

141. Synthese von Phosphinico-Analoga des Pantetheins

von Richard Neidlein* und Sheng Li

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-69120 Heidelberg

Herrn Kollegen Fritz Sauter, Wien, mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

(26.V.94)

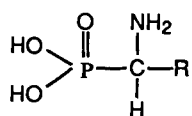
Synthesis of Phosphinico Analogues of Pantetheine

The synthesis of phosphinico analogues **9a–c** of pantetheine is described where the carbonyl group of one of the amide linkage is replaced by a methyl-, ethyl-, or phenylphosphinoyl group.

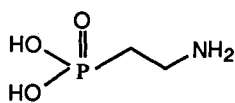
Einleitung. – Fosfomycin [1] verfügt über eine breite antibiotische Aktivität und Phosphinothricin (= 2-Amino-4-(methylphosphinico)butansäure) [2] aus *Streptomyces viridochromogenes* über antibakterielle und ausgezeichnete herbizide Eigenschaften aufgrund der Hemmung des Enzyms Glutaminsäure-Synthetase; das Trinatrium-Salz der Phosphonoameisensäure [3] könnte ein wichtiger Inhibitor der Transkriptase von Retroviren in der AIDS-Therapie darstellen. Aminophosphonsäuren sind jedoch von grossem biologischem Interesse [4] [5]. Der Ersatz von Aminosäuren in Peptiden durch (Aminoalkyl)phosphonsäuren, (2-Aminoethyl)phosphonsäuren sowie substituierten Derivaten stellt einen wichtigen Aspekt der Peptid-Forschung dar. Bedeutungsvoll erwiesen sich auch phosphono- und phosphinico-substituierte Heterocyclen, Alkyloximinophosphonate, diastereoisomere 1,3,2-Oxazaphospholidine, und diastereoisomere 1,3,2-Dioxaphosphorinane [6–10].

Kürzlich berichteten wir über phosphono-substituierte 6-Oxo-6*H*-1,3-oxazinnitrile [11] [12]. Es sind in der Vergangenheit einige Verbindungen mit antibakteriellen, antibiotischen bzw. antiviralen Eigenschaften bekanntgeworden, in denen häufig formal die Carboxyl-Gruppen von Aminosäuren (z. B. in Peptiden) oder von Carbonsäure-Derivaten (z. B. in Naturstoffen) durch Phosphono- bzw. Phosphinico-Gruppen ersetzt sind [13–20], beispielsweise Peptide mit dem Baustein (Aminomethyl)phosphonsäure (**1**, R = H) oder ihren Derivaten sowie Verbindungen, die (2-Aminoethyl)phosphonsäure (**2**) oder ihre Derivate enthalten. Pantethein (**3**) ist ein wichtiger Bestandteil des Coenzym A (**4**), das für den Zellstoffwechsel bekanntlich zentrale Bedeutung hat. Über Methoden zu Synthesen der Pantothersäure (**5**) [19], des Phosphono- und Phosphinico-Analogons des **6** bzw. **7** Pantothersäure-ethylesters und schliesslich des Phosphono-Analogons **8** des Pantetheins, wurde bereits berichtet [7].

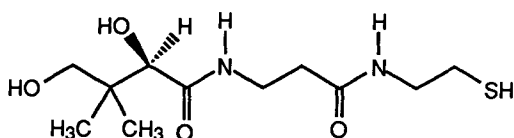
In Analogie zu diesen Synthesewegen und einer von uns modifizierten Synthese haben wir die bisher unbekannten Phosphinico-Analoga **9a–c** des Pantetheins hergestellt, welche als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Phosphinico-Coenzymen A (CoA-SH) eingesetzt werden sollen, möglicherweise sind letztere als 'falsche' Coenzyme A Inhibitoren entsprechender biochemischer Reaktionen.



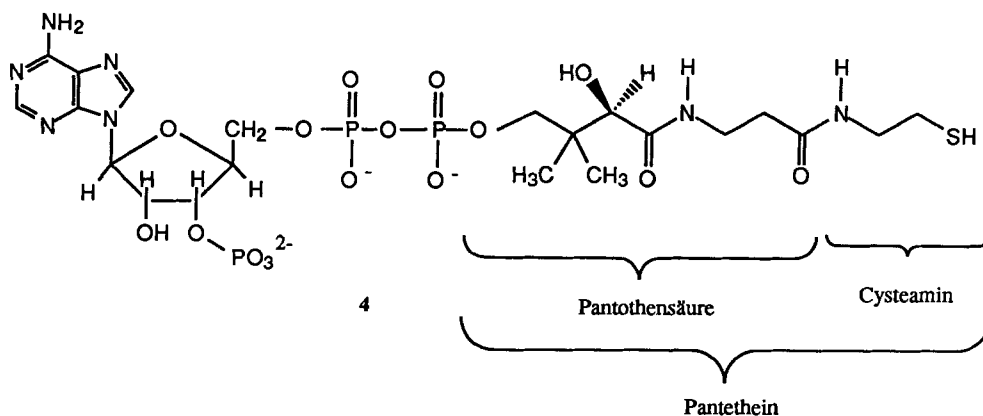
1



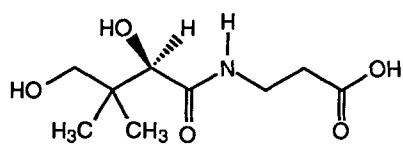
2



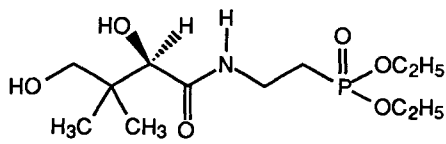
3



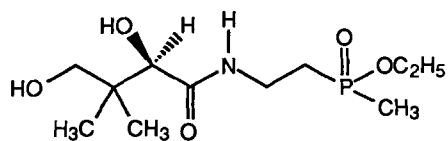
4



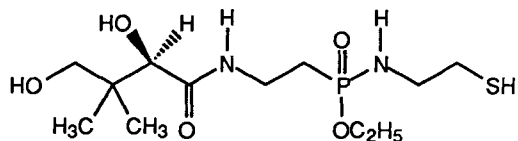
5



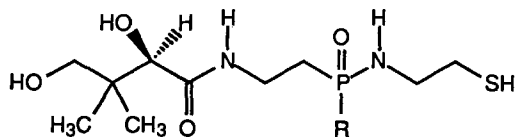
6



7



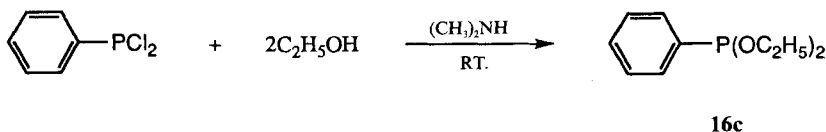
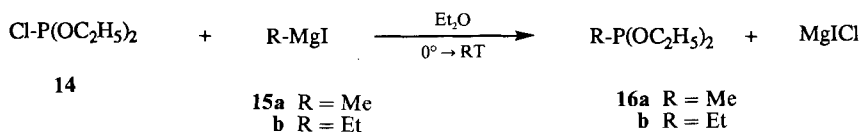
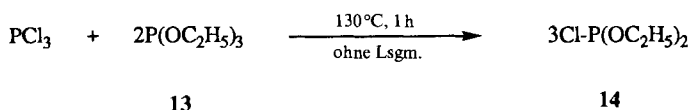
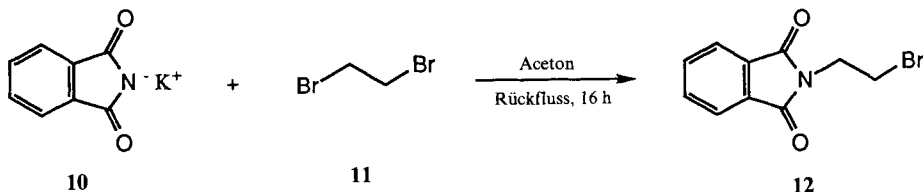
8



9a R = Me
b R = Et
c R = Ph

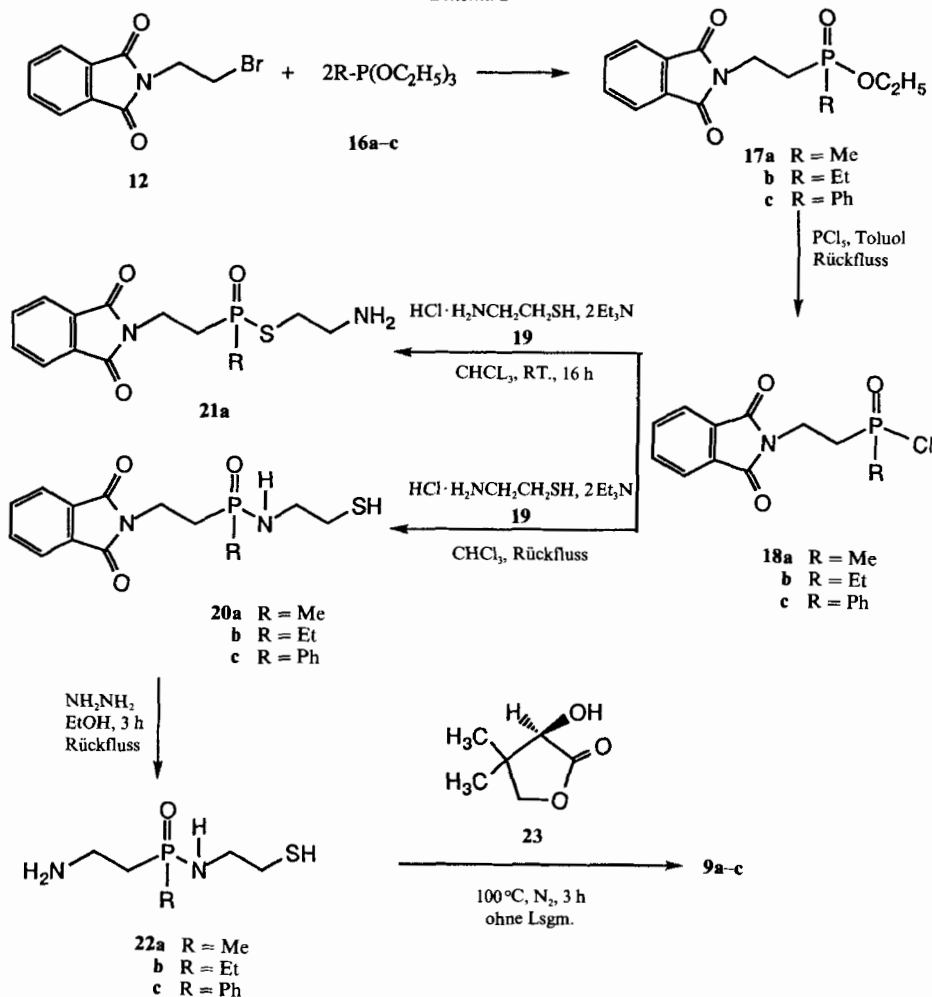
Ergebnisse. – Als Ausgangsverbindungen zur Synthese von **9a–c** wurden *N*-(2-Bromoethyl)phthalimid [21] (**12**) und die Phosphane **16a–c** verwendet. Ersteres wurde aus Kaliumphthalimid (**10**) und 1,2-Dibromoethan (**11**) in Aceton durch Erhitzen unter Rückfluss hergestellt (*Schema 1*). Diethoxy(methyl)phosphan (**16a**) sowie Diethoxy(ethyl)phosphan (**16b**) wurden aus $(\text{EtO})_3\text{P}$ (**13**) und PCl_3 in einer zwei-stufigen Synthese *via* Chloro(diethoxy)phosphan [22] (**14**) und anschliessende Reaktion mit RMgI (**15a, b**) [23] erhalten. Diethoxy(phenyl)phosphan (**16c**) liess sich direkt aus Dichloro(phenyl)phosphan mit EtOH in Gegenwart von Me_2NH herstellen [24].

Schema 1



Beste Ausbeuten von **17** unter weitgehender Vermeidung der Nebenreaktion von **17** mit **12** wurden dann erzielt, wenn 2 equiv. **16** mit 1 equiv. **12** reagierten (*Schema 2*). Umsetzung von **17** mit PCl_3 in Toluol ergab Phosphinsäurechlorid **18**. Letzteres wurde mit Cysteamin-hydrochlorid (**19**) in CHCl_3 und Et_3N als Base unter Rückfluss in Phosphinsäureamid **20** übergeführt; als Nebenprodukt wurde auch **21a** erhalten [25], charakterisiert durch IR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen. Hydrazinolyse von **20** in EtOH mit Hydrazin-hydrat [18] [19] führte zu **22**, welches schliesslich mit (–)-(R)-Pantolacton (**23**) zum Phosphinico-Analogon **9** des Pantetheins weiter reagierte.

Schema 2



Der BASF AG, der Bayer AG, der Hoechst AG, dem Verband der Chemischen Industrie-Fonds der Chemischen Industrie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, des weiteren der BASF AG für die kostenlose Lieferung von (–)-(R)-Pantolacton, Frau U. Hertle, Frau Diplomchemikerin M. Jochheim, Frau A. C. Bryant, M. Sc., sowie Herrn Dr. W. Kramer für die Aufnahme der NMR-Spektren und den Herren H. Rudy und P. Weyrich für die Aufnahme der Massenspektren und die Ausführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Lsgm. und Reagentien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel der Korngrösse 63–200 µm. DC: Polygram-SIL-G/UV₂₅₄-Fertigfolien von Macherey-Nagel, Düren; Detektion mittels UV-Lampe (254 nm) oder in der I₂-Kammer. Schmp. (nicht korrigiert): Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. Optische Drehwerte: Polarimeter 243B der Fa. Perkin-Elmer, Überlingen. IR-Spektren (cm^{–1}): Perkin-Elmer-Geräte 325 und 1600 (Überlingen). ¹H- und ¹³C-NMR (δ in

ppm rel. to Me_4Si , J in Hz): $WM-250$ (250,13 MHz für ^1H und 62,89 MHz für ^{13}C) der Fa. Bruker, Karlsruhe. ^{31}P -NMR-Spektren: $Jeol-FX-90Q$ (121,42 MHz). Massenspektren (m/z (rel. %)): doppelfokussierendes Massenspektrometer 311A der Fa. Varian, Bremen; Ionisationsenergie 70 eV. Elementaranalysen: automatischer Mikroanalysator, Typ $CHN-G-R-S$ der Fa. Heraeus, Hanau.

Methyl(2-phthalimidoethyl)phosphinsäure-ethylester (17a). Ein Gemisch von **16a** (12,35 g, 90,7 mmol) und **12** (12,7 g, 50,0 mmol) wird mit einem auf 170° vorgeheizten Ölbad 3 h erhitzt, bis kein EtBr mehr abdestilliert (20-cm-*Vigreux*-Kolonne). Gegen Ende der Destillation lässt man die Badtemp. auf 180° steigen. Der bernsteinfarbene Rückstand wird mittels SC gereinigt (Kieselgel, 20×6 cm, Aceton, R_f (DC) 0,25). Kristallisation aus Et_2O : 8,35 g (60,0%) **16a**. Farblose Kristalle. Schmp. $73-74^\circ$. IR (KBr): 3095, 3050 (CH, arom.); 2985, 2950 (CH, aliph.); 1715 (C=O); 1470, 1443, 1405 (C=C, arom.); 1360, 1305, 1250, 1210 (P=O); 1075, 1035 (P–O-Alkyl). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,25 (t, $J = 7,8$, MeCH_2O); 1,58 (d, $^2J(\text{P,H}) = 14,1$, MeP); 2,22 (t, $^2J(\text{P,H}) = 15,1$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 3,95 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 4,05 (m, MeCH_2O); 7,75, 7,85 (2m, 4 arom. H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 13,50 (d, $^1J(\text{P,C}) = 93,0$, MeP); 16,00 (d, MeCH_2O); 28,11 (d, $^1J(\text{P,C}) = 91,1$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 31,40 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 60,00 (d, $^2J(\text{P,C}) = 6,10$, MeCH_2O); 123,0 (s, C(4), C(5) (arom.)); 131,6 (s, C(1), C(2) (arom.)); 133,8 (s, C(3), C(6) (arom.)); 167,5 (s, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +50,50. MS: 281 (44,6, M^+), 266 (2,30, $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{P}]^+$), 236 (8,30, $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_4\text{P}]^+$), 174 (62,2, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 160 (47,6, $[\text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 108 (100, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2\text{P}]^+$), 80 (44,0, $[\text{CH}_3\text{O}_2\text{P}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{P}$ (281,25): C 55,52, H 5,73, N 4,98; gef.: C 55,73, H 5,80, N 5,05.

Ethyl(2-phthalimidoethyl)phosphinsäure-ethylester (17b). Wie für **17a** beschrieben, werden **16b** (12,0 g, 80,0 mmol) und **12** (10,2 g, 40,0 mmol) mit einem auf 120° vorgeheizten Ölbad 30 min erhitzt, wobei die Ölbadtemp. auf 160° gesteigert wird. Nach 4 h bei 160° wird der bernsteinfarbene Rückstand durch SC gereinigt (Kieselgel, 20×6 cm, Aceton, R_f (DC) 0,35). Aus Et_2O farblose Kristalle: 5,45 g (46,1%) **17b**. Schmp. 74° . IR (KBr): 3080, 3030 (CH, arom.); 2980, 2940, 2910 (CH, aliph.); 1760, 1700 (C=O); 1470, 1440, 1400 (C=C, arom.); 1250, 1200 (P=O); 1075, 1040 (P–O-Alkyl). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,20 (t, $J = 7,4$, MeCH_2P); 1,25 (t, $J = 7,8$, MeCH_2O); 1,85 (m, $^2J(\text{P,H}) = 13,8$, MeCH_2O); 2,20 (d, $^2J(\text{P,H}) = 15,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 3,90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 4,10 (m, MeCH_2O); 7,75, 7,85 (2m, arom. H). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 5,92 (s, MeCH_2O); 16,58 (s, MeCH_2O); 20,21 (d, $^1J(\text{P,C}) = 64,2$, MeCH_2P); 26,20 (d, $^1J(\text{P,C}) = 86,2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 30,80 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 60,84 (d, $^2J(\text{P,C}) = 6,92$, MeCH_2O); 123,2 (s, C(4), C(5) (arom.)); 132,0 (s, C(1), C(2) (arom.)); 133,8 (s, C(3), C(6) (arom.)); 167,6 (s, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +53,54. MS: 295 (36,7, M^+), 266 (32,2, $[M - \text{C}_2\text{H}_5]^+$), 238 (33,7, $[266 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$), 174 (31,8, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 122 (100, $[\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}]^+$), 93 (58,4, $[122 - \text{C}_2\text{H}_5]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$ (295,27): C 56,95, H 6,14, N 4,74; gef.: C 56,30, H 6,20, N 4,71.

Phenyl(2-phthalimidoethyl)phosphinsäure-ethylester (17c). Wie für **17a** beschrieben, werden **16c** (23,0 g, 120 mmol) und **12** (15,2 g, 60,0 mmol) mit einem auf 120° vorgeheizten Ölbad 30 min erhitzt, wobei die Badtemp. auf 170° gesteigert wird. Nach weiteren 4 h bei 170° und 3 h bei 120° wird der bernsteinfarbene Rückstand durch SC gereinigt (Kieselgel, 20×6 cm, AcOEt , R_f (DC) 0,25): **17c** (10,6 g, 51,0%). Schwachgelbes, zähes Öl. IR (Film): 3060, 3010 (CH, arom.); 2980, 2940, 2910 (CH, aliph.); 1770, 1720 (C=O); 1440 (P–PH); 1400, 1360, 1340 (C=C, arom.); 1200 (P=O); 1040, 960 (P–O-Alkyl). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,30 (t, $J = 7,4$, MeCH_2O); 2,40 (d, $^2J(\text{P,H}) = 16,1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 3,95 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 4,15 (m, MeCH_2O); 7,40, 7,50 (m, 4 arom. H (Phth)); 7,65, 7,75 (2m, 5 arom. H (Ph)). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 16,35 (s, MeCH_2O); 28,20 (d, $^1J(\text{P,C}) = 97,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 31,60 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 61,50 (d, $^2J(\text{P,C}) = 5,66$, MeCH_2O); 122,7 (s, C(4), C(5) (Phth)); 128,6 (d, $^2J(\text{P,C}) = 11$, C(3'), C(5') (Ph)); 130,3 (s, C(1') (Ph)); 131,3, 131,7 (m, C(2'), C(4'), C(6') (Ph)); 132,3 (s, C(1), C(2) (Phth)); 134,0 (s, C(3), C(6) (Phth)); 167,7 (s, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +40,69. MS: 343 (39,0, M^+), 314 (2,52, $[M - \text{C}_2\text{H}_5]^+$), 174 (29,1, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 170 (100, $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}]^+$), 141 (85,5, $[170 - \text{C}_2\text{H}_5]^+$), 77 (88,4, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$ (343,32): C 62,97, H 5,28, N 4,08; gef.: C 63,09, H 5,31, N 4,14.

N-(2-Mercaptoethyl)-P-methyl-P-(2-phthalimidoethyl)phosphinsäureamid (20a). Unter Rückfluss werden **17a** (3,80 g, 13,5 mmol) und PCl_5 (2,81 g, 13,5 mmol) in 50 ml H_2O -freiem Toluol 2 h erhitzt [7], sodann wird Toluol und entstandenes POCl_3 abdestilliert. Der bräunliche, klare, sirupöse Rückstand (im wesentlichen **18a**; Hydrolyseempfindlichkeit) wird ohne weitere Charakterisierung direkt weiterverarbeitet. Eine Lsg. von **18a** in 50 ml frisch über P_4O_{10} destilliertem CHCl_3 wird zu einer unter Rückfluss erhitzten Lsg. von **19** (1,60 g, 14,1 mmol) und Et_3N (5,58 ml, 4,05 g, 40,0 mmol) in 100 ml H_2O -freiem CHCl_3 innerhalb 25 min getropft. Dann wird unter Rückfluss noch weitere 3 h erhitzt. Die abgekühlte Lsg. wird mit 100 ml H_2O , 100 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. und 100 ml H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der hellbraune Rückstand wird durch SC gereinigt (Kieselgel, 15×6 cm, $\text{EtOH}/\text{Aceton}$ 1:5, R_f (DC) 0,30). Aus Aceton/Petrolether (40/60) farblose Kristalle: 1,57 g (37,1%) **20a**. Schmp. 126° . IR (KBr): 3200 (NH); 3060, 3030 (CH, arom. H); 2990, 2960, 2920, 2880 (CH, aliph.); 2520 (SH); 1770, 1720 (C=O); 1410, 1350 (C=C, arom.); 1240, 1150 (P=O). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,35 (d, SH); 1,50 (d, $^2J(\text{P,H}) = 14,2$, MeP); 1,96 (br., NH); 2,22 (t, $^2J(\text{P,H}) = 14,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 2,69 (t, $J = 5,7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,17 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 7,70, 7,85 (2m, arom. H); H/D-Austausch für NH und SH. ^{13}C -NMR (CDCl_3):

14,46 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 87,31$, MeP); 27,42 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 89,67$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 29,48 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 32,38 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 42,46 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 122,9 (*s*, C(4), C(5) (arom.)); 131,6 (*s*, C(1), C(2) (arom.)); 133,8 (*s*, C(3), C(6) (arom.)); 167,5 (*s*, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +38,91. MS: 312 (3,91, M^+), 279 (2,00, $[\text{M} - \text{SH}]^+$), 236 (100, $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}]^+$), 174 (7,05, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 160 (8,96, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ (312,33): C 49,99, H 5,49, N 8,97, S 10,26; gef.: C 49,90, H 5,51, N 8,92, S 10,31.

P-Ethyl-N-(2-mercaptoethyl)-P-(2-phthalimidoethyl)phosphinsäureamid (20b). Wie für **20a** beschrieben, mit **17b** (5,22 g, 17,7 mmol), PCl_5 (3,68 g, 17,7 mmol) und 50 ml Toluol (4 h), dann mit **18b** (sirupös, braun, klar) in 80 ml CHCl_3 und **19** (2,01 g, 17,7 mmol) und Et_3N (5,6 ml, 4,05 g, 40,0 mmol) in 100 ml CHCl_3 (30 min, dann 3 h). Aufarbeitung wie beschrieben (R_f (DC) 0,20): 2,28 g, 46,1 % **20b**. Farblose Kristalle. Schmp. 113°. IR (KBr): 3200 (NH); 3060, 3020 (CH, arom.); 2970, 2940, 2910, 2880 (CH, aliph.); 2520 (SH); 1770, 1720 (C=O); 1470, 1440, 1400 (C=C, arom. H); 1230, 1160 (P=O). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,20 (*t*, $J = 7,5$, MeCH_2P); 1,42 (*t*, $J = 8,6$, SH); 1,82 (*m*, $^2J(\text{P,H}) = 14,1$, MeCH_2P); 2,02 (br. NH); 2,18 (*t*, $^2J(\text{P,H}) = 14,0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 2,70 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,17 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,90 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 7,72, 7,84 (2*m*, arom.); H/D-Austausch für NH und SH. ^{13}C -NMR (CDCl_3): 6,09 (*d*, $^2J(\text{P,C}) = 4,9$, MeCH_2P); 21,92 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 87,3$, MeCH_2P); 27,14 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 82,4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 27,53 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 32,28 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 43,16 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 123,8 (*s*, C(4), C(5) (arom.)); 132,6 (*s*, C(1), C(2) (arom.)); 134,5 (*s*, C(3), C(6) (arom.)); 168,8 (*s*, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +45,05. MS: 326 (6,32, M^+), 293 (0,86, $[\text{M} - \text{SH}]^+$), 250 (100, $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}]^+$), 174 (15,5, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 160 (15,5, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ (326,36): C 51,52, H 5,87, N 8,58, S 9,83; gef.: C 51,55, H 5,89, N 8,42, S 9,88.

N-(2-Mercaptoethyl)-P-phenyl-P-(2-phthalimidoethyl)phosphinsäureamid (20c). Wie für **20a** beschrieben, mit **17c** (8,50 g, 24,8 mmol), PCl_5 (5,20 g, 24,8 mmol) und 50 ml Toluol (12 h), dann mit **18c** (sirupös, dunkelbraun, klar) in 80 ml CHCl_3 und **19** (2,84 g, 25,0 mmol) und Et_3N (8,36 ml, 6,07 g, 60,0 mmol) in 150 ml CHCl_3 (30 min, dann 4 h). Aufarbeiten wie beschrieben (150 ml H_2O , 150 ml, ges. NaHCO_3 -Lsg., 150 ml H_2O), SC (Kieselgel, 20×6 cm, Aceton, R_f (DC) 0,15) und Kristallisation aus Aceton/Petrolether (40/60) ergeben 3,23 g (34,8 %) **20c**. Farblose Kristalle. Schmp. 129° (IR (KBr): 3420 ((C=O)-Oberschwingung); 3200 (NH); 3080 (CH, arom.); 2970, 2940, 2870 (CH, aliph.); 2560 (SH); 1770, 1720 (C=O); 1440 (P–Ph); 1400, 1360, 1340 (C=C, arom.); 1220 (P=O). ^1H -NMR (CDCl_3): 1,45 (*t*, $J = 10,2$, SH); 2,42 (*t*, $^2J(\text{P,H}) = 15,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 2,68 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,10 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,65 (br., NH); 3,94 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 7,40, 7,45 (2*m*, 4 arom. H (Phth)); 7,70, 7,80 (2*m*, 5 arom. H (Ph)); H/D-Austausch für NH und SH. ^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,18 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 28,87 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 89,3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 32,23 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 43,30 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 123,1 (*s*, C(4), C(5) (arom.)); 128,5 (*d*, $^2J(\text{P,C}) = 12$, C(3'), C(5') (Ph)); 130,0 (*s*, C(1') (Ph)); 131,6, 132,0 (2*m*, C(2'), C(4'), C(6') (Ph)); 132,8 (*s*, C(1), C(2) (Phth)); 133,8 (*s*, C(3), C(6) (Phth)); 167,6 (*s*, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +30,31. MS: 374 (10,7, M^+), 341 (1,47, $[\text{M} - \text{SH}]^+$), 298 (100, $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}]^+$), 200 (12,8, $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOPS}]^+$), 174 (5,61, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2]^+$), 160 (16,3, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$ (374,40): C 57,74, H 5,12, N 7,48, S 8,56; gef.: C 57,88, H 5,12, N 7,41, S 8,49.

(+)-*P*-{2-[(2*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino]ethyl}-*N*-(2-mercaptoethyl)-*P*-methylphosphinsäureamid (**9a**). Eine Lsg. von **20a** (1,20 g, 3,84 mmol) und 100 % Hydrazin-hydrat (0,20 g, 4,00 mmol) in 30 ml EtOH wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf -20° wird filtriert, das Filtrat eingedampft, der hellgelbe Rückstand (**22a**, Öl; 0,55 g, 3,02 mmol, 79,1 %) mit **23** (0,39 g, 3,02 mmol) 3 h ohne Lsgm. unter N_2 auf 100° erhitzt und das resultierende hellgelbe Harz mittels SC gereinigt (Kieselgel, 2×15 cm, EtOH/Aceton 1:5, R_f (DC) 0,20): 0,78 g (83,3 %) **9a**. Gelbes, zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +38,2$. IR (Film): 3330 (OH, NH); 2960, 2870 (CH, aliph.); 2520 (SH); 1650 (C=O); 1194, 1080 (P=O). ^1H -NMR (CDCl_3): 0,95 (*s*, Me_2C); 1,22 (*m*, SH); 1,53 (*d*, $^2J(\text{P,H}) = 13,6$, MeP); 1,75 (br., CONH); 2,10 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 2,75 (*t*, $^2J(\text{P,H}) = 15,1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 3,50; 3,65 (*m*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, überlagert mit CHOH); 4,05 (*m*, CH_2OH); 4,75 (*s*, OH); 7,80 (*t*, PONH). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 18,40 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 89,1$, MeP); 21,08, 21,52 (2*s*, Me_2C); 27,10 (*d*, $^1J(\text{P,C}) = 84,7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 32,97 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 39,34 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 43,26 (*s*, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 60,65 (*s*, Me_2C); 70,65 (*s*, CH_2OH); 77,46 (*s*, CHOH); 174,1 (*s*, C=O). ^{31}P -NMR (CDCl_3): +43,2. MS: kein M^+ , 279 (0,21, $[\text{M} - \text{SH}]^+$), 236 (2,62, $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}]^+$), 174 (11,1, $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$), 104 (20,8, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{NOP}]^+$), 71 (54,6, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}]^+$), 44 (100, $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$). FAB-MS: a) Glycerin-Matrix: 313 (5,65, $[\text{M} + 1]^+$); b) (Glycerin + LiCl)-Matrix: 319 (18,7, $[\text{M} + 7]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (312,37): C 42,30, H 8,07, N 8,97, S 10,26; gef.: C 42,52, H 8,13, N 9,02, S 10,37.

(+)-*P*-{2-[(2*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino]ethyl}-*N*-ethyl-*N*-(2-mercaptoethyl)phosphinsäureamid (**9b**). Wie für **9a** beschrieben, mit **20b** (2,07 g, 6,34 mmol), 100 % Hydrazin-hydrat (0,32 g, 6,40 mmol) und EtOH (50 ml; 3 h). Nach Abkühlen wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit 30 ml frisch destilliertem THF aufgenommen und nochmals 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf -20° wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: schwach gelbliches Öl (**22b**; 0,92 g, 4,69 mmol, 74,0 %). Davon werden 0,63 g (3,21 mmol) mit **23** (0,42 g, 3,22 mmol) wie beschrieben umgesetzt (3 h) und das harzartige Produkt mittels SC gereinigt. (R_f (DC) 0,15): 0,86 g (83,2 %) **9b**. Schwach gelbes, zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +34,5$. IR (Film): 3320 (OH, NH); 2970, 2880 (CH, aliph.); 2550 (SH); 1650 (C=O); 1160 (P=O). ^1H -NMR (CDCl_3): 0,94, 0,96 (2*s*, Me_2C); 1,15

(*m*, MeCH₂P); 1,35 (*t*, *J* = 15,7, MeCH₂P); 1,52 (*m*, SH); 1,78 (*m*, ²*J*(P,H) = 14,7, CH₂CH₂P); 2,00 (*m*, CH₂CH₂SH); 2,65; 3,10 (br., CONH, OH); 3,50, 3,65 (2*m*, CH₂CH₂P, CH₂CH₂SH, überlagert mit OH); 4,05 (*m*, CH₂OH); 7,60, 7,72 (2*t*, PONH); H/D-Austausch für NH, SH und OH. ¹³C-NMR (CDCl₃): 6,00 (*d*, ²*J*(P,C) = 5,0, MeCH₂P); 21,24, 21,48 (2*s*, Me₂C); 27,11 (*d*, ¹*J*(P,C) = 88,20, MeCH₂P); 27,23 (*d*, ¹*J*(P,C) = 92,40, CH₂CH₂P); 32,70 (*d*, ²*J*(P,C) = 20,2, CH₂CH₂SH); 39,32 (*s*, CH₂CH₂SH); 43,05 (*s*, CH₂CH₂P); 60,60 (*s*, MeC); 70,56 (*s*, CH₂OH); 77,60 (*s*, CHOH); 173,8 (*s*, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): +48,1. MS: kein *M*⁺, 265 (1,21, [*M* – C₂H₅S]⁺), 222 (26,8 [C₈H₁₇NO₄P]⁺), 166 (44,8, [C₅H₁₃NOPS]⁺), 103 (8,62, [C₃H₆NOP]⁺), 44 (100, [C₂H₆N]⁺). FAB-MS: a) Glycerin-Matrix: 327 (8,96, [*M* + 1]⁺); b) (Glycerin + LiCl)-Matrix: 333 (8,15, [*M* + 7]⁺). Anal. ber. für C₁₂H₂₇N₂O₄PS (326,40): C 44,16, H 8,34, N 8,58, S 9,82; gef.: C 44,29, H 8,37, N 8,66, S 9,73.

(+)-P-2-[(2*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutanoylamino]ethyl-N-(2-mercaptoethyl)-P-phenylphosphin-säureamid (**9c**). Wie für **9b** beschrieben, mit **20c** (1,81 g, 4,80 mmol), 100% Hydrazin-hydrat (0,25 g, 5,00 mmol) und EtOH (20 ml; 3 h), dann mit 30 ml frisch destilliertem THF (2 h). Der hellgelber Rückstand **22c** (0,87 g, 3,50 mmol, 72,8%) wird mit **23** (0,46 g, 3,53 mmol) wie beschrieben umgesetzt (3 h) und das gelbe Harz mittels SC gereinigt (Kieselgel, 10 × 2 cm, Aceton, *R_f* (DC) 0,35): 1,02 g (78,0%) **9c**. Gelber Festkörper. Schmp. 48°. [*α*]_D²⁰ = +31,5. IR (KBr): 3350 (OH, NH); 2960, 2870 (CH, aliph.); 2530 (SH); 1650 (C=O); 1160, 1120, 1090 (P=O). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,94, 0,96 (2*s*, Me₂C); 1,82, 2,10 (2*m*, CH₂CH₂P, überlagert mit SH); 2,70 (*m*, CH₂CH₂SH); 3,10 (*m*, CH₂CH₂SH); 3,50, 3,60 (2*m*, CH₂CH₂P); 4,05 (*m*, CH₂OH); 4,62 (br., OH); 7,40 (*m*, Ph); 7,70, 7,80 (2*t*, PONH); H/D-Austausch für NH, SH und OH. ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,15, 21,44 (2*s*, Me₂C); 29,91 (*d*, ¹*J*(P,C) = 91,1, CH₂CH₂P); 33,08 (*s*, CH₂CH₂SH); 38,77 (*s*, CH₂CH₂SH); 44,11 (CH₂CH₂P); 58,07 (*s*, Me₂C); 70,49 (*s*, CH₂OH); 77,63 (*s*, CHOH); 128,7 (*m*, C(3'), C(5') (Ph)); 130,1 (*m*, C(1') (Ph)); 131,8 (*m*, C(2'), C(4'), C(6') (Ph)); 174,3 (*s*, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): +37,1. MS: kein *M*⁺, 329 (12,6, [*M* – C₂H₅O]⁺), 228 (41,6, [C₁₀H₁₅NOPS]⁺), 182 (32,7, [C₉H₁₃NOP]⁺), 141 (62,1, [C₆H₈NOP]⁺), 124 (32,2, [C₆H₅OP]⁺), 77 (75,3, [C₆H₅]⁺). FAB-MS: a) Glycerin-Matrix: 375 (8,60, [*M* + 1]⁺); b) (3-Nitrobenzylalkohol + LiCl)-Matrix: 381 (10,1, [*M* + 7]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₇N₂O₄PS (374,44): C 51,32, H 7,27, N 7,48, S 8,56; gef.: C 51,20, H 7,32, N 7,55, S 8,49.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Hendlein, B. G. Christensen, *Science* **1969**, 160, 122.
- [2] E. Bayer, K. H. Gugel, K. Hägele, H. Hagenmaier, S. Jessipov, W. A. König, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 224.
- [3] K. Issleib, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, 35, 1037.
- [4] Sh. Shatzmiller, B. Z. Dolitzky, R. Meirovich, R. Neidlein, Ch. Weik, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 161.
- [5] Sh. Shatzmiller, R. Neidlein, Ch. Weik, *Synth. Commun.* **1993**, 160.
- [6] R. Neidlein, T. Eichinger, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 124.
- [7] R. Neidlein, P. Greulich, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2545.
- [8] R. Neidlein, P. Greulich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2407.
- [9] R. Neidlein, H. Keller, R. Boess, *Heterocycles* **1993**, 35, 1185.
- [10] R. Neidlein, H. Keller, R. Boese, *Heterocycles* **1993**, 35, 1925.
- [11] R. Neidlein, P. Meffert, Z. Sui, *Synthesis* **1992**, 443.
- [12] R. Neidlein, P. Meffert, *Heterocycles*, im Druck.
- [13] G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2112.
- [14] K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2528.
- [15] K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3285.
- [16] W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 965, 1087.
- [17] M. Harriharan, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 470.
- [18] K. Yamauchi, S. Ohtsuki, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1158.
- [19] E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1785.
- [20] J. Baddiley, E. M. Thain, *J. Chem. Soc.* **1952**, 800.
- [21] Th. Eichinger, Dissertation Universität Heidelberg, 1991.
- [22] A. E. Lippman, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3217.
- [23] J. A. Miles, T. E. Balthazor, H. L. Nufer, *Org. Prep. Proc. Int.* **1979**, 11, 11.
- [24] 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Band 12/1, S. 325.
- [25] P. Greulich, Dissertation Universität Heidelberg, 1993.