

Die Phosphonat-Phosphat- und Phosphat-Phosphonat-Umlagerung und ihre Anwendung, Teil 2 [1]: Stereochemie der Phosphonat-Phosphat-Umlagerung am Kohlenstoff am Beispiel der Isomerisierung von (*R*)-(+) - und (*S*)-(–)-(1-Hydroxy-1-phenylethyl)-phosphonsäure-diethylester

F. Hammerschmidt

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Währinger Straße 38, A-1090 Wien, Austria

Phosphonate-Phosphate- and Phosphate-Phosphonate-Rearrangement and Its Application, Part II [1]: Stereochemistry of Phosphonate-Phosphate-Rearrangement at Carbon as Exemplified by the Isomerisation of (*R*)-(+) - and (*S*)-(–)-(1-Hydroxy-1-phenylethyl)phosphonic Acid Diethylester

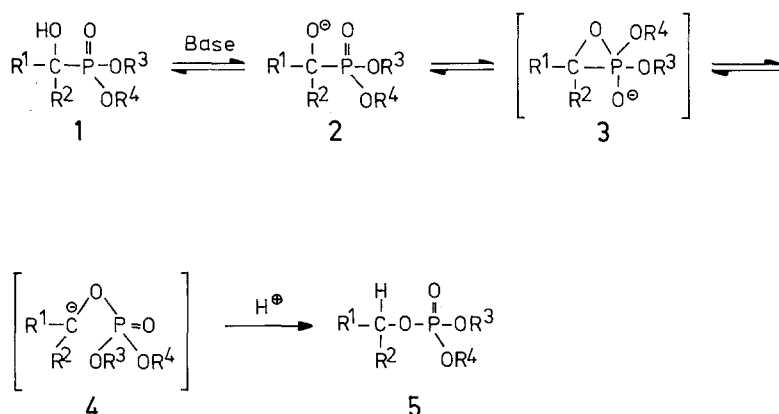
Summary. The phosphonate-phosphate-rearrangement of (*R*)-(+) - and (*S*)-(–)-**6** was investigated at room temperature in various organic solvents and mixtures of organic solvent and of up to 7% of water, using potassium *t*-butoxide, potassium hydroxide, and *DBU* as bases. The rearrangement is shown to occur with retention of configuration at carbon. The highest enantiomeric excess (10.7%) for phosphate **8** was observed using a mixture of *DMSO* and water (100:7) containing *DBU* as base. Under these conditions the cleavage of phosphonate **6** into acetophenone and phosphite predominates and the yield of phosphate **8** is only 7.7%.

Keywords. Stereochemistry; Phosphonate-phosphate-rearrangement; *DMSO*; *DBU*.

Einleitung

Die an zahlreichen Beispielen belegte Phosphonat-Phosphat-Umlagerung [2–5] ist eine Isomerisierungsreaktion, die mit der Umlagerung von α -Hydroxysilanen in Silylether [6] verwandt ist. In beiden Fällen sind auch die entsprechenden Retro-Reaktionen bekannt [1, 7]. Die Phosphonat-Phosphat-Umlagerung findet nur statt, wenn das α -Hydroxyphosphonat der allgemeinen Struktur **1** mindestens einen elektronenziehenden Substituenten wie z. B. Aryl aufweist (Schema 1).

Die nur in katalytischer Menge notwendige Base führt das Phosphonat **1** in das Alkoxid **2** über, das über die postulierten Zwischenstufen **3** und **4** mit abschließender Protonierung in das Phosphat **5** übergeht. Wenn eines der beiden an der Reaktion beteiligten Zentren, C-1 oder Phosphor, chiral ist, läßt sich dessen Stereochemie bei der Umlagerung studieren. Wie Jacques et al. gezeigt haben, bleibt

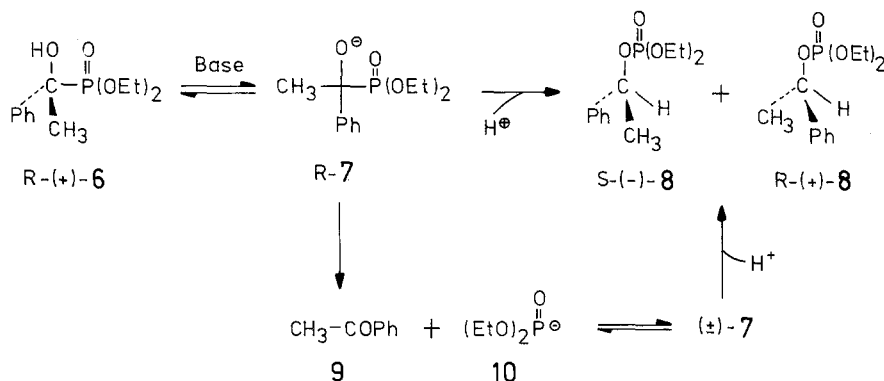


Schema 1

der Phosphor im Zuge der Isomerisierung chiral [3], unbekannt ist jedoch, ob Retention oder Inversion der Konfiguration vorliegt.

Ergebnisse und Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird über die Umsetzung eines am Kohlenstoff chiralen Phosphonats, nämlich von (*R*)-(+)- und (*S*)-(–)-(1-Hydroxy-1-phenylethyl)phosphonsäurediethylester (**6**) berichtet (Schema 2).



Schema 2

Die Reaktion wurde in verschiedenen Lösungsmitteln mit den Basen Kalium-*t*-Butoxid, Kaliumhydroxid und *DBU* durchgeführt (Tabelle 1). Bei Verwendung von trockenem Ethanol als Lösungsmittel (Versuch 1) wurde racemisches Phosphat **8** neben racemischem Edukt und Acetophenon erhalten. In einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (20:1) bildete sich nur Acetophenon (Versuch 2). In *THF*/Wasser (20:1) erfolgte weder eine Umlagerung noch eine Racemisierung des Edukts (Versuch 3). Im Zweiphasensystem Dichlormethan/Wasser wurde beim Einsatz eines Phasentransferkatalysators in Gegenwart von Lauge das Hydroxyphosphonat **6** in Acetophenon und Diethylphosphit gespalten (Versuch 4). In einer

Mischung von *DMF*/Wasser (20:1) entstand neben einer Spur Phosphat (DC) in 96% Ausbeute Acetophenon (Versuch 5). In trockenem *DMSO* mit Kalium-*t*-Butoxid als Base (Versuch 6) bildete sich bei einer Reaktionszeit von 1.5 h aus dem Phosphonat (*R*)-(+)-**6** [1] das racemische Phosphat **8** (Schema 2, nur für (*R*)-(+)-**6** gezeichnet). Wenn dem *DMSO* 5% Wasser [8] zugesetzt wurden und demnach *KOH* als Base diente, wurde das Phosphonat (*S*)-(–)-**6** zum Phosphat (+)-**8** isomerisiert, das (*R*)-Konfiguration [1] und eine geringe optische Reinheit (e.e. 3.1%; Ausbeute 17%) hatte (Versuch 7; vgl. auch Versuch 8). Daneben bildeten sich vorwiegend Acetophenon und weitgehend racemisiertes Ausgangsmaterial (e.e. 2.2%; Ausbeute 23%).

Mit *DBU* als Base (Versuch 9) stieg bei einer Reaktionszeit von 18 h der Enantiomerenüberschuß auf 9.3% und bei zusätzlicher Erhöhung des Wassergehalts (auf 7%) auf 10.7% (Versuch 10), wodurch aber die Ausbeute an Phosphat **8** auf 7.7% sank. In *HMPT*/Wasser (100:4) entstand ebenfalls ein optisch aktives Phosphat (Versuch 11). Bei den Versuchen 8, 9 und 10 war das rückgewonnene Ausgangsmaterial vollständig racemisiert.

Aus diesen Experimenten ergibt sich, daß die Wanderung des Phosphorrestes vom Kohlenstoff zum Sauerstoff unter Retention der Konfiguration erfolgt. Die carbanionische Spezies **4** (Schema 1), die als dipolstabilisiertes Carbanion [9] betrachtet werden kann, wird in Gegenwart von Wasser als Protonenquelle schnell protoniert, wodurch die Lebensdauer und damit die Wahrscheinlichkeit für eine Umkehr der Konfiguration verringert werden.

Der nur geringe Enantiomerenüberschuß des Phosphats **8** bei der Isomerisierung von optisch aktivem **6** ist darauf zurückzuführen, daß das Alkoxid **7** unter den Reaktionsbedingungen neben der vergleichsweise langsamen Umlagerung auch einen raschen Zerfall in Diethylphosphitanion und Acetophenon [10] erleidet (siehe Schema 2; nur für (*R*)-(+)-**6** gezeichnet). Durch die basenkatalysierte Umkehrung der Addition von Phosphit an Acetophenon [11] entsteht nunmehr racemisches Phosphonat **6**, aus dem in der Folge nur racemisches Phosphat **8** gebildet werden kann. Diese Überlegungen werden durch ein zusätzliches Experiment, nämlich die Ausführung der Reaktion in Gegenwart von (4-Bromphenyl)methylketon unterstützt (Versuch 12 und 13). In beiden Fällen entsteht ein Phosphorsäureestergemisch, in dem der Phosphorsäure-[1-(4-bromphenyl)ethyl]-ester-diethylester gegenüber dem Phosphat **8** überwiegt [81:19 bzw. 82:18 (Mol%)]. Das Phosphitanion reagiert mit der elektrophileren C=O-Funktion des (4-Bromphenyl)methylketons schneller als mit der des Acetophenons, und die carbanionische Spezies **4** wird durch die stärker elektronenziehende 4-Bromphenyl-Gruppe besser stabilisiert als durch die Phenyl-Gruppe. Der bei der Umlagerung der chiralen Phosphonate **6** entstehende hohe Anteil an racemischem Phosphat dürfte demnach vorwiegend, wenn nicht ausschließlich, aus der Racemisierung der Edukte resultieren. Für die Phosphonat-Phosphat-Umlagerung erweist sich *DMSO* als das Lösungsmittel der Wahl. Nur in Gegenwart von Wasser und bei Verwendung von *DBU* als Base werden bei der Umlagerung der chiralen α -Hydroxyphosphonate **6** chirale Phosphate **8** mit einem Enantiomerenüberschuß von höchstens 11% neben Acetophenon erhalten. Die Reaktion verläuft unter Retention der Konfiguration, d. h. die P–C-Bindung wird durch die H–C-Bindung unter Erhalt der Konfiguration ersetzt. Die Brook-Umlagerung erfolgt unter Inversion der

Tabelle 1. Zusammenfassung der Versuche zur Phosphonat-Phosphat-Umlagerung

Versuch	Phosphonat 6 g/mmol Konfiguration	Lösungsmittel ^a Reaktionszeit (h)	Base ^b mmol	Rückgewonnenes 6 g (% Ausb.) [α] _D ²⁰ (c) ^c % e.e.	Acetophenon g (% Ausb.)	Phosphat 8 g (% Ausb.) [α] _D ²⁰ (c) ^c % e.e.
1	0.163/0.63 (R)-(+-)	5 EtOH/0 120	A 0.2	0.044 (27) 0° (1.9)/0	0.02 (26.3)	0.044 (27) 0° (1.7)/0
2	0.245/0.95 (R)-(+-)	5 CH ₃ CN/0.25 24	B 1.5	0.15 (92) +34.8° (2.5)/94	0.09 (79)	
3	0.163/0.63 (R)-(+-)	5 THF/0.25 120	A 0.2			
4	0.21/0.81 (R)-(+-)	5 CH ₂ Cl ₂ /5 1	^d		0.095 (97)	
5	0.517/2 (S)-(-)	10 DMF/0.5 1.5	A 1		0.23 (96)	
6	0.35/1.36 (R)-(+-)	3.5 DMSO/0 1.5	A 0.27			0.236 (67) 0° (5.82)/0
7	0.39/1.51 (S)-(-)	5 DMSO/0.25 2.5	A 0.4	0.09 (23) -0.8° (2.57)/2.2	0.07 (39)	0.065 (17) +1.42° (2.18)/3.1
8	0.517/2 (R)-(+-)	10 DMSO/0.7 1.5	A 1	0.045 (8.7) 0° (1.75)/0	0.13 (54)	0.08 (15.5) -1.7° (3.15)/3.7
9	0.517/2 (S)-(-)	10 DMSO/0.5 18	B 1	0.14 (27) 0° (3.45)/0	0.12 (50)	0.065 (13) +4.24° (1.85)/9.3

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Versuch	Phosphonat 6 g/mmol Konfiguration	Lösungsmittel ^a Reaktionszeit (h)	Base ^b mmol	Rückgewonnenes 6 g (% Ausb.) [α] _D ²⁰ (c) ^c /% e.e.	Acetophenon g (% Ausb.)	Phosphat 8 g (% Ausb.) [α] _D ²⁰ (c) ^c /% e.e.
10	1.808/7 (S)-(-)-	20 DMSO/1.4 18	B 4	0.56 (21) 0° (5.0)/0	0.38 (32)	0.140 (7.7) +4.9° (4.2)/10.7
11	0.517/2 (R)-(+)-	10 HMPT/0.4 1.5	A 1	Spur (DC)	0.05 (21)	0.05 (9.7) -3.8° (1.3)/8.4
12	0.34/1.31 ^e (S)-(-)-	3.5 DMSO/0 1.5	A 0.36			0.29 g Phosphat- gemisch 81: 19 ^f
13	0.517/2 ^g (S)-(-)-	10 DMSO/0.5 1.5	A 1			0.54 g Phosphat- gemisch 82: 18 ^f

^a ml trockenes organisches Lösungsmittel/ml Wasser^b A: Kalium-*t*-Butoxid; B: DBU^c In Chloroform^d 0.4 mmol Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 1.5 ml 1 N NaOH^e 0.287 g (1.44 mmol) (4-Bromphenyl)methylketon^f Verhältnis (Mol%) von Phosphorsäure-1-(4-bromphenyl)ethylester-diethylester: Phosphorsäure-1-phenylethylester-diethylester^g 0.398 g (2 mmol) (4-Bromphenyl)methylketon

Konfiguration [6a]. *DMSO* als polares Lösungsmittel erleichtert bekanntlich die Bildung carbanionischer Spezies [12]. Präparativ dürfte die Umlagerung chiraler α -Hydroxyphosphonate in chirale Phosphate nur dann von Bedeutung sein, wenn die Phosphonate rascher isomerisieren als sie in Phosphit und Carbonylkomponente zerfallen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen wie in Lit. [1]. Die Darstellung von (*R*)-(+)- und (*S*)-(–)-(1-Hydroxy-1-phenylethyl)phosphonsäure-diethylester (**6**) erfolgte durch Racematspaltung des entsprechenden Phosphonsäuremonoethylesters und anschließende Veresterung der freien Säure mit Diazoethan [1]. Für die Berechnung der e.e.-Werte dienten unter der Annahme optischer Reinheit $[\alpha]_D^{20} = -37.2^\circ$ ($c = 2.12$ in CHCl_3) für das Phosphonat (–)-**6** und $[\alpha]_D^{20} = +45.5^\circ$ ($c = 2.45$ in CHCl_3) für das Phosphat (+)-**8** [1].

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Phosphonat-Phosphat-Umlagerung

(Details siehe Tabelle 1.) Das Phosphonat wurde im organischen Lösungsmittel bzw. organischen Lösungsmittel-Wasser-Gemisch gelöst. Die Base wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Nach der in Tabelle 1 angegebenen Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde 0.5 *N* Salzsäure zugegeben. Es wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (Flash-Chromatographie; Dichlormethan/Aceton 10:1); nicht umgesetztes Edukt wurde gelegentlich auch mit Dichlormethan/Aceton 5:1 eluiert; Phosphat: $R_f = 0.53$, Phosphonat: $R_f = 0.23$ (Dichlormethan/Aceton 10:1). Das Phosphat wurde zusätzlich durch Kugelrohrdestillation gereinigt, Sdp. $90^\circ\text{C}/0.05$ mm (Lit. [1] 90 – $100^\circ\text{C}/0.06$ mm).

Bei der Verwendung von HMPT als Lösungsmittel wurde zweimal chromatographiert, um das bei der Aufarbeitung mitextrahierte HMPT zu entfernen. Bei der Verwendung von Ethanol, Acetonitril und THF als Reaktionsmedium wurde nach der Zugabe der Salzsäure im Vakuum weitgehend eingengt. Der Rückstand wurde wie oben mit Wasser versetzt und weiter aufgearbeitet.

Bei Versuch 4 wurde nach der Zugabe von 20 ml Dichlormethan mit 2 *N* Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographiert.

Die ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte waren identisch mit den Spektren authentischer Proben [1]. Die Bestimmung des Verhältnisses der beiden Phosphate bei den Versuchen 12 und 13 erfolgte auf Grund der Integrationshöhen für die Methylsignale von $\text{Ar-HC}(\text{CH}_3)\text{-O}$ ($\Delta\delta = 7$ Hz, bei 250 MHz).

Darstellung einer Probe von Phosphorsäure-1-(4-bromphenyl)ethylester-diethylester

1.99 g (10 mmol) (4-Bromphenyl)methylketon und 1.656 g (1.55 ml, 12 mmol) Diethylphosphit wurden in 16 ml trockenem *DMSO* gelöst, mit 0.112 g (1 mmol) Kalium-*t*-Butoxid versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde der Ansatz auf eine Mischung von 30 ml Eis/Wasser mit 1 ml 2 *N* Salzsäure gegossen. Das Produkt wurde zweimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation gereinigt, Sdp. 165 – $177^\circ\text{C}/0.05$ mm, Ausb. 1.78 g (53%). Die Probe für die Charakterisierung wurde zusätzlich chromatographiert, $R_f = 0.56$ (Dichlormethan/Aceton 10:1). ^1H -NMR (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta = 1.27$ (m, 6H, 2OCCCH_3), 1.63 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 4.07 (sext, 4H, $J = 7.0$ Hz, 2OCH_2), 5.5 (quint, 1H, CH), 7.78 (m, 4H, Aromaten-H). IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2980$ cm^{-1} , 1030, 1004, 980.

Analyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrO}_4\text{P}$ (337.16): C 42.75; H 5.39; gef. C 43.01; H 5.33.

Literatur

- [1] Hammerschmidt F., Völlenkle H. (1986) Liebigs Ann. Chem.: 2053
- [2] Pudovik A. N., Zimin M. G. (1980) Pure Appl. Chem. **52**: 989
- [3] Brienne M. J., Jacques J., Brianso M. C., Surcouf E. (1978) Nouv. J. Chim. **2**: 19
- [4] Hammerschmidt F., Zbiral E. (1980) Monatsh. Chem. **111**: 1015; Hammerschmidt F., Schneyder E., Zbiral E. (1980) Chem. Ber. **113**: 3891
- [5] Zimin M. G., Burirov A. R., Islamov R. G., Pudovik A. N. (1983) Zh. Obshch. Khim. **53**: 46 [(1983) Chemical Abstr. **98**: 143 545r]; Lindner E., Hübner D. (1983) Chem. Ber. **116**: 2574; Ishihara T., Yamana M., Ando T. (1983) Tetrahedron Lett. **24**: 5657; Khaskin I. G., Migaichuk I. V. (1983) Zh. Obshch. Khim. **53**: 2449 [(1984) Chem. Abstr. **100**: 103477y]; Sidky M. M., Abdou W. M., Abd-El Rahman N. M. (1983) Phosphorus Sulfur **16**: 331; Ofitserov E. N.; Mironov V. F., Konovalova I. V., Pudovik A. N. (1984) Zh. Obshch. Khim. **54**: 308 [(1984) Chem. Abstr. **101**: 7296p]; Griffiths D. V., Jamali H. A. R., Tebby J. C. (1985) Phosphorus Sulfur **25**: 173
- [6] a) Brook A. G. (1974) Acc. Chem. Res. **7**: 77; b) Reich H. J., Holtan R. C., Borkowsky S. L. (1987) J. Org. Chem. **52**: 312; Kuwajima I., Kato M. (1980) Tetrahedron Lett. **21**: 623
- [7] West R. (1977) Adv. Organometallic Chem. **16**: 1; Sekine M., Nakajima M., Kume A., Hashizume A., Hata T. (1982) Bull. Chem. Soc. Jap. **55**: 224; Ireland R. E., Varney M. D. (1984) J. Am. Chem. Soc. **106**: 3668
- [8] Hudrlik P. F., Hudrlik A. M., Kulkarni A. K. (1982) J. Am. Chem. Soc. **104**: 6809
- [9] Rondan N. G., Houk K. N., Beak P., Zajdel W. J., Chandrasekhar J., Schleyer P. von R. (1981) J. Org. Chem. **46**: 4108
- [10] Abramov V. S., Semenova L. P., Semenova L. G. (1952) Dokl. Akad. Nauk SSSR **84**: 281 [(1953) Chem. Abstr. **47**: 3227i]; Horner L., Röder H. (1970) Chem. Ber. **103**: 2984
- [11] Pudovik A. N., Konovalova I. V. (1979) Synthesis: 81
- [12] Cram D. J. (1965) In: Blomquist A. T. (ed.) Organic Chemistry, Vol. IV: Fundamentals of Carbanion Chemistry. Academic Press, New York, London

Eingegangen 9. Februar 1993. Angenommen 1. April 1993