

172. Synthesen und Untersuchungen von [Oxazolo[2,3-*a*]isoindol-9b(2*H*)-yl]phosphonaten und -phosphinaten: eine neue Klasse von Heterocyclen

von Richard Neidlein*, Peter Greulich und Walter Kramer

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-69120 Heidelberg

Herrn Professor Dr. Hans Bock zum 65. Geburtstag gewidmet

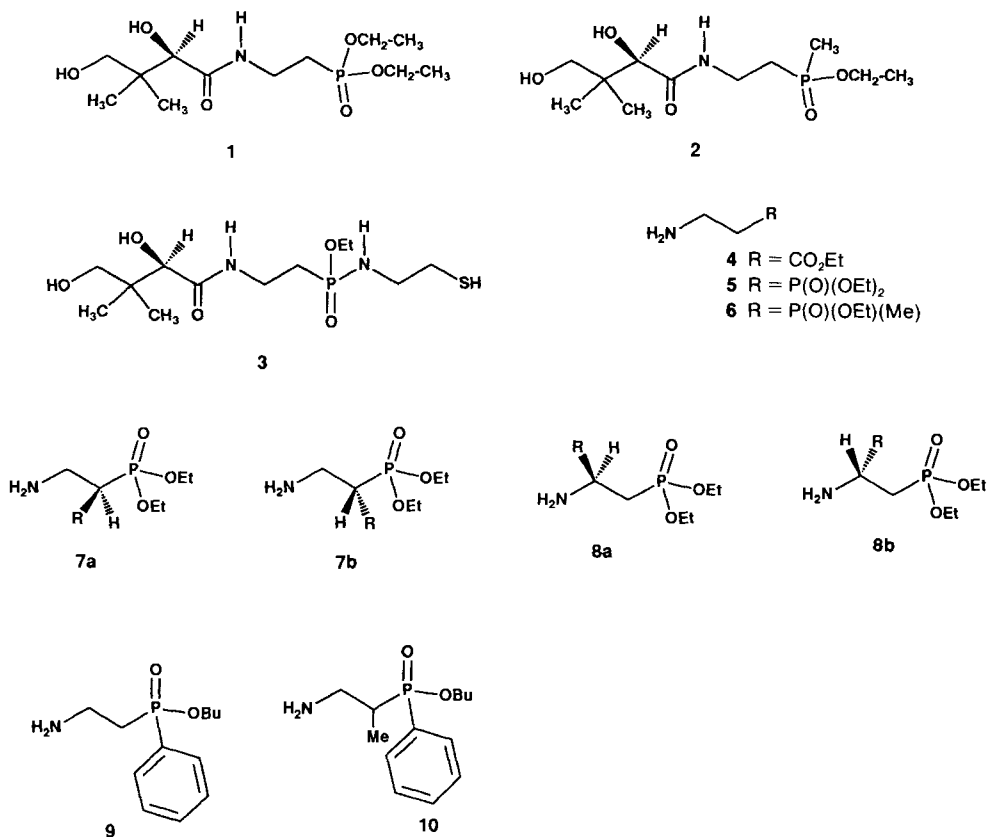
(8. III. 93)

Syntheses and Investigations of [Oxazolo[2,3-*a*]isoindol-9b(2*H*)-yl]phosphonates and -phosphinates: a New Class of Heterocycles

We attempted to synthesize diethyl (1-methyl-2-phthalimidoethyl)phosphonate (**14a**) in a *Michaelis-Becker* reaction using diethyl sodiophosphonate (**13**) and the tosylate **12a** of (2-hydroxypropyl)phthalimide as starting materials. Instead of TsO substitution in **12a** by the nucleophile **13**, the carbonyl C-atom of the phthalimido moiety was attacked by **13**, followed by an intramolecular nucleophilic substitution at C(2) of the side chain leading to the (oxazolo[2,3-*a*]isoindoly)phosphonate **15a** (*Scheme 1*). Similarly, **12a** and *N*-(2-bromoethyl)phthalimide (**12b**) reacted with butyl (benzene)sodiophosphinate (**18**) to the (oxazolo[2,3-*a*]isoindoly)(phenyl)phosphinates **20a** and **20b**, respectively (*Scheme 2*). The attempt to synthesize enantiomerically pure 2-substituted (2-phthalimidoethyl)phosphonates **27** starting from L- α -amino-acids failed, too (*Scheme 3*): the main products of the reaction of the *N,N*-phthaloyl-*O*¹-tosyl-L-aminoalcohols **25a-d** with **13** were the 3-substituted (oxazolo[2,3-*a*]isoindoly)-phosphonates **26a-d**, the desired **27b** and **27c** being observed as by-products in the ³¹P-NMR spectrum.

Einleitung. – In Weiterführung unserer Arbeiten über die Synthese der Phosphono- und Phosphino-Analoga **1** bzw. **2** des Pantotheinsäure-ethylesters und des Phosphono-Analogons **3** des Pantetheins [1], die sich statt von β -Alaninat von den **4** phospho-analogen Estern **5** bzw. **6** herleiten lassen, sollten 1- oder 2-substituierte (2-Aminoethyl)-phosphonsäure-diethylester **7a**, **b** bzw. **8a**, **b** sowie (2-Aminoethyl)(phenyl)phosphinsäure-butylester (**9**) und dessen in α -Stellung methyliertes Derivat **10** hergestellt werden. Da auch diese Derivate anschliessend weiter zu substituierten Phosphono-Analoga des Pantetheins sowie Coenzym A umgesetzt werden sollten, musste die NH₂-Gruppe so geschützt werden, dass sie sich unter nicht-sauren Bedingungen freisetzen liess; (P-N)-Bindungen in Phosphonamiden sind nämlich nicht säurestabil. Die Phthalimid-Schutzgruppe, die sich mittels Hydrazin-hydrat in EtOH abspalten lässt, hatte sich bei der Synthese der unsubstituierten Derivate [1] als geeignet erwiesen. Ähnliche Verbindungen, hergestellt aus optisch reinen α -Aminosäuren, mit einer Tosyl-Schutzgruppe an der NH₂-Funktion wurden von *Duggan* und *Karanewsky* hergestellt [2].

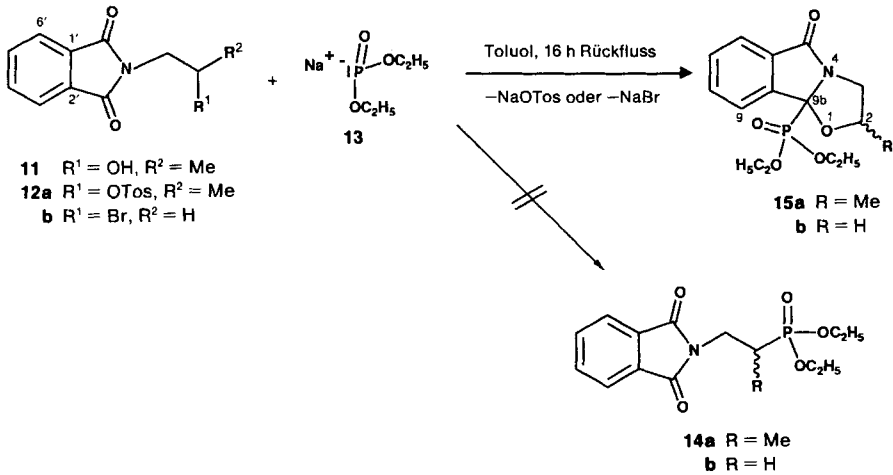
Ergebnisse. – Zur Herstellung von Phosphonaten des Typs **7** wurde Diethyl-natriophosphonat (**13**) [3] in Toluol 16 h mit Tosylat **12a** (aus **11**) [4] [5] unter Rückfluss umgesetzt, wobei jedoch statt des erwarteten **14a** nach Aufarbeitung **15a** als leicht



gelbliche Kristalle vom Schmp. 76–77° erhalten wurde. Analog ergab *N*-(2-Bromoethyl)phthalimid (**19b**) statt **14b** den Heterocyclus **15b** (gelbes Öl). Sowohl die ¹³C- als auch die ³¹P-NMR-Spektren sind mit Verbindungen vom Typ **15** vereinbar, nicht aber mit den erwarteten vom Typ **14** (vgl. **7**). Deshalb dürfte der nucleophile Angriff von **13** an einem Carbonyl-C-Atom der Phthaloyl-Einheit von **12** erfolgt sein, gefolgt von der Substitution des Restes R¹ (= OTos, Br) unter Ringschluss. Ähnliche Reaktionen von α-, β-, γ- und δ-Halogenketonen mit dem Anion des Diethyl-phosphonats unter Ringschluss wurden bereits mehrfach beschrieben [6] [7].

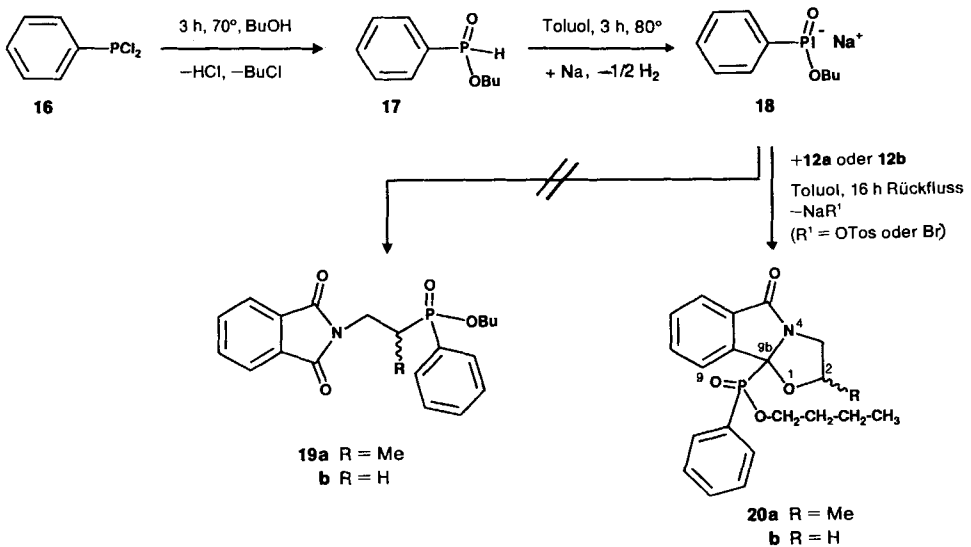
Strukturen vom Typ **14** zeigen im ³¹P-NMR-Spektrum ein Signal bei ca. 45–50 ppm [1], die im Falle von **15a**, **b** gemessene Verschiebung beträgt jedoch nur 31,5 ppm. Hauptmerkmal im ¹³C-NMR-Spektrum von **15a** ist das Auftreten einer Kopplungskonstanten ¹J(C,P) von 147 Hz bei einem quartären C-Atom (C(9b)), dessen auffallende Tieffeldverschiebung auf die Verknüpfung mit einem O-Atom hindeutet. Den endgültigen Beweis für das Vorliegen der tricyclischen Struktur **15a** erbrachte ein 2D-INADEQUATE-Experiment [8]. Als Ausgangspunkt für die Erstellung einer C,C-Konnektivitätsfolge wurde das verbliebene und eindeutig identifizierbare Carbonyl-C-Atom der ursprünglichen Phthaloyl-Teilstruktur gewählt. Die Figur zeigt eine Auswahl der wesentlichen Kreuzpunkte aus dem ¹³C-NMR-Satellitenspektrum entlang der F₂-Achse bei verschiedenen Doppelquantenfrequenzen, resultierend aus der Summe der Larmorfrequenzen ν_A und ν_B der jeweils miteinander koppelnden C-Atome. Die Konnektivitäten C(5) (= Carbonyl-Gruppe)–C(5a), C(5a)–C(9a) und C(9a)–C(9b) beweisen eindeutig die tricyclische Struktur von **15a** und die Bindungsstelle des P-Atoms.

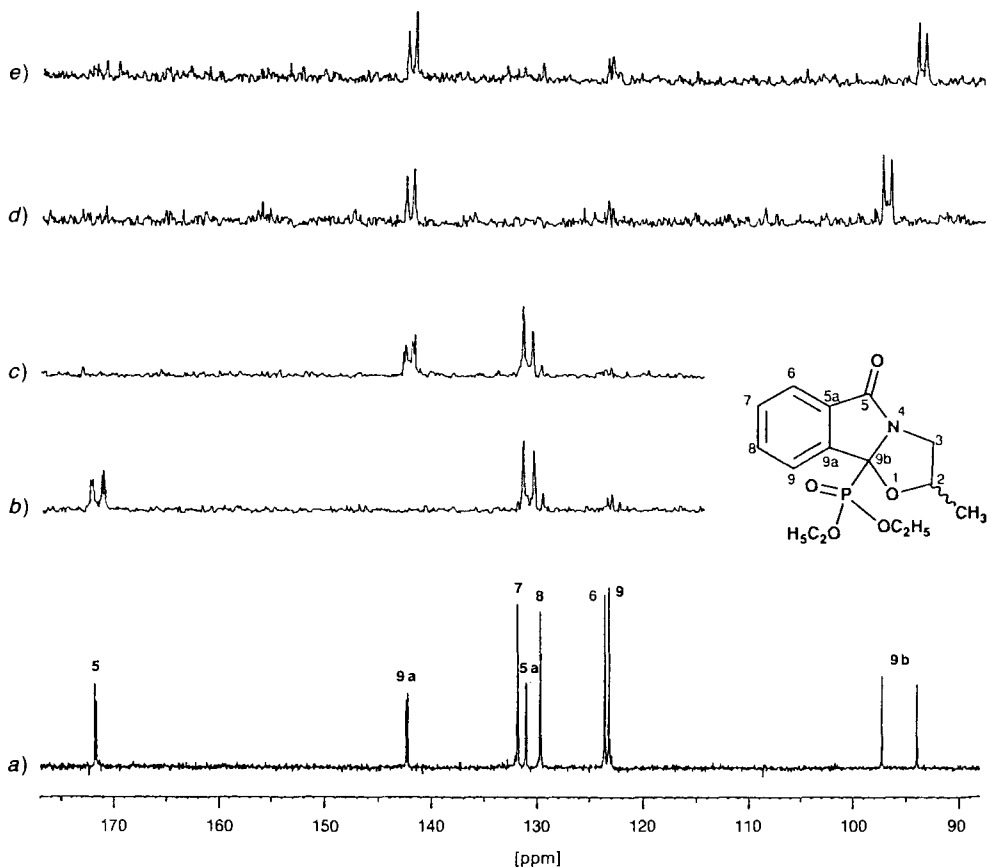
Schema 1



Zur Herstellung von Phosphinaten des Typs 9 und 10 wurde zunächst Benzolphosphinsäure-monobutylester (17), gemäss [9] aus 16 hergestellt, mit Na-Metall in Toluol zum Natriophosphinat 18 umgesetzt (Schema 2). Analog Schema 1 ergab letzteres mit 12a und 12b in Toluol die [Oxazolo[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl](phenyl)phosphinate 20a bzw. 20b nicht jedoch die erwarteten (2-Phthalimidoethyl)(phenyl)phosphinate 19a bzw. 19b (vgl. 10 bzw. 9).

Schema 2

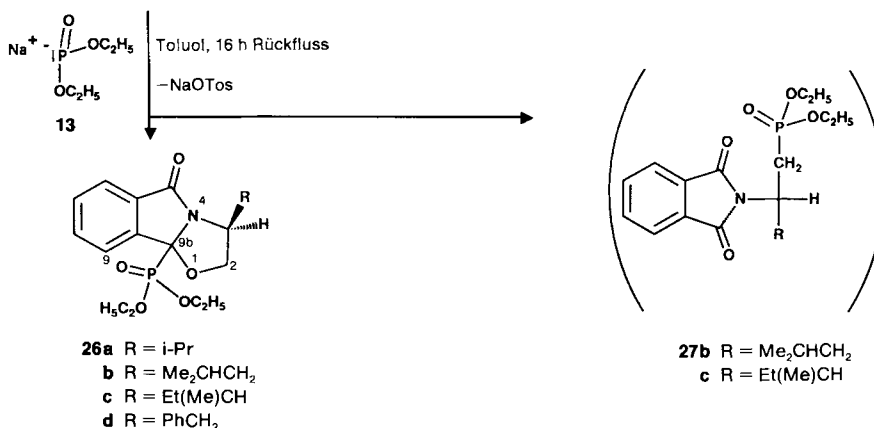
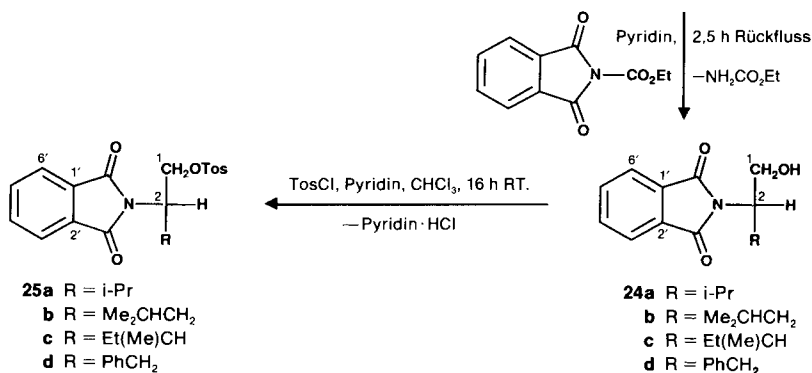
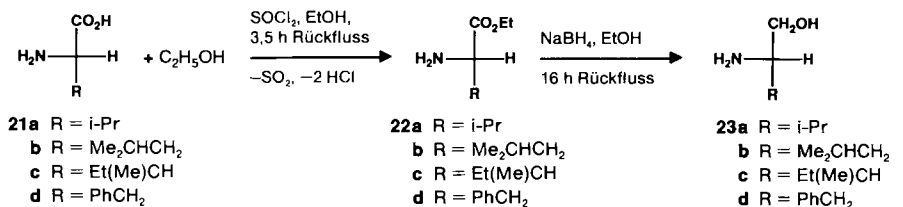




Figur. ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 62,89 MHz; Ausschnitt) von **15a** in CDCl_3 . a) ^1H -Breitband-Entkopplung, b) Spuren der Konnektivitäten $\text{C}(5) - \text{C}(5a)$. c) $\text{C}(5a) - \text{C}(9a)$ und d) e) $\text{C}(9a) - \text{C}(9b)$ aus dem $2\text{D-}^{13}\text{C}$ -INADEQUATE-Spektrum. Wegen der Aufspaltung des Signals von $\text{C}(9a)$ in ein d durch Kopplung mit dem P-Atom treten im ^{13}C -INADEQUATE-Spektrum des ABX -Systems $\text{C}(9a)$, $\text{C}(9b)$, P zwei Doppelquantenfrequenzen auf.

Zur Synthese von 2-substituierten enantiomerenreinen (2-Aminoethyl)phosphonaten vom Typ **8** wurden vorerst die käuflichen, optisch reinen Aminosäuren L-Valin (**21a**, $\text{R} = \text{i-Pr}$), L-Leucin (**21b**, $\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$), L-Isoleucin (**21c**, $\text{R} = \text{Et}(\text{Me})\text{CH}$) und L-Phenylalanin (**21d**, $\text{R} = \text{PhCH}_2$; ausserdem auch D-Phenylalanin) über die Ethylester **22a-d** (vgl. [10]; $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$) in die Aminoalkohole **23a-d** überführt (vgl. [11]; NaBH_4 , EtOH ; Schema 3). Deren NH_2 -Gruppe wurde durch Umsetzung mit *N*-(Ethoxycarbonyl)phthalimid (hergestellt aus Kalium-phthalimid mit ClCOEt [12]) unter Erhalt der Konfiguration an $\text{C}(2)$ [13] geschützt (\rightarrow **24a-d**) und die OH-Gruppe tosyliert [5] (\rightarrow **25a-d**). Analog Schema 1 und 2 ergab die Umsetzung der Tosylate **25a-d** mit Natriophosphonat **13** jedoch die in 3-Stellung alkylierten [(3*S*)-Oxazolo[2,3-*a*]isoindol-9*b*(2*H*)-yl]-phosphonate **26a-d**. Die eigentlich erwarteten, in 2-Stellung alkylierten [(2*S*)-2-Phthalimidoethyl]phosphonate **27** (vgl. **8a**) liessen sich nur im Fall von **27** ($\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$)

Schema 3



und **27c** (R = Et(Me)CH) ³¹P-NMR-spektroskopisch als Nebenprodukte nachweisen, ihre Trennung mittels Säulenchromatographie von **26b** bzw. **26c** gelang aufgrund zu ähnlicher R_f-Werte im DC jedoch nicht.

Der *BASF AG* und der *Bayer AG*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie* – sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, der *Fa. Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien sowie der *Fa. ICN Biomedicals GmbH*, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel. Den Damen *U. Hertle*, *N. Duckrau* und *M. Brückner* danken wir für die Aufnahme von NMR-Spektren, den Herren *H. Rudy* und *P. Weyrich* für die Aufnahme der Massenspektren und die Anfertigung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Lsgm. und Reagentien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel der Korngrösse 63–200 μm . DC: *Polygram-SIL-G/UV₂₅₄*-Fertigfolien von *Macherey-Nagel*, Düren; Detektion mittels UV-Lampe (254 nm) oder in der I₂-Kammer. Schmp. (nicht korrigiert): Schmelzpunktmikroskop der Fa. *Reichert*, Wien. Optische Drehwerte: Polarimeter 243B der Fa. *Perkin-Elmer*, Überlingen. IR-Spektren (cm^{-1}): *Perkin-Elmer*-Gerät 325 (Überlingen). ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (δ in ppm rel. to Me₄Si, J in Hz): *WM-250* (250,13 MHz für ¹H und 62,89 MHz für ¹³C) der Fa. *Bruker*, Karlsruhe. ¹³C-INADEQUATE-2D-NMR-Spektrum (INAD2D) (*Fig.*): Probendurchmesser 10 mm, Substanzmenge ca. 2 g (ohne [Cr(acac)₃], Relaxationszeit $D1$ 5 s, 90° Puls (¹³C) 17,5 μs , 135° Detektionspuls 26,3 μs , $D2$ $(2N + 1)/4J$ 4,39 ms, spektrale Breite in $F1$ und $F2$ 10638 Hz, digitale Auflösung 20,778 Hz/pt ($F2$) bzw. 5,194 Hz/pt ($F1$), 4096 \times 1024 Datenpunkte, 256 Inkremente, 'zero filling' in $F1$, 4×128 'scans' pro Inkrement, 2 'dummy scans', 'shifted-squared-sine-bell'-Multiplikation ($\pi/2$) in $F1$ und $F2$. ³¹P-NMR-Spektren: *Jeol-FX-90Q* (36,15 MHz). Massenspektren (m/z (rel. %)): doppelfokussierendes Massenspektrometer 311A der Fa. *Varian*, Bremen; Ionisationsenergie 70 eV; NBA = 3-Nitrobenzyl-alkohol. Elementaranalysen: automatischer Mikroanalysator, Typ *CHN-G-R-S* der Fa. *Heraeus*, Hanau.

Toluol-4-sulfonsäure-(1-methyl-2-phthalimidoethyl)ester (12a) [5]. Zu einer Lsg. von **11** (40,8 g, 0,199 mol) und TosCl (40,31 g, 0,205 mol) in 150 ml H₂O-freiem CHCl₃ wird bei 0° Pyridin (34 ml, 33,222 g, 0,42 mol) getropft (farblos \rightarrow gelb). Über Nacht wird bei RT. gerührt, der ausgefallene farblose Niederschlag mit 50 ml CHCl₃ in Lsg. gebracht, die Lsg. auf 150 g Eis/50 ml konz. HCl-Lsg. gegossen und so lange gerührt, bis das Eis geschmolzen ist und die Lsg. RT. erreicht hat. Die CHCl₃-Phase wird abgetrennt und noch 2mal mit je 150 ml H₂O gewaschen. Nach Trocknen (Na₂SO₄) wird eingedampft. Farblose Kristalle aus Toluol: 64,25 g (89,8%). Schmp. 142–144°. IR (KBr): 3480, 3080, 3060, 3040 (Aryl-H), 2990, 2945, 2935 (Alkyl-H), 2020, 1950, 1930, 1910, 1870 ('Benzol-Finger'), 1775, 1715 (C=O), 1600, 1475, 1430, 1400, 1360 (arom. C=C), 1190 (S=O), 1030, 880, 815, 660, 550. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,45 (*d*, $J = 6,3$, MeCHCH₂); 2,18 (*s*, arom. Me); 3,52 (*dd*, $J = 2,9, 15,2$, 1 H, MeCHCH₂); 3,92 (*dd*, $J = 9,2, 15,2$, 1 H, MeCHCH₂); 4,90 (*m*, MeCHCH₂); 6,98 (*d*, $J = 8,7, 2$ H_m, Tos); 7,60 (*d*, $J = 8,7, 2$ H_o, Tos); 7,72 (*m*, 4 arom. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 19,00 ($-$, MeCHCH₂); 21,39 ($-$, arom. Me); 42,06 ($+$, MeCHCH₂); 76,25 ($-$, MeCHCH₂); 123,0 ($-$, C(3'), C(6'')); 127,3 ($-$, 2 C_o, Tos); 129,4 ($-$, 2 C_m, Tos); 131,5 ($+$, C(1'), C(2'')); 133,3 ($+$, C_p, Tos); 133,8 ($-$, C(4'), C(5'')); 144,2 ($+$, C_{ipso}, Tos); 167,4 ($+$, 2 C=O). MS: 359 (0,01, M⁺), 315 (0,5), 187 (24,8, [N-Allylphthalimid]⁺), 160 (100, [C₉H₆NO₂]⁺), 155 (32,8, [C₇H₇SO₂]⁺), 91 (20,5, [C₇H₇]⁺). FAB-MS: *a*) NBA-Matrix: 360 (17,0, [M + 1]⁺); *b*) NBA-Matrix + LiCl: 360 (17,8, [M + 1]⁺), 366 (7,2, [M + 7]⁺). Anal. ber. für C₁₈H₁₇NO₃S (359,40): C 60,16, H 4,77, N 3,90; gef.: C 60,11, H 4,79, N 4,07.

[3,5-Dihydro-2-methyl-5-oxooxazolof[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (15a). Na (0,8 g, 34,8 mmol) in mehreren Stückchen und Diethyl-phosphonat (2,6 ml, 2,76 g, 20 mmol) in 50 ml H₂O-freiem Toluol werden 2½ h auf 85–90° erhitzt (nicht höher, sonst schmilzt das Na). Dann wird festes Na entfernt und **12a** (6 g, 16,7 mmol) der Lsg. zugesetzt (farblos \rightarrow gelb). Nach 16 h Erhitzen unter Rückfluss, Abkühlen auf RT. und Abfiltrieren von NaTos wird die Lsg. eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, 20 \times 6 cm, AcOEt; DC: R_f 0,3). Das gelbe Rohprodukt wird aus Et₂O/Petrolether (40–60°) ca 1:9 kristallisiert (Et₂O-Gehalt so, dass sich das Öl unter Rückfluss gerade löst): würfelförmige Kristalle (3,55 g, 65,3%). Schmp. 76–77°. IR (KBr): 3080, 3050, 3030 (Aryl-H), 2980, 2940, 2915 (Alkyl-H), 1715 (C=O), 1610, 1470 (arom. C=C), 1320, 1275 (P=O), 1165, 1020 (P–O-Alkyl), 960, 860, 760, 700, 575. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,15 (*dt*, $J = 9,9, 2$ MeCH₂O); 1,30 (*dd*, $J = 7,8, \text{Me}-\text{C}(2)$); 3,70 (*dd*, $J = 11,2, 4,1, 1$ H–C(3)); 3,85 (*dd*, $J = 11,2, 7,5, 1$ H–C(3)); 4,08, 4,21 (2*m*, 2 MeCH₂O); 5,02 (*m*, H–C(2)); 7,60 (*m*, H–C(7), H–C(8)); 7,80 (*d*, $J = 7,5, \text{H}-\text{C}(6), \text{H}-\text{C}(9)$). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,30, 16,39 ($-$, 2*d*, ³J(P,C) = 6,3, 2 MeCH₂O); 21,67 ($-$, Me–C(2)); 49,41 ($+$, C(3)); 63,74 ($+$, *d*, ²J(P,C) = 7,0, 2 MeCH₂O); 80,71 ($-$, C(2)); 96,76 ($+$, *d*, ¹J(P,C) = 205,9, C(9b)); 124,5 ($-$, C(9)); 124,6 ($-$, C(6)); 130,8 ($-$, C(8)); 132,3 ($+$, *d*, ³J(P,C) = 3,47, C(5a)); 133,0 ($-$, C(7)); 143,3 ($+$, *d*, ²J(P,C) = 11,5, C(9a)); 173,3 ($+$, *d*, ⁴J(P,C) = 10,6, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): 13,3. MS: 325 (1,02, M⁺), 189 (13,0, [N-Propylphthalimid]⁺), 188 (100, [C₁₁H₁₀NO₂]⁺), 160 (7,3, [C₉H₆NO₂]⁺), 130 (14,3), 41 (14,2). Anal. ber. für C₁₅H₂₀NO₃P (325,300): C 55,38, H 6,20, N 4,31; gef.: C 55,16, H 5,89, N 4,44.

[3,5-Dihydro-5-oxooxazolof[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (15b). Wie für **15a** beschrieben, mit (1,38 g, 60 mmol), Diethyl-phosphonat (5,8 ml, 6,21 g, 45 mmol), Toluol (50 ml) und **12b** (10 g, 39 mmol). SC (Kieselgel, 20 \times 6 cm, AcOEt; DC: R_f 0,3) ergibt gelbes Öl (8,8 g, 72,5%). IR (Film): 3060, 3045 (Aryl-H), 2980, 2930, 2900 (Alkyl-H), 1720 (C=O), 1610, 1465 (arom. C=C), 1390, 1340, 1315, 1255 (P=O), 1165, 1030 (P–O-Alkyl), 965, 930, 875, 795, 755, 695. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,18, 1,33 (2*t*, $J = 7,3, 2$ MeCH₂O); 3,72 (*m*, 1 H–C(3)); 4,17 (*m*, 1 H–C(3), 1 H–C(2), 2 MeCH₂O); 4,50 (*m*, 1 H–C(2)); 7,62 (*m*, H–C(7), H–C(8)); 7,80 (*m*, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 15,94, 16,03 ($-$, 2*d*, ³J(P,C) = 6,0, 2 MeCH₂O); 21,67 ($-$, Me–C(2));

42,78 (+, C(3)); 63,41, 63,52 (+, 2*d*, ²J(P,C) = 4,2, 2 MeCH₂O); 70,76 (-, C(2)); 95,95 (+, *d*, ¹J(P,C) = 207,6, C(9b)); 124,0 (-, C(9)); 124,3 (-, C(6)); 130,5 (-, C(8)); 132,0 (+, *d*, ³J(P,C) = 4,3, C(5a)); 132,8 (-, C(7)); 142,4 (+, *d*, ²J(P,C) = 11,2, C(9a)); 172,8 (+, *d*, ⁴J(P,C) = 11,4, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +16,0. MS: 311 (1,95, M⁺), 175 (15,67), 174 (100, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 147 (10,1, [Phthalimid]⁺), 130 (22,2), 102 (5,2). Anal. ber. für C₁₄H₁₈NO₃P (311,274): C 54,02, H 5,83, N 4,50; gef.: C 54,27, H 5,89, N 4,73.

Benzolphosphinsäure-butylester [9] (17). Zu **16** (13,6 ml, 17,9 g, 0,1 mol) wird bei 0° BuOH (27,45 ml, 22,24 g, 0,3 mol) getropft. Dann wird über eine Destillationsbrücke bei 70° Ölbadtemp./Wasserstrahlpumpenvakuum innert 3 h das entstehende Chlorobutan sowie überschüssiges BuOH und HCl abdestilliert. Der Rückstand wird bei 131°/0,1 h Pa destilliert: 17,23 g (87%).

[3,5-Dihydro-5-oxooxazolof[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl](phenyl)phosphinsäure-butylester (**20b**). Bei 70° (Ölbadtemp.) werden **17** (17,23 g, 87 mmol) und Na-Stückchen (2,2 g, 95 mmol) in 100 ml H₂O-freiem Toluol 3½ h gerührt, bis die H₂-Entwicklung aufgehört hat [3]. Nach Abkühlen wird das restliche Na entfernt, **12b** (21,6 g, 85 mmol) in 50 ml H₂O-freiem Toluol zugetropft und 16 h unter Rückfluss erhitzt, nach Abkühlen auf RT. das ausgefallene NaBr abfiltriert und das Filtrat eingedampft. SC (Kieselgel, 20 × 6 cm; DC: R_f 0,35) des Rückstandes und Kristallisation des grünlich-gelben, fluoreszierenden Öls aus Et₂O/Petrolether (40–60°) bei RT. ergeben 15,89 g (50,3%) würfelförmige, leicht gelbliche Kristalle. Schmp. 91–93°. IR (KBr): 3430 (C=O, Oberschwingung), 3070, 3036 (Aryl-H), 2970, 2895, 2880 (Alkyl-H), 1730 (C=O), 1610, 1595, 1470, 1440 (arom. C=C), 1315, 1240 (P=O), 1120, 1050, 1005, 760, 700, 570. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (*t*, *J* = 7,5, Me(CH₂)₃); 1,40 (*iq*, *J* = 7,5, MeCH₂(CH₂)₂); 1,70 (*quint.*, *J* = 7,4, MeCH₂CH₂CH₂); 3,50 (*m*, 1 H–C(3)); 4,15 (*m*, 1 H–C(3), 1 H–C(2), Me(CH₂)₂CH₂); 4,44 (*m*, 1 H–C(2)); 7,34–7,79 (mehrere *m*, Ph, H–C(6), H–C(7), H–C(8), H–C(9)); Zuordnung der Signale von CH₂(2), CH₂(3) und Me(CH₂)₂CH₂ mittels ¹H,¹³C-COSY. ¹³C-NMR (CDCl₃): 13,34 (-, Me(CH₂)₃); 18,58 (+, MeCH₂(CH₂)₂); 32,50 (+, *d*, ³J(P,C) = 5,9, Me(CH₂)₂CH₂); 43,41 (+, C(3)); 65,82 (+, *d*, ²J(P,C) = 7,2, Me(CH₂)₂CH₂); 71,08 (+, C(2)); 97,96 (+, *d*, ¹J(P,C) = 146,5, C(9b)); 124,0 (-, C(9)); 124,7 (-, C(6)); 126,0 (+, C(5a)); 128,0 (-, 2 C_m); 128,2 (-, C_p); 130,6 (-, C(8)); 132,5 (+, *d*, ²J(P,C) = 3,0, C(9a)); 132,7 (-, *d*, ²J(P,C) = 9,33, 2 C_o); 132,9 (-, C(7)); 143,3 (+, *d*, ¹J(P,C) = 14,0, C_{ipso}); 173,1 (+, *d*, ⁴J(P,C) = 7,77, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +31,5. MS: 371 (23,2, M⁺), 174 (100, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 147 (23,5, [Phthalimid]⁺), 130 (43,1), 77 (11,5, [C₆H₅]⁺). Anal. ber. für C₂₀H₂₂NO₄P (371,37): C 64,68, H 5,97, N 3,77; gef.: C 64,36, H 5,97, N 3,95.

[3,5-Dihydro-2-methyl-5-oxooxazolof[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl](phenyl)phosphinsäure-butylester (**20a**). Bei 80° werden **17** (5 g, 25,23 mmol) und (0,69 g, 30 mmol) 2 h in 50 ml H₂O-freiem Toluol erhitzt [3]. Danach wird festes Na entfernt, **12a** (9,07 g, 25,23 mmol) zugegeben und 16 h unter Rückfluss erhitzt, nach Abkühlen auf RT. das NaOTf abfiltriert, die Lsg. eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, 15 × 6 cm, AcOEt; DC: R_f 0,35). Würfelförmige, farblose Kristalle aus Et₂O: 5,93 g (61%). Schmp. 103–106°. IR (KBr): 3420 (C=O, Oberschwingung), 3070, 3060 (Aryl-H), 2970, 2930, 2870 (Alkyl-H), 1980, 1950, 1918 (*Benzol-Finger*), 1725 (C=O), 1610, 1590, 1465, 1435, 1380 (arom. C=C), 1320, 1235 (P=O), 1060, 1000, 980 (P–O-Alkyl), 700, 570. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85 (2*t*, *J* = 8,0, Me(CH₂)₃); 1,08, 1,12 (2*d*, *J* = 6,4, Me–C(2)); 1,35 (*m*, MeCH₂(CH₂)₂); 1,65 (*m*, MeCH₂CH₂CH₂); 3,50 (*m*, 1 H–C(3)); 3,65 (*m*, 1 H–C(3)); 4,10 (*m*, Me(CH₂)₂CH₂); 4,90 (*m*, 1 H–C(2)); 7,25–7,70 (mehrere *m*, Ph, H–C(6), H–C(7), H–C(8), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 13,43 (-, Me(CH₂)₃); 18,62, 18,67 (2*s*, +, MeCH₂(CH₂)₂); 21,86, 22,01 (2*s*, -, Me–C(2)); 32,50, 32,59 (+, 2*d*, ³J(P,C) = 6,0, MeCH₂CH₂CH₂); 49,40, 49,58 (+, 2*s*, C(3)); 65,85 (+, *d*, ²J(P,C) = 7,4, Me(CH₂)₂CH₂); 80,86, 81,04 (+, 2*s*, C(2)); 97,95 (+, *d*, ¹J(P,C) = 144,2 C(9b)); 124,1, 124,3 (-, 2*s*, C(9)); 124,4, 124,8 (-, 2*s*, C(6)); 126,1 (+, C(5a)); 128,0, 128,1 (-, 2*s*, 2 C_m); 128,2, 128,3 (-, 2*s*, C_p); 130,5 (-, C(8)); 132,6 (+, *d*, ²J(C,P) = 10,7, C(9a)); 132,8 (-, *d*, ²J(P,C) = 4,3, 2 C_o); 133,0 (-, C(7)); 143,4 (+, *d*, ¹J(P,C) = 15,2, C_{ipso}); 173,2 (+, *d*, ⁴J(P,C) = 7,8, C(5)). MS: 385 (5,18, M⁺), 188 (100, [C₁₁H₁₀NO₂]⁺), 160 (8,0, [C₉H₈NO₂]⁺), 130 (13,0), 77 (2,43, [C₆H₅]⁺), 41 (13,7). Anal. ber. für C₂₁H₂₄NO₄P (385,40): C 65,45, H 6,28, N 3,63; gef.: C 65,51, H 6,42, N 3,84.

Die *L*-Aminosäure-ethylester **22a–d**. Nach [10] aus den entsprechenden Aminosäuren **21a–d**.

L-Aminoalkohole **23a–d**. Nach [11] aus **22a–d**.

N,N-Phthaloyl-*L*-aminoalkohole **24a–d** [13]. In 150 ml H₂O-freiem Pyridin werden **23a–d** (26,6 mmol) und *N*-(Ethoxy-carbonyl)phthalimid (5,83 g, 26,6 mmol; synthetisiert nach [12]) 2½ h unter Rückfluss erhitzt und dann 16 h bei RT. gerührt. Das Pyridin wird abdestilliert, gegen Ende unter Wasserstrahlpumpenvakuum, der gelbliche, breiige, z. T. kristalline Rückstand mit 100 ml AcOEt aufgenommen, die Lsg. mit 80 ml 5% HCl-Lsg., 80 ml 5% NaOH-Lsg. und 80 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: hellgelber, öliges Rückstand.

(+)-*N,N*-Phthaloyl-*L*-valinol (**24a**): 3,2 g (51,6%). [α]_D²⁰ = +8,33 (*c* = 2,924, EtOH). IR (Film): 3410 (OH), 3050 (Aryl-H), 2960, 2930, 2870 (Alkyl-H), 1770, 1700 (C=O), 1610, 1520, 1465 (arom. C=C), 1390, 1365, 1330, 1170, 1065, 1020, 875, 840, 790, 720. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,80, 1,05 (2*d*, *J* = 8,3, 2 Me–C(3)); 2,35 (*m*, H–C(3)); 3,55 (*m*, H–C(2)); 3,95 (*m*, CH₂(1), OH); 7,65 (*m*, H–C(4'), H–C(5')); 7,75 (*m*, H–C(3'), H–C(6')). ¹³C-NMR

(CDCl₃): 19,78 (-, 2 Me-C(3)); 26,95 (-, C(3)); 59,87 (-, C(2)); 61,20 (+, C(1)); 123,0 (-, C(3'), C(6')); 131,4 (+, C(1'), C(2')); 133,8 (-, C(4'), C(5')); 169,1 (+, 2 C=O). MS: 233 (4,4, M⁺), 202 (100, [C₁₂H₁₂NO₂]⁺), 190 (12,5, [C₁₀H₈NO₃]⁺), 160 (23,6, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (41,5, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (34,9), 104 (11,3), 76 (13,4, [C₆H₄]⁺), 55 (18,2). HA-MS: 233,1052 (C₁₃H₁₅NO₃, ber. 233,1052).

(+)-N,N-Phthaloyl-L-leucinol (**24b**): 5,62 g (85,5%). [α]_D²⁰ = +11,37 (c = 3,166, EtOH). IR (Film): 3450 (OH), 3095, 3070, 3020 (Aryl-H), 2960, 2940, 2910, 2880 (Alkyl-H), 1770, 1710 (C=O), 1610, 1520, 1470 (arom. C=C), 1380, 1270, 1170, 1060, 980, 870, 795, 720. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85, 0,95 (2d, J = 6,3, 2 Me-C(4)); 1,20 (m, H-C(4)); 1,50 (m, 1 H-C(3)); 2,02 (m, 1 H-C(3)); 3,80 (m, H-C(2)); 4,05 (m, 1 H-C(1)); 4,48 (m, 1 H-C(1)); 5,35 (br., OH); 7,70 (m, H-C(4'), H-C(5')); 7,80 (m, H-C(3'), H-C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,78, 22,98 (-, 2s, 2 Me-C(4)); 24,96 (-, C(4)); 37,12 (+, C(3)); 52,21 (-, C(2)); 62,80 (+, C(1)); 123,0 (-, C(3'), C(6')); 131,7 (+, C(1'), C(2')); 133,8 (-, C(4'), C(5')); 169,0 (+, 2 C=O). MS: 247 (2,81, M⁺), 216 (88,5, [C₁₃H₁₄NO₂]⁺), 174 (45,7, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (100, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (22,2, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (24,1), 104 (11,1), 76 (14,5, [C₆H₄]⁺), 43 (17,1), 41 (16,2). HA-MS: 247,1203 (C₁₄H₁₇NO₃, ber. 247,1208).

(+)-N,N-Phthaloyl-L-isoleucinol (**24c**): 5,21 g (79,2%). [α]_D²⁰ = +12,47 (c = 2,166, EtOH). IR (Film): 3420 (OH), 3060 (Aryl-H), 2970, 2930, 2880 (Alkyl-H), 1770, 1705 (C=O), 1610, 1520, 1460 (arom. C=C), 1390, 1370, 1170, 1065, 1020, 880, 795, 775, 670. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,83 (t, J = 7,5, Me(5)); 0,88 (m, CH₂(4)); 1,02 (d, J = 6,0, Me-C(3)); 2,25 (m, H-C(3)); 3,60 (m, H-C(2)); 3,90 (m, 1 H-C(1)); 4,10 (m, 1 H-C(1), OH); 7,70 (m, H-C(4'), H-C(5')); 7,80 (m, H-C(3'), H-C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 10,06 (-, C(5)); 15,58 (-, Me-C(3)); 25,56 (+, C(4)); 32,72 (-, C(3)); 58,18 (-, C(2)); 60,88 (+, C(1)); 122,9 (-, C(3'), C(6')); 131,3 (+, C(1'), C(2')); 133,6 (-, C(4'), C(5')); 169,0 (+, 2 C=O). MS: 247 (6,8, M⁺), 216 (87,2, [C₁₃H₁₄NO₂]⁺), 190 (15,2, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 174 (13,7, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (100, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (41,0, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (40,8), 104 (17,1), 76 (18,9, [C₆H₄]⁺), 69 (15,6), 41 (31,6). HA-MS: 247,1208 (C₁₄H₁₇NO₃, ber. 247,1208).

(-)-N,N-Phthaloyl-L-phenylalaninol (**24d**): 6,7 g (89,6%). Farblose Kristalle. Schmp. 96-98° (Et₂O). [α]_D²⁰ = -136 (c = 2, EtOH). IR (KBr): 3300 (OH), 3075, 3035 (Aryl-H), 2970, 2940, 2900 (Alkyl-H), 1780, 1715 (C=O), 1610, 1495, 1472, 1458 (arom. C=C), 1390, 1085, 720, 700. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,15 (m, CH₂(3)); 3,30 (br., OH); 3,90 (dd, J = 11,9, 4,2, 1 H-C(1)); 4,08 (dd, J = 11,9, 8,5, 1 H-C(1)); 4,63 (m, H-C(2)); 7,15 (m, Ph); 7,60 (m, H-C(4'), H-C(5')); 7,70 (m, H-C(3'), H-C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 34,58 (+, C(3)); 55,12 (-, C(2)); 62,40 (+, C(1)); 123,1 (-, C(3'), C(6')); 126,4 (-, C_p); 128,3 (-, 2 C_m); 128,6 (-, 2 C_e); 131,4 (+, C(1'), C(2')); 133,8 (-, C(4'), C(5')); 137,3 (+, C_{ipso}); 169,0 (+, 2 C=O). MS: 281 (34,0, M⁺), 263 (5,4), 250 (31,3, [C₁₆H₁₂NO₂]⁺), 232, (28,8), 190 (100, [C₁₀H₈NO₃]⁺), 172 (58,2, [C₁₀H₆NO₂]⁺), 148 (56,9, [C₈H₆NO₂]⁺), 134 (75,1, [C₉H₁₀O]⁺), 130 (24,9), 116 (64,1), 103 (32,4), 92 (49,2, [C₇H₈]⁺), 91 (39,5, [C₇H₇]⁺), 77 (40,6, [C₆H₅]⁺), 76 (22,4, [C₆H₄]⁺), 65 (10,6), 51 (4,2). HA-MS: 281,1052 (C₁₇H₁₅NO₃, ber. 281,1052).

(+)-N,N-Phthaloyl-D-phenylalaninol: Aus D-Phenylalaninol, 5,03 g (67,3%) farblose Kristalle. Schmp. 95-97° (Et₂O). [α]_D²⁰ = +145 (c = 2, EtOH). IR (KBr): 3300 (OH), 3075, 3035 (Aryl-H), 2970, 2940, 2900 (Alkyl-H), 1780, 1715 (C=O), 1610, 1495, 1472, 1458 (arom. C=C), 1390, 1085, 720, 700. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,90 (br., OH); 3,19 (d, J = 8,7, CH₂(3)); 3,90 (dd, J = 11,9, 4,2, 1 H-C(1)); 4,08 (dd, J = 11,9, 8,5, 1 H-C(1)); 4,63 (m, H-C(2)); 7,15 (m, Ph); 7,60 (m, H-C(4'), H-C(5')); 7,70 (m, H-C(3'), H-C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 34,77 (+, C(3)); 55,29 (-, C(2)); 62,72 (+, C(1)); 123,3 (-, C(3'), C(6')); 126,6 (-, C_p); 128,5 (-, 2 C_m); 129,0 (-, 2 C_e); 131,6 (+, C(1'), C(2')); 134,0 (-, C(4'), C(5')); 137,4 (+, C_{ipso}); 168,9 (+, 2 C=O). MS: 281 (31,7, M⁺), 263 (5,7), 250 (31,0, [C₁₆H₁₂NO₂]⁺), 232 (30,1), 190 (100, [C₁₀H₈NO₃]⁺), 172 (55,4, [C₁₀H₆NO₂]⁺), 148 (49,8, [C₈H₆NO₂]⁺), 134 (71,8, [C₉H₁₀O]⁺), 130 (26,3), 116 (54,1), 103 (31,6), 92 (47,7, [C₇H₈]⁺), 91 (38,9, [C₇H₇]⁺), 77 (38,3, [C₆H₅]⁺), 76 (19,6, [C₆H₄]⁺), 65 (10,3), 51 (3,8). HA-MS: 281,1052 (C₁₇H₁₅NO₃, ber. 281,1052).

N,N-Phthaloyl-O^t-tosyl-L-aminoalkohole **25a-d** [5]. Zu einer Lsg. von **24a-d** (12,43 mmol) und TsCl (2,86 g, 15,0 mmol) in 40 ml H₂O-freiem CHCl₃ wird jeweils bei 0° Pyridin (2,9 ml, 2,77 g, 35,0 mmol) getropft (farblos → gelb). Es wird über Nacht bei RT. gerührt, dann 1mal mit 40 ml 10% HCl-Lsg. und 2mal mit je 50 ml H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, 15 × 2 cm, CH₂Cl₂; DC: R_f 0,30-0,35 (**25a-c**), 0,1 (**25d** und D-Isomer)). Das Reaktionsprodukt erstarrt mit Ausnahme von **25b** nach längerer Lagerung (6-8 Wochen) bei -20° zu einem farblosen Festkörper, welcher aus Et₂O/Petroleum-ether (40-60°) 2:1 umkristallisiert wird.

(+)-N,N-Phthaloyl-O^t-tosyl-L-valinol (**25a**). 4,76 g (99,9%). Schmp. 45-47°. [α]_D²⁰ = +11,5 (c = 1,658, EtOH). IR (Film): 3460, 3080, 3060, 3030 (Aryl-H), 2965, 2925, 2870 (Alkyl-H), 1770, 1705 (C=O), 1590, 1490, 1465, (arom. C=C), 1385, 1355m, 1190 (S=O), 1095, 1060, 1020, 970, 880, 860, 815, 720, 660. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,80, 1,02 (2d, J = 6,9, 2 Me-C(3)); 2,32 (s, arom. Me); 4,10 (dt, J(2,3) = 3,3, J(2,1) = 9,9, H-C(2)); 4,38 (dd, J = 3,8, 10,7, 1 H-C(1)); 4,70 (dd, J = 10,7, 10,7, 1 H-C(1)); 7,15 (d, J = 6,9, 2 H_m); 7,65 (d, J = 7,0, 2 H_e); 7,77 (m, H-C(3'), H-C(4'), H-C(5'), H-C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 19,72, 20,11 (-, 2s, 2 Me-C(3)); 21,60 (-, C(3)); 27,56 (-, arom. Me); 56,60 (-, C(2)); 67,82 (+, C(1)); 123,3 (-, C(3'), C(6')); 127,7 (-, 2 C_e); 129,8 (-, 2 C_m); 131,5

(+, C(1'), C(2'')); 132,8 (+, C_p); 134,0 (–, C(4'), C(5'')); 144,8 (+, C_{ipso}); 168,0 (+, 2 C=O). MS: 387 (5,6, M⁺), 344 (2,0), 232 (9,6, [C₁₃H₁₄NO₃]⁺), 2,15 (15,6, [C₁₃H₁₃NO₂]⁺), 202 (100, [C₁₂H₁₂NO₂]⁺), 160 (22,5, C₉H₆NO₂]⁺), 155 (30,2, [C₇H₇SO₂]⁺), 148 (23,6, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (20,3), 91 (40,6, [C₇H₇]⁺), 55 (13,1). HA-MS: 387,1140 (C₂₀H₂₁NO₅S, ber. 387,1140).

(+)-N,N-Phthaloyl-O¹-tosyl-L-leucinol (**25b**): 2,84 g (56,9%). [α]_D²⁰ = +13 (c = 2, EtOH). IR (Film): 3480, 3110, 3065, 3040 (Aryl-H), 2960, 2935, 2880, (Alkyl-H), 1780, 1710 (C=O), 1600, 1495, 1470, (arom. C=C), 1385, 1370, 1190, 1180 (S=O), 1095, 1060, 980, 950, 830, 815, 790, 720, 660. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85, 0,90 (2d, J = 5,5, 2 Me–C(4)); 1,45 (m, CH₂(3)); 2,00 (m, H–C(4)); 2,35 (s, arom. Me); 4,20 (m, H–C(2)); 4,60 (m, CH₂(1)); 7,20 (d, J = 8,4, 2 H_m); 7,65 (d, J = 8,4, 2 H_o); 7,77 (m, H–C(3'), H–C(4'), H–C(5'), H–C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,49, 21,57 (–, 2s, 2 Me–C(4)); 22,95 (–, C(4)); 24,87 (–, arom. Me); 36,78 (+, C(3)); 48,64 (–, C(2)); 69,19 (+, C(1)); 123,2 (–, C(3'), C(6')); 127,7 (–, 2 C_o); 129,8 (–, 2 C_m); 131,5 (+, C(1'), C(2'')); 132,7 (+, C_p); 134,1 (–, C(4'), C(5'')); 144,8 (+, C_{ipso}); 167,9 (+, 2 C=O). MS: 401 (12,0, M⁺), 246 (6,8), 229 (9,8), 216 (100, [C₁₃H₁₄NO₂]⁺), 174 (21,6, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (67,6, [C₈H₆NO₂]⁺), 148 (11,2, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (10,1), 91 (20,3, [C₇H₇]⁺). HA-MS: 401,1295 (C₂₁H₂₃NO₅S, ber. 401,1297).

(+)-N,N-Phthaloyl-O¹-tosyl-L-isoleucinol (**25c**): 2,12 g (42,6%). Schmp. 48–50°. [α]_D²⁰ = +15,9 (c = 1,952, EtOH). IR (Film): 3480, 3110, 3090, 3060 (Aryl-H), 3000, 2955, 2900 (Alkyl-H), 1775, 1710 (C=O), 1600, 1495, 1465, (arom. C=C), 1390, 1365, 1190, 1175 (S=O), 1095, 1070, 1025, 970, 845, 820, 790, 725, 665. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,78 (t, J = 7,4, Me(5)); 0,97 (d, J = 6,8, Me–C(3)); 1,00 (m, 1 H–C(4)); 1,30 (m, 1 H–C(4)); 2,15 (m, H–C(3)); 2,35 (s, arom. Me); 4,20 (dt, J(2,3) = 4,0, J(2,1) = 10,2, H–C(2)); 4,40 (dd, J = 10,8, 4,2, 1 H–C(1)); 4,72 (dd, J = 10,8, 10,8 1 H–C(1)); 7,16 (d, J = 8,5, 2 H_m); 7,62 (d, J = 8,6, 2 H_o); 7,75 (m, H–C(3'), H–C(4'), H–C(5'), H–C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 9,93 (–, C(5)); 15,86 (–, Me–C(3)); 21,37 (–, arom. Me); 25,40 (+, C(4)); 32,90 (–, C(3)); 54,82 (–, C(2)); 67,71 (+, C(1)); 123,0 (–, C(3'), C(6')); 127,5 (–, 2 C_o); 129,5 (–, 2 C_m); 131,2 (+, C(1'), C(2'')); 132,4 (+, C_p); 133,9 (–, C(4'), C(5'')); 144,5 (+, C_{ipso}); 167,8 (+, 2 C=O). MS: 401 (14,9, M⁺), 344 (3,24, [M – C₄H₉]⁺), 246 (7,5), 229 (28,5), 216 (100, [C₁₀H₁₄NO₂]⁺), 174 (10,7, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (70,0, [C₉H₆NO₂]⁺), 155 (40,7, [C₇H₇SO₂]⁺), 148 (25,4, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (20,0), 91 (48,2, [C₇H₇]⁺), 41 (19,6). HA-MS: 401,1295 (C₂₁H₂₃NO₅S, ber. 401,1297).

(–)-N,N-Phthaloyl-O¹-tosyl-L-phenylalaninol (**25d**): 4,91 g (90,7%). Schmp. 78–80°. [α]_D²⁰ = –87 (c = 2, EtOH). IR (KBr): 3480, 3100, 3070, 3040 (Aryl-H), 2945, 2880 (Alkyl-H), 1785, 1720 (C=O), 1605, 1500, 1470 (arom. C=C), 1195, 1180 (S=O), 1100, 985, 835, 725, 667, 567, 550, 215. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,30 (s, arom. Me); 3,12 (m, CH₂(3)); 4,28 (m, H–C(2)); 4,73 (m, CH₂(1)); 7,13 (m, 2 H_m, Ph); 7,65 (m, 2 H_o, H–C(3'), H–C(4'), H–C(5'), H–C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,49 (–, arom. Me); 34,42 (–, C(3)); 51,39 (–, C(2)); 68,17 (+, C(1)); 123,1 (–, C(3'), C(6')); 126,8 (–, 2 C_o of Ph); 127,6 (–, 2 C_o); 128,5 (–, C_p of Ph); 128,7 (–, 2 C_m of Ph); 129,7 (–, 2 C_m); 131,2 (+, C(1'), C(2'')); 132,5 (+, C_p); 133,9 (–, C(4'), C(5'')); 136,0 (+, C_{ipso} of Ph); 144,7 (+, C_{ipso}); 167,6 (+, 2 C=O). MS: 435 (0,05, M⁺), 344 (1,22, [M – C₇H₇]⁺), 288 (8,2), 263 (32,9, [C₁₇H₁₃NO₂]⁺), 250 (12,4), 232 (9,4), 172 (8,5), 155 (60,6, [C₇H₇SO₂]⁺), 148 (66,8, [C₈H₆NO₂]⁺), 133 (38,8), 116 (93,4, [C₉H₈]⁺), 91 (100, [C₇H₇]⁺). Anal. ber. für C₂₄H₂₁NO₅S (435,494): C 66,19, H 4,86, N 3,22; gef.: C 66,14, H 4,90, N 3,34.

(+)-N,N-Phthaloyl-O¹-tosyl-D-phenylalaninol: Aus (+)-N,N-Phthaloyl-D-phenylalaninol, 2,24 g (41,4%). Schmp. 78–80°. [α]_D²⁰ = +87,5 (c = 2, EtOH). IR (KBr): 3480, 3120, 3070, 3040 (Aryl-H), 2950, 2930, 2880 (Alkyl-H), 1775, 1710 (C=O), 1660, 1500, 1470 (arom. C=C), 1395, 1380, 1195, 1180 (S=O), 1120, 985, 835, 725, 665, 550. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,32 (s, arom. Me); 3,15 (m, CH₂(3)); 4,30 (m, H–C(2)); 4,75 (m, CH₂(1)); 7,13 (m, 2 H_m, Ph); 7,70 (m, 2 H_o, H–C(3'), H–C(4'), H–C(5'), H–C(6')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 21,44 (–, arom. Me); 34,52 (–, C(3)); 51,47 (–, C(2)); 68,21 (+, C(1)); 123,1 (–, C(3'), C(6')); 126,9 (–, 2 C_o of Ph); 127,7 (–, 2 C_o); 128,5 (–, C_p of Ph); 128,7 (–, 2 C_m of Ph); 129,7 (–, 2 C_m); 131,4 (+, C(1'), C(2'')); 132,8 (+, C_p); 133,8 (–, C(4'), C(5'')); 136,1 (+, C_{ipso} of Ph); 144,7 (+, C_{ipso}); 167,6 (+, 2 C=O). MS: 435 (0,60, M⁺), 344 (1,80, [M – C₇H₇]⁺), 288 (8,1), 263 (30,1, [C₁₇H₁₃NO₂]⁺), 250 (12,0), 232 (9,4), 172 (8,5), 155 (62,2, [C₇H₇SO₂]⁺), 148 (66,0, [C₈H₆NO₂]⁺), 133 (38,1), 116 (91,8, [C₉H₈]⁺), 91 (100, [C₇H₇]⁺). Anal. ber. für C₂₄H₂₁NO₅S (435,494): C 66,19, H 4,86, N 3,22; gef.: C 66,20, H 4,80, N 3,30.

(+)-[(3S)-3-Alkyl- bzw. 3-Benzyl-3,5-dihydro-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (**26a-d**). Na (0,46 g, 20 mmol) in mehreren kleinen, krustenfreien Stückchen und Diethylphosphonat (1,60 ml, 1,70 g, 12 mmol) werden in 50 ml H₂O-freiem Toluol 2 h auf 85° erhitzt, bis die H₂-Entwicklung beendet ist. Nach Entfernen des festen Na wird **25a-d** (7,74 mmol) zugegeben und jeweils 16 h unter Rückfluss erhitzt, nach Abkühlen auf RT. das NaOTos abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der gelbe, ölige Rückstand mittels SC gereinigt (AcOEt, Kieselgel 15 × 2 cm; DC: R_f 0,55 (**26a-c**), 0,65 (**26d** und D-Isomer)): **26a-d** als gelbe, zähe Öle, die nicht kristallisieren.

(+)-[(3S)-3,5-Dihydro-3-isopropyl-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (**26a**): 1,85 g (67,6%). [α]_D²⁰ = +18,4 (c = 2,5, EtOH). IR (Film): 3080, 3050 (Aryl-H), 2970, 2940, 2900, 2870

(Alkyl-H), 1775, 1720 (C=O), 1610, 1465 (arom. C=C), 1390, 1370, 1335, 1300, 1255 (P=O), 1160, 1130, 1095, 1015 (P–O-Alkyl), 965, 865, 760, 570. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90, 1,20 (2d, *J* = 5,6, Me₂CH); 1,13, 1,39 (2t, *J* = 6,7, 2 MeCH₂O); 2,40 (m, Me₂CH); 3,67 (m, H–C(3)); 4,05 (m, 1 H–C(2), 1 MeCH₂O); 4,30 (m, 1 MeCH₂O); 4,57 (m, H–C(2)); 7,55 (m, H–C(7), H–C(8)); 7,78 (m, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,34, 16,57 (–, 2d, ³J(P,C) = 5,3, MeCH₂O); 19,02, 21,40 (–, 2s, Me₂CH); 32,17 (–, Me₂CH); 63,69 (–, C(3)); 63,75, 64,16 (+, 2d, ²J(P,C) = 20,8, 2 MeCH₂O); 77,17 (+, C(2)); 96,80 (+, d, ¹J(P,C) = 203,0, C(9b)); 124,5 (–, C(9)); 124,8 (–, C(6)); 130,4 (–, C(8)); 132,6 (+, d, ³J(P,C) = 3,12, C(5a)); 133,0 (–, C(7)); 143,1 (+, d, *J*(P,C) = 10,4, C(9a)); 174,7 (+, d, ⁴J(P,C) = 10,7, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +13,5. MS: 353 (0,72, M⁺), 230 (3,6), 216 (100, [C₁₃H₁₄NO₂]⁺), 174 (9,7, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (25,1, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (14,1, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (15,0), 41 (12,1). HA-MS: 353,1393 (C₁₇H₂₄NO₃P, ber. 353,1392).

(+)-/(3S)-2,3-Dihydro-3-(2'-methylpropyl)-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (**26b**): 2,42 g (85,2%). [α]_D²⁰ = +24,1 (*c* = 2,03, EtOH). IR (Film): 3070, 3050 (Aryl-H), 2980, 2960, 2930, 2910, 2870 (Alkyl-H), 1780, 1730 (C=O), 1620, 1475 (arom. C=C), 1395, 1370, 1340, 1305, 1260 (P=O), 1170, 1105, 1040 (P–O-Alkyl), 990, 960, 880, 810, 775. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,01, 1,10 (2d, *J* = 6,3, 2 Me–C(2')); 1,13, 1,42 (2t, *J* = 6,8, 2 MeCH₂O); 1,55 (ddd, Zuordnung von *J* nicht eindeutig, 1 H–C(1')); 1,85 (m, H–C(2')); 2,20 (ddd, Zuordnung von *J* nicht eindeutig, 1 H–C(1')); 4,05 (m, H–C(3), 1 H–C(2)); 4,25 (m, 1 H–C(2), 1 MeCH₂O); 4,52 (m, 1 MeCH₂O); 7,60 (m, H–C(7), H–C(8)); 7,78 (m, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,10, 16,32 (–, 2d, ³J(P,C) = 5,3, MeCH₂O); 22,10, 22,90 (–, 2s, 2 Me–C(2')); 25,73 (–, C(2')); 42,51 (+, C(1')); 55,54 (–, C(3)); 63,39, 63,80 (+, 2d, ²J(P,C) = 7,0, 2 MeCH₂O); 77,45 (+, C(2)); 97,20 (+, d, ¹J(P,C) = 204,4, C(9b)); 142,2 (–, C(9)); 124,6 (–, C(6)); 130,7 (–, C(8)); 132,4 (+, d, ³J(P,C) = 3,4, C(5a)); 132,8 (–, C(7)); 143,0 (+, d, ²J(P,C) = 10,7, C(9a)); 174,5 (+, d, ⁴J(P,C) = 10,5, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +13,7. MS: 367 (0,55, M⁺), 231 (14,9), 230 (100, [C₁₄H₁₆NO₂]⁺), 174 (13,1, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (30,3, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (11,0, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (11,6), 83 (8,0), 41 (7,4). HA-MS: 367,1551 (C₁₈H₂₆NO₃P, ber. 367,1549).

(+)-/(3S)-3,5-Dihydro-3-(1'-methylpropyl)-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (**26c**): 2,20 g (77,5%). [α]_D²⁰ = +22,9 (*c* = 3,71, EtOH). IR (Film): 3070, 3050, 3030 (Aryl-H), 2960, 2930, 2910, 2870 (Alkyl-H), 1770, 1715 (C=O), 1610, 1465 (arom. C=C), 1390, 1365, 1335, 1295, 1255 (P=O), 1180, 1095, 1020 (P–O-Alkyl), 840, 790, 755, 720, 570, 350. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,87 (d, *J* = 6,8, Me–C(1')); 1,10 (m, Me(3'), CH₂(2'), 1 MeCH₂O); 1,40 (t, *J* = 7,1, 1 MeCH₂O); 2,20 (m, H–C(1')); 3,80 (m, H–C(3)); 4,05 (m, 1 H–C(2), 1 MeCH₂O); 4,30 (m, 1 MeCH₂O); 4,60 (m, 1 H–C(2)); 7,60 (m, H–C(7), H–C(8)); 7,78 (m, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 10,95 (–, C(3)); 15,15 (–, Me–C(1')); 16,12, 16,49 (–, 2d, ³J(P,C) = 5,3, 2 MeCH₂O); 25,56 (+, C(2')); 38,24 (–, C(1')); 62,50 (–, C(3)); 63,53, 63,80 (+, 2d, ²J(P,C) = 7,0, 2 MeCH₂O); 77,06 (+, C(2)); 97,47 (+, d, ¹J(P,C) = 205,4, C(9b)); 123,1 (–, C(9)); 124,3 (–, C(6)); 130,8 (–, C(8)); 132,5 (+, d, ³J(P,C) = 3,3, C(5a)); 132,9 (–, C(7)); 143,1 (+, d, ²J(P,C) = 10,5, C(9a)); 174,7 (+, d, ⁴J(P,C) = 10,5, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +13,5. MS: 367 (2,01, M⁺), 310 (24,0, [C₁₄H₁₇NO₃P]⁺), 231 (14,9), 230 (100, [C₁₄H₁₆NO₂]⁺), 174 (25,8, [C₁₀H₈NO₂]⁺), 160 (22,9, [C₉H₆NO₂]⁺), 148 (14,3, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (20,9), 83 (12,6), 55 (13,0), 41 (13,2). HA-MS: 367,1551 (C₁₈H₂₆NO₃P, ber. 367,1549).

(–)-/(3S)-3-Benzyl-3,5-dihydro-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester (**26d**): 1,08 g (34,8%). [α]_D²⁰ = –10,5 (*c* = 2, EtOH). IR (Film): 3070, 3030 (Aryl-H), 2980, 2940, 2910 (Alkyl-H), 1725 (C=O), 1610, 1495, 1470 (arom. C=C), 1395, 1370, 1335, 1300, 1280, 1260 (P=O), 1025 (P–O-Alkyl), 970, 940, 760, 720, 700. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,13 (t, *J* = 7,2, 1 MeCH₂O); 1,42 (t, *J* = 7,0, 1 MeCH₂O); 3,30 (dd, *J* = 8,3, 14,0, 1 H, PhCH₂); 3,55 (dd, *J* = 5,8, 14,0, PhCH₂); 4,10 (m, MeCH₂O); 4,30 (m, 1 MeCH₂O, H–C(3), 1 H–C(2)); 4,60 (m, 1 H–C(2)); 7,30 (m, Ph); 7,58 (m, H–C(7), H–C(8)); 7,75 (m, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,26, 16,47 (–, 2d, ³J(P,C) = 5,6, 2 MeCH₂O); 39,84 (+, PhCH₂); 57,81 (–, C(3)); 63,69, 63,97 (+, 2d, ²J(P,C) = 7,4, 2 MeCH₂O); 77,03 (+, C(2)); 97,50 (+, d, ¹J(P,C) = 204,6, C(9b)); 124,5 (–, C(9)); 124,7 (–, C(6)); 126,5 (–, C_p); 128,4 (–, 2 C_p); 129,2 (–, 2 C_p); 130,8 (–, C(8)); 132,4 (+, d, ³J(P,C) = 3,5, C(5a)); 133,0 (–, C(7)); 137,7 (+, C_{ipso}); 143,0 (+, d, ²J(P,C) = 10,5, C(9a)); 174,3 (+, d, ⁴J(P,C) = 10,2, C(5)). ³¹P-NMR (CDCl₃): +13,7. MS: 401 (0,90, M⁺), 310 (1,22, [C₁₄H₁₇NO₃P]⁺), 264 (100, [C₁₇H₁₄NO₂]⁺), 172 (9,7), 148 (30,1, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (12,1), 117 (68,4, [C₉H₇]⁺), 91 (36,7, [C₇H₇]⁺), 65 (5,2). HA-MS: 401,1394 (C₂₁H₂₄NO₃P, ber. 401,1392).

(+)-/(3R)-3-Benzyl-3,5-dihydro-5-oxooxazol[2,3-a]isoindol-9b(2H)-yl]phosphonsäure-diethylester. Aus (+)-*N,N*-Phthaloyl-*O*¹-tosyl-D-phenylalaninol, 2,25 g (72,5%). [α]_D²⁰ = +10,5 (*c* = 2, EtOH). IR (Film): 3070, 3030 (Aryl-H), 2985, 2930, 2910 (Alkyl-H), 1730 (C=O), 1660, 1610, 1495, 1470 (arom. C=C), 1395, 1365, 1335, 1300, 1255 (P=O), 1025 (P–O-Alkyl), 970, 940, 760, 720, 700. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,13 (t, *J* = 6,5, 1 MeCH₂O); 1,42 (t, *J* = 6,7, 1 MeCH₂O); 3,30 (dd, *J* = 9,1, 14,2, 1 H, PhCH₂); 3,57 (dd, *J* = 5,7, 14,2, 1 H, PhCH₂); 4,10 (m, 1 MeCH₂O); 4,35 (m, 1 MeCH₂O, H–C(3), 1 H–C(2)); 4,62 (m, 1 H–C(2)); 7,30 (m, Ph); 7,55 (m, H–C(7), H–C(8)); 7,75 (m, H–C(6), H–C(9)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,33, 16,54 (–, 2d, ³J(P,C) = 5,4, MeCH₂O); 39,90 (+, PhCH₂); 57,88 (–, C(3)); 63,75, 64,00 (+, 2d, ²J(P,C) = 7,0, MeCH₂O); 77,07 (+, C(2)); 97,56 (+, d,

$J(\text{P,C}) = 204,2, \text{C}(9\text{b})$; 124,5 (–, C(9)); 124,8 (–, C(6)); 126,6 (–, C_p); 128,5 (–, 2 C_m); 129,2 (–, 2 C_o); 130,9 (–, C(8)); 132,6 (–, *d*, $^3J(\text{P,C}) = 5,3, \text{C}(5\text{a})$); 133,1 (–, C(7)); 137,8 (+, C_{ipso}); 143,1 (+, *d*, $^2J(\text{P,C}) = 10,7, \text{C}(9\text{a})$); 174,4 (+, *d*, $^4J(\text{P,C}) = 9,46, \text{C}(5)$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl₃): +13,7. MS: 401 (1,34, M⁺), 310 (3,8, [C₁₄H₁₇NO₂P]⁺), 264 (100, C₁₀H₁₄NO₂⁺), 172 (20,1), 148 (44,1, [C₈H₆NO₂]⁺), 130 (19,5), 117 (97,5, [C₉H₉]⁺), 91 (60,5, [C₇H₇]⁺), 65 (5,0). HA-MS: 401,1394 (C₂₁H₂₄NO₃P, ber. 401,1392).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Greulich, Dissertation, Universität Heidelberg, 1993; R. Neidlein, P. Greulich, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2545.
- [2] M. E. Duggan, D. S. Karanewsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2935.
- [3] B. A. Arbuzov, N. I. Rizpolozhenskii, *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Div. Chem. Sci.* **1954**, 593.
- [4] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 634.
- [5] K. Schwedlick, 'Organikum', Nachdruck der 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1981, S. 684.
- [6] G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2333.
- [7] B. Springs, P. Haake, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1165.
- [8] H. Mareci, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1982**, *48*, 158.
- [9] G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4292.
- [10] M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *36*, 1109.
- [11] H. Seki, K. Koga, H. Matsuo, S. Ohki, I. Matsuo, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 995.
- [12] G. Heller, P. Jacobson, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 1112.
- [13] S. Yamada, K. Koga, H. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1140.