

Phosphoranaloge von Aminosäuren II¹. Synthese von α -Aminophosphonsäuren und α -Aminophosphinsäuren, ausgehend von den entsprechenden *N*-Acylimino-Derivaten

Thomas Schrader, 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 α -Amino Phosphonic Acids and α -Amino Phosphinic Acids via the Corresponding *N*-Acylimino Derivatives

Acyliminomethylphosphonic and acyliminomethylphosphinic esters, usually formed *in situ* from the corresponding acylamino(bromo)methyl compounds, react with higher order mixed cuprates to yield, after hydrolysis, *C*-substituted aminomethylphosphonic acids and aminomethylphosphinic acids, respectively.

Kürzlich berichteten wir über ein neues Verfahren zur Synthese von α -Aminophosphonsäure-Derivaten, bei dem Acyliminomethylphosphonate mit Nucleophilen umgesetzt werden¹. Viele α -Aminophosphonsäuren wirken aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit α -Aminosäuren als Enzym-Inhibitoren². Man erwartet allgemein, daß sich ihre biologische Wirksamkeit noch erheblich steigern läßt, wenn der Extraligand am Phosphoratom verkleinert und damit ein besserer isosterischer Ersatz der Carboxylfunktion gewährleistet wird³.

Es gelang uns nun, das eingangs erwähnte Synthesekonzept auf α -Aminophosphinsäuren auszudehnen und zusätzlich durch die Wahl geeigneter Übergangsmetallorganyle die Ausbeuten entscheidend zu verbessern.

Aus (Acylaminomethyl)methylphosphinsäure-Estern **1** entstehen durch Photobromierung mit *N*-Bromsuccinimid quantitativ die entsprechenden [Acylamino(bromo)methyl]methylphosphinsäure-ester **2**, welche Ausgangsverbindungen für eine breite Palette von neuen α -Aminophosphinsäure-Derivaten darstellen.

Dabei erweist sich die Photobromierung bezüglich der Acylamino-Schutzgruppen als äußerst flexibel – so lassen sich unter anderem Umsetzungen mit *N*-Benzoyl-, *N*-Sulfonyl- und *N*-Alkoxy-carbonyl-Schutzgruppen durchführen. Die Bromide **2** vom Phosphinat-Typ sind nach unseren Erfahrungen wesentlich hydrolyse-empfindlicher als die entsprechenden Phosphonate. Es wird dringend empfohlen, die Verbindungen nicht umzukristallisieren und stets im Kühlschrank unter Argon aufzubewahren – so sind sie monatelang haltbar.

Mit Hünig-Base werden aus den Bromiden **2** intermediär die hochreaktiven (Acyliminomethyl)methylphosphinsäure-ester **3** erzeugt und nachfolgend bei tieferen Temperaturen mit Grignard-Verbindungen oder anderen Nucleophilen umgesetzt. Hydrolytische Aufarbeitung führt zu den 1-substituierten 1-Aminomethylphosphinsäure-Derivaten **4**. Wegen der Chiralität der Phosphinsäuregruppe liegen diese als Diastereoisomere gemischt vor, die nicht weiter aufgetrennt werden.

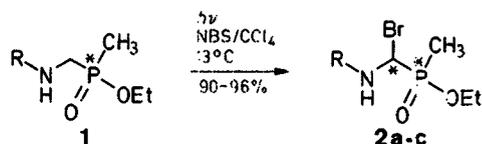
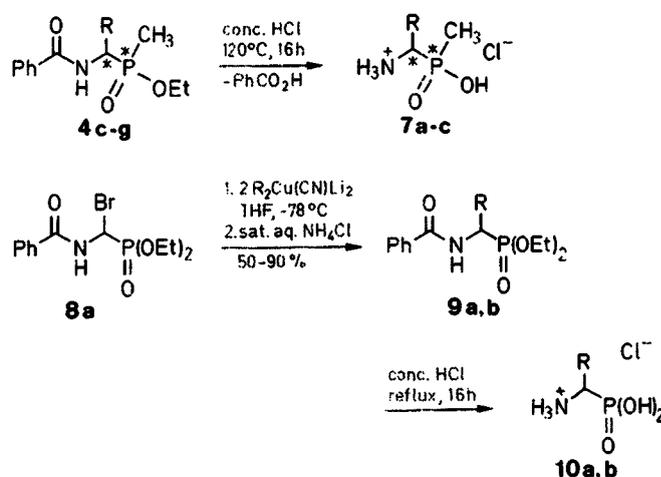
Leider liegen die Ausbeuten der Grignard-Reaktion bei Acyliminomethylphosphonaten und -phosphinaten mit 20–45% unbefriedigend niedrig. Wir suchten daher nach geeigneteren Metallorganen und testeten unter anderem Lithiumdimethylcuprat, *B*-Methyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (Me-9-BBN), Allyltrimethylsilan, Methyllithium und Methyltriisopropoxytitan [MeTi(OPr-*i*)₃]. Unter allen Reagenzien ergaben die von Lipshutz et al.⁴ eingeführten gemischten Cuprate höherer Ordnung R₂Cu(CN)Li₂ bei weitem die besten Ergebnisse; dies steht im Einklang mit Beobachtungen von Bretschneider et al.⁵ bei den verwandten Acyliminoacetaten. Mit Hilfe dieser Methodik lassen sich im Gegensatz zu allen anionischen Verfahren neben primären auch sekundäre und tertiäre Alkylreste, Arylreste und auch die Vinylgruppe auf das Acyliminomethylphosphinat 3 übertragen.

Zwei Moläquivalente des Cuprats werden in Tetrahydrofuran bei –78°C tropfenweise mit einer Lösung des Bromids 2 (1 Moläquivalent) versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur und Hydrolyse mit Ammoniumchlorid erhält man meist NMR-spektroskopisch reine Rohprodukte in guten Ausbeuten.

Überraschenderweise lassen sich mit dem Vinylcuprat (CH₂=CH)₂Cu(CN)Li₂ beide Isomere 4f und 4i herstellen: Hydrolyse bei –78°C führt zum Vinyl-Derivat 4f, läßt man hingegen auf Raumtemperatur aufwärmen, liefert die Hydrolyse ausschließlich das umgelagerte Dehydroaminophosphinsäure-Produkt 4i. Möglicherweise bietet sich hier gleichzeitig ein neuer

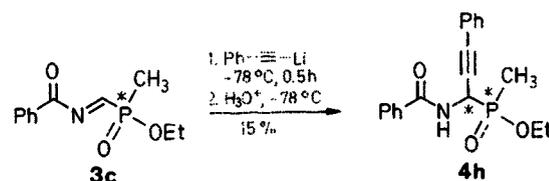
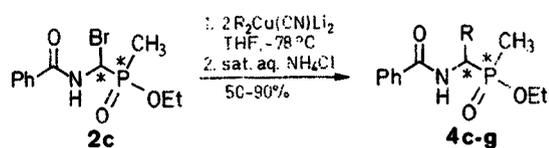
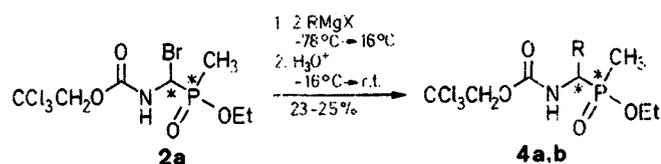
genereller Zugang zu 1-Amino-2-alkenylphosphinsäuren und Dehydroaminophosphinsäuren. Die Herstellung des Phenylethynyl-Derivats 4h ist wegen der geringen Übertragungstendenz für Dreifachbindungen nicht über Cuprate möglich; man erhält es jedoch in mäßiger Ausbeute bei Einwirkung von Phenylethynyllithium auf das Acyliminomethylphosphinat 3c. Die freien α-Aminophosphinsäuren 7 entstehen in hohen Ausbeuten bei 24stündigem Rückfluß von 4 in conc. Salzsäure als Hydrochloride; auf diese Weise erhält man das bisher unbekannte Vinylglycin-Analoge 7c in einer Gesamtausgabe von 45% (ausgehend vom Acylaminomethylphosphinat).

Um zu zeigen, daß sich die gemischten Cuprate höherer Ordnung auch für effiziente α-Aminophosphonsäure-Synthesen eignen, wurde je ein aromatisches und ein aliphatisches Derivat (10a, b) nach identischen Verfahren hergestellt.



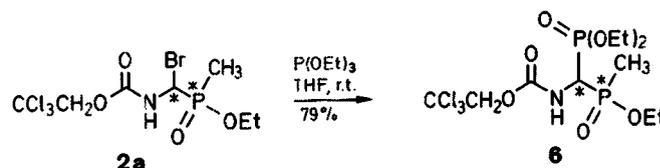
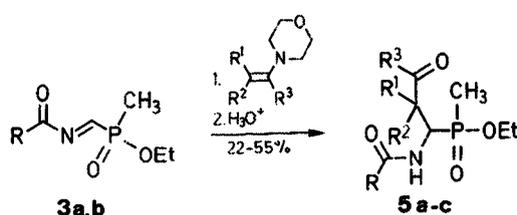
| 2, 3 | a | b | c |
|------|---|-------------------|------|
| R | CCl ₃ CH ₂ O ₂ C | PhSO ₂ | PhCO |

| 7 | R | 9, 10 | R |
|---|--------------|-------|--------------|
| a | <i>n</i> -Bu | a | <i>n</i> -Bu |
| b | 1-naphthyl | b | Ph |
| c | vinyl | | |



| 4 | R | 4 | R | 4 | R |
|---|-----------------|---|---------------------|---|---------------------|
| a | <i>i</i> -Pr | d | <i>n</i> -Bu | g | 1-naphthyl |
| b | Ph | e | <i>t</i> -Bu | h | Ph-C≡C |
| c | CH ₃ | f | CH ₂ =CH | i | CH ₃ CH= |

Enamine reagieren mit den Acyliminomethylphosphinaten 3 zu den bisher unbekanntenen γ-Oxo-Derivaten 5. Im Gegensatz zu den entsprechenden Phosphonsäure-estern¹ verläuft die Reak-



| 5 | R | R ¹ | R ² | R ³ |
|---|------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| a | CCl ₃ CH ₂ O | H | H | Ph |
| b | Ph | H | H | Ph |
| c | Ph | H | -(CH ₂) ₄ - | |

tion von carbamatgeschützten Acyliminomethylphosphinaten jedoch unvollständig; erst beim Übergang auf die stärker elektronenziehende *N*-Benzoyl-Funktion erreicht man gute Ausbeuten. Dies Beispiel demonstriert die gegenüber Acyliminomethylphosphonaten deutlich abgeschwächte Elektrophilie des Acyliminomethylphosphinat-Systems.

Setzt man die Bromide **2** schließlich mit Trialkylphosphiten um, so gelangt man leicht zu den gemischten Phosphonat-Phosphinaten **6**.

Die für die Synthesen benötigten Ethyl-(acylaminoethyl)methylphosphinate **1** wurden durch Acylierung von Ethyl(aminomethyl)methylphosphinaten⁶ mit den entsprechenden Säurechloriden oder im Fall des *N*-Benzoyl-Derivats durch Kondensation von *N*-Hydroxymethylbenzamid mit Methyl-diethylphosphonit in Anlehnung an die Methodik von Ivanov et al.⁷ hergestellt.

Ethyl[acylamino(bromo)methyl]methylphosphinate 2; allgemeine Arbeitsvorschrift:

(Acylaminomethyl)methylphosphinate **1** (50 mmol) und NBS (9.94 g, 50 mmol) werden in wasserfreiem CCl₄ (150 mL, p.a.-Handelsqualität)

Tabelle 1. Ethyl-acylamino(bromo)methyl]methylphosphinate **2**

| Produkt | Ausbeute (%) | mp (°C) | Summenformel (Molmass) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ, J(Hz) | ³¹ P-NMR (CDCl ₃) δ |
|-----------|--------------|---------|---|--|--|
| 2a | 93 | ≈ 40 | C ₁₇ H ₁₆ BrCl ₃ NO ₄ (395.4) | 1.35 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.80 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 4.20 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 4.80 (s, 2H, CCl ₃ CH ₂); 6.15 (dd, 1H, PCHNH, J = 12); 8.80 (dd, 1H, NH, J = 12) | + 43.02 (s), + 42.81 (s) |
| 2b | 95 | Öl | C ₁₀ H ₁₅ BrNO ₄ PS (356.1) | 1.30 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.65 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 4.25 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 5.90 (ddd, 1H, PCH, J = 12); 7.3–8.15 (m, 5H _{arom}); 9.00 (ddd, 1H, NH, J = 12) | + 41.87 (s), + 40.98 (s) |
| 2c | 96 | 110 | C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ P (320.0) | 1.45 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.85 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 4.40 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 6.70 (d, 1H, PCH, J = 7.5); 7.4–8.3 (m, 5H _{arom}); 9.85 (ddd, 1H, NH, ³ J _{PH} = 4.5) | + 43.82 (s), + 41.73 (s) |

Tabelle 2. Ethyl-(1-acylaminoalkyl)methylphosphinate **4** und Ethyl-1-acylaminoalkylphosphonate **9**

| Produkt | Ausbeute (%) | mp ^a (°C) | Summenformel ^b (Molmasse) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ, J(Hz) | ³¹ P-NMR (CDCl ₃) δ |
|-----------|--------------|----------------------|---|--|--|
| 4a | 25 | 129 | C ₁₀ H ₁₉ Cl ₃ NO ₄ P (354.6) | 1.05 (dd, 6H, CH ₃ CHCH ₃ , ³ J _{HH} = 7.5); 1.30 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.50 (d, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 12); 2.30 (m, CH ₃ CHCH ₃); 3.85 (m, 1H, PCH); 4.10 (dq, 2H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 4.75 (s, 2H, CCl ₃ CH ₂); 5.50 (d, 1H, NH, J = 12) | + 51.04 (s), + 50.50 (s), (de ≈ 0%) |
| 4b | 23 | 110-1 | C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ NO ₄ P (388.6) | 0.95, 1.20 (2t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.50 (d, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 13.5); 3.70 (dq, 2H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 4.65 (dd, 2H, CCl ₃ CH ₂ , J = 12); 4.95 (dd, 1H, PCH, J = 9, 13.5); 7.0–7.8 (m, 5H _{arom} + NH) | + 49.17 (s), + 48.23 (s), (de ≈ 0%) |
| 4c | 50 | Öl | C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ P (255.3) | Hauptdiastereomer: 1.25 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.50 (d, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 4.10 (dq, 2H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 4.55 (m, 1H, PCH); 7.3–8.0 (m, 5H _{arom}); 7.70 (d, 1H, NH, J = 7.5) | ≈ + 51.80 (s + s), (de = 0%) |
| 4d | 90 | Öl | C ₁₅ H ₂₄ NO ₃ P (297.3) | 0.80 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂); 1.25 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.35 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 1.0–2.0 (m, 6H, CH ₃ (CH ₂) ₃); 4.00 (ddq, 2H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 4.45 (m, 1H, PCH); 6.75, 7.50 (m, 1H, NH); 7.2–7.9 (m, 5H _{arom}) | ≈ + 51.71 (s + s), (de = 0%) |
| 4e | 61 | Öl | C ₁₅ H ₂₄ NO ₃ P (297.3) | 1.05 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C); 1.25 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.35 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 3.95 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 4.30 (m, 1H, PCH); 6.60, 7.70 (d, 1H, NH, J = 10.5); 7.1–7.9 (m, 5H _{arom}) | ≈ + 51.40 (s + s), (de = 0%) |
| 4f | 52 | 67-8 | C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ P (267.3) | 1.30 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.50 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 12); 3.9–4.4 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 4.9–5.6 (m, 3H _{viny}); 5.8–6.3 (m, 1H, PCH); 7.3–8.1 (m, 5H _{arom} + NH) | + 49.46 (s), + 48.87 (s), (de = 0%) |
| 4g | 59 | 172-3 | C ₂₁ H ₂₂ NO ₃ P (367.4) | Beide Diastereomere (Integration 2:1): 0.7, 1.35 (2t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.15, 1.65 (2d, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 13.5); 2.8–4.4 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 6.50 (ddd, 1H, PCHNH, J = 9); 7.1–8.5 (m, 12H _{arom} + NH) | + 50.09 (s), + 49.01 (s), (de = 33%) |
| 4h | 15 | 154-5 | C ₁₉ H ₂₆ NO ₃ P (342.2) | 1.1–1.45 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.60 (dd, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 3.5–4.5 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ O); 5.65 (dd, 1H, PCHNH, J = 9); 7.1–8.1 (m, 5H _{arom} + NH) | + 47.02 (s), + 46.82 (s), (de = 0%) |
| 4i | 43 | Öl | C ₁₃ H ₁₈ NO ₃ P (267.3) | 1.25 (dt, 3H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.50 (d, 3H, CH ₃ P, ² J _{PH} = 15); 1.75 (d, 3H, CH ₃ CH=C–P, ³ J _{HH} = 7.5); 4.0 (dq, 2H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 6.50 (dq, 2H, CH ₂ CH=C–P, ³ J _{PH} = 12 [cis!]); 7.2–8.2 (m, 5H _{arom} + NH) | + 39.58 (s) ^c |
| 9a | 58 | 61 | C ₁₈ H ₂₂ NO ₄ P (347.4) | 1.15 (dt, 6H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 3.2–4.3 (m, 4H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 5.85 (dd, 1H, PCH, J = 9, 20); 7.0–8.0 (m, 10H _{arom}); 8.50 (dd, 1H, NH, J = 4, 9) | + 21.57 (s) |
| 9b | 90 | 68 | C ₁₆ H ₂₆ NO ₄ P (327.4) | 0.80 (t, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₃ , ³ J _{HH} = 7.5); 1.15 (dt, 6H, CH ₃ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 1.0–2.0 (m, 6H, CH ₃ (CH ₂) ₃); 4.00 (ddq, 4H, CH ₂ CH ₂ O, ³ J _{HH} = 7.5); 4.60 (ddt, 1H, PCH); 7.2–8.0 (m, 5H _{arom}); 7.70 (d, 1H, NH, J = 4, 9) | + 25.32 (s) |

^a Schmp. beziehen sich bei **4** auf das nach chromatographischer Reinigung erhaltene Diastereoisomerenmisch.

^b Die Mikroanalysen waren in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten; von allen Verbindungen wurden hochaufgelöste Molekülpeaks erhalten, die der erwarteten Zusammensetzung entsprechen.

^c Ausschließlich *E*-Isomer.

etwa 1–3 h unter Wasserkühlung (13°C) mit einer 300-Watt-Glühlampe bestrahlt. Man saugt vom ausgefallenen Succinimid ab, wäscht mit etwas CCl_4 nach und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Dabei sollten vorher alle Glasteile im Trockenschrank ausgeheizt sein. Die Produkte sind meist NMR-spektroskopisch rein, kristallisieren aber erst im Lauf einiger Tage vollständig durch. Sie sollten wegen ihrer stark hygroskopischen Eigenschaften nicht umkristallisiert werden. Im Kühlschrank unter Argon lassen sie sich jedoch einige Monate lang ohne Zersetzung aufbewahren. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tabelle 1.

Umsetzung der Acylimine 3 vom Phosphinat-Typ mit Grignard-Verbindungen; Ethyl-[1-(2,2,2-trichloroethoxy)carbonylaminoalkyl]-methylphosphinate 4a, b; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Lösung des Bromids **2** (10 mmol) in trockenem THF (50 mL) wird bei -100°C tropfenweise mit einer Lösung der Grignard-Verbindung (22 mmol) in THF (50 mL) versetzt. Man läßt binnen 12 h auf etwa -16°C aufwärmen und hydrolysiert mit 20%iger wäßriger Citronensäure (10 mL); man rührt etwa 1 h bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, wäscht mit Wasser, trocknet (Na_2SO_4) und dampft im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird mit Hilfe der Flash-Chromatographie (Kieselgel 0.032–0.06 mm, Laufmittel EtOAc) gereinigt; Ausbeuten an Ethyl-(1-acylaminoalkyl)-methylphosphinat und deren physikalische Daten siehe Tabelle 2.

Ethyl-(1-benzoylamino-3-phenyl-2-propinyl)methylphosphinat (4b):

Zum Ethyl-[benzoylamino(bromo)methyl]methylphosphinat (**2c**; 3.2 g, 10 mmol) in trockenem THF (50 mL) läßt man bei -78°C Hünig-Base (11 mmol) zutropfen und rührt noch etwa 30 min. Die so hergestellte Lösung des Acylimins **3c** (10 mmol) wird bei -78°C über eine Umkehrfritte in ein Schlenkgefäß filtriert. Dazu läßt man eine Lösung von Phenylethynyllithium (10 mmol; aus Phenylacetylen (10 mmol) und 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan (6.25 mL, 10 mmol) in THF (50 mL) binnen 1 h zutropfen; man rührt noch 30 min bei -78°C und gießt dann das Reaktionsgemisch in 20%ige wäßrige Citronensäure (20 mL). Aufarbeitung wie vorstehend beschrieben und Reinigung über

Kieselgel (Laufmittel EtOAc/EtOH, 10:1) ergibt ein farbloses Öl, das langsam kristallisiert. Ausbeute und physikalische Daten siehe Tabelle 2.

Allgemeines Verfahren zur Umsetzung der Bromide 2 und 8 mit gemischten Cupraten höherer Ordnung; Ethyl-(1-benzoylaminoalkyl)-methylphosphinate 4c–g, 9a, b; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Wasserfreies Kupfer-I-cyanid (1.79 g, 20 mmol) wird in trockenem THF (50 mL) suspendiert und bei -78°C tropfenweise mit einer Lösung von Lithiumorganyl (40 mmol) in THF (50 mL) versetzt. Man läßt auf 0°C aufwärmen, rührt 10 min bei dieser Temperatur und kühlt erneut auf -78°C ab. Danach tropft man bei -78°C eine Lösung des Bromids **2** oder **8** (10 mmol) in THF (50 mL) zu und läßt binnen 12 h auf Raumtemperatur aufwärmen. Man hydrolysiert mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung (30 mL), neutralisiert mit ges. NaHCO_3 -Lösung, wäscht mit Wasser, trocknet (Na_2SO_4) und dampft im Vakuum ein. Die Rohprodukte sind häufig NMR-spektroskopisch rein, können aber zur weiteren Reinigung über Kieselgel (Laufmittel EtOAc/EtOH, 10:1) chromatographiert werden. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tabelle 2.

Aminoalkylmethylphosphinsäure-Hydrochloride 7 und 1-Aminoalkylphosphonsäuren 10; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Ethyl-(benzoylaminoalkyl)methylphosphinate **4** bzw. Ethyl-benzoylaminoalkylphosphonate **9** (5 mmol) werden in conc. HCl (100 mL) gelöst und 16 h bei 120°C refluxiert; nach Abkühlen auf 0°C filtriert man die ausgefallene Benzoesäure ab und dampft im Vakuum ein. Reste von Salzsäure werden durch erneutes Aufnehmen des Rohprodukts in Wasser und Eindampfen der Lösung im Vakuum entfernt. Man erhält NMR-spektroskopisch reine Hydrochloride der freien Aminoalkylphosphinsäuren **7** bzw. Aminoalkylphosphonsäuren **10**, die langsam kristallisieren.

Sollten die Rohprodukte als Öle anfallen, lassen sie sich durch Aufnehmen in wenig heißem MeOH und langsames Abdampfen des Lösungs-

Tabelle 3. α -Aminophosphinsäure- bzw. Aminophosphonsäure-Hydrochloride **7** und **10**

| Produkt | Ausbeute (%) | mp (°C) | Summenformel ^a (Molmasse) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ , J (Hz) | ³¹ P-NMR (CDCl ₃) δ |
|------------|--------------|----------------|--|---|---|
| 7a | 70 | 107–8 | $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{P}$ (201.6) | 0.90 (t, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, $^3J_{\text{HH}} = 6$); 1.2–2.1 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$); 1.50 (d, 3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 15$); 3.30 (m, 1H, PCH); 5.30 (s, breit, 4H, $\text{NH}_3^+ + \text{POH}$) | +44.95 (s) |
| 7b | 74 | | $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{P}$ (271.7) | 1.70 (d, 3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 15$); 6.15 (br s, 4H, $\text{NH}_3^+ + \text{POH}$); 6.80 (d, 1H, PCH, $J = 15$); 7.4–8.8 (m, 7H _{arom}) | +40.44 (s) |
| 7c | 91 | Öl | $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{ClNO}_2\text{P}$ (171.6) | 1.85 (d, 3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 15$); 4.30 (dd, 1H, PCH, $J = 7.5, 13.5$); 5.20 (br s, 4H, $\text{NH}_3^+ + \text{POH}$); 5.6–6.4 (m, 3H _{vinyl}) | +40.65 (s) |
| 10a | 71 | ≈ 300 Zers. | $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClNO}_3\text{P}$ (203.6) | 0.80 (t, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, $^3J_{\text{HH}} = 6$); 1.0–2.1 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$); 3.20 (m, 1H, PCH); 5.60 (br s, 5H, $\text{NH}_3^+ + \text{POH}$) | +21.7 (s) |
| 10b | 85,3 | > 300 Zers. | $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClNO}_3\text{P}$ (187.1) | 4.80 (d, 1H, PCH, $^2J_{\text{PH}} = 17$); 5.75 (br s, 5H, $\text{NH}_3^+ + \text{POH}$); 7.5–7.9 (m, 5H _{arom}) | ≈ +25 (s) |

^a Die Mikroanalysen von **7a** und **10b** waren in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten.

Tabelle 4. Ethyl-(1-acylamino-3-oxoalkyl)methylphosphinate **5**

| Produkt | Ausbeute (%) | mp ^a (°C) | Summenformel ^b (Molmasse) | ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ , J (Hz) | ³¹ P-NMR (CDCl ₃) δ |
|-----------|--------------|----------------------|---|--|---|
| 5a | 23 | – | $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_5\text{P}$ (430.6) | beide Diastereomere: 1.20 (dt, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$); 1.45 (dd, 3H, CH_3 , $-P$, $J = 12, 13.5$); 3.30–3.70 (m, 2H, CH_2CO); 4.05 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.9–5.4 (m, 3H, PCH + Cl_3CCl_2); 6.25, 6.70 (2d, 1H, NH, $J = 9$); 7.25–8.0 (m, 5H _{arom}) | +52.96 (s), +51.67 (s) (dc = 23.1%) |
| 5b | 55 | 115 | $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{P}$ (359.4) | beide Diastereomere: 1.25 (dt, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$); 1.55 (dd, 3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 13.5$); 2.9–3.9 (m, 2H, CH_2CO); 4.10 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5.20 (m, 1H, PCH); 7.2–8.0 (m, 10H _{arom}); 8.10, 8.55 (2d, 1H, NH, $J = 9$) | +52.41 (s), +51.41 (s) (dc = 36.8%) |
| 5c | 49 | 123 | $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (337.4) | Hauptdiastereomer: 1.30 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$); 1.65 (d, 3H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 13.5$); 1.5–3.8 (m, 9H, $(\text{CH}_2)_4\text{CHCO}$); 4.15 (dq, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$); 4.80 (ddd, 1H, PCH, $J = 3, 12, 18$); 7.3–8.2 (m, 5H _{arom} + NH) | +53.12 (s), +49.47 (s) |

^a Schmp. beziehen sich auf die nach chromatographischer Reinigung anfallenden Diastereoisomerengemische.

^b Von allen Verbindungen wurden hochaufgelöste Molekülpeaks bzw. korrekte Mikroanalysen erhalten.

mittels an der Luft kristallisieren. Dabei verlieren die Hydrochloride auch einen großen Anteil an gebundenem Chlorwasserstoff und gehen weitgehend in die freien 1-Aminophosphinsäuren bzw. 1-Aminophosphonsäuren über. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tabelle 3.

Allgemeines Verfahren zur Umsetzung der Acylimine vom Phosphinat-Typ 3 mit Enaminen; Ethyl-(1-acylamino-3-oxoalkyl)methylphosphinate 5; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zum Bromid 2 (10 mmol) in trockenem THF (50 mL) läßt man bei -78°C Hünig-Base (11 mmol) zutropfen. Nach 30 min läßt man das Enamin (11 mmol) in THF (50 mL) zutropfen und binnen 12 h auf Raumtemperatur aufwärmen. Danach wird noch 2 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 40°C gerührt und anschließend mit 20%iger wäßriger Citronensäure (10 mL) hydrolysiert. Man neutralisiert mit ges. NaHCO_3 -Lösung, wäscht mit Wasser, trocknet (Na_2SO_4) und dampft im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird mit Hilfe der Flash-Chromatographie (Kieselgel 0.032–0.060 mm; Laufmittel EtOAc) gereinigt. Ausbeuten an 3-Oxoalkylphosphinaten und deren physikalische Daten siehe Tabelle 4.

2,2,2-Trichlorethyl-N-[(diethoxyphosphoryl)(ethoxy-methylphosphoryl)methyl]-carbamat (6):

Das Bromid 2a (3.95 g; 10 mmol) wird in trockenem THF (50 mL) in Triethylphosphit (1.66 g, 10 mmol) 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Abziehen von überschüssigem Triethylphosphit im Ölpumpenvakuum bleibt ein farbloses Öl zurück, das über Kieselgel (Laufmittel EtOH!) gereinigt wird; Ausbeute: 3.26 g (79%); mp 40°C .

HRMS für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_7\text{P}_2$ (m/z): $\text{M}^+_{(\text{ber.})} - \text{Cl} = 412.0239$; $\text{M}^+_{(\text{gem.})} - \text{Cl} = 412.0232$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.30$ (dt, 9 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz); 1.70 (dd, 3 H, CH_3P , $^2J_{\text{PH}} = 15$ Hz); 3.5–4.6 (m, 7 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{PCH}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz); 4.75 (s, 2 H, CCl_3CH_2); 7.10, 7.75 (2 d, 1 H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 44.85$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 30$ Hz); 43.88 (d, $^2J_{\text{PP}} = 32$ Hz); 15.51 (d, $^2J_{\text{PP}} = 30$ Hz); 15.36 (d, $^2J_{\text{PP}} = 32$ Hz).

Wir danken dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und der BASF AG, Ludwigshafen für die Unterstützung dieser Arbeit.

Received: 10 November 1988

- (1) I. Mitteilung: Schrader, Th., Kober, R., Steglich, W. *Synthesis* **1986**, 372.
- (2) Lejczak, B., Kafarski, P., Makowiecka, E. *Biochem. J.* **1987**, 242, 81.
- (3) Baylis, E. K., Campbell, C. D., Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 2845.
- (4) Lipshutz, B. H., Wilhelm, R. S., Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3938.
- (5) Bretschneider, Th., Miltz, W., Münster, P., Steglich, W. *Tetrahedron* **1988** 44, 5403.
- (6) Yamauchi, K., Mitsuda, Y., Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3285.
- (7) Ivanov, B. E., Krokhina, S. S., Skorobogatova, M. S., Levin, Ya. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1972**, 12, 2768; *C. A.* **1973**, 78, 137138.