

Substituierte Methylphosphonate als Synthone für alicyclische α -funktionalisierte Phosphonate

Richard Neidlein* und **Thomas Eichinger**

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, D-W-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Substituted Methylphosphonates as Synthons for Alicyclic α -Functionalized Phosphonates

Summary. Syntheses of cycloalkylphosphonates **4**, and **6–8** are described, starting from the substituted methylphosphonates **1–3**. Hydrolysis of the phosphonic esters **4** and **8** yield the free phosphonic acids **5** and **10**; the partial hydrolysis of **7** leads to easily accessible **9**. The benzo condensed phosphonates **12** and **13** are formed according to the solvent; a higher boiling medium should be used to obtain **15** and **17**.

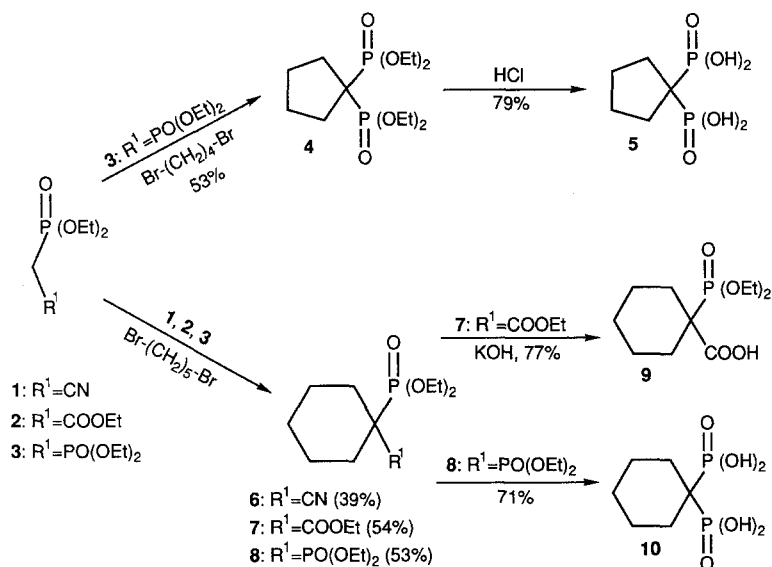
Keywords. Phosphonates; Cycloalkylation and benzo condensed cycloalkylation.

Einleitung

Substituierte Methylphosphonate fanden bis vor kurzem hauptsächlich Anwendung zur Einführung vinyloger Funktionalitäten in Form von Wittig-Horner-Reaktionen. Ausgehend von Methylendiphosphonsäure-tetraethylester [1, 2] ergeben sich somit Derivate β -substituierter Ethylenphosphonsäuren [3]. Erste Alkylierungen an Methylphosphonaten wurden bereits vor 40 Jahren durchgeführt [4]. Seit Bekanntwerden ihrer potentiellen biologischen Aktivität einschließlich der antiviralen und antiosteolytischen Eigenschaften sind in jüngerer Zeit eine Vielzahl von derartigen phosphonosubstituierten Verbindungen dargestellt worden [5–8].

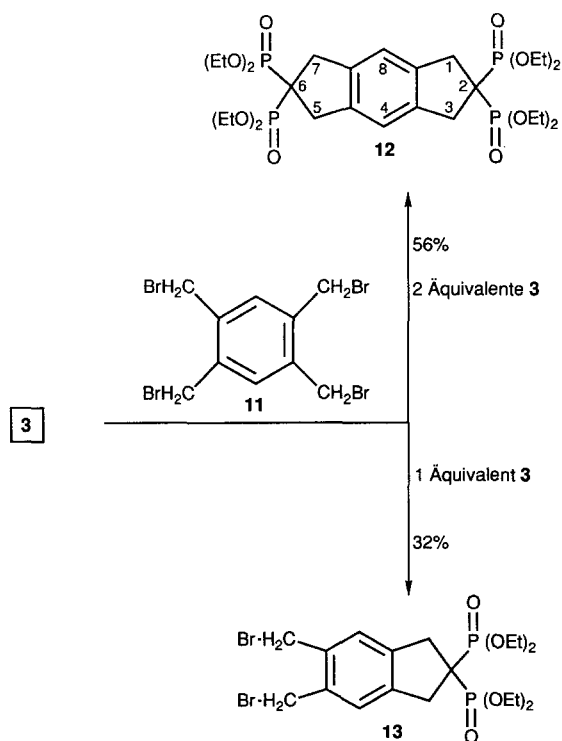
Ergebnisse und Diskussion

Die substituierten Methylphosphonate **1–3** lassen sich als CH-acide Verbindungen leicht mit Basen deprotonieren. Abfangen der entstehenden Carbanionen mit ω -Dibromalkanen führt zu phosphonosubstituierten fünf- und sechsgliedrigen Alicyclen (Schema 1).



Schema 1

Vor kurzem wurde über einige dieser Substanzen berichtet, die Charakterisierung erfolgte jedoch nur unzureichend [7]. Die Bisphosphonate **4** und **8** lassen sich unter salzsauren Bedingungen problemlos in hohen Ausbeuten zu den freien Diphosphonsäuren **5** und **10** hydrolysieren. Die partielle Verseifung von **7** an der Car-

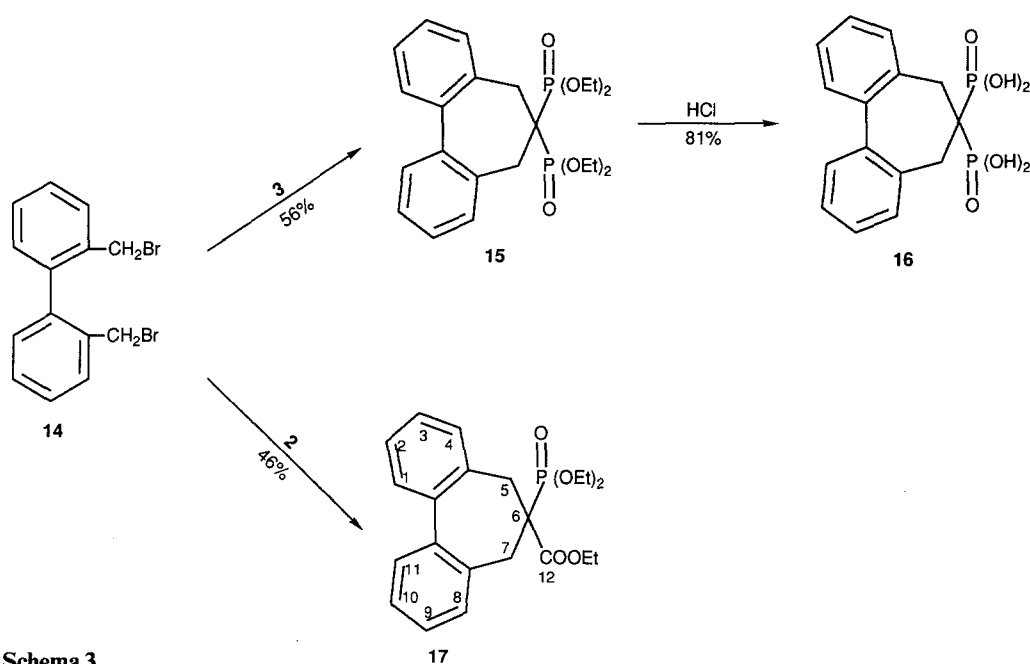


Schema 2

bonesterfunktion zu **9** gelingt unter milden Bedingungen: 15-stündiges Rühren in einer ethanolischen KOH-Lösung bei Raumtemperatur, wobei die Phosphonsäureester unverändert bleiben [9].

Benzokondensierte alicyclische Phosponate sind in analoger Weise darstellbar. Die Reaktion von **3** mit Tetrakis(brommethyl)benzol (**11**) ergibt in *THF* das *s*-Indacenderivat **12**, während in Ether die Synthese gezielt beim Monoaddukt, dem 1,3-Dihydroinden **13** gestoppt werden kann (Schema 2).

Die Umsetzungen von **2** und **3** mit 2,2'-Bis(brommethyl)biphenyl (**14**) führt erst in höhersiedenden Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol zu den gewünschten dibenzokondensierten Cycloheptenderivaten **15** und **17** (Schema 3).



Schema 3

Auch in diesem Fall läßt sich das Bisphosphonat **15** mit konz. HCl in die freie Diphosphonsäure **16** hydrolytisch spalten.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit einem Reichert-Schmelzpunkt-Mikroskop bestimmt; nicht korrigiert. Chromatographie: Kieselgel der Fa. ICN Biomedicals GmbH, Eschwege (Korngröße: 0.063–0.2 mm). UV/VIS [λ_{max} (log ϵ) in nm]: Carl-Zeiss DMR 10 Spektralphotometer. IR (cm^{-1}): Perkin-Elmer-Gerät 325. Elementaranalyse: Heraeus, autom. C-, H- und N-Analysator. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WM 250; ^{31}P -NMR: Joel XH-90; chemische Verschiebungen in δ -Werten rel. zu TMS (= 0 ppm) als internem Standard; ^{13}C -Messungen als *J*-moduliertes Spin-Echo (Signal-Phase: „+“ = C, CH₂; „-“ = CH, CH₃).

Cyclopentan-1,1-diyl-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**4**)

Zu einer Suspension von 0.72 g (30 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 50 ml wasserfreiem *THF* werden langsam eine Lösung von 2.88 g (10 mmol) Methylendiphosphonsäure-tetraethylester (**17**) und 2.6 g

(12 mmol) 1,4-Dibrombutan in 10 ml *THF* getropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Überschuß an NaH vorsichtig durch Zugabe von 10 ml Wasser vernichtet und die wäßrige Lösung mit CH_2Cl_2 (3×30 ml) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 sicc. und Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein gelblich öliges Rohprodukt. Die Reinigung erfolgt mittels Kugelrohrdestillation ($2 \times$); farbloses Öl; Ausb.: 1.80 g (52.6%), Kp.: $120^\circ\text{C}/0.1$ mm. IR (Film): 2990 cm^{-1} (Alkyl-H), 2910, 1390, 1250 (P=O), 1060–1020 (P-O-Alkyl). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): 1.34 (t, $J=8.0$ Hz, 12 H, O- CH_2 - CH_3), 1.81–1.68 [m, 4 H, H-C(3,4)], 2.19 [tt, $3J=18.4$ Hz, $^3J_{\text{PH}}=6.7$ Hz, 4 H, H-C(2,5)], 4.28–4.09 (m, 8 H, O- CH_2 - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): 15.9 (–, t, $^3J_{\text{PC}}=2.8$ Hz, O- CH_2 - CH_3), 26.3 (+, t, $^3J_{\text{PC}}=4.2$ Hz, C-3,4), 30.8 (+, t, $^2J_{\text{PC}}=4.3$ Hz, C-2,5), 44.2 (+, t, $^1J_{\text{PC}}=138.1$ Hz, C-1), 61.9 (+, t, $^2J_{\text{PC}}=2.8$ Hz, O- CH_2 - CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{P}_2$ (342.14): C 45.61, H 8.25; gef.: C 45.40, H 8.59.

Cyclopentan-1,1-diyl-1,1-diphosphonsäure (5)

0.70 g (2.05 mmol) **4** werden mit 20 ml konz. Salzsäure 20 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, das Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert; farblose Kristalle. Ausb.: 0.37 g (78.7%), Schmp.: $250\text{--}255^\circ\text{C}$ (Z.). IR (KBr): $3200\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ (breit, P-OH in Wasserstoffbrücken), 2990 (Alkyl-H), 1200 (P=O), 970, 800. $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, D_2O): 1.71 [m, 4 H, H-C(3,4)], 2.08 [tt, $3J=18.2$ Hz, $^3J_{\text{PH}}=6.9$ Hz, 4H, H-C(2,5)]. $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, D_2O): 29.8 (+, t, $^3J_{\text{PC}}=3.7$ Hz, C-3,4), 33.8 (+, t, $^2J_{\text{PC}}=2.8$ Hz, C-2,5), 47.0 (+, t, $^1J_{\text{PC}}=127.5$ Hz, C-1). Anal. ber. für $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_6\text{P}_2$ (230.09): C 26.10, H 5.26; gef.: C 26.07, H 5.21.

Cyclohexan-1,1-diyl-1-cyan-1-phosphonsäure-diethylester (6)

Aus 0.61 g (25.4 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 50 ml wasserfreiem *THF*, 1.5 g (8.47 mmol) Cyanmethylphosphonsäure-diethylester (**28**) und 2.34 g (10.2 mmol) 1,5-Dibrompentan in 15 ml *THF*, analog **4**. Das farblose Öl zersetzt sich unter Farbänderung bereits nach wenigen Tagen bei Raumtemperatur. Ausb.: 0.80 g (38.5%), Kp.: $140^\circ\text{C}/0.1$ mm. IR (Film): 2940 cm^{-1} (Alkyl-H), 2860, 2240 (CN), 1450, 1390, 1250 (P=O), 1020 (P-O-Alkyl), 970. $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): 1.31–1.10 (m, 2 H), 1.39 (t, $J=8.4$ Hz, 6 H, OCH_2 - CH_3), 2.21–2.06 (m, 2 H), 1.86–1.53 (m, 6 H), 4.25 (virt. quint, virt. $J=7.9$ Hz, 4 H, O- CH_2 - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): 16.5 (+, d, $^3J_{\text{PC}}=4.9$ Hz, O- CH_2 - CH_3), 22.2 (+, d, $^3J_{\text{PC}}=11.9$ Hz, C-3,5), 24.8 (+, C-4), 29.6 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=4.4$ Hz, C-2,6), 38.4 (+, d, $^1J_{\text{PC}}=148.2$ Hz, C-1), 64.0 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=7.6$ Hz, O- CH_2 - CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$ (245.1): C 53.87, H 8.22, N 5.71; gef.: C 53.34, H 8.12, N 5.93; ber.: 245.1181, gef.: 245.1176 (massenspektroskopisch).

Cyclohexan-1,1-diyl-1-ethoxycarbonyl-1-phosphonsäure-diethylester (7)

Aus 0.64 g (26.7 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 50 ml wasserfreiem *THF*, 2.0 g (8.9 mmol) Phosphonoessigsäure-triethylester (**2**) und 2.46 g (10.7 mmol) 1,5-Dibrompentan in 15 ml *THF* analog **4**; farbloses Öl, Ausb.: 1.40 g (53.7%), Kp.: $120\text{--}125^\circ\text{C}/0.08$ mm. IR (Film): 2990 cm^{-1} (Alkyl-H), 2940, 1730 (C=O), 1455, 1250 (P=O), 1210, 1140, 1060–1020 (P-O-Alkyl), 970. $^1\text{H-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): 1.40–1.19 [m, 12 H, O- CH_2 - CH_3 , H-C(3,4)], 1.83–1.57 (m, 5 H), 2.48–2.33 (m, 2 H), 4.14 (virt. quint, virt. $J=7.2$ Hz, P-O- CH_2 - CH_3), 4.26 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H, CO-O- CH_2 - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): 14.0 (–, CO-O- CH_2 - CH_3), 16.3 (–, d, $^3J_{\text{PC}}=6.0$ Hz, P-O- CH_2 - CH_3), 22.8 (+, d, $^3J_{\text{PC}}=13.2$ Hz, C-3,5), 25.0 (+, C-4), 28.6 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=4.5$ Hz, C-2,6), 49.8 (+, d, $^1J_{\text{PC}}=130.0$ Hz, C-1), 61.0 (+, CO-O- CH_2 - CH_3), 62.3 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=6.5$ Hz, P-O- CH_2 - CH_3), 170.6 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=4.5$ Hz, C-7). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$ (292.1): C 53.41, H 8.62, P 10.60; C 53.81, H 8.77, P 10.80. ber.: 292.1440; gef.: 292.1439 (massenspektroskopisch).

Cyclohexan-1,1-diyl-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (8)

Aus 2.0 g (83.3 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 100 ml wasserfreiem THF, 8.0 g (27.8 mmol) Methylendiphosphonsäure-tetraethylester (3) und 7.67 g (33.3 mmol) 1,5-Dibrompentan in 30 ml THF analog 4. Das schwach gelbe, ölige Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt; farbloses Öl, Ausb.: 5.20 g (52.6%), Kp.: 130°C/0.08 mm. IR (Film): 2990 cm⁻¹ (Alkyl-H), 2940, 1450, 1250 (P=O), 1060–1020 (P-O-Alkyl), 970, 800. ¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃): 1.35 (t, *J*=7.9 Hz, 12 H, O-CH₂-CH₃), 1.45 [quint, *J*=6.1 Hz, 2 H, H-C(4)], 1.74 [quint, *J*=7.4 Hz, 4 H, H-C(3,5)], 2.16–1.94 [m, 4 H, H-C(2,6)], 4.19 (virt. quint, virt.*J*=8.1 Hz, 8 H, O-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 16.3 (–, t, ³*J*_{PC}=2.9 Hz, O-CH₂-CH₃), 21.2 (+, t, ³*J*_{PC}=6.5 Hz, C-3,5), 24.7 (+, C-4), 26.8 (+, t, ²*J*_{PC}=4.6 Hz, C-2,6), 41.6 (+, t, ²*J*_{PC}=3.5 Hz, O-CH₂-CH₃). Anal. ber. für C₁₄H₃₀O₆P₂ (356.15): C 47.19, H 8.49; gef.: C 47.58, H 8.67; ber.: 356.1518; gef.: 356.1518 (massenspektroskopisch).

Cyclohexan-1,1-diyl-1-carboxy-1-phosphonsäure-diethylester (9)

Die Lösung von 1.4 g (25 mmol) KOH in 10 g 80% Ethanol wird nach Zugabe von 6.0 g (20.5 mmol) 7 15 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Na-Salz mit Ether extrahiert um unverseiftes Edukt zu entfernen. Das Rohprodukt wird in 10 ml Wasser gelöst, die Lösung mit NaCl gesättigt und mit konz. Salzsäure auf *pH*=1 angesäuert; es scheidet sich das Produkt als ölige Tröpfchen ab. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ sicc. getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt fällt als farbloses Öl an, welches nach wenigen Minuten kristallisiert; farblose Kristalle aus Hexan/Ether = 1 : 1, Ausb.: 4.20 g (77.4%), Schmp.: 89–92°C. IR (Film): 2940 cm⁻¹ (Alkyl-H), 2600, 2520 (O-H), 1730 (C=O), 1460, 1210 (P=O), 1140, 1020 (P-O-Alkyl), 980. ¹H-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 1.48–1.12 (m, 9 H), 1.72–1.52 (m, 5 H), 2.43–2.29 (m, 2 H), 4.14 (virt. quint, virt.*J*=7.6 Hz, 4 H, O-CH₂-CH₃), 9.34 (s, 1 H, COOH). ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 16.3 (–, d, ³*J*_{PC}=5.6 Hz, O-CH₂-CH₃), 22.8 (+, d, ³*J*_{PC}=13.5 Hz, C-3,5), 25.1 (+, C-4), 28.7 (+, d, ²*J*_{PC}=5.3 Hz, C-2,6), 49.9 (+, d, ²*J*_{PC}=129.6 Hz, C-1), 63.3 (+, d, ²*J*_{PC}=7.5 Hz, O-CH₂-CH₃), 173.2 (+, d, ²*J*_{PC}=2.9 Hz, C-7). Anal. ber. für C₁₁H₂₁O₅P (264.25): C 49.99, H 8.01, P 11.72; gef.: C 49.92, H 8.03, P 11.61.

Cyclohexan-1,1-diyl-1,1-diphosphonsäure (10)

Die Lösung aus 1.5 g (4.2 mmol) 8 und 40 ml konz. Salzsäure wird 15 h unter Rückfluß, und nach erneuter Zugabe von 20 ml konz. Salzsäure zusätzlich 15 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird filtriert, das Lösungsmittel nach Zugabe von Ethanol mehrmals im Vakuum eingeengt. Das braune Rohprodukt wird aus Wasser/Aceton = 1 : 1 umkristallisiert; farblose Kristalle, Ausb.: 0.73 g (71.4%), Schmp.: 213°C. IR (KBr): 3200–2500 cm⁻¹ (breit, P-OH in Wasserstoffbrücken), 2940 (Alkyl-H), 1200 (P=O), 1150, 1130, 955. ¹H-NMR (250.13 MHz, D₂O): 1.52–1.38 [m, 2 H, H-C(4)], 1.67 [quint, *J*=6.1 Hz, 4 H, H-C(3,5)], 2.12–1.88 [m, 4 H, H-C(2,6)]. ¹³C-NMR (62.89 MHz, D₂O): 22.8 (+, ³*J*_{PC}=6.2 Hz, C-3,5), 25.8 (+, C-4), 27.7 (+, ²*J*_{PC}=3.4 Hz, C-2,6), 41.6 (+, ¹*J*_{PC}=115.9 Hz, C-1). Anal. ber. für C₆H₁₄O₆P₂ (244.1): C 29.52, H 5.78, P 25.37; gef.: C 29.71, H 5.92, P 25.56.

1,3,5,7-Tetrahydro-s-indacen-2,6-bis(diyl-diphosphonsäuretetraethylester) (12)

Zu einer Suspension von 0.32 g (13.3 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 50 ml wasserfreiem THF wird langsam eine Lösung von 1.28 g (4.4 mmol) 3 und 1.0 g (2.2 mmol) 1,2,4,5-Tetrakis(brommethyl)benzol (11) in 20 ml THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 12 h bei RT gerührt, anschließend 30 min unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an NaH wird vorsichtig mit 15 ml Wasser vernichtet und die wäßrige Lösung mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ sicc. getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, und das ölige Rohprodukt mittels SC (Kieselgel, Essigester/Methanol = 8 : 3) gereinigt; aus Ether farblose Kristalle, Ausb.: 0.88 g (56.4%), Schmp.: 168–172°C.

UV/VIS (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 212 (4.374), 278 (3.923), 322 (3.471). IR (KBr): 3 100 cm⁻¹ (Aryl-H), 2 990 (Alkyl-H), 1 640, 1 440 (C=C, arom.), 1 250 (P=O), 1 060–1 020 (P-O-Alkyl), 950. ¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃): 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 24 H, O-CH₂-CH₃), 3.54 [t, ³ J_{PH} = 17.7 Hz, 8 H, H-C(1,3,5,7)], 4.24–4.01 (m, 16 H, O-CH₂-CH₃), 6.94 [s, 2 H, H-C(4,8)]. ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 16.3 (–, t, ³ J_{PC} = 2.7 Hz, O-CH₂-CH₃), 37.3 (+, t, ² J_{PC} = 4.2 Hz, C-1,3,5,7), 45.2 (+, t, ¹ J_{PC} = 137.6 Hz, C-2,6), 62.8 (+, t, ² J_{PC} = 2.9 Hz, O-CH₂-CH₃), 119.3 (–, C-4,8), 139.2 (+, t, ³ J_{PC} = 4.5 Hz, C-3 a,4 a,7 a,8 a). Anal. ber. für C₂₈H₅₀O₁₂P₄ (702.56): C 47.87, H 7.17, P 17.63; gef.: C 47.64, H 7.31, P 17.83.

5,6-Bis(brommethyl)-1,3-dihydroinden-2,2-diyl-2,2-diphosphonsäuretetraethylester (13)

Zu einer Suspension von 0.075 g (3.1 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 50 ml wasserfreiem Ether wird langsam eine Lösung von 0.29 g (1 mmol) **3** und 0.50 g (1.1 mmol) **11** in 20 ml Ether zugetropft und 15 h bei RT gerührt. Der Überschuss an NaH wird vorsichtig mit 10 ml Wasser vernichtet und die wäßrige Lösung mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ sicc. getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt durch SC (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4 : 1 gereinigt. Das gelbe Öl kristallisiert unter Lichtabschluß nach mehreren Wochen; schwach gelbe Kristalle, Ausb.: 0.18 g (31.7%), Schmp.: 85°C. UV/VIS (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 214 (4.472). IR (KBr): 3 040 cm⁻¹ (Aryl-H), 2 990 (Alkyl-H), 1 440 (C=C, arom.), 1 250 (P=O), 1 050–1 020 (P-O-Alkyl), 970, 800, 610 (C-Br). ¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 12 H, O-CH₂-CH₃), 3.55 [t, ³ J_{PH} = 17.9 Hz, 4 H, H-C(1,3)], 4.24–4.02 (m, 8 H, O-CH₂-CH₃), 4.61 [s, 4 H, H-C(8,9)], 7.14 [s, 2 H, H-C(4,7)]. ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 16.3 (–, t, ³ J_{PC} = 2.7 Hz, O-CH₂-CH₃), 30.3 (+, C-8,9), 37.5 (+, t, ² J_{PC} = 3.9 Hz, C-1,3), 45.4 (+, t, ¹ J_{PC} = 138.2 Hz, C-2), 63.0 (+, t, ² J_{PC} = 2.7 Hz, O-CH₂-CH₃), 126.5 (–, C-4,7), 135.3 (+, C-5,6), 142.4 (+, t, ³ J_{PC} = 4.3 Hz, C-3 a,7 a). Anal. ber. für C₁₉H₃₀Br₂O₁₂P₄ (576.19): C 39.61, H 5.25; gef.: C 39.73, H 5.32.

5 H-6,7-Dihydrodibenzo[a,c]cyclohepten-6,6-diyl-6,6-diphosphonsäuretetraethylester (15)

Zu einer Suspension von 0.13 g (5.29 mmol, 80% in Mineralöl) NaH in 40 ml wasserfreiem Toluol wird langsam eine Lösung von 0.60 g (1.76 mmol) 2,2'-Bis(brommethyl)biphenyl (**14**) in 10 ml Toluol gegeben. Anschließend wird eine Lösung von 0.51 g (1.76 mmol) **3** in 10 ml Toluol getropft. Nach beendeter Zugabe wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, der Überschuss an NaH vorsichtig mit 10 ml Wasser vernichtet und die wäßrige Lösung mit Toluol (3 × 30 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ sicc. getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt; farbloses, hochviskoses Öl, Ausb.: 0.46 g (56.1%), Kp.: 190°C/0.1 mm. UV/VIS (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4.639), 248 (4.089). IR (KBr): 3 040 cm⁻¹ (Aryl-H), 2 990 (Alkyl-H), 1 440 (C=C, arom.), 1 250 (P=O), 1 050–1 025 (P-O-Alkyl), 970, 780, 750, 735 (1,2-disub. Aromat.). ¹H-NMR (250.13 MHz, CDCl₃): 1.31–1.11 (m, 12 H, O-CH₂-CH₃), 3.31–3.08 [m, 4 H, H-C(5,7)], 4.29–3.96 (m, 8 H, O-CH₂-CH₃), 7.42–7.18 (m, 8 H, Aromat.). ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃): 16.0 (–, t, ³ J_{PC} = 2.8 Hz, O-CH₂-CH₃), 33.3 (+, t, ² J_{PC} = 4.4 Hz, C-5,7), 53.7 (+, t, ¹ J_{PC} = 129.6 Hz, C-6), 62.8 (+, t, ² J_{PC} = 2.8 Hz, O-CH₂-CH₃), 126.7 (–, C-2,10), 127.1 (–, C-1,11), 128.0 (–, C-3,9), 130.9 (–, C-4,8), 135.2 (+, t, ³ J_{PC} = 7.0 Hz, C-4 a,7 a), 140.2 (+, C-11 a,b). Anal. ber. für C₂₃H₃₂O₆P₂ (466.4): C 59.22, H 6.92, P 13.28; gef.: C 59.32, H 7.33, P 13.00.

5 H-6,7-Dihydrodibenzo[a,c]cyclohepten-6,6-diyl-6,6-diphosphonsäure (16)

0.40 g (0.86 mmol) **15** werden in 50 ml konz. Salzsäure 30 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel nach Zugabe von Ethanol mehrmals im Vakuum eingeeengt. Das braune Rohprodukt wird aus Wasser/Aceton = 3 : 1 umkristallisiert; farblose Kristalle, Ausb.: 0.24 g (80.7%), Schmp.: > 320°C. UV/VIS (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (4.619), 248 (4.110). IR (KBr): 3 200–2 700 cm⁻¹ (P-OH, in Wasserstoffbrücken), 1 120, 1 020, 910. ¹H-NMR (250.13 MHz, Aceton-*d*₆): 3.48–2.91 [m, 4 H, H-C(5,7)], 6.82 (s, 4 H, P-O-H), 7.42–7.19 (m, 8 H,

Aromat). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, Aceton- d_6): 34.0 (+, t, $^2J_{\text{PC}}=4.4$ Hz, C-5,7), 54.5 (+, t, $^1J_{\text{PC}}=129.7$ Hz, C-6), 127.9 (-, C-2,10), 128.0 (-, C-1,11), 128.9 (-, C-3,9), 132.5 (-, C-4,8), 136.9 (+, t, $^3J_{\text{PC}}=7.5$ Hz, C-4 a,7 a), 141.0 (+, C-11 a,b). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{P}_2$ (354.2): C 50.86, H 4.55; gef.: C 50.25, H 5.00.

5 H-6,7-Dihydrodibenzo[a,c]cyclohepten-6,6-diyl-6-ethoxycarbonyl-6-phosphonsäure-diethylester (17)

Aus 0.18 g (80 mmol, 80% in Mineralöl) NaH, 1.0 g (2.94 mmol) **14** und 0.66 g (2.94 mmol) **2** in 30 ml wasserfreiem Toluol analog **15**. Reinigung durch SC (Kieselgel, Essigester/Hexan=9:1), farbloses Öl, Ausb.: 0.541 g (45.9%). UV/VIS (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$)=207 (4.651), 256 (4.163). IR (Film): 3040 cm^{-1} (Aryl-H), 2990 (Alkyl-H), 1730 (C=O), 1440 (C=C), 1250 (P=O), 1050–1025 (P-O-Alkyl), 970, 780, 750, 735 (1,2-disub. Aromat.). $^1\text{H-NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): 1.39–1.19 (m, 9 H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.2 [breit, m, 4 H, H-C(5,7)], 4.30–3.96 (m, 6 H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7.41–7.22 (m, 8 H, Aromat). $^{13}\text{C-NMR}$ (62.89 MHz, CDCl_3): 14.2 (-, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 16.3 (-, t, $^3J_{\text{PC}}=5.2$ Hz, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 34.9 (+, C-5,7), 60.0 (+, t, $^1J_{\text{PC}}=128.4$ Hz, C-6), 61.8 (+, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 62.8 (+, t, $^2J_{\text{PC}}=6.8$ Hz, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 127.3 (-, C-2,10), 127.5 (-, C-1, 11), 128.2 (-, C-3,9), 130.6 (-, C-4,8), 135.6 (+, C-4 a,7 a), 140.6 (+, C-11 a,b), 170.6 (+, d, $^2J_{\text{PC}}=2.9$ Hz, C-12). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{P}$ (402.4): C 65.66, H 6.76; gef.: C 65.78, H 6.80.

Dank

Der BASF AG, dem *Verband der Chemischen Industrie-Fonds der Chemie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Frau A. Schormann sowie den Herren Dr. Z. Sui, Dr. W. Kramer und Dr. R. Csuk für ihre Hilfe bei der Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, den Herren H. Rudy, P. Weyrich und G. Beutel für Massenspektren und Elementaranalysen, der BAYER AG und der HOECHST AG für die Lieferung von Chemikalien sowie der Fa. ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel.

Literatur

- [1] Menge M., Münzenberg K.-J., Reimann E. (1981) Arch. Pharm. **314**: 218
- [2] Czekanski T. (1982) J. Prakt. Chem. **324**: 537
- [3] Henning H. G., Gloyna D. (1966) Z. Chem. **6**: 28
- [4] Kosolapoff G. M. (1953) J. Am. Chem. Soc. **75**: 1500
- [5] Hutchinson D. W., Thornton D. M. (1990) Synthesis 135
- [6] Yuan C., Li C., Ding Y. (1991) Synthesis 854
- [7] Nasser J., About-Jaudet E., Collignon N. (1990) Phosphorus & Sulfur **54**: 171
- [8] Ebetino F. H., Buckingham K. W., McOsker J. E. (1988) Norwich Eaton Pharm.; Eur. Pat. Appl. EP 273, 514
- [9] Cooke M. P. Jr., Biciunas K. P. (1981) Synthesis 283

Eingegangen 27. Dezember 1991. Angenommen 18. Januar 1992