d [21] ¹	-	129,2 d [187] 136,2 d [21] ¹	14,2 ¹	12,0 ¹
18b	verdeckt ¹	-	127,6 d [187] 133,4 d [20] ¹	13,5 ¹	11,4 ¹
18c	7,6 d [21] ¹	-	134,6 d [182] 142,4 d [21] ¹	12,9 ¹	10,8 ¹
18d	6,68 qu [19] ¹ [J _{CHCH} =10,7]	-	126,1 d [193] 157,9 d [13] ¹	14,4 ¹	13,5 ¹

¹ in Aceton gemessen

(*Methylthio*)diethylphosphono-diphenylethoxyphosphoniummethylid (**9**). Zu einer Lösung aus 1,14 g (0,005 mol) **1** in 10 ml absol. THF tropft man 2,3 g (0,01 mol) Diphenylphosphinigsäureethylester und rührt 2 Stdn. bei RT. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und setzt das so entstandene Ylid als Rohprodukt (enthält das Coprodukt EtOP(S)Ph₂: ³¹P-NMR δ = 80,0) weiter um.

³¹P-NMR (THF) 29,2 (d) und 62,8 (d) J_{PCP} = 104,4;

α -Diphenylphosphinyl- α -methylthiomethanphosphonsäurediethylester (**10**). Eine Lösung aus 0,005 mol Ylid **9** in 20 ml absol. Methylenchlorid wird mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Zugabe von Ether erhält man farblose Kristalle, die aus Alkohol/Ether umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,68 g (84%), F. 161-162°C

³¹P-NMR (CHCl₃) 28,8 (d) und 18,7 (d) J_{PCP} = 8,5; ¹H-NMR (CDCl₃) δ_{CH} = 3,34 (dd) J_{PC} = 21,35 und 14,85, δ_{SMe} = 2,16 (s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_{CH} = 41,88 (dd) J_{PC} = 138,6 und 56,5, δ_{SMe} = 18,34 (dd) J_{PCSC} = 4,3 und 2,0;

C₁₈H₂₂O₄P₂S (398,40) ber. C 54,27 H 6,07 P 15,55 S 8,05%, gef. C 54,16 H 6,09 P 15,65 S 8,27%.

Methylthiomethanbisphosphonsäure (**11a**). 2 g (0,006 mol) **3** und 4 ml Trimethylbromsilan werden 2 Stdn. in 10 ml absol. Methylenchlorid unter Rückfluß gekocht. Lösungsmittel und überschüssiges Bromsilan werden i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 20 ml Wasser versetzt. Wasser i. Vak. entfernen und durch Zugabe von Essigsäureethylester zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 1,2 g (77%), F. 215-216°C

³¹P-NMR (H₂O) 17,2; ¹H-NMR (D₂O) δ_{CH} = 3,06 (t) J_{PCH} = 21, δ_{SMe} = 2,37; ¹³C-NMR (D₂O) δ_{CH} = 42,2 (t) J_{PC} = 131, δ_{SMe} = 20,0;

C₂H₈O₆P₂S (222,1) ber. C 10,81 H 3,63 S 14,44%, gef. C 10,85 H 3,65 S 14,41%.

α -Diphenylphosphinyl- α -methylthiomethanphosphonsäure (**11b**). 0,9 g (0,0022 mol) **10** und 1 ml Trimethylbromsilan in 5 ml absol. Methylenchlorid werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel und das überschüssige Bromsilan werden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,68 g (91%), F. 233°C

³¹P-NMR (DMSO) 31,4 (d) und 13,8 (d) J_{PCP} = 6,6; ¹³C-NMR (D₂O/NH₃) δ_{CH} = 46,12 (dd) J_{PC} = 60,81 und 110,12, δ_{SMe} = 20,85 (dd) J_{PCSC} = 2,3 und 3,8;

C₁₄H₁₆O₄P₂S (342,29) ber. P 18,10 S 9,37%, gef. P 18,17 S 9,54%.

α -Chlor- α -methylthiomethanbisphosphonsäuretetraethylester (**12a**). In eine Lösung von 3,6 g (0,01 mol) **2** in 20 ml absolutem Methylenchlorid werden bei 10-15°C 0,01 mol Chlor eingeleitet. Anschließend wird 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, i. Vak. das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,35 g (64%), Kp_{0,01} 130-133°C

³¹P-NMR (CHCl₃) 11,5; ¹H-NMR (CDCl₃) δ_{SMe} = 2,45 (s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c = 66,3 (t) J_{PCP} = 146,5, δ_{SMe} = 14,6 (t) J_{PCSC} = 3,

C₁₈H₂₃ClO₆P₂S (368,75) ber. C 32,57 H 6,29%, gef. C 32,47 H 6,65%.

α -Chlor- α -diphenylphosphinyl- α -methylthiomethanphosphonsäurediethylester (**12b**). In eine Lösung von 0,005 mol **9** in 20 ml absol. Methylenchlorid werden bei 10-15°C 0,005 mol Chlor eingeleitet. Anschließend wird 2 Stdn. bei RT gerührt, i. Vak. das Lösungsmittel entfernt und das Coprodukt EtOP(S)Ph₂ über eine Kieselgelsäule abgetrennt (Laufmittel: Aceton/n-Hexan 1:3). Anschließend wird mit Aceton/n-Hexan 1:1 **12b** isoliert.

Ausbeute: 0,75 g (69%).

³¹P-NMR (CHCl₃) 30,61 (d) und 12,04 (d) J_{PCP} = 9,7; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ_c = 69,27 (dd) J_{PC} = 149,72 und 49,1, δ_{SMe} = 14,78 (dd) J_{PCSC} = 4,56 und 2,56

C₁₈H₂₃ClO₆P₂S (432,85) ber. C 49,95 H 5,36%, gef. C 49,67 H 5,23%.

Methylthiovinylphosphonate (**17**). 0,5 g Natriumhydrid mit 20% Paraffinöl werden zweimal mit absol. Benzol gewaschen, in 20 ml absol. Benzol suspendiert und 3,34 g (0,01 mol) **3** zugetropft. Nach 1 Std. werden 0,01 mol Aldehyd zugegeben und die Mischung 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die benzolische Lösung wird dreimal mit NH₄Cl-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Aceton/n-Hexan 1:3) gereinigt (Daten s. Tabelle I und II).

Methylthiovinylphosphonsäuren (18). 0,003 mol **17** und 0,01 mol Trimethylbromsilan werden in 10 ml absol. Methylenchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Lösungsmittel und überschüssiges Bromsilan werden i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit wenig Wasser hydrolysiert, i. Vak. eingengt und mit Petrolether versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Ether/Petrolether umkristallisiert (Daten s. Tabelle I und II).

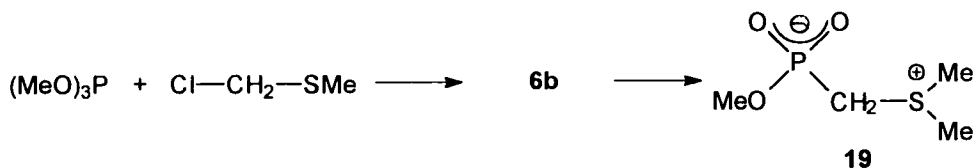
Hydrolyse von 17c mit konz. HCl. 1g (0,003 mol) **17c** werden in 10 ml konz. HCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen fallen farblose Kristalle aus, die aus Wasser umkristallisiert werden.

Ausbeute: 0,45 g (83%) 4-Nitrophenylessigsäure, F. 149-151°C (Lit. F. 151-152°C).

Dimethylsulfoniummethanphosphonsäuremonomethylester (19). 1g **6b** werden 10 Stdn. auf 120°C erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisiert die Lösung vollständig durch. Man isoliert nach Abpressen auf Ton und Waschen mit Ether 0,95 g (95%) **19** mit einem F. von 209/210°C. ^{31}P -NMR (H_2O) 8,8; ^{13}C -NMR (D_2O) $\delta_{\text{OMe}} = 29,3$ (d) $J_{\text{POMe}} = 4$, $\delta_{\text{CH}_2} = 39,0$ (d) $J_{\text{PC}} = 127,4$, $\delta_{\text{SMe}_2} = 55,1$ (d) $J = 6$; $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_3\text{PS}$ (170,17) ber. C 28,23 H 6,52%, gef. C 28,04 H 6,57%.

LITERATUR

69. Mitteilung: B. Costisella, I. Keitel und S. Ozegowski, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, im Druck.
2. A. Bulpin, S. Masson und A. Sene, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1151 (1990); A. Bulpin, S. Masson und A. Sene, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **49/50**, 135 (1990).
3. K. Lee und D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **56**, 5556 (1991).
4. H. Gross, B. Costisella, I. Keitel und S. Ozegowski, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, im Druck.
5. W. Fink, S. Unterspahn, B. Hoffmann, B. Costisella, H. Gross und S. Tustanowski, *Isotopenpraxis*, **23**, 125 (1987), "Boehringer Mannheim, Literatur Analyse and Retrieval System," Clodronat-Bibliographie S. 1-281, Februar 1992 (273 Lit.-Referate).
6. H. Gross und H. Seibt, *J. prakt. Chem.*, **312**, 475 (1970).
7. L. S. Hafner, M. V. Garrison, J. E. Brown und B. H. Alexander, *J. Org. Chem.*, **30**, 677 (1965).
8. Bei der Darstellung des methylanalogen Methylmercaptomethanphosphonats **6b** durch Erwärmen von Trimethylphosphit mit Chlormethyl-methylsulfid konnten wir im Destillat durch ^{31}P -NMR-Aufnahmen neben **6b** ein zweites Produkt mit einer chemischen Verschiebung von 8,8 ppm nachweisen. Das gleiche Produkt war aus dem Destillationsrückstand in kristalliner Form isolierbar und erwies sich als Dimethylsulfoniummethanphosphonsäuremonomethylester **19**. Die Vermutung, daß beim Erwärmen von **6b** Selbstalkylierung eintritt, ließ sich leicht beweisen: erwärmten wir **6b** auf 120°C, so war diese Selbstalkylierung zum Betain **19** nach 10 Stdn. praktisch beendet. Die Umwandlung von **6b** zu **19** tritt auch bei Raumtemperatur ein: bei längerem Stehen von **6b** (in abgeschmolzener Ampulle) beobachteten wir allmähliches Ausscheiden farbloser Kristalle von **19**.



9. C. E. McKenna, T. G. Ye, J. N. Levy, P. Pham, T. Wen, J. P. Bongartz, M. C. Starnes und Y. C. Cheng, *Phosphorus and Sulfur*, **49**, 183 (1990); C. E. McKenna, T. G. Ye, J. N. Levy, T. Wen, J. P. Bongartz, Y. C. Cheng, M. C. Starnes, A. Bodner und R. Kilkuskie, *Annals NY Acad. Sci.*, **616**, 569 (1990); H. Gross, I. Keitel, B. Costisella und C. E. McKenna, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **61**, 177 (1991).
10. E. J. Corey und G. Märkl, *Tetrahedron Lett.*, 3201 (1967).
11. T. Minami und J. Motoyoshiya, *Synthesis*, **1992**, 333.