

(1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonsäureester als Synthone für heterocyclische Carbonylverbindungen: Synthese von acylsubstituierten Thiazolen, Indolizinen, Imidazo[1,2-*a*]-pyridinen und Imidazo[1,2-*a*]pyrimidinen

Elisabeth Öhler, Mahmoud El-Badawi und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie der Universität Wien,
Währinger Straße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 22. November 1984

[(E)-3-Oxo-1-alkenyl]phosphonsäureester (**1**) werden mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ zu den entsprechenden *trans*-1,2-Epoxy-phosphonaten **2** umgesetzt. Diese reagieren mit den Thioamiden **4–7** zu den (1-Hydroxy-1-thiazolylalkyl)phosphonaten **8–11**, mit α -Pyridylessigsäureester zu den (Indolizinylalkyl)phosphonaten **19**, mit 2-Aminopyridin zu den (Imidazo[1,2-*a*]pyridinylalkyl)phosphonaten **20** und **22** und mit 2-Aminopyrimidin zu (Imidazo[1,2-*a*]pyrimidinylalkyl)phosphonsäureestern **21**. Aus den (1-Hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonaten **9–11** und **19–21** werden mit Alkali oder durch Pyrolyse die entsprechenden acylsubstituierten Heterocyclen (Thiazole **13–15**, kondensierte Carbonylverbindungen **23–25**) erhalten. Die Struktur der bicyclischen Verbindungen **19–25** wird aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auf Grund der starken Entschirmung der 5-H-Signale durch die in peri-Stellung befindlichen Substituenten an C-3 ermittelt. — Kondensation der Epoxyketone **2** mit Cytosin liefert die isomeren (Imidazo[1,2-*c*]pyrimidinylalkyl)phosphonate **27** und **28**, aus denen mit Alkali die entsprechenden Aldehyde **29** und **30** erhalten werden.

Dialkyl (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonates as Synthons for Heterocyclic Carbonyl Compounds: Synthesis of Acyl-Substituted Thiazoles, Indolizines, Imidazo[1,2-*a*]pyridines and Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines

Dialkyl [(E)-3-oxo-1-alkenyl]phosphonates (**1**) react with $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ to give the corresponding *trans*-1,2-epoxy derivatives **2**. These, on reaction with thioamides **4–7**, afford (1-hydroxy-1-thiazolylalkyl)phosphonates **8–11**, with ethyl α -pyridylacetate (indolizinylalkyl)phosphonates **19**, with 2-aminopyridine (imidazo[1,2-*a*]pyridinylalkyl)phosphonates **20** (together with the α -amino compounds **22**) and with 2-aminopyrimidine the (imidazo[1,2-*a*]pyrimidinylalkyl)phosphonates **21**. On treatment with alkali or by pyrolysis the (1-hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonates **9–11** and **19–21** yield the corresponding acyl-substituted heterocycles (thiazoles **13–15** and bicyclic acyl compounds **23–25**). — The structure of the bicyclic derivatives **19–25** is assigned from the considerable deshielding of their 5-H NMR signals caused by the electron-rich substituents in peri-3-position. Condensation of the epoxyketones **2** with cytosine results in the isomeric (imidazo[1,2-*c*]pyrimidinylalkyl)phosphonates **27** and **28**, which can be cleaved to the corresponding aldehydes **29** and **30**, respectively.

α -Hydroxyphosphonate können leicht durch Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Dialkylphosphit erhalten werden^{1,2)} und zerfallen ebenso leicht bei

Einwirkung von Alkali in Umkehrung ihrer Bildungsgleichung wieder in die Ausgangskomponenten³⁾. Kürzlich wurde auch gezeigt, daß die Spaltung der P—C-Bindung zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei Alkali-empfindlichen Substraten auch durch Pyrolyse erreicht werden kann^{3,4)}.

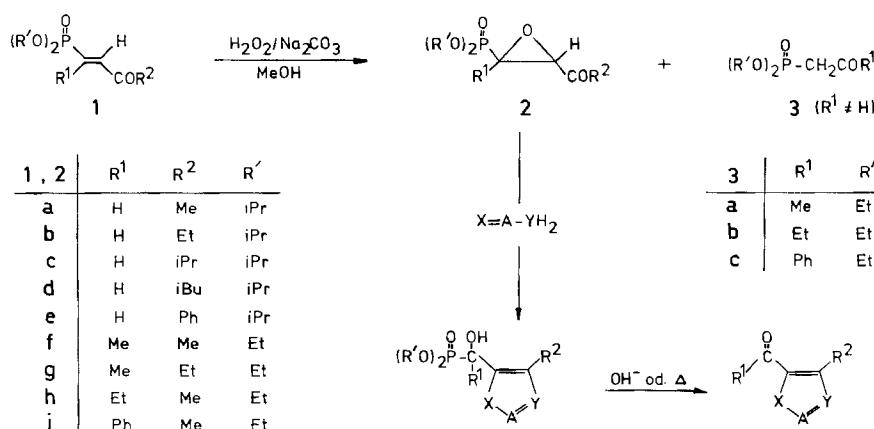
Jede Reaktion, bei der es zur Entstehung einer Hydroxylfunktion in α -Stellung zu einem Phosphonatrest kommt, kann demnach zum Aufbau von Carbonylverbindungen herangezogen werden. Die Nützlichkeit dieses Prinzips ist in jüngster Zeit an einer Reihe interessanter Synthesen demonstriert worden:

So wurde durch Oxigenierung von Phosphonat-Carbanionen eine Vielzahl von Mono- und 1,4-Dicarbonylverbindungen hergestellt^{5,6)}. Ferner lassen sich Carbonsäuren bzw. die aus diesen leicht erhältlichen Acylphosphonate (via NaBH₄-Reduktion zu intermedien α -Hydroxyphosphonaten) in Aldehyde^{4,7,8)} und durch Umsetzung mit Grignard-Reagentien in Ketone⁹⁾ umwandeln. Auch die Synthese unsymmetrischer Ketone¹⁰⁻¹²⁾ und α -Hydroxyketone^{13,14)} aus Aldehyden über Derivate des Typs $(R'O)_2P(O)CH(OSiMe₃)R$ bzw. durch sukzessive Alkylierung von $(R'O)_2P(O)CH_2OCH_2CH_2SiMe_3$ ¹⁵⁾ liegt das gleiche Reaktionsprinzip zugrunde.

Kürzlich haben wir einen neuen und einfachen Weg zur Synthese heterocyclischer Carbonylverbindungen vorgestellt, bei dem (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonsäureester (**2**) als Träger einer latenten, in α -Position zu einem Phosphonatrest befindlichen Hydroxylfunktion verwendet werden¹⁶⁾. In der vorliegenden Arbeit wird nunmehr ausführlicher über die bisher mit dieser vielseitig anwendbaren Methode erzielten Resultate berichtet.

Schlüsselschritt der in Schema 1 zusammengefaßten Reaktionsfolge ist die Cyclisierungsreaktion der Epoxide **2** mit ambidenten Nucleophilen des Typs $X=A-YH_2$. Bei dieser kommt es zur regioselektiven Öffnung des Oxirans in β -Stellung zum Phosphor durch X, gefolgt von der Kondensation des anderen nucleophilen Zentrums (YH_2) mit dem Carbonyl unter Bildung von (1-Hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonaten.

Schema 1



Diese Substitutions-Kondensationsreaktion entspricht formal den klassischen Heterocyclisierungen von α -Halogen- bzw. α -Tosyloxy-carbonylverbindungen, die auch schon zur Synthese von Hetaryl^{17,18)}, Hetarylvinyl¹⁸⁾ und (Hetaryl)methyl-phosphonsäureestern^{19,20)} verwendet worden sind. Im Unterschied zu den genannten Umsetzungen bleibt jedoch im vorliegenden Fall die Abgangsgruppe – nämlich der Oxiran-Sauerstoff – nach dem Substitutionsschritt im Molekül erhalten. Die daraus resultierenden, neuartigen (1-Hetaryl-1-hydroxalkyl)phosphonate sind nicht nur im Hinblick auf etwaige biologische Wirkungen von Interesse^{21–27)}. Als maskierte Carbonylderivate eröffnen sie in Abhängigkeit von den im Cyclisierungsschritt verwendeten Nucleophilen auch Zugang zu sonst oft nur schwer erhältlichen heterocyclischen Aldehyden und Ketonen.

Im folgenden wird der Aufbau monocyclischer Systeme an Hand der Umsetzung mit einer Reihe von Thioamiden zu Thiazolyl-Derivaten sowie die Synthese kondensierter Heterocyclen wie Indolizine, Imidazo[1,2-*a*]pyridine und Imidazo[1,2-*a*]pyrimidine bei Verwendung von α -Pyridylessigester, 2-Aminopyridin und 2-Aminopyrimidin gezeigt.

Synthese der (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonate 2

Seit der Entdeckung des Antibiotikums Fosfomycin [(-)-[(1*R*,2*S*)-1,2-Epoxypropyl]-phosphonsäure]^{28,29)} sind zahlreiche (α,β -Epoxyalkyl)phosphonate hergestellt und auch auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht worden^{30–35)}. Das Synthese-Potential dieser Verbindungsklasse ist hingegen erst an wenigen Beispielen gezeigt worden:

Untersucht wurde vor allem die thermische oder durch Lewis-Säuren katalysierte Umlagerung zu (2-Oxoalkyl)phosphonsäureestern^{30,36–38)} sowie die nucleophile Ringöffnung zu α,β -disubstituierten Alkylphosphonaten^{39,40)}. Kürzlich ist auch über die Darstellung von Vinylphosphonaten aus (1-Alkyl-1,2-epoxyalkyl)phosphonsäureestern berichtet worden⁴¹⁾.

Die Epoxide 2 können aus den entsprechenden [(*E*)-3-Oxo-1-alkenyl]phosphonsäureestern 1 erhalten werden, die schon zu einer Reihe von Synthesen herangezogen worden sind^{18,19,34,42–45)} und zu deren Aufbau vor allem zwei Wege zur Verfügung stehen:

Verbindungen 1 mit $R^1 = H$ können leicht durch *Arbusow*-Reaktion von β -Chlorvinylketonen mit Trialkylphosphiten hergestellt werden⁴⁶⁾. Vertreter mit $R^1 = \text{Alkyl}$ oder Aryl sind, wie wir erst kürzlich gezeigt haben, stereoselektiv und in guten Ausbeuten durch *Wittig*-Reaktion von Acylphosphonaten mit (2-Oxoalkyliden)triphenylphosphoranan zugänglich⁴⁷⁾.

Analog zur Epoxidierung einfacher Vinylketone⁴⁸⁾ führt die Umsetzung der (Acetylvinyl)phosphonate 1 mit $H_2O_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ unter Beibehaltung der Konfiguration zu den entsprechenden *trans*-Epoxyketonen 2. Bei Herstellung der Epoxide 2f–i mit $R^1 = \text{Alkyl}$ bzw. Phenyl, zu der drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich sind, wurden neben den Epoxiden 2 meist auch geringe Mengen (4–9%) der (2-Oxoalkyl)phosphonate 3 isoliert. Diese resultieren aus einer noch nicht näher untersuchten Umlagerung der Epoxyderivate 2, bei der – unabhängig von den jeweiligen Resten R^1 und R^2 – stets $R^2\text{CO}$ abgespalten wird, während R^1 am neuen Acylrest von 3 erscheint (s. Schema 1).

Die thermische oder durch Lewis-Säuren katalysierte Umlagerung einfacher (1,2-Epoxyalkyl)phosphonate, die ebenfalls unter Wanderung des Dialkoxyphosphinylrestes verläuft, ist schon seit langem bekannt und eingehend untersucht worden^{30,36–38}.

Tab. 1. Ausbeuten und ¹H-NMR-Daten der bei der Epoxidierung der [(E)-3-Oxo-1-alkenyl]phosphonate **1a–i** erhaltenen Epoxyderivate **2** [250 MHz, CDCl₃, TMS, δ-Werte, J(Hz)]

2	(%)	δ (PCH)	² J _{PH}	³ J _{HH}	δ (P—C—CH)	³ J _{PH}	3	(%)
a	(76)	3.14 dd	29.1	2.4	3.69 dd	5.5	—	—
b	(61)	3.13 dd	30.0	3.2	3.74 dd	6.0	—	—
c	(60)	3.09 dd	31.0	2.4	3.83 dd	5.9	—	—
d	(58)	3.10 dd	30.7	2.7	3.71 dd	6.7	—	—
e	(96)	3.26 dd	31.6	2.4	4.53 dd	5.9	—	—
f	(72)	—	—	—	3.96 d	6.5	a	(8.2)
g	(74)	—	—	—	3.98 d	6.2	a	(6.9)
h	(68)	—	—	—	3.96 d	6.4	b	(4.0)
i	(32)	—	—	—	4.09 d	6.4	c	(9.0)

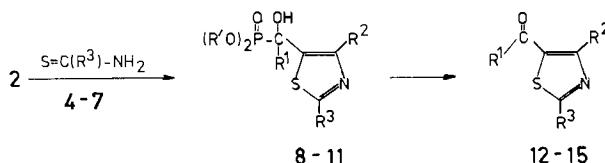
Die Geometrie der Verbindungen **2a–e** mit R¹ = H lässt sich aus den in Tab. 1 zusammengefaßten ¹H-NMR-Daten leicht anhand der vicinalen Kopplung der beiden Oxiran-Wasserstoffe ermitteln: Diese beträgt in Übereinstimmung mit den für *trans*-Epoxide üblichen Werten⁴⁹⁾ 2.4–3.2 Hz, bei entsprechenden *cis*-Verbindungen hingegen 4.7–5.3 Hz³⁴⁾. Bei den Vertretern **2f–i** mit R¹ ≠ H steht dieses Hilfsmittel der Zuordnung nicht zur Verfügung. Auf die Geometrie dieser Verbindungen kann daher nur auf Grund der Analogie zu den in α-Position unsubstituierten Derivaten **2a–e** geschlossen werden.

Synthese der [1-Hydroxy-1-(5-thiazolyl)alkyl]phosphonate **8–11** durch Umsetzung der Epoxyphosphonate **2** mit Thioamiden

Reaktion der Epoxide **2** mit den aus Schema 2 ersichtlichen Thioamiden **4–7** lieferte die Thiazolylphosphonate **8–11**. Der im Schema formulierten Struktur für die Cyclisierungsprodukte liegt die Annahme zugrunde, daß – ähnlich wie bei der klassischen *Hantzsch*-Synthese von Thiazolen aus α-Halogencarbonylverbindungen und Thioamiden^{50,51)} – der Schwefel den nucleophilen Angriff auf das β-C-Atom des Oxirans einleitet.

Die bisherigen Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 5 im Experimentellen Teil zusammengefaßt: Mit Thioacetamid (**4**) wurden im Cyclisierungsschritt generell nur schlechte Ausbeuten erzielt, wie die Beispiele der Phosphonate **8** zeigen, so daß auf eine weitere Spaltung zu den Carbonylverbindungen **12** verzichtet wurde. Mit Thiobenzamid (**5**), Aminothioxoessigsäure-ethylester (**6**) und Thioharnstoff (**7**) konnten die α-Hydroxyphosphonate **9–11** aus den Epoxiden **2a–e** mit R¹ = H in 48–75proz. Ausbeute erhalten werden. Bei den α-substituierten Oxiranen **2f–i** (R¹ = Alkyl oder Phenyl) verlief die Reaktion meist weniger übersichtlich und mit deutlich schlechteren Ausbeuten. Dies dürfte neben sterischen Gründen vor allem auch auf eine bereits unter den Reaktionsbedin-

Schema 2



	R ³
4	Me
5	Ph
6	CO ₂ Et
7	NH ₂
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

1, 2, 8 - 15	R ¹	R ²	R'
a	H	Me	iPr
b	H	Et	iPr
c	H	iPr	iPr
d	H	iBu	iPr
e	H	Ph	iPr
f	Me	Me	Et
g	Me	Et	Et
h	Et	Me	Et
i	Ph	Me	Et

gungen und bei der Aufarbeitung erfolgende Spaltung der Hydroxyphosphonate in Keton und Dialkylphosphit zurückzuführen sein. So konnten bei einigen Umsetzungen in der Reaktionslösung neben den α -Hydroxyphosphonaten und Ausgangsmaterial auch die entsprechenden Acylthiazole nachgewiesen werden. Ferner wurde bei der ¹H-NMR-Untersuchung von **11h** eine teilweise Dissoziation in Keton **15h** und Diethylphosphit registriert.

Diese Beobachtungen stehen mit der Tatsache im Einklang, daß die Carbonyl-Addukte mit Nucleophilen wie Alkoholen, Natriumsulfit oder Cyanwasserstoff bei Ketonen im allgemeinen weniger stabil sind als die entsprechenden Aldehyd-Derivate⁵²⁾.

Auf die Möglichkeit zum Aufbau von Hetarylketonen aus den Epoxiden **2f-i** und Nucleophilen in einem Schritt ohne Isolierung der α -Hydroxyphosphonate, bei der die oben genannten Schwierigkeiten teilweise umgangen werden können, wird im folgenden noch hingewiesen werden.

Darstellung der 5-Thiazolcarboxaldehyde bzw. 5-Thiazolylketone **13 – 15**

5-Thiazolylketone und -carboxaldehyde wurden bisher meist nur in mehrstufigen Prozessen aus den entsprechenden Thiazolcarbonsäureestern gewonnen^{53 – 59)}, die ihrerseits durch Hantzsch-Reaktion von Verbindungen des Typs RCO – CH(Hal) – CO₂R' mit Thioamiden zugänglich sind. Derivate mit R¹ = R² sind verschiedentlich auch durch Umsetzung von halogenierten 1,3-Diketonen RCO – CH(Hal) – COR mit Thioamiden erhalten worden^{56, 60 – 62)}. Gelegentlich ist auch die elektrophile Substitution von Thiazolen zum Aufbau von 5-Formylthiazolen herangezogen worden^{62 – 65)}.

Die Spaltung der α -Hydroxyphosphonate **9 – 11** eröffnet, wie die in Tab. 5 im Experimentellen Teil zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, einen neuen Zugang zu einer Vielzahl von zum Teil bisher unbekannten Thiazolen mit einem Formyl-

bzw. Acyl-Substituenten an C-5 und stellt eine nützliche Alternative zu den aus der Literatur bekannten Methoden dar:

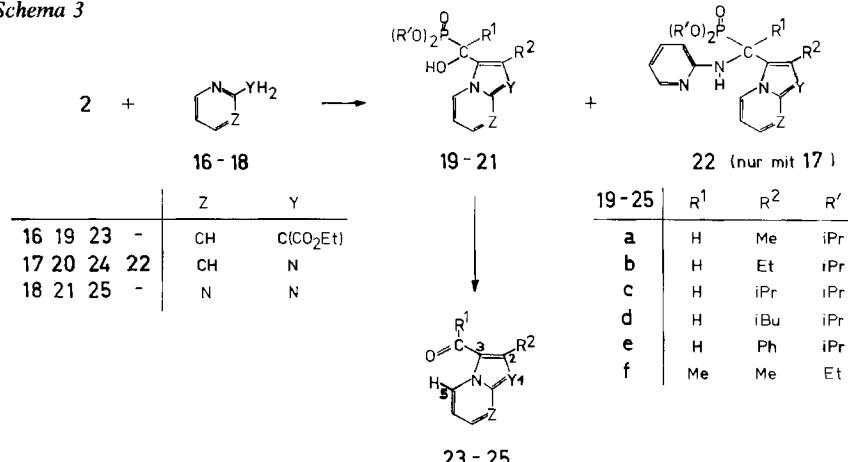
Aus den α -Hydroxyphosphonaten **9** ($R^3 = Ph$) bzw. **11** ($R^3 = NH_2$) konnten die Carbonylverbindungen **13** bzw. **15** leicht und in sehr guten Ausbeuten mit verdünntem Alkali (0.5 N NaOH, Raumtemp., 2–12 h) freigesetzt werden. Die Thiazole **14** mit $R^3 = CO_2Et$ wurden aus den entsprechenden Phosphonaten **10** zur Vermeidung einer Esterhydrolyse durch Pyrolyse⁴⁾ hergestellt. Zur Gewinnung der Aldehyde **14a–c** waren Temperaturen von etwa 200°C erforderlich. Da die α -Hydroxyphosphonate **10** mit $R^1 \neq H$ aus den Epoxiden **2f–i** nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnten, versuchten wir die Darstellung der entsprechenden Ketone **14** im Eintopfsverfahren ohne Isolierung von **10**. Auf diese Weise (Verschmelzen der Komponenten ohne Lösungsmittel bei ca. 150°C und Abdampfen der flüchtigen Reaktionsprodukte) konnten die Acylthiazole **14f** ($R^1 = Me$) und **14i** ($R^1 = Ph$) mit 26 bzw. 18% Ausbeute erhalten werden. Nach dem gleichen Verfahren gelang auch die Synthese des 2-Phenyl-5-thiazolylketons **13h**.

Umsetzung der Epoxyphosphonate **2** zu Indolizinen **19**, Imidazo[1,2-a]-pyridinen **20** und Imidazo[1,2-a]pyrimidinen **21** und deren Spaltung zu den Carbonylverbindungen **23–25**

Wenn man die Epoxyketone **2** mit ambidenten Nucleophilen umsetzt, bei denen ein nucleophiles Ende Teil eines Ringsystems ist, gelangt man nach dem schon bei den Thiazolen näher erläuterten Reaktionsprinzip zu kondensierten Heterocyclen. So wurden durch Reaktion mit α -Pyridylessigsäureester **16** die (Indolizinylalkyl)phosphonate **19** und mit 2-Aminopyridin (**17**) bzw. -pyrimidin (**18**) entsprechende Imidazo[1,2-a]pyridine **20** bzw. -pyrimidine **21** erhalten.

Bei den Umsetzungen mit 2-Aminopyridin wurden aus den Epoxiden **2a–c** neben den erwarteten Hydroxyphosphonaten **20** auch die Verbindungen **22** iso-

Schema 3



liert, die anstelle des α -Hydroxyls eine α -Pyridylaminofunktion aufweisen. Die Entstehung dieser Nebenprodukte ist noch ungeklärt: Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Hydroxyverbindungen **20** unter den Bedingungen der Umsetzung nicht zu **22** weiterreagieren und daß auch durch Einsatz von zwei Äquivalenten 2-Aminopyridin im Cyclisierungsschritt das Mengenverhältnis der Verbindungen **20** und **22** nicht zugunsten der α -Aminoverbindungen verschoben wird.

Wie aus Tab. 6 im Experimentellen Teil hervorgeht, konnten bei der Cyclisierung mit den Nucleophilen **16–18** zufriedenstellende Ergebnisse bisher nur bei Verwendung der Oxirane **2a–e** mit $R^1 = H$ erzielt werden. Auf die möglichen Ursachen der Schwierigkeiten beim Einsatz α -substituierter Epoxide haben wir schon bei den Thiazol-Derivaten hingewiesen.

Die Alkali-Spaltung der α -Hydroxyphosphonate **19–21** (0.5 N NaOH, Raumtemp., 1–5 h) lieferte die entsprechenden bicyclischen Aldehyde **23–25** – auch die Indolizincarbonsäureester **23** – in sehr guten Ausbeuten (s. Tab. 6).

Die wenigen bisher bekannten 3-Formyl(Acyl)-substituierten Indolizine^{66–69} und Imidazo[1,2-*a*]pyridine^{69–74} sind vor allem durch elektrophile Substitution an C-3 erhalten worden. Doch wurden bei diesen Umsetzungen manchmal auch Nebenreaktionen beobachtet.

Bei allen Reaktionen der Epoxide **2** mit den Nucleophilen **16–18** wurden unter den in Tab. 6 und bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Reaktionsbedingungen nur eines der beiden prinzipiell möglichen Cyclisierungsprodukte erhalten. Die in Schema 3 gezeigten α -Hydroxyphosphonate **19–21** resultieren aus dem primären nucleophilen Angriff des Ring-Stickstoffs auf das β -C-Atom des Oxirans, gefolgt von der Kondensation des exocyclischen Nucleophils (YH_2) mit dem Carbonyl. Dieser Reaktionsverlauf wird im allgemeinen auch bei der Heterocyclisierung von α -Halogencarbonylen mit den gleichen Nucleophilen beobachtet^{75,76}, jedoch sind dabei öfters auch „unübliche“ Reaktionsprodukte erhalten worden, die entweder auf einen primären Angriff des exocyclischen Nucleophils^{77,78} oder aber – bei Imidazo-pyridinen und -pyrimidinen – auf eine nach dem Ringschluß erfolgende Gerüstumlagerung (Dimroth-Umlagerung)⁷⁹ zurückzuführen sind. Auf diese Ambivalenz, bei der aus dem Cyclisierungsprodukt nicht auf den Weg zu dessen Bildung geschlossen werden kann, haben wir erst kürzlich hingewiesen¹⁸.

¹H-NMR-Spektren der bicyclischen Verbindungen **19–25**

Die Struktur dieser Verbindungen und damit auch die Anordnung der Substituenten am Bicyclus läßt sich aus den in Tab. 2 und 3 zusammengefaßten, innerhalb einer Reihe sehr gut übereinstimmenden ¹H-NMR-Daten ableiten:

Aus einer Studie von Paudler und Mitarb.⁸⁰ geht hervor, daß durch einen Substituenten –AB an C-3 von Imidazo[1,2-*a*]pyridinen, bei dem B ein Heteroatom mit freien Elektronenpaaren ist, das ¹H-NMR-Signal des in *peri*-Stellung befindlichen 5-H gegenüber dem Signal des an C-3 unsubstituierten Heterocyclus deutlich zu tieferem Feld verschoben wird. Diese Verschiebung wird nicht nur bei Substituenten –AB beobachtet, die einen Resonanzeffekt ausüben können (z. B. –AB = –CH=O, $\Delta\delta = -1.62$ ppm), sondern auch dann, wenn A ein sp^3 -

Zentrum ist (z. B. $-AB = -\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$, $\Delta\delta = -1.10$ ppm). Diese starke Entschirmung wird in erster Linie auf einen elektrischen Feldeffekt zurückgeführt.

Tab. 2. ^1H -NMR-Daten der α -Hydroxyphosphonate **19–22** [250 MHz, CDCl_3 , TMS, δ -Werte, J (Hz)]

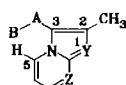
Phosphonat	5-H	6-H	7-H	8-H	PCH	$^2J_{\text{HP}}$
19a	8.79	6.63	7.00	8.07	5.39	16.0
19b	8.81	6.69	7.05	8.17	5.42	15.7
19e	8.89	6.74	7.14	8.27	5.18	15.8
20a	8.80	6.70	7.10	7.29	5.23	16.9
20b	8.84	6.71	7.11	7.34	5.28	16.1
20c	8.82	6.69	7.08	7.32	5.43	16.2
20e	8.93	6.73	7.13	7.38	5.57	16.1
22a	8.64	6.77	7.12	7.49	6.00	26.5
22b	8.68	6.77	7.11	7.52	6.07	26.5
22c	8.70	6.77	7.11	7.56	6.13	26.2
21a	9.21	6.75	8.33	—	5.59	16.0
21b	9.24	6.75	8.36	—	5.58	16.0
21c	9.25	6.74	8.35	—	5.85	16.6
21d	9.29	6.78	8.41	—	5.61	16.1
21e	9.25	6.64	8.19	—	5.84	16.3
21f	9.39	6.67	8.28	—	—	—

Tab. 3. ^1H -NMR-Spektren der 3-Formyl-Derivate **23–25** (250 MHz, CDCl_3 , δ -Werte, TMS)

Aldehyd	5-H	6-H	7-H	8-H	$\text{CH}=\text{O}$
23a	9.87	7.07	7.47	8.38	10.03
23b	9.84	7.03	7.44	8.37	9.98
23e	9.80	7.10	7.47	8.44	9.44
24a	9.52	7.09	7.54	7.69	10.03
24b	9.55	7.10	7.55	7.73	10.04
24e	9.68	7.15	7.61	7.85	10.09
25a	9.76	7.16	8.78	—	10.07
25b	9.76	7.16	8.78	—	10.09
25c	9.76	7.14	8.78	—	10.12
25e	9.91	7.21	8.84	—	10.14
25f	9.97	7.11	8.73	—	—

Die in Tab. 4 vorgenommene Gegenüberstellung der entsprechenden Daten für die Imidazo[1,2-*a*]pyridine **20**, **22** und **24** mit denen des an C-3 unsubstituierten Heterocyclus und einigen aus der Literatur bekannten Verbindungen mit Substituenten an C-3 untermauert die in Schema 3 angegebene Struktur: Das 5-H-Signal erscheint bei den Verbindungen **20** (**20a**: $-AB = -\text{CH}(\text{OH})\text{P}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_2$, $\Delta\delta = -0.83$ ppm), **22** (**22a**: $-AB = -\text{CH}(\text{NHPyr})\text{P}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_2$, $\Delta\delta = -0.87$ ppm) und **24** (**24a**: $-AB = -\text{CH}=\text{O}$, $\Delta\delta = -1.55$ ppm) gegenüber dem Grundkörper

deutlich zu tieferem Feld verschoben. (Im übrigen stimmen sämtliche ¹H-NMR-Signale des Aldehyds **24a** mit der in Lit.⁷⁴⁾ beschriebenen Verbindung überein.)



Tab. 4. Einfluß der Substituenten —AB an C-3 auf die Lage des 5-H-Signals in den ¹H-NMR-Spektren von 2-Methyl-1-indolizincarbonsäureestern, 2-Methylimidazo[1,2-a]pyridinen und -pyrimidinen (250 MHz, CDCl₃, TMS, Δδ-H bezogen auf die an C-3 unsubstituierte 2-Methylverbindung)

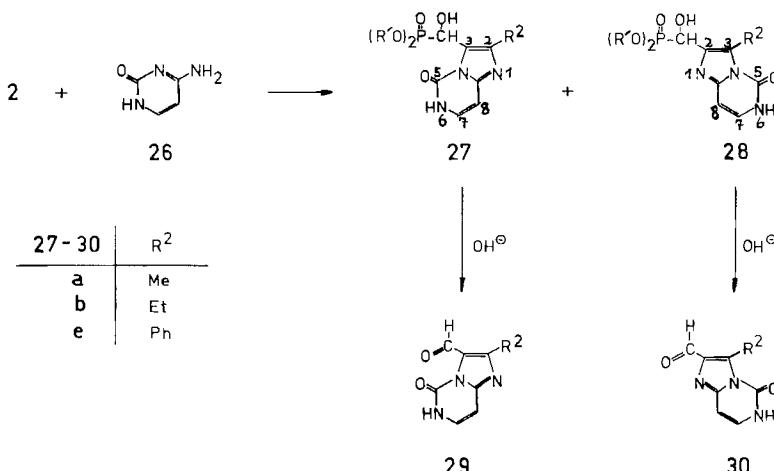
Verb.	AB	Y	Z	δ5-H	Δδ5-H
— ⁸¹⁾	H	C(CO ₂ Et) ₂	CH	7.82	—
19a	CH(OH)[P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂]	C(CO ₂ Et) ₂	CH	8.79	-0.97
23a	CH=O	C(CO ₂ Et) ₂	CH	8.87	-2.05
— ^{74,80)}	H	N	CH	7.97	—
— ¹⁹⁾	CH ₂ P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂	N	CH	8.23	-0.26
— ^{74,80)}	CH(OH)CH ₃	N	CH	8.49	-0.52
— ^{74,80)}	CH(OH)CCl ₃	N	CH	9.07	-1.10
20a	CH(OH)[P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂]	N	CH	8.80	-0.83
22a	CH(NH ⁺ Py) ₂ [P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂] ₂	N	CH	8.84	-0.87
24a	CH=O	N	CH	9.52	-1.55
— ⁸²⁾	H	N	N	8.47	—
— ¹⁹⁾	CH ₂ P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂	N	N	8.59	-0.12
— ¹⁸⁾	CH=CH-P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂	N	N	8.61	-0.24
21a	CH(OH)[P(O)(O <i>i</i> Pr) ₂]	N	N	9.21	-0.74
25a	CH=O	N	N	9.76	-1.29

Analog äußert sich der Einfluß der 3-Substituenten auf das 5-H-Signal auch in den Spektren der Indolizine **19** bzw. **23** und der Imidazo[1,2-a]pyrimidine **21** bzw. **25**, wie aus den Δδ-Werten in Tab. 4 entnommen werden kann. (Auf die Überführung des Aldehyds **25a** in ein Hetarylvinylphosphonat, durch die ein zusätzlicher Strukturbeweis erbracht werden konnte, haben wir schon an anderer Stelle hingewiesen¹⁸⁾.)

Synthese der Imidazo[1,2-c]pyrimidine **27–30** durch Umsetzung der Epoxyporphonate **2** mit Cytosin

Zur Umsetzung der Epoxide **2a**, **b** und **e** mit Cytosin (**26**) waren Reaktionszeiten von 2–3 Wochen in siedendem Isopropylalkohol erforderlich. Dabei wurden neben den erwarteten Cyclisierungsprodukten **27** auch die Isomeren **28** mit umgekehrter Anordnung der Substituenten am Heterocyclus aufgefunden. Ihre Bildung führen wir auf eine unter den Reaktionsbedingungen erfolgende *Dimroth-Umlagerung*⁷⁹⁾ der zunächst unter kinetischer Kontrolle gebildeten Phosphonate **27** zu den thermodynamisch stabileren Isomeren **28** zurück. Diese Gerüst-Umlagerung verläuft unter Ringöffnung zwischen dem angulären N und C-5 und Recyclisierung mit dem zweiten Stickstoff im Fünfring, wobei sich das „Umklappen“ des Ringsystems nur in einem Platzwechsel der Substituenten am Heterocyclus äußert.

Schema 4



Aus dem Gemisch der Isomeren **27** und **28** konnte jeweils nur **27** in reiner Form abgetrennt und mit Alkali zum entsprechenden Aldehyd **29** gespalten werden. Eine analoge Spaltung der ursprünglich isolierten Isomerengemische **27/28** lieferte die chromatographisch weitgehend trennbaren, isomeren Aldehyde **29** und **30** im entsprechenden Mengenverhältnis.

Die Struktur der Imidazo[1,2-*c*]pyrimidine ließ sich leicht aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ableiten, in denen jeweils die Signale der in *peri*-Stellung zur 5-Oxo-gruppe befindlichen Substituenten [R^2 bei **28** und **30**, $\text{CH}(\text{OH})\text{P}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_2$, bzw. $\text{CH}=\text{O}$ bei **27** bzw. **29**] im Vergleich zu denen der jeweiligen Isomeren bei deutlich tieferem Feld erscheinen.

Über die *Wittig-Horner-Olefinierung* des umgelagerten Aldehyds **30a** ($\text{R}^2 = \text{Me}$) zu einem Vinylphosphonat bekannter Struktur, die einen weiteren Strukturbeweis darstellt, haben wir schon berichtet¹⁸⁾.

Der *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich* ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projekts Nr. 4009. — Wir danken Herrn Dr. W. Silhan für die Aufnahme der NMR-Spektren und Fräulein S. Kotzinger für die experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

DC: Fertigplatten (Merck), Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm, Detektion der Substanzen unter einer UV-Lampe und in einer Iodkammer. — SC: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0.063–0.2 mm. — Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. — NMR-Spektren: Bruker WM 250 (Lösungsmittel CDCl_3 , wenn nicht anders angegeben, innerer Standard TMS).

Die (Acetylvinyl)phosphonate **1a–e** ($R^1 = H$) wurden nach einer Modifikation des in Lit.⁴⁶⁾ beschriebenen Verfahrens aus Triisopropylphosphit und β -Chlorvinylketonen⁴⁴⁾ hergestellt (**1a, c, d** und **e** sind in Lit.⁴⁴⁾, **1b** in Lit.¹⁸⁾ beschrieben). Die Phosphonate **1f–i** wurden durch Wittig-Reaktion von Acylphosphonsäure-diethylestern mit (2-Oxoalkylen)triphenylphosphoranen nach Lit.⁴⁷⁾ gewonnen.

Aminothioxoessigsäure-ethylester (**6**) wurde nach Lit.⁸³⁾ aus Ethandisäureamid-ethylester und P_2S_5 erhalten.

Darstellung der Epoxyphosphonate **2a–f**

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Lösung von 10.0 mmol **1** und 2 ml 30proz. H_2O_2 in 25 ml Methanol wird unter Rühren und Kühlen mit Eis/Wasser langsam eine Lösung von 500 mg (4.7 mmol) Natriumcarbonat in 10 ml Wasser getropft. Dann wird bei Raumtemp. bis zur vollständigen Umsetzung weitergeführt, wobei die Reaktionstemperatur 20 °C nicht übersteigen soll (zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs wurde jeweils eine in Dichlormethan aufgenommene Probe mit Wasser gewaschen und dann erst mittels DC untersucht; Vinylphosphonate **1** und Epoxyderivate **2** haben sehr ähnliche R_F -Werte, unterscheiden sich jedoch deutlich bei der Detektion: Mit Ausnahme der Phenylervide **2e** und **i** sind die Verbindungen **2** im UV-Licht nicht, die Vinylverbindungen **1** aber gut nachzuweisen. Unter I_2 werden die Flecke der Verbindungen **2** viel deutlicher angefärbt). Anschließend wird **i**. Vak. eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Details zur Isolierung sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben).

(*trans*-3-Acetyl-2-oxiranyl)phosphonsäure-diisopropylester (**2a**): Reaktionszeit 5 h; der aus der Dichlormethan-Lösung verbleibende Rückstand lieferte nach Destillation aus einem Kugelrohr (Badtemp. 90–100 °C/0.01 Torr) 1.90 g (76%) **2a** als farbloses Öl, $R_F = 0.58$ (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1). Die Verbindung ist laut R_F und 1H -NMR-Spektrum identisch mit der in Lit.³⁴⁾ beschriebenen.

(*trans*-3-(1-Oxopropyl)-2-oxiranyl/phosphonsäure-diisopropylester (**2b**): Reaktionszeit 5 h; der aus der Dichlormethan-Lösung verbleibende Rückstand lieferte nach SC an 100 g Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (1:1) und anschließender Kugelrohrdestillation (Badtemp. 110–120 °C/0.01 Torr) 1.60 g (61%) **2b** als farbloses Öl; $R_F = 0.65$. – 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 1.09$ (t; 3 H, CH_2CH_3), 1.38 (m; 12 H, $OCH(CH_3)_2$), 2.49 (m; 2 H, CH_2CH_3), 3.13 (dd, $J_{2,3} = 3.2$, $^2J_{2,p} = 30.0$ Hz; 1 H, 2-H), 3.74 (dd, $J_{2,3} = 3.2$, $^3J_{3,p} = 6.0$ Hz; 1 H, 3-H), 4.79 (m; 2 H, OCH).

$C_{11}H_{21}O_5P$ (264.3) Ber. C 49.98 H 8.02 Gef. C 49.60 H 7.82

(*trans*-3-(2-Methyl-1-oxopropyl)-2-oxiranyl)phosphonsäure-diisopropylester (**2c**): Nach 24 h wurde wie bei **2b** aufgearbeitet. Abschließende Kugelrohr-Destillation (Badtemp. 110–120 °C/0.01 Torr) lieferte 1.66 g (60%) **2c** als farbloses Öl. $R_F = 0.73$. – 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 1.14$ und 1.18 (2d, $J = 7.3$ Hz; 6 H, $COCH(CH_3)_2$), 1.39 (m; 12 H, $POCH(CH_3)_2$), 2.79 (sept, $J = 7.3$ Hz; 1 H, $COCH$), 3.09 (dd, $J_{2,3} = 2.4$, $^2J_{2,p} = 31.0$ Hz; 1 H, 2-H), 3.83 (dd, $J_{2,3} = 2.4$, $^3J_{3,p} = 5.9$ Hz; 1 H, 3-H), 4.81 (m; 2 H, $POCH$).

$C_{12}H_{23}O_5P$ (278.3) Ber. C 51.79 H 8.35 Gef. C 51.48 H 8.21

(*trans*-3-(3-Methyl-1-oxobutyl)-2-oxiranyl)phosphonsäure-diisopropylester (**2d**): Reaktionszeit 26 h; SC des aus der Dichlormethan-Lösung erhaltenen Rückstands an 200 g Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (9:1) lieferte 1.70 g (58%) **2d** als farbloses Öl vom $R_F = 0.35$. – 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 0.94$ (d; 6 H, $CCH(CH_3)_2$), 1.38 (m; 12 H, $OCH(CH_3)_2$),

2.31 (m; 3H, CH_2CH), 3.10 (dd, $J_{2,3} = 2.7$, $^2J_{2,\text{P}} = 30.7$ Hz; 1H, 2-H), 3.71 (dd, $J_{2,3} = 2.7$, $^3J_{3,\text{P}} = 6.7$ Hz; 1H, 3-H), 4.79 (m; 2H, OCH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$ (292.4) Ber. C 53.40 H 8.64 Gef. C 53.24 H 8.51

(*trans*-3-Benzoyl-2-oxiranyl)phosphonsäure-diisopropylester (**2e**): Nach 4 h wurde nach der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Dichlormethans wurden 3.0 g (96%) **2e** erhalten. Aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 54–56°C. Die Verbindung war laut DC (Dichlormethan/Essigester 1:1) identisch mit der in Lit.³⁴⁾ beschriebenen. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.42$ (m; 12H, CH_3), 3.26 (dd, $J_{2,3} = 2.4$, $^2J_{2,\text{P}} = 31.6$ Hz; 1H, 2-H), 4.53 (dd, $J_{2,3} = 2.4$, $^3J_{3,\text{P}} = 5.9$ Hz; 1H, 3-H), 4.86 (m; 2H, OCH), 7.54 (m; 2H, Aromaten-H), 7.67 (m; 1H, Aromaten-H), 8.08 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$ (312.3) Ber. C 57.68 H 6.79 Gef. C 57.66 H 6.85

(*trans*-3-Acetyl-2-methyl-2-oxiranyl)phosphonsäure-diethylester (**2f**): Nach 48 h wurde aufgearbeitet. SC an 100 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte nacheinander 1.70 g (72%) **2f** ($R_F = 0.36$) und 160 mg (8.2%) **3a** ($R_F = 0.20$). **3a** war laut DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit einer nach Lit.³⁴⁾ hergestellten Vergleichssubstanz.

2f: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.38$ (t, 6H, OCH_2CH_3), 1.46 (d, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 12.0$ Hz; 3H, 2- CH_3), 2.30 (s; 3H, COCH_3), 3.96 (d, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 6.5$ Hz; 1H, 3-H), 4.21 (m, 4H, OCH₂).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$ (236.3) Ber. C 45.74 H 7.27 Gef. C 45.60 H 7.02

(*trans*-2-Methyl-3-(1-oxopropyl)-2-oxiranyl)phosphonsäure-diethylester (**2g**): Zu einer Lösung von 3.75 g (15.0 mmol) **1g** und 3 ml 30proz. H_2O_2 in 40 ml Methanol wurde unter Rühren eine Lösung von 750 mg (7.07 mmol) Na_2CO_3 in 10 ml Wasser so getropft, daß die Reaktionstemperatur 28°C nicht überstieg. Danach wurde 30 h bei Raumtemp. weitergerührt, anschließend i. Vak. eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Der aus der über Na_2SO_4 getrockneten Dichlormethanolösung resultierende Rückstand lieferte nach SC an 300 g Kieselgel mit Dichlormethan/Essigester (1:1) nacheinander 2.76 g (74%) **2g** ($R_F = 0.45$) und 200 mg (6.9%) **3a** ($R_F = 0.20$), identisch mit dem aus **2f** erhaltenen Nebenprodukt.

2g: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.13$ (t; 3H, CCH_2CH_3), 1.39 (t; 6H, OCH_2CH_3), 1.44 (d, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 11.0$ Hz; 3H, 2- CH_3), 2.61 (m; 2H, COCH_2), 3.98 (d, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 6.2$ Hz; 1H, 3-H), 4.22 (m; 4H, POCH_2). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (250.2) Ber. C 48.00 H 7.67 Gef. C 47.40 H 7.84

(*trans*-3-Acetyl-2-ethyl-2-oxiranyl)phosphonsäure-diethylester (**2h**): Zu einer Lösung von 2.90 g (12.39 mmol) **1h** und 2.5 ml 30proz. H_2O_2 in 30 ml Methanol wurde bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 620 mg (5.85 mmol) Na_2CO_3 in 10 ml Wasser getropft. Danach wurde 20 h bei einer Badtemp. von 30°C weitergerührt und zuletzt wie bei **2g** aufgearbeitet. SC an 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte nacheinander 2.11 g (68%) **2h** ($R_F = 0.43$) und 100 mg (4%) **3b** ($R_F = 0.24$). Die Verbindung war laut DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit einer Vergleichsprüfung³⁵⁾.

2h: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.10$ (t; 3H, CCH_2CH_3); 1.39 (t; 6H, OCH_2CH_3), 1.78 (dq, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 16.0$, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz; 2H, CCH_2CH_3), 2.32 (s; 3H, COCH_3); 3.96 (d, $^3J_{\text{P},\text{H}} = 6.4$ Hz; 1H, 3-H), 4.22 (m; 4H, OCH₂). — $^{13}\text{C-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 9.69$ (CCH_2CH_3), 16.38 und 16.48 (OCCH₃), 21.29 ($^2J_{\text{PC}} = 13.9$ Hz; PCCH₂), 28.42 (COCH₃), 61.31 ($^1J_{\text{PC}} = 193.4$ Hz; PC), 61.68 (C-3), 63.25 ($^2J_{\text{PC}} = 6.5$ Hz) und 63.48 ($^2J_{\text{PC}} = 6.8$ Hz) (POCH₂), 201.97 (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (250.2) Ber. C 48.00 H 7.67 Gef. C 47.84 H 7.72

(*trans*-3-Acetyl-2-phenyl-2-oxiranyl)phosphonsäure-diethylester (**2i**): Zu einer Lösung von 1.41 g (5.0 mmol) **1i** und 1 ml 30proz. H_2O_2 in 15 ml Methanol wurden während 7 d bei

einer Badtemp. von 35°C unter Röhren portionsweise eine Lösung von 250 mg (2.36 mmol) Na₂CO₃ und weitere 3 ml H₂O₂ gegeben. Danach wurde wie bei **2f** aufgearbeitet. Abschließende SC an 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte nacheinander 470 mg (32%) **2i** ($R_F = 0.52$, aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 55–56°C), 410 mg (29%) **1i** ($R_F = 0.40$) und 120 mg (9%) **3c** ($R_F = 0.31$, laut ¹H-NMR-Spektrum und DC identisch mit einer Vergleichssubstanz⁸⁶).

2i: ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.29$ und 1.34 (2t; 6H, OCH₂CH₃), 1.67 (s; 3H, COCH₃), 4.09 (d, ³J_{PH} = 6.4 Hz; 1H, 3-H), 4.17 (m; 4H, OCH₃), 7.37 (m; 3H, Aromaten-H), 7.46 (m; 2H, Aromaten-H).

C₁₄H₁₉O₅P (298.3) Ber. C 56.37 H 6.42 Gef. C 56.15 H 6.38

Synthese der [1-Hydroxy-1-(5-thiazolyl)alkyl]phosphonsäureester **8–11**

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 1.0 mmol **2** und 1.1 mmol Thioamid **4–7** in 5 ml Ethanol wird zum Sieden erhitzt, bis laut DC (Dichlormethan/Essigester 1:1) kein **2** mehr nachzuweisen ist (Reaktionszeit s. Tab. 5). Details zur Isolierung der Produkte sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

[(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)hydroxymethyl]phosphonsäure-diisopropylester (**8a**): SC des aus der Ethanollösung verbleibenden Rückstands an 50 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 34% **8a** als farbloses Öl ($R_F = 0.19$), das mit Ether/PE (40°C) kristallisierte; Schmp. 65–68°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.27$, 1.31, 1.34 und 1.37 (4d; zusammen 12H, CH(CH₃)₂), 2.35 (d; ⁵J_{PH} ≈ 3 Hz; 3H, 4-CH₃), 2.65 (d, ⁶J_{PH} ≈ 1 Hz; 3H, 2-CH₃), 4.75 (sept; 2H, OCHMe₂), 5.17 (dd, ³J_{PH} = 10.4, ²J_{HH} ≈ 4 Hz; 1H, PCH), 5.65 (br. t; mit D₂O austauschbar, 1H, OH).

C₁₂H₂₂NO₄PS (307.4) Ber. C 46.88 H 7.23 N 4.56 S 10.43
Gef. C 46.30 H 7.16 N 4.45 S 10.24

[(4-Ethyl-2-methyl-5-thiazolyl)hydroxymethyl]phosphonsäure-diisopropylester (**8b**): SC des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands an 50 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 12% **8b**, $R_F = 0.20$, das beim Verreiben mit Ether/PE (40°C) kristallisierte, Schmp. 65–68°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.26$ (t; 3H, CH₂CH₃), 1.29 (d; 3H), 1.30 (d, 3H), 1.33 (d, 3H) und 1.36 (d, 3H) (OCH(CH₃)₂), 2.66 (d, ⁶J_{PH} ≈ 1 Hz; 3H, 2-CH₃ + m; 2H, CH₂), 4.75 (sept, 2H, OCH), 5.18 (d, ²J_{PH} = 12.0 Hz; 1H, PCH), 5.28 (br. s; 1H, mit D₂O austauschbar, OH).

C₁₃H₂₄NO₄PS (321.4) Ber. C 48.58 H 7.53 N 4.36 S 9.97
Gef. C 48.34 H 7.48 N 4.17 S 9.84

[(2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)hydroxyphenylmethyl]phosphonsäure-diethylester (**8i**): SC des aus der Lösung erhaltenen Rückstands an 30 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1 bis zur Elution von Thioacetamid, dann Essigester/Methanol 19:1) lieferte 40 mg (11%) **8i** ($R_F = 0.32$); aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 146–148°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.18$ und 1.25 (2t; je 3H, OCH₂CH₃), 1.96 (d, ⁵J_{PH} ≈ 1 Hz; 3H, 4-CH₃), 2.63 (s; 3H, 2-CH₃), 3.88 und 4.05 (m; je 2H, OCH₂), 4.91 (d, ³J_{PH} ≈ 2 Hz; 1H, mit D₂O austauschbar, OH), 7.31 (m; 3H, Aromaten-H), 7.60 (m; 2H, Aromaten-H).

C₁₆H₂₂NO₄PS (355.4) Ber. C 54.07 H 6.24 N 3.94 S 9.02
Gef. C 53.82 H 6.15 N 3.87 S 8.85

[Hydroxy(4-methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (**9a**): Der aus der Reaktionslösung erhaltene Rückstand wurde über 50 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) chromatographiert und lieferte 240 mg (65%) **9a** ($R_F = 0.21$); aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 128–129°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.27$ (d; 3H) und

Tab. 5. Umsetzung der Epoxyporphonate **2** mit den Thioamiden **4–7** zu den [1-Hydroxy-1-(5-thiazolyl)alkyl]phosphonaten **8–11** und deren Spaltung zu den Carbonylverbindungen **13–15^a**

Ep-oxid	Thio-amid	Reak-tions-zeit	Phos-pho-nat	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Spaltungs-methode	Carbo-nyl-Verb.	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
2a	4	42 h	8a	34	65–68	—	—	—	—
2b	4	6 h	8b	12	65–68	—	—	—	—
2i	4	48 h	8i	11	146–148	—	—	—	—
2a	5	40 h	9a	65	128–129	A/2 h	13a	93	102–103
2f	5	64 h	9f	40	105–107	A/5 h	13f	85	59–60
2h	5	7 d	9h	27	178	—	—	—	—
2h	5	—	—	—	—	C/130–140 °C	13h	30	51
2i	5	52 h	9i	62	165–168	A/12 h	13i	87	60–62
2a	6	4 d	10a	58	75–77	B/230–240 °C	14a	57	38
2b	6	60 h	10b	63	59–60	B/180–210 °C	14b	61	Öl
2c	6	84 h	10c	48	64–66	B/200–210 °C	14c	53	45
2f	6	8 d	10f	7	102–103	—	—	—	—
2f	6	—	—	—	—	C/140–150 °C	14f	26	33–35
2i	6	—	—	—	—	C/150 °C	14i	18	74–75
2a	7	2 h	11a	75	144–146	A/3,5 h	15a	98	198–202 (Zers.)
2b	7	5 h	11b	69	143–145	A/3 h	15b	96	207–210 (Zers.)
2d	7	8 h	11d	66	162–164	—	—	—	— ^b
2e	7	24 h	11e	35	128–130	A/1 h	15e	80	— ^b
2g	7	24 h	11g	39	138–140	A/8 h	15g	87	233–235 (Zers.)
2h	7	48 h	11h	42	156–158	A/6 h	15h	84	236–237 (Zers.)
2i	7	8 h	11i	32	139–144	—	—	—	—

^a Methode A: Spaltung mit 0,5 N NaOH bei Raumtemp., daneben angegeben die Reaktionszeiten; Methode B: Spaltung durch Pyrolyse bei 12 Torr, daneben angegeben die Pyrolysetemperatur; Methode C: Synthese der Carbonylverbindungen aus **2** + Thioamid im „Eintopfverfahren“ ohne Isolierung der α -Hydroxyphosphonate. — ^b Isoliert als *N*-Acetyl derivat (Zers.-P. 285 °C).

≈ 1.34 (3d; 9H) ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (d, ${}^5J_{\text{PH}} = 2.7$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.79 (m; 2H, OCHMe_2), 5.26 (dd, ${}^2J_{\text{PH}} = 10.1$, ${}^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz; 1H, PCH), 5.65 (t, ${}^3J_{\text{HP}} \approx {}^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 1H; mit D_2O austauschbar, OH), 7.42 (m; 3H, Aromaten-H), 7.92 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{PS}$ (369.4) Ber. C 55.27 H 6.55 N 3.79 S 8.68
Gef. C 55.21 H 6.49 N 3.72 S 8.75

[1-Hydroxy-1-(4-methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)ethyl]phosphonsäure-diethylester (**9f**): Der aus der Ethanollösung erhaltene Rückstand wurde über 50 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) chromatographiert und lieferte 140 mg (39%) **9f**, $R_F = 0.20$, aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. $105 - 107^\circ\text{C}$. — ${}^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.31$ (t; 3H) und 1.35 (t; 3H) (POCH_2CH_3), 1.97 (d, ${}^3J_{\text{PH}} = 15.2$ Hz; 3H, PCCCH_3), 2.63 (d, ${}^5J_{\text{PH}} = 3.5$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.13 (quint; 2H) und 4.21 (quint; 2H) (OCH_2), 4.33 (d, ${}^3J_{\text{PH}} = 6.0$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 7.40 (m; 3H, Aromaten-H), 7.91 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{PS}$ (355.4) Ber. C 54.07 H 6.24 N 3.94 S 9.02
Gef. C 54.02 H 6.21 N 3.97 S 9.10

[1-Hydroxy-1-(4-methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)propyl]phosphonsäure-diethylester (**9h**): Die nach einer Reaktionszeit von 7 Tagen i. Vak. eingegangte Reaktionslösung lieferte nach SC an 50 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) 100 mg (27%) **9h** ($R_F = 0.29$), aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 178°C . — ${}^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.00$ (t; 3H, CCH_2CH_3), 1.35 (m; 6H, OCH_2CH_3), 2.26 (m; ${}^3J_{\text{HP}} \approx 6$, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.6$, ${}^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, 1H, PCCCH) und 2.41 (m; ${}^3J_{\text{HP}} \approx 5$, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.6$, ${}^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz; 1H, PCCCH), 2.60 (d, ${}^5J_{\text{PH}} = 4.2$ Hz; 1H, 4- CH_3), 4.02 (m; 2H, OCH_2), 4.22 (m; 2H, OCH_2), 4.52 (d; ${}^3J_{\text{PH}} = 4.5$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 7.42 (m; 3H, Aromaten-H), 7.92 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{PS}$ (369.4) Ber. C 55.27 H 6.55 N 3.79 S 8.68
Gef. C 55.01 H 6.43 N 3.61 S 8.64

[Hydroxy(4-methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)phenylmethyl]phosphonsäure-diethylester (**9i**): SC des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands an 50 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte 260 mg (62%) **9i** vom $R_F = 0.53$, aus Essigester/Ether farblose Kristalle vom Schmp. $165 - 168^\circ\text{C}$. — ${}^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.24$ (t; 3H) und 1.29 (t; 3H) (POCH_2CH_3), 2.10 (d, ${}^5J_{\text{PH}} \approx 1$ Hz; 3H, 4- CH_3), 3.95 (m; 2H) und 4.08 (m; 2H) (POCH_2), 4.42 (d, ${}^3J_{\text{PH}} \approx 2$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 7.35 (m; 3H, Aromaten-H), 7.43 (m; 3H, Aromaten-H), 7.65 (m; 2H, Aromaten-H), 7.95 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{PS}$ (417.5) Ber. C 60.42 H 5.80 N 3.35 S 7.68
Gef. C 60.33 H 5.81 N 3.31 S 7.65

5-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]4-methyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (**10a**): SC des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands an 30 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte 210 mg (58%) **10a** vom $R_F = 0.20$, aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. $75 - 77^\circ\text{C}$. — ${}^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.24$ (d; 3H, ≈ 1.33 (3d; 9H) ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.51 (d, ${}^5J_{\text{PH}} \approx 3$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.48 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4.77 (m; 2H, OCH), 5.27 (dd, ${}^2J_{\text{HP}} = 10.1$, ${}^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz; 1H, PCH), 5.67 (t, ${}^3J_{\text{HP}} = {}^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{PS}$ (365.4) Ber. C 46.01 H 6.63 N 3.83 S 8.77
Gef. C 45.99 H 6.56 N 3.75 S 8.40

5-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]4-ethyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (**10b**): SC des aus der Ethanollösung erhaltenen Rückstands an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte 240 mg (63%) **10b** vom $R_F = 0.29$. Aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. $59 - 60^\circ\text{C}$. — ${}^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.24$ (d; 3H, OCHCH_3), 1.31 (t; 3H,

CCH_2CH_3), 1.36 (d; 9H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.83 (dq, $J_{\text{H},\text{H}} = 7.4$, $^5J_{\text{PH}} = 1.4$ Hz; 2H, CCH_2), 4.49 (dq, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.3$ Hz; 2H, OCH_2), 4.77 (m; 2H, OCH), 5.30 (dd, $J_{\text{HH}} = 3.7$, $^2J_{\text{PH}} = 10.7$ Hz; 1H, PCH), 5.59 (br. t; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{PS}$ (379.5) Ber. C 47.48 H 6.92 N 3.69 S 8.45
Gef. C 47.43 H 6.86 N 3.60 S 8.47

5-[Diisopropoxyphosphinyl]hydroxymethyl-4-isopropyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (10c): SC des aus der Ethanollösung erhaltenen Rückstands an 30 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte 190 mg (48%) **10c** vom $R_F = 0.37$. Aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 64–66°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.25$ (d; 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), ca. 1.36 (nicht auflösbar, 15H, 3 $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 + \text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (t; 3H, OCH_2CH_3), 3.18 (sept; 1H, CCHMe_2), 4.46 (q; 2H, OCH_2CH_3), 4.79 (m; 2H, OCH), 5.32 (d, $^2J_{\text{PH}} = 10.7$ Hz; 1H, PCH), 5.45 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{PS}$ (393.5) Ber. C 48.83 H 7.18 N 3.56 S 8.15
Gef. C 48.53 H 7.25 N 3.22 S 8.02

5-[1-(Diethoxyphosphinyl)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (10f): Auch nach einer Reaktionszeit von 7 d waren noch **2f** und **6** mittels DC nachzuweisen. SC des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands an 50 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte nacheinander 170 mg (72%) **2f** ($R_F = 0.36$) und 20 mg (7%) **10f** ($R_F = 0.16$, aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 102–103°C). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.32$ (t; 6H, POCH_2CH_3), 1.44 (t; 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.97 (d, $^3J_{\text{PH}} = 14.8$ Hz; 3H, PCCH_3), 2.66 (d, $^5J_{\text{PH}} = 3.0$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.16 (m; 4H, POCH_2), 4.47 (q; 2H, CO_2CH_2), 5.48 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{PS}$ (351.4) Ber. C 44.44 H 6.31 N 3.99 S 9.12
Gef. C 44.09 H 6.26 N 4.06 S 8.52

/ (2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)hydroxymethyl/phosphonsäure-diisopropylester (11a): Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der partiell kristalline Rückstand über 10 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert. Dabei wurden 230 mg (75%) **11a** als farblose Kristalle vom Schmp. 144–146°C (aus Chloroform/Essigester) erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.25$ (d; 3H) und 1.34 (3d; 9H) ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12 (d, $^5J_{\text{HP}} \approx 1.5$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.74 (sept; 2H, OCH), 5.04 (d, $^2J_{\text{HP}} = 12.3$ Hz; 1H, PCH), 5.84 (br. s; 2H, mit D_2O austauschbar, NH₂), 6.19 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (308.4) Ber. C 42.84 H 6.88 N 9.09 S 10.40
Gef. C 42.68 H 6.70 N 9.11 S 10.35

N-[5-{Acetoxy(diisopropoxyphosphinyl)methyl]-4-methyl-2-thiazolyl}acetamid (11a-Diacetat): 100 mg (0.32 mmol) **11a** wurden mit je 1 ml Acetanhydrid und wasserfreiem Pyridin versetzt. Nach 48 h bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 5 g Kieselgel mit Essigester/Methanol (5:1) filtriert, Ausb. 100 mg (80%); aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 143–144°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.28$ (d; 3H) und 1.35 (3d; 9H) [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.14 (s; 3H, NCOCH_3), 2.26 (s; 3H, OCOCH_3), 2.38 (d, $^5J_{\text{HP}} \approx 1.5$ Hz; 3H, 4- CH_3), 4.82 (sept; 2H, OCH), 6.32 (d, $^2J_{\text{HP}} = 12.0$ Hz, 1H, PCH), ca. 10 (br. s; 1H; mit D_2O austauschbar, NH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$ (392.5) Ber. C 45.90 H 6.43 N 7.14 S 8.17
Gef. C 45.59 H 6.23 N 7.10 S 7.93

/ (2-Amino-4-ethyl-5-thiazolyl)hydroxymethyl/phosphonsäure-diisopropylester (11b): Filtrieren des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands über 20 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 220 mg (69%) **11b**, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 143–145°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.19$ (t; 3H, 4- CH_2CH_3), 1.22 (d; 3H), 1.32 (d;

3H), 1.35 (d; 3H) und 1.39 (d; 3H) ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.53 (q; 2H, CH_2CH_3), 4.76 (m; 2H, OCHMe_2), 5.08 (d, $^2J_{\text{PH}} = 10.2$ Hz; 1H, PCH), ca. 6.4 (sehr breites Signal, 3H, $\text{NH}_2 + \text{OH}$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (322.4) Ber. C 44.70 H 7.19 N 8.69 S 9.94
Gef. C 44.63 H 7.12 N 8.69 S 9.81

Eine Analysenprobe von **11b** wurde analog zu **11a** mit Pyridin/Acetanhydrid zu *N*-{5-(Acetoxy(diisopropoxyphosphinyl)methyl)-4-ethyl-2-thiazolyl}acetamid (**11b**-Diacetat) umgesetzt; aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 139–140°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.22$ (t; 3H, 4- CH_2CH_3), 1.25 (d; 3H) und ca. 1.30 (3d, 9H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.13 (s; 3H, NCOCH_3), 2.26 (s; 3H, OCOCH_3), 2.73 (q; 2H, CH_2CH_3), 4.83 (m; 2H, OCH), 6.36 (d, $^2J_{\text{PH}} = 14.5$ Hz; 1H, PCH), ca. 10 (br. s, 1H, mit D_2O austauschbar, NH).

{[2-Amino-4-(2-methylpropyl)-5-thiazolyl]hydroxymethyl}phosphonsäure-diisopropylester (**11d**): Filtrieren des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 230 mg (66%) **11d**, aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 162–164°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.87$ und 0.89 (2d; zusammen 6H, $\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 3H), 1.31 (d, 6H) und 1.35 (d, 3H) ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.94 (m, 1H, CCHMe_2), 2.33 (m, 2H, CCH_2), 4.76 (m; 2H, OCH), 5.03 (d, $^2J_{\text{PH}} = 12.4$ Hz; 1H, PCH + br. s, mit D_2O austauschbar, 1H, OH), 5.60 (br. s; 2H, mit D_2O austauschbar, NH_2).

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (350.4) Ber. C 47.99 H 7.77 N 7.99 S 9.15
Gef. C 47.89 H 7.72 N 7.88 S 9.12

{(2-Amino-4-phenyl-5-thiazolyl)hydroxymethyl}phosphonsäure-diisopropylester (**11e**): Filtrieren des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands über 50 g Kieselgel (Essigester) lieferte 130 mg (35%) **11e**, aus Essigester/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 128–130°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.20$ (d; 3H), 1.30 (d, 6H) und 1.31 (d, 3H), ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.75 (m; 2H, OCHMe_2 , + br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 5.10 (d, $^2J_{\text{PH}} = 12.5$ Hz; 1H, PCH), 5.70 (br. s; mit D_2O austauschbar, 2H, NH_2), 7.30 (m; 3H, Aromaten-H), 7.50 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (370.4) Ber. C 51.88 H 6.26 N 7.56 S 8.65
Gef. C 51.74 H 6.35 N 7.54 S 8.40

[1-(2-Amino-4-ethyl-5-thiazolyl)-1-hydroxyethyl]phosphonsäure-diethylester (**11g**): SC des aus der Reaktionslösung erhaltenen Rückstands an 40 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 120 mg (39%) **11g**, $R_F = 0.16$, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 138–140°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.20$ (t; 3H, 4- CH_2CH_3), 1.33 (2t; 6H, OCH_2CH_3), 1.86 (d, $^3J_{\text{PH}} = 15.2$ Hz; 3H, PCCH_3), 2.70 (dq; 2H, CCH_2), 4.10 (quint; 2H) und 4.19 (quint; 2H) (POCH_2), ca. 5 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 5.34 (br. s; 2H, mit D_2O austauschbar, NH_2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (308.3) Ber. C 42.85 H 6.87 N 9.09 S 10.40
Gef. C 42.73 H 6.72 N 9.42 S 10.64

[1-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-hydroxypropyl]phosphonsäure-diethylester (**11h**): SC des aus der Ethanollösung erhaltenen Rückstands an 50 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) lieferte 130 mg (42%) **11h**, $R_F = 0.43$, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 156–158°C. – $^1\text{H-NMR}$ ([D_6]DMSO): $\delta = 0.83$ (t; 3H, CCH_2CH_3), 1.18 und 1.24 (2t; je 3H, OCH_2CH_3), 1.98 (m; 2H, CCH_2CH_3), 2.13 (d, $^3J_{\text{PH}} = 4.5$ Hz; 3H, 4- CH_3), 3.95 und 4.04 (2m; je 2H, POCH_2), 5.75 (d, $^3J_{\text{PH}} = 7.8$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.55 (s; 2H, mit D_2O austauschbar, NH_2). (Daneben weist das Spektrum auch die Signale von 15–20% **15h** auf.)

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (308.4) Ber. C 42.85 H 6.87 N 9.09 S 10.40
Gef. C 42.52 H 6.58 N 9.42 S 10.62

[(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)hydroxyphenylmethyl]phosphonsäure-diethylester (**11i**): SC des aus der Lösung erhaltenen Rückstands an 50 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 115 mg (32%) **11i**, $R_F = 0.40$, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 142–144°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.22$ (t; 3 H) und 1.29 (t; 3 H) (POCH_2CH_3), 1.81 (d, $^3J_{\text{PH}} \approx 1$ Hz; 3 H, 4- CH_3), 3.96 (quint; 2 H, POCH_2), 4.19 (quint; 2 H, $\text{POCH}_2 + 1$ H, mit D_2O austauschbar, OH), 7.34 (m; 3 H, Aromaten-H), 7.61 (m; 2 H, Aromaten-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (356.4) Ber. C 50.55 H 5.94 N 7.86 S 9.00
Gef. C 50.06 H 5.84 N 7.13 S 9.20

*Alkalispaltung der [1-Hydroxy-1-(5-thiazolyl)alkyl]phosphonate **9** und **11**. – Darstellung der 5-Thiazolcarboxaldehyde bzw. 5-Thiazolylketone **13** und **15***

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung bzw. Suspension von 1.0 mmol **9** bzw. **11** in 15 ml 0.5 n NaOH wird bei Raumtemp. solange gerührt, bis laut DC kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist (Reaktionszeit s. Tab. 5). Details zur Isolierung der Produkte sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

4-Methyl-2-phenyl-5-thiazolcarboxaldehyd (13a**):** Nach 2 h wurde gekühlt, **13a** abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 189 mg (93%); aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 102–103°C (Lit.⁵⁵) 111–112°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 2.80$ (s; 3 H, CH_3), 7.50 (m; 3 H, Aromaten-H), 8.02 (m; 2 H, Aromaten-H), 10.11 (s; 1 H, CHO).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$ (203.3) Ber. C 65.00 H 4.46 N 6.89 S 15.77
Gef. C 64.87 H 4.55 N 7.03 S 15.59

1-(4-Methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)ethanon (13f**):** Nach 5 h wurde mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 185 mg (85%). Aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 59–60°C (Lit.⁵⁶) 68°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 2.59$ (s; 3 H, COCH_3), 2.81 (s; 3 H, 4- CH_3), 7.48 (m; 3 H, Aromaten-H), 8.00 (m; 2 H, Aromaten-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (217.3) Ber. C 66.32 H 5.11 N 6.45 S 14.75
Gef. C 66.34 H 5.22 N 6.52 S 14.46

(4-Methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)phenylmethanon (13i**):** Nach 12 h wurde mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 243 mg (87%); aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 60–62°C (Lit.⁵⁹) 58–59°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 2.69$ (s; 3 H, 4- CH_3), 7.50 (m; 5 H, Aromaten-H), 7.60 (m; 1 H, Aromaten-H), 7.86 (m; 2 H, Aromaten-H), 8.00 (m; 2 H, Aromaten-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (279.4) Ber. C 73.07 H 4.70 N 5.01 S 11.47
Gef. C 72.89 H 4.81 N 4.85 S 11.59

2-Amino-4-methyl-5-thiazolcarboxaldehyd (15a**):** Nach 3.5 h wurde mit 1 n HCl neutralisiert, i. Vak. auf 3 ml eingeengt, gekühlt, **15a** abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausb. 135 mg (95%), Schmp. 198–202°C (Zers.) (Lit.⁵⁸) 180–181°C.

N-Acetyl-15a: 71.0 mg (0.50 mmol) **15a** wurden bei Raumtemp. mit je 1 ml wasserfreiem Pyridin und Acetanhydrid umgesetzt. Nach 48 h wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 10 g Kieselgel (Essigester) filtriert. Ausb. 82.5 mg (90%), aus Essigester farblose Kristalle vom Zers.-P. 217–219°C (Lit.⁵⁷) 182–184°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 2.33$ (s; 3 H, COCH_3), 2.65 (s; 3 H, 4- CH_3), 9.61 (br. s; 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 10.07 (s; 1 H, CHO).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (184.2) Ber. C 45.63 H 4.39 N 15.21 S 17.40
Gef. C 45.41 H 4.46 N 15.05 S 17.21

2-Amino-4-ethyl-5-thiazolcarboxaldehyd (15b): Nach 3 h wurde mit 1 N HCl neutralisiert, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 50 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 150 mg (96%), Schmp. 207–210°C (aus Essigester). – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.34 (t; 3H, CH₃), 2.90 (q; 2H, CH₂), 5.70 (br. s, 2H, mit D₂O austauschbar, NH₂), 9.86 (s; 1H, CHO).

C₆H₈N₂OS (156.1) Ber. C 46.16 H 5.16 N 17.95 S 20.54
Gef. C 46.02 H 5.14 N 17.61 S 20.43

N-(5-Formyl-4-phenyl-2-thiazolyl)acetamid (N-Acetyl-15e): Nach 1 h wurde mit 1 N HCl neutralisiert, i. Vak. eingeengt und mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der aus der über Na₂SO₄ getrockneten Lösung erhaltene Rückstand wurde mit je 1 ml wassersfreiem Pyridin und Acetanhydrid 48 h bei Raumtemp. umgesetzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und über 30 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 2:1) filtriert. Ausb. 197 mg (80%) N-Acetyl-15e, Schmp. 285°C (Zers.) (aus Essigester). – ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.26 (s; 3H, COCH₃), 7.60 (m; 3H, Aromaten-H), 7.79 (m; 2H, Aromaten-H), 9.89 (s; 1H, CHO), 12.83 (br. s, 1H, mit D₂O austauschbar, NH).

C₁₂H₁₀N₂O₂S (246.3) Ber. C 58.51 H 4.09 N 11.37 S 13.02
Gef. C 58.22 H 4.13 N 11.29 S 13.07

1-(2-Amino-4-ethyl-5-thiazolyl)ethanon (15g): Nach 8 h wurde mit Eis/Wasser gekühlt, **15g** abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 150 mg (88%), Schmp. 233–235°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.16 (t; 3H, CH₂CH₃), 2.32 (s; 3H, COCH₃), 2.82 (q; 2H, CH₂CH₃), 7.86 (s; 2H, NH₂).

C₇H₁₀N₂OS (170.2) Ber. C 49.39 H 5.95 N 16.46 S 18.84
Gef. C 49.41 H 5.90 N 16.17 S 18.66

1-(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-1-propanon (15h): Nach 6 h wurde mit Eis/Wasser gekühlt, **15h** abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 140 mg (84%), Schmp. 236–237°C. – ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.03 (t; 3H, CH₂CH₃), 2.42 (s; 3H, 4-CH₃), 2.66 (q; 2H, CH₂CH₃), 7.80 (s; 2H, mit D₂O austauschbar, NH₂).

C₇H₁₀N₂OS (170.2) Ber. C 49.39 H 5.92 N 16.46 S 18.84
Gef. C 49.40 H 5.78 N 16.26 S 18.91

Darstellung von 1-(4-Methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)-1-propanon (13h) im Eintopfverfahren aus **2h und **5**:** Eine Mischung von 250 mg (1.0 mmol) **2h** und 150 mg (1.09 mmol) **5** wurde in einem rotierenden Kugelrohr unter Ar 30 min auf 130–140°C erhitzt. Anschließende SC über eine Stufensäule mit 40 g Kieselgel (Toluol/Aceton 19:1) lieferte 100 mg eines farblosen Öls vom R_F = 0.62, das durch Kugelrohrdestillation bei 0.01 Torr in 20 mg (11%) 4-Methyl-2-phenylthiazol (Badtemp. 80°C, laut ¹H-NMR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁸⁷⁾ beschriebenen Substanz) und 70 mg (30%) **13h** (Badtemp. 120–130°C; aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 51°C) getrennt werden konnte.

13h: ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.24 (t; 3H, CH₂CH₃), 2.80 (s; 3H, 4-CH₃), 2.88 (q; 2H, COCH₂), 7.48 (m; 3H, Aromaten-H), 8.00 (m; 2H, Aromaten-H).

C₁₃H₁₃NOS (231.3) Ber. C 67.49 H 5.67 N 6.06 S 13.86
Gef. C 67.44 H 5.62 N 6.14 S 13.52

Darstellung der 5-Acy1-2-thiazolcarbonsäure-ethylester **14a–c durch thermische Spaltung der Phosphonate **10a–c****

Allgemeine Vorschrift: 1.0 mmol **10** wird in einem aus 3 Kugeln bestehenden rotierenden Kugelrohr bei 12 Torr und steigender Badtemp. unter Ar solange erhitzt, bis die Spaltung

einsetzt und **14** zusammen mit Diisopropylphosphit in die mittlere Kugel destilliert. Dann wird die Destillation bei 0.01 Torr wiederholt. Pyrolysetemp. und Details zur weiteren Aufarbeitung sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

5-Formyl-4-methyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (14a): Die Thermolyse erfolgte bei 230–240°C/12 Torr. Anschließendes Filtrieren über 5 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 1:1) lieferte 115 mg (57%) **14a** ($R_F = 0.71$) aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 38°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.49$ (t; 3H, CH_2CH_3), 2.86 (s; 3H, CH_3), 4.53 (q; 2H, OCH_2), 10.18 (s; 1H, CHO).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (199.2) Ber. C 48.23 H 4.55 N 7.03 S 16.09
Gef. C 48.25 H 4.64 N 6.82 S 15.89

4-Ethyl-5-formyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (14b): Die Thermolyse von **10b** erfolgte bei 180–210°C/12 Torr. Anschließendes Filtrieren über 5 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 9:1) lieferte 130 mg (61%) **14b** ($R_F = 0.85$) als farbloses Öl, das bei –20°C erstarnte. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.42$ (t; 3H, $4\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (t; 3H, OCH_2CH_3), 3.21 (q; 2H, 4-CH_2), 4.53 (q; 2H, OCH_2), 10.16 (s; 1H, CHO).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (213.2) Ber. C 50.70 H 5.21 N 6.57 S 15.04
Gef. C 49.93 H 5.14 N 6.37 S 14.87

5-Formyl-4-isopropyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (14c): Die Thermolyse von **10c** erfolgte bei 200–210°C/12 Torr, abschließend wurde bei 0.01 Torr/110°C Badtemp. destilliert. Ausb. 120 mg (53%); aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 45°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.45$ (t; 3H, CH_2CH_3), 1.49 (d; 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.68 (sept; 1H, CHMe_2), 4.51 (q; 2H, OCH_2), 10.22 (s; 1H, CHO).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (227.3) Ber. C 52.84 H 5.78 N 6.16 S 14.10
Gef. C 52.18 H 5.88 N 5.75 S 13.59

5-Acetyl-4-methyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (14f): 472 mg (2.0 mmol) **2f** und 230 mg (2.4 mmol) **6** wurden in einem Kugelrohr unter Ar und Rotieren 20 min auf 140–150°C erwärmt, dann wurde bei gleicher Badtemp. und 12 Torr destilliert. Im Destillat (ca. 400 mg) waren mittels DC (Dichlormethan/Essigester 1:1) noch beide Reaktionspartner, aber mit Toluol/Aceton (9:1) auch schon größere Mengen **14f** nachzuweisen. Daher wurde die Thermolyse bei 150°C/12 Torr wiederholt. SC des Destillats (ca. 300 mg) über 70 g Kieselgel (Toluol/Aceton 9:1) lieferte 110 mg (26%) **14f** ($R_F = 0.50$), aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 33–35°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.47$ (t; 3H, CH_2CH_3), 2.62 (s; 3H, COCH_3), 2.83 (s; 3H, 4-CH_3), 4.53 (q; 2H, CH_2CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (213.2) Ber. C 50.70 H 5.20 N 6.57 S 15.04
Gef. C 50.64 H 5.17 N 6.54 S 14.86

5-Benzoyl-4-methyl-2-thiazolcarbonsäure-ethylester (14i): 149 mg (0.50 mmol) **2i** und 75 mg (0.56 mmol) **6** wurden in einem kleinen Kugelrohr unter Ar und Rotieren 15 min auf 150°C erhitzt. Anschließend wurde bei 12 Torr und gleicher Badtemp. destilliert. SC des rohen Destillats über 20 g Kieselgel (Toluol/Aceton 19:1) lieferte 25 mg (18%) **14i** ($R_F = 0.38$), aus PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 74–75°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.47$ (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.69 (s; 3H, 4-CH_3), 4.52 (q; 2H, OCH_2), 7.53 (m; 2H, Aromaten-H), 7.65 (m; 1H, Aromaten-H), 7.85 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (275.3) Ber. C 61.07 H 4.77 N 5.09 S 11.64
Gef. C 60.93 H 4.86 N 4.90 S 11.45

*Umsetzung der Epoxypophphonate **2** mit 2-Pyridylessigsäure-ethylester (**16**), 2-Aminopyridin (**17**) und 2-Aminopyrimidin (**18**) zu den (1-Hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonaten **19–21***

Allgemeine Vorschrift: Eine etwa 1 M Lösung von 10.0 mmol **2** wird in dem aus Tab. 6 ersichtlichen Lösungsmittel mit 1.1 Äquivv. des ambidenten Nucleophils zum Sieden erhitzt, bis laut DC kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist (Reaktionszeiten s. Tab. 6). Details zur Isolierung der Produkte und deren analytischen Daten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

3-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]-2-methyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (19a**):** Nach 24 h wurde die Ethanolösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 4:1) chromatographiert. Dabei wurden 2.02 g (51%) **19a** erhalten ($R_F = 0.19$, fluoreszierend), aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 145–147°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.94$ (d; 3H), 1.14 (d; 3H), 1.28 (d; 3H) und 1.31 (d; 3H) [zusammen 12H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.40 (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.37 (d, $^5J_{\text{HP}} \approx 2$ Hz; 3H, 2- CH_3); 4.31 (q, 2H, OCH_2), 4.41 (m; 1H, OCH), 4.75 (m; 1H, OCH); 5.39 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.0$ Hz; 1H, PCH), 6.63 (dt, $J_{6,7} \approx J_{6,5} \approx 7$, $J_{6,8} \approx 1.1$ Hz; 1H, 6-H), 7.00 (dd, $J_{7,8} = 9.1$, $J_{7,6} = 7.1$ Hz; 1H, 7-H), 8.07 (d, $J_{8,7} = 9.1$ Hz; 1H, 8-H), 8.79 (d; $J_{5,6} = 7.1$ Hz; 1H, 5-H), OH nicht zu lokalisieren.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$ (397.5) Ber. C 57.41 H 7.11 N 3.52 Gef. C 57.16 H 7.07 N 3.50

3-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]-2-ethyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (19b**):** Nach 72 h wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 9:1) chromatographiert ($R_F = 0.15$, fluoreszierend). Ausb. 820 mg (20%), aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 120–122°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.92$ (d; 3H), 1.18 (d; 3H) und 1.35 (d; 6H) [zusammen 12H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.24 (t; 3H, 2- CH_2CH_3), 1.43 (t; 3H, OCH_2CH_3), 2.94 (m; 2H, 2- CH_2), 3.29 (br d; 1H, mit D_2O austauschbar, 1H, OH), 4.37 (q; 2H, OCH_2), 4.49 (m; 1H, OCH), 4.81 (m; 1H, OCH), 5.42 (d, $^2J_{\text{PH}} = 15.7$ Hz; 1H, PCH), 6.69 (dt, $J_{6,7} \approx J_{6,5} \approx 6.9$, $J_{6,8} \approx 1.3$ Hz; 1H, 6-H), 7.05 (br. t; 1H, 7-H), 8.17 (br. d, $J_{8,7} = 8.9$ Hz; 1H, 8-H), 8.81 (dd; $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,7} \approx 1$ Hz; 1H; 5-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$ (411.4) Ber. C 58.34 H 7.35 N 3.40 Gef. C 58.55 H 7.44 N 3.37

3-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]-2-phenyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (19e**):** Nach 9 d wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 9:1) chromatographiert ($R_F = 0.15$, fluoreszierend). Ausb. 2.30 g (50%), aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 150–153°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.98$ (d; 3H), 1.18 (d; 3H), 1.19 (d; 3H) und 1.29 (d; 3H) [zusammen 12H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.10 (t; 3H, OCH_2CH_3), 3.34 (dd, $^3J_{\text{HP}} = 14.7$, $J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar; OH), 4.13 (q; 2H, OCH_2), 4.54 (m; 1H, OCH), 4.71 (m; 1H, OCH), 5.18 (dd, $^2J_{\text{PH}} = 15.8$, $J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz; 1H, PCH), 6.74 (dt, $J_{6,7} \approx J_{6,5} \approx 6.9$, $J_{6,8} \approx 1.2$ Hz; 1H, 6-H), 7.14 (br. t; 1H, 7-H), 7.39 (m; 5H, Aromaten-H), 8.27 (br. d; $J_{8,7} \approx 9$ Hz; 1H, 8-H), 8.89 (br. d, $J_{5,6} \approx 7$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$ (459.5) Ber. C 62.73 H 6.58 N 3.05 Gef. C 62.64 H 6.52 N 3.01

Umsetzung von **2a mit 2-Aminopyridin: Darstellung von **20a** neben **22a**:** Nach 24 h wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert. Dabei wurden nacheinander 560 mg (14%) **22a** ($R_F = 0.37$, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 140–142°C) und 1.50 g (46%) **20a** ($R_F = 0.25$, aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 80°C) erhalten.

[*(2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)(2-pyridinylamino)methyl*]phosphonsäure-diisopropylester (22a**):** $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.75$, 1.20, 1.25 und 1.35 [4d; je 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.64 (d, $^5J_{\text{PH}} \approx 2$ Hz; 3H, 2- CH_3), 4.43 und 4.82 (2m; je 1H, OCH), 5.59 (br. t, $^3J_{\text{HH}} \approx ^3J_{\text{HP}} \approx 8$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, NH), 6.00 (dd, $^2J_{\text{PH}} = 26.5$, $^3J_{\text{HH}} \approx 8$ Hz; 1H,

Tab. 6. Umsetzung der Epoxyporphonate **2** mit **16**–**18** zu den bicyclischen (1-Hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonaten **19**–**21** und deren Spaltung zu den Carbonylverbindungen **23**–**25**

Ep-oxid	Nucleophil	Lösungs-mittel	Reak-tions-zeit	Phos-pho-nat	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Dauer d. Alkali-spaltung	Carbonyl-Verb.	Aust. (%)	Schmp. (°C)
2a	16	EtOH	24 h	19a	51	145–147	1 h	23a	91	105–106
2b	16	EtOH	72 h	19b	20	120–122	3 h	23b	82	80–83
2e	16	EtOH	9 d	19e	50	150–153	4 h	23e	89	97–99
2a	17	Dioxan	24 h	20a^{a)}	46	80	4 h	24a	94	115–118
2b	17	Dioxan	72 h	20b^{b)}	59	114–116	5 h	24b	95	42–43
2c	17	Dioxan	72 h	20c^{c)}	31	127–129	—	—	—	—
2e	17	EtOH	4 d	20e	64	156–159	2 h	24e	95	141–143
2a	18	EtOH	48 h	21a	52	168–170	1 h	25a	74	165–167
2b	18	EtOH	72 h	21b	43	157–159	2.5 h	25b	89	119–120
2c	18	EtOH	4 d	21c	46	204–206	4 h	25c	98	140–142
2d	18	EtOH	8 d	21d	39	184–186	—	—	—	—
2e	18	EtOH	4 d	21e	57	200–203	2.5 h	25e	90	173–175
2f	18	EtOH	43 h	21f	18	—	—	—	—	—
2f	18	<i>i</i> PrOH ^{d)}	7 h	—	—	—	—	25f	34	118–120

^{a)} Neben 14% **22a**. — ^{b)} Neben 22% **22b**. — ^{c)} Neben 16% **22c**. — ^{d)} Umsetzung im Bombenrohr bei 140 °C.

PCH), 6.44 (d, $J_{3',4'} = 8.5$ Hz; 1H, 3'-H), 6.58 (t; 1H, 5'-H), 6.77 (t; 1H, 6-H), 7.12 (t; 1H, 7-H), 7.34 (t; 1H, 4'-H), 7.49 (d; $J_{8,7} = 8.9$ Hz; 1H, 8-H), 8.06 (d; $J_{6,5'} = 5.6$ Hz; 1H, 6'-H), 8.64 (d; $J_{5,6} = 7$ Hz; 1H, 5-H).

$C_{20}H_{27}N_4O_3P$ (402.4) Ber. C 59.69 H 6.76 N 13.92 Gef. C 58.91 H 6.78 N 13.64

[*Hydroxy(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (20a): 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 0.94$ (d; 3H), 1.18 (d; 3H) und 1.32 (2 überlagerte d; 6H) [$OCH(CH_3)_2$], 1.99 (br. s; 3H, 2-CH₃); 4.48 (m; 1H, OCH), 4.83 (m; 1H, OCH), 5.23 (d, $J_{HP} = 16.9$ Hz; 1H, PCH), 6.70 (br. t; 1H, 6-H), 7.10 (br. t; 1H, 7-H), 7.29 (br. d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 8.80 (br. d, $J_{5,6} = 7.1$ Hz; 1H, 5-H), OH nicht zu lokalisieren.*

$C_{15}H_{23}N_2O_4P$ (326.4) Ber. C 55.20 H 7.12 N 8.58 Gef. C 54.80 H 7.27 N 8.12

Umsetzung von 2b mit 2-Aminopyridin: Darstellung von 20b neben 22b: Nach 72 h wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert. Dabei wurden nacheinander 830 mg (20%) 22b ($R_F = 0.50$, aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 152–154°C) und 2.0 g (59%) 20b ($R_F = 0.36$, aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 114–116°C erhalten.

[*(2-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)(2-pyridinylamino)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (22b): 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 0.71$ (d; 3H), 1.19 (d; 3H), 1.25 (d; 3H) und 1.35 (d; 3H) [$OCH(CH_3)_2$], 1.42 (t; 3H, CH_2CH_3), 3.02 (br. q; 2H, 2-CH₂), 4.43 (m; 1H, OCH), 4.82 (m; 1H, OCH), 5.52 (t, $J_{HP} = J_{HH} = 8.5$ Hz; 1H, mit D₂O austauschbar, NH), 6.07 (dd, $J_{HP} = 26.5$, $J_{HH} = 8.5$ Hz; 1H, PCH), 6.44 (d, $J_{3',4'} = 8.8$ Hz; 1H, 3'-H), 6.58 (t; 1H, 5'-H), 6.77 (t; 1H, 6-H), 7.11 (t; 1H, 7-H), 7.34 (t; 1H, 4'-H), 7.52 (d, $J_{7,8} = 9.1$ Hz; 1H, 8-H), 8.07 (d; 1H, $J_{6,5'} = 5.6$ Hz; 1H, 6'-H), 8.68 (d; $J_{5,6} = 7.3$ Hz; 1H, 5-H).*

$C_{21}H_{29}N_4O_3P$ (416.5) Ber. C 60.56 H 7.02 N 13.45 Gef. C 59.83 H 7.02 N 13.23

[*(2-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)hydroxymethyl]phosphonsäure-diisopropylester (20b): 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 0.93$ (d; 3H), 1.19 (d, 3H), 1.31 (d; 3H) und 1.32 (d; 3H) [$OCH(CH_3)_2$], 1.05 (t; 3H, CH_2CH_3), 2.38 (br. q; 2H, 2-CH₂), 4.53 (m; 1H, OCH), 4.85 (m; 1H, OCH), 5.28 (d, $J_{PH} = 16.1$ Hz; 1H, PCH), 6.39 (br. s; 1H, mit D₂O austauschbar, OH), 6.71 (br. t; 1H, 6-H), 7.11 (br. t; 1H, 7-H), 7.34 (d; $J_{8,7} = 8.3$ Hz; 1H, 8-H), 8.84 (d; $J_{5,6} = 7.0$ Hz; 1H, 5-H).*

$C_{16}H_{25}N_2O_4P$ (340.4) Ber. C 56.46 H 7.40 N 8.23 Gef. C 56.05 H 7.41 N 8.13

Umsetzung von 2c mit 2-Aminopyridin: Darstellung von 20c neben 22c: Nach 72 h wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert. Dabei wurden nacheinander 690 mg (16%) 22c ($R_F = 0.39$, fluoreszierend; aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 166–168°C) und 1.1 g (31%) 20c ($R_F = 0.29$, fluoreszierend; aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 127–129°C) erhalten.

[*(2-Isopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)(2-pyridinylamino)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (22c): 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 0.67$, 1.18, 1.25 und 1.34 (4d; je 3H, $OCH(CH_3)_2$), 1.38 und 1.46 (2d, je 3H, 2-CH(CH₃)₂), 3.54 (m; 1H, 2-CHMe₂), 4.44 (m; 1H, OCH), 4.80 (m; 1H, OCH), 5.47 (t, $J_{HH} \approx J_{HP} = 8.3$ Hz; 1H, mit D₂O austauschbar, NH), 6.13 (dd, $J_{PH} = 26.2$, $J_{HH} = 8.3$ Hz; 1H, PCH), 6.45 (d; $J_{3',4'} = 8.2$ Hz; 1H, 3'-H), 6.58 (t; 1H, 5'-H), 6.77 (t; 1H, 6-H), 7.11 (t; 1H, 7-H), 7.34 (t; 1H, 4'-H), 7.56 (d, $J_{7,8} = 8.7$ Hz; 1H, 8-H), 8.07 (d, $J_{6,5'} = 4.7$ Hz; 1H, 6'-H), 8.70 (d; $J_{5,6} = 7.0$ Hz; 1H, 5-H).*

$C_{22}H_{31}N_4O_3P$ (430.5) Ber. C 61.38 H 7.26 N 13.02 P 7.20

Gef. C 61.29 H 7.30 N 12.83 P 7.34

[2-Isopropylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]hydroxymethylphosphonsäure-diisopropylester (**20c**): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.96$ (d; 3H), 1.19 (d, 3H), 1.31 (d; 6H) [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.07 (d; 3H) und 1.25 (d; 3H) [$2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.99 (m; 1H, 2- CHMe_2), 4.56 (m; 1H, OCH), 4.83 (m; 1H, OCH), 5.43 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.2$ Hz; 1H, PCH), 6.05 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.69 (t; 1H, 6-H), 7.08 (t; 1H, 7-H), 7.32 (d, $J_{8,7} = 8.3$ Hz; 1H, 8-H), 8.82 (d, $J_{5,6} = 7.0$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (354.4) Ber. C 57.61 H 7.68 N 7.90 P 8.74
Gef. C 57.60 H 7.70 N 7.90 P 8.81

[Hydroxy(2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methylphosphonsäure-diisopropylester (**20e**): Nach 4 d wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über zwei Stufensäulen mit je 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert ($R_F = 0.59$), Ausb. 2.50 g (64%), aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 156–159 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.92$, 1.19, 1.23 und 1.31 (4d; je 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.52 (m; 1H, OCH), 4.81 (m; 1H, OCH), 5.43 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 5.57 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.1$ Hz; 1H, PCH), 6.73 (t; 1H, 6-H), 7.13 (t; 1H, 7-H), 7.26 (m; 3H, Aromaten-H), 7.38 (d; $J_{8,7} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 7.55 (m; 2H, Aromaten-H), 8.93 (d, $J_{5,6} = 7.3$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (388.4) Ber. C 61.84 H 6.49 N 7.21 Gef. C 61.61 H 6.45 N 7.11

[Hydroxy(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methylphosphonsäure-diisopropylester (**21a**): Nach 48 h wurde der aus der ethanol. Lösung erhaltene Rückstand über 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert ($R_F = 0.37$; fluoreszierend), Ausb. 1.70 g (52%), aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 168–170 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.97$ (d; 3H), 1.22 (d; 3H) und 1.34 (d; 6H) [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.10 (d, $^5J_{\text{PH}} \approx 1.5$ Hz; 3H, 2- CH_3), 4.49 (m; 1H, OCH), 4.87 (m; 1H, OCH), 5.59 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.0$ Hz; 1H, PCH), 6.75 (dd, $J_{6,7} = 4.0$, $J_{5,6} = 6.8$ Hz; 1H, 6-H), 7.63 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 8.33 (dd, $J_{7,6} = 4.0$, $J_{7,5} = 1.7$ Hz; 1H, 7-H), 9.21 (dd, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{5,7} = 1.7$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (327.4) Ber. C 51.36 H 6.79 N 12.84 Gef. C 50.90 H 6.58 N 12.73

[2-Ethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]hydroxymethylphosphonsäure-diisopropylester (**21b**): Nach 72 h wurde der aus der Reaktionslösung erhaltene Rückstand über 200 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert ($R_F = 0.53$; fluoreszierend), Ausb. 1.45 g (43%), aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 157–159 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.90$ (t; 3H, CH_2CH_3), 0.98 (d; 3H), 1.22 (d; 3H) und 1.35 (d; 6H) [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.36 (m; 2H, CH_2), 4.54 (m; 1H, OCH), 4.91 (m; 1H, OCH), 5.58 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.0$ Hz; 1H, PCH), 6.75 (dd, $J_{6,5} = 6.8$, $J_{6,7} = 4.0$ Hz; 1H, 6-H), 8.36 (dd, $J_{6,7} = 4.0$, $J_{5,7} = 1.9$ Hz; 1H, 7-H), 9.24 (dd, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{5,7} = 1.9$ Hz; 1H, 5-H), OH nicht zu lokalisieren.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (341.2) Ber. C 52.80 H 7.09 N 12.32 Gef. C 52.56 H 7.07 N 12.31

[2-Isopropylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]hydroxymethylphosphonsäure-diisopropylester (**21c**): Nach 4 d wurde der aus der Reaktionslösung erhaltene Rückstand rasch über 250 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert. Ausb. 1.65 g (46%), $R_F = 0.67$, fluoreszierend, aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 204–206 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.57$ (d; 3H), 0.98 (d; 3H), 1.18 (d; 3H), 1.23 (d; 3H), 1.31 (d; 3H) und 1.34 (d, 3H) [zusammen 18H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2 + 2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.94 (sept, 1H, 2-CH), 4.59 (m; 1H, OCH), 4.91 (m; 1H, OCH), 5.85 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.6$ Hz; 1H, PCH), 6.74 (dd, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{6,7} = 4.1$ Hz; 1H, 6-H), 7.44 (br. d; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 8.35 (dd, $J_{7,6} = 4.1$, $J_{7,5} = 1.8$ Hz; 1H, 7-H), 9.25 (dd, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{5,7} = 1.8$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (355.4) Ber. C 54.07 H 7.37 N 11.82 P 8.72
Gef. C 53.92 H 7.37 N 11.66 P 8.57

[Hydroxy[2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]methyl]phosphonsäure-diisopropylester (21d): Nach 8 d wurde der aus der Lösung erhaltene Rückstand über zwei Säulen mit je 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert ($R_F = 0.19$, fluoreszierend), Ausb. 1.45 g (39%), aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 184–186°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.47$ (d; 3H) und 0.70 (d; 3H) [$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.02 (d; 3H), 1.25 (d; 3H), 1.37 (d; 3H) und 1.40 (d; 3H) [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.83 (m; 1H, CH_2CHMe_2), 2.13 (m; 1H) und 2.37 (m; 1H) (CH_2), 4.57 (m; 1H) und 4.92 (m; 1H) (OCH), 5.61 (br. d, $^2J_{\text{PH}} = 16.1$ Hz; 1H, PCH), 6.78 (dd; $J_{6,7} = 4.1$, $J_{6,5} = 6.9$ Hz; 1H, 6-H), 7.14 (br. d, $^3J_{\text{PH}} = 20.1$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 8.41 (dd, $J_{7,6} = 4.1$, $J_{7,5} = 1.8$ Hz; 1H, 7-H), 9.29 (dd; $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,7} = 1.8$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (369.4) Ber. C 55.27 H 7.64 N 11.38 Gef. C 54.97 H 7.63 N 11.23

[Hydroxy(2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (21e): Nach 4 d wurde der aus der Ethanollösung erhaltene Rückstand über 300 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert ($R_F = 0.71$, fluoreszierend), Ausb. 2.20 g (57%); aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 200–203°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0.95$ (d; 3H), 1.19 (d; 3H), 1.27 (d; 3H) und 1.32 (d; 3H) [OCH(CH₃)₂], 4.52 (m; 1H, OCH), 4.85 (m; 1H, OCH), 5.84 (d, $^2J_{\text{PH}} = 16.3$ Hz; 1H, PCH), 6.64 (dd, $J_{6,5} = 7.5$, $J_{6,7} = 4.4$ Hz; 1H, 6-H), 7.05 (br. d; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 7.23 (m; 3H, Aromaten-H), 7.56 (m; 2H, Aromaten-H), 8.19 (dd, $J_{7,6} = 4.4$, $J_{7,5} = 1.9$ Hz; 1H, 7-H), 9.25 (dd; $J_{5,6} = 7.5$, $J_{5,7} = 1.9$ Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (389.4) Ber. C 58.60 H 6.21 N 10.79 Gef. C 58.44 H 6.27 N 10.73

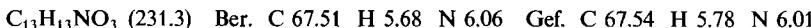
[1-Hydroxy-1-(2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)ethyl]phosphonsäure-diethylester (21f): Eine Lösung von 236 mg (1.0 mmol) **2f** und 105 mg (1.1 mmol) 2-Aminopyrimidin (**18**) in 5 ml wasserfreiem Ethanol wurde zum Sieden erhitzt und der Reaktionsverlauf mittels DC (Essigester/Methanol 5:1) verfolgt. Dabei ließen sich in der Lösung **2f** ($R_F = 0.73$), **3a** ($R_F = 0.65$), **18** ($R_F = 0.55$), **25f** ($R_F = 0.48$), 2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin ($R_F = 0.34$, fluoreszierend) und **21f** ($R_F = 0.27$, fluoreszierend) nachweisen. Nach 43 h wurde i. Vak. eingedampft. SC des Rückstands über eine Stufensäule mit 50 g Kieselgel (Laufmittel wie bei DC) lieferte nacheinander 120 mg (ca. 50%) **2f** (begleitet von ca. 10% **3a**), 80 mg einer Mischung aus 2-Aminopyrimidin und **25f** (ca. 3:2), 20 mg (15%) 2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin (laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit der in Lit.⁸²⁾ beschriebenen Substanz) und zuletzt 57 mg (18%) **21f**, welches bei der Überprüfung mittels DC wieder von **25f** begleitet war und auch bei der NMR-Untersuchung (CDCl_3) im Ausmaß von ca. 10% in Diisopropylphosphit und **25f** zerfiel. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.33$ (t; 3H) und 1.38 (t; 3H) (OCH_2CH_3), 2.10 (d, $^3J_{\text{HP}} = 16.0$ Hz; 3H, PCCH₃), 2.46 (d; $^5J_{\text{PH}} \approx 2.5$ Hz; 3H, 2-CH₃), 3.94 (m; 2H, OCH₂), 4.11 (m; 2H, OCH₂), 6.41 (br. s, 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.67 (dd, $J_{6,5} = 6.8$, $J_{6,7} = 4.2$ Hz; 1H, 6-H), 8.28 (dd, $J_{7,6} = 4.2$, $J_{7,5} = 2.1$ Hz; 1H, 7-H), 9.39 (dd, $J_{5,6} = 6.8$, $J_{5,7} = 2.1$ Hz; 1H, 5-H).

Darstellung der 3-Formylindolizine, -imidazo[1,2-a]pyridine und -imidazo[1,2-a]pyrimidine 23–25 durch Alkalispaltung der (1-Hetaryl-1-hydroxyalkyl)phosphonate 19–21

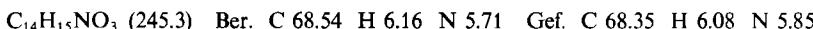
Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung bzw. Suspension von 1.0 mmol **19–21** in 15 ml 0.5 N NaOH wird bei Raumtemp. solange gerührt, bis laut DC kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist (Reaktionszeiten s. Tab. 6). Details zur Isolierung der Produkte und analytische Daten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

3-Formyl-2-methyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (23a): Nach 1 h wurde mit Eis/Wasser gekühlt und **23a** (210 mg, 91%) abgesaugt. Aus Ether farblose Nadeln vom Schmp. 105–106°C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.50$ (t; 3H, CH_2CH_3), 2.87 (s; 3H, 2-CH₃), 4.45

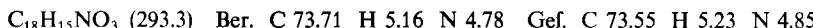
(q; 2 H, OCH₂), 7.07 (dt, $J_{6,7} = J_{6,5} = 6.9$, $J_{6,8} = 1.2$ Hz; 1 H, 6-H), 7.47 (ddd, $J_{7,8} = 9.1$, $J_{7,6} = 6.9$, $J_{7,5} = 1.2$ Hz; 1 H, 7-H), 8.38 (td; $J_{8,7} = 9.1$, $J_{8,6} = 1.2$ Hz; 1 H, 8-H), 9.87 (td, $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,7} = 1.2$ Hz; 1 H, 5-H), 10.03 (s; 1 H, CHO).



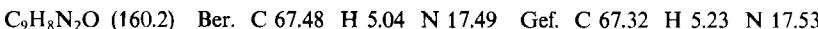
2-Ethyl-3-formyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (23b): Nach 3 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 20 g Kieselgel (Dichlormethan/Essigester 9:1) filtriert. Ausb. 200 mg (82%); aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 80–83°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.39$ (t; 3 H, 2-CH₂CH₃), 1.48 (t; 3 H, OCH₂CH₃), 3.30 (q; 2 H, 2-CH₂), 4.44 (q; 2 H, OCH₂), 7.03 (dt, $J_{6,7} \approx J_{6,5} \approx 7$, $J_{6,8} \approx 1$ Hz; 1 H, 6-H), 7.44 (ddd, $J_{7,8} = 9$, $J_{7,6} = 7$, $J_{7,5} \approx 1$ Hz; 1 H, 7-H), 8.37 (br. d, $J_{7,8} \approx 9$ Hz; 1 H, 8-H), 9.84 (br. d; $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 9.98 (s; 1 H, CHO).



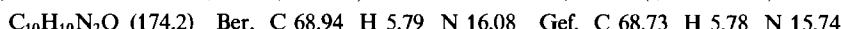
3-Formyl-2-phenyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (23e): Nach 4 h wurde mit Eis/Wasser gekühlt und **23e** (260 mg, 89%) abgesaugt. Aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 97–99°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.10$ (t; 3 H, OCH₂CH₃), 4.17 (q; 2 H, OCH₂), 7.10 (dt, $J_{6,7} = J_{6,5} = 6.9$, $J_{6,8} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 6-H), 7.41 (s; 5 H, Aromaten-H), 7.47 (ddd, $J_{7,8} = 8.9$, $J_{7,6} = 6.9$, $J_{7,5} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 7-H), 8.44 (br. d; $J_{8,7} = 8.9$ Hz; 1 H, 8-H), 9.44 (s; 1 H, CHO), 9.80 (br. d; $J_{5,6} = 6.9$ Hz; 1 H, 5-H).



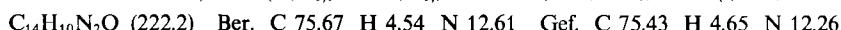
2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd (24a): Nach 4 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft und **24a** [150 mg (94%)] aus Ether umkristallisiert: Schmp. 115–118°C (Lit.⁷⁴) 107–109.5°C, Lit.⁷³ 122–123°C). Die Verbindung ist laut ¹H-NMR-Spektrum identisch mit der in Lit.⁷⁴ beschriebenen. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 2.74$ (s; 3 H, CH₃), 7.09 (dt, $J_{6,5} = J_{6,7} = 6.9$; $J_{6,8} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 6-H), 7.54 (ddd, $J_{7,8} = 8.6$, $J_{7,6} = 6.9$, $J_{7,5} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 7-H), 7.69 (br. d, $J_{7,8} = 8.6$ Hz; 1 H, 8-H), 9.52 (br. d, $J_{5,6} = 6.9$ Hz; 1 H, 5-H), 10.03 (s; 1 H, CHO).



2-Ethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd (24b): Nach 5 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 20 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert. Ausb. 165 mg (95%); aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 42–43°C. – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1.48$ (t; 3 H, CH₂CH₃), 3.10 (q; 2 H, CH₂CH₃), 7.10 (dt, $J_{6,5} \approx J_{6,7} \approx 6.9$ Hz; $J_{6,8} \approx 1$ Hz; 1 H, 6-H), 7.55 (ddd, $J_{7,6} = 6.9$, $J_{7,8} = 9.0$, $J_{7,5} \approx 1$ Hz; 1 H, 7-H), 7.73 (br. d, $J_{7,8} = 9.0$ Hz; 1 H, 8-H), 9.55 (br. d, $J_{5,6} = 6.9$ Hz; 1 H, 5-H), 10.04 (s; 1 H, CHO).



2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd (24e): Nach 2 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrockneten Extrakte wurden i. Vak. eingedampft und **24e** (210 mg, 95%) aus Ether/PE (40°C) umkristallisiert: Schmp. 141–143°C (Lit.⁶⁹) 145–146°C, Lit.⁷⁰ 147–148°C). – ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 7.15$ (dt, $J_{6,5} = J_{6,7} = 6.9$, $J_{6,8} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 6-H), 7.56 (m; 3 H, Aromaten-H), 7.61 (m; 1 H, 7-H), 7.85 (m; 3 H, 2 Aromaten-H + 8-H), 9.68 (td; $J_{5,6} = 6.9$, $J_{5,7} \approx 1.3$ Hz; 1 H, 5-H), 10.09 (s; 1 H, CHO).



2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd (25a): Nach 1 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. einge-

dampft. Ausb. 120 mg (74%), aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 165–167°C. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 2.80 (s; 3H, CH₃), 7.16 (dd, $J_{6,7}$ = 4.3, $J_{6,5}$ = 6.7 Hz; 1H, 6-H); 8.78 (dd, $J_{6,7}$ = 4.3, $J_{5,7}$ = 2.1 Hz; 1H, 7-H), 9.76 (dd, $J_{5,6}$ = 6.7, $J_{5,7}$ = 2.1 Hz; 1H, 5-H), 10.07 (s; 1H, CHO).

$C_8H_7N_3O$ (161.2) Ber. C 59.61 H 4.38 N 26.07 Gef. C 59.37 H 4.41 N 25.31

2-Ethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd (25b): Nach 2.5 h wurde mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrocknete organische Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 40 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 155 mg (89%), aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 119–120°C. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.51 (t; 3H, CH₂CH₃), 3.16 (q; 2H, CH₂CH₃), 7.16 (dd, $J_{6,7}$ = 4.2, $J_{6,5}$ = 6.6 Hz; 1H, 6-H), 8.78 (dd, $J_{7,6}$ = 4.2, $J_{7,5}$ = 2.0 Hz; 1H, 7-H), 9.76 (dd, $J_{5,6}$ = 6.6, $J_{5,7}$ = 2.0 Hz; 1H, 5-H), 10.09 (s; 1H, CHO).

$C_9H_9N_3O$ (175.2) Ber. C 61.70 H 5.18 N 23.99 Gef. C 61.93 H 5.32 N 24.06

2-Isopropylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd (25c): Nach 4 h wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die über Na₂SO₄ getrocknete organische Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 185 mg (98%); aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 140–142°C. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 1.51 (d; 6H, CH(CH₃)₂), 3.61 (sept; 1H, CHMe₂), 7.14 (dd, $J_{5,6}$ = 6.8, $J_{6,7}$ = 4.2 Hz; 1H, 6-H), 8.78 (dd, $J_{7,6}$ = 4.2, $J_{7,5}$ = 2.0 Hz; 1H, 7-H), 9.76 (dd, $J_{5,6}$ = 6.8, $J_{5,7}$ = 2.0 Hz; 1H, 5-H), 10.12 (s; 1H, CHO).

$C_{10}H_{11}N_3O$ (189.2) Ber. C 63.42 H 5.86 N 22.21 Gef. C 63.29 H 5.88 N 21.70

2-Phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd (25e): Nach 2.5 h wurde mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 200 mg (90%), aus Ether/PE (40°C) farblose Kristalle vom Schmp. 173–175°C. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 7.21 (dd, $J_{6,5}$ = 7.1, $J_{6,7}$ = 4.4 Hz; 1H, 6-H), 7.57 (m; 3H, Aromaten-H), 7.92 (m; 2H, Aromaten-H), 8.84 (dd, $J_{7,6}$ = 4.4, $J_{7,5}$ = 2.0 Hz; 1H, 7-H), 9.91 (dd, $J_{5,6}$ = 7.1, $J_{5,7}$ = 2.0 Hz; 1H, 5-H), 10.14 (s; 1H, CHO).

$C_{11}H_{12}N_3O$ (223.2) Ber. C 69.95 H 4.06 N 18.83 Gef. C 69.70 H 4.20 N 18.48

1-(2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)ethanon (25f): Eine Lösung von 236 mg (1.0 mmol) **2f** und 95 mg (1.0 mmol) **18** in 5 ml wasserfreiem Isopropylalkohol wurde in einem Bombenrohr 7 h auf 140°C erhitzt, dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 40 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) chromatographiert. Ausb. 60 mg (34%), R_F = 0.23; aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 118–120°C. – ¹H-NMR (250 MHz): δ = 2.65 (s; 3H, COCH₃), 2.87 (s; 3H, 2-CH₃), 7.11 (dd, $J_{6,5}$ = 6.8, $J_{6,7}$ = 4.2 Hz; 1H, 6-H), 8.73 (dd, $J_{7,6}$ = 4.2, $J_{7,5}$ = 2.1 Hz; 1H, 7-H), 9.97 (dd, $J_{5,6}$ = 6.8, $J_{5,7}$ = 2.1 Hz; 1H, 5-H).

$C_9H_9N_3O$ (175.2) Ber. C 61.69 H 5.18 N 23.99 Gef. C 61.27 H 5.15 N 23.63

Umsetzung von **2a mit Cytosin (**26**) zu 3-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]2-methylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (**27a**) neben 2-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]3-methylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (**28a**):** Eine Lösung von 250 mg (1.0 mmol) **2a** in 15 ml wasserfreiem Isopropylalkohol wurde zusammen mit 133 mg (1.2 mmol) **26** unter Röhren 14 d zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand über 40 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert. Dabei wurden 175 mg (51%) einer Mischung von **27a** und **28a** (R_F ≈ 0.3) in Form farbloser Kristalle erhalten [Isomerenverhältnis, ermittelt aus der Integration der =CMe-Signale im ¹H-NMR-Spektrum: **27a** (2.38 d): **28a** (2.68 d) ≈ 5:4].

SC an einer Stufensäule mit 100 g Kieselgel (Laufmittel wie oben) lieferte einheitliches **27a** ($R_F = 0.31$) aus Essigester/Methanol, farblose Kristalle vom Schmp. 172–173°C. **28a** ($R_F = 0.27$) konnte nicht isomerenfrei erhalten werden.

27a: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.06, 1.31, 1.47$ und 1.51 [4d; je 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.38 (d; $J_{\text{PH}} \approx 4$ Hz; 3H, $2-\text{CH}_3$), 4.56 und 4.93 (2m; je 1H, OCH), 5.18 (dd, $J_{\text{PH}} = 16.8$, $J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz; 1H, PCH), 6.50 (d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 6.87 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.89 (d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 7-H), 11.44 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (343.4) Ber. C 48.97 H 6.47 N 12.24 Gef. C 48.37 H 6.16 N 11.83

Alkalispaltung von 27a zu 5,6-Dihydro-2-methyl-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-3-carboxaldehyd (29a): Eine Suspension von 343 mg (1.0 mmol) **27a** in 15 ml 0.5 n NaOH wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 1 n HCl neutralisiert, i. Vak. eingedampft und der bei 0.01 Torr getrocknete Rückstand über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 160 mg (94%), $R_F = 0.51$, aus Methanol farblose Kristalle vom Zers.-P. 295°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.55$ (s; 3H, CH_3), 6.67 (d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 7.52 (d; $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 7-H), 10.68 (s; 1H, CHO), NH nicht zu lokalisieren.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (177.2) Ber. C 54.23 H 3.99 N 23.72 Gef. C 54.08 H 4.17 N 23.42

Alkalispaltung von 27a + 28a: 343 mg (1.0 mmol) des aus der Umsetzung von **2a** mit **26** erhaltenen Isomerengemisches wurden mit 0.5 n NaOH umgesetzt, wie bei der Darstellung von **29a** angegeben. Filtrieren über 20 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 155 mg (91%) **29a** + **30a** (Isomerenverhältnis $\approx 5:4$, nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). Durch SC an einer Stufensäule mit 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) konnte das Isomeren-gemisch weitgehend in die Komponenten getrennt werden: **30a** ($R_F = 0.57$, aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Zers.-P. 290°C); **29a** ($R_F = 0.51$), identisch mit dem durch Alkalispaltung von **27a** erhaltenen Aldehyd.

5,6-Dihydro-3-methyl-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-carboxaldehyd (30a): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.94$ (s; 3H, CH_3), 6.48 (d, $J_{8,7} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 7.26 (d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 7-H), 10.02 (s; 1H, CHO), NH: sehr breites Signal bei ≈ 11.5 .

Umsetzung von 2b mit 26 zu 3-[(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]-2-ethylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (27b) neben 2-[*(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl*]-3-ethylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (28b):* Eine Lösung von 1.66 g (6.3 mmol) **2b** in 100 ml wasserfreiem Isopropylalkohol wurde zusammen mit 777 mg (7.0 mmol) **26** 16 d unter Rühren zum Sieden erhitzt, dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand über 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) filtriert. Dabei wurden 1.42 g (63%) einer Mischung aus **27b** und **28b** ($R_F \approx 0.4$) in Form farbloser Kristalle erhalten [Isomerenverhältnis $\approx 7:3$, ermittelt aus der Integration der $=\text{C}-\text{CH}_2$ -Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: **27b** (2.71, m), **28b** (3.10, m)].

SC an einer Stufensäule mit 250 g Kieselgel (Laufmittel wie oben) lieferte einheitliches **27b** ($R_F = 0.42$, aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 145–148°C); **28b** ($R_F = 0.38$) konnte nicht isomerenfrei erhalten werden. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.05$, 1.31 , 1.46 und 1.51 [4d; je 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.37 (t; 3H, $2-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.71 (m; 2H, $2-\text{CH}_2$), 4.58 und 4.94 (2m; je 1H, OCH), 5.20 (dd, $J_{\text{PH}} = 16.8$, $J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz; 1H, PCH), 6.52 (d, $J_{7,8} = 8.0$ Hz; 1H, 8-H), 6.83 (d; $J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.91 (br. d, $J \approx 8$ Hz; 1H, 7-H), 11.45 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (357.3) Ber. C 50.42 H 6.77 N 11.76 P 8.67
Gef. C 50.15 H 6.71 N 11.58 P 8.99

Alkalispaltung von 27b zu 2-Ethyl-5,6-dihydro-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-3-carboxaldehyd (29b): Eine Suspension von 179 mg (0.50 mmol) 27b in 4 ml 0.5 N NaOH wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 1 N HCl neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Der bei 0.01 Torr getrocknete Rückstand wurde über 20 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert und lieferte 89 mg (84%) 29b ($R_F = 0.53$), aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 202–206 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.23$ (t; 3H, CH_3), 2.98 (q; 2H, CH_2), 6.72 (d, $J_{7,8} = 7.3$ Hz; 1H, 8-H), 7.53 (d, $J_{7,8} = 7.3$ Hz; 1H, 7-H), 10.70 (s; 1H, CHO), NH: sehr breites Signal bei ca. 12.1.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ (191.2) Ber. C 56.33 H 4.74 N 21.98 Gef. C 56.00 H 4.77 N 21.58

Alkalispaltung von 27b + 28b: 357 mg (1.0 mmol) der aus der Umsetzung von 2b mit 26 erhaltenen Isomerenmischung wurde mit 0.5 N NaOH umgesetzt, wie bei 29b angegeben. Filtrieren über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) lieferte 140 mg (73%) 29b + 30b (Isomerenverhältnis $\approx 7:3$, nach $^1\text{H-NMR}$). Durch SC an einer Stufensäule mit 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) konnte die Mischung weitgehend in ihre Komponenten getrennt werden. 30b ($R_F = 0.57$, aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 231–233 °C), 29b ($R_F = 0.53$, identisch mit dem aus der Alkalispaltung von 27b erhaltenen Aldehyd).

3-Ethyl-5,6-dihydro-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-carboxaldehyd (30b): $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.27$ (t; 3H, CH_3), 6.53 (d, $J_{7,8} = 7.5$ Hz; 1H, 8-H), 7.26 (d, $J_{7,8} = 7.5$ Hz; 1H, 7-H), 10.05 (s; 1H, CHO), NH: sehr breites Signal bei ca. 11.5, CH_2CH_3 von den Signalen des Lösungsmittels überlagert (ca. 3.5).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ (191.2) Ber. C 56.33 H 4.74 N 21.98 Gef. C 55.96 H 4.75 N 21.90

Umsetzung von 2e mit 26 zu 3-[(Diisopropoxyphosphinyl)hydroxymethyl]-2-phenylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (27e): Eine Lösung von 1.47 g (4.7 mmol) 2e in 100 ml wasserfreiem Isopropylalkohol wurde zusammen mit 555 mg (5.0 mmol) 26 unter Rühren 24 d zum Sieden erhitzt, dann i. Vak. eingedampft und der Rückstand über eine Stufensäule mit 150 g Kieselgel (Essigester/Methanol 5:1) chromatographiert. Dabei wurden 610 mg 27e ($R_F = 0.64$, aus Dichlormethan/Ether farblose Kristalle vom Schmp. 148–150 °C) und 470 mg einer Mischung aus 27e und 28e (Isomerenverhältnis nach $^1\text{H-NMR}$ ca. 3:2) erhalten. Gesamtausb. 57%.

27e: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.00$, 1.20, 1.45 und 1.47 (4d; je 3H, $(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.55 und 4.93 (2m; je 1H, OCH), 5.49 (dd, $J_{\text{PH}} = 18.3$, $J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz; 1H, PCH), 6.61 (d, $J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz; 1H, mit D_2O austauschbar, OH), 6.62 (d, $J_{8,7} = 7.4$ Hz; 1H, 8-H), 7.00 (br. dd; 1H, 7-H), 7.49 (m; 3H, Aromaten-H), 7.75 (m; 2H, Aromaten-H), 11.56 (br. s; 1H, mit D_2O austauschbar, NH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (405.4) Ber. C 56.29 H 5.98 N 10.37 P 7.64
Gef. C 56.13 H 5.97 N 10.23 P 7.71

Alkalispaltung von 27e zu 5,6-Dihydro-2-phenyl-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-3-carboxaldehyd (29e): Eine Suspension von 202 mg (0.50 mmol) 27e in 10 ml 0.5 N NaOH wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 1 N HCl neutralisiert, i. Vak. eingedampft und der bei 0.01 Torr getrocknete Rückstand über 30 g Kieselgel (Essigester/Methanol 19:1) filtriert. Ausb. 110 mg (92%) 29e, $R_F = 0.70$, aus Methanol/Essigester farblose Kristalle vom Zers.-P. 285–287 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.79$ (d, $J_{8,7} = 7.0$ Hz; 1H, 8-H), 7.49 (m, 3H, Aromaten-H), 7.57 (d, $J_{7,8} = 7.0$ Hz, 1H, 7-H), 8.06 (m; 2H, Aromaten-H), 9.84 (s; 1H, CHO), 11.20 (br. s, mit D_2O austauschbar, NH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ (239.2) Ber. C 65.27 H 3.79 N 17.57 Gef. C 65.16 H 3.91 N 17.61

- ¹⁾ B. Gallenkamp, W. Hofer, B.-W. Krüger, F. Maurer und Th. Pfister in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-M. Regitz), 4. Aufl., Bd. E2, S. 356, Thieme, Stuttgart 1982.
- ²⁾ F. Texier-Boullet und A. Foucaud, *Synthesis* **1982**, 165.
- ³⁾ H.-D. Block in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-M. Regitz), 4. Aufl., Bd. E1, S. 323, Thieme, Stuttgart 1982.
- ⁴⁾ Bayer AG (Erf. R. Lantsch), D.O.S. DE 3130431 (17. Feb. 1983) [Chem. Abstr. **98**, 197778n (1983)].
- ⁵⁾ H. Zimmer, R. E. Koenigkramer, R. L. Cepulis und D. M. Nene, *J. Org. Chem.* **45**, 2018 (1980).
- ⁶⁾ M. Mikolajczyk, W. Midura und S. Grzejszczak, *Tetrahedron Lett.* **25**, 2489 (1984).
- ⁷⁾ L. Horner und H. Roder, *Chem. Ber.* **103**, 2984 (1970).
- ⁸⁾ K. L. Erickson, *J. Org. Chem.* **38**, 1463 (1973).
- ⁹⁾ I. Shahak und E. D. Bergmann, *Isr. J. Chem.* **4**, 225 (1966).
- ¹⁰⁾ T. Hata, A. Hashizume, M. Nakajima und M. Sekine, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 363.
- ¹¹⁾ M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume und T. Hata, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4475.
- ¹²⁾ M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume und T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55**, 224 (1982).
- ¹³⁾ R. E. Koenigkramer und H. Zimmer, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1017 (1980).
- ¹⁴⁾ R. E. Koenigkramer und H. Zimmer, *J. Org. Chem.* **45**, 3994 (1980).
- ¹⁵⁾ J. Binder und E. Zbiral, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4213 (1984).
- ¹⁶⁾ E. Öhler, E. Zbiral und M. El-Badawi, *Tetrahedron Lett.* **24**, 5599 (1983).
- ¹⁷⁾ N. D. Dawson und A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5312 (1952).
- ¹⁸⁾ E. Öhler, M. El-Badawi und E. Zbiral, *Chem. Ber.* **117**, 3034 (1984).
- ¹⁹⁾ G. Penz und E. Zbiral, *Chem. Ber.* **118**, 4131 (1985), nachstehend.
- ²⁰⁾ M. Baboulene und G. Sturtz, *Phosphorus Sulfur* **5**, 87 (1978).
- ²¹⁾ Ch. Fesl und K. J. Schmidt in Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungs-mittel (R. Wegler), Bd. 1, S. 347, Springer Verlag, Berlin 1970.
- ²²⁾ I. N. Azerbaev, T. G. Sarbaev, B. D. Abiyurov und L. G. Gorelova, USSR-Pat. 257219 (11. Nov. 1969) [Chem. Abstr. **72**, 132969u (1970)].
- ²³⁾ E. D. Korn, D. G. Dearborn, H. M. Fales und E. A. Sokolovski, *J. Biol. Chem.* **248**, 2257 (1973).
- ²⁴⁾ E. D. Korn, D. G. Dearborn und P. L. Wright, *J. Biol. Chem.* **299**, 3335 (1974).
- ²⁵⁾ M. J. Brienne, J. Jacques, M. C. Briano und E. Surcouf, *Nouv. J. Chim.* **2**, 19 (1978).
- ²⁶⁾ T. Ogita, S. Gunji, Y. Fukazawa, A. Terahara, T. Kinoshita und H. Nagaki, *Tetrahedron Lett.* **24**, 2283 (1983).
- ²⁷⁾ J. S. Wieczorek, B. Bogdan, R. Gazcarz und Zukiewicz, Poln. Pat. PL 123716 (31. Jan. 1984) [Chem. Abstr. **101**, 130883m (1984)].
- ²⁸⁾ D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. Wolf, T. W. Miller, L. Chalet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez und S. Mochales, *Science* **166**, 122 (1969).
- ²⁹⁾ B. G. Christensen, W. J. Leanza, T. R. Beattie, A. A. Patchett, B. H. Arison, R. Ormond, F. K. Kuehl jr., G. Albers-Schonberg und O. Jardetzky, *Science* **166**, 123 (1969).
- ³⁰⁾ D. Redmore, *Chem. Rev.* **71**, 315 (1971).
- ³¹⁾ P. Perriot, J. Villieras und J. F. Normant, *Synthesis* **1978**, 33.
- ³²⁾ P. Coutrot und P. Savignac, *Synthesis* **1978**, 34.
- ³³⁾ S. Inokawa, Y. Kawata, K. Yamamoto, H. Kawamoto und H. Yamamoto, *Carbohydr. Res.* **88**, 341 (1981).
- ³⁴⁾ G. Penz und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **113**, 1169 (1982).
- ³⁵⁾ G. Sturtz und A. Pondaven-Raphalen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 125.
- ³⁶⁾ R. H. Churi und C. E. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1824 (1966).
- ³⁷⁾ B. A. Arbusov, N. A. Polezhaeva und V. S. Vinogradova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 1146 [Chem. Abstr. **68**, 13092 k (1968)].
- ³⁸⁾ M. Sprecher und D. Kost, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 703.
- ³⁹⁾ N. N. Girotra und N. L. Wendler, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4647.
- ⁴⁰⁾ C. E. Griffin und S. K. Kundu, *J. Org. Chem.* **34**, 1532 (1969).
- ⁴¹⁾ S. Inokawa und H. Yamamoto, *Phosphorus Sulfur* **16**, 79 (1983).
- ⁴²⁾ E. Öhler, E. Haslinger und E. Zbiral, *Chem. Ber.* **115**, 1028 (1982).
- ⁴³⁾ E. Öhler und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 493 (1984).
- ⁴⁴⁾ E. Öhler und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 629 (1984).

- ⁴⁵⁾ G. Penz und E. Zbiral, Monatsh. Chem. **116** (1985), im Druck.
- ⁴⁶⁾ F. Hammerschmidt und E. Zbiral, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 492.
- ⁴⁷⁾ E. Öhler, M. El-Badawi und E. Zbiral, Monatsh. Chem. **116**, 77 (1985).
- ⁴⁸⁾ L. F. Fieser und M. Fieser in *Reagents for Organic Synthesis*, Bd. 1, S. 466, J. Wiley and Sons, New York 1967.
- ⁴⁹⁾ E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon in *Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, S. 65, Springer, Berlin 1976.
- ⁵⁰⁾ A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. **249**, 31 (1888).
- ⁵¹⁾ G. Vernin in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Thiazole and its Derivatives)*, Bd. 34/1, S. 209 (A. Weissberger und E. C. Taylor), J. Wiley and Sons, New York 1979.
- ⁵²⁾ Y. Ogata und A. Kawasaki in *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Bd. 2, S. 1 (S. Patai), Interscience, New York 1970.
- ⁵³⁾ P. Karrer und W. Graf, Helv. Chim. Acta **28**, 824 (1945).
- ⁵⁴⁾ E. R. Buchman und E. M. Richardson, J. Am. Chem. Soc. **61**, 891 (1939).
- ⁵⁵⁾ I. Simiti und A. Muresan, Rev. Roum. Chim. **21**, 1073 (1976) [Chem. Abstr. **86**, 29697u (1977)].
- ⁵⁶⁾ G. Csavassy und Z. A. Györfi, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1195.
- ⁵⁷⁾ Le Quang Toan und D. Tefas, Farmacia (Bukarest) **10**, 19 (1962) [Chem. Abstr. **58**, 3408g (1963)].
- ⁵⁸⁾ A. B. Sen und S. S. Chatterjee, J. Indian Chem. Soc. **41**, 465 (1964) [Chem. Abstr. **61**, 11982f (1964)].
- ⁵⁹⁾ A. Shafiee und A. Mazloumi, J. Heterocycl. Chem. **15**, 1455 (1978).
- ⁶⁰⁾ P. Baumgarten, A. Dornow und H. Krehl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 442 (1942).
- ⁶¹⁾ A. Silberg, A. Benko und G. Csavassy, Chem. Ber. **97**, 1684 (1964).
- ⁶²⁾ Bayer AG (Erf. A. Dorlars), D.B.P. 1182234 (26. Nov. 1964) [Chem. Abstr. **62**, 7764e (1965)].
- ⁶³⁾ M. H. Bahnar und B. K. Sabata, Indian J. Chem., Sect. B **20**, 328 (1981) [Chem. Abstr. **95**, 80820s (1981)].
- ⁶⁴⁾ A. Chatterjee und K. Padhi, Indian J. Chem., Sect. B **18**, 82 (1979) [Chem. Abstr. **91**, 211311u (1979)].
- ⁶⁵⁾ Bayer AG (Erf. A. Dorlars und K. Kaemmerer), Belg. Pat. 612839 (19. Juli 1962) [Chem. Abstr. **59**, 2831f (1963)].
- ⁶⁶⁾ T. S. Loseva, A. D. Yanina, E. E. Mikhлина und L. N. Yakhontov, Khim. Geterosikl. Soedin **1976**, 348 [Chem. Abstr. **84**, 179988n (1976)].
- ⁶⁷⁾ T. S. Loseva, A. D. Yanina, E. E. Mikhлина und L. N. Yakhontov, Khim. Geterosikl. Soedin **1976**, 209 [Chem. Abstr. **85**, 21063t (1976)].
- ⁶⁸⁾ T. S. Loseva, M. S. Goizman, L. M. Alekseeva, O. R. Shvarts, E. E. Mikhлина und L. N. Yakhontov, Khim. Geterosikl. Soedin **1978**, 802 [Chem. Abstr. **89**, 108995e (1978)].
- ⁶⁹⁾ L. Pentimalli und S. Bozzini, Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna **23**, 181 (1965) [Chem. Abstr. **63**, 14848h (1965)].
- ⁷⁰⁾ S. N. Godovikova und Ya. L. Gol'dfarb, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1965**, 1434 [Chem. Abstr. **63**, 16334d (1965)].
- ⁷¹⁾ Eastman Kodak Co. (Erf. W. J. Carpenter, J. D. Mee und D. W. Heseltine), US-Pat. 3809691 (7. Mai 1974) [Chem. Abstr. **81**, 51156k (1974)].
- ⁷²⁾ V. A. Anisimova, N. J. Avdyunina, A. F. Pozharskii, A. M. Simonov und L. N. Talanova, Khim. Geterosikl. Soedin **1980**, 528 [Chem. Abstr. **93**, 149290x (1980)].
- ⁷³⁾ L. Almirante, A. Mugnaini, N. De Toma, A. Gamba, W. Murmann und J. Hidalgo, J. Med. Chem. **13**, 1048 (1970).
- ⁷⁴⁾ E. Smakula Hand, W. W. Paudler und S. Zachow, J. Org. Chem. **42**, 3377 (1977).
- ⁷⁵⁾ W. L. Mosby in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms)*, Bd. 15/1, S. 239 (Indolizine), S. 460 (Imidazo[1,2-a]pyridine), Bd. 15/2, S. 802 (Imidazo[1,2-a]pyrimidine) (A. Weissberger und E. C. Taylor), Interscience Publishers, New York 1961.
- ⁷⁶⁾ H. L. Blewitt in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Special Topics in Heterocyclic Chemistry)*, Bd. 30, S. 117 (Imidazo[1,2-a]pyridine und Indolizine), S. 185 (Imidazo[1,2-a]pyrimidine) (A. Weissberger und E. C. Taylor), J. Wiley and Sons, New York 1977.
- ⁷⁷⁾ A. J. Elliot, H. Guzik und J. R. Soler, J. Heterocycl. Chem. **19**, 1437 (1982), und dort zitierte Literatur.
- ⁷⁸⁾ V. T. Bandurco, E. M. Wong, S. D. Levine und Z. G. Hajos, J. Med. Chem. **24**, 1455 (1981).

- ⁷⁹⁾ Ch. Ivancsics und E. Zbiral, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1934.
⁸⁰⁾ E. Smakula Hand und W. W. Paudler, Org. Magn. Reson. **14**, 52 (1980).
⁸¹⁾ Y. Tamura, Y. Sumida, Sh. Tamada und M. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. **21**, 1139 (1973).
⁸²⁾ P. Guerret, R. Jacquier und G. Maury, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 3503.
⁸³⁾ R. R. Schmidt und D. Heermann, Chem. Ber. **114**, 2825 (1981).
⁸⁴⁾ H. I. Jacobson, M. J. Griffin, S. Preis und E. V. Jensen, J. Am. Chem. Soc. **79**, 2608 (1957).
⁸⁵⁾ M. Mikolajczik und P. Balczewski, Synthesis **1984**, 691.
⁸⁶⁾ B. A. Arbusov und V. S. Vinogradova, Izv. Akad. Nauk SSSR **1957**, 284 [Chem. Abstr. **51**, 14587 (1957)].
⁸⁷⁾ C. Riou, G. Vernin, H. J. M. Dou und J. Metzger, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 2673.

[345/84]
