

Zur Synthese von (\pm)-*cis*-1,2-Epoxy-3-oxo-alkyl-phosphon- säureestern—Phosphonomycinanaloga

Gottfried Penz und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 7. April 1982. Angenommen 25. April 1982)

Synthesis of Dialkyl (\pm)-cis-1,2-Epoxy-3-oxoalkylphosphonates—Phosphono- mycinanalogues

Treatment of dialkyl-3-oxo-1-alkenylphosphonates **1** with $\text{OsO}_4\text{—H}_2\text{O}_2$ affords the (\pm)-*threo*-glycols **2**, which were characterised as their corresponding diacetates **3**. The derivatives **2** were transformed into the mono-(*tert*-butyldimethylsilylether)-compounds **4** and **5**. Subsequent treatment with *p*-toluenesulfonyl chloride yields **6** and **7**, which can be converted to (\pm)-*cis*-1,2-epoxy-3-oxoalkylphosphonates **8** with tetrabutylammonium fluoride (*TBAF*). Sometimes the *trans*-derivatives **9** can be found just as the tosyloxyphosphonates **11** and **12** as by-products. In two cases the 1,2-dicarbonyl compounds **10** were obtained.

(*Keywords: Hydroxylation of (E)-3-Oxo-1-alkenylphosphonates by OsO₄; 1,2-Dihydroxy-3-oxo-alkylphosphonates, transformation to 1,2-epoxy-3-oxoalkylphosphonates*)

Einleitung

Im Laufe der beiden letzten Jahrzehnte isolierte man aus natürlichen Quellen eine Reihe von Phosphonsäuren¹, denen man vor allem im Hinblick auf manche interessante antibiotische Wirkungen verstärkte Aufmerksamkeit schenkte. Dies wird mit ihrer Fähigkeit in Zusammenhang gebracht, bei manchen Enzymmechanismen als Konkurrenten zu natürlichen Phosphaten wirkungsvoll auftreten zu können, da man sie bisweilen als isostere Analoga zu letzteren betrachten kann², in denen an die Stelle einer P—O-Bindung eine P—C-Bindung

* Herrn Kollegen Prof. Dr. E. Ziegler zum 70. Geburtstag gewidmet.

tritt. In letzter Zeit hat man auch Einblick in den biochemischen Umwandlungsmechanismus einer P—O-Bindung in eine P—C-Bindung gewonnen³.

Einen besonderen Stellenwert unter den Phosphonsäuren nimmt das 1969 entdeckte Phosphonomycin⁴ ein, das als Konkurrent zum Phosphoenolpyruvat die Mureinsynthese in vielen gram-positiven und gram-negativen Bakterien hemmt⁵. Diese Erkenntnis war auch der Grund für die Durchführung mehrerer Synthesen von Phosphonomycin selbst⁶ und von verschiedensten Strukturvarianten⁷, darunter wurden viele in Patenten⁸ mit bisweilen unbefriedigendem⁹ Beweismaterial veröffentlicht.

Bei Betrachtung aller bisher berücksichtigten Variationen einzelner Molekülparameter drängte sich die Frage nach der Synthesemöglichkeit jener bisher unbekanntenen Analoga des Phonomycins auf, in denen sich an Stelle der *cis*-ständigen Methylgruppe ein beliebiger Acylrest befindet. Die Carbonylfunktion bietet zudem noch im Bedarfsfall Gelegenheit für weitere strukturelle Abwandlungen. Im folgenden berichten wir über unsere Untersuchungen zur Realisation dieses Konzepts.

Ergebnisse

Als nützliche Ausgangsbasis bot sich die von uns kürzlich dargestellte Klasse der 3-Oxo-1-alkenylphosphonate¹⁰ an.

Naturgemäß entstehen bei den üblichen zur Anwendung gelangenden Synthesemethoden jeweils nur Racemate. Die Herstellung der enantiomeren Strukturanaloga wird Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

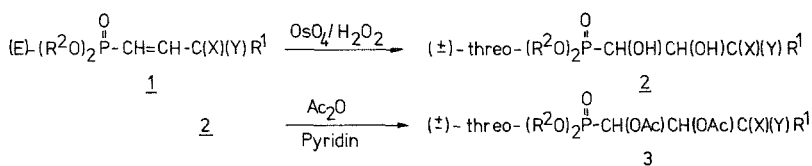
Als Methode der Wahl erschien uns zunächst eine *cis*-Hydroxylierung mittels $\text{OsO}_4\text{—H}_2\text{O}_2$ ¹¹. Die auf diese Weise hergestellten (\pm)-*threo*-Glykolderivate **2** sind in Schema 1 zusammengefaßt.

An Stelle der Formylverbindung¹² wurde jedoch das Diethylacetalderivat **2e** hergestellt. Zur weiteren Charakterisierung mit Hilfe der NMR-Spektren (vgl. exp. Teil) wurden jeweils die Diacetylderivate **3** hergestellt.

Bei der NMR-Analyse fällt die Tatsache auf, daß die meisten $J_{1\text{-H,P}}$ -Kopplungen deutlich höhere Werte (bis zu 10 Hz) aufweisen als die $J_{2\text{-H,P}}$ -Kopplungen. Dies entspricht in Übereinstimmung mit Lit.¹³ den Erwartungen, daß im Gegensatz zum üblichen Trend in β -substituierten Phosphonaten in der Regel geminale $^{31}\text{P}\text{—}^1\text{H}$ -Kopplungen größer als vicinale $^{31}\text{P}\text{—}^1\text{H}$ -Kopplungen sind^{13e}. Die voraussetzungslose Zuordnung der Kopplungen ließ sich vor allem anhand der Verbindungstypen **2e** und **3e** vornehmen.

Hier verfügt ja das 2-H über drei Kopplungspartner, 1-H, 3-H und P. Es erscheint daher in der Form ddd, während sich 1-H erwartungsgemäß als dublettisches Dublett präsentiert. Unter Berücksichtigung der noch zusätzlich korrelierbaren chemischen Verschiebungen für 1-H und 2-H ordnen wir per Analogie auch den Verbindungen **2a—2d** und **3a—3d**, in denen ja das eben erwähnte 3-H als Monitor fehlt, etwa die gleichen Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen zu.

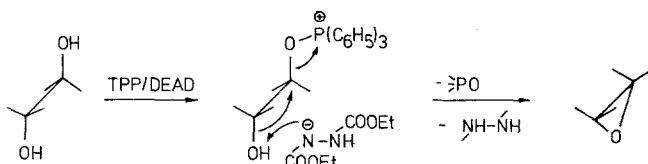
Schema 1



1, 2, 3	R ¹	R ²	X, Y
a	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	X = Y = O
b	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	X = Y = O
c	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	X = Y = O
d	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	X = Y = O
e	H	C ₂ H ₅	X = Y = OC ₂ H ₅

Diese (±)-*threo*-Glykole **2** sollten dann über eine geeignete Aktivierung von einer der beiden Hydroxylgruppen durch eine von der anderen Hydroxylgruppe ausgelöste Nachbargruppenreaktion zu den entsprechenden Oxiranen umgewandelt werden. Die stereochemische Bilanz einer solchen Sequenz besteht demnach in einer Umkehr der ursprünglich zueinander *trans*-ständigen Acyl- und Phosphonestersubstituenten in eine relative *cis*-Anordnung in Epoxid. Auf Grund einer erst kürzlich gefundenen direkten Umwandlung von 1,2-Glykolen in Oxirane mit Hilfe von Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester¹⁴ gemäß Schema 2 wurde auch im vorliegenden Fall an eine analoge Vorgangsweise gedacht.

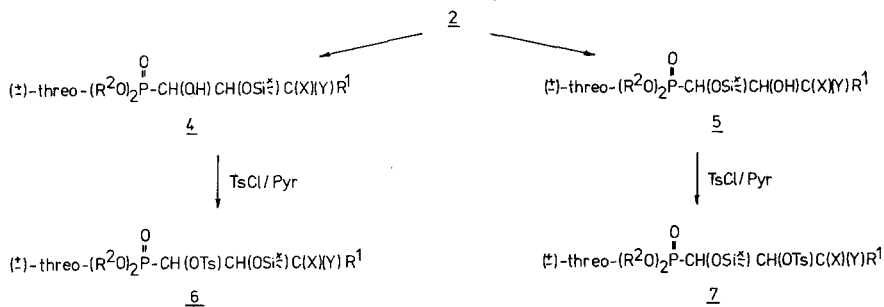
Schema 2



Bemerkenswerterweise kommt es dabei aber nicht zur erwarteten Epoxidbildung.

Wir versuchten daher eine im Prinzip analoge Reaktionsfolge mit deutlich geänderten Randbedingungen durchzuführen, wobei eine ausgeprägte Energiesenke den gewünschten Reaktionsablauf herbeiführen sollte. An Stelle der OH-Gruppe, die als intramolekulares Nucleophil fungieren sollte, wurde statt des Wasserstoffs eine *tert*-Butyldimethylsilylgruppe¹⁵ eingeführt, welche dann mit F⁻ unter Freilegung eines O-Anions entfernt werden sollte, und an Stelle von O—P⁺(C₆H₅)₃ (Schema 2) als Abgangsgruppe sollte nun eine Tosyloxygruppe fungieren. Zu diesem Zweck stellten wir die im Schema 3 zusammengefaßten partiellen¹⁶ Silylierungsprodukte **4** und **5** her, die sich bisweilen chromatographisch voneinander trennen ließen (**4a/5a** und **4e/5e**). Mit Hilfe der typischen, schon oben erwähnten 1-H,P- bzw. 2-H,P-Kopplungskonstanten, im speziellen der im Fall von **4e** und **5e** auftretenden dd- und ddd-Aufspaltungsmuster und bei zusätzlicher Berücksichtigung der erwartbaren chemischen Verschiebungsincrementen bei der nachfolgenden Tosylierung zu **6** und **7** konnte man die jeweilige Position der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe eindeutig im Sinne der angegebenen Strukturen ermitteln (vgl. exp. Teil.).

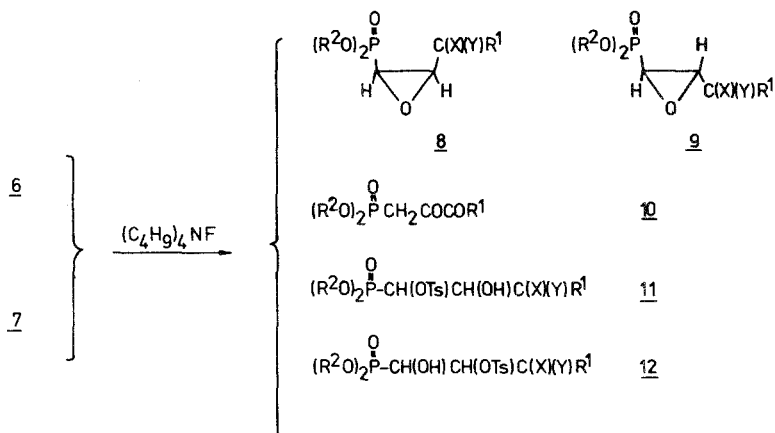
Schema 3



Die chromatographische Auftrennung in die einzelnen O-Tosyl-O-silyl-Verbindungen **6** und **7**, sofern man nicht schon von vorher aufgetrennten Monosilylverbindungen **4** bzw. **5** ausgegangen war, gelang für **6a/7a**, **6b/7b** und **6e/7e**. Die so hergestellten und in ihrer Struktur zugeordneten Derivate wurden nun entweder als Reinstoffe **6a**, **6b**, **6e**, **7a**, **7b**, **7e** oder als Gemische **6c/7c** und **6d/7d** mit Tetrabutyl-

ammoniumfluorid¹⁷ (*TBAF*) umgesetzt. Das so freigelegte Alkoxyanion kann nun in einer Nachbargruppenreaktion zur gewünschten *cis*-Epoxydstruktur **8** (Schema 4) führen.

Schema 4



für die Vertreter a-d: X = Y = O

für e: X = Y = OC₂H₅

	R ¹		Produkte (Ausbeute in%)					Ausgangsmaterial
			<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>6+7</u>
<u>a</u>	CH ₃	<u>6</u>	40	/	/	<u>8</u>	/	/
		<u>7</u>	14	22	/	/	5	/
		<u>6+7</u> (3:5)	22	7	/	<u>6</u>	13	13
<u>b</u>	(CH ₃) ₂ CH	<u>6</u>	28	/	4	/	/	11
		<u>7</u>	8	25	/	/	17	/
<u>c</u>	C ₆ H ₅	<u>6+7</u> (5:4)	15	6	<u>28</u>	/	15	5
<u>d</u>	CH ₃ O	<u>6+7</u> (5:4)	15	/	/	<u>6</u>	<u>25</u>	<u>3</u>
<u>e</u>	H	<u>6</u>	<u>80</u>	/	/	<u>2</u>	/	<u>3</u>
		<u>7</u>	13	/	/	/	<u>22</u>	/

Ursprünglich wurde angenommen, daß sowohl von den Isomeren **6** als auch von **7** bzw. vom Gemisch der beiden Komponenten aus immer die gleiche Menge *cis*-Epoxyd **8** gebildet wurde. Schema 4 lehrt jedoch, daß dies nicht der Fall ist. Es werden nämlich bisweilen sogar *trans*-Epoxyverbindungen **9** (**9 a**, **9 b** und **9 c**) neben anderen Verbindungen

10—12 gebildet, wenn man vom Isomeren **7** ausgeht. Die Unterscheidung zwischen den *cis*- und *trans*-Epoxyverbindungen läßt sich eindeutig anhand der $J_{1-H,2-H}$ -Kopplungen treffen.

In den *cis*-Epoxiden **8** beträgt die Kopplungskonstante der beiden benachbarten *cis*-ständigen Oxiranwasserstoffe in Übereinstimmung mit anderen Literaturangaben^{4b} 4,7 bis 5,3 Hz, während dieselbe in den stereoisomeren *trans*-Verbindungen **9** nur 2,6 bis 2,7 Hz beträgt¹⁸. Besonders auffallend an den Oxirane **8** und **9** sind die großen $J_{1-H,P}$ -Kopplungskonstanten von 26—30 Hz während hier die Wechselwirkung zwischen P und 2-H mit 3—6 Hz besonders niedrig ausfällt.

Auf die im Schema 4 noch angeführten Produkte **10—12** wird anschließend näher eingegangen.

Diskussion

Eine befriedigende Erklärung der vorliegenden Resultate hat folgende Fakten zu berücksichtigen:

1. Für die Bildung der *cis*-1,2-Epoxy-3-oxo-alkylphosphonate **8** stellen die Edukte **6** die bessere Ausgangsbasis dar. Besonders auffällig tritt dies am Isomerenpaar **6e** und **7e** in Erscheinung.

2. Die *trans*-1,2-Epoxy-3-oxo-alkylphosphonate **9** werden jeweils nur — sofern sie überhaupt entstehen — von den Edukten **7** aus gebildet.

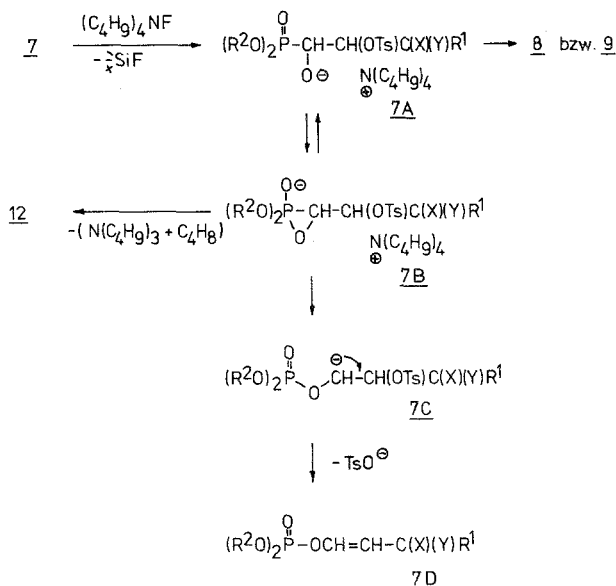
3. Nicht übersehbar ist jeweils die Entstehung größerer Mengen der 2-Monotosyloxyverbindungen **12**, wenn die Edukte **7** zum Einsatz gelangen. Im Gegensatz dazu scheinen die stellungsisomeren 1-Monotosyloxyverbindungen **11** bei der Umsetzung von **6** mit *TBAF* in weit geringerem Ausmaß auf.

4. Die jeweilige Gesamtbilanz der isolierten Produkte läßt einen deutlichen Abfluß an offensichtlich nicht isolierbaren Reaktionsprodukten erkennen.

Bei näherer Betrachtung der unmittelbar aus der durch das F⁻ ausgelösten Primärattacke auf **7** zu erwartenden Zwischenstufe **7A** (Schema 5) kann man erkennen, daß als Alternative zur oben erwähnten Nachbargruppenreaktion auf das die Tosyloxygruppe tragende C-2 an den wohlbekannten¹⁹ energetisch und entropisch begünstigten Angriff auf den Phosphonatphosphor unter Bildung der Zwischenstufe **7B** zu denken ist. **7B** kann schließlich über die bekannte Phosphonat-Phosphatumlagerung²⁰ via **7C** unter Elimination des Tosylations in das sicherlich labile Enolphosphat **7D** übergehen, das sich unter den üblichen Aufarbeitungsbedingungen (vgl. exp. Teil) der Isolierung entzieht.

Das Ionenpaar **7 B** bzw. auch **7 A** kann aber auch einen *Hofmann*artigen Zerfall unter Bildung des Endproduktes **12** erleiden. Grundsätzlich kann es von **7 B** aus auch zu einer Epimerisation am C-2 kommen und über das Gleichgewicht **7 B** \rightleftharpoons **7 A** kann dann sowohl **8** als auch **9**

Schema 5



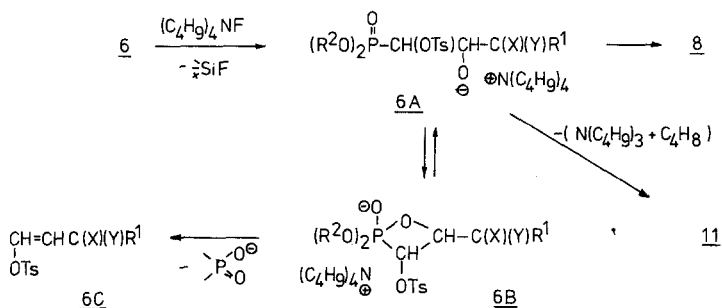
entstehen. Daß es das C-2 ist, an dem sich sehr wahrscheinlich die Protonabstraktion und der Konfigurationswechsel abspielt, glauben wir aus der Tatsache ableiten zu können, daß aus **7 e**, in dem die Acidifizierung am C-2 durch die Diethylacetalanordnung aufgehoben ist, kein *trans*-Epoxid gebildet wird. Aus **7 d**, in dem sich an dieser Stelle eine Estergruppe befindet und damit die Acidifizierung ebenfalls noch deutlich geringer ist als bei Ketonen, wird auch nur ein *cis*-Epoxid **8 d** gebildet. Nur aus den Edukten **7 a**—**7 c** entstehen dementsprechend die Gemische **8 a**—**8 c** und **9 a**—**9 c**.

Bei einer analogen Betrachtungsweise der Umsetzung der Edukte **6** mit *TBAF* bieten sich die im Schema 6 wiedergegebenen Zwischenstufen an.

Als Konkurrenzreaktion zur Oxiranbildung scheint hier die *Wittig-Horner*-Olefinierung mit der Zwischenstufe **6 B** auf, aus welcher dann

die Enoltosylate **6C** entstehen können, die sich bei der Aufarbeitung natürlich der Isolierung entziehen. Der letztgenannte Reaktionsweg mit seinem viergliedrigen Ring ist bekanntlich²¹ entropisch nicht mehr

Schema 6



so begünstigt wie eine Dreiringbildung. Damit erhält aber die von **6** aus zu den *cis*-1,2-Epoxy-3-oxophosphonaten **8** führende Nachbargruppenreaktion grundsätzlich eine bessere Bildungschance als im Falle der oben diskutierten Edukte **7**.

Das Ausbleiben einer *trans*-Epoxyd-Bildung **9** wird verständlich, wenn man bedenkt, daß der Wasserstoff von C-2 (vgl. oben) als Träger des Alkoxidsauerstoffs kaum für eine weitere Protonabstraktion — als Voraussetzung für einen Konfigurationswechsel — in Frage kommt. Der deutlich geringere Anteil an den Monohydroxyverbindungen **11** bedarf auf Grund der bisherigen Erörterungen keines Kommentars mehr.

Die gelegentliche Entstehung des Verbindungstyps **10** läßt sich aus einer Vorstufe **11** durch die bekannt leichte Eliminationstendenz einer in β -Stellung zu einer Carbonylgruppe befindlichen guten Abgangsgruppe erklären. Im Fall von $R^1 = \text{Phenyl}$ kommt es zur Bildung von 28% **10**. Die Verbindung **10c** entsteht im übrigen auch wenn man versucht, aus der Verbindung **2c** das Ditosylat herzustellen²².

Dank

Wir danken dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank für Förderung im Rahmen des Projektes 996, dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung durch die Projekte 3574 bzw. 4009.

Experimenteller Teil

Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt; als Siedepunkt ist die jeweilige Luftbadtemperatur zu verstehen. — Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert. — Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte bisweilen unter der UV-Lampe, durch Bedampfen mit Jod oder auch durch Besprühen mit einer Lösung von KMnO₄ in Aceton. Zur Säulenchromatographie (SC) unter Normaldruck wurde Kieselgel der Korngröße 0,063—0,2 mm, zur Mitteldruckchromatographie (MDSC) Kieselgel der Korngröße 0,040—0,063 mm der Fa. Merck verwendet*. — Die Aufnahmen der 60 MHz-¹H-NMR-Spektren erfolgten mit einem Varian-Gerät EM 360, die der 100 MHz-¹H-NMR-Spektren mit einem XL 100. 250 MHz-¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-Spektroskopin WM 250-Gerät erhalten. Als Lösungsmittel wurde dabei Deuteriochloroform verwendet. Als innerer Standard diente bei silylierten Verbindungen Chloroform, in allen anderen Fällen Tetramethylsilan (TMS). Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben. Für die Massenspektren diente ein Spektrometer Varian CH 7, für die IR-Spektren stand ein Perkin-Elmer-377-Spektrometer zur Verfügung.

Allgemeines zur Darstellung der Edukte 1

Die Verbindungen **1a**, **1b** und **1c** wurden gemäß Lit.¹⁰ dargestellt. Triisopropylphosphit wurde nach Lit.²³ hergestellt. Benzoylvinylchlorid (1-Chlor-3-oxo-3-phenylprop-1-en) wurde nicht nach Lit.²⁴, sondern analog dem Acetylvinylchlorid (1-Chlor-3-oxobut-1-en)^{25,26}, wie in Lit.²⁷ und²⁸ beschrieben, ausgehend vom Säurechlorid durch Einleiten von Acetylen in Gegenwart von Aluminiumchlorid in einer Ausbeute von 55% erhalten.

(*E*)-3-(Diisopropoxyphosphoryl)-acrylsäuremethylester (**1d**)

1d wurde gemäß Lit.²⁹ in einer Ausbeute von 64% hergestellt.

(*E*)-3,3-Diethoxy-prop-1-en-1-yl-phosphonsäurediethylester (**1e**)

Um zur Verbindung **1e** zu gelangen, wurde der Weg nach Lit.¹² eingeschlagen. Das 2,3-Epoxyprop-1-yl-phosphonat wurde jedoch nicht nach Lit.^{7c} hergestellt, sondern durch Umsetzung von Allylphosphonat³⁰ mit Meta-chlorperbenzoesäure (MCPBA) gewonnen. Die Aufarbeitung erfolgte analog Lit.³¹. Das 2,3-Epoxy-prop-1-ylphosphonat wurde mit Natriummethylat zum (*E*)-3-Hydroxy-prop-1-en-1-ylphosphonat isomerisiert und mit Pyridiniumchlorochromat³² zum (*E*)-3-Oxo-prop-1-en-1-ylphosphonsäurediethylester oxidiert.

3,26 g (17 mmol) (*E*)-3-Oxo-prop-1-en-1-ylphosphonsäurediethylester in 35 ml absol. Ethanol wurden mit 2 Äquiv. Orthoameisensäureethylester und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 16 h wurde im Vak. das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in absol. Ether aufgenommen und mit etwas festem Bicarbonat gerührt. Der Etherrückstand wurde im Kugelrohr bei

* Der Verlauf der Chromatographie wurde mittels DC mit der bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Laufmittelmischung überprüft.

70–75 °C/0,01 Torr destilliert. — Ausb. 3,56 g (79%). — $R_F = 0,40$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1) bzw. 0,67 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,23$ (t, 6 H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$; $J = 7,5$), 1,34 (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J = 7,5$), 3,55 (q, 2 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$; $J = 7,5$), 3,63 (q, 2 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$; $J = 7,5$), 4,10 (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,5$), 5,03 (dd, 1 H; $J_{3,2} = 3,5$, $J_{3\text{-H,P}} = 3,0$), 6,08 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 18$, $J_{1\text{-H,P}} = 20$), 6,63 (ddd, 1 H; $J_{2,3} = 3,5$, $J_{2,1} = 18$, $J_{2\text{-H,P}} = 23$). — IR (CHCl_3): 3 000 ($\text{CH}=\text{C}$), 1 220 ($\text{P}=\text{O}$), 1 040 (P-O-C), 970 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{CH}$, trans). — MS (70 eV, 50 °C): $m/e = 267$ (2%, $M+1$), 265 (3%, $M-1$), 237 (35%, $M-29$), 221 (100%, $M-45$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}$ (266,3). Ber. C 49,62 H 8,71 P 11,63.

Gef. C 49,58 H 8,54 P 12,54.

Allgemeines zur Darstellung der Diole 2

15 ml H_2O_2 -Lösung (35%) werden in 500 ml Ether gelöst und anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet. 10 mmol Phosphonat werden in einem 1 l Rundkolben mit ca. 50 ml trockenem Ether verdünnt und 5 ml einer 1proz. Lösung von OsO_4 in Ether zugegeben. Sobald Dunkelfärbung eintritt, wird mit 400 ml der obigen etherischen H_2O_2 -Lösung versetzt; dann läßt man 19 bis 24 h (bei 1 d 3 Tage) verschlossen bei Raumtemp. im Dunkeln stehen. Im Falle einer erneuten Dunkelfärbung gibt man noch einige ml der etherischen H_2O_2 -Lösung dazu, bis der helle Farbton bestehen bleibt. Das Ende der Reaktion erkennt man anhand einer DC-Probe. Das Lösungsmittel wird im Vak. bis 30 °C entfernt und der verbleibende Rückstand einer Säulenchromatographie (45 × 4 cm) mit einer Mitteldruckanlage (1,5–1,7 bar) unterworfen. Laufmittel: Methylenchlorid/Aceton 3:1.

1,2-Dihydroxy-3-oxobut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (2a)

$R_F = 0,13$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,48 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 78%. — Schmp. 52–54 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,38$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$; $J = 6,8$], 2,32 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 3,88 (m, 2 H, OH), 4,32 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,9$, $J_{1\text{-H,P}} = 12,6$), 4,42 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,9$, $J_{2\text{-H,P}} = 4,5$), 4,82 [m, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$]. — IR (CHCl_3): 3 400 (OH), 1 725 ($\text{C}=\text{O}$), 1 220 ($\text{P}=\text{O}$), 1010 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 269$ (0,3%, $M+1$), 225 (9%, $M-43$), 183 (14%, $M-85$), 167 (10%, $M-101$), 141 (100%, $M-127$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$ (268,2). Ber. C 44,77 H 7,89 P 11,55.

Gef. C 44,83 H 7,85 P 11,41.

1,2-Dihydroxy-4-methyl-3-oxopent-1-ylphosphonsäurediethylester (2b)

$R_F = 0,16$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,39 (Methylenchlorid/Aceton 7:3). — Ausb. 65%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,15$ [d, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 7\text{ Hz}$], 1,38 (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$; $J = 7,3$], 3,035 [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 7,0$], 4,24 (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,3$), 4,31 (m, 2 H, OH), 4,41 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,8$, $J_{1\text{-H,P}} = 12,1$), 4,62 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,8$, $J_{2\text{-H,P}} = 4,8$). — IR (CHCl_3): 3 400 (OH), 1 720 ($\text{C}=\text{O}$), 1 225 ($\text{P}=\text{O}$), 1030 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, 40 °C): $m/e = 269$ (0,44%, $M+1$), 197 (84%, $M-71$), 169 (34%, $M-99$), 141 (52%, $M-127$), 43 (100%). — $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$ (268,2).

1,2-Dihydroxy-3-oxo-3-phenylprop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (2c)

$R_F = 0,16$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,36 (Methylenchlorid/Aceton 2:1), 0,54 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 84%. — Schmp. 94–96 °C.

— $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 1,38$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 6,5$], 4,24 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,8$, $J_{1-\text{H,P}} = 12$), 4,36 (m, 2 H, OH), 4,85 [dsept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J_{\text{HH}} = 6,5$, $J_{\text{HP}} = 1,5$], 5,46 (dd, 1 H, $J_{2,1} = 1,8$, $J_{2-\text{H,P}} = 5,8$), 7,5 und 7,93 (Aryl-H). — IR (CHCl_3): 3 440 (OH), 1 690 (C=O), 1 210 (P=O), 1 000 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, 80°C): $m/e = 331$ (0,24, $M + 1$), 225 (20%, $M-105$), 183 (20%, $M-147$), 141 (96%, $M-189$), 105 (100%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{P}$ (330,3). Ber. C 54,54 H 7,02 P 9,38.
Gef. C 54,19 H 6,89 P 9,63.

2,3-Dihydroxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-propionsäuremethylester (2d)

$R_F = 0,16$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,41 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 68%. — Schmp. 86–88°C. — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1,38$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 6,5$], 3,83 (s, 3 H, CH_3O), 4,28 (dd, 1 H; $J_{2,3} = 5,5$, $J_{3-\text{H,P}} = 13$), 4,60 (dd, 1 H; $J_{3,2} = 5,5$, $J_{2-\text{H,P}} = 5,5$), 4,70 (m, 2 H, OH), 4,82 [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 6,5$]. — IR (CHCl_3): 3 370 (OH), 1 760 (C=O), 1 210 (P=O), 1 000 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, 60°C): 285 (2,7%, $M + 1$), 225 (19%, $M-59$), 183 (55%, $M-101$), 141 (93%, $M-143$), 111 (100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{P}$ (284,2). Ber. C 42,25 H 7,45 P 10,90.
Gef. C 42,31 H 7,45 P 10,86.

3,3-Diethoxy-1,2-dihydroxyprop-1-ylphosphonsäurediethylester (2e)

$R_F = 0,12$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,42 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 57%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,24$ (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; $J = 7,0$), 1,26 (t, 3 H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$; $J = 7,0$), 1,37 (t, 6 H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}$; $J = 7,2$), 3,50 (m, 2 H, OH), 3,63 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}$), 3,79 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}$), 3,92 (ddd, 1 H; $J_{1,2} = 1,3$, $J_{2,3} = 6,3$, $J_{2-\text{H,P}} = 5,9$), 4,19 (quint, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,2$), 4,21 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 1,3$, $J_{1-\text{H,P}} = 10,3$), 4,24 (quint, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,2$), 4,64 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CH})\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$]; $J_{3,2} = 6,3$). — $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}$ (266,3).

Allgemeines zur Darstellung der Diacetate 3

120 mg **2** werden in 1 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Man beläßt entweder 24 h bei Raumtemp. oder erhitzt 1 h auf 60°C. Danach entfernt man Pyridin und Acetanhydrid bei 0,1 Torr unter Vorschaltung einer Kältefalle und filtriert den Rückstand über eine Säule $10 \times 1,5$ cm mit 20 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester 1:1.

1-(Diisopropoxyphosphoryl)-3-oxobutyl-1,2-diacetat (3a)

$R_F = 0,31$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 84%. — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1,32$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 6,6$], 2,10 (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}$), 2,20 (s, 6 H, $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-\text{C}$), 4,75 [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{P}$; $J = 6,6$], 5,52 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,3$, $J_{2-\text{H,P}} = 4,0$), 5,78 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,3$, $J_{1-\text{H,P}} = 14,5$). — IR (CHCl_3): 1 760 und 1 740 (C=O), 1 260 (P=O), 1 000 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, RT): m/e (5%, $M-59$), 267 (7%, $M-85$), 251 (14%, $M-101$) und 43 (100%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{P}$ (352,3). Ber. C 47,73 H 7,15 P 8,79.
Gef. C 47,50 H 7,05 P 9,14.

1-(Diethoxyphosphoryl)-4-methyl-3-oxopentyl-1,2-diacetat (3b)

$R_F = 0,40$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 75%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,06$ und $1,18$ [jeweils d, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$; $J = 7$], $1,35$ und $1,38$ (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $\text{P-O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$; $J = 7,7$), $2,12$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $2,21$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $2,88$ [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 7,0$], $4,2$ (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,7$), $5,71$ (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,25$, $J_{2\text{-H,P}} = 4,3$), $5,81$ (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,25$, $J_{1\text{-H,P}} = 13,5$). — IR (CHCl_3): 1755 , 1740 , 1725 (C=O), 1210 (P=O), 1030 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, 40°C): 353 (0,4%, $M+1$), 293 (7%, $M-59$), 239 (21%, $M-113$), 223 (60%, $M-129$), 152 (100%, $M-200$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{P}$ (352,3). Ber. C 47,73 H 7,15 P 8,79.

Gef. C 47,44 H 7,47 P 9,11.

1-(Diisopropoxyphosphoryl)-3-oxo-3-phenylpropyl-1,2-diacetat (3c)

$R_F = 0,34$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 33%. — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1,35$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; $J = 6,3$], $2,12$ (s, 3 H, CH_3CO), $2,22$ (s, 3 H, CH_3CO), $4,83$ [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$; $J = 6,3$], $5,77$ (dd; 1 H; $J_{1,2} = 3,0$, $J_{1\text{-H,P}} = 15$), $6,435$ (dd, 1 H; $J_{2,1} = 3,0$, $J_{2\text{-H,P}} = 5$), $7,57$ und $7,97$ (m, 5 H, Aryl-H). — IR (CHCl_3): 1760 und 1710 (C=O), 1210 (P=O), 1000 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, 60°C): $m/e = 355$ (2,7%, $M-59$), 271 (4%, $M-143$), 207 (9%, $M-207$), 105 (100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{P}$ (414,4). Ber. C 55,07 H 6,56 P 7,47.

Gef. C 54,63 H 6,27 P 7,04.

2,3-Diacetoxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-propionsäuremethylester (3d)

$R_F = 0,55$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 98%. — $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 1,36$ [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO-P}$; $J = 6,5$], $2,14$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $2,21$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $3,75$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O-CO}$), $4,80$ [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$; $J = 6,5$], $5,50$ (dd, 1 H; $J_{2,3} = 2,4$, $J_{2\text{-H,P}} = 4$), $5,70$ (dd, 1 H; $J_{3,2} = 2,4$, $J_{3\text{-H,P}} = 14$). — IR (CHCl_3): 1760 (C=O), 1235 (P=O), 1000 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, 50°C): $m/e = 369$ (0,8%, $M+1$), 327 (5%, $M-41$), 309 (11%, $M-59$), 267 (30%, $M-101$), 225 (78%, $M-143$), 183 (100%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{P}$ (368,3). Ber. C 45,65 H 6,84 P 8,41.

Gef. C 45,13 H 6,97 P 8,45.

1-(Diethoxyphosphoryl)-3,3-diethoxypropyl-1,2-diacetat (3e)

$R_F = 0,32$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 60%. — Sdp. $90^\circ\text{C}/0,01$ Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,17$ und $1,20$ (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von Diethylacetalgruppierung; $J = 7,2$), $1,31$ und $1,32$ (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P}$; $J = 7,2$), $2,16$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $2,19$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), $3,5$ und $3,7$ (jeweils m, 2 H, diastereotope CH_2 -Gruppen von Diethylacetalgruppierung, $4,16$ [m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-P}$], $4,48$ (d, 1 H, $\text{CH-CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$; $J_{2,3} = 6,6$], $5,48$ (ddd; 1 H; $J_{1,2} = 2,6$ und $J_{2,3} = 6,6$, $J_{2\text{-H,P}} = 3,6$), $5,68$ (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,6$, $J_{1\text{-H,P}} = 13,2$). — IR (CHCl_3): 1760 (C=O), 1200 (P=O), 1035 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, 50°C): $m/e = 339$ (2%, $M-45$), 325 (2%, $M-59$), 279 (4%, $M-105$), 251 (9%, $M-133$), 237 (9%, $M-147$), 103 (100%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{P}$ (384,4). Ber. C 46,87 H 7,60 P 8,06.

Gef. C 46,70 H 7,62 P 8,70.

Allgemeines zur Darstellung von **4** und **5**

In Abänderung zu Lit.^{15b} werden 5 mmol Diol in 15 ml trockenem DMF gelöst, mit 2 Äquiv. Imidazol (subl.) versetzt und bei 0 °C 1,5 Äquiv. (7,5 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter Rühren zugegeben. Nach mindestens 24 h (Raumtemp.) wird das Lösungsmittel bei 0,01 Torr unter Vorschaltung einer Kältefalle bei 40 bis 50 °C entfernt, der Rückstand mit Wasser/Ether behandelt, die Wasserphase abgetrennt, zweimal ausgeethert und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Rückstand wird der Chromatographie an einer Säule (45 × 4) mit Methylenchlorid/Essigester 3:1 bei 1,5–1,7 bar unterworfen.

1-Hydroxy-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-oxobut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (4a)

$R_F = 0,42$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,68 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 14%. — Schmp. 87–89 °C. — ¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,10$ und 0,18 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 0,97 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,37 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,5$], 2,27 (s, 3 H, CH₃—CO), 3,42 (m, 1 H, OH), 3,95 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,8$, $J_{1-H,P} = 11,3$), 4,37 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,8$, $J_{2-H,P} = 8,2$), 4,80 [sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,5$]. — IR (CHCl₃): 3400 (OH), 1720 (C=O), 1255 (P=O), 1000 cm⁻¹ (P—O—C). — MS (70 eV, 40 °C): $m/e = 383$ (0,25%, $M + 1$), 339 (5%, $M - 43$), 325 (7%, $M - 57$), 241 (100%).

C₁₆H₃₅O₆PSi (382,5). Ber. C 50,24 H 9,22 P 8,10.
Gef. C 50,53 H 9,05 P 8,47.

2-Hydroxy-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-oxobut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (5a)

$R_F = 0,34$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,63 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 25%. — Schmp. 75–77 °C. — ¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,07$ und 0,19 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 0,88 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,34 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,5$], 2,30 (s, 3 H, CH₃—CO), 3,61 (m, 1 H, OH), 4,32 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,3$, $J_{1-H,P} = 12$), 4,36 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,3$, $J_{2-H,P} = 9$), 4,75 [sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,5$]. — IR (CHCl₃): 3460 (OH), 1725 (C=O), 1250 (P=O), 990 cm⁻¹ (P—O—C). — MS (70 eV, 40 °C): $m/e = 339$ (3%, $M - 43$), 325 (6%, $M - 57$), 283 (21%, $M - 99$), 241 (100%).

C₁₆H₃₅O₆PSi (382,5). Ber. C 50,24 H 9,22 P 8,10.
Gef. C 50,34 H 9,02 P 8,33.

1-Hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-ylphosphonsäurediethylester (4b) und 2-Hydroxy-4-methyl-3-oxo-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-ylphosphonsäurediethylester (5b)

$R_F = 0,41$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,28 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 64% (**4b** + **5b**). — Das ¹H-NMR-Summenspektrum (250 MHz) entsprach den Erwartungen. Mengenverhältnis: **4b**:**5b** = 1:2. C₁₆H₃₅O₆PSi (382,5).

1-Hydroxy-3-oxo-3-phenyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-prop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (4c)

$R_F = 0,54$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,35 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 35%. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,05$ und 0,10 (jeweils s,

3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 1,94 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,32 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,7$], 3,02 (m, 1 H, OH), 4,06 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,3$, $J_{1-H,P} = 10,4$), 4,75 [sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,7$], 5,47 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,3$, $J_{2-H,P} = 8,0$), 7,45, 7,57 und 7,98 (5 Aryl-H). C₂₁H₃₇O₆PSi (444,6).

2-Hydroxy-3-oxo-3-phenyl-1-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-prop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (5c)

$R_F = 0,48$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,29 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 28%. — Schmp. 90–92 °C. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = -0,37$ und $-0,025$ (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 0,80 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,36 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,1$], 3,74 (m, 1 H, OH), 4,33 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,2$, $J_{1-H,P} = 8,7$), 4,78 [sept, 1 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,1$], 4,90 [sept, 1 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,1$], 5,53 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 1,2$, $J_{2-H,P} = 6,2$), 7,48, 7,61 und 7,96 (5 Aryl-H). C₂₁H₃₇O₆PSi (444,6).

3-Hydroxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-propionsäuremethylester (4d)

$R_F = 0,45$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 27%. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,105$ (s, 6 H, CH₃—Si), 0,92 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,33 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,6$], 2,77 (dd, 1 H, OH; $J_{3-H,OH} = 10,8$, $J_{3-H,P} = 4,3$), 3,74 (s, 3 H, CH₃—O—CO), 4,10 (ddd, 1 H; $J_{2,3} = 2,3$, $J_{3-H,OH} = 10,8$, $J_{3-H,P} = 10,8$), 4,60 (dd, 1 H; $J_{3,2} = 2,3$, $J_{2-H,P} = 5,85$), 4,75 [sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,6$]. — Beim D₂O-Austausch verschwindet das Signal bei 2,77 ppm. Das Signal bei 4,10 ppm erscheint als dd mit den Kopplungskonstanten $J_{2,3} = 2,3$ und $J_{3-H,P} = 10,8$ Hz. C₁₆H₃₅O₇PSi (398,5).

2-Hydroxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-propionsäuremethylester (5d)

$R_F = 0,39$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 21%. — Schmp. 73–75 °C. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,0$ und 0,15 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 0,81 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,33 [d, 12 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 7,3$], 3,10 (d, 1 H, OH; $J_{2-H,OH} = 9,2$), 3,66 (s, 3 H, CH₃—O—CO), 4,35 (dd, 1 H; $J_{2,3} = 1,6$, $J_{3-H,P} = 8,9$), 4,58 (ddd, 1 H; $J_{3,2} = 1,6$, $J_{2-H,OH} = 9,2$, $J_{2-H,P} = 6,0$), 4,78 [sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 7,3$]. — Beim D₂O-Austausch verschwindet das Signal bei 3,10 ppm. Das Signal bei 4,58 ppm erscheint als dd mit den Kopplungskonstanten $J_{3,2} = 1,6$ und $J_{2-H,P} = 6,0$ Hz. C₁₆H₃₅O₇PSi (398,5).

3,3-Diethoxy-1-hydroxy-2-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-prop-1-ylphosphonsäurediethylester (4e)

$R_F = 0,44$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,25 (Methylenchlorid/Essigester 5:1). — Ausb. 25%. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 0,09$ und 0,11 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH₃-Gruppen), 1,20 und 1,21 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH₃-Gruppen von Diethylacetalgruppierung; $J = 7,2$), 1,31 (t, 6 H, CH₃—CH₂O—P; $J = 7,4$), 3,26 (d, 1 H, OH; $J_{1-H,OH} = 9,5$), 3,67 (m, 4 H, CH₃—CH₂—O—C), 3,94 (ddd, 1 H; $J_{2,1} = 2,0$, $J_{2,3} = 6,4$, $J_{2-H,P} = 14,2$), 4,06 [ddd, 1 H, CH(CH)—CH—P], 4,16 (quint, 4 H, CH₃—CH₂—O—P; $J_{HH} = J_{HP} = 7,4$), 4,52 [d, 1 H, CH(CH)—CH(OCH₂CH₃)₂; $J_{3,2} = 6,4$]. — Das Signal bei 3,26 ppm verschwindet mit D₂O, das Signal bei 4,06 liegt unter dem Quintett bei 4,16 ppm und wurde nicht aufgelöst. C₁₇H₃₉O₇PSi (414,6).

3,3-Diethoxy-2-hydroxy-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-prop-1-ylphosphonsäurediethylester (5e)

$R_F = 0,29$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,12 (Methylenchlorid/Essigester 5:1). — Ausb. 35%. — Schmp. 87–89 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,10$ und 0,17 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH_3 -Gruppen), 0,89 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,18, 1,22, 1,31 und 1,33 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von Diethylacetalgruppierung und Ethoxygruppen am P; $J = 7,1$ und 7,3), 2,62 (d, 1 H, OH; $J_{2\text{-H,OH}} = 7,1$), 3,67 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$), 3,93 (dddd, 1 H; $J_{1,2} = 1,5$, $J_{2\text{-H,OH}} = 7,1$, $J_{3,2} = 7,2$, $J_{2\text{-H,P}} = 5,3$), 4,14 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$), 4,27 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 1,5$, $J_{1\text{-H,P}} = 8,2$), 4,47 (d, 1 H; $J_{3,2} = 7,2$). — Das Signal bei 2,62 ppm verschwindet mit D_2O , das Signal bei 3,93 erscheint als ddd mit $J_{1,2} = 1,5$, $J_{3,2} = 7,2$ und $J_{2\text{-H,P}} = 5,3$. $\text{C}_{17}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$ (414,6).

Allgemeines zur Darstellung von 6 und 7³³

2 mmol Hydroxyphosphonat **4** bzw. **5** oder **4** + **5** werden in 2 ml trockenem Pyridin (1 ml/mmol) gelöst und bei 0 °C 1,7 Äquiv. Tosylchlorid zugegeben. Zunächst wird gerührt, bis sich alles gelöst hat, dann läßt man 6 Tage bei 0 °C stehen. Pyridin wird im Vak. entfernt, der Rückstand in Ether/Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase noch zweimal ausgeethert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand wird zur Reinigung bei 1,5 bis 1,7 bar mit einer Säule von 24 × 3 cm und dem Laufmittel Methylenchlorid/Essigester 5:1 chromatographiert.

3-Oxo-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-tosyloxybut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (6a)

$R_F = 0,67$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,76 (Methylenchlorid/Aceton 1:1). — Ausb. 50%. — Schmp. 68–69 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,02$ und 0,10 (jeweils s, 3 H, diastereotope Si—CH_3 -Gruppen), 0,88 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,20 [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—P}$; $J = 6,5$], 2,15 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{—CO}$), 2,40 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 4,35 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 4,7$, $J_{2\text{-H,P}} = 10,6$), 4,60 [m, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—P}$], 4,97 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 4,7$, $J_{1\text{-H,P}} = 11,6$), 7,3 und 7,8 (jeweils d, 2 H, 4 Aryl-H; $J = 8$). $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{PSSi}$ (536,7).

3-Oxo-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-tosyloxybut-1-yl-phosphonsäurediisopropylester (7a)

R_F wie **6a**. — Ausb. 40%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,0$ und 0,10 (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH_3 -Gruppen), 0,85 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,20 [d, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—P}$; $J = 6,5$], 2,22 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{—CO}$), 2,40 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 4,24 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 4,6$, $J_{1\text{-H,P}} = 10,6$), 4,60 [m, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—P}$], 4,91 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 4,6$, $J_{2\text{-H,P}} = 7,0$), 7,3 und 7,8 (jeweils d, 2 H; $J = 8$, 4 Aryl H). $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{PSSi}$ (536,7).

4-Methyl-3-oxo-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-tosyloxy-pent-1-ylphosphonsäurediethylester (6b)

$R_F = 0,62$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,35 (Methylenchlorid/Essigester 9:1). — Ausb. 28%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,09$ (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{—Si}$), 0,93 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,08 und 1,11 [jeweils d, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $J = 6,7$], 1,24 und 1,29 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -

Gruppen von $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—P}$; $J = 7,2$), 2,45 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 3,05 [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—CO}$; $J = 6,7$], 4,07 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$), 4,77 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 3,9$, $J_{2\text{-H,P}} = 15,6$), 5,10 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 3,9$, $J_{1\text{-H,P}} = 11,8$), 7,35 und 7,83 (jeweils d, 2 H; $J = 8$, 4 Aryl H). Im Falle der Verbindung **6b** ebenso wie bei **7b** ist die $J_{2\text{-H,P}}$ -Kopplung größer als die $J_{1\text{-H,P}}$ -Kopplung. Die vorgenommene Zuordnung der Substituenten ergibt sich jedoch eindeutig auf Grund der chemischen Verschiebungen. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{PSSi}$ (536,7).

4-Methyl-3-oxo-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-tosyloxy-pent-1-ylphosphonsäurediethylester (7b)

$R_F = 0,57$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,28 (Methylenchlorid/Essigester 9:1). — Ausb. 50%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,10$ und $0,16$ (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH_3 -Gruppen), 0,89 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,02 und 1,06 [jeweils d, 3 H; $J = 6,7$, diastereotope CH_3 -Gruppen von $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$], 1,21 (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{O—P}$; $J = 7,0$), 2,44 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 2,97 [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH—CO}$; $J = 6,7$], 4,10 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—P}$), 4,38 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 4,2$, $J_{1\text{-H,P}} = 9,5$), 5,27 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 4,2$, $J_{2\text{-H,P}} = 15,8$), 7,34 und 7,83 (jeweils d, 2 H; $J = 8$, 4 Aryl H). Vgl. Anmerkung bei **6b**. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{PSSi}$ (536,7).

3-Oxo-3-phenyl-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-tosyloxy-prop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (6c) und 3-Oxo-3-phenyl-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-tosyloxy-prop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (7c)

$R_F = 0,73$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,45 (Methylenchlorid/Essigester 9:1), 0,27 (Methylenchlorid/Essigester 20:1). — Ausb. 87% (**6c** + **7c**). — Das $^1\text{H-NMR}$ -Summenspektrum (250 MHz) entsprach den Erwartungen. Mengenverhältnis **6c**:**7c** = 5:4. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{PSSi}$ (598,8).

3-(Diisopropoxyphosphoryl)-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3-tosyloxypropionsäuremethylester (6d) und 3-(Diisopropoxyphosphoryl)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-tosyloxypropionsäuremethylester (7d)

$R_F = 0,63$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,46 (Methylenchlorid/Essigester 9:1). — Ausb. 86% (**6d** + **7d**). — Das $^1\text{H-NMR}$ -Summenspektrum (250 MHz) entsprach den Erwartungen. Mengenverhältnis: **6d**:**7d** = 5:4. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{PSSi}$ (552,7).

3,3-Diethoxy-2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-tosyloxy-prop-1-ylphosphonsäurediethylester (6e)

$R_F = 0,62$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,45 (Methylenchlorid/Essigester 9:1). — Ausb. 57%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,06$ und $0,08$ (jeweils s, 3 H, diastereotope SiCH_3 -Gruppen), 0,85 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,18, 1,20, 1,22 und 1,26 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von Diethylacetalgruppierung und Ethoxygruppen am P; $J = 7,2$), 2,41 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 3,60 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$), 4,04 (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,2$), 4,08 (ddd, 1 H, CH—C—P ; $J_{1,2} = 2,3$, $J_{3,2} = 7,0$, $J_{2\text{-H,P}} = 7,2$), 4,41 (d, 1 H, $J_{3,2} = 7,0$), 5,15 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 2,3$, $J_{1\text{-H,P}} = 12,4$), 7,29 und 7,84 (jeweils d, 2 H, 4 Aryl-H; $J = 8$). $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_9\text{PSSi}$ (568,7).

3,3-Diethoxy-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-tosyloxy-prop-1-ylphosphonsäurediethylester (7e)

$R_F = 0,58$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,23 (Methylenchlorid/Essigester 9:1). — Ausb. 33%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 0,10$ und $0,16$ (jeweils s,

3 H, diastereotope Si—CH₃-Gruppen), 0,89 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1,0, 1,10, 1,22 und 1,27 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH₃-Gruppen von Diethylacetalgruppierung und Ethoxygruppen am P; $J = 7,1$ und $7,3$), 2,40 (s, 3 H, CH₃-Aromat), 3,44 (m, 4 H, CH₃—CH₂—O—C), 4,07 (quint, 4 H, CH₃—CH₂—O—P; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,3$), 4,35 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 3,0$, $J_{1-\text{H,P}} = 10,7$), 4,67 [d, 1 H, CH(CH₃)—CH(O—CH₂—CH₃)₂; $J_{3,2} = 6,4$], 4,87 (ddd, 1 H; $J_{2,1} = 3,0$, $J_{2,3} = 6,4$, $J_{2-\text{H,P}} = 10,3$), 7,26 und 7,80 (jeweils d, 2 H, 4 Aryl-H; $J = 8$). C₂₄H₄₅O₉PSSi (568,7).

*Allgemeines zur Umsetzung von 6 und 7 mit TBAF*¹⁷

Zu einer Lösung von 1 mmol Phosphonat in 10 ml absol. THF fügt man bei 0 °C durch ein Septum mittels Injektionsspritze 1,2 Äquivalente einer 1 M-Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in absol. THF bei und läßt auf Raumtemp. auftauen. Nach 3 h kontrolliert man den Ablauf der Reaktion mittels DC und ergänzt gegebenenfalls noch etwas mit TBAF. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand in Ether/Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase noch zweimal ausgeethert. Nach Trocknen der gesamten Etherphase über Na₂SO₄ entfernt man das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand über eine kleine Stufensäule mit 30 g Kieselgel. Laufmittel: Methylenchlorid/Essigester 3:1. Der Verlauf der Chromatographie wurde mittels DC verfolgt.

Die Verbindungen 8—12 wurden nach der allgemeinen Vorschrift für die Umsetzung von 6 und 7 mit TBAF erhalten. Produktverteilung und Ausbeuten sind dem Schema 4 zu entnehmen.

cis-1,2-Epoxy-3-oxobut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (8a)

$R_F = 0,43$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 40% aus 6a bzw. 14% aus 7a. — ¹H-NMR (250 MHz): $\delta = 1,29$ [d, 6 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,2$], 1,32 und 1,35 [jeweils d, 3 H, diastereotope CH₃-Gruppen von (CH₃)₂CH—O—P; $J = 6,2$], 2,33 (s, 3 H, CH₃—CO), 3,12 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 5,3$, $J_{1-\text{H,P}} = 27$), 3,42 (dd, 1 H, $J_{2,1} = 5,3$, $J_{2-\text{H,P}} = 5,0$), 4,64 und 4,75 [jeweils d sept, 1 H, von (CH₃)₂CH—O—P (diastereotop)]; $J_{\text{HH}} = 6,2$, $J_{\text{HP}} = 1,3$. — IR (CHCl₃): 1725 (C=O), 1270 (P=O), 1000 cm⁻¹ (P—O—C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 251$ (0,25%, $M + 1$), 191 (6%, $M - 59$), 149 (34%, $M - 101$), 124 (100%).

C₁₀H₁₉O₅P (250,2). Ber. C 48,00 H 7,65.
Gef. C 48,09 H 7,35.

trans-1,2-Epoxy-3-oxobut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (9a)

$R_F = 0,38$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 22% aus 7a. — ¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 1,35$ und 1,38 (jeweils d, 3 H, diastereotope CH₃-Gruppen einer Isopropylgruppierung; $J = 6,2$), 1,37 [d, 6 H, (CH₃)₂CH; $J = 6,2$], 2,13 (s, 3 H, CH₃—CO), 3,14 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,6$, $J_{1-\text{H,P}} = 29$), 3,70 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,6$, $J_{2-\text{H,P}} = 6,0$), 4,76 [d sept, 2 H, (CH₃)₂CH—O—P; $J_{\text{HH}} = 6,2$, $J_{\text{HP}} = 1,5$]. — IR (CHCl₃): 1720 (C=O), 1240 (P=O), 1000 cm⁻¹ (P—O—C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 251$ (0,16%, $M + 1$), 193 (3%, $M - 57$), 165 (12%, $M - 85$), 123 (100%).

C₁₀H₁₉O₅P (250,2). Ber. C 48,00 H 7,65.
Gef. C 48,31 H 7,42.

2-Hydroxy-3-oxo-1-tosyloxybut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (11 a) und 1-Hydroxy-3-oxo-2-tosyloxybut-1-ylphosphonsäurediisopropylester (12 a)

$R_F = 0,21$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1) = **11 a**, $0,24$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1) = **12 a**. — Ausb. 6% (**11 a**) und 13% (**12 a**) aus **6 a** + **7 a**. — Das $^1\text{H-NMR}$ -Summenspektrum (250 MHz) entsprach den Erwartungen. Mengenverhältnis **11 a**:**12 a** §1:2. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{PS}$ (422,4).

cis-1,2-Epoxy-4-methyl-3-oxopent-1-ylphosphonsäurediethylester (8 b)

$R_F = 0,51$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 28% aus **6 b**. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,12$ und $1,21$ [jeweils d, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$; $J = 7,2$], $1,35$ und $1,38$ [jeweils t, 3 H, diastereotope CH_2 -Gruppen von $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{-P}$; $J = 7,6$], $3,16$ [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 7,2$], $3,23$ (dd, 1 H; $J_{1,2} = 5,1$, $J_{1-\text{H},\text{P}} = 28,0$), $3,72$ (dd, 1 H; $J_{2,1} = 5,1$, $J_{2-\text{H},\text{P}} = 5,1$), $4,12$ und $4,20$ (jeweils quint, 2 H, diastereotope CH_2 -Gruppen von $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,6$). — IR (CHCl_3): 1715 (C=O), 1265 und 1210 , 1025 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 251$ (0,6%, $M + 1$), 250 (0,4%, M^+), 207 (15%, $M-43$), 43 (100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (250,2). Ber. C 48,00 H 7,65 P 12,38.
Gef. C 48,08 H 7,82 P 12,59.

trans-1,2-Epoxy-4-methyl-3-oxopent-1-ylphosphonsäure-diethylester (9 b)

$R_F = 0,47$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 25% aus **7 b**. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,14$ und $1,18$ [jeweils d, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 6,9$], $1,39$ (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J = 7,4$), $2,76$ [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 6,9$], $3,12$ (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,7$, $J_{1-\text{H},\text{P}} = 30,5$), $3,84$ (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,7$, $J_{2-\text{H},\text{P}} = 5,8$), $4,22$ (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,4$). — IR (CHCl_3): 1725 (C=O), 1255 (P=O), 1025 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 251$ (0,4%, $M + 1$), 207 (1%, $M-43$), 179 (33%, $M-71$), 151 (29%, $M-99$), 123 (61%, $M-127$), 43 (100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (250,2). Ber. C 48,00 H 7,65 P 12,38.
Gef. C 47,82 H 7,78 P 12,69.

4-Methyl-2,3-dioxopent-1-ylphosphonsäurediethylester (10 b)

$R_F = 0,39$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 4% aus **6 b**. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,09$ [d, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CO}$; $J = 6,6$], $1,30$ (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J = 7,2$), $3,35$ [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 6,6$], $3,49$ (d, 2 H; $J_{1-\text{H},\text{P}} = 22$), $4,12$ (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{HP}} = 7,2$). — IR (CHCl_3): 1720 (C=O), 1255 und 1205 , 1025 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 251$ (0,2%, $M + 1$), 222 (1,5%, $M-28$), 207 (1,6%, $M-43$), 179 (10%, $M-71$), 152 (23%, $M-98$), 43 (100%). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ (250,2).

1-Hydroxy-4-methyl-3-oxo-2-tosyloxy-pent-1-ylphosphonsäurediethylester (12 b)

$R_F = 0,28$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 17% aus **7 b**. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,07$ und $1,13$ [jeweils d, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$; $J = 6,9$], $1,30$ (t, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J = 7,5$), $2,45$ (s, 3 H, CH_3 -Aromat), $3,03$ [sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}$; $J = 6,9$], $4,05$ (m, 1 H, OH), $4,10$ (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J_{\text{HH}} = J_{\text{PH}} = 7,5$), $4,36$ (dd, 1 H;

$J_{1,2} = 2,9$, $J_{1-H,P} = 13,2$), 5,28 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,9$, $J_{2-H,P} = 6,5$), 7,35 und 7,87 (jeweils d, 2 H, Aromat-H; $J = 8,0$). $C_{17}H_{27}O_8PS$ (422,4).

cis-1,2-Epoxy-3-oxo-phenylprop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (8c)

$R_F = 0,41$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 15%. — 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 1,19$ [m, 12 H, $(CH_3)_2CH-O-P$], 3,44 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 5,1$, $J_{1-H,P} = 28,3$), 4,20 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 5,1$, $J_{2-H,P} = 5,1$), 4,65 [sept, 1 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,1$], 4,68 [sept, 1 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,1$], 7,50 (t, 2 H, Aromat-H; $J = 7,5$), 7,61 (t, 1 H, Aromat-H; $J = 7,5$), 8,07 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 7,5$). — IR ($CHCl_3$): 1710 (C=O), 1215 (P=O), 1000 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, 50 °C): $m/e = 277$ (0,5%, $M-35$), 253 (1%, $M-59$), 211 (6%, $M-101$), 169 (51%, $M-143$), 123 (91%, $M-189$), 105 (100%).

$C_{15}H_{21}O_5P$ (312,3). Ber. C 57,69 H 6,78 P 9,92.

Gef. C 58,09 H 7,06 P 9,47.

trans-1,2-Epoxy-3-oxo-3-phenylprop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (9c)

$R_F = 0,50$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,40 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 6%. — 1H -NMR (60 MHz): $\delta = 1,38$ [d, 12 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,2$], 3,25 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,6$, $J_{1-H,P} = 31$), 4,53 (dd, 1 H; $J_{2,1} = 2,6$, $J_{2-H,P} = 6$), 4,90 [sept, 2 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,2$], 7,62 (m, 3 H, Aromat-H), 8,10 (m, 2 H, Aromat-H). — IR ($CHCl_3$): 1700 (C=O), 1250 und 1210 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, 50 °C): es wurde kein brauchbares Spektrum erhalten. $C_{15}H_{21}O_5P$ (312,3).

2,3-Dioxo-3-phenylprop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (10c)

$R_F = 0,48$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,39 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 28%. — 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 1,21$ und 1,27 [jeweils d, 6 H, diastereotope CH_3 -Gruppen von $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,6$], 3,64 (d, 2 H; $J_{1-H,P} = 22$), 4,73 [sept, 2 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J_{HH} = 6,6$, $J_{HP} = 1,5$], 7,50 (t, 2 H, Aromat-H; $J = 7,2$), 7,65 (t, 1 H, Aromat-H; $J = 7,2$), 8,03 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 7,2$). — IR ($CHCl_3$): 1720 (C=O), 1680 (C=O), 1255 und 1210, 995 cm^{-1} (P—O—C). — MS (70 eV, 50 °C): $m/e = 284$ (1,5%, $M-28$), 253 (3%, $M-59$), 211 (14%, $M-101$), 165 (13%, $M-147$), 105 (100%).

$C_{15}H_{21}O_5P$ (312,3). Ber. C 57,69 H 6,78 P 9,92.

Gef. C 57,38 H 7,07 P 9,76.

1-Hydroxy-3-oxo-3-phenyl-2-tosyloxyprop-1-ylphosphonsäurediisopropylester (12c)

$R_F = 0,34$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,18 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 15%. — 1H -NMR (60 MHz): $\delta = 1,17$ [d, 12 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,3$], 2,28 (s, 3 H, CH_3 -Aromat), 3,20 (m, 1 H, OH), 4,25 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 4,7$, $J_{1-H,P} = 13$), 4,58 [sept, 2 H, $(CH_3)_2CH-O-P$; $J = 6,3$], 5,93 (dd, 1 H, $CH-O-P$; $J_{2,1} = 4,7$, $J_{2-H,P} = 5,0$), 7,08—8,0 (m, 9 H, Aromaten-H). $C_{22}H_{29}O_8PS$ (484,5).

cis-2,3-Epoxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-propionsäuremethylester (8d)

$R_F = 0,42$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 15%. — 1H -NMR (250 MHz): $\delta = 1,33$ [m, 12 H, $(CH_3)_2CH-O-P$], 3,14 (dd, 1 H; $J_{3,2} = 5,2$,

$J_{3-H,P} = 26,5$), 3,72 (dd, 1 H; $J_{2,3} = 5,2$, $J_{2-H,P} = 5,2$), 3,80 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O-CO}$), 4,74 [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$; $J = 7,1$]. — IR (CHCl_3): (Oxiran-CH), 1755 und 1735 (C=O), 1245—1210 (P=O), 1000 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 267$ (0,34%, $M+1$), 225 (6%, $M-41$), 207 (16%, $M-59$), 183 (90%, $M-83$), 165 (100%, $M-101$), 151 (75%, $M-115$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$ (266,2). Ber. C 45,12 H 7,19 P 11,63.

Gef. C 44,97 H 7,37 P 11,64.

2-Hydroxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-3-tosyloxypropionsäuremethylester (11 d)

$R_F = 0,37$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 6%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,27$ (m, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$), 2,41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Aromat}$), 3,39 (d, 1 H, OH; $J_{2-H,OH} = 6,1$), 3,78 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O-CO}$), 4,67 (ddd, 1 H; $J_{2,3} = 1,8$, $J_{2-H,OH} = 6,1$, $J_{2-H,P} = 6,1$), 4,70 und 4,76 [jeweils sept, 1 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$; $J = 6,4$], 5,19 (dd, 1 H; $J_{3,2} = 1,8$, $J_{3-H,P} = 12,4$), 7,30 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$), 7,78 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$). — Mit D_2O verschwindet das Signal bei 3,39 ppm, das Signal bei 4,67 ppm erscheint als dd mit $J_{2,3} = 1,8$ Hz und $J_{2-H,P} = 6,1$ Hz. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{PS}$ (438,4).

3-Hydroxy-3-(diisopropoxyphosphoryl)-2-tosyloxypropionsäuremethylester (12 d)

$R_F = 0,33$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1). — Ausb. 25%. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,28$ [m, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$], 2,42 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Aromat}$), 3,66 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O-CO}$), 3,77 (m; 1 H, OH), 4,26 (ddd, 1 H; $J_{3,2} = 3,3$, $J_{3-H,OH} = 9,3$, $J_{3-H,P} = 12,8$), 4,68 [sept, 2 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-P}$; $J = 6,2$, 5,21 (dd, 1 H, 1 H; $J_{2,3} = 3,3$, $J_{2-H,P} = 4,2$), 7,30 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$), 7,82 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$). — Mit D_2O verschwindet das Signal bei 3,77 ppm, das Signal bei 4,26 ppm erscheint als dd mit $J_{HH} = 3,3$ und $J_{HP} = 12,8$ Hz. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{PS}$ (438,4).

cis-1,2-Epoxy-3,3-diethoxyprop-1-ylphosphonsäurediethylester (8 e)

$R_F = 0,46$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,34 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 80% aus **6 e**. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): $\delta = 1,23$, 1,27, 1,36 und 1,39 (jeweils t, 3 H, der diastereotopen CH_3 -Gruppen aus $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}$ und $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$; $J = 7,3$ und 7,1), 3,00 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 4,7$, $J_{1-H,P} = 25,7$), 3,32 (ddd, 1 H; $J_{2,1} = 4,7$, $J_{2,3} = 7,0$, $J_{2-H,P} = 6,1$), 3,74 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-C}$), 4,21 (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-P}$; $J_{HH} = J_{HP} = 7,1$), 4,94 (d, 1 H; $J_{3,2} = 7,0$). — IR (CHCl_3): 3000 (Oxiran-CH), 1260 (P=O), 1060 und 1030 cm^{-1} (P-O-C). — MS (70 eV, RT): $m/e = 237$ (40%, $M-45$), 209 (18%, $M-73$), 181 (18%, $M-101$), 153 (30%, $M-129$), 145 (48%, $M-137$), 47 (100%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{P}$ (282,3). Ber. C 46,80 H 8,21 P 10,97.

Gef. C 46,19 H 8,39 P 10,46.

3,3-Diethoxy-1-hydroxy-2-tosyloxyprop-1-ylphosphonsäurediethylester (12 e)

$R_F = 0,27$ (Methylenchlorid/Essigester 1:1), 0,17 (Methylenchlorid/Essigester 3:1). — Ausb. 22% aus **7 e**. — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1,12$ und 1,23 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen aus $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}$; $J = 7$), 1,31 und 1,35 (jeweils t, 3 H, diastereotope CH_3 -Gruppen aus $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$; $J = 7,2$), 2,45 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-Aromat}$), 3,60 (m, 1 H, OH), 3,65 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C}$), 4,11 (quint, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-P}$; $J_{HH} = J_{HP} = 7,2$), 4,38 (dd, 1 H; $J_{1,2} = 2,4$,

$J_{1-H,P} = 12,5$, 4,80 (ddd, 1 H; $J_{2,3} = 1,2$, $J_{2,1} = 2,4$, $J_{2-H,P} = 8,5$), 4,90 [d, 1 H, CH(CH)—CH(O—CH₂CH₃)₂; $J_{3,2} = 1,2$], 7,29 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$), 7,83 (d, 2 H, Aromat-H; $J = 8$). C₁₈H₃₁O₉PS (454,5).

Literatur

- 1 a) *Kamiya T., Hemmi K., Takeno H., Hashimoto M.*, Tetrahedron Lett. **21**, 95 und 99 (1980). — b) *Hemmi K., Takeno H., Hashimoto M., Kamiya T.*, Chem. Pharm. Bull. **29**, 646 (1981). — c) *Park B. K., Hirota A., Sakai H.*, Agric. Biol. Chem. **40**, 1905 (1976). — d) *Park B. K., Hirota A., Sakai H.*, Agric. Biol. Chem. **41**, 161 (1977).
- 2 a) *Engel R.*, Chem. Rev. **77**, 349 (1977). — b) *Blackburn, G. M.*, Chem. Ind. (London) **1981**, 134. — c) *Mao J. C. H., Robishaw E. E.*, Biochemistry **14**, 5475 (1975). — d) *Oxford J.*, J. Antimicrob. Chemother. **6**, 694 (1980). — e) *Tang, J., Tropp B. E., Engel R.*, Tetrahedron Lett. **1978**, 723. — f) *Miller P. S., Yano J., Carroll C., Jayaraman K., Ts'o P. O. P.*, Biochemistry **18**, 5134 (1979). — g) *Kan L. S., Cheng D. M., Miller P. S., Yano J., Ts'o P. O. P.*, Biochemistry **19**, 2122 (1980).
- 3 *Küttredge J. S., Roberts E.*, Science **164**, 37 (1969).
- 4 a) *Hendlin D., Stapley E. O., Jackson M., Wallick H., Miller A. K., Wolf F. J., Miller T. W., Chaiet L., Kahan F. M., Foltz E. L., Woodruff H. B., Mata J. M., Hernandez S., Mochales S.*, Science **166**, 122 (1969). — b) *Christensen B. G., Leanza W. J., Beattie T. R., Patchett A. A., Arison B. H., Ormond R. E., Kuehl F. K., jr., Albers-Schonberg G., Jardetzky O.*, Science **166**, 123 (1969).
- 5 a) *Stapley E. O., Hendlin D., Mata J. M., Jackson M., Wallick H., Hernandez S., Mochales S., Currie S. A., Miller R. M.*, Antimicrob. Agents Chemother. **1969**, 284. — b) *Jackson M., Stapley O.*, Antimicrob. Agents Chemother. **1969**, 291. — c) *Hendlin D., Frost B. M., Thiele E., Kropp H., Valiant M. E., Pelak B., Weissberger B., Cornin C., Miller A. K.*, Antimicrob. Agents Chemother. **1969**, 297. — d) *Zimmerman S. B., Stapley E. O., Wallick H., Baldwin R.*, Antimicrob. Agents Chemother. **1969**, 303. — e) *Rogers, T. O., Birnbaum J.*, Amer. A. Chem. **1974**, 121. — f) *Kahan F. M., Kahan J. S., Cassidy P. J., Kropp H.*, Ann. N. Y. Acad. Sci. **235**, 364 (1974). — g) *Dietz G. W.*, Adv. in Enzymology **44**, 237 (1976).
- 6 a) *Glamkowski E. J., Gal G., Purick R., Davidson A. J., Sletzing M.*, J. Org. Chem. **35**, 3510 (1970). — b) *Girota N. N., Wendler N. L.*, Tetrahedron Lett. **1969**, 4647. — c) *Chabrier P. E., Thanh Thuong N., Chassignol M., Chabrier P.*, C. R. Acad. Sci. Paris C **288**, 437 (1979).
- 7 a) *Redmore D.*, Chem. Rev. **71**, 315 (1971). — b) *Springs B., Haake P.*, J. Org. Chem. **41**, 1165 (1976). — c) *Griffin C. E., Kundu S. K.*, J. Org. Chem. **34**, 1532 (1969). — d) *Sekine M., Okimoto K., Yamada K., Hata T.*, J. Org. Chem. **46**, 2097 (1981). — e) *Sturtz G.*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1964**, 2333.
- 8 a) *Firestone R. A.*, D. O. S. 1 924 098 (1970), Chem. Abstr. **72**, 90629 (1970). — b) *Chemerda J. M., Glamkowski E. J.*, D. O. S. 1 924 118 (1970), Chem. Abstr. **72**, 132953 (1970). — c) *Sletzing M., Karady S.*, D. O. S. 1 924 149 (1970), Chem. Abstr. **72**, 90628 (1970). — d) *Pollack P. I., Christensen B. G., Wendler N. L.*, D. O. S. 1 924 169 (1970), Chem. Abstr. **72**, 100882 (1970). — e) *Shoenevaldt E. F.*, D. O. S. 1 924 231 (1970), Chem. Abstr. **72**, 132972 (1970). — f) *Benigni F., Trevisan L.*, D. O. S. 2 820 794 (1979), Chem. Abstr. **91**, 158099 c (1979). — g) *Iuchi K., Fujita I.*, Jpn. Kokai Tokkyo Kohu 79 14924 (1979), Chem. Abstr. **91**, 21120 h (1979).

- ⁹ Christensen B. G., Beattie T. R., Graham D. W., Franz. Pat. 2 034 480 (1971), Chem. Abstr. **75**, 88759 m (1971).
- ¹⁰ Hammerschmidt F., Zbiral E., Liebigs Ann. Chem. **1979**, 492.
- ¹¹ a) Schröder M., Chem. Rev. **80**, 187 (1980). — b) Milas N. A., Sussmann S., Mason H. S., J. Amer. Chem. Soc. **61**, 1844 (1939). — c) Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A. J., Kierstead R. W., Tetrahedron **2**, 1 (1958).
- ¹² Just G., Potvin P., Hakimelahi G. H., Can. J. Chem. **58**, 2780 (1980).
- ¹³ a) Benzra C., Tetrahedron Lett. **1969**, 4471. — b) Benzra C., J. Amer. Chem. Soc. **95**, 6890 (1973). — c) Callot H. J., Benzra C., Can. J. Chem. **50**, 1078 (1972). — d) Sprecher M., Kost D., Tetrahedron Lett. **1969**, 703. — e) Cox R. H., Adelman R. B., Tetrahedron Lett. **1969**, 4017.
- ¹⁴ a) Loibner H., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **60**, 417 (1977). — b) Mengel R., Bartke M., Angew. Chem. **90**, 725 (1978). — c) Brandstetter H. H., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **63**, 327 (1980). — d) Guthrie R. D., Jenkins I. D., Yamasaki R., Skelton B. W., White A. H., J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1981**, 2328. — e) Brandstetter H. H., Zbiral E., Schulz G., Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1.
- ¹⁵ a) Corey E. J., Venkanteswarlu A., J. Amer. Chem. Soc. **94**, 6190 (1972). — b) Oglivie K. K., Can. J. Chem. **51**, 3799 (1973).
- ¹⁶ a) Brandstetter H. H., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **61**, 1832 (1978). — b) Mark E., Zbiral E., Brandstetter H. H., Monatsh. Chem. **111**, 289 (1980).
- ¹⁷ a) Ogilvie K. K., Beaucage S. L., Schiffman A. L., Theriault N. Y., Sadana K. L., Can. J. Chem. **56**, 2768 (1978). — b) Kuwajima I., Murofushi T., Nakamura E., Synthesis **1976**, 602. — c) Pless J., J. Org. Chem. **39**, 2644 (1974).
- ¹⁸ Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W., Strukturaufklärung organischer Verbindungen, S. H 65. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1976.
- ¹⁹ Kharasch M. S., Bengelsdorf I. S., J. Org. Chem. **20**, 1356 (1955).
- ²⁰ a) Timmler H., Kurz J., Chem. Ber. **104**, 3740 (1971). — b) Hammerschmidt F., Schneyder E., Zbiral E., Chem. Ber. **113**, 3891 (1980).
- ²¹ Capon B., Q. Rev., Chem. Soc. **18**, 45 (1964).
- ²² Nicht publizierte Ergebnisse.
- ²³ Ford-Moore A. H., Williams J. H., J. Chem. Soc. **1947**, 1465.
- ²⁴ Asinger F., Schröder L., Hoffmann S., Liebigs Ann. Chem. **648**, 83 (1961).
- ²⁵ Pohland A. E., Benson W. R., Chem. Rev. **66**, 161 (1966).
- ²⁶ Price C. C., Pappalardo J. A., J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2613 (1950).
- ²⁷ Kochetkov N. K., Khorlin A. Y., Karpeiskii M. Y., Zh. Obshch. Khim. **26**, 595 (1956), Chem. Abstr. **50**, 13799 a (1956).
- ²⁸ Wakayama S., Itoh S., Suginome H., Nippon Kagaku Zasshi **76**, 94 (1955), Chem. Abstr. **51**, 17727 g (1957).
- ²⁹ Öhler E., Haslinger E., Zbiral E., Chem. Ber. **115**, 1028 (1982).
- ³⁰ Arbuzov A. E., Razumov A. I., Otdel. Khim. Nauk **1951**, 714, Chem. Abstr. **46**, 7517 e (1952).
- ³¹ Leroy J., J. Org. Chem. **46**, 206 (1981).
- ³² Corey E. J., Suggs J. W., Tetrahedron Lett. **31**, 2647 (1975).
- ³³ a) Dammann R., Braun M., Seebach D., Helv. Chim. Acta **59**, 2826 (1976). — b) Fieser L. F., Fieser M., Reagents for Organic Synthesis, S. 1179. New York: Wiley. 1967.