Phosphoranaloge von Aminosäuren III[1]. Synthese optisch aktiver 1-Aminoalkylphosphonsäuren der (*S*)- und (*R*)-Reihe mit Hilfe von (−)-Ephedrin als Auxiliar

Michael Sting, Wolfgang Steglich*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1, Federal Republic of Germany

Synthesis of Optically Active (*S*)- and (*R*)-1-Aminoalkylphosphonic Acids Using (−)-Ephedrine as Auxiliary

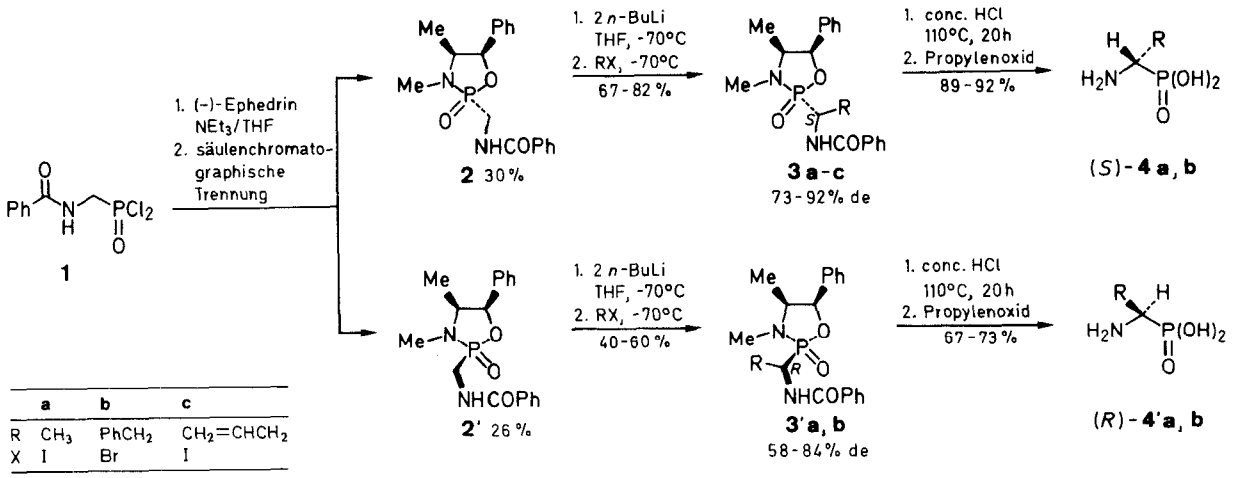
The 2-benzoylaminomethyl-3,4-dimethyl-2-oxo-5-phenyl-2λ⁵-1,3,2-oxazaphospholidines **2** and **2'**, epimeric at the 2-position, are easily obtainable from benzoylaminomethylphosphonic acid dichloride **(1)** and (−)-ephedrine and are diastereoselectively alkylated at the P–C–N methylene group to yield compounds **3** and **3'**, respectively. Hydrolysis of these products affords 1-aminoalkylphosphonic acids **4** and **4'**, with (*S*)- and (*R*)-configuration, respectively.

1-Aminoalkylphosphonsäuren haben wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivität große Bedeutung erlangt[2]. Da die Wirkung von der absoluten Konfiguration abhängt, ist es wünschenswert, über effiziente Methoden zur Herstellung optisch reiner Enantiomere von 1-Aminoalkylphosphonsäuren zu verfügen[3].

In den letzten Jahren sind mehrere asymmetrische Synthesen für 1-Aminoalkylphosphonsäuren entwickelt worden[3,4], darunter solche, die auf der Alkylierung einer glycin-analogen Aminomethylphosphonsäure-Einheit beruhen[5,6]. Gebräuchlich ist dabei die Verwendung einer chiralen *N*-Schutzgruppe als Auxiliar, während chirale Auxiliare an der Phosphonsäure-Einheit bisher nur von Bartlett[7] eingesetzt wurden. Obwohl die Alkylierungen im letzteren Fall mit guten Ausbeuten verliefen, blieben die erreichten Diastereoisomerenüberschüsse (de) unter 50%.

Wie wir fanden, können wesentlich höhere Diastereoisomerenüberschüsse (58–92%) erreicht werden, wenn man für den Alkylierungsschritt die aus (−)-Ephedrin bequem zugänglichen 1,3,2-Oxazaphospholidine **2** und **2'** einsetzt. Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens ist, daß mit einem einzigen Auxiliar Aminophosphonsäuren sowohl der (*S*)- als auch der (*R*)-Reihe hergestellt werden können.

Die auf einfache Weise durch Umsetzung von (Benzoylaminomethyl)phosphonsäure-dichlorid **(1)** mit (−)-Ephedrin erhältlichen Verbindungen **2** und **2'** sind leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel zu



Heruntergeladen von: University of British Columbia. Urheberrechtlich geschützt.

trennen (R_f **2**: 0.46, R_f **2'**: 0.34, Dichloromethan/Aceton/Methanol, 25:25:1). Die Konfigurationszuordnung erfolgt aufgrund der ^{1}H-NMR-Spektren. Die Protonen 4-H und 5-H des Ringes stehen bei **2'** *cis* zum Sauerstoff des Phosphors und zeigen deshalb eine Tieffeldverschiebung[8]. Zur Alkylierung wird das Oxazaphospholidin **2** oder **2'** bei −70 °C mit 2 equiv. Butyllithium in das entsprechende Dianion überführt und bei dieser Temperatur mit dem Alkyl-halogenid umgesetzt. Nach hydrolytischer Aufarbeitung erhält man die Verbindungen **3** oder **3'** mit einem Diastereoisomerenüberschuß von 58–92%. Durch Chromatographie an Kieselgel lassen sich die reinen Diastereoisomere gewinnen, die mit 37%iger Salzsäure zu den 1-Aminoalkylphosphonsäuren **4**/**4'** hydrolysiert werden. Aus **3** erhielten wir die rechtsdrehenden Derivate **4**, während aus **3'** die linksdrehenden 1-Aminoalkylphosphonsäuren **4'** entstehen. Die Zuordnung der (*S*)- oder (*R*)-Konfiguration folgt aus dem Drehsinn der erhaltenen 1-Aminoalkylphosphonsäuren, deren absolute Konfiguration literaturbekannt ist[9,10,11]. Die (*S*)-Konfiguration wird demnach durch Alkylierung des Diastereoisomers **2**, die (*R*)-Konfiguration durch Alkylierung des Diastereoisomers **2'** induziert.

Die vorgestellte Methode ermöglicht in wenigen Schritten die Synthese von optisch aktiven 1-Aminoalkylphosphonsäuren der (*R*)- und (*S*)-Reihe[12]. Eine Ausweitung des Synthesekonzepts auf verzweigte oder funktionalisierte Aminophosphonsäuren wird untersucht.

Tabelle 1. 1,3,2-Oxazaphospholidine **2** und **2'**

Produkt	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$ ($CHCl_3$)	Summenformel (Molmasse)[a]	^{31}P-NMR ($CDCl_3/H_3PO_4$)[b] δ
2	30	−47.5° ($c = 1$)	$C_{18}H_{21}N_2O_3P$ (344.351)	+37.81
2'	26	−29.4° ($c = 1.14$)	$C_{18}H_{21}N_2O_3P$ (344.351)	+35.99

[a] Von den Verbindungen wurden hochaufgelöste Molekülpeaks oder korrekte Mikroanalysen erhalten: $M^+ \pm 2.9 \cdot 10^{-3}$ bzw. C ±0.40; H ±0.06; N ±0.05
[b] Varian CFT 20.

Tabelle 2. ^{1}H-NMR-Daten von 1,3,2-Oxazaphospholinen **2** und **2'**

Produkt	^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS)[a] δ, J(Hz)
2	0.76 (d, 3H, J = 6.25), 2.69 (d, 3H, J = 10), 3.63 (ddq, 1H, J = 12.5, 6.25, 6.25), 3.92 (ddd, 1H, J = 20, 10, 5), 4.22 (ddd, 1H, J = 16.25, 10, 6.25), 5.43 (dd, 1H, J = 6.25, 6.25), 7.25–7.35 (m, 9H), 7.80–7.86 (m, 2H)
2'	0.69 (d, 3H, J = 6.25), 2.81 (d, 3H, J = 8.75), 3.70 (ddq, 1H, J = 12.5, 6.25, 6.25), 4.08 (m, 2H), 5.76 (d, 1H, J = 6.25), 7.21–7.50 (m, 9H), 7.78–7.84 (m, 2H)

[a] Bruker AC 200 (200 MHz).

(Benzoylaminomethyl)phosphonsäure-dichlorid (1):
Die Herstellung erfolgt nach einer modifizierten Methode von Pikl[14]:

Zu einer Lösung von PCl_3 (30 mL, 0.34 mol) in trockenem CH_2Cl_2 (30 mL) gibt man unter Argon portionsweise gut getrocknetes *N*-Hydroxymethylbenzamid[15] (10 g, 0.066 mol) so zu, daß die Temperatur 30 °C nicht übersteigt. Man läßt 20 d unter Feuchtigkeitsausschluß (Trockenrohr) stehen, filtriert vom ungelösten Feststoff ab und dampft das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein (Trockenrohr). Das so erhaltene leicht gelbliche Öl wird nach einiger Zeit im Ölpumpenvakuum fest. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt in trockenem Benzol (50 mL) gelöst und nach Abfiltrieren vom Unlöslichen im Vakuum eingedampft (Trockenrohr). Das ölige Produkt erstarrt nach kurzer Zeit im Ölpumpenvakuum; Ausbeute: 8.4 g (51%).

Wegen der großen Hydrolyseempfindlichkeit empfiehlt es sich, das Säurechlorid sofort weiter zu verarbeiten. Wird die Verbindung für einige Tage unter Argon bei 2 °C aufbewahrt, so erkennt man im ^{31}P-NMR-Spektrum etwa 10% Zersetzungsprodukte.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.80 (d, 2H, J = 10.5 Hz), 7.30–7.80 (m, 4H), 7.90–8.30 (m, 2H).

^{31}P($CDCl_3$): +41.87 (s).

(2*S*,4*S*,5*R*)- und (2*R*,4*S*,5*R*)- 2-(Benzoylaminomethyl)- 3,4-dimethyl-2-oxo- 5-phenyl-2λ^5-1,3,2-oxazaphospholidine (2 und 2'):
Zum Säurechlorid **1** (5.04 g, 20 mmol) in trockenem THF (180 mL) wird unter kräftigem Rühren langsam eine Lösung von (−)-Ephedrin (3.3 g, 20 mmol) in THF (50 mL) und anschließend eine Lösung von NEt_3 (5.54 mL, 40 mmol) in THF (30 mL) getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur filtriert man vom ausgefallenen Salz ab und wäscht mit THF (3 × 20 mL) nach. Eindampfen des Filtrats liefert einen hellgelben, festen Schaum (6.2 g). Zur Reinigung und Trennung der Diastereoisomere gibt man jeweils 2 g des Rohprodukts über eine Kieselgelsäule (6 × 15 cm) und eluiert

Tabelle 3. 2-(1-Benzoylaminoalkyl)-1,3,2-oxazaphospholidine **3** und **3'**

Produkt	Reaktionszeit (h)	Ausbeute[a] (%)	de[b] (%)	Summenformel (Molmasse)[c]	$[\alpha]_D$ ($CHCl_3$)[d]	^{31}P-NMR ($CDCl_3$)[e], δ (ppm)	
						Hauptisomer	Nebenisomer
3a	4	82	73	$C_{19}H_{23}N_2O_3P$ (358.378)	−37.5° (20 °C, c = 1.04)	+38.38	+41.38
3b	5	67	92	$C_{25}H_{27}N_2O_3P$ (434.476)	− 5.8° (20 °C, c = 0.88)	+36.06	+39.85
3c	6	75	74	$C_{21}H_{25}N_2O_3P$ (384.416)	−50° (22 °C, c = 1)	+36.72	+40.16
3'a	5	60	>58[f]	$C_{19}H_{23}N_2O_3P$ (358.378)	+ 5.2° (19 °C, c = 0.98)	+35.44	+52.20[f]
3'b	5	40	>84[f]	$C_{25}H_{27}N_2O_3P$ (434.476)	−35.4° (21 °C, c = 1.08)	+33.74	+48.89[f]

[a] Die Ausbeute bezieht sich auf das Diastereoisomeren-Gemisch
[b] Aus ^{31}P-NMR-Spektrum bestimmt.
[c] Von allen Verbindungen wurden hochaufgelöste Molekülpeaks erhalten ($M^+ \pm 1.5 \cdot 10^{-3}$).
[d] Bezieht sich auf das nach chromatographischer Reinigung erhaltene Hauptisomer.
[e] Varian CFT 20.
[f] Wegen geringer Mengen an Verunreinigungen nicht sicher zu bestimmen.

Heruntergeladen von: University of British Columbia. Urheberrechtlich geschützt.

mit CH_2Cl_2/Aceton/MeOH (25:25:1). Dabei werden **2** (2.1 g, 30%; R_f = 0.46) und **2'** (1.8 g, 26%; R_f = 0.34) als weißer Schaum erhalten. Physikalische Daten siehe Tabellen 1 und 2.

Tabelle 4. ^{1}H-NMR-Daten von 2-(1-Benzoylaminoalkyl)-1,3,2-oxazaphospholidine **3** und **3'**

Produkt	^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS)[a] δ, J(Hz)
3a	Hauptisomer: 0.77 (d, 3H, J = 7), 1.63 (dd, 3H, J = 16.8, 7), 2.47 (d, 3H, J = 8.4), 3.60 (ddq, 1H, J = 9.8, 7, 7), 4.81 (ddq, 1H, J = 12.6, 8.4, 7), 5.52 (dd, 1H, J = 7, 7), 7.24–7.70 (m, 8H), 7.94–8.01 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, J = 8.4) Nebenisomer: 0.75 (d, 3H, J = 6.25), 1.60 (dd, 3H, J = 15, 7.5), 2.72 (d, 3H, J = 10), 3.61 (ddq, 1H, J = 12.3, 6.25, 6.25), 4.85 (ddq, 1H, J = 12.5, 8.75, 7.5), 5.42 (dd, 1H, J = 6.25, 6.25), 6.66 (d, 1H, J = 8.75), 7.25–7.56 (m, 8H), 7.76–7.83 (m, 2H)
3b	Hauptisomer: 0.78 (d, 3H, J = 6.25), 2.45 (d, 3H, J = 8.75), 3.25–3.48 (m, 2H), 3.83 (ddq, 1H, J = 12.5, 10, 5), 4.96 (dtd, 1H, J = 12.5, 10, 5), 5.50 (dd, 1H, J = 6.25, 6.25), 7.10–7.48 (m, 13H), 7.70–7.83 (m, 3H) Nebenisomer: –
3c	Hauptisomer: 0.77 (d, 3H, J = 6.5), 2.53 (d, 3H, J = 9.4), 2.60–2.84 (m, 2H), 3.80 (ddq, 1H, J = 10.4, 6.5, 6.5), 4.75 (dtd, 1H, J = 13, 7.8, 5.2), 5.09 (dd, 1H, J = 10.4, 1), 5.18 (dd, 1H, J = 18.2, 1), 5.52 (dd, 1H, J = 6.5, 6.5), 5.87 (ddt, 1H, J = 18.2, 10.4, 6.5), 7.25–7.53 (m, 9H), 7.87–7.94 (m, 2H) Nebenisomer: 0.74 (d, 3H, J = 7.6), 2.74 (d, 3H, J = 9.5), 2.54–2.92 (m, 2H), 3.58 (ddq, 1H, J = 11.4, 7.6, 7.6), 4.88–5.06 (m, 1H), 5.12 (d, 1H, J = 9.5), 5.16 (dd, 1H, J = 17.1, ≤ 2), 5.40 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6), 5.92 (ddt, 1H, J = 17.1, 9.5, 7.6), 6.46 (d, 1H, J = 9.5), 7.22–7.58 (m, 8H), 7.74–7.82 (m, 2H)
3a'	Hauptisomer: 0.81 (d, 3H, J = 7), 1.67 (dd, 3H, J = 18.2, 8.4), 2.71 (d, 3H, J = 8.4), 3.67 (ddq, 1H, J = 14.7, 7, 7), 4.68 (ddq, 1H, J = 14, 9.8, 8.4), 5.78 (d, 1H, J = 7), 7.10 (d, 1H, J = 9.8), 7.21–7.55 (m, 8H), 7.80–7.88 (m, 2H) Nebenisomer: –
3b'	Hauptisomer: 0.81 (d, 3H, J = 6.25), 2.66 (d, 3H, J = 7.8), 3.28 (m, 1H), 3.45–3.74 (m, 2H), 4.88 (dtd, 1H, J = 12.5, 10, 6.25), 5.75 (d, 1H, J = 6.25), 7.01–7.52 (m, 14H), 7.73–7.83 (m, 2H) Nebenisomer: –

[a] Bruker AC 200 (200 MHz).

Tabelle 5. 1-Aminoalkylphosphonsäuren **4** und **4'**

Produkt	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (1N NaOH)	Literatur $[\alpha]_D$	Enantiomerenüberschuß (ee)[b]	Konfiguration
4a	92	+16.4° (c = 0.67)	+16.8[10]	98	*S*
4b	89	+41.6° (c = 1.22)	+37[16], +49.9[11]	83	*S*
4'a	67[a]	−16.3° (c = 0.92)	−16.9[17]	96	*R*
4'b	73[a]	−38.8° (c = 1.02)	−47[9]	83	*R*

[a] Zur Hydrolyse wurde das Diastereoisomeren-Gemisch verwendet.

[b] Polarimetrisch unter Zugrundelegung der Literatur-Drehwerte ermittelt. Zur Hydrolyse wurden bis **4a** und **4b** die optisch reinen Verbindungen **3a** bzw. **3b** eingesetzt.

Alkylierung der Oxazaphospholidine 2 und 2'; 2-(1-Benzoylaminoalkyl)-2,3-dimethyl- 2-oxo-5-phenyl-2λ^5- 1,3,2-oxazaphospholidine 3 und 3'; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung des Oxazaphospholidins **2** oder **2'** (0.172 g, 0.5 mmol) in trockenem THF (5 mL) wird bei −70 °C eine 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan (0.69 mL, 1.1 mmol) getropft. Die gelbrote Lösung des Dianions wird 45 min bei −70 °C gerührt. Dann tropft man langsam das Alkylhalogenid (1 mmol) hinzu und rührt 4–6 h bei −70 °C. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) hydrolysiert man bei −70 °C mit 14%iger aq. NH_4Cl-Lösung (10 mL) und verteilt gegen CH_2Cl_2 (10 mL). Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedampft. Zur Abtrennung von Verunreinigungen wird über eine Kieselgelsäule (Eluent: CH_2Cl_2/Aceton) chromatographiert und das Diastereoisomeren-Verhältnis in den vereinigten Produktfraktionen mittels ^{31}P-NMR-Spektroskopie bestimmt. Rechromatographie an Kieselgel (2 × 15 cm; Eluent: CH_2Cl_2/Aceton) liefert die reinen Diastereoisomere **3** und **3'** als weiße Schäume. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tabellen 3 und 4.

Hydrolyse der Oxazaphospholidine 3 und 3' zu den 1-Aminoalkylphosphonsäuren 4 und 4'; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das diastereoisomeren-reine Oxazaphospholidin **3** oder **3'** (1 mmol) wird in 37%iger aq. HCl (5 mL) 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt auf 0 °C, filtriert von der ausgefallenen Benzoesäure ab und dampft das Filtrat unter Zusatz von EtOH im Vakuum ein. Zur Trocknung wird mehrmals mit $CHCl_3$/EtOH aufgenommen und eingedampft. Der Rückstand wird in trockenem EtOH (7 mL) gelöst und zum Rückfluß erhitzt. Zur heißen Lösung gibt man Propylenoxid (0.4 mL), läßt abkühlen, rührt 1 h bei 20 °C und läßt 1 h bei 2 °C stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit EtOH und Et_2O gewaschen und im Ölpumpenvakuum mit Blaugel getrocknet. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tabelle 5.

Received: 10 November 1989

(1) Schrader, T.; Steglich, W. *Synthesis* **1989**, 97.
(2) Prajer, K.; Rachoń, J. *Z. Chem.* **1975**, *15*, 209.
(3) Übersicht: Dhawan, B.; Redmore, D. *Phosphorus Sulfur* **1987**, *32*, 119.
(4) Huber, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1461.
(5) Schöllkopf, U.; Schütze, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 45.
(6) Jacquier, R.; Ouzzani, F.; Roumestant, M.-L.; Viallefont, P. *Phosphorus Sulfur* **1988**, *36*, 73.
(7) Bartlett, P.A.; McLaren, K.L. *Phosphorus Sulfur* **1987**, *33*, 1.
(8) Cooper, D.B.; Hall, C.R.; Harrison, J.M.; Inch, T.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1969.
(9) Kowalik, J.; Zygmont, J., Mastalerz, P. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *18*, 393.
(10) Atherton, F.R.; Hall, M.J.; Hassall, C.H.; Lambert, R.W.; Ringrose, P.S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 677.
(11) Kowalik, J.; Sanka-Dabrowolska, W.; Glowiak, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 446.
(12) Wie wir inzwischen fanden, lassen sich Ausbeuten und Diastereoisomeren-Überschüsse durch Zugabe von 3 equiv. LiCl beim Alkylierungsschritt[13] beträchtlich erhöhen.
(13) Seebach, D. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.
(14) Pikl, J. *U.S.Patent* 2328358 (1944); *C.A.* **1944**, *38*, 754.
(15) Einhorn, A.; Bischkopf, E.; Szelinski, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *334*, 223.
(16) Kotynski, A.; Stec, W.J. *J. Chem. Res. S* **1978**, 41.
(17) Atherton, F.R.; Hassall, C.H.; Lambert, R.W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.

Heruntergeladen von: University of British Columbia. Urheberrechtlich geschützt.