

---

Henrik I. Hansen

---

# En ny syntesevej til *sec*-alkylmethylphosphinater

Kemisk Laboratorium II (organisk kemi)

Kemisk Institut

Københavns Universitet

Specialerapport

# Forord

Specialestudiet beskrevet i denne rapport afslutter min uddannelse til cand.scient. i kemi som beskrevet i §19 i Undervisningsministeriets bekendtgørelse nr. 694 af 30. august 1993 om naturvidenskabelige uddannelser på universiteter m.fl., samt §8 i Studieordning for kandidatuddannelsen i kemi på Københavns Universitet (gældende fra 1. september 1999). Specialestudiet er normeret til 60 ECTS-point.

Rapporten er blevet til på baggrund af mit arbejde med den eksperimentelle del af specialestudiet i følgende perioder:

- marts 1998 – februar 1999
- august 2003 – oktober 2003

Arbejdet er en fortsættelse af undertegnedes bachelorprojekt,<sup>1</sup> og resultaterne af både bachelor- og specialearbejdet er i denne rapport præsenteret i sin helhed, da en opdeling af resultaterne fra de to projekter vil være unaturlig.

Arbejdet er udført på Kemisk Laboratorium II, Kemisk Institut, Københavns Universitet under vejledning af lektor Otto Dahl.

## Tak

Først og fremmest en stor tak til dem, jeg har delt laboratorium med igennem specialetiden: Thomas Boesen, Lotte-Emilie Larsen, Christian Madsen, Brian M. Nielsen, Sandra Lerche Nielsen, Daniel Sejer Pedersen, Asger B. Petersen, Ask Püschl og Mikkel Vestergaard. Projektet er udført i tæt samarbejde med daværende ph.d.-studerende Jan Kehler – en særlig tak til ham for gode forslag, kyndig vejledning, inspiration og generel opmuntring.

Der skal også lyde en tak til det tekniske personale på Kemisk Laboratorium II for reparation af defekte køleskabe, fremstilling af særligt glasapparat, fremskaffelse af sjældne kemikalier m.v. Jeg vil især gerne takke Anne Schlüter for at formidle løsninger på praktiske problemstillinger af næsten enhver art.

Connie Sanchez, H. Lundbeck A/S, fortjener en tak for afprøvningen af valpoat-analogerne.

Jeg er desuden meget taknemmelig for den store hjælp, som Peter I. Hansen og Peter Sestoft har ydet i form af gode råd og vejledning i brugen af L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X i forbindelse med tilblivelsen af denne rapport.

Sidst men ikke mindst skal der lyde en stor tak til min kyndige og tålmodige vejleder Otto Dahl, som altid har haft tid til at svare på spørgsmål, når jeg havde brug for svar.

## Software

Denne rapport er skrevet med brug af følgende software: Windows XP Home Edition, T<sub>E</sub>X 3.141592, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X 2<sub>ε</sub>, MiK<sub>T</sub>E<sub>X</sub> 2.3, T<sub>E</sub>XnicCenter 1 beta 6.01, Yap 0.99h, dvips, dvi<sub>p</sub>dfm, AFPL Ghostscript 8.10, GS View 4.4 og ChemDraw Pro 4.5.

Henrik I. Hansen  
Glostrup, 2. april 2005

# Indhold

<b>Forord</b>	<b>i</b>
<b>Indholdsfortegnelse</b>	<b>iii</b>
<b>1 Resume</b>	<b>1</b>
1.1 Dansk resume . . . . .	1
1.2 Abstract in English . . . . .	2
<b>2 Indledning</b>	<b>3</b>
2.1 Projektets formål . . . . .	3
2.2 Rapportens opbygning . . . . .	4
2.3 Konvention for notation af P=O-bindingen . . . . .	5
<b>3 Baggrund</b>	<b>6</b>
3.1 Phosphinsyrer og fosphinater . . . . .	6
3.1.1 Phosphinsyrers struktur . . . . .	6
3.1.2 Phosphinsyrers syrestyrke . . . . .	7
3.2 Medicinsk interesse . . . . .	7
3.2.1 Isosterer og bioisosterer . . . . .	7
3.2.2 Isoster til carboxylsyrer . . . . .	9
3.2.3 Isoster til alkyl diphosphater og phosphorylede carboxylsyrer . . . . .	11
3.2.4 Isosterer til overgangstilstande ved amid- og esterhydrolyse . . . . .	13
3.3 Syntese af <i>sec</i> -alkylphosphinsyrer . . . . .	14
3.3.1 Alkylering af P-nukleofil med <i>sec</i> -alkylhalogenider eller Michael-acceptorer . . . . .	15
3.3.2 Alkylering af P-elektrofil med sekundære Grignard-reagenser . . . . .	21
3.3.3 Addition af P-radikal til alkener og alkyner . . . . .	26
3.3.4 Oxidation af <i>sec</i> -alkylphosphiner og <i>sec</i> -alkylphosphinoxider . . . . .	28
3.3.5 Alkylering i $\alpha$ -position . . . . .	29
3.3.6 Andre metoder . . . . .	31
3.3.7 Vurdering af de hidtidige metoders anvendelighed og generalitet . . . . .	33
<b>4 Syntesedel</b>	<b>36</b>
4.1 Ethyl methylphosphinat . . . . .	36
4.2 Additions-trinnet . . . . .	38
4.2.1 Pudovik-reaktionen . . . . .	38
4.2.2 Silyl-Abramov-reaktionen . . . . .	41
4.2.3 Stereoisomeri . . . . .	47

---

4.2.4	Scope . . . . .	47
4.3	Deoxygenerings-trinnet . . . . .	49
4.3.1	Den klassiske Barton-McCombie-reduktion . . . . .	49
4.3.2	Dolan-MacMillan-varianten af Barton-McCombie-reduktionen . . . . .	50
4.3.3	Scope / chemoselektivitet . . . . .	54
4.3.4	Katalytisk variant af Barton-McCombie-reduktionen . . . . .	56
4.3.5	Konklusion på deoxygeneringsreaktionerne . . . . .	57
4.3.6	Perspektivering . . . . .	57
4.4	Konklusion på den udviklede metode . . . . .	57
4.5	Hydrolyse af fosphinaterne . . . . .	58
4.5.1	Hydrolyse med TMS-Br . . . . .	58
4.5.2	Stereoselektiv enzymatisk hydrolyse . . . . .	58
<b>5</b>	<b>Medicinalkemi</b>	<b>59</b>
5.1	Valproat . . . . .	59
5.1.1	Valproats virkningsmekanisme og bivirkninger . . . . .	59
5.1.2	Analoger af valproat . . . . .	60
5.1.3	Phosphorholdige analoger af valproat . . . . .	61
5.2	NSAID-stofferne ibuprofen og naproxen . . . . .	62
5.2.1	NSAID-stoffer . . . . .	62
5.2.2	Ibuprofen og naproxen . . . . .	64
5.2.3	Analoger af ibuprofen og naproxen . . . . .	65
5.2.4	Methylphosphinsyreanaloger af ibuprofen og naproxen . . . . .	67
5.2.5	Andre <i>sec</i> -alkylcarboxylsyre-lægemidler . . . . .	67
<b>6</b>	<b>Konklusion</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Eksperimentelle data</b>	<b>71</b>
7.1	Kemikalier, metoder og analyser . . . . .	71
7.2	Ethyl methylphosphinat . . . . .	72
7.3	Pudovik-reaktioner . . . . .	72
7.4	Silyl-Abramov-reaktioner . . . . .	73
7.5	Dolan-MacMillan-deoxygeneringer . . . . .	76
	<b>Forkortelsesliste</b>	<b>80</b>
	<b>Litteratur</b>	<b>82</b>
	<b>Bilag</b>	<b>93</b>
<b>A</b>	<b>Navne-reaktioner</b>	<b>94</b>
A.1	Michaelis-Arbuzov-alkyleringen . . . . .	94
A.1.1	Arbuzov-omlejringen . . . . .	94
A.2	Michaelis-Becker-reaktionen . . . . .	95
A.3	Pudovik-reaktionen . . . . .	95
A.4	Abramov-reaktionen . . . . .	95
A.5	Perkow-reaktionen . . . . .	96
A.6	Clay-Kinnear-Perren-reaktionen . . . . .	96
A.7	McKenna-reaktionen . . . . .	96
<b>B</b>	<b>Artikler</b>	<b>102</b>

---

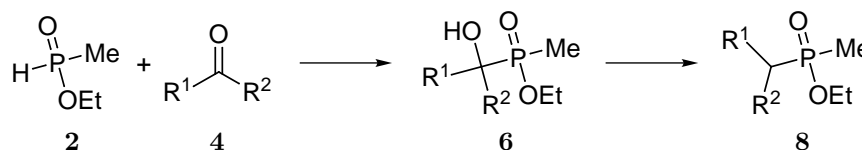
<b>C</b>	<b>NMR-spektre</b>	<b>112</b>
C.0.1	Ethyl methylphosphinat ( <b>2</b> ) . . . . .	113
C.1	Ethyl (1-hydroxy- <i>sec</i> -alkyl)methylphosphinater ( <b>6</b> ) . . . . .	115
C.1.1	Ethyl (1-hydroxycyclohexyl)methylphosphinat ( <b>6a</b> ) . . . . .	116
C.1.2	Ethyl (1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat ( <b>6c</b> ) . . . . .	118
C.1.3	Ethyl (1-hydroxy-1-propylbutyl)methylphosphinat ( <b>6d</b> ) . . . . .	120
C.1.4	Ethyl (1-hydroxy-1-phenylethyl)methylphosphinat ( <b>6f</b> ) . . . . .	122
C.1.5	Ethyl (1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat ( <b>6g</b> ) . . . . .	124
C.1.6	Ethyl (1-hydroxy-1-( <i>p</i> -isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat ( <b>6h</b> ) . . . . .	126
C.1.7	Ethyl (1-hydroxy-1-(6-methoxynaphth-2-yl)methyl)methylphosphinat ( <b>6i</b> ) . . . . .	128
C.1.8	Ethyl (1-hydroxy-1-( <i>p</i> -chlorphenyl)methyl)methylphosphinat ( <b>6j</b> ) . . . . .	130
C.1.9	Ethyl (1-hydroxy-1-( <i>p</i> -bromphenyl)methyl)methylphosphinat ( <b>6k</b> ) . . . . .	132
C.2	Ethyl <i>sec</i> -alkylmethylphosphinater ( <b>8</b> ) . . . . .	134
C.2.1	Ethyl cyclohexylmethylphosphinat ( <b>8a</b> ) . . . . .	135
C.2.2	Ethyl (1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat ( <b>8c</b> ) . . . . .	137
C.2.3	Ethyl (1-propylbutyl)methylphosphinat ( <b>8d</b> ) . . . . .	139
C.2.4	Ethyl (1-phenylethyl)methylphosphinat ( <b>8f</b> ) . . . . .	141
C.2.5	Ethyl (1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat ( <b>8g</b> ) . . . . .	143
C.2.6	Ethyl (1-( <i>p</i> -isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat ( <b>8h</b> ) . . . . .	145
C.2.7	Ethyl (1-(6-methoxynaphth-2-yl)ethyl)methylphosphinat ( <b>8i</b> ) . . . . .	147

# Kapitel 1

## Resume

### 1.1 Dansk resume

I denne specialrapport beskrives udviklingen af en ny syntesevej til *sec*-alkylmethylphosphinater (**8**). Syntesevejen bestod af to trin fra ethyl methylphosphinat (**2**) og en keton til de ønskede produkter.



Ethyl methylphosphinat (**2**) blev fremstillet efter en modificeret litteraturforskrift.

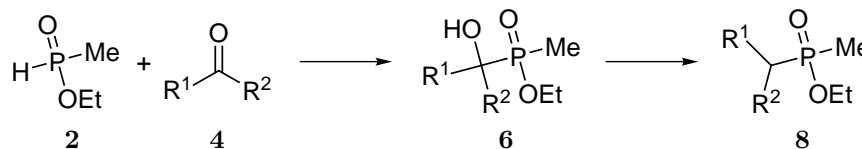
I det første trin blev **2** adderet til 11 forskellige ketoner ved Pudovik- og/eller silyl-Abramov-reaktioner. Kun additionen til cyclohexanon lykkedes med Pudovik-strategien. Silyl-Abramov-addition af **2** til alle de øvrige ketoner, på nær til di-*tert*-butylketon, gav (1-trimethylsilyloxy-*sec*-alkyl)methylphosphinater (**5**) i gode udbytter, og de TMS-beskyttede alkoholer kunne debeskyttes kvantitativt ved opvarmning med triethylamin trihydrofluorid, hvilket gav (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinater (**6**) i udbytter på 61–86 % over to trin. Andre forsøg på debeskyttelse ved brug af methanol/eddikesyre eller saltsyre/acetonitril resulterede kun i delvis fjernelse af TMS-gruppen.

I andet trin blev **6**'s hydroxygruppe deoxygeneret ved brug af en modificeret Barton-McCombie radikal deoxygeneringsforskrift. Alkoholene blev nemt omdannet til deres methyloxalat-estre (**7**), som efterfølgende kunne reduceres med tributyltinhydrid. Udbytterne af *sec*-alkylmethylphosphinater (**8**) var 22–72 % (over to trin). Et arylchlorid blev ikke dehalogeneret under disse betingelser. Derimod blev et arylbromid dehalogeneret under de anvendte deoxygeneringsbetingelser. Andre deoxygeneringsmetoder blev afprøvet, men ingen af dem gav de ønskede produkter.

Methylphosphinsyreanalogerne af valproat, ibuprofen og naproxen blev syntetiseret ved brug af den udviklede metode. Valproatanalogen blev testet for antiepileptisk aktivitet, men den var inaktiv. Ibuprofen- og naproxenanalogen blev ikke testet for deres antiinflammatoriske virkninger.

## 1.2 Abstract in English

This M.Sc. thesis describes the development of a new synthetic route to *sec*-alkylmethylphosphinates (**8**). The route consisted of two steps from ethyl methylphosphinate (**2**) and a ketone to the target compounds.



Ethyl methylphosphinate (**2**) was synthesized using a modified literature procedure.

In the first step **2** was added to 11 different ketones using Pudovik and/or silyl-Abramov reactions. Only the addition to cyclohexanone was successful using the Pudovik approach. Silyl-Abramov addition of **2** to all the remaining ketones, except to di-*tert*-butylketone, gave (1-trimethylsilyloxy-*sec*-alkyl)methylphosphinates (**5**) in good yields, and the TMS-protected alcohols could be quantitatively deprotected by heating with triethylamine trihydrofluoride, giving (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinates (**6**) in yields of 61–86 % over two steps. Other deprotection attempts using methanol/acetic acid or hydrochloric acid/acetonitrile only resulted in partial removal of the TMS group.

In the second step, the hydroxy group of **6** was deoxygenated using a modified Barton-McCombie radical deoxygenation procedure. The alcohols were easily converted to their methyl oxalate esters (**7**), which subsequently could be reduced using tributyltin hydride. The yields of *sec*-alkylmethylphosphinates (**8**) were 22–72 % (over two steps). An aryl chloride was not dehalogenated under these conditions. However, an aryl bromide did undergo dehalogenation under the applied deoxygenation conditions. Other deoxygenation procedures were tried, but none of them gave the desired products.

The methylphosphinic acid analogs of valproate, ibuprofen and naproxen were synthesized using the developed procedure. The valproate analog was tested for its antiepileptic activity, but it showed no activity. The ibuprofen and naproxen analogs were not tested for their antiinflammatory effects.

# Kapitel 2

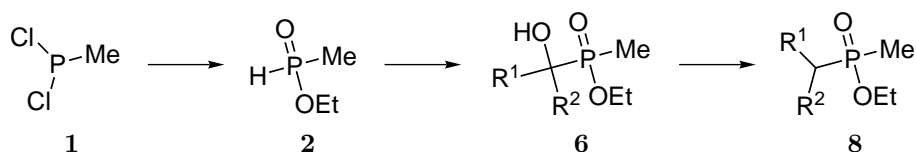
## Indledning

### 2.1 Projektets formål

Projektet beskrevet i denne rapport har følgende formål:

- at undersøge de hidtil publicerede metoder til fremstilling *sec*-alkylphosphinsyrer, og vurdere hvor anvendelige metoderne er til syntese af forskellige *sec*-alkylphosphinsyrer,
- at afprøve en ny syntesevej til *sec*-alkylmethylphosphinater, herunder afprøvning af forskellige reaktionsbetingelser for delvist at optimere disse for reaktionerne i synteserækken,
- at afdække nogle af syntesevejens begrænsninger mht. hvilke funktionelle og rumopfyldende grupper, der tolereres i syntesevejen,
- at sammenligne den afprøvede syntesevej med de hidtidige metoder til fremstilling af *sec*-alkylphosphinsyrer.
- at anvende syntesevejen til fremstilling af nogle få medicinalkemisk interessante *sec*-alkylmethylphosphinsyrer som analoger af biologisk aktive *sec*-alkylcarboxylsyrer,

Den centrale del af projektet er afprøvningen af en ny syntesevej til *sec*-alkylmethylphosphinater. Syntesestrategien kan illustreres ved nedenstående synteserække:



Sekvensen starter med omdannelsen af forbindelsen metyldichlorphosphin (**1**) til ethyl methylphosphinat (**2**). Den videre syntesevej er først en addition af **2** til en keton, hvorved der dannes en ethyl (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinat (**6**). Denne deoxygeneres derpå til en ethyl *sec*-alkylmethylphosphinat (**8**).

Synteserækken er først og fremmest blevet gennemført med forskellige ufunctionaliserede ketoner for at undersøge hvilke reagenser og reaktionsbetingelser, der generelt giver de bedste resultater.

Det er også blevet undersøgt hvor generel metoden er mht. hvor store (rumopfyldende) alkylgrupper  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , der tolereres i additionen af **2** til ketonerne.

Deoxygenerings-trinnets scope blev undersøgt, dvs. reaktionen blev afprøvet på stoffer af typen **6**, hvor  $R^1$  og  $R^2$  indeholdt funktionelle grupper, som også kan reduceres under betingelserne for reduktionen af OH-gruppen.

Endelig blev den fundne metode anvendt til syntese af methylphosphinsyre-analoger af valproat, ibuprofen og naproxen, som alle er *sec*-alkylcarboxylsyrer og i dag anvendes som lægemidler.

Projektet var en del af et større projekt, ledet af Jan Kehler, der handlede om at erstatte carboxylsyrer i medicinalkemisk interessante stoffer med phosphorholdige bioisostere grupper.<sup>2</sup> Undertegnedes del af dette projekt har altså været at arbejde med syntesen af methylphosphinsyre-analoger af *sec*-alkylcarboxylsyrer.

## 2.2 Rapportens opbygning

**Kapitel 3: Baggrund** er en introduktion til phosphinsyrer, deres struktur og egenskaber, samt syntesen af dem. Kapitlet indeholder eksempler på den praktiske anvendelse af phosphinsyrer (og derivater af disse) i medicinal- og biokemien, og en grundig gennemgang af hidtil publicerede metoder til syntese af *sec*-alkylphosphinsyrer samt en diskussion af disse metoders anvendelighed og generalitet. Og der sluttet af med en motivation for det interessante i en ny syntesevej til *sec*-alkylmethylphosphinsyrer.

**Kapitel 4: Syntesedel** er en beskrivelse af det eksperimentelle arbejde, som jeg har udført i specialetiden, og som ligger til grund for denne rapport. Hvert syntesetrin behandles i separate afsnit. De eksperimentelle data er anført i kapitel 7.

**Kapitel 5: Medicinalkemi** handler om de fremstillede stoffer, som er analoger af kendte aktive lægemidler, og deres farmaceutiske interesse og afprøvning.

**Kapitel 6: Konklusion** er konklusionen på specialestudiet.

**Kapitel 7: Eksperimentelle data** indeholder forskrifter og analyseresultater for alle synteserne, herunder tilordnede NMR-data for alle fremstillede stoffer.

**Forkortelsesliste** er en liste over alle anvendte forkortelser i rapporten.

**Litteratur** er en liste over de artikler og bøger, der refereres til i rapporten. Referencerne er nummereret i den rækkefølge, de forekommer i teksten. Referencer til den engelske oversættelse af artikler på russisk er angivet ved den engelske tidsskriftstittel (f.eks. *J. Gen. Chem. USSR*), mens referencer til de tilsvarende originalartikler er angivet ved den russiske titel (f.eks. *Zh. Obshch. Khim.*). I de tilfælde, hvor det ikke var muligt at fremskaffe den engelske oversættelse, refereres der kun til originalartiklen.

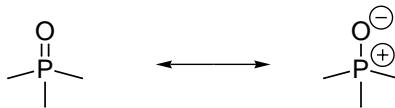
**Bilag A** indeholder en oversigt over særlige navnreaktioner fra phosphorkemien der omtales i rapporten, herunder en samling af hidtil publicerede Pudovik-reaktioner mellem alkyl alkylphosphinater og ketoner.

**Bilag B** indeholder kopier af de tre artikler, der er udgivet om dette specialearbejde.

**Bilag C** er en samling af de optagne  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektre af de fremstillede stoffer.

## 2.3 Konvention for notation af P=O-bindingen

I P=O-bindingen i phosphinsyrer (og andre forbindelser indeholdende en P=O-binding) er der resonans mellem dobbeltbindingsformen og ylidformen.



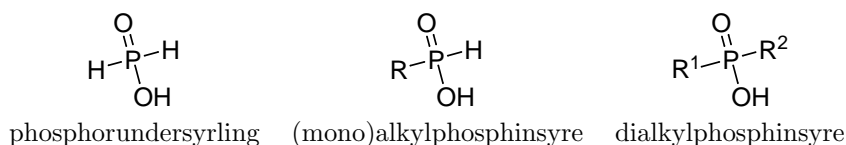
Ylidformen er i hovedparten af alle tilfælde den dominerende resonansform.<sup>3</sup> Men eftersom dobbeltbindingsformen er simplere at tegne og dermed gør strukturformlerne mindre komplicerede, er dobbeltbindingsformen valgt som gennemgående notation for bindingen i denne rapport.

# Kapitel 3

## Baggrund

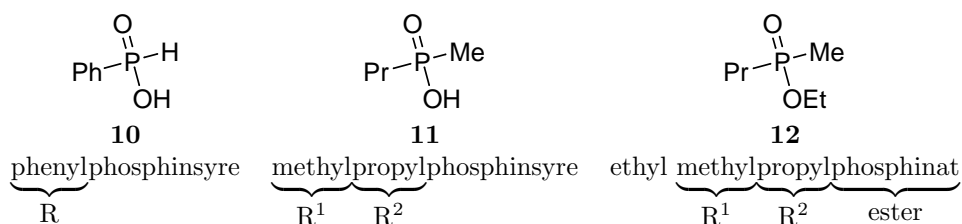
### 3.1 Phosphinsyrer og fosphinater

En *phosphinsyre* er en kemisk forbindelse afledt af phosphorundersyring ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ), hvor et eller to af H-atomerne bundet til phosphor er erstattet af alkylgrupper.



Dialkylphosphinsyrer (og disses derivater) med to ens alkylgrupper ( $\text{R}^1 = \text{R}^2$ ) kaldes *symmetriske*, mens forbindelser med to forskellige alkylgrupper ( $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ ) kaldes *asymmetriske*.

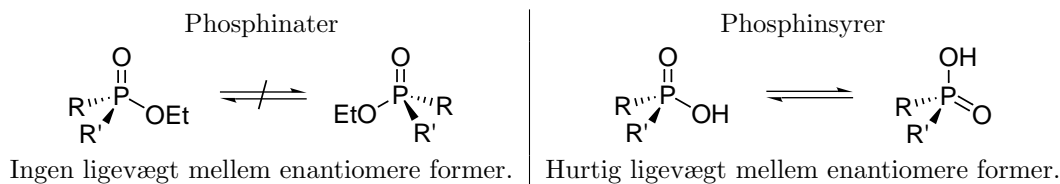
Phosphinsyrer navngives som substituenternes navne efterfulgt af 'phosphinsyre'. Eksempelvis navngives en alkylphosphinsyre med  $\text{R} = \text{Ph}$  som 'phenylphosphinsyre' (**10**). Og tilsvarende navngives en dialkylphosphinsyre med substituenterne  $\text{R}^1 = \text{Pr}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  som 'methylpropylphosphinsyre' (**11**).



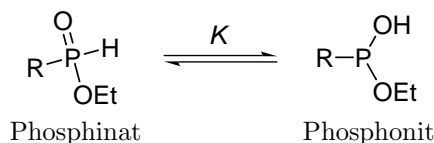
Estre af phosphinsyrer kaldes *fosphinater*. Ethylestere af propylmethylphosphinsyre (**12**) navngives derfor 'ethyl propylmethylphosphinat'.

#### 3.1.1 Phosphinsyrers struktur

Konfigurationen omkring P-atomet i phosphinsyrer og fosphinater er tilnærmelsesvis tetraederisk. I fosphinater er P-atomet et chiralt center, hvis de to alkylsubstituent er forskellige. I phosphinsyrer (og anioner af disse) er dette ikke tilfældet på grund af en hurtig ligevægt mellem de to isomere former, analogt til ligevægten kendt fra carboxylsyrer.



Monoalkylphosphinater er til gengæld i ligevægt med phosphonit-formen, men ligevægten er kraftigt forskudt mod venstre<sup>4-6</sup> med  $K \sim 10^{-7}$ .



### 3.1.2 Phosphinsyrers syrestyrke

Tabel 3.1 indeholder en samling af de hidtil rapporterede syrestyrkekonstanter for dialkylphosphinsyrer,  $R^1R^2POOH$ , i forskellige solventer.

De publicerede  $pK_S$ -værdier (målt i vand) for dialkylphosphinsyrer med ufunctionaliserede alkylgrupper ligger i intervallet 2.32–4.24, med hovedparten i intervallet 2.84–3.56 (se tabel 3.1, side 8). I vandig opløsning er syrerne altså middelstærke syrer, dvs. lidt stærkere end tilsvarende carboxylsyrer.

## 3.2 Medicinalkemisk interesse

### 3.2.1 Isosterer og bioisosterer

*Isostere* funktionelle grupper er forskellige grupper, der strukturelt ligner hinanden med hensyn til form, rumfang, elektronfordeling, hydro-/lipofilitet, hydrogenbindingskapacitet m.m.

*Bioisoster substitution* er princippet om, at en farmakologisk aktiv gruppe (en farmakofor) i en kemisk forbindelse kan erstattes med en isoster gruppe, og at der derved fremkommer en ny kemisk forbindelse med samme farmakologiske virkningsmekanisme og lignende virkning som det oprindelige stof.<sup>21,22</sup> Burger definerer *bioisosterer* som følger:<sup>21</sup>

Bioisosterer er stoffer eller funktionelle grupper, der har næsten samme molekulære form og volumen, tilnærmelsesvis samme elektronfordeling, og som udviser lignende fysiske egenskaber såsom hydrofobicitet. Bioisostere stoffer påvirker de samme biokemisk tilhørende systemer som agonister<sup>a</sup> eller antagonist<sup>b</sup> og derved opnås relaterede biologiske egenskaber.

Bioisostere grupper adskiller sig altså fra isostere grupper ved, at de har samme farmakologiske virkningsmekanisme i et nærmere defineret biokemisk system, hvilket ikke nødvendigvis er tilfældet for isostere grupper.

<sup>a</sup>En receptor *agonist* er et stof, der virker på samme måde på receptoren som en naturlig neurotransmitter.<sup>23</sup>

<sup>b</sup>En receptor *antagonist* er et stof, der hæmmer receptorens funktion ved at blokere adgangen til receptoren for naturlige neurotransmittere.<sup>23</sup>

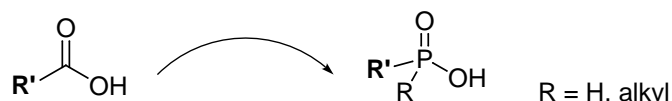
		pK <sub>s</sub> for R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> POOH i diverse solventer							
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	vand	EtOH/vand					andet	Reference
			(7:93)	(40:60)	(75:25)	(80:20)	(95:5)		
Me	Me	3.08	3.13	-	4.72	5.15	6.64	-	7-12
		3.05					6.72	8.33 <sup>a</sup>	13
Et	Et	3.15	-	3.72	-	4.30	6.91	-	12,14
		3.26							7
		3.29							11
Pr	Pr	3.20	-	3.81	-	4.36	-	-	14
		3.46							7
iPr	iPr	3.56	-	-	-	-	-	-	7
Bu	Bu	3.41	3.50	-	5.24	5.63	-	-	7-11
		3.22		3.87		4.40	7.17		12,14
		3.32					7.10	8.73 <sup>a</sup>	13
		3.29							15
iBu	iBu	3.25	3.70	3.94	5.60	5.63	-	-	8-10,14
						4.45			14
<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu	-	-	-	5.75	-	-	-	8
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4.24	-	-	6.26	-	-	-	7,8
Pen	Pen	3.23	-	3.94	-	4.42	-	-	14
iPen	iPen	3.26	-	3.95	-	4.46	-	-	14
Hex	Hex	3.24	-	3.93	-	4.44	-	-	14
Cy	Cy	3.47	-	4.38	-	4.75	-	-	14
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2.84	-	4.06*	-	4.93	6.37	-	12
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3.18	-	4.46*	-	5.29	6.70	-	12
Bn	Bn	-	-	-	-	-	6.35	7.94 <sup>a</sup>	13
Ph	Me	-	-	-	4.50**	-	-	4.18 <sup>b</sup>	16
Ph	CCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	6.90 <sup>c</sup>	17
Ph	Cy	-	-	-	-	-	6.65	-	12
Ph	Ph	2.32	2.32	-	4.10	4.24	5.80	9.95 <sup>c</sup>	9,10,12,17-19
		1.72			4.20**			3.90 <sup>b</sup>	15,16
					4.44**			2.96 <sup>d</sup>	19,20
								3.29 <sup>e</sup>	20
							3.77 <sup>f</sup>	20	
Ph	<i>p</i> -MePh	-	-	-	-	-	-	4.08 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>p</i> -MeOPh	-	-	-	-	-	-	4.23 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>p</i> -ClPh	-	-	-	-	-	-	3.59 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>p</i> -BrPh	-	-	-	-	-	-	3.51 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>m</i> -ClPh	-	-	-	-	-	-	3.41 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>m</i> -BrPh	-	-	-	-	-	-	3.47 <sup>b</sup>	18
Ph	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	-	-	-	-	-	-	2.97 <sup>b</sup>	18
<i>p</i> -MePh	<i>p</i> -MePh	-	2.47	-	-	4.45	-	4.32 <sup>b</sup>	9,10,13,18
								8.01 <sup>a</sup>	13
<i>p</i> -ClPh	CCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	5.09 <sup>c</sup>	17
<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -ClPh	-	1.68	-	-	3.48	-	3.18 <sup>b</sup>	9,10,18
<i>p</i> -BrPh	CCl <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	5.09 <sup>c</sup>	17
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	-	-	-	-	2.37	-	-	9,10

Tabel 3.1: Syrestyrkekonstanter (pK<sub>s</sub>) for phosphinsyrer R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>POOH. \*EtOH/vand (50:50). \*\*EtOH/vand (77:23). <sup>a</sup>EtOH. <sup>b</sup>THF/vand (60:40). <sup>c</sup>Acetone. <sup>d</sup>MeOH/vand (40:60). <sup>e</sup>MeOH/vand (60:40). <sup>f</sup>MeOH/vand (80:20).

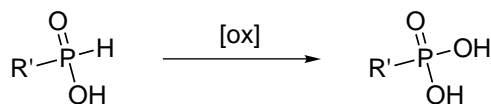
I medicinalkemien er phosphinsyrer hovedsageligt blevet anvendt som (bio)isosterer til carboxylsyrer og diphosphater, samt som analoger af den tetrakoordinerede overgangstilstand ved amid- og esterhydrolyse. I de følgende afsnit beskrives nogle eksempler på phosphinsyrer og phosphinater som analoger til de nævnte stoftyper.

### 3.2.2 Isoster til carboxylsyrer

Man kan opfatte en phosphinsyre som isoster (og evt. bioisoster) til en carboxylsyre.



I phosphinsyren er carboxylsyrens C-atom erstattet af et P-atom, som desuden har en substituent mere end C-atomet i carboxylsyren. Monoalkylphosphinsyrer (R = H) bør være den type phosphinsyre, der strukturelt set minder mest om carboxylsyrer på grund af det forholdsvis lille H-atom. Der er imidlertid den ulempe ved monoalkylphosphinsyrer, at de *in vivo* let oxideres til *alkylphosphonsyrer*.



Nogle af forskellene på carboxylsyrer og phosphinsyrer kan sammenfattes i følgende punkter:

**Konfigurationen** omkring C-atomet i carboxylsyrer er flad med en bindingsvinkel på ca. 120°.

Konfigurationen omkring P-atomet i phosphinsyrer er tilnærmelsesvis tetraederisk med bindingsvinkler på ca. 109°, men denne konfiguration er ret fleksibel og afhængig af substituenterne på P-atomet.

**Syrestyrken** af carboxylsyrer er normalt  $pK_S = 4-5$ , mens phosphinsyrerne er lidt stærkere, normalt i intervallet  $pK_S = 2.8-3.5$  (jf. tabel 3.1).

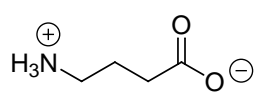
**Polaritet:** C=O-bindingen er svagt polariseret,  $\text{C}^{\delta+}\text{O}^{\delta-}$ , mens P=O-bindingen er kraftigt polariseret<sup>3</sup> og kan bedst beskrives som en ylid-binding:  $\text{P}^+\text{O}^-$ .

**Bindingslængden** af C=O-bindingen er ca. 1.22 Å, mens P=O-bindingen er noget længere – normalt omkring 1.48 Å.<sup>3</sup>

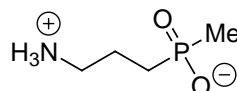
De følgende afsnit indeholder nogle eksempler på phosphinsyreanaloger af forskellige bio- og medicinalkemisk interessante carboxylsyrer.

#### GABA-analoger

Phosphinsyreanaloger til carboxylsyren GABA ( $\gamma$ -aminobutansyre), der fungerer som neurotransmitter inhibitor i centralnervesystemet, har vist sig at binde stærkere til receptorer i hjernen end GABA selv. F.eks. er methylphosphinsyreanalogen af GABA en selektiv  $\text{GABA}_B$  receptor agonist,<sup>24</sup> mens *ethyl*phosphinsyreanalogen og analoger med større alkylgrupper virker som  $\text{GABA}_B$  antagonist.<sup>25</sup>



GABA



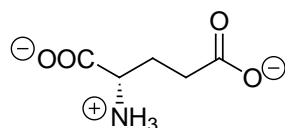
methylphosphinsyreanalogen af GABA

GABA-analogerne 4-amino-1-, -2-, og -3-hydroxybutylphosphinsyre, samt de tilsvarende methylphosphinsyrer er til gengæld ikke aktive i GABA-systemet.<sup>26</sup>

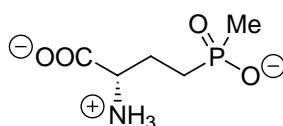
### Glutamat- og PPT-analoger

Phosphinothricin (PPT) er en naturligt forekommende inhibitor af glutamin syntetase (GS), som er et enzym der katalyserer omdannelsen af L-glutamat til L-glutamin.<sup>27,28</sup> Desuden er PPT også et effektivt bredspektret herbicid.

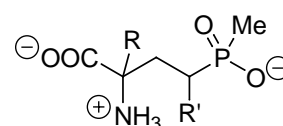
PPT er en methylphosphinsyre-analog af L-glutaminsyre, og Logush *et al.*<sup>27,28</sup> har fremstillet en serie af  $\alpha,\gamma$ -substituerede analoger af PPT for at undersøge mekanismen for PPTs inhibering af GS.



L-glutamat



phosphinothricin (PPT)

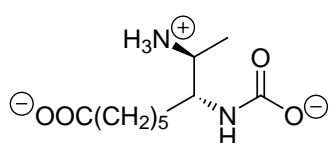
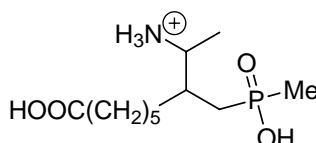
 $\alpha,\gamma$ -substitueret PPT

$R' = \text{Me, OH}; R, R' = -(\text{CH}_2)_3-$

De  $\alpha,\gamma$ -substituerede analoger af PPT er i denne sammenhæng ekstra interessante, fordi det er nogle af de eneste eksempler hidtil på forskning i *sec*-alkylmethylphosphinsyrederivater.

### Inhibitorer af dethiobioton syntetase

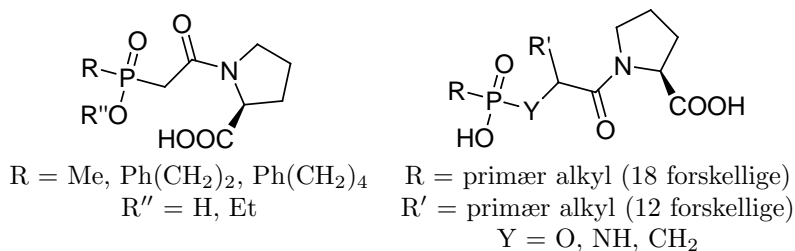
I en serie af phosphorholdige inhibitorer af dethiobiotin syntetase (DTBS) indgår bl.a. to methylphosphinsyrer.<sup>29</sup> Stofferne er designet som analoger af 7,8-diaminopelargonsyre (DAPA) eller N<sup>7</sup>-DAPA-carbamat. Disse stoffer i serien udviste dog kun svag inhibering af DTBS.

N<sup>7</sup>-DAPA-carbamat

Methylphosphinsyreanaloger

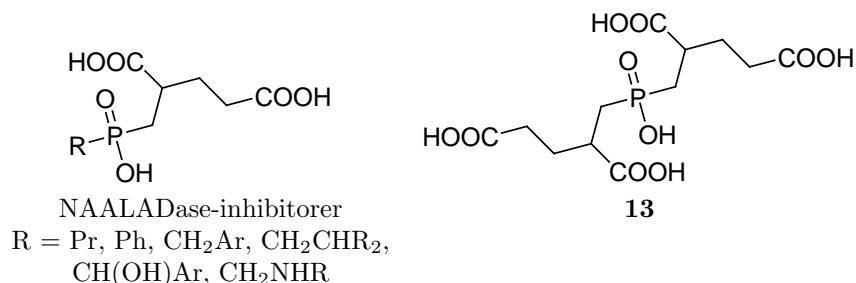
### Inhibitorer af ACE

En serie af phosphin- og phosphonsyrer som inhibitorer af Angiotensin Converting Enzyme (ACE) er rapporteret,<sup>30,31</sup> og strukturerne er angivet nedenfor. Phosphinsyredelen beskrives bl.a. som en stærk ligand til Zn<sup>2+</sup>.<sup>30</sup>



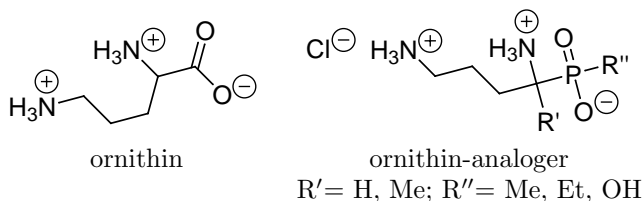
### Inhibitorer af NAALADase

En serie af 21 phosphinsyre-baserede inhibitorer af neuropeptidasen NAALADase er beskrevet af Jackson *et al.*<sup>32</sup> Phosphinsyrerne udgør de mest potente inhibitorer af enzymet til dato, og det allermest potente stof i serien er den symmetriske forbindelse **13**.



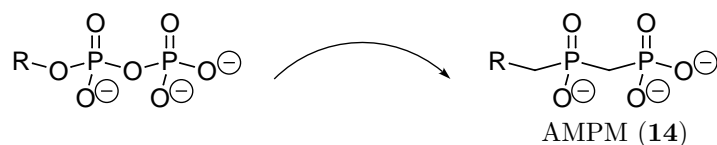
### Ornithin-analoger

Phosphinsyre- og fosfonsyre-analoger af ornithin er fremstillet med henblik på at afprøve deres inhibering af enzymet ornithin decarboxylase og egenskaber over for lymfocyt leukæmi P388.<sup>33</sup> Stofferne blev fundet potente, men deres aktiviteter var meget lave.

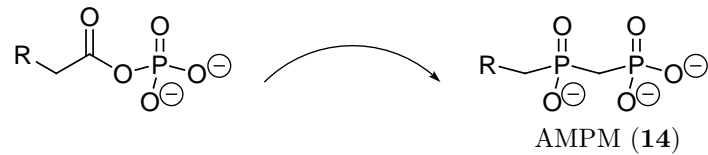


### 3.2.3 Isoster til alkyl diphosfater og phosphorylerede carboxylsyrer

Alkylphosphinylmethylenphosphonater (APMP, **14**) er anvendt som (bio)isosterer til monoalkyl diphosfater. Forskellen på de to stoftyper er, at O-broerne i diphosfaterne er erstattet af  $\text{CH}_2$ -broer. Diphosfater hydrolyseres nemt til alkohol og pyrophosphat, men APMP'er kan ikke hydrolyseres, og er derfor stabile under fysiologiske betingelser.

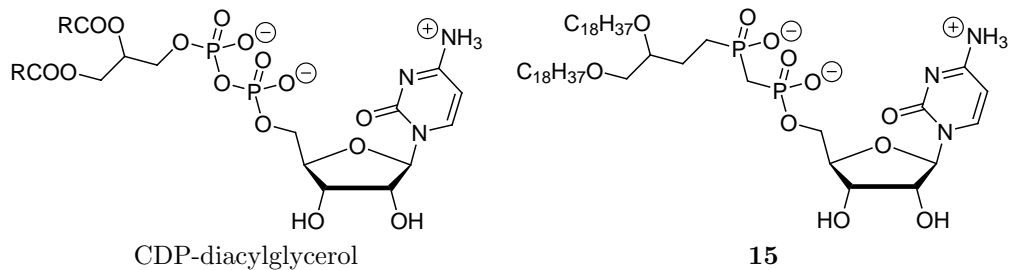


AMPM'er er også isosterer af phosphorylede carboxylsyrer. Igen er forskellen, at AMPM-stofferne ikke kan hydrolyseres.



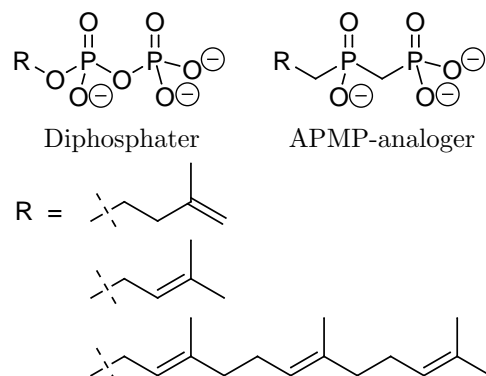
### Inhibitorer af phosphatidylinositol syntetase

En analog (**15**) af CDP-diacylglycerol, hvor diphosphat-gruppen er erstattet af en methylphosphinylmethylphosphonat-gruppe, og de to ester-grupper er erstattet af ether-bindinger, har vist sig at være en kraftig inhibitor af phosphatidylinositol syntetase (PI syntetase).<sup>34,35</sup> Da nucleosid-diphosphater er intermediater i biosyntesen af phospholipider, er denne type analoger således potentielle inhibitorer af dannelsen af den type fedtstoffer.



### Analoger af diphosphat-precursors af isoprenoider

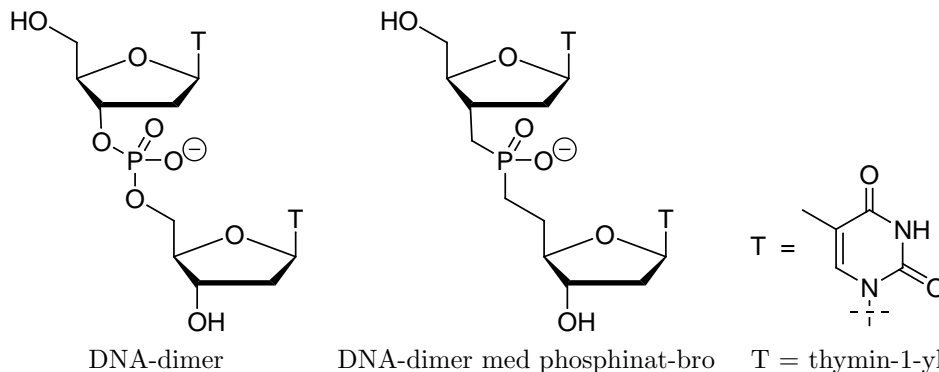
Isopentenyl- og dimethylallyl-diphosphat er precursors for alle isoprenoider. APMP-analogerne af disse diphosphater er fremstillet og afprøvet som inhibitorer af et af de indledende trin i biosyntesen af isopren – kondensationen mellem isopentenyl diphosphat og geraniyl diphosphat, katalyseret af farnesyl diphosphat syntetase. Analogerne er begge gode kompetitive inhibitorer af kondensationen, og isopentenyl-analogen reagerer endda som substrat i reaktionen.<sup>36,37</sup>



### Erstatning af phosphat-broen i dinucleotider med en phosphinat-bro

Nucleosider i DNA-strengene er sammenkoblet ved hjælp af phosphatbroer. Ved at erstatte O-atomerne i phosphatbroen med methylen-grupper fås en phosphinat, som i modsætning til fos-

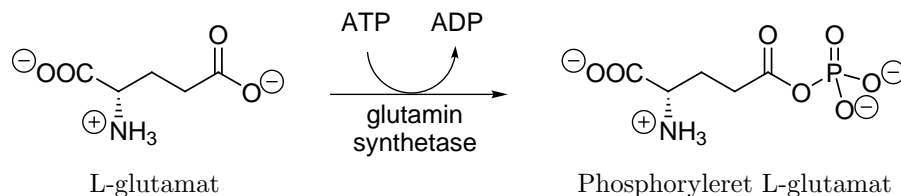
phaten ikke kan hydrolyseres. Collingwood *et al.* har rapporteret om syntesen af et DNA dinucleotid med en phosphinat-bro.<sup>38</sup>



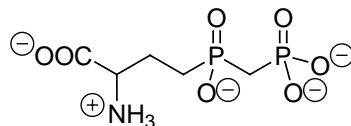
Den modificerede dimer er blevet indbygget i nogle DNA-oligomerer. Sammenlignet med tilsvarende umodificerede oligomerer udviste analogen med phosphinat-broen en væsentlig forhøjet stabilitet over for nedbrydning af 3'-exonucleaser.

### Inhibitorer af glutamin syntetase

Som tidligere beskrevet, er L-glutamat-analogen phosphinothricin (PPT) samt  $\alpha,\gamma$ -alkylerede analoger af PPT inhibitorer af glutamin syntetase (GS). GS katalyserer omdannelsen af glutamat til glutamin, og det første trin i denne omdannelse er en phosphorylering af L-glutamat. Det er også rapporteret, at GS katalyserer phosphoryleringen af PPT.



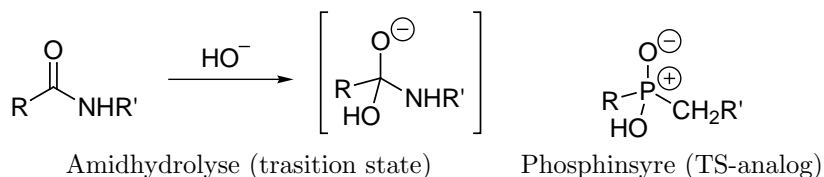
Farrington *et al.* beskriver en serie af analoger af phosphoryleret L-glutamat.<sup>39</sup> Phosphinylmethylenphosfonat-analogen angives at være den mest potente inhibitor af *E. Coli* glutamin syntetase, og stoffets høje affinitet over for enzymet forklares bl.a. ved en stærk interaktion mellem fosfonat-gruppen og  $Mn^{2+}$  i enzymet.



Phosphinat-analog af phosphoryleret L-glutamat

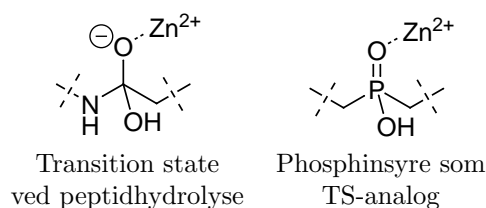
### 3.2.4 Isosterer til overgangstilstande ved amid- og esterhydrolyse

Strukturelt minder phosphinsyrer meget om den tetraederiske overgangstilstand ved hydrolyse af carboxylsyreestre og -amider.

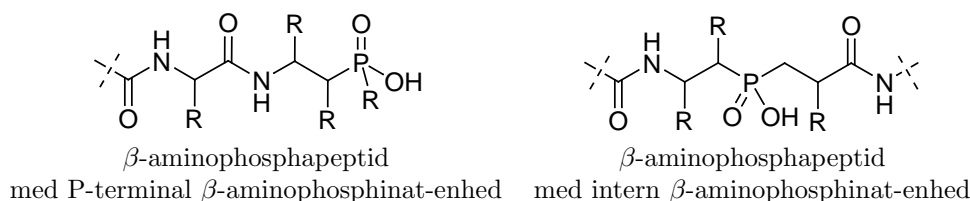


### Peptidbindings-analoger

Phosphinsyrepeptider er en vigtig klasse af Zn-metalloprotease inhibitorer. Også i denne sammenhæng beskrives phosphinsyredelen som en stærk ligand til  $\text{Zn}^{2+}$ , og phosphinsyren er en god transition state analog af en peptidbinding under enzymatisk hydrolyse.<sup>40</sup>



Peptider indeholdende  $\beta$ -aminophosphinsyre-enheder er beskrevet som isosterer til peptider med  $\beta$ -aminosyrer,<sup>41</sup> der fungerer som inhibitorer af visse enzymer. Disse typer stoffer kaldes  $\beta$ -aminophosphapeptider, og peptider indeholdende såvel terminale som interne aminophosphinsyre-enheder er beskrevet.



Flere eksempler på phosphapeptider indeholdende phosphinsyre-enheder er bl.a. rapporteret af Malachowski og Coward.<sup>42,43</sup>

### 3.3 Syntese af *sec*-alkylphosphinsyrer

Som nævnt i foregående afsnit, er phosphinsyrer interessante i mange medicinal- og naturstof-kemiske sammenhænge. En del forskning har derfor de senere år været centreret omkring kemisk syntese og biologisk afprøvning af phosphinsyreanaloger af forskellige lægemidler og naturstoffer. Og det er derfor af stor interesse at have effektive metoder til fremstilling af forskellige phosphinsyrer.

Kun meget få *sec*-alkylphosphinsyrer er imidlertid fremstillet og afprøvet i denne sammenhæng. Det skyldes formentlig, at de er væsentligt sværere tilgængelige end *n*-alkylphosphinsyrer.

Mange methyl-, ethyl- og andre *n*-alkylphosphor-forbindelser samt *tert*-butyl- og arylphosphor-forbindelser er kommercielt tilgængelige eller lette at syntetisere med standardmetoder såsom alkylering og lign. Anderledes er det imidlertid med *sec*-alkylphosphor-forbindelser. Ingen *sec*-alkylphosphinsyrer og kun tre *sec*-alkylphosphinsyrederivater (et chlorid, en ester og et amid) er p.t. tilgængelige fra kommercielle kilder (se tabel 3.2, side 16).

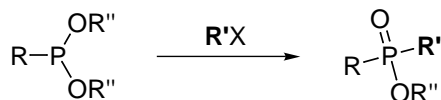
Det skyldes sikkert at det kan være en stor udfordring at sætte den sekundære alkylsubstituent på P-atomet. Fremstillingen af phosphinsyrer med (mindst) en sekundær alkylgruppe er da også kun beskrevet i forholdsvis begrænset omfang i litteraturen.

Her følger en gennemgang af de hidtil publicerede metoder til syntese af *sec*-alkylphosphinsyrer samt syntese af forbindelser, der forholdsvis nemt kan omdannes til disse ved hydrolyse, oxidation o.lign.

### 3.3.1 Alkylering af P-nukleofil med *sec*-alkylhalogenider eller Michael-acceptorer

#### Michaelis-Arbuzov-alkylering af dialkyl alkylphosphonit

Dialkyl alkylphosphoniter,  $\text{RP}(\text{OR}'')_2$ , kan alkyleres ved en Michaelis-Arbuzov-reaktion (jf. bilag A.1), men kun meget få sekundære halogenider reagerer tilfredsstillende. De eneste rapporterede halogenider er isopropyliodid,<sup>44</sup> ethyl 2-brompropionat<sup>45,46</sup> og ethyl 2-chlor-2-phenylacetat.<sup>46</sup> Andre afprøvede *sec*-alkylhalogenider reagerer slet ikke eller eliminerer til alkener.<sup>47,48</sup>



R	R''	R'X	Udbytte	Reference
Ph	iPr	iPrI	95 %	44
Ph	iBu	MeCHBrCOOEt	ikke opgivet	45
Ph	Et	PhCHClCOOEt	69 %	46
Ph	iBu	MeCHBrCOOEt	71 %	46

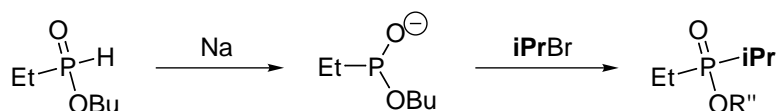
$\text{RP}(\text{OR}'')_2$  er kommercielt tilgængeligt, f.eks. som  $\text{MeP}(\text{OEt})_2$ . Ellers kan det nemt fremstilles<sup>49</sup> fra enten a)  $\text{MePCl}_2$  eller b)  $\text{ClP}(\text{OEt})_2$ , som begge er kommercielt tilgængelige.

Til gengæld er der fremstillet et hav af *sec*-alkylphosphonater (Horner-reagenser med en *sec*-alkylsubstituent på P-atomet) ved Michaelis-Arbuzov-alkylering af triethylphosphit,  $\text{P}(\text{OEt})_3$ , med  $\alpha$ -bromcarboxylsyrestre.<sup>50-57</sup>



#### Alkylering af aktiveret P-nukleofil

Alkylering af monobutyl ethylphosphonit-anionen (Michaelis-Becker-reaktionen) med isoprylbromid giver et udbytte på 26 %.<sup>58</sup>

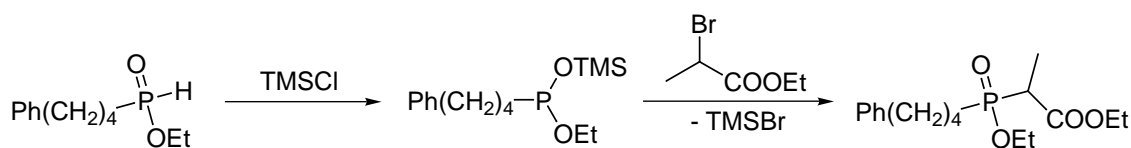


Reaktionsvejen via silyl-aktivering af nukleofilen går i 74 % udbytte med en aktiveret elektrofil.<sup>59</sup>

Tabel 3.2: Kommercielt tilgængelige organophosphorforbindelser med *sec*-alkylsubstituent på P-atomet, som er potentielle udgangstoffer til syntese af *sec*-alkylphosphinsyrer.

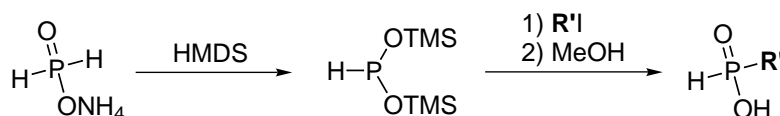
Di- <i>sec</i> -alkylphosphinsyrederivater	
	R = H, Bu
<i>sec</i> -Alkyldichlorphosphiner o.lign.	Di- <i>sec</i> -alkylchlorphosphiner
	R = Me, Et
<i>sec</i> -Alkylphosphonater	
	Y = Cl, OH, OEt Y = Cl, OMe
	R = Et, CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	R = Me, Et, Pr, C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> , propargyl, CH <sub>2</sub> TMS
<i>sec</i> -Alkyl- og di- <i>sec</i> -alkylphosphiner	

I denne oversigt er trialkylphosphiner, trialkylphosphinoxider og tetraalkylphosphonium-forbindelser ikke medtaget, da de ikke let omdannes til phosphinsyrer. Enkelte metoder til omdannelse af visse phosphinoxider og phosphonium-forbindelser er dog beskrevet i afsnit 3.3.4.

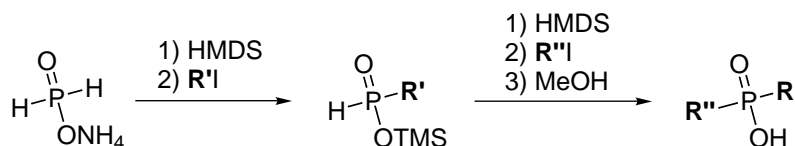


### Mono- og dialkyleringer af TMS-aktiveret ammoniumphosphinat

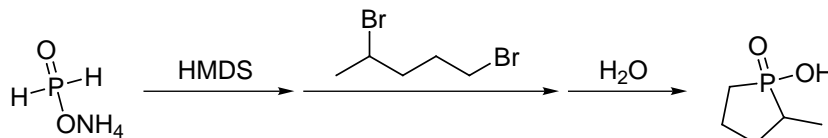
En variation over sidstnævnte metode er enten monoalkylering af ammoniumphosphinat med TMS-aktivering<sup>60</sup> med et udbytte på 58 %, når  $R' = iPr$ ,



eller sekventiel alkylering.<sup>60</sup> Med  $R' = R'' = iPr$  fås et overall udbytte på 67 %. Sekventiel alkylering med  $R' \neq R''$  er ikke beskrevet.



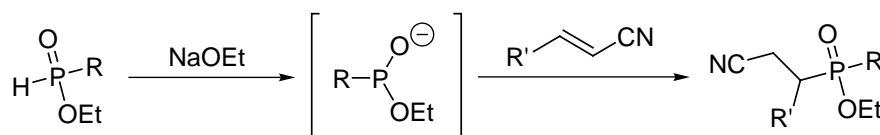
Der er rapporteret en enkelt dialkylering af TMS-aktiveret ammoniumphosphinat med en dielektrofil. Dette er således en farbar vej til cykliske phosphinsyrer. Reaktionens udbytte er 39 %.<sup>61</sup>



### Michael-addition af P-nukleofiler til $\alpha,\beta$ -umættede forbindelser

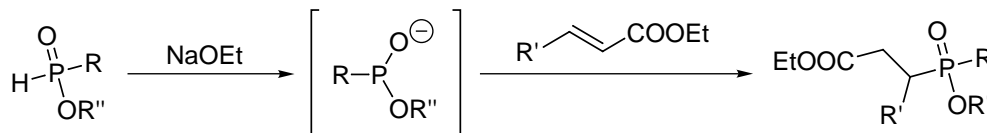
Michael-addition til  $\alpha,\beta$ -umættede forbindelser er næsten udelukkende foretaget med *aktiverede* P-nukleofiler, enten som TMS-phosphonit<sup>24,62-65</sup> eller som phosphonit-anion.<sup>24,66,67</sup>

To referencer rapporterer om Michael-addition af alkylphosphonit-anioner til  $\alpha,\beta$ -umættede nitriler. Anionerne dannes ved deprotonisering af monoalkylphosphinater med NaOEt.



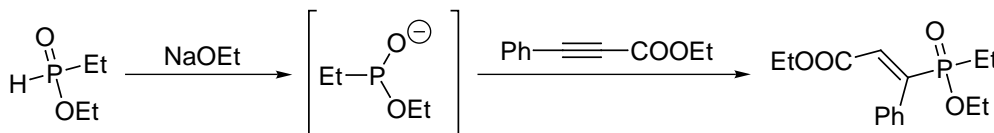
R	R'	Udbytte	Reference
(EtO) <sub>2</sub> CH	Me	66 %	66
(EtO) <sub>2</sub> CH	Bn	58 %	66
(EtO) <sub>2</sub> CH	4-ClBn	51 %	66
Me	Me	40 %	24

Addition af phosphonit-anioner til  $\alpha,\beta$ -umættede estre er også rapporteret.<sup>67</sup>

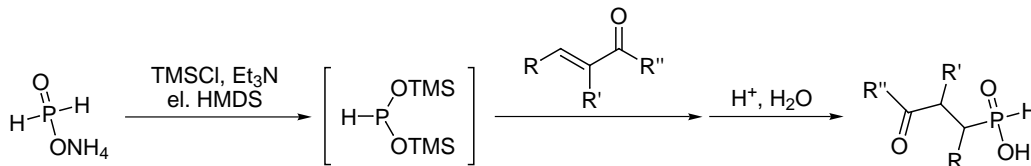


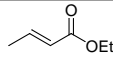
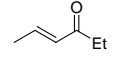
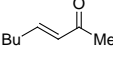
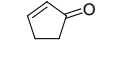
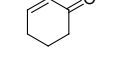
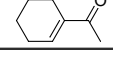
R	R'	R''	Udbytte	Reference
Et	Me	Et	78 %	67
Ph	Me	Et	77 %	67
Et	Ph	Et	76 %	67
Et	Ph	Pr	69 %	67
Et	COOEt	Et	60 %	67
Et	COOEt	Pr	57 %	67

Monoaddition til ethyl 3-phenylpropiolat med ethyl ethylphosphinat giver et udbytte på 30 %.<sup>67</sup>

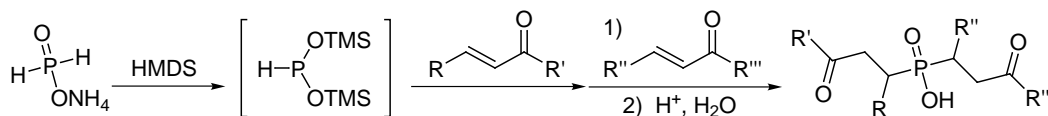


Michael-addition af TMS-phosphonit er beskrevet med både en og to TMS-grupper. Di-TMS-phosphonit dannes ved basisk silylering af ammoniumphosphinat, og Michael-additionen er foretaget med  $\alpha,\beta$ -umættede estre og ketoner som elektrofiler.<sup>62,64</sup>



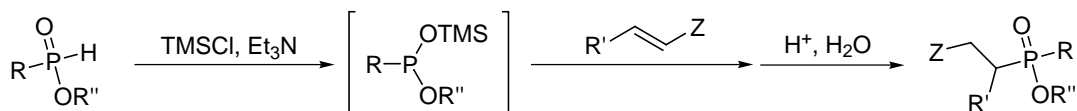
Michael-acceptor	TMS-kilde	Udbytte	Reference
	TMSCl	74 %	62
	HMDS	80 %	64
	HMDS	77 %	64
	HMDS	91 %	64
	HMDS	87 %	64
	HMDS	79 %	64



Det TMS-aktiverede produkt (dvs. inden hydrolyse) kan addere til endnu en Michael-acceptor.<sup>62,64</sup>



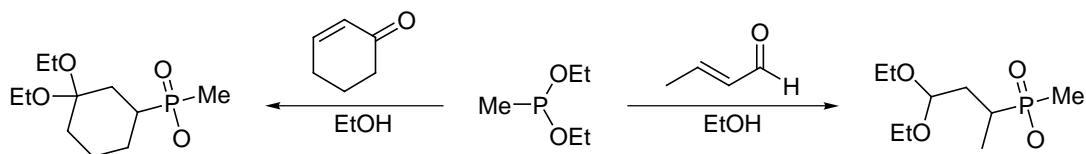
R	R'	R''	R'''	Udbytte	Reference
Me	OEt	H	<i>o</i> t-Bu	77 %	62
H	Pr	Me	Et	83 %	64

Michael-addition af mono-TMS-aktiveret phosphonit,  $\text{RP}(\text{OTMS})(\text{OR}'')$ , dannet ved basisk silyle-ring af monoalkylphosphinater, er rapporteret med én keton<sup>63</sup> og én nitril.<sup>24</sup>

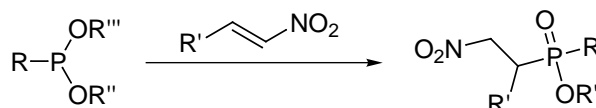



R	R''	Michael-acceptor	Udbytte	Reference
Me	Et	$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	50 %	24
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4$	Et		89 %	63
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4$	H		77 %	63

Konjugeret addition af diethyl methylphosphonit til crotonaldehyd og cyclohexenon er rapporteret af Logusch *et al.*<sup>27</sup> Udbyttet for additionen til cyclohexenon er > 73 %, mens udbyttet for additionen til aldehydet ikke er opgivet.



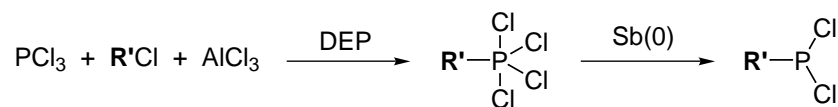
Endelig er Michael-addition af dialkyl alkylphosphonit til nitroalkener beskrevet.<sup>65,68,69</sup>



R	R'	R''	R'''	Udbytte	Reference
Ph	Ph	Et	Et	31.8 %	68
Me	$\text{CCl}_3$	Me	TMS	50 %	65
Ph	$\text{CCl}_3$	Me	TMS	50 %	65
Et		Me	Me	90 %	69

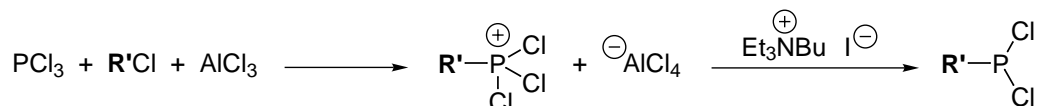
### Syntese af *sec*-alkyldichlorphosphiner ( $\text{RPCl}_2$ ) med efterfølgende hydrolyse

Alkylering af en blanding af phosphortrichlorid ( $\text{PCl}_3$ ) og aluminiumchlorid ( $\text{AlCl}_3$ ) med et alkylhalogenid ( $\text{RX}$ ) kaldes Clay-Kinnear-Perren-reaktionen og kan anvendes til syntese af *sec*-alkyldichlorphosphiner.<sup>70</sup>

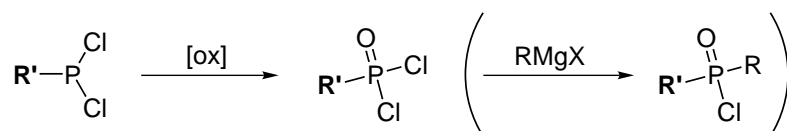


R'Cl	Produkt	Udbytte	Reference
PrCl	iPrPCl <sub>2</sub>	61 %	70
iPrCl	iPrPCl <sub>2</sub>	67 %	70
BuCl	s-BuPCl <sub>2</sub>	85 %	70
s-BuCl	s-BuPCl <sub>2</sub>	40 %	70

Som reduktionsmiddel er også anvendt tetraalkylammonium iodid.<sup>71</sup> Udbyttet af reduktionen er 37 %.

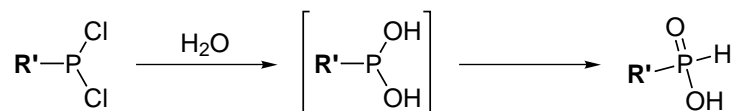


*sec*-Alkyldichlorphosphinerne (R'PCl<sub>2</sub>) kan let oxideres til de tilsvarende phosphorsyredichlorider (R'P(O)Cl<sub>2</sub>), som derefter kan alkyleres med Grignard-reagenser som beskrevet i afsnit 3.3.2.



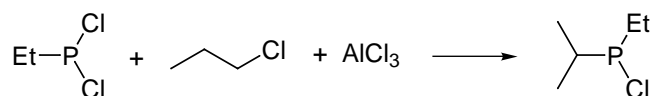
R	Oxidationsmiddel	Udbytte	Reference
iPr	SO <sub>2</sub>	ikke opgivet	72
iPr	O <sub>2</sub>	60 %	70
s-Bu	O <sub>2</sub>	62 %	70

Alternativt kan *sec*-alkyldichlorphosphinerne hydrolyseres til *sec*-alkylphosphinsyrer med vand, eller med alkohol (til dialkyl *sec*-alkylphosphonit) efterfulgt af vand.<sup>73</sup>



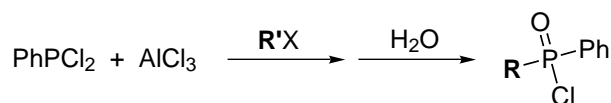
### Syntese af dialkylchlorphosphiner (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>PCl) efterfulgt af hydrolyse og/eller oxidation

Alkylering af ethyldichlorphosphiner (EtPCl<sub>2</sub>) med *n*-propylchlorid i en Clay-Kinnear-Perren-reaktion giver isopropylethyldichlorphosphin (45 %).<sup>74</sup>



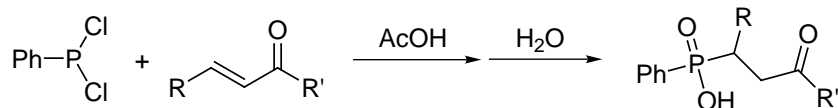
Dialkylchlorphosphiner kan hydrolyseres til dialkylphosphinoxider, som derpå kan oxideres til dialkylphosphinsyrer, som beskrevet på side 23.

I en variant af Clay-Kinnear-Perren-reaktionen reageres komplekset dannet ved opvarmning af PhPCl<sub>2</sub>, R'Cl og AlCl<sub>3</sub> med 1.0 ækv. vand, og derved fås dialkylphosphinsyrechloridet. Reaktionen er udført med R' = iPr, s-Bu, Et<sub>2</sub>CH og Ph(Me)CH, men udbytterne er ikke opgivet.<sup>75</sup>



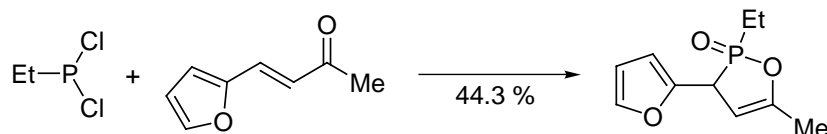
### Addition af alkyldichlorphosphiner (R<sub>2</sub>PCl<sub>2</sub>) til Michael-acceptorer

Phenyldichlorphosphin adderer til  $\alpha,\beta$ -umættede ketoner.<sup>76,77</sup>

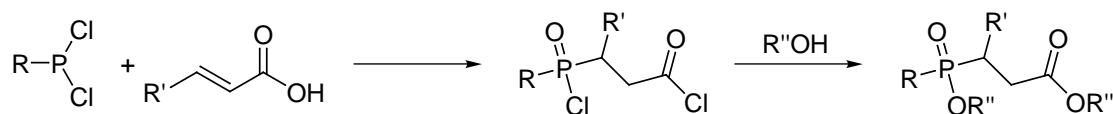


R	R'	Udbytte	Reference
Ph	PhCH=CH	53 %	76,77
PhCH=CH	Ph	64 %	77

Et andet muligt produkt i denne addition er det cykliserede phosphinat.<sup>78</sup>



Khairullin *et al.* rapporterer om konjugeret addition af alkyldichlorphosphiner til  $\alpha,\beta$ -umættede syrer. Udbytteerne er dog generelt dårlige.<sup>78,79</sup>



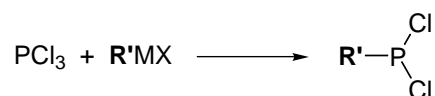
R	R'	R''	Udbytte		Reference
			addition	alkoholyse	
<i>p</i> -MePh	Me	Me	15.1 %	16.7 %	79
<i>p</i> -MePh	Me	Et	15.1 %	14.1 %	79
<i>p</i> -MePh	Me	Pr	15.1 %	12.5 %	79
overall					
Et	Ph	Et	7.6 %		79
Et	Ph	Pr	3.8 %		79
Et	Ph	Bu	3.8 %		79
Et	furan-2-yl	Et	33.3 %		78
Et	thiophen-2-yl	Et	13 %		78

### 3.3.2 Alkylering af P-elektrofil med sekundære Grignard-reagenser

#### Mono- og dialkylering af phosphortrichlorid og -bromid

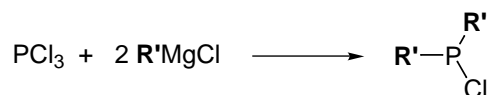
Syntesen af *sec*-alkyldichlorphosphiner (R<sub>2</sub>PCl<sub>2</sub>) ved monoalkylering af PCl<sub>3</sub> med metalorganiske forbindelser har været kendt siden 1880.

De første metoder baserede sig på alkylering af PCl<sub>3</sub> med isopropylmercurichlorid (iPrHgCl).<sup>72,80</sup> Senere er alkyleringer med zink-, cadmium- og magnesium-forbindelser også rapporteret.<sup>81-85</sup>



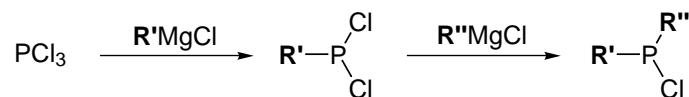
R'MX	Produkt	Udbytte	Reference
iPrHgCl	iPrPCl <sub>2</sub>	ikke opgivet	72,80
iPrZnBr	iPrPCl <sub>2</sub>	ikke opgivet	81
(iPr) <sub>2</sub> Cd	iPrPCl <sub>2</sub>	ikke opgivet	82
iPrMgCl	iPrPCl <sub>2</sub>	65 %	83,84
CyMgCl	CyPCl <sub>2</sub>	ikke opgivet	83
(-)-menthyl-MgCl	(-)-menthyl-PCl <sub>2</sub>	78 %	83,85

Dialkylering af PCl<sub>3</sub> kan udføres med to ækv. sekundært Grignard-reagens (R'MgCl).<sup>86-88</sup>



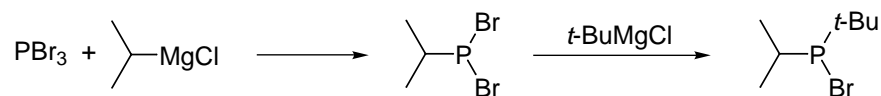
R'	Udbytte	Reference
iPr	55-60 %	87,88
<i>s</i> -Bu	80 %	87
Cy	37-65 %	86,87

Reaktionerne kan også udføres sekventielt, dvs. først alkylering med et ækv. Grignard-reagens, hvorved man får R'PCl<sub>2</sub>, som dermed kan alkyleres med endnu et ækv. Grignard reagens.

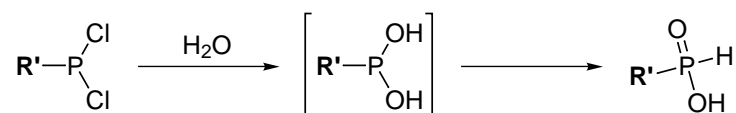


Denne fremgangsmåde åbner op for syntesen af dialkylchlorphosphiner med to forskellige alkylsubstituent, men metoden er kun anvendt til syntesen af den symmetriske forbindelse Cy<sub>2</sub>PCl.<sup>86</sup>

Sekventiel alkylering af PBr<sub>3</sub> er til gengæld udnyttet til syntese af en asymmetrisk dialkylbromphosphin<sup>89</sup> i 47 % udbytte (over 2 trin).



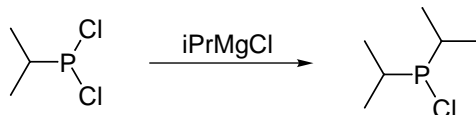
Ved hydrolyse af R'PX<sub>2</sub> fås alkylphosphinsyren R'P(O)HOH.<sup>72</sup>



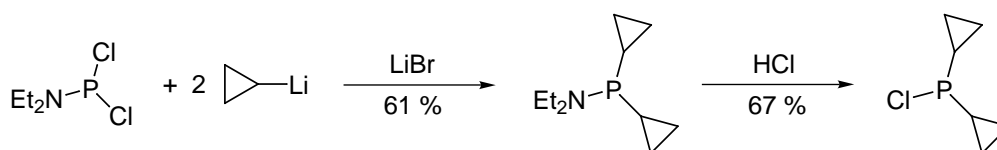
Omdannelse af R'<sub>2</sub>PX til dialkylphosphinsyren R'<sub>2</sub>P(O)OH er beskrevet i næste afsnit.

### Syntese af alkyldichlorphosphiner ved alkylering med Grignard-reagens efterfulgt af hydrolyse og oxidation

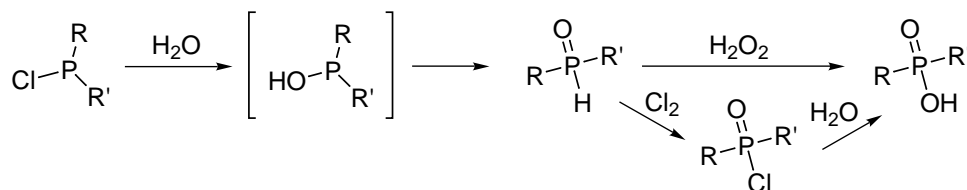
Alkylering af isopropyldichlorphosphin ( $iPrPCl_2$ ) med  $iPrMgCl$  giver diisopropylchlorphosphin ( $(iPr)_2PCl$ ).<sup>83</sup>



Schmidbauer og Schier rapporterer om dialkylering af (diethylamino)dichlorphosphin med to ækvivalenter cyclopropyl lithium.<sup>90</sup> Efterfølgende omdannes amidet til chloridet med vandfri HCl.

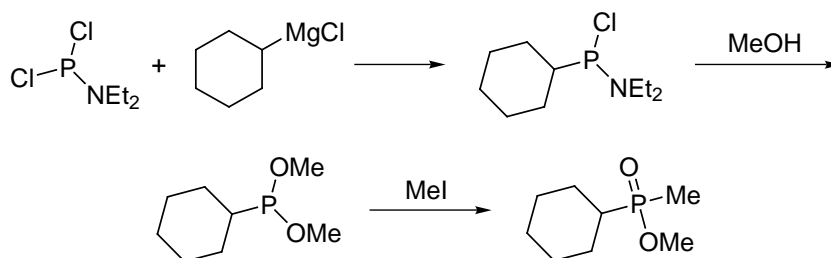


Dialkylchlorphosphiner kan hydrolyseres til dialkylphosphinoxider, som derpå kan oxideres til dialkylphosphinsyrer.<sup>91-93</sup>



### Alkylering af (dialkylamino)dichlorphosphin med Grignard-reagens efterfulgt af alkoholyse og Arbuzov-omlejring

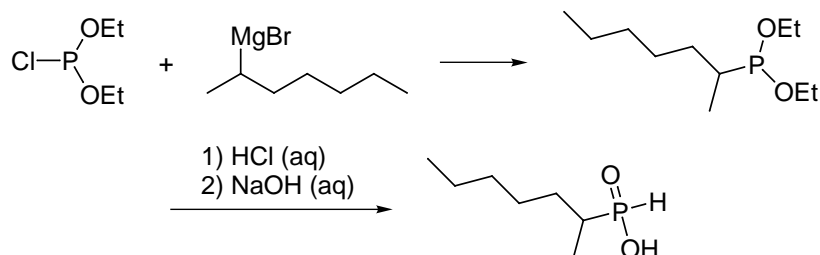
Issleib og Seidel beskriver syntesen af cyclohexyl(diethylamino)chlorphosphin ved alkylering af (diethylamino)dichlorphosphin med cyclohexylmagnesiumchlorid i et udbytte på 57.5%.<sup>86</sup> Efter methanolyse til dimethyl cyclohexylphosphonit og Arbuzov-omlejring med methyljodid (MeI) fås methyl cyclohexylmethylphosphinat.<sup>94</sup>



(Diethylamino)dichlorphosphin er kommercielt tilgængeligt, men kan også fremstilles i højt udbytte fra  $PCl_3$  og  $Et_2NH$ .<sup>95</sup> Og det tilsvarende gælder også for (dimethylamino)dichlorphosphin.<sup>91</sup>

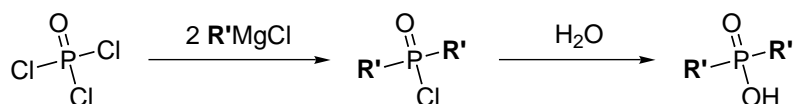
### Alkylering af diethyl chlorphosphonit med Grignard-reagens efterfulgt af hydrolyse

Karanewsky *et al.* rapporterer om alkylering af diethyl chlorphosphonit,  $\text{ClP}(\text{OEt})_2$ , med et sekundært Grignard-reagens, hvilket giver en *sec*-alkylphosphonit (20 %), som kan hydrolyseres til *sec*-alkylphosphinsyren (60 %).<sup>31</sup>



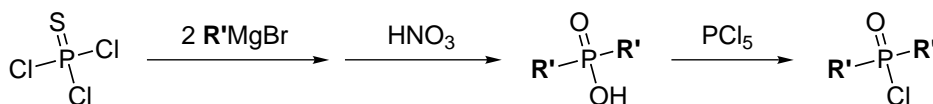
### Dobbelt alkylering af $\text{POCl}_3$ med Grignard-reagens

Dobbelt alkylering af phosphorylchlorid ( $\text{POCl}_3$ ) med to ækvivalenter Grignard-reagens er generelt beskrevet som problematisk på grund af den høje reaktivitet af alle tre Cl-atomer,<sup>96-98</sup> og reaktionen er derfor vanskelig at standse efter to alkyleringer. Men der er rapporteret et godt udbytte (75 %) for  $\text{R}' = \text{cyclohexyl}$ .<sup>99</sup>



### Dobbelt alkylering af $\text{PSCl}_3$ med Grignard-reagens

Dobbelt alkylering af thiophosphorylchlorid ( $\text{PSCl}_3$ ) med to ækvivalenter Grignard-reagens er nemmere at styre, idet reaktiviteten af det tredje Cl-atom er mindre end i phosphorylchlorid ( $\text{POCl}_3$ ).<sup>100</sup> Efterfølgende kan produktet omdannes til phosphinsyre med 30 % salpetersyre, og omdannelsen til syrechlorid foretages med phosphorpentachlorid ( $\text{PCl}_5$ ).

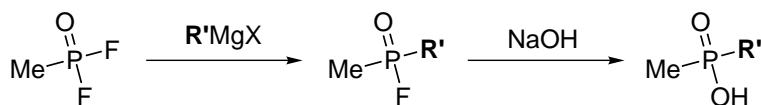


$\text{R}'$	Udbytte	Reference
iPr	37-48 %	96,101
<i>s</i> -Bu	37 %	96

Metoden er kun anvendelig til syntese af symmetriske phosphinsyrechlorider.

### Alkylering af phosphonsyrefluorid med Grignard-reagens

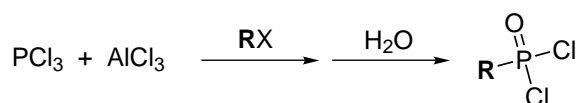
En anden type fremgangsmåde er alkylering af methylphosphonsyredifluorid,  $\text{MeP}(\text{O})\text{F}_2$ , med sekundære Grignard-reagenser. Det er en god metode til fremstilling af asymmetriske phosphinsyrer med methyl som den ene alkylgruppe. Den giver 83 % udbytte, når  $\text{R}' = \text{cyclohexyl}$ .<sup>102</sup>



MeP(O)F<sub>2</sub> er ikke kommercielt tilgængeligt men kan fremstilles i godt udbytte fra MeP(O)Cl<sub>2</sub> og HF<sup>102</sup> eller MeP(O)Cl<sub>2</sub> og NaF.<sup>103</sup>

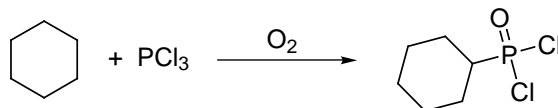
### Alkylering af phosphorsyredichlorider med Grignard-reagens

Phosphorsyredichlorider fremstilles generelt ved Clay-Kinnear-Perren-reaktionen, men der er kun rapporteret synteser med tre sekundære alkylhalogenider.<sup>7,74,104,105</sup> Primære halogenider kan imidlertid også anvendes, da *n*-alkylgruppen omlerjer til den tilsvarende *sec*-alkylgruppe.<sup>74</sup> Komplekset, der dannes ved reaktionen, omdannes ved reaktion med 1 ækv. vand til phosphorsyredichloridet. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel.

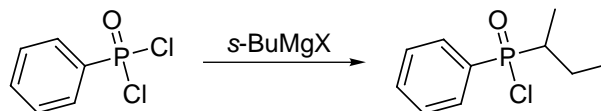


RX	Produkt	Udbytte	Reference
<i>n</i> -PrCl	iPrPOCl <sub>2</sub>	90 %	74
<i>i</i> PrCl	iPrPOCl <sub>2</sub>	39–70 %	7,74,75,104,105
<i>n</i> -BuCl	<i>s</i> -BuPOCl <sub>2</sub>	93 %	74
<i>s</i> -BuCl	<i>s</i> -BuPOCl <sub>2</sub>	78–83 %	7,74,75
<i>s</i> -BuBr	<i>s</i> -BuPOCl <sub>2</sub>	77.5 %	7
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> Cl	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> (CH <sub>3</sub> )CHPOCl <sub>2</sub>	60 %	74
CyCl	CyPOCl <sub>2</sub>	82 %	74

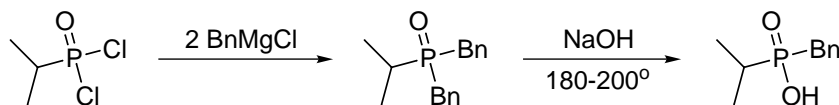
En meget lidt anvendt metode til fremstilling af *sec*-alkylphosphorsyredichlorider er reaktionen mellem PCl<sub>3</sub>, en alkan og ilt. Udbyttet i reaktionen med cyclohexan er 38 %.<sup>106</sup>



For at omdanne alkylphosphorsyredichlorider til dialkylphosphorsyredichlorider, skal det ene Cl-atom substitueres med en alkylgruppe. I litteraturen er der modstridende oplysninger om *mono*alkylering af phosphorsyredichlorider med Grignard-reagenser. Nogle mener, at denne reaktion kun giver spor af det ønskede produkt,<sup>102</sup> mens andre rapporterer at reaktionen er brugbar.<sup>107</sup> Monoalkylering er især problematisk på grund af reaktiviteten af begge Cl-atomer, så reaktionen er vanskelig at stoppe efter én alkylering.<sup>98,108</sup> Der er kun rapporteret en enkelt monoalkylering med et sekundært Grignard-reagens, men udbyttet er ikke opgivet.<sup>75</sup>

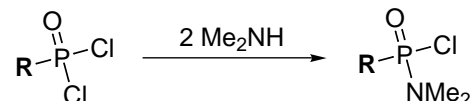


Normalt fås dog dialkylering af phosphorsyredichloridet. Ved alkylering af isopropylphosphorsyredichlorid med 2 ækv. BnMgCl fås det tertiære phosphinoxid.<sup>108</sup> Den ene benzylgruppe kan selektivt fraspaltes ved opvarmning til 180–200° med NaOH (se afsnit 3.3.4), og produktet bliver benzylisopropylphosphinsyre.<sup>108</sup>

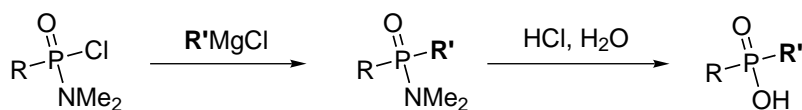


### Alkylering af fosphonamidchloridater med Grignard-reagens

Dialkylering kan undgås ved først at substituere det ene Cl-atom med en dialkylamino-gruppe, som er en dårligere leaving gruppe end chlorid. Omdannelsen af phosphorsyredichlorid til monoamid (fosphonamidchloridat) kan f.eks. foretages med 2 mol dimethylamin med et udbytte på 78 %.<sup>104</sup>



Alkylering af fosphonamidchloridater med et sekundært Grignard-reagens efterfulgt af sur hydrolyse af amidet giver imidlertid dårlige udbytter (5–31 %).<sup>104</sup>



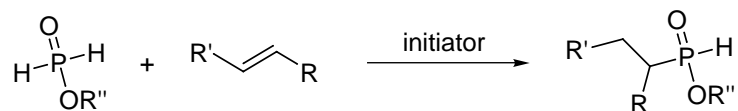
R	R'	Udbytte	Reference
Et	iPr	31 %	104
<i>t</i> -Bu	iPr	5 %	104






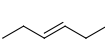



### 3.3.3 Addition af P-radikal til alkener og alkyner

#### Radikal addition af fosphinater til alkener

Æren for udviklingen af radikal addition af fosphinater til alkener kan i høj grad tilskrives Nifant'ev og medarbejdere,<sup>109–111</sup> der arbejdede med denne type reaktioner i 1970'erne, men også nyere metoder er udviklet.<sup>112</sup>

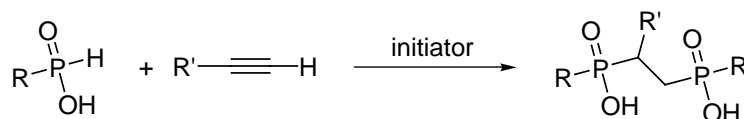
Radikal addition af phosphorundersyrling, dennes anion eller estre til non-terminale alkener sker nemt, og giver *sec*-alkylphosphinsyrer som produkt i generelt høje udbytter.



R''	alken	initiator	Udbytte	Reference
H		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H <sup>+</sup>	91 %	111
Na		(BzO) <sub>2</sub> , H <sup>+</sup>	94 %	111
Na		(BzO) <sub>2</sub> , H <sup>+</sup>	63 %	111
Na		Et <sub>3</sub> B, O <sub>2</sub>	86 %	112
Na		Et <sub>3</sub> B, O <sub>2</sub>	86 %	112
Na		Et <sub>3</sub> B, O <sub>2</sub>	46 %	112
Me		Et <sub>3</sub> B, O <sub>2</sub>	60 %	112
Bu		Et <sub>3</sub> B, O <sub>2</sub>	60 %	112
Bu		<i>t</i> -BuOOH	ikke opgivet	109

Produktet kan addere til endnu et ækv. alken. Det er der beskrevet et enkelt tilfælde af – additionen af cyclohexylphosphinsyre til cyclohexen (udbytte 94 %).<sup>111</sup>

Addition af alkylphosphinsyrer til terminale alkyner er også beskrevet af Nifant'ev *et al.*<sup>110</sup> To ækv. phosphinsyre adderer til alkylen, så diadduktet fås som produkt.



R	R'	initiator	Udbytte	Reference
Ph	Pe	(BzO) <sub>2</sub>	70 %	110
Ph	Hex	<i>t</i> -BuOOH	70 %	110
Cy	Hex	<i>t</i> -BuOOH	54 %	110
Hep	Hex	(BzO) <sub>2</sub>	50 %	110

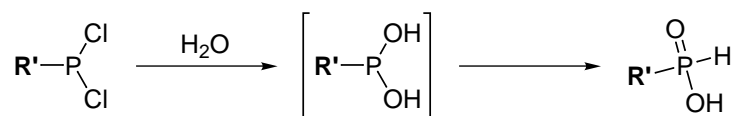
### Radikal addition af PCl<sub>3</sub> til alkenere og alkaner efterfulgt af hydrolyse

Radikal addition af PCl<sub>3</sub> til non-terminale di- og trisubstituerede alkenere under  $\gamma$ -bestråling er beskrevet.<sup>113–115</sup> Som  $\gamma$ -strålingskilde er bl.a. anvendt <sup>60</sup>Co. Gode udbytter (77–94 %) er opnået med de afprøvede alkenere, R = Me, Et, Pr, Bu, Pen; R' = Me, Et, Pr; R'' = Me, samt med cyclohexen.



Det er endda rapporteret, at en blanding af cyclohexan og PCl<sub>3</sub> ved  $\gamma$ -bestråling giver cyclohexyldichlorphosphin i 75–80 % udbytte.<sup>116</sup> Metoden har imidlertid (ikke overraskende) ikke fundet megen praktisk anvendelse.

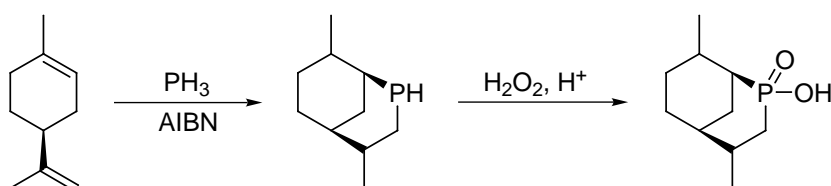
Som tidligere nævnt giver hydrolyse af *sec*-alkyldichlorphosphinerne *sec*-alkylphosphinsyrer.<sup>72</sup>



### 3.3.4 Oxidation af *sec*-alkylphosphiner og *sec*-alkylphosphinoxider

#### Oxidation af sekundær phosphin med *sec*-alkylsubstituent

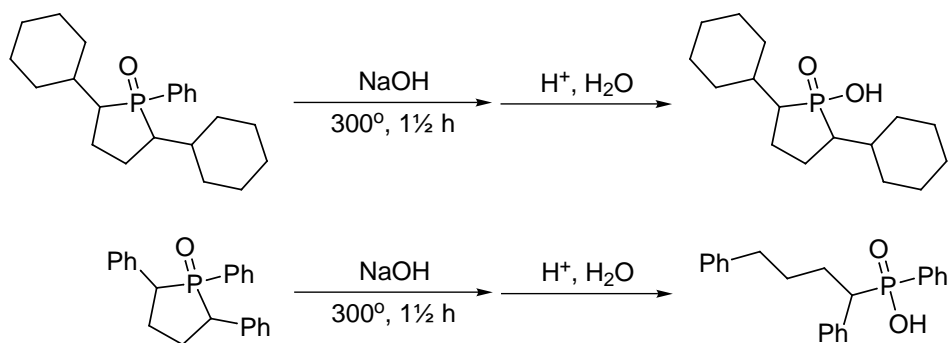
Ved radikal addition af phosphin ( $\text{PH}_3$ ) til (*S*)-(-)-limonen dannes en sekundær phosphin med en *sec*-alkylsubstituent i over 85 % udbytte. Oxidation af denne phosphin med sur hydrogenperoxid giver phosphinsyren (72 %).<sup>117</sup>



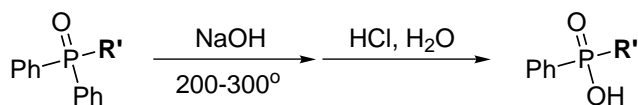
#### Spaltning af tertiært phosphinoxid med NaOH

Tertiære phosphinoxider spaltes ved kraftig opvarmning ( $220\text{--}300^\circ$ ) med natriumhydroxid til disubstituerede phosphinsyrer. Phosphinoxider med en *sec*-alkylsubstituent kan derfor spaltes til *sec*-alkylphosphinsyrer.

Det tertiære phosphinoxids P-substituent fraspaltes i følgende rækkefølge:  $\text{Bn} > \text{Ph} > \text{alkyl}$ ,<sup>107,108</sup> som det også fremgår af disse to spaltninger af cykliske phosphinoxider.<sup>118</sup> I første eksempel spaltes  $\text{Ph} > \text{alkyl}$  (79 %), og i andet eksempel  $\text{Bn} > \text{Ph}$  (89 %):

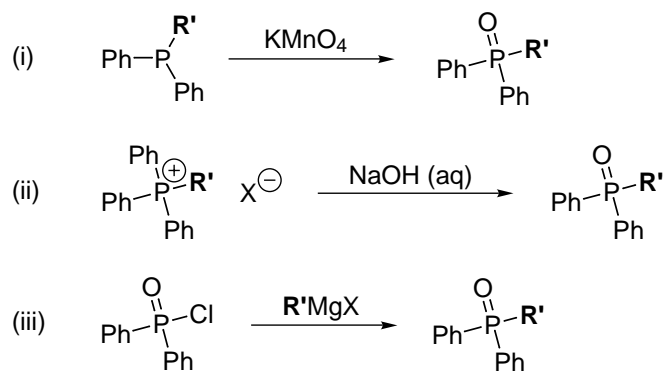


Phenyl vælges som regel som den substituent, der skal fraspaltes, medmindre *sec*-alkylgruppen, som skal forblive bundet til P-atomet, er benzyllisk. Der er rapporteret tre eksempler på spaltning af *sec*-alkyldiphenylphosphinoxider.



R'	Temp.	Udbytte	Reference
cyclohexyl	200–300°	90 %	107
cyclopropyl	220°	79 %	119
iPr	220°	72 %	119

Det tertiære phosphinoxid kan f.eks. fremstilles (i) ved oxidation af en tertiær fosphin<sup>99</sup> (med f.eks.  $\text{KMnO}_4$ ), (ii) ved reaktion af et kvarternært fosphoniums salt med  $\text{NaOH}$ ,<sup>107,119,120</sup> eller (iii) ved alkylering af diphenylphosphinsyrechlorid med et Grignard-reagens.<sup>107</sup>

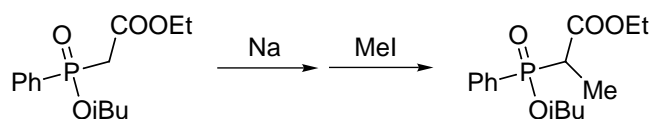


### 3.3.5 Alkylering i $\alpha$ -position

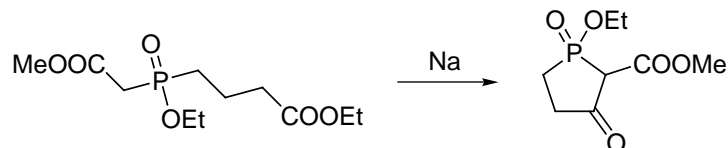
#### $\alpha$ -alkylering af dialkylphosphinater

I betragtning af at phosphino- og phosphoryl-grupper er kendt som kraftige stabilisatorer af  $\alpha$ -anioner,<sup>121–123</sup> som dermed nemt kan dannes, er der publiceret overraskende få  $\alpha$ -alkyleringer af alkylphosphinater. Det skyldes formentlig, at udbytterne i de reaktioner, som er beskrevet, generelt er meget lave. Kun  $\alpha$ -alkyleringer af cykliske phosphinsyrederivater synes at være brugbare i praksis.

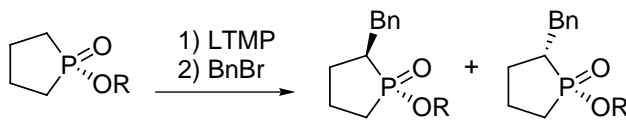
Henning og Hildetag har rapporteret en  $\alpha$ -methylering i dårligt udbytte (13.8 %).<sup>46</sup>



Henning og Forner rapporterer senere om en  $\alpha$ -alkylering i form af en Dieckmann-kondensation.<sup>124</sup> Denne gang er udbyttet endnu lavere (5.5 %).

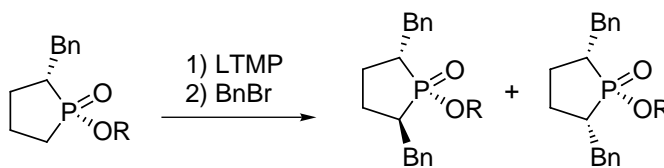


Alkylering af cykliske phosphinsyreamid og -estre går til gengæld i gode udbytter, og reaktionen er stereoselektiv. Selektiviteten i alkyleringsstrinnet kan ændres ved tilsætning af HMPA.

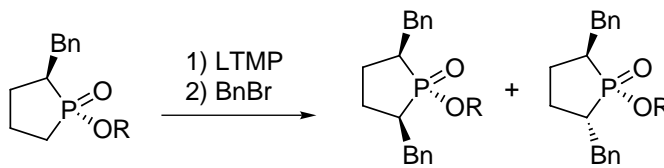


R	Additiv	Produktford.	Udbytte	Reference
Et	-	60:40	91 %	125
Et	2 HMPA	25:75	83 %	125
Et	2 HMPA*	33:66	75 %	125
iPr	-	70:30	72 %	125
iPr	2 HMPA	23:77	78 %	125

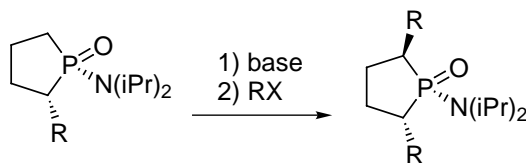
\*HMPA til stede under deprotoniseringen.



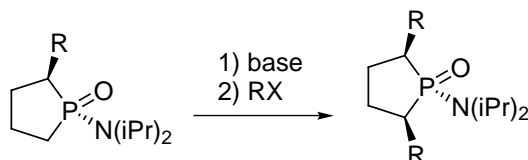
R	Additiv	Produktford.	Udbytte	Reference
Et	-	78:22	78 %	125
Et	2 HMPA	39:61	88 %	125
iPr	-	86:14	75 %	125
iPr	2 HMPA	57:43	71 %	125



R	Additiv	Produktford.	Udbytte	Reference
Et	-	60:40	88 %	125
iPr	-	55:45	59 %	125

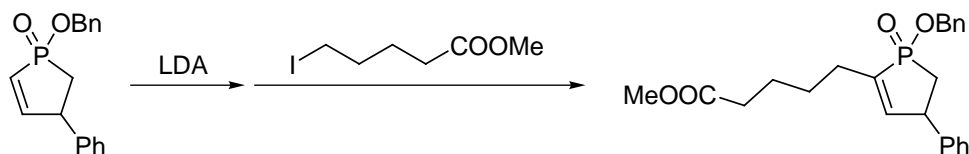


R	base	RX	Udbytte	Reference
Me	LDA	MeI	55 %	126
Bn	LDA	BnBr	18 %	126
Bn	BuLi	BnBr	80 %	126

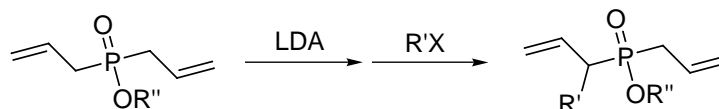


R	base	RX	Udbytte	Reference
Me	LDA	MeI	94 %	126
Bn	LDA	BnBr	86 %	126

På et cyklisk dialkylphosphinat er der foretaget fraspaltning af en vinyllisk proton med efterfølgende alkylering med et alkylodid.<sup>127</sup> Udbyttet er 35 %.

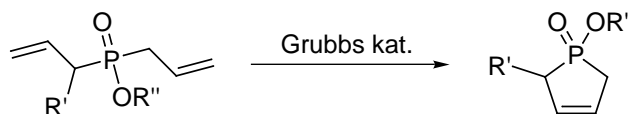


Endelig er der rapporteret to allyliske  $\alpha$ -alkyleringer i moderate udbytter.



R'X	R''	Udbytte	Reference
MeI	Bn	60 %	128
BnBr	Et	35 %	128

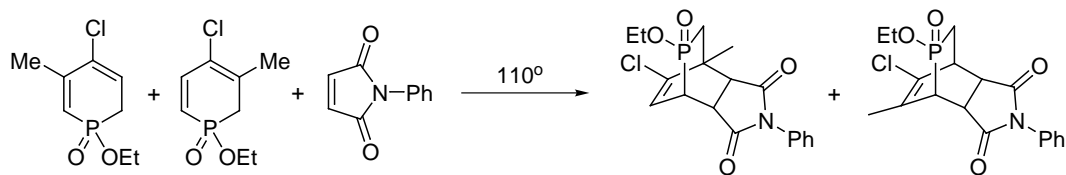
På interessant vis kan produkterne i ovenstående reaktion ringsluttet ved ring closing metathesis katalyseret af Grubbs' katalysator i gode udbytter (66–77 %).<sup>128</sup> Herved fås to nye *sec*-alkylphosphinater.



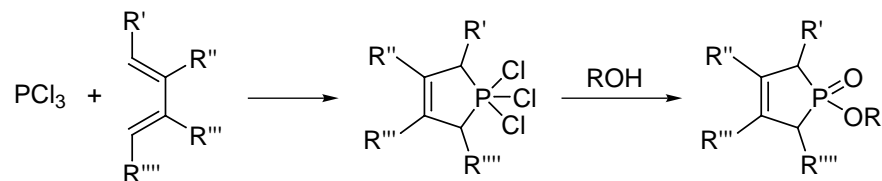
### 3.3.6 Andre metoder

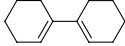
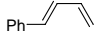
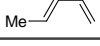
#### Diels-Alder-reaktioner og cheletrope cycloadditioner

Diels-Alder-reaktionen mellem P-ethoxy 4-chlor-3/5-methyldihydrophosphinin og NPMI (*N*-phenylmaleinsyreimid) går i 66 % udbytte.<sup>129</sup>

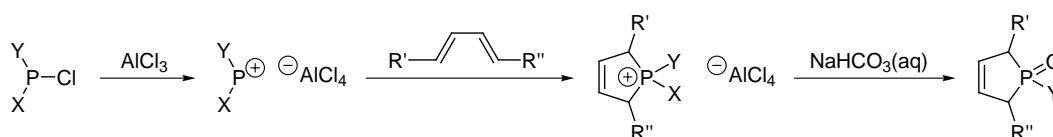


Cycloaddition af PCl<sub>3</sub> til diener giver dialkylphosphortrichlorider efter 5–29 dages reaktion ved 20°. Ved alkoholyse af disse fås *sec*-alkylphosphinater (ved hydrolyse fås *sec*-alkylphosphinsyrer).<sup>130</sup>



Dien	Udbytte		Reference
	Addition	Alkoholyse	
	75.7 %	30.8 %	130
	21.0 %	-	130
	8.7 %	35.3 %	130

Der er også rapporteret om cheletrop cycloaddition af phosphonium-forbindelser til 1- og 1,4-substituerede konjugerede diener, efter en Diels-Alder-lignende mekanisme.

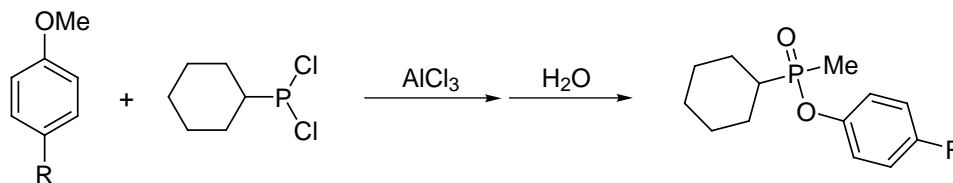


X	Y	R'	R''	Udbytte	Reference
N(iPr) <sub>2</sub>	N(iPr) <sub>2</sub>	Me	H	64 %*	131
N(iPr) <sub>2</sub>	N(iPr) <sub>2</sub>	Me	Me	55 %*	131
Cl	N(iPr) <sub>2</sub>	Me	H	64 %	126
Cl	N(iPr) <sub>2</sub>	Bn	H	65 %	126
Cl	N(iPr) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	46 %	126
Cl	N(iPr) <sub>2</sub>	cycloheptatrien		35 %	132

\*Udbytte inden hydrolyse.

### Insertion af phosphonium i O-Me-bindingen i anisoler

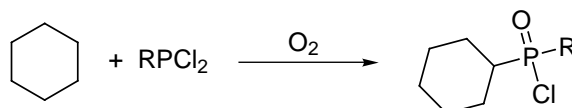
Et eksotisk eksempel er denne insertion af  $\text{CyP}^+\text{Cl}$  i O-Me-bindingen i anisol og *p*-methylanisol, efterfulgt af behandling med vand.<sup>133</sup>



R	Udbytte	Reference
Me	60 %	133
H	40 %	133

### Oxidativ alkylering af alkyldichlorphosphiner

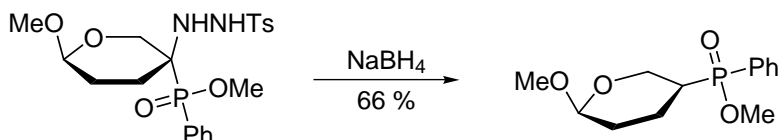
Oxidativ alkylering af alkyldichlorphosphiner med en alkan og ilt giver dialkyldichlorphosphinylchlorider.



R	Udbytte	Reference
Me	< 44 %	134
Et	< 68 %	134
Ph	36 %	135

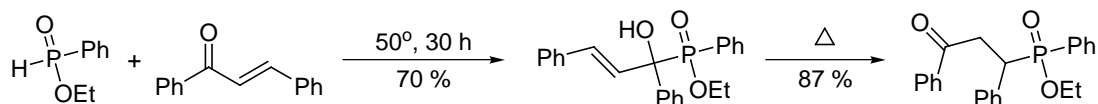
### Reduktion af $\alpha$ -hydrazinophosphinater

Ved Pudovik-addition (jf. bilag A.3) af methyl phenylphosphinat til en hydrazon fås en  $\alpha$ -hydrazinophosphinat. Hydrazino-gruppen kan reduceres til H med natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ).<sup>136</sup>



### Omløjring af $\alpha$ -hydroxyallylphosphinater

Ved Pudovik-addition (bilag A.3) af ethyl phenylphosphinat til chalcon får man en  $\alpha$ -hydroxyallylphosphinat-forbindelse, som ved opvarmning omløjrer til 3-oxoalkylphosphinat-forbindelsen.<sup>137</sup>



### 3.3.7 Vurdering af de hidtidige metoders anvendelighed og generalitet

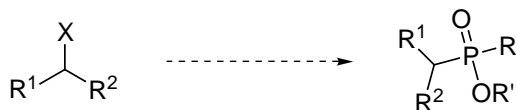
I det følgende har jeg udvalgt de mest generelle metoder omtalt i foregående gennemgang af de hidtil publicerede metoder til syntese *sec*-alkylphosphinater. Metodernes fordele og ulemper vil blive diskuteret for at kunne vurdere, hvor anvendelige og generelle de er til fremstillingen af forskellige *sec*-alkylphosphinater.

Det er meningen at denne diskussion skal danne grundlag for en sammenligning af disse metoder med den nye metode beskrevet i kapitel 4.

Fra metode til metode er det selvfølgelig forskelligt, hvor *sec*-alkylgruppen 'kommer fra' og hvordan den indføres. Og diskussionen er derfor opdelt efter oprindelsen af *sec*-alkylgruppen.

#### Fra halogenid til *sec*-alkylphosphinat

Som tidligere nævnt kan indførelse af *sec*-alkylgrupper i phosphinater kan ske ved alkylering af P-nukleofiler med sekundære halogenider, f.eks. ved Arbuzov- og Michaelis-Becker-reaktioner.

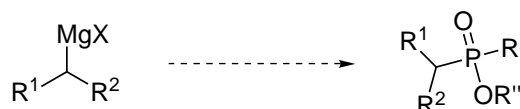


Reaktionen må imidlertid anses for at være af lille præparativ betydning, fordi kun reaktioner med meget få *sec*-alkylhalogenider er publiceret. Kun isopropylbromid og -iodid, samt  $\alpha$ -chlor- og  $\alpha$ -bromcarboxylsyreestre er rapporteret at kunne indgå i denne reaktionstype. Det skyldes formentlig, at  $\text{S}_{\text{N}}2$ -substitutioner på sekundære halogenider normalt er vanskelige.

En anden vej til alkylering af P-forbindelser med halogenider er via Clay-Kinnear-Perren-reaktionen. Fordelen ved denne reaktion er, at udbytterne generelt er gode, og at alkylering med både primære og sekundære halogenider giver *sec*-alkylphosphorforbindelser. Det åbner op for en udnyttelse af, at mange flere primære end sekundære alkylchlorider er kommercielt tilgængelige. Igen kan en

ulempe ved reaktionen være, at kun isopropyl-, *sec*-butyl, cyclohexyl- og *sec*-hexadecyl-phosphorforbindelser er rapporteret.

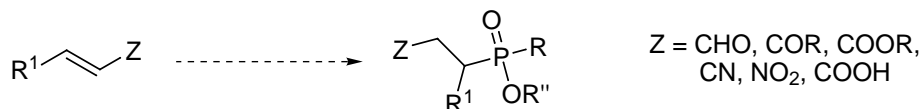
Den sidste vej til *sec*-alkylphosphinater fra sekundære halogenider, som skal nævnes i denne sammenhæng, er alkylering af phosphorforbindelser med halogenidernes Grignard-reagenser.



Alkylering af P-Cl- eller P-Br-forbindelser med Grignard-reagenser er der mange eksempler på i litteraturen, og det må vurderes at være en ret generel reaktion. Den kan imidlertid være svær at styre i forbindelse med monoalkylering af phosphorsyredichlorider, men det er der som nævnt rapporteret løsninger på. Ulempen ved reaktionen er, at phosphorforbindelsen ikke må indeholde elektrofile grupper som f.eks. ketoner, estre og halogenider, eller sure grupper som f.eks. carboxylsyrer og alkoholer.

#### Fra $\alpha,\beta$ -umættet-forbindelse til *sec*-alkylphosphinat

Den mest generelle af de nævnte metoder er uden tvivl Michael-addition af P-nukleofiler til  $\alpha,\beta$ -umættede forbindelser.



Der er rapporteret temmelig mange eksempler på reaktioner af denne type, og både  $\alpha,\beta$ -umættede ketoner, estre, nitriler, aldehyder, carboxylsyrer og nitroforbindelser reagerer i denne reaktion. En af de største ulemper ved reaktionen er imidlertid, at *sec*-alkylphosphinaten efter reaktionen altid vil indeholde en funktionel gruppe i  $\beta$ -position – men dette kan i visse tilfælde også være en fordel.

#### Fra alken til *sec*-alkylphosphinat

Radikal addition af P-radikaler til alken og alkyner virker også umiddelbart som en ret generel reaktion, idet der er rapporteret om addition til mange forskellige alken i høje udbytter.



Men det er stort set kun Nifant'ev *et al.*, der har beskrevet reaktionen, og for at kunne vurdere reaktionen som generelt anvendelig til syntese af *sec*-alkylphosphinater er det nok nødvendigt med nogle flere eksempler på denne reaktion fra andre end netop Nifant'ev.

#### Fra *n*-alkyl- til *sec*-alkylphosphinat ved $\alpha$ -alkylering

Som nævnt er udbytterne ved  $\alpha$ -alkylering af *n*-alkylphosphinater generel ret lave for ikke-cykliske forbindelser, og derfor er disse reaktioner kun af lav præparativ interesse. For cykliske forbindelser er udbytterne til gengæld ret gode, og alkylering af *cykliske* phosphinater må anses for at være en generelt anvendelig metode.



### Fra diphenyl-*sec*-alkylphosphinoxid til *sec*-alkylphosphinat

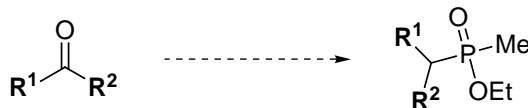
Flere af ovenstående metoder kan også anvendes til syntese af diphenyl-*sec*-alkylphosphinoxider, der som nævnt kan være precursorer for *sec*-alkylphosphinater. Og fordelene ved denne metode er netop, at der er mange synteseveje til phosphinoxidet.



Der er en del eksempler på kløvningsen af denne type forbindelser ved opvarmning til 200–300° med fast NaOH. Udbytteerne er generelt gode, men den største ulempe ved reaktionen er de barske reaktionsbetingelser, der kraftigt begrænser viften af funktionelle grupper, der kan overleve reaktionen.

### En ny syntesevej til *sec*-alkylphosphinater

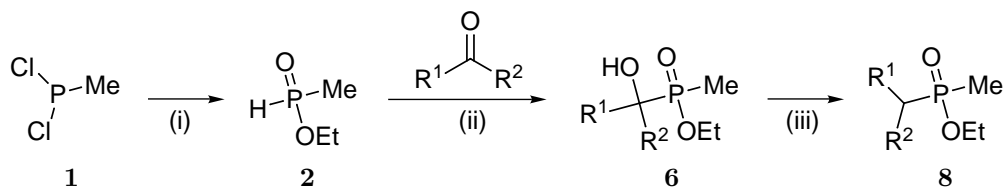
Kun få af de mange publicerede metoder er meget generelle, og derfor er der stadig behov for supplerende metoder til de ovenfor nævnte. I næste afsnit præsenteres udviklingen af en ny metode til syntese af *sec*-alkylphosphinater, hvor *sec*-alkylgruppen stammer fra en keton.



## Kapitel 4

# Syntesedel

Dette kapitel handler om den eksperimentelle del af mit arbejde med at udvikle og gennemføre synteserne af *sec*-alkylmethylphosphinater (**8**) ved nedenstående syntese­strategi.



Syntesedelen af projektet falder naturligt i tre trin:

- Syntesen af ethyl methylphosphinat (**2**) ud fra methyldichlorphosphin (**1**) – afsnit 4.1.
- Synteserne af ethyl (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinater (**6**) ved addition af **2** til forskellige ketoner ved hhv. Pudovik-reaktioner (afsnit 4.2.1) og Abramov-reaktioner (afsnit 4.2.2).
- Deoxygeneringerne til ethyl *sec*-alkylmethylphosphinater (**8**) ved Barton-McCombie-reaktioner – afsnit 4.3.

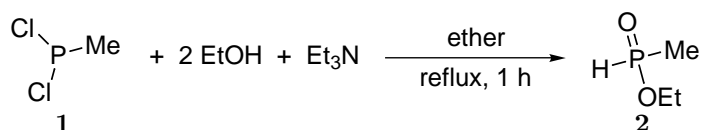
Hydrolysen af **8** er kort beskrevet i afsnit 4.5.

Fokus i denne del af projektet var først og fremmest at finde betingelser i de enkelte trin, der gav gode udbytter af de produkterne i de enkelte trin. Herefter blev det undersøgt, hvor generelle de udviklede synteser var med hensyn til

- størrelsen af alkylgrupperne R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> der tolereres i additionstrinnet (ii),
- hvilke andre funktionelle grupper, der tolereres i deoxygeneringstrinnet (iii).

### 4.1 Ethyl methylphosphinat

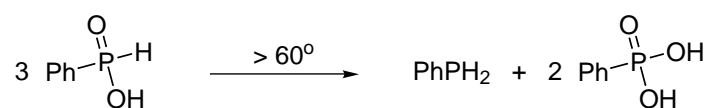
Fremstillingen af udgangsstoffet for syntesen, ethyl methylphosphinat (**2**), blev foretaget som beskrevet af Petrov *et al.*:<sup>138</sup>



Syntesen anvender methyldichlorphosphin ( $\text{MePCl}_2$ , **1**) som udgangsstof. Kommercielle kilder til dette stof er svære at finde, men det er tilgængeligt fra Strem Chemicals. Jeg var så heldig, at laboratoriet var i besiddelse af en (gammel) flaske  $\text{MePCl}_2$  fra Hoechst.

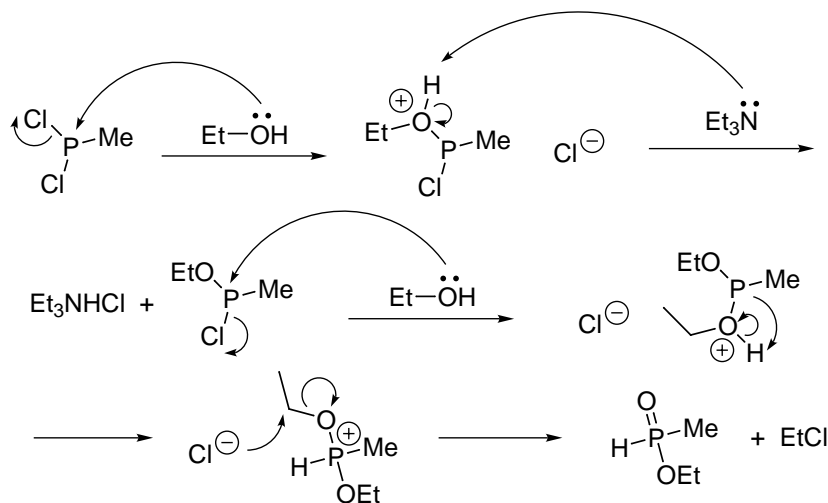
I 0.50 mol skala gav syntesen et udbytte på 35 g (65 %) af det ønskede produkt, der er rent ifølge  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{31}\text{P-NMR}$  og GC-MS, og koger ved  $71\text{--}75^\circ / 18 \text{ mm}$  (litt.  $70^\circ$  (15 mm),  $^{138}$   $60\text{--}61^\circ$  (8 mm) $^{139}$ ). Produktet dekomponerer dog delvist under destillationen – formentlig på grund af termisk ustabilitet – til meget ildelugtende forbindelser, sandsynligvis bl.a. methylphosphin, bedømt ud fra lugten.

Guichard har foretaget en lignende observation. $^{72}$  Han beskriver, at phenylphosphinsyre ved opvarmning over  $60^\circ$  disproportionerer til phenylphosphin og phenylphosphonsyre.



Denne dekomponering kan undgås ved at destillere **2** ved lavere tryk (0.8 mm), hvor det har et kogepunkt på ca.  $25^\circ$ . Inden destillation indeholder produktet ifølge  $^1\text{H-NMR}$  ca. 20 % ethanol, så destillationstrinnet kan altså ikke elimineres fra oprensningen.

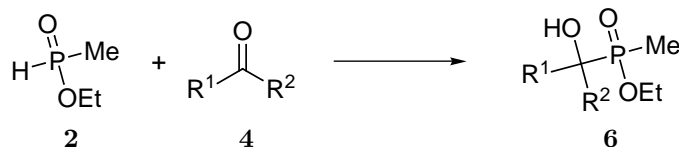
En sandsynlig mekanisme for reaktionen er følgende:



Produktet (**2**) er en klar væske, som formentlig oxideres langsomt af oxygen til ethyl methylphosphonat. Men det er stabilt ved opbevaring ved  $-18^\circ$  under nitrogen i månedsvis.

## 4.2 Additions-trinnet

Det andet trin i syntese-strategien er dannelsen af ethyl (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinater (**6**) ud fra ethyl methylphosphinat (**2**) og diverse ketoner.



To forskellige fremgangsmåder for reaktionen mellem keton og **2** blev afprøvet. Først prøvede jeg den klassiske basekatalyserede Pudovik-reaktion på et udvalg af ketoner og med to forskellige baser. Denne metode viste sig udmærket for cyclohexanon, mens resultaterne var blandede, når andre ketoner indgik i reaktionen. Dette er beskrevet i afsnit 4.2.1.

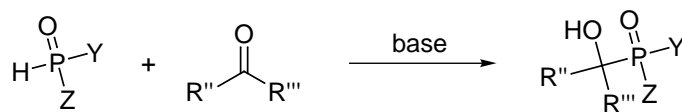
Til gengæld viste Abramov-reaktionen via trivalent TMS-phosphonit (**3**) sig at være anvendelig på alle afprøvede ketoner, på nær en ekstremt sterisk hindret keton (di-*tert*-butylketon). Abramov-strategien forlænger imidlertid syntesen med to trin: først aktivering af **2** og efterfølgende afbrydelse af TMS-gruppen. Afsnit 4.2.2 handler om disse Abramov-reaktioner.

Terminologien (Pudovik vs. Abramov) er imidlertid en anelse usikker. F.eks. betegner Edmundson<sup>140</sup> og Nifat'ev<sup>4</sup> den reaktion, der ovenfor defineres som Pudovik-reaktionen, som 'den såkaldte Abramov-reaktion'.

For at undgå unødigt forvirring om terminologien i resten af denne rapport, der det de overfor (og i bilag A) definerede reaktionsnavne, der anvendes i de følgende afsnit. Og det syntes også at være den fremtrædende terminologi i litteraturen.

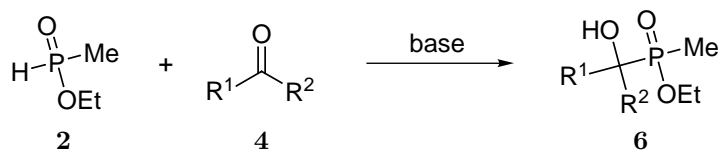
### 4.2.1 Pudovik-reaktionen

Pudovik-reaktionen<sup>141,142</sup> er en (evt. basekatalyseret) addition af phosphonater eller phosphinater til aldehyder og ketoner. Generelt forløber reaktionen efter nedenstående reaktionsskema, og reaktionen er nærmere beskrevet i bilag A.3.



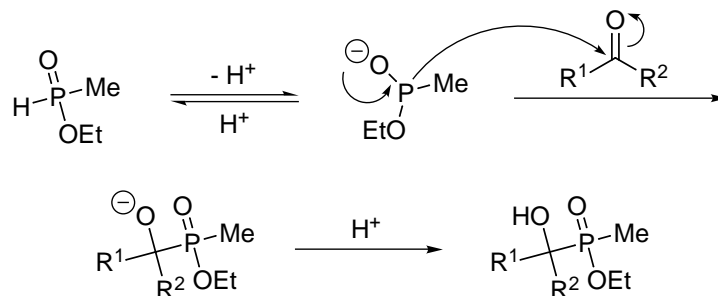
De hidtil publicerede eksempler på Pudovik-addition af alkyl alkylphosphinater til ketoner er samlet i tabel A.1–A.4 i bilag A.3.

Reaktionen med **2** er i dette projekt afprøvet for tre forskellige ketoner med to forskellige baser, og resultaterne er samlet i tabel 4.1 (side 40).



Reaktionen kan følges på  $^{31}\text{P}$ -NMR, da **2** har et chemical shift på 32 ppm, mens **6** giver et signal ved ca. 55 ppm (afhængigt af  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$ ).

Følgende er den generelt accepterede mekanisme for denne reaktion.



Først afprøvedes reaktionen mellem **2** og cyclohexanon med en ækvivalent mængde triethylamin som base uden solvent. 1–2 døgns reaktion ved 85–95° viste sig at give et godt udbytte (75–80 %) ifølge  $^{31}\text{P}$ -NMR, men et noget lavere udbytte blev opnået efter oprensning, hvilket betyder, at oprensningsproceduren (omkrystallisation fra ether) kan optimeres, f.eks. ved brug af et andet omkrystallisationsmedium.

Pudovik-reaktion med triethylamin som base gav dog generelt et dårligt udbytte, når andre ketoner blev benyttet. Ved opvarmning af **2** med hhv. 4-heptanon og 2-butanon sker der stort set intet ifølge  $^{31}\text{P}$ -NMR.

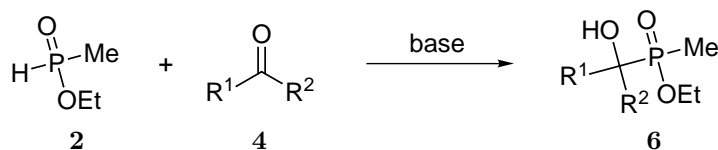
Derfor besluttede jeg at bruge den noget stærkere base kalium-*tert*-butoxid, *t*-BuOK, dog i mindre mængde end triethylamin. Generelt blev *tert*-butoxid tilsat reaktionsblandingen af **2**, keton og triethylamin (1:1:1 ækv.), efter det havde vist sig, at der ikke foregik nogen reaktion, men der blev dog også udført et forsøg i DMF uden triethylamin. Mængden af *tert*-butoxid blev varieret gennem forsøgene, og resultaterne sammenfattes i tabel 4.1.

Tilsætning af *t*-BuOK til reaktionsblandingen øger udbyttet til 25–70 %, og de kan måske forbedres ved at tilsætte mere *tert*-butoxid. Ingen af de dannede produkter blev dog isoleret på grund af problemer med oprensningerne fra den stærkt basiske reaktionsblanding (jf. oprensningen af de LDA-promoverede reaktioner nedenfor). Oprensningen vil være en neutralisering af *tert*-butoxid efterfulgt af ekstraktion og evt. omkrystallisation. Oprensningsproceduren vanskeliggøres yderligere af et par sidereaktioner, som kan iagttages på  $^{31}\text{P}$ -NMR (dog kun i udbytter på 1–10 %).

En anden mulighed ville være at udskifte basen med natrium fluorid eller cæsium fluorid. Disse reagenser er rapporteret som gode katalysatorer af Pudovik-reaktioner<sup>143</sup> uden observation af sidereaktioner som f.eks. Perkow-reaktion med  $\alpha$ -halogencarbonylforbindelser.

### Sidereaktioner

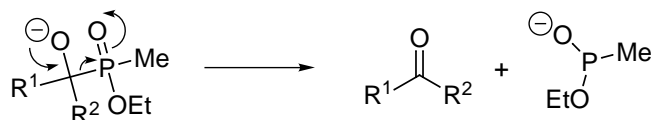
De lave udbytter skyldes nok flere konkurrerende reaktioner, f.eks. aldolkondensation af ketonen. Det kunne være interessant at prøve Pudovik-reaktionen med kalium-*tert*-butoxid som base med en keton, der ikke kan lave aldolkondensation, f.eks. benzophenon. Aldolkondensation kan muligvis undgås ved først at tilsætte ketonen efter fuldstændig deprotonisering af **2**. Kalium-*tert*-butoxid bør imidlertid være en stærk nok base til at deprotonisere **2** fuldstændigt.  $\text{p}K_{\text{S}}$  for **2** er ikke målt, men for et lignende stof,  $\text{H-P(O)(OEt)}_2$ , er  $\text{p}K_{\text{S}}$  beregnet til ca. 13.<sup>6</sup>



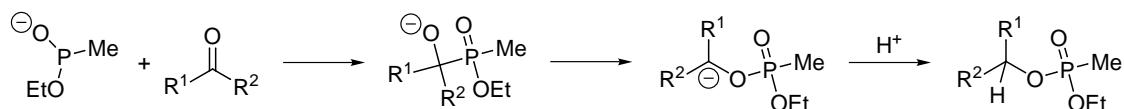
	Keton	Solv.	Base	Ækv.	Temp.	Tid	Udbytte	
							NMR	isoleret
<b>4a</b>	cyclohexanon	-	Et <sub>3</sub> N	1.0	95°	24 h	75 %	33 %
<b>4a</b>	cyclohexanon	-	Et <sub>3</sub> N	1.0	85°	2½ d	80 %	55 %
<b>4b</b>	2-butanon	-	Et <sub>3</sub> N	1.0	60°	3 d	0 %	-
			+ <i>t</i> -BuOK	0.1	25°	2 d	25 %	-
<b>4d</b>	4-heptanon	-	Et <sub>3</sub> N	1.0	85°	17 h	1 %	-
			+ <i>t</i> -BuOK	0.5	0°	30 min	60 %	-
<b>4d</b>	4-heptanon	-	Et <sub>3</sub> N	1.0	85°	17 h	1 %	-
			+ <i>t</i> -BuOK	0.1	25°	2 h	70 %	-
<b>4d</b>	4-heptanon	DMF	<i>t</i> -BuOK	0.01	25°	1 h	5 %	-
				+ 0.05	25°	21 h	40 %	-
						42 h	40 %	-
				+ 0.10	25°	2 h	40 %	-
	+ 0.2 ækv. keton			25°	2½ h	40 %	-	

Tabel 4.1: Pudovik-reaktioner

En anden mulighed for fuldstændig deprotonisering af **2** er at anvende LDA som base. Jan Kehler har vist, at hvis man udfører reaktionen ved  $-78^\circ$  med 1 ækv. LDA som base, går reaktionen (ifølge <sup>31</sup>P-NMR) kvantitativt i løbet af få minutter.<sup>144</sup> Imidlertid dekomponerer det dannede produkt under vandig oparbejdning af den basiske reaktionsblanding i høj udstrækning til udgangsstofferne i en *retro*-Pudovik-reaktion, og de isolerede udbytter er typisk kun 20–50 %.<sup>144</sup> Dette er også tidligere beskrevet af andre.<sup>145,146</sup>



Når R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> begge er anion-stabiliserende grupper, f.eks. Ph, ses også phosphinat-phosponat-omlejring.



Tilsvarende observationer er tidligere foretaget af andre,<sup>147,148</sup> især i forbindelse med kraftig opvarmning eller anvendelse af alkoxider som base.<sup>149–152</sup> Og det kræver som regel mindst én anion-stabiliserende gruppe, f.eks. Ph, COOEt eller lign.

Det er dog rapporteret, at denne form for omlejring kan undgås ved at tilsætte cæsium fluorid (CsF) eller kalium fluorid (KF).<sup>152</sup>

### Konklusion på Pudovik-reaktionerne

Kun additionen af ethyl methylphosphinat (**2**) til cyclohexanon (**4a**) forløb i et tilfredsstillende udbytte. Reaktionen med de øvrige ketoner var præget af manglende reaktivitet, konkurrerende sidereaktioner og problemer med oprensningen.

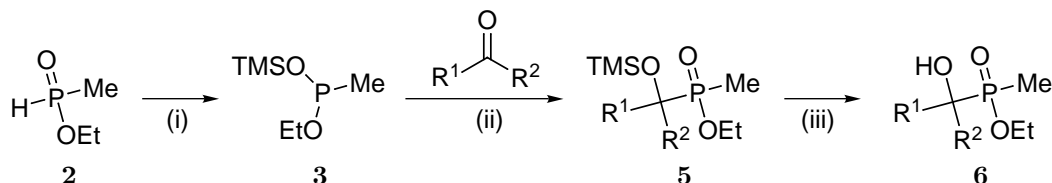
Basekatalyserede Pudovik-additioner af alkyl alkylphosphinater til ikke-cykliske ketoner er imidlertid også kun sparsomt rapporteret i litteraturen (jf. tabel A.2–A.4). Reaktionen med ikke-cykliske ketoner udføres nemlig oftest *uden* base.

### 4.2.2 Silyl-Abramov-reaktionen

Egentlig er Abramov-reaktionen additionen af en trialkylphosphit til et aldehyd eller en keton, efterfulgt af intermolekylær alkylering/dealkylering (se bilag A.4).

*Silyl-Abramov-reaktionen*<sup>98</sup> går via trivalent trimethylsilylphosphonit (**3**) eller phosphit, der er mere aktiveret end trialkylphosphiter til nukleofilt angreb på ketonen. Reaktionen fra ethyl methylphosphinat (**2**) til alkoholen **6** foregår derfor i tre trin:

- (i) nukleofil aktivering af ethyl methylphosphinat (**2**) ved silylering,
- (ii) addition af den aktiverede phosphonit-forbindelse (**3**) til ketonen,
- (iii) fjernelse af TMS-gruppen.



Hovedideen ved denne fremgangsmåde var at aktivere **2** som nukleofil ved omdannelse til TMS-phosphonit (**3**), som er en væsentlig bedre nukleofil end **2**, og som derfor ikke kræver basekatalyse for at addere til ketoner. Dermed kan additionen udføres under mere neutrale betingelser, og forhåbentlig kan omfanget af sidereaktioner dermed begrænses.

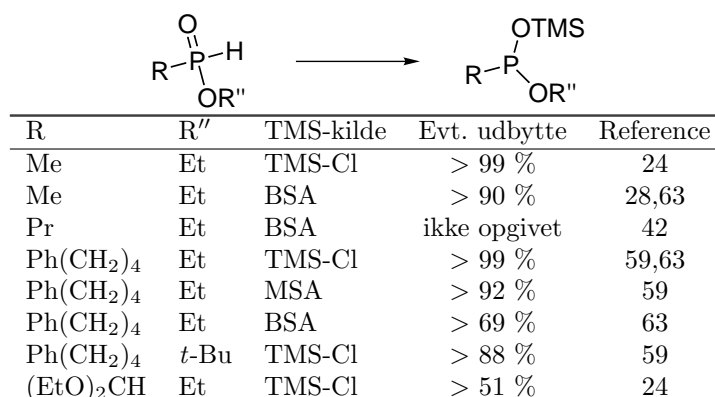
Trimethylsilylphosphiter er bedre nukleofiler end alkylphosphiter, og nukleofiliteten øges med antallet af TMS-grupper. Derfor betragtes TMS-phosphiter (og tilsvarende TMS-phosphoniter) i denne sammenhæng som *aktiverede* nukleofiler sammenlignet med rene trialkylphosphiter.



Den forøgede nukleofilitet skyldes hovedsageligt, at TMSO-gruppen er en bedre elektrondonor end RO-gruppen i phosphiter.<sup>153</sup> Og forskellene kan illustreres ved, at silyl-Abramov-addition af  $(\text{EtO})_2\text{POTMS}$  til ketoner kræver opvarmning til  $100^\circ$ ,<sup>154</sup> mens  $\text{P}(\text{OTMS})_3$  reagerer ved stuetemperatur.<sup>155</sup>

### Silylerings-trinnet

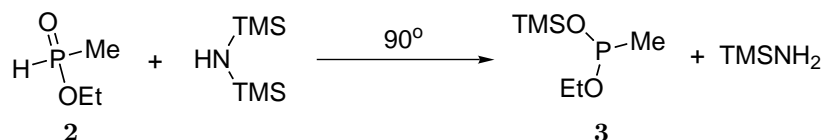
Omdannelsen af alkyl alkylphosphinater (f.eks. **2**) til aktiverede nukleofiler i form af alkyl trimethylsilyl alkylphosphoniter (f.eks. **3**) er beskrevet i litteraturen, og resultaterne er sammenfattet i nedenstående tabel.



Som regel er fosphoniterne ikke blevet isoleret men dannet *in situ*, hvorefter den reagerende elektrofil er blevet tilsat. Derfor er udbytterne i ovenstående tabel ikke præcise, idet der i litteraturen kun er opgivet udbyttet efter reaktion med den tilsatte elektrofil. Fosphoniterne er formentlig også svære at isolere, fordi de er pyrofore og oxideres let.<sup>156</sup>

Fosphoniterne er tidligere anvendt som nukleofiler i Arbuzov-reaktioner,<sup>42,59</sup> Michael-additioner til  $\alpha,\beta$ -umættede forbindelser,<sup>24,63</sup> og silyl-Abramov-additioner til aldehyder<sup>28</sup> og epoxider.<sup>24</sup>

Silylering med HMDS er så vidt vides ikke prøvet tidligere. Så i dette projekt er silylering med HMDS blevet afprøvet for første gang, og resultaterne er gode. Ved opvarmning af en blanding af ethyl methylphosphinat (**2**) og HMDS til 90° under nitrogen, dannes ifølge <sup>31</sup>P-NMR ethyl trimethylsilyl methylphosphonit (**3**).



Reaktionen er fulgt ved hjælp af <sup>31</sup>P-NMR af reaktionsblandingen, og reaktionsforløbet er vist i nedenstående tabel.

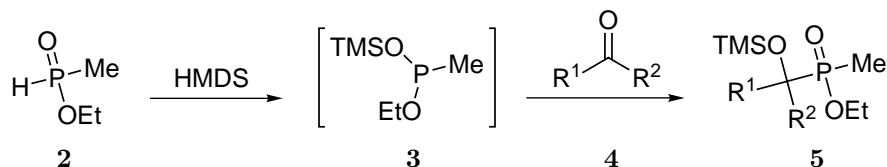
Tid	Fordeling ( <b>2</b> : <b>3</b> )
2 h	(52 : 48)
6 h	(45 : 55)
24 h	(25 : 75)
47 h	(20 : 80)

Efter 2 døgn reaktion er 80 % af phosphinaten **2** altså omdannet til TMS-phosphonit **3**. Men det viste sig senere, at ligevægten kan forskydes kraftigt mod højre ved at tilsætte en elektrofil til reaktionsblandingen. Forskydningen sker på grund af, at **3** reagerer med elektrofilen (se næste afsnit).

### Additions-trinnet

Silyl-Abramov-reaktion med **2**, BSA og et aldehyd går i 83-90 % udbytte ved stuetemperatur.<sup>28</sup> Men så vidt vides er additionen til ketoner ikke tidligere afprøvet.

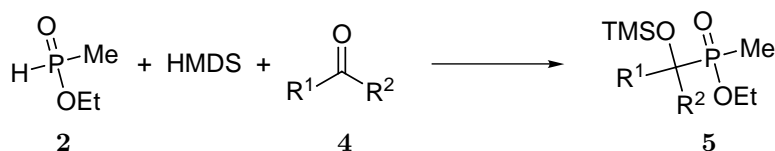
Reaktionen skitseret i nedenstående reaktionssekvens er i dette projekt blevet afprøvet med en række forskellige ketoner under forskellige reaktionsbetingelser. Resultaterne fremgår af tabel 4.2 (side 44).



Silylaktiveringen med HMDS og reaktionen med ketonen blev først udført i to trin:

1. TMS-aktivering af **2** ved opvarmning med HMDS.
2. tilsætning af keton til reaktionsblandingen.

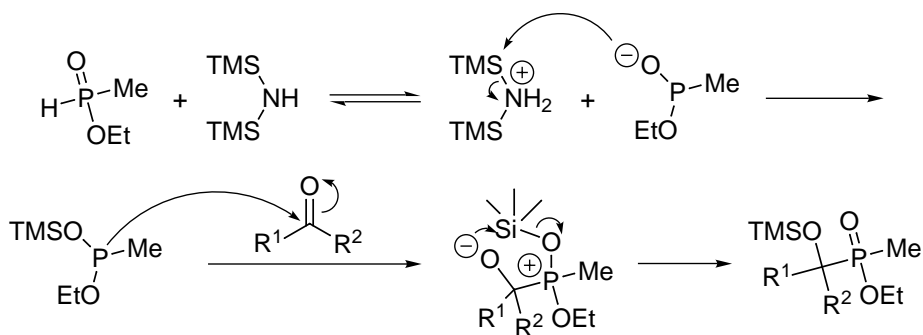
Men det viste sig at reaktionen med fordel kunne udføres i et hug med *in situ*-aktivering af **2** med HMDS, ved at opvarme en blanding af alle tre reagenser (1:1:1 ækv.) til 90–100° i ca. 24 timer.



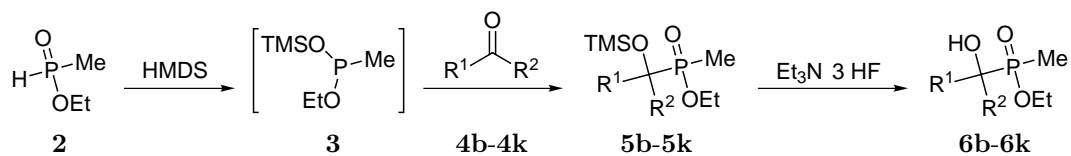
De to metoder giver sammenlignelige udbytter, men reaktionen med *in situ*-aktivering er noget hurtigere. Reaktionen er udført uden solvent og giver generelt isolerede udbytter på 60–86 % (tabel 4.2, side 44).




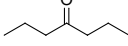
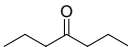



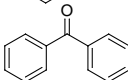
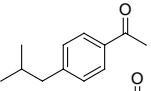
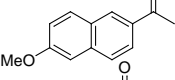
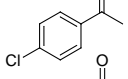
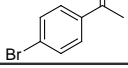
Reaktionen kan følges på  $^{31}\text{P}$ -NMR. **2** har et chemical shift på omkring 32 ppm, mens **3** ligger omkring 170 ppm, og **5** ligger ved 55–60 ppm.

En mulig mekanisme for Abramov-reaktionen er følgende:



Mekanismen er bl.a. foreslået af Pudovik<sup>157</sup> og består af tre trin. Først dannes en TMS-phosphonit ved silylering af phosphonitanionen. Dernæst adderer TMS-phosphoniten til ketonens carbonylgruppe, hvorved en intermediær  $\alpha$ -oxy-quasiphosphonium zwitterion dannes. Til sidst sker der en substitution på Si-atomet efter en  $\text{S}_{\text{Ni}}$ -Si-mekanisme, hvorved TMS-gruppen overføres til det andet O-atom.  $\text{S}_{\text{Ni}}$ -Si-reaktionen foregår med retention af konfigurationen,<sup>158,159</sup> og det er vist, at substitutionen er *intramolekylær*,<sup>160</sup> i hvert fald for silyl-Abramov-reaktionen med aldehyder. Det



	Keton	Type	Temp.	Tid	Udbytte	
					5 (NMR)	6 (isoleret)
4b		<i>in situ</i> -akt.	70°	24 h	80 %	<sup>a</sup>
4b		<i>in situ</i> -akt.	65°	24 h	90 %	30 %
4c		<i>in situ</i> -akt.	90°	20 h	75 %	70 %
4d		2 trin	85°	48 h + 3 h	87 %	36 % <sup>b</sup>
4d		<i>in situ</i> -akt.	90°	24 h	95 %	86 %
4e		<i>in situ</i> -akt.	90°	96 h	1 %	<sup>a</sup>
			110°	24 h	1.5 % <sup>c</sup>	<sup>a</sup>
4f		<i>in situ</i> -akt.	90°	27 h	90 %	68 %
4f		<i>in situ</i> -akt.	90°	4 d	> 99 %	<sup>a</sup>
4g		<i>in situ</i> -akt.	90°	22 h	87 %	72 %
4h		<i>in situ</i> -akt.	90°	17 h	90 %	61 %
4i		<i>in situ</i> -akt.	95–100°	22 h	84 %	69 %
4j		<i>in situ</i> -akt.	95°	24 h	<sup>d</sup>	85 %
4k		<i>in situ</i> -akt.	95°	24 h	<sup>d</sup>	86 %

<sup>a</sup>Ikke desilyleret. <sup>b</sup>Ikke desilyleret med Et<sub>3</sub>N · 3 HF. <sup>c</sup>2 ækv. keton. <sup>d</sup>Ikke målt.

Tabel 4.2: Abramov-reaktioner (med efterfølgende desilylering)

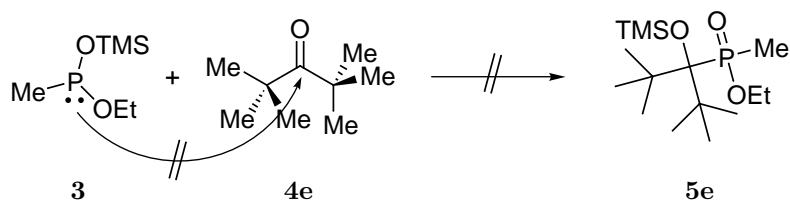
er nærliggende at antage, at det samme gælder for reaktionen med ketoner, men det er ikke blevet undersøgt.

Det er beskrevet i litteraturen, at silyl-Abramov-addition af  $(\text{RO})_2\text{POTMS}$  til ketoner kræver opvarmning til  $100^\circ$ . Og udbytterne er forholdsvis lave: additionen til acetone giver 39 %, til acetophenon 27–42 %.<sup>154</sup>

Silyl-Abramov-additionen af **3** til de afprøvede ketoner krævede opvarmning til  $90$ – $100^\circ$ . Mit indtryk af reaktionen er, at den forløber stort set kvantitativt, blot den får tid nok, men i de fleste forsøg blev den stoppet efter ca. 24 timer, idet udbyttet var tilfredsstillende (75–95 %).

3,3-dimethyl-2-butanon (**4c**) er den mest sterisk hindrede af de anvendte ketoner, hvor additionen går. Alligevel giver reaktionen et acceptabelt udbytte på 70 % efter desilylering.

Reaktionen når sin grænse (sterisk set) ved additionen til di-*tert*-butylketon (**4e**). Efter 4 dage ved  $90^\circ$  viser  $^{31}\text{P}$ -NMR af reaktionsblandingen kun ca. 1 % omdannelse til **5e**, og efterfølgende tilsætning af endnu 1 ækv. keton samt opvarmning til  $110^\circ$  i 24 timer forbedrer ikke udbyttet nævneværdigt. Der er højst sandsynligt ikke plads mellem de to *tert*-butylgrupper til phosphonitens angreb på carbonylgruppen.



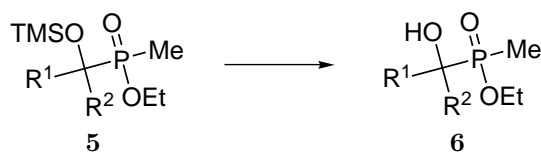
I denne sammenhæng ville det have været interessant af afprøve reaktionen med ketoner, der sterisk set ligger imellem 3,3-dimethyl-2-butanon (**4c**) og di-*tert*-butylketon (**4e**), f.eks. diisopropylketon eller isopropyl-*tert*-butylketon.

### Desilylerings-trinnet

De TMS-beskyttede alkoholer (**5**) var overraskende vanskelige at desilylere. TMS-alkoholen **5d** (produktet af reaktionen mellem ethyl methylphosphinat (**2**) og 4-heptanon (**4d**)) kunne f.eks. tåle behandling med methanol, vand og saltsyre, og fjernelsen af TMS-gruppen gav dermed flere problemer end ventet.

Flere metoder blev afprøvet uden større held, før jeg nåede frem til en anvendelig fremgangsmåde. Om reaktionen er sket kan undersøges med  $^1\text{H}$ -NMR, da signalet fra protonen i produktets OH-gruppe er en bred top i området 3.5–4.0 ppm. Reaktionen kan også følges på  $^{31}\text{P}$ -NMR, idet signalet fra **5** flytter 2–3 ppm mod venstre ved desilylering.

Følgende metoder til desilylering af **5b-d,f** blev forsøgt.



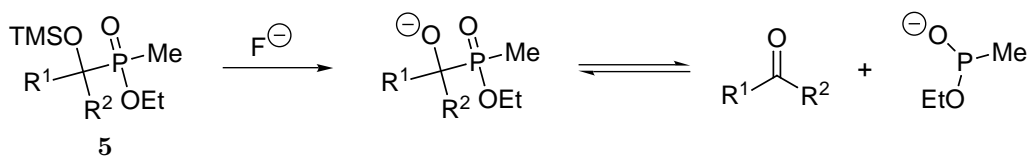
Stof	Betingelser			Produkt	Udbytte <sup>a</sup>
<b>5d</b>	1 % AcOH i MeOH	23°	1 h	<b>6d</b>	< 5 %
<b>5c</b>	1 % AcOH i MeOH	23°	1 d	<b>6c</b>	< 5 %
<b>5b</b>	15 % vand i MeCN	23°	1 d	<b>6b</b>	< 5 %
<b>5c</b>	15 % vand i MeCN	23°	1 d	<b>6c</b>	< 5 %
<b>5c</b>	30 % 0.1 M HCl(aq) i MeCN	23°	1 d	<b>6c</b>	< 5 %
<b>5b</b>	30 % 0.1 M HCl(aq) i MeCN	23°	1 d	<b>6b</b>	< 5 %
<b>5f</b>	30 % 0.1 M HCl(aq) i MeCN	23°	8 d	<b>6f</b>	< 5 %
<b>5d</b>	30 % 0.1 M HCl(aq) i MeCN	23°	7 d	<b>6d</b>	< 50 %
<b>5d</b>	30 % 0.1 M HCl(aq) i MeCN	23°	14 d	<b>6d</b>	> 90 %
<b>5d</b>	vand + MeO(CO) <sub>2</sub> Cl	23°	1 h	<b>6d</b>	kvant.

<sup>a</sup>Brøkdelen af stof konverteret til det desilyerede produkt **6** (ifølge NMR).

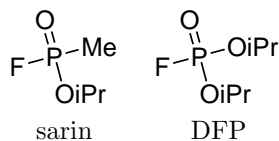
Problemer med desilyering af  $\alpha$ -trimethylsilyloxy-grupper med methanol/vand er også rapporteret af andre.<sup>161</sup> Og der er tilsyneladende stor forskel på stabiliteten af både  $\alpha$ -trimethylsilyloxy-phosfonater og -phosfinater. I nogle tilfælde fraspaltes TMS-gruppen meget nemt, f.eks. blot af luftens fugtighed,<sup>162</sup> mens andre desilyeringer kræver meget barskere betingelser, f.eks. kogning i EtOH, evt. med TsOH.<sup>163,164</sup>

Og det er også beskrevet at acetylering og silylering af visse  $\alpha$ -hydroxygrupper med standardmetoder er vanskeligt.<sup>165</sup> Så åbenbart er der nogle steriske hindringer for reaktion omkring den tertiære alkoholgruppe.

Fluoridreagenser er normalt effektive til desilyering, men standardreagenser såsom TBAF er basiske. Og desilyering af **5** under basiske betingelser har den ulempe, at den dannede anion dekomponerer til keton og fosfonit i en retro-Pudovik-reaktion.<sup>148,166</sup>



Fluorid-reagenser til desilyeringen var desuden blevet fravalgt i første omgang på grund af risikoen for dannelse af methylphosphinsyre- og methylphosphonsyrefluorider, som strukturelt er nært beslægtede med nervegasser som f.eks. sarin og DFP (diisopropyl phosphorfluoridat).



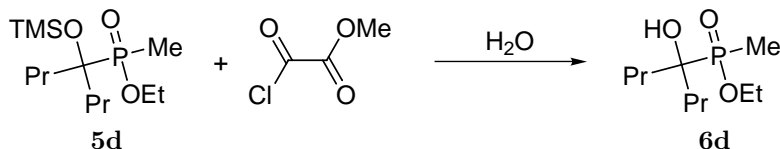
For at undgå retro-Pudovik-reaktion, er det altså nødvendigt at anvende et surt fluorid-reagens. I første omgang blev reagenset triethylamin trihydrofluorid, Et<sub>3</sub>N · 3 HF, afprøvet. Det benyttes normalt til fjernelse af den mere stabile *tert*-butyldimethylsilyl-beskyttelsesgruppe i RNA-syntese.<sup>167</sup> Behandling af **5** med 0.33 ækv. Et<sub>3</sub>N · 3 HF (dvs. 1 ækv. HF) i acetonitril ved 40–50° natten over viste sig at være nok til kvantitativ fjernelse af TMS-gruppen. Muligvis er reaktionen dog endnu hurtigere, da det kun tager omkring 1 time at fjerne TBDMS-grupperne fra en RNA 21-mer<sup>167</sup> i fastfasesyntese, men det blev dog ikke undersøgt.

$\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  fungerer sandsynligvis som HF-donor, og reaktionen drives af dannelsen af den meget stærke Si-F-binding (ca. 540 kJ/mol<sup>168</sup>). TMS-gruppen bindes til F-atomet, og bliver dermed til gassen  $\text{Me}_3\text{SiF}$  (kp. 16°), som damper af.

Kvantitativ fjernelse af TMS-gruppen ved reaktion med  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  svarende til 1.0 ækv. HF skete imidlertid kun i de tilfælde, hvor reagenset stammede fra en nyåbnet flaske. Når  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  fra en 'gammel' (dvs. ikke nyåbnet) flaske blev anvendt, var overskud af fluoridreagens nødvendigt for at få reaktionen til at løbe til ende. To forklaringer på dette fænomen er nærliggende. En mulighed er, at reagenset  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  suger vand, hvilket hæmmer dets reaktivitet, fordi fluorid solvatiseres godt i vand. En anden mulighed er, at en del af HF-indholdet i reagenset langsom 'fordamper', fordi komplekset mellem  $\text{Et}_3\text{N}$  og de tre HF-molekyler er en anelse ustabil.

Efter inddampning af reaktionsblandningen og efterfølgende opløsning i dichlormethan, kan overskydende HF-reagens fjernes ved ekstraktion med  $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ . Efter ekstraktion med mættet saltvand efterfulgt af tørring over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eller  $\text{MgSO}_4$ , fås det analyserene produkt **5**. For de mere polære af stofferne **6** var det dog nødvendigt at tilbageekstrahere vandfaserne med dichlormethan for ikke at miste en del af produktet.

Ved et tilfælde fandt jeg ud af, at TMS-gruppen også kan fjernes ved at tilsætte methyl oxalylchlorid og vand (dvs. oxalsyre monomethylester og saltsyre). I et forsøg hvor jeg (inden modtagelse af <sup>1</sup>H-NMR) troede TMS-gruppen i **5d** var blevet hydrolyseret af methanol / eddikesyre til OH-forbindelsen **6d**, påbegyndte jeg en oxalylering, man da det gik op for mig, at udgangsstoffet fortsat var TMS-beskyttet, tilsatte jeg lidt vand for at hydrolysere oxalylchloridet og ekstraherede for at redde udgangsstoffet. Herved blev det hydrolyseret, formentlig af den derved dannede vandige oxalsyre.



### 4.2.3 Stereoisomeri

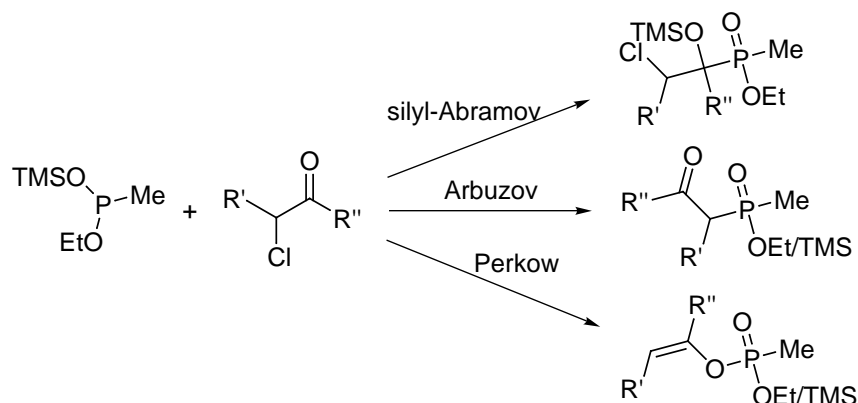
I de reaktioner, hvor der indgår en keton med to forskellige alkylgrupper, får man en blanding af stereoisomere (to par af enantiomere) som produkt. Forsøg med TLC og søjlechromatografi har vist, at de to TMS-beskyttede enantiomere par kan adskilles ved søjlechromatografi med 1–5 % methanol i ethylacetat som eluent. Der er ellers ikke foretaget nogen stereokemiske overvejelser, da jeg ikke er interesseret i en bestemt stereoisomer af **6**.

### 4.2.4 Scope

Nogle af de eksperimenter, som der desværre ikke blev tid til i løbet af projektet, var undersøgelser af chemoselektiviteten af phosphonitens reaktion med f.eks.  $\alpha$ -halogenacetylforbindelser og  $\alpha,\beta$ -umættede ketoner.

#### Reaktioner med $\alpha$ -halogenketoner

For phosphoniten **3**'s reaktion med  $\alpha$ -halogenketoner er der tre sandsynlige reaktionsveje: Abramov-addition, Arbuzov-alkylering og Perkow-reaktion.



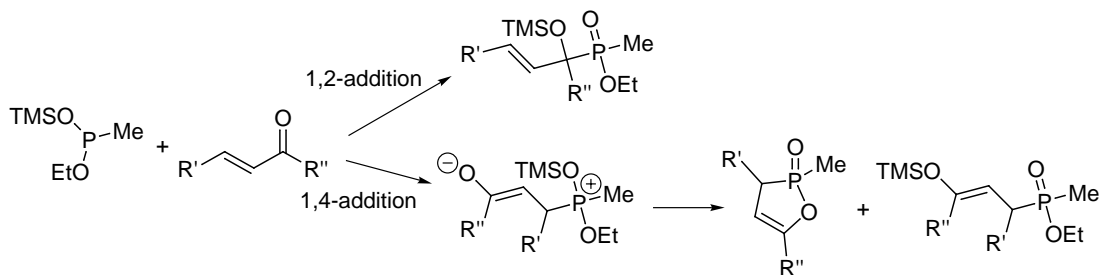
Fordelingen af produkter i denne type reaktioner er beskrevet i litteraturen. Fordelingen afhænger meget af de anvendte P-nukleofiler og ketoner.

Sekine *et al.* beskriver om reaktiviteten af  $P(OTMS)_3$ , at addition til  $\alpha$ -chlor- og  $\alpha$ -brom-acetophenoner samt 3-halogen-2-oxocarboxylsyrestre primært giver Perkow-produkter. Addition til  $\alpha$ -chlor- og  $\alpha$ -brom-estre giver fortrinsvis Arbuzov-alkylering. Og med resten af de afprøvede  $\alpha$ -halogenketoner var produkterne hovedsageligt Abramov-produktet.<sup>164,169</sup>

Pudovik har vist, at reaktionen mellem  $(TMSO)_2PH$  og 1-chloracetone ved  $20^\circ$  giver Perkow- og Abramov-produkterne i forholdet 1:1.<sup>170</sup>

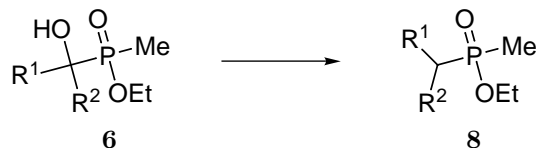
### Reaktioner med $\alpha,\beta$ -umættede ketoner

I reaktionen med  $\alpha,\beta$ -umættede aldehyder og ketoner er to reaktionsveje sandsynlige: 1,2- og 1,4-addition.

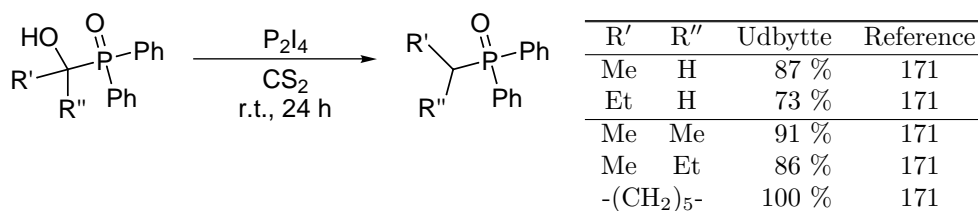


I publikationer af reaktioner af denne type er det rapporteret, at både  $(MeO)_2POTMS$ ,  $(EtO)_2POTMS$ ,  $P(OTMS)_3$  og  $TESOP(NMe_2)_2$  fortrinsvis adderer 1,2 til  $\alpha,\beta$ -umættede aldehyder,<sup>162</sup> og adderer 1,4 til  $\alpha,\beta$ -umættede ketoner.<sup>155,160,162</sup>

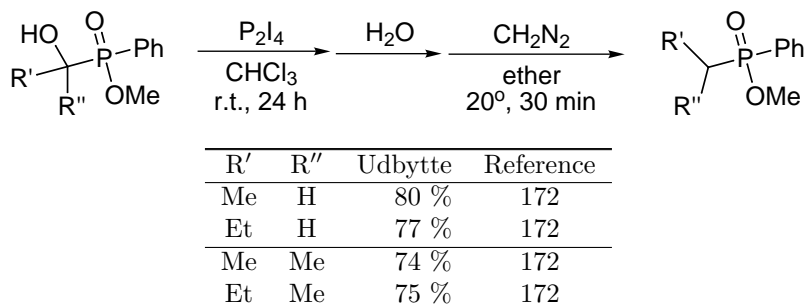
### 4.3 Deoxygenerings-trinnet



Deoxygenering af  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphinoyl-forbindelser blev første gang beskrevet i 1983 af Yamashita *et al.*<sup>171</sup> Det blev rapporteret, at  $\alpha$ -hydroxyalkyldiphenylphosphinoxider kunne reduceres med diphosphortetraiodid ( $P_2I_4$ ) i carbondisulfid.



Senere rapporterede samme gruppe om reduktion af  $\alpha$ -hydroxyalkylphenylphosphinater under lignende betingelser.<sup>172</sup> Esteren bliver imidlertid også hydrolyseret under disse betingelser, så den kan gendannes ved efterfølgende behandling med diazomethan.



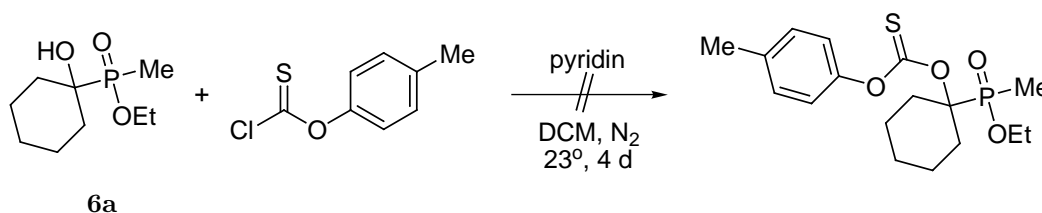
I dette projekt er alkoholerne **6** først og fremmest forsøgt deoxygeneret ved forskellige Barton-McCombie-metoder. Disse forsøg er beskrevet i de følgende afsnit.

#### 4.3.1 Den klassiske Barton-McCombie-reduktion

Barton og McCombie viste i 1975, at sekundære alkoholer kan deoxygeneres ved radikal reduktion af disses thionoester-derivater.<sup>173</sup> Metoden blev siden udviklet til også at virke på primære og tertiære alkoholer.<sup>174</sup>

Radikal deoxygenering af en  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonat ved brug af Barton-metoder er tidligere rapporteret.<sup>161</sup> Omdannelse af hydroxyphosphonaten til dens 4-imidazolylthiocarbonyloxy-derivat efterfulgt af reduktion med tributyltinhydrid, fjernede OH-gruppen i over 90 % udbytte.

Barton-McCombie-reduktionen kan anvendes på mange forskellige thionoester-derivater af alkoholen. Robins og Wilson har stået for at udvikle reduktion af arylthiocarbonat-derivater af sekundære alkoholer, især i nucleosider.<sup>175,176</sup> Denne metode blev valgt til et forsøg på at reducere **6a**. Alkoholen **6a** forsøgtes derfor omdannet til dens *p*-methylphenylthiocarbonat-derivat.



Denne omdannelse lykkedes imidlertid ikke. Reaktion med *p*-tolyl chlorthionoformat i DCM med pyridin som nukleofil katalysator ved stuetemperatur i 4 døgn gav < 7 % produkt (ifølge  $^{31}\text{P}$ -NMR), to biprodukter i 5-7 % udbytte, samt udgangsstof (80 %).

Der er tilsyneladende visse steriske faktorer, der medfører at **6a** (og lignende stoffer) ikke let acyleres. Og det er da også tidligere beskrevet, at 1-hydroxy-1-alkylalkylphosphonater ikke kan silylres med  $\text{R}_3\text{SiCl}$ ,<sup>154</sup> og at de ikke kan acetyleres med standardmetoder.<sup>177</sup>

En mulig forklaring kan være, at  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphinaterne danner dimerer i opløsning i upolære solventer. Derfor vil OH-gruppens reaktivitet være væsentligt nedsat, fordi O–H-bindingen er hindret af intermolekulære hydrogenbindinger. Det er nemlig tidligere beskrevet, at  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonater danner dimerer i benzen,<sup>145</sup> og en mulig struktur for dimerer mellem stoffer af typen **6** er vist nedenfor. Det er også beskrevet, at  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonater danner intramolekulære H-bindinger.<sup>178</sup>



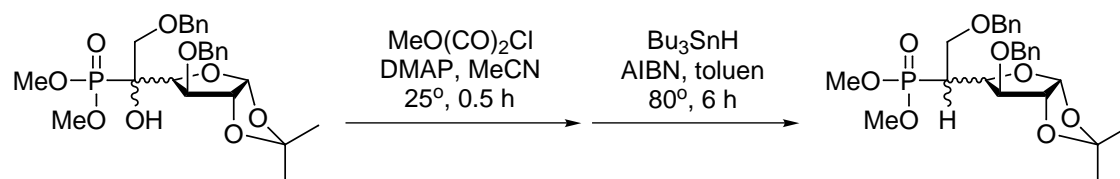
Mulig dimerisering af  $\alpha$ -hydroxyalkylmethylphosphinater (**6**)     Intramolekulær hydrogenbinding<sup>178</sup>

Senere er jeg blevet opmærksom på, at det også er rapporteret, at acetonitril/DMAP er bedre betingelser for acylering af sterisk hindrede alkoholer end DCM/pyridin,<sup>176</sup> så måske burde jeg have prøvet at ændre betingelserne til acetonitril og DMAP. Måske er dimerdannelsen mere begrænset i acetonitril, fordi de polære dele af  $\alpha$ -hydroxyphosphinaten er bedre solvatiseret end i DCM.

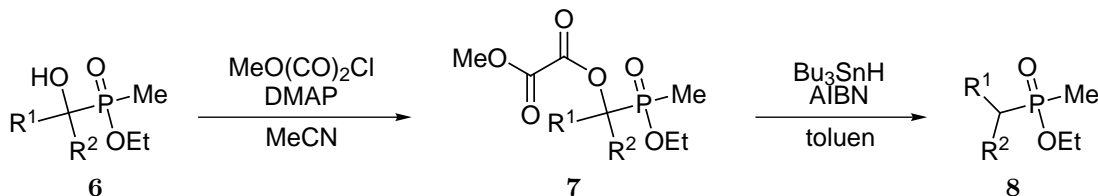
### 4.3.2 Dolan-MacMillan-varianten af Barton-McCombie-reduktionen

En anden metode til radikal deoxygenering af sekundære og tertiære alkoholer er udviklet af Dolan og MacMillan.<sup>179</sup> I stedet for først at danne thioesteren af alkoholen, går deres metode ud på at omdanne den til methyloxalat-esteren. Denne kan så reduceres med tributyltinhydrid ligesom i den originale Barton-McCombie-reaktion.

Nogenlunde samtidig med at dette projekt er udført, blev det publiceret, at en serie af fire  $\alpha$ -hydroxy-*sec*-alkylphosphonater er reduceret ved denne metode i 83-88 % udbytte over to trin.<sup>180</sup>



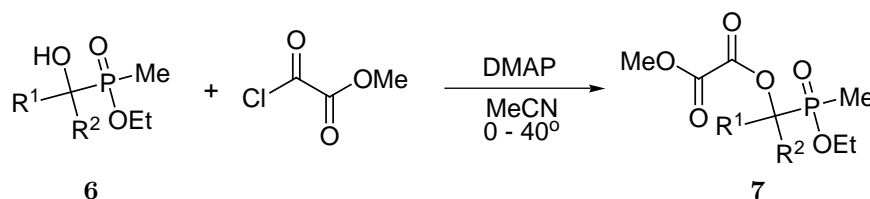
Dolan og MacMillan's metode blev afprøvet til deoxygenering af alkoholerne **6** fra Abramov-reaktionerne.



Metoden viste sig at fungere godt. Omdannelsen til methyloxalat-esteren **7** er stort set kvantitativ, og den efterfølgende reduktion med tributyltinhydrid giver moderate til gode udbytter. Resultaterne er sammenfattet i tabel 4.3, side 52, og beskrives i detaljer i de følgende afsnit.

### Oxalylerings-trinnet

For at deoxygenere alkoholerne **6** skal de først omdannes til de tilsvarende methyloxalat-estre. Reaktionen med methyl oxalylchlorid ( $\text{MeO}(\text{CO})_2\text{Cl}$ ), går næsten kvantitativt. Syrechloridet tildryppes til en opløsning af alkoholen **6** i acetonitril nedkølet til  $0^\circ$ . Herefter omrøres reaktionsblandingen i 15 minutter, hvorefter der opvarmes til  $23^\circ$  eller  $40^\circ$  indtil  $^{31}\text{P}$ -NMR viser fuldstændig omdannelse til oxalysreesteren **7**.



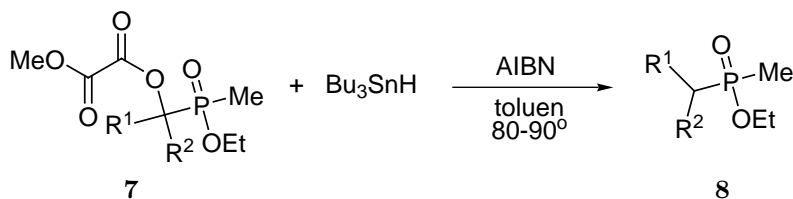
Det var de mest sterisk hindrede alkoholer, f.eks. **6c**, der krævede mest opvarmning for at reagere (jf. tabel 4.3).

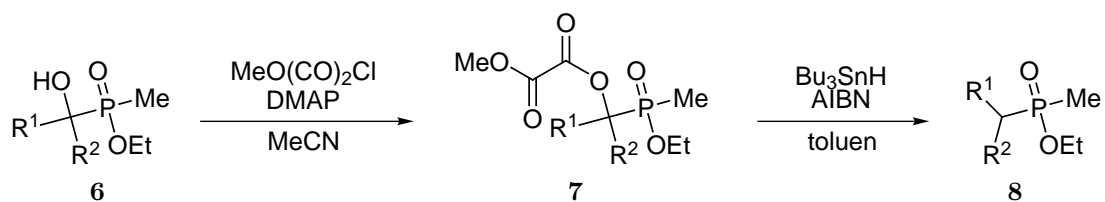
Reaktionen kan som nævnt følges på  $^{31}\text{P}$ -NMR, idet chemical shift-værdien  $\delta$  for oxalysreesteren **7** er ca. 5–10 ppm lavere end værdien for alkoholen **6**.

Efter endt reaktion blev reaktionsblandingen tilsat ethylacetat, vasket med mættet vandig  $\text{NaHCO}_3$ , vasket med mættet saltvand, evt. tørret over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , inddampet, og endelig tørret på oliepumpe. Herved fås **7** praktisk taget ren i næsten kvantitativt udbytte – klar til videre reaktion.

### Reduktions-trinnet

Oxalat-estrene **7** blev deoxygeneret ved opvarmning til  $90^\circ$  i toluen med tributyltinhydrid som reduktionsmiddel med AIBN som initiator.





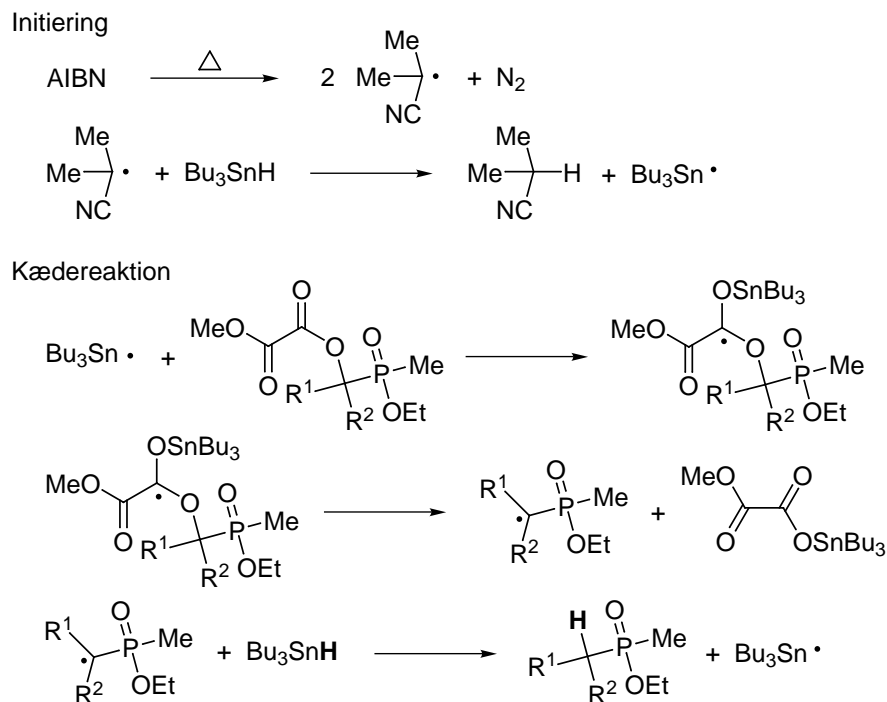
Produkt	Oxalylering		Reduktion		Udbytte (2 trin)
	Temp.	Tid	Temp.	Tid	
<b>8a</b>	0 → 23°	45 min.	90°	16 h	68 %
<b>8c</b>	0 → 40°	3 h	90°	5½ h	22 %
<b>8d</b>	23°	2½ h	90°	5½ h	72 %
<b>8f</b>	23°	1 d	85°	9 h	53 %
<b>8g</b>	0 → 40°	3 h	90°	5 h	28 %
<b>8g</b>	0 → 23°	3 h	111°	3 d	< 25% <sup>a</sup>
<b>8h</b>	0 → 40°	2 h	80°	4 h	63 %
<b>8i</b>	0 → 40°	4 h	80°	3½ h	57 %

<sup>a</sup>Ifølge <sup>31</sup>P-NMR af reaktionsblandingen, som også viste 75% biprodukter.

Tabel 4.3: Dolan-MacMillan-deoxygeneringer

Det er rapporteret, at kogende benzen er bedre end kogende toluen som solvent, fordi det højere-kogende toluen forårsager dekomposition af den derivatiserede alkohol,<sup>161</sup> og derfor blev reaktionerne ikke varmet højere op end 90°.

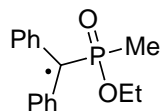
En mulig mekanisme for reduktionen er følgende:



Udbyttet i de afprøvede reaktioner ligger generelt i intervallet 57–72 % (over to trin). Men udbyttet i reduktionerne af **6c** og **6g** ligger dog væsentligt lavere (under 30 %).

Det lave udbytte i reduktionen af **6c** kan muligvis skyldes sterisk hindring omkring den OH-gruppe, der skal deoxygeneres.

Reduktionen af **6g** giver ifølge <sup>31</sup>P-NMR flere biprodukter, bl.a. ses noget produkt stammende fra kløvning af P-C-bindingen samt et produkt stammende fra phosphinat-phosfonat-omlejring. Det kan måske skyldes, at det intermediære tertiære radikal (vist nedenfor) er så stabilt, at det ikke reagerer med tributyltinhydrid.



Radikalet må være usædvanligt stabilt, idet alle tre substituent er radikalstabiliserende. Både phenyl og PO(OEt)<sub>2</sub> stabiliserer nemlig α-radikaler.<sup>181,182</sup>

### Produkterne

Oprensningen af produkterne skete ved søjlechromatografi. Rester af tin-reagens var overraskende vanskelig at slippe af med, og for nogle af produkterne måtte oprensningen gentages med endnu

en søjle (evt. med en anden eluent) for at opnå analyserene stoffer.

Dialkylphosphinaterne **8** er hygroskopiske, og tilfredsstillende mikroanalyser af de rene stoffer kunne ikke opnås. Ved at korrigere mikroanalyserne med 0.15–0.60 ækv. vand kunne mikroanalyserne dog i alle tilfælde godkendes inden for de sædvanlige grænser (se afsnit 7.5).

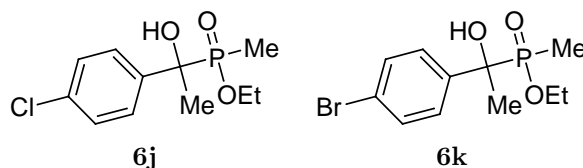
Hygroskopiske dialkylphosphinater er i øvrigt også observeret af Harger.<sup>183</sup>

### 4.3.3 Scope / chemoselektivitet

Tributyltinhydrid (TBTH) er et ret chemoselektivt reagens. Det forårsager hovedsageligt dehalogenering af alkyl- og arylhalogenider og deoxygenering af Barton-aktiverede alkoholer via en radikalmekanisme.<sup>184</sup>

Eftersom dehalogenering af arylchlorider og -bromider foregår under nogenlunde samme betingelser som de betingelser, der blev anvendt til deoxygenering af alkoholerne **6**, fandt jeg det interessant at undersøge chemoselektiviteten i TBTH's reaktion med stoffer, der indeholdt både en methyloxalat-ester og et aryl-halogenid.

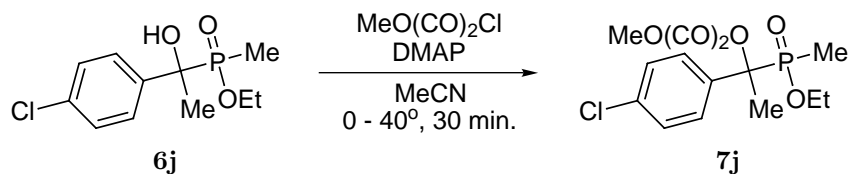
Derfor blev stofferne **6j** og **6k** udsat for de samme betingelser, som de øvrige alkoholer **6** blev reduceret under.



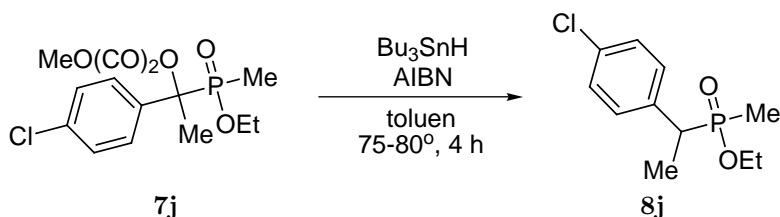
De fleste andre funktionelle grupper reagerer ikke med tributyltinhydrid. Det gælder f.eks. for alkoholer, alkenler og alkyner, ketoner, nitriler, estre, nitro-forbindelser, epoxider og peroxider. Alkylchlorider, -bromider og -iodider dehalogeneres imidlertid normalt nemt med tributyltinhydrid.<sup>184</sup>

#### Deoxygenering af arylchloridet **6j**

Deoxygeneringen af ethyl 1-hydroxy-1-(*p*-chlorophenyl)ethylmethylphosphinat (**6j**) blev forsøgt under samme betingelser som deoxygeneringen af de øvrige alkoholer. Først blev **6j** omdannet til dens methyloxalat-ester (**7j**).



Denne omdannelse er (ifølge <sup>31</sup>P-NMR) kvantitativ. Efter den sædvanlige oprensning (ekstraktion med vandig base samt saltvand), blev **7j** under N<sub>2</sub> opløst i tør toluen, AIBN og TBTH blev tilsat, og reaktionsblandingen blev opvarmet til 75–80°. Reaktionens forløb blev fulgt ved hjælp af <sup>31</sup>P-NMR og TLC. Efter 4 timer blev reaktionen afkølet til stuetemperatur, og dagen efter viste <sup>31</sup>P-NMR ét hovedprodukt ( $\delta$  52.3 ppm) i ca. 70 % udbytte.

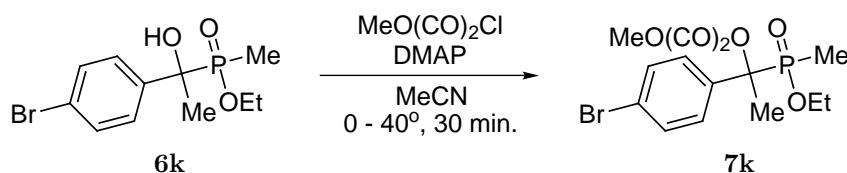


Ved hjælp af søjlechromatografi lykkedes det at isolere hovedproduktet (dog ikke analyserent), og MS (FAB+) af produktet viste  $m/z$  247 (svarende til **8j**+H).

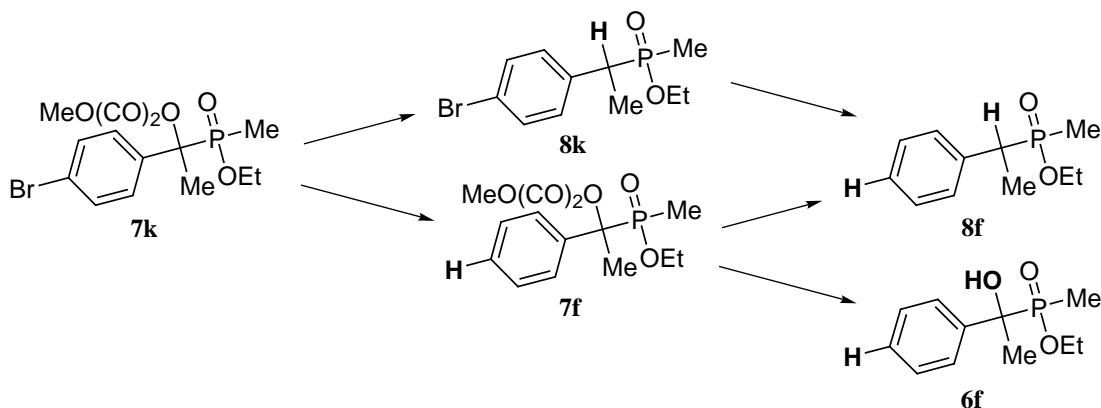
Konklusionen på dette eksperiment må være, at arylchlorider dehalogeneres langsommere end methyloxalat-estre reduceres under disse betingelser. Og dermed dehalogeneres arylchlorider ikke under denne metodes betingelser for deoxygenering af  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphinaterne **6**.

### Deoxygenering af arylbromidet **6k**

Oxalyleringen af ethyl 1-hydroxy-1-(*p*-bromphenyl)ethylmethylphosphinat (**6k**) blev foretaget som beskrevet ovenfor for chlor-analogen, og også denne reaktion forløber kvantitativt (ifølge  $^{31}\text{P}$ -NMR).



Behandlingen af **7k** med TBTH og AIBN i toluen ved 80–90° gav anledning til en blanding af produkter.

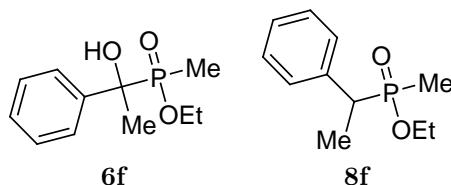


Reaktionen blev fulgt ved hjælp af  $^{31}\text{P}$ -NMR. Efter 1 time ses to produkter (formentlig **7f** og **8k**) samt udgangsstoffet **7k**. Efter 2 timer ses (udover de to hidtil observerede produkter) et nyt produkt – formentlig **8f**. Og efter 3 timer observeres endnu et produkt (formentlig **6f**). Derefter ændres reaktionsblandingsens sammensætning ikke længere.

Umiddelbart virker det som om de to konkurrerende reaktioner, dehalogeneringen af arylbromidet og reduktionen af methyloxalat-esteren, er nogenlunde lige hurtige. Men der er også en tredje

konkurrerende reaktion, og det er åbenbart spaltningen af methyloxalat-esteren, hvorfra man får OH-forbindelsen **6f** tilbage.

Efter søjlechromatografi er hovedprodukterne af reaktionen (ifølge  $^1\text{H-NMR}$  og MS) nemlig OH-forbindelsen **6f** uden Br-atom, samt produktet **8f** hvor både Br-atomet og methyloxalat-esteren begge er reduceret væk.



Det lykkedes imidlertid ikke at isolere disse stoffer helt uden urenheder, men udbytte har jeg estimeret til ca. 20 % for OH-forbindelsen **6f** og ca. 40 % for **8f**.

Konklusionen må være, at arylbromider ikke overlever betingelserne for deoxygeneringen af  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphinater efter denne metode. Og da arylidider normalt dehalogeneres lettere end -bromider, er arylidider formentlig heller ikke stabile under disse betingelser.

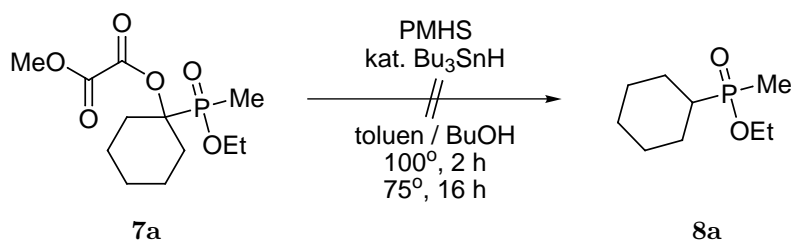
#### Chemoselektiv reduktion af alkoholer

Deoxygering af alkoholer med phosphin-boran-komplekser ( $\text{R}_3\text{P} \cdot \text{BH}_3$ ) er rapporteret af Barton *et al.*, og det interessante ved denne metode er, at aromatiske og alifatiske chlorider og bromider ikke reduceres under disse betingelser.<sup>185</sup> Reaktionen kræver dog, at alkoholen først omdannes til xanthat-derivatet.

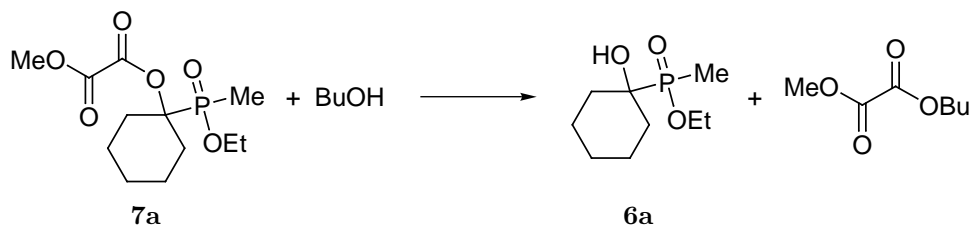
#### 4.3.4 Katalytisk variant af Barton-McCombie-reduktionen

Lopez *et al.* har publiceret en katalytisk variant af Barton-McCombie-reaktionen, der kun kræver 15 mol-%  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .<sup>186</sup> Det støkiometriske reduktionsmiddel er polymethyldihydrosiloxan (PMHS).

Denne metode blev også afprøvet til reduktion af oxalatesteren **7a**.



Hovedproduktet fra reaktionen var imidlertid ikke den deoxygenerede forbindelse, men OH-forbindelsen **6a**. Dette skyldes formentlig, at oxalatesteren er blevet transesterificeret af butanol.



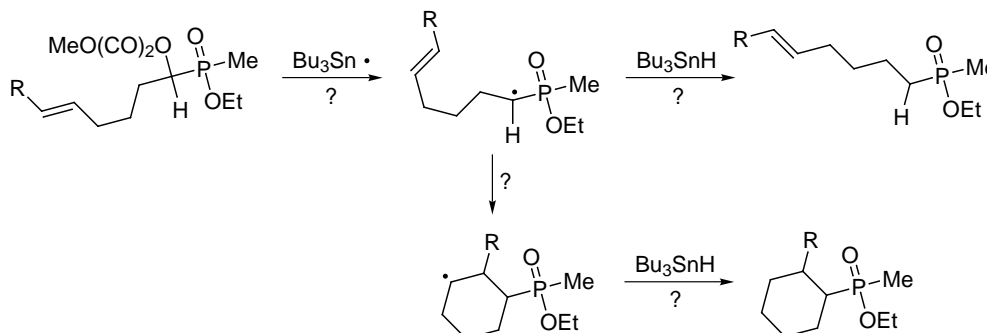
### 4.3.5 Konklusion på deoxygeneringsreaktionerne

Konklusionen må være, at der er blevet udviklet en metode til radikal deoxygenering af alle de afprøvede  $\alpha$ -hydroxy-*sec*-alkylmethylphosphinater. Metoden følger Dolan og MacMillan's variant af Barton-McCombie-reduktionen, dvs. aktivering af alkoholen ved omdannelse til dens methyloxalat-ester, efterfulgt af radikal reduktion med tributyltinhydrid. De opnåede udbytter afhang meget af substituenterne.

Det kan også konkluderes, at arylchlorider ikke reduceres under disse betingelser. Derimod undergår et arylbromid dehalogenering under disse betingelser.

### 4.3.6 Perspektivering

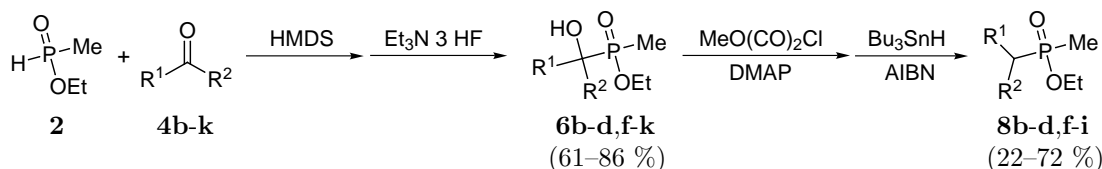
Et interessant eksperiment, som der desværre ikke blev tid til i dette projekt, kunne være en deoxygenering af alkoholer af typen **6** med umættetheder i alkylkæden, f.eks. dannet ved silyl-Abramov-addition af **2** til en-aldehyder.



På denne måde ville det kunne undersøges, om *sec*-alkylmethylphosphinsyrer, hvor den sekundære alkylgruppe er cyklisk kunne dannes ved cyklisering i deoxygeneringstrinnet. Det vil formentlig afhænge af, om det intermediære tertiære radikal fortrinsvis reagerer intramolekylært med dobbeltbindingen eller intermolekylært med tributyltinhydrid.

## 4.4 Konklusion på den udviklede metode

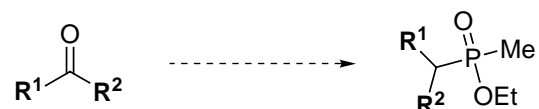
Den udviklede metode til syntese af *sec*-alkylmethylphosphinater fra ethyl methylphosphinat (**2**) og ketoner starter med en silyl-Abramov-addition af **2** (omdannet til **3** ved omvarmning med HMDS) til ketonen, hvilket giver den TMS-beskyttede alkohol (**5**), som efterfølgende kan debeskyttes med triethylamin trihydrofluorid i acetonitril ( $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ ). Dette trin virkede i 61–86 % udbytte for de afprøvede ketoner, pånær for additionen til di-*tert*-butylketon, der var for sterisk hindret omkring carbonyl-bindingen til at kunne reagere med phosphoniten **3**.



Den efterfølgende deoxygenering af alkoholerne **6** foregår efter Dolan og MacMillan's metode. Ved radikal reduktion af alkoholerne methyloxalat-estre med tributyltinhydrid fås de deoxygenerede

forbindelser **8** i udbyttet på 22–72 %. Det er desuden blevet vist, at arylchlorider ikke dehalogeneres under disse betingelser. Til gengæld overlever arylbromider ikke betingelserne.

Dette er det første eksempel på syntese af *sec*-alkylphosphinater, hvor *sec*-alkylsubstituenten  $R^1R^2CH$  stammer fra en keton  $R^1COR^2$ .



Antallet af kommercielt tilgængelige ketoner er enormt, så mulighederne for at syntetisere *sec*-alkylphosphinater efter denne metode er mange. Og begrænsningerne for metoden er få. Følgende funktionelle grupper vil dog formentlig ikke overleve deoxygeneringstrinnet:

- Alkylchlorider, -bromider og iodider.
- Arylbromider og iodider.

## 4.5 Hydrolyse af phosphinaterne

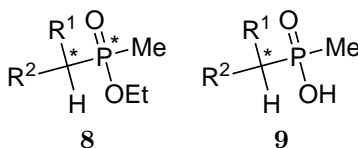
### 4.5.1 Hydrolyse med TMS-Br

Jan Kehler har eksperimenteret med forskellige metoder til hydrolyse af phosphinaterne **8**. Den bedste metode viste sig at være behandling med TMSBr, efterfulgt af behandling med vand.<sup>187,188</sup> Se afsnit 5.2.4 for en mere uddybende beskrivelse.

### 4.5.2 Stereoselektiv enzymatisk hydrolyse

Alle de fremstillede *sec*-alkylphosphinater **8**, hvor  $R^1 \neq R^2$ , er racemiske blandinger af alle fire stereoisomere. Og i dette projekt har der ikke været fokus på eksperimenter til adskillelse af isomererne eller på at udvikle stereoselektive syntese af stofferne.

Under hydrolysen af estrene forsvinder et af de chirale centre i stofferne, idet konfigurationen omkring P-atomet i phosphinsyrer ikke er chiral (jf. afsnit 3.1). I nedenstående strukturer er de chirale centre markeret med en asterisk.



En mulighed for at adskille stereoisomererne kunne være at hydrolysere dem til syrerne, eller esterificere syrerne, under enzymkatalyse. Flere succesfulde eksempler på resolvering af organiske phosphorforbindelser er beskrevet i litteraturen,<sup>189,190</sup> men det blev ikke afprøvet, da det lå uden for projektets rammer.

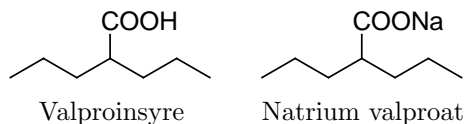
## Kapitel 5

# Medicinalkemi

### 5.1 Valproat

Valproat (2-propylvaleriat) eller valproinsyre (valproic acid, VPA) blev først fremstillet af Burton<sup>191</sup> i 1881. I 1963 opdagede Meunier *et al.* ved et tilfælde, at stoffet har antiepileptiske egenskaber.<sup>192</sup> Senere er det beskrevet som et middel mod forskellige neurofysiologiske sygdomme, f.eks. mani-depressivitet, migræne, trigeminus neuralgi og, som nævnt, epilepsi.<sup>193</sup>

Stoffet anvendes i dag primært som antiepileptikum, og i Danmark sælges det under navnene Delepsine<sup>®</sup>, Depakine "Paranova", Deprakine<sup>®</sup> og Orfiril<sup>®</sup>.<sup>194</sup>



#### 5.1.1 Valproats virkningsmekanisme og bivirkninger

Flere hypoteser om valproats virkningsmekanisme har været fremført, men ingen af dem er indtil videre blevet tilstrækkeligt underbygget af eksperimentelle data til at kunne danne en komplet beskrivelse af stoffets virkningsmekanisme.<sup>194-199</sup> Det er dog efterhånden accepteret, at valproat virker gennem flere separate mekanismer, som bl.a. involverer forskellige neurotransmittere i centralnervesystemet.<sup>193,199-201</sup> Som de vigtigste blandt disse mekanismer kan nævnes:

- Forøgelse af GABA-koncentrationen i hjernen på grund af inhibering af enzymerne GABA transaminase, succinic semialdehyd dehydrogenase og  $\alpha$ -ketoglutarat dehydrogenase. Dette medfører forøget aktivitet i GABA-systemet.
- Reduktion i excitatorisk neurotransmission (valproat blokerer anfald induceret af NMDA).
- Inhibering af neuronudladninger.
- Forøgelse af koncentrationerne af norepinephrin, dopamin og serotonin i visse dele af hjernen, og et fald i andre dele.
- Inhibering af metabolismen af glucose.
- Nedsættelse af aspartat- og ATP-koncentrationerne i hjernen.

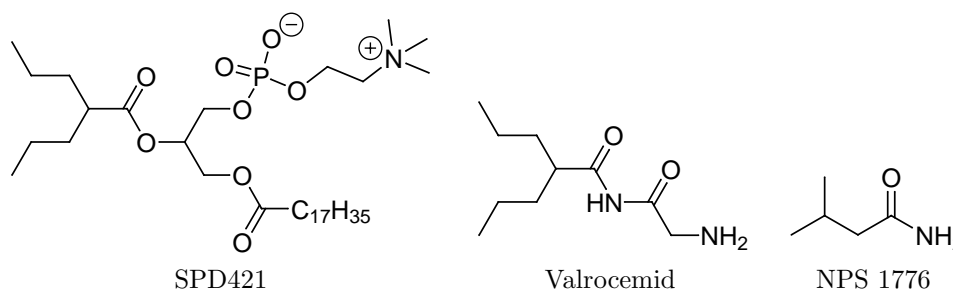


## 2. generations valproat

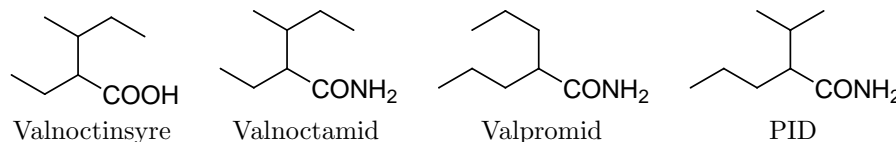
Nogle såkaldte 2. generations valproat-stoffer, som er analoger af valproinsyre, er under udvikling. De mest lovende er

- 'SPD421' (et phospholipid prodrug af valproat),
- 'valroceamid' (*N*-valproyl glycinamid),<sup>209,210</sup>
- 'NPS 1776' (isovaleramid).

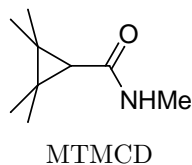
Foreløbige undersøgelser af disse stoffer viser en lavere teratogenicitet og heptatotoksisitet, samt en forhøjet effektivitet, og de er generelt bedre tolereret end valproat.<sup>193,201,211</sup> De nævnte stoffer er alle i klinisk afprøvning i fase II (pr. april 2004).



Desuden har analogerne valnoctinsyre (2-ethyl-3-methylvaleriansyre), valnoctamid (2-ethyl-3-methylvaleramid), valpromid (2-propylvaleramid) og PID (2-isopropylvaleramid) udvist betydelig lavere teratogenicitet end valproat i dyremodeller.<sup>193,201,212</sup>

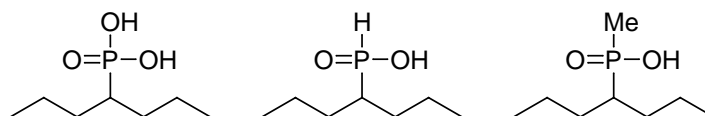


En anden lovende valproatanalog er MTMCD (*N*-methyl 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxamid), som udviser bredspektret antiepileptisk aktivitet, og som hverken er teratogent eller hepatotoksisk i dyremodeller.<sup>201</sup>



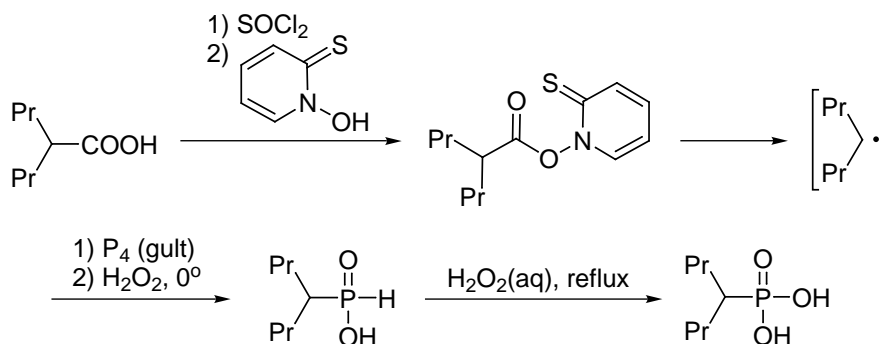
### 5.1.3 Phosphorholdige analoger af valproat

Som en del af et større projekt omhandlende bioisoster substitution af carboxylsyrer med phosphorholdige analoger, fremstillede Jan Kehler og undertegnede en serie på tre analoger af valproinsyre – phosphonsyren, phosphinsyren og methylphosphinsyren.<sup>188</sup>



Methylphosphinsyren blev fremstillet efter metoden beskrevet i kapitel 4, efterfulgt af hydrolyse til den fri syre ved en McKenna-reaktion, dvs. 1) TMS-Br 2) H<sub>2</sub>O.

De to øvrige analoger blev fremstillet af Jan Kehler ud fra valproinsyre efter nedenstående reaktionssekvens. Først omdannes syren til dens *N*-hydroxy-2-thiopyridon ester, hvoraf 4-heptyl-radikalet let dannes ved belysning. Radikalet reagerer med gult (hvidt) phosphor, og efterfølgende oxidation med hydrogenperoxid ved 0° giver phosphinsyren, mens videre oxidation ved reflux giver phosphonsyren.<sup>213</sup>



Natriumsaltene af analogerne blev testet for krampestillende aktivitet i 'amygdala kindled' rotter. Ingen af stofferne viste nogen krampestillende aktivitet.<sup>188</sup>

To forklaringer på dette resultat er nærliggende. Enten er stofferne ikke substrater for de enzymer og/eller receptorer, der er involveret i valproinsyres krampestillende egenskaber. Eller også er de ikke substrater i den mekanisme, der transporterer valproinsyre over blod-hjerne-barrieren, og dermed bliver stofferne ikke overført til centralnervesystemet.

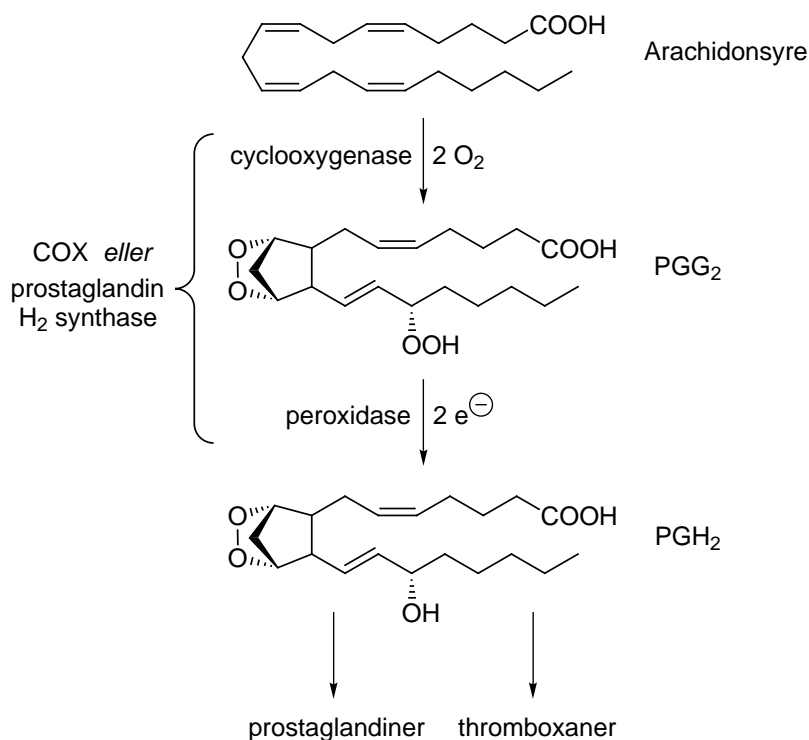
## 5.2 NSAID-stofferne ibuprofen og naproxen

### 5.2.1 NSAID-stoffer

Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) er en gruppe af lægemidler som har det tilfælles, at de har en antiinflammatorisk (betændelseshæmmende), analgetisk (smertestillende) og antipyretisk (febernedsættende) effekt. Stofferne virker bl.a. ved at de hæmmer cyclooxygenase-enzymet (COX) og dermed produktionen af prostaglandiner. NSAID-stoffer bruges i dag primært til symptomatisk behandling af smerter, specielt ved samtidig inflammation, f.eks. postoperative smerter.<sup>214</sup>

#### Virkningsmekanisme

NSAID-stoffer virker som nævnt ved inhibering af cyclooxygenase-enzymet (COX), der er medansvarlig for oxidationen af arachidonsyre til prostaglandinet PGG<sub>2</sub>, der er precursor i syntesen af alle andre prostaglandiner og thromboxaner.<sup>215,216</sup> Inhibering af COX medfører derfor inhibering af biosyntesen af alle prostaglandiner.



Enzymnavnet cyclooxygenase (COX) er lidt misvisende, fordi enzymet katalyserer *to* trin i omdannelsen af arachidonsyre til PGH<sub>2</sub>, og det består af en cyclooxygenase-del og en peroxidase-del, jf. ovenstående figur. En mere korrekt betegnelse for enzymet er egentlig 'prostaglandin H<sub>2</sub> synthase', men det mest brugte navn for enzymet er COX, og derfor er dette navn anvendt i denne rapport.

COX findes i to former – COX-1 og COX-2. COX-1 findes hovedsageligt i mavesækken, nyrerne og blodpladerne og menes at være ansvarlig for blodpladefunktionen og beskyttelsen af slimhinderne i spiserøret og mavesækken. COX-2 findes bl.a. i centralnervesystemet og menes bl.a. at spille en rolle i biosyntesen af prostaglandin i inflammatoriske celler.<sup>217,218</sup>

En af de største begrænsninger for terapeutisk brug af NSAID-stoffer er dannelsen af mavesår, samt heraf følgende komplikationer såsom blødninger i og perforering af mavesækken. Og der er stærke beviser for, at disse bivirkninger er forårsaget af inhibering af COX-1, hvorved beskyttelsen af mavesækkens slimhinder svækkes. Det er ligeledes vist, at den smertestillende og antiinflammatoriske effekt skyldes inhibering af COX-2.<sup>218-221</sup>

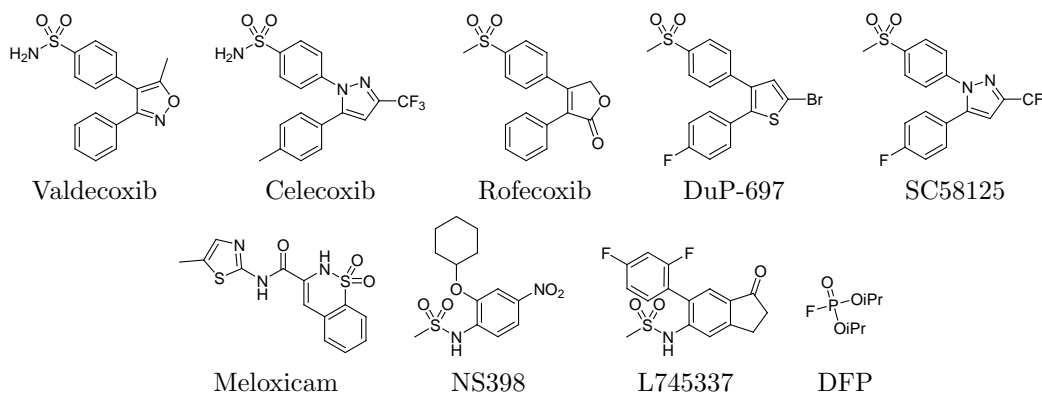
Klassiske NSAID-stoffer som f.eks. ibuprofen og naproxen inhiberer både COX-1 og COX-2. Men siden opdagelsen af sammenhængen mellem de to COX-formers virkning og betydning, har meget forskning været fokuseret på at udvikle en ny gruppe af NSAID-stoffer med bedre COX-2/COX-1-selektivitet. Håbet har været at finde nye NSAID-midler, der har færre bivirkninger end de hidtil kendte, især med hensyn til bivirkningerne i mave-tarm-kanalen.

### Selektive COX-2-inhibitorer

COX-2 blev først identificeret i 1991, og siden da er det gået hurtigt med at udvikle selektive COX-2-inhibitorer. De første blev allerede rapporteret i 1992,<sup>217</sup> og de første COX-2-selektive NSAID-

stoffer blev introduceret som egentlige lægemidler i 1999. Indtil nu er mindst fire COX-2-selektive lægemidler blevet markedsført, og det drejer sig om stofferne meloxicam (Mobic<sup>®</sup>), valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>), celecoxib (Celebra<sup>®</sup>) og rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>). Vioxx<sup>®</sup> blev imidlertid trukket tilbage fra markedet i 2004 på grund af visse bivirkninger i hjerte-kar-systemet.

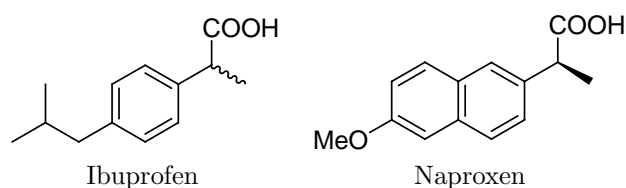
De nedenfor viste stoffer udviser en klar selektivitet af COX-2 frem for COX-1, og bivirkningerne i mave-tarm-kanalen fra brugen af disse stoffer i terapeutiske doser, er væsentligt svagere end for de klassiske NSAID-midler. Warner *et al.* har publiceret et grundigt review om disse og andre stoffers COX-2/COX-1-selektivitet.<sup>221</sup>



Fælles for de fem strukturer i øverste række er, at de indeholder en *cis*-stilben-struktur med en 4-sulfonamid- eller 4-methylsulfonyl-substituent. Tre af de øvrige stoffer indeholder ligeledes sulfonamid-grupper, mens DFP strukturelt er helt anderledes end de øvrige stoffer.

## 5.2.2 Ibuprofen og naproxen

*Ibuprofen* er ( $\pm$ )-2-(*p*-isobutylphenyl)propionsyre og *naproxen* er (*S*)-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propionsyre. De to stoffer tilhører gruppen af nonsteroidale antiinflammatoriske midler.



Ibuprofen sælges i Danmark under navnene Apain<sup>®</sup>, Brufen<sup>®</sup>, Ibumetin<sup>®</sup>, Ibuprofen "NM", Ibuprofen "UNP", Ibureumin<sup>®</sup> og Ipren<sup>®</sup>, mens naproxen forhandles med følgende handelsnavne: Bonyl<sup>®</sup>, Miranax<sup>®</sup>, Naprosyn<sup>®</sup> og Naproxen "NM".<sup>214</sup>

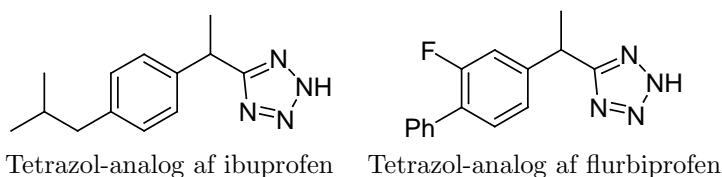
De to stoffer er nært strukturelt beslægtede, idet de begge er 2-arylpropionsyrer og dermed *sec*-alkylcarboxylsyrer. Ibuprofen markedsføres som en racemisk blanding af (*R*)- og (*S*)-isomererne, idet den inaktive (*R*)-isomer *in vivo* omdannes til den aktive (*S*)-isomer af et isomerase-enzym.

Syrestyrken af ibuprofen (i vand) er målt til værdier mellem 4.01 og 4.51,<sup>222–226</sup> mens de målte syrestyrker af naproxen ligger i intervallet 4.01–5.00.<sup>222–225,227–231</sup>

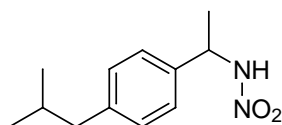
### 5.2.3 Analoger af ibuprofen og naproxen

#### Analoger med modifikationer i carboxylsyregruppen

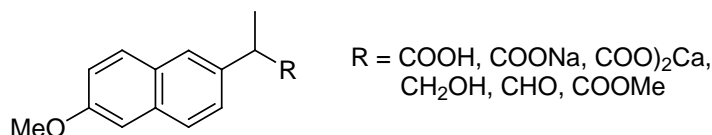
En af de første analoger af ibuprofen, hvor carboxylsyregruppen er erstattet af en bioisoster gruppe, er rapporteret af Valenti *et al.*<sup>232</sup> Ved at erstatte carboxylsyregrupperne i ibuprofen og flurbiprofen med tetrazol-grupper opnåede Valenti analoger med en forøget antiinflammatorisk og analgetisk effekt, sammeliget med carboxylsyre-stofferne. Imidlertid viste analogerne også en forøget toksicitet.



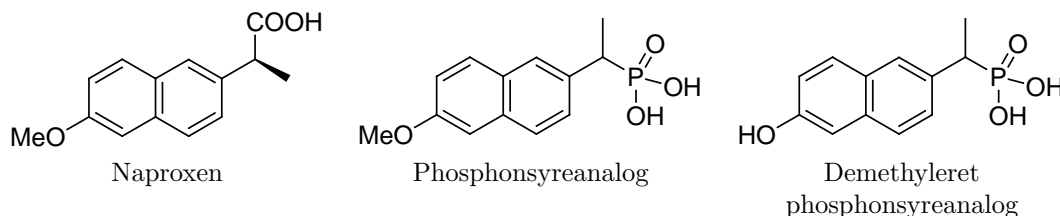
En nitroamin-analog af ibuprofen er fremstillet, og analogen viste sig at inhibere cyclooxygenase, men ikke lige så kraftigt som ibuprofen.<sup>233</sup>



Harrison *et al.* har fremstillet en serie af naproxen-analoger, hvor carboxylsyregruppen er erstattet af hhv. carboxylsyresalte, alkoholen, aldehydet og esteren. I denne serie besidder alle stofferne antiinflammatorisk effekt. Carboxylsyren (dvs. naproxen selv), saltene og alkoholen var næsten lige potente, mens aldehydet og esteren var noget svagere.<sup>234</sup>



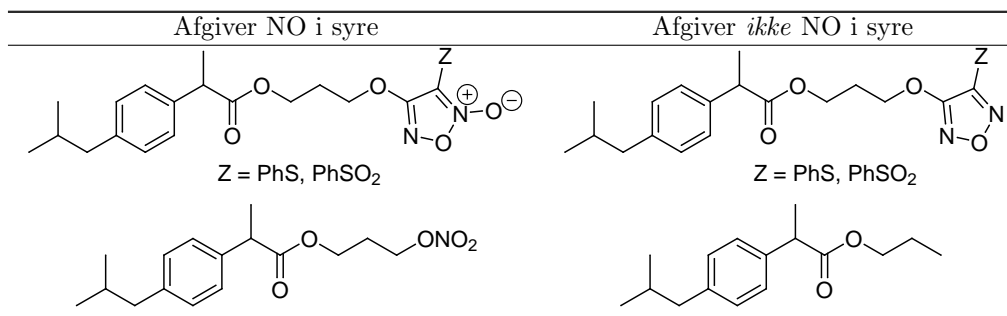
Jung *et al.* har fremstillet to bioisosterer af naproxen, hvor carboxylsyregruppen er erstattet med en fosfonsyregruppe. De er begge er inhibitorer af COX-1 og COX-2. Ingen af stofferne er dog lige så potente som naproxen, men OH-forbindelsen udviste en moderat COX-2-selektivitet.<sup>235</sup>



#### NO-afgivende analoger

Som nævnt er en af bivirkningerne ved klassiske NSAID-midler, at de nedsætter af beskyttelsen af mavesækkens slimhinde. En anden strategi for at modvirke denne bivirkning har været at udvikle analoger af NSAID-stoffer, der afgiver NO under sure betingelser. NO er nemlig, sammen

med prostaglandiner dannet af COX-1, en vigtig faktor for oprettelsen af mavesækkens slimhides beskyttelsesmekanisme.<sup>236</sup> Adskillige NO-frigivende analoger af eksisterende NSAID-stoffer er derfor fremstillet, og nedenfor er skitseret et eksempel på nitrat- og oxadiazol-*N*-oxid-analoger af ibuprofen, der er designet til at afgive NO under sure betingelser.<sup>218</sup>



Alle stofferne viste antiinflammatorisk aktivitet i samme størrelsesorden som ibuprofen. De stoffer, der var designet til at afgive NO, forårsagede næsten fuldstændig elimination af forekomsten af mavesår (nedsættelse til 0–10 % af mavesårs-frekvensen for ibuprofen), og de øvrige stoffer viste også en væsentligt nedsat forekomst af mavesår til 10–20 % af niveauet for ibuprofen. Da begge grupper stoffer – både de NO-afgivende og ikke-NO-afgivende – gav en væsentligt nedsat frekvens af mavesårsdannelse, er det blevet konkluderet, at NO-dannelsen ikke alene kunne forklare denne effekt. Men det blev ikke undersøgt, om de nedsatte mængde bivirkninger skyldtes, om stofferne var COX-2-selektive, eller om det skyldtes at ibuprofens carboxylsyregruppe blev maskeret som forskellige estre og dermed kun langsomt frigav ibuprofen.<sup>218</sup>

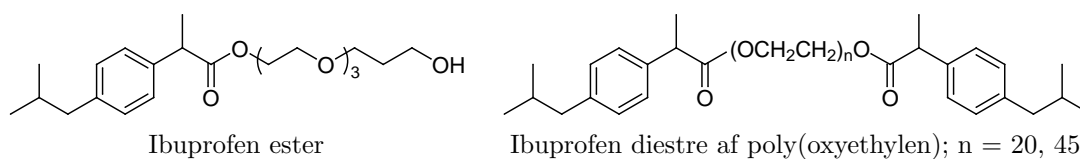
NO-frigivende analoger af andre NSAID-stoffer, f.eks. acetylsalicylsyre, flurbiprofen og ketoprofen, har givet lignende resultater.<sup>236,237</sup>

### Pro drug-analoger

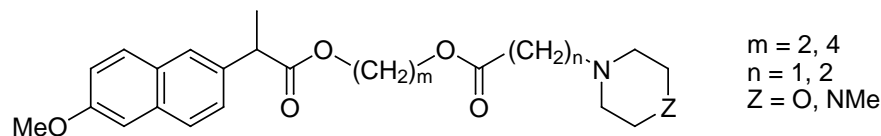
En af de mulige forklaringer på de uønskede bivirkninger af NSAID-stoffer har været, at der kort efter indtagelsen opstår en forholdsvis høj koncentration af stoffet i mavesækken, hvilket forårsager dannelsen af mavesår. En teori har derfor været, at denne virkning kunne reduceres, hvis det aktive stof langsomt frigives i mavesækken fra en pro drug-formulering af stoffet.

Der er enkelte eksempler på fremstilling og afprøvning af forskellige typer pro drugs (fortrinsvis estre) af både ibuprofen og naproxen. De følgende afsnit omhandler disse eksempler.

I dyreforsøg viste nedenstående poly(oxyethylen) pro drugs af ibuprofen at have en forlænget antiinflammatorisk effekt (sammenlignet med ibuprofen). Ibuprofen monoesteren gav en forekomst af mavesår som var sammenlignelig med ibuprofen, mens forekomsten for poly(oxyethylen)-estrene var lavere end for ibuprofen.<sup>238</sup>



Morpholinyl- og *N*-methylpiperazinyloxyalkyl pro drugs af naproxen, som kan optages gennem huden, er blevet udviklet af Rautio *et al.*<sup>239</sup> Med denne formulering undgås kontakt med mavesækken fuldstændigt.

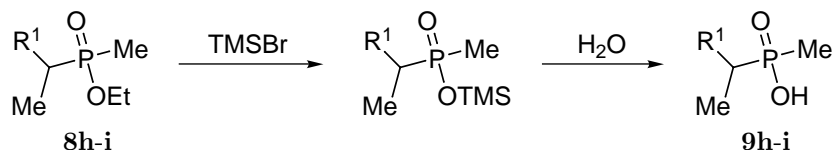


Disse typer stoffer kunne nemt optages gennem huden, og de omdannedes hurtigt til naproxen ved enzymatisk hydrolyse. Deres bivirkninger på mave-tarm-systemet er så vidt vides ikke undersøgt.

### 5.2.4 Methylphosphinsyreanaloger af ibuprofen og naproxen

I denne sammenhæng – og især i lyset af Jung's resultater<sup>235</sup> med phosphinsyre-analogerne af naproxen – blev det naturligvis fundet interessant at fremstille og afprøve methylphosphinsyre-analoger af nogle NSAID-stoffer. Valget faldt på ibuprofen og naproxen, da ketonerne til syntesen af analogerne efter metoden beskrevet i kapitel 4 var kommercielt tilgængelige.

*sec*-alkylphosphinat-estrene **8h** og **8i** blev hydrolyseret af Jan Kehler ved McKenna-reaktioner, hvorved man får de fri phosphinsyrer **9h-i**.



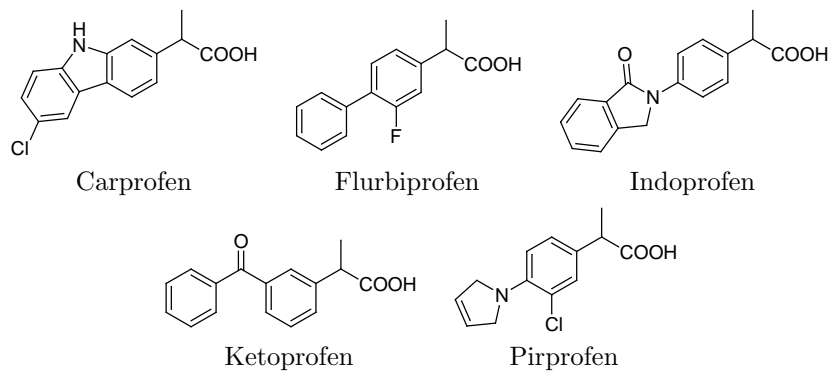
Formålet med fremstillingen af disse methylphosphinsyreanaloger var naturligvis at få dem afprøvet som COX-inhibitorer og evt. kunne fastslå deres COX-2/COX-1-selektivitet. Inden projektets start havde vi en aftale med et dansk firma om at udføre denne afprøvning, men det omtalte firma løb desværre fra denne aftale.

Adskillige forsøg på at opnå samarbejde med andre om denne afprøvning slog desværre fejl. En sidste mulighed for at få stofferne testet var at betale et kontraktlaboratorium for opgaven, og enkelte tilbud på dette blev indhentet fra forskellige laboratorier. Men det kunne desværre ikke finansieres inden for rammerne af dette projekt.

Methylphosphinsyreanalogerne af ibuprofen og naproxen er derfor ikke blevet testet (endnu).

### 5.2.5 Andre *sec*-alkylcarboxylsyre-lægemidler

Der findes mange andre NSAID-stoffer end ibuprofen og naproxen, der er *sec*-alkylcarboxylsyrer, og nogle af dem er nævnt nedenfor. Det drejer sig om stofferne carprofen, flurbiprofen, indoprofen, ketoprofen og piroprofen.<sup>220</sup>



Disse stoffer er altså også potentielt interessante at lave *sec*-alkylphosphinsyre-analoger af.

# Kapitel 6

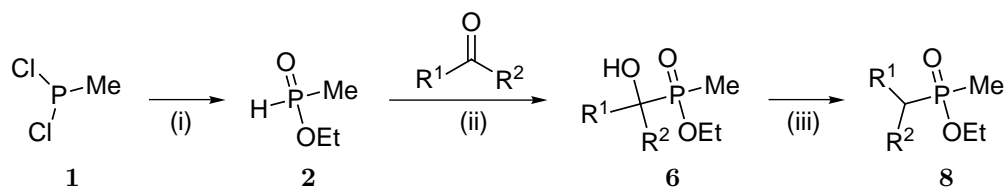
## Konklusion

### Tidligere metoder

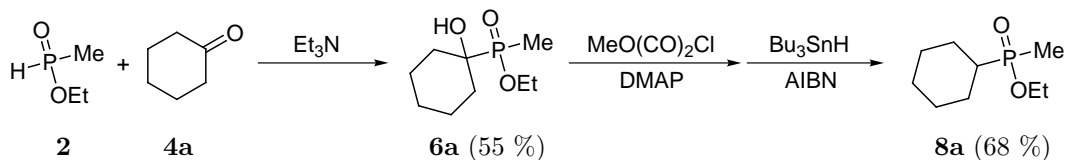
Et grundigt review over de hidtil publicerede metoder til fremstilling af *sec*-alkylphosphinsyrederivater er givet i afsnit 3.3. Mange forskellige metoder, heriblandt enkelte eksotiske, er tidligere anvendt til syntesen af denne type stoffer. Fordelene og ulemperne ved de mest generelle metoder er diskuteret i afsnit 3.3.7.

### Syntese

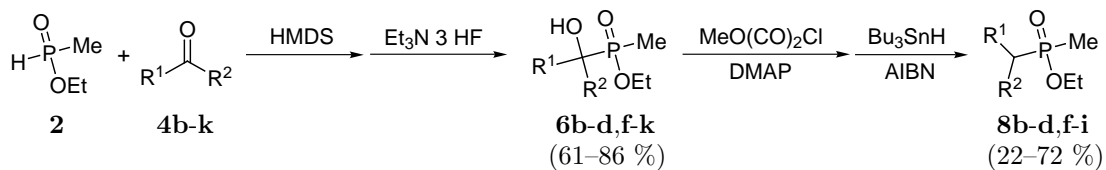
Den nedenfor anførte syntesesequens er blevet gennemført med diverse ketoner. Det første trin (i) går som beskrevet i litteraturen (dog er oprensningen optimeret for at undgå dekomposition af produktet). Det næste trin (ii) er gennemført som Pudovik- eller silyl-Abramov-reaktioner med 11 forskellige ketoner, og deoxygeneringstrinnet (iii) viste sig at kunne gennemføres efter Dolan og MacMillan's metode til radikal deoxygenering af alkoholer.



For cyclohexanons vedkommende blev Pudovik-reaktionen anvendt til additionstrinnet.



For de øvrige 10 ketoners vedkommende blev additionen gennemført som silyl-Abramov-reaktioner, hvor 2 først omdannedes til TMS-phosphonit inden addition til ketonerne, med efterfølgende desilylering med triethylamin trishydrofluorid. Deoxygeneringstrinnet er igen udført efter Dolan og MacMillan's metode.



Additionstrinnet efter denne metode gav gode udbytter for alle afprøvede ketoner, undtagen for di-*tert*-butylketon, som praktisk talt gav ingen reaktion.

Forskellige metoder til deoxygeneringstrinnet blev afprøvet. Dolan og MacMillan's metode med aktivering af den tertiære alkohol som dens methyloxalatester, efterfulgt af radikal reduktion med tributyltin hydrid, virkede som den eneste af de afprøvede metoder. For deoxygeneringstrinnet virker store substituenter (f.eks. *t*-Bu) samt flere radikalstabiliserende R-substituenter (f.eks. 2 × Ph) hæmmende på reaktionens udbytte.

Denne strategi til syntese af *sec*-alkylphosphinsyrer er den første, hvor *sec*-alkylgruppen R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CH oprindeligt stammer fra en keton R<sup>1</sup>COR<sup>2</sup>. På grund af den store kommercielle tilgængelighed af mange forskellige ketoner, er denne metode et godt supplement til de i forvejen eksisterende metoder.

### Analoger

En methylphosphinsyre-analog af valproat blev fremstillet og afprøvet, men analogen viste ingen aktivitet i de anvendte assays. Methylphosphinsyre-analoger af ibuprofen og naproxen blev fremstillet, men ingen af dem blev dog testet som COX-inhibitorer.

# Kapitel 7

## Eksperimentelle data

### 7.1 Kemikalier, metoder og analyser

#### Solventer

Vand er ionbyttet vand fra Kemisk Institut. Ethanol er ethanol/vand (96:4, v/v) fra Danisco. Abs. ethanol er ethanol, min. 99.9 % (vol.), fra Danisco. Alle øvrige solventer er HPLC-grade fra LAB-SCAN, tørret over 4 Å molecular sieves. Tør THF er destilleret fra natrium og benzophenon (vandindhold 15-20 µg/ml). Vandindhold i solventerne er bestemt ved Karl Fischer-titrering på et Metrom 652 KF-Coulometer.

#### Reagenser

Reagenser er fra Aldrich, Fluka, Riedel-de Hën, Lancaster eller Hoechst, og de er anvendt som modtaget, med mindre andet er angivet. Tør triethylamin og toluen er tørret over 4 Å molecular sieves.

#### Søjlechromatografi

Søjlemateriale er silica gel 60, 0.040-0.063 mm (Merck 9385). I eluenter er forholdet mellem komponenter givet som volumenforhold. I de tilfælde, hvor gradienter er anvendt som eluent, er start- og sluteluenten angivet adskilt af →.

#### Tyndtlagschromatografi

TLC er udført på silica gel 60 F<sub>254</sub> aluminiumsplader (fra Merck) og fremkaldt ved bestråling med ultraviolet lys, med ioddampe, og/eller ved DNP-spray.

#### Analyser

<sup>1</sup>H-NMR- og <sup>13</sup>C-NMR-spektre er optaget på et Varian 400 MHz eller et Bruker 250 MHz spektrometer (Kemisk Lab. V, Kemisk Institut), eller et Varian 300 MHz spektrometer (Kemisk Lab. II, Kemisk Institut). Chemical shifts er angivet relativt til tetramethylsilan. <sup>31</sup>P-NMR-spektre er optaget på et Jeol FQ 90 MHz eller et Varian 300 MHz spektrometer (Kemisk Lab. II, Kemisk Institut). Chemical shifts er angivet relativt til 85 % phosphorsyre.

Massespektre er optaget på et Jeol HX 110/110 massespektrometer.

Mikroanalyser er foretaget af Kemisk Instituts Mikroanalysecenter, og de angivne resultater er gennemsnittet af to målinger.

Smeltepunkter er bestemt på et Büchi 510 smeltepunktsapparat med en nøjagtighed på 0.5°. Kogepunkter er målt med en nøjagtighed på 1°. Hverken smelte- eller kogepunkter er korrigerede.

## Stereoisomere

Alle de fremstillede chirale stoffer er racemiske blandinger af stereoisomere. I de tilfælde, hvor to diastereomere giver anledning til to forskellige signaler i NMR, er dette angivet med (dia).

## 7.2 Ethyl methylphosphinat

### Ethyl methylphosphinat (2)

(HH 9) Til en opløsning af methyldichlorphosphin,  $\text{MePCl}_2$  (45.0 ml, 58.5 g, 0.50 mol) i ether (300 ml) under nitrogen, der er kølet til 0°, tildryppes (over 15 min.) en blanding af abs. ethanol (70 ml, 55 g, 1.20 mol), triethylamin (70 ml, 51 g, 0.50 mol) og ether (100 ml) under mekanisk omrøring. (På grund af utæthed i tildrypningstragten er 1-5 % af ethanol- og triethylaminmængden muligvis ikke tilsat.) Efter opvarmning til kogning (ca. 35°) under tilbagesvaling i 1 time henstår blandingen ved 23° natten over. Blandingen filtreres, og den faste fase vaskes med ether (100 ml). Filtratet opbevares under nitrogen ved 4° i 8 dage, og destilleres ved reduceret tryk, hvorved man får en klar væske, der er ren (> 99 % ifølge  $^1\text{H-NMR}$ ).

**Udbytte:** 35 g (65 %, litt.<sup>138</sup> 75–90 %). **Kp.** 71–75° / 18 mm (litt.<sup>138,139</sup> 70° (15 mm), 60–61° (8 mm)).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.14 (1H, dq,  $^1J_{\text{PH}} = 537$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2$  Hz, PH), 4.14 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (3H, dd,  $^2J_{\text{PH}} = 17$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.28 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  62.0 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 16.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 95$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ) ppm.

**$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta$  32.8 ppm.

**MS (GC):**  $m/z$  109 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100 %).

## 7.3 Pudovik-reaktioner

### Ethyl (1-hydroxycyclohexyl)methylphosphinat (6a)

(HH 2) Under nitrogen blandes cyclohexanon (1.54 ml, 1.46 g, 15 mmol), ethyl methylphosphinat (2) (1.53 ml, 1.61 g, 15 mmol) og triethylamin (2.1 ml, 1.5 g, 15 mmol). Opløsningen opvarmes til 90–100° i 24 timer, hvorefter  $^{31}\text{P-NMR}$  viser ca. 75 % omdannelse til produktet. Der tilsættes ether (10 ml), og blandingen henstår ved 4° natten over, hvorefter den filtreres. Filterkagen vaskes med ether (25 ml), og krystallerne omfældes fra ether og tørres på oliepumpe.

**Udbytte:** 1.01 g hvide krystaller (33 %). **Smp.** 96.0–99.0°.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.04 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.26 (1H, br, OH), 1.82–1.49 (10H, m,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 1.37 (3H, d,  $^2J_{\text{PH}} = 13$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.25 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$ ), 1.15 (1H, m (br), uident. urenhed) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  71.4 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 114$  Hz, COH), 60.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 79$  Hz,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 25.3 ( $\delta\text{-CH}_2$ ), 19.9 ( $\gamma\text{-CH}_2$ ), 16.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8.7 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 85$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ) ppm.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.2 ppm.

MS (FAB+):  $m/z$  207.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Mikroanalyse: C 52.03 %, H 9.08 % (beregnet C 52.42 %, H 9.29 % for  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$ ).

## 7.4 Silyl-Abramov-reaktioner

### Ethyl (1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat (6c)

(HH 56) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (2.1 ml, 2.2 g, 20.4 mmol), HMDS (4.2 ml, 3.3 g, 20.1 mmol) og 3,3-dimethyl-2-butanon (3.8 ml, 3.1 g, 30.5 mmol). Blandingen opvarmes til  $90^\circ$  i 50 timer. Efter nedkøling til  $23^\circ$  tilsættes acetonitril (20 ml) og triethylamin trishydrofluorid (3.3 ml, 3.3 g, 20.2 mmol), hvorefter der opvarmes til  $50^\circ$  i 20 timer. Efter nedkøling til  $23^\circ$  tilsættes dichlormethan (200 ml), og der ekstraheres med mættet  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (100 ml), 0.1 M saltsyre (100 ml) og mættet saltvand (100 ml). Hver vandfase tilbageekstraheres med dichlormethan (100 ml), og de kombinerede organiske faser inddampes og tørres på oliepumpe.

Udbytte: 2.97 g klare fedtede krystaller (70 %). Den ene par af enantiomere er en olie – det andet par er klare krystaller (ifølge  $^{31}\text{P}$ -NMR).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 (1H, s (br), OH), 1.59 og 1.55 (3H, 2 d (dia),  $^2J_{\text{PH}} = 13.1$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.27-1.15 (6H, m,  $\text{COHCH}_3$  og  $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$ ), 1.13 og 1.12 (9H, 2 s (dia),  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.8, 57.4 ppm.

Mikroanalyse: C 51.17 %, H 10.16 % (beregnet C 51.25 %, H 10.18 % for  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_3\text{P} \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$ ).

### Ethyl (1-hydroxy-1-propylbutyl)methylphosphinat (6d)

(HH 74) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (2.06 ml, 2.16 g, 20.0 mmol), HMDS (4.25 ml, 3.25 g, 20.1 mmol) og 4-heptanon (2.80 ml, 2.28 g, 20.0 mmol). Blandingen opvarmes til  $90^\circ$  i 19 timer. Efter nedkøling til  $23^\circ$  tilsættes acetonitril (20 ml) og triethylamin trishydrofluorid (1.30 ml, 1.29 g, 8.0 mmol), hvorefter der opvarmes til  $45^\circ$  i 24 timer. Da  $^{31}\text{P}$ -NMR viser, at TMS-gruppen ikke er fjernet kvantitativt, tilsættes der yderligere acetonitril (25 ml) og triethylamin trishydrofluorid (1.5 ml, 1.5 g, 9.2 mmol) og varmes til  $50^\circ$  i 24 timer. Efter nedkøling til  $23^\circ$  tilsættes dichlormethan (200 ml), og der ekstraheres med mættet  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (70 ml), 0.2 M saltsyre (70 ml) og mættet saltvand (70 ml). Hver vandfase tilbageekstraheres med dichlormethan (70 ml), og de kombinerede organiske faser inddampes til hvide krystaller, der opløses i ethylacetat (30 ml), dekanteres fra en uopløselig urenhed, inddampes og tørres på oliepumpe.

Udbytte: 3.83 g hvide krystaller (86 %). Smp.  $73.0\text{--}75.5^\circ$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.06 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 3.20 (1H, s (br), OH), 1.70-1.49 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 (3H, d,  $^2J_{\text{PH}} = 13$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.39 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$ ), 0.88 (6H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.1 ppm.

MS (FAB+):  $m/z$  223.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Mikroanalyse: C 53.91 %, H 10.51 % (beregnet C 54.04 %, H 10.43 % for  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{P}$ ).

### Ethyl (1-hydroxy-1-phenylethyl)methylphosphinat (6f)

(HH 43) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (1.05 ml, 1.10 g, 10.2 mmol), HMDS (2.10 ml, 1.60 g, 10.0 mmol) og acetophenon (1.20 ml, 1.23 g, 10.3 mmol). Blandingen opvarmes til  $90^\circ$  i 27 timer. Efter nedkøling til  $40^\circ$  tilsættes acetonitril (10 ml) og triethylamin trishydrofluorid (0.60 ml, 0.59 g, 3.7 mmol), hvorefter der opvarmes til  $60^\circ$  i  $1\frac{1}{2}$  døgn.  $^{31}\text{P}$ -NMR viser, at reaktionen ikke er færdig, så der tilsættes yderligere triethylamin trishydrofluorid (0.2 ml, 0.2 g, 1.2 mmol)

og acetonitril (5 ml), og blandingen varmes til 50° i 24 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes dichlormethan (100 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (15 ml), 0.3 M saltsyre (15 ml) og mættet saltvand (15 ml). Den organiske fase tørres (MgSO<sub>4</sub>), inddampes to gange fra dichlormethan (50 ml) og tørres på oliepumpe.

**Udbytte:** 1.54 g hvide krystaller (68 %). **Smp.** 85.0–90.0° (blanding af fire stereoisomere).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.51 (2H, m, arom.), 7.25 (3H, m, arom.), 3.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.88 (1H, s (br), OH), 1.75 og 1.74 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.5 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.22 og 1.20 (3H, 2 s (dia), COHCH<sub>3</sub>), 1.18 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 141.4, 128.0, 127.9, 127.2, 127.1, 125.7, 125.6, 73.9 (2 d (dia), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 109 Hz), 61.4 (2 s (dia)), 24.7 (2 s (dia)), 16.5 (2 s (dia)), 9.2 (2 d (dia), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 90 Hz) ppm

**<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 54.0, 53.5 ppm.

**MS (FAB+):** m/z 229.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Mikroanalyse:** C 57.78 %, H 7.38 % (beregnet C 57.89 %, H 7.51 % for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>P).

### Ethyl (1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat (6g)

(HH 21) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (1.03 ml, 1.08 g, 10.0 mmol), HMDS (2.10 ml, 1.61 g, 10.0 mmol) og benzophenon (1.82 g, 10.0 mmol). Blandingen opvarmes til 90° i 22 timer. Efter nedkøling til 23° inddampes opløsningen, og der tilsættes acetonitril (10 ml) og triethylamin trishydrofluorid (0.54 ml, 0.53 g, 3.3 mmol). Opløsningen omrøres i 6 døgn. Efter tilsætning af dichlormethan (100 ml), ekstraheres der med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 ml), 0.1 M saltsyre (50 ml) og mættet saltvand (50 ml). Hver vandfase tilbageekstraheres med dichlormethan (50 ml). De kombinerede organiske faser inddampes og tørres på oliepumpe.

**Udbytte:** 2.10 g hvide krystaller (72 %). **Smp.** 138.0–141.0°.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.74–7.16 (10H, m, arom.), 3.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.67 (1H, s (br), OH), 1.30 (3H, d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.8 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 141.2, 140.6, 132.2, 129.8, 128.0, 127.4, 126.6, 78.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 106 Hz), 61.7, 16.5, 11.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 94 Hz) ppm.

**<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 53.0 ppm.

**MS (FAB+):** m/z 291.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Mikroanalyse:** C 65.99 %, H 6.55 % (beregnet C 66.20 %, H 6.60 % for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>P).

### Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat (6h)

(HH 58) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (2.1 ml, 2.2 g, 20 mmol), HMDS (4.2 ml, 3.2 g, 20 mmol) og *p*-isobutylacetophenon (3.7 ml, 3.5 g, 20 mmol). Blandingen opvarmes til 90° i 17 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes acetonitril (20 ml) og triethylamin trishydrofluorid (1.3 ml, 1.3 g, 8.0 mmol). Efter 4 døgn tilsættes dichlormethan (200 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (100 ml), 0.2 M saltsyre (100 ml) og mættet saltvand (100 ml). Efter inddampning og tørring på oliepumpe viser <sup>31</sup>P-NMR kun delvis desilylering (ca. 60 %). Derfor tilsættes yderligere acetonitril (20 ml) og triethylamin trishydrofluorid (0.7 ml, 0.7 g, 4.3 mmol) og varmes til 40° i 18 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes dichlormethan (200 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (100 ml), 0.2 M saltsyre (100 ml) og mættet saltvand (100 ml). Den organiske fase inddampes og tørres på oliepumpe. Stoffet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (95 : 5).

**Udbytte:** 3.46 g (61 %). **Smp.** 126.0–142.0° (blanding af fire stereoisomere).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.46 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 3'-CH), 7.12 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2'-CH), 4.60 (1H, s (br), OH), 4.02 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 2.47 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 1.85 (1H, m, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 1.81 (3H, d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.2 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.33–1.23 (6H, m, COHCH<sub>3</sub> og CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (6H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 140.7 (1'-C), 138.0 (4'-C), 128.7 (2'-C), 125.3 (3'-C), 74.0 (d, 1J<sub>PC</sub> = 109 Hz, COH), 61.8 (OCH<sub>2</sub>), 44.9 (COHCH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>CH), 24.1 (CH<sub>2</sub>CH), 22.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 89 Hz, PCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 54.5, 53.8 ppm.

MS (FAB+): m/z 285.15 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 63.05 %, H 8.72 % (beregnet C 63.36 %, H 8.86 % for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>P).

#### Ethyl (1-hydroxy-1-(6-methoxynaphth-2-yl)methyl)methylphosphinat (6i)

(HH 65) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (1.80 ml, 1.89 g, 17.5 mmol), HMDS (3.65 ml, 2.82 g, 17.5 mmol) og 6'-methoxy-2'-acetonafton (3.50 g, 17.5 mmol). Blandingen opvarmes til 95-100° i 22 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes acetonitril (20 ml) og triethylamin trishydrofluorid (1.30 ml, 1.29 g, 8.0 mmol), og blandingen opvarmes til 50° i 2 døgn (efter 22 timer tilsættes yderligere 0.5 ml triethylamin trishydrofluorid). Efter nedkøling til 23° tilsættes dichlormethan (200 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (100 ml), 0.2 M saltsyre (100 ml) og mættet saltvand (100 ml). Den organiske fase inddampes og tørres på oliepumpe. Stoffet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (95:5).

Udbytte: 3.73 g hvide krystaller (69 %). Smp. 140.0–144.0° (blanding af fire stereoisomere).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00–7.13 (6H, m, arom.), 4.07 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (1H, s (br), OH), 1.91 og 1.90 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.5 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.36–1.24 (3H, 2 d (dia), COHCH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 54.9, 54.3 ppm.

MS (FAB+): m/z 309.3 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 62.10 %, H 6.84 % (beregnet C 62.33 %, H 6.87 % for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>P).

#### Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-chlorphenyl)methyl)methylphosphinat (6j)

(HH 130) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (1.03 ml, 1.08 g, 10.0 mmol), HMDS (2.10 ml, 1.62 g, 10.0 mmol) og 4'-chloracetophenon (1.25 ml, 1.55 g, 10.0 mmol). Blandingen opvarmes til 95° i et døgn. Efter nedkøling til 23° tilsættes acetonitril (10 ml) og triethylamin trishydrofluorid (0.65 ml, 0.65 g, 4.0 mmol), og blandingen opvarmes til 30° i et døgn. Efter nedkøling til 23° tilsættes ethylacetat (100 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 ml), 0.2 M saltsyre (50 ml) og mættet saltvand (50 ml). Den organiske fase inddampes til hvide krystaller og tørres på oliepumpe.

Udbytte: 2.22 g hvide krystaller (85 %). Smp. 99.5–126.5° (blanding af fire stereoisomere).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (2H, m, arom.), 7.32 (2H, m, arom.), 4.61 (1H, s (br), OH), 4.03 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.78 og 1.77 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.4 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 og 1.23 (3H, 2 s (dia) COHCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 54.4, 54.2 ppm.

MS (FAB+): m/z 263 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 50.22 %, H 6.17 % (beregnet C 50.30 %, H 6.14 % for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>3</sub>P).

#### Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-bromphenyl)methyl)methylphosphinat (6k)

(HH 131) Under nitrogen blandes ethyl methylphosphinat (**2**) (1.03 ml, 1.08 g, 10.0 mmol), HMDS (2.10 ml, 1.62 g, 10.0 mmol) og 4'-bromacetophenon (1.99 g, 10.0 mmol). Blandingen opvarmes til 95° i et døgn. Efter nedkøling til 23° tilsættes acetonitril (10 ml) og triethylamin trishydrofluorid (0.65 ml, 0.65 g, 4.0 mmol), og blandingen opvarmes til 40° i et døgn. Efter nedkøling til 23° tilsættes ethylacetat (100 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (50 ml), 0.2 M saltsyre (50 ml) og mættet saltvand (50 ml). Den organiske fase inddampes til hvide krystaller og tørres

på oliepumpe.

**Udbytte:** 2.65 g hvide krystaller (86 %). **Smp.** 120.0–130.5° (blanding af fire stereoisomere).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.45 (4H, m, arom.), 4.80 (1H, s (br), OH), 4.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.77 og 1.75 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.5 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.27 (6H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> og COHCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 54.2, 54.1 ppm.

**MS (FAB+):** m/z 307, 309 (M+H<sup>+</sup>).

**Mikroanalyse:** C 43.06 %, H 5.25 % (beregnet C 43.02 %, H 5.25 % for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>3</sub>P).

## 7.5 Dolan-MacMillan-deoxygeneringer

### Ethyl cyclohexylmethylphosphinat (8a)

(HH 5-6) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxycyclohexyl)methylphosphinat (**6a**) (1.08 g, 5.0 mmol) og DMAP (1.10 g, 9.0 mmol) i acetonitril (20 ml), og opløsningen køles til 0°. Der tildryppes methyl oxalylchlorid (0.72 ml, 0.95 g, 7.5 mmol), og blandingen omrøres ved 23° i 45 min. Der tilsættes ethylacetat (100 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (2 × 25 ml) og mættet saltvand (25 ml). Den organiske fase tørres (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og inddampes til en svagt gul olie. Olien opløses under nitrogen i toluen (50 ml), og der tilsættes AIBN (0.21 g, 1.2 mmol) og tributyltinhydrid (1.06 ml, 1.15 g, 6.5 mmol). Blandingen opvarmes til reflux i 2 timer, hvor <sup>31</sup>P-NMR viser ca. 50 % omdannelse. Der tilsættes yderligere AIBN (50 mg, 0.28 mmol) og tributyltinhydrid (0.25 ml, 1.5 mmol) og der nedkøles til 90° i 16 timer. Efter nedkøling til 23° inddampes opløsningen, og stoffet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent AcOEt / MeOH (99:1 → 95:5).

**Udbytte:** 650 mg klar olie (68 %). **Kp.** (ikke målt).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.98 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.89 (2H, m, cyclohexyl), 1.76 (2H, m, cyclohexyl), 1.67-1.56 (2H, m, cyclohexyl), 1.31 (3H, d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.24 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30-1.15 (5H, m, cyclohexyl) ppm.

**<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 56.3 ppm.

**MS (FAB+):** m/z 191.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Mikroanalyse:** C 54.51 %, H 9.97 % (beregnet C 54.26 %, H 10.12 % for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>P · 0.50 H<sub>2</sub>O).

### Ethyl (1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat (8c)

(HH 62) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat (**6c**) (1.04 g, 5.0 mmol) og DMAP (1.10 g, 9.0 mmol) i acetonitril (10 ml), og opløsningen køles til 0°. Der tildryppes methyl oxalylchlorid (0.7 ml, 0.9 g, 7.5 mmol), og efter 15 min. opvarmes til 23°. En time senere opvarmes til 30°, og 30 min. senere til 40°. Efter 1 time nedkøles til 23°, og der tilsættes ethylacetat (100 ml), filtreres og ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (30 + 40 ml) og mættet saltvand (40 ml). De organiske faser inddampes til en klar olie og tørres på oliepumpe. Olien opløses i toluen (40 ml), og der tilsættes AIBN (0.23 g, 1.25 mmol) og tributyltinhydrid (1.22 ml, 1.33 g, 7.5 mmol). Blandingen opvarmes til 90° i 5½ timer. Efter nedkøling til 23° inddampes opløsningen, og produktet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (95:5), hvorved hovedparten af forureningerne fjernes. Resten af urenhederne fjernes ved endnu en søjle. Eluent heptan / AcOEt / MeOH (19:77:4).

**Udbytte:** 0.21 g klar olie (22 %). **Kp.** (ikke målt).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.68 (1H, m, CH), 1.45 og 1.43 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 12.5 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.31 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 og 1.18 (3H, 2 d (dia), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.11 og 1.10 (9H, 2 s (dia), C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** δ 59.8, 58.3 ppm.

**MS (FAB+):** m/z 193.2 (M+H<sup>+</sup>).

**Mikroanalyse:** C 53.17 %, H 10.78 % (beregnet C 53.24 %, H 11.02 % for C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>P · 0.60 H<sub>2</sub>O).

**Ethyl (1-propylbutyl)methylphosphinat (8d)**

(HH 25-26) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxy-1-propylbutyl)methylphosphinat (**6d**) (1.4 g, 6.3 mmol) og DMAP (1.4 g, 11.5 mmol) i acetonitril (10 ml). Der tilsættes methyl oxalylchlorid (0.87 ml, 1.15 g, 9.4 mmol), og efter  $2\frac{1}{2}$  timer nedkøles blandingen til  $-18^\circ$  natten over. Efter opvarmning til  $23^\circ$  tilsættes ethylacetat (120 ml), opløsningen filtreres og ekstraheres med mættet  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (50 ml) og mættet saltvand (50 ml). Den organiske fase inddampes og tørres på oliepumpe til en klar olie (1.94 g,  $> 99\%$ ). Olien opløses under nitrogen i toluen (40 ml), og der tilsættes AIBN (0.29 g, 1.6 mmol) og tributyltinhydrid (1.54 ml, 1.68 g, 9.5 mmol). Blandingen opvarmes til  $90^\circ$  i  $5\frac{1}{2}$  timer, hvorefter den henstår ved  $23^\circ$  natten over. Opløsningen inddampes og produktet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (92:8).  $R_f$  0.30.

**Udbytte:** 0.81 g klar olie (72 %). **Kp.** (ikke målt).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.09 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 1.66 (1H, m, CH), 1.54-1.24 (8H, m,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.40 (3H, d,  $^2J_{\text{PH}} = 12.9$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.31 (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (6H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  59.6 ppm.

**MS (FAB+):**  $m/z$  207.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Mikroanalyse:** C 55.39 %, H 11.28 % (beregnet C 55.33 %, H 11.24 % for  $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{P} \cdot 0.60 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Ethyl (1-phenylethyl)methylphosphinat (8f)**

(HH 53) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxy-1-phenylethyl)methylphosphinat (**6f**) (1.13 g, 4.95 mmol) og DMAP (1.11 g, 9.08 mmol) i acetonitril (10 ml). Der tilsættes methyl oxalylchlorid (0.70 ml, 0.93 g, 7.6 mmol), og efter 1 døgn tilsættes ethylacetat (120 ml). Opløsningen ekstraheres med mættet  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (100 ml) og mættet saltvand (100 ml). Den organiske fase inddampes og tørres på oliepumpe til en klar gullig olie med enkelte krystaller. Olien opløses under nitrogen i toluen (40 ml), og der tilsættes AIBN (0.23 g, 1.25 mmol) og tributyltinhydrid (1.22 ml, 1.33 g, 7.5 mmol). Blandingen opvarmes til  $85^\circ$  i 9 timer, hvorefter den henstår ved  $23^\circ$  natten over. Opløsningen inddampes og produktet oprenses ved søjlechromatografi (eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (92:8)), efterfulgt af endnu en søjle, eluent heptan / AcOEt / MeOH (20:78:2  $\rightarrow$  0:92:8).

**Udbytte:** 0.56 g klar olie (53 %). **Kp.** (ikke målt).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.33-7.26 (5H, m, Ph), 3.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.12 (1H, m, CH), 1.60 og 1.58 (3H, 2 d (dia),  $^2J_{\text{PH}} = 16.2$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 1.35-1.20 (6H, m,  $\text{CHCH}_3$  og  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55.0, 54.6 ppm.

**MS (FAB+):**  $m/z$  213.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Mikroanalyse:** C 59.78 %, H 8.10 % (beregnet C 59.72 %, H 8.20 % for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P} \cdot 0.50 \text{H}_2\text{O}$ ).

**Ethyl (1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat (8g)**

(HH 61) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat (**6g**) (1.45 g, 5.00 mmol) og DMAP (1.10 g, 9.00 mmol) i acetonitril (15 ml). Opløsningen nedkøles til  $0^\circ$ , og der tilsættes methyl oxalylchlorid (0.70 ml, 0.93 g, 7.6 mmol). Opløsningen opvarmes til  $40^\circ$ , hvorefter der tilsættes ethylacetat (100 ml). Opløsningen filtreres, vaskes med mættet  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (70 ml) og mættet saltvand (70 ml). Den organiske fase tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , inddampes og tørres på oliepumpe til en klar gullig olie med enkelte hvide krystaller. Olien opløses under nitrogen i toluen (40 ml). Opløsningen vaskes med mættet saltvand (100 ml), tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , og filtreres. Der tilsættes AIBN (0.25 g, 1.39 mmol) og tributyltinhydrid (1.25 ml, 1.36 g, 7.7 mmol). Blandingen opvarmes til  $90^\circ$  i 5 timer, hvorefter den henstår ved  $23^\circ$  natten over. Opløsningen inddampes og produktet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (98:2  $\rightarrow$  90:10).

**Udbytte:** 0.39 g klar olie (28 %). **Kp.** (ikke målt).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.49-7.41 og 7.24-7.10 (10H, m, arom.), 4.17 (1H, d,  $^2J_{\text{PH}} = 16.8$  Hz,

PCH), 3.78 og 3.54 (2H, dm, CH<sub>2</sub>), 1.24 (3H, d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 13.7 Hz, PCH<sub>3</sub>), 0.98 (3H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 50.6 ppm.

MS (FAB+): m/z 275.0 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 69.37 %, H 6.93 % (beregnet C 69.38 %, H 7.02 % for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P · 0.15 H<sub>2</sub>O).

### Ethyl (1-(*p*-isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat (8h)

(HH 64) Under nitrogen opløses ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat (**6h**) (1.42 g, 5.0 mmol) og DMAP (1.15 g, 9.4 mmol) i acetonitril (30 ml), og opløsningen køles til 0°. Der tilsættes methyl oxalylchlorid (0.70 ml, 0.93 g, 7.6 mmol). Efter 15 min. opvarmes langsomt til 40° i 2 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes ethylacetat (100 ml), og der ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (60 + 40 ml) og mættet saltvand (40 ml). Den organiske fase inddampes til en gullig olie (med enkelte hvide krystaller). Olien (og ikke krystallerne) opløses under nitrogen i toluen (45 ml), og der tilsættes AIBN (0.23 g, 1.25 mmol) og tributyltinhydrid (1.25 ml, 1.36 g, 7.7 mmol). Der opvarmes til 80° i 4 timer, hvorefter der nedkøles til 23° og inddampes. Stoffet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (97:3 → 95:5), hvorved mange urenheder fjernes, men stoffet oprenses fuldstændigt ved endnu en søjle. Eluent heptan / AcOEt / MeOH (20:80:0 → 20:76:4).

Udbytte: 0.84 g klar olie (63 %). **Kp.** (ikke målt).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.09 (4H, m, arom.), 3.97 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 3.10 (1H, m, PCH), 2.45 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 1.83 (1H, m, CHCH<sub>2</sub>), 1.59 og 1.57 (3H, 2 d (dia), <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 16.6 Hz, PCH<sub>3</sub>), 1.40-1.19 (6H, m, CHCH<sub>3</sub> og CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (6H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 55.9, 55.6 ppm.

MS (FAB+): m/z 269.1 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 65.08 %, H 9.24 % (beregnet C 64.96 %, H 9.45 % for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>P · 0.50 H<sub>2</sub>O).

### Ethyl (1-(6-methoxynaphth-2-yl)ethyl)methylphosphinat (8i)

(HH 66) Under nitrogen opslemmes ethyl (1-hydroxy-1-(6-methoxynaphth-2-yl)ethyl)methylphosphinat (**6i**) (1.54 g, 5.0 mmol) og DMAP (1.10 g, 9.0 mmol) i acetonitril (30 ml), og opløsningen nedkøles til 0°. Der tilsættes methyl oxalylchlorid (0.70 ml, 0.93 g, 7.6 mmol). Efter 15 min. opvarmes langsomt til 40° i 4 timer. Efter nedkøling til 23° tilsættes ethylacetat (100 ml), og opløsningen filtreres. Filtratet ekstraheres med mættet NaHCO<sub>3</sub>(aq) (2 × 40 ml) og mættet saltvand (50 ml). Den organiske fase inddampes til hvide krystaller. Krystallerne opløses i toluen (40 ml), og opløsningen dekanteres fra uopløselige urenheder. Under nitrogen tilsættes AIBN (0.23 g, 1.25 mmol) og tributyltinhydrid (1.22 ml, 1.33 g, 7.5 mmol). Der opvarmes til 80° i 3½ timer, hvorefter der nedkøles til 23° og inddampes. Stoffet oprenses ved søjlechromatografi. Eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (97:3 → 95:5), hvorved mange urenheder fjernes, men stoffet oprenses fuldstændigt ved endnu en søjle. Eluent heptan / AcOEt / MeOH (19:77:4).

Udbytte: 0.83 g hvide (svagt lyserøde) krystaller (57 %). **Smp.** 110-113° (blanding af fire stereoisomere).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.12 (6H, m, arom.), 3.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (1H, m, CH), 1.67 og 1.65 (3H, 2 d (dia), PCH<sub>3</sub>), 1.38-1.21 (6H, m, CHCH<sub>3</sub> og CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 54.6, 54.3 ppm.

MS (FAB+): m/z 293.1 (M+H<sup>+</sup>).

Mikroanalyse: C 64.95 %, H 7.38 % (beregnet C 64.75 %, H 7.30 % for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>P · 0.25 H<sub>2</sub>O).



## Forkortelsesliste

---

Ac	acetyl
ACE	angiotensin converting enzyme
AIBN	1,1'-azodi(isobutyronitril)
akt.	aktivering
APMP	alkylphosphinylmethylenphosphonat
Ar	aryl
ATP	adenosin triphosphat

---

Bn	benzyl
br	bred (NMR)
BSA	bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	<i>n</i> -butyl
Bz	benzoyl

---

CDP	cytidin diphosphat
CHT	cycloheptatrien
COX	cyclooxygenase
Cy	cyclohexyl

---

d	døgn
d	dublet (NMR)
DAPA	7,8-diaminopelargonsyre
DCM	dichlormethan, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
DEP	diethyl phthalat
DFP	diisopropyl phosphorfluoridat
dia	diastereomere
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DNP	2,4-dinitrophenylhydrazin
DTBS	dethiobiotin syntetase

---

FAB	fast atom bombardment
-----	-----------------------

---

GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid
GC	gas chromatografi
GS	glutamin syntetase

---

h	time(r)
Hep	<i>n</i> -heptyl
Hex	<i>n</i> -hexyl
HMDS	hexamethyldisilazan, (Me <sub>3</sub> Si) <sub>2</sub> NH
HMPA	hexamethylphosphoramid, (Me <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> PO

---

iBu	isobutyl
iPen	isopentyl
iPr	isopropyl

---

kp.	kogepunkt
LC	liquid chromatography
LDA	lithium diisopropylamid, LiN(iPr) <sub>2</sub>
litt.	litteraturværdi
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidid
m	multiplet (NMR)
Me	methyl
min	minut(ter)
MS	massespektrometri
MSA	mono(trimethylsilyl)acetamid
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartat
NMR	nuclear magnetic resonance
NPMI	<i>N</i> -phenylmaleinsyreimid
NSAID	non-steroid anti-inflammatoric drug
Pen	<i>n</i> -pentyl
PG	prostaglandin
Ph	phenyl
PI	phosphatidylinositol
PPT	phosphinothricin
Pr	<i>n</i> -propyl
q	kvartet (NMR)
RNA	ribonukleinsyre
s	singlet (NMR)
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyl
smp.	smeltepunkt
solv.	solvent
t	triplet
T	thymin-1-yl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBAF	tetrabutylammonium fluorid, Bu <sub>4</sub> NF
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBTH	tributyltinhydrid, Bu <sub>3</sub> SnH
temp.	temperatur
TES	triethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tyndtlagschromatografi
TMS	trimethylsilyl
TS	transition state
Ts	tosyl, <i>p</i> -MePhSO <sub>2</sub>
vol.	volumen
Z	benzyloxycarbonyl
ækv.	ækvivalent(er)

## Litteratur

1. Hansen, H. I. *Syntese af sec-alkylmethylphosphinsyrer*, B.Sc. thesis, Københavns Universitet, 1998.
2. Kehler, J. *Bioisosteric Replacement Using Phosphorus – The synthetic organic approach*, ph.d. thesis, Københavns Universitet, 1998.
3. Quin, L. D. Some General Considerations of Organophosphorus Compounds. In *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000; Chapter 2, pages 8–43.
4. Nifant'ev, E. E. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 835–858 – oversat til engelsk fra *Usp. Khim.* **1978**, *47*, 1565–1608.
5. Doak, G. O.; Freedman, L. D. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 31–44.
6. Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 236–239.
7. Crofts, P. C.; Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3379–3383.
8. Cook, A. G.; Mason, G. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3342–3345.
9. Mastryukova, T. A.; Malent'eva, T. A.; Šhipov, A. E.; Kabachnik, M. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1959**, *29*, 2145–2148 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 2178–2181.
10. Kabachnik, M. I. *Z. Chem.* **1961**, *1*, 289–297.
11. Kabachnik, M. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *110*, 393.
12. Kryuchkov, A. A.; Kozachenko, A. G.; Matrosov, E. I.; Kabachnik, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1978**, *27*, 1746–1751 – oversat til engelsk fra *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1978**, *27*, 1985–1990.
13. Spivak, L. L.; Grigor'eva, A. A.; Mastryukova, T. A.; Kabachnik, M. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1974**, *44*, 838–841 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, *44*, 870–873.
14. Galkin, V. I.; Sayakhov, R. D.; Garifzyanov, A. R.; Cherkasov, R. A.; Pudovik, A. N. *Dokl. Chem.* **1991**, *318*, 114–116 – oversat til engelsk fra *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1991**, *318*, 116–119.
15. Krašovec, F. *Croat. Chem. Acta* **1965**, *37*, 107–109.
16. Baldwin, R. A.; Cheng, M. T. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2636–2639.
17. Barabanov, B. P.; Tsenmovskii, B. M.; Tremyakova, A. Y.; Zasadullina, D. S.; Kharra-sova, F. M.; Erre, E. A.; Rakhimova, G. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1972**, *42*, 2431–2434.
18. Baldwin, R. A.; Cheng, M. T.; Homer, G. D. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2176–2180.
19. Schmulbach, C. D.; Miller, V. R. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1621–1623.
20. Juillard, J.; Simonet, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 1883–1894.
21. Burger, A. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287–371.
22. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.

23. Patrick, G. L. Drug Action at Receptors. In *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 2001; Chapter 5, pages 66–93.
24. Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; von Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J.; Olpe, H.-R.; Rihs, G.; Vassout, A.; Waldmeier, P. C.; Bittiger, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3297–3312.
25. Froestl, W. *et al.* *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3313–3331.
26. Kehler, J.; Ebert, B.; Dahl, O.; Krogsgaard-Larsen, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 771–780.
27. Logusch, E. W.; Walker, D. M.; McDonald, J. F.; Leo, G. C.; Franz, J. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4069–4074.
28. Walker, D. M.; McDonald, J. F.; Franz, J. E.; Logusch, E. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 659–666.
29. Rendina, A. R. *et al.* *Pesticide Sci.* **1999**, *55*, 236–247.
30. Petrillo, Jr., E. W.; Ondretti, M. A. *Med. Res. Rev.* **1982**, *2*, 1–41.
31. Karanewsky, D. S.; Badia, M. C.; Cushman, D. C.; DeForrest, J. M.; Dejneka, T.; Loots, M. J.; Perri, M. G.; Petrillo, Jr., E. W.; Powell, J. R. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 204–212.
32. Jackson, P. F.; Tays, K. L.; Maclin, K. M.; Ko, Y.-S.; Li, W.; Vitharana, D.; Tsukamoto, T.; Stoermer, D.; Lu, X.-C. M.; Wozniak, K.; Slusher, B. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4170–4175.
33. Sosnovsky, G.; Lukszo, J.; Gravela, E.; Zuretti, M. F. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1350–1354.
34. Rosenthal, A. F.; Vargas, L. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 976–978.
35. Vargas, L. A.; Li, X. M.; Rosenthal, A. F. *Biochim. Biophys. Acta* **1984**, *796*, 123–128.
36. McClard, R. W.; Fujita, T. S.; Stremmer, K. E.; Poulter, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5544–5545.
37. Biller, S. A.; Forster, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6645–6658.
38. Collingwood, S. P.; Baxter, A. D. *Synlett* **1995**, 703–705.
39. Farrington, G. K.; Kumar, A.; Wedler, F. C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2062–2067.
40. Yiotakis, A.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Makaritis, A.; Dive, V. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1135–1158.
41. Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1481–1496.
42. Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7616–7624.
43. Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625–7634.
44. Arbuzov, A. E.; Kamai, G. K.; Belorossova, O. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1945**, *15*, 766–769.
45. Arbuzov, A. E.; Arbuzov, B. E. *Russ. J. Phys. Chem. Soc.* **1929**, *61*, 1599–1607 (*Chem. Zentralbl.* **1930**, *101*, 3179).
46. Henning, H.-G.; Hildetag, G. *J. Prakt. Chem.* **1965**, *29*, 86–92.

47. Kosolapoff, G. M. Phosphinous, Phosphonous, and Phosphinic Acids, Their Sulfur Analogs and Esters. In *Organophosphorus Compounds*, 1st ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 1950; Chapter 7, pages 121–179.
48. Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.
49. Miles, J. A.; Balthazor, T. M.; Nufer, H. L.; Beeny, M. T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 11–16.
50. Arbuzov, A.; Dunin, A. *Russ. J. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 295–302 (*Chem. Zentralbl.* **1914**, 2156–2157).
51. Borszeky, K.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 3745–3753.
52. Henin, F.; Mortezaei, R.; Muzart, J.; Pete, J.-P.; Piva, O. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6171–6196.
53. Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Casati, R.; Fiecchi, A.; Santaniello, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1743–1748.
54. Gallagher, Jr., G.; Webb, R. L. *Synthesis* **1974**, 122–124.
55. Berry, J. P.; Isabell, A. F.; Hunt, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4396–4399.
56. Dolby, L. J.; Riddle, G. N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3481–3485.
57. Tömösközi, I. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 179–182.
58. Arbuzov, B. A.; Rispoloshenskij, N. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1955**, 253.
59. Thottathil, J. K.; Przybyla, C. A.; Moniot, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4737–4740.
60. Boyd, E. A.; Regan, A. C.; James, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4223–4226.
61. Montchamp, J.-L.; Tian, F.; Frost, J. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6076–6081.
62. Boyd, E. A.; Corless, M.; James, K.; Regan, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2933–2936.
63. Thottathil, J. K.; Ryono, D. E.; Przybyla, C. A.; Moniot, J. L.; Neubeck, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4741–4744.
64. Boyd, E. A.; Regan, A. C.; James, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 813–816.
65. Borisova, E. E.; Gareev, R. D.; Shermergorn, I. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1980**, *50*, 1786–1791 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, *50*, 2215–2222.
66. Dingwall, J. G.; Ehrenfreund, J.; Hall, R. G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3787–3808.
67. Pudovik, A. N.; Yarmukhametova, D. K. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1954**, 543–550 – oversat til engelsk fra *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1954**, 636–645.
68. Teichmann, H.; Thierfelder, W.; Weigt, A. *J. Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 207–212.
69. Takayanagi, H.; Seo, K.; Yamashita, M.; Yoshida, H.; Ogata, T.; Inokawa, S. *Carbohydr. Res.* **1978**, *63*, 105–113.
70. Perry, B. J.; Reesor, J. B.; Ferron, J. L. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2299–2302.

71. Vengel'nikova, V. N.; Timokhin, B. V.; Kalabina, A. V.; Donskikh, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1982**, *52*, 1160–1163 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1982**, *52*, 1318–1322.
72. Guichard, F. *Ber.* **1899**, *32*, 1572–1581.
73. Quin, L. D. The Acids of Organophosphorus Chemistry and Their Derivatives. In *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000; Chapter 5, pages 133–168.
74. Kinnear, A. M.; Perren, E. A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3437–3445.
75. Siddall, T. H.; Prohaska, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *84*, 2502–2506.
76. Conant, J. B.; Pollack, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 1665–1669.
77. Conant, J. B.; Bump, A. H.; Holt, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 1677–1684.
78. Vasayanina, M. A.; Khairullin, V. K. *J. Gen. Chem. USSR* **1974**, *44*, 45–47 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, *44*, 48–51.
79. Khairullin, V. K.; Dmitrieva, G. V.; Pudovik, A. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, *37*, 1752–1754 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, *37*, 1838–1842.
80. Michaelis, A. *Ber.* **1880**, *13*, 2174–2176.
81. Samstag, W.; Engels, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1386–1388.
82. Fields, R.; Haszeldine, R. N.; Wood, N. F. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 1370–1375.
83. Hinke, A.; Kuchen, W. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 93–98.
84. Cullen, W. R.; Rettig, S. J.; Zhang, H. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2167–2181.
85. Feigel, M.; Hägele, G.; Hinke, A.; Tossing, G. *Z. Naturforsch. B* **1982**, *37*, 1661–1664.
86. Issleib, K.; Seidel, W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2681–2694.
87. Voskuil, W.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1963**, *82*, 302–304.
88. Voskuil, W.; Arens, J. F. *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1973**, 211–214.
89. Kuchen, W.; Hägele, G. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2114–2121.
90. Schmidbauer, H.; Schier, A. *Synthesis* **1983**, 372–373.
91. Burg, A. B.; Slota, Jr., P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1107–1109.
92. Williams, R. H.; Hamilton, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5418–5420.
93. Kosolapoff, G. M.; Watson, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4101–4102.
94. Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842–4846.
95. Morse, J. G.; Cohn, K.; Rudolph, R. W.; Parry, R. W. *Inorg. Synth. Vol. 10* **1967**, 147–156.
96. Christen, P. J.; van der Linde, L. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, *78*, 543–550.
97. Christen, P. J.; van der Linde, L. M.; Hooge, F. N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, *78*, 161–172.

98. Thottathil, J. Developments in the Preparation and Use of Silicon-Containing Organophosphorus Compounds. In *Handbook of Organophosphorus Chemistry*; Engel, R., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1992; Chapter 2, pages 55–113.
99. Issleib, K.; Brack, A. *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **1954**, 277, 258–270.
100. Strecker, W.; Grossmann, C. *Ber.* **1916**, 49, 63–87.
101. Harger, M. J. P.; Stephen, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 705–711.
102. Dawson, T. P.; Kennard, K. C. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1671–1672.
103. Monard, C.; Quinchon, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1084–1086.
104. Crofts, P. C.; Fox, I. S. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2995–2997.
105. Clay, J. P. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 892–894.
106. Clayton, J. O.; Jensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3880–3882.
107. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 64–67.
108. Harger, M. J. P. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 176–177.
109. Nifant'ev, E. E.; Mateeva, L. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, 37, 1614–1614 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, 37, 1692–1692.
110. Nifant'ev, E. E.; Solovetskaya, L. A.; Maslennikova, V. I.; Magdeeva, R. K.; Sergeev, N. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1986**, 56, 680–688 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1986**, 56, 773–781.
111. Nifant'ev, E. E.; Magdeeva, R. K.; Shchepet'eva, N. P. *J. Gen. Chem. USSR* **1980**, 50, 1416–1423 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1980**, 50, 1744–1752.
112. Deprèle, S.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6745–6755.
113. Wunder, K.; Drawe, H.; Henglein, A. *Z. Naturforsch. B* **1964**, 19, 999–1005.
114. Renz, M.; Wunder, K.; Drawe, H. *Z. Naturforsch. B* **1967**, 22, 486–490.
115. Zagorets, P. A.; Shostenko, A. G.; Dodonov, A. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1971**, 41, 2195–2197 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, 41, 2171–2173.
116. Babkina, E. I.; Vereshchinskii, I. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1968**, 38, 1727–1730 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, 38, 1772–1776.
117. Robertson, A.; Bradaric, C.; Frampton, C. S.; McNulty, J.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2609–2612.
118. Ezzell, B. R.; Freedman, L. D. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 241–242.
119. Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 514–518.
120. Schweizer, E. E.; Berninger, C. J.; Thompson, J. G. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 336–339.
121. William S. Wadsworth, J.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
122. Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625–1678.

123. Römer, B.; Gatev, G. G.; Zhong, M.; Braumann, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2919–2924.
124. Forner, K.; Henning, H.-G. *Z. Chem.* **1974**, *14*, 477–478.
125. Polniaszek, R. P.; Foster, A. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3137–3146.
126. Polniaszek, R. P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5189–5195.
127. Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 139–144.
128. Bujard, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2119–2123.
129. Keglevich, G.; Steinhäuser, K.; Keserü, G. M.; Böcskei, Z.; Újszászy, K.; Marosi, G.; Ravadits, I.; Töke, L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *579*, 182–189.
130. Hasserodt, U.; Hunger, K.; Korte, F. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1563–1575.
131. Cowley, A. H.; Kemp, R. A.; Lasch, J. G.; Norman, N. C.; Stewart, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7444–7445.
132. Weissman, S. A.; Baxter, S. G. *Phosphorus Sulfur* **1988**, *35*, 353–361.
133. Baccolini, G.; Boga, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6121–6124.
134. Soborovsky, L. Z.; Zinovyev, Y. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1954**, *24*, 527–529 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1954**, *24*, 516–519.
135. Zinovyev, Y. M.; Soborovsky, L. Z. *J. Gen. Chem. USSR* **1956**, *26*, 3375–3376 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1956**, *26*, 3030–3031.
136. Yamashita, M.; Yoshikane, M.; Ogata, T.; Inokawa, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 741–743.
137. Pudovik, A. N.; Sobanov, A. A.; Bakhtiyarova, I. V.; Zimin, M. G. *J. Gen. Chem. USSR* **1983**, *53*, 2215–2222 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1983**, *53*, 2456–2464.
138. Petrov, K. A.; Bliznyuk, N. K.; Studnev, Y. N.; Kolomiets, A. F. *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, *31*, 168–171 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, *31*, 179–184.
139. Petrov, K. A.; Evdakov, V. P.; Bulevich, K. A.; Kosarev, Y. S. *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, *32*, 1954–1957 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 1974–1977.
140. Edmundson, R. S. Hydroxy-phosphonic and -phosphinic acids. In *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Hartley, F. R., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1996; Chapter 3.III, pages 176–210.
141. Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81–96.
142. Engel, R. *Org. React.* **1988**, *36*, 175–248.
143. Texier-Boulet, F.; Foucaud, A. *Synthesis* **1982**, 165–166.
144. Hansen, H. I.; Kehler, J. *Synthesis* **1999**, 1925–1931.
145. Kharasch, M. S.; Mosher, R. A.; Bengelsdorf, I. S. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1000–1006.
146. Katzhendler, J.; Ringel, I.; Karaman, R.; Zaher, H.; Breuer, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 341–349.

147. Konovalova, I. V.; Burnaeva, L. A.; Saifullina, N. S.; Pudovik, A. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1976**, *46*, 17–19 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 18–21.
148. Sekine, M.; Nakajima, M.; Hata, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4030–4034.
149. Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V.; Dedova, L. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1964**, *34*, 2938–2939 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 2905–2907.
150. Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V.; Banderova, L. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1965**, *35*, 1210–1213 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1965**, *35*, 1206–1209.
151. Pudovik, A. N.; Gur'yanova, I. V.; Zimin, M. G.; Raevskaya, O. E. *J. Gen. Chem. USSR* **1969**, *39*, 993–998 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1969**, *39*, 1021–1027.
152. Novikova, Z. S.; Odinets, I. L.; Lutsenko, I. F. *J. Gen. Chem. USSR* **1987**, *57*, 459–465 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 525–533.
153. Zverev, V. V.; Vakar', V. M.; Villem, Y. Y.; Villem, N. V.; Karellov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1986**, *56*, 1807–1811 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1986**, *56*, 2048–2053.
154. Nesterov, L. V.; Krepysheva, N. E.; Sabirova, R. A.; Romanova, G. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1971**, *41*, 2474–2477 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 2449–2452.
155. Sekine, M.; Yamamoto, I.; Hashizume, A.; Hata, T. *Chem. Lett.* **1977**, 485–488.
156. Hata, T.; Mori, H.; Sekine, M. *Chem. Lett.* **1977**, 1431–1434.
157. Pudovik, A. N.; Gazizov, T. K.; Kibardin, A. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1974**, *44*, 1170–1170 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, *44*, 1210–1211.
158. Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77–84.
159. Sommer, L. H. *Stereochemistry, Mechanism and Silicon*. In ; McGraw-Hill: New York, 1965.
160. Evans, D. A.; Hurst, K. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3467–3477.
161. Valerio, R. M.; Alewood, P. F.; Johns, R. B. *Synthesis* **1988**, 786–789.
162. Novikova, Z. S.; Mashoshina, S. N.; Sapozhnikova, T. A.; Lutsenko, I. F. *J. Gen. Chem. USSR* **1971**, *41*, 2655–2660 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 2622–2628.
163. Majewski, P. *Synthesis* **1987**, 555–557.
164. Sekine, M.; Okimoto, K.; Yamada, K.; Hata, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2097–2107.
165. Nesterov, L. V.; Krepysheva, N. E.; Sabirova, R. A.; Romanova, G. N. *J. Gen. Chem. USSR* **1971**, *41*, 2474–2477 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1971**, *41*, 2449–2452.
166. Hata, T.; Hashizume, A.; Nakajima, M.; Sekine, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 363–366.
167. Westman, E.; Strömberg, R. *Nucl. Acids Res.* **1994**, *22*, 2430–2431.
168. Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429–452.
169. Sekine, M.; Okimoto, K.; Hata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1001–1002.
170. Pudovik, A. N.; Romanov, G. V.; Nazmutdinov, R. Y. *J. Gen. Chem. USSR* **1974**, *44*, 212–212 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, *44*, 221–222.

171. Yamashita, M.; Tsunekawa, K.; Sugiura, M.; Oshikawa, T.; Inokawa, S. *Chem. Lett.* **1983**, 1673–1674.
172. Yamashita, M.; Tsunekawa, K.; Sugiura, M.; Oshikawa, T.; Inokawa, S. *Synthesis* **1985**, 896–897.
173. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
174. Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Motherwell, R. S. H.; Motherwell, W. B.; Strange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019–2022.
175. Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 932–933.
176. Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4059–4065.
177. Pudovik, A. N.; Gozman, I. P.; Nikitina, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 3128–3131 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, 33, 3201–3205.
178. Miller, C. D.; Miller, R. C.; Rogers, Jr., W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1562–1565.
179. Dolan, S. C.; MacMillan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1588–1589.
180. Hanaya, T.; Fujii, Y.; Ikejiri, S.; Yamamoto, H. *Heterocycles* **1999**, 50, 323–332.
181. Pike, R. M.; Cohen, R. A. *J. Polymer Sci.* **1960**, 44, 531–538.
182. Creary, X.; Benage, B.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E.; Bays, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 26, 2383–2386.
183. Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1505–1511.
184. RajanBabu, T. V. Tri-*n*-butylstannane. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 7; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1995.
185. Barton, D. H. R.; Jacob, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1331–1334.
186. Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6949–6950.
187. Salomon, C. J.; Breuer, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6759–6760.
188. Kehler, J.; Hansen, H. I.; Sanchez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2547–2548.
189. Whitesides, G. M. Formation and Cleavage of P–O Bonds. In *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*; Drauz, K.; Waldmann, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002; Chapter 13, pages 895–929.
190. Reiner, E.; Aldridge, W. N.; Hoskin, F. C. G. *Enzymes hydrolysing organophosphorus compounds*; Ellis Horwood: Chichester, England, 1989.
191. Burton, B. S. *Am. Chem. J.* **1881/82**, 3, 385–395.
192. Meunier, H.; Carraz, G.; Meunier, Y.; Eymard, P.; Aimard, M. *Thérapie* **1963**, 18, 435–438.
193. Johannesen, C. U.; Johannesen, S. I. *CNS Drug Rev.* **2003**, 9, 199–216.
194. Friis, M. L. Antiepileptika, valproat. In *Lægemiddelkataloget*; Dansk Lægemiddel Information: København, 2004.

195. Schmutz, M.; Olpe, H.-R.; Koella, W. P. *J. Pharm. Pharmacol.* **1979**, *31*, 413–414.
196. Meldrum, B. *Brain Res. Bull.* **1980**, *5*, 579–584.
197. Johnston, D. *Epilepsia* **1984**, *25*, S1–S4.
198. Morre, M.; Keane, P. E.; Vernières, J. C.; Simiand, J.; Roncucci, R. *Epilepsia* **1984**, *25*, S5–S9.
199. Löscher, W. *CNS Drugs* **2002**, *16*, 669–694.
200. Chapman, A.; Keane, P. E.; Meldrum, B. S.; Simiand, J.; Vernières, J. C. *Prog. Neurobiol.* **1982**, *19*, 315–359.
201. Isoherranen, N.; Yagen, B.; Bialer, M. *Curr. Opin. Neurol.* **2003**, *16*, 203–211.
202. Perucca, E. *CNS Drugs* **2002**, *16*, 695–714.
203. Keane, P. E.; Simiand, J.; Mendes, E.; Santucci, V.; Morre, M. *Neuropharmacology* **1983**, *22*, 875–879.
204. Chapman, A. G.; Meldrum, B. S.; Mendes, E. *Life Sciences* **1983**, *32*, 2023–2031.
205. Hauck, R.-S.; Nau, H. *Pharm. Res.* **1992**, *9*, 850–855.
206. Masereel, B.; Rolin, S.; Abbate, F.; Scozzafava, A.; T. Supuran, C. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 312–320.
207. Kraus, J. L. *Pharmacol. Res. Commun.* **1983**, *15*, 119–129.
208. Lacour, A. P.; Langlois, M.; Jalfre, M. F.; Bucher, B. P. “U.S. Patent 4.528.380”, 1985.
209. Isoherranen, N.; Woodhead, J. H.; White, H. S.; Bialer, M. *Epilepsia* **2001**, *42*, 831–836.
210. Isoherranen, N.; White, H. S.; Finnel, R. H.; Woodhead, J. H.; Bennett, G. D.; Bialer, M. *Epilepsia* **2001**, *42* (Suppl. 7), 212–212.
211. Trojnar, M. K.; Wierzchowska-Cioch, E.; Krzyżanowski, M.; Jargiełło, M.; Czuczwar, S. J. *Pol. J. Pharmacol.* **2004**, *56*, 283–288.
212. Radatz, M.; Ehlers, K.; Yagen, B.; Bialer, M.; Nau, H. *Epilepsy Res.* **1998**, *30*, 41–48.
213. Barton, D. H. R.; Vonder Embse, R. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12475–12496.
214. Hansen, T. M. Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID). In *Lægemiddelkataloget; Dansk Lægemiddel Information: København*, 2004.
215. Mathews, C. K.; van Holde, K. E. Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. In *Biochemistry*; Benjamin/Cummings: Menlo Park, California, 1996.
216. Selinski, B. S.; Gupta, K.; Sharkey, C. T.; Loll, P. J. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5172–5180.
217. Marnett, L. J.; Kalgutkar, A. S. *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 465–469.
218. Lolli, M. L.; Cena, C.; Medana, C.; Lazzarato, L.; Morini, G.; Coruzzi, G.; Manarini, S.; Fruttero, R.; Gasco, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3463–3468.
219. Vane, J. R. *Lancet* **1995**, *346*, 1105–1106.

220. Hsu, N.; Cai, D.; Damodaran, K.; Gomez, R. F.; Keck, J. G.; Laborde, E.; Lum, R. T.; Macke, T. J.; Martin, G.; Schow, S. R.; Simon, R. J.; Villar, H. O.; Wick, M. M.; Beroza, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4875–4880.
221. Warner, T. D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J. A.; Vane, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7563–7568.
222. Avdeef, A.; Berger, C. M.; Brownell, C. *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 85–89.
223. Oumada, F. Z.; Ràfols, C.; Rosés, M.; Bosch, E. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91*, 991–999.
224. Ishihama, Y.; Nakamura, M.; Miwa, T.; Kajima, T.; Asakawa, N. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91*, 933–942.
225. Bouchard, G.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Gobry, V.; Girault, H. H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3478–3484.
226. Box, K.; Bevan, C.; Comer, J.; Hill, A.; Allen, R.; Reynolds, D. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 883–892.
227. Zhang, C.-X.; von Heeren, F.; Thormann, W. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 2070–2077.
228. Okimoto, K.; Rajewski, R. A.; Uekama, K.; Jona, J. A.; Stella, V. J. *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 256–264.
229. Winiwarter, S.; Bonham, N. M.; Ax, F.; Hallberg, A.; Lennernäs, H.; Karlén, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4939–4949.
230. Sugawara, M.; Takekuma, Y.; Yamada, H.; Kobayashi, M.; Iseki, K.; Miyazaki, K. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 960–966.
231. Degim, T.; Zaimoglu, V.; Akay, C.; Degim, Z. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 659–663.
232. Valenti, P.; Rampa, A.; Fabbri, G.; Giusti, P.; Cima, L. *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, 752–755.
233. Unterhalt, B.; Bagherzadeh, H. *Pharmazie* **2001**, *56*, 745–746.
234. Harrison, I. T.; Lewis, B.; Nelson, P.; Rooks, W.; Roszkowski, A.; Tomolonis, A.; Fried, J. H. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 203–205.
235. Jung, K. W.; Janda, K. D.; Sanfilippo, P. J.; Wachter, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2281–2282.
236. del Soldato, P.; Sorrentino, R.; Pinto, A. *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 319–323.
237. Wallace, J. L.; Reuter, B.; Cicala, C.; McKnight, W.; Grisham, M. B.; Cirino, G. *Gastroenterology* **1994**, *107*, 173–179.
238. Cecchi, R.; Rusconi, L.; Tanzi, M. C.; Danusso, F. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 622–625.
239. Rautio, J.; Nevalainen, T.; Taipale, H.; Vepsäläinen, J.; Gynther, J.; Laine, K.; Järvinen, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1489–1494.
240. Morise, X.; Savignac, P.; Denis, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2179–2185.
241. Abramov, V. S.; Barabanov, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1966**, *36*, 1821–1824 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1966**, *36*, 1830–1834.

242. Bagrov, F. V.; Abramova, M. V.; Kiselev, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1981**, *51*, 1702–1704 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1981**, *51*, 1979–1982.
243. Nurtdinov, S. K.; Zaripova, V. G.; Tsivunina, I. V.; Khairullin, V. K. *J. Gen. Chem. USSR* **1981**, *51*, 252–256 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1981**, *51*, 313–318.
244. Tsivunin, V. S.; Lobanova, T. N.; Zaripova, V. G.; Zykova, T. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1981**, *51*, 1317–1319 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1981**, *51*, 1553–1557.
245. Nurtdinov, S. K.; Tsivunina, I. V.; Zaripova, V. G.; Khairullin, V. K. *J. Gen. Chem. USSR* **1981**, *51*, 248–251 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1981**, *51*, 309–313.
246. Yamashita, M.; Long, P. T.; Shibata, M. *Carbohydr. Res.* **1980**, *84*, 35–41.
247. Kehler, J.; Ebert, B.; Dahl, O.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3241–3243.
248. Kehler, J.; Stensbøl, T. B.; Krogsgaard-Larsen, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 811–814.
249. Kardanov, N. A.; Trifonova, S. A.; Zhdanov, R. I.; Godovikov, N. N.; Kabachnik, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1982**, *31*, 1283–1283 – oversat til engelsk fra *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, *31*, 1434–1435.
250. Kardanov, N. A.; Trifonova, S. A.; Zhdanov, R. I.; Al'tman, I. B.; Godovikov, N. N.; Kabachnik, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, *33*, 1911–1915 – oversat til engelsk fra *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1984**, *33*, 2094–2097.
251. Baylis, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9389–9392.
252. Abramov, V. S.; Kashirskii, M. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1958**, *28*, 3090–3091 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 3059–3060.
253. Belakhov, V. A.; Yudelevich, V. I.; Yakovlev, A. A.; Ionin, B. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1986**, *56*, 289–295 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1986**, *56*, 333–340.
254. Wielkopolski, W.; Śmieszek, R.; Witek, S.; Dabrowski, A.; Wieczorek, P.; Lejczak, B.; Kafarski, P. *Pesticide Sci.* **1994**, *40*, 107–112.
255. Trishin, Y. G.; Vorob'ev, M. V.; Namestnikov, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **1997**, *67*, 1944–1945 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1997**, *67*, 2057–2058.
256. Abramov, V. S.; Barabanova, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1966**, *36*, 1821–1824 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1966**, *36*, 1830–1834.
257. Pudovik, A. N.; Gur'yanova, I. V.; Banderova, L. V.; Zimin, M. G. *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, *37*, 825–830 – oversat til engelsk fra *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, *37*, 876–881.
258. Prokof'ev, A. I.; Provotorova, N. P.; Kardanov, N. A.; Bubnov, N. N.; Solodovnikov, S. P.; Godovikov, N. N.; Kabachnikov, M. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1981**, *30*, 1534–1541 – oversat til engelsk fra *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, *30*, 1865–1873.
259. Yarmukhametova, D. K.; Cheplanova, I. V. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 1260–1261.

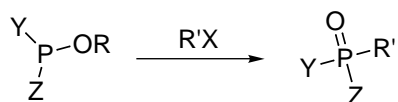
# Bilag

# Bilag A

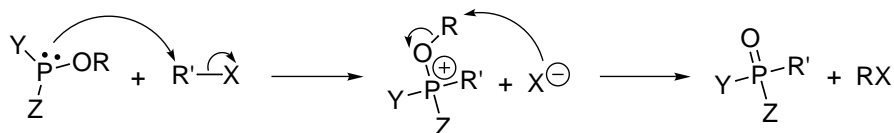
## Navne-reaktioner

### A.1 Michaelis-Arbuzov-alkyleringen

Michaelis-Arbuzov-alkylering er alkyleringen af phosphiter, fosphoniter eller phosphiniter med alkylhalogenider.

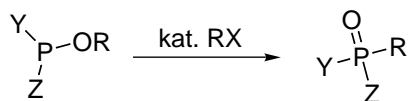


Reaktionen kaldes også Arbuzov-reaktionen eller Michaelis-Arbuzov-Kähne-reaktionen. Mekanismen er følgende:

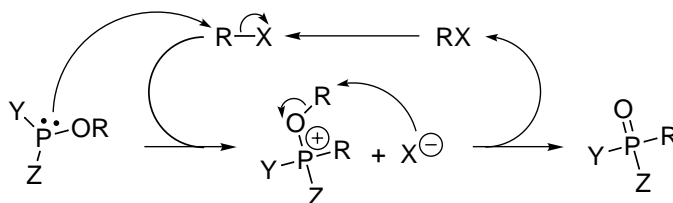


#### A.1.1 Arbuzov-omlejringen

Arbuzov-omlejringen er det særtilfælde af Michaelis-Arbuzov-alkyleringen (afsnit A.1), hvor  $\text{R} = \text{R}'$ .

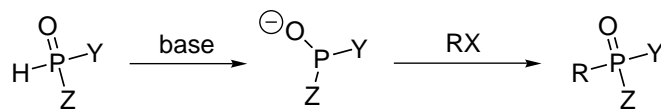


Der kræves kun en katalytisk mængde RX for at gennemføre omlejringen. Det fremgår tydeligt af mekanismen.



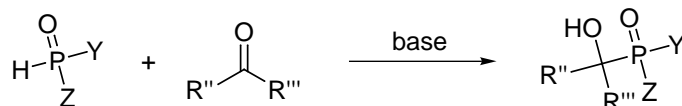
## A.2 Michaelis-Becker-reaktionen

Michaelis-Becker-reaktionen er alkyleringen af en phosphit- eller phosphonit-anion med et alkylhalogenid.



## A.3 Pudovik-reaktionen

Pudovik-reaktionen<sup>141,142</sup> er en (evt. basekatalyseret) addition af H-phosphonater eller monoalkylphosphinater (eller andre forbindelser indeholdende en P-H-binding) til aldehyder, ketoner og lign. Generelt forløber reaktionen efter nedenstående reaktionsskema.

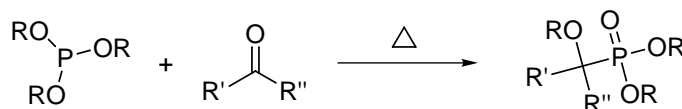


Pudovik-addition af ethyl methylphosphinat (2) til acet- og propionaldehyd er beskrevet,<sup>240</sup> og udbyttet er 81–85 %. Addition af alkyl ethylphosphinater til benzaldehyder kræver opvarmning til 40–50°, og udbytterne er 41–90 %.<sup>241</sup>

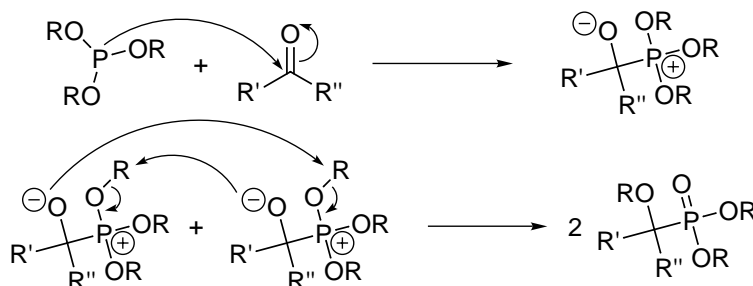
En oversigt over de hidtil publicerede Pudovik-additioner af alkyl alkylphosphinater til ketoner er samlet i tabel A.1–A.4 (side 98–101).

## A.4 Abramov-reaktionen

Abramov-reaktionen er additionen af en trialkylphosphit til en keton eller et aldehyd.



Mekanismen starter med en nukleofilt angreb af phosphiten på ketonen. Efterfølgende sker en intermolekylær overførsel af en alkylgruppe.

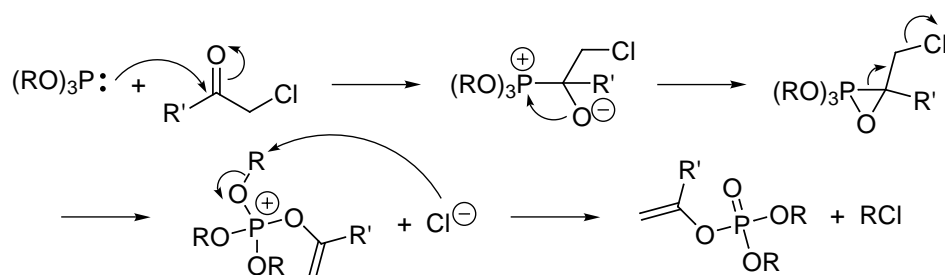


## A.5 Perkow-reaktionen

Perkow-reaktionen er reaktionen mellem en nukleofil trivalent P-forbindelse (f.eks. en fosphit) og en  $\alpha$ -halogencarbonylforbindelse, hvorved der dannes en vinylester.

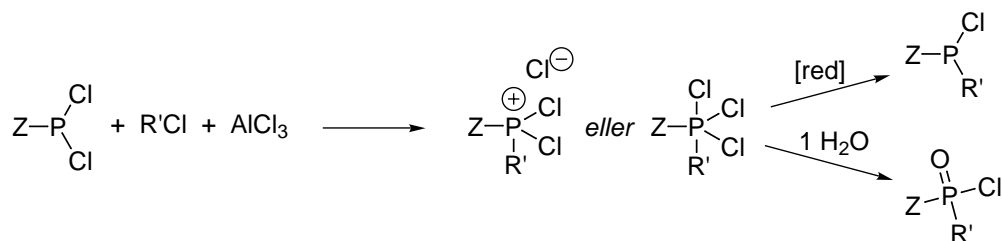


Mekanismen for reaktionen er vist nedenfor. Det sidste trin i mekanismen er faktisk en Michaelis-Arbuzov-reaktion.



## A.6 Clay-Kinnear-Perren-reaktionen

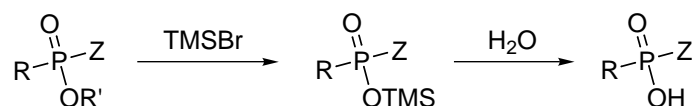
Alkyleringen af  $\text{PCl}_3$  eller  $\text{RPCl}_2$  med et alkylhalogenid ved opvarmning med  $\text{AlCl}_3$  kaldes Clay-Kinnear-Perren-reaktionen. Ved alkyleringen få en phosphoran, hvor det imidlertid er lidt usikkert, om den ene P-Cl-binding skal opfattes som ionisk eller kovalent.



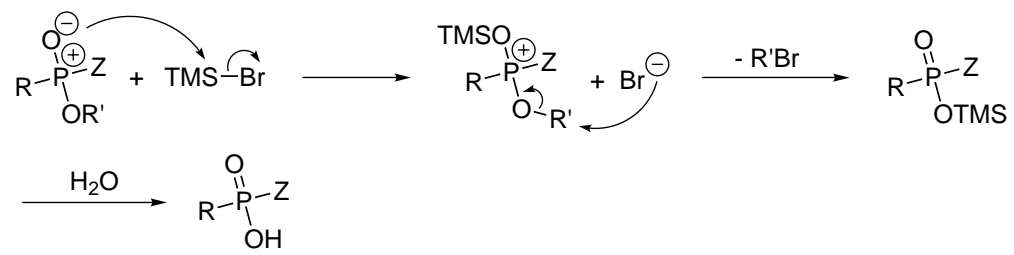
Phosphoranen kan enten reduceres til den trivalente phosphorforbindelse eller reageres med 1 ækv. vand, og dermed fås phosphorsyredichloridet ( $\text{Z} = \text{Cl}$ ) eller phosphinsyrechloridet ( $\text{Z} = \text{alkyl}$ ).

## A.7 McKenna-reaktionen

Hydrolysen af fosphon- og phosphinsyreestre med  $\text{TMSBr}$ , efterfulgt af vand, kaldes McKenna-reaktionen.



Ved behandling af esteren med  $\text{TMSBr}$  dannes TMS-esteren, der nemt hydrolyseres af vand.



Tabel A.1: Pudovik-additioner af alkyl alkylphosphinater til *cykliske* ketoner.

R	R'	Keton	Base	Temp.	Tid	Udbytte	Ref.
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	11 %	242
	Et		-	stuetemp.	25 d	100 %	243
	Et		NaOMe	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	50 %	244
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	70 %	242
	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>		-	stuetemp.	20 h	66 %	245
	Et		-	stuetemp.	96 h	81.8 %	243
	Et		NaOMe	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	63 %	244
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	8 %	242
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	39.6 %	242
Ph	Me		Et <sub>3</sub> N	70–80°	10 h	45 %	246
Ph	Me		Et <sub>3</sub> N	40°	48 h	90 %	246
Ph	Me		Et <sub>3</sub> N	stuetemp.	24 h	72 %	246
Me	Et		Et <sub>3</sub> N	100°	24 h	76 %	247
(EtO) <sub>2</sub> CH	Et		Et <sub>3</sub> N	100°	2 h	71 %	247
Me	Et		Et <sub>3</sub> N	100°	3 h	75 %	248
(EtO) <sub>2</sub> CH	Et		Et <sub>3</sub> N	100°	3 h	75 %	248
(EtO) <sub>2</sub> CH	Et		Et <sub>3</sub> N	100°	3 h	75 %	248
Ph	Et		<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	70 %	249
Ph	Ph(Me)NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		-	stuetemp.	2 d	81 %	250

<sup>a</sup>Ikke oplyst.

Tabel A.2: Pudovik-additioner af alkyl alkylphosphinater til *ikke-cykliske* ketoner (fortsættes i tabel A.3).

R	R'	Keton	Base	Temp.	Tid	Udbytte	Ref.
Me	iBu		-	50°	1 h	<sup>a</sup>	251
Ph	iBu		-	100°	36-48 h	16 %	252
Ph	Me		Na	stuetemp.	12 h	68 %	172
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	60 %	242
H <sub>2</sub> C=C=CH	HC≡CCH <sub>2</sub>		-	35-40°	15-20 h	<sup>a</sup>	253
	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>		-	stuetemp.	20 h	60.7 %	245
	Et		NaOMe	40°	<sup>a</sup>	83 %	244
Ph	Me		Na	stuetemp.	12 h	76 %	172
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	47 %	242
Ph	iBu		-	100°	36-48 h	28 %	252
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	72 %	242
Et	Et		NaOEt	100°	3 h	80 %	149
	Et		NaOMe	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	64 %	244
Ph	Et		KF, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	110°	3 h	82 %	254
<i>t</i> -Bu-C≡C	Et		-	20°	24 h	90 %	255
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	51 %	242
<i>p</i> -FPh	Et		-	stuetemp.	<sup>a</sup>	81 %	242
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	75 %	151
Et	Et		-	0-30°	3 h	92 %	150
Et	iPr		-	0-30°	3 h	89 %	150
Et	Et		-	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	70 %	256
Et	iPr		-	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	76 %	256
Ph	Et		-	50°	30 h	65 %	137
Ph	Et		-	50°	30 h	70 %	137
Et	Et		-	55-60°	'få timer'	93 %	257
Et	Pr		-	55-60°	'få timer'	96 %	257
Et	iPr		-	55-60°	'få timer'	97 %	257
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	75 %	151
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	44 %	151

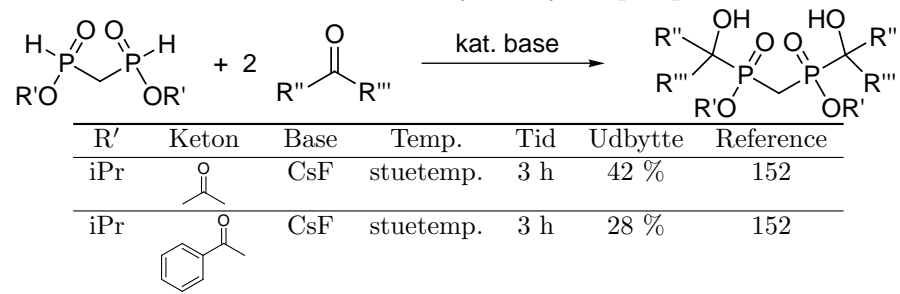
<sup>a</sup>Ikke oplyst..

Tabel A.3: Pudovik-additioner af alkyl alkylphosphinater til *ikke-cykliske* ketoner (fortsat fra tabel A.2).

R	R'	Keton	Base	Temp.	Tid	Udbytte	Reference
Ph	Et		-	150°	<i>a</i>	<i>a</i>	258
Ph	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		-	150°	<i>a</i>	<i>a</i>	258
Ph	Et		-	150°	<i>a</i>	<i>a</i>	258
Et	Me		NaOMe	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	259
Et	Et		NaOEt	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	259
Et	Pr		NaOPr	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	259
Ph	Me		Et <sub>3</sub> N	stuetemp.	24 h	92 %	246
Ph	Ph		Et <sub>3</sub> N	stuetemp.	24 h	64 %	246
Me	Me		-	40–50°	<i>a</i>	22 %	256
Me	Et		-	40–50°	<i>a</i>	34 %	256
Me	Pr		-	40–50°	<i>a</i>	37 %	256
Me	Bu		-	40–50°	<i>a</i>	59 %	256
Me	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		-	40–50°	<i>a</i>	68 %	256
Et	Me		-	40–50°	<i>a</i>	33 %	256
Et	Et		-	40–50°	<i>a</i>	41 %	256
			-	55–60°	<i>a</i>	100 %	257
Et	Pr		-	40–50°	<i>a</i>	36 %	256
Et	Bu		-	40–50°	<i>a</i>	78 %	256
Et	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		-	40–50°	<i>a</i>	85 %	256
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	70%	151
Et	Et		-	55–60°	'få timer'	100 %	257
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	76 %	151
Ph	Et		-	stuetemp.	'få dage'	62–80 %	151
Et	Et		-	55–60°	'få timer'	100 %	257
Et	Et		-	55–60°	'få timer'	100 %	257
Et	Pr		-	55–60°	'få timer'	100 %	257
Et	Bu		-	55–60°	'få timer'	100 %	257

<sup>a</sup>Ikke oplyst.

Tabel A.4: Pudovik-additioner af dialkyl methyldiphosphinater til ketoner.



## Bilag B

# Artikler

Specialearbejdet har resulteret i en proceeding og to artikler:

- I. Jan Kehler, Henrik I. Hansen  
(side 103) "Syntheses of Methylphosphinic Acids using Tandem Pudovik/Abramov-Barton/McCombie Reactions"  
Proceedings of the XIVth International Conference on Phosphorus Chemistry  
*Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 147, 161–161.
- II. Henrik I. Hansen, Jan Kehler  
(side 104) "A Convenient Preparation of Difficultly Accessible *sec*-Alkylmethylphosphinates Using Sequential Pudovik/Abramov-Barton/McCombie Reactions"  
*Synthesis* **1999**, 1925–1930.
- III. Jan Kehler, Henrik I. Hansen, Connie Sanchez  
(side 110) "Novel Phosphinic and Phosphonic Acid Analogues of the Anticonvulsant Valproic Acid"  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2547–2548.













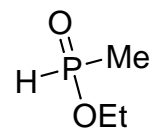




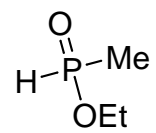


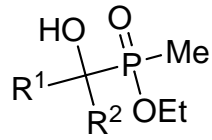
**Bilag C**

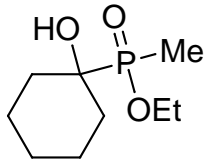
**NMR-spektre**

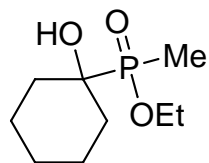
**C.0.1 Ethyl methylphosphinat (2)**<sup>1</sup>H-NMR

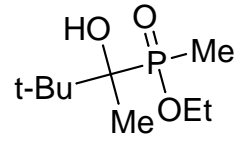
$^{31}\text{P}$ -NMR

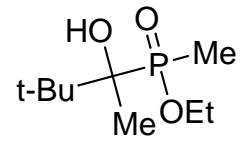


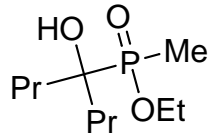
**C.1 Ethyl (1-hydroxy-*sec*-alkyl)methylphosphinater (6)**

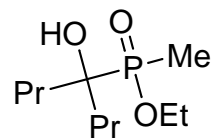
**C.1.1 Ethyl (1-hydroxycyclohexyl)methylphosphinat (6a)**<sup>1</sup>H-NMR

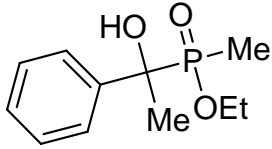
$^{31}\text{P}$ -NMR

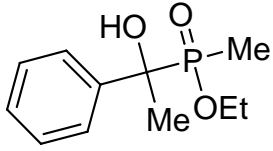
**C.1.2 Ethyl (1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat (6c)**<sup>1</sup>H-NMR

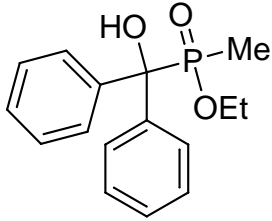
<sup>31</sup>P-NMR

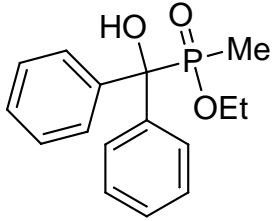
**C.1.3 Ethyl (1-hydroxy-1-propylbutyl)methylphosphinat (6d)**<sup>1</sup>H-NMR

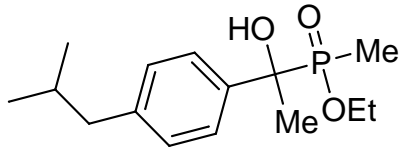
<sup>31</sup>P-NMR

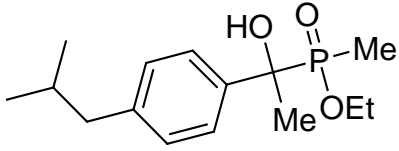
**C.1.4 Ethyl (1-hydroxy-1-phenylethyl)methylphosphinat (6f)**<sup>1</sup>H-NMR

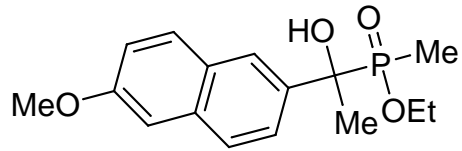
$^{31}\text{P}$ -NMR

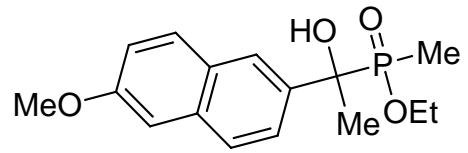
**C.1.5 Ethyl (1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat (6g)**<sup>1</sup>H-NMR

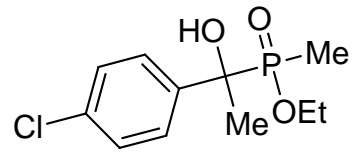
<sup>31</sup>P-NMR

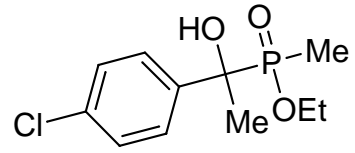
**C.1.6 Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat (6h)**<sup>1</sup>H-NMR

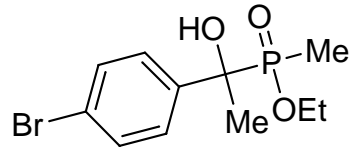
$^{31}\text{P}$ -NMR

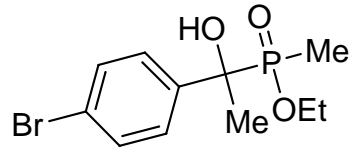
**C.1.7 Ethyl (1-hydroxy-1-(6-methoxynaphth-2-yl)methyl)methylphosphinat (6i)**<sup>1</sup>H-NMR

$^{31}\text{P}$ -NMR

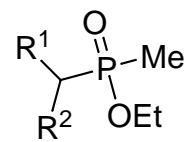
**C.1.8 Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-chlorphenyl)methyl)methylphosphinat (6j)**<sup>1</sup>H-NMR

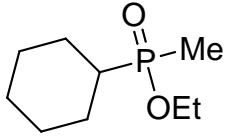
<sup>31</sup>P-NMR

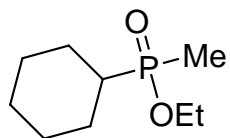
**C.1.9 Ethyl (1-hydroxy-1-(*p*-bromphenyl)methyl)methylphosphinat (6k)**<sup>1</sup>H-NMR

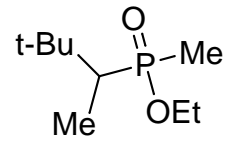
$^{31}\text{P}$ -NMR

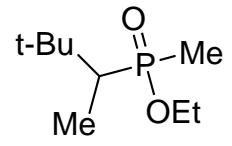
## C.2 Ethyl *sec*-alkylmethylphosphinater (8)

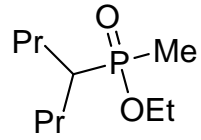


**C.2.1 Ethyl cyclohexylmethylphosfinat (8a)**<sup>1</sup>H-NMR

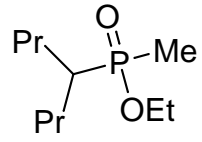
$^{31}\text{P}$ -NMR

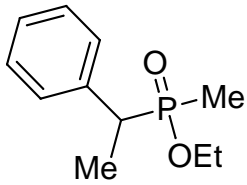
**C.2.2 Ethyl (1,2,2-trimethylpropyl)methylphosphinat (8c)**<sup>1</sup>H-NMR

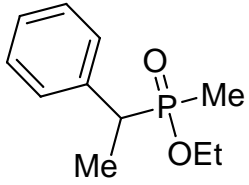
<sup>31</sup>P-NMR

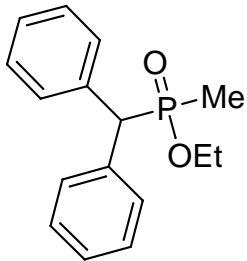
**C.2.3 Ethyl (1-propylbutyl)methylphosphinat (8d)**<sup>1</sup>H-NMR

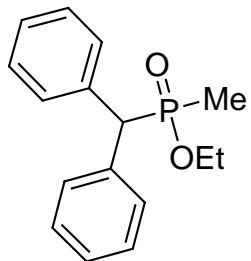
$^{31}\text{P}$ -NMR

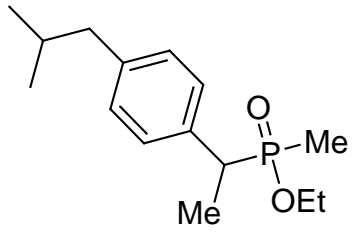


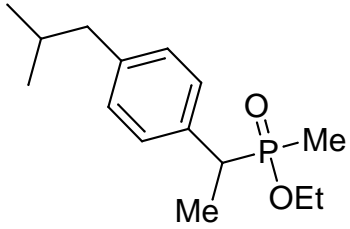
**C.2.4 Ethyl (1-phenylethyl)methylphosphinat (8f)**<sup>1</sup>H-NMR

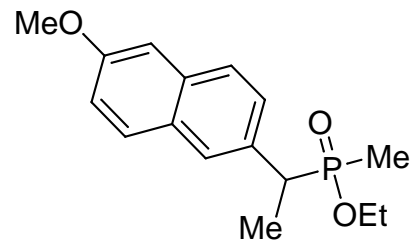
$^{31}\text{P}$ -NMR

**C.2.5 Ethyl (1,1-diphenylmethyl)methylphosphinat (8g)**<sup>1</sup>H-NMR

$^{31}\text{P}$ -NMR

**C.2.6 Ethyl (1-(*p*-isobutylphenyl)ethyl)methylphosphinat (8h)**<sup>1</sup>H-NMR

$^{31}\text{P}$ -NMR

**C.2.7 Ethyl (1-(6-methoxynaphth-2-yl)ethyl)methylphosphinat (8i)**<sup>1</sup>H-NMR

<sup>31</sup>P-NMR