

Reaktionen mit Aziridinen, 29^{1,2)}

***N*-Acylierte bzw. *N*-sulfo­nierte 2-Aminoethylphosphonsäureester durch basenkatalysierte Amidoethylierung von Phosphorigsäure­diestern mit aktivierten Aziridinen**

Helmut Stamm *, *Gerhard Gerster* ³⁾ und *Thomas Baumann* ³⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 22. Dezember 1982

In Form ihrer Natriumsalze **2** lassen sich Phosphorigsäurediester **1** bei Raumtemperatur unter geeigneten Bedingungen mit *N*-Acylaziridinen **3** oder *N*-Sulfonylaziridinen **13** am Phosphoratom amidoethylieren. So werden *N*-acylierte oder *N*-sulfo­nierte 2-Aminoethylphosphonsäureester (**5a – u**, **15a – i**) in großer Variationsbreite mit meist guten Ausbeuten erhalten. Ringmethylierte Aziridine führen dabei in zwei Fällen selektiv zu 2-methylierten 2-Aminoethylphosphonsäureestern.

Reactions with Aziridines (Aziranes), 29^{1,2)}

***N*-Acy­lated or *N*-Sulfo­nated Esters of 2-Aminoethylphosphonic Acid by Means of Base Catalyzed Amidoethylation of Diesters of Phosphoric Acid with Activated Aziridines**

The sodium salts **2** of diesters of phosphoric acid **1** are amidoethylated at phosphorus with *N*-acylaziridines **3** or *N*-sulfonylaziridines **13** under proper reaction conditions at room temperature. In this manner a broad variation of *N*-acylated or *N*-sulfo­nated esters of 2-aminoethylphosphonic acids (**5a – u**, **15a – i**) are obtained, mostly in good yields. 2-Methylated 2-aminoethylphosphonic esters are formed selectively in two cases by reaction of 2-methylated activated aziridines.

Die biochemisch interessante⁴⁾ 2-Aminoethylphosphonsäure bzw. ihre Derivate sind bisher auf folgenden Wegen synthetisiert worden: nach der Gabriel-Methode über *N*-(2-Bromethyl)phthalimid⁵⁾, durch Einführung der Phosphono-Funktion in die β -Position von Propionsäurederivaten, gefolgt von einem Hofmann-Abbau⁶⁾ oder einem Curtius-Abbau⁷⁾, durch Reduktion der Stickstoff-Funktion nach Einführung der Phosphono-Funktion in Acetonitril⁸⁾ oder Nitroethylene⁹⁾, durch Addition von Aminen an Vinylphosphonsäureester¹⁰⁾ und durch Umsetzung von Aminen mit 2-Bromethylphosphonsäureester¹¹⁾. Kürzlich¹²⁾ haben wir einen gänzlich neuen Weg zum Aufbau des N – C – C – P = O-Gerüsts aus Alkoxyphosphanen und *N*-Acylaziridinen nach Art einer Michaelis-Arbusov-Reaktion aufgezeigt. Die dabei thermisch erzwungene Umsetzung der unverdünnten Reaktionspartner war auch mit Dialkylphosphiten **1** durchführbar, womit Verbindungen des Typs **5** durch eine einfache Einstufenreaktion zugänglich wurden. Wir berichten nunmehr über eine verfahrensmäßige Änderung dieses Aufbauprinzips, die auf Grund deutlich größerer Anwendungsbreite und

Tab. 1. Amidoethylierungen der Phosphite **1a–e** mit den Acylaziridinen **3a–l**
 bei Raumtemp.

Vers.	1 mmol	3 mmol	NaH mmol	Solvens, Reaktionszeit		Produkte (in Klammern Umsatz laut ¹ H-NMR-Analyse)
1	400 1a	20 3a	20	–	15 h	83% (100%) 5a
2	400 1a	40 3b	40	–	2 d	ca. 50% 5b , ca. 25% 5a
3	200 1a	50 3c	100	250 ml THF	4 d	56% (56%) 5c
4	400 1a	20 3c	20	–	3 d	(83%) 5c
5	400 1a	20 3e	20	–	15 d	85% (85%) 5d
6	400 1a	20 3f	20	–	6 d	47% 5e
7	400 1a	20 3g	20	–	6 d	87% (100%) 5f
8	400 1a	20 3h	20	–	6 d	48% 5g
9	400 1a	20 3i	20	–	14 d	35% 5h
10	400 1a	20 3k	20	–	2 d	51% 5i
11	400 1a	20 3l	20	–	1 d	66% 5j , 8% Ph ₂ NH
12	200 1a	10 3l	10	–	14 d	57% 5j , 14% 7a ^{a)} , >9% Ph ₂ NH
13	360 1b	20 3l	20	–	19 d	29% (37%) 5k , (63%) 7b , 63% Ph ₂ NH
14	75 1b	7.5 3c	7.5	–	18 h	90% 5l
15	200 1b	10 3g	10	–	18 h	47% 12a
16	200 1b ^{b)}	10 3g	10	–	18 h	88% (99%) 5m
17	400 1c	40 3b	80 ^{c)}	–	18 h	11% 12b , (89%) 3b
18	400 1c	40 3c	40	–	4 d	(ca. 70%) 12c ^{d)} , (30%) isomerisiertes 3c
19	80 1c ^{b)}	20 3c	40	20 ml THF	2 h	57% 5n
20	200 1c	100 3d	100	250 ml THF	6 d	16% (29%) 5o , isomerisiertes 3d
21	200 1c	10 3j	10	–	18 h	20% 12d
22	400 1c	20 3l	20	–	18 h	36% 12e
23	200 1c	100 3l	100	250 ml THF	6 d	22% (50%) 5p , 3l ^{d)}
24	200 1c	100 3l	100	250 ml MeOH	6 d	25% (50%) 5p , 3l
25	200 1c	100 3l	100	250 ml <i>t</i> BuOH	6 d	38% (70%) 5p ^{e)} , 3l ^{b)}
26	80 1c	10 3g	40	10 ml THF	2 h	55% (84%) 5q , (16%) 3g ^{d)}
27	20 1d	10 3c	10	20 ml THF	18 h	42% 5r , 27% PhCO ₂ CH ₂ Ph, PhCH ₂ OCH ₂ Ph
28	40 1d	20 3g	20	20 ml THF	18 h	51% 5s
29	75 1e ^{f)}	10 3c	50 ^{f)}	40 ml THF	6 h ^{f)}	46% 5t
30	80 1e ^{f)}	20 3g	40 ^{f)}	20 ml THF	8 h ^{f)}	10% 5u

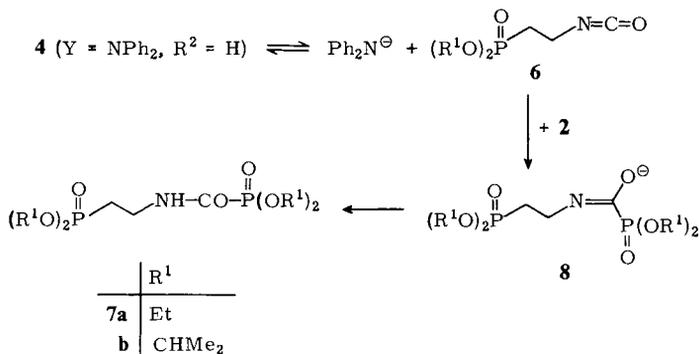
a) Gemisch von **5j** und **7a** isoliert. – b) Frisch destilliert. – c) Lithiumhydrid statt Natriumhydrid.
 – d) Nicht isoliert. – e) Einschließlich Umesterungsprodukt. – f) Bezüglich Mengenangaben,
 Reaktionszeit und Verfahrensweise vgl. Exp. Teil. Sofern noch **3** nachweisbar, wurden in Zwei-
 stundenabständen noch weitere Mengen zugegeben und damit auch die Reaktionszeit verlängert.
 Die Mengen- und Zeitangaben dieser Tabelle können lediglich als typisch gelten.

bevorzugen die Ringöffnung, harte den Carbonylgriff, soweit dieser nicht sterisch erschwert ist. Das Anion **2** eines Phosphorigsäureesters **1** sollte also als weiches Nucleophil die gewünschte Ringöffnung herbeiführen. Diese Erwartung können wir nun bestätigen (s. erstes Reaktionsschema und Tab. 1). Damit sind die *N*-Acylaziridine bezüglich der Reaktion mit Phosphor-Nucleophilen ihren reaktiven Vorbildern (vergleichbare *pK*-Werte der primären anionischen Ringöffnungsprodukte¹⁴⁾, den Oxiranen, überlegen, da die analoge Umsetzung mit Ethylenoxid entgegen früheren Angaben nicht den 2-Hydroxyethylphosphonsäureester ergibt¹⁵⁾.

Die günstigsten Reaktionsbedingungen variieren etwas mit den Reaktionspartnern, in erster Linie mit den Phosphiten **1**. Generell wurde zur Reaktion ein Äquivalent (oder mehr) des jeweiligen in situ erzeugten Natriumsalzes **2-Na**⁺ eingesetzt, obwohl prinzipiell auch katalytische Mengen des Anions ausreichen sollten.

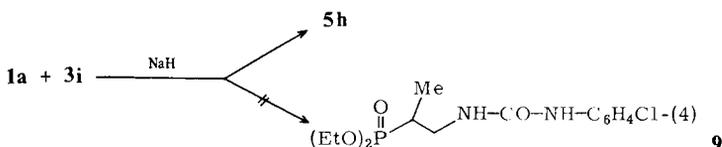
Diethylphosphit (**1a**) bzw. sein Natriumsalz ließ sich am bequemsten und vollständigsten ohne Fremdlösungsmittel in einem großen Überschuß an **1a** zu **5a–j** umsetzen (Tab. 1, Vers. 1, 2, 4–12). Dasselbe gilt für die Umsetzung von Diisopropylphosphit (**1b**) zu **5k–m** (Tab. 1, Vers. 13, 14, 16). Die Ausbeuten an den früher schon erhaltenen Produkten **5a** und **5c** sind höher als nach dem thermischen Verfahren¹²⁾. Vor allem aber können zur *P*-Amidoethylierung in dieser Form auch schwächer aktivierte Acylaziridine wie **3h–l** verwendet werden, die unter basenfreiem Erhitzen gar nicht oder anders reagieren. – Umsetzung von **1a** in THF war etwas weniger günstig (vgl. Vers. 3 mit Vers. 4 in Tab. 1).

Die Reaktionsmischung blieb im allgemeinen einfach einige Zeit bei Raumtemperatur stehen, wobei die in Tab. 1 angegebenen Reaktionszeiten wahrscheinlich manchmal zu lang waren. Eine unnötig lange Reaktionszeit ist im allgemeinen unschädlich, kann jedoch bei der Amidoethylierung mit **3l** (Y = NPh₂!) Gelegenheit zu einer Folgereaktion geben, in dem (Tab. 1, Vers. 12, 13) der Diphenylamin-Rest der Primärprodukte **5j, k** allmählich gegen einen Dialkylphosphonat-Rest ausgetauscht wird unter Bildung der Phosphonocarbonyl-Analoga **7a, b**. Die Trennung der beiden Produkte **5** und **7** voneinander ist dabei schwierig, so daß in Versuch 12 (Tab. 1) säulenchromatographisch nur Gemische von Primär- und Sekundärprodukt erhalten wurden. **7a** wurde deshalb nur ¹H-NMR-spektroskopisch identifiziert. Auch in Versuch 13 (Tab. 1) konnte analysenreines **7b** nur in sehr geringer Menge aus dem Gemisch von **5k** und **7b** abgetrennt werden. Diese Sekundärprodukte **7a, b** entstehen in Analogie zu früheren Befun-



den bei der Amidoethylierung von Carbanionen¹³⁾ wahrscheinlich durch Eliminierung von Diphenylamin-Anion aus den Anionen **4** ($Y = NPh_2$) der Primärprodukte. Das dabei hinterbleibende Isocyanat **6** kann dann **2** addieren unter Bildung von **8**. Hier und früher¹³⁾ fungiert also ein 1-monosubstituierter 3,3-Diarylarnstoff in basischem Medium als maskiertes Isocyanat.

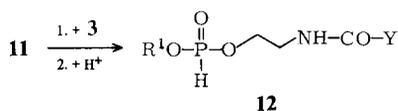
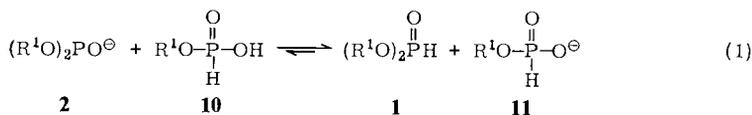
Eine andere Veränderung im Amidteil des Primärproduktes ist bei Amidoethylierungen mit Alkoxycarbonylaziridinen (**3**, $Y = OR$) möglich, wenn die Alkoholkomponenten von **1** und **3** ($Y = OR$) nicht übereinstimmen (Tab. 1, Vers. 2). Hier ist unklar, ob die beobachtete Umesterung vor oder nach der Amidoethylierung (**2** \rightarrow **4**) eintritt, da früher¹²⁾ schon in einem anderen Beispiel eine Umesterung zwischen einem Alkoxycarbonylaziridin und Tribenzylphosphit beobachtet wurde.



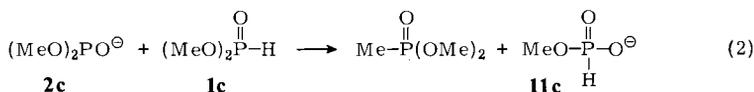
Das 2-Methylaziridin **3i** reagierte unter ausschließlicher Ringöffnung am unsubstituierten Aziridinkohlenstoff (Tab. 1, Vers. 9), wie man es für einen S_N2 -artigen Öffnungsmechanismus erwarten kann. ¹H-NMR-Spektroskopische Untersuchungen der Kristallisationsmutterlaugen von **5h** zeigten keinerlei Stellungsisomeres **9** an, sondern ausschließlich **5h**, so daß bei andersartiger Aufarbeitung die Ausbeute an **5h** fast quantitativ werden sollte. In der ganzen Verbindungsreihe **5** zeigte sich die Kristallisation als Aufarbeitungsmethode oft problematisch und verlustreich. Häufig war das Kristallwachstum recht langsam.

Voraussetzung für eine glatte *P*-Amidoethylierung nach dieser Methode mit überschüssigem Phosphit als Lösungsmittel ist die Abwesenheit von Phosphorigsäuremonoester **10**. Bei dem großen Phosphit-Überschuß genügt schon ein Anteil von etwa 5% **10**, um unter den Reaktionsbedingungen nach Gleichung (1) die Existenz ausreichender Mengen **2** zu verhindern. In einem solchen Fall reagiert das schwächer basische Phosphonat-Anion **11** mit **3** zum entsprechenden *O*-Amidoethyl-Derivat **12**. Diese gemischten Phosphonsäureester **12** zersetzen sich ziemlich schnell, weshalb meist keine zufriedenstellenden Elementaranalysen erhalten wurden.

Konkret wurde aus einer länger gelagerten Charge an **1b** nur **12a** erhalten (Tab. 1, Vers. 15), offenbar wegen Verunreinigung mit Monoisopropylphosphit (**10**, $R^1 = Me_2CH$). Erst nach destillativer Reinigung dieser Charge entstand in gewohnter Weise das *P*-Amidoethyl-Derivat **5m** (Tab. 1, Vers. 16). In ähnlicher Weise wurde bei einem Umsetzungsversuch mit einer alten Charge **1a** keinerlei **5a** erhalten. Erst als das aus diesem Versuch durch Destillation zurückgewonnene **1a** erneut unter gleichen Bedingungen umgesetzt wurde, entstand **5a** in guter Ausbeute. Mit Dimethylphosphit (**1c**) als Lösungsmittel und Reaktionspartner haben wir dagegen unabhängig von einer vorherigen Reinigung stets nur das betreffende *O*-Amidoethyl-Derivat **12** erhalten (Tab. 1, Vers. 17, 18, 21, 22). Da bekannt ist¹⁶⁾, daß Phosphonsäure-dimethylester (also auch **1c**) gute Methylierungsmittel sind und hinsichtlich der Alkylierungsgeschwindigkeit ihre Homologen weit übertreffen, nehmen wir an, daß eine Disproportionierung des



	R ¹		R ¹	Y
11b	CHMe ₂	12a	Me ₂ CH	1-Adamantyl
c	Me	b	Me	OMe
		c	Me	Ph
		d	Me	NHC ₆ H ₄ Cl-(4)
		e	Me	NPh ₂



Phosphits gemäß Gleichung (2) deutlich schneller abläuft als die *P*-Amidoethylierung, so daß an Stelle eines Äquivalents **2c** nur ein Äquivalent **11c** mit **3** reagieren kann. Tatsächlich begann in einer THF-Lösung äquimolarer Mengen **1c** und **2c-Na⁺** bei Raumtemperatur schon nach 15 Minuten eine Niederschlagsbildung (**11c-Na⁺**), die nach zwei Stunden beendet war. Der Überstand enthielt laut ¹H-NMR-Spektrum überwiegend Methylphosphonsäure-dimethylester. In einer THF-freien Lösung muß die effektive Reaktionsgeschwindigkeit nach Gleichung (2) wegen der hohen **1c**-Konzentration (unverdünntes **1c**!) sogar noch größer sein. Eine *P*-Amidoethylierung von **1c** ließ sich deshalb erst erreichen, nachdem der **1c**-Überschuß drastisch reduziert oder ganz vermieden wurde (Tab. 1, Vers. 19, 20, 23 – 25). Dazu wird eine entsprechende Menge Fremdlösungsmittel benötigt, wozu wir im allgemeinen THF verwendet haben. Auch der zum Phosphit gehörende Alkohol (also Methanol bei **1c**) ist brauchbar (Tab. 1, Vers. 24). Nimmt man einen anderen Alkohol als R¹OH, so ist das Produkt durch partielle Umesterung uneinheitlich, sogar bei *tert*-Butylalkohol (Tab. 1, Vers. 25). Aber selbst unter diesen zu **5n – q** führenden Reaktionsbedingungen scheint etwas **11c** gebildet zu werden, worauf neben relativ niedrigen Ausbeuten an **5n – q** der Nachweis von nicht umgesetzten Acylaziridinen **3** hinweist (**12** wird langsamer gebildet als **5**). – Ob die nachgewiesenen 2-Aryl-4,5-dihydrooxazole („isomerisiertes“ **3c** und **d** in Vers. 18 und 20 der Tab. 1) erst unter den Reaktionsbedingungen entstanden sind, ist fraglich.

Phosphite höherer Alkohole (R¹ > C₃) ließen sich in einem Überschuß von Phosphit ohne Fremdlösungsmittel nicht amidoethylieren. Hier bewährte sich als Ausweg auch wieder die Umsetzung in THF bei Abwesenheit größerer Mengen freien Phosphits **1**. So wurden Dibenzylphosphit (**1d**) (Tab. 1, Vers. 27, 28) und sogar Diphenylphosphit (**1e**) (Vers. 29, 30) am Phosphor amidoethyliert. In Versuch 27 wurden dabei neben **5r** noch Benzylbenzoat und Dibenzylether nachgewiesen. Die Bildung dieser beiden Nebenpro-

dukte ist eigentlich nur verständlich, wenn Benzylalkoholat anwesend war. Dessen Reaktion mit der Carbonylgruppe von **3c** führt zum Ester und dessen Reaktion mit Dibenzylphosphit könnte zum Ether führen. Da Benzylalkohol im verwendeten Phosphit **1d** nicht nachgewiesen werden konnte, müßte das Alkoholat in situ aus **1d** bzw. dessen Anion entstanden sein.

Die Amidoethylierung von Diphenylphosphit (**1e**) war auch unter den ausgesuchten Reaktionsbedingungen noch problematisch, da das in situ erzeugte Anion **2** unter den Reaktionsbedingungen (in Gegenwart von etwas überschüssigem **1e**) stets Phenolat abspaltete, das nach einiger Zeit als Natriumphenolat ausfiel. Die Reaktionsführung mußte darauf Rücksicht nehmen, indem im Abstand von etwa zwei Stunden weiteres **1e** zugesetzt wurde und, falls zu diesem Zeitpunkt bereits Natriumphenolat ausgefallen war, nach Entfernen der Fällung nicht nur weiteres **1e**, sondern auch weiteres Natriumhydrid zugefügt wurde. In Abwesenheit von **1e**-Überschuß war keine Bildung von **5t** oder **5u** zu beobachten.

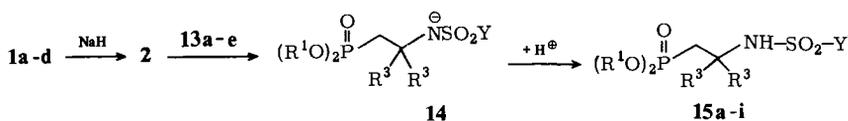
Als Resümee der Untersuchungen ergibt sich, daß eine *P*-Amidoethylierung zweckmäßig mit **1a** oder **1b** ohne Fremdlösungsmittel in überschüssigem Phosphit durchgeführt wird. Dann sind die Umsätze praktisch quantitativ, und Verluste treten lediglich bei der Aufarbeitung auf. Nur wenn das Produkt eine andere Alkoholkomponente enthalten soll, muß man die Reaktion ohne oder mit nur geringem Phosphit-Überschuß in einem Fremdlösungsmittel ablaufen lassen. Unabhängig von der jeweils besten Ausführungsform hat sich eine breite Anwendbarkeit dieser Einstufensynthese erwiesen. Wenn man von der Synthese der Verbindungen **5a** und **c** in Lit.¹²⁾ absieht, waren von den erhaltenen Produkten vorher nur **5a** und Analoga von **5g** hergestellt worden, und zwar auf einem mehrstufigen Syntheseweg⁷⁾.

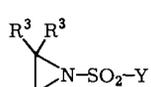
Nach Untersuchungen von *Hirt* und *Kirchner*¹⁷⁾ besitzt **5f** virus-toxische Eigenschaften. Vesicular-Stomatitis-Virus und Herpes-Simplex-Virus werden durch Konzentrationen $\geq 10^{-5}$ g **5f**/ml geschädigt.

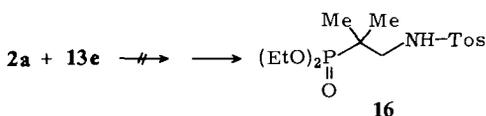
B) β -Sulfonamidoethylphosphonsäureester (15)

Wenn eine geringe Basizität der Austrittsgruppe eine nucleophile Ringöffnung erleichtert¹⁴⁾, sollte ein *N*-Sulfonylaziridin noch leichter reagieren als ein *N*-Acylaziridin, vielleicht sogar noch schneller als ein Epoxid. Zudem sollten Konkurrenzreaktionen vom Typ der Carbonylreaktion eines Acylaziridins bei Sulfonylaziridinen keine Rolle spielen. Vereinzelt Beispiele für die Umsetzung von *N*-Sulfonylaziridinen mit C-Nucleophilen sind beschrieben worden¹⁸⁾, jedoch unseres Wissens noch keine Umsetzungen mit P-Nucleophilen.

Wir fanden (Tab. 2), daß Phosphit-Anionen **2** von *N*-Sulfonylaziridinen (**13a–e**) ebenfalls am Phosphor amidoethyliert werden, und zwar schneller als von *N*-Acylaziridinen. Gute bis sehr gute Ausbeuten an β -Sulfonamidoethylphosphonsäureestern **15a–h** wurden dann erhalten, wenn neben überschüssigem Phosphit **1** zwei Äquivalente Phosphit-Anion **2** auf ein Äquivalent Sulfonylaziridin **13a–e** eingesetzt wurden. Man vergleiche dazu die Versuche 33 und 35 der Tab. 2 mit den Versuchen 32 und 34. Die geringeren Ausbeuten in Versuch 33 und 35 sind dabei nicht oder nicht allein mit einer fehlenden oder unvollständigen Rückbildung von bei der Reaktion verbrauchtem

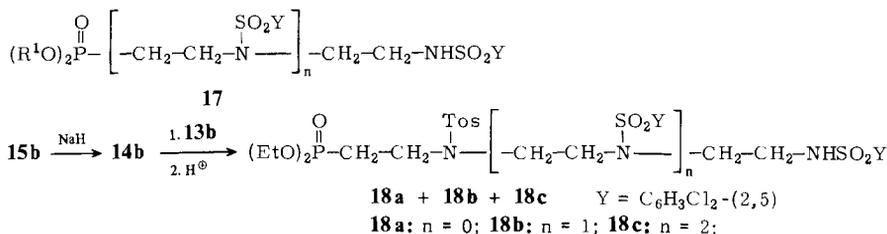


 13a-e	R ³ Y		R ¹ R ³ Y			
	13a	H	C ₆ H ₄ Me-(4)	15a	Me	H
b	H	C ₆ H ₃ Cl ₂ -(2,5)	b	Et	H	C ₆ H ₄ Me-(4)
c	H	NMe ₂	c	Et	H	C ₆ H ₃ Cl ₂ -(2,5)
d	H	(+)-10-Camphyl	d	Et	H	NMe ₂
e	Me	C ₆ H ₄ Me-(4)	e	Et	H	(+)-10-Camphyl
			f	Et	Me	C ₆ H ₄ Me-(4)
			g	Me ₂ CH	H	C ₆ H ₄ Me-(4)
			h	PhCH ₂	H	C ₆ H ₄ Me-(4)
			i	PhCH ₂	H	NMe ₂


 Tab. 2. Amidoethylierungen der Phosphite **1a-d** mit den Sulfonylaziridinen **13a-e** bei Raumtemperatur

Vers.	1 mmol	13 mmol	NaH mmol	Solvens und Reaktionszeit	Produkte
31	40 1c	10 13a	20	20 g THF 0.5 h	79% 15a
32	200 1a	5 13a	10	- 4.5 h	65% 15b
33	200 1a	5 13a	5	- 4.5 h	35% 15b
34	200 1a	5 13b	10	- 2 h	73% 15c
35	200 1a	5 13b	5	- 2 h	14% 15c
36	800 1a	20 13c	40	- 5 h	62% 15d
37	340 1a	10 13d	20	- 5 h	92% 15e
38	100 1a	5 13e	10	- 18 h	86% 15f
39	32 1b	8 13a	16	8 g THF 5 h	72% 15g
40	40 1d	10 13a	20	20 g THF 3.5 h	67% 15h
41	11 1d	2.75 13c	5.5	4 g THF 3.5 h	37% 15i

2 durch in-situ-Protonierung von **14** erklärbar, obwohl die anionischen Primärprodukte **14** sicherlich schwächer basisch sind als die Phosphit-Anionen **2**. Da auch in diesen beiden Versuchen (33 und 35) die beiden Sulfonylaziridine **13a** bzw. **b** laut Dünnschichtchromatographie verbraucht waren, lag die Vermutung nahe, daß die Anionen **14** als N-Nucleophile mit **13** weiterreagieren unter Bildung von einfach phosphonosubstituierten Oligomeren **17** der Sulfonylaziridine **13**. Bei manchen Umsetzungen wurden schwache, den Hauptprodukten im Dünnschichtchromatogramm etwas vorauflaufende Flecken beobachtet, die vielleicht **17** zuzuordnen sind.



Der auf diese chromatographischen Hinweise gestützte Verdacht auf die Bildung von **17** ließ sich durch nachträgliche *N*-Sulfonamidoethylierung von **15b** erhärten. Da die säulenchromatographische Trennung der Oligomeren **17** voneinander und von nicht umgesetztem **15b** sehr schwierig war, wurden in einer erneuten Umsetzung die Oligomeren dadurch lipophiler gemacht, daß **15b** nicht mit **13a**, sondern mit **13b** umgesetzt wurde. Aus dem Produktgemisch ließen sich dann die „gemischten Oligomeren“ **18a–c** isolieren. Die Struktur ist bei allen drei Produkten durch die von **18a** bis **18c** immer unschärfer werdenden ¹H-NMR-Spektren gesichert. Alle Signale sind in Lage und Form strukturgerecht, wobei für die sich überlagernden NCH₂-Multipletts natürlich keine spezielle Form zu erwarten war. Die Edukt-Partialstruktur (**15b**) sowie die einzelne NH-Gruppe sind durch ein korrektes und für **18a–c** gleichbleibendes Intensitätsverhältnis der Signale von NH, *o*-Protonen von Tosyl, OCH₂, O–C–Me und (Tosyl-Me + PCH₂) gesichert. Die Anzahl der eingebauten Dichlorphenylsulfonamidoethyl-Einheiten (**13b**) ergibt sich klar aus den Elementaranalysen, insbesondere aus den Chlorgehalten. Sie ergibt sich weiterhin in den ¹H-NMR-Spektren aus dem Intensitätsverhältnis der NCH₂-Multipletts und der Dichlorphenylsignale zum NH-Signal und zu den von **15b** abzuleitenden Signalen.

Die höhere Reaktionsgeschwindigkeit der Sulfonylaziridine im Vergleich zu den Acylaziridinen machte sich besonders bemerkbar bei der Ringöffnung des an beiden Ringkohlenstoffatomen sterisch abgeschirmten^{1b)} 2,2-Dimethylaziridinringes. Sein Sulfonylderivat **13e** reagierte in Versuch 38 (Tab. 2) in ausgezeichneter Ausbeute zum zweifach methylierten *P*-Amidoethylprodukt **15f**, während seine Carbonylanaloga *N*-Benzoyl- und *N*-(4-Nitrobenzoyl)-2,2-dimethylaziridin mit dem Anion **2** des Diethylphosphits (**1a**) nicht zur Reaktion zu bringen waren. Die im Vergleich zu **13a–d** langsamere Reaktion von **13e** (Tab. 2) ist verständlich, da bei dem letzteren ein nucleophiler Angriff nur die Wahl hat zwischen einer *tert*-Butyl-Position und einer Neopentyl-Position. Entsprechend den sonstigen Erfahrungen^{1b)} wird dabei im Rahmen der Nachweisgrenze für ein isomeres Produkt ausschließlich die Neopentyl-Position angegriffen.

Ein Teil dieser Untersuchungen wurde durch den *Fonds der Chemie* gefördert.

Experimenteller Teil

IR-Spektrometer 257 und 325 der Firma Perkin-Elmer, NMR-Spektrometer T 60 der Firma Varian und HX-90 E der Firma Bruker, Schmelzpunktmikroskop nach Kofler.

Das verwendete THF und die verwendeten Alkohole waren wasserfrei. Chromatographie-Kieselgel (Macherey und Nagel oder Merck) wurde in zwei Korngrößen eingesetzt: grob (0.2–0.5 mm) und fein (0.063–0.2 mm). Die Dünnschichtchromatogramme (Kieselgel-Folien

Polygran SIL G/UV₂₅₄ von Macherey und Nagel) wurden mit Ethylacetat entwickelt, Detektion durch Fluoreszenzverhinderung und mittels Iodkammer.

Sofern nicht bei den einzelnen Umsetzungen angegeben, sind Reaktionsdauer sowie Mengenangaben an Reaktanten und Lösungsmitteln den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen, spektroskopische Daten den Tabellen 3–8.

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten (60 MHz) der Amidoethylphosphonsäureester **5a–u** und **7a,b**

	Y-CD	NH ^{a)}	CHR ² b)	CH ₂	P(O)(OR ¹) ₂
<u>5a</u>	1.24 t 4.07 q	5.57 s J = 7.2 Hz	3.46 mc (dq) J _{POCH} = 17.4 Hz "J _{HOOH} " = 6.7 Hz	2.01 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 6.8 Hz	1.34 t J = 7.0 Hz 4.14 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.0 Hz
<u>5b</u> ^{c)}	3.60 s	6.48 t J ≈ 5.5 Hz	3.45 mc (dq) J _{POCH} ≈ 17 Hz "J _{HOOH} " ≈ 7 Hz	2.02 dt J _{PCH} ≈ 17 Hz J _{HOOH} ≈ 7 Hz	1.34 t J = 7.0 Hz 4.14 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.0 Hz
<u>5c</u>	7.28–7.53 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.80–8.05 m (2-H, 6-H)	8.27 t J ≈ 5 Hz	3.75 mc (dq) J _{POCH} = 17.0 Hz "J _{HOOH} " = 7.0 Hz	2.13 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 7.5 Hz	1.28 t J = 7.2 Hz 4.08 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.0 Hz
<u>5d</u>	4.82 s (CO-CH) 7.27 (Ph)	7.00 t J ≈ 5.8 Hz	3.48 mc (dq) J _{POCH} = 17.9 Hz "J _{HOOH} " = 6.8 Hz	1.93 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 6.9 Hz	1.25 t J = 7.0 Hz 4.00 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.2 Hz
<u>5e</u>	1.23 s	7.00 s	3.57 mc (dq) J _{POCH} = 21.2 Hz "J _{HOOH} " = 6.6 Hz	1.97 dt J _{PCH} = 17.4 Hz J _{HOOH} = 6.6 Hz	1.33 t J = 7.2 Hz 4.12 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.0 Hz
<u>5f</u>	1.72 mc (6 H) 1.88 mc (9 H)	6.63 s	3.57 mc (dq) J _{POCH} = 21.8 Hz "J _{HOOH} " = 6.0 Hz	1.97 dt J _{PCH} = 17.3 Hz J _{HOOH} = 6.0 Hz	1.34 t J = 7.0 Hz 4.13 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.0 Hz
<u>5g</u>	7.30 mc (s) (5-H, 6-H) 7.60 mc (s) (2-H) 8.53 s breit (NH)	6.37 t J ≈ 6.0 Hz	3.57 mc (dq) J _{POCH} = 19.3 Hz "J _{HOOH} " = 6.0 Hz	2.10 dt J _{PCH} = 16.8 Hz J _{HOOH} = 6.3 Hz	1.33 t J = 7.0 Hz 4.12 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.2 Hz
<u>5h</u>	7.23 mc (AA'BB')	6.17 d	? d) 1.31 d (Me) J _{HOOH} ≈ 6.8 Hz	2.13 ddd J _{PCH} = 17.5 Hz J _{HOOH} : 5.1 Hz ^{e)} 5.6 Hz ^{e)}	1.33 t J = 7.0 Hz 4.08 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.2 Hz
<u>5i</u>	1.15 t 3.30 q	5.58 t J ≈ 5 Hz	3.55 mc (dq) J _{POCH} = 20.4 Hz "J _{HOOH} " = 6.4 Hz	2.02 t J _{PCH} = 17.4 Hz J _{HOOH} = 6.6 Hz	1.37 t J = 7.0 Hz 4.13 dq (quint) J _{HOOH} = 7.2 Hz J _{POCH} = 8.4 Hz
<u>5j</u>	7.30 s mit Feinstruktur	5.17 s	3.57 mc (dq) J _{POCH} = 18.4 Hz "J _{HOOH} " = 6.4 Hz	2.03 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 6.8 Hz	1.26 t J = 7.0 Hz 4.07 dq (quint) J _{HOOH} ≈ J _{POCH} ≈ 7.2 Hz
<u>5k</u>	7.30 s mit Feinstruktur	5.13 t J = 5.0 Hz	3.53 mc (dq) J _{POCH} = 18.0 Hz "J _{HOOH} " = 6.4 Hz	1.97 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 6.8 Hz	1.25 d J = 6.4 Hz 4.63 d sept J _{HOOH} = 6.2 Hz J _{POCH} = 7.0 Hz

Tab. 3 (Fortsetzung)

	Y-O	NH ^{a)}	CHR ² b)	CH ₂	P(O)(OR) ¹ ₂
<u>5j</u>	7.33-7.7 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.80-8.05 m (2-H, 6-H)	≈ 7.8 verdeckt	3.80 mc (dq) J _{POCH} = 19.2 Hz "J _{HOOH} " = 6.5 Hz	2.08 dt J _{PCH} = 18.2 Hz J _{HOOH} = 7.0 Hz	1.33 d + 1.35 d ^{f)} J = 6.5 Hz 4.80 d sept J _{HOOH} ≈ 6 Hz J _{POCH} ≈ 8 Hz
<u>5k</u>	1.6-2.2 m (1.75 mc, 6 H, 1.92 mc, 9 H)	6.78 t J = 5-6 Hz	3.55 mc (dq) J _{POCH} = 21.2 Hz "J _{HOOH} " = 6.3 Hz	≈ 2.0 m verdeckt	1.35 d J = 6.0 Hz 4.75 mc (d sept) J _{HOOH} = 6.0 Hz J _{POCH} = 8.0 Hz
<u>5l</u>	7.28-7.6 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.73-8.03 m (2-H, 6-H)	≈ 8 verdeckt	≈ 3.75 mc (dq) verdeckt J _{POCH} ≈ 18.5 Hz "J _{HOOH} " ≈ 6.8 Hz	2.15 dt J _{PCH} = 17.6 Hz J _{HOOH} = 7.0 Hz	3.78 d J = 10.9 Hz
<u>5o</u>	7.27-7.87 m (7.57 mc, AA'BB')	?	≈ 3.73 verdeckt	2.08 dt J _{PCH} = 17.3 Hz J _{HOOH} = 6.6 Hz	3.75 d J = 10.9 Hz
<u>5p</u> g)	7.29 s mit Feinstruktur	5.09 t J = 5,9 Hz	3.55 mc (dq) J _{POCH} = 19.1 Hz "J _{HOOH} " = 6.5 Hz	2.04 dt J _{PCH} = 17.3 Hz J _{HOOH} = 6.8 Hz	3.66 d J = 10.9 Hz
<u>5q</u>	1.6-2.1 m (1.70 mc, 6 H, 1.83 mc, 9 H)	6,81 t J ≈ 6 Hz	≈ 3,52 mc (dq) teils verdeckt J _{POCH} = ? "J _{HOOH} " ≈ 6 Hz	≈ 2 m verdeckt J _{PCH} = ? J _{HOOH} ≈ 6,6 Hz	3,76 d J = 10,8 Hz
<u>5r</u>	7.10-7.45 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.63-7.85 m (2-H, 6-H)	≈ 7.5 verdeckt	3.68 mc (dq) J _{POCH} ≈ 23 Hz "J _{HOOH} " = 6.2 Hz	2.08 dt J _{PCH} = 17.4 Hz J _{HOOH} = 6.5 Hz	5.00 d J = 8.6 Hz 7.29 s
<u>5s</u>	1.6-2.1 m (1.73 mc, 6 H, 1.80 mc, 9 H)	6,65 t J ≈ 5-6 Hz	3.50 mc (dq) J _{POCH} = 23.5 Hz "J _{HOOH} " ≈ 6,5 Hz	≈ 2 m verdeckt	5,05 d J = 8,8 Hz 7,38 s
<u>5t</u>	7.1-7.50 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.73-7.96 m (2-H, 6-H)	≈ 7.7 verdeckt	3,87 mc (dq) J _{POCH} = 18,0 Hz "J _{HOOH} " = 6,2 Hz	2,45 dt J _{PCH} = 17,5 Hz J _{HOOH} = 7,0 Hz	7,21 mc (s)
<u>5u</u>	1.56-2,1 m (1,66 mc, 6 H, 1,83 mc, 9 H)	6,66 t J = 6,5 Hz	3,72 mc (dq) J _{POCH} = 21,2 Hz "J _{HOOH} " = 6,5 Hz	2,33 mc teils verdeckt J _{PCH} = 17,9 Hz J _{HOOH} = 6,7 Hz	7,03-7,53 m (s bei 7,25)
<u>7a</u> h)	1.38 t 3.87-4.50 m	J = 6.8 Hz J ≈ 6 Hz	8.30 t 3.60 mc (dq) J _{POCH} ≈ 13.8 Hz "J _{HOOH} " ≈ 6.5 Hz	2.08 dt J _{PCH} = 18.2 Hz J _{HOOH} = 7.5 Hz	1.35 t J = 7.3 Hz 3.87-4.50 m
<u>7b</u>	1.37 d 4.46-5.10 m	J = 6.2 Hz	8.03 s 3.60 mc (dq) J _{POCH} = 16.5 Hz "J _{HOOH} " = 6.9 Hz	2.00 dt J _{PCH} = 18.0 Hz J _{HOOH} = 7.3 Hz	1.35 d J = 6.2 Hz 4.46-5.10 m

a) Alle HN-Signale erscheinen verbreitert. — b) $J_{\text{HNCH}} \approx J_{\text{HOOH}}$. — c) Im Gemisch mit 5a. — d) NCH₂-Multipletts wegen zu starker Aufspaltung und/oder Überlagerung durch POCH₂-Signal nicht zu erkennen. — e) Die PCH₂-Gruppe ist diastereotop; die HCH-Feinaufspaltung ist wegen zu geringer Intensität der Außenlinien nicht zu beobachten. — f) Diastereotopie. — g) 90-MHz-Spektrum. — h) Im Gemisch mit 5j.

Tab. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (60 MHz, CDCl_3) der *N*-acylierten Phosphonsäurediester **12a** – **e**

	Y-CO ——— NR ^{a)} ——— CH ₂ ^{b)} ——— CH ₂ ——— O-P(O) ——— O-R ¹ H					
12a	1.57–2.17 m (1.73 mc, 6 H, 1.89 mc, 9 H)	6.60 s	3.54 mc "J _{HOCH} " ≈ 5 Hz	4.16 dt J _{POCH} ≈ 9.6 Hz J _{HOOCH} ≈ 4.8 Hz	6.76 d J = 710 Hz	1.37 d J = 6.4 Hz 4.75 d sept J _{HOOCH} = 6.4 Hz J _{POCH} = 8.2 Hz
12b		6.18 s	3.45 mc (q) "J _{HOOCH} " ≈ 5.4 Hz	4.15 dt J _{POCH} ≈ 9.1 Hz J _{HOOCH} ≈ 5.4 Hz	6.84 d J = 707 Hz	3.80 d J = 11.8 Hz
12c	7.28–7.58 m (3-H, 4-H, 5-H) 7.80–8.10 m (2-H, 6-H)	8.38 t J ≈ 6.0 Hz	3.7 verdeckt	4.20 dt J _{POCH} ≈ 9.6 Hz J _{HOOCH} ≈ 4.8 Hz	6.73 d J = 702 Hz	3.69 d J = 11.8 Hz
12d	7.23 mc (AA'BB') 8.13 s (NH) ^{a)}	6.27 t J ≈ 5.8 Hz	3.47 mc (q) "J _{HOOCH} " ≈ 5.2 Hz	4.17 dt J _{POCH} ≈ 9.4 Hz J _{HOOCH} ≈ 4.7 Hz	6.79 d J = 715 Hz	3.73 d J = 11.8 Hz
12e	7.23 s mit Feinstruktur	5.02 t J ≈ 6.0 Hz	3.47 mc (q) "J _{HOOCH} " ≈ 5.0 Hz	4.15 dt J _{POCH} ≈ 9.1 Hz J _{HOOCH} ≈ 5 Hz	6.75 d J = 701 Hz	3.67 d J = 12.0 Hz

a) Alle NH-Signale sind verbreitert. — b) $J_{\text{HNCH}} \approx J_{\text{HCCH}}$.

1. Carbonamidoethylierungsversuche

1.1. Amidoethylierungen ohne Fremdlösungsmittel

1.1.1. *Allgemeine Methode* (mit Ausnahme der Versuche 14–17 und 21): Die Natriumhydrid-Dispersion (in Weißöl, 50- oder 80proz.) wurde portionsweise unter Rühren in **1** gelöst. Nach Aufhören der Wasserstoffentwicklung fügte man **3** hinzu und rührte meistens bis zur Aufarbeitung, mindestens aber 2 h. Nach der in Tab. 1 angegebenen Zeit wurde mit dem gleichen Volumen Benzol vermischt, kräftig geschüttelt und diese Mischung auf eine Kieselgelsäule (fein, 1.5 cm × 15 cm) aufgetragen. Mit ca. 200 ml Benzol und dann mit ca. 200 ml Aceton wurden die Nichteletrolyte eluiert (2-Na⁺ bleibt auf der Säule). Das eingedampfte Eluat wurde im Feinvak. bei einer Badtemp. von etwa 60°C vom überschüssigen **1** befreit (Rückgewinnung in gekühlter Vorlage). Soweit in Tab. 1 angegeben, wurde im Rückstand die Ausbeute $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Die weitere Aufarbeitung des Rückstandes ist im Einzelfall angegeben. Bei chromatographischer Aufarbeitung des Rückstandes wurde eine Kieselgelsäule (grob, 4.5 cm × 60 cm) verwendet. Mit Dichlormethan wurde nicht umgesetztes **3** und evtl. sein Isomerisierungsprodukt sowie ein Rest an **1** eluiert, dann mit Zusatz von Aceton (von 0% ansteigend auf 20%) zum Dichlormethan das jeweilige Produkt. Die chromatographischen Fraktionen wurden nach DC voneinander abgetrennt.

Vers. 1 (Tab. 1): 2-(Ethoxycarbonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (**5a**): Destillation im Feinvak., Sdp. 137°C/0.01 Torr.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$ (253.2) Ber. C 42.68 H 7.96 N 5.53 P 12.23

Gef. C 42.41 H 8.04 N 5.79 P 12.49

Tab. 5. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (60 MHz, CDCl_3) der Sulfonamidoethylphosphonsäureester **15a-i**

	Y-SO_2	$\text{NH}^{\text{a)}$	$\text{CR}_2^{\text{b)}$	CH_2	$\text{P(O)(OR}^1)_2$
15a	7.62 mc (AA'BB', 7.38 d, 7.85 d) 2.47 s (Me)	6.35 t $J = 6.2$ Hz	≈ 3.2 mc (dq) $J_{\text{POCH}} ?$ $"J_{\text{HOCH}}" \approx 7.5$ Hz	2.04 dt $J_{\text{PCH}} = 18.5$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 7.5$ Hz	3.86 d $J = 11.2$ Hz
15b	7.54 mc (AA'BB', 7.31 d, 7.78 d) 2.43 s (Me)	6.32 t $J = 6.0$ Hz $J = 6.0$ Hz	3.20 mc (dq) ^{c)} $J_{\text{POCH}} \approx 14$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" \approx 7.0$ Hz	2.00 dt $J_{\text{PCH}} = 17.8$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 7.2$ Hz	1.28 t $J = 7.2$ Hz 4.08 mc (quint) $J_{\text{HOCH}} \approx J_{\text{POCH}} \approx 7.4$ Hz
15c	7.53 mc (d, 3-H, 4-H) 8.11 mc (t, 6-H)	6.39 t $J = 6.5$ Hz	3.28 mc (dq) $J_{\text{POCH}} = 17.0$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" = 6.5$ Hz	2.02 dt $J_{\text{PCH}} = 17.5$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 7.0$ Hz	1.33 t $J = 7.0$ Hz 4.13 mc (quint) $J_{\text{POCH}} \approx J_{\text{HOCH}} \approx 7.0$ Hz
15d	2.82 s	6.18 t $J = 6.0$ Hz	3.32 mc (dq) ^{c)} $J_{\text{POCH}} \approx 13$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" \approx 6.6$ Hz	2.10 mc (dt) $J_{\text{PCH}} \approx 17.8$ Hz $J_{\text{HOCH}} \approx 7.0$ Hz	1.33 t $J = 7.5$ Hz 4.15 mc (quint) $J_{\text{POCH}} \approx J_{\text{HOCH}} \approx 7.5$ Hz
15e	1.2-2.7 m, 0.92 s (1H), 1.10 s (Me), 3.50 d, 3.92 d (SO_2CH_2 , $J = 14.9$ Hz)	6.26 t $J = 6.3$ Hz	≈ 3.4 m	verdeckt unter 1.2-2.7	1.35 t $J = 7.0$ Hz 4.17 mc (quint) $J_{\text{POCH}} \approx J_{\text{HOCH}} \approx 7$ Hz
15f	7.59 mc (AA'BB', 7.30d, 7.85 d), 2.43 s (Me)	6.40 s	1.38 s (Me, Me)	2.10 d $J_{\text{PCH}} = 18.0$ Hz	1.32 t $J = 7.0$ Hz 4.14 mc (quint) $J_{\text{POCH}} \approx J_{\text{HOCH}} \approx 7.4$ Hz
15g	7.59 mc (AA'BB', 7.35 d, 7.84 d), 2.45 s (Me)	5.98 t $J = 6.0$ Hz	3.24 mc (dq) $J_{\text{POCH}} \approx 17.6$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" \approx 6.6$ Hz	1.89 dt $J_{\text{PCH}} = 18.0$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 6.9$ Hz	1.28 d $J = 6.0$ Hz 4.69 mc (d hept) $J_{\text{POCH}} \approx 8$ Hz $J_{\text{HOCH}} \approx 6$ Hz
15h	7.47 mc (AA'BB', 7.23 d, 7.80 d), 2.38 s (Me)	5.90 t $J = 6.0$ Hz	3.18 mc (dq) $J_{\text{POCH}} \approx 17.6$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" \approx 6.6$ Hz	1.97 dt $J_{\text{PCH}} = 17.9$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 7.0$ Hz	4.98 d $J = 8.6$ Hz 7.35 s (Ph)
15i	2.70 s	5.58 t $J \approx 6$ Hz	3.26 mc (dq) $J_{\text{POCH}} \approx 18.0$ Hz $"J_{\text{HOCH}}" \approx 6.6$ Hz	2.08 dt $J_{\text{PCH}} = 18.1$ Hz $J_{\text{HOCH}} = 7.0$ Hz	5.00 d $J = 8.9$ Hz 7.30 s (Ph)

a) Alle NH-Signale sind verbreitert. - b) $J_{\text{HNCH}} \approx J_{\text{HCCH}}$. - c) Sextettförmig. - d) Durch Diastereotopie weitere Aufspaltung.

Vers. 2 (Tab. 1): 2-(Methoxycarbonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (**5b**) im Gemisch mit **5a**. Destillation im Feinvak., Sdp. 130-136°C/0.01 Torr.

Vers. 4 (Tab. 1): 2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (**5c**): Rückstand identifiziert durch Vergleich mit dem Produkt aus Versuch 3 (Tab. 1).

Vers. 5 (Tab. 1): 2-[(Diphenylacetyl)amino]ethylphosphonsäure-diethylester (**5d**): Chromatographie, Kieselgel grob, 4.5 cm \times 70 cm. **5d** kristallisierte sehr langsam. Schmp. 74°C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$ (375.4) Ber. C 63.99 H 6.98 N 3.73 P 8.25
Gef. C 64.03 H 6.85 N 3.80 P 7.89

Tab. 6. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (60 MHz, CDCl_3) der Oligo(sulfonamidoethyl)phosphonsäureester **18a-c**

	$(\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{O})_2\text{P} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2 - (2,5))_n - \text{H}^{\text{a)}$							Ts
			(Ts)	3-H, 4-H	6-H			
18a	1.34 t $J = 7.0 \text{ Hz}$	4.17 mc (quint) "J" = 7.4 Hz	1.78-2.50 m darin 2.43 s von Ts	2.96-3.68 m	7.52 mc (d)	8.14 mc (t)	6.69 t $J \approx 5 \text{ Hz}$	7.54 mc (AA'BB'), 7.35 d, 7.73 d), 2.43 s (Me)
18b	1.33 t $J = 7.0 \text{ Hz}$	4.13 mc (Quint) "J" = 7.3 Hz	1.73-2.50 m darin 2.43 s	2.95-3.78 m	7.50 mc	8.06 mc (t)	6.35 t $J = 5.6 \text{ Hz}$	7.54 mc (AA'BB'), 7.38 d, 7.70 d), 2.43 s (Me)
18c	1.31 t $J = 7.0 \text{ Hz}$	4.10 mc (quint) "J" = 7.3 Hz	1.70-2.53 m darin 2.43 s	2.86-3.82 m	7.46 mc	8.03 mc	6.35 t $J \approx 5 \text{ Hz}$	7.52 mc (AA'BB'), 7.35 d, 7.70 d), 2.43 s (Me)

a) NH-Signale verbreitert.

 Tab. 7. IR-Daten (cm^{-1}) der Carbonamidoethylphosphonsäureester **5a-u** und **7a,b**

	NH	Amid I	Amid II	P=O	P-O-C
5a	Film 3300	1722	1535	1260	1032, 1055
5b^{a)}	Film 3300	1727	1534	1262	1030, 1053
5c	Film 3300	1654, 1662	1545	1245	1030, 1052
5d	KBr 3310	1647	1549	1250	1018, 1050
5e	Film 3320	1648	1532	1252	1032, 1056
5f	CCl_4 3450, 3370	1650	1504	1260	1025, 1052
5g	KBr 3350, 3300, 3250, 3160	1679	1548	1240	1030, 1060
5h	3350, 3300, 3250, 3180	1680	1535	1229	1026, 1054
5i	Film 3360	1632	1534	1251	1030, 1058
5j	KBr 3350	1650	1512	1264	1029, 1058
5k	KBr 3390	1656	1505	1260	1005
5l	Film 3320	1660	1547	1250, 1224	1009
5m	KBr 3350	1652, 1658	1522, 1528	1253	1017, 1035
5n	Film 3310	1650, 1655	1542	1249	1035, 1056
5o	KBr 3270	1648	1534	1242, 1272	1031, 1060
5p	KBr 3340	1652	1507	1248, 1269	1030, 1060
5q	KBr 3320	1650	1535	1247	1029, 1059
5r	KBr 3300	1634, 1651, 1657	1548	1247	1041, 1055
5s	Film 3340	1638, 1648, 1654	1522	1230	1058
5t	KBr 3320	1650	1546	1257	1218, 1239
5u	KBr 3370	1646	1522	1276	1211, 1228
7a^{b)}	Film 3440(?), 3320(?)	1674	1512(?)	1259	1030, 1053(?)
7b	Film 3270	1662	1517	1250, 1270	1025

 a) Im Gemisch mit **5a**. - b) Im Gemisch mit **5j**.

Tab. 8. IR-Daten (cm^{-1}) der Sulfonamidoethylphosphonsäureester **15a-i** und **18a-c**

		NH	SO ₂	P=O	P-O-C
15a	KBr	3130	1173, 1186, 1332	1248	1029, 1039, 1042, 1060
15b	Film	3140	1161, 1334	1251	1028, 1051
15c	KBr	3110	1167, 1334	1252	1035
15d	Film	3170	1148, 1158, 1333	1252	1030, 1051
15e	Film	3150	1149, 1324	1253	1028, 1052
15f	Film	3190	1156, 1329	1232	1029, 1052
15g	KBr	3130	1174, 1335	1258	1013
15h	Film	3180	1161, 1331	1252	1009, 1045
15i	Film	3180	1147, 1329	1252	1010
18a	KBr	3150	1167, 1173, 1348	1247	1031, 1041
18b	KBr	3100, 3330	1163, 1349	1247	1035, 1040
18c	KBr	3100, 3330	1158, 1342	1248	1040

Vers. 6 (Tab. 1): *2-(Pivaloylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (5e)*: Destillation im Feinvak., Sdp. 138–141 °C/0.03 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (265.3) Ber. C 49.80 H 9.12 N 5.28 P 11.68
Gef. C 48.90 H 9.20 N 5.39 P 11.23

Vers. 7 (Tab. 1): *2-(1-Adamantylcarbonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (5f)*: Destillation im Feinvak., Sdp. 204 °C/0.02 Torr. Kristallisiert beim Stehenlassen an der Luft unter Bildung des Monohydrats.

5e-Monohydrat: Schmp. 46 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$ (361.4) Ber. C 56.50 H 8.92 N 3.88 P 8.57
Gef. C 56.65 H 8.99 N 3.62 P 8.50

Vers. 8 (Tab. 1): *2-[3-(3,4-Dichlorphenyl)ureido]ethylphosphonsäure-diethylester (5g)*: Der Rückstand wurde aus Tetrachlormethan kristallisiert, Schmp. 93 °C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (369.2) Ber. C 42.29 H 5.19 Cl 19.21 N 7.59 P 8.39
Gef. C 42.17 H 5.32 Cl 18.74 N 7.40 P 7.98

Vers. 9 (Tab. 1): *2-[3-(4-Chlorphenyl)ureido]propylphosphonsäure-diethylester (5h)*: Der Rückstand wurde aus Tetrachlormethan kristallisiert, und die Kristalle wurden auf Ton abgedrückt. Schmp. 98 °C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ (348.8) Ber. C 48.21 H 6.36 Cl 10.17 N 8.03 P 8.88
Gef. C 48.32 H 6.47 Cl 10.44 N 7.88 P 8.18

Vers. 10 (Tab. 1): *2-(3,3-Diethylureido)ethylphosphonsäure-diethylester (5i)*: Destillation im Feinvak., Sdp. 146 °C/0.03 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (280.3) Ber. C 47.14 H 8.99 N 9.99 P 11.05
Gef. C 47.25 H 9.05 N 9.80 P 11.66

Vers. 11 (Tab. 1): *2-(3,3-Diphenylureido)ethylphosphonsäure-diethylester (5j)*: Abweichend von der allgemeinen Methode wurde die Reaktionsmischung anstatt mit Benzol mit dem gleichen Volumen Dichlormethan gemischt und dann nach der allgemeinen Methode weiterverarbeitet. – Der Rückstand wurde über Kieselgel (grob, 4 cm × 40 cm) chromatographiert. Mit Ethylacetat wurden nacheinander 0.27 g (8%) Diphenylamin, Diethylphosphit (**1a**), eine Mischfraktion mit

0.12 g **5j** (laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse) und schließlich 4.81 g (zusammen also 4.93 g, entsprechend 66%) **5j** eluiert. Schmp. 64°C .

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (376.4) Ber. C 60.63 H 6.70 N 7.44 P 8.23
Gef. C 60.89 H 6.79 N 7.68 P 8.56

Vers. 12 (Tab. 1): *2-(3,3-Diphenylureido)ethylphosphonsäure-diethylester (5j) und 1-Oxo-2-azabutan-1,4-bis(phosphonsäure-diethylester) (7a)*: Abweichung von der allgemeinen Methode wie bei Versuch 11. – Der Rückstand wurde über Kieselgel (grob, 4 cm \times 20 cm) mit Ethylacetat chromatographiert. Erhalten wurden zwei Mischfraktionen, von denen laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse die erste 1.65 g **5j** und 0.43 g **7a**, die zweite 0.49 g **5j** und 0.07 g **7a**, zusammen also 2.14 g (57%) **5j** und 0.50 g (14%) **7a** enthielt.

Vers. 13 (Tab. 1): *2-(3,3-Diphenylureido)ethylphosphonsäure-diisopropylester (5k) und 1-Oxo-2-azabutan-1,4-bis(phosphonsäure-diisopropylester) (7b)*: Chromatographie. Überwiegend wurden Fraktionen eluiert, die sowohl **5k** als auch **7b** enthielten und durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse in ihrer Zusammensetzung bestimmt wurden. Die letzte Fraktion erbrachte 0.16 g reines **7b**. Aus der ersten Fraktion wurde durch Abdrücken auf Ton eine kleine Menge **5k** rein erhalten, Schmp. 74°C .

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (404.5) Ber. C 62.36 H 7.23 N 6.93 P 7.66
Gef. C 62.01 H 7.33 N 6.92 P 8.02

7b: Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{P}_2$ (401.4) Ber. C 44.89 H 8.29 N 3.49 P 15.43
Gef. C 44.37 H 8.29 N 3.71 P 14.72

Vers. 18 (Tab. 1): *Phosphonsäure-2-(benzoylamino)ethylester-methylester (12c)*: Abweichend von der allgemeinen Methode wurde die Reaktionsmischung anstatt mit Benzol mit 50 ml Aceton gemischt und dann nach der allgemeinen Methode weiterverarbeitet. – Der Rückstand, ein Öl, enthielt laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ca. 70% **12c**. – IR (Film): 3320 (NH), 2430 (PH), 1663 (Amid I), 1553 (Amid II), 1265 (P=O), 1047 cm^{-1} (P–O–C). Die Substanz hatte sich bis zur Durchführung der Elementaranalyse zersetzt.

Vers. 22 (Tab. 1): *Phosphonsäure-2-(3,3-diphenylureido)ethylester-methylester (12e)*: Nach der angegebenen Reaktionszeit hatte sich ein Niederschlag gebildet, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Natrium-methylphosphonat. – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 3.57$ d ($J = 12.2$ Hz, OMe), 5.16 d ($J = 633$ Hz, PH).

$\text{CH}_4\text{NaO}_3\text{P}$ (118.0) Ber. C 10.18 H 3.42 P 26.25 Gef. C 9.81 H 3.68 P 25.76

Das Filtrat wurde nach der allgemeinen Methode weiteraufgearbeitet, zum Schluß mittels Chromatographie. Hellgelber Sirup. – IR (Film): 3340 (NH), 2420 (PH), 1670 (Amid I), 1515 (Amid II), 1270 (P=O), 1029 und 990 cm^{-1} (P–O–C).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (334.3) Ber. C 57.48 H 5.73 N 8.38 P 9.26
Gef. C 57.90 H 5.97 N 8.50 P 8.79

1.1.2. Umsetzungen, die nicht nach der allgemeinen Methode durchgeführt wurden

Vers. 17 (Tab. 1): *Phosphonsäure-2-(methoxycarbonylamino)ethylester-methylester (12b)*: Lithiumhydrid wurde portionsweise unter Rühren in **1c** gelöst. Nach Aufhören der Wasserstoffentwicklung fügte man **3b** hinzu und rührte 18 h unter Luftabschluß. Nach Zugabe des gleichen Volumens Aceton fiel Lithium-methylphosphonat aus, das mit Aceton ausgewaschen wurde: 5.03 g (62%, bezogen auf Lithiumhydrid). $^1\text{H-NMR}$ übereinstimmend mit $^1\text{H-NMR}$ des Natriumsalzes aus Vers. 22. – Das Filtrat wurde eingedampft und im Feinvak. von **1c** befreit, wobei

12b als Rückstand zurückblieb, Öl. – IR (Film): 3320 (NH), 2440 (PH), 1721 (Amid I), 1708 (Amid I), 1539 (Amid II), 1260 (P=O), 1043 und 981 cm^{-1} (P–O–C).

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}$ (197.1) Ber. C 30.47 H 6.14 N 7.11 P 15.71
Gef. C 30.96 H 6.02 N 7.38 P 13.70

Vers. 21 (Tab. 1): *Phosphonsäure-2-[3-(4-chlorphenyl)ureido]ethyl-ester-methylester (12d)*: Die Natriumhydrid-Dispersion wurde portionsweise unter Rühren in **1c** gelöst. Nach Aufhören der Wasserstoffentwicklung fügte man **3j** hinzu und rührte 18 h unter Luftabschluß. Nach Zugabe von 50 ml 0.1 N H_2SO_4 wurde mehrmals mit Dichlormethan (insgesamt 300 ml) ausgeschüttelt. Die Dichlormethanphase wurde eingedampft und der Rückstand nach Abdestillieren von **1c** (Feinvak.) über Kieselgel (grob, 3 cm \times 40 cm) chromatographiert. Mit Aceton wurde nach einem Vorlauf **12d** eluiert. Hellbraune, amorphe Festsubstanz. – IR (KBr): 3320 (NH), 2440 (PH), 1666 (Amid I), 1550 (Amid II), 1232 (P=O), 1046 und 977 cm^{-1} (P–O–C).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ (292.7) Ber. C 41.04 H 4.82 Cl 12.11 N 9.57 P 10.58
Gef. C 39.29 H 5.00 Cl 12.06 N 9.49 P 9.42

Vers. 14 (Tab. 1): *2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-diisopropylester (5l)*: Im frisch destillierten **1b** wurden **3c** und Natriumhydrid gelöst. Nach der angegebenen Zeit wurde **1b** im Feinvak. (Badtemp. 50°C) abdestilliert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, wieder eingedampft und über Kieselgel (fein, 3 cm \times 15 cm, Ethylacetat als Elutionsmittel) chromatographiert. Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$ (313.3) Ber. C 57.49 H 7.72 N 4.47 Gef. C 57.29 H 8.13 N 4.18

Vers. 15 (Tab. 1): *Phosphonsäure-2-(1-adamantylcarbonylamino)ethylester-isopropylester (12a)*: Das verwendete **1b** war schon älter und vor der Umsetzung nicht destilliert worden. – Im **1b** wurden **3g** und Natriumhydrid gelöst. Nach der angegebenen Zeit wurde **1b** im Feinvak. (Badtemperatur 50°C) abdestilliert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, eingedampft und über Kieselgel (fein, 3 cm \times 15 cm) chromatographiert. Mit Ethylacetat wurden nacheinander restliches **1b** und **12a** eluiert. Öl, das sich bis zur Aufnahme des IR-Spektrums und bis zur Elementaranalyse zersetzt hatte.

Vers. 16 (Tab. 1): *2-(1-Adamantylcarbonylamino)ethylphosphonsäure-diisopropylester (5m)*: In frisch destilliertem **1b** wurden **3g** und Natriumhydrid (Dispersion) gelöst. Nach der angegebenen Zeit wurde **1b** im Feinvak. destilliert. Der Rückstand wurde mit dem gleichen Volumen Cyclohexan geschüttelt und kristallisierte über Nacht aus dieser Anschüttelung aus. Ausb. 3.26 g (88%) **5m**. Die Mutterlauge enthielt laut $^1\text{H-NMR}$ -Analyse überwiegend **1b** sowie 0.42 g (zusammen also 3.67 g, entsprechend 99%) **5m**. Schmp. 102°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{P}$ (371.4) Ber. C 61.44 H 9.23 N 3.77 Gef. C 61.81 H 9.56 N 3.97

Umsetzungsversuch von 1a mit 1-Benzoyl-2,2-dimethylaziridin: 10 mmol Natriumhydrid (Dispersion) und 10 mmol 1-Benzoyl-2,2-dimethylaziridin wurden in 200 mmol **1a** gelöst. Nach 37 Tagen wurde **1a** im Feinvak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, eingedampft und über Kieselgel (fein, 3 cm \times 15 cm) chromatographiert. Mit Ethylacetat wurden 70% 1-Benzoyl-2,2-dimethylaziridin zurückgewonnen. Keine Fraktion zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Anzeichen eines Amidoethylierungsproduktes an.

Disproportionierung von 1c nach Gl. (2): Eine Lösung von 40 mmol **1c** in 20 ml THF wurde mit 20 mmol Natriumhydrid-Dispersion (80proz.) versetzt. Die gerührte Lösung begann nach 15 min einen Niederschlag abzusetzen, dessen Bildung nach 2 h beendet war. Der Überstand wurde abfiltriert und eingedampft. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , TMS) bestand der Eindampf-

rückstand überwiegend aus Methylphosphonsäure-dimethylester ($\delta = 1.47$ d, $J = 17.6$ Hz, PME, und 3.78 d, $J = 12.0$ Hz, OMe) neben etwas **1c** ($\delta = 3.75$ d, $J = 11.0$ Hz, OMe und 6.80 d, $J \approx 700$ Hz, PH).

1.2. Amidoethylierungen in Fremdlösungsmitteln

1.2.1. Allgemeine Methode A (Vers. 3, 20, 23 – 25)

In THF bzw. in dem betreffenden Alkohol wurden unter Rühren **1**, portionsweise Natriumhydrid-Dispersion und (nach Aufhören der Wasserstoffentwicklung) **3** gelöst. Meistens wurde bis zur Aufarbeitung gerührt, mindestens aber 2 h. Nach der angegebenen Zeit wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen, 0.1 N H_2SO_4 zugesetzt und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die Dichlormethan-Phase wurde eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (grob, 4.5×70 cm) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden **3**, eventuell isomerisiertes **3** sowie **1** eluiert, dann durch Zusatz von Aceton (ansteigend von 0 auf 20%) zum Dichlormethan das jeweilige Produkt.

Vers. 3 (Tab. 1): 2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (**5c**): Öl.

$C_{13}H_{20}NO_4P$ (285.3) Ber. C 54.73 H 7.07 N 4.91 P 10.86
Gef. C 54.14 H 7.16 N 4.46 P 10.87

Vers. 20 (Tab. 1): 2-[(4-Chlorbenzoyl)amino]ethylphosphonsäure-dimethylester (**5o**): Das durch Chromatographie erhaltene **5o** (29%) wurde zur Analyse zweimal aus Tetrachlormethan umkristallisiert (16%). Schmp. $66^\circ C$.

$C_{11}H_{15}ClNO_4P$ (291.7) Ber. C 45.30 H 5.18 Cl 12.16 N 4.80 P 10.62
Gef. C 45.61 H 5.12 Cl 11.97 N 4.82 P 10.25

Vers. 23 (Tab. 1): 2-(3,3-Diphenylureido)ethylphosphonsäure-dimethylester (**5p**): Abweichend von der allgemeinen Methode A wurde an Stelle der Chromatographie der Rückstand der Dichlormethan-Phase in wenig Tetrachlormethan gelöst und 2 Wochen bei $-18^\circ C$ gelagert. Das dabei entstandene Kristallinat wurde abgesaugt und bei $60^\circ C$ im Feinvak. vom Kristall-Tetrachlormethan befreit, wobei es sich verflüssigte. Das CCl_4 -freie **5p** kristallisierte nach etwa 2 Wochen, Schmp. $81^\circ C$.

$C_{17}H_{21}N_2O_4P$ (348.3) Ber. C 58.62 H 6.08 N 8.04 P 8.89
Gef. C 58.62 H 6.12 N 8.08 P 8.43

Vers. 24 (Tab. 1): **5p**: Analog Vers. 23.

Vers. 25 (Tab. 1): **5p**: Analog Vers. 23. Das Produkt enthielt laut 1H -NMR-Spektrum etwas 2-(3,3,-Diphenylureido)ethylphosphonsäure-*tert*-butylester-methylester. Die Ausb. wurde auf **5p** berechnet.

1.2.2. Allgemeine Methode B (Vers. 19, 26 – 28)

Zu der eisgekühlten Lösung von **1** (frisch destilliert bei **1c**) und **3** in THF wurde unter Rühren portionsweise die Natriumhydrid-Dispersion gegeben. Nach der angegebenen Zeit wurde mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit gesätt. wäfr. Natriumchloridlösung gewaschen und dann eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel (Vers. 19: grob, 4 cm \times 30 cm; Vers. 26: fein, 3 cm \times 15 cm; Vers. 27: fein, 4 cm \times 30 cm; Vers. 28: grob, 4 cm \times 40 cm) chromatographiert.

Vers. 19 (Tab. 1): 2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-dimethylester (**5n**): Chromatographie lieferte mit Dichlormethan zuerst **1c** und Methylphosphonsäure-dimethylester und dann mit Aceton **5n**. Öl.

$C_{11}H_{16}NO_4P$ (257.2) Ber. C 51.36 H 6.27 N 5.44 Gef. C 51.14 H 6.12 N 5.04

Vers. 26 (Tab. 1): 2-(1-Adamantylcarbonylamino)ethylphosphonsäure-dimethylester (**5q**): Die Reaktion wurde mit der Hälfte der in Tab. 1 angegebenen Mengen **1c** und Natriumhydrid-Disper-

sion begonnen. Nach 1 h hatte sich ein an der Wand haftender Niederschlag gebildet. Die davon dekantierte Reaktionslösung wurde mit der zweiten Hälfte der angegebenen Mengen **1c** und Natriumhydrid-Dispersion versetzt. Chromatographie lieferte zuerst mit Ethylacetat **3g** und dann **1e**, schließlich mit Aceton **5q**, das sofort kristallisierte. Schmp. 86 °C (Cyclohexan/Aceton).

$C_{15}H_{26}NO_4P$ (315.3) Ber. C 57.14 H 8.31 N 4.44 Gef. C 57.50 H 8.64 N 4.28

Vers. 27 (Tab. 1): 2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-dibenzylester (**5r**): Chromatographie mit Ethylacetat lieferte **5r** nach einer Vorfraktion. Die Vorfraktion wurde erneut über Kieselgel (fein, 3 cm × 15 cm) chromatographiert. Dabei wurde mit Dichlormethan Weißöl, dann 710 mg eines Gemisches aus Dibenzylether und Benzylbenzoat sowie schließlich **1d** eluiert. Das Gemisch enthielt laut ¹H-NMR-Analyse (CDCl₃) 425 mg Dibenzylether und 285 mg (27%) Benzylbenzoat.

5r: Schmp. 77 °C (Cyclohexan/Aceton).

$C_{23}H_{24}NO_4P$ (409.4) Ber. C 67.47 H 5.91 N 3.42 Gef. C 68.16 H 5.92 N 3.41

Dibenzylether: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.55 s (CH₂), 7.36 s (Ph). – MS (70 eV): *m/e* = 198 (0.45%), 120 (1.9), 107 (40), 92 (100), 91 (100).

Benzylbenzoat: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.37 s (CH₂), 7.26–7.58 m (Ph + *m,p*-H von PhCO), 7.98–8.24 m (*o*-H von PhCO). – MS (70 eV): *m/e* = 212 (25%), 194 (3), 167 (4), 105 (74), 91 (100). Die Angaben für die letzten beiden Verbindungen beziehen sich auf das Gemisch.

Vers. 28 (Tab. 1): 2-(1-Adamantylcarbonylamino)ethylphosphonsäure-dibenzylester (**5s**): Chromatographie mit Ethylacetat lieferte **5s** nach einem Vorlauf. **5s** kristallisierte nach mehreren Wochen, Schmp. 75–78 °C.

$C_{27}H_{34}NO_4P$ (467.5) Ber. C 69.36 H 7.33 N 2.99 Gef. C 69.13 H 7.30 N 3.08

1.2.3. Umsetzungen mit Diphenylphosphit (**1e**)

Vers. 29 (Tab. 1): 2-(Benzoylamino)ethylphosphonsäure-diphenylester (**5t**): Zu einer gerührten Mischung aus 1.47 g (10 mmol) **3c**, 1.20 g (40 mmol) Natriumhydrid-Dispersion (80proz.) und 40 ml THF wurden unter Feuchtigkeitsschluß langsam 11.70 g (50 mmol) **1e** getropft. Nach 2 h Rühren wurden weitere 2.34 g (10 mmol) **1e** zugetropft. Nach jeweils weiteren 2 h Rühren wurden entweder weitere 2.34 g (10 mmol) **1e** zugetropft oder aber, falls bereits Natriumphenolat ausgefallen war, 0.30 g (10 mmol) Natriumhydrid-Dispersion und 3.50 g (15 mmol) **1e** zugegeben, nachdem vorher vom ausgefallenen Phenolat abgesaugt worden war. Sobald das Reaktionsgemisch laut DC kein **3c** mehr enthielt, wurde es über Kieselgel (grob, 4 cm × 40 cm) chromatographiert. Mit Dichlormethan wurden **1e** und etwas Phenol eluiert, danach mit Ethylacetat eine **5t** enthaltende Fraktion, die bei erneuter Chromatographie (Kieselgel fein, 3 cm × 15 cm, Ethylacetat) 1.76 g (46%) **5t** ergab. Schmp. 85 °C (Cyclohexan/Aceton).

$C_{21}H_{20}NO_4P$ (381.4) Ber. C 66.13 H 5.29 N 3.67 Gef. C 66.37 H 5.01 N 3.46

Vers. 30 (Tab. 1): 2-(1-Adamantylcarbonylamino)ethylphosphonsäure-diphenylester (**5u**): Analog Vers. 29, beginnend mit 20 mmol **3g**, 20 mmol Natriumhydrid-Dispersion und 25 mmol **1e**. – Die Chromatographie lieferte direkt reines **5u**. Öl.

$C_{25}H_{32}NO_4P$ (441.5) Ber. C 68.00 H 7.31 N 3.18 Gef. C 68.51 H 7.04 N 2.81

2. Sulfonamidoethylierungsversuche

2.1. Sulfonamidoethylierungen ohne Fremdlösungsmittel

Allgemeine Methode: In eine unter Kühlen hergestellte Lösung von Natriumhydrid-Dispersion (80proz. in Weißöl) in Diethylphosphit (**1a**) wurde unter Kühlen und Rühren **13** (bei Versuch 37 in einem kleinen Teil des angegebenen **1a** gelöst) eingetragen. Nach der in Tab. 2 angegebenen Zeit (davon die ersten 30 min unter Eiskühlung, dann bei Raumtemp.) wurde das nicht umgesetzte **1a**

möglichst weitgehend abdestilliert (Feinvakuum, 45°C Badtemp.), der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mehrmals mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und wieder eingedampft. Die weitere Aufarbeitung ist im Einzelfall angegeben.

Versuch 32 und 33 (Tab. 2): *2-(4-Methylphenylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (15b)*: Chromatographie über Kieselgel (fein, 3 cm × 15 cm) mit Ethylacetat. **15b** kristallisierte sehr langsam, Schmp. 62–65°C.

$C_{13}H_{22}NO_5PS$ (335.4) Ber. C 46.56 H 6.61 N 4.18 Gef. C 46.27 H 6.59 N 4.22

Versuch 34 und 35 (Tab. 2): *2-(2,5-Dichlorphenylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (15c)*: Abweichend von der allgemeinen Methode wurde der Rückstand nach Abdestillieren von **1a** in Dichlormethan aufgenommen und die Lösung viermal mit 0.1 N NaOH ausgeschüttelt. Aus den wäßrigen Phasen wurde **15c** durch Ansäuern (Niederschlag) mit Salzsäure und Ausschütteln mit Dichlormethan isoliert und aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 118°C.

$C_{12}H_{18}Cl_2NO_5PS$ (390.2) Ber. C 36.94 H 4.65 Cl 18.17 N 3.69
Gef. C 36.84 H 4.58 Cl 17.86 N 3.72

Versuch 36 (Tab. 2): *2-(Dimethylsulfamoylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (15d)*: Chromatographie über Kieselgel (fein, 4 cm × 40 cm) mit Ethylacetat. Öl.

$C_8H_{21}N_2O_5PS$ (288.3) Ber. C 33.34 H 7.34 N 9.72 Gef. C 33.94 H 7.57 N 9.32

Vers. 37 (Tab. 2): *2-(d-10-Camphylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-diethylester (15e)*: Chromatographie über Kieselgel (grob, 4 cm × 60 cm) mit Ethylacetat. Öl.

$C_{16}H_{30}NO_6PS$ (395.5) Ber. C 48.59 H 7.65 N 3.54 Gef. C 48.55 H 7.54 N 3.53

Vers. 38 (Tab. 2): *2-(4-Methylphenylsulfonylamino)-2-methylpropylphosphonsäure-diethylester (15f)*: Aufarbeitung wie in Vers. 32. Öl.

$C_{15}H_{26}NO_5PS$ (363.4) Ber. C 49.57 H 7.21 N 3.85 Gef. C 49.99 H 7.36 N 3.93

2.2. Sulfonamidoethylierungsversuche in THF

2.2.1. Sulfonamidoethylierungen von Phosphiten

Allgemeine Methode: In eine Lösung von **1** und **13** in THF wurde unter kräftigem Rühren (und Eiskühlung bei Vers. 40 und 41) die Natriumhydrid-Dispersion (80proz. in Weißöl) eingetragen.

Vers. 31 (Tab. 2): *2-(4-Methylphenylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-dimethylester (15a)*: Nach 15 min fiel das Natriumsalz von **15a** aus. Nach weiteren 15 min wurde der Niederschlag unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mit wasserfreiem THF gewaschen und mit Dichlormethan und gesättigter Natriumchloridlösung bis zum Auflösen geschüttelt. Die Dichlormethanphase hinterließ beim Eindampfen 1.10 g **15a**. Aus der Natriumchloridlösung wurden nach Ansäuern (pH 1) mit Salzsäure durch Ausschütteln mit Dichlormethan weitere 1.31 g **15a** isoliert. Schmp. 107°C.

$C_{11}H_{18}NO_5PS$ (307.3) Ber. C 42.99 H 5.90 N 4.56 Gef. C 42.60 H 5.77 N 4.46

Vers. 39 (Tab. 1): *2-(4-Methylphenylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-diisopropylester (15g)*: Nach der angegebenen Zeit wurden erst im Grobvakuum und dann im Feinvakuum (Badtemp. 50°C) die flüchtigen Anteile (THF und **1b**) abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wurde in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und wieder eingedampft. Das erhaltene Öl wurde mit jeweils dem gleichen Volumen Cyclohexan und Aceton versetzt. Beim partiellen Eindunstenlassen hinterblieben 2.09 g (72%) **15g**. Schmp. 98°C.

$C_{15}H_{26}NO_5PS$ (363.4) Ber. C 49.57 H 7.21 N 3.85 Gef. C 49.86 H 7.21 N 3.84

Vers. 40 (Tab. 2): 2-(4-Methylphenylsulfonylamino)ethylphosphonsäure-dibenzylester (**15h**): Nach der angegebenen Zeit wurde mit Dichlormethan verdünnt, dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel (fein, 4 cm × 30 cm) mit Ethylacetat chromatographiert. Öl.

$C_{23}H_{26}NO_5PS$ (459.5) Ber. C 60.12 H 5.70 N 3.05 Gef. C 60.28 H 6.06 N 2.94

Vers. 41 (Tab. 2): 2-(Dimethylsulfamoylamino)ethylphosphonsäure-dibenzylester (**15i**): Nach der angegebenen Zeit wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser bis zum Lösen des Niederschlages geschüttelt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel (fein, 3 cm × 15 cm) mit Ethylacetat chromatographiert. Öl.

$C_{18}H_{25}N_2O_5PS$ (412.4) Ber. C 52.42 H 6.11 N 6.79 Gef. C 53.14 H 6.24 N 6.61

2.2.2. N-Sulfonamidoethylierung

N-Sulfonamidoethylierung von **15b** mit **13b**: Zu einer Lösung von 335 mg (1.0 mmol) **15b** in einem Gemisch von 3.0 g THF und 1.0 g Dimethylsulfoxid wurden unter Rühren 30 mg (1.0 mmol) Natriumhydrid-Dispersion (80proz.) gegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wurden unter fortgesetztem Rühren 252 mg (1.0 mmol) **13b** zugegeben. Nach 2 h wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Der beim Eindampfen der Dichlormethanlösung hinterbleibende Rückstand wurde mit Ethylacetat über Kieselgel (fein, 3 cm × 15 cm) chromatographiert, wobei nacheinander 89 mg (25%) **18c**, 98 mg (24%) **18b**, 270 mg (46%) **18a** und 71 mg (21%) **15b** eluiert wurden.

2-[[2-(2,5-Dichlorphenylsulfonylamino)ethyl](4-methylphenylsulfonyl)amino]ethylphosphonsäure-diethylester (**18a**): Schmp. 118°C.

$C_{21}H_{29}Cl_2N_2O_7PS_2$ (587.5) Ber. C 42.93 H 4.97 Cl 12.07 N 4.76
Gef. C 43.03 H 5.05 Cl 12.58 N 4.68

6-(2,5-Dichlorphenylsulfonyl)-8-(2,5-dichlorphenylsulfonylamino)-3-(4-methylphenylsulfonyl)-3,6-diazoctylphosphonsäure-diethylester (**18b**): Schmp. 61–63°C.

$C_{29}H_{36}Cl_4N_3O_9PS_3$ (839.6) Ber. C 41.49 H 4.32 Cl 16.89 N 5.00 S 11.46
Gef. C 41.09 H 4.42 Cl 16.76 N 4.61 S 11.42

6,9-Bis(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-11-(2,5-dichlorphenylsulfonylamino)-3-(4-methylphenylsulfonyl)-3,6,9-triazaundecylphosphonsäure-diethylester (**18c**): Schmp. 76–78°C.

$C_{37}H_{43}Cl_6N_4O_{11}PS_4$ (1091.7) Ber. C 40.71 H 3.97 Cl 19.48 N 5.13 S 11.75
Gef. C 39.62 H 3.90 Cl 19.20 N 4.83 S 11.95

- 1) 1a) 28. Mittel.: H. Stamm und J. Budny, J. Chem. Res., im Druck. – 1b) 27. Mittel.: H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz und R. Weiß, Tetrahedron Lett. **1982**.
- 2) Teilweise vorgetragen am 7. 10. 1976 auf der Vortragstagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Frankfurt und am 17. 9. 1976 auf der Vortragstagung der Fachgruppe Medizinische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Münster.
- 3) Dissertation G. Gerster, Univ. Heidelberg 1978, und geplante Dissertation Th. Baumann.
- 4) 2-Aminoethylphosphonsäure = Ciliatin: M. Horiguchi und M. Kandatsu, Nature (London) **184**, 901 (1959); J. S. Kittredge und E. Roberts, Science **164**, 37 (1969); R. Engel, Chem. Rev. **77**, 349 (1977).
- 5) G. M. Kosolapoff, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2397 (1947).
- 6) J. Finkelstein, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2398 (1946); J. Barycki, P. Mastalarz und M. Soroka, Tetrahedron Lett. **1970**, 3147.
- 7) V. A. Shokol, V. F. Gamaleya und L. I. Molyavko, Zh. Obshch. Khim. **44**, 90 (1974); J. Gen. Chem. USSR **44**, 87 (1974).
- 8) J. Blanchard, N. Collignon, P. Savignac und H. Normant, Tetrahedron **32**, 455 (1976).

- ⁹⁾ *T. A. Mastryukova, M. V. Lazareva und V. V. Perekalin*, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1972**, 1164 [*Chem. Abstr.* **77**, 101 794g (1972)]; *H. Teichmann, W. Thierfelder und A. Weigt*, *J. Prakt. Chem.* **319**, 207 (1977).
- ¹⁰⁾ *A. N. Pudovik und G. M. Denisova*, *Zh. Obshch. Khim.* **23**, 263 (1953) [*Chem. Abstr.* **48**, 2572i (1954)]; *G. Manecke und H. Heller*, *Chem. Ber.* **95**, 2700 (1962); *K. Issleib, H. Wache und A. Balszuweit*, *Z. Chem.* **19**, 212 (1978); *G. Märkl und B. Merkl*, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 4459.
- ¹¹⁾ *E. Baer und N. Z. Stanacev*, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 679 (1965); *E. Baer und R. Robinson*, *Can. J. Biochem.* **46**, 1273 (1968).
- ¹²⁾ *H. Stamm und G. Gerster*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1623. – Die Publikation enthält zwei Druckfehler auf Seite 1624. In der 6. Zeile von oben muß es lauten: „VIIIa – c: R = H; X = Z = OR“; und bei Tabelle 1 muß es hinter Ic + VIIa lauten: „64 h 100°C (77% VIIIb)“.
- ¹³⁾ *H. Stamm und W. Wiesert*, *Chem. Ber.* **111**, 502, 2665 (1978).
- ¹⁴⁾ Auf die Ähnlichkeit der Energieverhältnisse (Basenstärke der anionischen Primärprodukte) bei der nucleophilen Ringöffnung von Epoxiden, *N*-Sulfonyl- bzw. *N*-Acylaziridinen und 1,1-Diacylcyclopropanen wurde erstmals hingewiesen am 15. 6. 1965 in Marburg, Vortrag vor der Gesellschaft Deutscher Chemiker.
- ¹⁵⁾ *W. Vogt*, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1281; *J. Gloede, E. Weigt und H. Groß*, *J. Prakt. Chem.* **322**, 327 (1980).
- ¹⁶⁾ *P. Sutter und C. D. Weis*, *Phosphorous Sulfur* **4**, 355 (1978); *R. Jentzsch, P. Schneider und G. W. Fischer*, *J. Prakt. Chem.* **319**, 871 (1977); *M. D. M. Gray und D. J. H. Smith*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 859; *C. J. Lacey und L. M. Loew*, ebenda **1980**, 2017.
- ¹⁷⁾ Unveröffentlichte Resultate von *H. M. Hirt und H. Kirchner*, Institut für Virusforschung im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg. Wir danken für die Durchführung dieser Versuche.
- ¹⁸⁾ *W. Klötzer*, *Monatsh. Chem.* **102**, 724 (1971); *M. Kojima, T. Kawakita und K. Kudo*, *Yakugaku Zasshi* **92**, 465 (1972); *M. Kojima und Y. Tomioka*, ebenda **95**, 889 (1975); *Chem. Pharm. Bull.* **24**, 1613 (1976); *J. Lehmann und H. Wamhoff*, *Synthesis* **1973**, 546; *C. C. Tseng, S. Terashima und S. Yamada*, *Chem. Pharm. Bull.* **25**, 166 (1977); *G. S. Bates*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 161; *A. P. Kozikowski, H. Ishida und K. Isobe*, *J. Org. Chem.* **44**, 2788 (1979).

[381/82]