

Cyclisierungsreaktionen von Diazoalkenyl-phosphonsäureestern Synthese von Pyrazolyl- und 2,3-Benzodiazepinylphosphonsäureestern

Elisabeth Öhler und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 2. November 1983. Angenommen 22. November 1983)

*Cyclisation Reactions of Dialkyl Diazoalkenylphosphonates.
Synthesis of Dialkyl Pyrazolyl- and 2,3-Benzodiazepinyl-phosphonates*

Tosylhydrazones **3** and **4** of dialkyl 3-oxo-1-alkenylphosphonates **1** and 1-oxo-2-alkenylphosphonates **2**, respectively, react with aqueous sodium carbonate to give the pyrazoles **7** in excellent yields. Under analogous conditions the tosylhydrazone **9** of diethyl *o*-vinylbenzoyl phosphonate (**8**) affords diethyl 2-hydroxy-1-indanyl phosphonate (**10**). Upon thermolysis of the sodium salt **12** generated from **9** in anhydrous *DME*, one obtains, depending on the reaction conditions, either the 1-*H*-benzodiazepinyl derivative **14** or its 5*H*-isomer **15**. At room temperature the diazo compound **13** cyclizes slowly to give **14**, which can be isomerized to **15** by action of base.

(*Keywords: Benzo-2,3-diazepinyl-phosphonates; 1,5- and 1,7-Cyclisation; Diazo-alkenylphosphonates; Oxo-alkenylphosphonates; Pyrazolylphosphonates; Tosylhydrazones of oxo-alkenylphosphonates*)

Einleitung

Eine Reihe von Arbeitsgruppen befaßte sich in den letzten Jahren mit intramolekularen Cyclisierungsreaktionen von olefinischen Diazoverbindungen, die durch Thermolyse der entsprechenden Tosylhydrazone hergestellt wurden. In Abhängigkeit von geometrischen Faktoren und vom Abstand der Doppelbindung zum Dipol wurden dabei verschiedene Heterocyclen isoliert¹.

So liefern α,β -ungesättigte Diazoverbindungen meistens in einer 6π -Elektronen-1,5-Elektrocyclisierung Pyrazole¹⁻⁴ bzw. mit einem Pyrazolring kondensierte Systeme⁵⁻⁷. Verbindungen mit einer Doppelbindung in β,γ -Position (Allyldiazomethane) reagieren in einer 1,1-Cycload-

dition zu anellierten Aziridinen⁸. Bei zweifach ungesättigten Substraten konnte unter bestimmten geometrischen und räumlichen Randbedingungen unter Beteiligung von 8- π -Elektronen auch eine 1,7-Elektrocyclisierung zu Diazepinsystemen — meist Benzodiazepinen — erreicht werden^{5,6,9–12}.

Analoge Untersuchungen an Diazoalkenylphosphonsäureestern sind unseres Wissens bisher noch nicht durchgeführt worden. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Verwendung der Tosylhydrazone ungesättigter Oxo-phosphonate zur Erzeugung der entsprechenden Diazoverbindungen und deren Cyclisierung zu Pyrazolyl- und Benzodiazepinyl-phosphonsäureestern.

Ergebnisse und Diskussion

Synthese von Pyrazolylphosphonsäureestern 7 aus den Tosylhydrazonen 3 und 4 der 3-Oxo-1-alkenyl- und 1-Oxo-2-alkenyl-phosphonsäureester 1 und 2

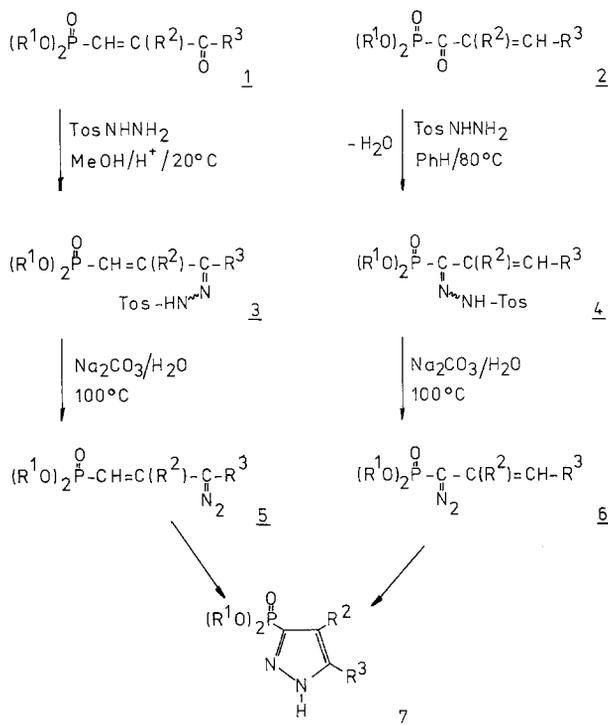
Im Laufe unserer Untersuchungen über die Reaktivität von 3-Oxo-1-alkenylphosphonaten **1**¹³ waren wir insbesondere am Aufbau bisher unbekannter heterocyclischer Systeme^{14–17} interessiert, die vor allem wegen ihrer etwaigen biologischen Wirkung Beachtung verdienen.

Wir fanden nun, daß die **1**-Tosylhydrazone **3**, ebenso wie die Hydrazone **4** der entsprechenden ungesättigten Acylphosphonate **2** auf dem im Schema 1 skizzierten einfachen Weg zum Aufbau von Pyrazolyl-phosphonsäureestern herangezogen werden können.

Pyrazolylphosphonsäureester sind bisher durch Cycloaddition von Diazoalkanen an Alkynylphosphonate^{15,18–21} und Allenylphosphonate²¹, von Phosphoryldiazomethan an Propinsäureester²², durch Reaktion von *N*-Phenylsydnonen mit Alkynylphosphonaten²³ und Allenylphosphonaten²⁴, durch Cycloaddition von Diazomethan an Bromvinylphosphonate gefolgt von HBr-Abspaltung¹⁵ und auch durch elektrophile Substitution von Pyrazolen²⁵ hergestellt worden. In einer Studie über die Cu-katalysierte Zersetzung von Diazoalkylphosphonaten wurde erstmals die Cyclisierung einer dem Typ **6** entsprechenden Diazoverbindung zum Pyrazol beobachtet²⁶. Drei weitere Beispiele für den gleichen Reaktionstyp sind kürzlich bei Photolyse-Reaktionen von Phosphoryl-vinyl-diazomethanen beobachtet worden²⁷.

Die Acylvinylphosphonate **1** sind durch *Arbusow*-Reaktion von β -Chlorvinylketonen mit Trialkyl-phosphit¹³, die ungesättigten Acylphosphonate **2** entsprechend aus α,β -ungesättigten Säurechloriden und Phosphit herstellbar. Bei beiden Reaktionen ist mit der Bildung von Nebenprodukten zu rechnen^{13,28}, die Verbindungen **1** sind jedoch auf Grund ihrer im Vergleich zu den Acylphosphonaten **2** deutlich größeren Stabilität gegenüber Solvolysereaktionen^{29,30} einfacher zu handhaben.

Schema 1



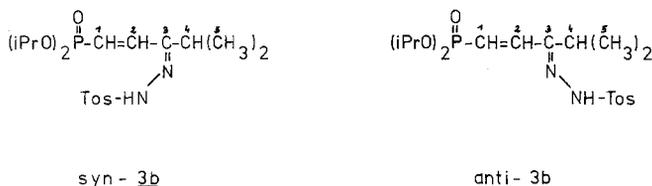
1-7	a	b	c	d	e
R ¹	iPr	iPr	iPr	iPr	Et
R ²	H	H	H	H	
R ³	Me	iPr	iBu	Ph	(CH ₂) ₄

Dies betrifft auch die Synthese der Tosylhydrazone **3** und **4** aus den jeweiligen Carbonylverbindungen und Tosylhydrazid: Während die Acylvinylverbindungen **1** in Methanol unter Säurekatalyse umgesetzt und die Derivate **3** durch Verdünnen mit Wasser gefällt werden können, mußte bei den Acylphosphonaten **2** zur Vermeidung von Solvolysereaktionen ein wasserfreies Lösungsmittel verwendet und das Reaktionswasser azeotrop entfernt werden.

Die Geometrie der Tosylhydrazone **3** und **4** konnte nicht in allen Fällen mit Exaktheit festgestellt werden. Während bei **3a** (R³ = Me), **3c**

($R^3 = iBu$) und **3 d** ($R^3 = Ph$) jeweils nur 1 Isomeres aufgefunden wurde, isolierten wir bei **3 b** ($R^3 = iPr$) ein Gemisch von *syn*-**3 b** und *anti*-**3 b** im Verhältnis 3 : 1, das durch SC getrennt³¹ und an Hand der Kernresonanzspektren identifiziert werden konnte. Die Zuordnung geht von der Annahme aus, daß bei isomeren Tosylhydrazonen jeweils der in *syn*-Anordnung zur Tosylamino-Gruppe befindliche, der C=N-Funktion benachbarte, Kohlenstoff stärker abgeschirmt ist als der in *anti*-Stellung befindliche³². Aus den in Tabelle 1 zusammengefaßten Daten ergibt sich eine Hochfeldverschiebung um 4 ppm für das 4-C im Isopropylrest von *anti*-**3 b**. Einen noch größeren Effekt ($\Delta\delta = 6$ ppm) registriert man für den sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff C-2 in *syn*-**3 b**. In den entsprechenden Protonenspektren registrierten wir in Übereinstimmung mit den an anderen Hydrazon-Derivaten gemachten Erfahrungen³³ für die jeweils *syn* zum Tosylrest befindlichen α und α' -Protonen eine Tieffeldverschiebung (0,16 ppm für $CHMe_2$, 0,33 ppm für $P-CH=CH$). Durch Vergleich der ^{13}C -Resonanzen für das 2-C bei den Verbindungen **3 a**, **3 c** und **3 d** mit denen der Isomeren **3 b** schließen wir auf eine *anti*-Konfiguration dieser Verbindungen.

Schema 2



Bei der Umsetzung des Cyclohexenylsystems **2 e** mit Tosylhydrazid isolierten wir ebenfalls ein *syn/anti*-Isomeregemisch **4 e**. Bei diesem haben wir die Zuordnung der Geometrie auf Grund des hohen Polaritätsunterschieds der beiden Isomeren bei der DC in Essigester/Dichlormethan 1 : 1 (*syn*-**4 e**: $R_F = 0,78$; *anti*-**4 e**: $R_F = 0,49$) getroffen. Die geringere Polarität des *syn*-Isomeren läßt sich auf Grund einer intramolekularen H-Brückenbindung zwischen NH-Proton und P(O)-Gruppe erklären. In Übereinstimmung damit änderte sich im 1H -NMR-Spektrum von *syn*-**4 e** die Lage des NH-Protons ($\delta = 12,16$) auch beim Verdünnen der Lösung nicht. Bei *anti*-**4 e** hingegen mit dem NH-Signal bei $\delta = 8,55$ wurde auf Grund der Abschwächung der intermolekularen Wasserstoffbrücken beim Verdünnen eine Hochfeldverschiebung um 0,2 ppm beobachtet³⁴. Für **4 b** ($R^2 = CHMe_2$), bei dem nur ein Isomeres aufgefunden wurde, nehmen wir auf Grund der konstanten Lage des NH-Signals

Tabelle 1. ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren der Tosylhydrazone **3** (CDCl_3 , TMS δ /ppm, J in Hz)

	1-C		2-C		3-C		4-C	5-C
	δ	$^1J_{\text{PC}}$	δ	$^2J_{\text{PC}}$	δ	$^3J_{\text{PC}}$	δ	δ
<i>syn</i> - 3b	125,74	184,6	135,45	6,3	157,36	22,1	31,84	21,12
<i>anti</i> - 3b	123,00	187,1	141,33	7,2	157,75	—	27,78	19,13
3a	120,94	191,7	146,56	7,1	150,74	27,3	11,57	—
3c	121,96	188,3	147,29	6,8	153,91	26,0	34,08	26,70
3d	124,85	190,3	145,51	7,5	153,14	28,2	—	—

	1-H		2-H		—	4-H	5-H
	δ	$^2J_{\text{HP}}$	δ	$^2J_{\text{HP}}$		δ	δ
<i>syn</i> - 3b	6,07	17,5	7,27	21,2	—	2,75	1,06
<i>anti</i> - 3b	6,35	19,6	6,94	22,1	—	2,91	1,08
3a	6,01	17,6	7,05	21,8	—	1,90	—
3c	6,01	17,0	7,02	22,0	—	2,24	1,93
3d	5,55	17,0	7,26	21,0	—	—	—

Tabelle 2. Pyrazolyl-phosphonsäureester **7** aus den Tosylhydrazonen **3** und **4**

Tosyl- hydrazon	t bei 100 °C	7 (% Ausb.)	Schmp. (°C)	umkristall. aus
3a	1 h	7a (85)	68–70	(Essigester)
3b	20 min	7b (88)	66–69	(PE/40 °C)
4b	20 min	7b (87)		
3c	40 min	7c (85)	38–40	(PE/40 °C)
3d	20 min	7d (75)	158–160	(Essigester)
4e	4 h	7e (52)	65–67	[Ether/PE (40 °C)]

im ^1H -NMR ($\delta = 12,22$) und auf Grund des R_F -Wertes von 0,81 (Dichlormethan/Essigester 9 : 1) ebenfalls *syn*-Geometrie an.

Die in Schema 1 angedeutete Cyclisierung von **3** und **4** zu den einfachen Pyrazolylphosphonaten **7** erfolgt in einem Schritt innerhalb weniger Minuten und in sehr guten Ausbeuten in wäßriger Sodalösung bei 100 °C. Zur Bildung des bicyclischen Tetrahydroindazolylphosphonats **7e** aus dem Cyclohexenylderivat **4e** war eine Reaktionszeit von 4 h erforderlich. Die bei der Thermolyse der Na-Salze von **3** und **4** (Bamford-Stevens-Reaktion)³⁵ primär gebildeten Diazoverbindungen **5** und **6** sind

unter diesen Bedingungen nur kurze Zeit beständig, was sich in der vorübergehenden Gelb- oder Rotfärbung der Reaktionslösung äußert. Die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktion sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Zur Synthese von **7b** haben wir als zusätzlichen Strukturbeweis beide in Frage kommenden Tosylhydrazone (**3b** und **4b**) herangezogen.

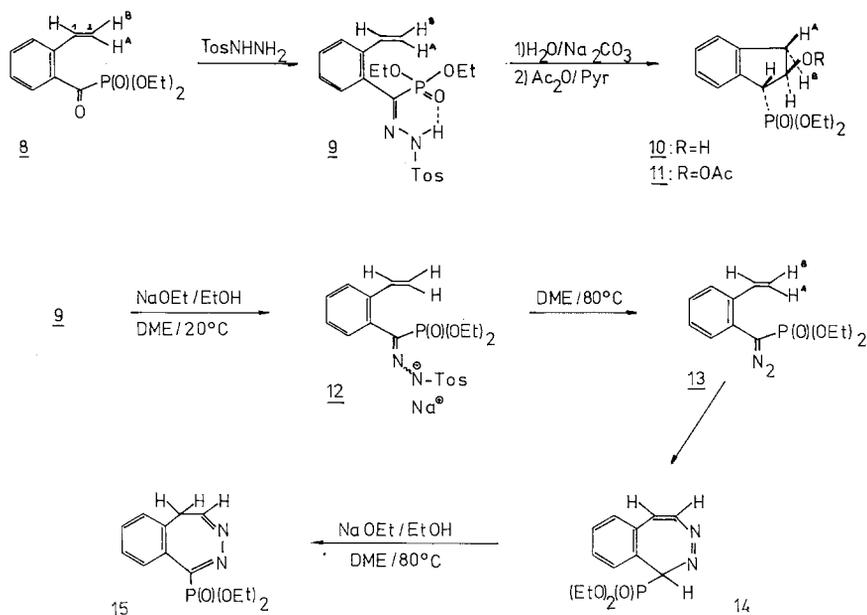
Cyclisierungsreaktionen des (o-Vinyl)benzoyl-phosphonsäure-diethylester-Tosylhydrazons 9

Nach den mit den Tosylhydrazonen **3** und **4** gemachten Erfahrungen war es von Interesse, auch die Möglichkeiten einer 1,7-Cyclisierung an Verbindungen zu untersuchen, bei denen die Konjugation um eine Doppelbindung erweitert ist und auf Grund sterischer oder elektronischer Einflüsse der sonst bevorzugte 1,5-Ringschluß zum Pyrazol nicht eintreten kann. Mit Hilfe derartiger Verbindungen ist kürzlich die Synthese verschiedener phosphorfreier Benzodiazepin-systeme gelungen^{5, 6, 9-12}. Das Oxoalkenylphosphonat **8** war von den in Frage kommenden Strukturen dieses Typs am leichtesten, nämlich durch *Arbusow*-Reaktion von *o*-Vinylbenzoylchlorid mit Triethylphosphit, zugänglich. Die sehr Feuchtigkeits-empfindliche Substanz war bei Raumtemperatur nur wenige Tage beständig. Das Tosylhydrazon **9** wurde daher in Analogie zu den Derivaten des Typs **4** in wasserfreiem Benzol unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers hergestellt. Auf Grund der Lage des NH-Protons im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 11,90$ und der geringen Polarität von **9** bei der Chromatographie an Kieselgel ($R_F = 0,81$; Dichlormethan/Essigester 9:1) ordnen wir **9** in Übereinstimmung mit den bei den Verbindungen **4** gemachten Erfahrungen *syn*-Geometrie zu.

Das Verhalten von **9** untersuchten wir zunächst unter den bei den Tosylhydrazonen **3** und **4** angewendeten Bedingungen: Nach 1stündigem Kochen in wäßriger Natriumcarbonatlösung war die durch das primär gebildete Diazophosphonat **13** auftretende Rotfärbung weitgehend verschwunden. Als Cyclisierungsprodukt isolierten wir in 44% Ausbeute ein stickstofffreies Phosphonat **10**, das sich zu **11** acetylieren ließ und dem wir auf Grund von Massen- und Protonenresonanzspektren die aus Schema 3 ersichtliche 2-Hydroxyindanstruktur zuordnen.

Im MS von **10** findet man einen Molpeak von 270 und den aus der Wasserabspaltung zum Indenylphosphonat resultierenden Hauptpeak von 252. Im ¹H-NMR-Spektrum erkennt man das 1-H des Fünfringes als Dublett eines Dubletts bei $\delta = 3,52$ ppm an Hand der großen geminalen Kopplung mit dem Phosphor ($^1J_{PH} = 20,9$ Hz). Das 2-H erscheint auf Grund seiner fünf Kopplungspartner als sehr komplexes Signal bei 4,86 ppm. Durch Einstrahlung bei diesem Signal wurden die Signale der beiden geminalen Protonen am 3-C und das Signal

Schema 3



des 1-H von dublettisierten Dubletts zu Dubletts vereinfacht. Daraus wurden die Kopplungskonstanten von 2-H mit seinen Nachbarn als $J_{2,1} = 3,8$, $J_{2,3A} = 4,1$ und $J_{2,3B} = 6,4$ Hz ermittelt. Die relativ kleinen Werte für die Kopplung zwischen dem 2-H und den in *trans*-Anordnung zu diesem befindlichen Nachbarn 1-H und 3-H_A erklären sich aus den auch im *Dreiding*-Modell erkennbaren Diederwinkeln von nahezu 90°. Das *cis* zur OH-Gruppe befindliche 3-H_A erscheint als dublettisiertes Dublett bei 2,92, 3H_B liefert ein ähnliches Signal bei 3,34 ppm. Die geminale Kopplung entspricht mit $J_{3A,3B} = 16,6$ Hz den Erwartungen. Die entsprechenden Daten der Acetoxyverbindung **11** sind ebenfalls aus Tabelle 3 zu entnehmen. Hier fallen die im Vergleich zu **10** noch kleineren *trans*-Kopplungen ($J_{1,2} = J_{2,3A} = 1,6$ Hz) auf. Im Unterschied zu **10** konnte bei **11** aus dem als triplettisiertes Dublett eines Dubletts bei 5,73 erscheinenden 12-Liniensignal für das 2-H auch die vicinale Kopplung zum Phosphor ($J_{2,P} = 11,1$ Hz) ermittelt werden.

Tabelle 3. ¹H-NMR-Spektren der Indanylphosphonate **10** und **11** (CDCl₃, TMS, δ/ppm, J in Hz)

	1-H	2-H	3-H _A	3-H _B	J _{1,P}	J _{2,P}	J _{1,2}	J _{2,3A}	J _{2,3B}	J _{3A,3B}
10	3,52	4,86	2,92	3,34	20,9	nm	3,8	4,1	6,4	16,6
11	3,66	5,73	2,97	3,50	23,0	11,1	1,6	1,6	6,2	17,2

Ganz anders verläuft die Reaktion, wenn die Diazoalkenylverbindung **13** durch Thermolyse des Natrium-Salzes **12** in einem wasserfreien Lösungsmittel (*DME*) erzeugt wird: In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei der Cyclisierung der Tosylhydrazone von *o*-Acylstyrolen und -stilbenen¹¹ isolierten wir dabei in Abhängigkeit von der zur Gewinnung des Na-Salzes **12** verwendeten Basen-Menge entweder das 1-*H*-2,3-Benzodiazepinderivat **14** oder dessen 5-*H*-Isomeres **15**. Bei Verwendung von nur 0,9 Äquivalenten Natriumalkoholat zur Deprotonierung von **9** führt die nachfolgende thermische Zersetzung von **12** (3 h Rückfluß in *DME*, Ar, Lichtausschluß) zum 1-*H*-2,3-Benzodiazepinylphosphonat **14**, einem gelben, unter Lichtausschluß einige Tage beständigen Öl. Dieses isomerisiert in Gegenwart katalytischer Mengen Na-Alkoholat bei 70 °C innerhalb weniger Minuten quantitativ zum farblosen 5-*H*-Isomeren **15**. Letzteres wurde bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen auch als Hauptprodukt der 1,7-Cyclisierung von **13** isoliert, wenn bei der Synthese von **12** – gewollt oder ungewollt – ein geringer Basenüberschuß vorhanden war. **15** war – wohl auf Grund der beiden Azomethinfunktionen im Siebenring – bei Raumtemperatur nur kurze Zeit beständig. Es wandelt sich nämlich in Lösung innerhalb weniger Tage in ein nicht näher untersuchtes Trimeres um³⁶.

Bei allen Cyclisierungsversuchen wurden bei der abschließenden SC an Kieselgel neben **14** bzw. **15** auch noch geringe Mengen der Diazoalkenylverbindung **13** als gelbes Öl isoliert. Diese cyclisierte in Dichlormethan unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur langsam zu **14** (nach 7 Tagen wurde im ¹H-NMR-Spektrum eine etwa 65%ige Umwandlung registriert).

Die Struktur der Verbindungen **13**, **14** und **15** wurde vor allem aus ihren ¹H-NMR-Spektren abgeleitet:

Im Spektrum des offenkettigen **13** findet man wie bei seinen Vorläufern **8** und **9** die Signale dreier Vinylprotonen, die auf eine CH₂=CH-Gruppierung schließen lassen. Man registriert 3 Dubletts von Dubletts bei $\delta = 5,44$, 5,71 und 6,83 ppm. Dem 1'-H entspricht das Signal bei 6,83 ppm mit $J_{1',2A} = 17,4$ bzw. $J_{1',2B} = 11,0$ Hz für die Kopplungen mit den in *trans*- bzw. *cis*-Anordnung dazu befindlichen Vinylprotonen. Die geminale Kopplung dieser beiden ($J_{2A,2B} = 1,3$ Hz) entspricht ebenfalls den Erwartungen.

Die Cyclisierung von **13** zum 1-*H*-Benzodiazepin **14** zeigt sich am Erscheinen dreier neuer Dubletts bei 3,25, 6,78 und 8,16 ppm. Das Dublett bei 3,25 entspricht dem 1-H mit einem ²J_{P,H} von 11,3 Hz. Eine Zuordnung der Dubletts bei 6,78 bzw. 8,16 ppm zu den Protonen am 5-C bzw. 4-C kann durch Vergleich mit den schon bekannten Daten der entsprechenden phosphorfreien 1-*H*-2,3-Benzodiazepine¹¹ **16** und **17** getroffen werden (vgl. Schema 4 und Tab. 4). Mit Hilfe der NMR-Daten

von **16** und **17** kann auch auf die Konformation von **14** geschlossen werden. Im Protonenspektrum von **17** wurde eine außerordentlich hohe Shift-Differenz für die geminalen Protonen am 1-C registriert ($\delta = 2,99$ für H_{endo} und $6,41$ für H_{exo})¹¹. Aus der Lage des 1-*H*-Signals in **14** (3,25) und **16** (3,89) läßt sich ableiten, daß sich der sterisch anspruchsvolle Phosphonatrest in **14** ebenso wie der Phenylsubstituent in **16** in *exo*-Position befinden muß.

Schema 4

14, 15, 1715, 18

	R
<u>14</u> , <u>15</u>	P(O)(OEt) ₂
<u>16</u> , <u>18</u>	Ph
<u>17</u>	H

Bei der basenkatalysierten Umwandlung von **14** in **15** erscheinen zwei markante dublettisierte Dubletts bei 2,83 und 3,46 ppm, die den Signalen der beiden geminalen Wasserstoffe am 5-C entsprechen. Lage und Aufspaltungsbild dieser Signale ($J_{5,5'} = 12,5$, $J_{4,5} = J_{4,5'} = 5$ Hz) stimmen mit den entsprechenden Werten des 5-*H*-Diazepins **18** überein¹¹. Das Vinylproton am 4-C erscheint überraschenderweise als teilweise vom Signal des 6-*H* überlagertes Quartett bei 7,19 ppm mit

Tabelle 4. Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der 2,3-Benzodiazepinylphosphonate **14** und **15** (250 MHz, CDCl₃, TMS) mit den Verbindungen **16**, **17** und **18** (100 MHz, CDCl₃)¹¹ (δ /ppm, *J* in Hz)

Verb.	R	1- <i>H</i> _{endo}	1- <i>H</i> _{exo}	4- <i>H</i>	5- <i>H</i>	5'- <i>H</i>	<i>J</i> _{4,5}	<i>J</i> _{4,5'}	<i>J</i> _{5,5'}
14	P(O)(OEt) ₂	3,25 d ^a	—	8,16 d	6,78 d	—	9,2	—	—
16	Ph	3,89 s	—	8,25 d	6,81 d	—	9,0	—	—
17	H _{exo}	2,99 d ^b	6,41 d ^b	8,15 d	6,70 d	—	9,0	—	—
15	P(O)(OEt) ₂	—	—	7,19 q ^c	2,83 dd	3,46 dd	5,0	5,0	12,5
18	Ph	—	—	nm	3,02 ^d	3,42 ^d	5,0	5,0	12,5

^a ${}^2J_{P,H} = 11,3$ Hz.

^b $J_{exo,endo} = 9$ Hz.

^c $J_{4,P} = J_{4,5} = J_{4,5'} = 5$ Hz.

^d AB Teil eines ABX-Systems.

$J = 5$ Hz. Dies läßt sich nur durch eine über 5 Bindungen reichende Fernkopplung des Phosphors mit dem 4-H erklären, deren Größe mit der Kopplung zu den beiden Protonen am C-5 übereinstimmt ($J_{4,P} = J_{4,5} = J_{4,5'} = 5,0$ Hz).

Dank

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projektes Nr. 4009.

Wir danken Herrn Dr. A. Nikiforov und Herrn H. Bieler für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn Dr. W. Robien und Herrn Dr. W. Silhan für die Aufnahme der 250 MHz-Kernresonanzspektren und Fr. S. Kotzinger für die präparative Mitarbeit.

Experimenteller Teil

DC: Fertigplatten (Merck), Kieselgel 60 F²⁵⁴, Schichtdicke 0,25 mm. SC: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0,063–0,2 mm. Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360, XL-100 und Bruker WM 250. ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WM 250 (Lösungsmittel CDCl₃, innerer Standard TMS). MS: Varian, CH-7.

Abkürzungen: DME = 1,2-Dimethoxyethan; PE: Petrolether.

(E)-3-Oxo-1-alkenylphosphonsäure-diisopropylester¹³ (1a)–(1d)

Allgemeine Vorschrift: Die Lösungen von 110 mmol β-Chlorvinylketon und 20,8 g (100 mmol) Triisopropylphosphit in je 100 ml wasserfreiem Toluol werden in einem Rundkolben mit absteigendem Kühler unter Rühren und Ar langsam erwärmt. Sobald die Bildung von Isopropylchlorid einsetzt, wird bei gleicher Temp. weitergerührt. Nach dem Abklingen der Reaktion wird das Toluol abdestilliert, anschließend die Badtemp. kontinuierlich bis 150 °C erhöht und ca. 20 min bei dieser Temp. weitergerührt. Dann werden leichtflüchtige Anteile im Wasserstrahlvak. entfernt (Badtemp. bis 100 °C) und der Rückstand, wie bei den einzelnen Verbindungen angegeben, aufgearbeitet.

(E)-3-Oxo-1-butenylphosphonsäure-diisopropylester (1a)¹³

Reinigung durch zweimaliges Fraktionieren an der Ölpumpe. Sdp. 86 °C/0,01 Torr. Ausb. 48%. ¹H-NMR (250 MHz): 1,34 und 1,38 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,36 (s; 3 H, COCH₃), 4,74 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,67 (t, $J_{1,2} = J_{1,P} = 17,5$ Hz; 1 H, 1-H), 6,89 (dd, $J_{1,2} = 17,5$, $J_{2,P} = 21,0$ Hz; 1 H, 2-H).

(E)-4-Methyl-3-oxo-1-pentenylphosphonsäure-diisopropylester (1b)

Reinigung durch zweimaliges Fraktionieren an der Ölpumpe. Sdp. 92 °C/0,01 Torr. Ausb. 57%. ¹H-NMR (250 MHz): 1,17 [d; 6 H, C–CH(CH₃)₂], 1,34 und 1,39 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,86 (sept; 1 H, CO–CHMe₂), 4,74 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,77 (dd; $J_{1,2} = 16,7$, $J_{1,P} = 18,5$ Hz; 1 H, 1-H), 7,08 (dd; $J_{1,2} = 16,7$, $J_{2,P} = 20,7$ Hz). ¹³C-NMR (262,3). Ber. C 54,94, H 8,85. Gef. C 54,80, H 8,90.

(E)-5-Methyl-3-oxo-1-hexenyl-phosphonsäure-diisopropylester (**1c**)

Reinigung durch Destillieren aus einem Kugelrohr an der Ölpumpe. Badtemp. 105–110 °C; Ausb. 42%. ¹H-NMR (250 MHz): 0,96 [d; 6 H, C—CH(CH₃)₂], 1,34 und 1,38 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,20 (m; 1 H, C—CHMe₂), 2,51 (d; 2 H, CH₂), 4,73 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,70 (dd; *J*_{1,2} = 17,2, *J*_{1,P} = 18,1 Hz; 1 H, 1-H), 6,93 (dd; *J*_{1,2} = 17,2, *J*_{2,P} = 21,2 Hz; 1 H, 2-H). C₁₃H₂₅O₄P (276,3). Ber. C 56,51, H 9,12. Gef. C 56,30, H 8,98.

(E)-3-Oxo-3-phenyl-1-propenyl-phosphonsäure-diisopropylester (**1d**)

Reinigung durch zweimaliges Destillieren aus einem Kugelrohr an der Ölpumpe. Badtemp. 160–180 °C; Ausb. 50%¹³.

(E)-4-Methyl-1-oxo-2-penten-1-yl-phosphonsäure-diisopropylester (**2b**)

Zu einer Lösung von 7,90 g (59 mmol) 4-Methyl-2-penten-säurechlorid³⁶ in 120 ml wasserfreiem Benzol wurde unter Ar und Rühren bei 0–5 °C eine Lösung von 12,77 g (61 mmol) Triisopropylphosphit in 30 ml Benzol getropft. Nach 4 h bei Raumtemp. wurden nacheinander Isopropylchlorid und Benzol langsam abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe aus einem Kugelrohr (Badtemp. 100–130 °C/0,01 Torr) destilliert. Rohausb. 7,64 g (49%). Das rohe, laut ¹H-NMR-Spektrum und CH-Analyse nicht ganz einheitliche **2b** wurde ohne weiteres ins Tosylhydrazon **4b** umgewandelt. ¹H-NMR (250 MHz): 1,11 [d; 6 H, C—CH(CH₃)₂], 1,37 [d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,55 (dsept; 1 H, 4-H), 4,77 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,41 (ddd, *J*_{2,3} = 16,0, *J*_{2,4} = 2,0, *J*_{2,P} = 13,2 Hz; 1 H, 2-H); 7,42 (dd, *J*_{3,2} = 16,0, *J*_{3,4} = 7,2 Hz; 1 H, 3-H).

1-Cyclohexenyl-carbonyl-phosphonsäure-diethylester (2e)

Zu einer Lösung von 6,50 g (45 mmol) 1-Cyclohexencarbonsäurechlorid³⁷ in 100 ml wasserfreiem Ether wurde unter Ar und Rühren bei –5 °C eine Lösung von 8,0 g (48 mmol) frisch destilliertem Triethylphosphit in 50 ml Ether getropft. Nach 16 h bei Raumtemp. wurden Isopropylchlorid und Ether langsam abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe aus einem Kugelrohr destilliert. Bei einer Badtemp. von 110–130 °C/0,01 Torr wurden 8,10 g (73%) rohes **2e** erhalten, das ohne weiteres zum Tosylhydrazon **4e** umgesetzt wurde. Zur Gewinnung einer Analysenprobe wurden 200 mg rohes **2e** rasch und bei Raumtemp. < 10 °C über 20 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan: Essigester 1 : 1) filtriert. ¹H-NMR (250 MHz): 1,39 (t; 6 H, OCH₂CH₃), 1,67 (m; 4 H, 4-H + 5-H), 2,22 (m; 2 H), 2,39 (m; 2 H), 4,23 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 7,82 (m; 1 H, 2-H). C₁₁H₁₉O₄P (246,3). Ber. C 53,64, H 7,79. Gef. C 53,75, H 7,75. Molmasse 246 (MS).

Tosylhydrazone 3 der 3-Oxo-1-alkenylphosphonate 1

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 10,0 mmol **1** und 2,24 g (12,0 mmol) Tosylhydrazid in 50 ml Methanol wird nach Zugabe von einigen Tropfen konz. Salzsäure 15 h bei Raumtemp. belassen. Die Tosylhydrazone **3** werden durch Zugabe von Wasser zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, im Vak. getrocknet und als Rohprodukte weiterverwendet.

3-[2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]-1-butenylphosphonsäure-diisopropylester (**3a**)

Ausb. 81%, Schmp. des Rohprodukts 155–158 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 1,29 und 1,33 [2 d; 12 H, CH(CH₃)₂], 1,90 (s; 3 H, CH₃-C=N), 2,45 (s; 3 H, CH₃-Ar), 4,68 (m; 4 H, OCHMe₂), 6,01 (dd, *J*_{1,2} = 17,6, *J*_{1,P} = 16,5 Hz; 1 H, 1-H), 7,05 (dd, *J*_{2,1} = 17,6, *J*_{2,P} = 21,8 Hz; 1 H, 2-H), 7,28 (d; 2 H, Aromaten-H), 7,85 (d; 2 H, Aromaten-H), 8,50 (s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₁₇H₂₇N₂O₅PS (402, 5). Ber. C 50,72, H 6,77, N 6,96. Gef. C 50,81, H 6,64, N 6,96.

4-Methyl-3-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]-1-pentenylphosphonsäure-diisopropylester (*syn* + *anti*)-(3b)

Gesamtausb. 4,10 g (95%). C₁₉H₃₁N₂O₅PS (430,6). Ber. C 53,00, H 7,27, N 6,51. Gef. C 52,69, H 7,10, N 6,56. 430 mg (1,0 mmol) des rohen **3b** wurden durch SC an Kiesegel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1) in 300 mg *syn*-**3b** (*R_F* = 0,67, Schmelzbereich 135–144 °C³¹) und 100 mg *anti*-**3b** (*R_F* = 0,53, Schmelzbereich 148–153 °C³¹) getrennt.

syn-**3b**: ¹H-NMR (250 MHz): 1,06 [d; 6 H, C-CH(CH₃)₂], 1,28 und 1,32 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,41 (s; 3 H, CH₃Ar), 2,75 (sept; 1 H, C-CHMe₂), 4,70 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,07 (t; *J*_{1,P} = *J*_{1,2} = 17,5 Hz; 1 H, 1-H), 7,27 (dd, *J*_{2,P} ≈ 21, *J*_{2,1} = 17,5 Hz; 1 H, 2-H), 7,29 (d; 2 H, Aromaten-H), 7,87 (d; 2 H, Aromaten-H), 9,55 (s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). ¹³C-NMR (250 MHz, Aceton-*d*₆): 21,12 [C-C(CH₃)₂], 31,84 (C-CMe₂), 125,74 (¹*J*_{PC} = 184,6 Hz; 1-C), 135,45 (²*J*_{PC} = 6,3 Hz, 2-C), 157,36 (³*J*_{PC} = 22,1 Hz, 3-C).

anti-**3b**: ¹H-NMR (250 MHz): 1,08 [d; 6 H, C-CH(CH₃)₂], 1,29 und 1,34 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,44 (s; 3 H, CH₃Ar), 2,91 (sept; 1 H, C-CHMe₂), 4,65 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,35 (dd, *J*_{1,P} = 19,6, *J*_{1,2} = 17,2 Hz; 1 H, 1-H), 6,94 (dd, *J*_{2,P} = 22,1, *J*_{2,1} = 17,2 Hz; 1 H, 2-H), 7,31 (d; 2 H, Aromaten-H), 7,84 (d; 2 H, Aromaten-H), 8,64 (s; 1 H; mit D₂O austauschbar, NH). ¹³C-NMR (250 MHz, Aceton-*d*₆): 19,13 [C-C(CH₃)₂], 27,78 (C-CMe₂), 123,08 (¹*J*_{PC} = 187,1 Hz; 1-C), 141,33 (²*J*_{PC} = 7,2 Hz, 2-C), 157,75 (3-C).

Zur Synthese von **7b** wurde das rohe Isomerengemisch verwendet.

5-Methyl-3-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]-1-hexenylphosphonsäure-diisopropylester (**3c**)

Ausb. 84%, Schmp. 145–148 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 0,86 [d; 6 H, C-CH(CH₃)₂], 1,29 und 1,35 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 1,93 (m; 1 H, CH₂-CHMe₂), 2,24 (d; 2 H, CH₂-CHMe₂), 2,45 (s; 3 H, CH₃), 4,68 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,01 (t; *J*_{1,P} = *J*_{1,2} = 17,0 Hz; 1 H, 1-H), 7,02 (dd, *J*_{2,P} = 22,0, *J*_{1,2} = 17,0 Hz; 1 H, 2-H), 7,32 (d; 2 H) und 7,84 (d; 2 H) (Aromaten-H), 8,64 (s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). ¹³C-NMR (250 MHz, Aceton-*d*₆): 21,41 (CH₃Ar), 22,51 [C-C(CH₃)₂], 24,08, 24,15, 24,20 und 24,26 [OCH(CH₃)₂], 26,70 (5-C), 34,08 (4-C), 70,94 (*J*_{PC} = 5,5 Hz, OCHMe₂), 121,96 (¹*J*_{PC} = 188,3 Hz, 1-C), 147,29 (²*J*_{PC} = 6,8 Hz, 2-C), 153,91 (³*J*_{PC} = 26,0, C=N). C₂₀H₃₃N₂O₅PS (44,6). Ber. C 54,02, H 7,50, N 6,30. Gef. C 54,14, H 7,51, N 6,31.

3-[2-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]-3-phenyl-1-propenylphosphonsäure-diisopropylester (**3d**)

Ausb. 3,70 g (80%). Rohschmp. 130–150 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 1,26 und 1,30 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 2,47 (s; 3 H, CH₃Ar), 4,64 (m; 2 H, OCHMe₂), 5,55 (t, *J*_{1,P} = *J*_{1,2} = 17,0 Hz; 1 H, 1-H), 7,05 (m; 2 H, Aromaten-H), 7,26 (dd,

$J_{2,P} = 21,0$, $J_{1,2} = 17,0$ Hz; 1 H, 2-H), 7,34 (d; 2 H, Aromaten-H), 7,50 (m; 3 H, Aromaten-H), 7,72 (s; 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 7,79 (d; 2 H, Aromaten-H). $C_{22}H_{20}N_2O_5PS$ (464,6). Ber. C 56,87, H 6,30, N 6,03. Gef. C 56,95, H 6,20, N 6,02.

4-Methyl-1-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]-2-penten-1-yl-phosphonsäure-diisopropylester (4b)

Eine Lösung von 2,62 g (10,0 mmol) rohem **2b** und 2,23 g (12,0 mmol) Tosylhydrazid in 150 ml wasserfreiem Benzol wurde in einem Rundkolben mit Wasserabscheider 4 h zum Sieden erhitzt, danach im Vak. eingedampft und der Rückstand über 150 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 9:1) filtriert. Ausb. 2,32 g (54%). 1H -NMR (250 MHz): 1,02 [d; 6 H, $C-CH(CH_3)_2$], 1,17 und 1,32 [2 d; 12 H, $OCH(CH_3)_2$], 2,37 (m; 1 H, 4-H), 2,43 (s; 3 H, CH_3-Ar), 4,50 (m; 2 H, $OCHMe_2$), 6,04 (dd, $J_{2,3} = 17,0$, $J_{2,P} = 20,5$ Hz; 1 H, 2-H), 6,28 (dd, $J_{2,3} = 17,0$, $J_{3,4} = 6,8$ Hz; 1 H, 3-H), 7,30 (d; 2 H, Aromaten-H), 7,81 (d; 2 H, Aromaten-H), 12,22 (s; 1 H, mit D_2O austauschbar, NH).

1-Cyclohexenyl-[2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]methyl-phosphonsäure-diethylester (4e)

Eine Lösung von 2,46 g (10,0 mmol) rohem **2e** und 2,24 g (12,0 mmol) Tosylhydrazid in 50 ml wasserfreiem Methanol wurde nach Zugabe von einigen Tropfen konz. Salzsäure 48 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde im Vak. eingedampft. 400 mg des Rückstandes wurden über 40 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1) chromatographiert und lieferten 170 mg *syn-4e* ($R_F = 0,78$), Schmelzintervall 45–65 °C³¹ und 150 mg *anti-4e* ($R_F = 0,49$), Schmelzintervall 65–80 °C³¹.

syn-4e: 1H -NMR (60 MHz): 1,16 (t; 6 H, OCH_2CH_3), 1,53 (m; 4 H, 4-H + 5-H), 2,10 (m; 4 H, 3-H + 6-H), 2,38 (s; 3 H, CH_3-Ar), 3,91 (m; 4 H, OCH_2CH_3), 6,17 (m; 1 H, 2-H), 7,09 und 7,63 (AB-System, 4 H, Aromaten-H), 12,16 (s; 1 H, mit D_2O austauschbar, NH). Lage des scharfen NH-Signals ändert sich beim Verdünnen nicht³⁴.

anti-4e: 1H -NMR (250 MHz): 1,27 (t; 6 H, OCH_2CH_3), 1,60 (m; 4 H, 4-H + 5-H), 2,06 (m; 4 H, 3-H + 6-H), 2,37 (s; 3 H, CH_3-Ar), 3,93 (m; 4 H, OCH_2CH_3), 5,67 (m; 1 H, 2-H), 7,17 und 7,65 (AB-System, 4 H, Aromaten-H), 8,55 (br. s; 1 H, mit D_2O austauschbar, NH). Lage des breiten NH-Signals ändert sich beim Verdünnen³⁴.

Zur Synthese von **7e** wurde das rohe Isomerengemisch verwendet.

Darstellung der Pyrazolylphosphonsäureester 7

Allgemeine Vorschrift: Eine Suspension von 10,0 mmol **3** bzw. **4** und 1,03 g (12,0 mmol) Na_2CO_3 in 25 ml Wasser wird unter *Ar* und Rühren zum Sieden erhitzt, bis laut DC (Dichlormethan/Essigester 1:1) kein Tosylhydrazid mehr nachzuweisen und die gelbe Farbe der intermediären Diazoverbindung **5** verschwunden ist (20 min – 4 h). Dann wird, wie bei den einzelnen Verbindungen angegeben, aufgearbeitet.

3-Methyl-5-pyrazolyl-phosphonsäure-diisopropylester (7a)

Aus **3a**: Nach 1 h Reaktionszeit wird **7a** durch mehrmaliges Ausschütteln der eingeeengten Reaktionslösung mit Dichlormethan, Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen isoliert. Ausb. 2,10 g (85%). Aus Essigester/Ether farblose

Kristalle vom Schmp. 68–70 °C. ¹H-NMR (100 MHz): 1,28 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 1,36 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 2,34 (s; 3 H, CH₃), 4,72 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,42 (d; 1 H, 4-H); 12,53 (br. s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₁₀H₁₉N₂O₃P (246,3). Ber. C 48,76, H 7,79, N 11,37. Gef. C 48,76, H 7,59, N 11,36. Molmasse 246 (MS).

3-Isopropyl-5-pyrazolyl-phosphonsäure-diisopropylester (7b)

a) **Aus 3b**: Nach 20 min Reaktionszeit wird das als farbloses Öl abgeschiedene **7b** mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Lösung wird im Vak. abgedampft und der Rückstand mit PE (40 °C) zum Kristallisieren gebracht. Ausb. 2,40 g (88%); farblose Kristalle vom Schmp. 66–69 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 1,27 [d; 6 H, C–CH(CH₃)₂], 1,30 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 1,36 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 3,07 (sept; 1 H, C–CHMe₂), 4,74 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,51 (d; 1 H, 4-H), 10,74 (br. s; mit D₂O austauschbar, NH). C₁₂H₂₃N₂O₃P (274,4). Ber. C 52,53, H 8,47, N 10,21. Gef. C 52,36, H 8,22, N 10,05. Molmasse 274 (MS).

b) **Aus 4b**: Reaktionszeit 20 min; Aufarbeitung wie unter a); Ausb. 87%.

3-(2-Methyl-1-propyl)-5-pyrazolyl-phosphonsäure-diisopropylester (7c)

Aus 3c: Nach 40 min wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der aus der organischen Lösung isolierte Rückstand wurde über 50 g Kieselgel filtriert (Laufmittel Essigester) und lieferte nach Verreiben mit PE (40 °C) 85% **7c**; farblose Kristalle vom Schmp. 38–40 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 0,91 [d; 6 H, C–CH(CH₃)₂], 1,26 und 1,35 [2 d; 12 H, OCH(CH₃)₂], 1,94 (m; 1 H, C–CHMe₂), 2,59 (d; 2 H, CH₂), 4,74 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,46 (d, J_{HP} ≈ 1 Hz; 1 H, 4-H), 12,66 (br. s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₁₃H₂₅N₂O₃P (288,4). Ber. C 54,14, H 8,76, N 9,72. Gef. C 54,45, H 8,74, N 9,66.

3-Phenyl-5-pyrazolyl-phosphonsäure-diisopropylester (7d)

Aus 3d: Nach 20 min wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und **7c** abgesaugt. Ausb. 2,30 g (75%). Aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 158–160 °C. ¹H-NMR (100 MHz): 1,31 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 1,41 [d; 6 H, OCH(CH₃)₂], 4,78 (m; 2 H, OCHMe₂), 6,98 (d; 1 H, 4-H), 7,36 (m; 3 H, Aromaten-H), 7,83 (m; 2 H, Aromaten-H), 13,25 (br. s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₁₅H₂₁N₂O₃P (308,4). Ber. C 58,42, H 6,88, N 9,09. Gef. C 58,40, H 6,80, N 9,09.

4,5,6,7-Tetrahydro-1H-indazol-3-yl-phosphonsäure-diethylester (7e)

Aus einer rohen Mischung von *syn-4e* + *anti-4e*: Nach 4 h Kochen unter *Ar* wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrocknete organische Lösung im Vak. eingedampft und der Rückstand durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel Essigester) gereinigt. Ausb. 52%, aus Ether/PE (40 °C) farblose Kristalle vom Schmp. 65–67 °C. ¹H-NMR (100 MHz): 1,34 (t; 6 H, CH₂CH₃), 1,77 (m; 4 H, 5-H + 6-H), 2,70 (m; 4 H, 4-H + 7-H), 4,14 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 11,74 (br. s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₁₁H₁₉N₂O₃P (258,3). Ber. C 51,15, H 7,43, N 10,85. Gef. C 51,25, H 7,17, N 10,79. Molmasse 258 (MS).

(2-Ethenyl-benzoyl)-phosphonsäure-diethylester (8)

Zu einer Lösung von 5,26 g (31,49 mmol) *o*-Vinylbenzoylchlorid⁸⁸ in 80 ml wasserfreiem Ether wurde unter *Ar* und Rühren bei 0 °C eine Lösung von 5,40 g

(32,5 mmol) Triethylphosphit getropft. Nach 15 h bei Raumtemp. wurden zuerst Isopropylchlorid und Ether bei Normaldruck, dann höhersiedende Anteile bei 12 Torr (Badtemp. 130 °C) entfernt und zuletzt **8** aus einem Kugelrohr (Badtemp. 130 °C/0,01 Torr) destilliert. Ausb. 6,95 g (82%) **8**, hellgelbes Öl, das nicht analysenrein erhalten werden konnte und sich bei Raumtemp. in wenigen Tagen zersetzte. ¹H-NMR (250 MHz): 1,38 (t; 6 H, CH₂CH₃), 4,27 (quint. 4 H, OCH₂CH₃), 5,39 (dd, $J_{1,2B} = 11,0$, $J_{2A,2B} = 1,4$ Hz; 1 H, 2'-H^B), 5,67 (dd, $J_{1,2A} = 17,4$, $J_{2A,2B} = 1,4$ Hz; 1 H, 2'-H^A), 7,22 (dd, $J_{1,2A} = 17,4$, $J_{1,2B} = 11,0$ Hz, 1 H, 1'-H), 7,43 (dt; 1 H, 5-H), 7,55 (dt; 1 H, 4-H), 7,60 (dt; 1 H, 1 H, 3-H), 8,40 (dd; 1 H, 6-H).

syn-(2-Ethenyl-phenyl)-[[2-(4-methylphenyl)sulfonyl]hydrazono]methylphosphonsäure-diethylester (**9**)

Eine Lösung von 1,07 g (4,0 mmol) **8** und 900 mg (4,8 mmol) Tosylhydrazid in 100 ml wasserfreiem Benzol wurde in einem Rundkolben mit Wasserabscheider 6,5 h zum Sieden erhitzt. Nach 16 h bei Raumtemp. wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand über 200 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 9 : 1) chromatographiert ($R_F = 0,81$). Ausb. 1,20 g (69%) **9**; aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 81–82 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 1,22 (t; 6 H, CH₂CH₃), 2,46 (s; 3 H, CH₃Ar), 4,03 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 4,92 (dd, $J_{1,2B} = 11,1$, $J_{2A,2B} \approx 1$ Hz; 1 H, 2'-H^B), 5,54 (dd, $J_{1,2A} = 18,1$, $J_{2A,2B} \approx 1$ Hz; 1 H, 2'-H^A), 6,36 (dd, $J_{1,2A} = 18,1$, $J_{1,2B} = 11,1$ Hz; 1 H, 1'-H), 7,14–7,41 (m; 5 H, Aromaten-H); 7,54 (d; 1 H, Aromaten-H); 7,84 (d; 2 H, Aromaten-H), 11,90 (s; 1 H, mit D₂O austauschbar, NH). C₂₀H₂₅N₂O₅PS (436,5). Ber. C 55,03, H 5,78, N 6,42, S 7,34. Gef. C 54,93, H 5,75, N 6,40, S 7,20. Molmasse 436 (MS).

2-(*R,S*)-Hydroxy-indan-1-(*R,S*)-yl-phosphonsäure-diethylester (**10**)

436 mg (1,0 mmol) **9** und 127 mg (1,2 mmol) Na₂CO₃ wurden in 5 ml Wasser zum Sieden erhitzt. Dabei wurde die Lösung zuerst intensiv rot, dann allmählich heller. Nach 1 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, im Vak. eingedampft und der Rückstand über 20 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1 : 1) chromatographiert. Ausb. 120 mg (44%). ($R_F = 0,15$); aus PE (40 °C) farblose Kristalle vom Schmp. 46–47 °C. ¹H-NMR (250 MHz): 1,22 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 1,28 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 2,92 (dd, $J_{3A,3B} = 16,6$, $J_{3A,2} = 4,1$ Hz; 1 H, 3-H^A), 3,34 (dd, $J_{3A,3B} = 16,6$, $J_{3B,2} = 6,4$ Hz; 1 H, 3-H^B), 3,52 (dd, $J_{1,P} = 20,9$, $J_{1,2} = 3,8$ Hz; 1 H, 1-H), 3,56 (br. s; 1 H, mit D₂O austauschbar, OH), 3,86–4,17 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 4,86 (m; 1 H, 2-H), 7,23 (m; 3 H, Aromaten-H), 7,41 (m; 1 H, Aromaten-H). MS (70 eV): $m/e = 270$ (10%, M^+), 252 (100%, $M - H_2O$), 224 (46%, $M - H_2O - C_2H_4$), 196 (93%, $M - H_2O - 2C_2H_4$). C₁₃H₁₉O₄P (270,3). Ber. C 57,76, H 7,10. Gef. C 57,33, H 6,95.

2-(*R,S*)-Acetoxy-indan-1-(*R,S*)-yl-phosphonsäure-diethylester (**11**)

Aus **10** mit Acetanhydrid/Pyridin. Ausb. 80%; Reinigung durch SC an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Essigester 1 : 1, $R_F = 0,5$). ¹H-NMR (250 MHz): 1,13 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 1,34 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 2,02 (s; 3 H, OCOCH₃), 2,97 (br. d, $J_{3A,3B} = 17,2$ Hz, 1 H, 3-H^A), 3,50 (dd, $J_{3A,3B} = 17,2$, $J_{2,3B} = 6,2$ Hz; 1 H, 3-H^B), 3,66 (br. d, $J_{1,P} = 23,0$ Hz, 1 H, 1-H), 3,79–4,21 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 5,73 (tdd, $J_{2,P} = 11,1$, $J_{2,3B} = 6,2$, $J_{2,1} = J_{2,3A} = 1,6$ Hz, 1 H, 2-H), 7,26 (m; 3 H, Aromaten-H), 7,50 (m; 1 H, Aromaten-H).

Cyclisierung von **9** unter aprotischen Bedingungena) 5-*H*-2,3-Benzodiazepin-1-yl-phosphonsäure-diethylester (**15**) als Hauptprodukt

Eine Lösung von 1,31 g (3,0 mmol) **9** in 6 ml wasserfreiem *DME* wurde unter *Ar* und Lichtausschluß mit 3 ml 1 *N* NaOC₂H₅ in Ethanol versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft. Eine Lösung des an der Ölpumpe getrockneten Na-Salzes **12** in 5 ml wasserfreiem *DME* wurde 3 h zum Sieden erhitzt, wobei sich allmählich *Tos*-Na abschied. Dieses wurde abgesaugt, das Filtrat im Vak. eingedampft und der Rückstand rasch über 150 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1 : 1) chromatographiert, wobei folgende Fraktionen isoliert wurden. 1) 50 mg **13**, $R_F = 0,69$, gelbes Öl. ¹H-NMR (250 MHz): 1,33 (t; 6 H, OCH₂CH₃), 4,18 (m; 4 H, OCH₂CH₃), 5,44 (dd, $J_{1',2'B} = 11,0$, $J_{2'A,2'B} = 1,3$ Hz; 1 H, 2'-H^B), 5,71 (dd, $J_{1',2'A} = 17,4$, $J_{2'A,2'B} = 1,3$ Hz; 1 H, 2'-H^A), 6,83 (dd, $J_{1',2'A} = 17,4$, $J_{1',2'B} = 11,0$ Hz; 1 H, 1'-H), 7,20–7,56 (m; 4 H, Aromaten-H). 2) 110 mg eines tiefroten Öls, das sich rasch zersetzte und nicht weiter untersucht wurde. 3) 480 mg (57%) **15**, $R_F = 0,26$, farbloses Öl. ¹H-NMR (250 MHz): 1,27 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 1,42 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 2,83 (dd, $J_{5,5'} = 12,5$, $J_{5,4} = 5,0$ Hz, 1 H, 5-H), 3,46 (dd, $J_{5,5'} = 12,5$, $J_{5',4} = 5,0$ Hz, 5'-H), 4,17 (m; 2 H, OCH₂CH₃), 4,39 (m; 2 H, OCH₂CH₃), 7,19 (q; $J_{4,5'} = J_{4,5} = J_{4,P} = 5$ Hz, 1 H, 4-H), 7,24 (br. d, $J \approx 7,5$ Hz, 1 H, 6-H), 7,45 (br. t, $J \approx 7,5$ Hz, 1 H) und 7,54 (br. t, $J \approx 7,5$ Hz, 1 H), (7-H und 8-H), 8,09 (br. d, $J \approx 7,5$ Hz, 1 H, 9-H). MS (70 eV): $m/e = 280$ (0,5%, M^+), 253 (14%, $M - \text{HCN}$), 225 (7%, $M - \text{HCN} - \text{C}_2\text{H}_4$), 207 (14%), 144 (15%), 117 [$M - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2 - \text{CN}$, 100%]. C₁₃H₁₇N₂O₃P (280,3). Ber. C 55,70, H 6,12, N 9,99. Gef. C 55,02, H 6,37, N 9,14.

Bei Raumtemp. war **15** nur wenige Stunden stabil. Nach einigen Tagen bei Raumtemp. wurden durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19 : 1) farblose Kristalle vom Schmp. 132–134 °C ($R_F = 0,15$) erhalten. MS (FAB): 841 (0,14%, 3 $M + 1$), 561 (0,16%, 2 $M + 1$), 281 (100%, $M + 1$). Molmasse: 850 (dampfdruckosmometr. in CHCl₃).

b) 1-*H*-2,3-Benzodiazepin-1-yl-phosphonsäure-diethylester (**14**) als Hauptprodukt

Eine Lösung von 1,31 g (3,0 mmol) **9** in 6 ml wasserfreiem *DME* wurde unter *Ar* und Lichtausschluß mit 2,7 ml 1 *N*-NaOC₂H₅ in Ethanol versetzt und nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wie bei a) weiter behandelt.

Durch SC an 80 g Kieselgel (Laufmittel Essigester/Dichlormethan 1 : 1) wurden nacheinander 120 mg (9%) **9**, ($R_F = 0,9$), 100 mg (12%) **13** ($R_F = 0,69$), 100 mg eines nicht näher untersuchten farblosen Öls vom $R_F = 0,60$ und 320 mg (38%) **14** ($R_F = 0,40$) als gelbes Öl erhalten. ¹H-NMR (250 MHz): 1,38 und 1,43 (2 t; 6 H, OCH₂CH₃), 3,25 (d; $J_{P,H} = 11,3$ Hz; 1 H, 1-H), 4,40 und 4,48 (2 m; 4 H, OCH₂CH₃), 6,78 (d, $J_{5,4} = 9,2$ Hz, 1 H, 5-H), 7,43 (t; 1 H, 8-H), 7,54 (d; 1 H, 9-H), 7,69 (t; 1 H, 7-H), 8,16 (2 d; $J = 9,2$ Hz, 2 H, 4-H + 6-H). MS (70 eV): $m/e = 280$ (M^+ , 2%), 252 ($M - \text{N}_2$, 22%), 224 ($M - \text{N}_2 - \text{C}_2\text{H}_4$, 12%), 196 ($M - \text{N}_2 - 2 \text{C}_2\text{H}_4$, 64%), 115 [$M - \text{N}_2 - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, 100%].

Isomerisierung von **14** zu **15**

Eine Lösung von 100 mg (0,36 mmol) **14** in 3 ml wasserfreiem *DME* wurde nach Zugabe von 1 Tropfen ethanol. NaOC₂H₅-Lösung unter Ausschluß von Licht und unter *Ar* 20 min zum Sieden erhitzt. Danach wurde im Vak.

eingedampft und rasch über 5,0 g Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1) filtriert. Ausb. 70 mg (70%) **13**, identisch mit dem aus **9** erhaltenen Produkt.

Cyclisierung von **13** zu **14**

Eine Lösung von 10 mg **13** in 2 ml Dichlormethan wurde unter Lichtaustauschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach 7 d wurde im Vak. eingedampft und die Lösung des Rückstandes in CDCl_3 NMR-spektroskopisch untersucht. Aus der Integration der Dubletts bei 3,25 ppm (1-H von **14**) und 5,44 bzw. 5,71 ($\text{CH}_2=\text{C}$ von **13**) wurde eine Cyclisierung im Ausmaß von 70% ermittelt.

Literatur und Anmerkungen

- ¹ Padwa A., Ku H., J. Org. Chem. **45**, 3756 (1980) und dort zitierte Literatur.
- ² Closs G. L., Böll W. A., Angew. Chem. **75**, 640 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 399 (1963).
- ³ Closs G. L., Closs L. E., Böll W. A., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3796 (1963).
- ⁴ Brewbaker J. L., Hart H., J. Amer. Chem. Soc. **91**, 711 (1969).
- ⁵ Sharp J. T., Findlay R. H., Thorogood P. B., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 **1975**, 102.
- ⁶ Stanley K. L., Dingwall J., Sharp J. T., Naisby T. W., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 **1979**, 1433.
- ⁷ Bellesia F., Grandi R., Pagnoni U. M., J. Chem. Res. (S) **1981**, 114.
- ⁸ Miyashi T., Nishizawa Y., Fujii Y., Mukai T., Heterocycles **16**, 147 (1981).
- ⁹ Findlay R. H., Sharp J. T., Thorogood P. B., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1970**, 909.
- ¹⁰ Bendall V. J., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 823.
- ¹¹ Reid A. A., Sharp J. T., Sood H. R., Thorogood P. B., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 2543.
- ¹² Munro D. P., Sharp J. T., Tetrahedron Lett. **21**, 4109 (1980).
- ¹³ Hammerschmidt F., Zbiral E., Liebigs Ann. Chem. **1979**, 492.
- ¹⁴ Penz G., Zbiral E., Monatsh. Chem. **113**, 1169 (1982).
- ¹⁵ Öhler E., Zbiral E., Monatsh. Chem. **115**, 493 (1984).
- ¹⁶ Öhler E., El-Badawi M., Zbiral E., Tetrahedron Lett. **24**, 5599 (1983).
- ¹⁷ Öhler E., El-Badawi M., Zbiral E., Chem. Ber., im Druck.
- ¹⁸ Saunders B. C., Simpson P., J. Chem. Soc. **1963**, 3351.
- ¹⁹ Seyferth D., Paetsch J. D. H., J. Org. Chem. **34**, 1483 (1969).
- ²⁰ Pudovik A. N., Khusainova N. G., Timoshina T. V., Zh. Obshch. Khim. **44**, 272 (1974); Chem. Abstr. **80**, 121067 n (1974).
- ²¹ Pudovik A. N., Khusainova N. G., Timoshina T. V., Raevskaya O. E., Zh. Obshch. Khim. **41**, 1476 (1971); Chem. Abstr. **75**, 140933 e (1971).
- ²² Hartmann A., Regitz M., Phosphorus **5**, 21 (1974).
- ²³ Pudovik A. N., Khusainova N. G., Zh. Obshch. Khim. **40**, 697 (1970); Chem. Abstr. **73**, 14 923 (1970).
- ²⁴ Pudovik A. N., Khusainova N. G., Zh. Obshch. Khim. **42**, 2162 (1972); Chem. Abstr. **78**, 72304 (1973).
- ²⁵ Grandberg J. J., Kost A. N., Zh. Obshch. Khim. **31**, 129 (1961); Chem. Abstr. **55**, 22292 (1961).
- ²⁶ Marmor R. S., Seyferth D., J. Org. Chem. **36**, 128 (1971).
- ²⁷ Weller W., Hartmann A., Regitz M., Chem. Ber. **111**, 3068 (1978).

- ²⁸ Szpala A., Tebby J. T., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1981**, 1363.
- ²⁹ Sekine M., Satoh M., Yamagata H., Hata T., J. Org. Chem. **45**, 4162 (1980), und dort zitierte Literatur.
- ³⁰ Sekine M., Kume A., Nakajima M., Hata T., Chem. Letters **1981**, 1087, und dort zitierte Literatur.
- ³¹ In Lösung und beim Versuch zur Umkristallisation wandelten sich *syn*- und *anti*-**3 b** bzw. *syn*- und *anti*-**4 e** wieder in das ursprüngliche Isomerengemisch um. Aus dem gleichen Grund können auch nur Schmelzintervalle für die jeweiligen Verbindungen angegeben werden.
- ³² Casanova J., Zahra J.-P., Tetrahedron Lett. **21**, 1773 (1977).
- ³³ Karabatsos G. J., Vane F. M., Taller R. A., Hsi N., J. Amer. Chem. Soc. **86**, 3351 (1964).
- ³⁴ Regitz M., Anschutz W., Liedhegener A., Chem. Ber. **101**, 3734 (1968).
- ³⁵ Bamford W. R., Stevens T. S., J. Chem. Soc. **1952**, 4735.
- ³⁶ Linstead P., J. Chem. Soc. **1929**, 2498.
- ³⁷ a) Alt G. H., Speziale A., J. Org. Chem. **31**, 1340 (1966); b) Darzens G., Rost H., C.R. Acad. Sci. **153**, 772 (1911).
- ³⁸ Pogosyan G. M., Karapetyan T. G., Matsoyan S. G., Zh. Org. Khim. **6**, 139 (1970); Chem. Abstr. **72**, 89985 g (1970).