

Asymmetrische Synthese von 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen

Wolf Jürgen Richter

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung,
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim a. d. Ruhr

Eingegangen am 25. August 1983

Durch Umsetzung von achiralen Phosphonigsäurediamiden $RP(NMe_2)_2$ mit chiralen Aminoalkoholen wie L-Ephedrin und L-Prolinol werden die entsprechenden methyl- und phenylsubstituierten mono- (**2**, **3**) bzw. bicyclischen 1,3,2-Oxazaphospholidine (**6**–**8**) in guten Ausbeuten erhalten. Dagegen lassen sich Oxazaphospholidine unter Verwendung von Phosphonigsäuredichloriden nur für $R = \textit{tert}$ -Butyl (**4**, **5**) herstellen. Die Diastereomerenreinheit der Ephedrin- und der Prolinol-Derivate beträgt zwischen 80% für $R = \text{Methyl}$ und 95% d. e. für $R = \textit{tert}$ -Butyl. Für das Bis-1,3,2-oxazaphospholidin **8** aus 2 Molekülen Prolinol und 1 Molekül 1,2-Ethandiylbis[bis(dimethylamino)phosphan] läßt sich NMR-spektroskopisch kein weiteres Diastereomeres mehr nachweisen. Durch Analyse der ^{13}C - ^{31}P - und 1H - ^{31}P -Kopplungskonstanten wird den Ephedrin-Derivaten die (2*S*,4*S*,5*R*)- und den Prolinol-Derivaten die (2*R*,5*S*)-Konfiguration zugeordnet.

Asymmetric Synthesis of 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidines

Achiral organophosphonous diamides $RP(NMe_2)_2$ react with chiral amino alcohols such as L-ephedrine and L-prolinol to form methyl- and phenyl-substituted mono- (**2**, **3**) and bicyclic 1,3,2-oxazaphospholidines (**6**–**8**) in good yields. Organophosphonous dichlorides allow the synthesis of oxazaphospholidines only for $R = \textit{tert}$ -butyl (**4**, **5**). The diastereomeric excess of the ephedrine and prolinol derivatives ranges from 80% ($R = \text{methyl}$) to 95% d. e. ($R = \textit{tert}$ -butyl). The bis-1,3,2-oxazaphospholidine **8**, made from two mols of prolinol and one mol of 1,2-ethanediylbis[bis(dimethylamino)phosphane], is virtually diastereomerically pure according to the NMR spectrum. Analysis of the ^{13}C - ^{31}P and 1H - ^{31}P coupling constants affords the structural assignment of the ephedrine derivatives as (2*S*,4*S*,5*R*) and the prolinol derivatives as (2*R*,5*S*).

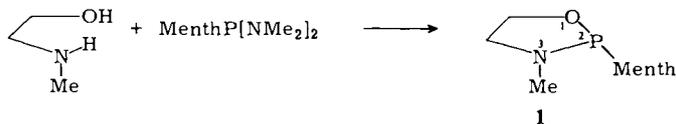
Ein Weg zur Darstellung von optisch aktiven Phosphorverbindungen besteht in der Umsetzung von geeigneten Phosphorverbindungen mit 1,2-Aminoalkoholen; in den entstehenden 1,3,2-Oxazaphospholidinen ist das 3- bzw. 5-wertige Phosphoratom ein Chiralitätszentrum. Die Verwendung von optisch aktiven Aminoalkoholen oder Phosphorverbindungen führt zu diastereomeren 1,3,2-Oxazaphospholidinen, wobei sich die erzielte Induktion auch mit achiralen Methoden leicht bestimmen läßt. In der Literatur finden sich die Umsetzungen von $POCl_3$, $PSCl_3$, PCl_3 und $P[N(CH_2)_2]_3$ mit Ephedrin als optisch aktiver Aminoalkohol-Komponente^{1,2}). Die hierbei bisweilen schon durch einfache Chromatographie oder Destillation diastereomerenrein erhältlichen P^{III} - bzw. P^V -1,3,2-Oxazaphospholidine sind geeignete Ausgangsverbindungen zur Darstellung verschiedener sauerstoff-, schwefel- und selenhaltiger Organophosphorverbindungen³), wobei die sukzessive Spaltbarkeit der P–O- und der P–N-Bindung des Oxazaphospholidins ausgenutzt werden kann.

Die Synthese von chiralen 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit, wobei u. a. untersucht werden soll, wieweit durch „interne asymmetrische Synthese“⁴⁾ die Induktion am Phosphoratom bestimmt wird und welche relative und absolute Konfiguration vorliegt.

Experimentelle Ergebnisse

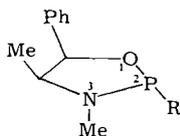
Bei der Synthese von chiralen 2-Organo-1,3,2-oxazaphospholidinen sind asymmetrische Induktion und chemische Ausbeute von der Substitution des Aminoalkohols sowie des Phosphoratoms abhängig; weiter spielt die Art der Umsetzung eine wesentliche Rolle.

Verwendet man die chirale Phosphorverbindung Menthylphosphonigsäure-bis(dimethylamid) in Verbindung mit 2-(Methylamino)ethanol, so erhält man 2-Menthyl-3-methyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**1**) in ca. 45% Ausbeute, allerdings beträgt das durch NMR-Spektren und GC bestimmte Diastereomerenverhältnis nur etwa 20% d. e. Eine Bestimmung der absoluten Konfiguration ist in diesem Fall nicht möglich⁵⁾.

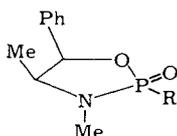


Danach erschien es erfolgversprechender, achirale Phosphorverbindungen mit chiralen Aminoalkoholen zur Reaktion zu bringen.

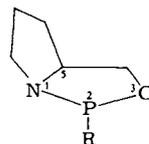
Bei der Reaktion von Phosphonigsäure-dichloriden mit chiralen Aminoalkoholen wird das Produktspektrum mit zunehmendem sterischen Anspruch des Organorestes am Phosphoratom einheitlicher und ist damit dem Verhalten gegenüber 1,2-Diolen vergleichbar⁶⁾: während bei Umsetzung von MePCl_2 mit (–)-Ephedrin in Pyridin/Toluol ein komplexes Gemisch entsteht, das neben geringen Mengen 2,3,4-Trimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**2**) vor allem aus Verbindungen besteht, die nach ³¹P-NMR-Spektren dem Typ $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$ entsprechen⁷⁾, erhält man aus PhPCl_2 und (–)-Ephedrin ein 1:1-Gemisch aus 3,4-Dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**3**) und dem entsprechenden *P*-Oxid (**3a**). Mit *t*-BuPCl₂ schließlich läßt sich 2-*tert*-Butyl-3,4-dimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**4**) nahezu diastereomerenrein isolieren (95% d. e.).



- 2:** R = Me
3: R = Ph
4: R = *t*-Bu



- 2a:** R = Me
3a: R = Ph



- 5:** R = *t*-Bu
6: R = Me
7: R = Ph

Diese Ergebnisse entsprechen auch der von uns gefundenen Bildungstendenz von 2-Organo-4,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphospholanen aus Phosphonigsäure-dichloriden⁶⁾: $\text{MePCl}_2 < \text{PhPCl}_2 < \textit>t\text{-BuPCl}_2$, wobei gleichzeitig das Ausmaß der Disproportionierung abnimmt. Um die auf diesem Wege nur in unbefriedigender Ausbeute herstellba-

ren Methyl- bzw. Phenylverbindungen **2** bzw. **3** zu synthetisieren, wurden die entsprechenden Phosphonigsäureamide umgesetzt, die auch bei der Herstellung bestimmter 1,3,2-Dioxaphospholane zum Erfolg führten. Dabei zeigte sich, daß Methylphosphonigsäure-bis(dimethylamid) bereits bei 0°C in Ether in glatter Reaktion zum 2-Methyl-1,3,2-oxazaphospholidin **2** führt; durch Destillation erhält man das Produkt in einer Ausbeute von 60%. Die durch GC- und NMR-Methoden bestimmte Diastereomerenreinheit beträgt 85% d.e. Überraschenderweise führt eine drastische Temperaturerhöhung bei der Reaktionsführung zum nahezu gleichen Diastereomerenverhältnis. In siedendem Toluol erhält man neben 10% des *P*-Oxids **2a** die Verbindung **2** mit 84% d.e. wie beim Arbeiten bei 0°C; d. h. die Produktbildung unterliegt offensichtlich thermodynamischer Kontrolle.

Das zunächst klare Destillat von **2** wird beim Stehenlassen viskos und trübe; während das ³¹P-NMR-Spektrum einer „gealterten“ Probe zusätzliche, um ca. 15 ppm zu höherem Feld verschobene Signale zeigt, finden sich im ¹H-NMR-Spektrum wenig Hinweise auf eine definierte strukturelle Veränderung. Eine für den unsubstituierten Heterocyclus beschriebene Dimerisierung zum 10-Ring⁸⁾ ist im vorliegenden Molekül durch ¹H-NMR-Spektroskopie nicht sicher nachzuweisen.

Das entsprechende Phenylphosphonigsäureamid erweist sich als sehr viel reaktionsträger; nach zweitägigem Kochen in THF findet man neben ca. 30% **3** eine entsprechende Menge des *P*-Oxids **3a**. Zusätzlich wird 1,2-Dimethyl-3-phenylaziridin gefunden, das durch formale Wasser-Abspaltung aus dem Ephedrin entsteht. Man erhält aber die Verbindung **3** in etwa 70proz. Ausbeute, wenn man beide Komponenten gleichzeitig in eine siedende toluolische Lösung tropft; nach 5 h läßt sich die Ausgangsverbindung nicht mehr nachweisen. Die Verbindung kann bei 120°C/Hochvak. sublimiert werden, allerdings tritt dabei auch Zersetzung in 1,2-Dimethyl-3-phenylaziridin auf. Die mit NMR-Methoden bestimmte Diastereomerenreinheit beträgt 93% d.e.

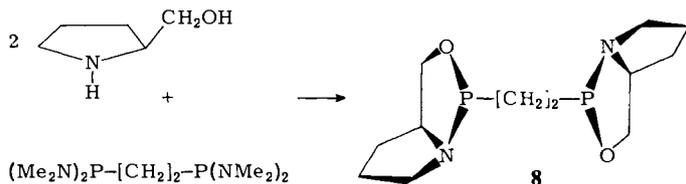
Die zunehmende Diastereoselektivität Me < Ph < *t*-Bu ist offensichtlich durch den zunehmenden sterischen Anspruch der Substituenten am Phosphoratom bestimmt.

Von den Erfahrungen mit Ephedrin ausgehend, wurde nun L-Prolinol mit Phosphonigsäurederivaten umgesetzt, um dadurch kondensierte bicyclische Oxazaphospholidine zu erhalten. Bei den Synthesen beobachtet man analoges Reaktionsverhalten: während Phosphonigsäure-dichloride mit Prolinol jeweils zu einem Gemisch von Oxazaphospholidinen und Oxazaphospholidin-*P*-oxiden führen, das nur für R = *tert*-Butyl aufgeklärt werden konnte (**5**), erhält man mit MeP(NMe₂)₂ in Ether bei 0°C das 2-Methyl-3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.3.0]octan (**6**) in 53% Ausbeute; die durch NMR-Messungen bestimmte Diastereomerenreinheit von **6** beträgt 81% d.e.

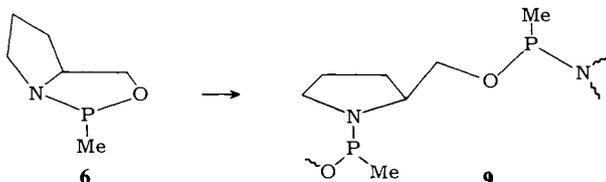
Setzt man nun das reaktionsträgere PhP(NMe₂)₂ wieder in siedendem Toluol mit L-Prolinol um, so läßt sich das bicyclische Oxazaphospholidin **7** in 90proz. Ausbeute und mit höherer Diastereomerenreinheit (93% d.e.) isolieren. Auch hier bestimmt offensichtlich die Stereochemie des chiralen Substrats die absolute Konfiguration des P-Atoms als neuen Chiralitätszentrums.

Bei Verwendung von 1,2-Ethandiylobis[bis(dimethylamino)phosphan] und zwei Äquivalenten L-Prolinol erhält man bei gleichzeitigem Zutropfen in siedendes Toluol das entsprechende Bis-oxazaphospholidin (**8**) in 50% Ausbeute; die ³¹P-, ¹³C- und

^1H -NMR-Spektren lassen nur ein Diastereomeres erkennen, Hinweise auf ein Diastereomeres mit ungleicher Konfiguration an den beiden chiralen P-Atomen finden sich nicht, somit beträgt die Induktion $>95\%$ d. e. Offensichtlich kommt es bei beiden Umsetzungen zur gleichsinnigen Induktion an den neuen Chiralitätszentren.



Während die Phenylverbindung **7** bei NMR-spektroskopischer Untersuchung keine Veränderung zeigt, wird die Methylverbindung **6** beim Stehenlassen zunehmend viskoser; die Wiederholung eines ^{13}C -NMR-Spektrums nach 14tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur zeigt eine deutliche Intensitätsabnahme aller Signale des Monomeren bei gleichzeitigem Auftreten von neuen, breiten Signalen, die jeweils zu höherem Feld verschoben sind. Eine Probe, die 1/2 Jahr gestanden hatte, zeigte nur noch breite, nicht aufgelöste Signale; die Probe war nicht mehr destillierbar. Im IR-Spektrum finden sich erstaunlicherweise nur minimale Veränderungen der für das Monomere charakteristischen Schwingungen. Ähnlich wie bei dem Ephedrin-Derivat **2** begünstigt offensichtlich die kleine Methylgruppe am Phosphoratom die Ringöffnungspolymerisation⁹⁾ zu **9**.



Stereochemie

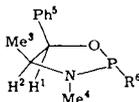
Wie experimentell gezeigt, lassen sich 2-organylsubstituierte 1,3,2-Oxazaphospholidine aus chiralen Vorläufern in hoher Diastereomerenreinheit gewinnen. Die noch ausstehende Bestimmung der absoluten Konfiguration des induzierten Chiralitätszentrums am Phosphoratom sollte durch Korrelation mit den Chiralitätszentren (*4S,5R*) des Ephedrins und (*2S*) des Prolinols möglich sein – und zwar durch Analyse der NMR-Spektren. Die ^{31}P -NMR-Spektren liefern nur qualitative Hinweise auf die Konformation der Verbindungen; so deutet die Ähnlichkeit der chemischen Verschiebung der Phenylverbindung **3** ($\delta_{\text{P}} = +142.5$) im Vergleich zum 4,5-unsubstituierten 3-Methyl-2-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin mit $\delta_{\text{P}} = +142.8$) auf eine nur geringe Wechselwirkung der Substituenten in **3** hin, die in einer „*trans*“-Anordnung der Substituenten gegeben ist.

Aussagekräftiger ist die Bestimmung der Kopplung des Protons am Chiralitätszentrum mit dem Phosphoratom bzw. des chiralen C-Atoms mit diesem. In einem hypo-

thetischen planaren Oxazaphospholidin-Derivat erwarten wir eine kleine $^3J_{\text{PH}}$ -Kopplung, wenn Elektronenpaar am P-Atom und Proton „*trans*“ zueinander stehen; Entsprechendes gilt für die $^2J_{\text{PC}}$ -Kopplung.

Wie die $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Ephedrin-Derivate in Tab. 1 zeigen, sind die Kopplungen der Verbindungen **2**, **3** und **4** sehr ähnlich, so daß die Annahme gleicher Stereochemie am P-Atom für alle bevorzugt gebildeten Diastereomeren gerechtfertigt scheint. Aus $^3J_{\text{PH}} = 2 - 4$ Hz wird die Konfiguration der Verbindungen als (2*S*,4*S*,5*R*) abgeleitet, also *trans*-Stellung des Substituenten am P-Atom, bezogen auf die Substituenten an C-4 und C-5.

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Oxazaphospholidine **2**–**4** (in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, **3** in CDCl_3 , TMS als interner Standard, δ -Werte, J in Hz)

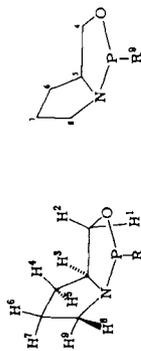


Nr.	R	Konfiguration	H ¹	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶
2	Me	2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>	5.23	3.06	0.51	2.22	≈ 7.2 (m)	0.93 (CH ₃) $J_{\text{P}} = 7.5$
2'	Me	2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>	5.04	n. b.	0.64	2.51	n. b.	1.20 (CH ₃) $J_{\text{P}} = 7$
3	Ph	2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>	5.33	3.02	0.47	2.31	≈ 7.2 (m)	≈ 7.2, 7.53 (Ph)
3'	Ph	2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>	5.15	n. b.	0.73	2.65	n. b.	
4	<i>t</i> -Bu	2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>	5.49	3.43	0.52	2.48	7.2 (m)	1.02 (C(CH ₃) ₃) $J_{\text{P}} = 11.5$

n. b. = nicht bestimmt.

Die Prolinol-Derivate **5**–**8** stellen im $^1\text{H-NMR}$ -Experiment ein sehr komplexes Spinsystem dar; für das *tert*-Butyl- und das Methyl-Derivat **5** bzw. **6** ließen sich diese mit Hilfe eines 400-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums vollständig analysieren (Tab. 2)¹⁰. Danach beträgt die Kopplung mit dem Proton des Chiralitätszentrums $^3J_{\text{PH}} = 1.6$ bzw. 3.8 Hz; die beiden Protonen an C-8 dagegen zeigen eine wesentlich stärkere Kopplung von $^3J_{\text{PH}} = 13.2$ bzw. 16.1 Hz. Mit der Annahme einer *trans*-Stellung der Substituenten in den Prolinol-Derivaten sind auch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren voll im Einklang (Tab. 2): Die Kohlenstoffatome im Bicyclus weisen für die unterschiedlichen Verbindungen große Ähnlichkeiten auf – und zwar sowohl hinsichtlich der chemischen Verschiebungen als auch der P-C-Kopplungen. Signifikant in **6** ist die Kopplung mit dem chiralen C-Atom ($^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Hz) im Vergleich zu der großen Kopplung von C-8 ($^2J_{\text{PC}} = 28.1$ Hz). Nach dieser Analyse steht der Substituent am P-Atom in der sterisch weniger gehinderten *exo*-Position des gewinkelten Bicyclooctan-Gerüsts; somit sind bei Verwendung

Tab. 2. ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Oxazaphospholidine 5–8 (in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 7 in CDCl_3 , TMS als interner Standard, δ -Werte, J in Hz)



Nr.	R	H ¹	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶ , H ⁷	H ⁸	H ⁹	H ^{10,11,12}					
5	<i>t</i> -Bu	4.08	3.13	3.48	1.51	1.11	≈1.35	3.30	2.99	1.01					
		$J_{\text{P}} = 4.8$	$J_{\text{P}} = 4.2$	$J_{\text{P}} = 1.6$	$J_{4,5} = -12.1$	$J_{5,7} = 9.8$	$J_{7,8} \approx J_{7,9} \approx 6.5$	$J_{\text{P}} = 13.2$	$J_{\text{P}} = 13.4$	$J_{\text{P}} = 12.4$					
		$J_{1,2} = -8.5$	$J_{2,3} = 7.5$	$J_{3,4} = 2.9$		$J_{5,6} = 6.8$	$J_{6,8} = 8.7$	$J_{8,9} = -10.4$							
		$J_{1,3} = 6.9$		$J_{3,5} = 7.2$			$J_{6,9} = 3.7$								
6	Me	3.91	3.31	3.51	1.53	1.11	≈1.3	3.17	3.09	0.99					
		$J_{\text{P}} = 0$	$J_{\text{P}} = 8.6$	$J_{\text{P}} = 3.8$	$J_{4,5} = -12.1$	$J_{5,7} = 7.3$	$J_{6,8} \approx J_{7,8} = 6.1$	$J_{\text{P}} = 16.1$	$J_{\text{P}} = 13.2$	$J_{\text{P}} = 6.2$					
		$J_{1,2} = -8.9$	$J_{2,3} = 4.9$	$J_{3,4} = 4.1$	$J_{4,6} = 6.2$	$J_{5,6} = 7.3$	$J_{6,9} \approx J_{7,9} = 7.0$	$J_{8,9} = -10.0$							
		$J_{1,3} = 7.2$		$J_{3,5} = 7.0$	$J_{4,7} = 6.2$										
7	Ph	3.61	3.38	3.3	1.49	1.4	1.4	3.3	3.18	7.1, 7.2, 7.62					
		$J_{\text{P}} = 0$	$J_{\text{P}} = 9.3$	$J_{3,4} = 7.0$	$J_{4,5} = -11.7$		$J_{6,9} \approx J_{7,9} = 6.7$	$J_{8,9} = -9.9$							
		$J_{1,2} = -8.8$	$J_{2,3} = 4.0$	$J_{1,3} = 7.2$		$J_{4,6} \approx J_{4,7} = 7.0$									
8	CH_2	3.91	3.2	3.2	≈1.5	≈1.4	≈1.3	1.4		2.3					
			$J_{\text{PC}} = 10.4$	$\delta_{\text{C-5}} = 62.54$	$J_{\text{PC}} = 3.1$	$\delta_{\text{C-6}} = 30.39$	$\delta_{\text{C-7}} = 25.41$	$\delta_{\text{C-8}} = 53.35$	$J_{\text{PC}} = 32.2$	$\delta_{\text{C-9}} = 36.49$	$J_{\text{PC}} = 28.4$				
5	<i>t</i> -Bu	75.00	10.4	62.54	3.1	30.39	n.b.	25.41	2.2	53.35	32.2	36.49	28.4	24.30	17.0
6	Me	72.53	11.6	61.95	5.5	31.91	0.5	26.32	3.5	53.38	28.1	20.55	27.6	—	—
7 ^{a)}	Ph	72.77	10.6	62.44	5.2	31.94	n.b.	26.45	3.8	53.72	27.8	143.32	25.4	127.87	4.2
8	CH_2	72.94	11.0	62.09	5.1	31.88	n.b.	26.33	3.0	53.39	27.8	27.09	14.6	—	—

n.b. = nicht bestimmt. — a) $\delta = 128.6, 129.3$ (C-11, C-12).

von L-Prolinol die Verbindungen **5**–**8** (2*R*, 5*S*)-konfiguriert. Die relativ kleinen, aber charakteristischen Abweichungen, die für das *tert*-Butyl-Derivat **5** im Vergleich zu den übrigen Prolinol-Derivaten gefunden werden, insbesondere bei $^2J_{PC-5}$ und $^2J_{PC-8}$ sowie bei J_{PH-1} und $J_{2,3}$, deuten auf eine Vorzugskonformation des Hetero-Fünfrings hin, die bei den übrigen Derivaten offensichtlich anders ist. Diese konformative Besonderheit, eine Auswirkung des anomeren Effekts, findet ihre Entsprechung bei substituierten 1,3,2-Dioxaphosphorinanen, bei denen die *tert*-Butylgruppe am Phosphor im Gegensatz zu anderen Kohlenwasserstoffresten bevorzugt eine äquatoriale Position einnimmt¹¹.

Unsere Ergebnisse sind mit der stereochemischen Zuordnung von Ephedrin-Derivaten in der Literatur im Einklang¹²; danach wird stets das Derivat mit minimaler sterischer Behinderung der Substituenten gebildet; die Bildung der Produkte ist thermodynamisch kontrolliert.

Ich danke Herrn Dr. R. Mynott und Herrn Dr. R. Benn für ihre Hilfe bei der Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Frau B. Neugebauer und Frau J. Jakobs)

Alle Umsetzungen wurden unter Argon in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. L-Ephedrin wurde unter Argon umkristallisiert und L-Prolinol über Molekularsieb getrocknet. Die Oxazaphospholidine sind luft- und hydrolyseempfindlich; eine Abtrennung entstandener *P*-Oxide gelang bisher weder durch präp. GC noch durch HPLC.

IR-Spektren: Nicolet 7199 FT, kap. – 80-MHz- 1H -NMR- und 32-MHz- ^{31}P -NMR-Spektren: Bruker WP 80; 400-MHz- 1H -NMR-Spektren: Bruker HX 400; 25-MHz- ^{13}C -NMR-Spektren: Varian XL 100. – Massenspektren: Varian MAT CH-5.

2-Menthyl-3-methyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**1**): 6.6 g (25.5 mmol) Menthylphosphonigsäure-bis(dimethylamid), hergestellt aus Dichlormenthylphosphan und Dimethylamin, und 1.9 g (25.3 mmol) 2-(Methylamino)ethanol wurden in je 40 ml Toluol zusammen in ca. 100 ml siedendes Toluol getropft; die Lösung wurde unter Rückfluß noch 14 h gekocht. Das Toluol wurde abgezogen und der Rückstand destilliert. Sdp. 56–59°C/0.001 Torr, Ausb. 2.8 g (45%). – ^{31}P -NMR (C_6D_6): $\delta_P = +172.4$ (51%), $+170.6$ (31%), zusätzlich Signale im Oxidbereich⁷) ($+40$ ppm). – 1H -NMR (C_6D_6): $\delta = 2.55, 2.45$ (2 d, $J_P = 14$ Hz; 3 H, NCH_3), 3.7 (m; 4 H, OCH_2 , NCH_2), 0.8 (m; 18 H, Menthyl). – MS (70 eV): $m/z = 243, 138, 104$ (100%), daneben 259 (*P*-Oxid). Die Verbindung konnte nicht oxidfrei erhalten werden.

(*2S,4S,5R*)-*2,3,4-Trimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin* (**2**): 7.8 g (47 mmol) L-Ephedrin wurden in 60 ml Ether vorgelegt und 6.4 g (47 mmol) Methylphosphonigsäure-bis(dimethylamid), in 40 ml Ether gelöst, während 30 min bei 0°C zugetropft, wobei sich die Lösung um etwa 2°C erwärmte. Man ließ über Nacht auf Raumtemp. kommen, destillierte den Ether und das freigesetzte Dimethylamin ab und fraktionierte den Rückstand. Sdp. 83–84°C/0.001 Torr, Ausb. 5.9 g (60%). – ^{31}P -NMR (C_6D_6): $\delta_P = +175.8$ (7%), $+159.3$ (87%), $+146.6$ (6% Oligomere), d. h. 85% d. e. – 1H -NMR: s. Tab. 1, aus Integral der *P*-Me-Gruppe: 84% d. e. – GC: 20 m OV 101, temperatur-programmiert 8°C/min, 80–380°C, E 200°C, FID, 0.3 bar H_2 , 70.9% und 11.2%, dabei teilweise Zersetzung der Probe. – MS (70 eV): $m/z = 209, 194, 176, 147, 118, 103$ (100%), 56.

$C_{11}H_{16}NOP$ (209.2) Ber. C 63.1 H 7.7 P 14.8 Gef. C 63.5 H 8.0 P 14.3

(2*S*,4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2,5-diphenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**3**): 13.0 g (79 mmol) L-Ephedrin und 15.2 g (77 mmol) Phenylphosphonigsäure-bis(dimethylamid) in je 50 ml Toluol wurden während 2.5 h gleichzeitig in 200 ml siedendes Toluol getropft¹³). Nach 5stdg. Kochen wurde das Toluol entfernt, der nicht-destillierbare Rückstand mit Pentan gewaschen und getrocknet. Der feste farblose Rückstand (17 g, 82% Rohausb.) konnte weder durch Kristallisation noch durch Sublimation i. Hochvak. bei 120 °C Badtemp. rein erhalten werden, da sich dabei die Verbindung unter Bildung von 1,2-Dimethyl-3-phenylaziridin und des *P*-Oxids **3a** zersetzte. – ³¹P-NMR (CDCl₃): δ_P = +155.7 (3%), +142.0 (91%), d. h. 93% d. e., +30.2, +24.4, +21.8 (6%, *P*-Oxid). – ¹H-NMR: s. Tab. 1, durch Integration: 90% d. e. – GC: 43 m OV 101, temperaturprogrammiert 8 °C/min, 60–310 °C, E 200 °C, FID, 1.5 bar H₂, 86.0% und 8.8%. – MS (70 eV): *m/z* = 271, 214, 165 (100%), 118 (90%), 56: als Verunreinigungen sind *m/z* = 287 und 181 aus dem Oxid zu erkennen.

C₁₆H₁₈NOP (271.3) Ber. C 70.8 H 6.6 P 11.4 Gef. C 67.9 H 6.6 P 10.0

(2*S*,4*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-3,4-dimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaphospholidin (**4**): 7.2 g (43.5 mmol) L-Ephedrin wurden in 150 ml Toluol vorgelegt und 7.6 g (47.8 mmol) *tert*-Butyldichlorphosphan und 12.1 ml Triethylamin bei 0 °C zugetropft. Der Ansatz wurde 16 h gerührt, vom entstandenen Hydrochlorid-Niederschlag abfiltriert und dieser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der farblose Rückstand destilliert. Sdp. 93–95/0.001 Torr, Ausb. 6.0 g (5.5%). – ³¹P-NMR (C₆D₆): δ_P = +190.3 (4%), +177.4 (92%), +138.5 (6%, Oligomere), d. h. 95% d. e. – ¹H-NMR: s. Tab. 1, durch Integration 95% d. e. GC: Bedingungen wie bei **3**, Verhältnis 10:1, dabei teilweise Zersetzung der Probe. – MS (70 eV): *m/z* = 267, 251, 211, 194 (100%), 147, 105, 56.

C₁₄H₂₂NOP (251.3) Ber. C 66.9 H 8.8 P 12.3 Gef. C 66.6 H 8.5 P 12.6

(2*R*,5*S*)-2-*tert*-Butyl-3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.3.0]octan (**5**): Aus 5.3 g (52.5 mmol) L-Prolinol und 8.4 g (52.8 mmol) *tert*-Butyldichlorphosphan in 150 ml Ether und 14 ml Triethylamin wurde **5** entsprechend hergestellt. Sdp. 55–59 °C/0.001 Torr, Ausb. 2.4 g (25%). 4.7 g wurden als hochsiedende Fraktion mit Sdp. 160 °C/0.001 Torr isoliert, nicht identifiziertes Gemisch. – ³¹P-NMR (C₆D₆): δ_P = +184.1 (88%), +153.0 (9%, Oligomere), kein anderes Diastereomeres nachweisbar. – ¹H- und ¹³C-NMR: s. Tab. 2. – MS (70 eV): *m/z* = 187 (9%), 130 (100%).

C₉H₁₈NOP (187.2) Ber. C 57.7 H 9.6 P 16.5 Gef. C 57.5 H 9.6 P 16.3

(2*R*,5*S*)-2-Methyl-3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.3.0]octan (**6**): Zu einer Lösung von 5.3 g (53 mmol) L-Prolinol in 50 ml Ether wurden 6.9 g (52 mmol) Methylphosphonigsäure-bis(dimethylamid) in 40 ml Ether bei 0 °C zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel mit dem Dimethylamin abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp. 58–60 °C/0.001 Torr, Ausb. 4.0 g (53%). – IR: 1340 (P–Me), 1040 cm⁻¹ (P–O–C), kein P=O. – ³¹P-NMR (C₆D₆): δ_P = +180.0 (8%), +163.7 (77%), +128.4, +127.0 (14%, Oligomere), d. h. 81% d. e. – ¹H- und ¹³C-NMR: s. Tab. 2. – MS (70 eV): *m/z* = 145, 130 (100%), 115, 83.

C₆H₁₂NOP (145.2) Ber. C 49.6 H 8.3 P 21.3 Gef. C 49.7 H 8.1 P 21.0

(2*R*,5*S*)-2-Phenyl-3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.3.0]octan (**7**): 250 ml Toluol wurden unter Rückfluß erhitzt und 4.8 g (47.5 mmol) L-Prolinol sowie 9.1 g (46.4 mmol) Phenylphosphonigsäure-bis(dimethylamid) in je 50 ml Toluol gleichzeitig während 4 h zugetropft. Nach weiterem 24stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das Toluol abkondensiert und der Rückstand destilliert. Sdp. 106–108 °C/0.001 Torr, Ausb. 8.7 g (90%). – IR: kein P=O. – ³¹P-NMR (C₆D₆): δ_P =

+ 156.4 (3%), + 147.7 (92%), + 119.8, + 100.3 (5%, Oligomere), d. h. 94% d. e. – ^1H - und ^{13}C -NMR: s. Tab. 2. – MS (70 eV): m/z = 207, 177, 130 (100%), 107, 83, 55.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOP}$ (207.2) Ber. C 63.7 H 6.8 P 14.9 Gef. C 63.5 H 6.9 P 14.6

(2*R*,2'*R*,5*S*,5'*S*)-2,2'-(1,2-Ethandiyl)bis(3-oxa-1-aza-2-phosphabicyclo[3.3.0]octan) (8): 100 ml Toluol wurden unter Rückfluß erhitzt und 3.5 g (34.6 mmol) L-Prolinol und 4.6 g (17 mmol) 1,2-Ethandiylbis[bis(dimethylamino)phosphan], hergestellt aus 1,2-Ethandiylbis(dichlorphosphan) und Dimethylamin, gleichzeitig während 2 h zugetropft. Nach 3tägigem Kochen unter Rückfluß wurde das Toluol abkondensiert und der Rückstand destilliert. Sdp. 148–150°C/0.001 Torr, Ausb. 2.4 g (50%). – ^{31}P -NMR(C_6D_6): δ_{P} = + 167.0 (94%), + 96.3 (5%, Oligomere). – ^1H - und ^{13}C -NMR: s. Tab. 2. – MS (70 eV): m/z = 288, 260 (10%), 206, 130 (100%), 83.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2$ (288.3) Ber. C 50.0 H 7.6 P 21.5 Gef. C 50.1 H 7.7 P 21.5

- 1) C. R. Hall und Th. D. Inch, Phosphorus Sulfur 7, 171 (1979).
- 2) J. Ferekh, J.-F. Brazier, A. Munoz und R. Wolf, C. R. Acad. Sci., Ser. C 270, 865 (1970).
- 3) C. R. Hall und Th. D. Inch, Tetrahedron 36, 2059 (1980).
- 4) H. Pracejus, Fortschr. Chem. Forsch. 8, 308 (1967).
- 5) Yu. Yu. Samitov, M. A. Pudovik, A. I. Khayarov und L. K. Kibardina, Zh. Obshch. Khim. 43, 46, und zwar 47 (1973) [Chem. Abstr. 78, 12388g (1973)].
- 6) W. J. Richter, Phosphorus Sulfur 10, 395 (1981).
- 7) M. M. Crutchfield, C. H. Dungan und J. R. van Wazer, Top. Phosphorus Chem. 5, 1 (1967).
- 8) J. B. Robert und H. Weichmann, J. Org. Chem. 43, 3031 (1978).
- 9) T. Mukaiyama, T. Fujisawa, Y. Tamura und Y. Yokota, J. Org. Chem. 29, 2572 (1963).
- 10) R. Benn, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 11) W. G. Bentrude, H. W. Tan und K. C. Yee, J. Am. Chem. Soc. 97, 573 (1975).
- 12) M. R. Marre, J. F. Brazier, R. Wolf und A. Kläbe, Phosphorus Sulfur 11, 87 (1981).
- 13) O. Mitsunobu, T. Ohashi, M. Kikuchi und T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. 39, 214 (1966).

[294/83]