

8. Synthesen neuer Phosphono-Analoga von Pantethein-Derivaten

von Richard Neidlein* und Sheng Li

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

In freundschaftlicher Erinnerung an Professor Dr. *Nicholas Alexandrou*,
Aristoteles-Universität Thessaloniki, Griechenland

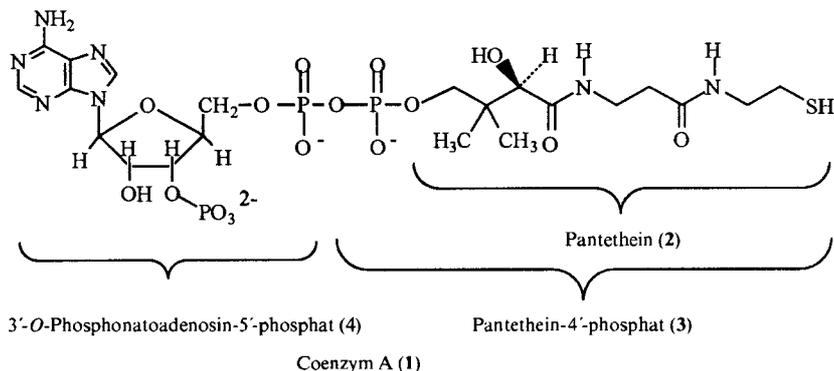
(16.IX.96)

Syntheses of New Phosphono Analogues of Pantetheine Derivatives

The phosphono analogues **5** and **13** of pantothenate 4'-(dibenzyl phosphate) and pantetheine 4'-(dibenzyl phosphate), respectively, are prepared as intermediates for the synthesis of a coenzyme-A phosphono analogue (*Schemes 1* and *2*). The synthesis of phosphono analogues **20** and **21** of oxapantetheine, which are structurally similar compounds to the phosphono analogue of pantetheine, is also described (*Scheme 3*).

Einleitung. – Phosphono- bzw. Phosphino-Analoga von natürlich vorkommenden Carbonsäure-Derivaten haben in letzter Zeit für die Synthese von neuen Wirkstoffen grosse Bedeutung erlangt [1–8]. So besitzen zum Beispiel Phosphonoessigsäure, Thio-phosphonoameisensäure und 2-Aminoethylphosphonsäure antivirale bzw. antibiotische Eigenschaften, die ihre Anwendung in der Chemotherapie finden [9–11]. Ihr Wirkungsmechanismus besteht darin, dass die Pyrophosphat-Analoga offensichtlich als 'falsche' Liganden an die Bindungsstelle der DNA-Polymerase binden. Dadurch wird der wirk-same natürliche Ligand verdrängt und damit die Virus-DNA-Polymerase selektiv ge-hemmt [12].

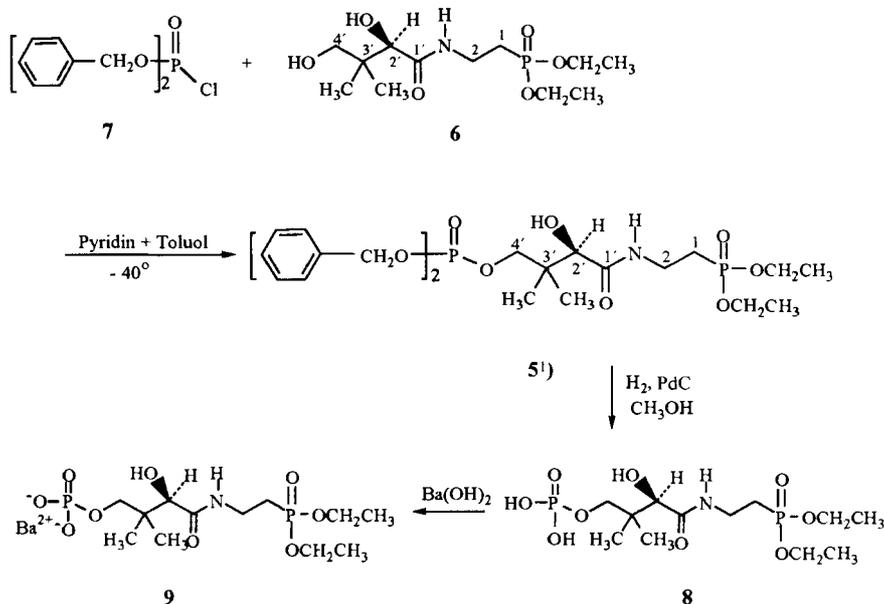
Gegenstand unserer Untersuchungen war bzw. ist die Herstellung von Phosphono-Analoga des Coenzym A (CoA, **1**), das für die Biotransformation in den Zellen von Organismen zentrale Bedeutung hat. Da **1** formal aus 3'-O-Phosphonatoadenosin-5'-di-phosphat und Pantethein (**2**) aufgebaut ist, stellen einige von uns kürzlich beschriebene Phosphono- bzw. Phosphino-Analoga von Pantethein [13] [14] interessante Edukte zur Herstellung von Phosphor-Analoga des Coenzym A dar.



Aufgrund der Biosynthese von CoA (**1**) durch enzymatische Verknüpfung von Pantethein-4'-phosphat (**3**) mit 3'-*O*-Phosphonatoadenosin-5'-phosphat (**4**) war es, entsprechend dieser Synthesestrategie, von primärem Interesse, die Phosphono-Analoga von Pantethein-4'-phosphat zugänglich zu machen. In der vorliegenden Arbeit wird der synthetische Weg zu den Phosphono-Analoga **5** und **13** des (Pantothensäure-ethylester)-4'-(dibenzyl-phosphats) bzw. des *S*-Benzylpantethein-4'-(dibenzyl-phosphats) beschrieben. Diese Verbindungen sollten aufgrund der möglicherweise gut erfolgenden Abspaltung der Benzyl-Gruppen zu den entsprechenden freien Phosphonsäuren ideale Edukte für die Umsetzung mit 3'-*O*-Phosphonatoadenosin-5'-phosphat **4** zum Phosphono-Analogen des Coenzym A sein.

Ergebnisse und Diskussion. – Die Synthese von **5**¹⁾ liess sich durch Reaktion des Phosphono-Analogen **6** des Pantothensäure-ethylesters mit Dibenzyl-phosphorochloridat (**7**) realisieren (*Schema 1*). Dabei wurde **7** *in situ* entsprechend *Kenner et al.* [15] aus Dibenzyl-phosphit und *N*-Chlorosuccinimid in H₂O-freiem Toluol bei 0° hergestellt. Die erhaltene Lösung wurde dann unter Inertgas mit 0,5 mol **6** in H₂O-freiem Pyridin bei –40° versetzt (s. *Exper. Teil*). Nach 20 h konnte **5** in 39,5% Ausbeute isoliert werden. Obwohl die Umsetzung mit einem Überschuss von **7** (2 equiv.) durchgeführt wurde und beide OH-Gruppen von **6** zum Bis-Phosphorsäure-ester reagieren könnten, wurde unter den angegebenen Bedingungen lediglich eine Verknüpfung in 4'-Position beobachtet. Der Angriff von **7** an der OH-Gruppe der 2'-Position wird möglicherweise durch sterische Einflüsse verhindert. Eine Identifizierung von **5** durch EI-Massenspektrometrie gelang

Schema 1



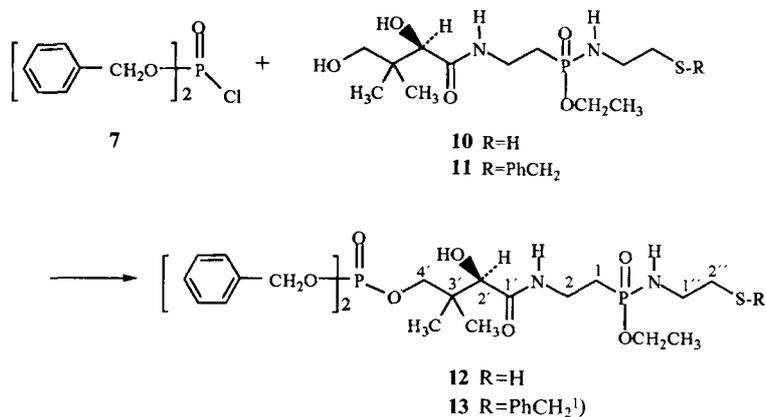
¹⁾ Die Numerierungen sind willkürlich (s. *Schema 1–3*); systematische Namen im *Exper. Teil*.

nicht. Dies ist für diese Verbindungsklasse bekannt [13] [14]. Erst durch Aufnahme eines FAB-Massenspektrums in einer Glycerin-Matrix bzw. in Glycerin-Matrix mit LiCl-Zusatz wurden Peaks bei m/z 572 ($[M + 1]^+$) bzw. m/z 578 ($[M + 7]^+$) erhalten.

Die bereits erwähnte Abspaltung der beiden Benzyl-Gruppen von **5** erfolgte durch Reduktion mit H_2 über Pd/C in guten Ausbeuten. Das dabei entstehende Dihydrogenphosphat **8** wurde sofort mit $Ba(OH)_2$ zum Barium-Salz **9** umgesetzt (Schema 1).

Zur Synthese des Phosphono-Analogen **12** des Pantethein-4'-(dibenzyl-phosphats) sollte die oben beschriebene Synthesestrategie auf die Umsetzung des Phosphono-Analogen **10** des Pantetheins mit **7** übertragen werden (Schema 2). Leider konnte bis jetzt – trotz Variation des Mengenverhältnisses der Reaktionspartner und der Temperatur – diese Verknüpfung nicht realisiert werden. Dabei könnte möglicherweise die ungeschützte SH-Gruppe die Ursache sein. Tatsächlich gelang die Reaktion von **7** mit dem *S*-Benzyl-geschützten Phosphono-Analogen **11** [13] zum *S*-Benzyl-Derivat **13** unter analogen Reaktionsbedingungen in befriedigenden Ausbeuten (Schema 2). Die Charakterisierung von **13** erfolgte durch FAB-MS und NMR-Spektroskopie.

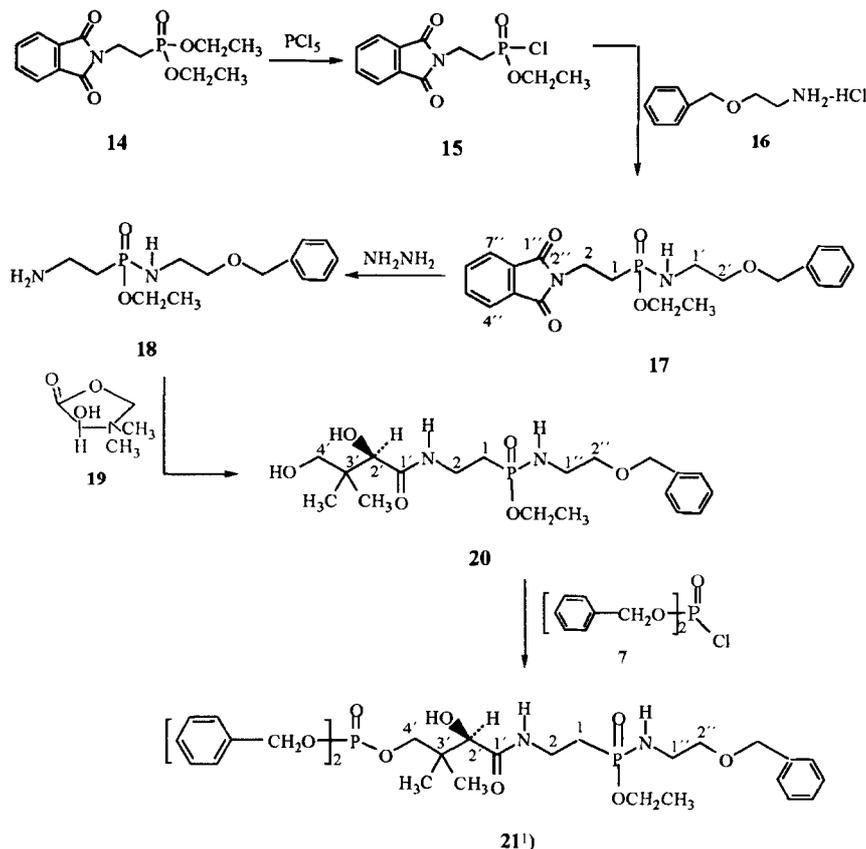
Schema 2



Unter den oben beschriebenen Bedingungen für die Umsetzung von **5** zu **8** wurden nur die Benzyl-Gruppen des Phosphorsäure-esters **13** reaktiv abgespalten. Die Spaltung der Benzylthio-Gruppe wurde deshalb mittels Na in flüssigem NH_3 versucht. Bisher waren diese Umsetzungsversuche jedoch nicht erfolgreich – Zersetzungsprodukte waren die Folge.

Im Zusammenhang mit Überlegungen zur Realisierung einer milden reduktiven Benzyl-Spaltung wurde das *O*-Benzyl-substituierte Phosphono-Analogue **21** des Oxa-pantethein-4'-(dibenzyl-phosphat) in Analogie zum oben beschriebenen Weg durch Reaktion von **7** mit dem *O*-Benzyl-substituierten Phosphono-Analogen **20** des Oxa-pantetheins synthetisiert (Schema 3). Entsprechend der Herstellung von **11** [13] konnte **20** unter analogen Reaktionsbedingungen sowie unter Verwendung von 2-(Benzyloxy)ethylaminhydrochlorid (**16**) und (–)-(*R*)-Pantolacton (**19**) in guten Ausbeuten aus **14** via **15**, **17** und **18** erhalten werden.

Schema 3



Der BASF AG, der Bayer AG und der Hoechst AG, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, des weiteren der BASF AG für die kostenlose Lieferung von (–)-(R)-Pantolacton, Frau U. Hertle, Frau Dr. M. Jochheim, Frau A. C. Bryant, M. Sc., sowie Herrn Dr. W. Kramer für die Aufnahme der NMR-Spektren, und den Herren H. Rudy und P. Weyrich für die Aufnahme der Massenspektren und die Ausführung 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-Geräte 1600, 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 Firma Bruker, Karlsruhe, und XL300 (¹H, 299,95 MHz; ¹³C, 75,43 MHz) der Firma Varian, Darmstadt. ³¹P-NMR-Spektren: Jeol-FX-90Q (121,42 MHz) mit H₃PO₄ als externem Standard. Massenspektren (m/z (rel. %)): doppelfokussierendes Massenspektrometer 311A der Fa. Varian, Bremen; Ionisationsenergie 80 eV. Elementaranalysen: automatischer Mikroanalysator, Typ CHN-G-R-S der Fa. Heraeus, Hanau.

Die Verbindungen **6**, **10**, **11** sowie **14** und **15** wurden gemäss [13] hergestellt.

(+)-Dibenzyl- $\{ (3R)-4-\{ [2-(diethoxyphosphoryl)ethyl]amino \}-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxobutyl \}$ -phosphat (**5**). Zu einer Lsg. von 8,39 g (32,0 mmol) Dibenzyl-phosphit in 50 ml H₂O-freiem Toluol werden 4,27 g (32,0 mmol) *N*-Chlorosuccinimid bei 0° gegeben. Nach 1 h Rühren wird das entstandene Succinimid abfiltriert. Das Filtrat (7 in Toluol) wird innerhalb 20 min zu einer Lsg. von 4,90 g (15,7 mmol) **6** in 200 ml H₂O-freiem Pyridin bei -40° getropft, dann über 20 h stehen gelassen, wobei die Temp. bis -10° ansteigt. Anschliessend werden 50 ml H₂O zugegeben und alle Lsgm. i. V. bei 40° abgezogen. Der Rückstand wird in 100 ml CHCl₃ aufgenommen und die Lsg. mit 3 × 100 ml 2N H₂SO₄, 3 × 100 ml 10% NaHCO₃-Lsg. und 3 × 100 ml ges. Na₂SO₄-Lsg. ausgeschüttelt und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Abdestillieren des CHCl₃ i. V. wird der Rückstand mittels SC gereinigt (Kieselgel, 6 × 30 cm, Aceton/AcOEt 1:3; R_f (DC) 0,32); 3,54 g (39,5%) **5**. Hellgelbes, zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +14,28$ (EtOH). IR (Film): 3335 (NH, OH), 3065, 3030 (C–H, arom.), 2980, 2905 (C–H, aliph.), 1770, 1720, 1660 (C=O), 1520, 1215 (P=O), 1075, 1020, 890. ¹H-NMR (CDCl₃)¹: 0,81, 1,10 (2s, 2 Me–C(3')); 1,33 (2t, 2 MeCH₂O); 2,00 (m, ²J(P,H) = 20,7, 2 H–C(1)); 3,55 (m, 2 H–C(2), OH); 3,94 (s, H–C(2')); 3,95–4,15 (m, 2 MeCH₂O, 2 H–C(4')); 5,02 (m, 2 PhCH₂O); 7,25–7,35 (m, 2 Ph); 7,41 (t, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃)¹: 16,40, 18,39 (2d, ⁴J(P,C) = 3,5, 2 Me–C(3')); 21,13 (s, MeCH₂O); 25,98 (d, ¹J(P,C) = 139,7, C(1)); 33,01 (d, ²J(P,C) = 18,7, C(2)); 39,49 (d, ³J(P,C) = 12,5, C(3')); 61,87 (d, ²J(P,C) = 21,7, MeCH₂O); 69,74 (d, ²J(P,C) = 22,6, C(4')); 73,51 (s, PhCH₂); 73,80 (s, C(2')); 127,6–128,7 (m, C_o, C_m, C_p); 135,6 (s, C_{ipso}); 172,2 (d, ⁴⁺⁵J(P,C) = 5,8, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): 0,035 (J = 10,7, P(O)O₃); 27,41 (J = 12,3, P(O)O₂). MS: kein M⁺, 463 (0,2), 328 (0,09), 315 (0,08), 277 (12), 215 (9,3), 180 (10), 91 (100), 65 (14), 45 (8,0). FAB-MS: Glycerin-Matrix: 572 ([M + 1]⁺); (Glycerin + LiCl)-Matrix: 578 ([M + 7]⁺). Anal. ber. für C₂₆H₃₉NO₉P₂ (571,54): C 54,64, H 6,88, N 2,45; gef.: C 54,49, H 6,86, N 2,42.

(+)-Barium- $\{ (3R)-4-\{ [2-(diethoxyphosphoryl)ethyl]amino \}-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxobutyl \}$ -phosphat (**9**). Eine Lsg. von 2,10 g (3,67 mmol) **5** in 50 ml 90% MeOH wird bei RT. unter Zugabe von 1 g 10% Pd/C durch H₂-Gas reduziert. Nach 30 min wird der Katalysator abfiltriert und die Lsg. eingedampft. Der Rückstand **8** wird in 50 ml H₂O aufgenommen und mittels Ionenaustausch (6 ml Amberlite IR-120 (H⁺)) über eine Säule gereinigt. Die erhaltene Lsg. wird mit 0,1N Ba(OH)₂-Lsg. bis zu pH 7,3 neutralisiert, das H₂O i. V. abdestilliert, der Rückstand in 10 ml MeOH aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Et₂O ausgefällt: **9** (1,18 g, 61,3%). Hellorange Kristalle. Schmp. 157–159°. $[\alpha]_D^{20} = +14,16$ (EtOH). FAB-MS: Glycerin-Matrix: 527 ([M + 1]⁺); (Glycerin + LiCl)-Matrix: 533 ([M + 7]⁺).

(+)-Dibenzyl- $\{ (3R)-4-\{ [2-(benzylthio)ethyl]amino \}ethoxyphosphoryl \}ethyl \}$ -phosphat (**13**). Aus 4,85 g (18,5 mmol) Dibenzyl-phosphit, 2,47 g (18,5 mmol) *N*-Chlorosuccinimid und 4,0 g (9,23 mmol) **11** in Analogie zur Herstellung von **5**. SC (Kieselgel, 20 × 4 cm, Aceton/AcOEt 1:3; R_f (DC) 0,10); 3,02 g (47,2%) **13**. Zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +16,33$ (EtOH). IR (Film): 3285 (NH, OH), 3065, 3030 (C–H, arom.), 2980 (C–H, aliph.), 1735, 1665 (C=O), 1525, 1500, 1245, 1215 (P=O), 1015, 890. ¹H-NMR (CDCl₃)¹: 0,85, 1,05 (2s, 2 Me–C(3')); 1,27 (t, MeCH₂O); 1,90 (m, ²J(P,H) = 15,2, 2 H–C(1)); 2,52 (t, 2 H–C(2')); 3,00 (m, 2 H–C(1')); 3,20 (m, OH); 3,40–3,62 (m, 2 H–C(2), PhCH₂S, NH); 3,90 (m, 2 H–C(4')); 4,00–4,12 (m, MeCH₂O, H–C(2')); 5,02 (m, 2 PhCH₂O); 7,20–7,40 (m, 3 Ph); 7,45 (m, NH). ¹³C-NMR (CDCl₃)¹: 16,28, 18,78 (2d, ⁴J(P,C) = 2,4, 2 Me–C(3')); 21,08 (s, MeCH₂O); 26,30, 28,35 (2d, ¹J(P,C) = 125,8, C(1)); 33,22 (d, ²J(P,C) = 21,5, C(2)); 33,46 (d, ²J(P,C) = 22,0, C(1')); 33,55 (s, C(2')); 35,81 (s, PhCH₂S); 39,50 (d, ³J(P,C) = 12,7, C(3')); 60,02 (d, ²J(P,C) = 32,1, MeCH₂O); 69,60 (d, ²J(P,C) = 22,6, C(4')); 73,61 (d, ²J(P,C) = 6,5, PhCH₂O); 73,75 (s, C(2')); 127,1, 127,8, 127,9, 128,6, 128,8 (5s, C_o, C_m und C_p (PhCH₂O, PhCH₂S)); 135,6 (s, C_{ipso} (PhCH₂O)); 138,0 (s, C_{ipso} (PhCH₂O)); 172,3 (d, ⁴⁺⁵J(P,C) = 6,1, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): 0,052 (J = 12,5, P(O)O₃); 32,78 (J = 12,1, P(O)O(N)). MS: kein M⁺, 432 (0,7), 414 (2,2), 323 (9,6), 277 (3,1), 266 (20), 180 (18), 164 (32), 136 (58), 91 (100), 71 (80), 43 (88). FAB-MS: Glycerin-Matrix: 693 ([M + 1]⁺); (Glycerin + LiCl)-Matrix: 699 ([M + 7]⁺). Anal. ber. für C₃₃H₄₆N₂O₈P₂S (692,75): C 57,22, H 6,69, N 4,04, S 4,63; gef.: C 57,39, H 6,70, N 4,01, S 4,60.

N- $[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-(2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-indol-2-yl)phosphonamid-säure-ethylester$ (**17**). Eine Lsg. von frisch synthetisiertem 2-Phthalimidoethyl-phosphonochloridsäure-ethylester (**15**; 51,4 mmol) in 60 ml H₂O-freiem CHCl₃ wird bei 0° innerhalb von 20 min zu einer Lsg. von 9,76 g (52,0 mmol) 2-(Benzyloxy)ethylaminhydrochlorid (**16**) und 11,1 g (0,11 mol) Et₃N in 100 ml H₂O-freiem CHCl₃ getropft. Dann wird 6 h bei RT. gerührt. Daraufhin wird mit 2 × 300 ml H₂O, 2 × 200 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 2 × 200 ml ges. Na₂SO₄-Lsg. ausgeschüttelt. Nach Trocknen der org. Phase (Na₂SO₄) wird das Lsgm. abgedampft und der Rückstand mittels SC gereinigt (Kieselgel, 25 × 6 cm, Aceton/AcOEt 1:3; R_f (DC) 0,25). Das Produkt **17** fällt zunächst als hellgelbes Öl an, welches nach langsamem Abkühlen und Lagern bei -20° auskristallisiert: 14,2 g (66,3%). Farblose Kristalle. Schmp. 45–46°. IR (KBr): 3090, 3060 (C–H, arom.), 2980, 2930 (C–H, aliph.), 1770, 1710, 1615 (C=O), 1500, 1440, 1360, 1240, 1210 (P=O), 1080, 1040, 950. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,10 (t, MeCH₂O); 2,15 (m, ²J(PH) = 17,1, 2 H–C(1)); 3,20 (m, 2 H–C(1')); 3,30 (m, NH); 3,56 (t, 2 H–C(2)); 3,95 (m, 2 H–C(2), MeCH₂O); 4,55 (s, PhCH₂); 7,30 (m, Ph); 7,70 (m, H–C(5''), H–C(6'')); 7,82 (m, H–C(4''), H–C(7'')). ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,11 (d,

$^3J(\text{P,C}) = 7.0$, MeCH_2O); 26,67 (d , $^1J(\text{P,C}) = 129,2$, $\text{C}(1)$); 32,44 (d , $^3J(\text{P,C}) = 2,6$, $\text{C}(2)$); 40,90 (s , $\text{C}(1')$); 59,62 (d , $^2J(\text{P,C}) = 6,8$, MeCH_2O); 70,87 (d , $^3J(\text{P,C}) = 3,7$, $\text{C}(2')$); 73,17 (s , PhCH_2); 123,3 (s , C_p); 127,7, 127,8, 128,4 ($3s$, C_o , C_m , $\text{C}(4')$, $\text{C}(7'')$); 132,2 (s , $\text{C}(3'a)$, $\text{C}(7'a)$); 134,0 (s , $\text{C}(5'')$, $\text{C}(6'')$); 138,0 (s , C_{ipso}); 168,1 (s , $\text{C}=\text{O}$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 30,68. MS: 416 (1,4, M^+), 325 (1,4), 310 (14), 266 (100), 238 (66), 174 (8,1), 160 (9,2), 130 (56), 91 (62), 77 (6,2), 65 (6,4), 44 (19). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ (416,41): C 60,57, H 6,05, N 6,73; gef.: C 60,46, H 6,03, N 6,74.

(+)-*N*-*N*'-2-(*Benzyloxyethyl*)-2- $\{[2\text{R}$]-2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl-1-oxobutyl $\}$ amino $\}$ ethylphosphonamid-säure-ethylester (**20**). Aus 10,8 g (25,9 mmol) **17** und 2,00 g (40,0 mmol) Hydrazin-hydrat (100%) in Analogie zur Herstellung von **11** [13] werden zunächst 4,60 g (16,1 mmol, 62,2%) **18** hergestellt, welche mit 2,10 g (16,2 mmol) (–)-*R*-Pantolacton (**19**) weiter zum Produkt reagieren. SC (Kieselgel, 20×2 cm, Aceton/AcOEt 1:3; R_f (DC) 0,15): 6,22 g (92,2%) **20**. Hellgelbes, zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +27,88$ (EtOH). IR (Film): 3465, 3220 (NH, OH), 3085, 3060 (C–H, arom.), 2980, 2930 (C–H, aliph.), 1770, 1710, 1615 (C=O), 1440, 1360, 1205 (P=O), 1075, 1040, 955, 720. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 0,82, 0,84 ($2s$, 2 Me–C(3')); 1,18 (t , MeCH_2O); 1,80 (m , $^2J(\text{P,H}) = 14,7$, 2 H–C(1)); 2,95 (m , 2 H–C(1')); 3,20–3,35 (m , 2 H–C(4'), 2 H–C(2), OH, NH); 3,42 (t , 2 H–C(2'')); 3,70 (d , OH); 3,85 (m , MeCH_2O); 4,47 (s , PhCH_2); 4,65 (m , H–C(2'')); 5,38 (d , NH); 7,25–7,32 (m , 2 H_o , 2 H_m); 7,80 (t , H_p). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): 16,82, 20,21 ($2d$, $^4J(\text{P,C}) = 1,2$, 2 Me–C(3')); 20,42 (s , MeCH_2O); 29,54 (d , $^1J(\text{P,C}) = 127,1$, $\text{C}(1)$); 33,42 (d , $^2J(\text{P,C}) = 19,8$, $\text{C}(2)$); 39,56 (s , $\text{C}(3')$); 58,31 (d , $^2J(\text{P,C}) = 11,2$, $\text{C}(1'')$); 61,84 (d , $^2J(\text{P,C}) = 22,1$, MeCH_2O); 68,06 (s , $\text{C}(2'')$); 71,14 (s , $\text{C}(4')$); 72,03 (s , PhCH_2); 74,70 (s , $\text{C}(2')$); 126,5 (s , C_p); 126,6, 126,9 ($2s$, C_o , C_m); 138,3 (s , C_{ipso}); 172,3 (s , $\text{C}=\text{O}$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 30,85. MS: 416 (0,37, M^+), 398 (0,52), 343 (12), 266 (68), 217 (32), 152 (63), 136 (28), 91 (100), 41 (75). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ (416,45): C 54,80, H 7,99, N 6,73; gef.: C 54,64, H 7,97, N 6,70.

(+)-*Dibenzyl*- $\{[3\text{R}$]-4- $\{2-\{[2-(benzyloxyethyl)amino\}ethoxyphosphoryl\}ethyl\}amino\}$ -3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxobutyl $\}$ -phosphat (**21**). Aus 6,10 g (23,4 mmol) Dibenzyl-phosphit, 3,11 g (23,4 mmol) *N*-Chlorosuccinimid und 4,85 g (11,7 mmol) **20** in Analogie zur Herstellung von **5**. SC (Kieselgel, 20×4 cm, Aceton/AcOEt 1:3; R_f (DC) 0,10): 2,47 g (31,3%) **21**. Hellgelbes, zähes Öl. $[\alpha]_D^{20} = +16,36$ (EtOH). IR (Film): 3285 (NH, OH), 3065, 3030 (C–H, arom.), 2980 (C–H, aliph.), 1735, 1665 (C=O), 1520, 1500, 1370, 1245, 1215 (P=O), 1015, 890, 740. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,85, 1,05 ($2d$, 2 Me–C(3')); 1,24 (t , MeCH_2O); 1,90 (m , $^2J(\text{P,H}) = 15,7$, 2 H–C(1)); 3,09 (m , 2 H–C(2)); 3,35 (m , OH); 3,45–3,70 (m , 2 H–C(1''), 2 H–C(2''), NH); 3,90–4,10 (m , 5 H, MeCH_2O , H–C(2'), 2 H–C(4'')); 4,48 (s , $\text{PhCH}_2\text{O}-\text{C}(2'')$); 5,02 (m , $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}$); 7,20–7,35 (m , 3 Ph); 7,52 (m , NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,26, 18,88 ($2d$, $^4J(\text{P,C}) = 1,1$, 2 Me–C(3')); 21,02 (s , MeCH_2O); 26,30, 28,31 ($2d$, $^1J(\text{P,C}) = 129,0$, $\text{C}(1)$); 33,16 (d , $^2J(\text{P,C}) = 20,3$, $\text{C}(2)$); 39,20 (d , $^3J(\text{P,C}) = 2,8$, $\text{C}(3')$); 40,62 (s , $\text{C}(1'')$); 59,98 (d , $^2J(\text{P,C}) = 53,5$, MeCH_2O); 69,32 (d , $^2J(\text{P,C}) = 51,6$, $\text{C}(4')$); 70,48 (d , $^3J(\text{P,C}) = 6,2$, $\text{C}(2'')$); 72,98, 73,59 (d , $^2J(\text{P,C}) = 46,0$, $(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}$); 73,64 (s , $\text{PhCH}_2\text{O}-\text{C}(2'')$); 73,70 (s , $\text{C}(2')$); 127,6, 127,7, 127,8, 128,2, 128,4 ($5s$, C_o , C_m , C_p); 135,4 (s , C_{ipso} ($(\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{P}$)); 137,6 (s , C_{ipso} ($\text{PhCH}_2\text{O}-\text{C}(2'')$)); 172,2 (d , $^4+^3J(\text{P,C}) = 1,2$, $\text{C}=\text{O}$). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 0,476 ($J = 14,0$, $\text{P}(\text{O})\text{O}_3$); 32,76 ($J = 9,71$, $\text{P}(\text{O})\text{O}(\text{N})$). MS: kein M^+ , 525 (0,2), 463 (1,2), 333 (2,3), 277 (3,5), 187 (12), 107 (27), 91 (100), 65 (13), 45 (10). FAB-MS: Glycerin-Matrix: 677 ($[M + 1]^+$); (Glycerin + LiCl)-Matrix: 683 ($[M + 7]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}_2$ (676,68): C 58,57, H 6,85, N 4,14; gef.: C 58,41, H 6,87, N 4,16.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2528.
- [2] K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3285.
- [3] W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 965, 1087.
- [4] M. Harriharan, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 470.
- [5] R. Neidlein, T. Eichinger, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 124.
- [6] R. Neidlein, P. Greulich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2407.
- [7] R. Neidlein, H. Keller, R. Boese, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1185.
- [8] R. Neidlein, H. Keller, R. Boese, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1925.
- [9] B. Öberg, *Pharmacol. Ther.* **1983**, *19*, 387.
- [10] K. Yamauchi, S. Ohtsuki, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1158.
- [11] K. Yamauchi, S. Ohtsuki, M. Kinoshita, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *827*, 275.
- [12] S. S. Leinbach, J. M. Reno, L. F. Lee, A. F. Isbell, J. A. Boezi, *Biochemistry* **1976**, *15*, 426.
- [13] R. Neidlein, P. Greulich, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2545.
- [14] R. Neidlein, S. Li, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1570.
- [15] G. W. Kenner, A. R. Todd, F. J. Weymouth, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675.