



⁽¹²⁾ A **Terinzagelegging** ⁽¹¹⁾ **8501030**

Nederland

⁽¹⁹⁾ NL

⁽⁵⁴⁾ **Nieuwe cyclische fosfonieten, bereidingswijze en toepassingen daarvan.**

⁽⁵¹⁾ Int.Cl.: C07F9/48, C07F9/65.

⁽⁷¹⁾ Aanvrager: Société Nationale Elf Aquitaine te Courbevoie, Frankrijk.

⁽⁷⁴⁾ Gem.: Drs. J.H. Mommaerts
Octroobureau Lux
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

⁽²¹⁾ Aanvraag-Nr. 8501030.

⁽²²⁾ Ingediend 9 april 1985.

⁽³²⁾ Voorrang vanaf 10 april 1984.

⁽³³⁾ Land van voorrang: Frankrijk (FR).

⁽³¹⁾ Nummer van de voorrangsaanvraag: 8405622.

⁽⁶²⁾ --

⁽⁴³⁾ Ter inzage gelegd 1 november 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe cyclische fosfonieten, bereidingswerkwijze en toepassingen daarvan. - - - - -

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe soort van cyclische fosfonieten en de oxyden daarvan; de uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het bereiden van dergelijke verbindingen, alsmede op bepaalde toepassingen van deze verbindingen.

5 In het bijzonder maakt de uitvinding het mogelijk verschillende optisch actieve verbindingen te verkrijgen, uitgaande van tamelijk eenvoudige en gemakkelijk verkrijgbare grondstoffen, met een goede opbrengst en een grote optische zuiverheid.

Het nut van fosforhoudende organische verbindingen, en in
10 het bijzonder van optisch actieve verbindingen, is thans algemeen bekend. Immers men weet, dat talrijke natuurlijke en kunstmatige produkten kunnen worden bereid door asymmetrische synthese met katalyse met behulp van overgangsmetalen, en in het bijzonder met katalysatoren, die optisch actieve organische fosforbevattende
15 liganden bevatten. Men bereidt aldus stoffen, die van belang zijn voor de landbouw en de voedingsmiddelen-, geneesmiddelen- en reukstoffenindustrie. De bereiding van L-Dopa, dat zeer nuttig is als geneesmiddel, in het bijzonder voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, is daar een voorbeeld van. De ontwikkeling en het onder-
20 zoek van dergelijke syntheses wordt nog beperkt door de moeilijkheid van het bereiden van de optisch actieve organische fosforbevattende liganden, die zeer dikwijls in de asymmetrische katalysatoren worden gebruikt.

Bruikbare organische fosforbevattende verbindingen zijn
25 in het bijzonder de fosfinaten, waaruit fosfinamiden, fosfinen, fosfine-oxyden, fosfonia, fosfinimiden en andere gewenste derivaten kunnen worden verkregen. Een economische bereiding van fosfinaten is derhalve van belang; echter de tot nu toe gebruikte werkwijzen hebben bezwaren, daar deze een kostbare grondstof of/en een te groot

aantal bewerkingsstappen vereisen. Dit geldt ook voor de werkwijze, die menthylfosfinaat gebruikt, alsmede voor de werkwijze, die uitgaat van een 1,3,2-oxazafosfol, en het gebruik van een organometal-
5 lisch reagens vereist. Door de aanvrager is reeds een vooruitgang verkregen door het gebruik van 1,3,2-oxazafosfolidinen met als tussenstap de vorming van fosfinamiden, doch het verkrijgen van het fosfinaat omvat nog drie stappen, met inbegrip van het uitgaan van diaminofosfinen, dat dient voor het bereiden van het oxazafosfolidine.

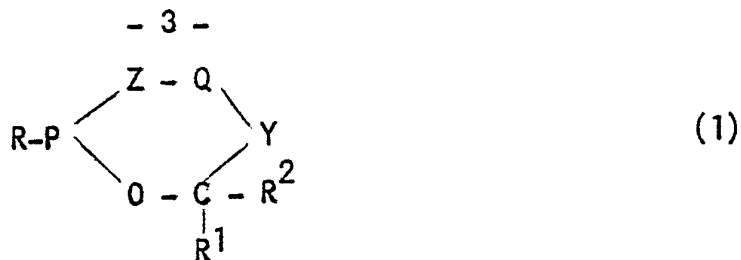
10 Onlangs zijn fosfinaten verkregen door de inwerking van alkylhalogeniden op het cyclische fenylfosfoniet van 1-methyltrimethyleen door een selectieve plaatselijke opening van de ring van dit fosfoniet. Het nuttig effect van deze bewerking laat echter nog te wensen over, terwijl het cyclische fosfoniet zelf slechts
15 met een nuttige opbrengst van 62 % uit het dichloorfenylfosfine kan worden verkregen. Anderzijds kan worden vastgesteld, dat, wanneer wordt gepoogd op andere optisch actieve derivaten over te gaan, de produkten langs chromatografische weg moeten worden gezuiverd.

De uitvinding laat toe de bewerking van het voornoemde
20 openen van de ring op betere wijze uit te voeren, en in het bijzonder met een betere opbrengst en een grotere optische zuiverheid.

In de eerste plaats is de uitvinding gelegen in het gebruik van nieuwe cyclische fosfonieten, waarbij een van de zuurstof-
25 atomen van de ring kan worden vervangen door een zwavel- of stikstofa-
toom, en waarbij het molecuul van deze verbindingen een asymmetrie
vertoont, die een gevolg is van tenminste twee koolstofatomen, van een of meer stikstof- en/of zuurstofatomen, of van een samenstelling daarvan. De grondstof, die aan een dergelijke plaatselijke opening van de ring moet worden onderworpen, bezit derhalve een sterke
30 re asymmetrie dan de tot nu toe beschreven fosfonieten.

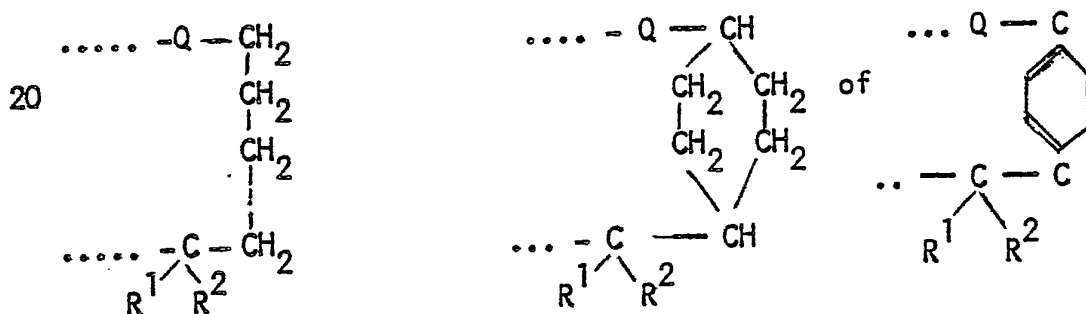
De nieuwe produkten volgens de uitvinding kunnen worden voorgesteld door de onderstaande algemene formule (1):

8501030



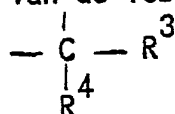
5 waarin Z gelijk is aan O, S of NH, waarin de H kan zijn vervangen door een eventueel gesubstitueerd koolwaterstofradikaal, R, R¹ en R², die onderling gelijk of verschillend kunnen zijn, alkylen of alkenylen, bij voorkeur met 1..18 C-atomen, cycloalkylen of arylen, bij voorkeur met een of twee kernen, zijn, welke radicalen substituenten zoals een halogeen, nitro, nitrilen, amide, ester, ether, acetal of lacton kunnen bevatten; voorts kunnen R¹ en/of R² ook H-atomen zijn.

Y kan een enkelvoudige verbinding tussen $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ -C- \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$ en Q vormen, in welk geval de ring uit 5 elementen bestaat; bij voorkeur vormt Y echter een alifatische of aryliche ring, die 2..5 elementen aan de zuurstof-fosfor-ring toevoegt, zodat deze dan 6..9 elementen bevat. Wanneer Y aldus een keten of een ring is, bijvoorbeeld:



25 kunnen alle of een deel van de H-atomen van de verbinding worden vervangen door alifatische of aryliche radicalen en/of functionele groepen, in het bijzonder de groepen, die in het voorgaande met betrekking tot R..R² zijn genoemd.

Q stelt een groep voor, die van dezelfde soort kan zijn als die aan de onderzijde van de formule (1), zoals:



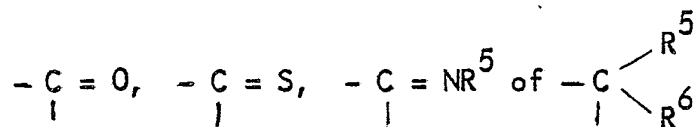
waarbij R³ en R⁴ overeenkomen met R¹ en R², doch daarvan kunnen

8501030

verschillen.

Een andere vorm van Q is een alifatische of arylische ring, in het bijzonder zoals in het voorgaande vermeld. Een dergelijke ring kan voorts deel uitmaken van een metalloceen.

- 5 Ook kan Q zelf een metalloceen vormen, bijvoorbeeld ferrocenyl, chroomcenyl of dergelijke. Het kan worden gevormd door een groep

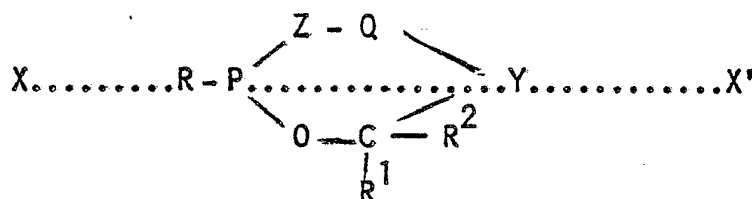


waarin R^5 en R^6 overeenkomen met de voornoemde radicalen R, R^1 en R^2 .

- 10 Het zal duidelijk zijn, dat, afhankelijk van de aard van Z in de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding, de naam zal veranderen; wanneer Z een zwavelatoom is, gaat het in feite om een oxathiafosfolaan, en wanneer Z een =NH of een =NR is, is het produkt een oxazafosfolidine van de soort, waarvan sprake is in de FR-
15 octrooiaanvraag 81 23 153. Eenvoudigheidshalve zal echter in het onderstaande de uitdrukking cyclische fosfoniëten worden gebruikt voor alle verbindingen, die aan de formule (1) beantwoorden.

Zoals boven al is aangegeven is een belangrijk kenmerk van de nieuwe produkten volgens de uitvinding de sterke asymmetrie van
20 de molekulen ervan. Kwantitatief kan deze eigenschap worden uitgedrukt door de verhouding tussen de molekuulmassa's van de beide delen van het molecuul, die ter weerszijden van een vlak X-X' zijn gelegen, dat door P en het midden van Y loopt loodrecht op het vlak van de hier herhaalde formule (1):

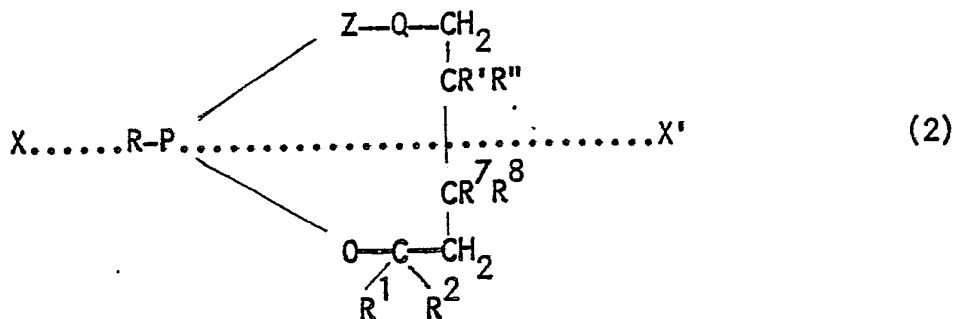
25



- Wanneer M_1 de molaire massa van $-\text{Z}-\text{Q}-$, en M_2 die van $-\text{O}-\underset{\underset{\text{R}^1}{|}}{\overset{\text{R}^2}{\text{C}}}-$ is,
30 is de voorkeursverhouding $M_1 : M_2$ (of $M_2 : M_1$ wanneer $M_2 > M_1$ is) volgens de uitvinding tenminste gelijk aan 3; bij voorkeur bedraagt deze 3..10, of nog beter 3..7. Zodanige asymmetrieën worden bij de bekende stand van de techniek niet aangetroffen.

8501030

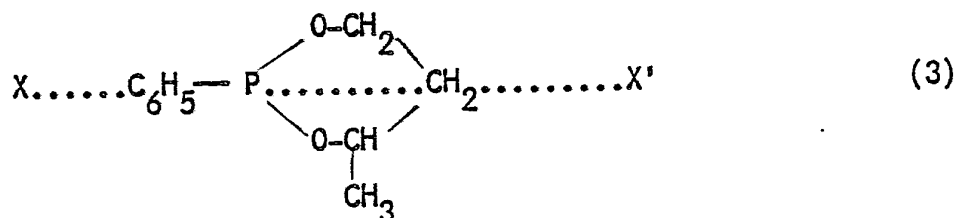
In het voorgaande is aangenomen, dat Y slechts een eenvoudige binding of een enkel gesubstitueerd C-atoom is, waardoorheen het vlak X-X' verloopt. In het meest algemene geval, waarin Y een keten is, moet daarmee op de volgende wijze rekening worden gehouden:



waarin M_1 de molaire massa van $\text{Z}-\text{Q}-\text{CH}_2\text{CR}'\text{R}''$, en M_2 die van $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CR}^7\text{R}^8$.

Bij voorkeur is de grootste verhouding $M_1 : M_2$ of $M_2 : M_1$ tenminste gelijk aan 3, en in het bijzonder 3..10.

Deze verhouding is veel kleiner bij het fosfoniet volgens de bekende stand van de techniek (Chem. Soc. Jap., Chem. Letters (1983) 913..916) :



met $M_1 = -\text{O}-\text{CH}_2- = 30$, en $M_2 = -\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3 = 44$, en $M_2 : M_1 = 44 : 30 = 1,47$. Uit de ervaring blijkt op onverwachte wijze, dat de reactie van Arbuzov, d.w.z. het openen van de fosfonietring onder inwerking van een alkylhalogenide, veel beter verloopt wanneer het fosfoniet een asymmetrie vertoont, die overeenkomt met grote waarde van de verhouding $M_2 : M_1$ volgens de uitvinding.

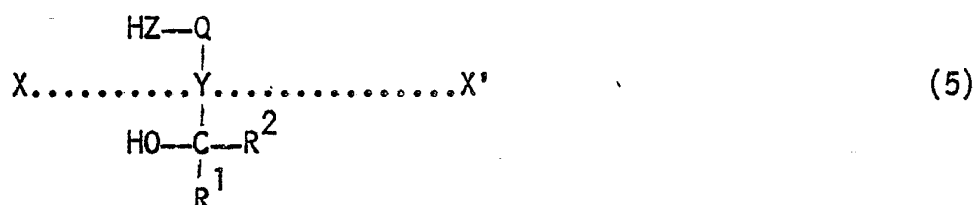
Het voorgaande geldt ook voor de overeenkomstige oxyden van de beschreven fosfonieten, d.w.z. voor verbindingen met de algemene formule:

8501030



5 die eveneens deel uitmaken van de uitvinding.

De nieuwe produkten volgens de uitvinding kunnen worden bereid door uit te gaan van een dihalogeenfosfine, en met behulp van een werkwijze, die enigszins overeenkomt met die volgens de bekende stand van de techniek, maar die als kenmerk heeft, dat de verbinding 10 met twee groepen, die met de halogenen van het fosfine reageert, wordt gekozen uit bijzondere verbindingen van de soort:



15

waarin Z, Q, Y, R¹ en R² dezelfde betekenis hebben als boven; de voorkeursverhouding tussen de molekuulmassa's van de beide delen van het molekuul ter weerszijden van het vlak XX' bedraagt tenminste 3, in het bijzonder 3..10. De beste waarden van deze verhouding zijn 20 ongeveer 3..7.

De tenminste difunctionele verbinding (5) kan daarbij een diol, alkoholfenol, alcoholthiol, alkoholenol, alcoholzuur of amino-alkohol zijn, gezien de verschillende mogelijke functies van ZH. De twee functies OH en ZH kunnen zich op verschillende plaatsen bevin- 25 den, doch in het bijzonder in α-, β-, γ-, δ- of ε-plaats ten opzichte van elkaar. De hier in het algemeen met de uitdrukking fosfoniet aangeduide stoffen zijn in het bijzonder dioxo-, oxathio-, 1,3,2-oxazafosfolanen, 1,3,2-fosforinanen of 1,3,2-fosfonanen.

De reactie van een dihalogeenfosfine, bijvoorbeeld een di- 30 chlooralkyl- of -arylfosfine R-PCl₂, met een verbinding met de formule (5), levert 2HCl per mol fosfine; dit zuur wordt verwijderd door aan het reactiemiddel een geschikt neutralisatiemiddel of base te voegen; dit bevat in het algemeen een oplosmiddel voor de rea-

gerende stoffen. Bij voorkeur worden het neutralisatiemiddel en het oplosmiddel zodanig gekozen, dat het gevormde halogenide, in het bijzonder het chloride, neerslaat. De neutralisatie kan geschieden met behulp van aminen, in het bijzonder tertiaire aminen; met name
5 zijn pyridine, triethylamine, tributylamine e.d. geschikt, in het bijzonder met tetrahydrofuran of toluen als oplosmiddel, waarin de chloorhydraten ervan onoplosbaar zijn. Volgens een kenmerk van de uitvinding wordt de base gebruikt met een overmaat van 3..12 % ten opzichte van de vereiste stoichiometrische hoeveelheid daarvan.

10 Hoewel de reactie bij temperaturen van ongeveer $-5..+25$ °C zou kunnen worden uitgevoerd, wordt volgens een kenmerk van de uitvinding bij $-3..+5$ °C, en in het bijzonder bij $-2..+4$ °C gewerkt.

De nieuwe cyclische fosfoniëten volgens de uitvinding zijn voor verschillende rechtstreekse toepassingen geschikt, zoals als
15 ligand van overgangsmetalen; deze complexvormingseigenschap laat het gebruik ervan toe voor het selectief extraheren van metalen, of voor het vormen van complexe metallische katalysatoren. Deze fosfoniëten zijn voorts geschikt als toevoegsels voor kunststoffen, in het bijzonder voor het stabiliseren en onbrandbaar maken daarvan.

20 Voorts kunnen onkruidbestrijdingsmiddelen en in het bijzonder schimmelwerende middelen op grondslag van deze verbindingen worden bereid. Terwijl het gedeelte $-Q-Y-$ van het molecuul (formule 1 of 4) op een antibiotisch molecuul lijkt, vertoont het fosfoniëten een versterkte biocidewerking; dit is bijvoorbeeld het geval, wanneer
25 het molecuul (5) van chlooramfenikol afkomstig is. Complexen met edele metalen kunnen worden gebruikt wegens hun antivirale of antitumorale eigenschappen.

De nieuwe fosfoniëten hebben ook een aanmerkelijk onrechtstreeks nut, bijvoorbeeld als grondstoffen voor het bereiden
30 van andere fosforhoudende stoffen, in het bijzonder fosfinaten, fosfine-oxyden en fosfine-amiden. Deze hebben het voordeel van een uitstekende diastereo-isomerische zuiverheid, wanneer deze worden bereid door uit te gaan van een optisch zuivere difunctionele ver-

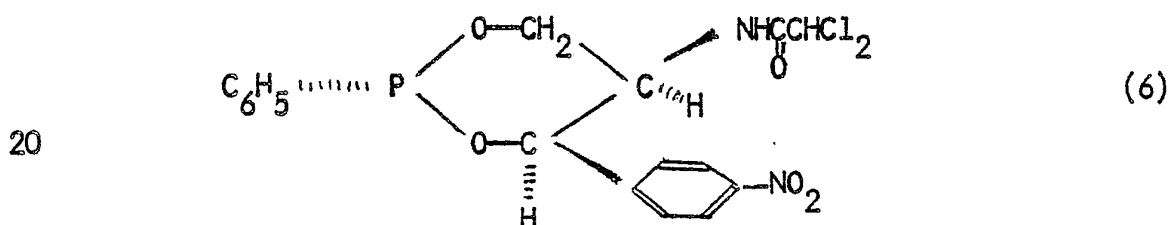
binding (formule 5); de voornoemde derivaten ervan hebben dan eveneens een grote optische zuiverheid. Het belang daarvan zal duidelijk zijn, vooral wanneer het gaat om de synthese van biologisch werkzame produkten.

- 5 Een toepassing van de cyclische fosfonieten volgens de uitvinding omvat het omzetten ervan in fosfinaten door inwerking van een alifatisch of arylisch halogenide; dank zij de voornoemde sterke asymmetrie van het fosfoniet wordt de reactie van het openen van de fosforhoudende ring aanmerkelijk verbeterd. Tijdens een tweede stap
10 wordt door inwerking van een organometallisch reagens een fosfineoxyde verkregen; bij gebruik van een amide in de tweede stap wordt een fosfinamide verkregen.

De onderstaande niet beperkende voorbeelden verduidelijken de uitvinding.

15 Voorbeeld I

Bereiding van (-)-5-dichlooracetamido-4-(4-nitrofenyl)-2-fenyl-1,3,2-dioxafosforinanfosfoniet (2R, 4R, 5R).



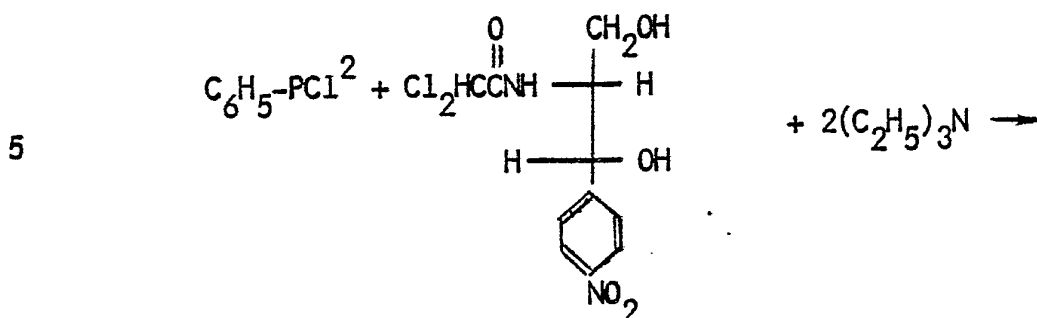
- Dit is de verbinding met de formule (1), waarin R^1 een paranitrofenyl, $R^2 = H$, $Z = O$, $Q = CH_2$, en $Y = >CH-NHCOCHCl_2$, d.w.z. dichlooracetamido. Dit is een nieuwe verbinding. De asymmetrie van het
25 molecuul wordt hier gekenmerkt door een verhouding 5 tussen de moleculmassa van $O-CH-C_6H_4NO_2$ en $O-CH_2$.

De bereiding werd uitgevoerd in een 3-halskolf van 1 l, voorzien van een roerder en van twee aansluitingen voor de toe- en afvoer van spoelstikstof.

- 30 0,03 mol (+) chlooramfenicol ($c = 2$ EtOH) werden bij $0^\circ C$ in 300 ml droog THF opgelost met 0,03 mol dichloorfenylfosfine onder geringe spoeling met argon. 2,1 eq triethylamine (0,062 mol)

8501030

werden langzaam onder roeren toegevoegd. De reactie trad onmiddellijk op, en triethylamine-chloorhydraat sloeg neer.



(+) chlooramfenicol

10 $\longrightarrow$ produkt (6) + $2(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N.HCl}$

Na 1 h onder deze omstandigheden werd het mengsel gefiltreerd, het neerslag met THF gewassen, en het oplosmiddel uitgedampt, hetgeen toeliet 12,5 g van het produkt in de vorm van een poeder te winnen (96 % opbrengst), welk produkt de volgende kenmerken had:

15 Verwerkingstemperatuur $\approx 100^\circ\text{C}$

MKR ^1H (CDCl_3)	multiplet	(3 H)	3,9 dpm
	singulet	(1 H)	4,95 dpm
	singulet	(1 H)	5,2 dpm
	multiplet	(7 H)	7 dpm
	doublet	(2 H)	7,7 dpm

20

MKR ^{31}P (C_6D_6) + 153 dpm

analyse	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
theoretisch	47,57	3,52	6,53	18,6
gevonden	47,55	3,95	6,24	18,96

25 draaivermogen $[\alpha]_D^{20} = -100,2^\circ$ C = 20 (THF)

$$\text{IR } \bar{\nu}_{\text{MH}} = 340,0 \text{ mm}^{-1} \quad \bar{\nu}_{\text{C=O}} = 169,5 \text{ mm}^{-1} \quad \bar{\nu}_{\text{NO}_2} = 152,0..134,5 \text{ mm}^{-1}$$

$$\bar{\nu}_{\text{POC}} = 105,0 \text{ mm}^{-1}$$

Bruikbaar voor het bereiden van katalysatoren.

Voorbeeld II

30 Bereiding van (-) 5-dichlooracetamido-4-(4-nitrofenyl)-2-methyl-1,3,2-dioxafosforinaan(2R, 4R, 5R), d.w.z. een fosfoniet, dat met dat van voorbeeld I overeenkomt, doch dat in plaats van

8501030

$-C_6H_5$ een CH_3 aan de P draagt. Dit is eveneens een nieuwe verbinding.

Deze verbinding werd bereid door uit te gaan van dichloormethylfosfine CH_3PCl_2 (0,085 mol), (+) chlooramfenicol (0,085 mol), en 0,18 mol triethylamine in 500 ml THF volgens een bereidingswijze, 5 die met die van voorbeeld I overeenkomt.

Na 1 h reactieduur werd het triethylamine-chloorhydraat gefiltreerd, en werd het oplosmiddel uitgedampt. 29,9 g dioxafosforinaan (95 % opbrengst) werd in de vorm van een poeder gewonnen.

Verwekingstemperatuur: 112 °C

10 MKR 1H (C_6C_6)	doublet (3 H)	1,05 dpm	$^2J_{PH} = 12H_z$
	multiplet (3 H)	3,9 dpm	
	simplet (1 H)	4,9 dpm	
	singulet (1 H)	5,25 dpm	
	doublet (2 H)	7,2 dpm	
	doublet (2 H)	8,1 dpm	

15

MKR ^{31}P (C_6D_6)

+ 170 dpm

analyse:

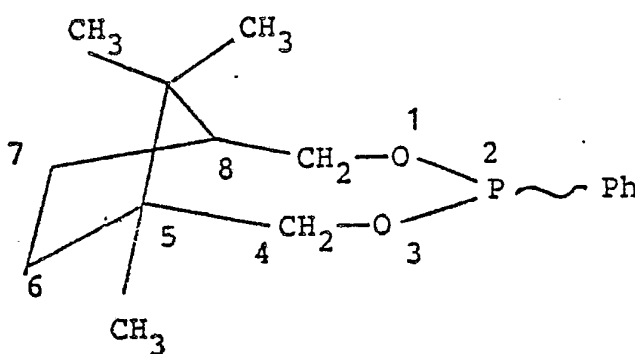
	C (%)	H (%)	N (%)
theoretisch	39,15	3,83	7,71
gevonden	38,99	3,89	7,28

20 draaivermogen $[\alpha]_D^{20} = -55,2$ (C = 7,4 THF)

IR $\bar{\nu}_{MH} = 34,00 \text{ mm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{CO} = 169,5 \text{ mm}^{-1}$ $\bar{\nu}_{MO_2} = 152,0 \dots 135,0 \text{ mm}^{-1}$
 $\bar{\nu}_{POC} = 105,0 \text{ mm}^{-1}$

Voorbeeld III

Bereiding van 5,8-dimethylmethano-5-methyl-2-fenyl-1,3,2-25 dioxafosfonaan (5 R, 8 S)



8501030

(7)

Dit is een fosfoniet met de formule (1), waarin $Q = CH_2$ en $Y = 1,2,2$ -trimethyl-1,3-cyclopentyleen, R^1 en $R^2 = H$, en $Z = O$. Dit is een nieuwe verbinding, die in de technische literatuur nog niet is beschreven.

5 De bereiding vond plaats onder dezelfde omstandigheden als in voorbeeld I, waarbij 10 g (+) 1,2,2-trimethyl-bis(hydroxymethyl)-cyclopentaaan (0,058 mol) werd gebruikt. 10,38 g dichloorfenylfosfine (0,058 mol) op 250 ml THF.

Na het uitfiltreren van het triethylamine-chloorhydraat 10 en het uitdampen van het oplosmiddel werd dioxafosfonaan gewonnen.

Dikke ongekleurde olie

15	MKR 1H C_6D_6	singulet (3 H)	0,75 dpm
		singulet (6 H)	1,05 dpm
		multiplet (4 H)	1,35 dpm
		multiplet (4 H)	3,85 dpm
		multiplet (3 H)	7,15 dpm
		multiplet (2 H)	7,8 dpm

MKR ^{31}P C_6D_6 + 153 dpm

Voorbeeld IV

20 Bereiding van fosfonietoxyde: (+) -5-dichlooracetamido-4-(4-nitrofenyl-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinaan) (2 S, 4 R, 5 R), overeenkomend met de bovenstaande formule (4), waarin Q, Y, Z en R^2 dezelfde zijn als in de formule (6) van voorbeeld I.

Deze verbinding werd verkregen door oxydatie in de lucht 25 van de verbinding (6). Dit is een nieuwe verbinding, die nog nooit in de technische literatuur is vermeld.

3 g dioxafosforinaan (6) van voorbeeld I werd in suspensie gebracht in 50 ml tolueen, en in de lucht gedurende 48 h op 60 °C verwarmd. Na afkoeling werd 2,5 g onoplosbare stoffen gewonnen, die in 30 20 ml warm CH_2Cl_2 werden gevoerd. Na het uitfiltreren van de onoplosbare stoffen zetten zich kristallen van het produkt (7) langzaam af, welk produkt met een opbrengst van 20 % werd gevormd.

8501030

5 g dioxafosforinaan (6) in een kolf van 250 ml toegevoegd. Het vat werd met argon gevuld, afgesloten, en gedurende 3 h op 60 °C gehouden. De overschot halogenide werd uitgedampt, hetgeen 6,6 g fosfinaat in de vorm van een roodachtig schuim opleverde.

5 (b) In een kolf van 250 ml werd bij 5 g dioxafosforinaan (6) in suspensie in 30 ml benzeen 20 ml op actief alumina gezuiverd methyljodide toegevoegd. Het vat werd met argon gevuld, gesloten, en gedurende 3 h op 60 °C gehouden. Het uitdampen van het oplosmiddel leverde 6,5 g fosfinaat in de vorm van een roodachtig schuim 10 op.

(c) Bij een bereidingswijze, die gelijk was aan (a), werd de reactie gedurende 48 h bij de omgevingstemperatuur uitgevoerd. Na uitdamping van het halogenide werd 6,5 g fosfinaat in de vorm van een geel-oranje schuim verkregen.

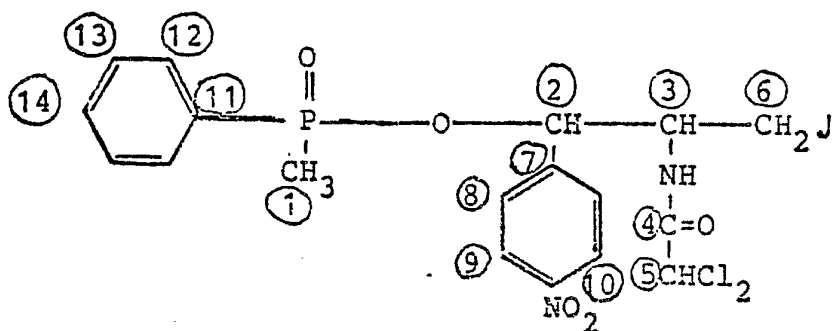
15 Het onderzoek met MKR ^{31}P , ^1H en chromatografisch CCM, HPLC bleek een uitstekende scheikundige zuiverheid van meer dan 95 %, en diastereoisomerie van ongeveer 100 % van het op de drie verschillende wijzen verkregen fosfinaat te zijn.

Verwekingstemperatuur: 95..100 °C.

20 MKR	^1H CDCl_3	doublet	(3 H)	1,9 dpm	$^2J_{\text{PH}} = 14 \text{ Hz}$
		verdubbeld doublet	(1 H)	3 dpm	
		verdubbeld doublet	(1 H)	3,6 dpm	
		massief	(1 H)	4,35 dpm	
		verdubbeld doublet	(1 H)	5,6 dpm	
25		singulet	(1 H)	6,35 dpm	
		multiplet	(7 H)	7,2..7,8 dpm	
		doublet	(2 H)	8,2 dpm	

MKR ^{31}P + 46 dpm (CDCl_3)

MKR ^{13}C (CDCl_3)



(8)

5 Zie analyse op blz. 19.

1	15,45 dpm
2	66,21 dpm
3	54,49 dpm
4	164,54 dpm
10 5	76,44 dpm
6	5,81 dpm
7	142,88 dpm
8	128,07 dpm
9	123,71 dpm
15 10	148,12 dpm
11	129,7 dpm
12	130,9 dpm
13	128,49 dpm
14	132,86 dpm

$$^1J_{cp} = 102,5 \text{ Hz}$$

$$^3J_{cp} = 3,7 \text{ Hz}$$

$$^2J_{cp} = 6,1 \text{ Hz}$$

$$^3J_{cp} = 3,6 \text{ Hz}$$

$$^1J_{cp} = 125 \text{ Hz}$$

$$^2J_{cp} = 9 \text{ Hz}$$

$$^3J_{cp} = 12,2 \text{ Hz}$$

$$20 \text{ draaivermogen } [\alpha]_D^{20} = -19,6^\circ$$

$$c = 9,2 (\text{CH}_3\text{OH})$$

$$\text{IR: (KBr)} \quad \bar{\nu}_{\text{CO}} = 169,0 \text{ mm}^{-1}$$

$$\bar{\nu}_{\text{NO}_2} = 152,0..134,5 \text{ mm}^{-1}$$

$$\bar{\nu}_{\text{P=O}} = 120,0 \text{ mm}^{-1}$$

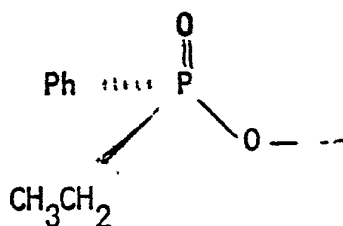
$$\bar{\nu}_{\text{POC}} = 103,0 \text{ mm}^{-1}$$

Voorbeeld VI

Bereiding van ethylfenylfosfinaat van 2-dichlooracetamido-25 3-jood-1-(4-nitrofenyl)-n.propyl (R_p , 1 S, 2 S).

Deze nieuwe verbinding komt overeen met de verbinding (8) van voorbeeld V met CH_3CH_2- in plaats van CH_3- aan de P:

8501030



5 Deze verbinding werd verkregen door de inwerking van gezuiverd ethyljodide op het dioxafosforinaan (6) van voorbeeld I; de bereidingswijze kwam overeen met die van voorbeeld VI, doch met vervanging van methyljodide door ethyljodide. Het verkregen ruwe produkt had de vorm van een geel poeder, en bevatte het verwachte fos-

10 finaat met een uitstekende scheikundige zuiverheid van meer van 95 % en een diastereoisomerische zuiverheid van zeer dicht bij 100 %.

De verwekingstemperatuur bedroeg ongeveer 80..85 °C.

De volgende kenmerken werden verkregen na zuivering van een monster door chromatografie op een siliciumplaat Merck Art.

15 5637 (ether/aceton 8 : 2) rf 0,7.

MKR ^{31}P (CDCl_3) + 50 dpm

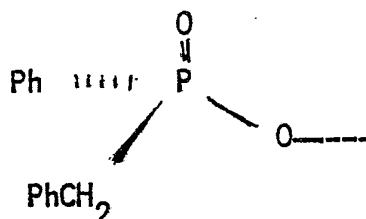
analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{JP}$

	C (%)	H (%)	N (%)
berekend	38,99	3,45	4,78
20 gevonden	38,66	3,68	4,73

IR: (KBr) $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ 169,0 mm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{P=O}}$: 120,0 mm^{-1}
 $\bar{\nu}_{\text{P-O-C}}$: 103,0 mm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{NO}_2}$: 152,0..134,5 mm^{-1}

Voorbeeld VII

Bereiding van (-) benzylfenylfosfinaat van 3-broom-2-di-
 25 chlooracetamido-1-(4-nitrofenyl)-n.propyl (R_p , 1 S, 2 S). Op dezelfde wijze als in voorbeeld VI werd het nieuwe fosfinaat bereid, dat met de voorgaande overeenkomt, en dat een fenyl en een benzyl aan de fosfor draagt:



Deze verbinding werd verkregen door de inwerking van benzylbromide op dioxafosforinaan (6), beschreven in voorbeeld I.

De bereiding vond plaats op een wijze, die overeenkomt met die van voorbeeld V (a), waarbij het methyljodide door benzylbromide 5 werd vervangen. Na 6 h reactieduur werd de halogeenovermaat verwijderd door distillatie bij sterke onderdruk. Het produkt werd verkregen in de vorm van een sponsachtige massa met pastavormige verweking, en met een uitstekende scheikundige en diastereoïsomische zuiverheid. Het smeltpunt bedroeg ongeveer 90 °C.

10 MKR	^1H (CDCl_3)	verdubbeld doublet	(1 H) 2,95 dpm	$^2J_{\text{PH}} = 18 \text{ Hz}$
		doublet	(2 H) 3,45 dpm	
		verdubbeld doublet	(1 H) 3,6 dpm	
		massief	(1 H) 4,5 dpm	
		verdubbeld doublet	(1 H) 5,55 dpm	
15		singulet	(1 H) 6,1 dpm	
		multiplet	(12H) 7,1..7,7 dpm	
		doublet	(2 H) 8,15 dpm	

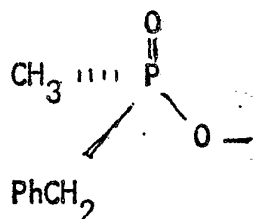
MKR ^{31}P (CDCl_3) + 42,7 dpm

draaivermogen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6,45^\circ$ c = 15 (CHCl_3)

20 Voorbeeld VIII

Bereiding van (-) benzylmethylfosfinaat van 3 broom-2-dichlooracetamido-1-(4-nitrofenyl)-n.propyl (S_p , 1S, 2S).

Deze nieuwe verbinding komt overeen met het fosfinaat (8) van voorbeeld V met een benzyl in plaats van fenyl aan de P, en een 25 Br in plaats van de J aan het eind van de keten. De opbouw nabij de P is:



30

Deze verbinding werd verkregen door de inwerking van benzylbromide op het in voorbeeld II beschreven dioxafosforinaan.

8501030

Het produkt werd verkregen in de vorm van een schuim met pastavormige verweking. De verwekingstemperatuur bedroeg 80..85 °C.

MKR ^{31}P CDCl_3 + 52,5 dpm

IR (KBr): CO : 169,5 mm^{-1}

NO_2 : 152,0..135,0 mm^{-1}

5

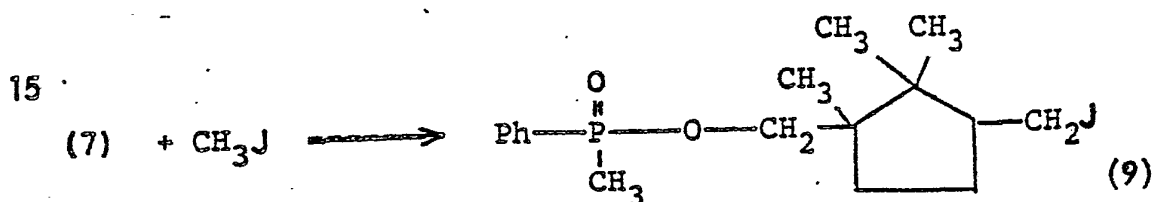
P=O : 120,0 mm^{-1}

POC : 103,0 mm^{-1}

Analyse	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	P (%)
berekend	42,4	3,74	5,20	13,17	5,76
gevonden	42,7	3,97	5,20	13,17	5,76
draai Vermogen	$[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$		$c = 6(\text{CH}_3\text{OH})$		

10 Voorbeeld IX

Toepassing van het fosfoniet (7) op de bereiding van methylfenylfosfinaat van [3-joodmethyl-1,2,2-trimethyl-1-cyclopentyl] methyl.



De bereiding van dit nieuwe fosfinaat (9) geschiedde door een reactie tussen het dioxafosfonaan (7) van voorbeeld II met op alumina gezuiverd methyljodide op een wijze, die overeenkwam met die van voorbeeld V (a). Na het verdampen van de methyljodide-overmaat werd het fosfinaat verkregen in de vorm van een dikke kleurloze olie.

25 MKR ^1H CDCl_3

douplet	(3 H)	0,75 dpm
douplet	(3 H)	0,95..1,10 dpm
singulet	(3 H)	1 dpm
massief		1,45 dpm
douplet	(3 H)	1,7 dpm
		$^2\text{J}_{\text{PH}} = 14 \text{ Hz}$
massief		2,25 dpm
multiplet		2,8..4,2 dpm

30

8501030

multiplet (5 H) 7,45..8,05 dpm

MKR ^{31}P = + 39 dpm (CDCl_3)

IR: $\bar{\nu}_{\text{P}=\text{O}}$: 122,0 mm^{-1} (Zie analyse op blz. 19)
 $\bar{\nu}_{\text{P}=\text{OC}}$; 102,0 mm^{-1}

5 Draaivermogen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 42^\circ$ c = 5 (CH_3OH)

Voorbeeld X.

Bereiding van benzylfosfinaat van [3-joodmethyl-1,2,2-trimethyl-1-cyclopentyl] methyl.

Deze nieuwe verbinding verschilt van de voorgaande (9) 10 door een benzyl op de plaats van het methyl aan de P, en door Br in plaats van J aan het eind van de keten.

De bereiding ervan vond plaats op de volgende wijze: 18 g dioxafosfonaan (7), 75 ml op alumina gezuiverd benzylbromide in 100 ml cyclohexaan werden gedurende 12 h op 60 °C gehouden in een 15 gesloten vat van 500 ml in een argon omgeving. Na het verwijderen van het oplosmiddel en de bromide-overmaat door distillatie bij onderdruk werd 30 g van het nieuwe fosfinaat verkregen in de vorm van een dikke kleurloze olie.

MKR	^1H (CDCl_3)	multiplet (3 H)	0,7 dpm
20		singulet (6 H)	1 dpm
		multiplet (4 H)	1,4 dpm
		multiplet (1 H)	2,25 dpm
		doublet (2 H)	3,35 dpm
			($^2\text{J}_{\text{PH}} = 18 \text{ Hz}$)
25		multiplet (4 H)	3,6..4 dpm
		multiplet (10 H)	7,1..7,9 dpm

MKR ^{31}P (CDCl_3) + 37,3 dpm

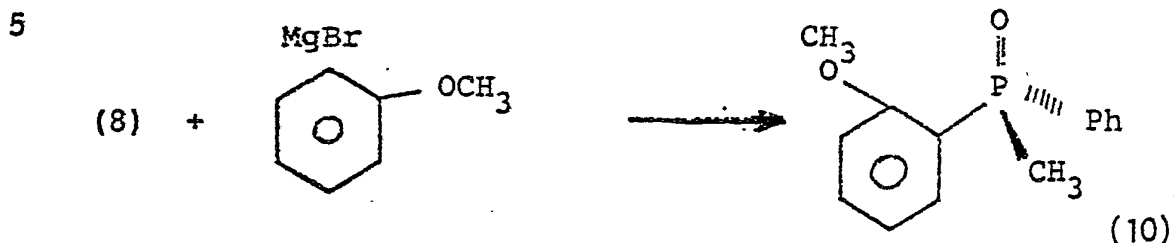
IR: $\bar{\nu}_{\text{P}=\text{O}}$: 120,0 mm^{-1} $\bar{\nu}_{\text{P}=\text{OC}}$: 100,0 mm^{-1}

Voorbeeld XI

30 Toepassing van een fosfinaat op de bereiding van oxyde van o-anisylmethylphenylfosfine.

8501030

Eerst werd het fosfiniet (6) van voorbeeld I behandeld met een alkyl- of arylhalogenide zoals in voorbeeld V; vervolgens werd het verkregen produkt (8) in reactie gebracht met een organometallisch derivaat:



10 De verbinding (10) is de beschreven voorloper van tertiair difosfine diPAMP, dat als katalysatorligand wordt gebruikt bij het op industriële schaal bereiden van L-Dopa (US 4 008 281 (1975), Monsanto). Deze stof werd in de vorm R(+) verkregen door reactie van (8) met een overmaat van o-anisylmagnesiumbromide op de gangbare bereidingswijze (J. Am. Chem. Soc. 90, (1968) 4842) in toluen onder terugvloeing.

Volgens de uitvinding kan dezelfde verbinding R(+) worden verkregen door reactie binnen 2 h van (8) met o-anisyllithium in THF bij -78°C .

20 Analyse van voorbeeld V

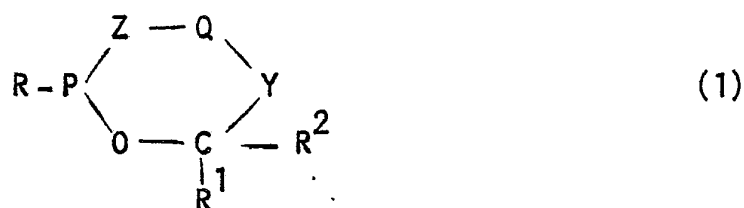
	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2\text{P}$					$M = 571$	
	C	H	N	Cl	P		
berekend	37,85	3,18	4,9	12,41	5,40		
gevonden	38,05	3,23	4,68	12,08	5,11		

Analyse van voorbeeld IX

25	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{JO}_2\text{P}$					$M = 420$	
	C	H	J	O	P		
berekend	48,58	6,26	30,23	7,62	7,38		
gevonden	48,68	6,37	30,73	7,52	7,24		

Conclusies

1. Cyklisch fosfoniet met de formule:



5

waarin Z gelijk is aan O, S of NH, R, R¹ en R² onderling gelijk of verschillend zijn, en H, alkylen, alkenylen, cykloalkylen of arylen zijn, Y een enkelvoudige verbinding, een alifatische keten of een alifatische of arylische ring is, en Q een $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}$, een alifatische of arylische ring, een metalloceen of een groep is, die O, S of N bevat, terwijl het molecuul een asymmetrie ten opzichte van een vlak loodrecht op het vlak van de formule door R, P en Y vertoont, met het kenmerk, dat de verhouding tussen de molecuulmassa M₁ van het gedeelte van het molecuul aan de ene zijde van dit vlak en de molecuulmassa M₂ van het gedeelte van het molecuul aan de andere zijde van dit vlak tenminste 3 en niet groter dan 1/3 is.

2. Fosfoniet volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat M₁/M₂ tussen 3 en 10 of tussen 1/10 en 1/3 is gelegen.

3. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R¹ en/of R² substituenten dragen, in het bijzonder halogenen, nitro, nitrilen, amido, ester, ether, acetal of lacton.

4. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, met het kenmerk, dat R¹ en/of R² alkylen of alkenylen zijn, waarbij het aantal C-atomen 1..18 bedraagt.

5. Verbinding volgens een van de conclusies 2..4, met het kenmerk, dat de H van het NH, dat de Z vormt, is gesubstitueerd met een alifatisch of arylisch radikaal en/of door een halogeen, nitro, nitril, amido, ester, ether of lacton.

6. Verbinding volgens een van de conclusies 2..5, met het

kenmerk, dat Y een groep of keten is, die aan de fosforhoudende ring 2..5 elementen draagt, welke ring in totaal 6..9 elementen bevat.

7. Verbinding volgens een van de conclusies 2..6, met het 5 kenmerk, dat Q gelijk is aan $\overset{|}{-C} = O$, $\overset{|}{-C} = S$ of $\overset{|}{-C} = NR^5$, waarin $R^5 H$ is of een radikaal van dezelfde soort als R^1 of R^2 .

8. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R^1 gelijk is aan H, R^2 aan paranitrofenyl, Y aan $-\overset{|}{CH}-\overset{|}{NH}-\overset{|}{C}(=O)CHCl_2$, en Q aan $-CH_2-$.

10 9. Verbinding volgens conclusie 8, gevormd door (-) dichloor-5-acetamido-4-(4-nitrofenyl)-2-fenyl-1,3,2-dioxafosforinaan (2R, 4R, 5R).

10. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R^1 en R^2 gelijk zijn aan H, Q aan CH_2 , en Y een cyclopentyleen 15 of cyclohexyleen, waarbij in het bijzonder de verbinding 5,8-dimethylmethaan-5-methyl-2-fenyl-1,3,2-dioxafosfonaan (5R, 8S) is.

11. Werkwijze voor het bereiden van de verbinding volgens een van de conclusies 1..10, met het kenmerk, dat men een dihalo-geenfosfine laat inwerken op een diol, alcohol-fenol, alcohol-thiol, 20 alcohol-enol, alcohol-zuur of amino-alkohol, in tegenwoordigheid van een base, in het bijzonder een tertiair amine.

12. Toepassing van de verbinding volgens een van de conclusies 1..10 bij het bereiden van een fosfinaat, waarbij een van de zuurstofatomen, die met het P-atoom zijn verbonden, kan worden vervangen 25 door een S of een N, omvattende het laten reageren van deze verbinding met een halogeenalkyl of een halogeenaryl.

13. Toepassing van de verbinding volgens een van de conclusies 1..10, op het bereiden van een fosfine-oxyde, waarbij een van de zuurstofatomen, die met het P-atoom zijn verbonden, kan worden ver- 30 vangen door een S of een N, omvattende het laten reageren van de volgens conclusie 12 verkregen verbinding met een organometallisch

halogenide, in het bijzonder een organisch magnesium-halogenide.