



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 219 198 A1

4(51) C 07 F 9/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 F / 256 242 7	(22)	02. 11. 83	(44)	27. 02. 85
------	-----------------------	------	------------	------	------------

(71) siehe (72)

(72) Issleib, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem., 4022 Halle, Immenweg 1; Balszuweit, Arno, Dr. Dipl.-Chem.; Mögelin, Werner, Dipl.-Chem.; Bertram, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD

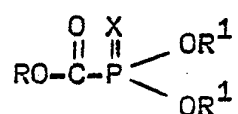
(54) Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten

(57) Die Erfindung betrifft ein neues einfaches Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten der Formel I durch Umsetzung von Bistrimethylsilylhypophosphit in Gegenwart von Hexamethyldisilazan mit Chlorameisensäureestern zu Bis-trimethylsilyl-phosphonigformaten, die durch Oxidation mittels Sauerstoff oder Schwefel und nachfolgende partielle bzw. vollständige Solvolyse in Verbindung der Formel I überführt werden. In der Formel I bedeuten R einen Alkylrest von C₁ bis C₆, Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, substituierten Phenyl oder ein Alkalimetall R¹ Trimethylsilyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest X Schwefel oder Sauerstoff. Die Verbindungen besitzen viricide Eigenschaften, beispielsweise gegen Herpesviren.

Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten der allgemeinen Formel I



in der

X insbesondere Schwefel, aber auch Sauerstoff

R Alkyl von C₁ bis C₆, Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, substituierten Phenylrest oder ein Alkalimetall

R¹ Trimethylsilyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest bedeuten.

Die Verbindungen besitzen viricide Eigenschaften, beispielsweise gegenüber Herpesviren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Phosphonoformiate der allgemeinen Formel I (X=O) können ausgehend von Trialkylestern der Phosphonoameisensäure durch alkalische Hydrolyse in geringen Ausbeuten (Nylen, P.Chem.Ber. 57, 1023 (1924) oder durch Entalkylierung mittels Trimethylbromsilan und nachfolgende alkalische Solvolyse erhalten werden. (Mc Kenna, C.E. und Schmidhauser, J.J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1979, (17), 739)

Nachteilig ist hier der zusätzliche Aufwand für die Synthese des Trimethylbromsilans.

Eine weitere Methode ist die Umsetzung von Tris-trimethylsilylphosphit mit Chlorameisensäureestern, wobei in quantitativer Reaktion Bis-trimethylsilylphosphonoformiate erhalten werden. Der Nachteil des Verfahrens besteht aber darin, daß Tris-trimethylsilylphosphit nur unter beträchtlichem Aufwand in der notwendigen reinen Form hergestellt werden kann, beispielsweise

Umsetzungen von Gemischen, bestehend aus Bis-trimethylsilyl-phosphit und Tris-trimethylsilyl-phosphit, mit Natrium. (Sekine, M.; Okimoto, K.; Yamada, K. und Hata, T. J.Org.Chem. 46, 2097 (1981).

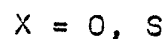
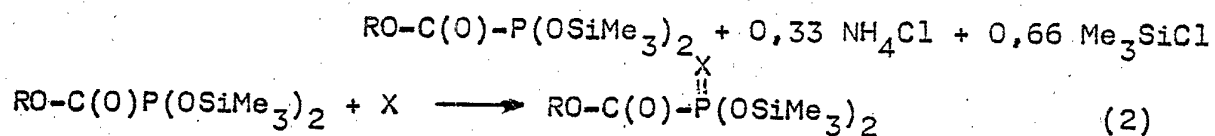
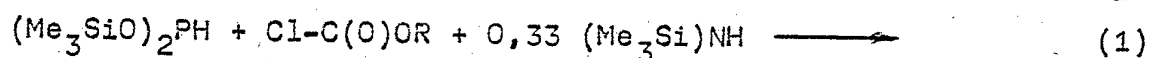
Das in der Patentanmeldung DD WP C07F/249328/6 beschriebene Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten ist für Verbindungen der Formel I (X=O) als gleichwertig anzusehen. Es ist aber wie alle oben genannten Methoden zur Herstellung der bisher unbekannten Monothiophosphonoformiate der Formel I (X=S) nicht geeignet.)

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist eine einfache Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in wenigen Verfahrensschritten annähernd quantitative Ausbeuten liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsstoffe. Es wurde gefunden, daß Bis-trimethylsilyl-hypophosphit in Gegenwart von Hexamethyldisilazan überraschenderweise mit Chlorameisensäureestern annähernd quantitativ zu Bis-trimethylsilyl-phosphonigformaten umgesetzt werden können, die durch Oxidation mittels Sauerstoff oder Schwefel und nachfolgende partielle oder vollständige Solvolyse in Verbindungen der Formel I überführt werden. Die Reaktionen verlaufen unter milden Bedingungen in einer Schutzgasatmosphäre gemäß Gleichung (1) und (2).



wobei sich die silylierten Phosphonigformiate als stabile Zwischenprodukte erweisen.

Das Verfahren wird im ersten Reaktionsschritt vorzugsweise ohne Lösungsmittel durchgeführt. Bis-trimethylsilyl-hypophosphit und Chlorameisensäureester werden annähernd im Molverhältnis 1:1 eingesetzt, während Hexamethyldisilazan auch im Überschuß, bezogen auf Gleichung (1), angewendet werden kann.

Die Umsetzungen werden im Temperaturbereich von 50-100°C, vorzugsweise bei 50-80°C durchgeführt. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionskomponenten ist nicht beliebig. Es ist zweckmäßig, ein Gemisch von Bis-trimethylsilyl-hypophosphit und Hexamethyldisilazan mit Chlorameisensäureester zu versetzen. Die als Ausgangskomponente verwendeten Mischungen von $(\text{Me}_3\text{SiO})_2\text{PH}$ und $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ können auch direkt durch Umsetzung von Ammoniumhypophosphit mit $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ im Molverhältnis 1:1,33 bis 1,5 erhalten und ohne destillative Reinigung für die weiteren Reaktionen verwendet werden. Die Oxidation der Bis-trimethylsilyl-hypophosphite, entsprechend Gleichung (2), wird zweckmäßigerweise mit trockener Luft bzw. mit einer Suspension von elementarem Schwefel in einem aprotischen Lösungsmittel zur besseren Kontrolle der stark exothermen Reaktion durchgeführt.

Die nach Gleichung (2) resultierenden Bis-trimethylsilyl-phosphonoformiate können in bekannter Weise durch alkalische Solvolyse zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Ethoxycarbonylphosphonigsäure-bis-trimethylsilylester

41,5 g (0,5 Mol) wasserfreies Ammoniumhypophosphit wird unter Schutzgas mit 120 g (0,75 Mol) Hexamethyldisilazan bis zur Beendigung der NH_3 -Entwicklung auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 50-60°C tropft man in das erhaltene Gemisch von Bis-trimethylsilyl-hypophosphit und Hexamethyldisilazan 54 g Chlorameisensäureethylester. Die Reaktionstemperatur soll dabei 60°C nicht wesentlich überschreiten. Anschließend wird vom entstandenen Ammoniumchlorid ebenfalls unter Schutzgas separiert und im

Vakuum destilliert.

Ausbeute: 126,5 g 90% d.Th. $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O-C(O)-P(OSiMe}_3)_2$ MG 282,4

Kp₈ 106-108°C

^{31}P NMR 120 ppm; ^1H NMR CH_3 0,98 ppm (t, J_{HCCH} 7 Hz)
 CH_2 3,98 ppm (qu, J_{HCCH} 7 Hz)
 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ 0,24 ppm

Beispiel 2

Ethoxycarbonyl-thiophosphonsäure-bis-trimethylsilylester

28,2 g (0,1 Mol) Ethoxycarbonyl-phosphonigsäure-bis-trimethylsilylester wird unter Inertgas zu einer Suspension von 3,2 g (0,1 Mol) Schwefel in 40 ml absoluten Dioxan getropft, so daß die Reaktionstemperatur 60°C nicht wesentlich übersteigt.

Anschließend erwärmt man zur Vervollständigung der Reaktion noch eine Stunde auf 80°C und destilliert im Vakuum.

Ausbeute: 27,2 g 86,5% d.Th. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O-C(O)-P(S) (OSiMe}_3)_2$ MG 314,493

Kp₄ 110°C

^{31}P NMR -8,7 ppm; ^1H NMR SiMe_3 0,31 ppm
 CH_3 1,24 ppm (t, J_{HCCH} 7 Hz)
 CH_2 4,02 ppm (q, J_{HCCH} 7 Hz)

Beispiel 3

Ethoxycarbonyl-phosphonsäure-bis-trimethylsilylester

Durch 28,2 g (0,1 Mol) Ethoxycarbonyl-phosphonigsäure-bis-trimethylsilylester, gelöst in 40 ml absoluten Dioxan wird ein über Molsieb 3 A getrockneter Luftstrom geleitet, daß die Temperatur 75°C nicht überschreitet. Nach Beendigung der Reaktion wird vom Dioxan separiert und im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 28 g 93,8% d.Th. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{O})(\text{OSiMe}_3)_2$ MG 298,43
Kp_{0,3} 86°C

^{31}P NMR -23,13 ppm; ^1H NMR SiMe_3 0,21 ppm
CH₃ 1,0 ppm (t, J_{HCCH} 7Hz)
CH₂ 3,98 ppm (q, J_{HCCH} 7Hz)

Beispiel 4

Ethoxycarbonyl-thiophosphonsäure-dinatriumsalz

31,4 g (0,1 Mol) Ethoxycarbonyl-thiophosphonsäure-bis-trimethylsilylester wird unter Inertgas und Kühlung auf -5°C langsam mit 0,2 Mol Natriumalkoholat versetzt. Anschließend wird der überschüssige Alkohol im Vakuum entfernt, wobei die Titelverbindung quantitativ zurückbleibt.

Ausbeute: 21,4 g 100% d.Th. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{S})(\text{ONa})_2$ MG 214,1

^{31}P NMR 33,0 ppm; ^1H NMR CH₃ 1,64 ppm (t, J_{HCCH} 7 Hz)
CH₂ 4,54 ppm (q, J_{HCCH} 7 Hz)

Beispiel 5

Trinatriumthiophosphonoformiat

15,7 g (0,05 Mol) Ethoxycarbonyl-thiophosphonsäure-bis-trimethylsilylester werden unter Rühren und Kühlen auf 5°C in eine Lösung von 6 g NaOH (0,15 Mol) in 40 ml H₂O getropft. Anschließend wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 10,4 g 100% d.Th. $\text{NaO}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{S})(\text{ONa})_2$ MG 208,1

^{31}P NMR 36,7 ppm

Beispiel 6

Ethoxycarbonyl-phosphonsäure-dinatriumsalz

14,9 g (0,05 Mol) Ethoxycarbonyl-phosphonsäure-bis-trimethylsilylester wird bei 0°C unter Schutzgas langsam mit 0,1 Mol einer Natrium-Alkoholatlösung versetzt. Danach wird am Rotationsverdampfer von leichtflüchtigen Bestandteilen befreit.

Ausbeute: 9,8 g 100% d.Th. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{O})(\text{ONa})_2$ MG 198,02

^{31}P NMR -2,6 ppm ^1H NMR CH_3 1,63 ppm (t, J_{HCCH} 7 Hz)
 CH_2 4,53 ppm (q, J_{HCCH} 7 Hz)

Beispiel 7

Trinatriumphosphonoformiat

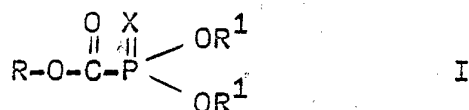
29,8 g (0,1 Mol) Ethoxycarbonyl-phosphonsäure-bis-trimethylsilylester werden bei 5°C langsam zu einer Lösung von 12 g NaOH (0,3 Mol) in 60 ml Wasser getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 19,2 g 100% d.Th. $\text{NaO}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{O})(\text{ONa})_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ MG 191,95

^{31}P NMR 0,5 ppm

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Phosphonoformaten der allgemeinen Formel I



in der

X insbesondere Schwefel, aber auch Sauerstoff

R einen Alkylrest von C₁ bis C₆, Cycloalkyl, Benzyl, Phenyl, substituierten Phenylrest oder ein Alkalimetall

R¹ einen Trimethylsilylrest, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß Bis-trimethylsilyl-hypophosphit in Gegenwart von Hexamethyldisilazan mit Chlorameisensäureestern zu Bis-trimethylsilylphosphonigformaten umgesetzt werden, die durch Oxidation mittels Sauerstoff oder Schwefel und nachfolgende partielle bzw. vollständige Solvolyse in Verbindungen der Formel I überführt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1 gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktionen unter Schutzgas und in einem Temperaturbereich von 50-100°C, vorzugsweise bei 50-80°C durchgeführt werden.