

Synthese der (3-Oxo-2-tosyloxy-1-alkenyl)phosphonsäuredialkylester – Synthone zur Gewinnung von (Hetaryl-methyl)-phosphonsäureestern und 2-substituierten 3-Oxophosphonsäureestern

Gottfried Penz und Erich Zbiral *

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

Eingegangen am 12. Dezember 1984

Die Alkenylphosphonsäureester **1** werden mit $\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ zu den (Dihydroxyalkyl)phosphonaten **2** oxidiert. Diese reagieren mit Tosylchlorid unter Eliminierung zu den Enoltosylaten **3**, die zu den Tosylaten **4** hydriert werden. Die Verbindungen **4** geben mit Tetrabutylammoniumcyanid bzw. -azid je nach Substrat und Reaktionsbedingungen einerseits (2-Cyan-3-oxoalkyl)phosphonsäureester **5** und (2-Azido-3-oxoalkyl)phosphonsäureester **7**, andererseits die Oxiranderivate **6** und die (2-Amino-3-oxoalkenyl)phosphonsäureester **8**. Die Tosylate **4** können weiter mit Säureamiden zu den Oxazolen **10** und mit Thiosäureamiden und Thioharnstoff zu den Thiazolen **11** umgesetzt werden. Das Oxazol **9** aus dem Azid **7a** – bei dem N und O gegenüber **10** umgekehrte Position aufweisen – dient zur Strukturzuordnung der Verbindung **10c**. **4a** wurde weiter mit β -Aminocrotonsäureester zum Pyrrolcarbonsäureester **12** und mit 2-Aminopyridin und 2-Aminopyrimidin zum Imidazo[1,2-*a*]pyridin **13** bzw. Imidazo[1,2-*a*]pyrimidin **14** umgesetzt.

Synthesis of Dialkyl (3-Oxo-2-tosyloxy-1-alkenyl)phosphonates – Synthons for Preparation of Dialkyl (Hetaryl-methyl)phosphonates and 2-Substituted Dialkyl 3-Oxophosphonates

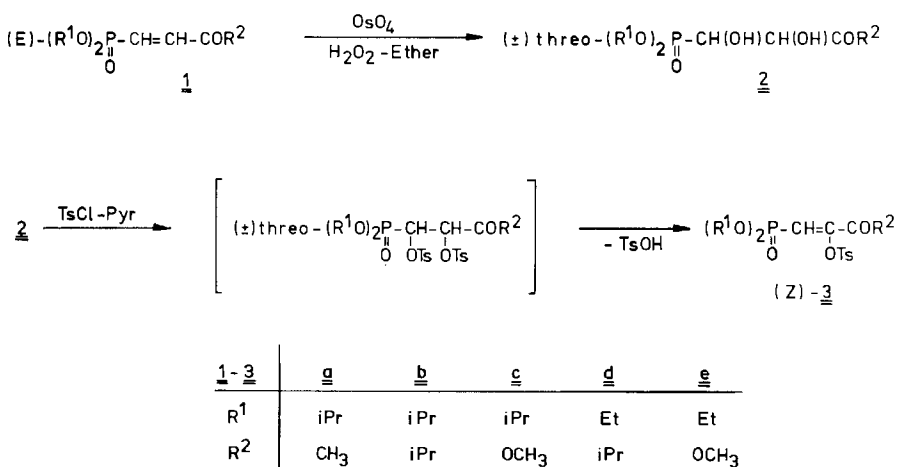
Dialkyl (3-oxo-1-alkenyl)phosphonates **1** are transformed with osmium tetroxide into *threo*-glycol derivatives **2**. The reaction of **2** with two equivalents of tosyl chloride yields the enol tosylate derivatives **3**, which are converted into dialkyl (3-oxo-2-tosyloxyalkyl)phosphonates **4** by catalytic hydrogenation. These compounds are transformed by typical substitution reactions by means of tetrabutylammonium cyanide or azide depending on the reaction conditions into the (2-cyano-3-oxoalkyl)phosphonates **5** and (2-azido-3-oxoalkyl)phosphonates **7** on one hand and to the epoxy derivatives **6** or (2-amino-3-oxo-1-alkenyl)phosphonates **8** on the other hand. The tosylates **4** are also suitable substrates for the preparation of (oxazolylmethyl)phosphonates **10** and (thiazolylmethyl)phosphonates **11** by treating with amides, thioamides, and thiourea. In comparison with **10c**, the position of oxygen and nitrogen is reversed in the oxazole derivative **9** arising from the azide **7a**. Starting from **4a** the phosphonates **12**, **13**, and **14** resulted by treating with the ambident nucleophiles 3-aminobutenoate, 2-aminopyridine, and 2-aminopyrimidine, respectively.

[(*E*)-3-Oxo-1-alkenyl]phosphonsäureester¹⁾ haben sich in mehrfacher Hinsicht als sehr geeignete Edukte zum Aufbau verschiedenartigster phosphorfreier²⁾ und die Phosphonestergruppe weiterhin tragende Folgeprodukte³⁾ erwiesen. Seit der Entdeckung sowohl von natürlichen⁴⁾ als auch synthetischen⁵⁾ biologisch aktiven Phosphonsäurederivaten ist das Interesse an gut praktikablen Synthesen von Phosphonesterderivaten,

die neuerlich leicht mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}^{(6)}$ in die freien Phosphonsäuren gespalten werden können, erheblich angestiegen. Vor diesem Hintergrund sind auch die vorliegenden Untersuchungen zu sehen.

Zunächst stießen wir auf eine unerwartet leichte Darstellungsmöglichkeit für die Titelverbindungen beim Versuch, die aus den (3-Oxo-1-alkenyl)phosphonsäure-dialkylestern **1**¹⁾ durch Hydroxylierung mit $\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{Ether}$ erhältlichen (1,2-Dihydroxy-3-oxoalkyl)phosphonsäureester **2**⁷⁾ mit TsCl/Pyridin in deren Ditosylatderivate umzuwandeln. Dabei kommt es nämlich gleich zur vollständigen Eliminierung der 1-Tosyloxygruppe unter Bildung der Enoltosylate **3**.

Schema 1



Konstitution und Konfiguration dieser Verbindungen lassen sich in analoger Weise aus ¹H- und ¹³C-NMR-Daten ableiten (Tab. 1), wie es kürzlich für die (2-Brom-3-oxo-1-alkenyl)phosphonsäureester dargelegt wurde⁸⁾. Die in Tab. 1 angeführten Daten entsprechen weitgehend den dort publizierten Werten.

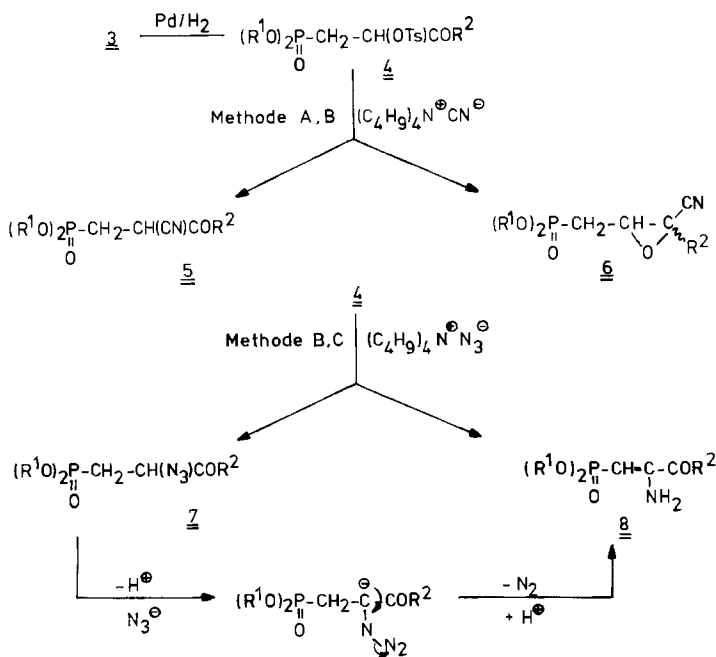
Tab. 1. Für die Zuordnung wesentliche ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der isomeren Verbindungen (Z)- und (E)-**3**. Entsprechende Daten für (2-Brom-3-oxo-1-alkenyl)phosphonsäureester finden sich in Lit.⁸⁾

3	P-C(H)=C δ ² J _{P,H}		P-C(H)=C δ ¹ J _{P,C}		P-C(H)=C δ ² J _{P,C}		C=O δ ³ J _{P,C}	
(Z)- 3a	6.31	6.0	117.11	186.3	152.23	5.1	192.83	14.7
(Z)- 3b	6.21	6.1	116.33	185.7	152.26	5.3	nm	
(Z)- 3c	6.57	6.8	119.40	186.4	145.54	3.6	161.41	18.4
(Z)- 3d	6.23	6.4	115.07	184.9	152.63	5.5	199.55	13.8
(Z)- 3e	6.60	6.4	—	—	—	—	—	—
(E)- 3b	5.70	4.2	—	—	—	—	—	—
(E)- 3d	5.72	4.6	111.44	191.0	155.58	21.5	199.04	2.7

Demnach handelt es sich bei **3** fast ausschließlich um die *Z*-konfigurierten Produkte. Phosphonat- und Tosyloxygruppe stehen *cis* zueinander, bzw. der Acylrest befindet sich in *trans*-Anordnung zur Phosphonestergruppierung. Nur in geringen Mengen findet man das andere Stereoisomere (*E*)-**3**, und zwar nur dann, wenn R^2 Isopropyl ist. Die Bildung der *Z*-konfigurierten Produkte **3** folgt, wie man Molekülmodellen entnehmen kann, einer unter polaren Reaktionsbedingungen antiperiplanaren Eliminierung von TsOH aus dem Rotameren mit der sterisch geringsten gegenseitigen Behinderung der einzelnen Substituenten.

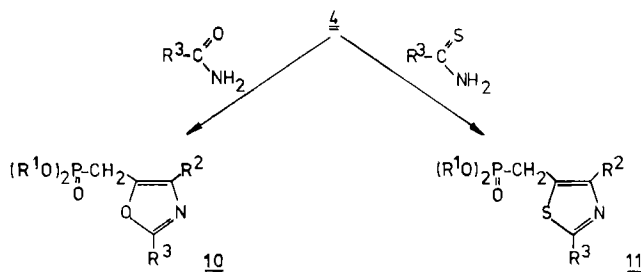
Die Enoltosylate **3** lassen sich sehr leicht und in guten Ausbeuten mit H_2 an Pd/C in die (3-Oxo-2-tosyloxyalkyl)phosphonsäureester **4** umwandeln. Bisweilen tritt in sehr geringer Menge ein einer Hydrogenolyse von TsOH entstammender (3-Oxoalkyl)phosphonsäureester auf. Die Verbindungen **4** stellen, wie in Schema 2 zusammengefaßt, präparativ nützliche Edukte für weitere strukturelle Abwandlungen dar.

Schema 2



R^1	R^2	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
iPr	CH ₃	<u>a</u>	-	<u>a</u> (A)	<u>a</u> (B)	<u>a</u> (C)
iPr	iPr	<u>b</u>	-	-	-	<u>b</u> (C)
iPr	OCH ₃	<u>c</u>	-	-	<u>c</u> (C)	-
Et	iPr	<u>d</u>	<u>d</u> (A)	-	-	-
Et	OCH ₃	<u>e</u>	<u>e</u> (B)	-	-	-

Schema 4

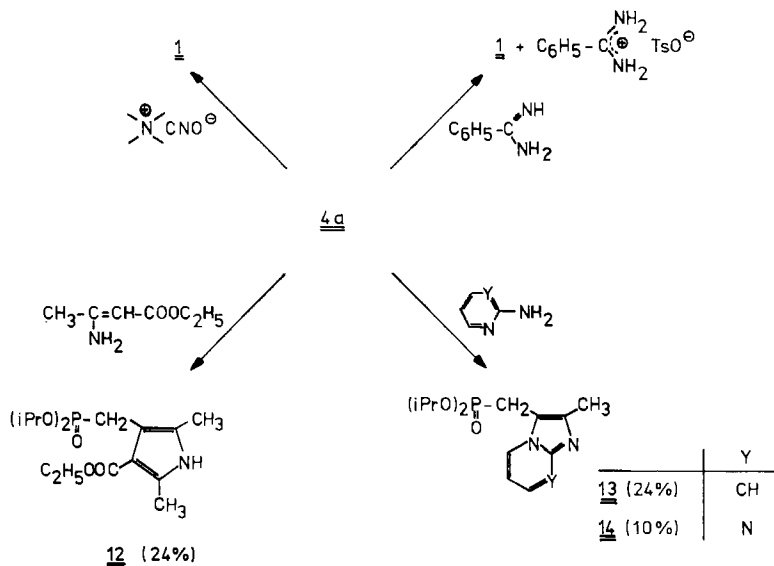


R ¹	R ²	R ³	<u>10</u>	<u>11</u>
iPr	CH ₃	CH ₃	<u>10a</u> (45%)	<u>11a</u> (64%)
iPr	iPr	CH ₃	<u>10b</u> (25%)	—
Et	iPr	CH ₃	—	<u>11b</u> (46%)
iPr	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>10c</u> (10%)	<u>11c</u> (50%)
iPr	CH ₃	H	<u>10d</u> (37%)	—
iPr	iPr	H	<u>10e</u> (44%)	—
iPr	CH ₃	NH ₂	—	<u>11f</u> (78%)
Et	iPr	NH ₂	—	<u>11g</u> (73%)

Heterocyclisierungsvorgangs. In den ¹H-NMR-Spektren von **9** und **10c** fällt ein bemerkenswertes Detail auf. In **9** liegt das Signal für die CH₃-Gruppe bei 2.41 ppm und das für die PCH₂-Gruppe bei 3.08 ppm, während in **10c** das CH₃-Signal (2.22 ppm) um 0.19 ppm zu höherem Feld und dasjenige für die PCH₂-Gruppe (3.24 ppm) um 0.16 ppm zu tieferem Feld verschoben ist. Dieses reziproke Verhalten findet eine einfache Erklärung, wenn man Oxazole als „Enolether“ betrachtet. Dann ist nämlich tatsächlich eine Hochfeldverschiebung für die CH₃-Gruppe in **10c** gegenüber dem Methylsignal von **9** infolge der erhöhten Elektronendichte zu erwarten. Die umgekehrten Verhältnisse hinsichtlich der Elektronendichte gelten dann für die chem. Verschiebung der PCH₂-Signale. Somit entspricht auch die Cyclisierungsrichtung für die Verbindungstypen **10** derjenigen aus α-Bromcarbonylverbindungen und Säureamiden¹⁶⁾.

Faßt man die Schemata 4 und 5 zusammen, so lassen sich noch einige interessante und — wie uns scheint — allgemeingültige Aussagen zum Verhalten der (3-Oxo-2-tosyloxyalkyl)phosphonsäureester **4** gegenüber Nucleophilen ableiten. Mit dem bekanntermaßen wenig nucleophilen Cyanat-Ion des Tetrabutylammoniumcyanats⁹⁾ kommt es anstelle der Substitution ausschließlich zur Eliminierungsreaktion unter Rückbildung des Ausgangsmaterials **1**, genau so wie mit Benzamidin. Diese beiden Eliminierungsreaktionen weisen also darauf hin, daß die Möglichkeit zur primären Phosphonat-Carbanionbildung vor allem durch basische Nucleophile nicht übersehen werden darf. Auf diese Weise ergibt sich auch für die geringen Ausbeuten der Imidazopyridinylmethyl- und Imidazopyrimidinylmethyl-Verbindungen **13** und **14** sowie der (Pyrrolylmethyl)phosphonester-Verbindung **12** eine plausible Erklärung. Mit dieser Betrachtung

Schema 5



tungsweise lassen sich aber auch die niedrigeren Ausbeuten an (5-Oxazolylmethyl)phosphonsäureestern **10** bei der Umsetzung von **4** mit den weniger polarisierbaren Säureamiden einerseits und die deutlich höheren Ausbeuten an 5-Thiazolylestern **11** andererseits mit den gut polarisierbaren Thioamiden in Einklang bringen.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projekts Nr. 4009. Wir danken Herrn Dr. A. Nikiforov und Herrn H. Bieler für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn Dr. W. Silhan für die Aufnahme der 250-MHz-Kernresonanzspektren und Fräulein M. Drescher für die experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, korrigiert. – Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten (Merck), Kieselgel 60 F₂₅₄, Detektion wenn möglich unter der UV-Lampe bzw. durch Bedampfen mit Iod oder durch Besprühen mit einer Lösung von KMnO₄ in Aceton. – Säulenchromatographie (SC): Bei Normaldruck Kieselgel (Merck) der Korngröße 0.063–0.2 mm, zur „flash“-SC¹⁷⁾ bei 0.5–0.7 bar und Mitteldrucksäulenchromatographie (MDSC) bei 1.5–2 bar Kieselgel (Merck) 0.040–0.063 mm. Der Verlauf der Chromatographie wurde mittels DC überprüft. – Alle Verbindungen, ausgenommen **11b, g** und **f**, fielen nach säulenchromatographischer Reinigung teils als farblose, teils als gelbe Öle an. In dieser Form wurden nach Trocknen bei 60°C/0.01 Torr die analytischen Daten erhoben. Destillationen wurden wegen der zu erwartenden hohen Siedetemperaturen nicht durchgeführt.

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian EM 360 und Bruker WM 250 bzw. Bruker WM 250 (Lösungsmittel jeweils CDCl₃, innerer Standard TMS). – IR-Spektren: Perkin-Elmer-377-Spektrometer. – Massenspektren (MS): Varian CH-7.

Die (β-Acylvinyl)phosphonate **1a, b** und **d** wurden aus Trialkylphosphit und β-Chlorvinylketonen¹⁾, **1c** und **e** aus Trialkylphosphit und 2-Bromacrylsäure-methylester¹⁸⁾ hergestellt. Die Dihydroxyphosphonate **2** wurden aus **1** mittels OsO₄ · H₂O₂ erhalten⁷⁾.

Darstellung der Enoltosylate 3: Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 10.0 mmol Diol **2** in 10 ml wasserfreiem Pyridin wird mit 5.7 g (30.0 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid bei 0°C unter Rühren vereinigt und 3–5 d bei einer Temperatur unter 5°C aufbewahrt. Dann wird Pyridin an der Ölpumpe entfernt, der Rückstand mit wasserfreiem Ether behandelt, von Ungelöstem abfiltriert, der Ether entfernt und mittels MDSC (Dichlormethan/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

(Z)-[2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-3-oxo-1-butenyl]phosphonsäure-diisopropylester (3a): Ausb. 69%, $R_F = 0.37$. – IR (CH_2Cl_2): 1715 (C=O), 1255 (P=O), 995 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.30$ und 1.33 (2 d, $J = 6.5$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.36 (s; 3H, COCH_3), 2.47 (s; 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.71 (sept, $J = 6.5$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 6.31 (d, $J = 6.0$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 7.39 und 7.93 (2 d, $J = 8.0$; 4H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 405$ (0.23%, $M + 1$), 361 (2.6, $M - 43$), 345 (2.6, $M - 59$), 319 (8, $M - 85$), 277 (70, $M - 127$), 155 (100). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{PS}$ (404.4) Ber. C 50.49 H 6.23 Gef. C 50.46 H 6.26

(Z)-[4-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-3-oxo-1-pentenyl]phosphonsäure-diisopropylester (3b): Ausb. 50%, $R_F = 0.58$. – IR (CH_2Cl_2): 1712 (C=O), 1250 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.8$ Hz; 6H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 und 1.31 (2 d, $J = 6.3$; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.46 (s; 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.21 (sept, $J = 6.8$; 1H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.66 (sept, $J = 6.3$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 6.21 (d, $J = 6.1$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 7.38 und 7.89 (2 d, $J = 8.0$; 4H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 50°C): $m/e = 433$ (0.4%, $M + 1$), 389 (4, $M - 43$), 373 (3, $M - 59$), 361 (5, $M - 71$), 305 (30, $M - 127$), 277 (90, $M - 155$), 155 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{PS}$ (432.5) Ber. C 52.76 H 6.76 Gef. C 52.52 H 6.75

(Z)-3-(Diisopropoxyphosphinyl)-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-propensäure-methylester (3c): Ausb. 80%, $R_F = 0.56$. – IR (CH_2Cl_2): 1750 (C=O), 1240 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.33$ und 1.36 (2 d, $J = 6.4$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.47 (s; 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.74 (s; 3H, CO_2CH_3), 4.73 (sept, $J = 6.4$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 6.57 (d, $J = 6.8$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 7.38 und 7.91 (d, $J = 8.0$; 4H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 421$ (0.3%, $M + 1$), 361 (10, $M - 59$), 319 (19, $M - 101$), 277 (100, $M - 143$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{PS}$ (420.4) Ber. C 48.57 H 5.99 Gef. C 48.41 H 5.94

(Z)-[4-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-3-oxo-1-pentenyl]phosphonsäure-diethylester (3d): Ausb. 65%, $R_F = 0.35$. – IR (CH_2Cl_2): 1715 (C=O), 1260 (P=O), 1025 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.13$ (d, $J = 7.0$ Hz; 6H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (t, $J = 7.5$; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.46 (s; 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.20 (sept, $J = 7.0$; 1H, COCHMe_2), 4.07 (dq, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.5$; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6.23 (d, $J = 6.4$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 7.38 und 7.88 (2 d, $J = 8.0$; 4H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 361$ (7%, $M - 43$), 333 (34, $M - 71$), 155 (87), 91 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{PS}$ (404.4) Ber. C 50.49 H 6.23 Gef. C 49.81 H 6.19

(Z)-3-(Diethoxyphosphinyl)-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-propensäure-methylester (3e): Ausb. 71%, $R_F = 0.39$. – IR (CH_2Cl_2): 1750 (C=O), 1240 (P=O), 1020 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.34$ (t, $J = 7.4$ Hz; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.46 (s; 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.73 (s; 3H, CO_2CH_3), 4.13 (dq, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.4$; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 6.60 (d, $J = 6.4$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 7.38 und 7.90 (2 d, $J = 8.0$; 4H, Aromaten-H). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 393$ (0.1%, $M + 1$), 333 (55, $M - 59$), 305 (13, $M - 87$), 155 (76), 91 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{PS}$ (392.4) Ber. C 45.91 H 5.39 Gef. C 45.60 H 5.30

Darstellung der Tosylate 4: Allgemeine Vorschrift: Jeweils 1 mmol Enoltosylat **3** wird über 0.15 g Pd-C (10%) in 100 ml wasserfreiem Methanol und 0.1 ml Eisessig hydriert. Dann wird das Substrat in 20 ml Methanol zugegeben. Nach Aufnahme der entsprechenden Menge H_2 wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die

Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels „flash“-SC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

[2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-3-oxobutyl]phosphonsäure-diisopropylester (4a): Ausb. 67%, $R_F = 0.35$. – IR (CH_2Cl_2): 1730 (C=O), 1250 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.28$ (4 d, $J = 6.35\text{ Hz}$; 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.22 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{AX} = 6.4$, $J_{BX} = 5.9$, $J_{AP} = 19.8$, $J_{BP} = 17.7$, J_{AB} nicht meßbar; 2 H, PCH_2), 2.26 (s; 3 H, COCH_3), 2.47 (s; 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.65 (dsept, $J_{HH} = 6.35$, $J_{HP} = 7.7$; 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 4.92 (ddd, $J_{XA} = 6.4$, $J_{XB} = 5.9$, $J_{XP} = 18.5$; 1 H, PCH_2CH), 7.38 und 7.85 (2 d, $J = 8.0$; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 363$ (0.8%, M – 43), 347 (2.6, M – 59), 279 (45, M – 127), 125 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{PS}$ (406.4) Ber. C 50.24 H 6.70 Gef. C 49.92 H 6.76

[4-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-3-oxopentyl]phosphonsäure-diisopropylester (4b): Ausb. 80%, $R_F = 0.60$. – IR (CH_2Cl_2): 1740 (C=O), 1250 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.08$ und 1.12 (2 d, $J = 6.9\text{ Hz}$; 6 H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (d, $J = 6.3$; 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.26 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{AX} = 6.9$, $J_{BX} = 5.7$, $J_{AP} = 18.5$, $J_{BP} = 19.4$, $J_{AB} = 15.8$; 2 H, PCH_2), 2.47 (s; 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.98 (sept, $J = 6.9$; 1 H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.65 (sept, $J = 6.3$; 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 5.24 (ddd, $J_{XA} = 6.9$, $J_{XB} = 5.7$, $J_{XP} = 15.3$; 1 H, PCH_2CH), 7.38 und 7.85 (2 d, $J = 8.0$; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 435$ (0.2%, M + 1), 391 (0.5, M – 43), 375 (1.7, M – 59), 279 (31, M – 155), 125 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{PS}$ (434.5) Ber. C 52.52 H 7.19 Gef. C 52.09 H 7.19

3-(Diisopropoxyphosphinyl)-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)propansäure-methylester (4c): Ausb. 61%, $R_F = 0.56$. – IR (CH_2Cl_2): 1765 (C=O), 1250 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 1.31 (4 d, $J = 6.2\text{ Hz}$; 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.33 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{AX} = 6.7$, $J_{AP} = 18.5$, $J_{AB} = 15.5$, $J_{BX} = 6.9$, $J_{BP} = 18.3$; 2 H, PCH_2), 2.46 (s; 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.68 (s; 3 H, CO_2CH_3), 4.68 (dsept, $J_{HH} = 6.2$, $J_{HP} = 7.5$; 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 5.09 (ddd, $J_{XA} = 6.7$, $J_{XB} = 6.9$, $J_{XP} = 12.8$; 1 H, PCH_2CH), 7.36 und 7.84 (2 d, $J = 8.0$; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 70°C): $m/e = 363$ (9%, M – 59), 321 (15, M – 101), 257 (18, M – 165), 155 (82), 91 (100%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{PS}$ (422.4) Ber. C 48.34 H 6.44 Gef. C 47.84 H 6.44

[4-Methyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-3-oxopentyl]phosphonsäure-diethylester (4d): Ausb. 80%, $R_F = 0.37$. – IR (CH_2Cl_2): 1745 (C=O), 1245 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.06$ und 1.11 (2 d, $J = 7.0\text{ Hz}$; 6 H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 und 1.31 (2 t, $J = 7.1$; 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.30 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{AX} = 7.2$, $J_{AP} = 7.0$, $J_{AB} = 16.0$, $J_{BX} = 6.0$, $J_{BP} = 18.2$; 2 H, PCH_2), 2.47 (s; 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.30 (sept, $J = 7.0$; 1 H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.05 (dq, $J_{HH} = 7.1$, $J_{HP} = 8.0$; 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.22 (ddd, $J_{XA} = 7.2$, $J_{XB} = 6.0$, $J_{XP} = 16.0$; 1 H, PCH_2CH), 7.39 und 7.80 (2 d, $J = 8.0$; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 60°C): $m/e = 363$ (1.2%, M – 43), 361 (3, M – 45), 333 (17, M – 73), 181 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{PS}$ (406.4) Ber. C 50.24 H 6.70 Gef. C 49.72 H 6.99

3-(Diethoxyphosphinyl)-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)propansäure-methylester (4e): Ausb. 65%, $R_F = 0.43$. – IR (CH_2Cl_2): 1770 (C=O), 1250 (P=O), 1025 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.33$ (t, $J = 7.6\text{ Hz}$; 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.37 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{AX} = 6.3$, $J_{AP} = 18.3$, $J_{AB} = 15.5$, $J_{BX} = 6.8$, $J_{BP} = 18.0$; 2 H, PCH_2), 2.46 (s; 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.69 (s; 3 H, CO_2CH_3), 4.09 (dq, $J_{HH} = J_{HP} = 7.6$; 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.11 (ddd, $J_{XA} = 6.3$, $J_{XB} = 6.8$, $J_{XP} = 14.2$; 1 H, PCH_2CH), 7.36 und 7.85 (2 d, $J = 8.0$; 4 H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 80°C): $m/e = 394$ (1.5%, M^+), 335 (7, M – 59), 271 (51, M – 123), 155 (46), 91 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{PS}$ (394.4) Ber. C 45.68 H 5.89 Gef. C 45.03 H 5.90

Darstellung der Verbindungen 5–8: Allgemeine Vorschrift: 0.70 mmol der entsprechenden Tosylate **4** werden nach Methode A, B oder C mit 1.1 Äquivv. einer Tetrabutylammoniumcyanid-(TBAC)-Lösung⁹⁾ für die Verbindungen **5** und **6** bzw. einer Tetrabutylammoniumazid-(TBAA)-Lösung¹⁰⁾ für die Verbindungen **7** und **8** jeweils in wasserfreiem THF vereinigt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ether/Wasser aufgenommen, die Etherphase abgetrennt, die wäßr. Phase noch zweimal ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Ether i. Vak. entfernt. Es folgt (ausgenommen für **6a** und **7a**) eine Reinigung durch Filtrieren über 20 g Kieselgel mittels „flash“-SC mit dem beim jeweiligen R_F -Wert angegebenen Laufmittelgemisch.

Methode A: Die entsprechende Menge TBAC-Lösung wird mit 15 ml THF verdünnt und **4** in der gleichen Menge THF bei Raumtemp. unter Rühren langsam zugegeben.

Methode B: Das Substrat **4** wird mit 15 ml THF verdünnt und die Lösung auf -10°C abgekühlt. Unter Rühren wird die entsprechende Menge TBAC- bzw. TBAA-Lösung verdünnt mit 15 ml THF langsam zutropft.

Methode C: Die entsprechende Menge TBAA-Lösung wird mittels Injektionsspritze durch eine Serumkappe in einem Kölbchen mit dem unverdünnten Substrat **4** bei Raumtemp. unter Rühren vereinigt.

(2-Cyan-4-methyl-3-oxopentyl)phosphonsäure-diethylester (**5d**): Aus **4d**, Methode A. Ausb. 64%, $R_F = 0.50$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1260 ($\text{P}=\text{O}$), 1020 cm^{-1} ($\text{P}-\text{O}-\text{Alkyl}$). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.16$ und 1.18 (2 d, $J = 7.0$ Hz; 6H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (t, $J = 7.6$; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.67 (sept, $J = 7.0$; 1H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.07 (dd, $J = 6.8$ und 9.5 ; 2H, PCH_2), 3.54 (dt, $J = 6.8$ und 23.0 ; 1H, PCH_2CH), 4.24 und 4.27 (2 dq, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.6$; 4H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS (70 eV, 50°C): $m/e = 261$ (7%, M^+), 218 (31, $\text{M} - 43$), 190 (52, $\text{M} - 71$), 162 (100, $\text{M} - 99$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (261.3) Ber. C 50.57 H 7.72 N 5.36 Gef. C 50.52 H 7.43 N 5.67

2-Cyan-3-(diethoxyphosphinyl)propansäure-methylester (**5e**): Aus **4e**, Methode B. Ausb. 82%, $R_F = 0.49$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1255 ($\text{P}=\text{O}$), 1025 cm^{-1} ($\text{P}-\text{O}-\text{Alkyl}$). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.41$ (t, $J = 7.0$ Hz; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.94 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{\text{AX}} = 4.9$, $J_{\text{AP}} = 10.1$, $J_{\text{AB}} = 16.9$, $J_{\text{BX}} = 9.4$, $J_{\text{BP}} = 8.8$; 2H, PCH_2), 3.50 (ddd, $J_{\text{XA}} = 4.9$, $J_{\text{XB}} = 9.4$, $J_{\text{XP}} = 23.2$; 1H, PCH_2CH), 3.80 (s; 3H, CO_2CH_3), 4.27 und 4.30 (2 dq, $J_{\text{HP}} = 3.5$ und $J_{\text{HH}} = 7.0$; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 249$ (1%, M^+), 234 (11, $\text{M} - 15$), 222 (2, $\text{M} - 27$), 218 (7, $\text{M} - 31$), 190 (75, $\text{M} - 59$), 109 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$ (249.2) Ber. C 43.38 H 6.47 N 5.62 Gef. C 42.73 H 6.48 N 5.48

[3-Cyan-3-methyl-2-oxiranyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (**6a**): Aus **4a**, Methode A. Ausb. 97%, $R_F = 0.35$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1245 ($\text{P}=\text{O}$), 1000 cm^{-1} ($\text{P}-\text{O}-\text{Alkyl}$). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.38$ (d, $J = 7.6$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 1.68 (s; 3H, 3- CH_3), 2.24 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{\text{AX}} = 5.8$, $J_{\text{AP}} = 18.9$, $J_{\text{AB}} = 14.9$, $J_{\text{BX}} = 6.4$, $J_{\text{BP}} = 19.5$; 2H, PCH_2), 3.29 (ddd, $J_{\text{XA}} = 5.8$, $J_{\text{XB}} = 6.4$, $J_{\text{XP}} = 3.3$; 1H, PCH_2CH), 4.78 und 4.80 (2 d sept, $J_{\text{HH}} = 7.6$, $J_{\text{HP}} = 6.4$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 246$ (1%, $\text{M} - 15$), 204 (7, $\text{M} - 57$), 177 (28, $\text{M} - 84$), 96 (14, $\text{M} - 165$), 43 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (261.3) Ber. C 50.57 H 7.72 N 5.36 Gef. C 50.09 H 7.59 N 4.90

(2-Azido-3-oxobutyl)phosphonsäure-diisopropylester (**7a**): Aus **4a**, Methode B. Ausb. 98%, $R_F = 0.35$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 2120 (Azid), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1250 ($\text{P}=\text{O}$), 990 cm^{-1} ($\text{P}-\text{O}-\text{Alkyl}$). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.36$ (d, $J = 6.4$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.19 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{\text{AX}} = 5.2$, $J_{\text{AP}} = 18.8$, $J_{\text{AB}} = 15.6$, $J_{\text{BX}} = 8.5$, $J_{\text{BP}} = 17.8$; 2H, PCH_2), 2.34 (s; 3H, COCH_3), 4.10 (ddd, $J_{\text{XA}} = 5.2$, $J_{\text{XB}} = 8.5$, $J_{\text{XP}} =$

12.7; 1H, PCH_2CH), 4.74 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$ und $J_{\text{HP}} = 7.6$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS und Elementaranalyse wegen Instabilität der Verbindung unbefriedigend.

2-Azido-3-(diisopropoxyphosphinyl)propansäure-methylester (7c): Aus **4c**, Methode C. Ausb. 78%, $R_F = 0.56$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 2120 (Azid), 1750 (C=O), 1240 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.35$ (d, $J = 6.3$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.24 (ABP-Teil eines ABXP-Systems, $J_{\text{AX}} = 5.4$, $J_{\text{AP}} = 18.7$, $J_{\text{AB}} = 16.4$, $J_{\text{BX}} = 8.8$, $J_{\text{BP}} = 17.8$; 2H, PCH_2), 3.82 (s; 3H, CO_2CH_3), 4.19 (ddd, $J_{\text{XA}} = 5.4$, $J_{\text{XB}} = 8.8$, $J_{\text{XP}} = 12.7$; 1H, PCH_2CH), 4.76 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.3$, $J_{\text{HP}} = 12.6$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 294$ (0.2%, M + 1), 234 (7, M – 59), 192 (19, M – 101), 164 (16, M – 129), 122 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (293.3) Ber. C 40.96 H 6.87 N 14.33 Gef. C 40.49 H 6.89 N 13.79

(2-Amino-3-oxo-1-butenyl)phosphonsäure-diisopropylester (8a): Aus **4a**, Methode C. Ausb. 63%, $R_F = 0.37$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 3480 und 3340 (NH_2), 1700 (C=O), 1610 (C=C), 1235 (P=O), 980 (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.32$ und 1.36 (2 d, $J = 6.25$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.41 (s; 3H, COCH_3), 4.65 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.25$, $J_{\text{HP}} = 8.25$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 4.76 (d, $J = 9.5$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 5.93 (br; 2H, NH_2); die Signale bei 4.76 und 5.93 verschwinden bei Zugabe von $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$. – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 249$ (3%, M^+), 206 (3, M – 43), 164 (9, M – 85), 122 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (249.2) Ber. C 48.19 H 8.09 N 5.62 Gef. C 48.18 H 7.98 N 5.06

(2-Amino-4-methyl-3-oxo-1-pentenyl)phosphonsäure-diisopropylester (8b): Aus **4b**, Methode C. Ausb. 49%, $R_F = 0.55$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 3480 und 3340 (NH_2), 1690 (C=O), 1610 (C=C), 1230 (P=O), 980 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.9$ Hz; 6H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 und 1.37 (2 d, $J = 6.4$; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 3.30 (sept, $J = 6.9$; 1H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.65 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$, $J_{\text{HP}} = 8.6$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 4.79 (d, $J = 9.2$; 1H, $\text{PCH}=\text{C}$), 5.98 (br; 2H, NH_2). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 277$ (12%, M^+), 262 (4, M – 15), 220 (9, M – 57), 206 (10, M – 71), 122 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (277.3) Ber. C 51.98 H 8.72 N 5.50 Gef. C 51.65 H 8.46 N 4.79

[(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (9): Zur Lösung von 277 mg (1.0 mmol) **7a** und 400 mg (1.5 mmol) Triphenylphosphan (TPP) in 30 ml wasserfreiem Benzol wurden bei Raumtemp. unter Rühren 140 mg (1.0 mmol) Benzoylchlorid in 5 ml wasserfreiem Benzol getropft. Nach 12 h wurden 3 ml Methyljodid zugegeben, und 1 h wurde auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Dichlormethan und 10proz. wäbr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Dichlormethan entfernt. Das Rohprodukt wurde durch MDSC mit Petrolether/Aceton (4:1) gereinigt. Ausb. 84 mg (25%), $R_F = 0.25$. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.5$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.41 (d, $J = 4.0$; 5- CH_3), 3.08 (d, $J = 21.0$; 2H, PCH_2), 4.72 (dsept, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 6.5$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 7.43 und 8.00 (2 m; 3H und 2H, Aromaten-H).

Darstellung der Verbindungen 10: Allgemeine Vorschrift: 1 mmol **4** wurde mit den bei den einzelnen Verbindungen **10** angeführten Mengen Amid 3 h bei 120°C gerührt, dann in Dichlormethan und gesättigter wäbr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (10 g Kieselgel) mit dem bei dem jeweiligen R_F -Wert angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

[(2,4-Dimethyl-5-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (10a): Aus **4a** und 1.0 g (17 mmol) Acetamid. Ausb. 45%, $R_F = 0.30$ (Dichlormethan/Aceton 3:1). – IR (CH_2Cl_2): 1255 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.28$ und 1.33 (2 d, $J = 6.4$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.10 (d, $J = 4.4$; 3H, 4- CH_3), 2.40 (d, $J = 1.8$; 3H, 2- CH_3), 3.10 (d,

$J = 20.3$; 2H, PCH_2), 4.70 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$, $J_{\text{HP}} = 8.0$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 275$ (6%, M^+), 233 (8, $\text{M} - 42$), 191 (39, $\text{M} - 84$), 110 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$ (275.3) Ber. C 52.36 H 8.05 N 5.09 Gef. C 52.24 H 7.87 N 4.92

[[4-Isopropyl-2-methyl-5-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (10b): Aus **4b** und 1.0 g (17 mmol) Acetamid, Ausb. 25%, $R_F = 0.16$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 1300 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.9$ Hz; 6H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 und 1.33 (2 d, $J = 6.4$; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.41 (d, $J = 1.8$; 3H, 2- CH_3), 2.84 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.9$, $J_{\text{HP}} = 0.5$; 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.12 (d, $J = 20.3$; 2H, PCH_2), 4.71 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$, $J_{\text{HP}} = 8.0$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 303$ (18%, M^+), 261 (17, $\text{M} - 42$), 218 (100, $\text{M} - 85$), 138 (61, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$ (303.3) Ber. C 55.43 H 8.64 N 4.62 Gef. C 54.92 H 8.46 N 3.95

[[4-Methyl-2-phenyl-5-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (10c): Aus **4a** und 1.0 g Benzamid (8.25 mmol). Überschüssiges Benzamid wurde vor der SC im Kugelrohr bei 100°C Luftbad/0.001 Torr entfernt. Ausb. 10%, $R_F = 0.27$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 1250 (P=O), 995 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.31$ und 1.33 (2 d, $J = 6.7$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.22 (d, $J = 4.3$; 3H, 4- CH_3), 3.24 (d, $J = 20.4$; 2H, PCH_2), 4.73 (dsept, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 6.7$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 7.44 und 8.01 (2 m; 3H und 2H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 50°C): $m/e = 337$ (19%, M^+), 295 (11, $\text{M} - 42$), 252 (24, $\text{M} - 85$), 172 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (337.4) Ber. C 60.53 H 7.17 N 4.15 Gef. C 59.90 H 7.14 N 3.96

[[4-Methyl-5-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (10d): Aus **4a** und 1.0 g (22.2 mmol) Formamid. Ausb. 37%, $R_F = 0.22$ (Dichlormethan/Aceton 3:1). – IR (CH_2Cl_2): 1250 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.27$ und 1.32 (2 d, $J = 6.4$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.17 (d, $J = 4.0$; 3H, 4- CH_3), 3.17 (d, $J = 20.4$; 2H, PCH_2), 4.70 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.7$, $J_{\text{HP}} = 6.4$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 7.76 (d, $J = 2.0$; 1H, 2-H). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 261$ (8%, M^+), 219 (6, $\text{M} - 42$), 204 (10, $\text{M} - 57$), 177 (94, $\text{M} - 84$), 96 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ (261.3) Ber. C 50.57 H 7.72 N 5.36 Gef. C 50.16 H 7.67 N 4.96

[[4-Isopropyl-5-oxazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (10e): Aus **4b** und 1.0 g (22.2 mmol) Formamid. Ausb. 44%, $R_F = 0.23$ (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). – IR (CH_2Cl_2): 1250 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.8$ Hz; 6H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 und 1.32 (2 d, $J = 6.4$; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.91 (sept, $J = 6.8$; 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (d, $J = 20.8$; 2H, PCH_2), 4.71 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$, $J_{\text{HP}} = 8.0$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 7.76 (d, $J = 2.5$; 1H, 2-H). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 289$ (15%, M^+), 247 (15, $\text{M} - 42$), 232 (11, $\text{M} - 57$), 205 (60, $\text{M} - 84$), 204 (92, $\text{M} - 85$), 124 (42, $\text{M} - 165$), 123 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (289.3) Ber. C 53.97 H 8.36 N 4.84 Gef. C 54.19 H 8.12 N 4.92

Darstellung der Verbindungen 11a und b: Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 1.0 mmol **4** in 10 ml wasserfreiem Ethanol wurde mit 165 mg (2.2 mmol) Thioacetamid 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan und gesättigter wäbr. Hydrogencarbonatlösung behandelt. Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen wurde das Dichlormethan entfernt und das Rohprodukt durch SC (10 g Kieselgel) mit dem beim jeweiligen R_F -Wert angegebenen Laufmittelgemisch gereinigt.

[[2,4-Dimethyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (11a): Aus **4a**, Ausb. 64%, $R_F = 0.29$ (Dichlormethan/Aceton 3:1). – IR (CH_2Cl_2): 1240 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1.24$ und 1.30 (2 d, $J = 6.5$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.33 (d, $J = 3.6$; 3H, 4- CH_3), 2.60 (d, $J = 2.0$; 3H, 2- CH_3), 3.14 (d, $J = 21.0$; 2H, PCH_2), 4.68 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.5$, $J_{\text{HP}} = 8.0$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 291$ (10%, M^+), 249 (11, $\text{M} - 42$), 207 (54, $\text{M} - 84$), 126 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{PS}$ (291.4) Ber. C 49.47 H 7.61 N 4.81 Gef. C 49.14 H 7.50 N 4.53

[[4-Isopropyl-2-methyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diethylester (**11b**): Aus **4d**, Ausb. 46%, $R_F = 0.24$ (Dichlormethan/Aceton 9:1), Schmp. 27–28 °C. – IR (CH_2Cl_2): 1245 (P=O), 970 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.8$ Hz; 6H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (t, $J = 7.3$; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.65 (d, $J = 2.1$; 3H, 2- CH_3), 3.02 (sept, $J = 6.8$; 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.26 (d, $J = 20.4$; 2H, PCH_2), 4.10 (dq, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.3$; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 291$ (31%, M^+), 262 (5, $\text{M} - 27$), 207 (20, $\text{M} - 84$), 153 (92, $\text{M} - 138$), 140 (100, $\text{M} - 151$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{PS}$ (291.4) Ber. C 49.47 H 7.61 N 4.81 Gef. C 49.09 H 7.59 N 4.44

[[4-Methyl-2-phenyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (**11c**): Die Lösung von 406 mg (1.0 mmol) **4a** in 25 ml wasserfreiem Ethanol wurde mit 288 mg (2.1 mmol) Thiobenzamid 14 d bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Dichlormethan behandelt, abfiltriert, die Dichlormethanolösung getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch SC (10 g Kieselgel) mit Dichlormethan/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Ausb. 177 mg (50%), $R_F = 0.46$. – IR (CH_2Cl_2): 1240 (P=O), 1000 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.27$ und 1.32 (2 d, $J = 6.2$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.44 (d, $J = 3.3$; 3H, 4- CH_3), 3.25 (d, $J = 20.6$; 2H, PCH_2), 4.71 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.2$, $J_{\text{HP}} = 7.6$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 7.40 und 7.89 (2 m; 3H und 2H, Aromaten-H). – MS (70 eV, 70 °C): $m/e = 353$ (25%, M^+), 311 (12, $\text{M} - 42$), 269 (31, $\text{M} - 84$), 188 (67, $\text{M} - 165$), 43 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{PS}$ (353.4) Ber. C 57.78 H 6.84 N 3.96 Gef. C 57.66 H 6.82 N 3.81

Darstellung der Verbindungen 11f und g: Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 1.0 mmol **4** in 10 ml wasserfreiem Ethanol wurde mit 90 mg (1.2 mmol) Thioharnstoff 5 h bei 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan und gesätt. wäßr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet und das Dichlormethan entfernt. Das feste Rohprodukt wurde zweimal aus Ethylacetat umkristallisiert.

[(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (**11f**): Aus **4a**, Ausb. 78%, $R_F = 0.17$ (Dichlormethan/Aceton 1:1), Schmp. 166–167 °C. – IR (CH_2Cl_2): 3480, 3400, 3300 (NH_2), 1240 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.27$ und 1.33 (2 d, $J = 7.0$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.15 (d, $J = 3.6$; 3H, 4- CH_3), 3.05 (d, $J = 20.0$; 2H, PCH_2), 4.68 (dsept, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.0$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 5.18 (br; 2H, NH_2). – MS (70 eV, 80 °C): $m/e = 292$ (15%, M^+), 250 (5, $\text{M} - 42$), 208 (7, $\text{M} - 84$), 127 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ (292.3) Ber. C 45.19 H 7.24 N 9.58 Gef. C 45.14 H 7.20 N 9.27

[(2-Amino-4-isopropyl-5-thiazolyl)methyl]phosphonsäure-diethylester (**11g**): Aus **4d**, Ausb. 73%, $R_F = 0.17$ (Dichlormethan/Aceton 3:1), Schmp. 164–165 °C. – IR (CH_2Cl_2): 3480, 3390, 3300 (NH_2), 1250 (P=O), 1030 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.20$ (d, $J = 7.0$ Hz; 6H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (t, $J = 7.4$; 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.88 (sept, $J = 7.0$; 1H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.13 (d, $J = 20.0$; 2H, PCH_2), 4.10 (dq, $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7.4$; 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.10 (br; 2H, NH_2). – MS (70 eV, 150 °C): $m/e = 292$ (20%, M^+), 155 (100, $\text{M} - 137$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ (292.3) Ber. C 45.19 H 7.24 N 9.58 Gef. C 45.15 H 7.21 N 9.37

4-[(Diisopropoxyphosphinyl)methyl]-2,5-dimethyl-3-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**12**): 406 mg (1.0 mmol) **4a** wurden mit 10 ml wasserfreiem Ethanol und 155 mg (1.2 mmol) 3-Amino-2-butensäure-ethylester **4 d** bei 80 °C erhitzt. Ethanol wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und gesätt. wäßr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet, das Dichlormethan entfernt und das Rohprodukt durch SC (10 g Kieselgel) mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Ausb. 83 mg (24%), $R_F = 0.18$. – IR (CH_2Cl_2): 3400 (NH), 1700 (C=O), 1255 (P=O), 995 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.2$ Hz; 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.32 und 1.35 (2 d, $J = 6.4$; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.16 (d, $J = 2.6$; 3H, 5- CH_3), 2.41 (d, $J = 1.0$; 3H, 2- CH_3), 3.02 (d, $J = 20.0$; 2H, PCH_2), 4.25 (q,

$J = 7.2$; 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.62 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.4$, $J_{\text{HP}} = 7.4$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 9.19 (br; 1H, NH). – MS (70 eV, Raumtemp.): $m/e = 345$ (0.6%, M^+), 291 (2, $\text{M} - 54$), 267 (4, $\text{M} - 78$), 237 (15, $\text{M} - 108$), 225 (31, $\text{M} - 120$), 125 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$ (345.4) Ber. C 55.64 H 8.17 N 4.06 Gef. C 55.13 H 7.96 N 3.67

Darstellung der Verbindungen 13 und 14: Allgemeine Vorschrift: 406 mg (1.0 mmol) **4a** in 10 ml wasserfreiem Ethanol wurden mit 100 mg (1.06 mmol) 2-Aminopyridin (für **13**) bzw. 100 mg (1.05 mmol) 2-Aminopyrimidin (für **14**) 5 d bei 80°C erhitzt, anschließend wurde Ethanol entfernt, der Rückstand in Dichlormethan und ungesätt. wäßr. Hydrogencarbonatlösung aufgenommen, die org. Phase abgetrennt, getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt einer SC (20 g Kieselgel) mit Ethylacetat/Methanol (19:1) unterworfen.

[(2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (13): Ausb. 75 mg (24%), $R_F = 0.14$. – IR (CH_2Cl_2): 1250 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.15$ und 1.28 (2 d, $J = 6.7$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.50 (d, $J = 3.0$; 3H, 2- CH_3), 3.36 (d, $J = 19.0$; 2H, PCH_2), 4.65 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.7$, $J_{\text{HP}} = 6.4$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 6.90 (dd, $J_{6,7} = 6.7$ und $J_{5,6} = 7.2$; 1H, 6-H), 7.26 (dd, $J_{6,7} = 6.7$ und $J_{7,8} = 9.0$; 1H, 7-H), 7.66 (d, $J_{7,8} = 9.0$; 1H, 8-H), 8.23 (d, $J_{5,6} = 7.2$; 1H, 5-H). – MS (70 eV, 50°C): $m/e = 310$ (8%, M^+), 145 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (310.3) Ber. C 58.05 H 7.47 N 9.02 Gef. C 57.64 H 7.12 N 8.54

[(2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)methyl]phosphonsäure-diisopropylester (14): Ausb. 32 mg (10%), $R_F = 0.11$. – IR (CH_2Cl_2): 1250 (P=O), 990 cm^{-1} (P–O–Alkyl). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1.18$ und 1.30 (2 d, $J = 6.6$ Hz; 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 2.51 (d, $J = 3.0$, 2- CH_3), 3.40 (d, $J = 19.0$; 2H, PCH_2), 4.62 (dsept, $J_{\text{HH}} = 6.6$, $J_{\text{HP}} = 6.8$; 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}$), 6.89 (dd, $J_{6,7} = 3.2$, $J_{5,6} = 7.2$; 1H, 6-H), 8.50 (d, $J_{6,7} = 3.2$; 1H, 7-H), 8.59 (d, $J_{5,6} = 7.2$; 1H, 5-H). – MS (70 eV, 70°C): $m/e = 311$ (9%, M^+), 146 (100, $\text{M} - 165$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ (311.3) Ber. C 54.01 H 7.12 N 13.50 Gef. C 53.84 H 6.84 N 12.82

- 1) F. Hammerschmidt und E. Zbiral, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 492.
- 2) E. Öhler, E. Zbiral und M. El-Badawi, Tetrahedron Lett. **1983**, 5599.
- 3) ^{3a}) E. Öhler, E. Zbiral und M. El-Badawi, Chem. Ber. **117**, 3034 (1984). – ^{3b}) E. Zbiral, E. Öhler, G. Penz und M. El-Badawi, Phosphorus Sulfur **18**, 357 (1983).
- 4) R. L. Hildebrand, J. Curley-Joseph, H. J. Lubansky und T. O. Henderson, Top. Phosphorus Chem. **11**, 297 (1983).
- 5) ^{5a}) F. E. Hahn, Naturwissenschaften **66**, 202 (1979), und dort zitierte Literatur. – ^{5b}) A. Vassel-la und R. Voefrath, Helv. Chim. Acta **65**, 1953 (1982), und dort zitierte Literatur.
- 6) ^{6a}) N. Lalinde, B. E. Tropp und R. Engel, Tetrahedron **39**, 2369 (1983). – ^{6b}) G. M. Blackburn und D. Ingleson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1980**, 1150.
- 7) G. Penz und E. Zbiral, Monatsh. Chem. **113**, 1169 (1982).
- 8) E. Öhler und E. Zbiral, Monatsh. Chem. **115**, 493 (1984).
- 9) H. Kobler, R. Munz, Gasser Al Gasser und G. Simchen, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1937.
- 10) V. Gutmann, G. Hampel und O. Leitmann, Monatsh. Chem. **95**, 1034 (1964).
- 11) H. Kobler, K.-H. Schuster und G. Simchen, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1946.
- 12) E. Zbiral und J. Stroh, Liebigs Ann. Chem. **727**, 231 (1969).
- 13) E. Zbiral, E. Bauer und J. Stroh, Monatsh. Chem. **102**, 168 (1971).
- 14) ^{14a}) V. Lachkova und M. Kirilov, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 496. – ^{14b}) M. Kirilov, J. Petrova, S. Momchilova und B. Galunski, Chem. Ber. **109**, 1684 (1976).
- 15) ^{15a}) M. Baboulene und G. Sturtz, Phosphorus Sulfur **5**, 87 (1978). – ^{15b}) M. Baboulene und G. Sturtz, C. R. Acad. Sci. Ser. C **1977**, 284 (19), 799 [Chem. Abstr. **87**, 117 807f (1977)].
- 16) I. J. Turchi, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. **1981**, 32.
- 17) W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).
- 18) E. Öhler, E. Haslinger und E. Zbiral, Chem. Ber. **115**, 1028 (1982).

[363/84]