

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese potentieller Inhibitoren der Phenylalanin-
Ammoniaklyase“

Verfasser

Renzhe Qian

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2010

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 419

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Chemie

Betreuerin / Betreuer:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hammerschmidt

献给生我养我的父母；

献给我亲爱的奶奶，外婆；

献给在我求学期间过世而未见上最后一面的爷爷，外公。

Für meine Eltern, die mich zur Welt gebracht und angezogen haben;

Für meine Großmütter, die viele Liebe mich gegeben haben;

Für meine Großväter, die während meines Studiums verstorben sind.

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2009 bis April 2010 am Institut für Organische Chemie der Universität Wien in der Arbeitsgruppe von Ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hammerschmidt.

Allen, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken:

Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hammerschmidt, bei dem ich mich unbedingt an erster Stelle bedanken möchte, mir dieses interessante Thema gestellt, mir während der Diplomarbeit viel Geduld entgegen gebracht, mir unglaublich viel beigebracht und geholfen zu haben.

Meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Meiner Freundin, die mir liebevoll zur Seite steht.

Ania und Petra, die beiden besten und schönsten Mädchen unserer Fakultät, die immer nett zu mir gewesen sind und viel Spaß in unserem Labor gebracht haben.

Frau Susanne Felsinger für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Frau Ing. Sabine Schneider und Frau DI Fikret Nasufi für die Durchführung der HPLC-Analysen und die präparativen Trennungen.

Herrn Mag. Johannes Theiner und seine Gruppe für die Durchführung der Elementaranalysen.

Allen meinen KollegInnen der Abteilung für Synthesechemie für die freundliche Atmosphäre und die guten Arbeitsbedingungen.

Allen meinen Freunden in China und Österreich, die mich während meiner Studienzeit, besonders in der schwierigen Zeit der Anfangsphase in Österreich, unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemeine Bemerkungen zu Aminophosphonsäuren.....	1
1.2. Synthese racemischer α-Aminophosphonsäuren.....	3
1.2.1. Amidoalkylierung dreiwertiger Phosphorverbindungen.....	3
1.2.2. Hydrophosphonylierung von Aldehyden mit nachfolgender Mitsunobu-Reaktion	4
1.2.3. Umsetzung von α -Oxophosphonaten zu α -Aminophosphonsäuren.....	5
1.2.4. Reduktion von Nitrilen und nachfolgende Addition von Dialkylphosphiten.....	6
1.2.5. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, hergestellt aus Aldehyden und primären Aminen.....	7
1.2.6 Alkylierung von Schiff'schen Basen, die sich von Aminomethyl-.....phosphon-säurestern ableiten.....	8
1.3. Stereoselektive Synthesen von α-Aminophosphonsäuren.....	8
1.3.1. Stereoselektive Bildung der C-P-Bindung.....	9
1.3.1.1. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, die sich von chiralen Aminen ableiten.....	10
1.3.1.2. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, die sich von chiralen Aldehyden oder Ketonen ableiten.....	15
1.3.1.3. Addition von Diethylphosphit an <i>N</i> -Benzylnitron.....	17
1.3.1.4. Katalytische asymmetrische Addition von Dialkylphosphiten an nichtchirale Imine.....	18
1.3.2. Stereoselektive Bildung der C-C-Bindung - Alkylierung von <i>Phosphoglycin-derivaten</i>	21

1.3.3. Stereoselektive Bildung der C-N-Bindung – <i>Stereoselektive elektrophile Aminierung</i>	22
1.3.4. Katalytische Hydrierung.....	23
1.3.5. Racematspaltung.....	24
1.3.5.1. Racematspaltung durch Derivatisierung mit Dibenzoyl-L-Weinsäureanhydrid.....	24
1.3.5.2. Enzymatische Racematspaltung.....	25
1.4. Inhibitoren der Phenylalanin-Ammonialyase (PAL)	26
1.4.1. Metabolismus des Phenylalanins in Tiere, Bakterien und Pflanzen.....	26
1.4.2. Mechanismus der Elimination von Ammoniak durch die PAL.....	27
1.4.3. Bekannte Inhibitoren der PAL.....	29
2. Eigene Arbeiten	30
2.1. Einleitung	30
2.2. Synthese von α-Aminophosphonsäuren nach Methode A	32
2.3. Synthese von α-Aminophosphonsäuren nach Methode B	34
2.3.1. Synthese von ($\pm$)-(Pyrrolidin-2-yl)phosphonsäure.....	35
2.4. Mechanismus der Methoden A und B	35
2.5. Synthese von α-Aminothiophosphonaten	36
2.6. Synthese von ($\pm$)-1-Amino-3-mercapto-propylphosphonsäure	37
2.7. Synthese der ($\pm$)-, (+)-und (–)-1-Amino-1-(1-phenylcyclopropyl)-methylphosphonsäure und ($\pm$)-1-Amino-2-en-2-phenyl-propylphosphonsäure	41
2.7.1. Synthese der ($\pm$)-, (+)- und (–)-Amino-(1-phenyl-1-cyclopropyl)-methylphosphonsäure.....	44
2.7.2. Synthese der ($\pm$)-1-Amino-2-en-2-phenyl-propylphosphonsäure.....	45
3. Experimenteller Teil	54

3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift	55
3.2. Synthese von α-Aminophosphonsäuren nach Methode A	57
3.3. Synthese von α-Aminophosphonsäuren nach Methode B	61
3.4. Synthese von α-Aminothiophosphonaten	65
3.5. Synthese von ($\pm$)-1-Amino-3-mercapto-propylphosphonsäure	67
3.6. Synthese der ($\pm$)-, (+)- und (-)-Amino-(1-phenyl-1-cyclopropyl)- Methylphosphonsäure	70
3.7. Synthese der ($\pm$)-1-Amino-2-en-2-phenyl-propylphosphonsäure	74
4. Zusammenfassung	82
5. Literaturverzeichnis	83
6. Lebenslauf	86

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Bemerkungen zu α -Aminophosphonsäuren

α -Aminophosphonsäuren **1** sind strukturelle Analoga der α -Aminocarbonsäuren **2** (Abbildung 1). Dabei wird die Carboxyl- durch die Phosphonsäuregruppe ersetzt. Aminophosphonsäuren haben ähnliche chemischen Eigenschaften wie Aminocarbonsäuren, doch der Austausch führt auch zu zwei signifikanten Veränderungen. Die Phosphonsäuregruppe ist deutlich acider als die Carboxylgruppe und weist mit einer zusätzlichen Hydroxylgruppe eine tetraedrische Struktur auf, die Carboxylgruppe eine planare. Sie imitiert auch das tetraedrische Zwischenprodukt der Hydrolyse von Carbonsäurederivaten. Diese Unterschiede stellen manchmal eine große Herausforderung bei der praktischen Anwendung dar, können aber auch unerwartete Vorteile und neue Anwendungsgebiete ergeben.

Aminophosphonsäuren, ihre Ester und die sie enthaltenden Peptide sowie Proteine besitzen generell eine niedrige Toxizität bei Säugetieren, sie können aber bestimmte Enzyme von Bakterien, Pilzen und Pflanzen blockieren. Deshalb haben sie eine Bedeutung im Bereich der Landwirtschaft und Medizin. Sie inhibieren die HIV-Protease^[1], das Renin^[2] und die humane Prostataphosphatase^[3]. Außerdem werden Aminophosphonsäuren als Antibiotika^[4], Virostatika^[5], Herbizide^[6] und Antitumor-Wirkstoffe^[7] eingesetzt.

Das Phosphonsäure-Analogon **3** des Phenylalanins ist ein sehr wirksamer Inhibitor der Phenylalanin-Ammoniaklyase (PAL)^[8] (Abbildung 2). Sie wandelt *L*-Phenylalanin (**4**) unter Freisetzung von Ammoniak in *trans*-Zimtsäure um, womit sie an mindestens fünf Stoffwechselwegen (Tyrosin- und Phenylalanin-Stoffwechsel, Stickstoffkreislauf,

Phenylpropanoid-Biosynthese und Alkaloid-Biosynthese) teilnimmt. Der konkrete Mechanismus sowie die Bedeutungen der PAL werden in Kapitel 1.4 weiter diskutiert.

Das Phosphonodipeptid Alafosfalin [*L*-Ala-*L*-Ala(P), 5] ist ein Antibiotikum, welches in der Zell zu Alanin und Phosphaalanin hydrolysiert wird. Letzteres inhibiert das Enzym *D*-Alanin-Racemase. Damit wird die Biosynthese der bakteriellen Zellwand blockieren, da kein *D*-Alanin zur Verfügung steht.^[9] Es sei darauf hingewiesen, dass das (*S,R*)-Diastereomer von Alafosfalin eine viel größere Aktivität gegenüber Gram-positiven und -negativen Bakterien zeigt als die anderen drei Diastereomere.

(*R*)-Phosphathyrosin kommt in der Natur als Komponente der Phosphonotriptide 6 und 7 vor, welche von *Actinomycetes* produziert werden (Abbildung 3). Die beide Peptide haben hypotensive Eigenschaften.^[10]

Der 1-Aminophosphonsäurediester **8** wurde als Hapten zur Bildung zweier monoklonaler Antikörper eingesetzt, welche die Bildung einer Peptidbindung katalysieren können (Abbildung 3).^[11]

1.2. Synthese racemischer α -Aminophosphonsäuren

1959 isolierten Horiguchi und Kandatsu die 2-Aminoethylphosphonsäure (AEP, **9**) aus Protozoen, die im Schafpansen leben (Abbildung 4).^[12] Mit dieser Entdeckung stieg das Interesse an Aminophosphonsäuren. Seither wurden AEP sowie einige andere Phosphonsäuren in einer großen Zahl von Lebewesen gefunden und zahlreiche Synthesemethoden für Aminophosphonsäuren, insbesondere für α -Aminophosphonsäuren entwickelt. Im Folgenden sollen nur einige wichtige Methoden zur Darstellung racemischer α -Aminophosphonsäuren vorgestellt werden.

1.2.1. Amidoalkylierung dreiwertiger Phosphorverbindungen

Die erste Synthese einer α -Aminophosphonsäuren, der Aminomethylphosphonsäure (**13**), gelang Piki und Engelmann Anfang der 1940iger Jahre. Sie ließen Amide **10**, Formaldehyd (**11**) und Phosphortrichlorid (**12**) miteinander reagieren und schlugen einen Mechanismus vor (Schema 1).^[13,14] Zuerst reagiert das Amid mit Formaldehyd unter Bildung eines

Hydroxymethylamids. Die nachfolgende Reaktion mit Phosphortrichlorid liefert das Aminomethylphosphonsäurederivat, das mit Säure behandelt wird.

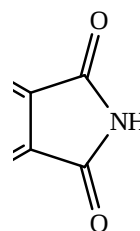
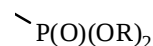
Heutzutage verwendet man anstelle des Amids **10** ein Amin **14** mit leicht abspaltbaren Resten wie z. B. Benzyl, und anstelle von Phosphortrichlorid (**12**) eine Phosphorige Säure (**15**), um die Aminomethylphosphonsäure (**16**) herzustellen (Schema 2).^[15] Die Abspaltung

der Benzyl-Schutzgruppen von der Aminogruppe erfolgt leichter als die Hydrolyse von Amiden. Phosphite besitzt eine höhere Nucleophilie als Phosphortrichlorid. Beim Einsatz eines primärenamins entsteht als Nebenprodukt die Bismethylen-phosphonsäure **18**. Es wurde darauf hingewiesen, dass die zweite Substitution am primären Amin viel rascher erfolgt als die erste, wodurch die Weiterreaktion zum disubstituierten Produkt begünstigt ist.^[16]

1.2.2. Hydrophosphonylierung von Aldehyden mit nachfolgender Mitsunobu-Reaktion

1-Hydroxyphosphonate **20** erweisen sich als nützliche Ausgangsmaterialien für die Synthese von α -Aminophosphonsäuren **23**, da sie sowohl in racemischer^[17] als auch chiraler, nichtracemischer Form mit hohem ee^[18] leicht zugänglich sind (Schema 3). Ein weiterer

¹₂



Vorteil ist die Tatsache, dass bei der Mitsunobu-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure als Säurekomponente die Ausbeute an Azid sehr gut ist.^[19] Die Isolierung des gebildeten Azids ist hier nicht nötig, weil durch überschüssiges Triphenylphosphin das Azid sogleich zum Amin **23** (Staudinger-Reaktion) reduziert werden kann. Außerdem kann man statt Stickstoffwasserstoffsäure zum Beispiel auch Phthalimid als Säurekomponente verwenden, wodurch das *N*-substituierte Phthalimid **24** gebildet wird, aus dem mit Hydrazin (Gabriel-Reaktion) leicht das Amin **23** freigelegt wird.^[20]

1.2.3. Umsetzung von α -Oxophosphonaten zu α -Aminophosphonsäuren

Als eine der ältesten Namensreaktionen spielt die Arbuzov-Reaktion bis heute immer noch eine große Rolle bei der Synthese von Phosphonsäureestern und ihren Derivaten. Um α -Aminophosphonsäuren unter Ausnutzung der Arbusov-Reakton herzustellen, werden zuerst durch Reaktion von Säurechloriden **25** mit Trialkylphosphiten 1-Oxoalkylphosphonate **26**

hergestellt (Schema 4). Diese werden mit Hydroxylamin zu Oximen **27** umgesetzt, welche zu

α -Aminophosphonsäureestern **23** reduziert werden. Die wichtigsten Reduktionsmittel sind z. B. Diboran in THF^[21], katalytische Hydrierung über Raney-Nickel in Ethanol^[21], aktiver Zinkstaub in Ameisensäure^[22], Natriumborhydrid^[23] oder Lithiumborhydrid/Trimethylsilylchlorid in trockenem THF^[24]. Die α -Aminophosphonsäureestern werden einfach mit 6 M HCl in der Siedhitze deblockiert und in die freien α -Aminophosphonsäuren **28** überführt.

1.2.4. Reduktion von Nitrilen und nachfolgende Addition von Dialkylphosphiten

Nitrile **29** sind im Prinzip leichter zugänglich und viel stabiler als Aldehyde oder Ketone. Die Reduktion zu Iminen **30** kann man zum Beispiel mittels Titan(II)chlorid^[25] oder Diisobutylaluminiumhydrid^[26] durchführen (Schema 5). Dieser folgt dann die Addition eines Dialkylphosphits und die Hydrolyse mit 6 M Salzsäure. Generell liefert auch diese leicht durchführbare Eintopfreaktion eine gute Ausbeute.

1.2.5. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, hergestellt aus Aldehyden und primären Aminen

Imine **34** (Schiff'sche Basen) können einfach durch Kondensation eines primären Amins **33** mit einem Aldehyd **32** unter Abspaltung von Wasser gewonnen werden (Schema 6). Für die

Herstellung von α -Aminophosphonsäuren **36** verwendet man bevorzugt Amine mit einem leicht abspaltbaren Rest wie z. B. einer Benzyl-, Diphenylmethyl- oder Triphenylmethylgruppe. Die anschließende Hydrophosphonylierung der Schiff'schen Base erfolgt problemlos. Diese Methode lässt sich auch zur Darstellung optisch aktiver α -Aminophosphonsäuren^[27] verwenden, die im folgenden Kapitel diskutiert wird.

1.2.6. Alkylierung von Schiff'schen Basen, die sich von Aminomethylphosphonsäureestern ableiten

Die Schiff'sche Base **37**, die aus einem Aminomethylphosphonsäurediester und einem Alkylarylketon gebildet wird, wird entweder mit LDA^[28] oder unter Phasentransferbedingungen (PTC)^[29] (wie zum Beispiel feste KOH mit TBAB in CH₂Cl₂) deprotoniert und anschließend alkyliert (Schema 7). Hydrolyse des Imins **38** und Abspaltung der Schutzgruppen vom Phosphor liefert nach der üblichen Reinigung die α -Aminophosphonsäuren **39**.

1.3. Stereoselektive Synthesen für α -Aminophosphonsäuren

Es ist wohlbekannt, dass die biologische Aktivität chemischer Verbindungen stark von ihrer absoluten Konfiguration abhängt. So ist zum Beispiel das (*S*)-Enantiomer der 2-Amino-4-phosphonobuttersäure (**40**) 20-40 mal aktiver als das (*R*)-Enantiomer bei der Unterdrückung der Glutamat-vermittelten Reizleitung.^[30] In den letzten 35 Jahren zog die stereoselektive Synthese von α -Aminophosphonsäuren viel Interesse auf sich, da vielfältige Anwendungen^[1-7] für diese Substanzen entdeckt wurden. Die synthetischen Strategien lassen sich in die stereoselektive Bildung der C-P-, der C-C- und C-N-Bindung, die katalytische Hydrierung sowie die Racematspaltung einteilen.

1.3.1. Stereoselektive Bildung der C-P-Bindung

Die nucleophile Addition von Dialkyl- oder Diarylphosphiten an Imine, die sogenannte Pudovik-Reaktion^[31], ist eine der besten Methoden zur stereoselektiven Synthese von α -Aminophosphonaten, welche entscheidende Zwischenprodukte bei der Synthese von α -Aminophosphonsäuren sind. Es gibt vier Möglichkeiten zur stereoselektiven Bildung der C-P-Bindung (Schema 8):

- a.** Addition racemischer Dialkylphosphite an chirale Imine, die man durch Kondensation von racemischen Aldehyden mit chiralen Aminen erhält.
- b.** Addition racemischer Dialkylphosphite an chiralen Imine, die man durch Kondensation von chiralen Aldehyden mit racemischen Aminen erhält.
- c.** Addition chiraler Dialkylphosphite an racemische Imine.
- d.** Addition racemischer Dialkylphosphite an racemische Imine mit chiralen Katalysatoren.

1.3.1.1. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, die sich von chiralen Aminen ableiten

Die erste stereoselektive Synthese einer chiralen, nichtracemischen α -Aminophosphonsäure wurde von Gilmore und McBride 1972 beschrieben (Schema 9).^[32] Sie erhielten bei der

Versuch	R	M	Ausbeute (%)	(<i>R,S</i>)- 42 : (<i>S,S</i>)- 43
1	Ph	H	nicht gegeb.	66:34
2	4-HOC ₆ H ₄	Na	98	97.5:2.5

Addition von Diethylphosphit an das Imin **41a**, das aus (*S*)- α -Methylbenzylamin [(*S*)- α -MBA] und Benzaldehyd unter Wasserabspaltung entstand, ein Gemisch des (*R,S*)-**42** und (*S,S*)- α -Aminophosphonats **43** im Verhältnis von 66:34. Erst kürzlich wurde gefunden, dass bei der Addition des Natriumsalzes des Diethylphosphits an das Imin **41b** die Diastereoselektivität (97.5:2.5) viel besser ist und die Ausbeute 98% beträgt.^[33]

Um zur freien Aminophosphonsäure **44** zu gelangen, wurden die Schutzgruppen abgespalten, die Methylbenzylgruppe hydrogenolytisch (Pd/C/H₂) vom Stickstoff und die Alkylgruppen vom Phosphor mit Trimethylsilylbromid (Schema 10).

Mechnismus

Die Untersuchung des Mechanismus zeigte, dass die Diastereoselektivität hauptsächlich von den Konformationen der Imine kontrolliert wird. Konformer **B** ist wegen der geringeren 1,3-Allylspannung deutlich stabiler als **A** und **C** (Abbildung 6). Die Addition des Dialkylphosphits an das stabilere Konformer **B** findet bevorzugt auf der *re*-Seite statt, da die sterische Wechselwirkung zwischen Phenylgruppe und dem angreifenden Phosphit größer ist als zwischen Methylgruppe und Phosphit. Damit bildet sich das (*R,S*)-Diastereomer als Hauptprodukt.

Eintopf-Variante

Dieses Verfahren kann auch als Eintopf-Reaktion durchgeführt werden (Schema 11). Dazu braucht man noch eine Lewis-Säure wie z. B. SnCl_2 , SnCl_4 , ZnCl_2 oder MgBr_2 als Katalysator. Leider deaktiviert das bei der Kondensation gebildete Wasser die Lewis-Säure, was eine schlechte Ausbeute bedingt. Dieses Problem haben Qian und Huang dadurch gelöst, dass sie Molekularsieb (4 Å) oder Magnesiumsulfat als Trocknungsmittel zusetzten, CH_2Cl_2 als Lösungsmittel und Lanthanidtriflat (Variante **a**) als Katalysator verwendeten.^[34] Damit erhielten sie zwar sehr gute Ausbeuten, die Stereoselektivität aber war gering. Sie konnten diese durch Verwendung von InCl_3 (Variante **b**) anstelle von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säure eindeutig verbessern.^[35]

Versuch	R	Lewis-Säure	Ausbeute (%)	(R,S)- 42 : (S,S)- 43
1	Ph	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	92	57:43
2	Ph	InCl_3	90	83:17

Addition von Phosphiten an Imine, die sich von enantiomerenreinem 2-Methoxy-1-phenylethylamin ableiten

Eine der erfolgreichsten Varianten zur Synthese von chiralen, nichtracemischen α -Aminophosphonsäuren ist die Addition von Lithiumdialkylphosphit an die Imine **47**, die sich vom enantiomerenreinen 2-Methoxy-1-phenylethylamin ableiten (Schema 12).^[36] Die

gegenüber 1-Phenylethylamin hinzugekommene Methoxygruppe fungiert als Koordinationsstelle für das Lithiumion, wodurch die Addition des Dialkylphosphitanions noch diastereoselektiver wird. Das dominierende Diastereomer ist jenes mit der (*R,R*)-Konfiguration **48**. Die Ausbeuten und die Diastereoselektivitäten sind ausgezeichnet.

Mechanismus

Es wurde von den Autoren vorgeschlagen, dass das Zwischenprodukts **49** für die bevorzugte Bildung der (*R,R*)-Form verantwortlich ist (Schema 13). Das Lithium-Kation ermöglicht die Ausbildung eines fünfgliedrigen Chelatringes. Das Phosphitanion, das an das Lithiumion gebunden ist, greift auf der *re*-Seite des Imins **47** an, was das (*R,R*)-Diastereomer liefert.

Eintopf-Variante

Die Eintopf-Variante dieser Methode zeigt ein ähnliches Bild wie die Addition von Phosphit an die Imine **47**, die sich vom Methylbenzylamin **51** ableiten. Man erhält eine bessere Ausbeute, aber eine etwas schlechtere Diastereoselektivität. In diesem Fall wird ebenfalls ein Lanthanidtriflat als Katalysator und Magnesiumsulfat als Trocknungsmittel verwendet (Schema 14).

Addition von Phosphiten an chirale, nichtracemische Sulfinimine

Chirale Sulfinimine können leicht aus dem Anderson-Reagens und einem Aldehyd unter Wasserabspaltung hergestellt werden (Schema 15).^[37] Die Addition von Lithium- oder

Versuch	53	R	R'	M	Ausbeute (%)	(S _S ,R _C)- 54 : (S _S ,S _C)- 55
1	a	Ph	OEt	Li	85	92:08
2	b	4-MeOC ₆ H ₄	OEt	Li	50	92:08
3	c	<i>n</i> -Pr	OEt	Li	78	92:08
4	d	2-Furyl	OMe	Li	75-80	94:06
5	e	2-Thienyl	OMe	Li	75-80	95:05
6	f	Ph	OMe	Na	75-80	88:12

7	g	Ph	Oi-Pr	Li	82	74:26
8	h	4-MeOC ₆ H ₄	Oi-Pr	Li	55	93:07
9	i	<i>n</i> -Pr	Oi-Pr	Na	86	99:01
10	j	Ph	NEt ₂	Li	75-80	10:90

Natriumdialkylphosphiten an die (*S_s*)-Sulfinimine **53a-i** lieferte überwiegend die (*S_s*,*R_C*)-Produkte **54** in guter Ausbeute.^[38-40] Bei der Reaktion von (Et₂N)₂P(O)Li mit dem (*S*)-Sulfinimine **53j** resultierte vorwiegend das (*S_s*,*S_C*)-Diastereomer **55j**.^[40]

Die Abspaltung des Auxiliars von einem enantiomerenreinen Diastereomer **54** oder **55** mit Trifluoressigsäure in Methanol lieferte ein enantiomerenreines α -Aminophosphonat **56**, die Hydrolyse mit konzentrierter HCl in Eisessig die enantiomerenreine α -Aminophosphonsäure **57** (Schema 16).

1.3.1.2. Addition von Dialkylphosphiten an Imine, die sich von chiralen Aldehyden oder Ketonen ableiten

Chirale Aldehyde mit einer α -(Triisopropylsilyloxy)-Gruppe (TIPS)

Das Imin **58**, hergestellt aus HMDS und (*S*)-2-(Triisopropylsilyloxy)propionaldehyd oder Triisopropylsilyl-geschütztem Lactaldehyd, addiert bei -78°C mit sehr hoher Diastereoselektivität Diethyltrimethylsilylphosphit (Schema 17).^[41] Das Verhältnis von *syn*-

zu *anti*-Produkt ist über 98:2. Die Absplaltung aller Schutzgruppen des gebildeten Phosphonats **59** erfolgt einfach mittels 6 M HCl unter Rückfluß.

Mechanismus

Die hohe Diastereoselektivität dieser Reaktion wird durch folgende zwei Eigenschaften des (S)-2-(Triisopropylsilyloxy)propionaldehyds (**58**) bedingt (Schema 18):

1. Die α -Silyloxygruppe (TIPSO) ruft ohne Anwesenheit einer Lewis-Säure eine hohe *syn*-Diastereoselektivität hervor.
2. Die *syn*-Diastereoselektivität wird zusätzlich durch die sterische Hinderung der Trimethylsilylgruppe am Stickstoff begünstigt. Außerdem stabilisiert die niedrige Reaktionstemperatur jenes Tautomer, in dem die TMS-Gruppe im Phosphit an den Sauerstoff gebunden ist, wodurch die Nucleophilie des Phosphors erheblich erhöht wird.

Addition von Diethylphosphit an N-Benzylnitron

Eine besonders hohe Diastereoselektivität bei der Synthese von α -Aminophosphonaten beobachtete man bei der Addition von Diethylphosphit an *N*-Benzylnitron **61**, die aus α -Alkoxyaldehyden hergestellt und mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (TBDMSOTf) umgesetzt wurden (Schema 19).^[42] Es wurden ausschließlich die *syn*-Addukte **62** erhalten, welche nach

katalytischer Hydrierung über Pd(OH)₂/C und schließlich Umsetzung mit (Boc)₂O die geschützten α -Aminophosphonate **63** in guter Ausbeute lieferten.

Mechanismus

Es wurde vermutet, dass die Bildung des Zwischenproduktes **64** oder **65** für die sehr hohe Stereoselektivität der Additionsreaktion verantwortlich ist (Abbildung 7). Die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe des TBDMSOTf soll mit jeweils einem Sauerstoffatom des Dioxolans und des Nitrons koordinieren. Der Angriff des Diethylphosphits findet auf der sterisch weniger gehinderten *re*-Seite statt.

1.3.1.4. Katalytische asymmetrische Addition von Dialkylphosphiten an achirale Imine

Die katalytische enantioselektive Synthese ist eines der heißesten Themen der modernen synthetischen Chemie, weil sie die effizienteste Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen ist.^[43]

Brønsted-Säure-katalysierte Hydrophosphonylierung

Einer der erfolgreichsten Versuche stammt von Akiyama et al.^[44] Sie fanden, dass die Brønsted-Säure, der zyklische Phosphorsäurediester **67** (ein Derivat von (*R*)-BINOL), die enantioselektive Addition von Diisopropylphosphit an die Imine **66** katalysiert. Dabei erhielten sie die (*S*)- α -Aminophosphonate **68** in guter Ausbeute (72-97%) und

Enantioselektivität (52-90%) (Schema 20). Um die hohe Enantioselektivität zu erklären,

schlugen die Autoren einen Mechanismus mit **69** als Zwischenstufe vor (Abbildung 8). Nach ihrer Annahme hat der Phosphorsäurediester **67** hier zwei Funktionen:

1. Als Brønsted-Säure kann er das Imin durch Protonierung aktivieren.
2. Sein Phosphoryloxy-Sauerstoffatom bildet mit dem Wasserstoffatom des Diisopropylphosphits eine Wasserstoffbrückenbindung aus, wodurch die Nucleophilie des Phosphitphosphoratoms erhöht und sein *re-facialer* Angriff aus sterischen Gründen bevorzugt wird.

Hydrophosphonylierung von aromatischen Aldiminen

Andere Versuche mit guten Ergebnissen wurden von Katsuki et al. durchgeführt.^[45] Sie verwendeten den Komplex (*R*)-Al(salalen) **72** als Katalysator, um die aromatischen Aldimine **70** enantioselektiv zu **71** hydrophosphonylieren (Schema 21). Sie erhielten mit dieser

Methode ausgezeichnete Ausbeuten sowie eine gute Enantioselektivität. Der ee kann bis 95% steigen, wenn das Imin eine elektronenziehende Gruppe im aromatischen Ring hat, aber auf 85% sinken, wenn eine elektronengebende Gruppe vorhanden ist.

(*R*)-Al(salalen) **72** wurde auch bei der Eintopf-Variante mit den Aldehyden **32**, 4-Methoxy-3-methylanilin oder Diphenylmethylamin und Dimethylphosphit verwendet, um eine gute Enantioselektivität zu erreichen (Schema 22).

1.3.2. Stereoselektive Bildung der C-C-Bindung - Alkylierung von Phosphaglycin-derivaten

1990 entdeckten Hanessian und Bennani eine enantioselektive Synthesemethode für α -Aminoalkylphosphonsäuren via diastereoselektiver Alkylierung des bizyklischen Phosphonamids **75**, welches sich leicht aus dem (*R,R*)-Diamin **74** herstellen ließ (Schema 23).^[46] Die Seitenkette R kann ein kurzer Alkyl-, der Allyl- oder Benzylrest sein. Letztere liefern wegen des Konjugationseffekts Produkte mit besonders hohen Enantiomerenüberschüssen. Die Substitution findet bei tiefer Temperatur und unter stark basischer Bedingung statt. Die erhaltenen Produkte **76** wurden mit 1 M HCl zu den α -Aminoalkylphosphonsäuren **77** deblockiert.

1.3.3. Stereoselektive Bildung der C-N-Bindung - Stereoselektive elektrophile Aminierung

Die stereoselektive elektrophile Aminierung kann entweder mit chiralen Reagenzien oder chiralen Katalysatoren durchgeführt werden. Viele Amine können zu elektrophilen Gruppen (Azid, Iminomalonate, *N*-geschützte Oxaziridine usw.) „umgepolt“ werden.^[47] Jørgensen et al. publizierten in 2004 das beste Ergebnis für die Herstellung der α -Aminophosphonsäure-derivate **80** unter Verwendung eines Zinkkatalysators und eines Azoesters als Elektrophil (Schema 24).^[48] Sowohl Diethylazodicarboxylat (**78a**) als auch Dibenzylazodicarboxylat (**78b**) erwies sich als geeignetes Reagens für die stereoselektive elektrophile Aminierung des Phosphonats **77** mit Hilfe des chiralen Katalysators (*S*)-**79**. Die Reaktion lieferte eine gute Ausbeute und **80** hatte einen hohen ee.

1.3.4. Katalytische Hydrierung

Die stereoselektive Bildung der C-H-Bindung erfolgt oft durch homogene katalytische Hydrierung der Dehydroaminophosphonate **81** an Rhodium (Schema 25).^[49] Beispiele für Liganden sind die Phosphine **83-86**.^[50-52] Et-DuPhos-Rh^I **86** liefert bei *N*-Acyl- und *N*-Cbz-Enamidophosphonaten besonders hohe Enantiomerenüberschüsse (bis 95%).^[52]

Noyori und seine Kollegen publizierten mehrere Arbeiten zur Verwendung verschiedener Ru^{II}-Komplexe wie zum Beispiel mit **87** zur stereoselektiven Hydrierung zur Gewinnung von α -Aminophosphonsäuren (Abbildung 9).^[53] Unter ganz milden Reaktionsbedingungen (niedriger Druck, 30°C) erhielten sie in quantitativer Ausbeute α -Aminophosphonate mit 97% ee. Es ist interessant festzuhalten, dass die (*E*)-konfigurierten Dehydroaminophosphonate über 100 mal reaktiver sind als die (*Z*)-konfigurierten. Mit dieser effizienten Methode kann man Phosphaalanin, Phosphaethylglycin und Phosphaphenylalanin mit sehr hohem ee herstellen.

1.3.5. Racematspaltung

1.3.5.1. Racematspaltung durch Derivatisierung mit Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid

Diese klassische Methode hat auch heute immer noch eine große Bedeutung, besonders dann, wenn die beide Enantiomere der α -Aminophosphonsäure von praktischer Bedeutung sind. Die vielleicht am meisten eingesetzte Variante verwendet Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid (**88**) zur Derivatisierung (Schema 26).^[54] Die diastereomeren Amide **90** und **91** werden durch fraktionierte Kristallisation getrennt und abschließend deblockiert.

1.3.5.2. Enzymatische Racematspaltung

Die enzymatische Racematspaltung ist eine weitere, sehr nützliche Methode zur Gewinnung optisch aktiver α -Aminophosphonsäuren. Die Lipase CALB katalysiert die enantioselektive Acylierung der racemischen α -Aminophosphonate **93** in Ethylacetat. Das (S)-Aminophosphonat wird bevorzugt acyliert. Die Ausbeuten und die Enantiomerenüberschüsse sind gut (Schema 27).^[55]

1.4. Inhibitoren der Phenylalanin-Ammoniaklyase (PAL)

1.4.1. Metabolismus des Phenylalanins in Bakterien, Pflanzen und Tieren

Die proteinogene Aminosäure (*L*)-Phenylalanin wird nur in Mikroorganismen und Pflanzen, nicht aber in Tieren synthetisiert, und zwar über den Shikimisäure-Weg. Der oxidative Abbau von *L*-Phenylalanin erfolgt via Tyrosin letztendlich zu Acetoacetyl-CoA. Durch Elimination von Ammoniak aus Phenylalanin durch die Phenylalanin-Ammoniaklyase (PAL) entsteht (*E*)-Zimtsäure, die der Ausgangspunkt für eine große Zahl von Naturstoffen, insbesondere in Pflanzen ist (Phenylpropanoid-Stoffwechsel).^[56] Diese umfassen Lignin, ein Hauptbestandteil des Holzes, Flavonoide, von denen sich viele Pflanzenfarbstoffe ableiten und Cumarine etc. (Schema 28). Damit ist PAL ein Schlüsselenzym des Pflanzenmetabolismus.

1.4.2. Mechanismus der Elimination von Ammoniak durch die PAL

Fast 30 Jahre vermuteten die Chemiker, dass sich im aktiven Zentrum der PAL Dehydroalanin als prosthetische Gruppe befindet, die als Elektrophil fungiert und die Aminogruppe des Phenylalanins angreift (Schema 29). Die anschließende Eliminierung des H_{Si} und der Aminogruppe liefert Zimtsäure und intermediär an das Dehydroalanin gebundenen Ammoniak. Mit diesem Mechanismus lässt sich die leichte Abstraktion des β -Protons, das nicht sauer ist, nicht befriedigend erklären.^[57,58] Sein pK_a ist über 40.^[59] Um das

Problem der Aktivierung der β -ständigen H-Atome zu lösen, wurde als Alternative von Rétey et al.^[60] vorgeschlagen, dass nicht die Aminogruppe sondern der Phenylring des Phenylalanins das Dehydroalanin angreift. Dadurch wird die Elektronendichte des Phenylrings verringert und die Azidität der β -Protonen erhöht, auch wenn der temporäre

Verlust der Aromatizität energetisch sehr ungünstig ist. Zahlreiche Befunde belegen, dass die Histidin-Ammoniaklyase (HAL) nach dem gleichen Mechanismus funktioniert. Schulz et al. gelang 1999 die Röntgenstrukturanalyse der HAL aus *P. putida* mit einer Auflösung von 2.1 Å. Die Überraschung war groß, als man feststellte, dass sich nicht Dehydroalanin sondern das deutlich elektrophilere 5-Methylen-3,5-dihydroimidazol-4-on (MIO) als prosthetische Gruppe im aktiven Zentrum befindet. Damit ist sein Friedel-Crafts-artiger Angriff in *ortho*-Stellung zum Substituenten am Benzenring thermodynamisch günstiger und plausibler (Schema 30).^[61] Die positive Ladung am Kohlenstoffatom aktiviert die benzyllischen H-Atome so stark, dass eines von einer relativ schwachen Base (z. B. Phenolat-Form eines Tyrosins) abstrahiert werden kann.

1.4.3. Bekannte Inhibitoren der PAL

Inhibitoren der PAL sind potentielle Herbizide und somit von wissen- und wirtschaftlichem Interesse. Bekannten Inhibitoren sind die (S)-2-Aminooxy-3-phenylpropionsäure (AOPP, **95**), die (R)-(1-Amino-2-phenylethyl)phosphonsäure (APEP, **96**) und die achirale 2-Aminoindan-2-phosphonsäure (**97**) (Abbildung 10). Obwohl AOPP der stärkste Inhibitor der PAL *in vitro*

ist ($K_i = 1,4 \text{ nM}$, $K_i/K_m = 0,0003$ für PAL aus Buchweizen)^[62], ist sie *in vivo* nur so effektiv wie APEP ($K_i = 1.5 \text{ }\mu\text{M}$)^[62-64], die ein schwächerer Inhibitor als **97** ($K_i = 0.08 \text{ }\mu\text{M}$) ist. Es wurde darauf hingewiesen, dass **97** eine besonders hohe Selektivität gegenüber PAL besitzt. Den beiden letzten Inhibitoren ist gemeinsam, dass sie anstelle einer Carboxyl- eine Phosphonsäuregruppe besitzen, die mit der Guanidinium-Gruppe des Arginins 354 eine stärkere Bindung eingeht als die Carboxylgruppe. Von Maier und Diel^[65, 66] bzw. und Zoń et al.^[67] wurden zahlreiche Analoga von **96** hergestellt und getestet. Keine der Verbindungen war ein besserer Inhibitor als **97**.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Einleitung

Im vorigen Abschnitt wurde im Detail gezeigt, wie die Phenylalanin-Ammoniaklyase (PAL) aus *L*-Phenylalanin Ammoniak freisetzt und (reversibel) inhibiert werden kann. Auf Grund des Mechanismus ist es möglich, Inhibitoren zu konzipieren, die die PAL möglicherweise irreversibel blockieren. Solche Verbindungen sind potentielle Herbizide und damit auch von wirtschaftlichem Interesse.

Die α -Aminophosphonsäuren (*R*)-**98** und (*R*)-**99** sind solche mögliche irreversible Inhibitoren, die sich durch einen Cyclopropylring bzw. eine Doppelbindung in β , γ -Stellung zum Phosphor auszeichnen (Abbildung 11). Es ist anzunehmen, dass jeweils nur das (*R*)-

Enantiomer biologisch aktiv ist, das die gleiche räumliche Anordnung der Gruppen aufweist wie *L*-Phenylalanin. Die Verbindungen (*R*)-**98** und (*R*)-**99** sind somit als Strukturanaloga des Phenylalanins bzw. seines Phosphonsäureanalogons zu betrachten. Zuletzt seien noch die Phosphonsäureanaloge des *L*-Cysteins und *L*-Homocysteins, (*R*)-**100** und (*R*)-**101** angeführt, die vermutlich noch besser als *L*-Cystein die PAL blockieren. Hier kommt die kovalente Bindung dadurch zustande, dass die Thiolgruppe als Nucleophil an die Doppelbindung des MIO addiert wird. Eventuell sind anschließend weitere Reaktionen wie im Fall des Cysteins möglich.

Die Synthese dieser Verbindungen sollte in racemischer und wenn möglich, in der enantiomerenreinen (*R*)- und (*S*)-Form erfolgen. Die Darstellung der Phosphonsäureanaloge von Cystein und Homocystein scheint aus den entsprechenden Hydroxyphosphonaten **102**, den racemischen und der (*R*)- und (*S*)-Form via der entsprechenden α -Azidophosphonate leicht möglich zu sein, ohne auf die einzelnen Schritte eingehen zu wollen (Schema 31).

Bedeutend schwieriger ist es sicherlich, die α -Hydroxyphosphonate [($\pm$)-**108**] und [($\pm$)-**109**] in die entsprechenden Azide und weiter in die α -Aminophosphonsäuren überzuführen. Die Substitution der sterisch stark gehinderten Hydroxylgruppe in [($\pm$)-**108**] durch Azid ist vermutlich nicht möglich. Beim Hydroxyphosphonat [($\pm$)-**109**] kommt es bei der Substitution der Hydroxylgruppe wahrscheinlich zur Wanderung der Doppelbindung in die α , β -Stellung (Schema 32).

Deshalb wurde geplant, Nitrile **111** als Ausgangsprodukte einzusetzen, um sich eine Substitutionsreaktion zur Einführung des Stickstoffatoms zu ersparen (Schema 33). Reduktion

des Nitrils **111** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) liefert das Al-Salz **112** des Imins, das mit einem Dialkylphosphit umgesetzt wird, wobei möglicherweise intermediär das Al-Salz des Dialkylphosphits und das freie Imin gebildet werden. Die nachfolgende Addition des Phosphitanions liefert das Al-Salz [(±)-**113**] des α -Aminophosponats, das entweder ohne Reinigung direkt deblockiert oder zur Charakterisierung in das Boc-geschützte Derivat [(±)-**114**] umgewandelt wird. Dieses kann ebenfalls vollständig deblockiert werden. Die Verwendung von Nitrilen als Edukte für die Synthese von α -Aminophosphonsäuren nach Schema 33 ist eine im Prinzip bekannte Methode.^[26] Leider wurde das Potential dieser Methode nicht ausgeschöpft bzw. nicht erkannt. Sie liefert mit Dialkylphosphiten racemische Produkte. Wenn jedoch optische aktive Phosphite eingesetzt werden, sollten auch chirale, nichtracemische α -Aminophosphonsäuren zugänglich sein.

2.2. Synthese von α -Aminophosphonsäuren nach Methode A

Als großer Nachteil der Methode B, die erst nachfolgend besprochen wird, ist die schwere Verfolgbarkeit der Reaktion mittels DC auf Kieselgelplatten, da die Produkte bzw.

Zwischenprodukte sehr polar sind und Aluminiumverbindungen stören. Um die Aminophosphonate isolieren zu können, wurden sie vorher derivatisiert. Es ist bekannt, dass Triethanolamin in bestimmten Fällen die Isolierung der Amine, die durch Reduktion der Amide mit LiAlH_4 gebildet wurden, erleichtert. Zu diesem Zweck wurde hier nach der Addition des Phosphits bei 0°C Triethanolamin zugegeben, das mit DIBAH einen relativ leicht abtrennbaren Komplex bildet. Die freigelegten α -Aminophosphonate konnten mit dem anschließend zugesetzten Boc_2O zu den isolierbaren N-Boc-Derivaten $[(\pm)\text{-114a-c}]$ reagieren (Schema 34). Die Reaktionsmischung wurde durch eine Schicht Kieselgel oder

Versuch	111	R^1	R^2	Solvens für Phosphit	Ausbeute (%)
1	a	Benzyl	Isopropyl	THF	28
2	a	Benzyl	Isopropyl	CH_2Cl_2	54
3	b	Phenyl	Isopropyl	THF	54
4	c	Benzyl	Ethyl	CH_2Cl_2	56

Tabelle 1

Aluminiumoxid in einer Chromatographiesäule unter Verwendung von AcOEt als Lösungsmittel filtriert, um den Aluminiumkomplex mit Triethanolamin abzutrennen. Die N-Boc-geschützten α -Aminophosphonate wurden mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt und charakterisiert. Die Ergebnisse der Umsetzungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die erhaltene Derivate der α -Aminophosphonsäuren $[(\pm)\text{-114}]$ wurden mit siedender 6 M HCl deblockiert, um die freien α -Aminophosphonsäuren zu gewinnen. Um die Hydrolyse zu erleichtern sowie die Lipophilie der Zwischenprodukte zu erhöhen, wurde hier und bei den folgenden Versuchen bevorzugt Diisopropylphosphit als Phosphorigsäureester verwendet. Ein

Kontrollversuch mit Diethyl- anstelle von Diisopropylphosphit ergab kein signifikant besseres Ergebnis. Es wurde beobachtet, dass mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel für das Phosphit eine etwas bessere Ausbeute erreicht wurde als mit THF.

2.3. Synthese von α -Aminophosphonsäuren nach Methode B

Zu Beginn meiner Arbeiten glaubte ich, dass die Reduktion von Nitrilen mit DIBAH, die Addition von Phosphit mit der nachfolgenden Hydrolyse mit 6 M HCl eine neue Methode wäre, um α -Aminophosphonsäuren zu synthetisieren. Dies erwies sich als Irrtum. Um die Reaktion zu verfolgen und möglicherweise optimieren zu können, wurde zuerst versucht nach Methode A die sich von Benzonitril und Benzylcyanid ableitenden α -Aminophosphonate **111a-c** zu synthetisieren, welche wegen der zwei zusätzlichen Schritten im Prinzip nur eine schlechtere Ausbeute liefern können. Obwohl die Versuche nach Methode A erfolgreich waren, wurde auch die einfachere und kürzere Methode B probiert. Die Reaktionsmischung wurde nach der Addition des Phosphits an das Imin mit 6 M HCl extrahiert und die vereinigten Extrakte wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt (Schema 35). Die Rohprodukte

Versuch	111	115	R	R ¹	Ausbeute (%)
1	d	a	Methyl	Isopropyl	76
2	e	b	Isopropyl	Isopropyl	55
3	f	c	Methylthioethyl	Isopropyl	87
4	g	d	Chlormethyl	Isopropyl	44

Tabelle 2

wurden im Vakuumexsikkator über KOH 2 Tage getrocknet und die rohen Hydrochloride wurden dann durch Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50, H⁺ (Wasser als Eluens, Isopropanol/Wasser/Ammoniak 6:3:1 als Laufmittel für DC; 0.2% Ninhydrin/Ethanol diente zum Anfärben) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingeengt und kristallisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

2.3.1. Synthese von (±)-(Pyrrolidin-2-yl)phosphonsäure (Phosphaprolin) [(±)-117]

Die Darstellung dieser cyclischen α -Aminophosphonsäure erfolgte aus 4-Brombutyronitril (**116**) (Schema 36). Nach der Reaktion mit Diisopropylphosphit wurde die

Reaktionsmischung noch 2 h bei 100°C erhitzt, um die Fünfringbildung zu bewirken. Nach der Hydrolyse und dem Trocknen über KOH wurde das rohe Hydrochlorid durch Ionenaustauschchromatographie in das salzfreie Analogon [(±)-**117**] des Prolins überführt, das aus Wasser/Ethanol kristallisiert wurde.

2.4. Mechanismus der Methoden A und B

Es wird folgender Mechanismus für die Methoden A und B vorgeschlagen (Schema 37).

Das Nitril **111** wird von DIBAH zum Aluminium-Salz **119** des Aldimins reduziert, das mit dem Phosphit unter Bildung seines Aluminiumsalzes **121** und des Aldimins **122** reagiert. Dieses kann bei Raumtemperatur rasch *E,Z*-isomerisieren und das entstandene Aluminiumphosphit addieren, wobei das Aluminiumsalz [(±)-**123**] des α -Aminophosphonats (Methode B) resultiert. Wenn jedoch noch Triethanolamin und anschließend Boc_2O zugegeben werden (Methode A), wird das *N*-Boc-geschützte α -Aminophosphonat [(±)-**115**] gebildet, das in reiner Form isoliert und später mit siedender 6 M HCl deblockiert werden konnte.

2.5. Synthese von α -Aminothiophosphonaten

O,O-Dialkylthiophosphite sind Phosphite, in denen das Sauerstoffatom der $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist. *O,O*-Diethylthiophosphit (**125**) wurde nach einer

Literaturvorschrift aus Diethylchlorphosphit (**124**) in Gegenwart von Pyridin in Diethylether durch Einleiten von H₂S erhalten (Schema 38). Es wurde nur die Synthese der repräsentativen

N-Boc-geschützten α -Aminothiophosphonate [($\pm$)-**126a,b**] nach Methode A untersucht, nur dass das Dialkylphosphit durch *O,O*-Diethylthiophosphit ersetzt wurde (Schema 39). *O,O*-Dialkylthiophosphite sind acider und nucleophiler als die entsprechenden Sauerstoffanaloga, weshalb Hoffnung auf bessere Ausbeuten bestand. Aber leider waren sie geringer und die Produkte ließen sich nicht rein erhalten. Sie wurden langsam dunkler und lieferten keine korrekten Mikroanalysen.

2.6. Synthese der ($\pm$)-1-Amino-3-mercaptopropylphosphonsäure [($\pm$)-**101**]

Unter den bekannten Inhibitoren der PAL/HAL sind *L*-Cystein sowie *L*-Homocystein besonders interessant, weil sie ein Schlüssel zum Reaktionsmechanismus sein können. Das inhibierte HAL-Protein wurde abgetrennt und mit Pronase gespalten, um den Chromophor **127** zu identifizieren und seine Struktur mit spektroskopischen Methoden zu bestimmen. (Abbildung 12).^[68] Die Aminogruppe des Cysteins scheint hier als Nucleophil fungiert zu

haben (siehe Schema 40, in dem das Phosphonsäureanalogon des Homocysteins und des Cysteins die entsprechenden Aminosäuren ersetzen). Tatsächlich dürfte es so sein, dass **127** das Folgeprodukt einer Umlagerung ist, die nach dem Angriff der Thiogruppe an das MIO stattfindet. Dabei resultiert ein nucleophiles Enol, welches ähnlich wie das Enzym Rubisco bei der Photorespiration mit Sauerstoff unter Rückbildung eines substituierten MIO ein Hydroperoxidanion erzeugt (Schema 40).^[69] Anschließend wird über einen fünfgliedrigen

Übergangszustand die Aminogruppe als Michael-Addend an das Enon addiert und ein Thiolatanion eliminiert. Die freie SH-Gruppe wird oxidativ mit Cystein zu einem Disulfid oxidiert. Ob die gleiche Reaktion auch mit Homocystein stattfindet, wurde nicht untersucht.

Die Addition der Thiolgruppe an das Enon des MIO würde genügen, das Enzym irreversibel zu blockieren. Hier müsste ein im Vergleich zum fünfgliedrigen ein energetisch ungünstigerer sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen werden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde aus Zeitgründen nur das racemische Phosphonsäureanalogon [(±)-**101**] des Homocysteins hergestellt.

Die Synthese des Phosphahomocysteins [(±)-**101**], das in der Seitenkette eine Mercaptogruppe hat, begann mit der Darstellung des 3-(Benzylthio)propionitrils (**130**) aus billigen Edukten (Schema 41). Acrylnitril (**128**) (1.9 Äquiv.) wurde langsam zu einer Lösung

von Benzylmercaptan (**129**) und Natriummethoxid (0.015 Äquiv.) in Methanol getropft. Die basenkatalysierte Michael-Addition lieferte das Addukt **130**, das extraktiv isoliert und durch Kugelrohrdestillation gereinigt wurde.^[70] Es wurde nach Methode A in einer Ausbeute von 69% in das racemische geschützte Phosphonsäureanalogon [(±)-**131**] des Homocysteins überführt. Glücklicherweise ließ es sich mittels HPLC an einem chiralen Träger (Chiracel OD) in die Enantiomere trennen. Ihre Deblockierung und die Bestimmung ihrer Absolutkonfiguration sind noch durchzuführen. Möglicherweise kann nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure mit (R)- oder (S)-1-Phenylethylisocyanat ein kristallines Harnstoffderivat erhalten werden, dessen Konfiguration sich mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmen läßt.

Die geschützte α -Aminophosphonsäure [(±)-**131**] wurde mit siedender 6 M HCl zur substituierten Phosphonsäure [(±)-**132**] deblockiert (Schema 42). Die Benzylgruppe wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak reduktiv entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Ionenaustauschchromatographie und Kristallisation gereinigt, wodurch die 1-Amino-3-mercapto-propylphosphonsäure [(±)-**101**] als gewünschtes Produkt in 23% Ausbeute erhalten wurde. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen lässt sich die Ausbeute sicherlich noch verbessern.

2.7. Synthese der (±)-, (+)-, (-)-1-Amino-1-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure [(+)-98, (-)-98, (±)-98] und (±)-1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure [(±)-99]

Die Aminosäuren, die im aktiven Zentrum der HAL an der Abspaltung des Ammoniaks aus Histidin beteiligt sind, wurden mittels Röntgenstrukturanalyse identifiziert (Schema 43).^[61, 71]

Es wurde gefunden, dass der k_{cat} -Wert der Mutante, in der die Glutaminsäure 414 durch Alanin ersetzt ist, um den Faktor 21000 kleiner ist als die Wildtyp-HAL. Auf Grund des geringen Abstandes zwischen der Carboxylatgruppe der Glu 414 und MIO wurde vorgeschlagen, dass sie die Base ist, die ein β -Proton (das H_{Re}) von der HAL abstrahiert. Das sich daneben befindliche Tyr 280 kann wahrscheinlich dem Abstraktionsprozess assistieren. Im Gegensatz dazu schlugen Baedeker und Schulz vor, dass die deprotonierte Hydroxylgruppe des Tyr 280 als Base fungiert und Glu 414 assistiert.^[72] Sowohl Tyrosin als auch die Glutaminsäure können in ihren deprotonierten Formen im Prinzip statt als Base auch als Nucleophile funktionieren.^[73] In Schema 44 ist ein möglicher Mechanismus für die kovalente Modifizierung der PAL angegeben. Im Fall der Verbindung (*R*)-**98** bildet sich durch Addition von MIO an den Phenylring ein Cyclopropylmethylikation aus, das durch den Angriff des Phenolat- oder Carboxylations als Nucleophil geöffnet wird. Dadurch entsteht ein kovalent modifiziertes Enzym, das irreversibel deaktiviert ist. Im Fall der β,γ -ungesättigten α -Aminophosphonsäure (*R*)-**99** bildet sich im aktiven Zentrum durch Addition von MIO als Elektrophil an den Phenylring ein Allylikation, das sich wiederum durch Addition der Base (Phenolat- oder Carboxylation) stabilisiert (Schema 44). Damit ist das Enzym wiederum irreversibel modifiziert, selbst wenn die Abspaltung von Ammoniak noch erfolgen sollte. Man nimmt an, dass die PAL einen ähnlichen Mechanismus folgt, wobei aber wahrscheinlich das Phenolation eines Tyrosins als Base (Nucleophil) fungiert.

2.7.1. Synthese der (±)-, (+)- und (-)-1-Amino-1-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure [(±)-98 (+)-98 und (-)-98]

Um das 1-Phenylcyclopropylnitril herzustellen, wurde eine Mischung aus Phenylacetonitril (133) und 1,2-Dibromethan zu einer gekühlten Kaliumhydroxidlösung, die Tetrabutylammoniumfluorid als Phasentransferkatalysator enthielt, bei 0°C zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei einer Badtemperatur von 45°C gerührt, um die zweifache Alkylierung durchzuführen (Schema 45). Die Versuche mit einer kürzeren oder längeren

Reaktionszeit lieferten niedrigere Ausbeuten. Bei den Versuchen mit kürzerer Reaktionszeit (30 min) war das Ausgangsmaterial noch zu 50% im Reaktionsprodukt enthalten, während bei den Versuchen mit längerer Reaktionszeit (7 h) ein Nebenprodukt mit unbekannter Struktur gebildet wurde. Das auf extraktivem Weg isolierte Produktgemisch wurde zuerst

mittels Kugelrohrdestillation und zusätzlich noch durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt und lieferte das Cyclopropylnitril **134** in 68% Ausbeute.^[74] Es wurde nach Methode A in 73% Ausbeute (nicht optimiert) in den *N*-Boc-geschützten α -Aminophosphonsäureester **135** und weiter in die freie α -Aminophosphonsäure [(±)-**98**] überführt (Schema 46). Das

Racemat von **135** konnte durch HPLC an einer chiralen Säule (Chiracel OD, 2% Isopropanol/Hexan) in die beiden Enantiomere getrennt werden. Jedes wurde für sich entschützt, um die enantiomerenreinen **98** zu erhalten, deren Absolutkonfigurationen noch zu bestimmen sind.

2.7.2. Synthese der (±)-1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure [(±)-**99**]

Die Synthese der 1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure [(±)-**99**] erwies sich als viel komplizierter als ursprünglich vermutet wurde. Die Methylenierung des relativ leicht zugänglichen Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenylethylphosphonats [(±)-(**115**)] schied als Möglichkeit aus. Die dafür notwendige selektive Deprotonierung in β -Stellung schien nicht möglich, da das α -Proton viel acider ist und daher bevorzugt abstrahiert werden würde. Die Überführung von 2-Phenylacrylnitril nach Methode A in das entsprechende *N*-Boc-geschützte α -Aminophosphonat schien ebenfalls kein gangbarer Weg zu sein, weil erstens 2-Phenylacrylnitril als Edukt leicht polymerisiert und zweitens die Methylengruppe

bei der Entschützung des Phosphonats mit siedender 6 M Salzsäure modifiziert werden könnte. All dies führte zur Überzeugung, dass es sinnvoll ist, die Doppelbindung nach Möglichkeit unmittelbar vor oder nach der Abspaltung aller Schutzgruppen freizulegen, wofür sich ein Phenylselenid als Vorstufe anbot. Um das Zielmolekül in enantiomerenreiner Form zu gewinnen, sollte das Phenylselenyl-substituierte Nitril aus käuflicher, optisch aktiver Mandelsäure hergestellt werden (Schema 47). Das durch Reduktion derselben erhaltene Diol



(S)-**136** wurde regioselektiv an der primären Hydroxylgruppe in Pyridin, das als Base und Lösungsmittel diente, in 79% Ausbeute tosyliert. Diphenyldiselenid wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen reduktiv gespalten und das erhaltene Selenid mit dem Tosylat (S)-**138** umgesetzt. Die beste erreichte Ausbeute war nur 30%.

Um zu sehen, ob der eingeschlagene Syntheseweg prinzipiell gangbar ist, wurde versucht, in (S)-**138** die Hydroxyl- durch die Cyanidgruppe unter Inversion der Konfiguration zu ersetzen. Dafür schien die Mitsunobu-Reaktion die Methode der Wahl zu sein. Eine Literatursuche zeigte jedoch, dass die Ausbeuten damit mäßig sind und die Umsetzung nicht immer gelingt. Szántay et al. wiesen darauf hin, dass die Substitution OH→CN mit der Mitsunobu-Reaktion nur bei primären und sekundären Alkoholen mit geringer sterischer Hinderung einsetzbar ist.^[75] Da der Alkohol (S)-**138** gegen diese Regel zu verstoßen schien, wurden zuerst am weniger gehinderten 1-Phenylethanol [(±)-(**140**)] als Modellverbindung verschiedene Methoden zur Einführung der Cyanogruppe nach Mitsunobu getestet (Schema

48). Insgesamt wurden vier Methoden ausprobiert: Die Methode nach Wilk et al., Szántay et

al., Iranpoor et al. und unter Verwendung von Trimethylsilylcyanid als Cyanidquelle. Bei der Arbeitsvorschrift nach Wilk et al.^[76] wurden Triphenylphosphin und der Alkohol [(±)-**140**] in trockenem THF gelöst, bei 0 °C mit Acetoncyanhydrin versetzt und über Nacht aufwärmen gelassen. Die Methode nach Szántay et al.^[75] ist eigentlich eine optimierte Wilk-Methode, bei der trockener Diethylether anstelle von THF als Lösungsmittel verwendet und die Reaktion anstelle bei 0 °C bei -20°C durchgeführt wird. Der vielleicht wichtigste Unterschied ist, dass Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und Triphenylphosphin vor der Zugabe des Alkohols 20 min miteinander reagieren können. Die Methode von Iranpoor et al.^[77] ist ebenfalls eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion, die auf der Entdeckung beruht, dass 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon (DDQ) Diethyl- oder Diisopropylazodicarboxylat als Oxidationsmittel ersetzen kann. Nach den Angaben in der Literatur soll die Substitution bei Raumtemperatur sehr rasch erfolgen (immediately). Ich erhielt jedoch nur eine rote Lösung, in der sich kein Substitutionsprodukt nachweisen ließ. Zuletzt wurde Trimethylsilylcyanid anstelle von Acetoncyanhydrin als Quelle für die Cyanidgruppe getestet. Leider wurde nur sehr wenig Nitril gebildet (DC), sodass auf seine Isolierung verzichtet wurde. Von den oben erwähnten Methoden funktionierte schließlich nur die von Szántay et al., die im besten Fall das gewünschte Nitril in lediglich 18% Ausbeute lieferte. Da der Alkohol [(±)-**138**] sterisch noch gehinderter ist als das 1-Phenylethanol [(±)-(**140**)] ist anzunehmen, dass die Ausbeute noch geringer bzw. sogar null sein könnte.

Damit musste ein anderer Zugang zur gewünschten Vorstufe [(±)-**139**], vorerst in der racemischen Form, erschlossen werden. Der neue Weg ist um einen Reaktionsschritt kürzer

als der alte (Schema 49). Es sollte zuerst die Methylengruppe in Benzylcyanid eingeführt

werden, an die dann basenkatalysiert Phenylselenol als Michael-Addend angelagert wird. Die einfach erscheinende Herstellung von α -Phenylacrylnitril erwies sich als sehr schwierig.

Ich versuchte zuerst, 2-Phenylacrylnitril nach einem Patent von Walker et al. durch Erhitzen einer Mischung von Paraformaldehyd, 1 M Natriummethoxid in Methanol und Phenylacetonitril in Methanol bei 55°C über Nacht herzustellen.^[78] Es bildete sich eine gelbliche, viskose Masse unbekannter Zusammensetzung und Struktur. Das gleiche Produkt wurde auch bei einer Reaktionszeit von nur 3 h erhalten. Als nächste Methode wurde jene angewandt, bei der Paraformaldehyd durch Trioxymethylen ersetzt wurde. Aber wieder wurde eine ziemlich viskose Masse erhalten, bei der es sich wahrscheinlich um ein Polymergemisch aus 2-Benzylacrylnitril handelte. In der Literatur wird behauptet, dass 2-Phenylacrylnitril sogar bei Raumtemperatur spontan polymerisieren könne.^[79] Um die Polymerisation zu verringern, setzten Longeray und Dreux Kupfer(II)acetat der Reaktionsmischung zu.^[80] Außerdem ersetzten sie Paraformaldehyd durch die 35%ige Formalin-Lösung und Natriummethoxid durch Phenyltrimethylammoniumhydroxid (Triton B) (Schema 50). Leider war die Arbeitsvorschrift zu wenig detailliert, sodass die optimalen Bedingungen bezüglich Reaktionszeit, Temperatur und Stoffmengen erst ermittelt werden mussten. Es wurde gefunden, dass längeres und kräftiges Sieden der Reaktionsmischung nicht nur die Bildung des 2-Phenylacrylnitrils (**142**) begünstigt, sondern auch die Polymerisation. Die Reaktionsmischung sollte vor der Zugabe des Triton B zum Sieden erhitzt und gerührt werden. Am Ende der genau eingehaltenen Reaktionszeit (siehe Tabelle 3) sollte der Kolben aus dem Ölbad genommen und mit eiskaltem Wasser rasch abgekühlt werden. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung sollte möglichst rasch erfolgen. Die Menge an Triton B und die Reaktionszeit haben sehr großen Einfluss auf die Ausbeute. Kupfer(II)acetat konnte

offensichtlich die Polymerisation teilweise hintanhalt. Das Rohproduktgemisch wurde rasch im Vakuum bei etwa 1 mbar destilliert, wobei die Vorlage stark gekühlt wurde. Die Zusammensetzung des Destillats (2-Phenylacrylnitril und Benzylnitril) wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Das Destillat wurde am besten sofort weiter umgesetzt oder nur kurzzeitig im Tiefkühlfach aufbewahrt. Das für die Addition benötigte Phenylselenol wurde

Versuch	Menge an 35% Triton B (ml / 100 mmol 133)	Reaktionszeit nach Triton B (min)	Ausbeute an 142 (%)	Polymer im Rohprodukt (%)	Edukt im Rohprodukt (%)	Reaktions- temperatur
1	0.3	10	1	-	-	Rückfluss
2	0.2	3	4	-	-	-
3	0.4	2	37	-	63	-
4	0.4	3	35	50	15	Rückfluss
5	0.4	3	58	-	42	-

Tabelle 3

zuerst nach dem Vorschrift von Tiecco et al. hergestellt, die Diphenyldiselenid mit Zink in 2 M HCl/Ether 1:1 Mischung ca. 10 Minuten lang rührten, bis die gelbe Farbe verschwunden war (Schema 51).^[81] Die Bildung des Phenylselenols wurde mittels Vergleich mit den NMR-

Daten in der Literatur bewiesen.^[82] Während der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt schnell gelb und letztendlich wurde nur eine sehr schlechte Ausbeute erhalten. Phenylselenol scheint rasch durch Luftsauerstoff wieder zu Diphenyldiselenid oxidiert zu werden. Infolge Zweifel an der Möglichkeit, Phenylselenol in Gegenwart von Zink/Salzsäure in einer Eintopfreaktion an 2-Phenylacrylnitril addieren zu können, wurde nach einer neuen Methode gesucht, die Reduktion und die nachfolgende Addition im gleichen Topf durchführen zu können (Schema 52). Die Reduktion des Diphenyldiselenids in flüssigem Ammoniak mit Natrium erwies

sich als Methode der Wahl. Anschließend wurde der Ammoniak abgedampft. Die letzten Rest wurde im Vakuum bei 1 mbar entfernt. Der Rückstand wurde unter Argon in Ethanol gelöst und mit dem Gemisch aus 2-Phenylacrylnitril und Benzylcyanid, das durch Vakuumdestillation erhalten wurde, versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5 min bei 0°C und 55 min bei Raumtemperatur wurde extraktiv aufgearbeitet. Das im Rohprodukt vorhandene Benzylcyanid wurde durch Kugelrohrdestillation abgetrennt (seine Polarität bezüglich DC ist zufällig sehr ähnlich der des gewünschten [(±)-**139**]). Der Rückstand wurde mittels FSC gereinigt und lieferte das Nitril [(±)-**139**] in 87% Ausbeute, das nach Methode A mit Diisopropylphosphit ein Gemisch diastereomerer, N-Boc-geschützte α -Aminophosphonate im Verhältnis 1:1 lieferte.

Dieses ließ sich zwar problemlos deblockieren, jedoch nicht mit H₂O₂ in die Methylenphosphonsäure [(±)-**99**] überführen. Deshalb wurde beschlossen, die Doppelbindung vor der Deblockierung zu generieren (Schema 53).

Um die Entschützung am Phosphor in Gegenwart der Doppelbindung unter milden Bedingungen mit Bromtrimethylsilan versuchen zu können, wurde bei der Anwendung bei der Methode A auf das Nitril [(±)-**139**] das Diisopropyl- durch das Dimethylphosphit ersetzt (Schema 54). Es bildete sich wiederum ein racemisches Diastereomergemisch der geschützten α -Aminophosphonate [(±)-**145**] in höchstens 30% Ausbeute.

Die Oxidation des Selenidgemisches mit H_2O_2 lieferte in 50% Ausbeute das Phosphonat [(±)-**146**]. Wurde jedoch die Menge an H_2O_2 erhöht und Dimethylamin in THF zugefügt, um eine elektrophile Addition des PhSeOH an die Doppelbindung zu verhindern, stieg die Ausbeute auf 80% (Schema 55).^[83] Das gebildete PhSeOH wurde vom Dimethylamin als Sulfenamid abgefangen und damit entfernt.

Die vollständige Deblockierung von wenigen mg [(±)-**146**] mittels überschüssigem Bromtrimethylsilan in trockenem 1,2-Dichlorethan erfolgte glatt innerhalb von 3.5 h bei Raumtemperatur (Schema 56). Das überschüssige Bromtrimethylsilan wurde im Vakuum (1

mbar) mit dem Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit D₂O versetzt, um alle Silylschutzgruppen hydrolytisch zu entfernen und ein ¹H-NMR-Spektrum aufnehmen zu können. Die einzelnen Reaktionsschritte müssen bezüglich Ausbeute noch optimiert werden. Ob dieser Syntheseweg auch die Enantiomere von **99** liefern wird, ist offen, da das racemische Nitril [(±)-**139**] mittels HPLC an einem chiralen Träger nur analytisch getrennt werden konnte. Sollte eines der Diastereomere kristallin sein, könnte seine Absolutkonfiguration mittels Röntgenbeugung bestimmt werden, womit auch die Konfigurationen der Enantiomere von **139** und **99** ableitbar wären. Die diesbezüglichen Arbeiten und die Testung der hergestellten Verbindungen auf die PAL-inhibierende Wirkung sollen später durchgeführt werden.

3. Experimenteller Teil

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten (Kieselgel 60, F-254, Schichtdicke 0.2 mm) der Fa. Merck verwendet. Die Substanzflecken wurden mittels UV-Licht (254 nm) und/oder durch Tauchen in Molybdat-Reagens [24 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 1 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 500 ml 10% H_2SO_4] und anschließendes Erhitzen mit dem Heißluftfön detektiert. Die Dünnschichtchromatogramme der freien Aminophosphonsäuren (Laufmittel bei Kieselgelplatten: $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ (25%) = 6:3:1) wurden durch Tauchen in Ninhydrinreagens (0.2% Ninhydrin in 96%igem Ethanol) und anschließendes Erhitzen mit dem Heißluftfön detektiert. Für die Flash-Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) oder Aluminiumoxid 90 standardisiert (nach Brockmann) der Fa. Merck verwendet. Als mobile Phase dienten Mischungen aus Dichlormethan, Ethylacetat und Hexan. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert.

Die IR-Spektren der in organischen Lösungsmitteln löslichen Substanzen wurden auf einem FT 1600 IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Die Proben wurden als Lösung in CH_2Cl_2 oder CDCl_3 auf ein Siliciumplättchen aufgebracht. Die Messung erfolgte nach Verdampfen des Lösungsmittels. Die ATR-Spektren der Aminophosphonsäuren wurden auf einem VERTEX 70 IR-Spektrometer der Fa. Bruker aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DRX 400 (^1H : 400.13 MHz; ^{13}C : 100.61 MHz; ^{31}P : 161.98 MHz) und AV 400 (^1H : 400.27 MHz; ^{13}C : 100.65 MHz; ^{31}P : 162.03 MHz) Spektrometer der Fa. Bruker aufgenommen.

Die Messung der optischen Drehung erfolgte mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 141 in einer 1 dm Küvette.

Die Schmelzpunkte, gemessen auf einem Thermovar-Heiztisch der Fa. Reichert, sind unkorrigiert.

Trockener Diethylether (von Lithiumaluminiumhydrid) und trockenes THF (von Kalium) wurden sofort nach dem Destillieren verwendet.

Das Kühlen auf -78°C erfolgte mit Aceton/Trockeneis.

Die analytische HPLC wurde auf einem Jasco System (PU-980 pump, UV 975 und RI 930) mit einer Chiracel-OD-H-Säule ($\varnothing$ 0.46 cm x 25 cm) durchgeführt, die präparative auf einem Dynamix Model SD-1 mit einem UV-1 Absorptionsdetektor mit einer Chiracel-OD-Säule ($\varnothing$ 5 cm x 50 cm).

3.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift A – Darstellung *N*-Boc-geschützter α -Aminophosphonaten

Zu einer Lösung von 5 mmol Nitril **111** in 10 ml trockenem Toluol wurden unter Argon bei einer Badtemperatur von 0°C 6 ml (6 mmol, 1.2 Äquiv.) DIBAH (1 M in Toluol) gegeben und es wurde 2 h gerührt. Anschließend wurden 0.997 g (6 mmol, 1 ml, 1.2 Äquiv.) Diisopropylphosphit oder 0.829 g (6 mmol, 0.77 ml, 1.2 Äquiv.) Diethylphosphit bei einer Badtemperatur von -30°C zugetropft und unter Rühren über Nacht langsam auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Dann wurden 0.97 g (6.5 mmol, 1.3 Äquiv.) Triethanolamin, gelöst in 2 ml trockenem CH₂Cl₂, zugegeben. Nach 3 h wurden 1.42 g (6.5 mmol, 1.3 Äquiv.) Boc₂O, gelöst in 2 ml trockenem CH₂Cl₂, zugetropft und anschließend wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in AcOEt aufgenommen und zuerst durch eine Schicht Kieselgel oder Aluminiumoxid in einer Chromatographiesäule unter Verwendung von AcOEt als Lösungsmittel filtriert und zuletzt mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Einige der Verbindungen konnten durch langsames Abkühlen (-4°C bzw. -18°C) kristallisiert werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B – Direkte Darstellung von α -Aminophosphonsäuren

Zu einer Lösung von 5 mmol Nitril **111** in 10 ml trockenem Toluol wurden unter Argon bei einer Badtemperatur von 0°C 6 ml (6 mmol, 1.2 Äquiv.) DIBAH (1 M in Toluol) gegeben und es wurde 2 h gerührt. Anschließend wurden 0.997 g (6 mmol, 1 ml, 1.2 Äquiv.) Diisopropylphosphit bei einer Badtemperatur von -30°C zugetropft und langsam unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 6 M HCl (3x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann 4 h unter Rückfluss erhitzt (DC: *i*PrOH/H₂O/NH₃ = 6:3:1). Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand 2 Tage im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet und durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh; Wasser als Eluens) gereinigt. Produkthältige Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde kristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift C – Deblockierung von N-Boc-geschützten α -Aminophosphonaten zu den entsprechenden α -Aminophosphonsäuren

Eine Mischung von 1 mmol N-Boc-geschütztem α -Aminophosphonat und 5 ml 6 M HCl wurde unter Rückfluß (4 h, DC: *i*PrOH/H₂O/NH₃ = 6:3:1) erhitzt, wobei das gebildete 2-Chlorpropan abdestilliert wurde. Nach dem Einengen der abgekühlten Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand (Hydrochlorid der α -Aminophosphonsäure) im Vakuumexsikkator 2 Tage über KOH getrocknet und als freie Aminophosphonsäure kristallisiert (Ethanol/Propylenoxid).

Allgemeine Arbeitsvorschrift D – Darstellung *N*-Boc-geschützter α -Aminothiophosphonate

Zu einer Lösung von 5 mmol Nitril **111** in 10 ml trockenem Toluol wurden unter Argon bei einer Badtemperatur von 0°C 6 ml (6 mmol, 1.2 Äquiv.) DIBAH (1 M in Toluol) gegeben und es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 0.997 g (6 mmol, 1 ml, 1.2 Äquiv.) *O,O*-Diisopropylthiophosphit bei –30°C zugetropft und unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Dann wurden 0.97 g (6.5 mmol, 1.3 Äquiv.) Triethanolamin, gelöst in 2 ml trockenem CH₂Cl₂, zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1.42 g (6.5 mmol, 1.3 Äquiv.) Boc₂O, gelöst in 2 ml trockenem CH₂Cl₂, wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, in AcOEt aufgenommen und zuerst durch eine Schicht Aluminiumoxid in einer Chromatographiesäule unter Verwendung von AcOEt als Lösungsmittel filtriert und zuletzt mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

3.2. Synthese von α -Aminophosphonsäuren nach Methode A

($\pm$)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenylethylphosphonat [($\pm$)-114a]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 0.59 g (5 mmol, 0.58 ml) Phenylacetonitril. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (ca. 3 x 10 cm, AcOEt), um Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1, R_f = 0.58). Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 1.04 g (54%) farblose Kristalle.

Fp.: 81-82 °C (Hexan).

IR (Si): ν (cm⁻¹) = 3261, 3030, 2933, 1717, 1528, 1498, 1387, 1366, 1228, 1175, 1106, 1010.

Verhältnis der Konformere in CDCl₃ A/B 4:1. ¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.34-7.17 (m, 5H, H_{arom}), 4.86-4.69 (m, 2H, 2x OCH(CH₃)₂), 4.65 (A: d, J = 10.2 Hz, 0.8H, NH), 4.44 (B: br.d, J = 6.9 Hz, 0.2H, NH), 4.34-4.24 (A: m, 0.8H, CHP), 4.11-4.00 (B: m, 0.2H, CHP), 3.24 (ddd, J = 13.8, 7.3, 4.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.78 (A: td, J = 13.8, 10.0 Hz, 0.8H, CH₂Ph), 2.73-2.57 (B: m, 0.2H, CH₂Ph), 1.38-1.24 (überlappende d, 12H, 4x OCH(CH₃)₂), 1.29 (A: s, 7.2H, tBu), 1.14 (B: s, 1.8H, tBu).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 154.94 (C=O), 136.97 (d, J_{PC} = 13.5 Hz, C_{arom}), 129.53 (br.s) und 129.33 (B und A: 2x CH_{arom}), 128.34 (br.s) und 128.22 (B und A: 2x CH_{arom}), 126.50 (CH_{arom}), 79.66 (C(CH₃)₃), 71.43 (d, J_{PC} = 7.3 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 71.13 (d, J_{PC} = 7.0 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 48.45 (d, J_{PC} = 158.2 Hz, CHP), 36.48 (CH₂Ph), 28.12 und 27.74 (br.s) (A und B: C(CH₃)₃), 24.15 (d, J_{PC} = 3.3 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 24.06 (d, J_{PC} = 3.5 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.88 (d, J_{PC} = 4.5 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.74 (d, J_{PC} = 5.3 Hz, 1x OCH(CH₃)₂).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 23.80 (A, 0.8P), 23.09 (B, 0.2P).

Verhältnis der Konformere in Toluol-d₈ A/B 6.7:1.

¹H-NMR (400.27 MHz, Toluol-d₈, 2.09, 25°C): δ = 7.24-6.95 (m, 5H, H_{arom}), 5.93 (B: br.d, J = 7.0 Hz, 0.13H, NH), 5.69 (A: d, J = 10.3 Hz, 0.87H, NH), 4.90-4.60 (m, 2H, 2x OCH(CH₃)₂), 4.53 (A: tdd, J = 17.3, 10.3, 4.3 Hz, 0.87H, CHP), 4.16 (B: br.s, 0.13H, CHP), 3.25 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.78 (A: td, J = 13.8, 10.4 Hz, 0.87H, CH₂Ph), 2.89 (B: br.s, 0.13H, CH₂Ph), 1.30 (A: 7.83H, tBu), 1.22-1.15 (überlappende d und s (B), 13.17H, 4x OCH(CH₃)₂ und tBu).

¹H-NMR (400.13 MHz, Toluol-d₈, 2.09, 70°C): δ = 7.18-6.95 (m, 5H, H_{arom}), 4.89 (br.d, J = 9.1 Hz, 1H, NH), 4.75-4.55 (m, 2H, 2x OCH(CH₃)₂), 4.39 (br.s, 1H, CHP), 3.22 (ddd, J = 13.9, 8.6, 4.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.82 (td, J = 13.9, 10.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 1.27 (s, 9H, tBu), 1.19

(d, J = 4.3 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.17 (d, J = 4.3 Hz, 3H, 2x OCH(CH₃)₂), 1.15 (d, J = 4.3 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂).

³¹P-NMR (162.00 MHz, Toluol-d₈, 25°C): δ = 23.16 (A: 0.85P), 22.68 (B: 0.15P).

³¹P-NMR (161.98 MHz, Toluol-d₈, 70°C): 23.16.

Messtemperatur	Chemische Verschiebung
25°C	δ _A = 23.16, δ _B = 22.68; A : B = 5.75:1
70°C	δ = 23.16

C₁₉H₃₂O₅NP (385.43)

ber.: C 59.21% H 8.37% N 3.63%

gef.: C 59.28% H 8.33% N 3.63%

(±)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-phenylmethylphosphonat [(±)-114b]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 0.52 g (5 mmol, 0.52 ml) Benzonitril. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt), um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 2:1, R_f = 0.22). Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 1.01 g (54%) farblose Kristalle.

Fp.: 84-88°C (Hexan).

IR (Si): ν (cm⁻¹) = 3253, 2979, 2935, 1713, 1532, 1386, 1366, 1285, 1236, 1173, 993.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.43-7.22 (m, 5H, H_{arom}), 5.51 (br.s, 1H, NH), 5.03 (dd, J = 22.1, 9.3 Hz, 1H, CHP), 4.68 (oct, J = 6.8 Hz, 1H, 1x OCH(CH₃)₂), 4.44 (oct, J = 6.2 Hz, 1H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (100.61 MHz, CDCl_3 , 77.00): δ = 154.88 (d, J_{PC} = 10.8 Hz, C=O), 135.97 (C_{arom}), 128.37 (2x CH_{arom}), 127.96 (d, J_{PC} = 5.7 Hz, 2x CH_{arom}), 127.82 (d, J_{PC} = 2.6 Hz, CH_{arom}), 80.14 (br.s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 72.01 (d, J_{PC} = 7.2 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 71.10 (d, J_{PC} = 7.4 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 52.38 (d, J_{PC} = 155.5 Hz, CHP), 28.26 (3x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.16 (d, J_{PC} = 5.5 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 24.13 (d, J_{PC} = 6.0 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.73 (d, J_{PC} = 5.3 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.13 (d, J_{PC} = 5.8 Hz, 1x $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

^{31}P -NMR (161.98 MHz, CDCl_3): δ = 21.30 (A: 0.9P), 20.85 (B: 0.1P).

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{NP}$ (385.43) ber.: C 58.24% H 8.14% N 3.77%

gef.: C 58.50% H 8.11% N 3.77%

(±)-Diethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenylethylphosphonat [(±)-114c]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 0.59 g (5 mmol, 0.58 ml) Phenylacetonitril. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt), um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1).

Ausbeute: 0.998 g (56%) farblose Kristalle.

Fp.: 47-49°C.

IR (Si): ν (cm^{-1}) = 3263, 2979, 1713, 1526, 1391, 1366, 1229, 1171, 1029.

^1H -NMR (400.13 MHz, CDCl_3 , 7.24): δ = 7.28-7.15 (m, 5H, H_{arom}), 4.64 (A: br.d, J = 10.1 Hz, 0.83H, NH), 4.41 (B: br.s, 0.17H, NH), 4.32 (A: tdd, J = 15.6, 10.4, 4.6 Hz, 0.83H, CHP), 4.20-4.02 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3 und 0.17H, CHP), 3.19 (ddd, J = 14.0, 8.4, 4.6 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.80 (A: td, J = 14.0, 10.4 Hz, 0.83H, CH_2Ph), 2.67 (B: br.s, 0.17H, CH_2Ph), 1.35-1.12 (m, 15H, 2x OCH_2CH_3 und *t*Bu).

^{13}C -NMR (100.61 MHz, CDCl_3 , 77.00): δ = 154.93 (d, J_{PC} = 6.9 Hz, C=O), 137.74 (d, J_{PC} = 12.9 Hz, C_{arom}), 129.24 (2x CH_{arom}), 128.29 (2x CH_{arom}), 126.61 (CH_{arom}), 79.84 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

62.65 (d, $J_{\text{PC}} = 7.1$ Hz, 1x OCH_2CH_3), 62.37 (d, $J_{\text{PC}} = 6.7$ Hz, 1x OCH_2CH_3), 48.78 (d, $J_{\text{PC}} = 156.5$ Hz, CHP), 36.17 (d, $J_{\text{PC}} = 3.9$ Hz, CH_2Ph), 28.12 (A: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.81 (B: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.37 (d, $J_{\text{PC}} = 5.7$ Hz, 1x OCH_2CH_3), 16.31 (d, $J_{\text{PC}} = 6.1$ Hz, 1x OCH_2CH_3).

^{31}P -NMR (161.97 MHz): $\delta = 25.75$ (A: 0.83P), 25.05 (B: 0.17P).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NP}$ (357.38) ber.: C 57.13% H 7.90% N 3.92%

gef.: C 57.06% H 7.60% N 3.93%

3.3. Synthese von α -Aminophosphonsäuren nach Methode B

($\pm$)-1-Aminoethylphosphonsäure [($\pm$)-115a]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 0.205 g (5 mmol, 0.26 ml) trockenem Acetonitril (**111d**). Das Rohprodukt wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H^+ , 50-100 mesh, $R_f = 0.28$, Wasser als Eluens) gereinigt und aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.475 g (76%) farblose Kristalle.

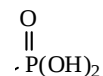
Fp.: 294-297°C (Wasser/Ethanol). (Lit.^[86]: 283-285°C)

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2809, 1618, 1530, 1142, 1034, 928.

^1H -NMR (400.27 MHz, $\text{D}_2\text{O}/40\%$ NaOD in D_2O , 4.80): $\delta = 3.42$ (qd, $J = 12.7, 7.3$ Hz, 1H, CHCH_3), 1.50 (dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 3H, CHCH_3).

^{31}P -NMR (162.02 MHz, $\text{D}_2\text{O}/40\%$ NaOD in D_2O): $\delta = 14.03$.

(±)-1-Amino-2-methylpropylphosphonsäure [(±)-115b]:



²
5b

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 0.345 g (5 mmol, 0.45 ml) Isobutyronitril (**111e**). Das Rohprodukt wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh, R_f = 0.20, Wasser als Eluens) gereinigt und aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.425 g (55%) farblose Kristalle.

Fp.: 281-286°C (Wasser/Ethanol) (Lit^[87]: 280-281°C)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2960 (br.), 1597, 1531, 1158, 1027, 1010, 921.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O, 4.80): δ = 3.15 (dd, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H, CHP), 2.28 (septdd, J = 10.4, 6.9, 6.3 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1x CH(CH₃)₂), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1x CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 55.38 (d, J_{PC} = 141.9 Hz, CHP), 27.95 (CH(CH₃)₂), 20.16 (d, J_{PC} = 7.0 Hz, 1x CH(CH₃)₂), 18.23 (d, J_{PC} = 7.0 Hz, 1x CH(CH₃)₂).

³¹P-NMR (162.02 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 14.07.

3-(Methylthio)propionitril (111f):

7.00 g (0.146 mol) Methylmercaptan wurden in 40 ml trockenem THF in einem Zweihalskolben bei -20°C (Badtemperatur) absorbiert. Nach der Zugabe von 0.06 g (1.095 mmol, 7.5x10⁻³ Äquiv.) Natriummethoxid wurden unter Argon 27.114 g (0.511 mol, 27.6 ml, 3.5 Äquiv.) Acrylnitril (**128**) zugetropft. Es wurde zuerst 2 h bei einer Badtemperatur von 0°C und dann 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation (90°C/10 mm Hg) gereinigt.^[88]

Ausbeute: 11.151 g (73%) farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (400.27 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂CN), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂S), 2.16 (s, 3H, CH₃S).

(±)-1-Amino-3-(methylthio)propylphosphonsäure [(±)-115c]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 0.506 g (5 mmol) 3-(Methylthio)propionitril (**111f**). Das Rohprodukt wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh, Wasser als Eluens) gereinigt und aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.810 g (87%) farblose Kristalle.

Fp.: 284-285°C (Wasser/Ethanol) (Lit^[89]: 274-275°C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2913, 1646, 1605, 1536, 1243, 1172, 1034, 1026, 1002, 924.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/ 40% NaOD in D₂O, 4.80): δ = 2.79 (Teil eines AB-Systems, ddd, J = 15.4, 10.3, 5.7 Hz, 1H, SCH₂), 2.68-2.57 (m, 2H, SCH₂ und CHP), 2.15 (s, 3H, SCH₃), 2.13-2.01 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.71-1.58 (m, 1H, SCH₂CH₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 49.70 (d, J_{PC} = 138.0 Hz, CHP), 31.67 (SCH₂), 31.52 (SCH₂CH₂), 14.43 (SCH₃).

³¹P-NMR (162.02 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 21.88.

(±)-1-Amino-2-chlorethylphosphonsäure [(±)-115d]:

H)₂

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 0.378 g (5 mmol, 0.32 ml) Chloracetonitril (**111g**). Das Rohprodukt wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh, $R_f = 0.73$, Wasser als Eluens) gereinigt und aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.351 g (44%) farblose Kristalle.

Fp.: 219-222°C (Wasser/Ethanol) (Lit^[90]: 202-208°C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2363, 1596, 1507, 1167, 1104, 1065, 914.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/35% DCl in D₂O, 4.80): δ = 3.84 (X-Teil von ABX-System, J = 12.6, 9.4, 3.4 Hz, 1H, CHP), 3.63 (A-Teil von ABX-System, J = 12.6, 9.6, 4.7 Hz, 1H, CH₂Cl), 3.49 (B-Teil von ABX-System, J = 15.2, 9.6, 3.4 Hz, 1H, CH₂Cl).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/35% DCl in D₂O): δ = 50.63 (d, J_{PC} = 130.0 Hz, CHP), 41.75 (CH₂Cl).

³¹P-NMR (162.02 MHz, D₂O/35% DCl in D₂O): δ = 10.99.

(±)-(Pyrrolidin-2-yl)phosphonsäure [(±)-117]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B aus 0.740 g (5 mmol, 0.50 ml) 4-Brombutyronitril (**116**), nur dass nach der Reaktion mit Diisopropylphosphit die Reaktionsmischung noch 2 h bei 100°C erhitzt wurde. Nach der Hydrolyse und Trocknen

über KOH wurde das rohe Hydrochlorid durch Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh, $R_f = 0.19$) gereinigt. Die freie Aminophosphonsäure wurde aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.530 g (70%) farblose Kristalle.

Fp.: 266-268 °C (Wasser/Ethanol) (Lit^[91]: 267-268°C).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2960 (sehr breit), 2772, 2357 (sehr breit), 1643, 1625, 1423, 1190, 1130, 1101, 1065, 1026, 927, 896.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O, 4.80): δ = 3.60 (q, $J = 9.4$ Hz, 1H, CHP), 3.47-3.35 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 2.40-2.28 (m, 1H, CH₂), 2.22-2.00 (m, 3H, CH₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 56.22 (d, $J_{PC} = 144.1$ Hz, CHP), 47.25 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₂CH₂NH), 26.77 (CH₂CHP), 24.32 (d, $J_{PC} = 8.4$ Hz, CH₂CH₂NH).

³¹P-NMR (161.98 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 13.61.

3.4. Synthese von α -Aminothiophosphonaten

(±)-O,O-Diethyl-1-(t-butoxycarbonylamino)-2-phenylethylthiophosphonat [(±)-126a]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 0.59 g (5 mmol, 0.58 ml) Phenylacetonitril (**111a**). Das Rohprodukt wurde zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt) gereinigt, um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂ 1:1).

Ausbeute: 0.436 g (23%) hellgelbes Öl (enthält 10% einer Verunreinigung).

IR(ATR): ν (cm⁻¹) = 2978, 1715, 1497, 1366, 1162, 1043, 1021, 956.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.32-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 4.67 (A: d, $J = 10.5$ Hz, 0.81H, NH), 4.52-4.36 (m, 1H, CHP), 4.23-4.00 (m, 4H, 2x OCH₂CH₃ und B: 0.19H, NH), 3.20 (ddd, $J = 14.5$ Hz, 7.6 Hz, 4.6 Hz, 0.81H, CH₂Ph), 3.15 (B: ddd, $J = 14.5$, 7.1, 3.3 Hz,

0.19H, CHP), 2.78 (A: td, $J = 14.5, 11.9$ Hz, 0.81H, CH₂Ph), 2.63 (B: m, 0.19H, CH₂Ph), 1.29 (A: s, 7.3H, *t*Bu), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2x OCH₂CH₃), 1.17 (B: s, 1.7H, *t*Bu).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): $\delta = 154.82$ (d, $J_{PC} = 6.9$ Hz, C=O), 136.78 (d, $J_{PC} = 13.8$ Hz, C_{arom}), 129.26 (2x CH_{arom}), 128.28 (2x CH_{arom}), 126.53 (CH_{arom}), 79.84 (C(CH₃)₃), 63.63 (d, $J_{PC} = 7.7$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 62.94 (d, $J_{PC} = 7.2$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 52.92 (d, $J_{PC} = 125.2$ Hz, CHP), 36.46 (d, $J_{PC} = 8.9$ Hz, CH₂Ph), 28.14 (A: 3x C(CH₃)₃), 27.85 (B: 3x C(CH₃)₃), 16.17 (d, $J_{PC} = 6.3$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 16.07 (d, $J_{PC} = 6.7$ Hz, 1x OCH₂CH₃).

³¹P-NMR (161.98 MHz): $\delta = 95.27$ (A: 0.83P), 94.30 (B: 0.17P); Verunreinigung: 96.02.

(±)-Diethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-3-(methylthio)propylthiophosphonat [(±)-126b]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D aus 0.506 g (5 mmol) 3-(Methylthio)propionitril (**111f**). Das Rohprodukt wurde zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt) gereinigt, um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂ 1:3, $R_f = 0.25$).

Ausbeute: 0.357 g (20%) farbloses Öl.

IR(ATR): ν (cm⁻¹) = 2978, 1703, 1495, 1366, 1162, 1021, 956.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): $\delta = 4.72$ (A: d, $J = 9.8$ Hz, 0.85H, NH), 4.44 (B: br.s, 0.15H, NH), 4.29-4.02 (m, 1H, CHP und m, 4H, 2x OCH₂CH₃), 2.67-2.58 (m, 1H, SCH₂CH₂), 2.55-2.45 (m, 1H, SCH₂CH₂), 2.08 (s, 3H, SCH₃), 1.83-1.71 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.67-1.51 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.45 (B: br.s) und 1.43 (A: s) (zusammen 9H, *t*Bu), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1x OCH₂CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1x OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): $\delta =$ n.d. (C=O), 80.14 (C(CH₃)₃), 63.52 (d, $J_{PC} = 7.9$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 63.04 (d, $J_{PC} = 7.4$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 51.47 (d, $J_{PC} = 124.4$ Hz, CHP), 30.42 (d, $J_{PC} = 15.7$ Hz, SCH₂CH₂), 30.20 (d, $J_{PC} = 8.3$ Hz, SCH₂CH₂), 28.28 (3x C(CH₃)₃), 16.22 (d, $J_{PC} = 6.6$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 16.13 (d, $J_{PC} = 6.8$ Hz, 1x OCH₂CH₃), 15.47 (SCH₃).

^{31}P -NMR (161.98 MHz, CDCl_3): δ = 95.02 (A: 0.85P), 94.64 (B: 0.15P).

3.5. Synthese der ($\pm$)-1-Amino-3-mercapto-propylphosphonsäure [($\pm$)-101]

3-(Benzylthio)propionitril (130):

6.21 g (50 mmol, 5.9 ml) Benzylmercaptan (**129**) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 0.040 g (0.75 mmol, 0.015 Äquiv.) Natriummethoxid versetzt. Bei 0°C wurden 5.01 g (0.094 mmol, 5.1 ml, 1.9 Äquiv.) Acrylnitril (**128**) mittels Tropftrichter langsam zugetropft (stark exotherm!). Anschließend wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis das Benzylmercaptan umgesetzt war (4 h, DC: Hexan/AcOEt 5:1, R_f (Benzylmercaptan) = 0.76, R_f (Produkt) = 0.27). Nach der Zugabe von 1 ml 2 M HCl wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 (3x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation (140°C/0.5 mbar) gereinigt.^[70]

Ausbeute: 7.487 g (84%) farbloses Öl.

^1H -NMR (400.13 MHz, CDCl_3 , 7.24): δ = 7.35-7.22 (m, 5H, CH_{arom}), 3.78 (s, 2H, PhCH_2), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H, SCH_2CH_2), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H, SCH_2CH_2).

^{13}C -NMR (100.61 MHz, CDCl_3 , 77.00): δ = 137.26 (C_{arom}), 128.78 (2x CH_{arom}), 128.68 (2x CH_{arom}), 127.38 (CH_{arom}), 118.25 (CN), 36.26 (PhCH_2), 26.53 (SCH_2CH_2), 18.51 (SCH_2CH_2).

(±)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-3-(benzylthio)propylphosphonat [(±)-131]:

±-131

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 0.886 g (5 mmol) 3-(Benzylthio)propionitril (**130**). Das Rohprodukt wurde zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt) gereinigt, um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 2:1, R_f = 0.27). Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 1.546 g (69%) farblose Kristalle.

Fp.: 56-58°C (Hexan).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3249, 2976, 1703, 1524, 1314, 1236, 1170, 1011, 985.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.30-7.17 (m, 5H, H_{arom}), 4.67 (oct, J = 6.3 Hz, 2H, 2x OCH(CH₃)₂), 4.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H, NH), 4.11-3.88 (m, 1H, CHP), 3.69 (s, 2H, SCH₂Ph), 2.58-2.38 (m, 2H, SCH₂CH₂), 2.19-2.00 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.79-1.61 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.40 (s, 9H, *t*Bu), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2x OCH(CH₃)₂), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H, OCH(CH₃)₂), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H, OCH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 155.19 (d, J_{PC} = 6.0 Hz, C=O), 138.27 (C_{arom}), 128.84 (2x CH_{arom}), 128.48 (2x CH_{arom}), 126.96 (CH_{arom}), 79.95 (C(CH₃)₃), 71.42 (d, J_{PC} = 7.1 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 71.23 (d, J_{PC} = 6.8 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 46.99 (d, J_{PC} = 156.8 Hz, CHP), 36.19 (SCH₂Ph), 30.70 (d, J_{PC} = 4.2 Hz, CH₂), 28.21 (3x C(CH₃)₃), 27.63 (d, J_{PC} = 14.8 Hz, CH₂), 24.11 (d, J_{PC} = 6.2 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 24.08 (d, J_{PC} = 6.1 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.94 (d, J_{PC} = 4.6 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.86 (d, J_{PC} = 4.6 Hz, 1x OCH(CH₃)₂).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 23.69 (A: 0.9P), 23.32 (B: 0.1P).

C₂₁H₃₆O₅NPS (445.55)

ber.: C 56.61% H 8.14% N 3.14%

gef.: C 56.38% H 8.05% N 3.07%

(±)-1-Amino-3-(benzylthio)propylphosphonsäure [(±)-132]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C aus 0.26 g (0.58 mmol) (±)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-3-(benzylthio)propylphosphonat [(±)-131]. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Ethanol/Propylenoxid gereinigt.

Ausbeute: 0.078 g (51%) farblose Kristalle.

Fp.: 280-283 °C (Ethanol/Propylenoxid).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2836 (sehr breit), 1601, 1533, 1171, 1018, 919.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O, 4.80): δ = 7.47-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 3.84 (s, 2H, SCH₂Ph), 2.75 (ddd, J = 13.5, 6.8, 4.7 Hz, 1H, CHP), 2.68-2.51 (m, 2H, SCH₂CH₂), 2.15-2.02 (m, 1H, SCH₂CH₂), 1.73-1.59 (m, 1H, SCH₂CH₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 139.11 (C_{arom}), 129.37 (2x CH_{arom}), 129.21 (2x CH_{arom}), 127.60 (CH_{arom}), 49.85 (d, J_{PC} = 137.8 Hz, CHP), 35.29 (SCH₂Ph), 31.79 (SCH₂CH₂), 29.13 (d, J_{PC} = 14.7 Hz, SCH₂CH₂).

³¹P-NMR(161.98 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 21.83.

(±)-1-Amino-3-mercapto-propylphosphonsäure [(±)-(101)]:

Ammoniak wurde in einem Rundkolben mit 1.074 g (4.109 mmol) 1-Amino-3-(benzylthio)propylphosphonsäure [(±)-(132)] bei -78°C kondensiert. Natrium wurden in kleinen Stücken vorsichtig in die Mischung geworfen, bis die charakteristische dunkelblaue Farbe für ein paar Minuten bestehen blieb (Verbrauch an Natrium: 0.473 g, 20.545 mmol, 5

Äquiv.). Anschließend wurden vorsichtig 1.099 g (20.545 mmol, 5 Äquiv.) Ammoniumchlorid zugegeben und der Ammoniak wurde verdampfen gelassen. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit 2 M HCl auf einen pH-Wert <7 (pH Papier) eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und mittels Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50, H⁺, 50-100 mesh) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Wasser/Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 0.103 g (23% vom [(±)-(131)] zu [(±)-(101)] insgesamt) farblose Kristalle.

Fp.: 274-278 °C (Wasser/Ethanol).

IR(ATR): ν (cm⁻¹) = 2867, 1646, 1548, 1222, 1150, 1047, 915, 828, 675.

¹H-NMR (400.27 MHz, D₂O + 35% DCl in D₂O, 4.80): δ = 3.47 (ddd, J = 13.7, 8.3, 6.0 Hz, 1H, CHP), 2.72 (AB –System, J_{AB} = 13.7 Hz, J_A = 6.7 Hz, J_B = 7.4 Hz, 2H, CH₂SH), 2.10-1.97 (m, 1H, CH₂CH₂SH), 2.25-2.13 (m, 1H, CH₂CH₂SH).

¹³C-NMR (100.66 MHz, D₂O + 35% DCl in D₂O): δ = 50.34 (d, J_{PC} = 137.9 Hz, CHP), 39.53 (s, SCH₂CH₂), 22.82 (d, J_{PC} = 16.1 Hz, SCH₂CH₂).

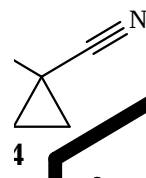
³¹P-NMR (100.66 MHz, D₂O + 35% DCl in D₂O): δ = 21.37.

C₃H₁₀O₃NPS (171.16) ber.: C 21.05% H 5.89% N 8.18%

gef.: C 21.23% H 5.96% N 7.95%

3.6. Synthese der (±)-, (+)- und (-)-Amino-(1-phenyl-cyclopropyl)-methylphosphonsäure [(±)-98, (+)-98 und (-)-98]

1-Phenyl-cyclopropylnitril (134):



Eine Mischung von 1.172 g (10 mmol, 1.16 ml) Phenylacetonitril (**133**) und 3.757 g (20 mmol, 1.73 ml, 2 Äquiv.) 1,2-Dibromethan wurde zu einer gekühlten Kaliumhydroxid-Lösung (6.0 g KOH in 3 ml H₂O) mit 0.0212 g (0.1 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid

vorsichtig bei 0°C getropft (stark exotherme Reaktion!) und anschließend 3 h bei einer Badtemperatur von 45°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 ml Wasser versetzt, abgekühlt und mit CH₂Cl₂ (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation (Kp. 70°C/0.6 mbar) und dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 7:1, *R_f* = 0.29) gereinigt.^[74]

Ausbeute: 0.97 g (68%) farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400.27 MHz, 7.24): δ = 7.36-7.24 (m, 5H, CH_{arom}), 1.76-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.34 (m, 2H, CH₂).

(±)-Diisopropyl-(*t*-butoxycarbonylamino)-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonat [(±)-135]:

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A aus 0.716 g (5 mmol) 1-Phenylcyclopropylcyanid (**134**). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt), um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 2:1, *R_f* = 0.50). Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Hexan kristallisiert.

Ausbeute: 1.498 g (73%) farblose Kristalle.

Fp.: 67-69°C (Hexan).

IR (Si): ν (cm⁻¹) = 2979, 1716, 1495, 1254, 1173, 993.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.46-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.28-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 4.86 (A: dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 0.84H, NH), 4.61 (oct und B, *J* = 6.2 Hz, 1H und 0.16H (B), OCH(CH₃)₂ und NH), 4.48 (oct, *J* = 6.2 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂), 3.65 (A: dd, *J* = 21.0, 10.6 Hz, 0.84H, CHP), 3.51 (B: dd, *J* = 21.8, 10.3 Hz, 0.16H, CHP), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1x

OCH(CH₃)₂), 1.14-1.04 (m, 2H, 2x C(CH₂)₂), 1.02-0.96 (m, 1H, C(CH₂)₂), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1x OCH(CH₃)₂), 0.77-0.69 (m, 1H, C(CH₂)₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 155.48 (d, J_{PC} = 9.9 Hz, C=O), 141.56 (C_{arom}), 131.25 (2x CH_{arom}), 127.88 (2x CH_{arom}), 126.94 (CH_{arom}), 79.91 (C(CH₃)₃), 71.14 (d, J_{PC} = 6.9 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 70.76 (d, J_{PC} = 6.9 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 55.77 (d, J_{PC} = 158.3 Hz, CHP), 28.34 (3x C(CH₃)₃), 27.40 (d, J_{PC} = 6.9 Hz, C(CH₂)₂), 24.09 (d, J_{PC} = 5.4 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 24.06 (d, J_{PC} = 5.4 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.86 (d, J_{PC} = 4.6 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 23.39 (d, J_{PC} = 6.1 Hz, 1x OCH(CH₃)₂), 12.33 (d, J_{PC} = 2.3 Hz, 1x C(CH₂)₂), 12.25 (d, J_{PC} = 13.0 Hz, 1x C(CH₂)₂).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 21.34 (A: 0.84P), 20.47 (B: 0.16P).

C₂₁H₃₄O₅NP (411.47) ber.: C 61.30% H 8.33% N 3.40%

gef.: C 61.28% H 8.18% N 3.40%

Das Racemat ließ sich an einem chiralen Träger mittels analytischer HPLC trennen: Chiracel OD-H, 0.5 ml/min, 10°C, 5% Isopropanol/Hexan, t_R = 7.77 und 8.54 min. Eine größere Probe wurde an einer präparativen Säule Chiracel OD (2% Isopropanol/Hexan) getrennt.

(-)-Enantiomer: t_R = 7.77 min, [α]²⁰_D = -158.55 (c 0.83, Aceton), Fp.: 56-58 °C (Hexan); ee 99% (HPLC, Chiracel OD).

(+)-Enantiomer: t_R = 8.54 min, [α]²⁰_D = +153.14 (c 1.02, Aceton), Fp.: 57-59 °C (Hexan); 99% (HPLC, Chiracel OD).

Die ¹H- und ¹³C- und ³¹P-NMR-Spektren der beiden Enantiomere waren mit denen des Racemats identisch.

(±)-, (+)- und (-)-Amino-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure [(±)-(98), (+)-98 und (-)-98]:

Die Darstellung des Racemats erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C aus 0.7 g (1.7 mmol) ($\pm$)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonat [($\pm$)-**135**]. Das Rohprodukt wurde durch Fällung aus Ethanol mit Propylenoxid gereinigt.

Ausbeute: 0.329 g (85%) farblose Kristalle.

Fp.: 261-263 °C (Ethanol/Propylenoxid).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2810 (sehr breit), 1624, 1533, 1209, 1156, 1083, 1027, 922, 907.

¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O, 4.80): δ = 7.64-7.59 (m, 2H, H_{arom}), 7.41-7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.33-7.27 (m, 1H, H_{arom}), 2.40 (d, J = 14.0 Hz, 1H, CHP), 1.20-1.11 (m, 1H, C(CH₂)₂), 1.11-1.01 (m, 1H, C(CH₂)₂), 0.97-0.85 (m, 1H, C(CH₂)₂), 0.78-0.63 (m, 1H, C(CH₂)₂).

¹³C-NMR (100.61 MHz, D₂O/ 40% NaOD in D₂O): δ = 144.72 (d, J_{PC} = 4.1 Hz, C_{arom}), 131.90 (2x CH_{arom}), 128.24 (2x CH_{arom}), 126.80 (CH_{arom}), 58.65 (d, J_{PC} = 137.6 Hz, CHP), 27.66 (C(CH₂)₂), 14.10 (d, J_{PC} = 9.9 Hz, 1x C(CH₂)₂), 11.19 (1x C(CH₂)₂).

³¹P-NMR (161.98 MHz, D₂O/40% NaOD in D₂O): δ = 19.37.

C₁₀H₁₄O₃NP (227.07) ber.: C 52.86% H 6.21% N 6.17%

C₁₀H₁₄O₃NP·0.5H₂O (236.20) ber.: C 50.85% H 6.41% N 5.93%

gef.: C 50.28% H 6.02% N 5.80%

Die (+)-1-Amino-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure [(+)-**98**] wurde auf analoge Weise aus 0.401 g (0.975 mmol) (+)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonat [(+)-**135**] hergestellt.

Ausbeute: 0.151 g (68%) farblose Kristalle.

Fp.: 264-266 °C (Ethanol/Propylenoxid); $[\alpha]_D^{20}$ = +31.3 (c 0.56, 2 M HCl).

Die (–)-1-Amino-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure [(–)-**98**] wurde auf analoge Weise aus 0.307 g (0.746 mmol) (–)-Diisopropyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonat [(–)-**135**] hergestellt.

Ausbeute: 0.150 g (88%) farblose Kristalle.

Fp.: 240-242 °C (Ethanol/Propylenoxid); $[\alpha]_D^{20}$ = –34.0 (c 1.05, 2 M HCl).

Die ¹H- (400.13 MHz), ¹³C- (100.61 MHz) und ³¹P- (161.97 MHz)-NMR-Spektren (D₂O/40% NaOD in D₂O) sind identisch mit denen des Racemats.

C₁₀H₁₄O₃NP (227.07) von [(+)-**98**] ber.: C 52.86% H 6.21% N 6.17%

gef.: C 52.85% H 6.02% N 6.01%

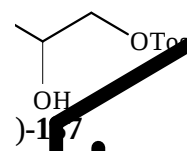
3.7. Synthese der (±)-1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure [(±)-99]

(S)-1-Phenyl-1,2-ethandiol [(S)-136]:

Zu einer Lösung von 5.0 g (32.8 mmol) (S)-Mandelsäure [(S)-149] in 10 ml trockenem THF wurden unter Argon 50 ml 1 M BH_3 in THF Lösung (50 mmol, 1.5 Äquiv.) bei 0°C getropft. Anschließend wurde 3 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50°C gerührt. Nach 24 h wurde eine gesättigte Pentaerythrit-Lösung (8.169 g, 60 mmol, 1.8 Äquiv. in 150 ml Wasser) zugetropft und es wurde kurz gerührt. Die Mischung wurde mit AcOEt (6x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1, $R_f = 0.28$) gereinigt.^[84]

Ausbeute: 1.512 g (33%) farblose Kristalle.

(S)-2-Tosyloxy-1-phenylethanol [(S)-137]:

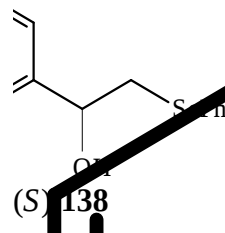


Eine Mischung aus 1.512 g (10.9 mmol) (S)-1-Phenyl-1,2-ethandiol [(S)-136] und 2.235 g (11.8 mmol, 1.1 Äquiv.) Tosylchlorid in 10 ml trockenem Pyridin wurde 4 h bei -10°C gerührt. Dann wurden 30 ml Diethylether und 20 ml 2 M HCl zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 2 M HCl und mit

gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/ AcOEt 2:1, $R_f = 0.52$) gereinigt.^[84]

Ausbeute: 2.51 g (79%) farblose Kristalle.

(S)-1-Phenyl-2-(phenylselenyl)ethanol [(S)-138]:



Zu einer Lösung von 0.149 g (0.5 mmol) Diphenyldiselenid in 5 ml trockenem Ethanol wurden bei -10°C 0.038 g (1 mmol) Natriumborhydrid innerhalb von 10 min in Portionen unter Rühren gegeben. Es wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt (die Lösung war nur mehr schwach gelb gefärbt), bevor 0.292 g (1 mmol) (S)-2-Tosyloxy-1-phenylethanol [(S)-137], gelöst in 2 ml trockenem Ethanol, bei -78°C zugetropft wurden. Die Reaktionsmischung wurde im Bad langsam auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen, dann innerhalb von 40 min auf 60°C erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde 2 ml 1 M Natriummethoxid/Methanol-Lösung, gefolgt von 0.038 g (1 mmol) Natriumborhydrid, bei Raumtemperatur zugegeben und 1 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann in 10 ml Wasser aufgenommen, mit Diethylether (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 5:1, $R_f = 0.44$) gereinigt.^[85]

Ausbeute: 0.084 g (30%) zähes Öl.

(±)-2-Phenylpropionitril [(±)-(141)]:

Zu einer Lösung von 0.79 g (3 mmol) Triphenylphosphin in 5 ml trockenem Diethylether wurden 0.607 g (3 mmol, 0.63 ml) DIAD bei -20°C unter Argon getropft, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag bildete. Die Mischung wurde 20 min gerührt (bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden war), bevor 0.244 g (2 mmol, 0.24 ml) 1-Phenylethanol [(±)-(140)] zugetropft wurden. Nach 30 min Rühren wurde 0.255 g (3 mmol, 0.27 ml) Acetoncyanhydrin, gelöst in 5 ml trockenem Diethylether, zugefügt. Am nächsten Tag wurden Hexan/Diethylether 1:1 zugegeben, um Triphenylphosphinoxid und Hydrazoester auszufällen (4°C). Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Hexan gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 5:1) gereinigt. ^[75]

Ausbeute: 0.048 g (18%).

2-Phenylacrylnitril (142):

Ein Lösung von 5.86 g (50 mmol, 5.8 ml) Benzylnitril (133) in 20 ml Ethanol wurde mit 4.5 g (50 mmol, 4.2 ml, 1 Äquiv.) 35% Formalin-Lösung, 25 mg Cu(OAc)₂·H₂O und mit 0.2 ml 35% Triton B-Lösung in Methanol versetzt. Anschließend wurde die Mischung für 3-4 Minuten (genau einhalten!) in ein auf 120°C erhitztes Ölbad gegeben und dabei gerührt. Nach dem sofortigen Abkühlen mit Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt

und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum bei 0.5 mbar destilliert (Ölbadtemperatur: 120°C), wobei das gesamte Destillat in einer gekühlten Vorlage (Eis) als eine Fraktion aufgefangen wurde. Das Destillat, bestehend aus 2-Phenylacrylnitril und Benzylnitril, wurde sofort weiter umgesetzt. Die Aufarbeitung und Destillation mussten rasch durchgeführt werden, um die Verluste durch Polymerisation des 2-Phenylacrylnitrils (**142**) zu minimieren. Der Anteil an 2-Phenylacrylnitril (**142**) im Gemisch wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt.

Ausbeute an Destillat: 3.629 g (58%) farbloses Öl.

^1H -NMR (400.27 MHz, CDCl_3 , 7.24): δ = 7.80-7.10 (m, H_{arom}), 6.37 (s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.14 (s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.78 (s, CH_2Ph von Acrylnitril); Molverhältnis 2-Phenylacrylnitril/Benzylnitril 1.2:1.

(±)-2-Phenyl-3-(phenylselenenyl)propionitril [(±)-139]:

In einem Rundkolben, der 3.132 g (10 mmol) Diphenyldiselenid enthielt, wurde Ammoniak einkondensiert (60 ml) und trockenes THF (3 ml) zugetropft. Dann wurden 0.713 g (31 mmol, 3.1 Äquiv.) Natrium in kleinen Stücken hinzugefügt, bis die blaue Farbe für einige Zeit bestehen blieb und sich das Diphenyldiselenid gelöst hatte. Nach der Zugabe von 1.391 g (26 mmol, 2.6 Äquiv.) Ammoniumchlorid in Portionen wurde der Ammoniak abdampfen gelassen. Der Kolben wurde evakuiert, um den restlichen Ammoniak zu entfernen und um ihn abschließend mit Argon zu füllen. Der Rückstand wurde in 10 ml trockenem Ethanol gelöst und mit der obigen Mischung aus 2-Phenylacrylnitril (**142**) und Benzylnitril (**133**), gelöst in 10 ml trockenem CH_2Cl_2 , versetzt. Es wurde 5 min bei 0°C und 55 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4 ml 2 M HCl (bis Lösung neutral reagierte) und 15 ml Wasser zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (3x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde im Luftbad der Kugelrohrdestillationsanlage im Vakuum (0.5 mbar) auf 105°C erhitzt, um das Benzylnitril zu entfernen. Das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 7:1, R_f = 0.47) gereinigt.

Ausbeute: 4.983 g (87%) farblose Kristalle.

Fp.: 43-44°C (Diisopropylether/Hexan).

Dieses Racemat ließ sich auf einer analytischen Säule mit einem chiralen Träger in die Enantiomere trennen: Chiracel OD-H, 20°C, 1.0 ml/min, 5% *i*PrOH/Hexan; t_R = 16.28 und 18.45 min; 3% *i*PrOH/Hexan, t_R = 34.87 und 38.93 min.

IR (Si): ν (cm⁻¹) = 3063, 2937, 2243, 1576, 1496, 1478, 1456, 1438.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.57-7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.38-7.24 (m, 8H, H_{arom}), 3.90 (X-Teil eines ABX-Systems, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H, CHPh), 3.25 (AB-Teil des ABX-Systems, J_{AB} = 12.8, 9.0, 6.7 Hz, 2H, CH₂SePh).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 135.48 (C_{arom}), 133.99 (2x CH_{arom}), 129.45 (2x CH_{arom}), 129.20 (2x CH_{arom}), 128.60 (CH_{arom}), 128.31 (C_{arom}), 128.10 (CH_{arom}), 127.38 (2x CH_{arom}), 119.92 (CN), 38.73 (CHPh), 32.17 (CH₂SePh).

C ₁₅ H ₁₃ NSe (286.23)	ber.: C 62.94% H 4.58% N 4.89%
	gef.: C 62.73% H 4.61% N 4.92%

Diastereomere (±)-Dimethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenyl-3-(phenylselenyl)-propylphosphonate [(±)-145]:

0.360 g (1.25 mmol) (±)-2-Phenyl-3-(phenylselenyl)propionitril [(±)-139] wurden in 5 ml trockenem Toluol gelöst und unter Argon bei einer Badtemperatur von -20°C mit 1.5 ml (1.5

mmol, 1.2 Äquiv.) DIBAH (1 M in Toluol) versetzt und 2 h gerührt, wobei die Temperatur auf 0°C stieg. Dann wurden 0.167 g (1.5 mmol, 0.14 ml, 1.2 Äquiv.) Dimethylphosphit bei einer Badtemperatur von -20°C zugegeben und 3 h gerührt, wobei die Badtemperatur 0°C erreichte. Nach der Zugabe von 0.243 g (1.6 mmol, 1.3 Äquiv.) Triethanolamin, gelöst in 1 ml trockenem CH₂Cl₂, bei 0°C wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurden 0.355 g (1.6 mmol, 1.3 Äquiv.) Boc₂O, gelöst in 1 ml trockenem CH₂Cl₂, bei -30°C zugetropft, Es wurde 18 h reagieren gelassen, wobei sich das Bad auf Raumtemperatur erwärmte. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt wurde zuerst durch Filtration durch Aluminiumoxid (Säule: ca. 3 x 10 cm, AcOEt) gereinigt, um die Aluminiumverbindungen abzutrennen, dann durch Flash-Säulenchromatographie über Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:1, R_f = 0.24).

Ausbeute: 0.118 g (30%) farblose Kristalle, zähe Masse, ist Gemisch der beiden Diastereomere; Verhältnis (³¹P-NMR-Spektrum) der Signale bei 25.39 (Konformer bei: 24.75) und 25.05 (Konformer bei: 24.46) 1:0.12; bei einem anderen Ansatz war das Verhältnis (Ausbeute 30%) 1:0.75. Im ersten Fall kristallisierte in Diisopropylether das Diastereomer mit dem Signal bei 25.08 ppm im ³¹P-NMR-Spektrum aus.

Fp.: 102-104°C.

Das Diastereomerengemisch ließ sich auf einer analytischen Säule trennen: Nucleosil 50-S, ø 4 mm/240 mm, 20°C, 2.0 ml/min, 30% AcOEt/Hexan; t_R = 37.0 und 42.0 min.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3253, 2982, 1697, 1529, 1299, 1245, 1159.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.47-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.17 (m, 8H, H_{arom}), 4.69 (ddd, J = 18.9, 10.7, 4.1 Hz, 1H, CHP), 4.56 (A: dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 0.86H, NH), 4.29 (B: br.d, J = 9.8 Hz, 0.14H, NH), 3.69 (d, J = 10.7 Hz, 3H, 1x OCH₃), 3.46-3.31 (m, 2H, CH₂SePh), 3.41 (d, J = 10.6 Hz, 3H, 1x OCH₃), 3.27-3.16 (m, 1H, CHPh), 1.49 (B: s, 1.26H, C(CH₃)₃), 1.39 (A: s, 7.74H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 155.38 (d, J_{PC} = 5.4 Hz, C=O), 139.13 (d, J_{PC} = 4.6 Hz, C_{arom}), 133.01 (2x CH_{arom}), 130.13 (SeC_{arom}), 129.02 (2x CH_{arom}), 128.77 (2x CH_{arom}), 128.35 (2x CH_{arom}), 127.51 (CH_{arom}), 126.99 (CH_{arom}), 80.38 (C(CH₃)₃), 52.86 (d, J_{PC} = 6.0 Hz, 1x OCH₃), 52.69 (d, J_{PC} = 7.0 Hz, 1x OCH₃), 49.80 (d, J_{PC} = 155.4 Hz, CHP), 46.04 (d, J_{PC} = 6.5 Hz, CHPh), 32.31 (d, J_{PC} = 13.0 Hz, CH₂SePh), 28.21 (3x C(CH₃)₃).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 25.39 (A: 0.87P), 24.75 (B: 0.13P).

C₂₂H₃₀O₅NPSe (498.41) ber.: C 53.02% H 6.07% N 2.81%

gef.: C 53.20% H 5.98% N 2.81%

(±)-Dimethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenyl-2-propenylphosphonat [(±)-146]:



Zu einer Lösung von 0.171 g (0.343 mmol) des Diastereomerengemisches von (±)-Dimethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenyl-3-(phenylselenenyl)propylphosphonat [(±)-145] in 2 ml trockenem THF wurden 0.25 ml (0.5 mmol, 1.5 Äquiv.) Dimethylamin-Lösung (2 M in THF) sowie 10 Tropfen H₂O₂ (30% in Wasser) bei Raumtemperatur zugegeben und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und mittels Flashsäulenchromatographie (Hexan/AcOEt 2:3) gereinigt. Das Produkt wurde aus Diisopropylether/Hexan 1:1 kristallisiert.^[83]

Ausbeute: 0.094 g (80%) farblose Nadeln.

Fp.: 81-83°C.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2928, 1709, 1495, 1250, 1167, 1039, 908,.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃, 7.24): δ = 7.52-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.36-7.25 (m, 3H, H_{arom}), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H, C=CH₂), 5.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H, C=CH₂), 5.31 (A: br.dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 0.85H, NHBoc), 5.09 (dd, J = 23.3, 9.9 Hz, 1H, CHP), 4.93 (B: br.s, 0.15H, NHBoc), 3.71 (d, J = 10.7 Hz, 3H, 1x OCH₃), 3.56 (d, J = 10.7 Hz, 3H, 1x OCH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100.61 MHz, CDCl₃, 77.00): δ = 154.70 (br.s, C=O), 144.45 (C_{arom}), n.d. (C=CH₂), 128.47 (2x CH_{arom}), 128.06 (2x CH_{arom}), 126.88 (CH_{arom}), 116.72 (d, J_{PC} = 8.2 Hz, C=CH₂), 80.49 (C(CH₃)₃), 53.58 (d, J_{PC} = 5.4 Hz, 1x OCH₃), 53.52 (d, J_{PC} = 6.9 Hz, 1x OCH₃), 50.38 (d, J_{PC} = 154.5 Hz, CHP), 28.33 (3x C(CH₃)₃).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = 25.47 (A: 0.88P), 24.90 (B: 0.12P).

C₁₆H₂₄O₅NP (341.34)

ber.: C 56.30% H 7.09% N 4.10%

gef.: C 56.18 % H 6.80% N 4.00%

(±)-1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure [(±)-99]:

0.031 g (0.091 mmol) (±)-Dimethyl-1-(*t*-butoxycarbonylamino)-2-phenyl-2-propenylphosphonat [(±)-146] wurden unter Argon in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.155 g (7.553 mmol, 1 ml, 83 Äquiv.) Bromtrimethylsilan versetzt. Nach 3.5 h wurden flüchtige Anteile in Vakuum (0.5 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde in D₂O gelöst, um NMR-Spektren aufnehmen zu können. Neben 93 mol% des gewünschten Produkts (±)-99 waren 7 mol% des *N*-Boc geschützten (±)-99 vorhanden.

(±)-99: ¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O, 4.80): δ = 7.62-7.55 (m, 2H, H_{arom}), 7.54-7.41 (m, 3H, H_{arom}), 5.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, HC=), 5.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, HC=), 4.54 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CHP). ³¹P-NMR(161.97 MHz, D₂O): δ = 9.83.

N-Boc (±)-99: ¹H-NMR (400.13 MHz, D₂O, 4.80): δ = 7.62-7.55 (m, 0.4H, H_{arom}), 7.54-7.41 (m, 0.6H, H_{arom}), 5.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.2H, HC=), 5.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 0.2H, HC=), 4.94 (d, *J* = 23.6 Hz, CHP), 1.47 (s, 1.8H, C(CH₃)₃). ³¹P-NMR(161.97 MHz, D₂O): δ = 17.36.

4. Zusammenfassung

Die Phenylalanin-Ammoniaklyase (PAL) ist ein Schlüsselenzym des Pflanzenmetabolismus, das aus *L*-Phenylalanin Ammoniak abspaltet und dabei Zimtsäure bildet. Ihre Inhibitoren sind potentielle Herbizide und damit von wirtschaftlicher Bedeutung. Ihr höchst interessanter Mechanismus ist weitgehend bekannt, sodass es möglich ist, potentielle Inhibitoren zu konzipieren und synthetisieren. Zwei α -Aminophosphonsäuren, die (*R*)-1-Amino-2-phenyl-ethylphosphonsäure und die achirale 2-Aminoindan-2-phosphonsäure besitzen hohe Aktivität *in vivo*.

Es wurden drei mögliche irreversible Inhibitoren der PAL, die (*R*)-Amino-(1-phenylcyclopropyl)methylphosphonsäure, die (*R*)-1-Amino-2-phenyl-2-propenylphosphonsäure und das Phosphonsäureanalogon des *L*-Homocysteins synthetisiert. Bereits früher war an einigen wenigen Beispielen gezeigt worden, dass Nitrile nach Reduktion mit DIBAH, Addition von Diethylphosphit und Deblockierung racemische α -Aminophosphonsäuren liefern. Die Möglichkeiten dieser Methoden wurden erweitert. Es wird gezeigt, dass nach der Addition von Phosphiten an das intermediär gebildete Imin durch Zugabe von Triethanolamin und Boc_2O *N*-Boc-geschützte α -Aminophosphonate isoliert werden können. Außerdem können neben einfachen Nitrilen wie Acetonitril, *n*-Butyronitril, Benzonnitril und andere auch komplexere Nitrile eingesetzt werden. So wurde aus 4-Brombutyronitril in einer Eintopfreaktion racemisches Phosphaprolin gewonnen, die einfachste Synthese für dieses Phosphonsäureanalogon des Prolins. Die Nitrile 1-Phenylcyclopropylnitril, ($\pm$)-1-Phenyl-3-phenylselenylpropionitril und 2-Benzylmercaptopropionitril wurden in die drei oben genannten racemischen *N*-Boc- α -Aminophosphonate überführt, die entschützt wurden. Die Abspaltung der Phenylselenylgruppe nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid lieferte die Doppelbindung. Die reduktive Abspaltung der Benzylgruppe vom Schwefel liefert die SH-Gruppe des Phosphahomocysteins. Zwei der drei racemischen *N*-Boc-geschützten α -Aminophosphonate, die zur cyclopropyl- und der thiolhaltigen α -Aminophosphonsäuren führen, konnten mittels HPLC auf einem chiralen Träger (Chiracel OD) in die Enantiomere getrennt werden.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Senten, K.; Daniëls, L.; Var der Veken, P.; De Meester, I.; Lambeir, A.-M.; Scharpé, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 336-344.
- [2] Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5587-5590.
- [3] Beer, S. A.; Schwender, C. F.; Loughney, D. A.; Malloy, E.; Demarest, K.; Jordan, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1693-1701.
- [4] Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29-40.
- [5] Huang, J.; Chen, R. *Heteroat. Chem.* **2000**, 11, 480-492.
- [6] Yager, K. M.; Taylor, C. M.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9377-9378.
- [7] Lavielle, G.; Hautefaye, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J.A.; Cudennec, C. A.; Pierré, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1998-2003.
- [8] Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1994**, 90, 259-279.
- [9] Allen, J. G.; Atherton, F. R.; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature* **1978**, 272, 56-58.
- [10] Kase, K.; Yamamoto, M.; Koguchi, T.; Okachi, R.; Kasai, M.; Shirahata, K.; Kawamoto, I.; Shuto, K.; Karasawa, A. *Eur. Pat. Appl. EP* **1982**.
- [11] Smith, A. B., III; Taylor, C. M.; Benkovic, S. J.; Hirschmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6853-6856.
- [12] Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature* **1959**, 184, 901-902.
- [13] Engelmann, M.; Pikl, J. **1942**, *US Patent* 2.2304.156.
- [14] Pikl, J. **1943**, *US Patent* 2.328.358.
- [15] Moedritzer, K.; Irani, R. R. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1603-1607.
- [16] Iveson, P. B.; Lowe, M. P.; Lockhart, J. C. *Polyhedron* **1993**, 12, 2313-2323.
- [17] Cao, X.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6073-6076.
- [18] Drescher, M.; Li, Y.-F.; Hammerschmidt, F. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4933-4946.
- [19] Loibner, H.; Zbiral, E. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2100-2113.
- [20] Yamauchi, K.; Mitsuda, Y.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 3285-3286.
- [21] Berlin, K. D.; Roy, N. K.; Clauch, R. T.; Bude, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4494-4495.
- [22] Subotkowski, W.; Tyka, R.; Mastalerz, P. *Pol. J. Chem.* **1983**, 57, 1389-1391.
- [23] Krzyzanowska, B.; Pilichowska, S. *Pol. J. Chem.* **1988**, 62, 165-177.
- [24] Green, D.; Patel, G.; Elgendy, S.; Baban, J. A.; Claeson, G.; Kakkar, V. V.; Deadman, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6917-6920.
- [25] Gancarz, R.; Wieczorek, J. S. *Synthesis* **1977**, 625.
- [26] Kudzin, Z. H.; Majchrzak, M. W. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 376, 245-248.
- [27] Mikołajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasiński, P. *Houben-Weyl* **1985**, E21, 5701-5731.
- [28] Seyferth, D.; Marmor, R.S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379-1386.
- [29] Genet, J. P.; Uziel, J.; Touzin, A. M.; Juge, S. *Synthesis* **1990**, 41-43.
- [30] Koerner, J. F.; Cotman, C. W. *Brain Res.* **1981**, 216, 192-198.
- [31] Pudovik, A. N. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.* **1952**, 83, 865-869.
- [32] Gilmore, W. F.; McBride, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4361.

- [33] Cherenok, S.; Vovk, A.; Muravyova, I.; Shivanyuk, A.; Kukhar, V.; Lipkowski, J.; Kalchenko, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 549-552.
- [34] Qian, C.; Huang, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4125-4128.
- [35] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *64*, 9272-9274.
- [36] Smith, A. B., III; Yager, K. M.; Phillips, B. W.; Taylor, C. M. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 19-29.
- [37] Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6229-6232.
- [38] Lefebvre, I. M.; Evans, S. A., Jr. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7532-7533.
- [39] Lefebvre, I. M.; Evans, S. A., Jr. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *144-146*, 397-400.
- [40] Mikolajczyk, M.; Lyzwa, P.; Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3991-3994.
- [41] Bongini, A.; Camerini, R.; Panunzio, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1467-1476.
- [42] De Risi, C.; Dondoni, A.; Perrone, D.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3033-3036.
- [43] Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York, NY, **2000**.
- [44] Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.
- [45] Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978-1986.
- [46] Hanessian, S.; Bennani, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6465-6468.
- [47] Greck, C.; Droillat, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1377-1385.
- [48] Bernardi, L.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Soc.* **2005**, *127*, 5772-5773.
- [49] Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Zhang, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 404-408.
- [50] Schöllkopf, U.; Hoppe, I.; Thiele, A. *Liebigs ann. Chem.* **1985**, 555-559.
- [51] Schmidt, U.; Oehme, G.; Krause, H. *Syn. Comm.* **1996**, *26*, 777-781.
- [52] Burk, M. J.; Stammers, T. A.; Straub, J. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 387-390.
- [53] Kitamura, M.; Yoshimura, M.; Tsukamoto, M.; Noyori, R. *Enantiomer* **1996**, *1*, 4-6, 281-303.
- [54] Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 901-916.
- [55] Yuan, C.; Xu, C.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6095-6102.
- [56] Hanson, K. R.; Havir, E. A. *Arch. Biochem. Biophys.* **1970**, *141*, 1-17.
- [57] Hodgins, D.; Abeles, R. H. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5158-5159.
- [58] Wickner, R. B. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 6550-6552.
- [59] Bordwell, F. G.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3932-3933.
- [60] Langer, M.; Pasuling, A.; Rétey, J. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1585-1587.
- [61] Schwede, T. F.; Rétey, J.; Schulz, G. E. *Biochemistry* **1999**, *38*, 5355-5361.
- [62] Amrhein, N.; Gödeke, K. H. *Plant Sci. Lett.* **1977**, *8*, 313-317.
- [63] Laber, B.; Kiltz, H. H.; Amrhein, N. *Z. Naturforsch. C: Biosci.* **1986**, *41*, 49-55.
- [64] Amrhein, N. *Rec. Adv. Phytochem.* **1985**, *20*, 83-117.
- [65] Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *62*, 15-27.
- [66] Maier, L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1990**, *53*, 43-67.
- [67] Zoń, J.; Amrhein, N.; Gancarz, R. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 9-21.
- [68] Röther, D.; Merkel, D.; Rétey, J. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2592-2594.

- [69] Andrews, T.; Lorimer, G.; Tolbert, N. *Biochemistry* **1973**, 12, 11-18.
- [70] Kaptein, B.; Barf, G.; Kollogg, R. M.; Van Bolhuis, F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1890-1901.
- [71] Baedeker, M.; Schulz, G. E. *Structure* **2002**, 10, 61-67.
- [72] Baedeker, M.; Schulz, G. E. *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 1790-1797.
- [73] Gebler, J. C. ; Trimbur, D. E.; Warren, R. A. J.; Aebersold, R.; Namchuck, M.; Withers, S. G. *Biochemistry* **1995**, 34, 14547-14553.
- [74] Barbasiewicz, M; Marciniak, K; Fedoryński, M. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 3871-3874.
- [75] Aesa, M. C.; Baán, G.; Novák, L.; Szántay, C. *Syn. Comm.* **1996**, 26, 909-914.
- [76] Wilk, B. K. *Syn. Comm.* **1993**, 23, 2481-2484.
- [77] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2562-2564.
- [78] Walker, U. *S. Patent* 2478990.
- [79] Newey, H.; Erickson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 5645-5647.
- [80] Longera, R.; Dreux, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2805-2807.
- [81] Santi, C.; Santoro, S.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2008**, 1471-1474.
- [82] Reich, H. J.; Cohen, M. L. *J. Org. Chem.* **1979**, 3148-3152.
- [83] Reich, H.; Wollowitz, S.; Trend, J.; Chow, F.; Wendelborn, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 1697-1705.
- [84] Mangold, J. B.; Abdel-Monem, M. M. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 66-71.
- [85] Bhalla, A.; Sharma, S.; Bhasin, K. K.; Bari, S. S. *Syn. Comm.* **2007**, 37, 783-793.
- [86] Chambers, J. R.; Isbell, A. F. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 832-836.
- [87] Berry, J. P.; Isbell, A. F.; Hunt, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4396-4399.
- [88] Sasse, K. *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, **1964**, 12/2, 4. Auflage (herausgegeben von Eugen Müller), Seite 85, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [89] Tam, C. C.; Mattocks, K. L.; Tishler, M. *Synthesis*, **1982**, 3, 188-190.
- [90] Zygmunt, J. *Tetrahedron*, **1985**, 21, 4979-4982.
- [91] Subotkowski, W.; Tyka, R.; Mastalerz, P. *Pol. J. Chem.* **1980**, 3, 503-505.

Lebenslauf

06. Jänner 1983: geboren in Shanghai (China) als Sohn von Jiapeng Qian und seiner Frau Jinhong Zhou

1989-1994: Besuch der Volksschule Wanhangedulu Nr.1, Shanghai

1994-2001: Besuch des Gymnasiums Shixi, Shanghai

07. Juli 2001: Matura

2001-2003: Chemiestudium an der Tongji Universität, Shanghai

2003-2004: Deutschkurse beim Vorstudienlehrgang der Wiener Universitäten

2004-2010: Chemiestudium an der Universität Wien

Mai 2009-April 2010: Diplomarbeit über „Synthese potentieller Inhibitoren der Phenylalanin-Ammoniaklyase“ unter der Anleitung von Ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hammerschidt