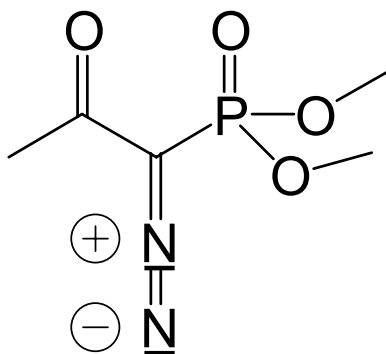


Protokoll

Synthese von (1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonsäuredimethylester (Bestmann-Reagens)



Theoretischer Teil

Wirkungsweise des Bestmann-Reagens

Prinzipiell bildet das Bestmann-Reagens **1** aus Aldehyden **2** deren homologe Acetylene **3** (vgl. Abbildung 1). Im alkalischen Milieu wird das Nukleophil **1a** freigesetzt, das am carbonylischen C-Atom des zugesetzten Aldehydes **2** zunächst unter Addition angreift. Nach einer cyclischen Zwischenstufe **1b** erfolgt eine reduktive Eliminierung des Phosphorsäuredimethylesteranions zur Zwischenstufe **1c**. Diese reagiert unter Stickstoffabspaltung und Protonenwanderung zum Zielmolekül **3**.

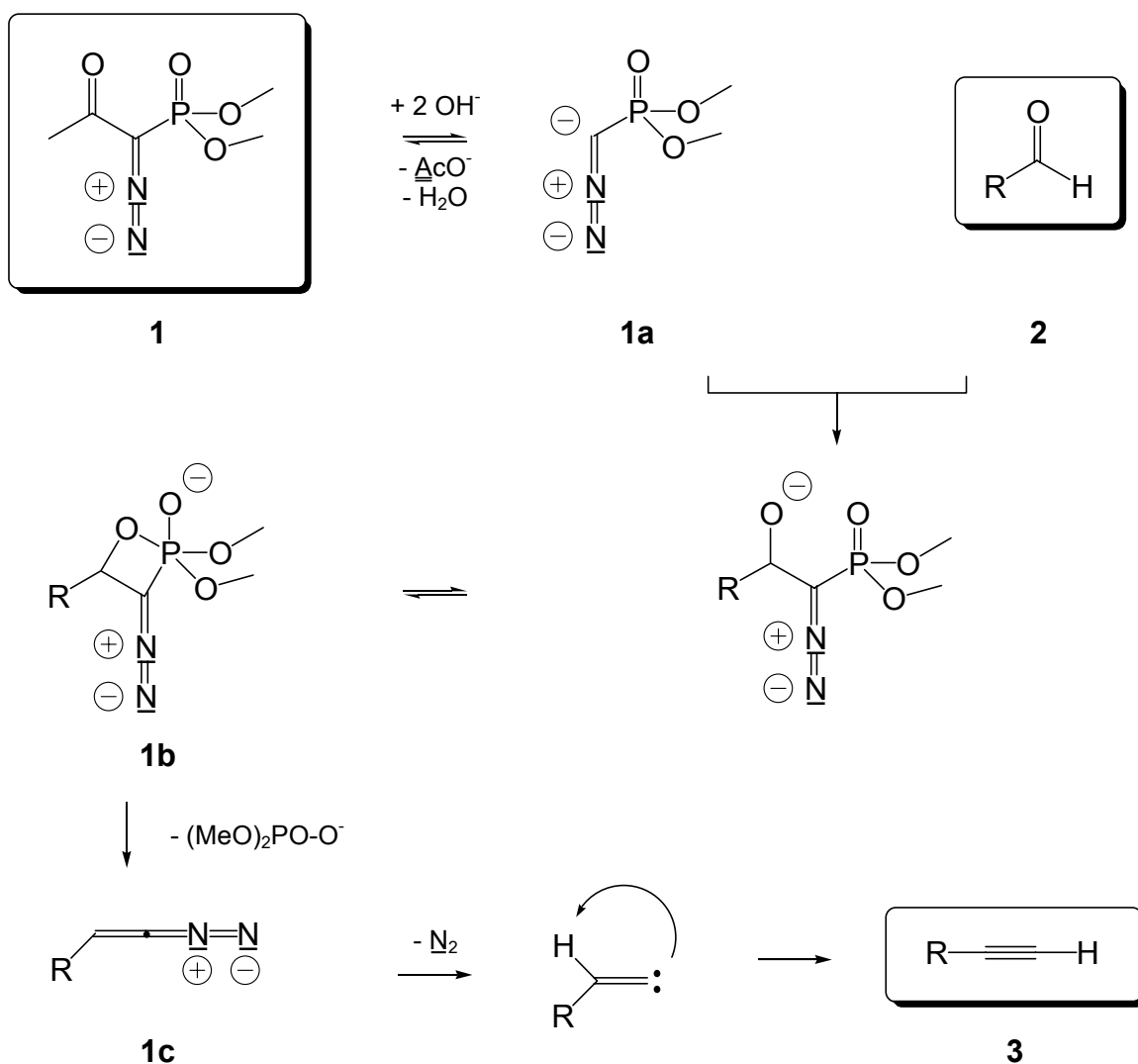


Abbildung 1

Syntheschema

Das folgende retrosynthetische Schema erweist sich als geeignet, die gewünschte Zielverbindung darzustellen.

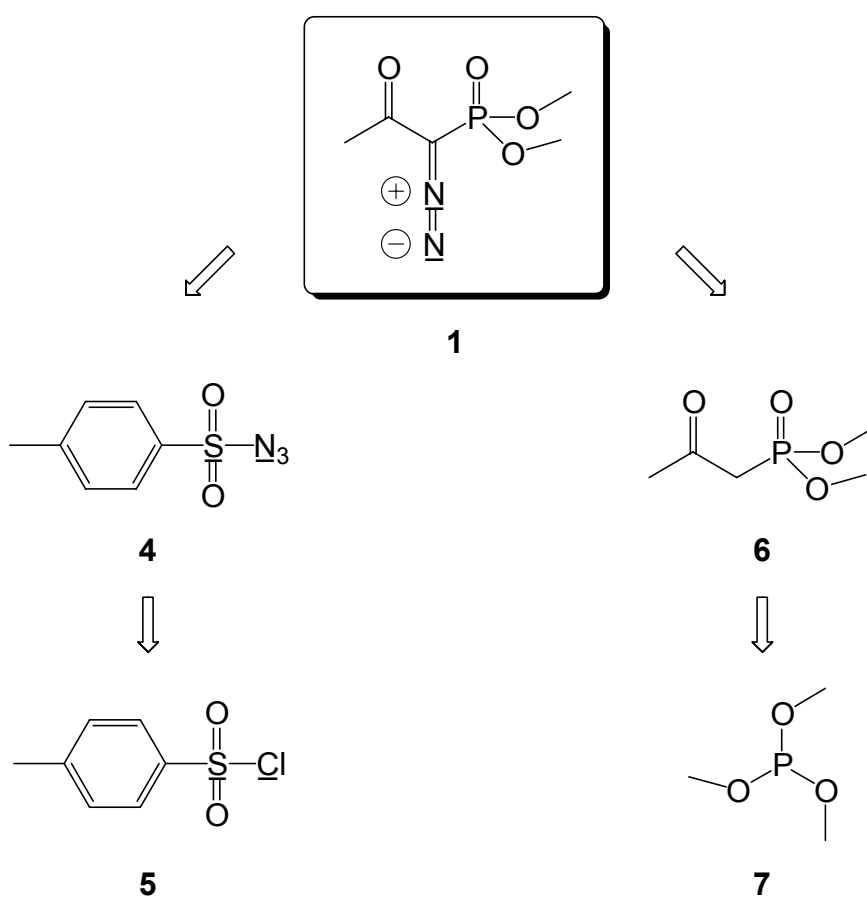


Abbildung 2

Die Synthese vollzieht sich in drei Stufen, die Ausgangsstoffe stellen **5** p-Toluolsulfonsäurechlorid und **7** Phosphorigsäuretrimethylester dar.

Syntheseweg

Aufgrund der potentiellen Gefährlichkeit organischer Azide, ist p-Tosylazid **4** nicht käuflich erhältlich. Es wird zweckmäßiger Weise durch Umsetzen von p-Tosylchlorid **5** mit Natriumazid **8** in einer einfachen Nucleophilen Substitution hergestellt.

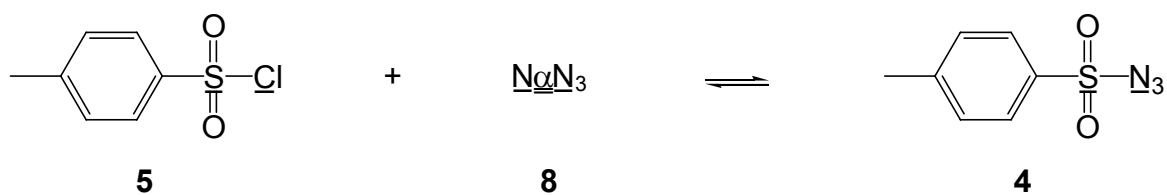


Abbildung 3

Aus Phosphorigsäuretrimethylester **7** ist mit Chloraceton **9** über eine Michaelis-Arbuzow-Reaktion Acetylphosphonsäuredimethylester **6** zugänglich.

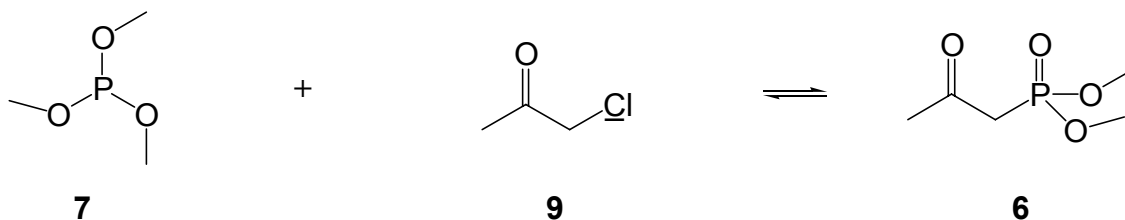


Abbildung 4

Abschließend kann dann **1** durch Diazogruppentransfer dargestellt werden. Dabei wird **6** zunächst in das Enolat **6a** überführt. Das p-Tosylazid **4** kann als N-Diazoverbindung aufgefasst werden und setzt sich – in Analogie zur Azokupplung – mit besonders reaktionsfähigen Kupplungskomponenten wie **6a** um. Über den nachfolgend gezeigten Reaktionsweg erhält man dann (1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonsäuredimethylester bzw. das Bestmann-Reagens.

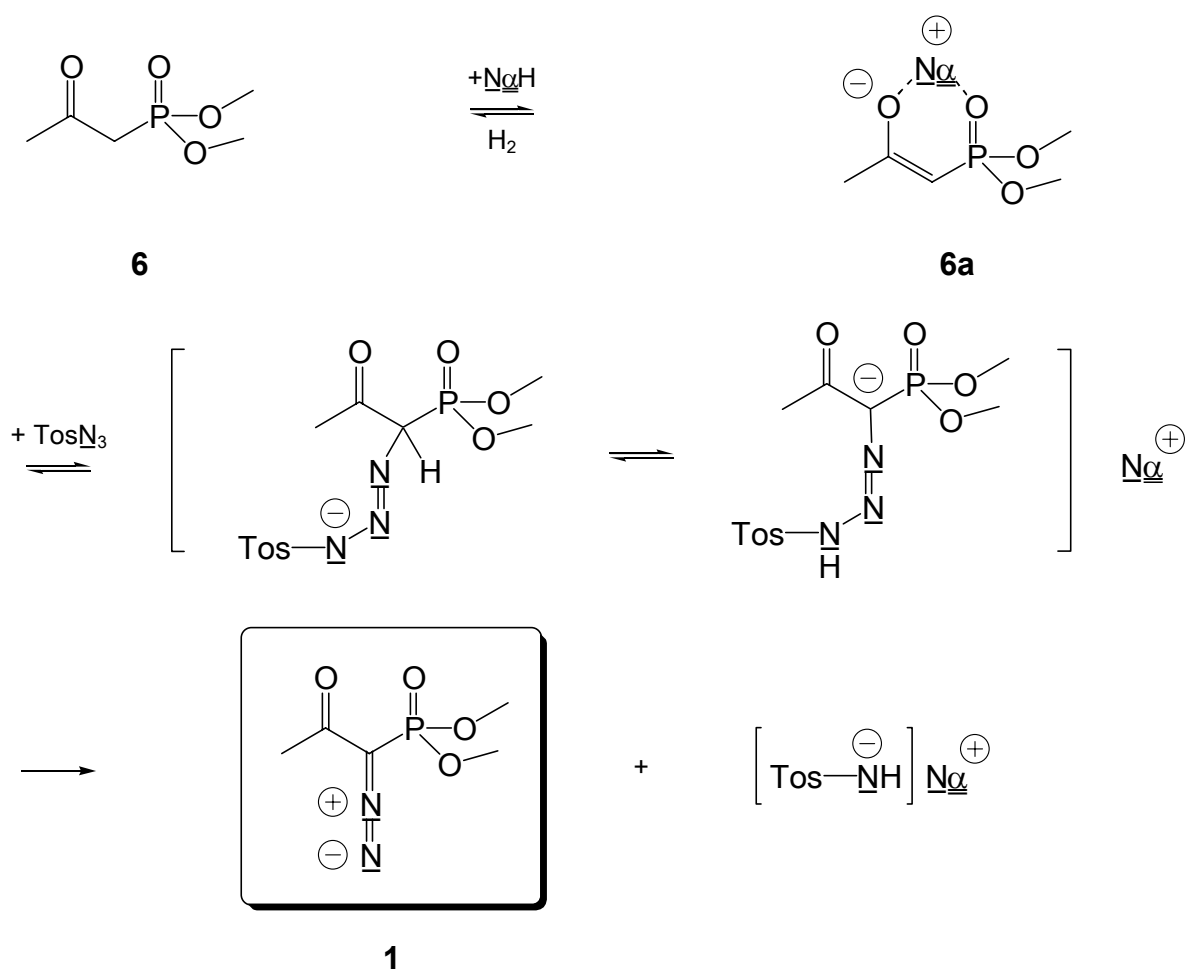


Abbildung 5

Experimenteller Teil

4 – p-Toluolsulfonsäureazid ^[1]

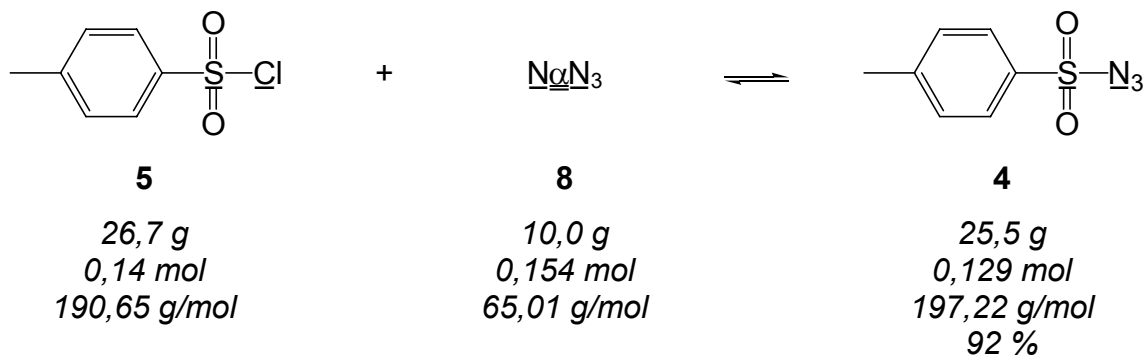


Abbildung 6

Zunächst werden 10 g Natriumazid **8** in 32 ml Wasser und 53 ml Ethanol vorgegeben und gut gerührt. Danach werden 26,7 g p-Tosylchlorid **5** in 140 ml Ethanol gelöst und zugetropft. Die Mischung wird über Nacht rühren gelassen, anschließend mit Wasser auf das doppelte Volumen versetzt und mit 4 mal 50 ml Pentan/Ether (1/1) oder Petrolether/Ether (1/1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Abschließend wird abrotiert und Lösungsmittelreste am Hochvakuum abgezogen.

Das Rohprodukt wird lediglich auf Reste von p-Tosylchlorid **5** mittels DC getestet und kann sofort weiterverarbeitet werden.

Retentionsfaktoren DC (CH₂Cl₂/Petrolether 1/1):

Produkt (TosN₃) 0,36 bis 0,55

Edukt (TosCl) 0,55 bis 0,67

6 – Acetonylphosphonsäuredimethylester^[2]

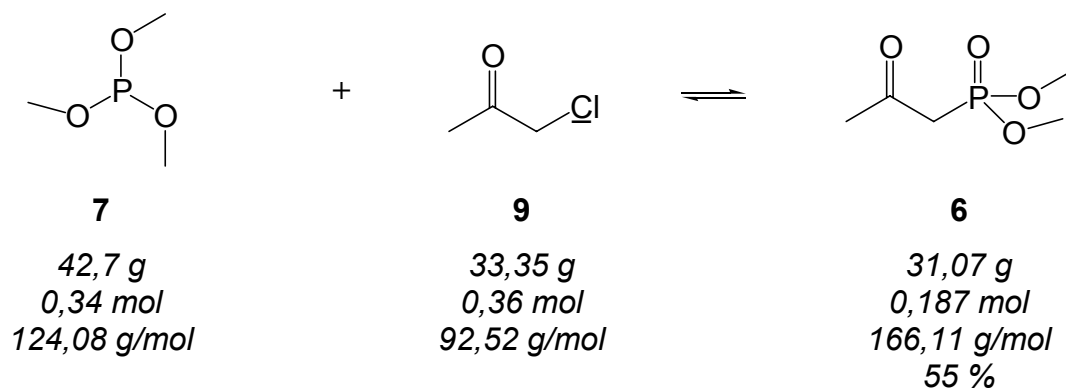


Abbildung 7

Über einem Eisbad werden 100 ml Aceton und 83,3 ml Acetonitril gut gekühlt. 33,35 g Chloracetone **9** und 59,7 g Kaliumiodid werden in das Lösemittelgemisch eingetragen. Anschließend werden 42,7 g Phosphorigsäuretrimethylester **7** zügig eingetropft. Das ganze wird über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Am nächsten Tag wird 4 Stunden lang auf 50 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Celite abfiltriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das rotbraune Rohprodukt wird im Hochvakuum (81 – 85°C bei 0,02 – 0,05 Torr) destilliert. Der gefärbte Vorlauf (1.Fraktion) wird verworfen. Die 2. Fraktion ergibt eine farblose Flüssigkeit.

Brechungsindex:

Acetonylphosphonsäuredimethylester (rein)	1,4390 ^[1]
1. Fraktion	1,4170
2. Fraktion	1,4390

1 – (1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonsäuredimethylester ^[3]

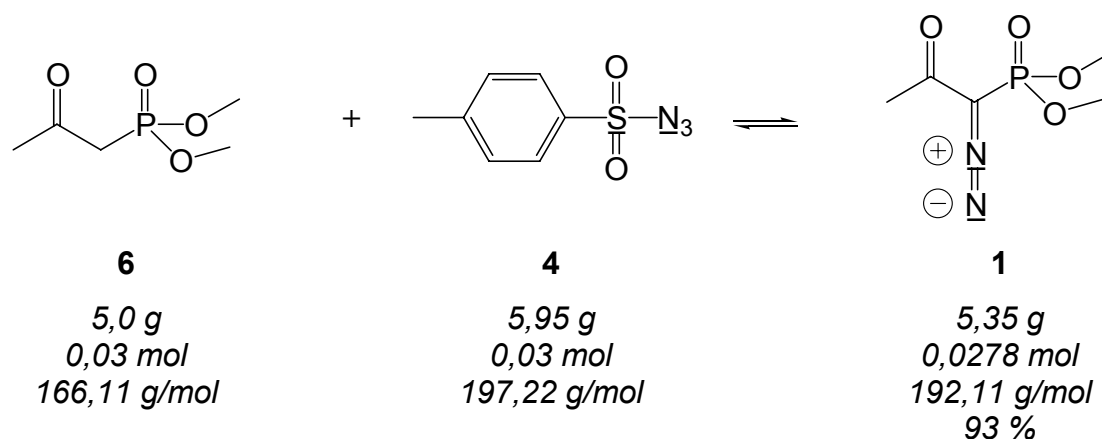


Abbildung 8

Eine Suspension von 1,2 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl) und 60 ml Ether (abs.) wird bei 0-5°C vorgelegt. Dazu werden 5,0 g Acetonylphosphonsäuredimethylester **6** mit wenig Ether (abs.) eingetropft und rührt 1h lang. Unter Rühren werden dann 5,95 g p-Tosylazid **4** mit wenig Ether (abs.) langsam hinzugetropft. Danach wird noch 1h bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Lösemittel abrotiert und die leicht gelbe Flüssigkeit wird in 50 ml Methanol aufgenommen und das Rohöl abgetrennt. Die methanolische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel abgezogen.

Das Rohprodukt wird auf Eduktreste mittels DC getestet

Retentionsfaktoren DC (CH₂Cl₂/Methanol 100/4):

Produkt **1** 0,2 bis 0,45 (löscht gut UV)

Edukt **6** 0,0 bis 0,1 (gut anfärbbar mit KMnO₄)

Literaturangaben:

- [¹] Dr. Wessig, *Laborjournal*
- [²] Kitamara, Tokumaga, Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, **1995**, 2931 – 2932
- [³] Callant, D'Haenens, Vandewalle, *Synth. Commun.*, 14(2), **1984**, 155 – 161