

# Synthese und Charakterisierung von langkettigen Alkylsilylphosphonaten und Alkylsilylphosphiten

A.M. Ahmed Aisa<sup>a,b</sup>, S. Enke<sup>a</sup>, H. Richter<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle, Halle, Germany

<sup>b</sup> Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie, Wolfgang-Langenbeck Str. 4, 06120 Halle | Saale, Germany

Eingegangen am 22 Juli 1998; eingegangen in revidierter Form am 8 September 1998

## Abstract

$\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  (**2**), prepared by reaction of *n*-BuLi with  $(\text{MeO})_2(\text{O})\text{PMe}$  (**1**) in THF/*n*-Hexan ( $-78^\circ\text{C}$ ), reacts with alkylchlorosilanes (**3–6**) to give dimethylalkylsilylmethanphosphonicacid dimethylester (**7,8**)  $[\text{RMe}_2\text{Si}]_y\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  ( $\text{R} = \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{18}\text{H}_{37}$ ;  $\text{Y} = 1, 2$ ), trialkylsilylmethanphosphonicacid dimethylester (**9c,10c**)  $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  dialkylsilyldimethanphosphonicacid dimethylester (**9b,10b**)  $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$  and alkylsilyltrimethanphosphonicacid dimethylester (**9a,10a**)  $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$ .  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{Na}$  (**12**), prepared by the reaction of  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (**11**) with NaH in THF, reacts with dimethylalkylchlorosilanes (**3,4**)  $\text{RMe}_2\text{SiCl}$  to give dimethylalkyldibenzylphosphonates (**13a,14a**) and dimethylalkyldibenzylphosphites (**13b,14b**). All synthesized compounds are characterized by  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{29}\text{Si}$ - and  $^{31}\text{P}$ -NMR spectroscopy.

## Zusammenfassung

$\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  (**2**), hergestellt durch die Umsetzung von *n*-BuLi mit  $(\text{MeO})_2(\text{O})\text{PMe}$  (**1**) in THF/*n*-Hexan ( $-78^\circ\text{C}$ ), reagiert mit Alkylchlorosilanen (**3–6**) zu Dimethylalkylsilylmethanphosphonsäuredimethylester (**7,8**)  $[\text{RMe}_2\text{Si}]_y\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  ( $\text{R} = \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{18}\text{H}_{37}$ ;  $\text{Y} = 1, 2$ ), Trialkylsilylmethanphosphonsäuredimethylester (**9c,10c**)  $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  Dialkylsilyldimethanphosphonsäuredimethylester (**9b,10b**)  $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$  und Alkylsilyltrimethanphosphonsäuredimethylester (**9a,10a**)  $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$ .  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{Na}$  (**12**), hergestellt durch die Reaktion von  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (**11**) mit NaH in THF, setzt sich mit Dimethylalkylchlorosilanen (**3,4**)  $\text{RMe}_2\text{SiCl}$  zu Dimethylalkyldibenzylphosphonaten (**13a,14a**) und Dimethylalkyldibenzylphosphiten (**13b,14b**) um. Alle synthetisierten Verbindungen wurden durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{29}\text{Si}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert. © 1999 Published by Elsevier Science S.A. All rights reserved.

**Keywords:** Synthesis; Long chain alkylchlorosilanes; Alkylsilylphosphonates; Alkylsilylphosphites;  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{29}\text{Si}$ - and  $^{31}\text{P}$ -NMR

## 1. Einleitung

Vesikel aus siliciumorganischen Verbindungen waren bis vor wenigen Jahren unbekannt. Erste Erfolge konnten mit der Synthese von Diacyloxysilanen und deren

Vesikeleigenschaften (Siosomen) erbracht werden [1–3]. Langkettige siliciumorganischen Verbindungen des Typs  $\text{R}_y\text{SiL}_{4-y}$  ( $\text{R} = \text{Alkyl}$  bzw. Alkylkette;  $\text{L} = \text{OH}, \text{OMe}, \text{Zucker}$ ;  $y = 1, 2, 3$ ) sind bereits durch unsere Arbeitsgruppe synthetisiert und charakterisiert worden [4–7]. Eine wichtige Voraussetzung zur Bildung vesikulärer Strukturen von langkettigen biophilen siliciumor-

\* Corresponding author.

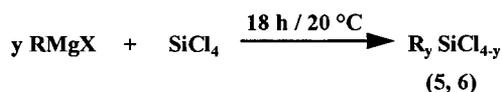
ganischen Verbindungen ist die Amphiphilie. Deshalb schien es uns sinnvoll, die hydrophilen und lipophilen Molekülbestandteile zu variieren. Durch Einführung der Alkylphosphongruppe bzw. Alkylphosphitgruppe in langkettige Alkylsilane sollen zudem biologisch erkennbar (biophile), vesikelbildende Verbindungen erhalten werden. Eine große Anzahl wichtiger biologischer Abläufe beruht auf der Wechselwirkung zwischen Phosphaten, Kohlenhydraten und Proteinen. Biophile siliciumorganische Verbindungen können entweder selbst vesikuläre Eigenschaften besitzen oder selbst biologisch aktiv sein. Durch die Eigenschaft, Vesikel zu bilden, könnten geeignete Träger, z.B. für Wirkstoffe, erhalten werden, die durch biophile Gruppen an der Oberfläche oder auch durch Ladung Zellen erkennen, mit diesen fusionieren können und somit die Voraussetzungen besitzen, den eingeschlossenen Wirkstoff, möglicherweise direkt an die Zelle, abzugeben. Mit der Synthese solcher Verbindungen könnte ein wichtiger Beitrag zur Entwicklung bioadhäsiver Arzneistoffabgabesysteme geleistet werden. Dies sind die Hintergründe der vorliegende Arbeit, deren Ziel es sein wird, nach biophilen vesikelbildenden siliciumorganischen Verbindungen zu suchen. Über die Darstellung und Charakterisierung von langkettigen Alkylchlorosilanen  $R_mSiCl_{4-m}$  (**5b,5c**; **6b,6c**), Dimethylalkylsilylmethanphosphonsäuredimethylestern (**7,8**), Trialkylsilylmethanphosphonsäuredimethylestern (**9c,10c**), Dialkylsilyldimethanphosphonsäuredimethylester (**9b,10b**), Alkylsilyltrimethanphosphonsäuredimethylestern (**9a,10a**), Dimethylalkyldibenzylphosphonaten (**13a,14a**) und Dimethylalkyldibenzylphosphiten (**13b,14b**) soll hier berichtet werden.

## 2. Ergebnisse und Diskussion

### 2.1. Synthese

Die Synthese von Alkylchlorosilanen  $R_mSiCl_{4-m}$  (**5b,5c**; **6b,6c**) erfolgte aus Siliciumtetrachlorid ( $SiCl_4$ ) durch Grignardierung mit  $RMgCl$  ( $R = C_{12}H_{25}$ ,  $C_{18}H_{37}$ ) Abb. 1.

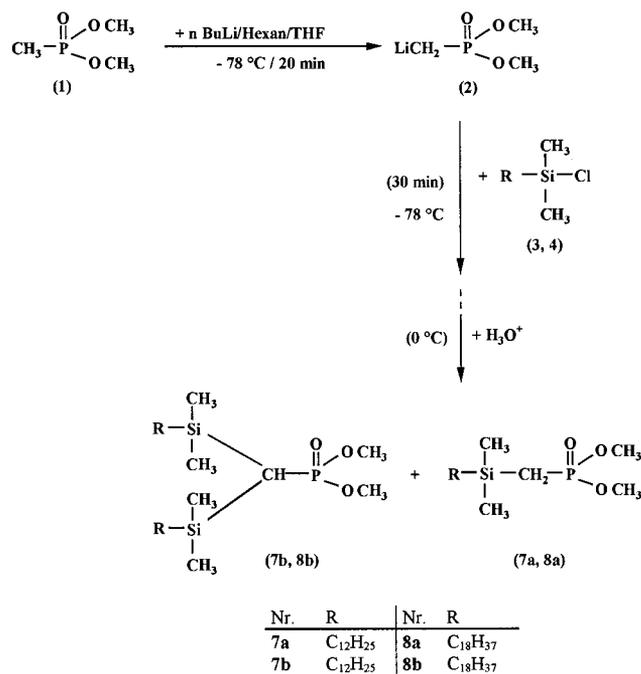
Die relativen Mengenanteile von Dialkyldichlorsi-



| Nr.        | R              | y | Nr.        | R              | y |
|------------|----------------|---|------------|----------------|---|
| <b>5a*</b> | $C_{12}H_{25}$ | 3 | <b>6a*</b> | $C_{18}H_{37}$ | 3 |
| <b>5b</b>  | $C_{12}H_{25}$ | 2 | <b>6b</b>  | $C_{18}H_{37}$ | 2 |
| <b>5c</b>  | $C_{12}H_{25}$ | 1 | <b>6c</b>  | $C_{18}H_{37}$ | 1 |

\* bilden sich nur in Spuren.

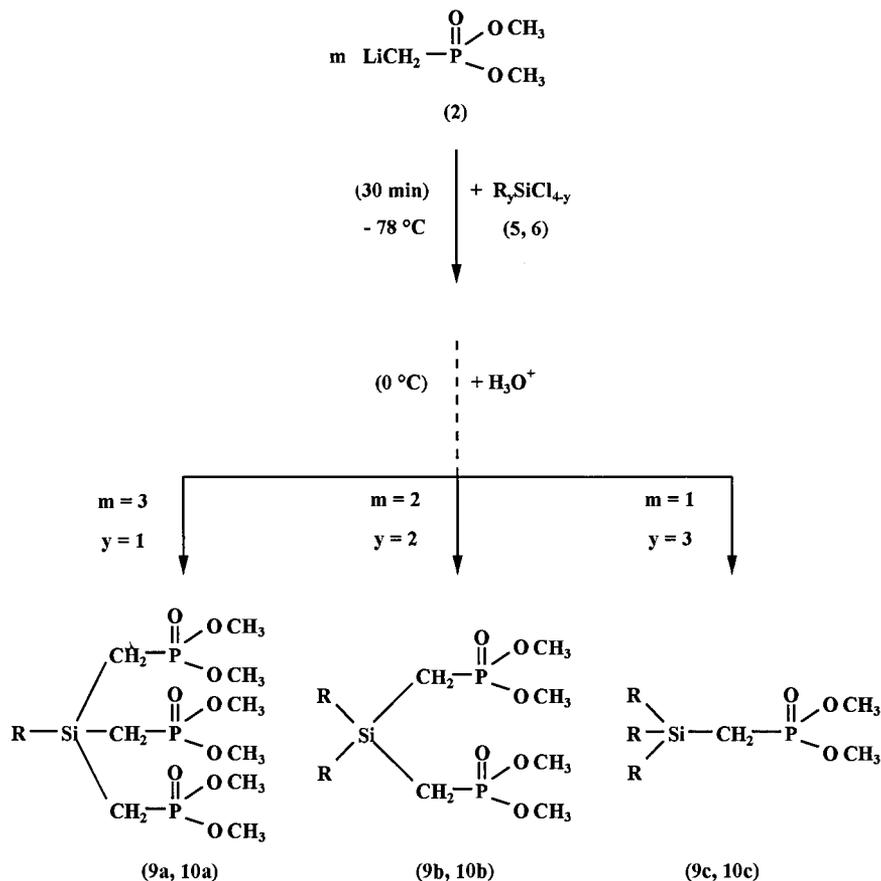
Abb. 1. Reaktionsgleichungen und Verbindungen.



Schema 1.

lanen (**5b,6b**) und Trialkylchlorosilanen (**5c,6c**) können in etwa über das gewählte Verhältnis von Grignardverbindungen und Siliciumtetrachlorid gesteuert werden, trotzdem entsteht ein Gemisch aus **5b/5c** (ca.18/80) bzw. **6b/6c** (ca.15/82) [5]. Die Verbindungen **5a** und **6a** entstehen nur in Spuren, deswegen wurden ihre Synthesen nicht weiter verfolgt. Die angestrebten Zielverbindungen waren **5b** und **6b**, da hier für die Vesikelbildung günstige Amphiphilieverhältnisse vorliegen sollten. Die Trennung der Alkylchlorosilane (**5b,5c**; **6b,6c**), sowohl destillativ als auch säulenchromatographisch, konnten aufgrund des hohen Zersetzungspotentials bzw. der geringen Stabilität nicht durchgeführt werden.

Die Umsetzung der Dimethylalkylchlorosilane **3** bzw. **4** (als Modellschubstanzen) bei  $-78^\circ\text{C}$  (ca. 30 min Reaktionszeit) mit  $LiCH_2P(O)(OMe)_2$  (**2**), (hergestellt durch die Umsetzung von  $MeP(O)(OMe)_2$  (**1**) mit  $n\text{-BuLi}$  in  $THF/n\text{-Hexan}$  bei  $-78^\circ\text{C}$  (ca. 20 min Reaktionszeit) [8–11]), verläuft nicht chemoselektiv. Sie führt zu den Produktgemischen **7a/7b** (ca. 87/13) bzw. **8a/8b** (ca. 80/20) (Schema 1). Die Reaktion von **2** zu **7** bzw. **8** könnte, wie in der Literatur beschrieben [12,13], über Carbanionen als Zwischenstufen verlaufen, die durch Hydrolyse mit (0.1 M  $HCl$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) zum Produktgemisch weiter reagieren (Schema 1). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60,  $(30 \times 2 \text{ cm})$ , Ether/Hexan = 9/1 (v/v)) von **7a** und **7b** bzw. **8a** und **8b** führte zur Trennung von **7a** (ca. 70%) bzw. **8a** (ca. 65%) von **7b** bzw. **8b**. Aufgrund der hohen Siedepunkte und des hohen Zersetzungspotentials konnte die des-



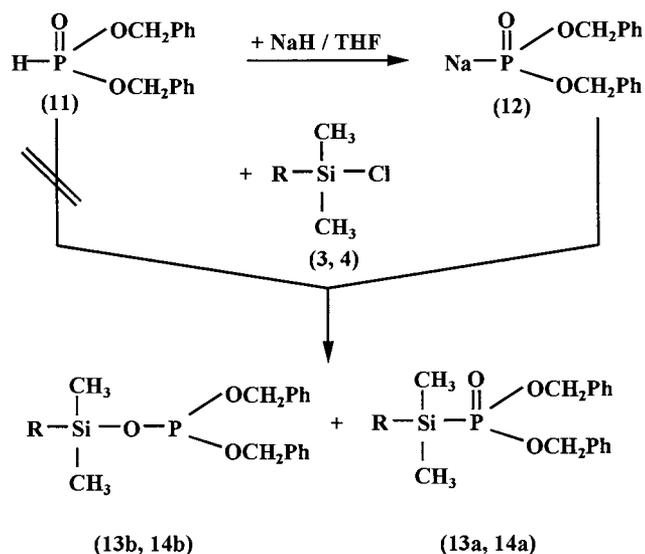
| Nr.       | R                               | Nr.        | R                               |
|-----------|---------------------------------|------------|---------------------------------|
| <b>9a</b> | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | <b>10a</b> | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> |
| <b>9b</b> | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | <b>10b</b> | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> |
| <b>9c</b> | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | <b>10c</b> | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> |

Schema 2.

tillative Trennung von **7a** und **7b** bzw. **8a** und **8b** nicht durchgeführt werden.

Analog wie bei der Synthese von **7** und **8** setzen sich die Alkylchlorosilane **5a–c** bzw. **6a–c** mit **2** bei  $-78^\circ\text{C}$  (30 min) zu **9a–c** bzw. **10a–c** um (Schema 2). Bei dieser Umsetzungen entstehen möglicherweise unterschiedliche Carbanionen als Zwischenstufen, die im Schema 2 nicht aufgezeigt sind. Als Ausgangsverbindungen für die Darstellung von **9a** bzw. **10a** waren **5a** bzw. **6a** als kommerzielle Verbindungen vorhanden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel 60,  $30 \times 2$  cm), Ether/Methanol = 7/3 (v/v) erhält man zu ca. 40% **9a** bzw. zu ca. 35% **10a**. Die Umsetzung von **5b/5c** bzw. **6b/6c** mit **2** führte zu einem Gemisch von **9b/9c** (ca. 70/30) bzw. **10b/10c** (ca. 90/10). Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60,  $30 \times 2$  cm), Ether konnte **9c** mit ca. 98%-iger bzw. **10c** mit ca. 99%-iger Reinheit erhalten werden. Nach weiterer Zugabe von Methanol/Ether = 3/7 (v/v) wurde **9b**

bzw. **10b** mit 95–98%-iger Reinheit erhalten. Weiterhin wurde versucht, die hydrophile Kopfgruppe unserer siliciumorganischen Verbindungen zu variieren. Die Reaktion von  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P(O)Na}$  (**12**) (hergestellt durch Umsetzung von  $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P(O)H}$  (**11**) mit NaH in THF bei Siedetemperatur (ca. 2.5 h)) mit den Dimethylalkylchlorosilanen (**3,4**) bei Raumtemperatur (ca. 120 h) führte zur Bildung der Gemische von **13a/13b** (ca. 90/10) bzw. **14a/14b** (ca. 85/15) (Schema 3) [14]. Die Bildung von **13b** und **14b** läßt sich möglicherweise durch die beiden tautomeren Formen der Säure  $\text{H(O)P(OCH}_2\text{Ph)}_2$  (**11**) erklären [15]. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie wurde aus Stabilitätsgründen nicht vorgenommen. Die direkte Umsetzung von (**3,4**) mit **11**, wie sie in der Literatur beschrieben ist, blieb jedoch ohne Erfolg [14,16]. Es bildeten sich immer nur Zersetzungsprodukte der Ausgangsverbindungen. Auch Variationen der Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur erbrachten keine Verbesserungen.



| Nr. | R                               | Nr. | R                               |
|-----|---------------------------------|-----|---------------------------------|
| 13a | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 14a | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> |
| 13b | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 14b | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> |

Schema 3.

## 2.2. NMR spektroskopische Untersuchungen

Alle Verbindungen wurden <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>29</sup>Si- und <sup>31</sup>P-NMR spektroskopisch untersucht (vgl. die Zusammenstellung wichtiger Parameter in den Tabellen 1–3).

In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 7–10 spalten die Signale der CH<sub>2</sub>- und MeO-Gruppen, durch die Kopplung der Protonen mit dem <sup>31</sup>P-Kern, in ein Dublett auf. Das <sup>13</sup>C-NMR Signal der Si–CH<sub>3</sub>-Gruppe der Verbindungen 7a und 8a ist infolge Kopplung mit dem <sup>31</sup>P-Kern ebenfalls zu einem Dublett aufgespalten. Bei 7b und 8b ergibt das Signal der beiden am Silicium gebundenen

Methylgruppen zwei Dubletts, da sie chemisch nicht-äquivalent sind (Prochiralität) [17]. Durch die Kopplung der Kohlenstoffatome in den Verbindungen 7–10 mit dem <sup>31</sup>P-Kern, sowohl bei der Si–CH<sub>2</sub>–P– als auch bei der MeO-Gruppe, wurden die Signale zu einem Dublett aufgespalten. Im Gegensatz zum <sup>31</sup>P-NMR Signal bei 7–10, wo wegen der Signalbreite die Kopplungskonstante <sup>1</sup>J(P, Si) nicht bestimmt wurde, konnte die Kopplungskonstante <sup>1</sup>J(P, Si) im <sup>29</sup>Si-NMR Spektrum ermittelt werden. Im <sup>29</sup>Si-NMR-Spektrum zeigen die Verbindungen 7,8,9c,10c jeweils ein Dublett, die Verbindungen 9b,10b ein Triplet und die Verbindungen 9a,10a ein Quartett.

## 3. Experimenteller Teil

Alle Operationen mit siliciumorganischen Verbindungen (3–6) sowie mit anderen luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel sind in der üblichen Weise vorgetrocknet worden; *n*-Hexan, Ether und THF sind unmittelbar vor Gebrauch über Na/Benzophenon, MeOH und CH<sub>3</sub>CN über NaBH<sub>4</sub>/Eisenphthalocyanin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und CHCl<sub>3</sub> über Molsieb abdestilliert worden. Die zur Synthese eingesetzten Chemikalien Dodecylmagnesiumchlorid, Octadecylmagnesiumchlorid, Siliciumtetrachlorid, Dimethyldodecylchlorsilan (3), Dimethyloctadecylchlorsilan (4), Dodecyltrichlorsilan (5a), Octadecyltrichlorsilan (6a), Dimethylmethanphosphonat (1), Phosphonsäuredibenzylester (11), *n*-BuLi und NaH, standen als kommerzielle Verbindungen zur Verfügung.

Die <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>31</sup>P- und <sup>29</sup>Si-NMR-Spektren sind an einem VARIAN GEMINI 2000, VARIAN GEMINI

Tabelle 1

Ausgewählte <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungen 7–10,13 und 14 (Chemische Verschiebung in ppm, Kopplungskonstante in Hz)

| Verbindungen  | Nummer | R                               | δ(Si–CH <sub>3</sub> ) | δ(Si–CH <sub>2</sub> –P)<br><sup>2</sup> J(P,H) | δ(OCH <sub>3</sub> )<br><sup>3</sup> J(P,H) |
|---|--------|---------------------------------|------------------------|---|---|
| RMe <sub>2</sub> SiCH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub>               | (7a)   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 0.00                   | 0.97 (22.3)                                     | 3.53 (11.1)                                 |
| [RMe <sub>2</sub> Si] <sub>2</sub> CHP(O)(OMe) <sub>2</sub>             | (7b)   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 0.07                   | <sup>a</sup>                                    | 3.65 (10.9)                                 |
| RMe <sub>2</sub> SiCH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub>               | (8a)   | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | –0.11                  | 0.86 (21.9)                                     | 3.43 (11.1)                                 |
| [RMe <sub>2</sub> Si] <sub>2</sub> CHP(O)(OMe) <sub>2</sub>             | (8b)   | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | –0.10                  | <sup>a</sup>                                    | 3.40 (10.8)                                 |
| RSi[CH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub> ] <sub>3</sub>               | (9a)   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | –                      | 1.37 (22.0)                                     | 3.51 (11.0)                                 |
| R <sub>2</sub> Si[CH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> | (9b)   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | –                      | 1.36 (21.9)                                     | 3.52 (11.1)                                 |
| R <sub>3</sub> SiCH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub>                 | (9c)   | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | –                      | 1.06 (22.3)                                     | 3.62 (10.9)                                 |
| RSi[CH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub> ] <sub>3</sub>               | (10a)  | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | –                      | 1.38 (22.0)                                     | 3.52 (10.9)                                 |
| R <sub>2</sub> Si[CH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> | (10b)  | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | –                      | 1.17 (22.2)                                     | 3.52 (11.1)                                 |
| R <sub>3</sub> SiCH <sub>2</sub> P(O)(OMe) <sub>2</sub>                 | (10c)  | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | –                      | 1.05 (22.6)                                     | 3.64 (11.1)                                 |
|   |        |                                 |                        | δ(OCH <sub>2</sub> Ph)                          |   |
| RMe <sub>2</sub> SiP(O)(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>               | (13a)  | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 0.29                   | –   | 4.88  |
| RMe <sub>2</sub> SiP(O)(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>               | (13b)  | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 0.22                   | –   | 4.77  |
| RMe <sub>2</sub> SiP(O)(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>               | (14a)  | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | 0.33                   | –   | 4.88  |
| RMe <sub>2</sub> SiP(O)(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>               | (14b)  | C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> | 0.27                   | –   | 4.77  |

<sup>a</sup> Wegen Signalüberlagerung ist eine Zuordnung nicht möglich.

Tabelle 2

Ausgewählte  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Verbindungen **7–10,13** und **14** (Chemische Verschiebung in ppm, Kopplungskonstante in Hz)

| Verbindungen   | Nummer       | R                            | $\delta(\text{Si}-\text{CH}_3)$<br>$^3J(\text{P},\text{C})$ | $\delta(\text{Si}-\text{CH}_2-\text{P})$<br>$^1J(\text{P},\text{C})$ | $\delta(\text{OCH}_3)$<br>$^2J(\text{P},\text{C})$          |
|--|--------------|------------------------------|---|--|---|
| $\text{RMe}_2\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$          | <b>(7a)</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -2.51 (3.0)   | 11.89 (128.7)  | 51.53 (6.0)   |
| $[\text{RMe}_2\text{Si}]_2\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$        | <b>(7b)</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -2.58 (3.0)<br>-2.69 (3.0)                                  | 12.89 (128.6)  | 52.00 (8.1)   |
| $\text{RMe}_2\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$          | <b>(8a)</b>  | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -2.76 (3.9)   | 11.61 (128.7)  | 51.22 (6.2)   |
| $[\text{RMe}_2\text{Si}]_2\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$        | <b>(8b)</b>  | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -2.67 (3.1)<br>-2.72 (3.1)                                  | 12.10 (128.6)  | 52.1 (8.0)  |
| $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$          | <b>(9a)</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -   | 9.63 (128.9)   | 51.63 (6.6)   |
| $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$ | <b>(9b)</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -   | 9.28 (132.5)   | 51.49 (6.9)   |
| $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$            | <b>(9c)</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -   | 9.32 (129.5)   | 51.73 (6.9)   |
| $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$          | <b>(10a)</b> | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -   | 9.88 (129.3)   | 51.64 (6.2)   |
| $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$ | <b>(10b)</b> | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -   | 9.17 (128.8)   | 51.58 (6.6)   |
| $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$            | <b>(10c)</b> | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -   | 9.28 (129.3)   | 51.69 (6.6)   |
|  |              |                              |   |  | $\delta(\text{OCH}_2\text{Ph})$<br>$^2J(\text{P},\text{C})$ |
| $\text{RMe}_2\text{SiP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$          | <b>(13a)</b> | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -0.46   | -  | 66.91 (6.1)   |
| $\text{RMe}_2\text{SiOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$                   | <b>(13b)</b> | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | -2.27   | -  | 64.52   |
| $\text{RMe}_2\text{SiP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$          | <b>(14a)</b> | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -0.31   | -  | 67.01 (6.1)   |
| $\text{RMe}_2\text{SiOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$                   | <b>(14b)</b> | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | -2.12   | -  | 64.44   |

200 bzw. VARIAN UNITY 500 in  $\text{CDCl}_3$  bei Raumtemperatur aufgenommen worden. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind auf die Restprotonen von  $\text{CDCl}_3$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\delta(^1\text{H}) = 7.24$  ppm), die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ( $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt) auf  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta(^{13}\text{C}) = 77.00$  ppm), die  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Spektren ( $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt) auf Hexamethyldisiloxan (HMDS;  $\delta(^{29}\text{Si}) = 7.13$  ppm) und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren ( $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt) auf 85%-ige  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (extern ( $\delta(^{31}\text{P}) = 0.00$  ppm) geeicht worden. Die Elementaranalysen sind im mikroanalytischen Labor des Fachbereiches Pharmazie der Universität Halle bestimmt worden.

#### 4. Allgemeine Arbeitsvorschriften

##### 4.1. Synthese der Alkylchlorosilane (**5b,5c**; **6b,6c**)<sup>1</sup>

In einem 2000 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wird mit Argon gut gespült. Danach werden (0.2 mol) 22.92 ml Siliciumtetrachlorid in 1200 ml getrocknetem Ether bei **5** bzw. Tetrahydrofuran bei **6** vorgelegt. Über den Tropftrichter gibt man (0.4 mol) Dodecylmagnesiumchlorid (400 ml, 1.0 M Lösung in Ether) bzw. (0.4 mol) Octadecylmagnesiumchlorid (400 ml, 1.0 M Lösung in Tetrahydrofuran) innerhalb 90 min hinzu. Unter ständigem Rühren wird die Grignardlösung so hinzugefügt, daß die Reaktionstemperatur nicht über  $40^\circ\text{C}$  ansteigt. Der Reaktionsverlauf kann anhand der

<sup>1</sup> Die Verbindungen **5a** und **6a** entstehen in sehr geringer Menge. Deshalb wurden ihre Synthesen hier nicht beschrieben.

Zunahme des Magnesiumchloridniederschlages verfolgt werden. Nach vollständiger Zugabe der Grignardlösung läßt man noch 12 h bei Raumtemperatur rühren. Nachdem die Lösung mittels einer Ketylbrücke eingengt wurde, werden 500 ml *n*-Hexan hinzugefügt, um den Rest des Magnesiumchlorids auszufällen. Das Filtrat wurde eingengt bis eine hellgelbe Flüssigkeit von öligem Konsistenz 78.5 g (Gemisch von **5b/5c** ca. 80/20) bzw. eine weiße wachsartige Substanz 105.0 g (Gemisch von **6b/6c** ca. 85/15, über  $28^\circ\text{C}$  flüssig) erhalten wurden.

##### 4.2. Synthese der Dimethylalkylsilylmethanphosphonsäuredimethylester (**7,8**)

In einem 1000 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird, nach Sektieren mit Argon, 4.96 g (40 mmol) Dimethylmethanphosphonat, gelöst in 100 ml trockenem THF, vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. 25 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan = 40 mmol) werden zugetropft und 20–25 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird eine äquimolare Menge des Alkylchlorosilans, gelöst in 150 ml trockenem THF, zugesetzt und noch weitere 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei  $0^\circ\text{C}$  mit verdünnter HCl (0.1 M) neutralisiert. Die sich bildenden zwei Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und danach am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält einer hellgelben Flüssigkeit von öligem Konsistenz 12.5 g (Gemisch von **7a/7b** ca.87/13)

Tabelle 3

<sup>31</sup>P- und <sup>29</sup>Si-NMR-Daten der Verbindungen **7–10,13** und **14** (Chemische Verschiebung in ppm, Kopplungskonstante in Hz)

| Verbindungen   | Nummer         | R                            | $\delta(^{31}\text{P})$ |     | $\delta(^{29}\text{Si})$ |     | $^1J(\text{P,Si})^a$ |
|--|----------------|------------------------------|-------------------------|-----|--------------------------|-----|----------------------|
| $\text{RMe}_2\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$          | ( <b>7a</b> )  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 36.50                   | (s) | 1.11                     | (d) | 6.3                  |
| $[\text{RMe}_2\text{Si}]_2\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$        | ( <b>7b</b> )  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 40.55                   | (s) | 6.00                     | (d) | 6.4                  |
| $\text{RMe}_2\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$          | ( <b>8a</b> )  | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 36.11                   | (s) | 0.99                     | (d) | 5.5                  |
| $[\text{RMe}_2\text{Si}]_2\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$        | ( <b>8b</b> )  | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 40.43                   | (s) | <sup>b</sup>             |     | <sup>b</sup>         |
| $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$          | ( <b>9a</b> )  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 34.17                   | (s) | -1.78                    | (q) | 4.5                  |
| $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$ | ( <b>9b</b> )  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 35.60                   | (s) | 0.50                     | (t) | 5.0                  |
| $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$            | ( <b>9c</b> )  | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 37.23                   | (s) | <sup>b</sup>             |     | -                    |
| $\text{RSi}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_3$          | ( <b>10a</b> ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 34.40                   | (s) | -1.65                    | (q) | 5.5                  |
| $\text{R}_2\text{Si}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]_2$ | ( <b>10b</b> ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 35.71                   | (s) | 0.57                     | (t) | 5.4                  |
| $\text{R}_3\text{SiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$            | ( <b>10c</b> ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 37.23                   | (s) | 2.32                     | (d) | 5.4                  |
| $\text{RMe}_2\text{SiP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$          | ( <b>13a</b> ) | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 25.55                   | (s) | 16.39                    | (s) | -                    |
| $\text{RMe}_2\text{SiOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$                   | ( <b>13b</b> ) | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 128.15                  | (s) | 18.51                    | (s) | -                    |
| $\text{RMe}_2\text{SiP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$          | ( <b>14a</b> ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 28.25                   | (s) | 16.70                    | (s) | -                    |
| $\text{RMe}_2\text{SiOP}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$                   | ( <b>14b</b> ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ | 128.10                  | (s) | 18.86                    | (s) | -                    |

<sup>a</sup> Wurde nur bei <sup>29</sup>Si-NMR beobachtet.<sup>b</sup> Wegen der geringen Konzentration der Verbindung konnte das Signal nicht beobachtet werden.

bzw. eine weiße wachsartige Substanz 15.0 g (Gemisch von **8a/8b** ca. 80/20, Schmelzpunkt: 27–32°C). Die entstandenen Substanzgemische wurden durch Säulenchromatographie gereinigt und abgetrennt (Kieselgel 60, (30 × 2 cm), Ether/Hexan = 9/1 (v/v)). Die Zielverbindungen **7a** (9.8 g = 70%) und **8a** (11.3 g = 65%) ließen sich von **7b** und **8b** abtrennen.

#### 4.3. Synthese der Alkylsilyltri(methanphosphonsäuredimethylester) (**9a,10a**)

Analog zur Synthese von **7** und **8** werden **9a** und **10a** hergestellt. In einem 1000 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird, nach Sekurieren mit Argon, 4.96 g (40 mmol) Dimethylmethanphosphonat gelöst in 100 ml trockenem THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. *n*-BuLi, 25 ml, (1.6 M in Hexan = 40 mmol) werden zugetropft und 20–25 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine äquimolare Menge des Alkyltrichlorsilans, gelöst in 150 ml trockenem THF, zugesetzt und noch weitere 30 min bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 0°C mit verdünnter HCl (0.1 M) neutralisiert. Die gebildeten zwei Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Beseitigen des Lösungsmittels erhält man 4.3 g **9a**, eine hellgelbe Flüssigkeit von öligem Konsistenz bzw. 4.8 g **10a**, eine weiße wachsartige Substanz (Schmelzpunkt: 51–52°C). Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60, (30 × 2 cm), Ether/Methanol = 7/3 (v/v)) führte zu 1.7 g = 40% **9a** bzw. 1.7 g = 35% **10a**.

#### 4.4. Synthese der Dialkylsilyldi(methanphosphonsäuredimethylester) (**9b,9c; 10b,10c**)

Analog zur Synthese von **7** und **8** werden (**9b,9c**) und (**10b,10c**) hergestellt. In einem 1000 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird, nach Sekurieren mit Argon, 4.96 g (40 mmol) Dimethylmethanphosphonat gelöst in 100 ml trockenem THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. *n*-BuLi, 25 ml, (1.6 M in Hexan = 40 mmol) werden zugetropft und 20–25 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird 8.7 g (Gemisch aus **5b/5c** ca. 80/20) bzw. 12.1 g (Gemisch aus **6b/6c** ca. 85/15), gelöst in jeweils 150 ml trockenem THF, zugesetzt und noch weitere 30 min bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend bei 0°C mit verdünnter HCl (0.1 M) neutralisiert. Die gebildeten zwei Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Einengen der Lösungsmittel erhält man eine hellgelbe Flüssigkeit von öligem Konsistenz, 11.7 g (Gemisch aus **9b/9c** ca. 70/30) bzw. eine weiße wachsartige Substanz, 12.1 g (Gemisch aus **10b/10c** ca. 90/10, Schmelzpunkt: 29–33°C). Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel 60, (30 × 2 cm), Ether) konnte **9c** mit ca. 98%-iger bzw. **10c** mit ca. 99%-iger Reinheit erhalten werden. Durch weitere Zugabe von Methanol/Ether = 3/7 (v/v) als Laufmittel erhält man **9b** bzw. **10b** mit ca. 95–98%-iger Reinheit<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-NMR.

4.5. Synthese der Alkylsilylphosphonsäuredibenzylester (**13a,14a**) bzw. Alkylsilylphosphorigsäuredibenzylester (**13b,14b**)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird, nach Sekurieren mit Argon, 0.56 g (14 mmol) NaH (in 20 ml *n*-Hexan suspendiert) in 75 ml trockenem THF vorgelegt. 2 g (7.6 mmol) Dibenzylphosphit (**11**) (in 20 ml THF) werden zugetropft und 2.5 h unter Rückfluß und Rühren gekocht. Anschließend wird 2 g (7.6 mmol) Dimethyldodecylchlorsilan (**3**) bzw. 2.6 g (7.6 mmol) Dimethyloctadecylchlorsilan (**4**), gelöst in 50 ml trockenem THF, zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend ca. 120 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und die weiße, feste Substanz wird nochmals mit *n*-Hexan aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff (NaCl/NaH-Gemisch) wird abfiltriert und mit *n*-Hexan nachgewaschen. Nach Einengen der Hexanphase erhält man eine hellgelbe Flüssigkeit 3.0 g (Gemisch aus **13a/13b** ca. 90/10) bzw. farblose Flüssigkeit 3.9 g (Gemisch aus **14a/14b** ca. 95/15).

Die Zusammensetzung der in reiner Form isolierten Verbindungen sind durch die Elementaranalysen sowie durch die NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen sichergestellt. Die wesentlichen NMR-Daten enthalten die Tabellen 1–3.

## Anerkennung

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

## Bibliographie

- [1] H. Richter, U. Kunath, Z.B. Salama, P. Nuhn, H. Nindel, Pharmazie 47 (1992) 300.
- [2] H. Richter, Z.B. Salama, U. Kunath, H.W. Meyer, H. Nindel, P. Nuhn, Pharmazie 47 (1992) 385.
- [3] H. Richter, U. Kunath, P. Nuhn, Z.B. Salama, H.W. Meyer, Sci. Pharm. 60 (1992) 210.
- [4] D. Krätzer, Diplomarbeit, Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität-Halle, 1997.
- [5] L. Heine, Diplomarbeit, Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität-Halle, 1998.
- [6] A.M. Aisa, D. Krätzer, H. Richter, Pharmazie 53 (1998) 11.
- [7] A.M. Ahmed Aisa, H. Richter, Carbohydr. Res., im Druck.
- [8] K. Hartke, O. Kunze, W. Hoederath, Synthesis 10 (1985) 960.
- [9] P. Savignac, F. Mathey, Synthesis 9 (1982) 725.
- [10] M. Mikolaczyk, P. Balczwski, Synthesis 8 (1984) 691.
- [11] P. Coutrot, A. Ghribi, Synthesis 8 (1986) 661.
- [12] P. Savignac, M.-P. Teulade, J. Organomet. Chem. 323 (1987) 135.
- [13] E.E. Aboujaoude, S. Liétjé, N. Collignon, Synthesis 11 (1986) 934.
- [14] D.A. Evans, K.M. Hurst, J.M. Takacs, J. Am. Chem. Soc. 24 (1978) 3467.
- [15] L. Zhonghua, Z. Chuanfang, Z. Yongzhen, Phosphorus Sulfur Silicon 86 (1994) 229.
- [16] J. Chojnowski, M. Cypryk, J. Michalski, Synthesis 10 (1978) 777.
- [17] H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, p. 196.