

Hexafluoraceton als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagenz in der Aminosäure- und Peptidchemie [1]

Synthese Phosphor-substituierter Sarkosin-Derivate unter Verwendung eines neuen elektrophilen Sarkosin-Synthese-Äquivalents [2, 3]

Application of Hexafluoroacetone as Protecting and Activating Reagent in Amino Acid and Peptide Chemistry [1]

Synthesis of Phosphorus Containing Sarcosine Derivatives *via* a New Electrophilic Sarcosine Synthone [2, 3]

Klaus Burger*, Elisabeth Heistracher, Reinhold Simmerl und Manfred Eggersdorfer
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München,
Lichtenbergstraße 4, D-W-8046 Garching bei München

Herrn Prof. Dr. mult. Alois Haas zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **47b**, 424–433 (1992); eingegangen am 25. Juli 1991

Sarcosine, Hexafluoroacetone, 4-Bromo-3-methyl-2,2-bis(trifluoromethyl)-1,3-oxazolidin-5-one, 4-Bromo-2,2-bis(trifluoromethyl)-1,3-oxathiolan-5-one, Michaelis-Arbusov Reaction

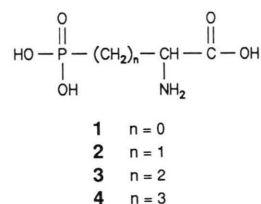
Phosphono-, phosphino-, and phosphinyl-sarcosine derivatives are obtained from 4-bromo-3-methyl-2,2-bis(trifluoromethyl)-1,3-oxazolidin-5-one (**8**) *via* Michaelis-Arbusov reaction.

Einleitung

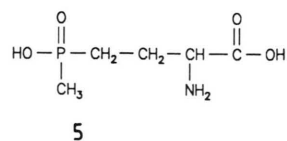
α -Aminoalkylphosphonsäuren besitzen ein breites biologisches Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich u. a. durch antibakterielle, antibiotische, antineoplastische, antivirale und herbizide Eigenschaften aus [3, 4]. Die biologische Aktivität wird auf die Isosterie zu α -Aminosäuren zurückgeführt. Viele der α -Aminoalkylphosphonsäuren stellen daher Enzym-Inhibitoren dar [5, 6]. Der schnell wachsenden Bedeutung dieser Substanzklasse entsprechend, wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Zugangsmöglichkeiten entwickelt [3, 4, 7–18].

Innerhalb der Klasse der α -Aminoalkylphosphonsäuren stellen die ω -Phosphono- α -aminocarbonsäuren **1–4** eine interessante Subklasse dar. Als erster natürlich vorkommender Vertreter dieser Reihe wurde das β -Phosphonoalanin **2** ($n = 1$) 1964 aus *Tetrahymena pyriformis* isoliert [19]. β -Phosphonoalanin zeigt, ebenso wie sein niedrigeres Homologes, Phosphonoglycin (**1**) ($n = 0$), herbizide Eigenschaften [20]. Der Triester von **1** hat darüber hinaus als Startverbindung für Cephalo-

sporin-Synthesen Bedeutung erlangt [21–23]. γ -Phosphono- α -aminobuttersäure (**3**) ($n = 2$) [24] besitzt, wie auch β -Phosphonoalanin (**2**), neuroaktive Wirksamkeit [25]. Aus der Klasse der ω -Phosphono- α -aminosäuren erwies sich bisher das δ -Phosphononorvalin (**4**) ($n = 3$) [26] als potentester Antagonist der über NMDA-Rezeptoren verlaufenden Neurotransmission [27].



Eine Steigerung der biologischen Aktivität ist bei einem verbesserten isosteren Ersatz der Carboxyl-Funktion, d. h. von einer Verkleinerung des Extraliganden am Phosphor, wie dies z. B. beim Übergang von der Phosphono- zur Methylphosphino-Gruppierung der Fall ist [14b], zu erwarten.



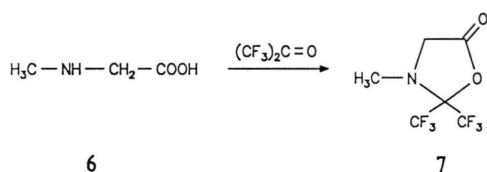
* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. K. Burger.

Ein bedeutender Vertreter aus dieser Reihe ist das Phosphinothricin **5** (Basta®), das 1972 als Bestandteil eines Tripeptids, γ -[Hydroxy(methyl)-phosphinyl]-S- α -aminobutyryl-S-alanyl-S-alanin, aus *Streptomyces viridochromogenes* isoliert wurde [28, 29]. Die ausgezeichneten fungiziden und herbiziden Eigenschaften dieses Naturstoffes sind ausschließlich auf das Phosphinothricin zurückzuführen [30]. Die nahezu perfekte Übereinstimmung der räumlichen Struktur von **5** mit der der Glutaminsäure ist der Grund für die effiziente Inhibierung der Glutaminsäure-Synthetase [31, 32].

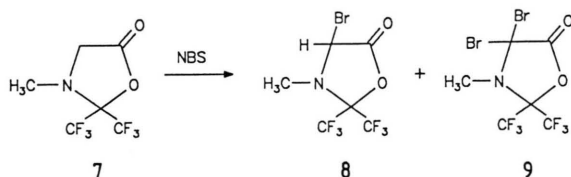
Im Gegensatz zur Chemie der α -Aminoalkylphosphonsäuren und α -Aminoalkylphosphinsäuren ist die der α -(N-Methylamino)alkylphosphonsäuren und der α -(N-Methylamino)alkylphosphinsäuren weniger intensiv untersucht [33]. Wir berichten nachfolgend über einen einfachen Zugang zu den bisher unbekannten Phosphonsäure-, Phosphinsäure- und Phosphinyl-Derivaten des Sarkosins unter Verwendung eines neuen elektrophilen Sarkosin-Synthons.

Ergebnisse und Diskussion

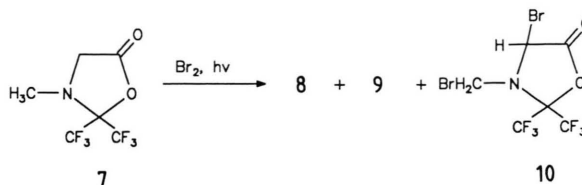
Die Umsetzung von Sarkosin (**6**) mit Hexafluoracetone liefert in ausgezeichneter Ausbeute das 3-Methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-oxazolidin-5-on (**7**) [34], dessen 4-Position, aufgrund einer Flankierung durch capto-dative Funktionen, für radikalische Substitutionen prädestiniert erscheint [2, 35].



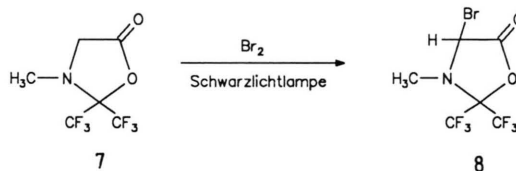
Führt man eine Bromierung mit N-Bromsuccinimid/AIBN durch, so erhält man ein nur sehr schwer trennbares, aus Mono- und Dibromierungsprodukt (**8, 9**) bestehendes, Gemisch.



Die photochemische Bromierung von **7** mit einem Moläquivalent Brom, mit einer 150 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe (TQ 150/Quarzglas, Fa. Heraeus) liefert ein aus den drei Verbindungen **8–10** bestehendes Produktgemisch.



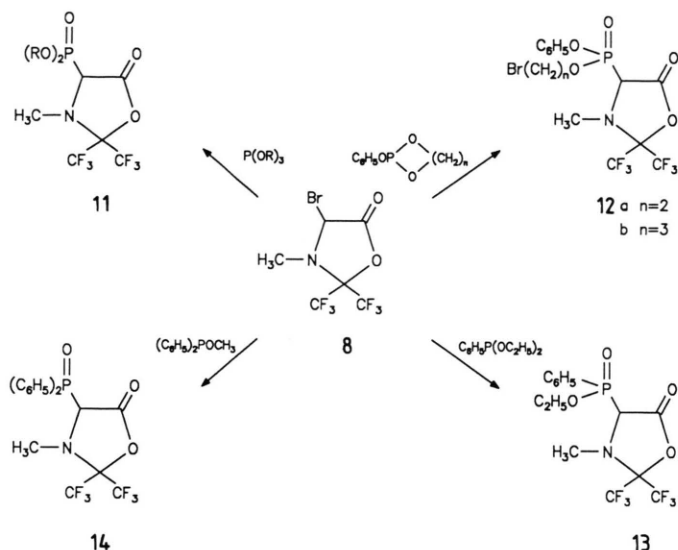
Verwendet man jedoch als Lichtquelle eine Schwarzlichtlampe (Fa. Philips) und nur ein halbes Moläquivalent an Brom, so wird praktisch ausschließlich das gewünschte Monobromierungsprodukt **8** gebildet, das vom Edukt **7** problemlos durch Destillation abgetrennt werden kann. **8** stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die unter Feuchtigkeitsausschluß im Kühlschrank nahezu unbegrenzt lange gelagert werden kann.



Das an C-4 gebundene Brom kann durch eine Vielzahl von Hetero- und Kohlenstoff-Nucleophilen bereits unter milden Bedingungen ersetzt werden [2, 36]. Die Umsetzung von **8** mit entsprechenden P(III)-Verbindungen sollte daher einen präparativ einfachen Weg für die Einführung der Phosphono-, Phosphino- und Phosphinyl-Funktion in das Sarkosin-Skelett bieten.

Verbindung **8** reagiert bereits bei 0 °C mit Trialkoxy-, Dialkoxy- und Monoalkoxyphosphoranen ausschließlich nach dem Schema der Michaelis-Arbusov-Reaktion [37, 38].

Die in sehr guten Ausbeuten anfallenden Produkte **11–14** sind in der Regel destillierbare Flüssigkeiten oder gut kristallisierende Feststoffe. Der



intakt gebliebene Lactonring gibt sich durch eine intensive IR-Bande im Bereich von $\nu = 1850 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen [34]. Die Platzierung des neu eingeführten Phosphorliganden kann anhand der ^1H -NMR- [11a: C(4)-H: $\delta = 3,97 \text{ ppm}$ (d, $^2J_{\text{PH}} = 12 \text{ Hz}$)] und der ^{13}C -NMR-Daten [11a: C(4): $\delta = 58,7$ (d, $^1J_{\text{PC}} = 177 \text{ Hz}$); C(5): $\delta = 163,6 \text{ ppm}$ (d, $^2J_{\text{PC}} = 4 \text{ Hz}$)] zweifelsfrei identifiziert werden.

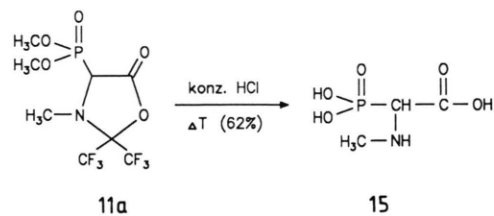
Bei der Umsetzung von **8** mit 2-Phenoxy-1,3,2-dioxaphospholanen und 2-Phenoxy-1,3,2-dioxaphosphorinane verläuft die Michaelis-Arbusov-Reaktion intramolekular. Die Reaktion von **8** mit Phosphonig- und Phosphinigsäureestern liefert die jeweiligen Phosphinsäureester **13** bzw. die Phosphinylverbindungen **14**. Das aus **8** und Diethoxyphenylphosphin hervorgehende Produkt fällt als Diastereomergemisch (**13a/b**) an, das durch Kristallisation getrennt werden kann.

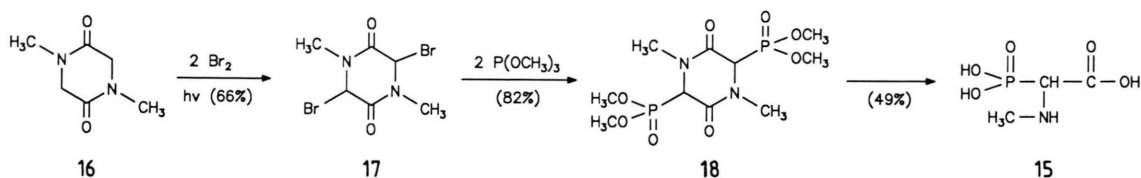
Bei allen bisher untersuchten Umsetzungen von **8** mit P(III)-Verbindungen konnte, obwohl als Substrat eine α -Bromcarbonylverbindung eingesetzt wird, nie die Konkurrenz der Perkow-Reaktion [37, 39, 40] festgestellt werden.

Die Unterscheidung zwischen Michaelis-Arbusov- und Perkow-Produkt sollte anhand der ^{19}F -NMR-Spektren auf einfache und sichere Weise möglich sein. Die Perkow-Produkte sind Phosphorsäure-Enolester. Sie besitzen kein Chiralitätszentrum und sollten daher im ^{19}F -NMR-Spektrum für das geminale Trifluormethylgruppen-Paar lediglich ein Singulett zeigen. Bei den bisher synthe-

tisierten Verbindungen **11–14** wurden in den ^{19}F -NMR-Spektren für die $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ -Funktion ausnahmslos zwei Resonanzabsorptionen gefunden, wobei das bei höherem Feld auftretende Signal Quartett-, das bei tieferem Feld liegende Multiplett-Struktur aufweist. Die $^4J_{\text{FF}}$ -Kopplung beträgt 8–9 Hz. Sie ist auf die Diastereotopie der Trifluormethylgruppen zurückzuführen, die durch das Chiralitätszentrum am Ringskelettatom C(4) verursacht wird. Das Resonanzsignal bei tieferem Feld besitzt eine zusätzliche J_{PF} -Kopplung von ca. 4–6 Hz. Sie ist nahezu unabhängig von der Oxidationsstufe des Phosphors. Da die beiden koppelnden Kerne fünf Bindungen voneinander entfernt sind, ist die Kopplung nur dann plausibel erklärbar, wenn man von einer *cis*-Platzierung der entsprechenden Trifluormethylgruppe und des Phosphorliganden bezüglich der Ringebene ausgeht.

Die den Verbindungen **11** und **12** zugrundeliegende Säure, das Phosphonosarkosin **15**, kann durch Erhitzen mit konz. Salzsäure freigesetzt werden. Aus **11a** wird **15** in 62-proz. Ausbeute erhalten.





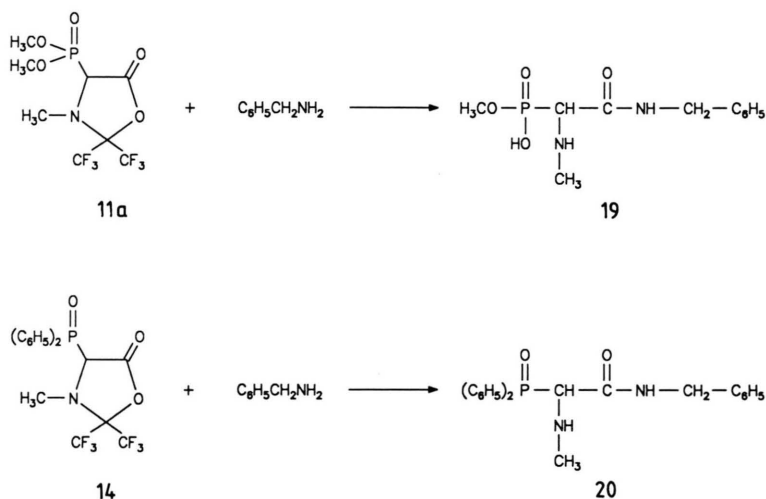
Die vorgestellte Synthese von **15** *via* **8** liefert eine höhere Gesamtausbeute als die über das Diketopiperazin (**18**) verlaufende Synthesesequenz **16** → **17** → **18** → **15**.

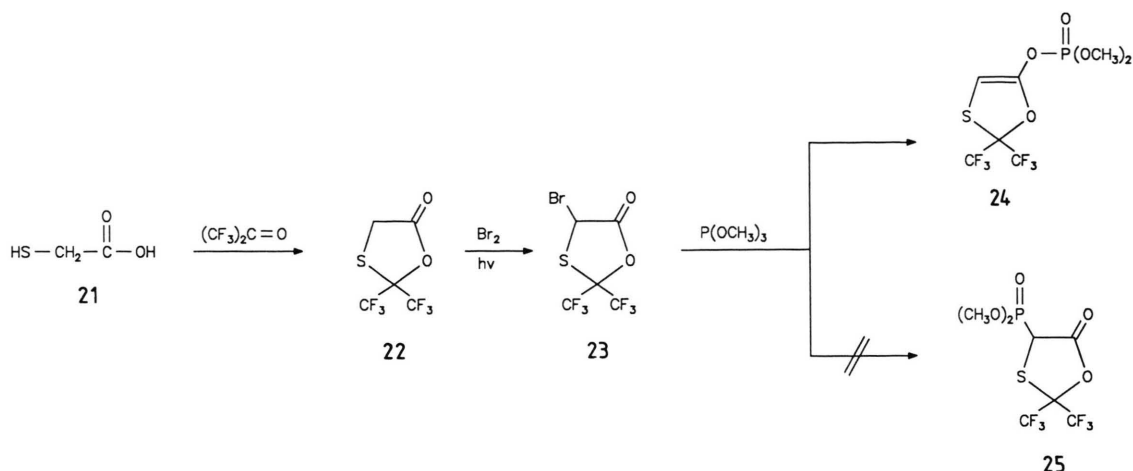
Die Verbindungen **11**–**14** stellen bereits Aminogruppen-geschützte, Carboxylgruppen-aktivierte Phosphono-, Phosphino- und Phosphinyl-Derivate des Sarkosins dar. Sie können direkt in Aminolyse-Reaktionen eingesetzt werden. Bei der Reaktion von **11a** mit Benzylamin wird neben der Öffnung des Lactonringes die Spaltung einer der beiden Esterfunktionen beobachtet (**11a** → **19**). Die Literatur kennt zahlreiche Beispiele für partielle, basisch induzierte Solvolysen von Phosphonsäureestern. Die Reaktion kann daher gezielt für die Synthese von Phosphonsäuremonoestern eingesetzt werden [41, 42]. Bei der Aminolyse der Verbindungen des Typs **14** sind derartige Nebenreaktionen nicht möglich (**14** → **20**).

Aufgrund der voranstehend beschriebenen Ergebnisse war es für uns überraschend, daß bei der Umsetzung des aus Thioglykolsäure (**21**) und Hexafluoracetone und nachfolgender Photobromie-

rung erhaltenen 4-Brom-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxathiolan-5-ons (**23**) mit Trimethylphosphit praktisch ausschließlich das Produkt der Perkow-Reaktion **24** gefunden wird. Triethyl- und Triisopropylphosphit liefern gleichfalls Verbindungen vom Typ **24** als Hauptprodukte, jedoch entstehen in untergeordneter Menge schlecht abtrennbare, gefärbte Nebenprodukte bislang unbekannter Struktur. Eine Synthese der Phosphonothioglykolsäure scheint damit in Analogie zum Phosphonosarkosin nicht möglich zu sein.

Die Struktur der Verbindungen **24** ist durch die IR- [$\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$], $^1\text{H-NMR}$ - [C(4)-H: $\delta = 5,26 \text{ ppm}$ (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$)], $^{13}\text{C-NMR}$ - [C(4): $\delta = 75,6 \text{ ppm}$ (d, $^3J_{\text{PC}} = 4 \text{ Hz}$); C(5): $\delta = 143,8 \text{ ppm}$ (d, $^2J_{\text{PC}} = 5 \text{ Hz}$)] und die $^{19}\text{F-NMR}$ -Daten [$\delta = 0,2 \text{ ppm}$ (s)] zweifelsfrei abgesichert. Die unterschiedliche Selektivität ist bemerkenswert. Verbindung **8** reagiert mit Trialkylphosphiten ausschließlich nach dem Schema der Michaelis-Arbusov-Reaktion, während Verbindung **23** nur das Perkow-Produkt liefert. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten des Sauerstoffanaloges, des 5-Brom-2,2-bis(trifluorme-





thyl)-1,3-dioxolan-4-ons, gegenüber P(III)-Verbindungen stehen, wegen seiner bislang schlechten Zugänglichkeit noch aus.

Über die Einsatzmöglichkeit der Verbindungen **11–14** für die Peptid-Modifikation berichten wir an anderer Stelle.

Experimenteller Teil

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße 63–200 μm), für die präparative Schichtchromatographie wurden PSC-Fertigplatten der Fa. Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄) verwendet.

Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 157G bzw. 257, die ^1H -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL JMN-PMX 60 (60 MHz), BRUKER WP 200 (200 MHz) und BRUKER AM 360 (360 MHz) aufgenommen (Tetramethylsilan als interner Standard). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten JEOL FX 90 Q (22,5 MHz) und BRUKER AM 360 (90,6 MHz) (Tetramethylsilan als interner Standard), die ^{19}F -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL C 60 HL (56,5 MHz), JEOL FX 90 Q (84,3 MHz) bzw. BRUKER AM 360 (338,8 MHz) (Trifluoressigsäure als externer Standard, tieffeldverschobene Signale erhalten ein positives Vorzeichen) und die ^{31}P -NMR-Spektren mit dem JEOL FX 90 Q (36,3 MHz) (85-proz. Phosphorsäure als externer Standard) gemessen. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-Gerät MAT CH 5 (Ionisierungsenergie 70 eV) aufgenommen.

4-Brom-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**8**)

Zu einer Lösung von 50 mmol (11,86 g) 3-Methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**7**) [32] in 100 ml wasserfreiem Benzol tropft man unter Rühren und Belichtung mit einer Schwarzlichtlampe (Fa. Philips) eine Lösung von 25 mmol (4,00 g) Brom in 100 ml wasserfreiem Benzol. Nach Verschwinden der durch das Brom verursachten Färbung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand unter vermindertem Druck fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 94% (7,43 g) **8** (bezogen auf das eingesetzte Brom), farblose Flüssigkeit mit Sdp. 72 °C/12 Torr. – IR (Film): $\nu = 1857\text{ cm}^{-1}$. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,90$ (s, 3 H, N-CH₃), 6,27 ppm (s, 1 H, C(4)-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 32,1$ (N-CH₃), 63,9 (C-4), 89,5 (sept, $J = 34$ Hz, C(CF₃)₂), 119,9 (q, $J = 289$ Hz, CF₃), 120,2 (q, $J = 292$ Hz, CF₃), 163,1 ppm (C=O). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,9$ (q, $J = 9$ Hz, CF₃), 5,4 ppm (q, $J = 9$ Hz, CF₃). – MS: $m/e = 315/317$ [M]⁺, 69 [CF₃]⁺, 42 [CH₃N≡CH]⁺.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrF}_6\text{NO}_2$ (315,99)

Ber. C 22,81 H 1,28 N 4,43,

Gef. C 22,91 H 1,67 N 4,40.

4-(Dialkoxyphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-one (**11**) [43]

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 10 mmol (3,16 g) **8** in 30 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren und Eiskühlung 10 mmol der entsprechenden P(III)-Verbindung, in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Innerhalb von 24 h erwärmt man langsam auf R.T. Nach Entfernung

des Lösungsmittels wird das Produkt durch fraktionierende Destillation im Hochvakuum bzw. durch Kristallisation gereinigt.

4-(Dimethoxyphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (11a)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (1,24 g) Trimethylphosphit.

Ausbeute: 87% (3,01 g) **11a**, farblose Flüssigkeit mit Sdp. 78 °C/0,1 Torr. – IR (Film): ν = 1850; 1825 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,97 (s, 3 H, N-CH₃), 3,91 (d, J = 11 Hz, 3 H, OCH₃), 3,92 (d, J = 11 Hz, 3 H, OCH₃), 3,97 ppm (d, J = 12 Hz, 1 H, C(4)-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 35,1 (N-CH₃), 54,2 (d, J = 8 Hz, OCH₃), 55,3 (d, J = 9 Hz, OCH₃), 58,7 (d, J = 177 Hz, C-4), 89,8 (m_c, C(CF₃)₂), 120,3 (q, J = 286 Hz, CF₃), 121,4 (dq, J = 6 Hz, J = 294 Hz, CF₃), 163,6 ppm (d, J = 4 Hz, C=O). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -0,2 (q, J = 9 Hz, CF₃), 5,1 ppm (m_c, CF₃). – ³¹P-NMR (D₆-Aceton): δ = 13,2 ppm (q, J = 4 Hz, O=P(OCH₃)₂). – MS: m/e = 345 [M]⁺, 276 [M-CF₃]⁺, 236 [M-O=P(OCH₃)₂]⁺, 109 [O=P(OCH₃)₂]⁺, 42 [CH₃N≡CH]⁺.

*C*₈*H*₁₀*F*₆*NO*₅*P* (345,14)

Ber. C 27,84 H 2,92 N 4,06,

Gef. C 27,82 H 2,93 N 4,13.

4-(Diethoxyphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (11b)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (1,66 g) Triethylphosphit.

Ausbeute: 83% (3,10 g) **11b**, farblose Kristalle aus Hexan (Kältebad) mit Schmp. 36 °C (Sdp. 73 °C/0,01 Torr). – IR (KBr): ν = 1845 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,36 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1,41 (t, J = 7 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 2,97 (s, 3 H, N-CH₃), 3,94 (d, J = 11 Hz, 1 H, C(4)-H), 4,28 ppm (m_c, 4 H, P(OCH₂CH₃)₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16,4 (d, J = 6 Hz, OCH₂CH₃), 35,1 (N-CH₃), 59,1 (d, J = 175 Hz, C-4), 64,2 (d, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 64,9 (d, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 90,0 (m_c, C(CF₃)₂), 120,5 (q, J = 286 Hz, CF₃), 121,6 (dq, J = 6 Hz, J = 295 Hz, CF₃), 163,8 ppm (d, J = 3 Hz, C=O). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -0,1 (q, J = 8 Hz, CF₃), 5,2 ppm (m_c, CF₃). – ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 10,85 ppm (q, J = 4 Hz, O=P(OCH₂CH₃)₂). – MS: m/e = 373 [M]⁺, 304 [M-CF₃]⁺, 236 [M-O=P(OCH₂CH₃)₂]⁺, 109 [O=P(OCH₂CH₃)(OH)]⁺, 42 [CH₃N≡CH]⁺.

*C*₁₀*H*₁₄*F*₆*NO*₅*P* (373,19)

Ber. C 32,18 H 3,78 N 3,75,

Gef. C 32,11 H 3,89 N 3,74.

4-(Diisopropoxyphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (11c)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (2,08 g) Triisopropylphosphit.

Ausbeute: 64% (2,57 g) **11c**, nach zweimaliger Destillation, farblose Flüssigkeit mit Sdp. 85 °C/0,006 Torr (Schmp. 25 °C). – IR (Film): ν = 1850; 1830 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1,38 (d, J = 6 Hz, 3 H, CH₃), 1,40 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 1,41 (d, J = 6 Hz, 3 H, CH₃), 2,96 (s, breit, 3 H, N-CH₃), 3,83 (d, J = 11 Hz, 1 H, C(4)-H), 4,83 (dsept, J = 6 Hz, J = 7 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 4,84 ppm (dsept, J = 6 Hz, J = 7 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 23,3 (CH₃), 23,6 (CH₃), 23,7 (2 × CH₃), 34,7 (N-CH₃), 59,2 (d, J = 176 Hz, C-4), 73,0 (d, J = 7 Hz, OCH(CH₃)₂), 73,5 (d, J = 7 Hz, OCH(CH₃)₂), 90,0 (m_c, C(CF₃)₂), 120,3 (q, J = 287 Hz, CF₃), 121,5 (dq, J = 6 Hz, J = 295 Hz, CF₃), 163,5 ppm (d, J = 4 Hz, C=O). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (q, J = 8 Hz, CF₃), 5,3 ppm (m_c, CF₃). – ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 8,9 ppm (q, J = 4 Hz, O=P(OCH(CH₃)₂)). – MS: m/e = 401 [M]⁺, 317 [M - 2 × CH₂=CH-CH₃]⁺, 248 [M - 2 × CH₂=CH-CH₃ - CF₃]⁺, 236 {M-O=P[OCH(CH₃)₂]₂}⁺, 42 [CH₃N≡CH]⁺.

*C*₁₂*H*₁₈*F*₆*NO*₅*P* (401,05)

Ber. C 35,92 H 4,52 N 3,49,

Gef. C 35,97 H 4,37 N 3,49.

4-[(2-Bromethoxy)-phenoxyphosphinyl]-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (12a)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (1,84 g) 2-Phenoxy-1,3,2-dioxaphospholan.

Ausbeute: 20% (1,02 g) **12a**₁ (diastereomerenreines Produkt) mit Schmp. 47–48 °C nach Umkristallisation aus Chloroform/Hexan. – IR (KBr): ν = 1849; 1825 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,95 (s, breit, 3 H, N-CH₃), 3,32 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, BrCH₂), 3,90–4,70 (m, 3 H, C(4)-H, CH₂O), 7,30 ppm (s, breit, 5 Aromaten-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28,2 (d, J = 6 Hz, BrCH₂), 35,2 (N-CH₃), 58,6 (d, J = 179 Hz, C-4), 67,9 (d, J = 7 Hz, CH₂O), 90,1 (m_c, C(CF₃)₂), 120,3 (q, J = 286 Hz, CF₃), 121,6 (dq, J = 7 Hz, J = 295 Hz, CF₃), 120,8 (d, J = 5 Hz), 126,1, 130,1, 149,4 (d, J = 9 Hz) (POC₆H₅), 162,9 ppm (d, J = 3 Hz, C=O). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (q, J = 8,5 Hz, CF₃), 5,4 ppm (m_c, CF₃). – ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 7,6 ppm (q, J = 4 Hz, O=P(OCH₂CH₂Br)(OC₆H₅)). – MS:

$m/e = 499/501$ $[M]^+$, $430/432$ $[M-CF_3]^+$, 236 $[M-O=P(OCH_2CH_2Br)(OC_6H_5)]^+$.

$C_{14}H_{13}BrF_6NO_3P$ (500,13)

Ber. C 33,62 H 2,62 N 2,80,

Gef. C 33,53 H 2,69 N 2,75.

4-[(3-Brom-*n*-propoxy)-phenoxyphosphinyl]-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**12b**)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (1,98 g) 2-Phenoxy-1,3,2-dioxaphosphorin.

Ausbeute: 24% (1,24 g) **12b**₁ (diastereomerenreines Produkt) mit Schmp. 66 °C nach Umkristallisation aus Chloroform/Hexan. – IR (KBr): $\nu = 1843$; 1829 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,09$ (m, 2H, CH_2), $2,99$ (s, 3H, N- CH_3), $3,26$ (m, 2H, BrCH_2), $4,08$ (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H, C(4)-H), $4,36$ (m_c, 2H, CH_2O), $7,31$ ppm (m_c, 5 Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27,8$ (BrCH_2), $33,2$ (d, $J = 5\text{ Hz}$, CH_2), $35,0$ (N- CH_3), $58,3$ (d, $J = 179\text{ Hz}$, C-4), $66,9$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, CH_2O), $90,2$ (m_c, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), $120,3$ (q, $J = 287\text{ Hz}$, CF_3), $121,3$ (dq, $J = 7\text{ Hz}$, $J = 295\text{ Hz}$, CF_3), $120,6$ (d, $J = 4\text{ Hz}$), $126,0$ (d, $J = 1\text{ Hz}$), $130,0$ (d, $J = 1\text{ Hz}$), $149,5$ (d, $J = 9\text{ Hz}$), (POC_6H_5), $163,0$ ppm (d, $J = 4\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{O}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,1$ (q, $J = 8\text{ Hz}$, CF_3), $5,43$ ppm (m_c, CF_3). – $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,4$ ppm (q, $J = 4\text{ Hz}$, $\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})(\text{OC}_6\text{H}_5)$). – MS: $m/e = 513/515$ $[M]^+$, $444/446$ $[M-CF_3]^+$, $277/279$ $[\text{O}=\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})(\text{OC}_6\text{H}_5)]^+$, 42 $[\text{CH}_3\text{N}\equiv\text{CH}]^+$.

$C_{15}H_{15}BrF_6NO_3P$ (514,16)

Ber. C 35,04 H 2,94 N 2,72,

Gef. C 35,12 H 3,01 N 2,73.

4-(Ethoxy-phenylphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**13a/b**)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (1,98 g) Phenylphosphinsäurediäthylester.

Ausbeute: 67% (2,71 g) eines Diastereomeren-gemisches **13a/b** mit Schmp. 94 °C.

$C_{14}H_{14}F_6NO_4P$ (405,24)

Ber. C 41,50 H 3,48 N 3,45,

Gef. C 40,93 H 3,54 N 3,38.

Die Trennung des Diastereomergemisches **13a/b** gelingt durch fraktionierende Kristallisation aus Chloroform/Pentan.

Diastereomer **13a**: Schmp. 96 °C. – IR (KBr): $\nu = 1850$; 1822 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,39$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), $3,00$ (s, breit, 3H, N- CH_3), $3,96$ (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H, C(4)-H), $4,28$ (m_c, 2H, OCH_2CH_3), $7,54$ (dt, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$, 2 Aromaten-H), $7,64$ (dt, $J = 7\text{ Hz}$, $J = 7\text{ Hz}$, 1

Aromaten-H), $7,89$ ppm (dd, $J = 7\text{ Hz}$, $J = 12\text{ Hz}$, 2 Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16,2$ (d, $J = 6\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), $35,2$ (N- CH_3), $61,7$ (d, $J = 115\text{ Hz}$, C-4), $62,9$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), $90,1$ (m_c, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), $120,3$ (q, $J = 288\text{ Hz}$, CF_3), $121,4$ (dq, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 295\text{ Hz}$, CF_3), $127,2$ (d, $J = 134\text{ Hz}$), $128,6$ (d, $J = 13\text{ Hz}$), $132,9$ (d, $J = 10\text{ Hz}$), $133,6$ (d, $J = 3\text{ Hz}$) (PC_6H_5), $164,1$ ppm (d, $J = 1\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{O}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,2$ (q, $J = 8\text{ Hz}$, CF_3), $5,5$ ppm (m_c, CF_3). – $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 29,95$ ppm (br.,

$\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$). – MS: $m/e = 405$ $[M]^+$, 336 $[M-CF_3]^+$, 169 $[\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)]^+$, 141 $[\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)]^+$, 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

Diastereomer **13b**: Schmp. 62 °C. – IR (KBr): $\nu = 1852$; 1822 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,45$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), $2,97$ (s, breit, 3H, N- CH_3), $4,06$ (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, C(4)-H), $4,27$ (m_c, 2H, OCH_2CH_3), $7,50$ (dt, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$, 2 Aromaten-H), $7,63$ (dt, $J = 7\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 1 Aromaten-H), $7,80$ ppm (ddd, $J = 12\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 1\text{ Hz}$, 2 Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16,4$ (d, $J = 6\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), $35,1$ (N- CH_3), $61,4$ (d, $J = 118\text{ Hz}$, C-4), $62,7$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), $90,1$ (m_c, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), $119,9$ (q, $J = 286\text{ Hz}$, CF_3), $121,2$ (dq, $J = 6\text{ Hz}$, $J = 296\text{ Hz}$, CF_3), $125,8$ (d, $J = 137\text{ Hz}$), $128,6$ (d, $J = 14\text{ Hz}$), $133,2$ (d, $J = 10\text{ Hz}$), $133,7$ (d, $J = 3\text{ Hz}$) (PC_6H_5), $164,2$ ppm ($\text{C}=\text{O}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,2$ (q, $J = 8\text{ Hz}$, CF_3), $5,5$ ppm (m_c, CF_3). – $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28,2$ ppm (q, $J = 3\text{ Hz}$, $\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$). – MS: $m/e = 405$ $[M]^+$, 336 $[M-CF_3]^+$, 169 $[\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)]^+$, 141 $[\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)]^+$, 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

4-(Diphenylphosphinyl)-3-methyl-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (**14**)

Ansatz: 10 mmol (3,16 g) **8**, 10 mmol (2,30 g) Diphenylphosphinigsäureethylester.

Ausbeute: 95% (4,15 g) **14**, farblose Kristalle mit Schmp. 179 °C nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Pentan. – IR (KBr): $\nu = 1850\text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,08$ (s, 3H, N- CH_3), $4,57$ (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, C(4)-H), $7,66$ ppm (m_c, 10 Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 36,3$ (N- CH_3), $62,7$ (d, $J = 80\text{ Hz}$, C-4), $90,6$ (m_c, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), $120,1$ (q, $J = 287\text{ Hz}$, CF_3), $121,7$ (dq, $J = 5\text{ Hz}$, $J = 296\text{ Hz}$, CF_3), $126,9$ (d, $J = 102\text{ Hz}$), $129,7$ (d, $J = 102\text{ Hz}$), $128,1$ (d, $J = 13\text{ Hz}$), $129,1$ (d, $J = 12\text{ Hz}$), $131,9$ (d, $J = 10\text{ Hz}$), $132,8$ (d, $J = 9\text{ Hz}$), $133,3$ (d, $J = 3\text{ Hz}$), $133,6$ (d, $J = 3\text{ Hz}$) ($\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), $165,4$ ppm (d, $J = 1\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{O}$). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,4$ (q, $J = 8\text{ Hz}$, CF_3), $5,8$ ppm (m_c, CF_3). – $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 27,9$

ppm (m_c , $O=P(C_6H_5)_2$). – MS: $m/e = 437 [M]^+$, 368 $[M-CF_3]^+$, 201 $[O=P(C_6H_5)_2]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$, 42 $[CH_3N\equiv CH]^+$.

$C_{18}H_{14}F_6NO_3P$ (437,28)

Ber. C 49,44 H 3,23 N 3,20,

Gef. C 49,20 H 3,32 N 3,18.

Phosphonosarkosin (**15**)

10 mmol (3,45 g) **11a** werden mit 20 ml konz. HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Wassers unter vermindertem Druck zurückbleibende Feststoff wird durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50×8, Eluent: Wasser) in die freie Säure übergeführt.

Ausbeute: 62% (1,05 g) **15** mit Schmp. 205 °C (Zers.). – IR (KBr): $\nu = 3700\text{--}2000$; 3225; 1720; 1590 cm^{-1} . – 1H -NMR (D_2O): $\delta = 2,88$ (s, 3H, N-CH₃), 4,23 ppm (d, $J = 18$ Hz, 1H, C(4)-H), NH, CO₂H und O=P(OH)₂ tauschen unter den Aufnahmebedingungen aus. – ^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 36,2$ (d, $J = 6$ Hz, N-CH₃), 63,4 (d, $J = 119$ Hz, C-2), 171,0 ppm (d, $J = 4$ Hz, CO₂H). – ^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 4,3$ ppm (s, O=P(OH)₂). – MS: $m/e = 154 [M-CH_3]^+$, 124 $[M-CO_2H]^+$, 42 $[CH_3N\equiv CH]^+$, 30 $[H_2N=CH_2]^+$.

$C_3H_8NO_5P$ (169,07)

Ber. C 21,31 H 4,77 N 8,28,

Gef. C 21,63 H 4,70 N 8,15.

1,4-Dimethyl-3,6-bis(dimethoxyphosphinyl)-piperazin-2,5-dion (**18**)

Eine Lösung von 10 mmol (3,00 g) **17** [43] und 20 mmol (2,48 g) Trimethylphosphit in 20 ml Methylenchlorid wird 24 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert **18** im Verlaufe einiger Tage.

Ausbeute: 82% (2,94 g) **18** mit Schmp. 140–141 °C nach Umkristallisation aus Chloroform/Hexan. – IR (KBr): $\nu = 1667$ cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3,13$ (s, 6H, 2× N-CH₃), 3,82 (d, $J = 11$ Hz, 6H, 2× OCH₃), 3,87 (d, $J = 11$ Hz, 6H, 2× OCH₃), 4,37 ppm (d, $J = 17$ Hz, 2H, 2× CH). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 34,8$ (N-CH₃), 53,8–54,1 (m, 4× POCH₃), 61,9 (d, $J = 146$ Hz, 2× P-CH), 159,9 ppm (2× C=O). – MS: $m/e = 358 [M]^+$, 249 $[M-O=P(OCH_3)_2]^+$, 221 $[M-O=P(OCH_3)_2, -CO]^+$.

$C_{10}H_{20}N_2O_8P_2$ (358,23)

Ber. C 33,53 H 5,63 N 7,82,

Gef. C 33,68 H 5,66 N 8,13.

Phosphonosarkosin (**15**) aus **18**

10 mmol (3,58 g) **18** werden mit 20 ml konz. HCl 24 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung siehe

voranstehend. Ausbeute: 49% (1,65 g) **15** mit Schmp. 204–205 °C (Zers.). – Die spektroskopischen Daten sind identisch mit denen des aus **11a** hergestellten Produkts.

[Hydroxy(methoxy)phosphinyl]-sarkosinbenzylamid (**19**)

10 mmol (3,45 g) **11a** und 10 mmol (1,07 g) Benzylamin werden 4 d lang bei R.T. in Ether gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein Feststoff zurück, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird.

Ausbeute: 65% (1,77 g) **19** mit Schmp. 250–252 °C. – IR (KBr): $\nu = 3230$; 1670; 1570; 1223 cm^{-1} . – 1H -NMR (D_2O): $\delta = 2,78$ (s, 3H, N-CH₃), 3,58 (d, $J = 11$ Hz, 3H, OCH₃), 4,17 (d, $J = 16$ Hz, 1H, P-CH), 4,48 (s, 2H, N-CH₂), 7,38 ppm (m_c , 5 Aromaten-H), NH und P(OH) tauschen unter den Aufnahmebedingungen aus. – ^{13}C -NMR (D_2O): $\delta = 36,2$ (d, $J = 7$ Hz, N-CH₃), 46,2 (N-CH₂), 55,5 (d, $J = 6$ Hz, 3H, OCH₃), 62,6 (d, $J = 124$ Hz, P-CH), 130,0, 130,2, 131,5, 140,0 (Aromaten-C), 167,5 ppm (d, $J = 3$ Hz, C=O). – ^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 7,9$ ppm (s, O=P(OCH₃)(OH)). – MS: $m/e = 272 [M]^+$, 177 $[M-O=PH(OCH_3)(OH)]^+$.

$C_{11}H_{17}N_2O_4P$ (272,24)

Ber. C 48,53 H 6,29 N 10,29,

Gef. C 48,57 H 6,50 N 10,27.

(Diphenylphosphinyl)-sarkosinbenzylamid (**20**)

Zu einer Lösung von 5 mmol (2,19 g) **14** in 20 ml Methylenchlorid tropft bei R.T. unter Rühren eine Lösung von 5 mmol (0,54 g) Benzylamin in 5 ml Methylenchlorid. Anschließend erhitzt man 10 h unter Rückfluß. Nach Zugabe von weiteren 5 mmol (0,54 g) Benzylamin rührt man 10 h bei R.T. Die Reaktionslösung wird dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 81% (1,53 g) **20**, farblose Kristalle mit Schmp. 176 °C. – IR (KBr): $\nu = 3260$; 3070; 1670 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2,33$ (s, 3H, N-CH₃), 2,46 (s, breit, 1H, NH), 3,94 (d, $J = 16$ Hz, CH), 4,16 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 15$ Hz, 1H, N-CH₂), 4,38 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 15$ Hz, 1H, N-CH₂), 7,17 (m_c , 5 Aromaten-H), 7,71 (m_c , 10 Aromaten-H), 7,85 ppm (m_c , 1H, CO-NH). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 37,4$ (d, $J = 11$ Hz, N-CH₃), 43,5 (N-CH₂), 65,5 (d, $J = 72$ Hz, P-CH), 127,2, 127,6, 128,3 (d, $J = 12$ Hz), 128,5 (d, $J = 12$ Hz), 128,5, 129,6 (d, $J = 35$ Hz), 130,7 (d, $J = 35$ Hz),

131,9 (d, $J = 9$ Hz), 132,2 (d, $J = 3$ Hz), 132,3 (d, $J = 3$ Hz), 137,7 (Aromaten-C), 168,0 ppm (d, $J = 2$ Hz, C=O). – ^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = 29,2$ ppm ($\text{O}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$). – MS: $m/e = 378$ $[\text{M}]^+$, 245 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCO}]^+$, 201 $[\text{O}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^+$, 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ (378,41)

Ber. C 69,83 H 6,13 N 7,40,

Gef. C 69,27 H 6,13 N 7,47.

2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxathiolan-5-on (**22**)
[45]

Auf eine intensiv gerührte Lösung von 50 mmol (4,60 g) Thioglykolsäure in 30 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid wird in einer mit CO_2 -Rückflußkühler versehenen Apparatur Hexafluoraceton bis zur Sättigung eingeleitet. Man rührt anschließend noch 4 h bei R.T. und schüttet das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, extrahiert 3× mit je 50 ml Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen 3× mit Eiswasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert.

Ausbeute: 79% (9,48 g) **22** mit Sdp. $93^\circ\text{C}/150$ Torr. – IR (Film): $\nu = 1820$ cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,90$ ppm (s, 2 H, CH_2).

$\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_6\text{O}_2\text{S}$ (240,12)

Ber. C 25,01 H 0,84,

Gef. C 24,64 H 1,04.

4-Brom-2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxathiolan-5-on (**23**)

Zu einer Lösung von 20 mmol (4,80 g) 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxathiolan-5-on (**22**) in 100 ml wasserfreiem Benzol wird unter Bestrahlung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe und stetigem Rühren eine Lösung von 20 mmol (3,20 g) Brom in 50 ml Benzol, getropft. Sobald die durch das Brom verursachte Farbe verschwunden ist, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck über eine Spaltrohrkolonne destilliert.

Ausbeute: 70% (4,46 g) **23**, leicht gelbliche Flüssigkeit mit Sdp. $61^\circ\text{C}/12$ Torr. – IR (Film): $\nu =$

1825 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 5,97$ ppm (s, C(4)-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 38,6$ (C-4), 84,3 (sept, $J = 36$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 120,7 (q, $J = 284$ Hz, CF_3), 120,8 (q, $J = 285$ Hz, CF_3), 166,1 ppm (C=O). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,4$ (d, $J = 8,5$ Hz, CF_3), 3,0 ppm (q, $J = 8,5$ Hz, CF_3). – MS: $m/e = 319/317$ $[\text{M}-1]^+$, 239 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 73 $[\text{M}-\text{Br}, -(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{O}]^+$, 45 $[\text{HCS}]^+$.

$\text{C}_5\text{HBrF}_6\text{O}_2\text{S}$ (319,02)

Ber. C 18,83 H 0,32,

Gef. C 18,70 H 0,33.

Phosphorsäure-dimethyl-[2,2-bis(trifluormethyl)-1,3-oxathiol-4-en-5-yl]-ester (**24**)

Zu einer Lösung von 10 mmol (3,19 g) **23** in 30 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 10 mmol (1,24 g) Trimethylphosphit in 10 ml Methylenchlorid. Man erwärmt langsam auf R.T. und rührt anschließend weitere 4 h. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 75% (2,61 g) **24** mit Sdp. $80^\circ\text{C}/0,8$ Torr. – IR (Film): $\nu = 1685$ cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,83$ (d, $J = 12$ Hz, 6 H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5,26 ppm (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, C(4)-H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 54,0$ (d, $J = 6$ Hz, OCH_3), 55,5 (d, $J = 7$ Hz, OCH_3), 75,6 (d, $J = 4$ Hz, C-4), 90,0 (sept, $J = 35$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 120,7 (q, $J = 286$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 143,8 ppm (d, $J = 5$ Hz, C-5). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,2$ ppm (s, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$). – ^{31}P -NMR (D_6 -Benzol): $\delta = -6,3$ ppm (s, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$). – MS: $m/e = 348$ $[\text{M}]^+$, 279 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 109 $[\text{O}=\text{P}(\text{OCH}_3)_2]^+$.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_6\text{O}_5\text{PS}$ (348,15)

Ber. C 24,15 H 2,03,

Gef. C 23,84 H 2,08.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Bund der Freunde der Technischen Universität München für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Der Firma HOECHST AG, Frankfurt/Main, sind wir für großzügige Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

- [1] 8. Mitteilung. – 7. Mitteilung: K. Burger, M. Rudolph und H. Neuhauser, Liebigs Ann. Chem. **1991**, 1365.
[2] a) M. Eggersdorfer, Dissertation, Technische Universität München (1979);
b) R. Simmerl, Dissertation, Technische Universität München (1984);

- c) E. Heistracher, Dissertation, Technische Universität München (1989).
[3] K. Prajer und J. Rachón, Z. Chem. **15**, 209 (1975); Lit.-Zusammenfassung siehe dort.
[4] E. K. Baylis, C. D. Campbell und J. G. Dingwall, J. Chem. Soc. Perkin Trans I **1984**, 2845; Lit.-Zusammenfassung siehe dort.

- [5] a) N. S. Sampson und P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* **53**, 4500 (1988);
b) P. P. Giannousis und P. A. Bartlett, *J. Med. Chem.* **30**, 1603 (1987).
- [6] B. Lejczak, P. Kafarski und E. Makowiecka, *Biochem. J.* **242**, 81 (1987).
- [7] V. Chavane, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **15**, 774 (1948).
- [8] a) P. Mastalerz, *Acta Biochim. Polon.* **4**, 19 (1957); *C. A.* **53**, 18879b (1959);
b) M. Soroka und P. Mastalerz, *Rocz. Chem.* **50**, 661 (1976); *C. A.* **86**, 5788y (1977);
c) J. Oleksyszyn, R. Tyka und P. Mastalerz, *Synthesis* **1978**, 479;
d) J. Zymunt und P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* **52**, 2271 (1978);
e) W. Subotkowski, R. Tyka und P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* **54**, 503 (1980);
f) J. Kowalik, J. Zymunt und P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* **55**, 713 (1981);
g) W. Subotkowski, J. Kowalik, R. Tyka und P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.* **55**, 853 (1981);
h) J. Oleksyszyn, E. Gruszecka, P. Kafarski und P. Mastalerz, *Monatsh. Chem.* **113**, 59 (1982);
i) M. Soroka und J. Zymunt, *Synthesis* **1988**, 370.
- [9] W. J. Stec und K. Lesiak, *J. Org. Chem.* **41**, 3757 (1976).
- [10] D. Redmore, in *Topics in Phosphorus Chemistry*, E. J. Griffith und M. Grayson, Edit., Bd. 8, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1976**, 515ff.; Lit.-Zusammenfassung siehe dort.
- [11] A. Dehnell und G. Lavielle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, (II) 95.
- [12] J. Rachón, U. Schöllkopf und T. Wintel, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 709.
- [13] T. Shono, Y. Matsumura und K. Tsubata, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3249.
- [14] a) T. Schrader, R. Kober und W. Steglich, *Synthesis* **1986**, 372;
b) T. Schrader und W. Steglich, *Synthesis* **1989**, 97;
c) T. Schrader und W. Steglich, *Synthesis* **1990**, 1153.
- [15] P. A. Bartlett und K. L. McLaren, *Phosphorus Sulfur* **33**, 1 (1987).
- [16] Y. Yamada und K. Mukai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 663.
- [17] R. Engel, *Org. Reactions* **36**, 175 (1988); Lit.-Zusammenfassung siehe dort.
- [18] D. Seebach, R. Charczuk, C. Gerber, P. Renaud, H. Brenner und H. Schneider *Helv. Chim. Acta* **72**, 401 (1989).
- [19] J. S. Kittredge und R. R. Hughes, *Biochemistry* **3**, 991 (1964).
- [20] M. Kuwahara, M. Mutsukado, H. Takahashi, Y. Kawamura, T. Oya und T. Ikai, *Jpn. Kok. Tok. Koho* **79**, 89029 (1979); *C. A.* **91**, 152761r (1979).
- [21] R. W. Ratcliffe und B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4645 und 4649.
- [22] R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz und B. G. Christensen, *J. Org. Chem.* **39**, 3384 (1974).
- [23] R. A. Firestone, J. L. Fahey, N. S. Maciejewicz, G. S. Patel und B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* **20**, 551 (1977).
- [24] a) P. Mastalerz, *Arch. Immunol. Terap. Doswiadczalnej* **7**, 201 (1959); *C. A.* **54**, 6843a (1960);
b) B. Lejczak, H. Starzemska und P. Mastalerz, *Experientia* **37**, 461 (1981).
- [25] B. Bioulac, E. de Tinguy-Moreaud, J. D. Vincent und E. Neuzil, *C. R. Hebd., Seances Acad. Sci.* **285D**, 555 (1977); *C. A.* **88**, 44893q (1978).
- [26] a) P. L. Ornstein, *Org. Prep. Proc.* **20**, 371 (1988);
b) P. L. Ornstein, *J. Org. Chem.* **54**, 2251 (1989).
- [27] R. H. Evans, A. A. Francis, A. W. Jones, D. A. S. Smith und J. C. Watkins, *Br. J. Pharmacol.* **75**, 65 (1982); *C. A.* **97**, 293a (1982).
- [28] E. Bayer, K. H. Gugel, K. Hägele, M. Hagenmaier, S. Jessipow, W. A. König und H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **55**, 224 (1972).
- [29] Synthesen Phosphinitricin siehe:
a) L. Wilms, in „125 Jahre Hoechst“, **1987**, S. 72ff. und dort zitierte Lit.;
b) W. Rupp, M. Finke, H. Bieringer und P. Lange-lueddeke, *DEOS* 2717440 (1976), Hoechst AG; *C. A.* **88**, 70494e (1978);
c) I. A. Natchev, *Bull. Soc. Jpn.* **61**, 3699 (1988).
- [30] F. Schwerdtle, H. Bieringer und M. Finke, *Z. Pflanzenkr., Pflanzenschutz* **9**, 431 (1981).
- [31] K. Issleib, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **35**, 1037 (1987) und dort zitierte Lit.
- [32] L. Maier und P. J. Lea, *Phosphorus Sulfur* **17**, 1 (1983).
- [33] a) R. Tyka und G. Hägele, *Synthesis* **1984**, 218 und dort zitierte Lit.;
b) R. Tyka, G. Hägele und J. Peters, *Synth. Commun.* **18**, 425 (1988).
- [34] F. Weygand, K. Burger und K. Engelhardt, *Chem. Ber.* **99**, 1461 (1966).
- [35] H. G. Viehe, R. Merenyi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **91**, 982 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 917 (1979).
- [36] K. Burger, E. Heistracher, M. Gold und A. Worku, Publikation in Vorbereitung.
- [37] B. A. Arbusov, *Pure Appl. Chem.* **9**, 307 (1964) und dort zitierte Lit.
- [38] G. R. Harvey und E. R. De Sombre, in *Topics in Phosphorus Chemistry*, E. J. Griffith und M. Grayson, Edit., Bd. 1, Wiley & Sons, Inc., New York (**1964**) 57 und dort zitierte Lit.
- [39] W. Perkow, K. Ullerich und F. Meyer, *Naturwissenschaften* **39**, 353 (1952).
- [40] F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.* **61**, 607 (1961).
- [41] J. B. Conant und A. A. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **42**, 830 (1920).
- [42] K. A. Petrov, F. L. Makljaev und N. K. Bliznjuk, *Zhur. Obshch. Khim.* **29**, 588 (1959); *C. A.* **54**, 261a (1960).
- [43] Nomenklatur siehe: J. Emsley und D. Hall, *The Chemistry of Phosphorus*, Harper & Row, London – New York – Hagerstown – San Francisco (**1976**), 511 und dort zitierte Lit.
- [44] P. W. Trown, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **33**, 402 (1968).
- [45] A. Meffert, Dissertation, Technische Universität, München (1976).