

## Synthese von Hetaryl- und Hetarylvinylphosphonsäureestern aus 2-Brom-1-oxoalkylphosphonaten und 4-Brom-3-oxo-1-alkenylphosphonaten

Elisabeth Öhler, Mahmoud El-Badawi und Erich Zbiral\*

Institut für Organische Chemie der Universität Wien,  
Währinger Straße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 10. November 1983

3-Oxo-1-alkenylphosphonate **1** werden mit NBS zu den (Bromacyl)vinyl-Derivaten **2**, Acylphosphonsäureester **3** mit Brom zu den  $\alpha$ -Bromacylphosphonaten **4** umgesetzt. Letztere reagieren mit Thioacetamid und Thioharnstoff zu den Thiazolylphosphonaten **7** bzw. **8**, mit 2-Pyridylessigester zu den Indolizinylphosphonaten **15**, mit 2-Aminopyridin zu den Imidazo[1,2-*a*]pyridinylphosphonaten **16**, mit 2-Aminopyrimidin bzw. 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin zu den Imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl-Systemen **17** bzw. **18**. – Aus den 4-Brom-3-oxoalkenylphosphonaten **2** werden nach dem gleichen Reaktionsprinzip entsprechende vinyloge Thiazole **9** und **10**, Indolizine **19**, Imidazo[1,2-*a*]pyridine **20** und Imidazo[1,2-*a*]pyrimidine **21** erhalten. Kondensation mit Cytosin liefert die Imidazo[1,2-*c*]pyrimidine **24**.

### Synthesis of Dialkyl Hetaryl- and Hetarylvinylphosphonates from Dialkyl 2-Bromo-1-oxoalkyl- and 4-Bromo-3-oxo-1-alkenylphosphonates

Dialkyl 3-oxo-1-alkenylphosphonates **1** react with NBS to give the (bromoacyl)vinyl derivatives **2**. Reacting acylphosphonates **3** with bromine, the  $\alpha$ -bromoacyl compounds **4** are obtained. The latter yield thiazolylphosphonates **7** and **8** with thioacetamide and thiourea, respectively, indolizinylphosphonates **15** with ethyl  $\alpha$ -pyridylacetate, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl derivatives **16** with 2-aminopyridine, and imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl compounds **17** and **18** with 2-aminopyrimidine and 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine, respectively. – Starting with the vinyl compounds **2** the vinylogous thiazoles **9** and **10**, indolizines **19**, imidazo[1,2-*a*]pyridines **20**, and imidazo[1,2-*a*]pyrimidines **21** are obtained by the same method. Condensation with cytosine affords the imidazo[1,2-*c*]pyrimidines **24**.

In den letzten Jahren sind bei einer immer größer werdenden Zahl von natürlichen und synthetischen Phosphonsäurederivaten interessante biologische Eigenschaften festgestellt worden: So fand man ausgeprägte antibiotische Wirksamkeit an der Epoxyphosphonsäure Fosfomycin<sup>1a)</sup>, an einigen ebenfalls in der Natur vorkommenden Phosphonsäuren mit *N*-Acyl-hydroxylamino-Funktionen<sup>1b)</sup> sowie bei einer Reihe von synthetischen Phosphonozeptiden<sup>2,3)</sup>. Ferner sind Phosphonoacyl-Verbindungen als Inhibitoren der viralen Nucleinsäure-Polymerase<sup>1a,4)</sup> besonders wirksam gegen Herpes-Viren. 2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethylphosphonsäure-dimethylester (Trichlorfon)<sup>5)</sup> wird als Insektizid, *N*-(Phosphonomethyl)glycin (Glyphosat)<sup>6)</sup> und einige andere Phosphonsäurederivate<sup>6)</sup> werden weltweit als Herbizide genutzt.

Im Zusammenhang mit dem wachsenden Interesse an neuen Synthesemöglichkeiten im Bereich der Phosphonsäuren ist auch eine große Zahl von Heterocyclen mit direkt<sup>7–10)</sup> oder über Kohlen-

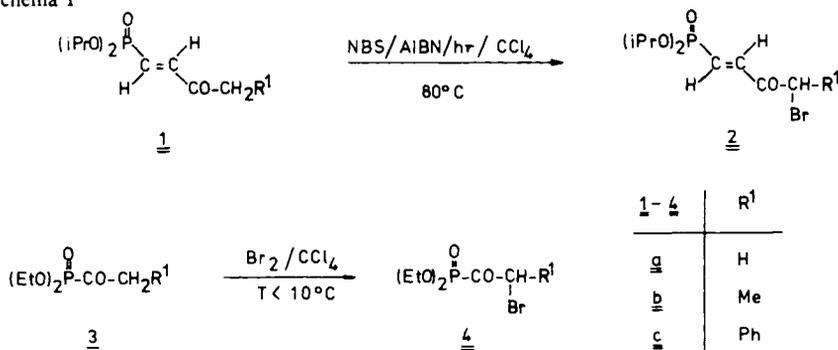
stoffbrücken gebundenem<sup>11-14</sup>) Phosphonsäurerest hergestellt und im Hinblick auf etwaige biologische Wirkungen untersucht worden. Vor diesem Hintergrund ist auch unser Interesse an präparativ leicht zugänglichen Hetarylphosphonsäureestern zu sehen<sup>15-17</sup>). Nachstehend berichten wir über die Synthese einer Reihe von monocyclischen und kondensierten Hetaryl(vinyl)-phosphonaten ausgehend von bisher noch nicht beschriebenen Bromacyl- und [(Bromacyl)vinyl]-phosphonsäureestern.

### Synthese der 4-Brom-3-oxo-1-alkenylphosphonsäureester **2** und der 2-Brom-1-oxoalkylphosphonsäureester **4**

Im Laufe unserer Untersuchungen über die Reaktivität von (*E*)-3-Oxo-1-alkenylphosphonsäureestern (**1**)<sup>15-20</sup>) sollte auch ein Brom-Substituent an dem der Carbonylgruppe benachbarten C-4 eingeführt werden. Dies läßt sich überraschend leicht unter den Bedingungen einer *Ziegler*-Bromierung verwirklichen, ohne daß dabei die Doppelbindung in Mitleidenschaft gezogen wird<sup>21</sup>) (Schema 1). Die so gebildeten 4-Brom-3-oxo-1-alkenylphosphonate (**2**) eröffnen einen Zugang zu verschiedenartigsten Hetarylvinylphosphonsäureestern.

Diese Tatsache bewog uns auch zur Synthese der noch unbekanntenen 2-Brom-1-oxoalkylphosphonsäureester (**4**) aus den leicht verfügbaren Acylphosphonaten **3**. Diese gelingt bei Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen mit Brom in Tetrachlormethan (Schema 1). Zur Vermeidung einer mit der Bromsubstitution konkurrierenden Phosphonesterspaltung<sup>22</sup>) durch den freiwerdenden Bromwasserstoff hat man jedoch auf möglichst kurze Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen zu achten. Ferner sollten die Ansätze nicht zu groß sein.

Schema 1



An den  $\alpha$ -Bromacylphosphonaten **4** ließen sich nun die Möglichkeiten zur Synthese von bisher unbekanntenen Heterocyclen mit direkt gebundenem Phosphonatrest studieren.

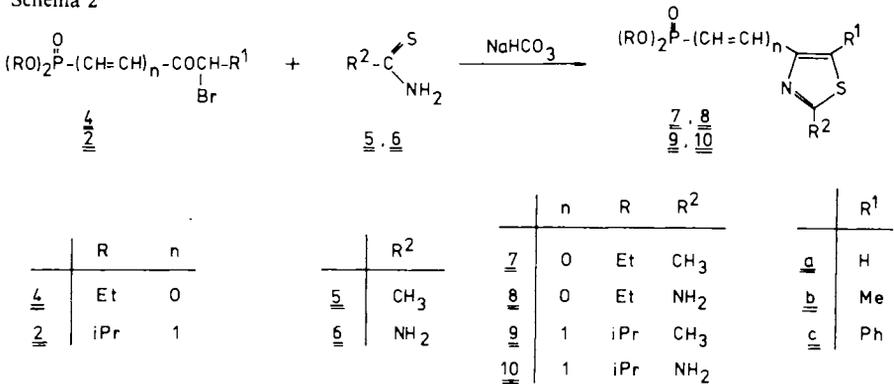
### Synthese von Hetaryl(vinyl)phosphonsäureestern durch Umsetzung der Bromacyl(vinyl)phosphonate **4** (**2**) mit ambidenten Nucleophilen

Die (Bromacyl)vinylphosphonate **2** reagieren mit ambidenten Nucleophilen wie Thioamiden,  $\alpha$ -Picolinderivaten, 2-Aminopyridinen und 2-Aminopyrimidinen in einer Substitutions-Kondensationsreaktion nach dem für  $\alpha$ -Halogenketone bekannten

Reaktionsmuster<sup>23-25)</sup> zu Heterocyclen, die über eine Vinylgruppe mit dem Phosphonatrest verbunden sind. Überraschenderweise liefern auch die Bromacylderivate **4** entsprechende Heterocyclensysteme. Dieses Verhalten war nicht vorherzusehen, da Acylphosphonate mit einfachen Nucleophilen bekanntlich oft unter Spaltung der P-C-Bindung, also als Acylierungsmittel, reagieren<sup>26)</sup>.

Ergebnisse und Reaktionsbedingungen dieser Cyclisierungsreaktionen sind in den Schemata 2 bzw. 4 und der Tabelle im Experimentalteil zusammengefaßt: Mit Thioacetamid (**5**) und Thioharnstoff (**6**) als Nucleophilen erhält man die Thiazolylverbindungen **7** bzw. **8**<sup>27)</sup> und deren Vinyloge **9** bzw. **10**. Der in Schema 2 formulierten Struktur für die Thiazolylphosphonate **7-10** liegt die selbstverständliche Annahme zugrunde, daß der Schwefel den nucleophilen Angriff auf das mit dem Halogen substituierte C-Atom einleitet<sup>23)</sup>.

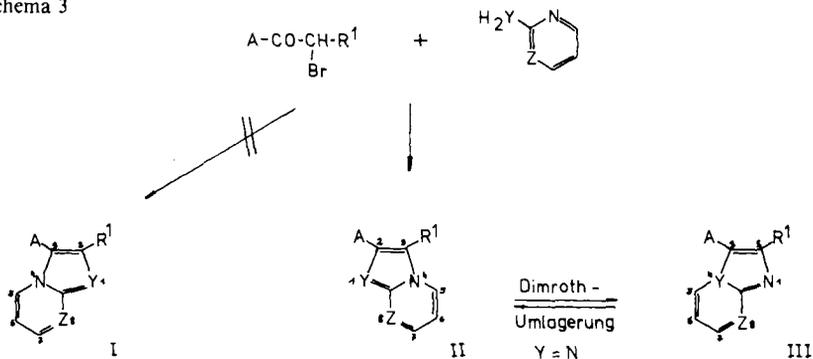
Schema 2



Nach dem gleichen Reaktionsprinzip gelangt man zu kondensierten Hetaryl(vinyl)-phosphonaten, wenn man die Bromverbindungen **2** und **4** mit ambidenten Nucleophilen umsetzt, bei denen ein nucleophiles Ende Teil eines Ringsystems ist. Dabei sind jedoch, wie aus Schema 3 hervorgeht, zwei Cyclisierungsrichtungen denkbar: Je nachdem, ob der Ring-Stickstoff oder das exocyclische Nucleophil im ersten Schritt das Brom substituieren, käme es dann zur Bildung von Heterocyclen des Typs II bzw. I. Im allgemeinen wird bei der Bildung von Indolizinen, Imidazo[1,2-*a*]pyridinen und -pyrimidinen aus  $\alpha$ -Halogenketonen der zu Verbindungen des Typs II führende Weg (Ring-N als primäres Nucleophil, gefolgt von der Kondensation von YH<sub>2</sub> mit dem CO) vorausgesetzt<sup>24,25)</sup>. Über das Vorkommen beider Möglichkeiten im Primärschritt der Reaktion von sterisch gehinderten  $\alpha$ -Halogenketonen mit 2-Aminopyridin-Derivaten ist jedoch erst kürzlich berichtet worden<sup>29)</sup>. Unabhängig von der eben erwähnten Ambivalenz muß aber vor allem bei längeren Reaktionszeiten bei der Synthese von Imidazopyridinen und -pyrimidinen die Möglichkeit einer auf die Cyclisierung folgenden *Dimroth*-Umlagerung<sup>30)</sup> in Betracht gezogen werden. Bei dieser meist in protischem Medium eintretenden Gerüstumlagerung würden sich etwa Heterocyclen des Typs II mit Y = N unter Ringöffnung und Recyclisierung thermodynamisch kontrolliert in Verbindungen des Typs III umwandeln. Dieses Umklappen des Ringsystems würde sich nur in einem Platzwechsel der Substituenten am Heterocyclus äußern<sup>31)</sup>.

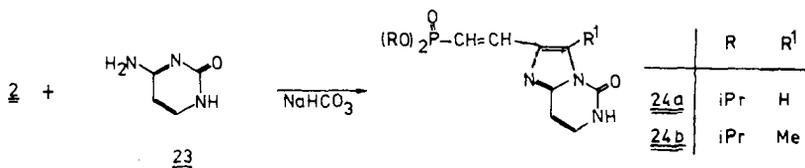
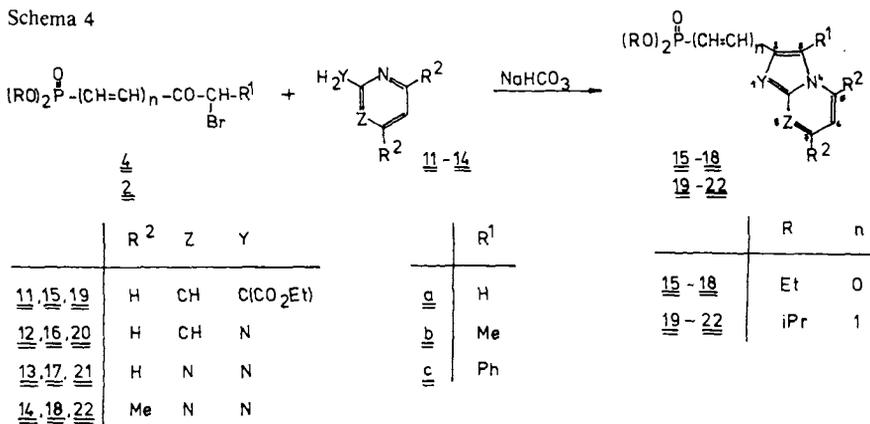
Mit Y = N wäre Typ III zudem identisch mit Typ I, so daß aus dem Cyclisierungsprodukt nicht auf den Weg zu dessen Bildung geschlossen werden kann.

Schema 3



Bei Umsetzung der Bromacylverbindungen **2** und **4** mit den Nucleophilen **11** – **14** und **23** wurde unter den in Tab. 1 im Experimentaltteil angeführten Reaktionsbedingungen jeweils nur ein Cyclisierungsprodukt isoliert: Die Reaktion mit  $\alpha$ -Pyridyllessigester (**11**) lieferte die Indolizine **15** bzw. deren Vinylloge **19**, mit 2-Aminopyridin (**12**) wurden die Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl(vinyl)phosphonate **16** bzw. **20** und mit den 2-Aminopyrimidinen **13** und **14** entsprechend die Imidazo-pyrimidine **17**, **18**, **21** und **22** erhalten. Die Kondensation mit Cytosin (**23**) führte nur bei den Bromvinylverbindungen **2** zu den gewünschten Imidazo[1,2-*c*]pyrimidinen **24**.

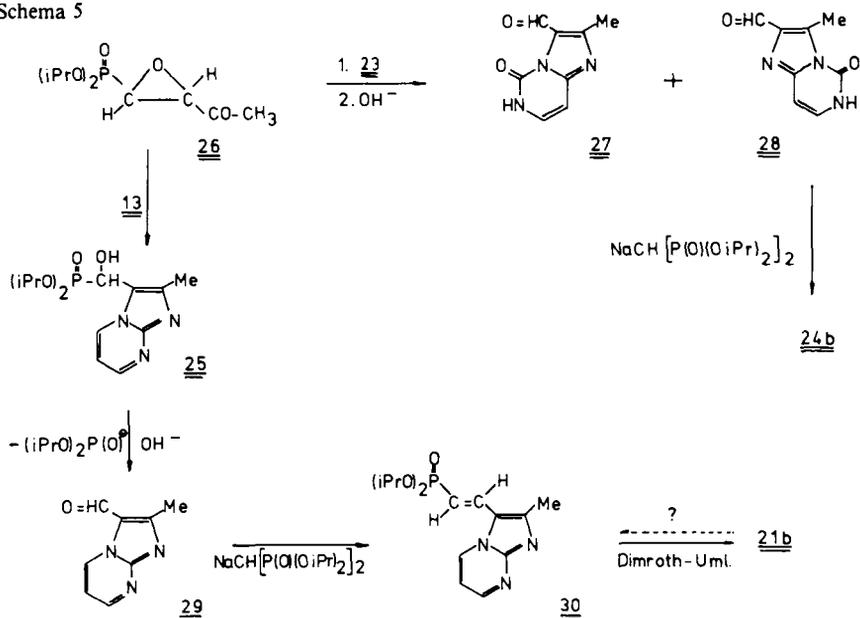
Schema 4



Bei den aus den  $\alpha$ -Brompropionyl-Derivaten **2b** und **4b** mit  $R^1 = \text{Me}$  erhaltenen Heterocyclen **15b**, **16b**, **17b**, **20b** und **21b** konnte die angegebene Struktur jeweils NMR-spektroskopisch mittels NOE-Vermessung zwischen der 3-Methylgruppe und 5-H bewiesen werden (bei den Vinylverbindungen **20b** und **21b** wurde überdies auch ein NOE-Effekt zwischen 3-Methyl und dem in  $\beta$ -Stellung zum Phosphor befindlichen Vinylproton registriert).

Als zusätzlicher Beweis für die vorgeschlagene Cyclisierungsrichtung können die in Schema 5 angegebenen Reaktionsfolgen betrachtet werden: Wie wir kürzlich berichtet haben<sup>17)</sup>, reagieren die aus **1** erhältlichen Epoxyderivate (wie etwa **26**) u. a. mit den ambidenten Nucleophilen **11**–**13** unter nucleophiler Öffnung des Oxirans durch den Ring-Stickstoff in  $\beta$ -Position zum Phosphor und nachfolgender Kondensation des exocyclischen Nucleophils mit der Carbonylgruppe zu 1-Hetaryl-1-hydroxymethylphosphonaten mit dem phosphorhaltigen Substituenten an C-3. Diese Verbindungen zerfallen mit Alkali leicht unter Spaltung der P–C-Bindung in eine Aldehydkomponente und Phosphit-Anion. Wird nun ein nach dieser Methode gewonnener Aldehyd einer *trans*-Olefinierung mit Hilfe des Natrium-Salzes von Methanbis(phosphonsäure-diisopropylester)<sup>32–34)</sup> unterworfen, so erhält man ein Vinylphosphonat mit umgekehrtem Substitutionsmuster wie ein aus der (Bromacyl)vinyl-Verbindung **2** nach „normaler“ Cyclisierung zu erwartendes Produkt.

Schema 5



So erwies sich etwa das aus dem Epoxid **26** und 2-Aminopyrimidin (**13**) via **25** und **29** erhaltene Imidazo[1,2-*a*]pyrimidin **30** als Isomeres des aus dem  $\alpha$ -Brompropionyl-Derivat **2b** mit demselben Nucleophil resultierenden **21b**. Die strukturelle Verwandtschaft dieser beiden Imidazopyrimidine konnte darüber hinaus auch noch durch eine in

geringem Ausmaß ablaufende *Dimroth*-Umlagerung von **30** in **21b** (10% Umlagerung nach 60 h Rückfluß in Eisessig) gesichert werden. Eine Umlagerung von **21b** in **30** ist uns bisher nicht gelungen.

Zur weitgehenden Umsetzung des Epoxyphosphonats **26** mit Cytosin (**23**) war im Unterschied zu allen aus den Bromacylverbindungen **2** und **4** erhaltenen Heterocyclen eine Reaktionszeit von 14 Tagen in siedendem Isopropylalkohol erforderlich<sup>17)</sup>. Nach der Alkalisplaltung wurden neben 50% des erwarteten Aldehyds **27** etwa 40% des durch Umlagerung gebildeten isomeren Aldehyds **28** erhalten. Letzterer wurde, wie aus Schema 5 ersichtlich, durch *trans*-Olefinierung zu dem auch aus **2** und Cytosin erhaltenen Vinylphosphonat **24b** umgesetzt.

Der *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich* ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projekts Nr. 4009. – Wir danken Herrn Dr. *W. Robien* für die NOE-Messungen, Herrn Dr. *W. Silhan* für die Aufnahme der NMR-Spektren und Fräulein *S. Kotzinger* für die experimentelle Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

DC: Fertigplatten (Merck), Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.25 mm. – SC: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0.063–0.2 mm. – Schmelzpunkte: Heizmikroskop nach Kofler, unkorrigiert. – NMR-Spektren: <sup>1</sup>H: Varian EM 360 und Bruker WM 250, <sup>13</sup>C: Bruker WM 250 (Lösungsmittel, wenn nicht anders angegeben CDCl<sub>3</sub>, innerer Standard TMS). – MS: Varian CH-7.

Die NOE-Messungen wurden nach der Differenzmethode unter Verwendung eines ASPECT-2000-Mikroprogramms durchgeführt (SW = 2500 Hz, PW = 1 µs (15°), DP = 40L, NS = 8, VC = 20–100, Wiederholungsrate = 6s).

*Abkürzungen:* NBS = *N*-Bromsuccinimid, DMSO = Dimethylsulfoxid, DME = 1,2-Dimethoxyethan.

Die Acylvinylphosphonate **1a**<sup>18)</sup> und **1b** wurden nach einer Modifikation des in Lit.<sup>18)</sup> beschriebenen Verfahrens aus Triisopropylphosphit und β-Chlorvinylketonen<sup>16)</sup>, die Acylphosphonate **3a**<sup>35)</sup>, **3b**<sup>35)</sup> und **3c**<sup>36)</sup> durch *Arbusow*-Reaktion des entsprechenden Säurechlorids mit Triethylphosphit hergestellt.

*3-Oxo-1-pentenyolphosphonsäure-diisopropylester (1b)*<sup>16)</sup>: Ausb. 44%, Sdp. 110°C/0.01 Torr (Badtemp. bei Kugelrohrdestillation). – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz; 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 und 1.38 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz; 2H, COCH<sub>2</sub>), 4.73 (m; 2H, OCH), 6.71 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 17.7, *J*<sub>1,P</sub> = 16.9 Hz; 1H, 1-H), 6.94 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 17.7, *J*<sub>2,P</sub> = 21.1 Hz; 1H, 2-H).

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>P (248.3) Ber. C 53.21 H 8.54 Gef. C 53.45 H 8.67

### *Darstellung der (Bromacyl)vinylphosphonate 2*

*Allgemeine Vorschrift:* Die Lösung von 10.0 mmol **1** in 20 ml wasserfreiem CCl<sub>4</sub> wird nach Zugabe von 2.50 g (14.0 mmol) NBS und einer Spatelspitze (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sub>2</sub> oder AIBN im hellen Tageslicht oder, wenn erforderlich, im Licht einer 100-W-Lampe zum Sieden erhitzt, bis laut DC (Dichlormethan/Essigester 1:1) kein **1** mehr nachzuweisen ist (5–10 h). Nach Abtrennen des Succinimids wird i. Vak. eingedampft und **2** durch SC an einer Stufensäule mit 150 g Kieselgel isoliert.

**4-Brom-3-oxo-1-butenylphosphonsäure-diisopropylester (2a):** Laufmittel bei der SC: Dichlormethan/Essigester (1:1),  $R_F = 0.57$ , Ausb. 56%. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.34$  und  $1.37$  (2d; 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.06 (s; 2H,  $\text{BrCH}_2$ ), 4.74 (m; 2H, OCH), 6.86 (t,  $J_{1,2} = J_{1,P} = 17.8$  Hz; 1H, 1-H), 7.14 (dd,  $J_{1,2} = 17.8$ ,  $J_{2,P} = 21.3$  Hz; 1H, 2-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrO}_4\text{P}$  (313.1) Ber. C 38.36 H 5.79 Gef. C 38.70 H 5.90

**4-Brom-3-oxo-1-pentenylphosphonsäure-diisopropylester (2b):** Laufmittel bei der SC: Dichlormethan/Essigester (9:1),  $R_F = 0.37$ , Ausb. 51%. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.33$  und  $1.38$  (2d; 12H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.82 (d,  $J = 6.8$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3\text{CHBr}$ ), 4.61 (q,  $J = 6.8$  Hz; 1H,  $\text{CHBr}$ ), 4.75 (m; 2H, OCH), 6.89 (dd,  $J_{1,2} = 17.4$ ,  $J_{1,P} = 18.3$  Hz; 1H, 1-H), 7.22 (dd,  $J_{1,2} = 17.4$ ,  $J_{2,P} = 21.1$  Hz; 1H, 2-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrO}_4\text{P}$  (327.2) Ber. C 40.38 H 6.16 Gef. C 40.80 H 6.37

#### Darstellung der $\alpha$ -Bromacylphosphonate 4

**Allgemeine Vorschrift:** Zu einer auf ca.  $5^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 10.0 mmol Acylphosphonat **3** in 10 ml wasserfreiem  $\text{CCl}_4$  wird unter Rühren eine Lösung von 1.60 g (10.0 mmol) Brom in 5 ml  $\text{CCl}_4$  so rasch getropft, daß bei nur schwacher Färbung eine Temp. von  $10^\circ\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe werden HBr und Lösungsmittel sofort i. Vak. entfernt. Die an der Ölpumpe getrockneten rohen Verbindungen **4** wurden nur durch ihre Protonenresonanzspektren charakterisiert und ohne weiteres zur Synthese der Hetarylphosphonate **7**, **8** und **15–18** verwendet.

**Bromacetylphosphonsäure-diethylester (4a):**  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.43$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.30 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.44 (d,  $J_{\text{H,P}} = 0.7$  Hz; 2H,  $\text{BrCH}_2$ ).

**2-Brompropionylphosphonsäure-diethylester (4b):**  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.43$  (t; 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.82 (dd,  $J_{2,3} = 6.6$ ,  $J_{3,P} = 0.7$  Hz; 3H, 3-H), 4.31 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.00 (dq,  $J_{2,3} = 6.6$ ,  $J_{2,P} = 1.2$  Hz; 1H, 2-H).

Das NMR-Spektrum von **Bromphenylacetylphosphonsäure-diethylester (4c)** ist, vermutlich auf Grund von Keto-Enol-Tautomerie, schwer zu interpretieren. Auf eine Wiedergabe wird daher verzichtet.

**Umsetzung der  $\alpha$ -Bromacyl(vinyl)-Verbindungen 4 (2) mit den ambidenten Nucleophilen 5, 6, 11–14 und 23 zu den Hetaryl(vinyl)phosphonaten 7–10, 15–21 und 24** (vgl. Tab. 1)

**Allgemeine Vorschrift:** Eine etwa 1 M Lösung von **4** bzw. **2** wird mit 1.1 Äquiv. des Nucleophils umgesetzt, bis laut DC kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist (Lösungsmittel, Temp. und Dauer der Reaktion s. Tab. 1). Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt (Ethanol und Dioxan im Rotationsverdampfer, DMSO durch Kugelrohrdestillation an der Ölpumpe), die Lösung des Rückstandes in Dichlormethan wird mit gesätt. wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bis zur alkalischen Reaktion geschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Details zur Isolierung der Produkte sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

**2-Methyl-4-thiazolylphosphonsäure-diethylester (7a):** **4a** wurde mit 1.0 Äquiv. **5** 16 h bei Raumtemp. umgesetzt, dann nach Zugabe von weiteren 0.5 Äquiv. **5** nochmals 16 h bei Raumtemp. belassen und zuletzt 5 h auf  $60^\circ\text{C}$  erwärmt. Reinigung durch SC (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1) und Destillation aus einem Kugelrohr bei Badtemp.  $120^\circ\text{C}/0.01$  Torr. –  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz):  $\delta = 1.38$  (t; 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.82 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.23 (quint; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 8.05 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 5.2$  Hz; 1H, 5-H).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{PS}$  (235.3) Ber. C 40.85 H 6.00 N 5.95 S 13.63  
Gef. C 39.99 H 6.28 N 5.88 S 13.30

Tab. 1. Hetarylphosphonate **7**, **8** und **15**–**18** aus den  $\alpha$ -Bromacylphosphonaten **4** und Hetarylvinylphosphonate **9**, **10**, **19**–**22** und **24** aus den Bromacylvinylverbindungen **2**

Brom-verb.	Nucleophil	Lösungs-mittel	Temp. (°C)	Reak-tions-zeit	Phos-phonat	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
<b>4a</b>	<b>5</b>	Ethanol	20–60	37 h	<b>7a</b>	53	Öl
<b>4b</b>	<b>5</b>	Ethanol	20	3 d	<b>7b</b>	54	Öl
<b>4c</b>	<b>5</b>	Ethanol	20	6 d	<b>7c</b>	56	75–77 <sup>a)</sup>
<b>4a</b>	<b>6</b>	Ethanol	20	16 h	<b>8a</b>	53	160–161 <sup>b)</sup>
<b>4b</b>	<b>6</b>	Ethanol	20	3 d	<b>8b</b>	60	184–188 <sup>c)</sup>
<b>4c</b>	<b>6</b>	Ethanol	20	4 d	<b>8c</b>	66	172–173 <sup>d)</sup>
<b>2a</b>	<b>5</b>	Ethanol	20–60	21 h	<b>9a</b>	86	79–80 <sup>e)</sup>
<b>2b</b>	<b>5</b>	Ethanol	20–40	3 d	<b>9b</b>	35	Öl
<b>2a</b>	<b>6</b>	Ethanol	20	16 h	<b>10a</b>	72	184–185 <sup>b)</sup>
<b>2b</b>	<b>6</b>	Ethanol	20–40	80 h	<b>10b</b>	56	69–71 <sup>b)</sup>
<b>4a</b>	<b>11</b>	Dioxan	20	16 h	<b>15a</b>	60	87–89 <sup>a)</sup>
<b>4b</b>	<b>11</b>	Dioxan	20	48 h	<b>15b</b>	25	Öl
<b>4c</b>	<b>11</b>	Dioxan	20	3 d	<b>15c</b>	43	110–111 <sup>f)</sup>
<b>4a</b>	<b>12</b>	DMSO	20	16 h	<b>16a</b>	43	125–129 <sup>g)</sup>
<b>4b</b>	<b>12</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	3 d	<b>16b</b>	17	99–110 <sup>f)</sup>
<b>4a</b>	<b>13</b>	DMSO	20	16 h	<b>17a</b>	29	102–104 <sup>f)</sup>
<b>4b</b>	<b>13</b>	DMSO	20	3 d	<b>17b</b>	22	50–52 <sup>f)</sup>
<b>4c</b>	<b>13</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	12 h	<b>17c</b>	26	120–124 <sup>g)</sup>
<b>4a</b>	<b>14</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20–40	24 h	<b>18a</b>	20	136–137 <sup>h)</sup>
<b>2a</b>	<b>11</b>	Dioxan	20	4 d	<b>19a</b>	67	97–98 <sup>a)</sup>
<b>2a</b>	<b>12</b>	Ethanol	80	16 h	<b>20a</b>	60	80–83 <sup>a)</sup>
<b>2b</b>	<b>12</b>	Ethanol	80	8 h	<b>20b</b>	64	62–64 <sup>e)</sup>
<b>2a</b>	<b>13</b>	Ethanol	60	12 h	<b>21a</b>	45	120–123 <sup>f)</sup>
<b>2b</b>	<b>13</b>	Ethanol	60	16 h	<b>21b</b>	53	114–116 <sup>a)</sup>
<b>2a</b>	<b>23</b>	Ethanol	80	48 h	<b>24a</b>	38	124–125 <sup>i)</sup>
<b>2b</b>	<b>23</b>	Ethanol	80	5 d	<b>24b</b>	20	180–183 <sup>a)</sup>

a) Aus Ether/Petrolether (40°C). – b) Aus Essigester. – c) Aus Benzol. – d) Aus Methanol/Essigester. – e) Aus Petrolether (40°C). – f) Aus Ether. – g) Als Oxalat isoliert. – h) Aus Essigester/Petrolether (40°C). – i) Aus Essigester/Ether.

**2,5-Dimethyl-4-thiazolyphosphonsäure-diethylester (7b):** Reinigung durch SC (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1). – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz):  $\delta = 1.46$  (t; 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (s; 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>P,H</sub> = 2 Hz; 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 4.30 (quint; 4H, OCH<sub>2</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>PS (249.3) Ber. C 43.36 H 6.47 N 5.19 S 12.86  
Gef. C 43.28 H 6.63 N 5.42 S 12.20

**2-Methyl-5-phenyl-4-thiazolyphosphonsäure-diethylester (7c):** Reinigung durch SC (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1). – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz):  $\delta = 1.18$  (t; 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.75 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.10 (quint; 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.43 (m; 5H, Aromaten-H).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>PS (311.3) Ber. C 54.01 H 5.83 N 4.50 S 10.30  
Gef. C 54.28 H 5.88 N 4.50 S 10.09

**2-Amino-4-thiazolyphosphonsäure-diethylester (8a):** Reinigung durch Umkristallisation aus Essigester. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz):  $\delta = 1.40$  (t; 6H, CH<sub>3</sub>), 4.22 (quint; 4H, OCH<sub>2</sub>), 6.27 (br. s; mit D<sub>2</sub>O austauschbar, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>P,H</sub> = 6 Hz; 1H, 5-H).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS (236.2) Ber. C 35.59 H 5.55 N 11.86 S 13.57  
Gef. C 36.13 H 5.51 N 11.78 S 13.47

*2-Amino-5-methyl-4-thiazolylphosphonsäure-diethylester (8b)*: Reinigung durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1). – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.37 (t; 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60 (d, <sup>4</sup>J<sub>P,H</sub> = 2 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.15 (m; 4H, OCH<sub>2</sub>), 5.66 (br. s; 2H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH<sub>2</sub>).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS (250.3) Ber. C 38.38 H 6.04 N 11.19 S 12.80

Gef. C 38.29 H 5.99 N 11.12 S 12.71

*2-Amino-5-phenyl-4-thiazolylphosphonsäure-diethylester (8c)*: Reinigung durch Umkristallisieren aus Methanol/Essigester. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.16 (t; 6H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (s; 2H, NH<sub>2</sub>), 4.02 (m; 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.38 (m; 3H, Aromaten-H), 7.49 (m; 2H, Aromaten-H).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS (312.3) Ber. C 49.99 H 5.49 N 8.97 S 10.26

Gef. C 49.78 H 5.56 N 8.88 S 10.10

*2-(2-Methyl-4-thiazolyl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (9a)*: **2a** wurde mit 1.0 Äquiv. 5 16 h bei Raumtemp. umgesetzt, dann nach Zugabe von weiteren 0.5 Äquiv. 5 6 h auf 40°C erwärmt. Reinigung durch SC (Laufmittel Essigester) und Umkristallisation aus Petrolether (40°C). – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.31 und 1.36 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.67 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.70 (m; 2H, OCH), 6.58 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8, J<sub>1,P</sub> = 19.0 Hz; 1H, 1-H), 7.22 (s; 1H, 5'-H), 7.37 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8, J<sub>2,P</sub> = 21.7 Hz; 1H, 2-H).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>PS (289.3) Ber. C 49.82 H 6.98 N 4.84 S 11.08

Gef. C 49.83 H 6.97 N 4.78 S 11.02 Molmasse 289 (MS, 60°C)

*2-(2,5-Dimethyl-4-thiazolyl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (9b)*: **2b** wurde mit 1 Äquiv. 5 3 d bei Raumtemp. umgesetzt und nach Zugabe von weiteren 0.2 Äquiv. 5 2 h auf 40°C erwärmt. Reinigung durch Filtrieren über Kieselgel (Laufmittel Essigester) und Destillation aus einem Kugelrohr (Badtemp. 150–160°C/0.01 Torr). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.32 und 1.37 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.48 (s; 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.65 (s; 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 4.69 (m; 2H, OCH), 6.53 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8, J<sub>1,P</sub> = 20.0 Hz; 1H, 1-H), 7.40 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2,P</sub> = 22.0 Hz; 1H, 2-H). – C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>PS Molmasse ber. 303.3, gef. 304 (MS).

*2-(2-Amino-4-thiazolyl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (10a)*: Reinigung durch Umkristallisieren aus Essigester. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.31 und 1.37 (2d; 12H, CH<sub>3</sub>), 4.69 (m; 2H, OCH), ca. 6.3 (br. s; 2H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH<sub>2</sub>), 6.38 (dd, J<sub>1,2</sub> = 17.2, J<sub>1,P</sub> = 19.2 Hz; 1H, 1-H), 6.67 (s; 1H, 5'-H), 7.14 (dd, J<sub>1,2</sub> = 17.2, J<sub>2,P</sub> = 22.0 Hz; 1H, 2-H).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS (290.4) Ber. C 45.50 H 6.61 N 9.54 S 11.04

Gef. C 45.44 H 6.54 N 9.67 S 11.34

*2-(2-Amino-5-methyl-4-thiazolyl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (10b)*: Die Reaktionslösung wurde 3 d bei Raumtemp. belassen, dann 8 h bei 40°C gerührt. Reinigung durch Umkristallisieren aus Essigester. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.31 und 1.35 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 (br. s; mit D<sub>2</sub>O austauschbar, H<sub>2</sub>O), 2.37 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.67 (m; 2H, OCH), 5.09 (s; 2H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH<sub>2</sub>), 6.28 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8, J<sub>1,P</sub> = 20.0 Hz; 1H, 1-H), 7.29 (dd, J<sub>1,2</sub> = 16.8, J<sub>2,P</sub> = 21.2 Hz; 1H, 2-H).

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS·H<sub>2</sub>O (304.3) Ber. C 44.72 H 7.19 N 8.69 S 10.09

Gef. C 44.94 H 7.13 N 8.56 S 10.09

*2-(Diethoxyphosphinyl)-1-indolizincarbonsäure-ethylester (15a)*: Reinigung durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1, R<sub>F</sub> = 0.30, fluoreszierend). – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 1.37 (t; 6H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (t; 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (m; 4H, POCH<sub>2</sub>), 4.42 (q; 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.77 (t, J<sub>6,7</sub> = J<sub>5,6</sub> = 6.7 Hz; 1H, 6-H), 7.11 (dd, J<sub>6,7</sub> = 6.7, J<sub>7,8</sub> = 9.4 Hz; 1H, 7-H), 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,P</sub> = 4.0 Hz; 1H, 3-H), 7.98 (d, J<sub>5,6</sub> = 6.7 Hz; 1H, 5-H), 8.25 (d, J<sub>7,8</sub> = 9.4 Hz; 1H, 8-H).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>P (325.3) Ber. C 55.38 H 6.20 N 4.31 Gef. C 55.42 H 6.22 N 4.29

*2-(Diethoxyphosphinyl)-3-methyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (15b)* wurde durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.29$ , fluoreszierend) isoliert. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.35$  (t; 6H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (t; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.88 (d,  $^4J_{\text{HP}} \approx 2$  Hz; 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 4.18 (m; 4H,  $\text{POCH}_2$ ), 4.40 (q; 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 6.83 (t,  $J_{6,7} = J_{5,6} = 6.7$  Hz; 1H, 6-H), 7.09 (dd,  $J_{6,7} = 6.7$ ,  $J_{7,8} = 9.4$  Hz; 1H, 7-H), 7.89 (d,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz; 1H, 5-H), 8.23 (d,  $J_{7,8} = 9.4$  Hz; 1H, 8-H). NOE zwischen 3- $\text{CH}_3$  und 5-H feststellbar. Das als Öl anfallende **15b** konnte nicht analysenrein erhalten werden.

*2-(Diethoxyphosphinyl)-3-phenyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (15c)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.4$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.08$  (t; 6H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.48 (t; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (m; 2H,  $\text{POCH}_2$ ), 4.03 (m; 2H,  $\text{POCH}_2$ ), 4.46 (q; 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 6.63 (t,  $J_{6,7} = J_{6,5} = 6.9$  Hz; 1H, 6-H), 7.08 (ddd,  $J_{7,8} = 9.4$ ,  $J_{7,6} = 6.9$ ,  $J_{5,7} = 1.3$  Hz; 1H, 7-H), 7.43 (m; 2H, Aromaten-H), 7.53 (m; 3H, Aromaten-H), 7.66 (td,  $J_{5,6} = 6.9$ ,  $J_{5,7} = J_{5,8} = 1.3$  Hz; 1H, 5-H), 8.24 (td,  $J_{8,7} = 9.4$ ,  $J_{8,6} = J_{8,5} = 1.3$  Hz; 1H, 8-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{P}$  (401.4) Ber. C 62.83 H 6.05 N 3.49 Gef. C 62.77 H 6.01 N 3.48

*Imidazol[1,2-a]pyridin-2-ylphosphonsäure-diethylester (16a)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.25$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.38$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.87 (t,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.7$  Hz; 1H, 6-H), 7.27 (ddd,  $J_{7,8} = 9.0$ ,  $J_{6,7} = 6.7$ ,  $J = 1$  Hz; 1H, 7-H), 7.69 (d,  $J_{7,8} = 9.0$  Hz; 1H, 8-H), 8.18 (d; 1H, 3-H), 8.21 (d,  $J_{5,6} = 6.7$  Hz; 1H, 5-H). Das als Öl anfallende **16a** konnte nicht analysenrein erhalten werden.

*3-Methylimidazol[1,2-a]pyridin-2-ylphosphonsäure-diethylester (16b)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.22$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.32$  (t; 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.74 (d,  $^4J_{\text{H,P}} = 2.0$  Hz; 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 4.19 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.86 (t,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.9$  Hz; 1H, 6-H), 7.21 (ddd,  $J_{7,8} = 9.1$ ,  $J_{6,7} = 6.9$ ,  $J_{5,7} \approx 1$  Hz; 1H, 7-H), 7.64 (td,  $J_{7,8} = 9.1$ ,  $J_{6,8} \approx 1.1$  Hz; 1H, 8-H), 7.88 (td,  $J_{5,6} = 6.9$ ,  $J_{5,7} \approx 1$  Hz; 1H, 5-H). NOE zwischen 3- $\text{CH}_3$  und 5-H feststellbar.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$  (268.3) Ber. C 53.71 H 6.39 N 10.44 Gef. C 53.32 H 6.58 N 9.82

*Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-ylphosphonsäure-diethylester (17a)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.49$ , fluoreszierend) und Umkristallisieren aus Ether. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.38$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.28 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.99 (dd,  $J_{6,5} = 7.0$ ,  $J_{6,7} = 4.0$  Hz; 1H, 6-H), 8.17 (d; 1H, 3-H), 8.59 (dd,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{5,7} = 2.1$  Hz; 1H, 5-H), 8.67 (dd,  $J_{6,7} = 4.0$ ,  $J_{5,7} = 2.1$  Hz; 1H, 7-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$  (255.2) Ber. C 47.06 H 5.53 N 16.47 Gef. C 46.57 H 5.40 N 16.34

*3-Methylimidazol[1,2-a]pyrimidin-2-ylphosphonsäure-diethylester (17b)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.21$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.31$  (t; 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.74 (d,  $^4J_{\text{PH}} \approx 2$  Hz; 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 4.20 (m; 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.91 (dd,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{6,7} = 4.0$  Hz; 1H, 6-H), 8.20 (dd,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{5,7} = 2.0$  Hz; 1H, 5-H), 8.58 (dd,  $J_{6,7} = 4.0$ ,  $J_{5,7} = 2.0$  Hz; 1H, 7-H). NOE zwischen 3- $\text{CH}_3$  und 5-H feststellbar.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$  (269.2) Ber. C 49.06 H 5.99 N 15.61 Gef. C 49.01 H 5.64 N 15.20

*3-Phenylimidazol[1,2-a]pyrimidin-2-ylphosphonsäure-diethylester (17c)*: Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.26$ , fluoreszierend) und Umkristallisieren aus Essigester. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.26$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.21 (m; 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.93 (dd,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{6,7} = 4.0$  Hz; 1H, 6-H), 7.58 (m; 5H, Aromaten-H), 8.37 (dd,  $J_{5,6} = 7.0$ ,  $J_{5,7} = 2.0$  Hz; 1H, 5-H), 8.65 (dd,  $J_{6,7} = 4.0$ ,  $J_{5,7} = 2.0$  Hz; 1H, 7-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$  (331.3) Ber. C 58.00 H 5.48 N 12.68 Gef. C 57.85 H 5.55 N 12.66

5,7-Dimethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylphosphonsäure-diethylester (**18a**): Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.37$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.36$  (t; 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.62 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (d,  $J < 1$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.28 (m; 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.69 (s; 1H, 6-H), 8.03 (d,  $^3J_{\text{P,H}} \approx 2$  Hz; 1H, 3-H). Eine Zuordnung der beiden  $\text{CH}_3$ -Gruppen durch NOE ist auf Grund der Nähe der beiden  $\text{CH}_3$ -Singulets nicht möglich. Einstrahlung im Bereich der  $\text{CH}_3$ -Signale führt zu einer Verschärfung des Signals bei  $\delta = 6.69$  und beweist die Lage von 6-H.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$  (283.3) Ber. C 50.87 H 6.40 N 14.83 Gef. C 50.74 H 6.42 N 14.78

2-[2-(Diisopropoxyphosphinyl)ethenyl]-1-indolizincarbonsäure-ethylester (**19a**) wurde isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 1:1,  $R_F = 0.28$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.39$  (d; 12H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.48 (t; 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.41 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.78 (m; 2H, OCH), 6.24 (dd,  $J_{1,2} = 18.0$ ,  $J_{2,\text{P}} = 20.0$  Hz; 1H, PCH), 6.73 (t,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 7.0$  Hz; 1H, 6-H), 7.05 (dd,  $J_{6,7} = 7.0$  Hz,  $J_{7,8} = 9.0$  Hz; 1H, 7-H), 7.50 (s; 1H, 3-H), 7.96 (d,  $J_{5,6} = 7.0$  Hz; 1H, 5-H), 8.18 (dd,  $J_{1,2} = 18.0$ ,  $J_{1,\text{P}} = 23.0$  Hz; 1H, PCH = CH), 8.20 (d,  $J_{7,8} = 9.0$  Hz; 1H, 8-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$  (379.4) Ber. C 60.14 H 6.91 N 3.69 Gef. C 59.81 H 6.90 N 3.69

2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (**20a**) wurde isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.37$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.34$  und 1.39 (2d; 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.71 (m; 2H, OCH), 6.70 (dd,  $J_{1,2} = 17.4$ ,  $J_{1,\text{P}} = 19.7$  Hz; 1H, PCH), 6.79 (dt,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.7$ ,  $J_{6,8} \approx 1$  Hz; 1H, 6'-H), 7.22 (ddd,  $J_{7,8} = 9.2$ ,  $J_{6,7} = 6.7$ ,  $J_{7,5} \approx 1$  Hz; 1H, 7'-H), 7.55 (dd,  $J_{1,2} = 17.4$ ,  $J_{2,\text{P}} = 22.8$  Hz; 1H, PCH = CH), 7.58 (dd,  $J_{7,8} = 9.2$ ,  $J_{6,8} \approx 1$  Hz; 1H, 8'-H), 7.69 (s; 1H, 3-H), 8.11 (td,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,7} \approx 1$  Hz; 1H, 5'-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$  (308.3) Ber. C 58.43 H 6.88 N 9.09 Gef. C 57.98 H 6.90 N 8.85

2-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (**20b**) wurde isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.21$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.32$  und 1.37 (2d; 12H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.56 (s; 3H, 3'- $\text{CH}_3$ ), 4.71 (m; 2H, OCH), 6.71 (dd,  $J_{1,2} = 17.3$ ,  $J_{1,\text{P}} = 19.9$  Hz; 1H, 1-H), 6.83 (dt,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.9$ ,  $J_{6,8} = 1.6$  Hz; 1H, 6'-H), 7.22 (ddd,  $J_{7,8} = 9.3$ ,  $J_{6,7} = 6.9$ ,  $J_{5,7} = 1.6$  Hz; 1H, 7'-H), 7.57 (td,  $J_{7,8} = 9.3$ ,  $J_{6,8} = 1.6$  Hz; 1H, 8'-H), 7.64 (dd,  $J_{1,2} = 17.3$ ,  $J_{2,\text{P}} = 22.7$  Hz; 1H, PCH = CH), 7.85 (td,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,7} = 1.6$  Hz; 1H, 5'-H). NOE zwischen der 3-Me-Gruppe und 5-H sowie PCH = CH feststellbar.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$  (322.3) Ber. C 59.64 H 7.14 N 8.69 Gef. C 58.99 H 7.47 N 8.46

2-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (**21a**): Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1,  $R_F = 0.10$ , fluoreszierend). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.33$  und 1.37 (2d; 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.72 (m; 2H, OCH), 6.87 (dd,  $J_{1,2} = 17.2$ ,  $J_{1,\text{P}} = 19.6$  Hz; 1H, PCH), 6.90 (dd,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{6,7} = 4.2$  Hz; 1H, 6'-H), 7.54 (dd,  $J_{1,2} = 17.2$ ,  $J_{2,\text{P}} = 22.3$  Hz; 1H, PCH = CH), 7.67 (s; 1H, 3'-H), 8.50 (dd,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,7} = 2.1$  Hz; 1H, 5'-H), 8.59 (dd,  $J_{6,7} = 4.2$ ,  $J_{5,7} = 2.1$  Hz; 1H, 7'-H). Für die Verbrennungsanalyse wurde das hygroskopische **21a** ins Oxalat umgewandelt; aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 132–136°C.

$(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}) \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2$  (399.2) Ber. C 48.12 H 5.55 N 10.52  
Gef. C 47.76 H 5.47 N 10.78

2-(3-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (**21b**): Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.34$ , fluoreszierend) und Umkristallisieren aus Ether/Petrolether (40°C). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.33$  und 1.38 (2d; 12H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.59 (s; 3H, 3'- $\text{CH}_3$ ), 4.71 (m; 2H, OCH), 6.90 (dd,  $J_{1,2} = 16.8$ ,  $J_{1,\text{P}} =$

19.0 Hz; 1H, PCH) und (dd,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{6,7} = 4.0$  Hz; 1H, 6'-H), 7.64 (dd,  $J_{1,2} = 16.8$ ,  $J_{2,P} = 22.0$  Hz; 1H, PCH = CH), 8.18 (dd,  $J_{5,6} = 6.7$ ,  $J_{5,7} = 1.8$  Hz; 1H, 5'-H), 8.57 (dd,  $J_{6,7} = 4.0$ ,  $J_{5,7} = 1.8$  Hz; 1H, 7'-H). NOE zwischen 3'-CH<sub>3</sub> und 5'-H sowie PCH = CH feststellbar.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P (323.3) Ber. C 55.72 H 6.85 N 13.00 Gef. C 54.88 H 6.87 N 12.76

2-[2-(Diisopropoxyphosphinyl)ethenyl]imidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (**24a**): Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.47$ , fluoreszierend) und Umkristallisieren aus Essigester/Ether. - <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz):  $\delta = 1.34$  und 1.39 (2d; 12H, CH<sub>3</sub>), 4.70 (m; 2H, OCH), 6.56 (d,  $J_{7,8} = 7.2$  Hz; 1H, 8-H), 6.58 (dd,  $J_{1,2} = 17.1$ ,  $J_{1,P} = 19.7$  Hz; 1H, PCH), 7.14 (br. dd, beim D<sub>2</sub>O-Austausch d,  $J_{7,8} = 7.2$  Hz; 1H, 7-H), 7.93 (dd,  $J_{1,2} = 17.1$ ,  $J_{2,P} = 23.1$  Hz; 1H, PCH = CH), 8.04 (s; 1H, 3-H), 11.34 (br. d; 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P (325.3) Ber. C 51.69 H 6.20 N 12.92 Gef. C 51.60 H 6.21 N 12.92

2-[2-(Diisopropoxyphosphinyl)ethenyl]-3-methylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-on (**24b**): a) Aus **2b** und Cytosin (**23**): Isoliert durch SC an Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1,  $R_F = 0.50$ , fluoreszierend) und Umkristallisieren aus Ether/Petrolether (40°C). - <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz):  $\delta = 1.34$  und 1.38 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.84 (s; 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 4.69 (m; 2H, OCH), 6.46 (d,  $J_{7,8} = 7.2$  Hz; 1H, 8-H), 6.54 (dd,  $J_{1,2} = 17.2$ ,  $J_{1,P} = 19.6$  Hz; 1H, PCH), 7.00 (br. t,  $J_{6,7} \approx J_{7,8} \approx 7.2$  Hz; 1H, 7-H), 7.63 (dd,  $J_{2,1} = 17.2$ ,  $J_{2,P} = 24.0$  Hz; 1H, PCH = CH), 10.62 (br. d; 1H, mit D<sub>2</sub>O austauschbar, NH).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P (339.3) Ber. C 53.09 H 6.53 N 12.38 Gef. C 52.70 H 6.53 N 12.29

b) Aus 5,6-Dihydro-3-methyl-5-oxoimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-carboxaldehyd (**28**) und Methanbis(phosphonsäure-diisopropylester)-Na-Salz: Zu einer Lösung von 96 mg (0.28 mmol) Methanbis(phosphonsäure-diisopropylester)<sup>37)</sup> in 2 ml wasserfreiem DMSO wurden unter Ar 0.55 ml einer 1 M Lösung von NaCH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub> in DMSO und nach 20 min Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 44 mg (0.25 mmol) **28**<sup>17)</sup> in 5 ml DMSO getropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis/Wasser gegossen, mit 1 N HCl angesäuert und viermal mit je 15 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Durch SC des aus der getrockneten Dichlormethanlösung isolierten Rückstands an 20 g Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 19:1) wurden 48 mg (57%) **24b** isoliert.

2-(2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)ethenylphosphonsäure-diisopropylester (**30**): Zu einer Suspension von 50 mg NaH (55proz. in Mineralöl) in 3 ml wasserfreiem DME wurden bei Raumtemp. unter Ar und Rühren 350 mg (1.02 mmol) Methanbis(phosphonsäure-diisopropylester)<sup>37)</sup> gefügt. Nach 1 h wurde die Lösung unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit zu einer Suspension von 161 mg (1.0 mmol) 2-Methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd (**29**)<sup>17)</sup> in 5 ml DMF getropft. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eis/Wasser gegossen und mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Der aus der über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten organischen Lösung isolierte partiell kristallisierende Rückstand wurde über 35 g Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1) filtriert und lieferte 240 mg (74%) **30**,  $R_F = 0.34$ , hellblau fluoreszierend. Aus Ether farblose Kristalle vom Schmp. 115°C. - <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz):  $\delta = 1.36$  und 1.41 (2d; 12H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 4.76 (m; 2H, OCH), 6.06 (dd,  $J_{1,2} = 17.9$ ,  $J_{1,P} = 15.6$  Hz; 1H, PCH), 7.03 (dd,  $J_1 = 4.2$ ,  $J_2 = 6.8$  Hz; 1H, 6'-H), 7.67 (dd,  $J_{1,2} = 17.9$ ,  $J_{2,P} = 24.3$  Hz; 1H, PCH = CH), 8.61 (m; 2H, 5' + 7'-H).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P (323.3) Ber. C 55.72 H 6.85 N 13.00 Gef. C 55.01 H 6.85 N 12.91

Versuch zur Dimroth-Umlagerung von **30** in **21b**: Eine Lösung von 50 mg (0.15 mmol) **30** in 2 ml Eisessig wurde 60 h zum Sieden erhitzt, dann i. Vak. eingedampft, der Rückstand über Kieselgel (Laufmittel Essigester/Methanol 5:1) filtriert. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Fraktion mit  $R_F = 0.34$  wurden neben **30** (CH<sub>3</sub>-Singulett bei  $\delta = 2.70$ ) etwa 10% **21b** (CH<sub>3</sub>-Singulett bei  $\delta =$

2.59) identifiziert. **30** und **21b** haben im genannten Laufmittel nahezu gleiche  $R_F$ -Werte, unterscheiden sich aber bei der DC in ihrer Fluoreszenz. Beim Versuch zur Dimroth-Umlagerung von **21b** unter analogen Bedingungen konnte kein **30** nachgewiesen werden.

- 1) <sup>1a)</sup> R. L. Hildebrand, J. Curley-Joseph, H. J. Lubansky und T. O. Henderson, *Top. Phosphorus Chem.* **11**, 297 (1983). – <sup>1b)</sup> K. Hemmi, H. Takeno, M. Hashimoto und T. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 111 (1982), und dort zitierte Literatur.
- 2) J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet und P. S. Ringrose, *Nature (London)* **272**, 56 (1978).
- 3) A. Vasella und R. Voefrayer, *Helv. Chim. Acta* **65**, 1953 (1982), und dort Lit. <sup>6-10</sup>.
- 4) F. E. Hahn, *Naturwissenschaften* **66**, 202 (1979), und dort zitierte Literatur.
- 5) Ch. Fest und K. J. Schmidt in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (R. Wegler)*, Bd. 1, S. 347, Springer Verlag, Berlin 1970.
- 6) R. Wegler und L. Eue in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (R. Wegler)*, Bd. 5, S. 370, Springer Verlag, Berlin 1977.
- 7) D. Redmore, *Chem. Rev.* **71**, 315 (1971).
- 8) J. Rachen und U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1186.
- 9) A. R. Katritzky, J. G. Keay und M. P. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 668.
- 10) CIBA-Geigy AG (Erf. L. Maier, H. Rempfler und D. Duerr), *Eur. Pat. Appl. EP 71*, 572 (9. Februar 1981) [*Chem. Abstr.* **99**, 38 638 w (1983)].
- 11) M. Baboulene und G. Sturtz, *Phosphorus Sulfur* **5**, 87 (1978).
- 12) P. A. Gurevich, V. V. Kiselev und G. J. Ruzal, *Khim.-Farm. Z.* **17**, 51 (1983) [*Chem. Abstr.* **98**, 215 679 n (1983)].
- 13) E. Castagnino, S. Corsano und B. Serena, *Gazz. Chim. Ital.* **113**, 97 (1983).
- 14) A. J. Rudinskas und T. L. Hullar, *J. Med. Chem.* **19**, 1367 (1976).
- 15) E. Öhler und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 493 (1984).
- 16) E. Öhler und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **115**, 629 (1984).
- 17) E. Öhler, M. El-Badawi und E. Zbiral, *Tetrahedron Lett.* **24**, 5599 (1983).
- 18) F. Hammerschmidt und E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 492.
- 19) <sup>19a)</sup> E. Öhler, E. Haslinger und E. Zbiral, *Chem. Ber.* **115**, 1028 (1982). – <sup>19b)</sup> E. Haslinger, E. Öhler und W. Robien, *Monatsh. Chem.* **113**, 1321 (1982).
- 20) G. Penz und E. Zbiral, *Monatsh. Chem.* **113**, 1169 (1982).
- 21) Zur Synthese von 3-Oxo-1-alkenylphosphonaten mit einem Brom-Substituenten an der Doppelbindung aus **1** und NBS in protischem Medium vgl. Lit. <sup>15)</sup>.
- 22) Die Verwendung von Phosphorsäure-isopropylestern erwies sich aus diesem Grunde als unmöglich, da unter den Bedingungen der Brom-Substitution eine weitgehende Spaltung der Phosphonester nicht zu verhindern war.
- 23) G. Vernin in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Thiazole and its Derivatives)*, Bd. **34/1**, S. 209 (A. Weissberger und E. C. Taylor), John Wiley and Sons, New York 1979.
- 24) W. L. Mosby in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms)*, Bd. **15/1**, S. 239 (Indolizine), S. 460 (Imidazo[1,2-*a*]pyridine), Bd. **15/2**, S. 802 (Imidazo[1,2-*a*]pyrimidine), (A. Weissberger und E. C. Taylor), Interscience Publishers, New York 1961.
- 25) H. L. Blewitt in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Special Topics in Heterocyclic Chemistry)*, Bd. **30**, S. 117 (Imidazo[1,2-*a*]pyridine und Indolizine), S. 185 (Imidazo[1,2-*a*]pyrimidine), (A. Weissberger und E. C. Taylor), John Wiley and Sons, New York 1977.
- 26) <sup>26a)</sup> M. Sekine, M. Satoh, H. Yamagata und T. Hata, *J. Org. Chem.* **45**, 4162 (1980), und dort zitierte Literatur. – <sup>26b)</sup> M. Sekine, A. Kume, M. Nakajima und T. Hata, *Chem. Lett.* **1981**, 1087, und dort zitierte Literatur.
- 27) Zwei instabile Vertreter dieses Verbindungstyps, jedoch mit umgekehrter Substituentenanordnung, wurden aus 2-Brom-3-oxoalkylphosphonsäure-diethylester und Thioharnstoff bzw. Thioformamid <sup>28)</sup> hergestellt. Über ein mit einer Methylthio-Gruppe substituiertes Derivat ist kürzlich berichtet worden <sup>8)</sup>.
- 28) N. D. Dawson und A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5312 (1952).
- 29) A. J. Elliott, H. Guzik und J. R. Soler, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1437 (1982), und dort zitierte Literatur.
- 30) Ch. Ivancsics und E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1934, und dort zitierte Literatur.

- <sup>31)</sup> So waren etwa bei der Reaktion der zu **1** analogen (3-Oxo-1-alkenyl)triphenylphosphoniumsalze mit 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrimidin und Cytosin in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen in einigen Fällen neben den unter kinetischer Kontrolle gebildeten und erwarteten Cyclisierungsprodukten auch die durch gleichzeitige Dimroth-Umlagerung entstandenen Isomeren mit umgekehrter Anordnung der Substituenten am Heterocyclus aufgefunden worden<sup>30)</sup>.
- <sup>32)</sup> *W. S. Wadsworth*, *Org. React.* **25**, 98 (1977), und dort zitierte Literatur.
- <sup>33)</sup> *H. Paulsen, W. Bartsch und J. Thiem*, *Chem. Ber.* **104**, 2884 (1970).
- <sup>34)</sup> *A. Gupta, K. Sacks, S. Khan, B. E. Tropp und R. Engel*, *Synth. Commun.* **10**, 299 (1980).
- <sup>35)</sup> *K. Sasse* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 12/1, S. 453, Thieme, Stuttgart 1963.
- <sup>36)</sup> *C. C. Tam, K. L. Mattocks und M. Tishler*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **78**, 3301 (1981).
- <sup>37)</sup> *Procter & Gamble Co.*, (Erf. *C. H. Roy*), US-Pat. 3 251 907 (17. Mai 1966) [*Chem. Abstr.* **65**, 3 908 d (1966)].

[363/83]