

PHOSPHOR- UND SCHWEFELSUBSTITUIERTE ALLENE IN DER SYNTHESE I:
EINFACHE SYNTHESE VON β -KETOPHOSPHONATEN AUS 1-ALKIN-3-OLEN

Hans-Josef Altenbach* und Rainer Korff

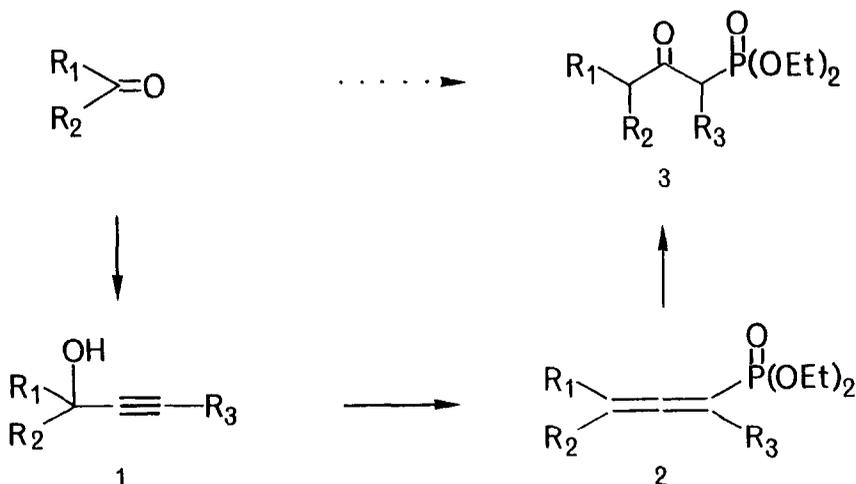
Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln

Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

Abstract. Allenic phosphonates, readily accessible from 1-alkin-3-ols, the addition products of 1-alkynes to aldehydes or ketones, can be transformed to β -ketophosphonates by nucleophilic addition of diethylamine and subsequent hydrolysis of the formed enamines.

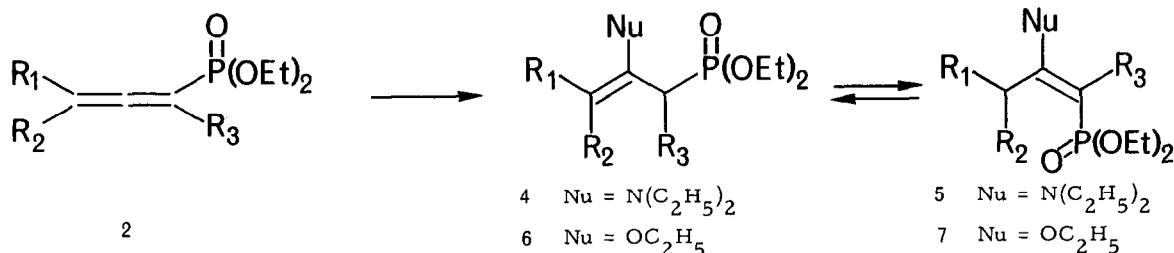
Die aus 1-Alkin-3-olen (1) über die Phosphorigsäureester aufgrund einer Propargylumlagerung leicht darstellbaren Allenphosphonate (2) ^[1] bieten sich als vielseitige Zwischenprodukte für die Synthese von Phosphororganischen Verbindungen an ^[2].

Durch regiospezifische Hydratisierung sollten beispielsweise die vor allem im Hinblick auf ihre Verwendung in Olefinierungsreaktionen wertvollen β -Ketophosphonate (3) zugänglich sein. Berücksichtigt man, daß die benötigten Alkinole durch Addition von Alkinen an Aldehyde respektive Ketone erhältlich sind, stellt die Reaktionsfolge insgesamt eine präparativ interessante reduktive nukleophile Acylierung ^[3] von Ketoverbindungen dar, bei der zusätzlich eine Phosphorylgruppe eingeführt wird.



In der vorliegenden Mitteilung möchten wir zeigen, daß diese Methodik eine einfache, breit anwendbare Synthese von β -Ketophosphonaten [4] ermöglicht. Ausgehend von den zum Teil technisch verfügbaren 1-Alkin-3-olen liefert die Umsetzung mit einem Äquivalent Diethylchlorphosphit in Gegenwart von 1,1 Äquivalenten Triethylamin in Methylenchlorid - in Anlehnung an das bekannte Verfahren [1] - auch in den bisher nicht beschriebenen Beispielen die gewünschten Allene in durchweg guten Ausbeuten (Tab. 1). Da eine direkte Hydratisierung der Allenphosphonate nicht befriedigend bewerkstelligt werden konnte, wurde die Umwandlung in zwei Stufen verwirklicht, indem die Reaktivität der aktivierten Allene gegenüber Nucleophilen ausgenutzt wurde. Pudovik hatte gefunden, daß der 3-Methyl-1,2-butadienylphosphonsäurediethylester (2g) mit sekundären Aminen oder Alkoholen im Sinne einer Michael-Reaktion Enamine bzw. Enolether der Struktur (4) bzw. (6) bildet [5]. Ebenfalls unter milden Bedingungen reagierten auch die hier untersuchten Allene mit diesen Nucleophilen: Innerhalb von 12 Stunden bei Raumtemperatur hatten sich die meisten Allenphosphonate mit überschüssigem Diethylamin in Ether quantitativ umgesetzt. Im Fall einer langsameren Reaktion - wie mit dem von Ethisteron abgeleiteten Phosphonat (2i) - erwies es sich als günstiger, durch zweistündiges Kochen mit Natriumethylat in Ethanol den Enolether zu generieren.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte zeigten, daß bei den unsubstituierten und den monoalkylsubstituierten Verbindungen im Gegensatz zu den 3,3-Dialkylderivaten nicht die β, γ -, sondern die α, β -ungesättigten Addukte erhalten werden. Die Allylphosphonate geben sich durch ein Dublett mit $^2J_{\text{P,H}} = 22,5 \text{ Hz}$ für die Methylenprotonen zu erkennen. Bei den nur in einer stereoisomeren Form entstehenden α, β -ungesättigten Diethylaminaddukten (5a) - (5e) handelt es sich wahrscheinlich um die E-Isomeren. Das Resonanzsignal für das vinylische Proton weist nämlich die gleiche chemische Verschiebung auf wie bei den Enaminen, die durch Addition von Aminen an 1-Alkinylphosphonate erhalten worden waren und denen eine Doppelbindungskonfiguration mit trans-Anordnung der Heteroatome zugeordnet worden war [6].

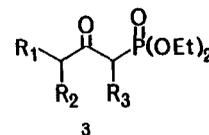
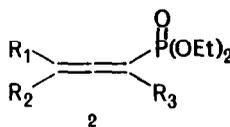
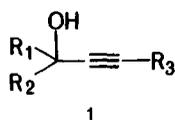


Die dekonjugierten Strukturen treten offenbar nur auf, wenn die β, γ -Doppelbindung vollständig substituiert ist. Ihre Bildung ist aber nicht unbedingt thermodynamisch kontrolliert, da das Enamin (4g) zum Beispiel unter äquilibrierenden Bedingungen mit Kalium-

hydroxid in Tetrahydrofuran eine teilweise Isomerisierung (ca. 10 %) zum konjugierten Isomeren (5g) erleidet [7].

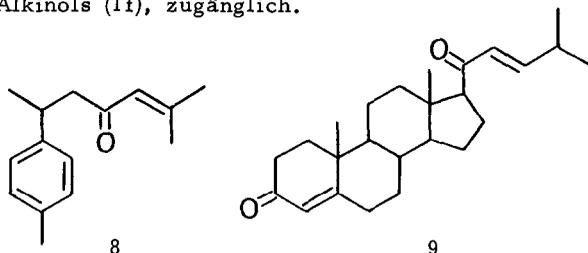
Unabhängig von der Lage der Doppelbindung lassen sich die Enamin- und Enoletherphosphonate sauer leicht verseifen [8]. Für die Synthese der Ketoverbindungen (3) erübrigt es sich, die Addukte zu isolieren. Einwirkung von 10 %iger wäßriger Salzsäure (24 h, Raumtemperatur) auf das Reaktionsgemisch aus Allenphosphonat und Diethylamin (bzw. Ethanol) führt in hohen Ausbeuten zu den β -Ketophosphonaten (3) (Tab. 1).

Tab. 1:



	R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute %	Ausbeute %
(a)	H	H	H	85	59
(b)	H	CH ₃	H	62	71
(c)	H	n-C ₃ H ₇	H	76	78
(d)	H	i-C ₃ H ₇	H	74	70
(e)	H	C ₅ H ₁₁	H	69	81
(f)	H		H	83	80
(g)	CH ₃	CH ₃	H	79	78
(h)			H	87	80
(i)			H	72	72
(j)	H	H	CH ₃	78	68

Die Nützlichkeit der vorgestellten β -Ketophosphonatsynthese manifestiert sich an einigen Beispielen besonders deutlich. Der 2-Oxoheptylphosphonsäurediethylester (3e), dessen Methylester häufig in Prostaglandinsynthesen Verwendung gefunden hat [9], kann nach diesem Verfahren einfach aus käuflichem 1-Heptin-3-ol (1e) gewonnen werden. Das β -Ketophosphonat (3f), das mit Aceton ar-Turmeron (8) liefert [10], ist letztlich aus 2-(p-Tolyl)-propionaldehyd, der Vorstufe des Alkinols (1f), zugänglich.



Für modifizierte Progesteronderivate kann das Phosphorylsubstituierte Progesteron (3i) dienen. Unter milden Olefinierungsbedingungen [11] (KHCO_3 ; t-BuOH/ H_2O) läßt es sich mit Isobutyraldehyd glatt zu (9) umsetzen (Fp = 75-76°C; Ausb. 62 %).

Über weitere Anwendungen wird in Kürze berichtet.

LITERATUR

- [1] Übersicht: V. Mark in "Mechanisms of Molecular Migrations", Ed. B.S. Thyagarajan, Vol. 2, John Wiley and Sons, New York 1971, S. 319.
- [2] A. N. Pudovik, N.G. Khusainova und T. A. Abdulina, Zh.Obshch.Khim. 37, 860 (1967); S. Braverman und D. Reisman, Tetrahedron Lett. 1977, 1753; A. N. Pudovik, N.G. Khusainova und E. A. Berdnikov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 250, 116 (1980).
- [3] Zusammenfassung bisheriger Methoden: S.F. Martin, Synthesis 1979, 633.
- [4] Die übliche Darstellungsweise von β -Ketophosphonaten beruht auf der Reaktion von zwei Äquivalenten Lithiumalkylphosphonat mit Carbonsäureestern: E. J. Corey und G.T. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966). Über eine Verbesserung, bei der durch Addition der Kupferorganischen Verbindung an Carbonsäurechloride nur ein Äquivalent des Alkylphosphonats benötigt wird, berichten: F. Mathey und P. Savignac, Tetrahedron 34, 649 (1978).
- [5] A. N. Pudovik und N.G. Khusainova, Zh.Obshch.Khim. 36, 1236 (1966).
- [6] M.S. Chattha und A.M. Aguiar, J. Org. Chem. 38, 820 (1973).
- [7] Zur Lage des Gleichgewichts zwischen 1- und 2-Butenylphosphonaten vgl.: B. I. Ionin und A. A. Petrov, Zh.Obshch.Khim. 33, 432 (1963).
- [8] G. Sturtz, Bull. Soc. Chim. France 1967, 1345; M.S. Chattha und A.M. Aguiar, J. Org. Chem. 38, 2908 (1973); M. Baboulene, A. Belbeoch und G. Sturtz, Synthesis 1977, 240.
- [9] E.J. Corey, S.M. Albonico, M. Koelliker, T.K. Schaaf und R.K. Varma, J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971).
- [10] Die analoge Reaktion mit dem auf anderem Wege dargestellten Dimethylderivat von (3f) beschreiben: P. A. Grieco und R.S. Finkelhor, J. Org. Chem. 38, 2909 (1973).
- [11] G. Büchi und H. Wuest, Helv. Chim. Acta 62, 2661 (1979).