

# **Phosphonofunktionalisierte Isoxazolidin-3-one und Isoxazolidin-3,5-dione**

Ein Beitrag zur Synthese, Analytik und biologischen Eigenschaften  
potentieller Herbizide

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fakultät für Mathematik, Informatik  
und Naturwissenschaften

vorgelegt von

**Hassan Karimzadeh Tabrizi**

aus Hamburg

Hamburg 2006

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken  
Prof. Dr. Wittko Francke

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 21. 12. 2006

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2003 bis Oktober 2006 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

**Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken,**

dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des Themas sowie die stete Hilfsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen herzlich danke.

Besonders danken möchte ich an dieser Stelle

**Herrn Dr. Thomas Kurz**

für die vorbildliche Betreuung, die hilfreichen Ratschläge, die motivierende Unterstützung und seine stete Diskussionsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt

**Herrn Prof. Dr. Wittko Francke**

für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei **Herrn Dr. Volker Sinnwell** bedanke ich mich für die nützlichen Gespräche und die unkomplizierte Hilfe im Zusammenhang mit spektroskopischen Fragen.

**Herrn Dr. Ulrich Riederer** danke ich herzlich für die freundliche Zusammenarbeit im Praktikum der instrumentellen Analytik sowie die wertvolle Hilfe bei computertechnischen Fragen.

**Herrn Prof. Dr. Peter Heisig** danke ich für die Ermöglichung der Testungen auf antibakterielle Aktivität. **Herrn PD Dr. Wulf Schultze** möchte ich für die hilfreichen Gespräche in Zusammenhang mit biologischen und darüber hinausgehenden Fragen sehr danken. **Frau Dr. Katrin Schlüter** und **Frau Katharina Wehner** danke ich für ihre große und wertvolle Hilfe

beim Lesen der Korrekturen sowie **Frau Wamuyu Owotoki** und **Frau Miriam Pein**.

Ferner gilt mein Dank **Herrn Dr. Wolfgang Thimann** und **Herrn Mehdi Khankischpur** für die Unterstützung vor allem bei technischen Fragenstellungen.

Darüber hinaus danke ich all denjenigen, die in welcher Form auch immer zum Gelingen dieser Arbeit und für das angenehme Arbeitsklima beigetragen haben.

Nicht zuletzt bin ich vor allem **meiner Familie** zu großem Dank verpflichtet. Mit ihrer fortwährenden Unterstützung, die stete Motivation und den Rückhalt, die sie mir entgegengebracht haben, hat sie all die Jahre dieses Studium ermöglicht und erleichtert.

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
absol.	absolut
acetyl.	acetylich
AMPI	Acetylmethylphosphinat
aromat.	aromatisch
benzyl.	benzylisch
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform, deuteriert
CoA	Coenzym A
CYP450	Cytochrom P450
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
dt	doppeltes Triplett
DMF	Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOXP	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat
DXR	DOXP-Reductoisomerase
DXS	DOXP-Synthase
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
gef.	gefunden
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HRFAB-MS	hochauflösendes FAB-Massenspektrum
Hz	Hertz

IPP	Isopentenylidiphosphat
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
m	Multipllett
M	molar
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
mmol	Millimol
MW	relatives Molekulargewicht
n. bek.	nicht bekannt
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>P.</i>	Plasmodium
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
quart.	quartär
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
Smp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
T	Transmission
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSBr	Trimethylsilylbromid
vgl.	vergleiche

# Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	7
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	9
<i>Vorwort</i>	13
<b>1 Einleitung und Problemstellung</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Herbizide</b>	<b>15</b>
1.1.1 Einteilung der Herbizide nach Wirkprinzipien	15
1.1.2 Hemmung der Photosynthese	15
1.1.3 Die Carotinoid-Biosynthese: Angriffspunkt der Bleichherbizide	18
1.1.4 Hemmung der Aminosäure-Biosynthese	21
1.1.5 Hemmung der Fettsäuresynthese	23
1.1.6 Entwicklung neuartiger Herbizide	25
<b>1.2 Clomazon: Hemmstoff der pflanzlichen Isoprenoid-Biosynthese</b>	<b>26</b>
1.2.1 Synthese von Isoprenoiden über den DOXP/MEP-Weg	26
1.2.2 Verbreitung und Bedeutung des DOXP/MEP-Weges	28
1.2.3 DOXP-Synthase (DXS) und mögliche Inhibitoren	29
1.2.4 Inhibitoren der DOXP-Synthase	32
1.2.5 Die Entdeckung von Clomazon	33
1.2.6 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	34
1.2.7 Bedeutung der Phosphonsäure-Struktur	34
<b>1.3 Aufgabenstellung</b>	<b>37</b>
<b>2 Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one</b>	<b>38</b>
<b>2.1 Syntheseplanung und Vorstufen</b>	<b>38</b>
<b>2.2 Vorstufen</b>	<b>40</b>
2.2.1 Darstellung des 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäurediethylesters	40
2.2.2 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäurediethylester mit $\alpha$ - bzw. $\gamma$ -Substitution der Propylkette	41
2.2.3 Darstellung der [2-(Benzyloxyamino)ethyl]phosphonsäurediethylester	42
2.2.4 Darstellung der [(Benzyloxyamino)methyl]phosphonsäuredialkylester	43
2.2.5 Darstellung des 3-Chlor-2,2-diphenylpropionsäurechlorids	46
<b>2.3 Synthese 4,4-disubstituierter Isoxazolidin-3-on-Derivate</b>	<b>47</b>
2.3.1 Literaturübersicht	47
2.3.2 Syntheseplanung	49
2.3.3 Synthese der Isoxazolidin-3-one mit einer C <sub>3</sub> -Brücke	51
2.3.4 Synthese N-substituierter Hydroxamsäuren	52
2.3.5 Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe	52
2.3.6 Ringschluss zu Isoxazolidin-3-onen	55
2.3.7 Zur Synthese der C <sub>1</sub> -Brückenderivate	56
2.3.8 Synthese der Isoxazolidin-3-one mit einer C <sub>2</sub> -Brücke	57
2.3.9 Analytik der freien Hydroxamsäuren	58
2.3.10 Analytik der Isoxazolidin-3-on-Derivate	60
<b>2.4 Formale Ringerweiterung: Darstellung eines 1,2-Oxazin-3-on-Derivates</b>	<b>63</b>

2.4.1	Syntheseplanung und Problemstellung	63
2.4.2	Synthese	63
2.4.3	Analytik des 3-(3-Oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)-propylphosphonsäurediethylesters	65
<b>2.5</b>	<b>Spaltung des Phosphonsäureesters und Überführung der freien Phosphonsäuren in Salze</b>	<b>68</b>
2.5.1	Einleitung	68
2.5.2	Überführung der Phosphonsäurediethylester in Diethanolammoniumsalze	68
2.5.3	Analytik der Bis(hydroxyethylammonium)phosphate	70
<b>3</b>	<b>Umlagerungsreaktion <i>N</i>-alkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one</b>	<b>72</b>
<b>3.1</b>	<b>Einleitung und Literaturübersicht</b>	<b>72</b>
3.1.1	Reaktivität der $\alpha$ -Position von Alkylphosphonsäureestern	72
3.1.1.1	Horner-Emmons-Reaktion	73
3.1.1.2	Alkylierungsreaktion in $\alpha$ -Position	74
3.1.2	Literaturübersicht ähnlicher Umlagerungsreaktionen	75
<b>3.2</b>	<b>Reaktionskontrolle und Analytik des Umlagerungsprodukts</b>	<b>77</b>
3.2.1	Infrarotspektroskopische Untersuchung	77
3.2.2	Kernresonanzspektroskopische Untersuchung	79
3.2.3	Mechanistische Betrachtung der Umlagerungsreaktion	84
<b>3.3</b>	<b>Synthese der 2-phosphonomethylsubstituierten Isoxazolidin-3-one</b>	<b>85</b>
3.3.1	Überführung in die Diethanolammonium-Salze	86
3.3.2	Mikrowellenunterstützte Umlagerung	87
<b>4</b>	<b>Darstellung <i>N</i>-substituierter Isoxazolidin-3,5-dione</b>	<b>89</b>
<b>4.1</b>	<b>Einleitung und Syntheseplanung</b>	<b>89</b>
<b>4.2</b>	<b>Synthese geeigneter Vorstufen</b>	<b>91</b>
4.2.1	Darstellung <i>O</i> -unsubstituierter Hydroxylamine	91
4.2.2	Gewinnung aktivierter Malonsäuren	92
<b>4.3</b>	<b>Darstellung der Isoxazolidin-3,5-dione</b>	<b>93</b>
4.3.1	Synthese der Isoxazolidin-3,5-dione	93
4.3.2	Analytik der Isoxazolidin-3,5-dione	95
4.3.3	Eigenschaften	97
<b>5</b>	<b>Biologische Testungen</b>	<b>98</b>
<b>5.1</b>	<b>Bestimmung der herbiziden Aktivität</b>	<b>98</b>
<b>5.2</b>	<b>Bestimmung der antibakteriellen Aktivität</b>	<b>98</b>
<b>5.3</b>	<b>Bestimmung der antiparasitären Aktivität</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>99</b>
<b>6.1</b>	<b>Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden</b>	<b>99</b>
<b>6.2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>101</b>
<b>6.3</b>	<b>Analytische Daten zu Kapitel 2</b>	<b>107</b>
<b>6.4</b>	<b>Analytische Daten zu Abschnitt 2.5</b>	<b>135</b>
<b>6.5</b>	<b>Analytische Daten zu Kapitel 3</b>	<b>145</b>

<b>6.6</b>	<b>Analytische Daten zu Kapitel 4</b>	<b>166</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>174</b>
<b>8</b>	<b>Summary</b>	<b>179</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>184</b>
	<b>Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge</b>	<b>191</b>



## Vorwort

Der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln ist im Laufe des 20. Jhds. zum unverzichtbaren Bestandteil der modernen Landwirtschaft geworden. Durch ihre Anwendung gelingt es, Kulturpflanzen vor schädlichen Einflüssen zu schützen, bedeutende Ertragssteigerungen zu erzielen und auf diese Weise den wachsenden Nahrungsbedarf der stetig zunehmenden Weltbevölkerung zu sichern.

Neben bedingt beherrschbaren Umwelteinflüssen (Kälte, Trockenheit und Strahlung) führen Schadorganismen, wie Insekten, Pilze und Unkräuter, zu teilweise verheerenden Qualitäts- und Ertragseinbußen.

Der schädigende Effekt der Unkräuter begründet sich in ihrer Konkurrenz zu den Kulturpflanzen um Licht, Wasser und Nährstoffe. Um der Entstehung und dem Wachstum von Unkräutern Einhalt zu gebieten, ist der Einsatz von Herbiziden nahezu unabdingbar geworden.

Die Bedeutung des Herbizideinsatzes und die Relevanz ihrer stetigen Weiterentwicklung spiegelt sich eindrucksvoll in den jährlichen, weltweiten Ausgaben für chemische Pflanzenschutzmittel wider. So entfielen mit 12,8 Mrd. US\$ im Jahre 2001 knapp die Hälfte der weltweiten Ausgaben für chemische Pflanzenschutzmittel auf Herbizide<sup>1</sup>.

Bei der Entwicklung neuartiger herbizider Wirkstoffe sind heutzutage umwelttoxikologische Gesichtspunkte in gleichem Maße wie ein geringes Gefährdungspotential Säugetieren gegenüber zu gewährleisten. Darüber hinaus stellt die deutlich zunehmende Resistenzentwicklung durch den massiven Einsatz von Herbiziden eine weitere Herausforderung dar. Um diesem Problem zu begegnen, hat die landwirtschaftlich orientierte chemische Industrie mit der *Herbicide Resistance Action Committee (HRAC)* ein weltweites System zur Kategorisierung (nach Wirkmechanismen) von Herbiziden und zur regionalen Erfassung von Resistenzen geschaffen.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, ausgehend von der Struktur des seit etwa 20 Jahren etablierten Herbizids Clomazon neuartige Molekülvariationen herbeizuführen. Der Wirkmechanismus dieser

Leitsubstanz wurde erst vor wenigen Jahren entdeckt. Strukturverwandte Verbindungen könnten einen auch über den herbiziden Anwendungsbereich hinausgehenden Einsatz, z. B. als Antibiotika oder Malariatherapeutika, erlauben.



Thylakoidmembranen der Chloroplasten) gebildet werden. Durch einen komplexen Elektronentransport über die Photosysteme I und II (membranständige, Cytochrom-vermittelte Elektronenübertragungswege) gelangen durch Lichtenergie angeregte Elektronen über metallkationenenthaltende Komplexe ( $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+/3+}$ ) auf die in oxidierter Form vorliegenden Reduktionsäquivalente.

In diesen Vorgang greifen die Herbizide **Diquat** und **Paraquat** (vgl. Abb. 1-2) ein. Dabei entziehen sie aufgrund ihrer zur Elektronenaufnahme befähigten Pyridinium-Teilstruktur dem Photosystem I (PS-I) angeregte Elektronen. Infolge unvollständiger Oxidation des Wassers entstehen reaktive Sauerstoffradikale und Superoxid-Anionen, die essentielle Strukturen, wie Membranlipide und Enzyme, und Vorgänge wie den lebensnotwendigen, photosynthetischen Elektronentransport in der Zelle in hohem Maße schädigen bzw. beeinträchtigen. Der Wirkmechanismus dieser als Kontaktherbizide eingesetzten Verbindungen erklärt ihre geringe Selektivität und damit verbunden ihren breiten Anwendungsbereich.

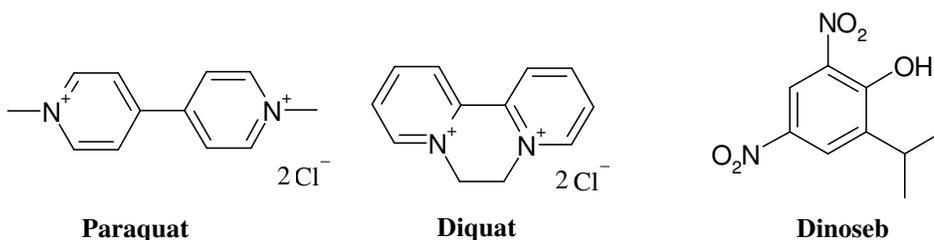
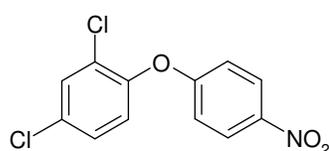


Abb. 1-2: PS-I-(Paraquat, Diquat) und PS-II-(Dinoseb)Hemmstoffe

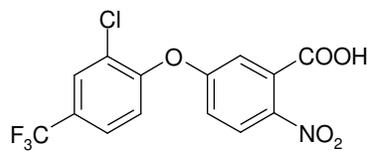
PS-II-Inhibitoren beeinflussen als schwache organische Säuren den Aufbau der für die ATP-Synthese nötigen Protonengradienten in der Mitochondrien-Membran. Die Bildung von ATP wird somit von der NADPH-Oxidation entkoppelt. Zu der Gruppe der *ATP-Entkoppler* gehören in ortho-Position alkylosubstituierte Dinitrophenole wie z. B. **Dinoseb**, das wegen seines mitochondrialen Angriffpunktes auch insektizid wirksam ist.

In den 90er Jahren begann das Interesse an der Weiterentwicklung von Herbiziden mit obigen Angriffspunkten zu schwinden. Da die Radikalbildung und die Entkopplung der ATP-Synthese auch unvermeidbar deren Funktion und damit auch den Elektronentransport in den Mitochondrien beeinträchtigen, ergibt sich eine nicht zu vertretende Toxizität gegenüber Säugetieren und Menschen.

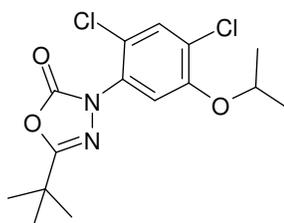
Zur Biosynthese des Porphyrin-Körpers, dem zentralen Baustein des Chlorophylls, ist die enzymatische Umwandlung von Protoporphyrinogen-IX in Porphyrinogen-IX, katalysiert durch die Protoporphyrinogen-IX-Oxidase (PPO), von essentieller Bedeutung. Die derzeit ca. 40 Verbindungen umfassende Gruppe der **PPO-Inhibitoren** verursacht eine Akkumulation von Protoporphyrinogen-IX, welches als *Photosensitizer* die Entstehung von Radikalen induziert, woraufhin die oxidative Zerstörung essentieller Strukturen des Pflanzengewebes herbeigeführt wird<sup>3</sup>. Neben den schon länger bekannten Nitrodiphenylethern (Nitrofen, Acifluorfen) besitzen neuere Herbizide dieser Gruppe unterschiedliche Aryl-(Het)aryl-Grundstrukturen (Bsp.: **Oxadiazon**, **Flumioxazin**, **Carfentrazon**).



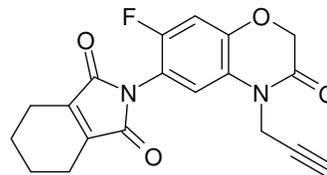
Nitrofen



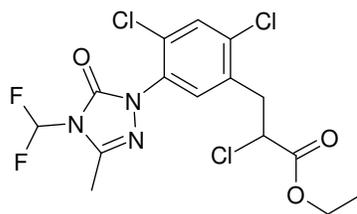
Acifluorfen



Oxadiazon



Flumioxazin



Carfentrazon

Abb. 1-3: Protoporphyrinogen-IX-Oxidase (PPO)-Inhibitoren

### 1.1.3 Die Carotinoid-Biosynthese: Angriffspunkt der Bleichherbizide

Die Wirkung der sogenannten Bleichherbizide (*bleaching herbicides*) resultiert aus der Blockade des Carotinoid- und Chlorophyll-Biosynthesewegs. Bei entsprechender Exposition lässt sich infolge mangelnder Bildung dieser ein Ausbleichen der Blätter beobachten. Damit wird der Vorgang der Photosynthese essentiell beeinträchtigt und somit gehemmt.

Carotinoide (z. B.  $\beta$ -Carotin und Lutein)\* gehören zu einer wichtigen in der Natur weitverbreiteten Stoffgruppe, die mehrere hundert zur Zeit bekannte, stets farbige Verbindungen umfasst. Sie zeichnen sich in der Regel durch mehrere konjugierte Doppelbindungen aus. Ihre Funktion liegt u. a. darin, in Pflanzen, Algen und photosynthetischen Bakterien den spektralen Wirkungsbereich der Photosynthese zu erweitern, indem sie als Lichtsammelpigmente<sup>†</sup> die Energie des Sonnenlichts aufnehmen und auf das Chlorophyll übertragen.

Außerdem üben sie eine wichtige Schutzfunktion innerhalb des Photosyntheseapparates aus, indem sie insbesondere das Chlorophyll vor photooxidativer Zerstörung infolge photoinduzierter Bildung von Sauerstoffradikalen und Singulett-Sauerstoff schützen<sup>4</sup>. *Bouvier und Mitarbeiter* konnten feststellen, dass die Gene einiger chromoplastenspezifischer Carotinoide durch oxidativen Stress verstärkt exprimiert werden<sup>5</sup>.

Mit der Hemmung der Carotinoidsynthese geht somit neben einer verminderten Chlorophyll-Bildung auch die oxidative Zerstörung essentieller Zellstrukturen einher.

Die **Phytoen-Desaturase (PDS)** katalysiert in zwei aufeinanderfolgenden Dehydrierungsreaktionen die Umwandlung des Tetraterpens (C<sub>20</sub>) Phytoen zu  $\zeta$ -Carotin. Dieses Enzym ist der Angriffspunkt der PDS-Inhibitoren (z. B. **Diflufenican** und **Picolinafen**), die sich durch eine 3-Trifluormethyl-substituierte Phenylgruppe auszeichnen (s. Abb. 1-4).

---

\* Carotinoide sind essentiell für das Pigmentsystem in den Chloroplasten. Dabei wirken sie am Prozess der primären Lichtabsorption und Photonenkanalisation der Photosynthese mit und nehmen ferner die Funktion von Lichtrezeptoren bei einer Reihe weiterer lichtinduzierter Prozesse in der Pflanze wahr<sup>4</sup>.

<sup>†</sup> Auch als Antennen- oder akzessorische Pigmente bezeichnet

Die Biosynthese der Plastochinone bietet einen weiteren Angriffspunkt für Bleichherbizide. Plastochinon ist ähnlich dem mitochondrialen Ubichinon in der Thylakoidmembran der Chloroplasten über seine Prenylseitenkette verankert und als mobiler Baustein an der Elektronentransportkette beteiligt. In Anbetracht seiner Rolle als essentieller Cofaktor der Phytyl-Desaturase hat ein Eingriff in seine Biosynthese indirekt die Hemmung der Carotinoidsynthese zur Folge. Darin liegt die den PDS-Inhibitoren vergleichbare Wirkung begründet.

Die **Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (HPPD)** wandelt aus Tyrosin entstandenes p-Hydroxypyruvat in Homogentisat um, welches den Ausgangspunkt für die Bildung der Plastochinone und von  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E) darstellt. Zur phytotoxischen Wirkung der HPPD-Inhibitoren tragen die verminderte Tocopherol-Synthese und mangelnder Schutz vor intensiver Sonneneinstrahlung bei. Zudem hemmt Tyrosin, in höheren Konzentration als Zellgift wirkend, das Zellwachstum.

Die Benzoylcyclohexandione **Sulcotrion** und **Mesotrion** sind potente Vertreter dieser Herbizide. **Isoxaflutol** stellt als Benzoylisoxazol dagegen ein *Proherbizid* dar, welches im pflanzlichen Gewebe unter Ringöffnung in die aktive Diketonitrilform umgewandelt wird (s. Abb. 1-4)

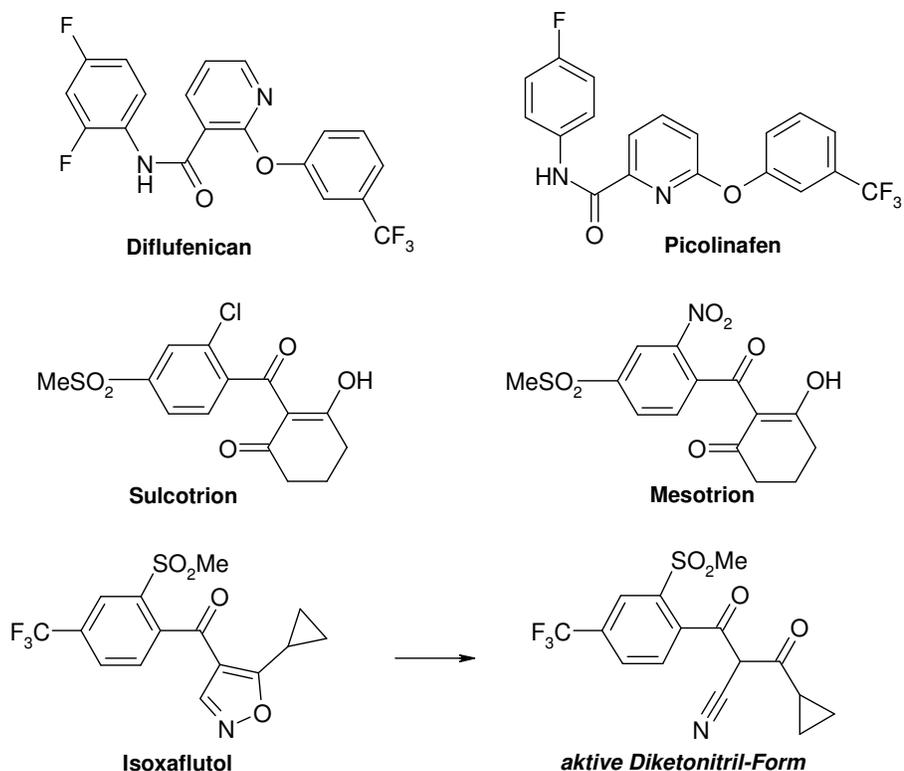


Abb. 1-4: Inhibitoren der Phytoen-Desaturase (obere Zeile) und der Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (mittlere und untere Zeile)

Zur Gruppe der Bleichherbizide zählen außerdem **Clomazon**, auf welches nachfolgend näher eingegangen wird, und **Amitrol**, ein 3-Amino-1,2,4-triazol, welches bereits in den 50er Jahren eingeführt wurde und als möglicher Hemmstoff der Lycopin-Cyclase diskutiert wird<sup>1</sup>.

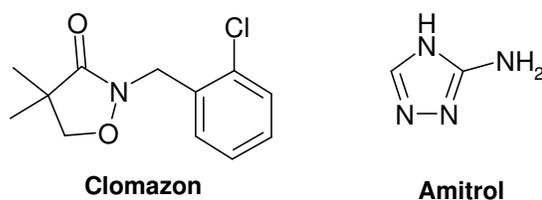


Abb. 1-5:

### 1.1.4 Hemmung der Aminosäure-Biosynthese

Der Eingriff herbizider Wirkstoffe in die Biosynthese essentieller Aminosäuren ist insofern vorteilhaft, als ihre Wirkung auf Pflanzen und Mikroorganismen, die über diese Biosynthesewege verfügen, beschränkt ist. Mit dieser Selektivität erklärt sich damit die geringe bzw. fehlende Toxizität gegenüber menschlichen und tierischen Organismen, die diese essentiellen Aminosäuren nicht produzieren können. Die Blockade der Aminosäure-Biosynthese erfolgt hierbei vorrangig in den Wachstumszonen der Pflanzen.

Die Biosynthese **aromatischer Aminosäuren** (Phenylalanin und Tyrosin) erfolgt in den Chloroplasten über den Shikimat-Weg. Die Enolpyruvat-shikimat-3-phosphat-Synthase (**EPSPS**) ist ein Schlüsselenzym dieses Biosynthesewegs und gleichzeitig Angriffspunkt von **Glyphosat**, einem Phosphonomethylglycin, das sich als potenter, kompetitiver Hemmstoff dieses Enzyms erwiesen hat. Im Jahre 1974 vom Chemiekonzern Monsanto patentiert und eingeführt, ist Glyphosat als bislang erfolgreichstes Herbizid unter dem Namen Roundup® im Handel.

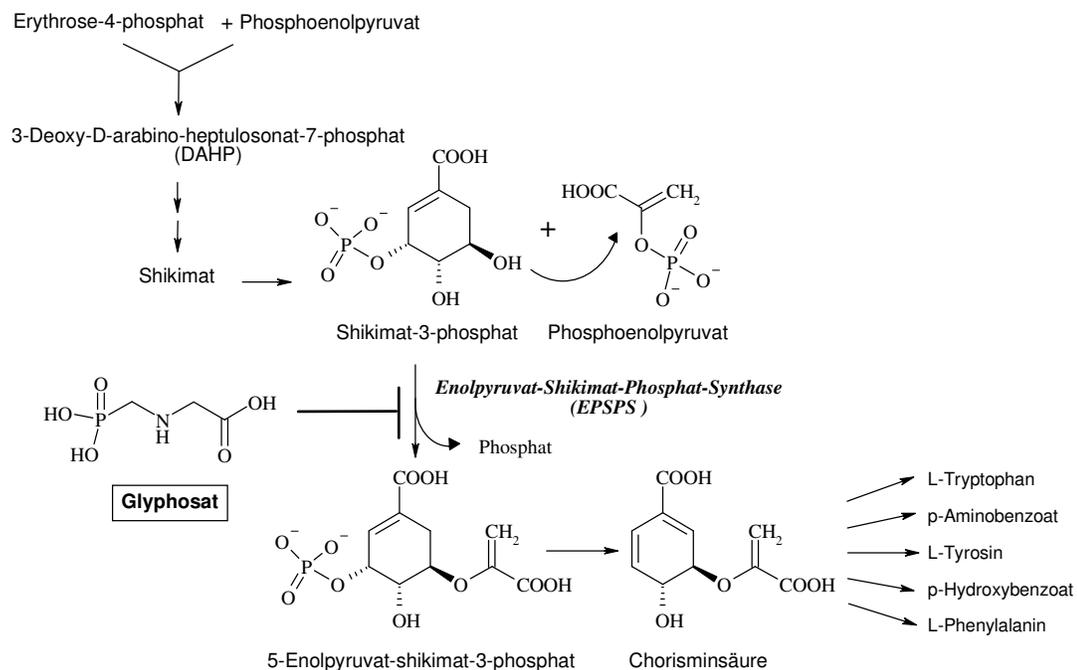


Abb. 1-6: Glyphosat: Hemmstoff der Enolpyruvat-shikimat-phosphat-Synthase (EPSPS)

Hinsichtlich seines Wirkmechanismus wird es in der englischsprachigen Literatur als *transition state analogue* bezeichnet, womit die Strukturanalogie zum Substratmolekül im Übergangszustand betont werden soll: Bindungsstudien zufolge soll Glyphosat das Phosphoenolpyruvat (PEP) als natürliches Substrat in der enzymkatalysierten Übergangsform, in der es mit dem Shikimat-3-phosphat kondensiert wird, imitieren (Abb. 1-6)<sup>3,6</sup>.

Die Stickstoffassimilation der Pflanzen bietet einen weiteren Angriffspunkt für Herbizide. Aus dem Erdreich aufgenommenes Nitrat wird über die Nitrat-Reduktase im Cytosol zu Nitrit und dieses aufgrund seiner hohen Toxizität nach Aufnahme in die Chloroplasten umgehend zu Ammoniak reduziert. Mit Hilfe der **Glutamin-Synthetase (GS)** wird letztlich die Umsetzung von Ammoniak und Glutamat zu Glutamin katalysiert.

**Phosphinotricin (PPT)** inhibiert als Phosphinsäure-Analogon der Glutaminsäure die zur Fixierung von Ammoniak essentielle Glutamin-Synthetase (Abb. 1-7). Enantiomerenreines PPT und das entsprechende Tripeptid Bialaphos (L-Phosphinothricyl-L-alanyl-L-alanin) ließen sich aus *Streptomyces viridochromogenes* und *hygroscopicus* isolieren. Das synthetisch hergestellte **Glufosinat** wird dagegen als Razemat von PPT eingesetzt.

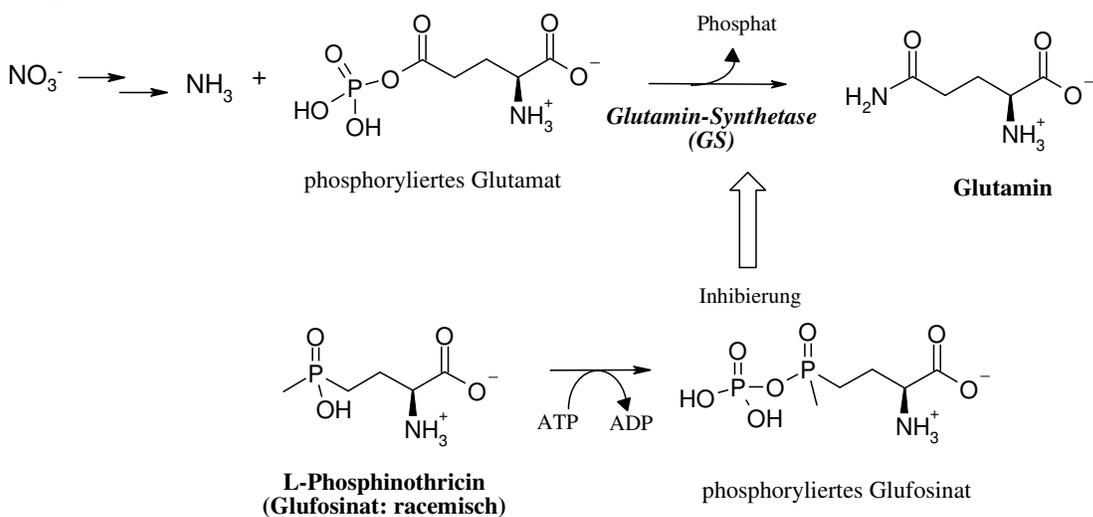


Abb. 1-7: Hemmung der Glutaminsynthetase (modifiziert nach<sup>1</sup>)

Durch die Enzymhemmung kommt es in den Chloroplasten zur Akkumulation des als Zellgift wirkenden Ammoniaks, was massive Blattschäden zur Folge hat. Weitere Untersuchungen ergaben, dass nicht nur

die Ammoniak-Akkumulation sondern auch die Verarmung an Glutamin zur Phytotoxizität von PPT beiträgt<sup>2,7</sup>.

Im Mittelpunkt der Biosynthese verzweigter Aminosäuren steht die **Acetolactat-Synthase (ALS)**. Bei der CO<sub>2</sub>-freisetzenden Umsetzung von Pyruvat mit einem weiteren Molekül Pyruvat oder  $\alpha$ -Ketobutyrat entstehen die Vorstufen von Valin, Leucin und Isoleucin.

Die Inhibitoren dieses Enzyms (ALS-Hemmstoffe) besitzen verschiedenartige heterocyclische Strukturtypen: Sulfonylharnstoffe (**Nicosulfuron**), Imidazolinone (**Imazaquin**), Dimethoxypyrimidylthioxybenzoesäuren (**Pyriothiobac**) und Triazolopyrimidine (**Flumetsulam**)<sup>8,9</sup>.

### 1.1.5 Hemmung der Fettsäuresynthese

Im Verlauf der Fettsäure-Biosynthese der Chloroplasten stellen drei Enzyme Angriffspunkte für Herbizide dar: die Acetyl-CoA-Carboxylase (ACCase) zur Bildung von Malonyl-CoA, die Elongase(n) zur Gewinnung langkettiger Fettsäuren und die Linolat-Desaturase zur Umwandlung von Linolsäure (C18:2) in Linolensäure (C18:3).

Aryloxypropionsäuren (**Fenoxaprop**, **Clodinafop-propargyl**), deren R-Enantiomere eine höhere Aktivität als die S-Form besitzen, und Cyclohexandione (**Butroxydim**) gehören zur Stoffklasse der ACCase-Inhibitoren, wobei sie sich aufgrund höherer Enzymaffinität gegenüber Monokotyledonen (einkeimblättrige Pflanzen, z. B. Gräser) im Gegensatz zu Dikotyledonen (zweikeimblättrige Pflanzen) als weitaus selektiver erwiesen haben.

## Einleitung und Problemstellung

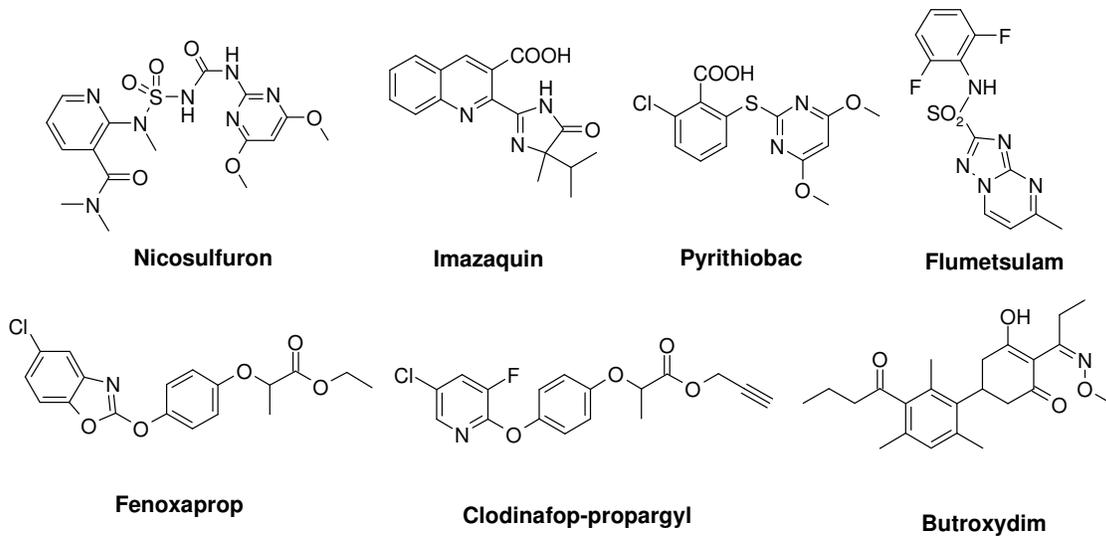


Abb. 1-8: *Hemmstoffe der Acetolactat-Synthase (obere Zeile) und Acetyl-CoA-Carboxylase (untere Zeile)*

### 1.1.6 Entwicklung neuartiger Herbizide

Neben den bereits erwähnten und seit langem etablierten phosphorhaltigen Herbiziden entdeckten vor kurzem *Cox und Mitarbeiter* eine neue Herbizidklasse Phosphonsäure-haltiger Verbindungen mit breitem Wirkspektrum und einem ebenfalls neuartigen Wirkmechanismus. Für diese Triazoloalkylphosphonsäuren ließ sich die Imidazolyglycerylphosphat-Dehydratase, welche ein Schlüsselenzym bei der Histidin-Biosynthese darstellt, als Zielenzym nachweisen<sup>10</sup>.

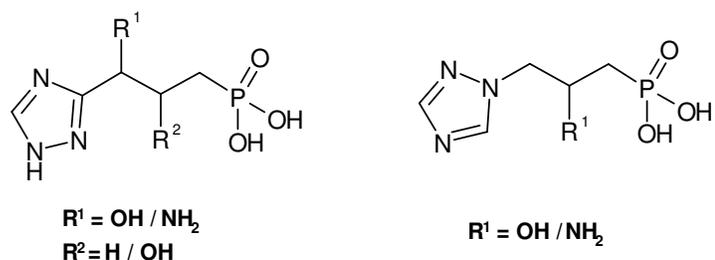


Abb. 1-9:: Triazoloalkylphosphonsäuren als potenzielle neue herbizide Wirkstoffe

**Fosmidomycin**, aus *Streptomyces lavandulae* isoliert<sup>11</sup>, hat ebenfalls herbizide Aktivität bewiesen. Innerhalb des kürzlich aufgeklärten Isoprenoid-Biosyntheseweges, der nachfolgend genauer dargestellt wird, hemmt es die DOXP-Reduktoisomerase<sup>12</sup>, womit die plastidiäre Synthese von Isoprenoiden und Chlorophyll unterbunden wird<sup>13</sup>. Über diesen Mechanismus kann auch die festgestellte antibakterielle Wirkung sowie eine außergewöhnlich hohe Aktivität gegenüber dem Malariaerreger *Plasmodium falciparum* erklärt werden. Letztere hatte jedoch zur Folge, dass sich der Forschungsschwerpunkt dahingehend verschoben hat<sup>14</sup>.

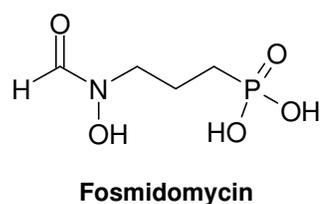


Abb. 1-10: Hemmstoff der DOXP-Reduktoisomerase

## 1.2 Clomazon: Hemmstoff der pflanzlichen Isoprenoid-Biosynthese

### 1.2.1 Synthese von Isoprenoiden über den DOXP/MEP-Weg

Die Gruppe terpenoider Verbindungen bzw. Isoprenoide umfasst eine Vielzahl von strukturell und funktionell unterschiedlichen Naturstoffen, von denen bislang über 33.000 Verbindungen identifiziert worden sind. Typische Vertreter sind beispielsweise Sterole, Carotinoide, Chlorophyllseitenketten und Terpene (u.a. als sekundäre Stoffwechselprodukte)<sup>15</sup>.

Mit der Kondensation aktivierter C<sub>5</sub>-Einheiten, dem **Isopentenylidiphosphat** (IPP) und seinem Isomer **Dimethylallyldiphosphat** (DMAPP), beginnt die Biosynthese aller Isoprenoide in Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen. Bis Anfang der 90er Jahre galt der Acetat/Mevalonat-Weg als ausschließlicher Biosyntheseweg zur Bereitstellung von Isopreneinheiten. Ergebnisse von Markierungsversuchen ergaben jedoch Unstimmigkeiten bezüglich der biosynthetischen Herkunft plastidiärer Isoprenoiden.

Mit Entdeckung des Mevalonat-unabhängigen IPP-Biosyntheseweges in Bakterien<sup>16</sup> und Pflanzen<sup>17, 18</sup> ließen sich die widersprüchlichen Beobachtungen zur plastidiären Isoprenoidsynthese erklären. Pflanzen verfügen über beide Synthesewege, die jedoch in unterschiedlichen Kompartimenten ablaufen, d. h. plastidiäre Isoprenoide werden über den DOXP/MEP-Weg, cytosolische dagegen über den Acetat/MVA-Weg gebildet<sup>19</sup> (s. Abb. 1-12).

In tierischen Organismen und damit auch beim Menschen erfolgt die Isoprenoidbiosynthese ausschließlich über den Acetat/MVA-Weg, so dass der DOXP/MEP-Weg ein ausgezeichnetes Target für die Entwicklung neuartiger Herbizide darstellt. Selektive Inhibitoren können unter Berücksichtigung toxikologischer und pharmakokinetischer Voraussetzungen ebenfalls zur antimikrobiellen und insbesondere auch zur Malariatherapie geeignet sein.

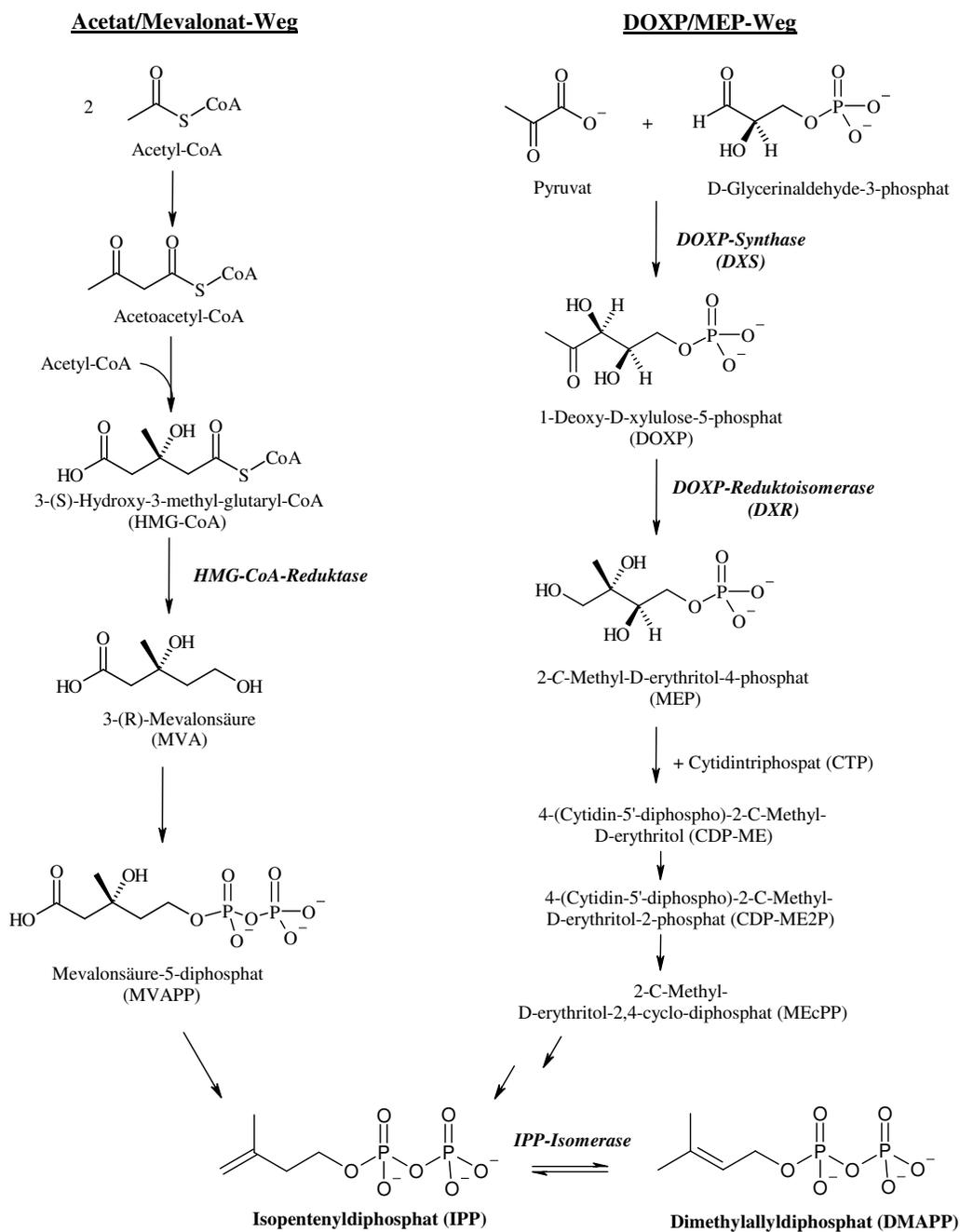


Abb. 1-11: Biosynthese der Isoprenoide über den DOXP- und den Acetat-MVA-Weg<sup>20</sup>

### 1.2.2 Verbreitung und Bedeutung des DOXP/MEP-Weges

Der DOXP/MEP-Weg trat nach bisherigen Genuntersuchungen entwicklungsgeschichtlich zuerst bei photosynthetisierenden und heterotrophen Bakterien in Erscheinung. Algen und Pflanzen wurde dieser Biosyntheseweg infolge primärer oder sekundärer Endosymbiose von Vorläufern photosynthetisierender Cyanobakterien zu eigen<sup>21</sup>. Archea benutzen dagegen zur IPP-Bildung ausschließlich den Mevalonat-Weg. Die frühen Formen der nicht sauerstofffreisetzenden, photosynthetisierenden Bakterien und die entwicklungsgeschichtlich später anzusiedelnden Cyanobakterien (sauerstofffreisetzend) besitzen den DOXP-Weg und werden zudem als Vorläufer der Chloroplasten angesehen. Auch zahlreiche heterotrophe, pathogene Bakterien nutzen diesen Weg ausschließlich bzw. neben dem MVA-Weg (Streptomyceten), für welchen sie die genetische Grundlage offenbar über Gentransfer erworben haben. Ferner sind einige wenige Bakterienformen bekannt, die nach Verlust der genetischen Ausstattung für den DOXP-Weg nur noch über den MVA-Weg verfügen.<sup>20</sup> Pflanzen bilden, gleich anderen photosynthetisch aktiven Organismen, lebensnotwendige Zellstrukturen über diesen alternativen, Mevalonat-unabhängigen Weg zur IPP-Biosynthese (s. o.). Aus diesem Biosyntheseweg, welcher in den Chloroplasten abläuft, gehen Carotinoide und alle anderen plastidischen Isoprenoide (z. B. Phytol und Plastochinon) hervor.

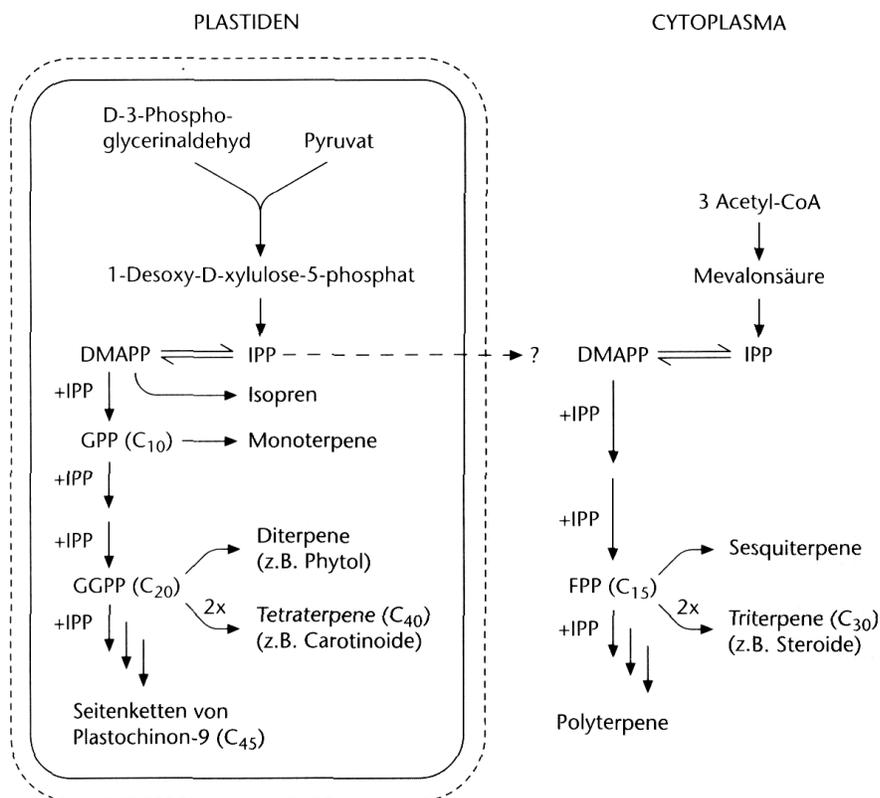


Abb. 1-12: Kompartimentierung der Isoprenoid-Biosynthese in Pflanzen<sup>4</sup>

Unter den Eukaryonten nimmt der Malariaerreger *Plasmodium falciparum* eine besondere Rolle ein. Obgleich nicht zur Photosynthese befähigt, nutzt er als parasitärer Einzeller (Protozoe) den DOXP/MEP-Weg zur Bildung seiner benötigten Isoprenoide<sup>14</sup>. *P. falciparum* gehört zu den Apikomplexa, die neben den Mitochondrien über ein zusätzliches Organell, den Apikoplasten, verfügen. Diesen haben die Apikomplexa im Laufe der Evolution vermutlich über eine sekundäre oder tertiäre Endosymbiose von Algen erworben<sup>22, 23</sup>, womit sich auch der aus vier Membranen zusammengesetzte Aufbau des Apikoplasten erklären lässt.

Heterotrophe Organismen, die nicht zur Photosynthese befähigt sind, wie Archebakterien, Pilze und Tiere, verfügen also über keinen DOXP/MEP-Stoffwechselweg, so dass ihre Isoprenoid-Biosynthese ausschließlich über den Acetat/Mevalonat-Weg erfolgt.

### 1.2.3 DOXP-Synthase (DXS) und mögliche Inhibitoren

Im ersten Schritt des DOXP/MEP-Weges werden unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung Pyruvat und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 1-Desoxy-D-xylulose-5-

phosphat (DOXP) umgesetzt. Diese formal als Acyloin-Kondensation ablaufende Reaktion wird durch die DOXP-Synthase (DXS) katalysiert.

Der Untergruppe TPP-abhängiger Enzyme angehörend, vereint DXS enzymatische Eigenschaften einer Transketolase mit denen einer Decarboxylase. Wie sich ferner gezeigt hat, dient 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat neben seiner Funktion als Edukt zur Biosynthese der Isoprenoide, auch als Vorstufe der Vitamine B<sub>1</sub> (Thiamin) und B<sub>6</sub> (Pyridoxal), welche für zahlreiche enzymatische Reaktionen essentiell sind<sup>24</sup>.

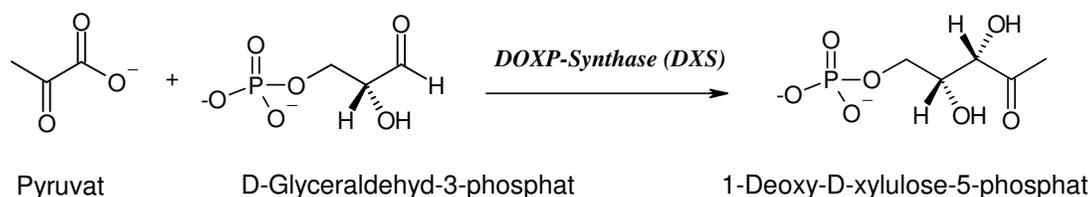


Abb. 1-13: Startreaktion des DOXP/MEP-Wegs

Für die Umsetzung von Pyruvat mit Glyceraldehyd-3-phosphat zu 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat ist nach Untersuchungen von *Poulter und Mitarbeitern* die Bindung beider Substratmoleküle erforderlich<sup>25</sup>, wobei Thiamindiphosphat (TPP) und zweiwertige Metallkationen (Mg<sup>2+</sup> oder Mn<sup>2+</sup>) als Cofaktoren für die optimale Enzymaktivität unentbehrlich sind<sup>26,27</sup>.

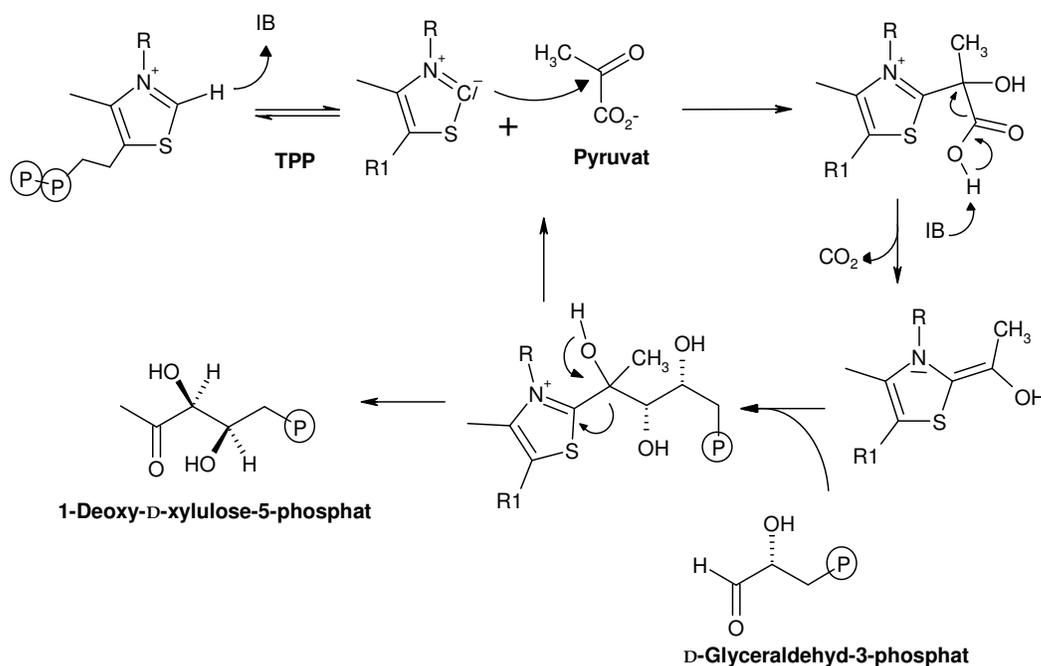


Abb. 1-14: Postulierter Mechanismus zur Bildung von DOXP<sup>25, 28</sup>

Folgender Mechanismus wird postuliert: das reaktive Thiamindiphosphat-Ylid greift nukleophil am Carbonyl-Kohlenstoff des Pyruvats an. Der als *Elektronensenke* fungierende Thiazolidin-Ring begünstigt die sich anschließende Decarboxylierung.

Das resultierende Enol, welches mit seiner deprotonierten Form (Carbanion) im Gleichgewicht steht, reagiert ebenfalls nukleophil im Sinne einer Aldolreaktion mit dem zweiten Substrat, dem Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP). Nach Freigabe des Produkts, 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat, wird TPP wiedergewonnen, um in einen neuen Syntheseyklus einzugehen<sup>25</sup>.

### 1.2.4 Inhibitoren der DOXP-Synthase

Die aus *Streptomyces*-Stämmen isolierten Naturstoffe Fosmidomycin und FR-900098 sind potente Inhibitoren der DOXP-Reduktoisomerase, ohne jedoch eine Hemmwirkung auf die DOXP-Synthase zu zeigen. Weitere Phosphonsäure-Derivate und das als Herbizid eingesetzte Phosphonothrixin (Struktur s. Abb. 1-19) erwiesen sich ebenfalls als wirkungslos<sup>29</sup>.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Substratbindung und Enzymkinetik am Beispiel von *Rhodobacter capsulatus*, einem fakultativ phototrophen Purpurbakterium, haben *Poulter und Mitarbeiter* für Phosphonoacetohydroxamat und -propionhydroxamat\* keine nennenswerte inhibitorische Aktivität gegenüber DXS feststellen können<sup>25</sup>.

Während Clomazon und sein primäres Abbauprodukt 5-Hydroxyclozazon keinerlei Hemmwirkung zeigten, erwies sich der Metabolit 5-Ketoclozazon (zur Nomenklatur s. Fußnote n. S.) als potenter Inhibitor der DOXP-Synthase. Eine ähnlich ausgeprägte, jedoch nicht selektive Hemmwirkung zeigte Acetylmethylphosphinat (AMPI), welches bereits als Hemmstoff der mitochondrialen und plastidiären Pyruvat-Dehydrogenase bekannt ist. Hinsichtlich der Enzymeigenschaften besitzt die DOXP-Synthase Gemeinsamkeiten mit der Pyruvat-Dehydrogenase.<sup>30</sup>

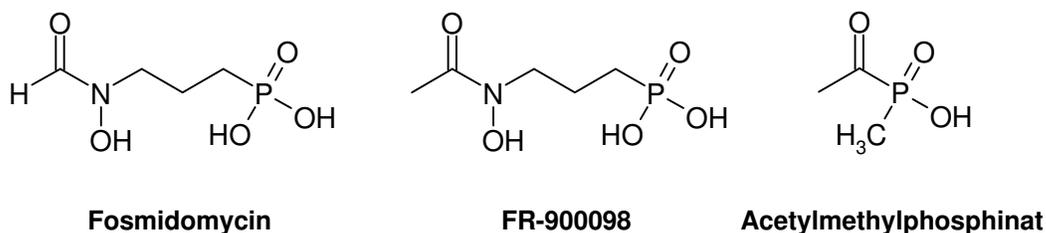
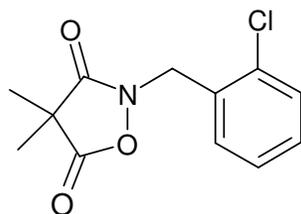


Abb. 1-15:

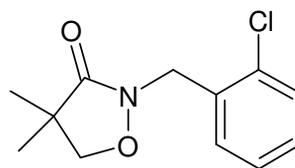
\* Gemäß IUPAC als 2-Hydroxycarbamoyl-ethyl bzw. -propylphosphonat zu bezeichnen

### 1.2.5 Die Entdeckung von Clomazon

Im Zuge der Entdeckung herbizider Aktivität 2-Aryl(methyl)-substituierter Isoxazolidin-3,5-dione, insbesondere der Verbindung 2-(2-Chlorphenylmethyl)-isoxazolidin-3,5-dion (FMC 55626)\*, führten *Chang und Mitarbeiter* zu Beginn der achtziger Jahre umfangreiche Strukturmodifikationen durch. Die für ausgewählte Verbindungen im Gewächshaus beobachtete herbizide Wirkung ließ sich im Feldversuch aufgrund fehlender Bleichwirkung der Blätter nicht bestätigen. Die reaktiven Isoxazolidin-3,5-dione verlieren, wie Untersuchungen zeigten, durch Angriff nukleophiler Agenzien im Erdreich (bsp. Ammonium, Ethanolamin) nach Ringöffnung durch Aminolyse oder infolge mikrobiologischen Abbaus ihre Wirkung. Durch dieses zunächst ernüchternde Resultat sah man sich veranlasst, eine Strukturvariation durchzuführen, die einerseits die herbizide Wirksamkeit bewahren und andererseits der Leitstruktur eine größere chemische Stabilität verleihen sollte.



FMC 55626



Clomazon (FMC 57020)

Abb. 1-16:

Der formale Austausch der Carbonylfunktion in Ringposition 5 des Isoxazolidins gegen eine Methylene-Gruppe führte zu Isoxazolidin-3-onen, die keine reaktive Lacton-Partialstruktur<sup>†</sup> mehr aufweisen. Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen zeigten schließlich, dass das 2-(2-Chlorphenylmethyl)-isoxazolidin-3-on Clomazon (syn.: Dimethazone, FMC 57020) im Hinblick auf Stabilität und Wirksamkeit alle anderen Derivate übertrifft.

Zurzeit ist es unter den Handelsnamen Command<sup>®</sup> und Cerano 5 MEG<sup>®</sup> (FMC Corporation) auf dem Markt.

\* Diese und andere an Position 2 substituierte Isoxazolidin-3,5-dione waren bereits zuvor dargestellt und bis dahin nur auf antiphlogistische, analgetische und lokalanästhetische Aktivität untersucht worden.<sup>31-33</sup>

<sup>†</sup>Genauer betrachtet handelt es sich um ein cyclisches *O*-acyliertes Hydroxylamin bzw. eine Hydroxamsäure, womit sich die höhere Reaktivität einem nukleophilen Angriff gegenüber erklären lässt.

Interessanterweise ist Clomazon der einzige Vertreter der Stoffklasse der Isoxazolidinone und auch hinsichtlich seines Wirkmechanismus unter den erwerbzbaren Herbiziden einzigartig.

### 1.2.6 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Die bereits oben teilweise erwähnten Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen sind in folgender Darstellung zusammengefasst:

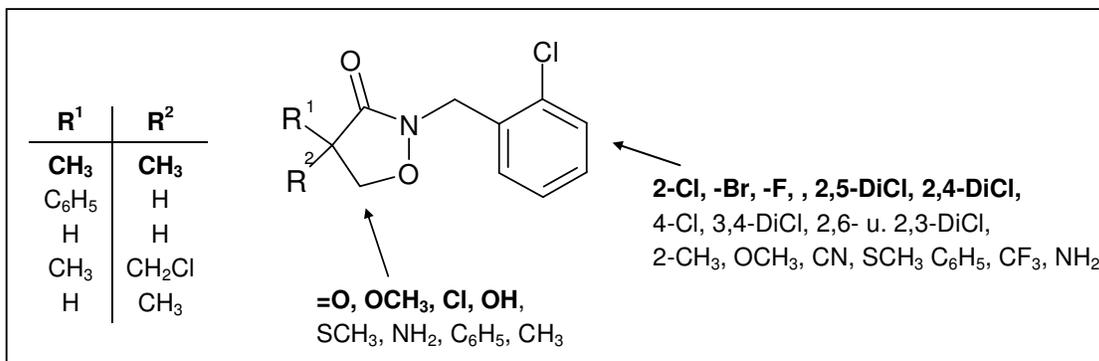


Abb. 1-17: *Struktur-Aktivitäts-Beziehung von Clomazonderivaten (Verbindungen mit hervorgehobenen Substituenten zeigen herbizide Aktivität; zusammenfassend nach Chang und Mitarbeitern, 1987)*

Wie bereits erwähnt, konnte gezeigt werden, dass weder Clomazon noch 5-Hydroxy-Clomazon, anders als 5-Ketoclomazon, die Isoprenoid-Bildung in den Chloroplasten durch direkte Wirkung auf die DOXP-Synthase zu inhibieren vermag<sup>34</sup> (s. auch oben). In jüngsten Untersuchungen stellten *Ferhatoglu und Mitarbeiter* bestätigend fest, dass Zellkulturen nach Behandlung mit Clomazon und dem hydroxylierten Metaboliten (5-Hydroxy-Clomazon) mit einer Minderung der Isoprenoid-Bildung reagieren, während isolierten Chloroplasten oder dem Zielenzym (DXS) gegenüber keine inhibitorische Aktivität zu beobachten war. Für die Beteiligung einer Oxidase an der *Bioaktivierung* des Clomazons spricht die Tatsache, dass bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Cytochrom P<sub>450</sub>-Inhibitors\* angesichts fehlender enzymkatalysierter Umwandlung zum aktiven Metaboliten keine Hemmwirkung zu verzeichnen ist<sup>35</sup>.

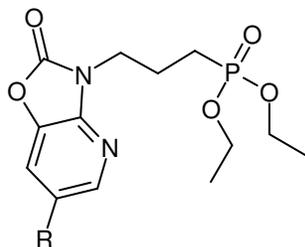
### 1.2.7 Bedeutung der Phosphonsäure-Struktur

Die Bedeutung der Phosphonsäuregruppe besteht in seiner Funktion als Bioisoster zur Phosphat-Gruppe der Substratmoleküle. Die C-P-Bindung der

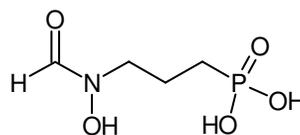
\* In diesem Fall wurde das Organophosphor-Insektizid Phorat eingesetzt.

Organophosphonsäure besitzt gegenüber der Spaltung durch Phosphatasen beispielsweise eine ausgeprägte, hydrolytische Beständigkeit im Vergleich zur Phosphatgruppe, als leicht spaltbarer Ester der Phosphorsäure.

In Untersuchungen an pflanzlichen Zellen konnte für Phosphonopropyl-substituierte Heterocyclen eine dem Fosmidomycin vergleichbare inhibitorische Aktivität bezüglich der Bildung von monoterpenoiden ( $C_{10}$ ) Indolalkaloiden gezeigt werden.



**R = Phenyl, 4-Chlorphenyl**



**Fosmidomycin**

Abb. 1-18: 1,3-Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one und Fosmidomycin

Bemerkenswert ist, dass *Viaud-Massuard und Mitarbeiter* zwar für Fosmidomycin als freie Phosphonsäure erwartungsgemäß eine höhere Aktivität als für seinen Diethylester fanden, jedoch zwei der arylsubstituierten Phosphonopropyl-1,3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one in Form ihrer Diethylphosphonsäureester Fosmidomycin deutlich übertrafen.<sup>36</sup> Ob der Ester ebenfalls ein Bioisoster zur Phosphat-Gruppe darstellt, oder im Zuge einer enzymatischen Umsetzung *in vivo* zur Phosphonsäure gespalten wird, lässt sich abschließend noch nicht beurteilen.

Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zum Substrat DOXP untersuchten *Croteau und Mitarbeiter* die Wirkung von Phosphonothrixin auf die Isoprenoidbildung, wobei sie aber hinsichtlich der Mono- und Sesquiterpenbildung von *Mentha x piperita* keine Hemmwirkung beobachteten.

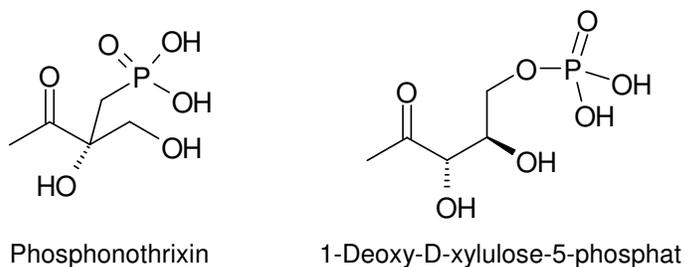


Abb. 1-19: Vergleich von Phosphonothrixin mit DXP

Bereits 1995 ließ sich für diese aus *Saccharothrix* sp. ST-888 isolierte Phosphonsäure dagegen zeigen, dass bei verschiedenen Pflanzenarten die Chlorophyllbildung ausbleibt, wodurch es zum Ausbleichen der Blätter kommt.<sup>37,38</sup>

Als Beispiele für antibiotisch wirksame Verbindungen mit Phosphonsäure-Struktur seien folgende Verbindungen genannt: Fosfomycin (als Reserve-Antibiotikum), Phosphanilsäure und Alafosfalin.

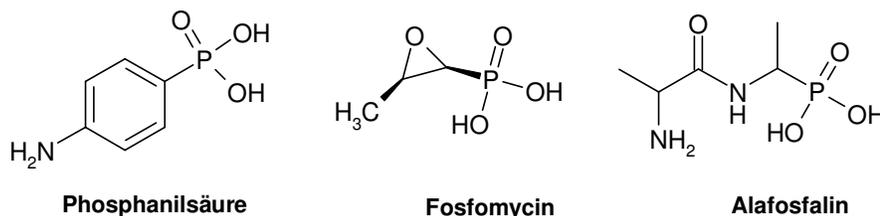


Abb. 1-20: Verbindungen mit einer Phosphonsäuregruppierung, die antibiotische Aktivität zeigen.

### 1.3 Aufgabenstellung

Den Mittelpunkt dieser Arbeit stellen neuartige Strukturmodifikationen auf der Grundlage des selektiven Herbizids Clomazon dar.

Die hierbei unternommenen Überlegungen vereinigen die strukturellen Eigenschaften phosphon- bzw. phosphinsäurehaltiger Herbizide wie Glyphosat, Triazoloalkylphosphonsäuren und Glufosinat mit denen des selektiven Hemmstoffs Clomazon. Als primäres Zielenzym wird die DOXP-Synthase betrachtet, wobei aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu weiteren Herbizidwirkstoffen und -klassen weitere Angriffspunkte nicht ausgeschlossen werden können.

- Im Vordergrund des Interesses steht, ausgehend von Clomazon, der Ersatz des aromatischen Kerns durch eine Phosphonsäure- bzw. Phosphonat<sup>\*</sup>-Gruppierung, wobei der Abstand zum heterocyclischen System hinsichtlich der Alkylkettenlänge (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) Variationsmöglichkeiten bietet. Für C<sub>3</sub>-verbrückte Derivate<sup>†</sup> ist darüber hinaus die Substitution in Position 1 und 3 vorgesehen.
- Ferner gilt es, den Einfluss räumlich anspruchsvoller Substituenten in Ringposition 3 der Isoxazolidin-3-one zu untersuchen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Ringaufweitung des fünfgliedrigen Heterocyclus zum 1,2-Oxazinan-3-on.
- In Hinblick auf den aktiven Metaboliten, 5-Keto-Clomazon, soll zudem der Versuch unternommen werden, entsprechende 2-(Phosphonoalkyl)-isoxazolidin-3,5-dione zu synthetisieren.

---

<sup>\*</sup> Der Begriff des Phosphonats beinhaltet sowohl das Salz als auch den Ester der Phosphonsäure.

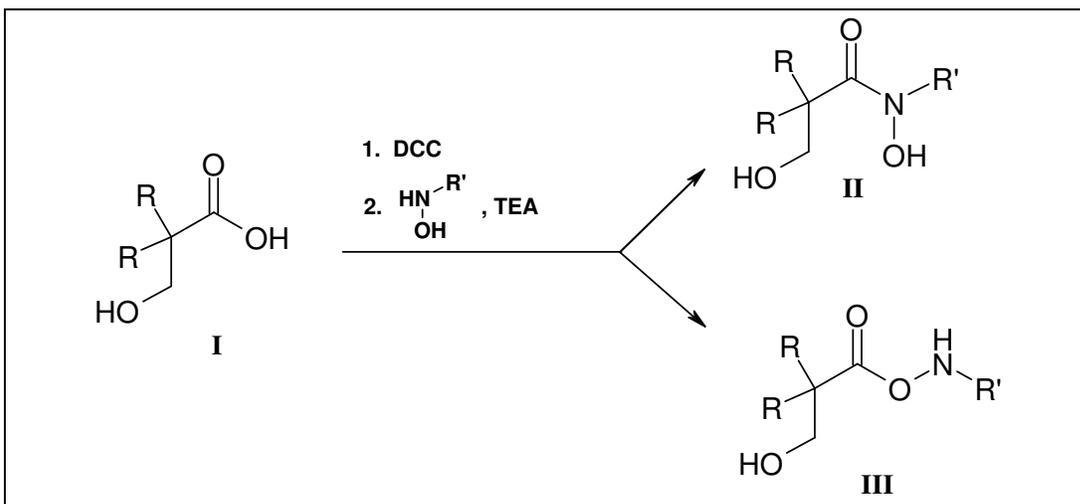
<sup>†</sup> Ähnliche heterocyclische Verbindungen, u. a. mit einer Methylphosphinat-Gruppe oder einem tertiären Amin anstelle der Phosphonat-Gruppe werden in einem Patent beansprucht. Hierzu sind jedoch weder Angaben zur Synthese noch chemisch-analytischen Daten und für lediglich acht Verbindungen Daten zur biologischen Wirksamkeit angegeben<sup>39</sup>.

## 2 Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one\*

### 2.1 Syntheseplanung und Vorstufen

Zur Synthese der 2,2-Dimethyl- bzw. 2,2-Diphenyl-isoxazolidin-3-one mit einer (Diethoxy)phosphonoalkyl-Substitution an Position 2 des Heterocyclus sollten zunächst *N*-alkylierte Hydroxylamine gewonnen werden. Deren Hydroxy-Gruppe hatte in geschützter Form vorzuliegen, damit ein selektiver Angriff der Acylierungsreagenzien am Stickstoffatom gewährleistet werden konnte (s. Schema 2-2).

Die Acylierung *N,O*-ungeschützter Hydroxylamine hat, wie *Geffken* am Beispiel der Dicyclohexylcarbodiimid(DCC)-vermittelten Umsetzung 2,2-disubstituierter 3-Hydroxypropionsäuren **I** mit verschiedenen *N*-substituierten Hydroxylaminen (Schema 2-1) zeigen konnte, in Abhängigkeit von der Natur der Hydroxylamine und der verwendeten Carbonsäuren neben den Hydroxamsäuren **II** in unterschiedlichen Anteilen auch *O*-acylierte Nebenprodukte **III** zur Folge.<sup>40</sup>



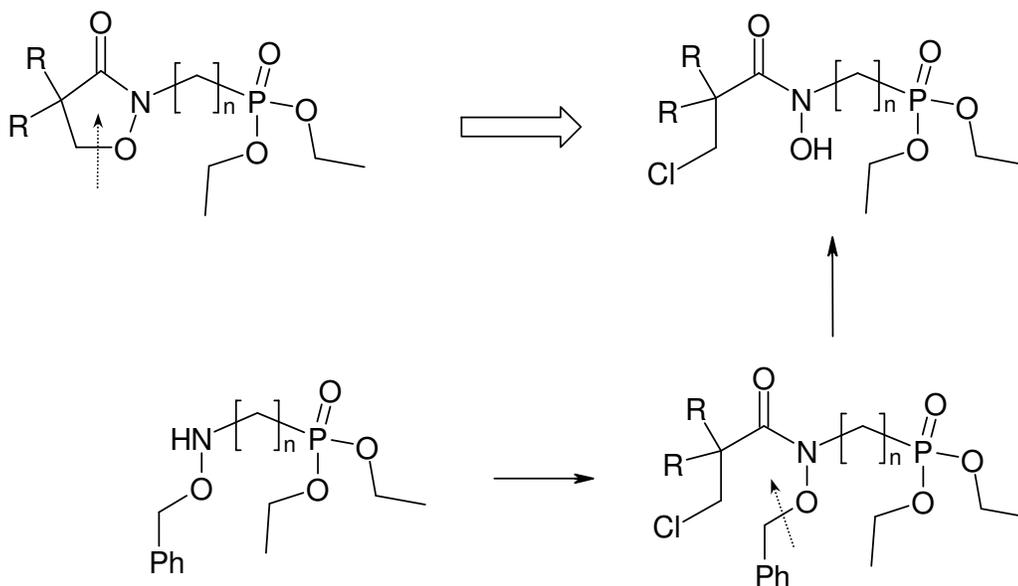
Schema 2-1: *N*- und *O*-Acylohydroxylamine nach Umsetzung aktivierter Carbonsäuren mit *N*-substituierten Hydroxylaminen<sup>40</sup>

\* Aufgrund der höheren Priorität der Phosphonsäureester-Gruppe sind diese Verbindungen nach IUPAC korrekterweise als [(3-Oxo-isoxazolidin-2-yl)-alkyl]phosphonsäurediethylester zu bezeichnen. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wird die oben gewählte, vereinfachte Nomenklatur unter Betonung des heterocyclischen Ringsystems angewandt.

Hierbei ist die Hydroxamsäure als Produkt thermodynamisch kontrollierter Reaktionen anzusehen, während unter kinetisch kontrollierten Bedingungen als Primärprodukt das *O*-Acylderivat zu erwarten ist, welches unter bestimmten Reaktionsbedingungen zur Hydroxamsäure umlagern kann.<sup>41</sup>

Die Verwendung eingangs erwähnter *O*-geschützter Hydroxylamine erlaubt zudem den Einsatz der Carbonsäurechloride im Überschuss, so dass höhere Ausbeuten erzielt werden können. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe *O*-benzylgeschützter Hydroxamsäuren soll im Folgenden die freien Hydroxamsäuren liefern. Bei Verwendung  $\beta$ -ständig halogenerter Acylkomponenten lassen sich diese zu Isoxazolidin-3-onen ringschliessen (Schema 2-2).

Die beschriebene Synthesestrategie eröffnet die Möglichkeit, *N*-monosubstituierte *O*-Benzylhydroxylamine unterschiedlicher Alkylkettenlänge und mit variablem Substitutionsmuster zu gewinnen. Hinzu kommt, dass die nachfolgenden Syntheseschritte mit den kettenlängenvariieren Hydroxylaminen dem gleichen Syntheschema folgend durchgeführt werden können. Auf weitere Vorteile dieser Darstellungsvariante mit besonderem Augenmerk auf den Aufbau des Heterocyclus wird an betreffender Stelle eingegangen.

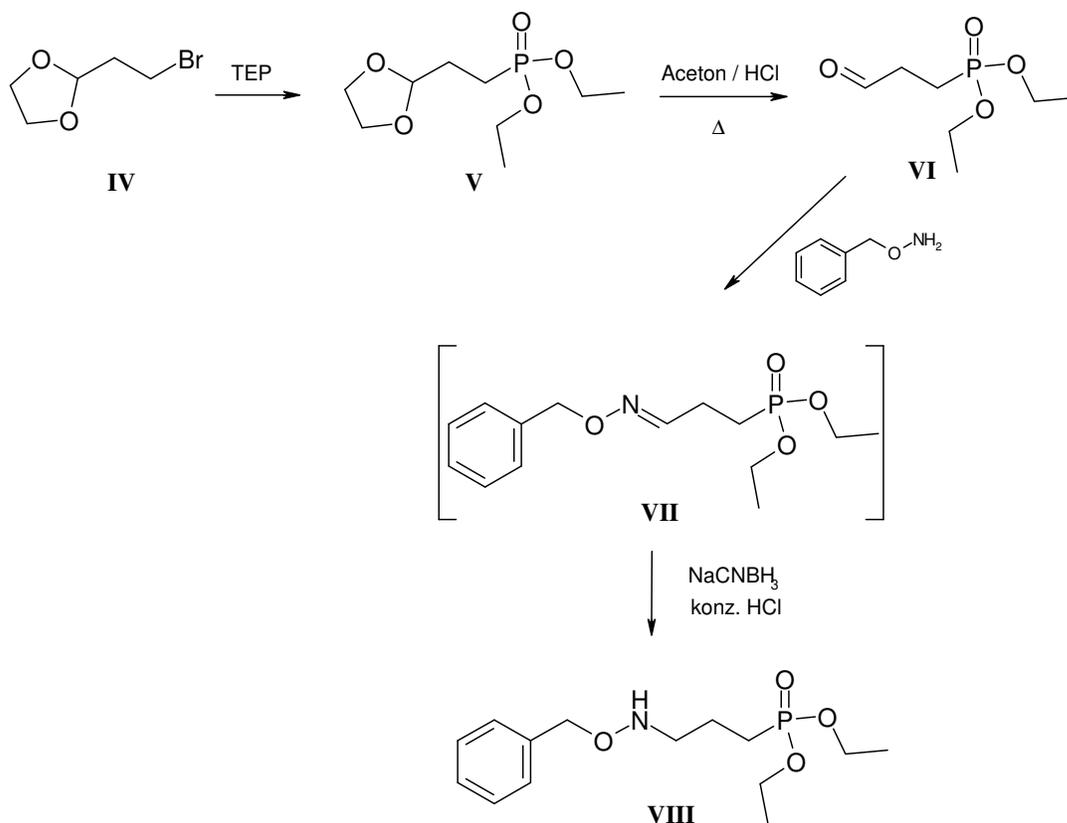


Schema 2-2: Synthesepfad zur Darstellung der Isoxazolidin-3-one

## 2.2 Vorstufen

### 2.2.1 Darstellung des 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäure-diethylesters

Die Gewinnung des unsubstituierten 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäurediethylesters erfolgt nach einer modifizierten Methode von *Kurz und Mitarbeitern*<sup>42</sup>. Dabei wird zunächst 2-(2-Brom-ethyl)-1,3-dioxolan\* **IV** mit Triethylphosphit (TEP) im Sinne einer Michaelis-Arbusov-Reaktion umgesetzt. Aus dem resultierenden Dioxolan wird mit wässriger Salzsäure und Aceton hydrolytisch der Aldehyd freigesetzt. Die Anwesenheit von Aceton soll das bestehende Gleichgewicht zur Produktseite verschieben, indem freigesetztes 1,2-Ethandiol mit dem Keton zum cyclischen Ketal reagiert.



Schema 2-3: Synthese des 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäurediethylesters

Im weiteren Verlauf der Synthesesequenz wird *O*-Benzylhydroxylamin hinzugefügt, um zum Oxim **VII** zu gelangen. Dieses wird ohne weitere Aufarbeitung mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel in Methanol und konz. Salzsäure zum gewünschten Hydroxylamin **VIII** reduziert (Schema 2-3)<sup>42</sup>.

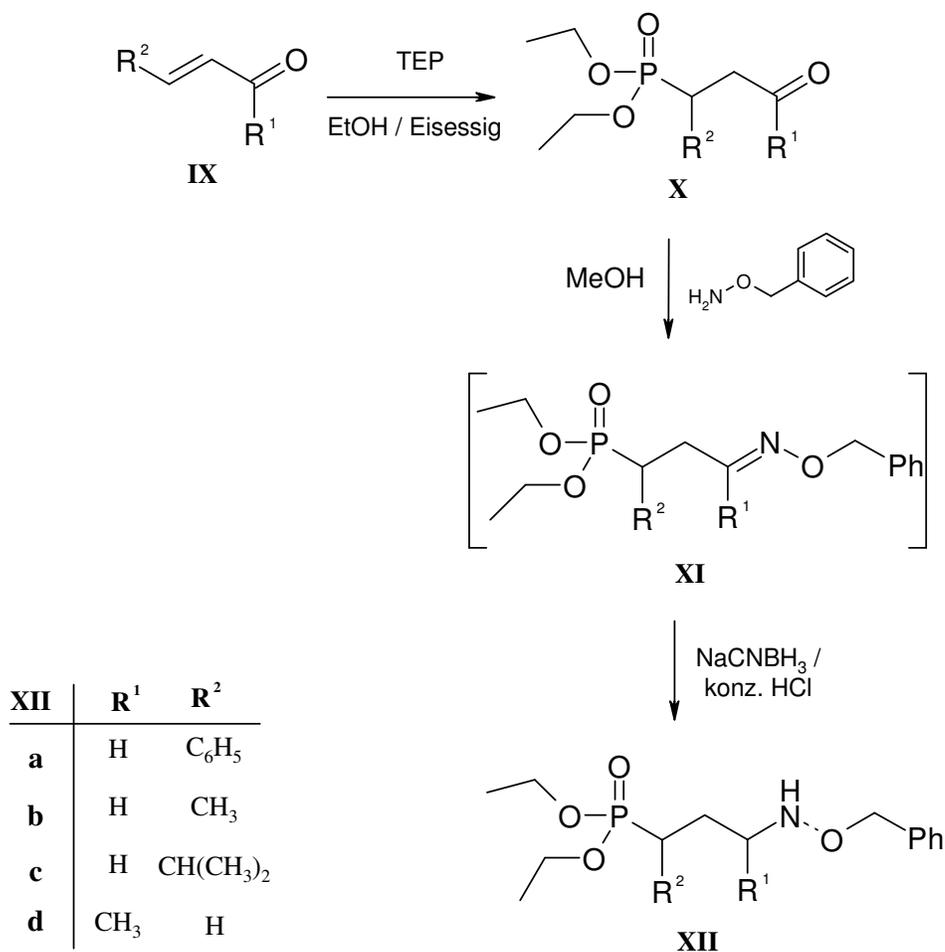
### 2.2.2 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäurediethylester mit $\alpha$ - bzw. $\gamma$ -Substitution der Propylkette

Ausgehend von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden ( $\alpha$ -Substitution) oder Ketonen ( $\gamma$ -Substitution) werden die 3-Oxo-alkylphosphonsäurediethylester **X** nach *Harvey*<sup>43</sup> über eine Michael-Addition von Triethylphosphit in Ethanol (bzw. Eisessig) gewonnen. Bei Verwendung von Ethanol gehen aus der Reaktion Acetale hervor, aus denen wiederum in Analogie zum Dioxolan (s.o) mit verdünnter Salzsäure die korrespondierenden Carbonylverbindungen **X** freizusetzen sind (Schema 2-4).

Die Umsetzung obiger Aldehyde und Ketone mit *O*-Benzylhydroxylamin in Methanol ergibt das Oxim **XI**, welches ohne weitere Reinigung wiederum mit Hilfe von Natriumcyanoborhydrid ( $\text{NaCNBH}_3$ ) zu den jeweiligen Hydroxylaminen, den Benzyloxyaminoalkylphosphonsäurediethylestern **XII**, reduziert wird. Die im Anschluss an diesen Reduktionsvorgang erhaltenen Öle sind einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel zu unterziehen.

---

\* An genannter Stelle wird das Diethylacetal des 3-Oxopropylphosphonsäurediethylesters verwendet.



Schema 2-4: Synthese 1- bzw. 3-substituierter 3-(Benzyloxyamino)propylphosphonsäure-diethylester<sup>43, 44</sup>

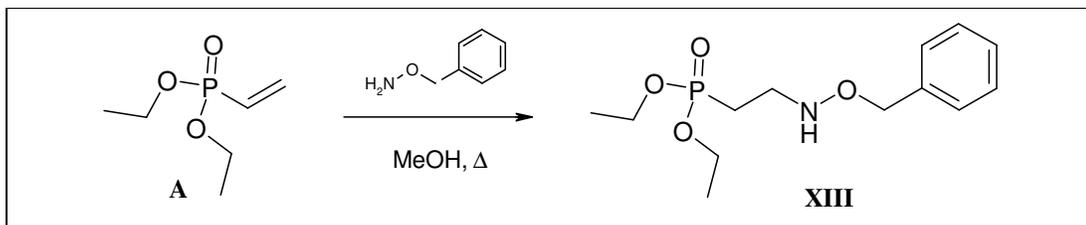
### 2.2.3 Darstellung der [2-(Benzyloxyamino)ethyl]phosphonsäurediethylester

Die um ein Kohlenstoffatom alkylkettenverkürzten Hydroxylamine sind über die von *Kurz* und *Mitarbeitern* beschriebene Methode (s.o.) zugänglich, wobei in diesem Fall die Alkylierung des Triethylphosphits (Michaelis-Arbusov-Reaktion) mit 2-Brommethyl-1,3-dioxolan bzw. dem Diethylacetal des 2-Bromacetaldehyds zu erfolgen hat. Wie bereits unter 2.2.2 beschrieben, schließen sich die Hydrolyse des Acetals, die Oximbildung und die Reduktion zum Hydroxylamin an.

Eine weitere Synthesevariante besteht in der direkten Umsetzung des *N*-geschützten\* *O*-Benzyloxyhydroxylamins mit 2-Brommethylphosphonsäurediethylester und der anschließenden Abspaltung der Schutzgruppe.

\* beispielsweise mit *tert.*-Butyloxycarbonylchlorid (t-Boc-Cl)

Zur Gewinnung des gewünschten Hydroxylamins **XIII** erschien jedoch eine von *Willson und Mitarbeitern* beschriebene Methode von Vorteil, nach der das angestrebte Produkt über eine einstufige Synthese<sup>45</sup> in zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 2-5). Hierbei orientierten sich die Autoren an einer bereits bekannten, verwandten Methode zur Darstellung von (2-Methoxyamino-ethyl)-phosphonsäurediethylester<sup>46</sup>. Analog zur Michael-Addition ist diese Reaktion als Addition von Benzyloxylamin an die durch die Phosphonat-Gruppe aktivierte Doppelbindung zu verstehen.



Schema 2-5: Darstellung von (2-Benzyloxyaminoethyl)-phosphonsäurediethylester<sup>45</sup> **XIII**

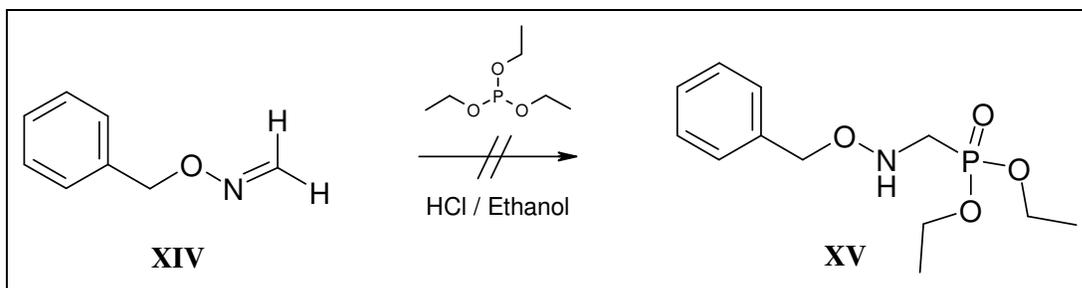
#### 2.2.4 Darstellung der [(Benzyloxyamino)methyl]phosphonsäuredialkylester

Das über eine Methylenbrücke mit dem Phosphonat verknüpfte Hydroxylamin, der (Benzyloxyamino)methylphosphonsäuredialkylester **XIV**, dient als Vorstufe zur Darstellung des unmittelbaren Clomazon-Analogons, dessen 2-Chlorphenylgruppe durch eine Phosphonsäure(diethylester)-Gruppe ersetzt werden sollte. Dies stellt aufgrund der besonderen Eigenschaften (s. hierzu Kapitel 3) des zum Phosphoratom  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffs in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom des Heterocyclus eine besondere Herausforderung dar.

Die in Anlehnung an *Neidlein und Mitarbeiter*<sup>47</sup> unternommene Addition von Triethylphosphit an *O*-Benzylformaldoxim in ethanolischer HCl-Lösung\* verlief trotz Variierung der Reaktionsdauer, -temperatur und des Lösungsmittels ohne Erfolg.

---

\* Die Umsetzung erfolgte in 0,5 M ethanolischer HCl-Lösung, 2 h bei 65 °C.

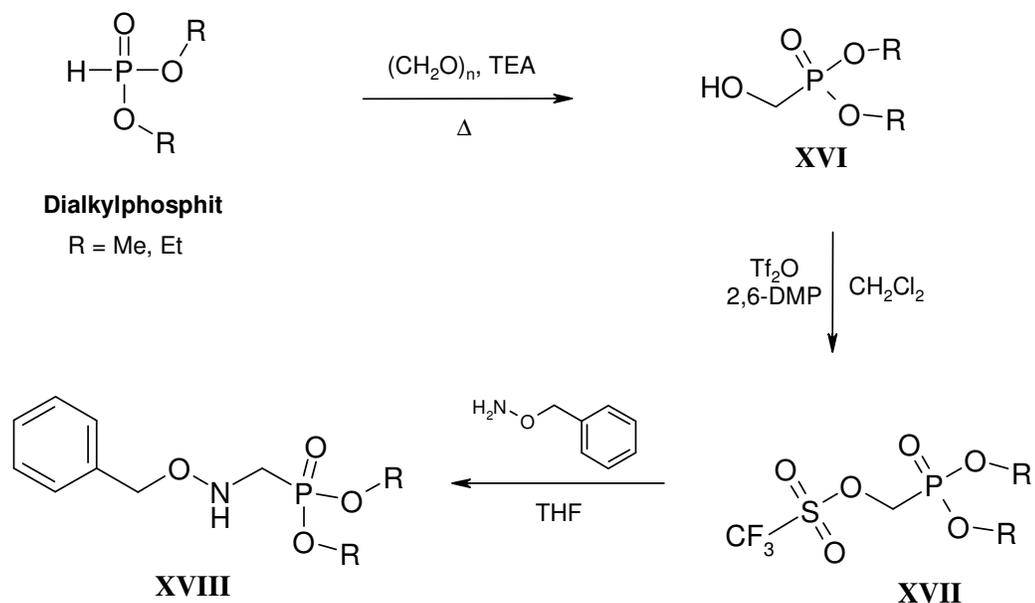


Schema 2-6: Versuch der Darstellung des (Benzyloxyaminomethyl)phosphonsäure-diethylesters XIV<sup>47</sup>

Aufwendiger aber erfolgversprechender erschien ein alternativer Ansatz, wozu es zunächst den Hydroxymethylphosphonsäureester zu gewinnen galt. Zu diesem Zweck wurde Paraformaldehyd ohne Einsatz von Lösungsmitteln in der äquimolaren Menge des entsprechenden Dialkylphosphits suspendiert und, wie von *Phillion und Andrew* am Beispiel von Diethylphosphit beschrieben<sup>48</sup>, vorsichtig auf 50°C erwärmt. Innerhalb weniger Minuten verwandelte sich in einer exothermen Reaktion die Suspension in eine Lösung, wodurch das Ende der Additionsreaktion angezeigt wurde. Der erhaltene primäre Alkohol wurde durch Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Dimethylpyridin (2,6-DMP) zum Trifluormethansulfonsäureester **XVII**, einem sog. *Triflat*, aktiviert<sup>49</sup>.

Eine alternative Methode zur Gewinnung von Triflaten ist die Umsetzung des Trifluormethansulfonsäurechlorids mit dem Hydroxymethylphosphonat in Anwesenheit von Natriumhydrid.<sup>48</sup>

**Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one**



<b>XVIII</b>	<b>R</b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

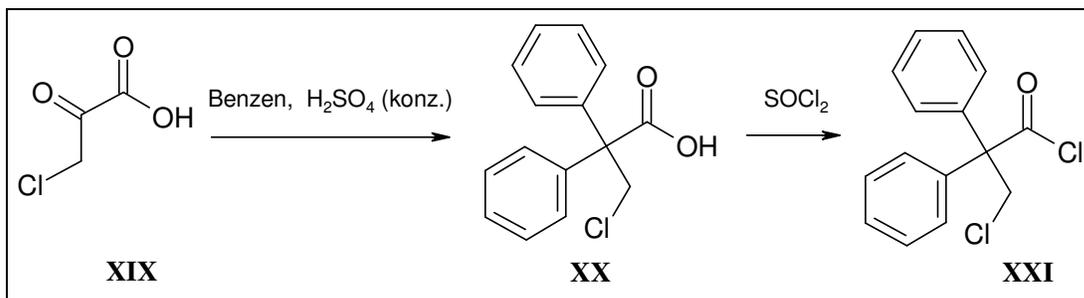
Schema 2-7: Darstellung der [(Benzyloxyamino)methyl]phosphonsäuredialkylester

In seiner Eigenschaft als exzellente Abgangsgruppe wird dieser Rest gegen das als Nukleophil reagierende Benzyloxyamin im Sinne einer Substitutionsreaktion ( $S_N2$ ) ausgetauscht, so dass man zu dem gewünschten (Benzyloxyamino)methylphosphonsäuredialkylester **XVIII** gelangt. Als vorteilhaft ist das Ausbleiben einer Mehrfachalkylierung anzusehen.\*

\* Ausführliche Auskunft über die breite Anwendung der Trifluormethansulfonate (Triflate) in der organischen Synthese gibt ein Übersichtsartikel.<sup>50</sup>

### 2.2.5 Darstellung des 3-Chlor-2,2-diphenylpropionsäurechlorids

Zur Gewinnung der 4,4-Dimethyl-isoxazolidin-3-one konnte käuflich erworbenes 3-Chlor-2,2-dimethylpropionsäurechlorid eingesetzt werden. Das benötigte Carbonsäurechlorid **XXI** zur Synthese von 4,4-diphenylsubstituierten Isoxazolidinen musste zunächst erzeugt werden.



Schema 2-8: Gewinnung von 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid **XXI**<sup>51</sup>

Entsprechend einer Vorschrift von *Zaugg und Mitarbeitern* wird 3-Chlor-2,2-diphenylpropionsäure **XX**, welche durch Umsetzung von 3-Chlorbrenztraubensäure<sup>52</sup> mit Benzen in konz. Schwefelsäure erhalten wird, in Thionylchlorid unter Rückfluss erhitzt, um zum 3-Chlor-4,4-diphenylpropionsäurechlorid zu gelangen<sup>51</sup>. Die nach dem Einengen im Vakuum erhaltene gelbbraun gefärbte, amorphe Festsubstanz wird nach wiederholter Aufnahme\* in wasserfreiem Cyclohexan bzw. Dichlormethan und nachfolgender Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ohne weitere Reinigungsschritte zur Acylierung eingesetzt.

\* Zum Zwecke einer vollständigen Entfernung des reaktiven und die weiteren Reaktionschritte nachteilig beeinflussenden Thionylchlorids

## 2.3 Synthese 4,4-disubstituierter Isoxazolidin-3-on-Derivate

### 2.3.1 Literaturübersicht

Neben der synthetischen Betrachtung der fünfgliedrigen cyclischen Hydroxamsäure sollen an dieser Stelle einige Naturstoffe mit einer Isoxazolidin-3-on-Teilstruktur erwähnt sein: Das antibiotisch wirksame **D-Cycloserin**\* (D-4-Amino-isoxazolidin-3-on) wurde im Jahre 1955 aus Stämmen von *Streptomyces garyphalus*, *S. orchidaceus* u. a. isoliert und wird seither als Mittel der 2. Wahl in der Tuberkulosetherapie angewendet.<sup>54-</sup>

<sup>56</sup>

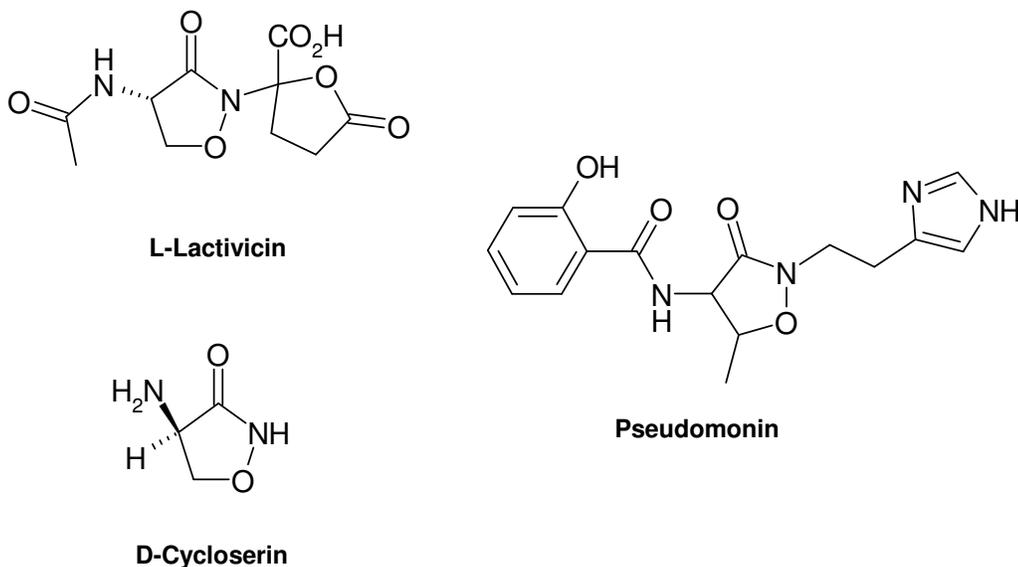


Abb. 2-1: Naturstoffe mit 3-Isoxazolidinon-Körper

Aus den gramnegativen Bakterien *Empedobacter lactamgenus* sp. und *Lysobacter albus* sp. konnte **L-Lactivicin** als neuartige Struktur isoliert werden. Dessen Ringstickstoffatom ist in ein Acylal eingebunden und zudem am acetalischen Kohlenstoffatom mit einer Carbonsäure-Funktionalität behaftet.<sup>57</sup> Dieser Tetrahydrofuranon-Körper entstammt biosynthetisch der  $\alpha$ -Ketoglutar säure. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die 4-Amino-isoxazolidin-3-on-Partialstruktur einerseits antibiotische Eigenschaften der

\* Antibiotische Wirkung besitzt das D-Enantiomer, welche auf der Hemmung der Alanin-Racemase und der D-Alanyl-D-Alanin-Synthetase beruht<sup>53</sup>; beide sind essentielle Enzyme in der bakteriellen Zellwandsynthese.

$\beta$ -Lactam-Antibiotika besitzt und andererseits aufgrund des L-Cycloserin-Bausteins durch D-Alanin nicht antagonisiert werden kann, wie es bei dem D-Cycloserin der Fall ist.<sup>58, 59</sup>

Ebenfalls interessant erscheint **Pseudomonin**, ein im Jahre 1995 aus *Pseudomonas fluorescens* isoliertes, ebenfalls antibiotisch wirksames Isoxazolidinon, welches eine Salicylsäure(amid)-Gruppe besitzt und somit als sog. Siderophor Eisen zu komplexieren vermag. Zu beachten ist auch die bis dahin in der Natur nicht bekannte Cyclothreonin-Struktur.<sup>57, 60</sup>

Psychoaktive Isoxazolone-haltige Verbindungen sind ebenfalls Inhaltsstoffe von Pilzen der Amanita-Familie\*.

Erst kürzlich haben *Li und Mitarbeiter* das heterocyclische Konzept des Clomazons aufgegriffen, um den 4,4-Dimethyl-isoxazolidin-3-on-Baustein

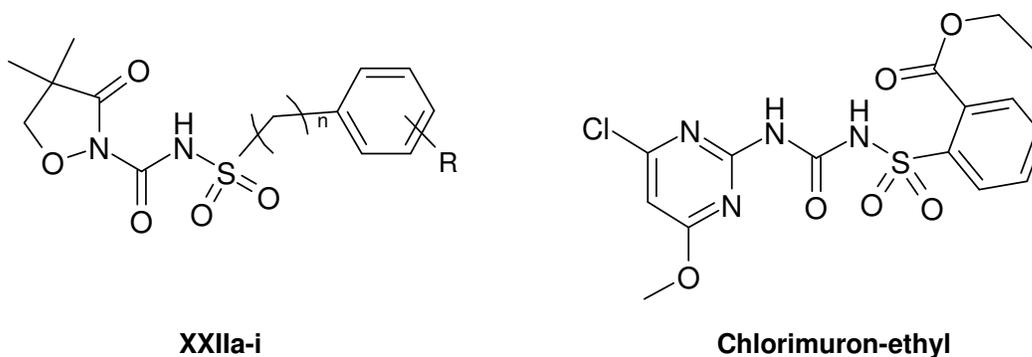
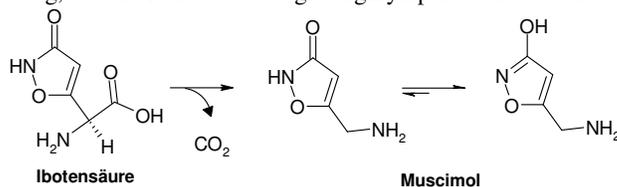


Abb. 2-2: Neuartige Derivate aus der Gruppe der Sulfonylharnstoff-Herbizide (Einzelheiten zur Substitution und Aktivität der Verbindungen **XXIIa-i** s.<sup>62</sup>)

\* Aus den Pilzen *Amanita muscaria* (Fliegenpilz) und *A. pantherina* (Pantherpilz) wurden die auch in tautomerer Form beschriebene  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-isoxazol-essigsäure **Ibotensäure** und sein beim Erhitzen resultierendes Decarboxylierungsprodukt **Muscimol** als Toxine isoliert. Letzteres besitzt aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) GABA-agonistische und damit verbunden u. a. halluzinogene Wirkung, welche sich in der Vergiftungssymptomatik bemerkbar macht.<sup>61</sup>



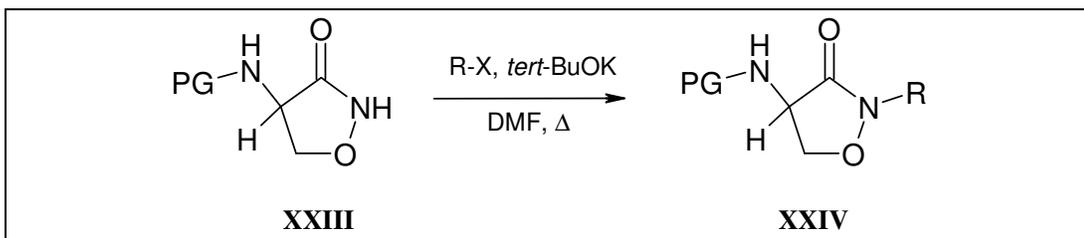
in die Struktur der Sulfonylharnstoffherbizide einzubinden. Hierbei wurde der unsubstituierte Heterocyclus an entsprechende Sulfonylisocyanate addiert. Die hieraus erhaltenen Verbindungen **XXIIa-i** sind als Acylharnstoffderivate oder genau genommen als N'-acylierte N'-Alkoxy-Sulfonylharnstoffe anzusehen.

Es konnte jedoch verglichen mit dem bereits eingeführten Herbizid **Chlorimuron-ethyl** lediglich moderate herbizide Aktivität festgestellt werden.<sup>62</sup>

### 2.3.2 Syntheseplanung

Die Erschließung 2-alkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one ist prinzipiell über zwei Wege möglich. Die erste Möglichkeit besteht darin, den an Ringposition 2 unsubstituierten Heterocyclus (Isoxazolidin-3-on) aufzubauen, um diesen im Anschluss einer Alkylierung mit verschiedenen Alkylreagenzien zu unterwerfen. Diese Synthesevariante ist Gegenstand zahlreicher Patente und Veröffentlichungen<sup>63-65</sup>, die jedoch vorrangig die Synthese diverser arylmethylsubstituierter Clomazon-Derivate oder die Optimierung bestehender Methoden zur Clomazon-Synthese behandeln.

Jüngst berichteten *Kohn und Mitarbeiter* über die Synthese einer Reihe N(2)-substituierter Cycloserin-Derivate\* **XXIV**, die über die alkylierende Umsetzung N-geschützten Cycloserins mit verschiedenen Alkylhalogeniden in DMF unter Verwendung von Kalium-*tert.*-butylat als Base gewonnen wurden (Schema 2-9).<sup>66</sup>



Schema 2-9: N-Alkylierung des N-geschützten Cycloserins<sup>66</sup> (PG=Schutzgruppe<sup>†</sup>)

\* Die Verbindungen wurden auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber der *Alanin-Racemase*, welche die Umwandlung von L-Alanin in das für die Bakterienzellwand benötigte D-Alanin katalysiert, getestet. Eine erhebliche Minderung gegenüber Cycloserin und sogar der Verlust der Hemmwirkung wurde jedoch festgestellt.<sup>66</sup>

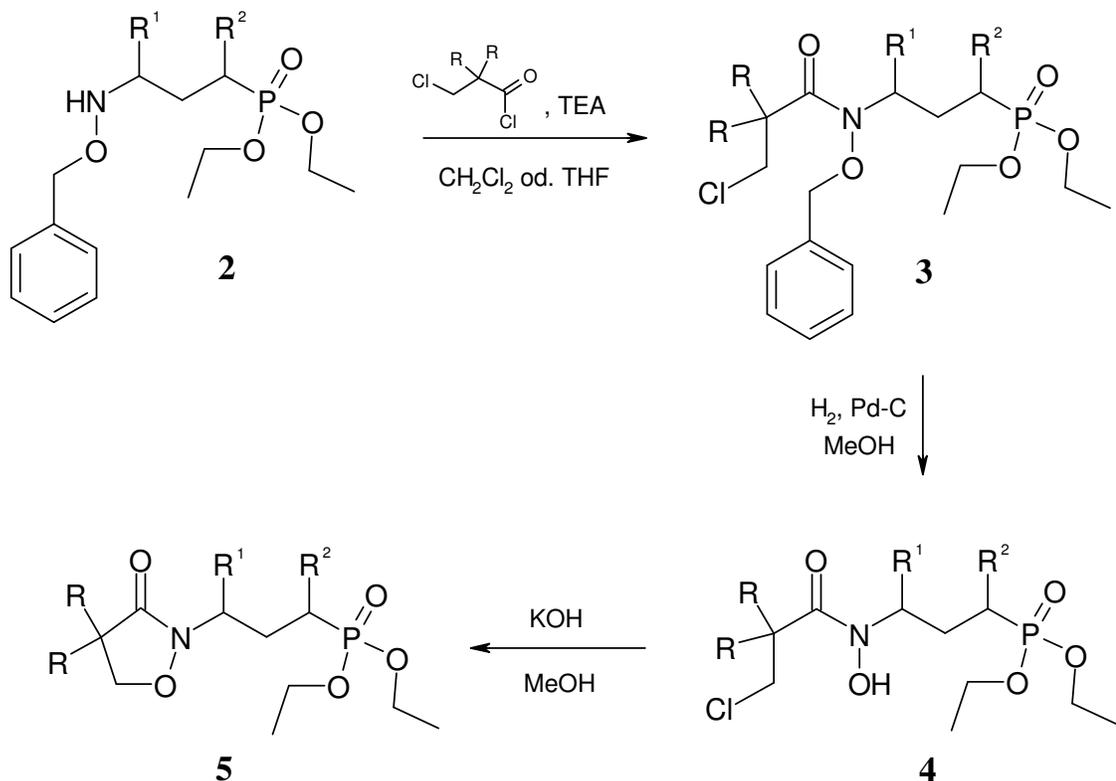
<sup>†</sup> Als Schutzgruppen (PG) kamen die Benzyloxycarbonyl(Cbz)- und die Fluorenylmethylcarbonyl(Fmoc)-Gruppe zur Anwendung.

Diese Synthesevariante besitzt jedoch den Nachteil, dass infolge gegebenenfalls stattfindender *O*-Alkylierung ein Produktgemisch entstehen kann, welches einer u. U. aufwendigen Reinigung bedarf. Dieser Umstand ergäbe somit zwangsläufig verminderte Ausbeuten.

Die alternative Synthesestrategie geht von entsprechenden *O*-geschützten Hydroxylaminen aus. Dabei führt die regioselektive Acylierung zu eindeutigen Reaktionsprodukten. Die resultierenden geschützten Hydroxamsäuren lassen sich hydrogenolytisch auf einfache Weise in die freien Hydroxamsäuren umwandeln, welche im Anschluss die Cyclisierung zum Isoxazolidin-3-on gestatten (s. Schema 2-2).

### 2.3.3 Synthese der Isoxazolidin-3-one mit einer C<sub>3</sub>-Brücke

Im Folgenden ist die gesamte Synthesesequenz ausgehend von den benzylgeschützten Hydroxylaminen **2** für die Isoxazolidinone **5** mit einer Propylen-Brücke zwischen dem Heterocyclus und der Phosphonsäureester-Gruppe dargestellt. Der Ablauf der Synthesesequenz soll nachfolgend näher betrachtet werden.



Schema 2-10: *Synthese  $\alpha$ - und  $\gamma$ -substituierter 2-(4,4-dialkyl- bzw. 4,4-diaryl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)propyl-phosphonsäurediethylester 5a-g*

Tabelle 2-1: *Hergestellte  $\alpha$ - und  $\gamma$ -substituierte 2-(4,4-dialkyl- bzw. 4,4-diaryl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)propylphosphonsäurediethylester*

5	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	CH <sub>3</sub>	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H	Phenyl
c	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
d	Phenyl	H	H
e	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
f	Phenyl	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
g	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

### 2.3.4 Synthese *N*-substituierter Hydroxamsäuren

Die Umsetzung der Carbonsäurechloride mit *N*-substituierten Hydroxylaminen wurde in absol. Dichlormethan oder wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Feuchtigkeitsausschluss (um der Bildung der Carbonsäure vorzubeugen) durchgeführt. Das entsprechende Hydroxylamin **2** war mit Triethylamin als Hilfsbase unter Eiskühlung vorzulegen. Das Säurechlorid wurde in Dichlormethan gelöst und tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugefügt. Bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel zeigte ein weißer Niederschlag\* die einsetzende Reaktion an. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur und Aufarbeitung mittels säulenchromatographischer Reinigung konnten die Zielverbindungen **3** als farblose oder leicht gefärbte Öle gewonnen werden. Der Erfolg der Reaktion war im Infrarot-Spektrum an der intensiven Carbonyl-Absorptionsbande der entstandenen Hydroxamsäure bei 1654-1648 cm<sup>-1</sup> deutlich erkennbar (Abb. 2-3).

### 2.3.5 Hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe

Die Abspaltung der benzylichen Schutzgruppe der Hydroxamate gelang durch katalytische Hydrogenolyse mit molekularem Wasserstoff über Palladium-Aktivkohle. Als Lösungsmittel diente Methanol. Während im Falle der 3-Chlor-2,2-dimethylpropionyl-Derivate bereits nach zwei Stunden die Bildung der freien Hydroxamsäuren abgeschlossen war,

---

\* Hydrochlorid des Triethylamins

wurden für die 4,4-diphenylsubstituierten Verbindungen zur vollständigen Abspaltung der Benzylgruppe bis zu zehn Stunden benötigt. Dies ist vermutlich mit dem räumlichen Anspruch der Diphenylsubstitution, welche die Annäherung an den aktivierten Wasserstoff auf der Palladiumoberfläche erschwert, zu begründen.

Die freien Hydroxamsäuren **3** ließen sich in sehr guten Ausbeuten von 95-99% gewinnen. Die bathochrome Verschiebung der Carbonyl-Absorptionsbande auf  $1642\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$  gibt neben der dünnschichtchromatographischen Kontrolle einen weiteren Hinweis auf den Fortgang und den Erfolg der Hydrogenolyse. Ferner ist, wie in Abb. 2-4 am Beispiel der Verbindung **4g** gezeigt, anhand der IR-Absorptionsbande bei  $3155\text{ cm}^{-1}$  die aus der Reaktion hervorgegangene OH-Gruppe nachweisbar. Zum weiteren Nachweis der gewonnenen, freien Hydroxamsäure dient die Zugabe einer ethanolischen Eisen(III)-chlorid-Lösung. Infolge der Ausbildung eines ternären Fe(III)-Komplexes beobachtet man eine intensive Rotviolett-färbung der Lösung, womit die Anwesenheit einer freien Hydroxamsäure bestätigt wird.

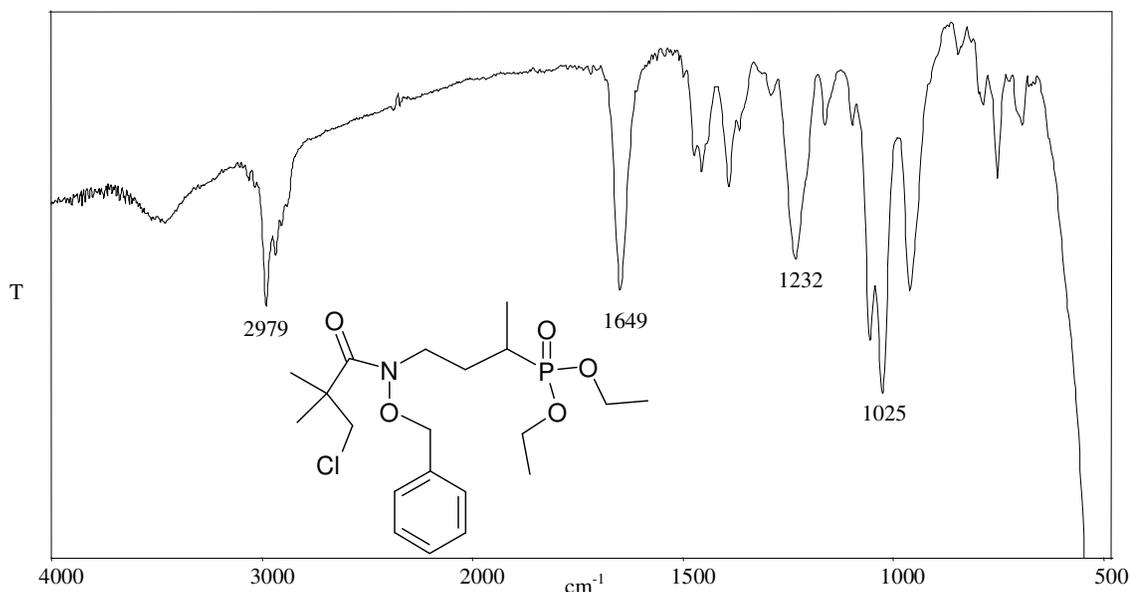


Abb. 2-3: IR-Spektrum der Verbindung **3g** (Film)

## Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one

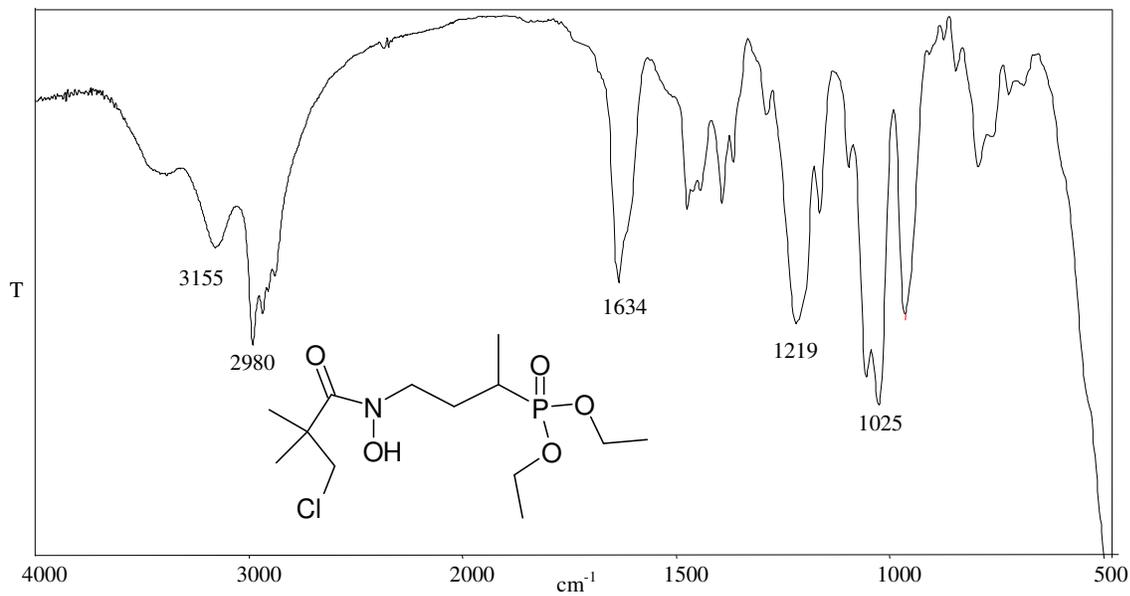


Abb. 2-4: IR-Spektrum der Verbindung 4g (Film)

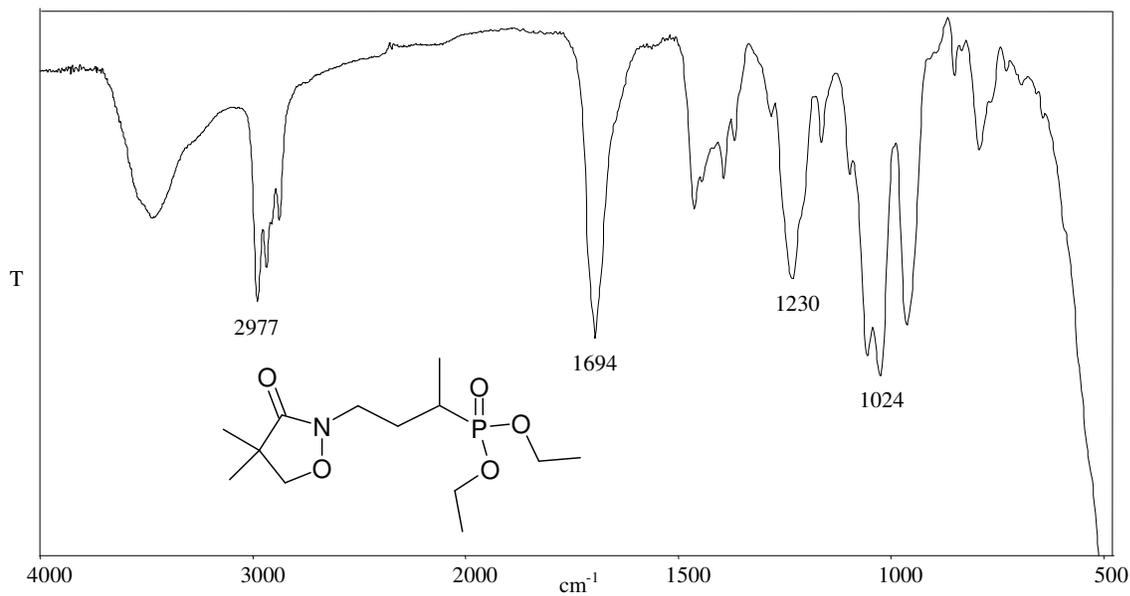


Abb. 2-5: IR-Spektrum der Verbindung 5g (Film)

### 2.3.6 Ringschluss zu Isoxazolidin-3-onen

Beim Ringschluss zum Isoxazolidin-3-on handelt es sich genauer betrachtet um eine Alkylierung der *N*-Hydroxy-Gruppe stickstoffsubstituierter Hydroxamsäuren. Dies erinnert an die Ethersynthese nach *Williamson*, welche die Umsetzung von Alkalialkoholaten mit Alkylhalogeniden beschreibt. Diese Reaktion verläuft nach einem  $S_N2$ -Mechanismus, so dass in Abhängigkeit von der Natur des Alkylans sowie den Reaktionsbedingungen auch eine mit der Bildung eines Alkens einhergehende Eliminierungsreaktion (*E2*) stattfinden kann. Diese Konkurrenzreaktion wurde bei der Acylierung der Hydroxylamine wie auch bei der ringschließenden Umsetzung mit Kaliumhydroxid beobachtet. Für beide Reaktionen ist jedoch die Anwesenheit einer starken Base unabdingbar. An Position 4 unsubstituierte, sowie monosubstituierte Heterocyclen waren daher über diesen Syntheseweg nicht zugänglich.\*

Der Ringschluss gelang durch die Zugabe eines zehnpromzentigen Überschusses an Kaliumhydroxid in methanolischer Lösung. Dabei wandelt sich die Hydroxamsäure bei Raumtemperatur unter Ringschluss in das *N*-substituierte Isoxazolidin-3-on um, was wiederum deutlich im Infrarot-Spektrum anhand der hypsochromen Verschiebung der Carbonyl-Bande auf Werte von  $1692\text{-}1708\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen ist (Abb. 2-5).

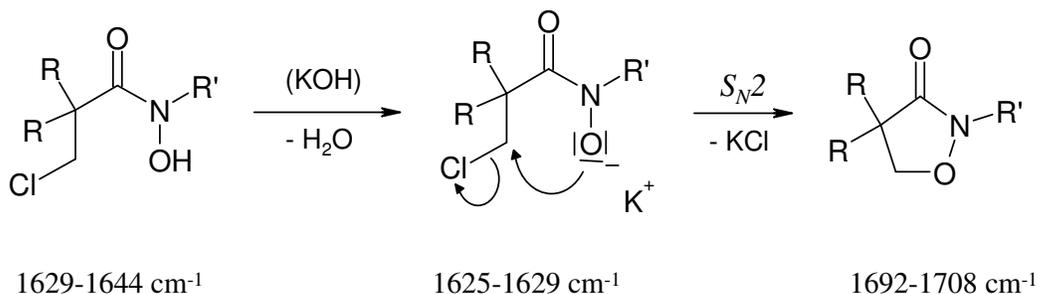
Unmittelbar nach Zugabe von Kaliumhydroxid ist im Infrarotspektrum neben der Carbonylabsorption des Produkts eine Verschiebung der Hydroxamsäure-Bande zu niedrigeren Wellenzahlen (ca.  $1625\text{-}1629\text{ cm}^{-1}$ ) hin zu beobachten.

Folgende Betrachtung soll zum Verständnis dieser Beobachtung beitragen: Am Stickstoff substituierte wie auch unsubstituierte Hydroxamsäuren besitzen im Vergleich zu Carbonsäureamiden eine um 4-5  $pK_s$ -Einheiten höhere Acidität ( $pK_s$  8-10) und sind also entsprechend ihrem Namen schwach sauer.<sup>41</sup> Die Struktur ihrer deprotonierten Form wird jedoch nach

---

\* Die Verwendung von 3-Chlorpropionsäurechlorid wie auch 3-Chlor-2-methylpropionsäurechlorid als Acylierungsreagenz hatte, wie massenspektroskopisch zu belegen war, eine Dehydrohalogenierungsreaktion zur Folge. Es resultierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Hydroxamsäuren, die einer Ringschlussreaktion zum Isoxazolidin-3-on nicht zugeführt werden konnten.

wie vor kontrovers diskutiert, wobei das Hydroximat-Anion\* (Salz der Hydroximsäure) als wahrscheinlich angesehen wird.<sup>67, 68</sup>



Schema 2-11: Reaktionsmechanismus der Cyclisierung zum Isoxazolidin-3-on mit den jeweiligen Wellenzahlen der IR-Absorptionsbande der Carbonylgruppe  $\nu(\text{C}=\text{O})$

Im vorliegendem Fall *N*-substituierter Hydroxamsäuren ist die Alkylierung jedoch nur unter Annahme der Deprotonierung der *N*-Hydroxy-Gruppierung denkbar. Die Verschiebung der Carbonylbande im IR-Spektrum bestätigt diese Vermutung (Schema 2-11).

Die Base steigert somit einerseits die Nukleophilie des Sauerstoffatoms der *N*-Hydroxy-Funktion und dient ferner zur Neutralisation des freigesetzten Salzsäureäquivalents. Letzteres zeigt sich in der zeitverzögert einsetzenden Niederschlagsbildung von Kaliumchlorid in methanolischer Lösung.

### 2.3.7 Zur Synthese der C<sub>1</sub>-Brückenderivate

Die Synthese methylenverbrückter (C<sub>1</sub>) Isoxazolidin-3-one erfolgte entsprechend der Methode zur Gewinnung der Derivate mit einer Ethyl- bzw. Propylkette. Im letzten Schritt der Reaktionsfolge, dem Ringschluss zum Isoxazolidin-3-on, wurde jedoch eine unerwartete Beobachtung gemacht, die Anlass zu weiteren Untersuchungen gab. Die Untersuchung dieses Phänomens ist Gegenstand von Abschnitt 3.

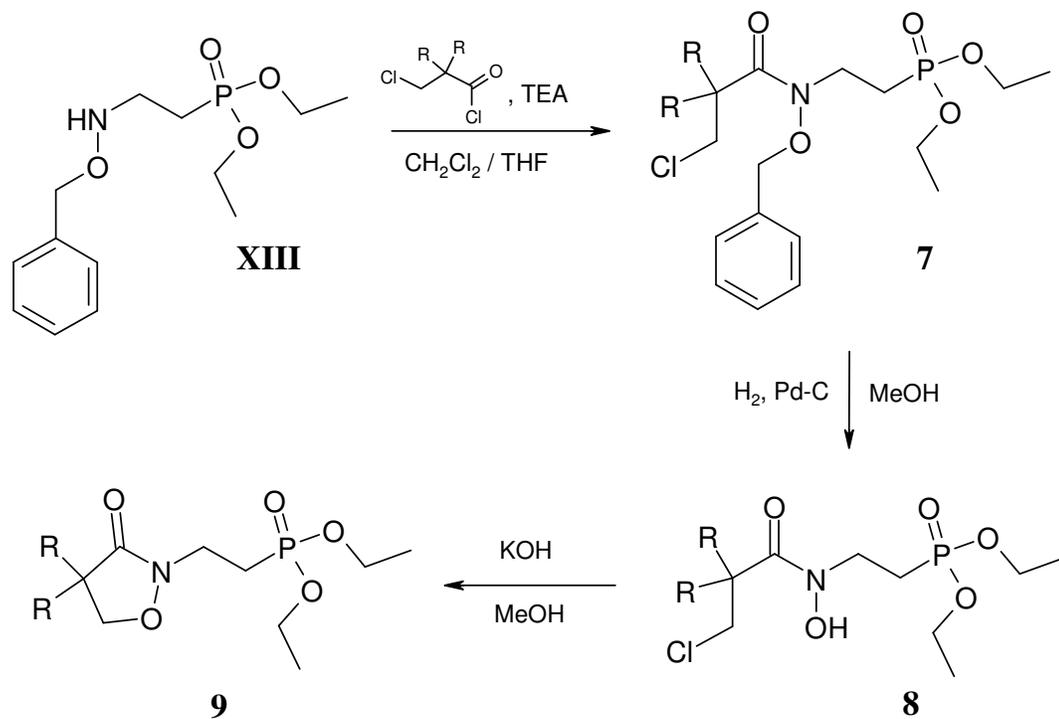
\* In Lösung liegt die Hydroxamsäure **HA<sub>A</sub>** im Gleichgewicht mit der Hydroximsäure **HA<sub>B</sub>** vor.



### 2.3.8 Synthese der Isoxazolidin-3-one mit einer C<sub>2</sub>-Brücke

Ausgehend vom Benzyloxyaminoethylphosphonsäurediethylester **6** sind die ethylenverbrückten Derivate analog der unter 2.3.3 vorgestellten Synthesesequenz gewonnen worden.

Der Versuch der Darstellung alkylkettensubstituierter Derivate wurde nicht unternommen.



Schema 2-12: *Synthese 2-(4,4-dialkyl- bzw. 4,4-diaryl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl-phosphonsäurediethylester **9***

Tabelle 2-2: *Hergestellte C<sub>2</sub>-kettenverbrückte-Isoxazolidinone*

<b>9</b>	R
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	Phenyl

Die Überführung der heterocyclischen Zielverbindungen in wasserlösliche Derivate ist Gegenstand von Abschnitt 2.5.

## 2.3.9 Analytik der freien Hydroxamsäuren

In den IR-Spektren der freien Hydroxamsäuren **4** fällt neben den bereits genannten Merkmalen auch die Absorptionsbande für die P-O-Doppelbindung (P=O) auf, die üblicherweise Werte zwischen 1290 und 1210  $\text{cm}^{-1}$  annimmt und bei der Verbindung **4g**, wie in Abb. 2-4 zu sehen ist, bei 1219  $\text{cm}^{-1}$  liegt. In der Regel ist für die P-O-Einfachbindung der Organophosphonate eine ebenfalls ausgeprägte, scharfe Bande bei 1025  $\text{cm}^{-1}$  zu finden.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der freien Hydroxamsäuren sind einige Besonderheiten zu ersehen, auf die am Beispiel von Verbindung **4c** hingewiesen werden soll (Abb. 2-6).

Auffällig ist der Signalsatz für die dem Chloratom benachbarte Methylengruppe (g). Es handelt sich um ein doppeltes Dublett, welches als AB-System zu interpretieren ist. Die magnetischen Inäquivalenz beider Protonen wird durch das chirale Zentrum verursacht. Infolge der Chiralität wird die Umgebung der Substituenten diastereotop.

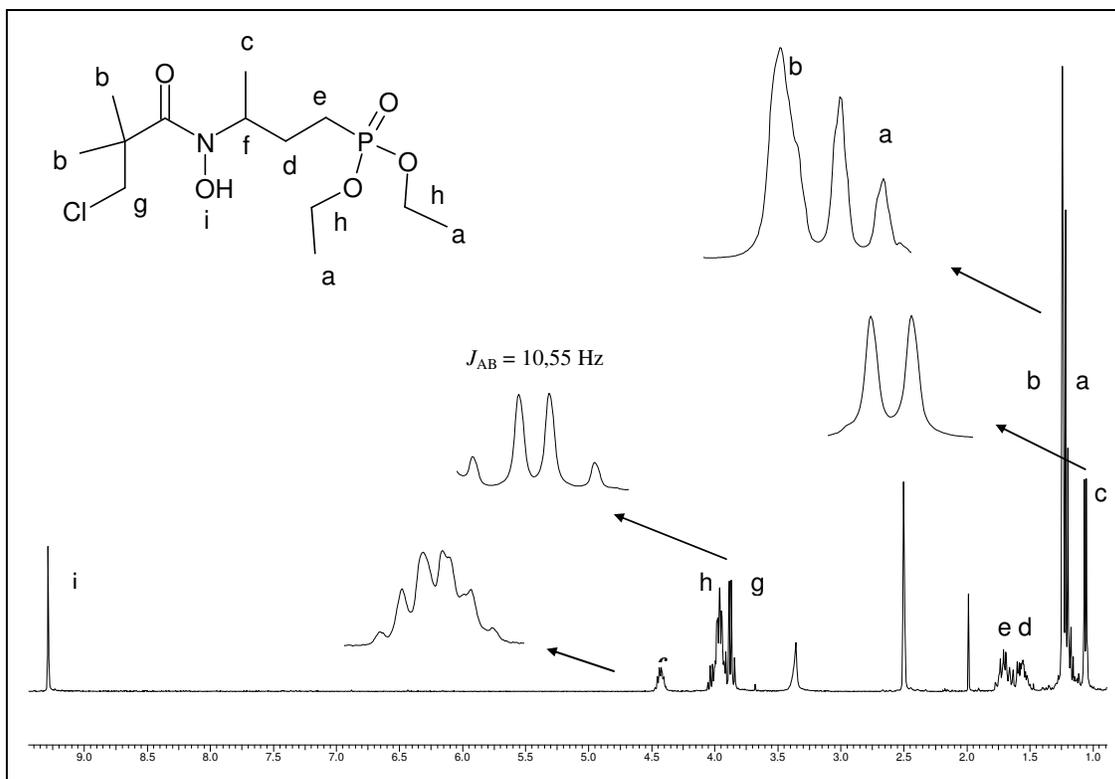


Abb. 2-6:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **4c** in  $\text{DMSO-d}_6$

Typisch für die Phosphonsäurediethylester-Gruppe ist das durch die  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplung bedingte Multipllett der Methylenprotonen (*h*) bei 4,11-3,92 ppm sowie das Tripllett der Methylgruppen (*a*). Dieses überlappt mit dem Singulett gleicher Intensität (6H) der beiden Methylgruppen (*b*) des Acylrests. Die oben genannte  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplung bedingt auch die Aufspaltung der zum Phosphoratom benachbarten Methylenprotonen (*d* und *e*) zum Multipllett. Bei 4,48-4,37 ppm ist der nicht aufgelöste Signalsatz für das Methinproton als sog. Pseudosextett zu erkennen (*f*). Bei Betrachtung seiner vicinalen Protonen ist der Signalsatz als Tripllett eines Quartetts (tq) aufzufassen.

Beispielhaft für die freien Hydroxamsäuren ist in Abb. 2-7 das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Substanz **4c** dargestellt.

Die in der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie üblichen  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplungen, die über bis zu drei und gegebenenfalls vier Bindungen detektierbar sind, lassen sich auch im vorliegenden Fall beobachten.

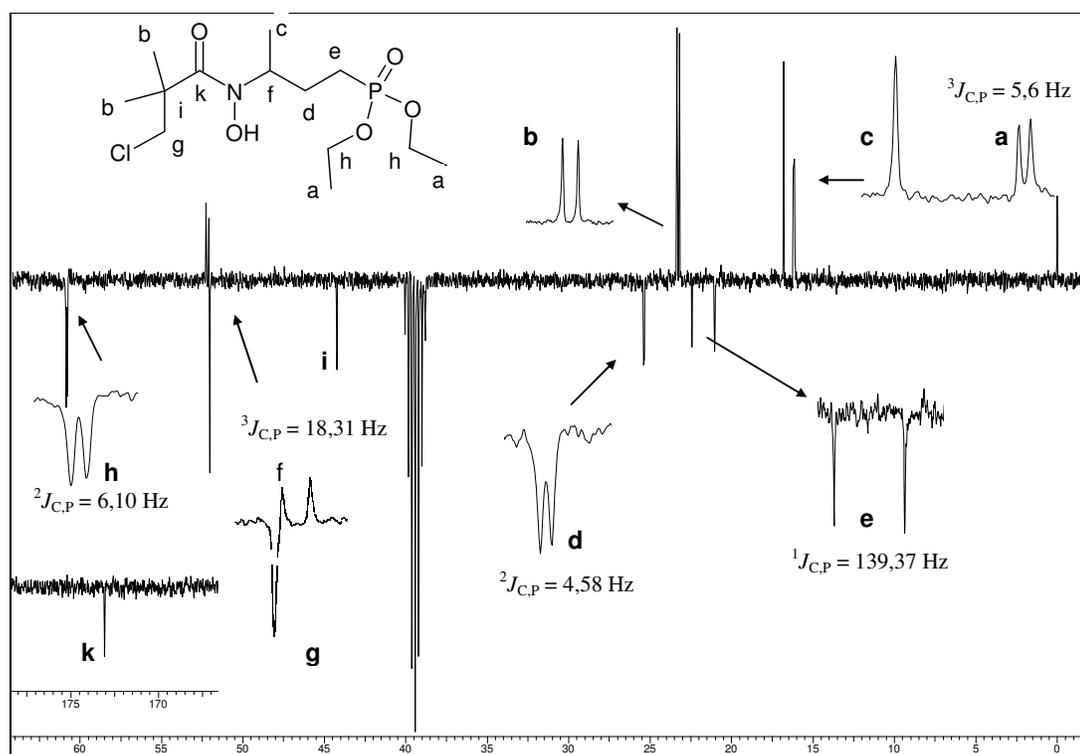


Abb. 2-7:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **4c** in  $\text{DMSO-d}_6$

Für das zum Phosphoratom  $\alpha$ -ständige Kohlenstoffatom (*e*) ist eine für direkte C-P-Bindung typische Kopplungskonstante ( $^1J_{\text{C,P}}$ ) von 139,37 Hz zu

ermitteln. Die beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen (*a*) des Phosphonsäurediethylesters erscheinen ebenso wie der Methin-Kohlenstoff (*f*), welches durch die Nachbarschaft zum entschirmenden Stickstoffatom tieffeldverschoben ist, aufgrund ihrer <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub>-Kopplung ebenfalls als Dublett. Ähnliches gilt für die Signalsätze der koppelnden (<sup>2</sup>J<sub>C,P</sub>) β-ständigen Methylen-Gruppen (*d* und *h*), wohingegen die zum Chloratom benachbarte Methylen- und die Methylgruppe in γ-Position erwartungsgemäß ein Singulett ergeben.

### 2.3.10 Analytik der Isoxazolidin-3-on-Derivate

Anhand der NMR-Spektren von Verbindung **5f** wird auf einige Besonderheiten der Isoxazolidinone hingewiesen.

In <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheinen die zum Phosphoratom β-ständigen Methylen- bzw. Methinprotonen (*c*, *d* und *e*) wegen der Kopplung mit den Nachbarprotonen und dem gleichzeitigen Einfluss der Wasserstoff-Phosphor-Kopplung (<sup>3</sup>J<sub>H,P</sub>) überlappend als Multipllett bei 1,58-1,82 ppm (s. Abb. 2-8).

Bei 4,92 ppm ist für die Methylenprotonen (*i*) des Heterocyclus ein doppeltes Dublett (*J*<sub>AB</sub> = 9,41 Hz) sichtbar. Dieses resultiert aus der eingeschränkten Beweglichkeit der vorliegenden Ringkonformation und infolge der räumlich anspruchsvollen Diphenylsubstitution in Ringposition 3, deren *Anisotropiekegel* die beiden Protonen möglicherweise unterschiedlich beeinflussen.

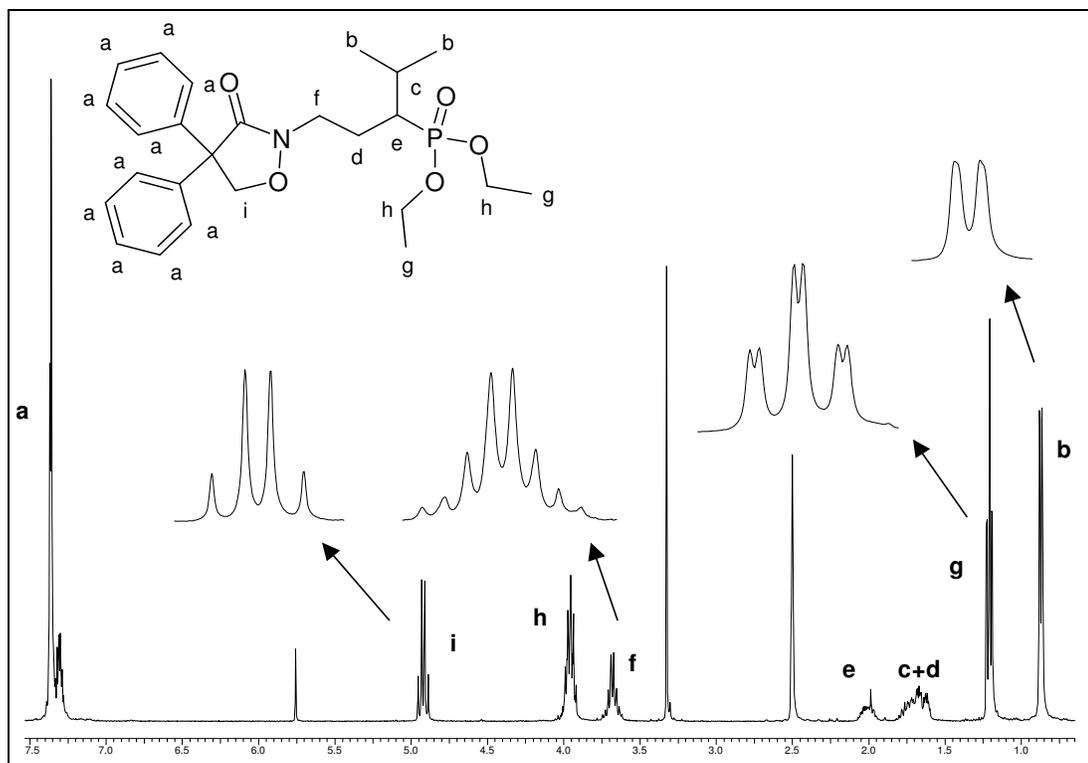


Abb. 2-8:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **5f** in  $\text{DMSO-}d_6$

Am Beispiel von Verbindung **5f** werden die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Isoxazolidin-3-one näher betrachtet. Die Methylengruppe des Heterocyclus ist gegenüber der freien Hydroxamsäure (s. Abb. 2-7) deutlich tieffeldverschoben bei 77,38 ppm als Singulett zu beobachten. Alle weiteren  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}$ -Gruppen sind in Dubletts aufgespalten, was wiederum mit der  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplung zusammenhängt. Auffällig ist, dass aufgrund diastereotoper Gegebenheiten des Moleküls (Chiralitätszentrum am  $\alpha$ -C-Atom) die beiden Methylgruppen des Isopropylsubstituenten (*a*) sowie die Methyl (*b*) - und Methylenkohlenstoffatome (*g*) des Phosphonsäurediethylesters als doppelter Signalsatz in Erscheinung treten. Das Dublett für das methinische  $\alpha$ -C-Atom (*m*) hat eine Kopplungskonstante  $^1J_{\text{C,P}} = 139,37$  Hz in erwartetem Bereich.

Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one

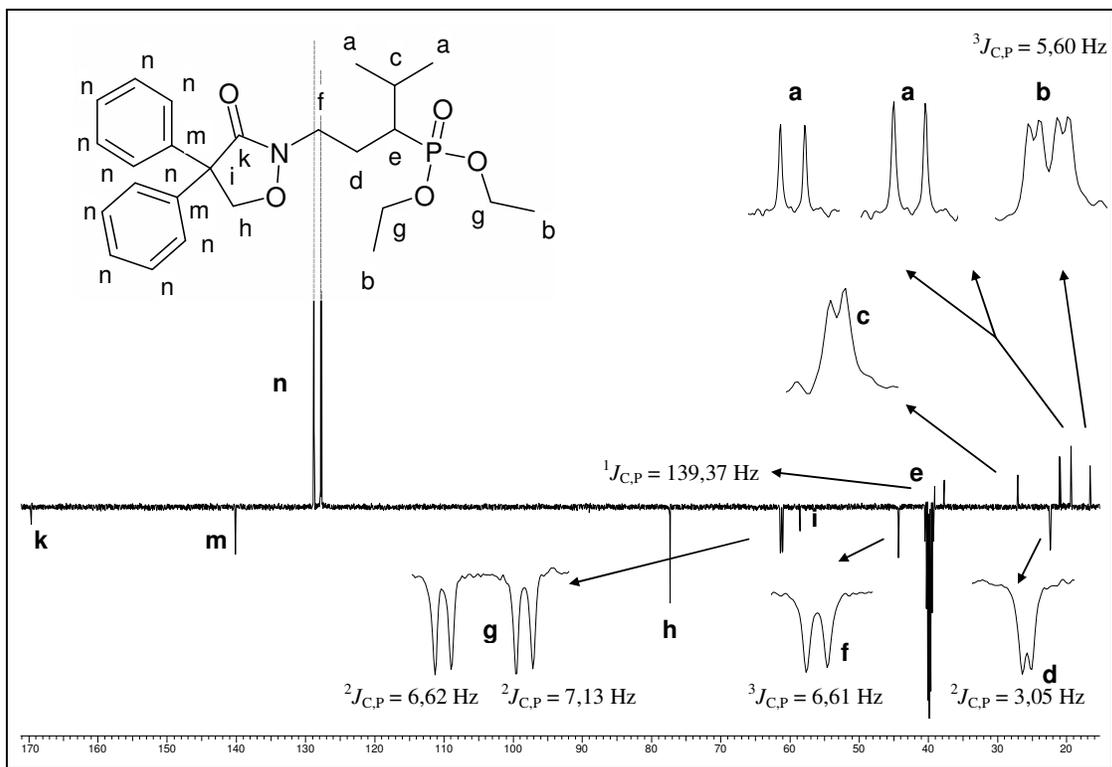


Abb. 2-9:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **5f** in  $\text{DMSO-}d_6$

## 2.4 Formale Ringerweiterung: Darstellung eines 1,2-Oxazin-3-on-Derivates

### 2.4.1 Syntheseplanung und Problemstellung

Es sollte der Versuch unternommen werden, den Isoxazolidin-Ring um eine Methylengruppe zu erweitern. Unter Beibehaltung der Funktionalität bzw. Stoffklasse wäre hierunter das 1,2-Oxazinan-3-on als sechsgliedrige, cyclische Hydroxamsäure zu verstehen.

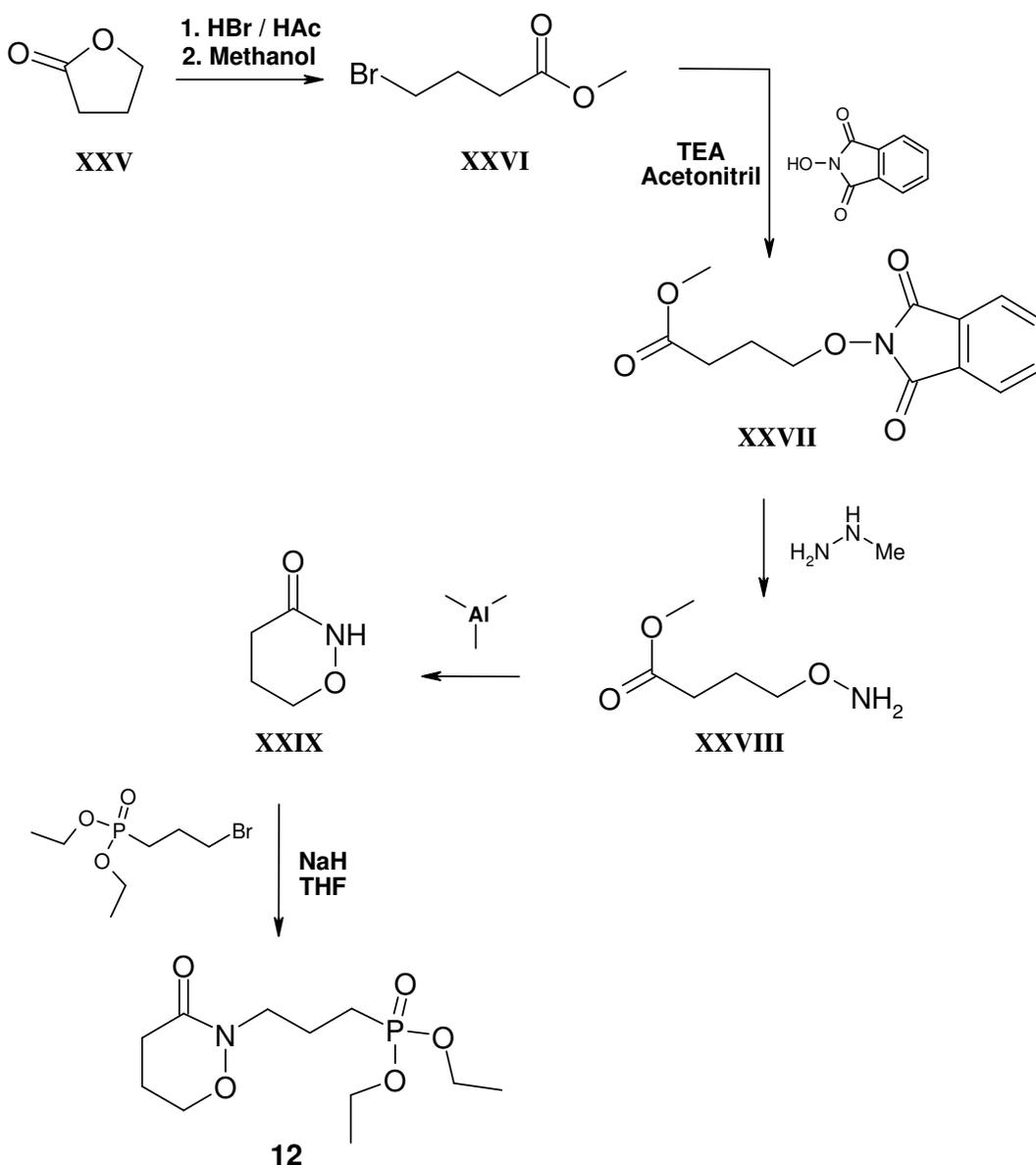
Nun galt es, eine am Stickstoffatom mit einer Alkylphosphonsäureester-Gruppierung substituiertes 1,2-Oxazinan-3-on zu erschließen. Hierzu wurde zunächst entsprechend der Synthesestrategie für die Isoxazolidin-3-one versucht, 3-Benzoyloxyaminopropylphosphonsäurediethylester mit 4-Brombuttersäurechlorid umzusetzen, um die benzylgeschützte Hydroxamsäure zu erhalten. Diese sollte dann im Anschluss nach erfolgter Abspaltung der Benzylgruppe zum 1,2-Oxazin-3-on cyclisiert werden. Die Zugabe von Triethylamin, die für die Hydroxamatbildung notwendig war, hatte jedoch die Dehydrohalogenierung der endständigen Bromsubstitution zur Folge. Daher ließ sich die ohnehin erschwerte Cyclisierung zum sechsgliedrigen Ring ausgehend von dem ungesättigten Alkylrest nicht erwirken, zumal dieser in Ermangelung der Konjugation zur Carbonylgruppe nicht im Sinne eines Michael-Akzeptors aktiviert vorlag.

Aus diesem Grunde wurde versucht, zunächst den unsubstituierten Heterocyclus aufzubauen, um ihn anschließend am Stickstoff zu alkylieren, wobei die konkurrierende *O*-Alkylierung in Kauf genommen wurde.

### 2.4.2 Synthese

Der Aufbau des 1,2-Oxazin-3-ons **XXIX** erfolgt in einer vierstufigen Synthesesequenz in Anlehnung an *Wolfe und Mitarbeiter*.<sup>69</sup> Hierbei dient käuflich erworbenes  $\gamma$ -Butyrolacton **XXV** als Ausgangsprodukt. Dieses wird mit Hydrogenbromid in Eisessig zum Rückfluss erhitzt, um anschließend die intermediär auftretende 4-Brombuttersäure nach Zugabe von Methanol zum 4-Brombuttersäuremethylester **XXVI** zu verestern. Zur Gewinnung des entsprechenden *O*-substituierten Hydroxylamins kam hier eine zweistufige

Synthesevariante zur Anwendung. Die Alkylierung von *N*-Hydroxyphthalimid unter Zusatz äquimolarer Mengen Triethylamins in Acetonitril ergab zunächst den entsprechenden Imidether **XXVII**, ein doppelt geschütztes Hydroxylamin. Die Phthalimid-Schutzgruppe wurde danach auf schonende Weise bei  $-10^{\circ}\text{C}$  einer Hydrazinolyse mit Methylhydrazin unterzogen\*, um so das gewünschte Produkt freizusetzen.



Schema 2-13: Darstellung des 3-(3-Oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)propylphosphonsäurediethylsters

\* Der vorliegende Methylester erforderte die Durchführung der sonst bei Raumtemperatur üblichen Hydrazinolyse unter Kühlung mittels einer Eis/Aceton-Mischung, um der Bildung eines Carbonsäurehydrazids vorzubeugen.

Im nachfolgenden Syntheseschritt fand der Ringschluss des  $\gamma$ -Aminoxybuttersäuremethylesters zum 1,2-Oxazinan-3-on **XXIX** statt. Dieser erfolgt unter Eiskühlung mit Trimethylaluminium in einer 2 M Lösung in n-Heptan, wobei zur Vervollständigung der Reaktion weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die überschüssige Base musste vorsichtig nacheinander mit Aceton und Wasser deaktiviert werden. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde der Oxazin-Ring als farbloses Öl erhalten, wobei die Ausbeute mit 40-45% niedriger ausfiel als beschrieben (65%)<sup>69</sup>.

Die Bildung von Amidien aus Estern und der entsprechenden Aminkomponente gelingt bei Verwendung von Trimethylaluminium unter milden Reaktionsbedingungen<sup>70</sup>. Hierbei reagiert die endständige O-Alkylhydroxylamingruppe mit Trimethylaluminium unter Freisetzung von Methangas. Das entstandene Aluminiumamid besitzt am Stickstoffatom eine größere Nukleophilie, so dass es leicht und in guten Ausbeuten mit dem Methylester zur Reaktion gebracht werden kann.

Der sich anschließende Syntheseschritt umfasste die Alkylierung des Heterocyclus an Ringposition 2. Um die Deprotonierung und die Erhöhung der Nukleophilie des Stickstoffatoms herbeizuführen, wurde der Oxazinan-Ring unter Eiskühlung mit Natriumhydrid in wasserfreiem THF versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wurde 3-Brompropylphosphonsäurediethylester hinzugefügt, um über die Alkylierung an Ringposition 2 die Zielverbindung **12** zu erhalten. Zur Abtrennung vom O-alkylierten Nebenprodukt bedurfte es nach erfolgter Aufarbeitung einer säulenchromatographischen Reinigung (Schema 2-13).

#### 2.4.3 Analytik des 3-(3-Oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)-propylphosphonsäurediethylesters

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des 1,2-Oxazin-3-on-Derivates (Abb. 2-10) sind die drei Signalsätze der Methylengruppen (*c*, *d* und *f*) des Oxazin-Rings zu erkennen, wobei das Triplett (*f*) aufgrund der Nachbarschaft zum Sauerstoff tieffeldverschoben ist und zudem mit den Methylen-Protonen (*g*) des Phosphonsäurediethylesters bei 4,03-3,92 ppm überlappt. Das Signal der  $\beta$ -ständigen Protonen (*c*) spaltet aufgrund wenig differierender

Kopplungskonstanten  $^1J = 6,94$  Hz und  $^2J = 7,25$  Hz zum Quintett\* auf. Die genannten Kopplungskonstanten finden sich für die Signalsätze der Protonen *f* und *d* wieder.

Während die zum Stickstoff benachbarte Methylgruppe erwartungsgemäß als Tripletts erscheint, ist infolge von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplungen für die  $\alpha$ - und  $\beta$ - $\text{CH}_2$ -Gruppen ein Multiplett zu beobachten.

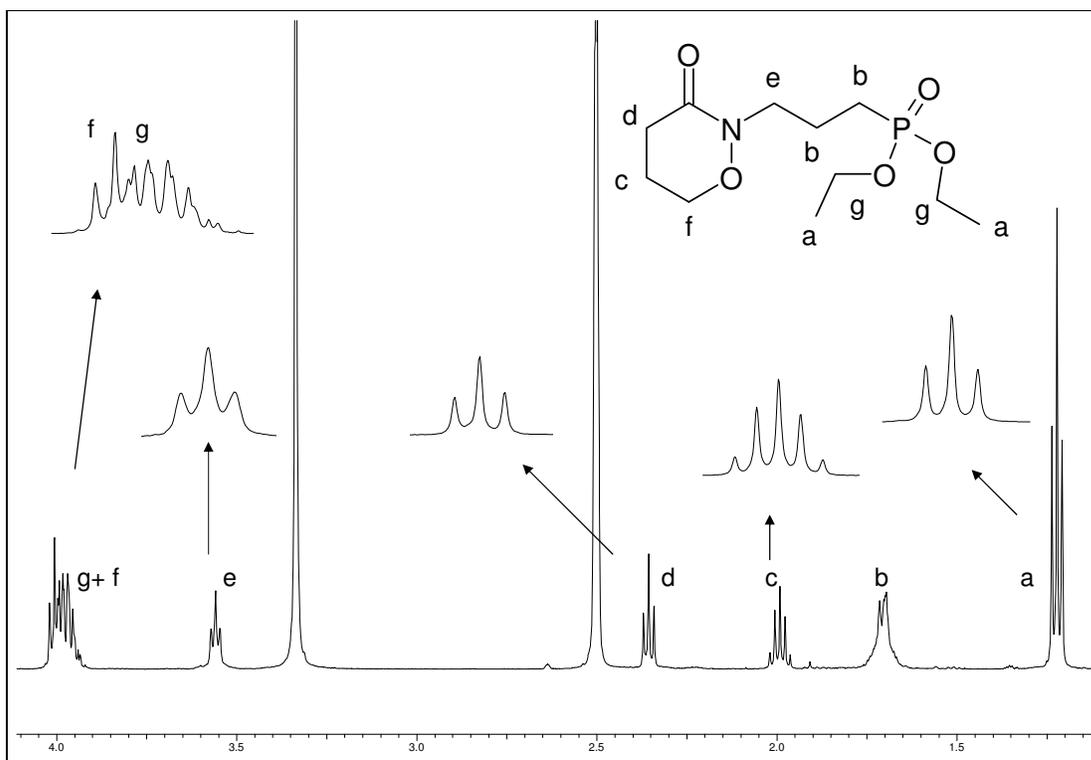


Abb. 2-10:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **12** in  $\text{DMSO-}d_6$

Dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sind neben den zu erwartenden Singulettensignalen der  $\text{CH}_2$ -Gruppen (*d*, *e* und *g*) des Oxazins, von denen  $\text{C}_g$  durch die Nachbarschaft zum Sauerstoff mit 68,92 ppm deutlich tieffeldverschoben ist, und des Carbonylkohlenstoffs (*i*) bei 170,17 ppm die charakteristischen Merkmale der Alkylphosphonsäurediethylester zu entnehmen. Das  $\alpha$ -C-Atom zeigt die typische C-P-Kopplung in einem Dublett mit der Kopplungskonstanten  $^1J_{\text{C,P}} = 140,9$  Hz. Aufgrund der  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplung über zwei oder drei Bindungen ist für die beiden tieffeldverschobenen ( $^2J$  bzw.  $^3J$ ) O- bzw. N-ständigen  $\text{CH}_2$ -Gruppen (*f* und *h*) sowie für das C-Atom *c* ( $^2J$ )

\* Eine hinreichend große Differenz der beiden Kopplungskonstanten ( $^1J > ^2J$ ) und eine höhere Auflösung würden ein Tripletts vom Tripletts (tt) erkennen lassen.

## Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one

ebenfalls eine Aufspaltung zu beobachten. Schließlich sei auch noch das Dublett ( $^3J$ ) des primären C-Atoms (*a*) im hohen Feld bei 16,64 ppm erwähnt.

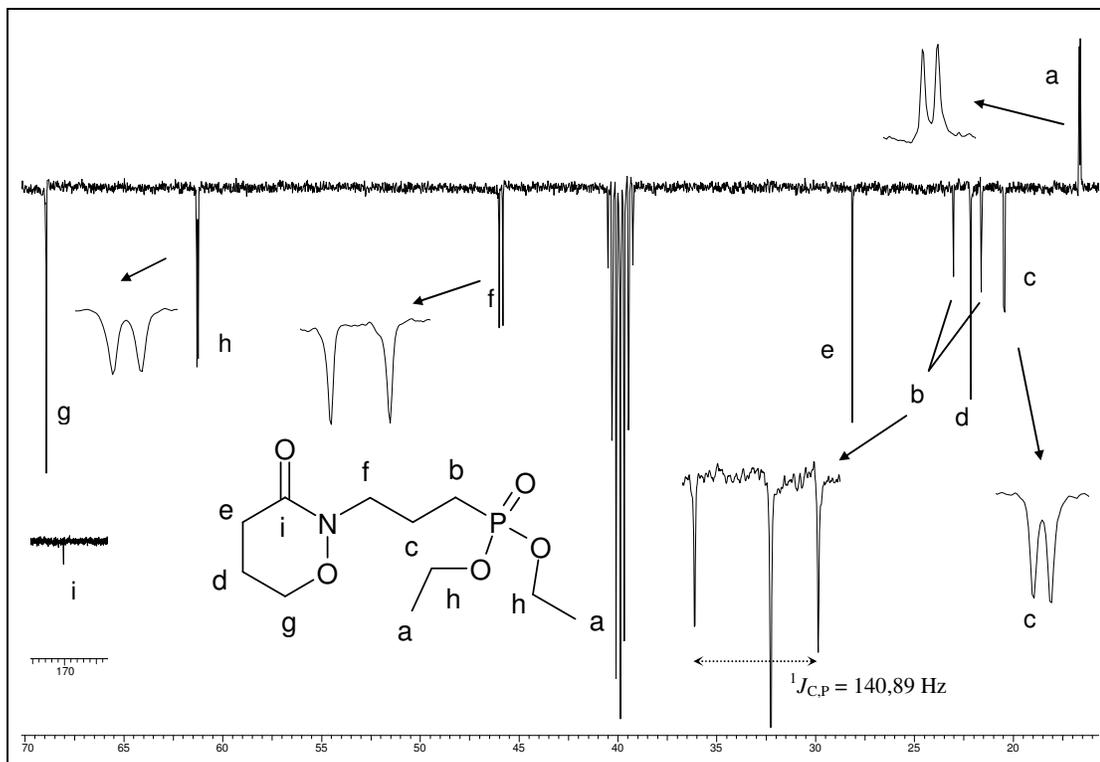


Abb. 2-11:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **12** in  $\text{DMSO-}d_6$

## 2.5 Spaltung des Phosphonsäureesters und Überführung der freien Phosphonsäuren in Salze

### 2.5.1 Einleitung

Im Gegensatz zu Carbonsäureestern zeichnen sich Phosphonsäureester durch hohe hydrolytische Beständigkeit aus. Die Hydrolyse erfordert folglich mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluss in konz. Salzsäure bzw. 48%iger Bromwasserstoff-Lösung. Da die vorliegenden Isoxazolidin-3-one diesen Bedingungen nicht unterworfen werden konnten, war einer schonenderen Methode der Vorzug zu geben. Die Spaltung der Phosphonsäureester erfolgte mit Trimethylsilylbromid in absolutem Dichlormethan und anschließender Hydrolyse der Bis(trimethylsilyl)phosphonsäureester mit Wasser, um zu den freien Phosphonsäuren zu gelangen<sup>71</sup>.

Es stellte sich jedoch heraus, dass die erhaltenen Phosphonsäuren hygroskopisch waren. Sie fielen als voluminöse Schäume an, welche sich bei Luftkontakt sofort in ein Öl verwandelten.

Somit war eine zufriedenstellende Elementaranalyse und Charakterisierung nicht möglich. Um diesem Problem zu begegnen und gleichzeitig die Wasserlöslichkeit der Zielverbindungen zu erhalten, galt es, die Phosphonsäuren in Salze zu überführen.

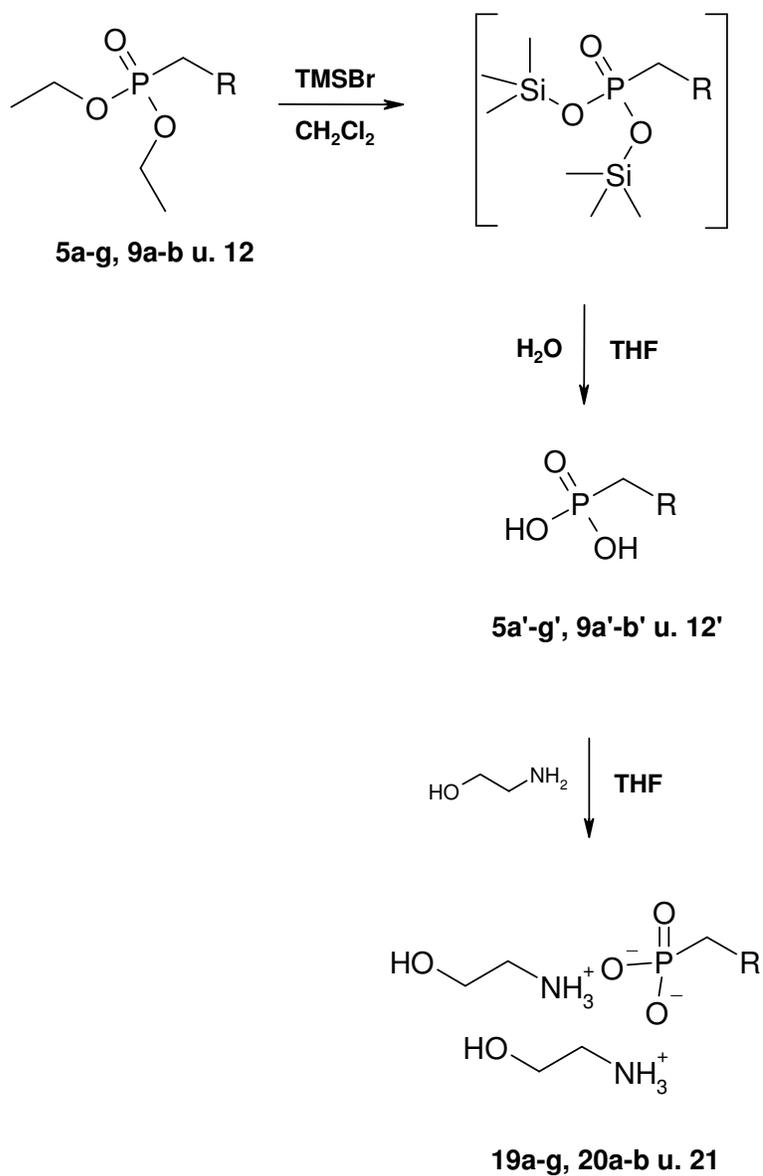
### 2.5.2 Überführung der Phosphonsäurediethylester in Diethanolammoniumsalze

Wie Untersuchungen von *Kaula* an Fosmidomycin-Derivaten zeigten, eignet sich Ethanolamin als Base zur Bildung stabiler, nicht hygroskopischer Diethanolammoniumsalze.<sup>44</sup> Hierzu wird die Phosphonsäure in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise mit einem dreifachen Überschuss\* an Ethanolamin versetzt. Ein verzögert einsetzender weiß-gelber Niederschlag indiziert die Salzbildung. Weiteres zweistündiges Rühren und die Lagerung bei -18°C über Nacht dient zur Vervollständigung der Niederschlagsbildung.

---

\* Dreifacher Überschuss pro Säureäquivalent, d. h. insgesamt sechs Äquivalente Ethanolamin

## Darstellung 2-phosphonoalkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one



Schema 2-14: Umwandlung der Phosphonsäurediethylester in Diethanolammonium-Salze

## 2.5.3 Analytik der Bis(hydroxyethylammonium)phosphate

Am Beispiel des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von Verbindung **20a** soll auf die Besonderheiten der Diethanolammonium-Salze hingewiesen werden.

Deutlich zu erkennen sind die Triplet-Aufspaltungen der beiden Methylenprotonen (*c* und *e*) des Ethanolamin, welches als Ethanolammoniumion das Kation des Salzes darstellt. Neben dem augenscheinlichem Dacheffekt geben die identischen Kopplungskonstanten ( $^3J = 5,11 \text{ Hz}$ ) Aufschluss über ihre Nachbarschaft in der Molekülstruktur. Die zum heterocyclischem Stickstoff benachbarten  $\beta$ -Protonen (*d*) koppeln sowohl mit den Nachbarprotonen wie auch mit dem Phosphoratom. Hieraus resultiert ein doppeltes Triplet bzw. ein in diesem Fall ein Multiplett. Die zum Phosphoratom  $\alpha$ -ständigen Protonen (*b*) erscheinen erwartungsgemäß bei 1,67-1,47 ppm ebenfalls als Multiplett (Abb. 2-12).

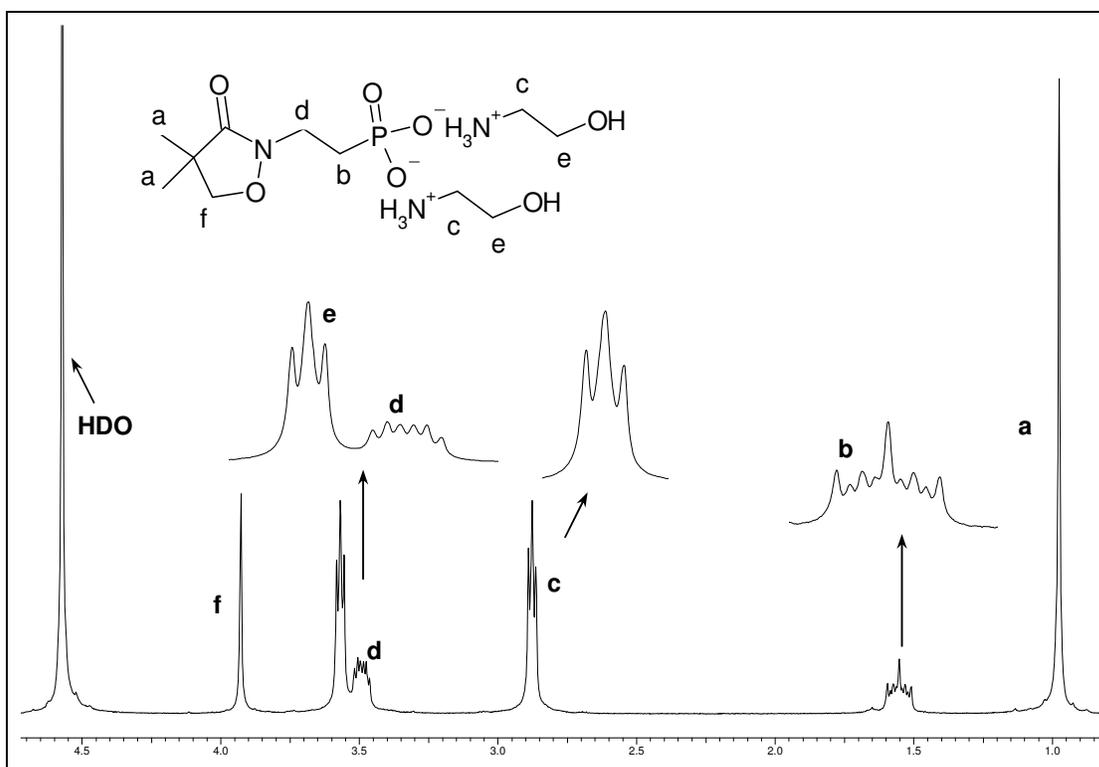


Abb. 2-12:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **20a** in  $\text{D}_2\text{O}$

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Salze beobachtet man, wie am Beispiel der Verbindung **19a** dargestellt ist (Abb. 2-13), die beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Ethanolamin-Komponente als Singulett bei 58,3 ppm (*g*) und 41,7 ppm (*c*). Für die drei Methylengruppen der Propylkette (*b*, *d* und *e*) erhält man, wie erwartet, drei Dublettaufspaltungen, wobei ähnlich dem Singulett obiger  $\text{CH}_2$ -Gruppe (*c*) diese ebenso tieffelverschoben bei 46,4 ppm erscheint. Das Dublett des  $\alpha$ -ständigen C-Atoms besitzt die für direkte  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplungen typische, hohe Kopplungskonstante ( $^1J_{\text{C,P}} = 130,21 \text{ Hz}$ ).

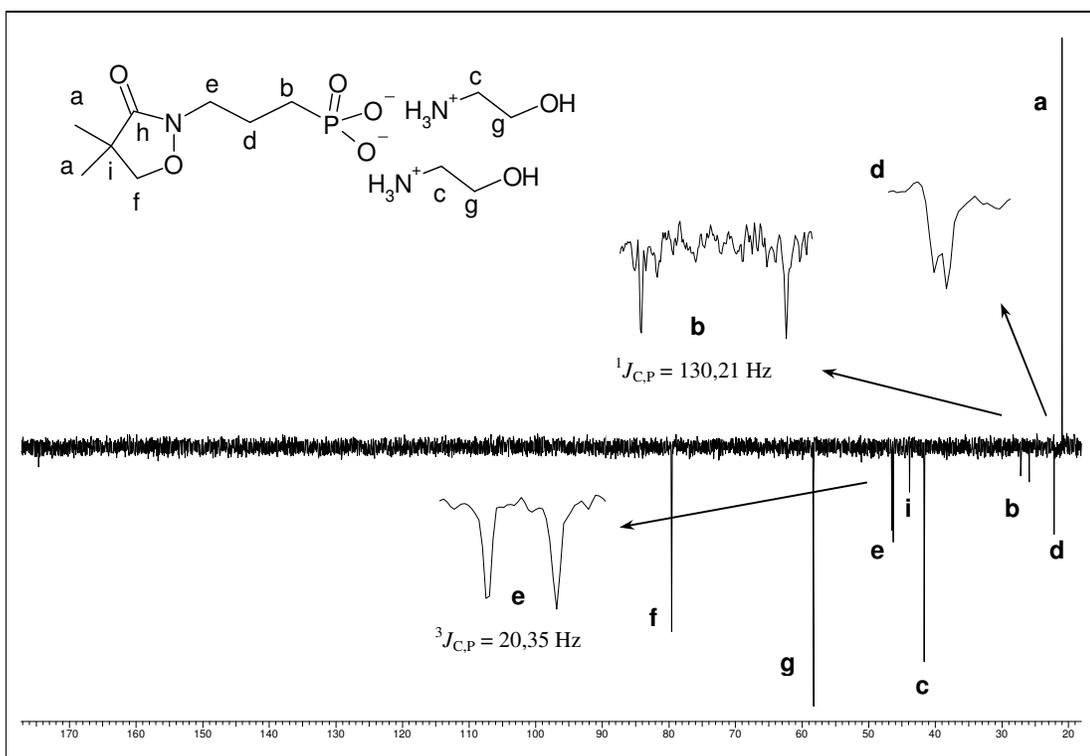


Abb. 2-13:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **19a** in  $\text{D}_2\text{O}$

### 3 Umlagerungsreaktion *N*-alkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one

#### 3.1 Einleitung und Literaturübersicht

Wie bereits in Abschnitt 2.3.10 erwähnt, ließ sich im Verlauf der Ringschlussreaktion der freien Hydroxamsäuren, welche über eine Methylengruppe mit der Phosphonatgruppe verknüpft sind, feststellen, dass anstelle des angestrebten Isoxazolidin-3-ons ein anderes Reaktionsprodukt resultierte. Die Daten aus infrarot- und kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen wichen, wie noch näher erläutert wird, in wesentlichen Merkmalen von denen der zu erwartenden Isoxazolidin-3-one ab. Weitergehende Untersuchungen führten zur Annahme einer ringaufweitenden Umlagerungsreaktion.

Als Beitrag zum Verständnis dieser Beobachtung soll an dieser Stelle zunächst ein kurzer Überblick über die Eigenschaften und Reaktivität der  $\alpha$ -Position von Alkylphosphonsäureestern gegeben werden.

##### 3.1.1 Reaktivität der $\alpha$ -Position von Alkylphosphonsäureestern

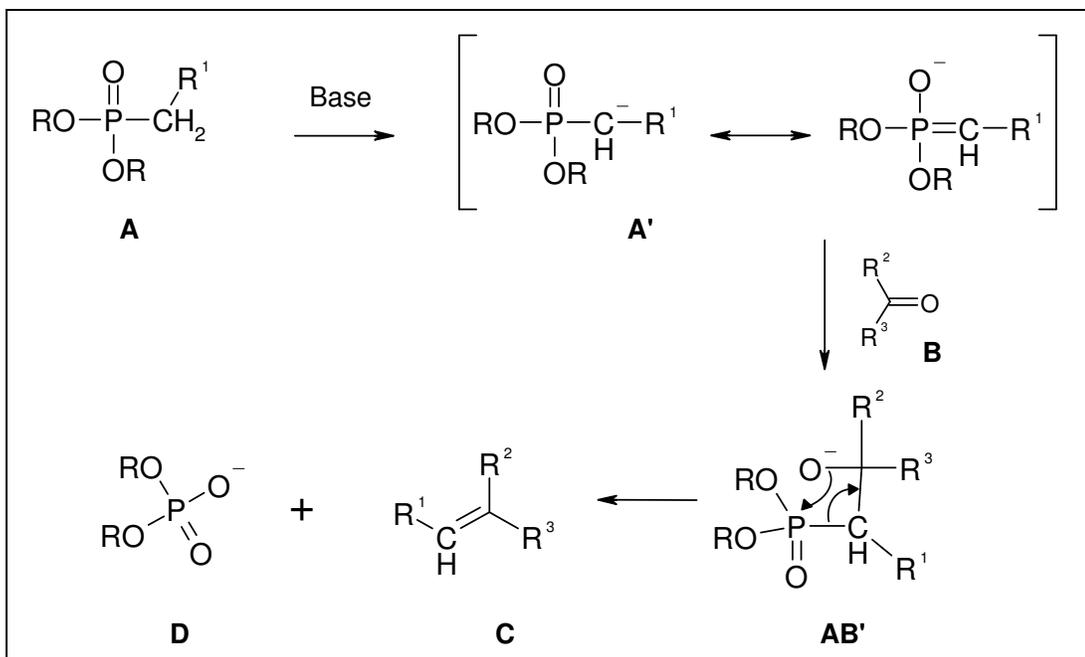
Die Methylengruppe in direkter Nachbarschaft zum Phosphonsäureester ( $\alpha$ -Position) wird durch den negativen induktiven wie auch mesomeren Effekt (-I und -M-Effekt) der P-O-Doppelbindung beeinflusst. Nach Abspaltung eines Protons wird die negative Ladung das resultierende Carbanions über die Phosphonat-Gruppierung delokalisiert. Dieser aktivierende Einfluss auf die benachbarte CH<sub>2</sub>-Gruppe äußert sich unter anderem in der Kondensationsfähigkeit der  $\alpha$ -Position mit Ketonen und Aldehyden.

Die beobachtete Reaktivität hat sich in der präparativen Chemie als außerordentlich nützlich erwiesen. Bei Alkylphosphonsäuredialkylestern handelt es sich nämlich um wertvolle Ausgangsverbindungen in der

sogenannten Carbonyl-Olefinierung\*. Zudem sind diese Edukte über die Michaelis-Arbuzov-Reaktion leicht zugänglich.

### 3.1.1.1 Horner-Emmons-Reaktion<sup>†</sup>

Zur Gewinnung von Alkenen haben *Horner und Mitarbeiter*<sup>73</sup> wie auch *Wadsworth und Emmons*<sup>74</sup> eine Synthesemöglichkeit unter Verwendung von Alkanphosphonsäureestern beschrieben. Diese werden nach basenvermittelter Deprotonierung an der  $\alpha$ -Position des Alkylphosphonats **A** in Analogie zur Aldol-Reaktion als carbanionisches C-Nukleophil an die Carbonyl-Funktion des Aldehyds bzw. Ketons **B** addiert. Die darauffolgende, intramolekulare Umlagerung liefert das gewünschte Alken (Schema 3-1). Diese konzertiert ablaufende Reaktion ist im einzelnen als Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung, gleichzeitige Phosphorylierung des intermediär entstandenen Alkoholats **AB'** und anschließende Eliminierung des Phosphat-Restes **D** unter Bildung des Alkens **C** zu verstehen. Ferner ist zu beachten, dass hierbei im Sinne einer Redox-Reaktion das Phosphoratom oxidiert, während die Carbonylgruppe formal betrachtet reduziert wird.



Schema 3-1: Horner-Emmons-Reaktion<sup>72</sup>

\* d. h. Umwandlung einer Carbonylgruppe (Aldehyd oder Keton) in eine C-C-Doppelbindung

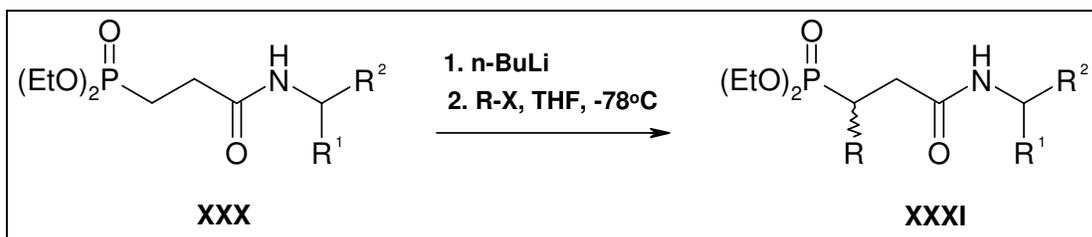
<sup>†</sup> Auch als modifizierte Wittig-, Wadsworth-Emmons- oder Wittig-Horner-Reaktion bezeichnet<sup>72</sup>

Angesichts der leichten Zugänglichkeit von Alkanphosphonsäureester besitzt die Horner-Emmons-Reaktion im Vergleich zur Wittig-Reaktion, welche die Alkensynthese unter Einsatz von Phosphor-Yliden beschreibt, einige Vorteile:

Die intermediär auftretenden deprotonierten Phosphonsäurediester sind, wie *Horner und Mitarbeiter* in vergleichenden Untersuchungen feststellen konnten, reaktiver als die bei der Wittig-Reaktion eingesetzten, aus Triphenylphosphin hervorgehenden Phosphor-Ylide.<sup>75</sup> Daher lassen sich zahlreiche Aldehyde und sogar Ketone mit entsprechenden Organophosphonaten unter milden Reaktionsbedingungen umsetzen, was bei Verwendung entsprechender Phosphonium-Ylide nicht gelingt. Zudem können die als Nebenprodukte anfallenden Phosphorsäuredialkylester-Anionen aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit aus dem Reaktionsgemisch besser abgetrennt werden als die bei der Wittig-Reaktion anfallenden, lipophilen Phosphanoxide. Wie die Wittig-Reaktion ist auch die Horner-Emmons-Reaktion stereoselektiv und liefert bevorzugt (*E*)-Alkene.<sup>72</sup>

### 3.1.1.2 Alkylierungsreaktion in $\alpha$ -Position

Die CH-Azidität der Alkanphosphonsäureester eröffnet ferner die Möglichkeit, in der  $\alpha$ -Position Alkylierungsreaktionen durchzuführen. Im Zusammenhang mit der diastereoselektiven Synthese chiraler  $\beta$ -Amidophosphonsäureestern beschrieben beispielsweise *Quirion und Mitarbeiter*<sup>76</sup> die Alkylierung der aktivierten Position nach Deprotonierung mittels einer starken organischen Base. Die Umsetzung des erhaltenen Carbanions mit dem entsprechenden Alkylhalogenid als Elektrophil ergab  $\alpha$ -alkylierte Produkte in guten Ausbeuten.

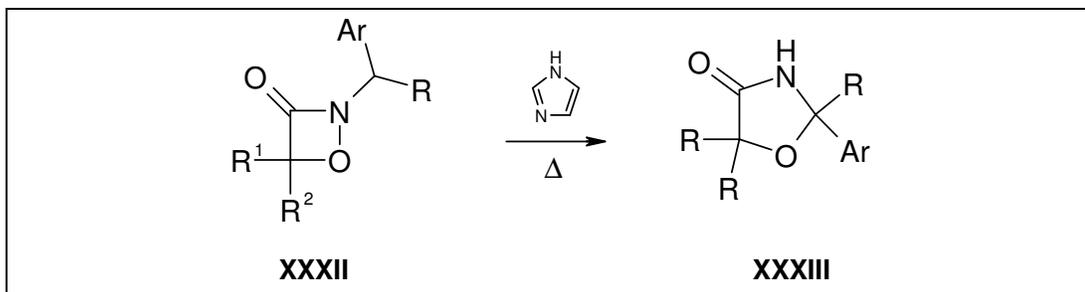


Schema 3-2: Beispiel für eine Alkylierungsreaktion in der  $\alpha$ -Position von Alkylphosphonaten **XXXI**<sup>76</sup>

### 3.1.2 Literaturübersicht ähnlicher Umlagerungsreaktionen

Die oben genannte Reaktivität bzw. die verhältnismäßig leichte Protonenabspaltung in  $\alpha$ -Position der Alkanphosphonsäureester erklärt ihre Bereitschaft, Umlagerungsreaktionen einzugehen.

Dazu gilt es zunächst den Charakter ähnlicher, bekannter Umlagerungsreaktionen zu betrachten. Die bei 1,2-Diazetid-3-onen beobachtete Ringaufweitungsreaktion in 1,3-Diazolidin-4-one<sup>77</sup> ähnelt der von *Geffken und Lauterbach* beschriebenen, Imidazol-katalysierten Ringaufweitung 4,4-diarylsubstituierter 2-Aryl- (Diaryl)methyl-1,2-oxazetid-3-one<sup>78</sup> in 1,3-Oxazolidin-4-one (Schema 3-3). Weitere Untersuchungen ergaben, dass sich dagegen 2-alkylsubstituierte 1,2-Oxazetid-3-one, sog. Oxa- $\beta$ -Lactame **XXXII**, mit Imidazol und Lithiumdiethylamid nicht umlagern ließen. Die Verwendung äquimolarer Mengen der sterisch gehinderten Base DBU\* ließ jedoch die ringaufweitende Umlagerungsreaktion erfolgreich verlaufen. Hierbei waren allerdings Rückflussbedingungen in Benzen erforderlich.<sup>79</sup>

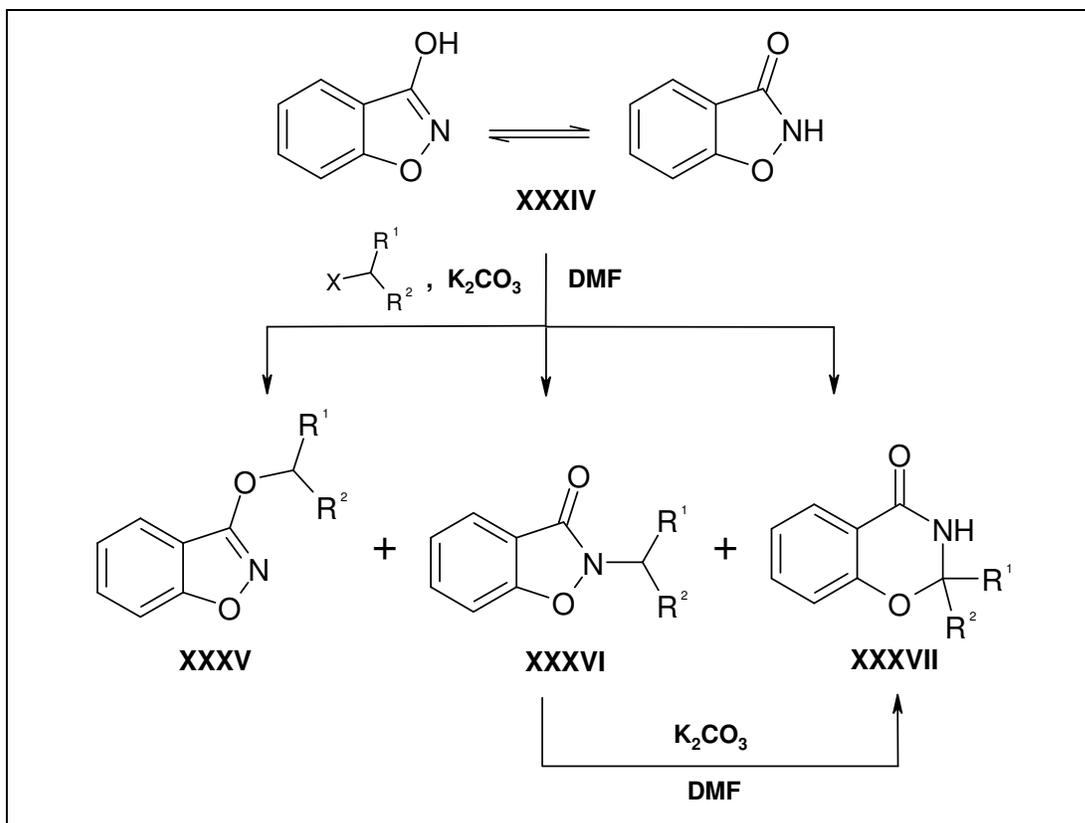


Schema 3-3: Imidazol-katalysierte Ringaufweitung von 1,2-Oxazetid-3-onen **XXXII**

Bei der Umsetzung von 3-Hydroxy-1,2-benzisoxazol mit verschiedenen Alkylierungsreagenzien beobachteten *Uno und Kurokawa* ebenfalls eine Umlagerung. Die basenkatalysierte Reaktion lieferte neben dem erwünschten 2-substituierten 1,2-benzisoxazolin-3(2*H*)-onen **XXXVI** die *O*-alkylierten Nebenprodukte **XXXV** und die aus **XXXVI** hervorgegangenen 1,3-Benzoxazin-4(2*H*)-one **XXXVII** (Schema 3-4).

\* 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), ein bicyclisches Amidin

**Umlagerungsreaktion *N*-alkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one**



Schema 3-4: Alkylierung von 3-Hydroxy-benzisoxazol und Umlagerung *N*-alkylierter 2-*H*-Benzisoxazolin-3-one<sup>80</sup>

## 3.2 Reaktionskontrolle und Analytik des Umlagerungsprodukts

### 3.2.1 Infrarotspektroskopische Untersuchung

Die infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle der Ringschlussreaktion, welche durch die tropfenweise Zugabe einer methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung eingeleitet wurde, verlief zunächst erwartungsgemäß. Wie dem IR-Spektrum von Verbindung **17c** zu entnehmen ist, weist die Carbonylbande bei  $1696\text{ cm}^{-1}$  auf die Bildung des Isoxazolidin-3-ons hin, während die Bande bei  $1643\text{ cm}^{-1}$  noch die Anwesenheit des Edukts, also der freien Hydroxamsäure, indiziert (Abb. 3-1).

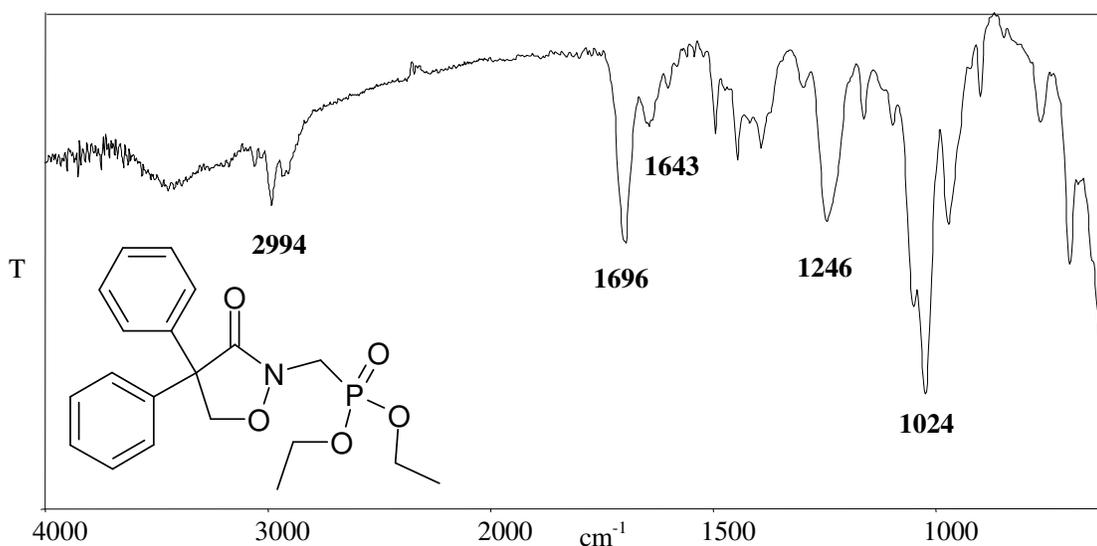


Abb. 3-1: IR-Spektrum der Verbindung **17c**

Nach beendeter Basenzugabe und weiterem Rühren über Nacht ließ sich im IR-Spektrums eine deutlich bathochrome Verschiebung der Carbonylbande beobachten (Abb. 3-2). Diese intensive Absorption bei  $1670\text{ cm}^{-1}$  gab Anlass zur Annahme, dass entweder eine Ringöffnung oder eine Ringaufweitung eingetreten sein musste. Darüber hinaus ist eine Absorptionsbande bei  $3194\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, die auf die Anwesenheit einer NH- bzw. OH-Gruppierung hinweist.

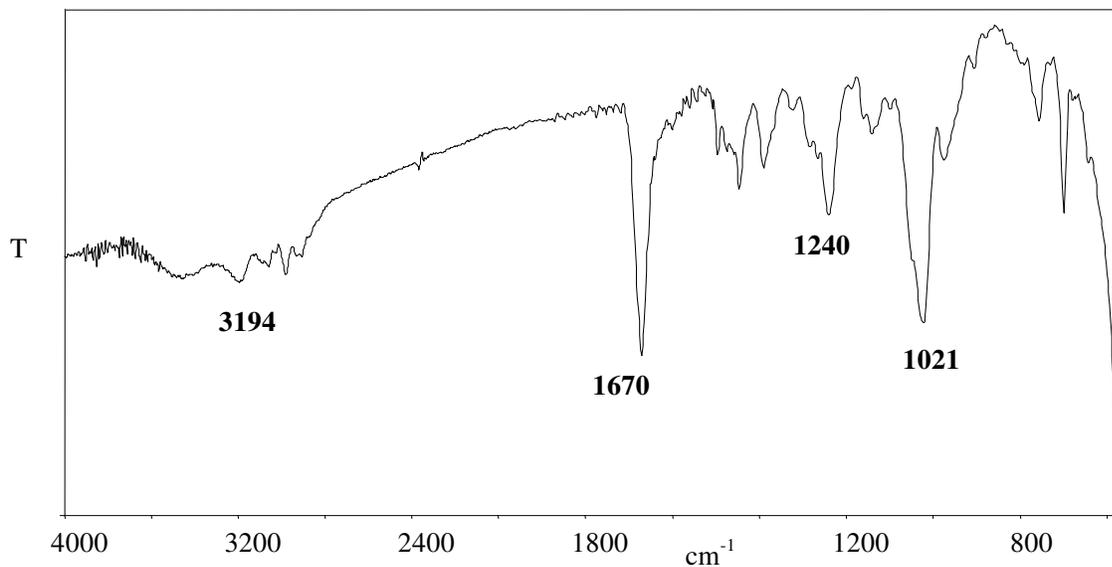


Abb. 3-2: IR-Spektrum der Verbindung **18**

In Anbetracht der Tatsache, dass sechsgliedrige Lactame eine Carbonyl-Absorptionsbande bei ca. 1670 cm<sup>-1</sup> aufweisen und ähnliche Umlagerungsreaktionen im basischen Medium (s.o.) bereits beschrieben wurden, galt es, die nachfolgenden kernresonanzspektroskopischen Daten auf die Übereinstimmung mit dem Strukturvorschlag (Abb. 3-3) zu überprüfen.

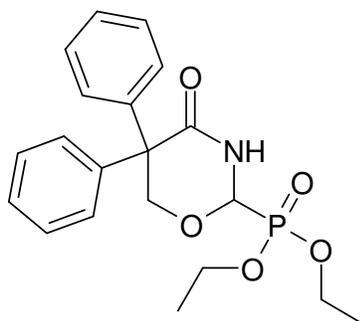


Abb. 3-3: Strukturvorschlag zum Umlagerungsprodukt **18**

### 3.2.2 Kernresonanzspektroskopische Untersuchung

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Umlagerungsproduktes **18** (Abb. 3-4) lassen sich die Signale wie folgt zu erklären: Auffällig ist das Singulett bei 8,67 ppm, welches dem Proton am Stickstoffatom in Ringposition 3 (*NH*) zuzuordnen ist. Bestätigt wurde dies durch ein weiteres  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment, bei dem die Probelösung zuvor mit  $\text{D}_2\text{O}$  versetzt wurde. Die Abwesenheit dieses Signals belegt das Vorhandensein eines sog. austauschbaren Protons.

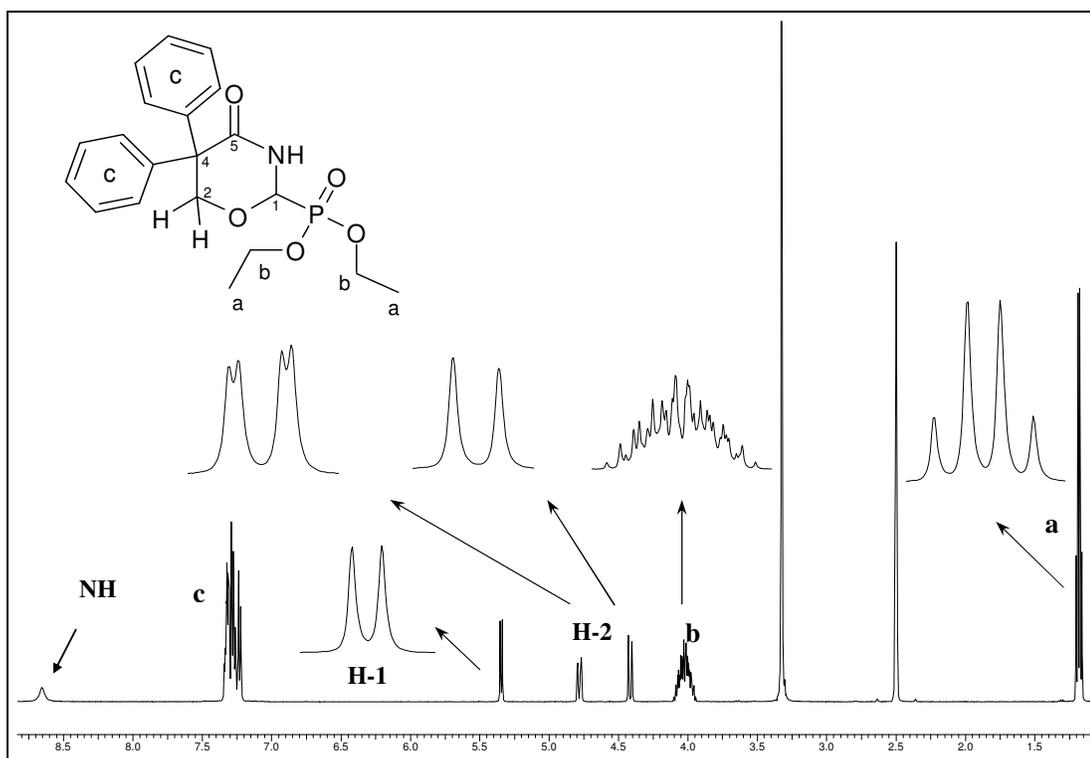


Abb. 3-4: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Umlagerungsproduktes **18** in  $\text{DMSO-}d_6$

Zu beachten sind ferner drei Signalsätze zwischen 4,4 und 5,4 ppm mit einer Intensität von jeweils 1H. Bei 5,35 ppm ist eine Dublett-Aufspaltung erkennbar, welche durch das Proton **H-1** infolge der Kopplung mit dem benachbarten **NH**-Proton hervorgerufen wird. Infolge der starren Ringkonformation des 1,3-Oxazinan-3-ons ergeben die beiden Methylenprotonen **H-2** ebenfalls jeweils eine Signalaufspaltung, wobei das Dublett bei 4,79 ppm zudem, bedingt durch das diastereotope Verhalten, doppelt erscheint.

An dieser Stelle möge auch die zunächst ungewöhnlich erscheinende Multiplizität des Signals bei 1,18 ppm für die Methylgruppe (*a*) des Phosphonsäurediethylesters erläutert werden. Es erscheint als Quartett, ist jedoch als ein durch die Überlagerung zweier Triplets zustande gekommener Signalsatz zu verstehen. Hierbei stimmt die Differenz der chemischen Verschiebung zufällig mit der Kopplungskonstanten ( $J_{\text{H,H}} = 7,0$  Hz) der jeweiligen Signale überein.

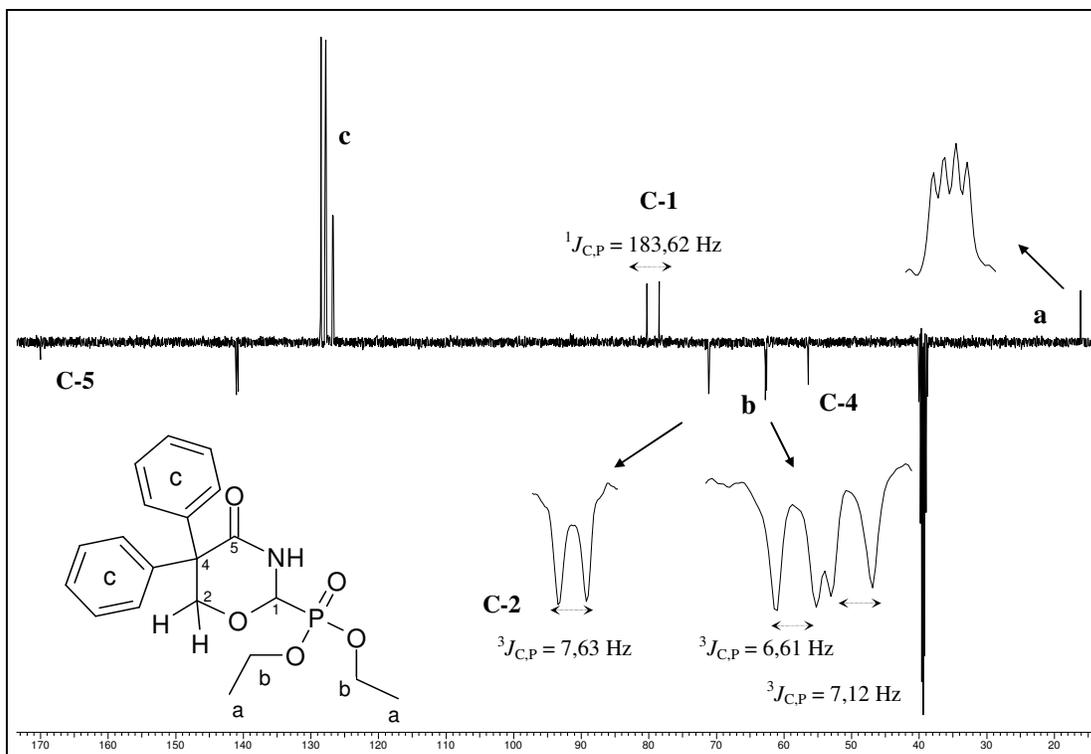


Abb. 3-5: Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Umlagerungsproduktes **18** in  $\text{DMSO-}d_6$

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 3-5) ist bei 79,4 ppm deutlich das Signal des tertiären, methinischen Kohlenstoffatoms **C-1** zu erkennen, dessen ausgeprägte Tieffeldverschiebung durch die drei benachbarten Heteroatome (O, N und P) verursacht wird. Die Nachbarschaft zum Phosphoratom wird ferner durch die erwartungsgemäß hohe Kopplungskonstante ( $^1J_{\text{C,P}} = 183,62$  Hz) indiziert. Die Methylengruppe **C-2** koppelt über drei Bindungen ebenfalls mit dem kernresonanzspektroskopisch aktivem Phosphoratom.

Im HMQC-Spektrum (Abb. 3-6), welches direkte  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Verknüpfungen anzeigt, korreliert das Methinproton **H-1** mit dem Dublett des tertiären

Kohlenstoffatoms **C-1** bei 79,4 ppm. Dem HMBC-Spektrum (Abb. 3-7) sind die  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationen über zwei und drei Bindungen zu entnehmen. Hierbei ist für die Methylenprotonen **H-2** die Korrelation zum Carbonylkohlenstoffatom **C-5**, zum quartären **C-4**, zu **C-1** und zu den quartären Kohlenstoffatomen der Phenylgruppen erkennbar.

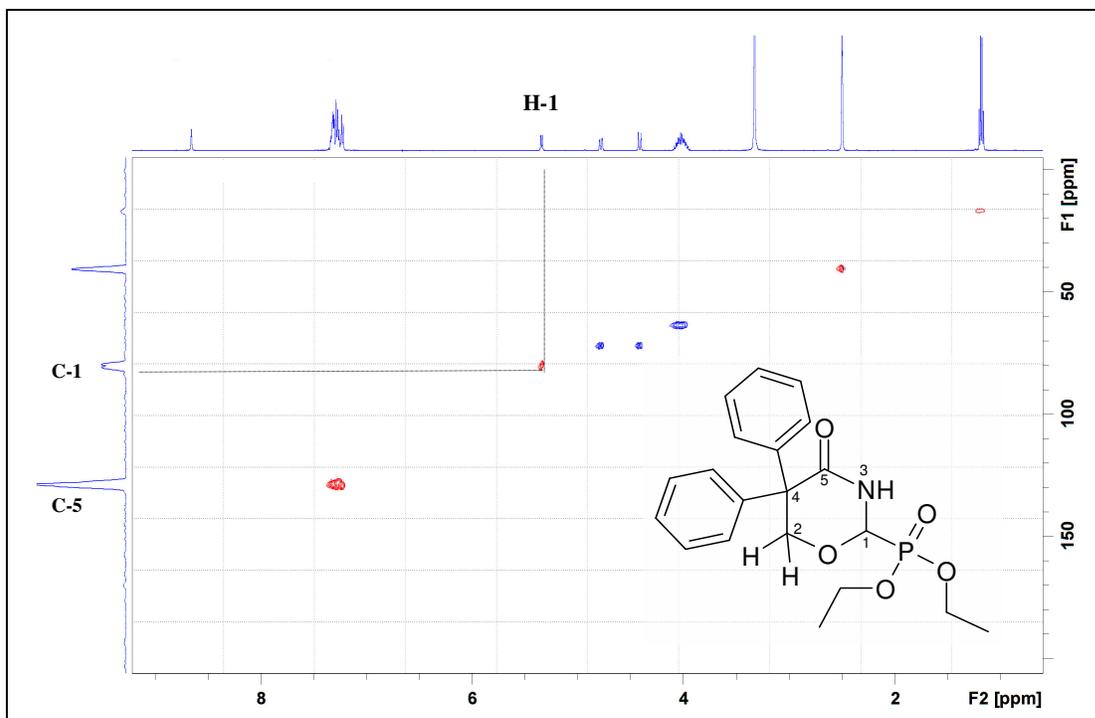


Abb. 3-6: HMQC-Spektrum des Umlagerungsproduktes **18** in DMSO- $d_6$

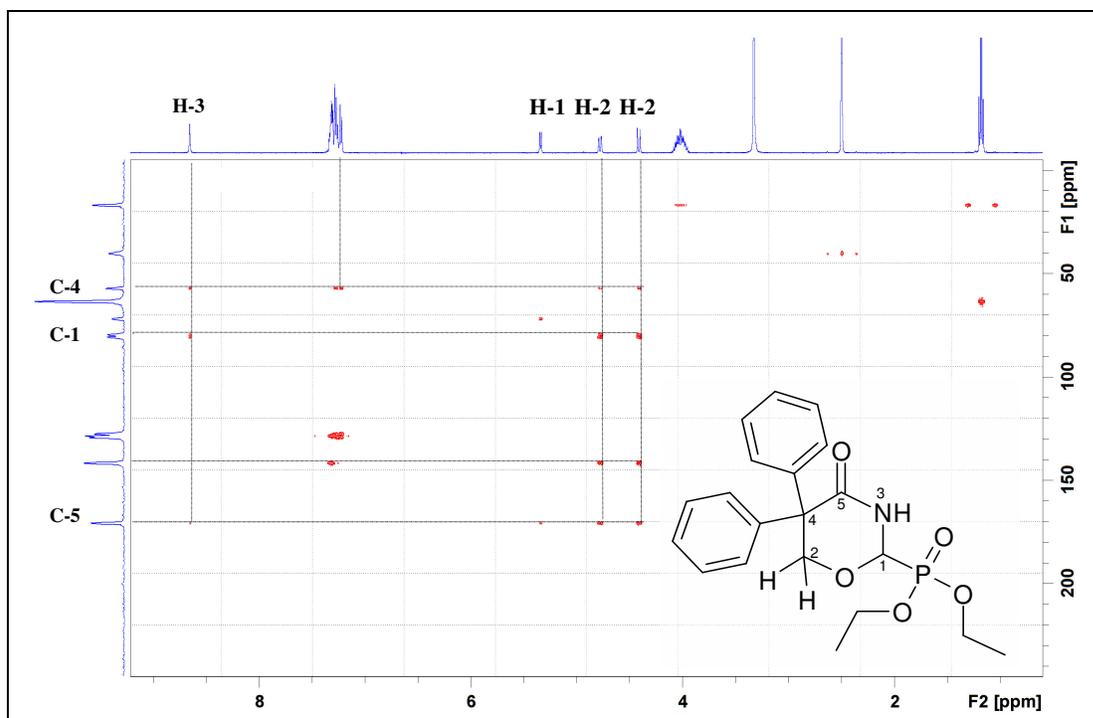


Abb. 3-7: HMBC-Spektrum des Umlagerungsproduktes **18** in DMSO- $d_6$

Letztlich lieferte die kristallographische Untersuchung der Verbindung **18** einen eindeutigen Beweis für die Richtigkeit des Strukturvorschlags (s. Abb. 3-3).

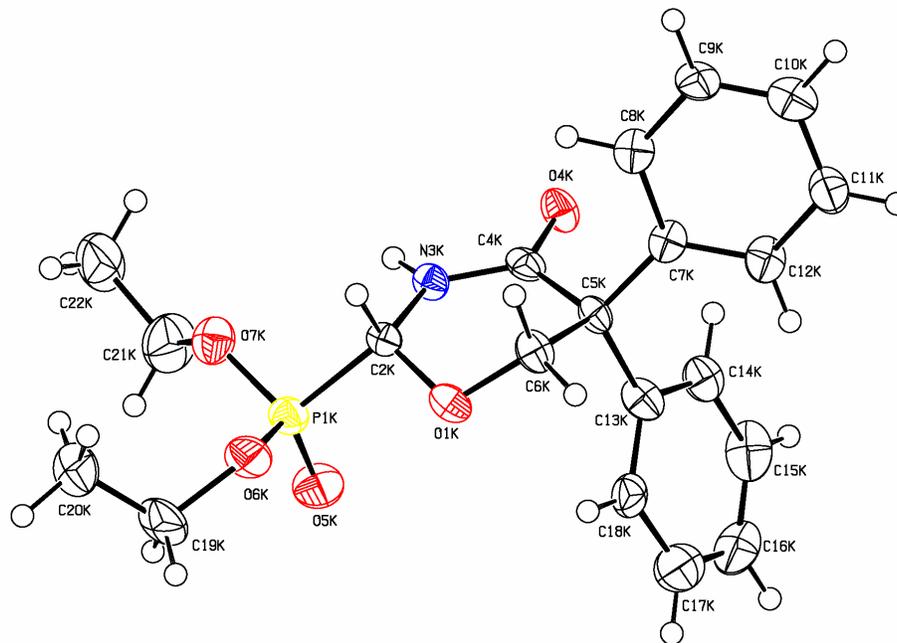
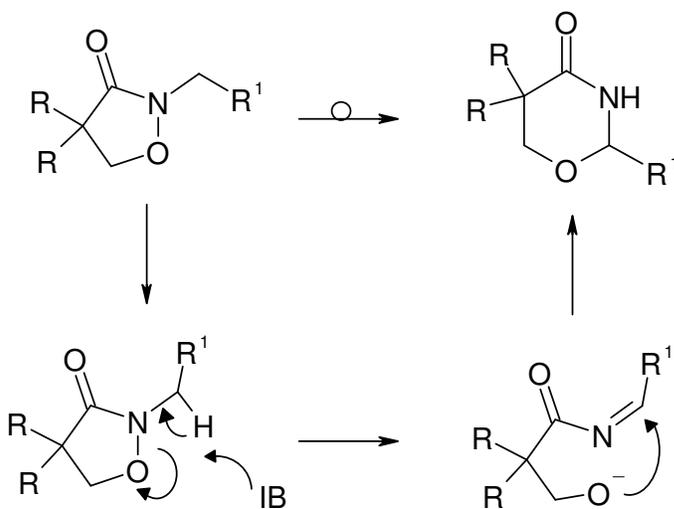


Abb. 3-8: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **18**  
(Diamond-Visual Crystal Structure)

### 3.2.3 Mechanistische Betrachtung der Umlagerungsreaktion

Die Umlagerungsreaktion ist, wie auch *Geffken und Lauterbach* vorschlugen (s. S. 75), als intramolekular ablaufende Oxidoreduktion anzusehen. Nach basenvermittelter Abstraktion eines Protons von der  $\alpha$ -Position bewirkt der elektronenschiebende Effekt des entstandenen Carbanion eine heterolytische Spaltung der N-O-Bindung. Das intermediär auftretende Alkoholat addiert an das elektrophile Kohlenstoffatom des Azomethins, woraus schließlich das 1,3-Oxazinan-4-on hervorgeht. Hierbei wird das Stickstoffatom der cyclischen Hydroxamsäure zum Carboxamid reduziert, während die *N*-ständige Methylengruppe\* auf die Oxidationsstufe eines Aldehyds bzw. Ketons angehoben wird. Letzteres bildet als Carbonylkomponente die Grundlage für die Acetal-Struktur des 1,3-Oxazinan-4-ons. Genauer betrachtet handelt es sich um ein *N*-acyliertes *N,O*-Acetal.



Schema 3-5: Postulierter Mechanismus der Ringaufweitungsreaktion

\* Vor der Umlagerungsreaktion liegt dieses Kohlenstoffatom in der Oxidationsstufe eines primären Alkohols bzw. Amins vor.

### 3.3 Synthese der 2-phosphonomethylsubstituierten Isoxazolidin-3-one

Aufgrund der Feststellung, dass längere Reaktionszeiten und die Verwendung überschüssiger Base im Laufe der Ringschlussreaktion eine ringaufweitende Umlagerung zur Folge hatte, galt es, die Reaktionsbedingungen so zu variieren, dass vornehmlich bzw. ausschließlich die angestrebten Isoxazolidin-3-on-Derivate erhalten wurden.

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.4 gewonnenen Hydroxylaminen erfolgte die Darstellung der angestrebten Isoxazolidin-3-one in Anlehnung an bereits beschriebene Methode, wobei in diesem Fall jeweils nur ein Äquivalent Kaliumhydroxid als Base in methanolischer Lösung zugegeben wurde.

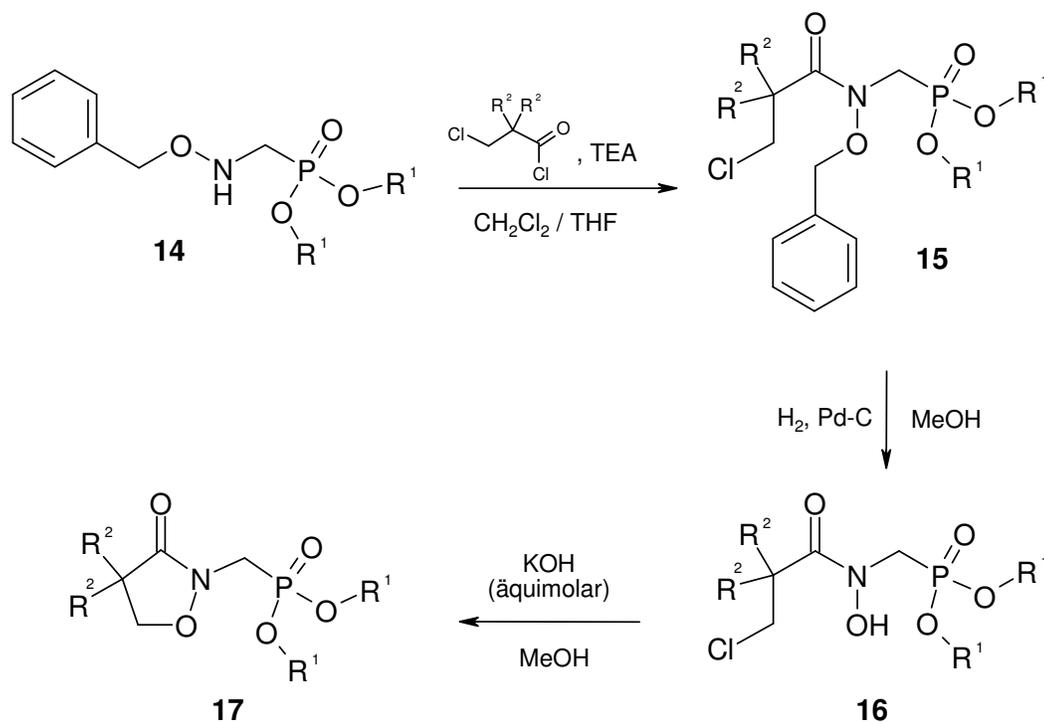


Abb. 3-9: Darstellung 4,4-disubstituierter (3-Oxo-isoxazolidin-2-yl)methylphosphonsäuredialkylester **17**

Darüber hinaus wurde zunächst unter Eiskühlung gearbeitet und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur zwei Stunden weitergerührt. Die Reaktion wurde beendet, sobald unter infrarotspektroskopischer

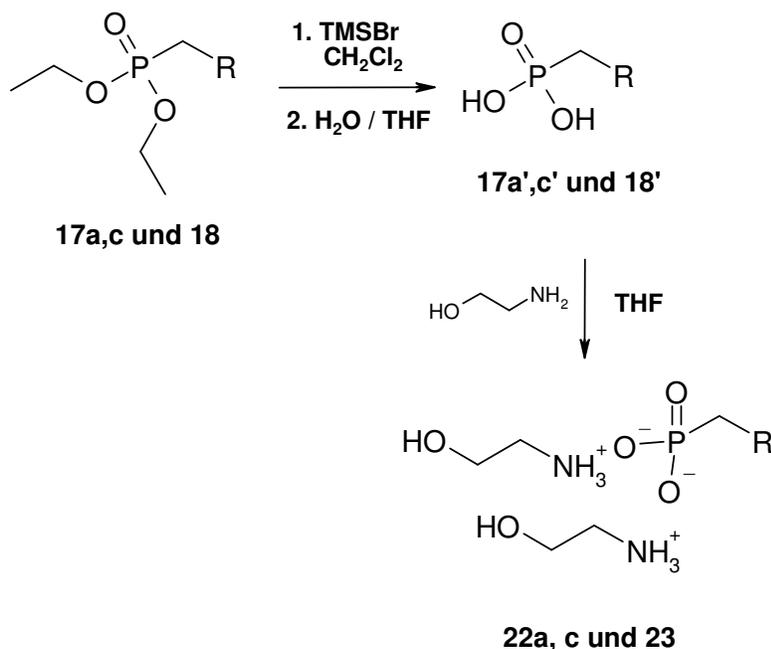
Reaktionskontrolle die vollständige Cyclisierung beobachtet werden konnte. Dies gewährleistete das Ausbleiben einer möglichen Ringaufweitung im weiteren Reaktionsverlauf.

*Tabelle 3-1: Hergestellte 4,4-disubstituierte (3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)phosphonsäure-dialkylester*

<b>17</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Phenyl
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	Phenyl

### 3.3.1 Überführung in die Diethanolammonium-Salze

Entsprechend der in Abschnitt 2.5.2 beschriebenen Methode wurden die Verbindungen **17a** und **c**, sowie das Umlagerungsprodukt **18** in die entsprechenden Diethanolammonium-Salze überführt (Schema 3-6). Hierbei ist zu beachten, dass die Verbindung **17a** das unmittelbare Bioisoster zum Herbizid Clomazon darstellt, dessen 2-Chlorphenyl-Gruppe durch die Phosphonat-Funktion ersetzt ist.

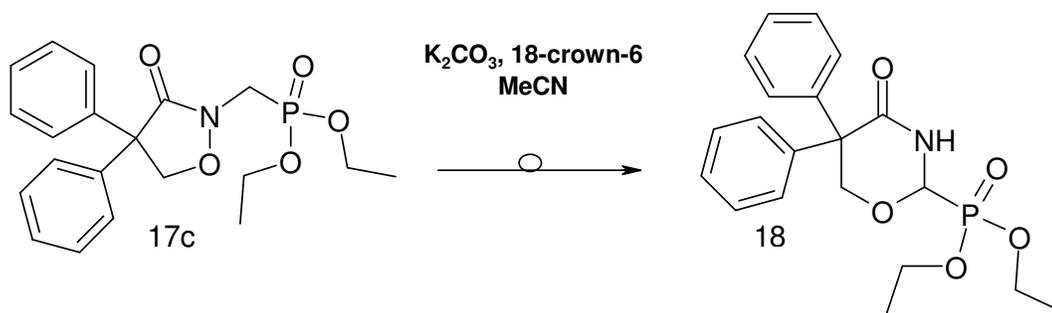


*Schema 3-6: Spaltung der Phosphonsäureester und Bildung der Diethanolammonium-Salze 22a, c und 23*

### 3.3.2 Mikrowellenunterstützte Umlagerung

Zur weiteren Untersuchung der Ringaufweitungsreaktion wurde versucht, unter Einstrahlung von Mikrowellenenergie eine gezielte Umlagerungsreaktion herbeizuführen.

Die Vorzüge der mikrowellenunterstützten Synthese sind in vereinfachter Weise dahingehend zusammenzufassen, dass wesentlich kürzere Reaktionszeiten und ein geringerer Verbrauch an Lösungsmitteln mit dieser Methode zu höheren Ausbeuten führen oder dass eine Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung erst ermöglicht werden kann. Hinzu kommt die Tatsache, dass die erreichbare Reaktionstemperatur unter Verwendung druckversigelter Reaktionsgefäße die unter konventionellen Bedingungen lösungsmittelabhängige Siedetemperatur deutlich übertrifft<sup>81</sup>.



Schema 3-7: Mikrowellenunterstützte Umlagerung der Verbindung **17c**

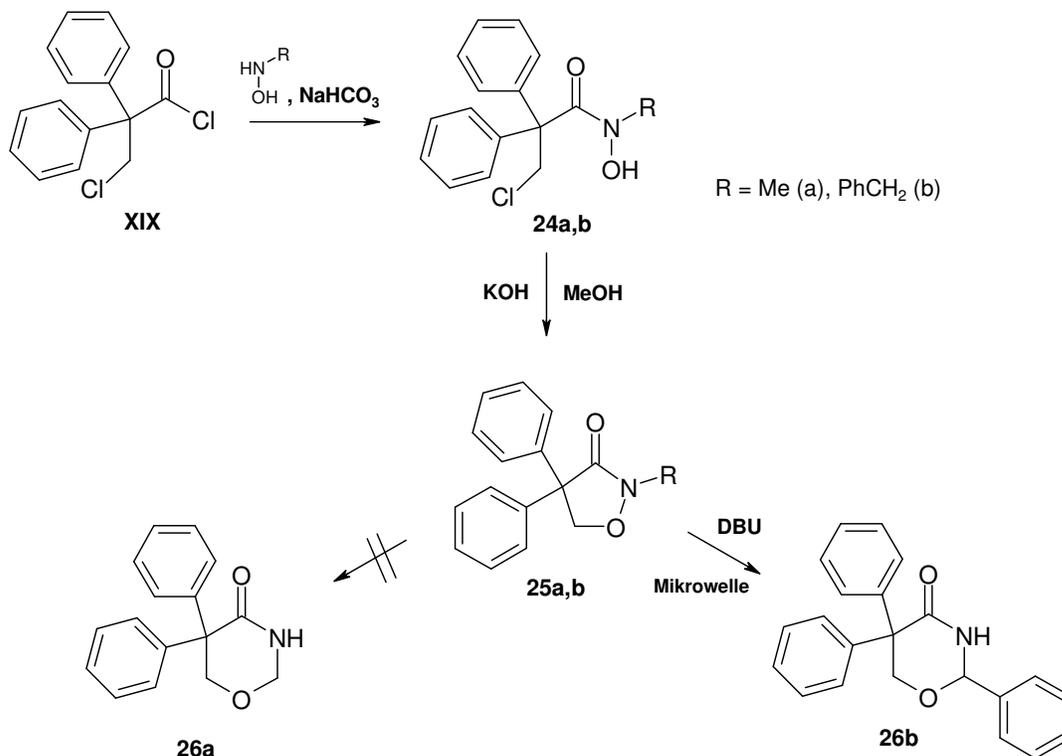
So ließ sich die Umlagerungsreaktion der Verbindung **17c** zu **18** mit Hilfe der Mikrowelleneinstrahlung bei einer Reaktionsdauer von nur 2 min mit einer Ausbeute von 87% herbeiführen, während unter konventionellen Bedingungen die Umsetzung bis zu 16 Stunden benötigte. In beiden Fällen diente Acetonitril als Lösungsmittel und Kaliumcarbonat als Base. Da letzteres in Acetonitril nicht löslich ist, wurden katalytische Mengen eines Kronethers zur Lösungsvermittlung der anorganischen Base hinzugefügt.

Zum Zwecke weitergehenderer Untersuchung der mikrowellenunterstützten Umlagerungsreaktion wurden zwei weitere Isoxazolidin-3-one einer Umlagerungsreaktion unterworfen. Die Darstellung dieser erfolgte in Anlehnung an eine Synthesvorschrift von *Geffken*<sup>82</sup> in einem

### Umlagerungsreaktion *N*-alkylsubstituierter Isoxazolidin-3-one

Zweiphasensystem (H<sub>2</sub>O/Diethylether) mit zwei Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat als Base. Durch Umsetzung von 3-Chlor-2,2-diphenylpropionsäurechlorid **XIX** mit *N*-Methyl- bzw. *N*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid werden die entsprechenden Hydroxamsäuren **24** erhalten, welche anschließend gemäß obiger Methode mit Kaliumhydroxid zum Heterocyclus **25** ringgeschlossen wurden.

Die Umlagerung des methylsubstituierten Derivates gelang weder unter konventionellen noch mikrowellenunterstützten Bedingungen, während das *N*-Benzylisoxazolidin-3-on mit Hilfe der cyclischen Guanidinbase DBU bei maximaler Strahlungsleistung von 300 Watt erfolgreich einer Umlagerungsreaktion unterworfen werden konnte.



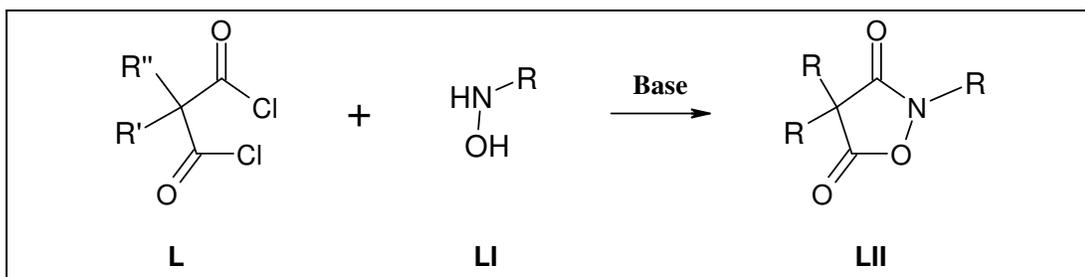
Schema 3-8: Versuch der Umlagerungsreaktion der Verbindungen **25a** und **25b**

## 4 Darstellung *N*-substituierter Isoxazolidin-3,5-dione

### 4.1 Einleitung und Syntheseplanung

Der aktive Metabolit des Clomazon 5-Ketoclomazon hat sich wie eingangs bereits erwähnt als potenter Inhibitor der DOXP-Synthase herausgestellt. Die Synthese analoger Strukturen mit einer Phosphonsäure-Gruppe erschien daher ebenfalls interessant.

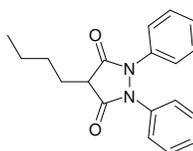
Im Rahmen von Untersuchungen auf antiphlogistische Eigenschaften strukturverwandter Pyrazolidin-3,5-dione\* haben *Michel und Mitarbeiter* erstmals die Stoffklasse der Isoxazolidin-3,5-dione beschrieben. Durch Umsetzung entsprechender *N*-monosubstituierter Hydroxylamine **XXVII** mit reaktiven Malonsäurederivaten gelang ihnen die Darstellung einer Reihe von 2,4,4-trisubstituierten Verbindungen.<sup>31</sup>(vgl. Schema 4-1).



Schema 4-1: Darstellung 2,4,4-trisubstituierter Isoxazolidin-3,5-dione **LII**<sup>31</sup>

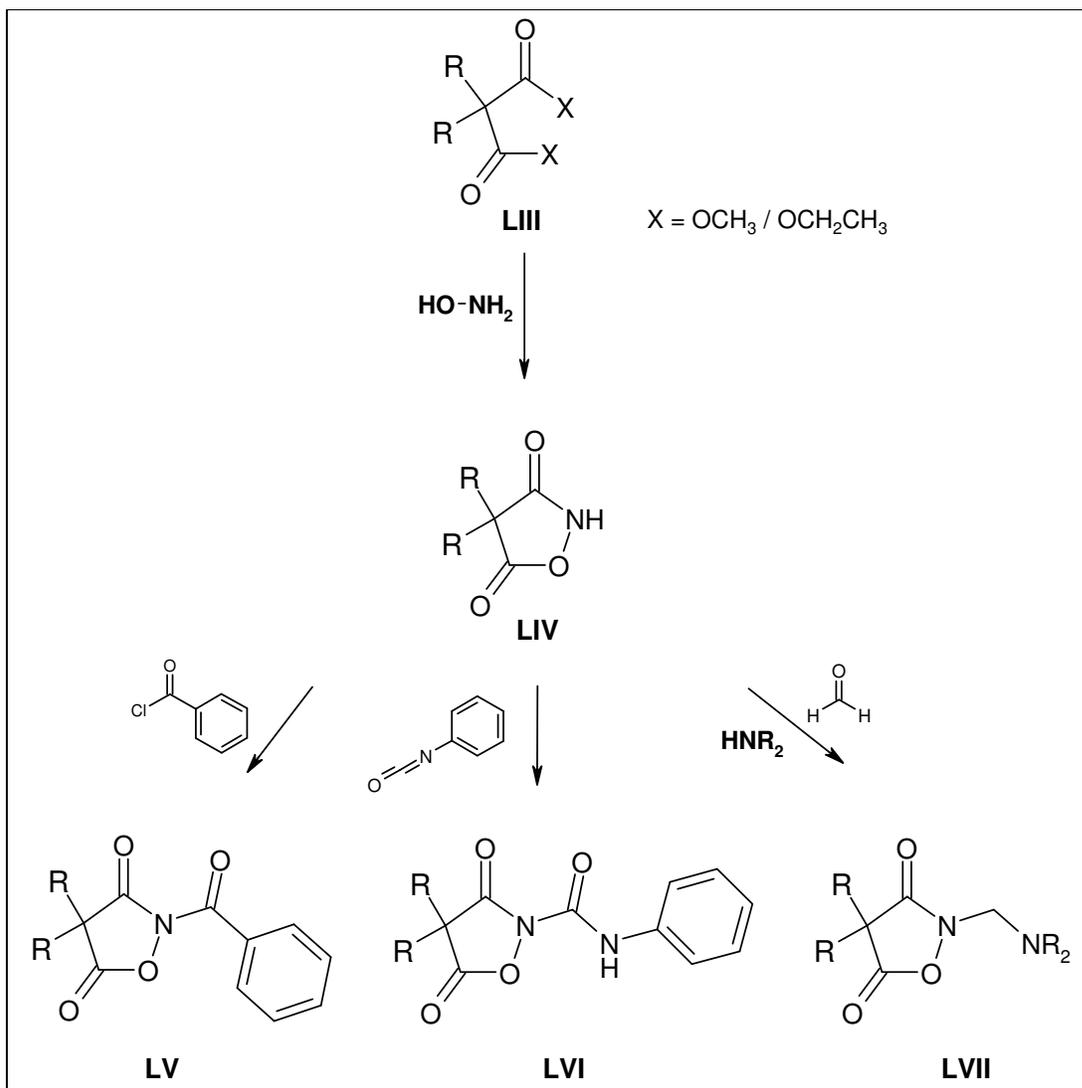
*Zinner und Moll* beschrieben eine Methode zur Darstellung des an Position 2 unsubstituierten Isoxazolidin-3,5-dions **LIV** aus Malonsäureestern (Schema 4-2). Dessen anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid bzw. Phenylisocyanat erbrachte das entsprechende *N*-Acyl- **LV** bzw. Carbamoyl-Derivat **LVI**. Darüber hinaus berichteten sie über die Möglichkeit der

\* In der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist **Phenylbutazon** ein Vertreter dieser Stoffklasse.



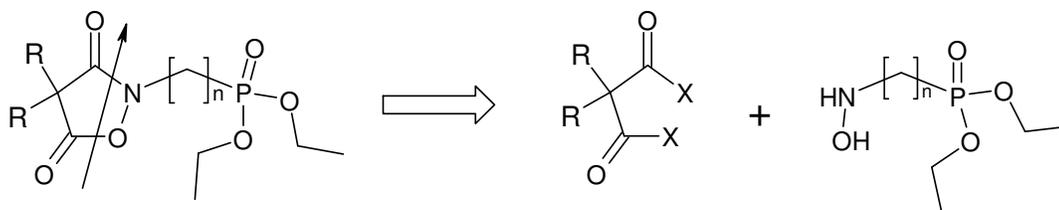
Phenylbutazon

Aminoalkylierung an Ringposition 2 im Sinne eine Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und sekundären Aminen<sup>32</sup>.



Schema 4-2: Synthesen in der Reihe der Isoxazolidin-3,5-dione<sup>32</sup>

Retrosynthetisch betrachtet sind derartige Verbindungen demnach aus einer Hydroxylaminkomponente und einem Malonsäure-Baustein zusammengesetzt. Die Darstellung dieser Verbindungsklasse sollte sich also aus den jeweiligen Hydroxyaminoalkanphosphonsäurediethylestern und aktivierter 2-substituierter Malonsäuren verwirklichen lassen (Schema 4-3).

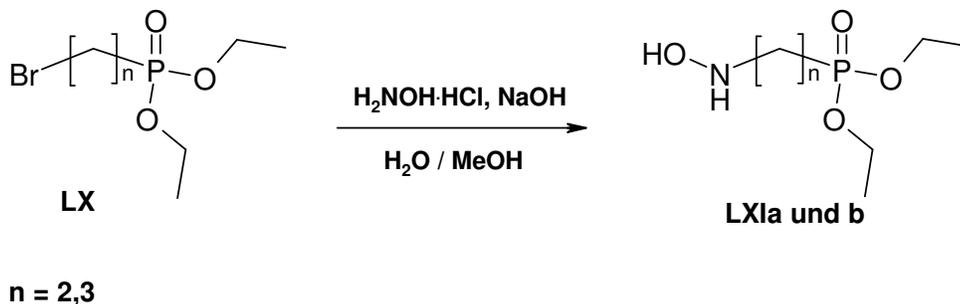


Schema 4-3: Syntheseplanung zur Darstellung der Isoxazolidin-3,5-dione

## 4.2 Synthese geeigneter Vorstufen

### 4.2.1 Darstellung *O*-unsubstituierter Hydroxylamine

Neben mehrstufigen Synthesen<sup>83, 84</sup> zur Gewinnung *O*-unsubstituierter Hydroxylamine mit freier Phosphorsäure-Funktion gelang die Darstellung entsprechender Hydroxylamine mit einer Phosphonsäureester-Gruppe durch die Umsetzung der käuflich erhältlichen Alkylbromide **LX**, 2-Bromethyl- bzw. 3-Brompropylphosphonsäurediethylestern, mit Hydroxylammoniumchlorid.<sup>85</sup> Die Zugabe äquimolarer Mengen Natriumhydroxid bezogen auf das Hydrochlorid erfolgte unter Eiskühlung und diente zur Freisetzung der Hydroxylaminbase. Letztere wurde hierbei im fünf bis zehnfachen Überschuss eingesetzt, um einer Mehrfachalkylierung des nukleophilen Stickstoffatoms vorzubeugen. Dreistündiges Rühren der methanolisch-wässrigen Lösung unter Erwärmung auf 40-45°C erbrachte nach erfolgter Aufarbeitung die gewünschten Hydroxylamine **LXI** in zufriedenstellenden Ausbeuten (45-55%).

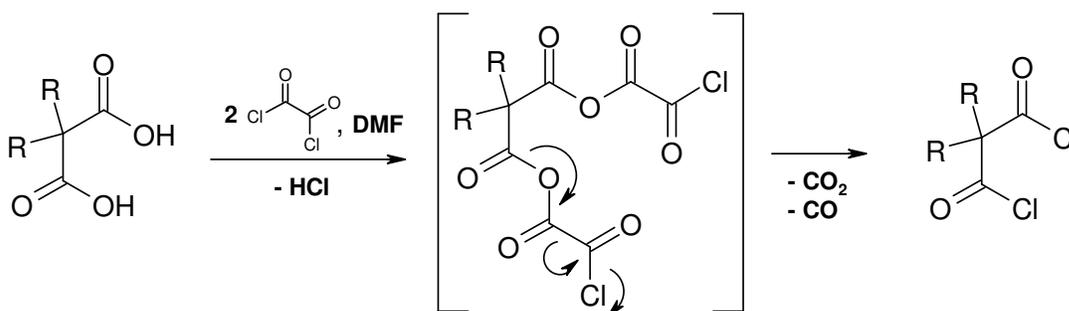


Schema 4-4: Darstellung *N,O*-unsubstituierter  $\omega$ -(Hydroxyamino)alkylphosphonsäurediethylester

#### 4.2.2 Gewinnung aktivierter Malonsäuren

Die Malonsäuredichloride sind, das käuflich erhältliche 3,3-Dimethylmalonsäuredichlorid ausgenommen, über die korrespondierenden Dicarbonsäuren zugänglich. Die betreffenden 2-mono- bzw. 2,2-disubstituierten Malonsäuren werden mit Thionylchlorid unter Rückflusskühlung erhitzt, um das entsprechende Säurechlorid zu erhalten. Nach zügiger Destillation werden die aktivierten Malonsäurederivate unmittelbar weiter umgesetzt, da sie eine ausgeprägte Hydrolyseempfindlichkeit zeigen.

Eine schonendere Alternative zur Aktivierung der Malonsäuren gelingt über die Umsetzung mit Oxalsäuredichlorid und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid im wasserfreiem Diethylether bei Raumtemperatur.



Schema 4-5: Aktivierung der Malonsäurederivate mit Oxalyldichlorid

Gegenüber den gewöhnlich verwendeten Aktivierungsreagenzien Thionylchlorid (SOCl<sub>2</sub>), Phosphortrichlorid (PCl<sub>3</sub>), Phosphoroxidtrichlorid (POCl<sub>3</sub>) und Phosphorpentachlorid (PCl<sub>5</sub>) zeichnet sich Oxalylchlorid dadurch aus, dass die Reaktion unter milden Reaktionsbedingungen und dem ausschließlichen Auftreten gasförmiger Nebenprodukte erfolgt.

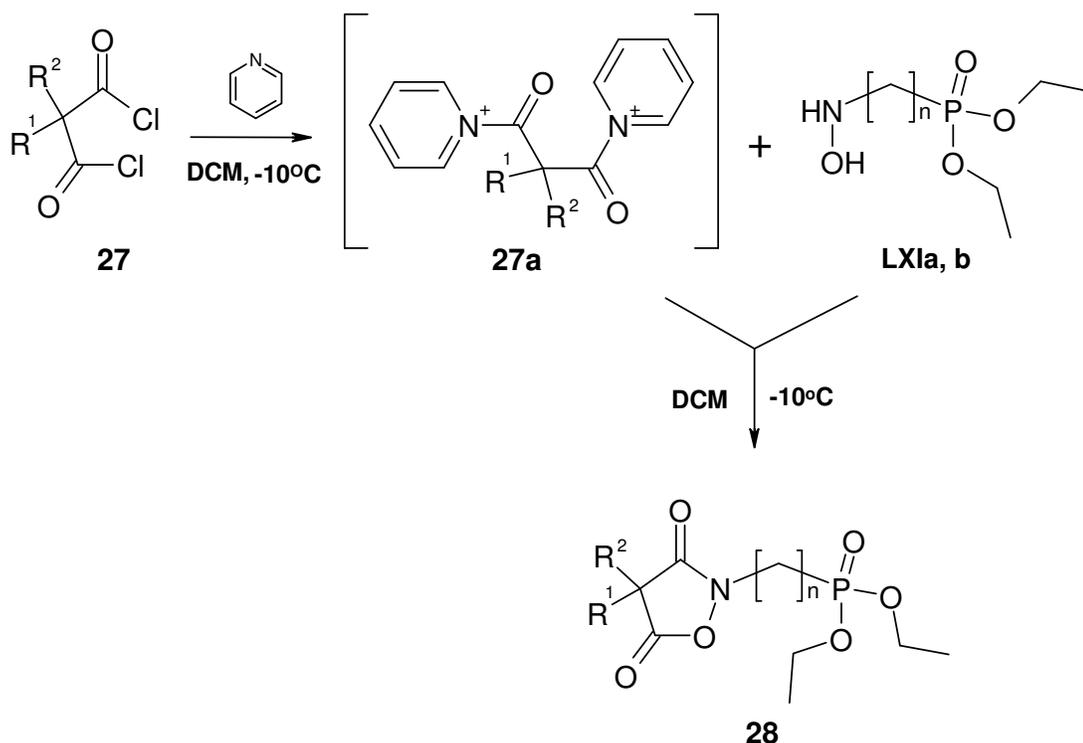
Nach Zugabe katalytischer Mengen Dimethylformamid war nämlich eine starke Gasentwicklung zu beobachten, die auf die Bildung von CO und CO<sub>2</sub> zurückzuführen war (Schema 4-5). Nach etwa 2 Stunden war die Dicarbonsäure vollständig zum Säurechlorid umgesetzt. Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Oxalylchlorids im Vakuum lieferte die Malonsäuredichloride, die ohne weitere Aufreinigung verwendbar waren.

Eine gegebenenfalls notwendige Aufreinigung gefärbter Produkte erfolgte auf destillativem Wege.

### 4.3 Darstellung der Isoxazolidin-3,5-dione

#### 4.3.1 Synthese der Isoxazolidin-3,5-dione

Die Darstellung der Isoxazolidin-3,5-dione erfolgte nach einer modifizierten Methode in Anlehnung an *Michel und Mitarbeiter* (s.o.). Ausgehend von den ungeschützten *N*-Alkylhydroxylaminen wurde die direkte Umsetzung mit den entsprechenden Malonsäuredichloriden zu den gewünschten Zielverbindungen versucht.



Schema 4-6: Synthese 4-mono- und 4,4-disubstituierter Isoxazolidin-3,5-dion-Derivate **28**

Das entsprechende Carbonsäurechlorid **27** wurde hierzu in wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und unter Kühlung mit einer Eis/Aceton-Mischung bei  $-10^\circ\text{C}$  sowie Ausschluss von Feuchtigkeit mit zwei Äquivalenten wasserfreiem Pyridin versetzt. Das entstandene *N*-Acylpyridiniumchlorid bewirkte eine Rotfärbung der Lösung. Das entsprechende *N*-substituierte

Hydroxylamin wurde dann zügig hinzugegeben. Die Bildung einer Suspension infolge der Ausfällung von Pyridinumchlorid zeigte die erfolgreiche Umsetzung an. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die monosubstituierten Isoxazolidin-3,5-dione wurden mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen und anschließend mit einer Natriumcarbonat-Lösung extrahiert, um nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure (auf pH 3-5) ausgefällt bzw. mit Ethylacetat extrahiert zu werden.

Aufgrund des fehlenden Wasserstoffatoms an Position 4 ist der Heterocyclus 4,4-disubstituierter Isoxazolidin-3,5-dione nicht enolisierbar. Somit besitzen diese Verbindungen in wässrigem Medium keine messbare Acidität, so dass sich obiges Verfahren bezüglich der Aufarbeitung erübrigt.

*Tabelle 4-1: Hergestellte (3,5-Dioxo-isoxazolidin-2-yl)alkylphosphonsäurediethylester 28*

<b>28</b>	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	3	H	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	3	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>d</b>	3	H	Cyclopentyl
<b>e</b>	3	H	PhCH <sub>2</sub>
<b>f</b>	2	H	PhCH <sub>2</sub>
<b>g</b>	2	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>h</b>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

## 4.3.2 Analytik der Isoxazolidin-3,5-dione

Am Beispiel des IR-Spektrums der Verbindung **28h** lassen sich die für diese Stoffklasse typischen, intensiven Absorptionsbanden der beiden Carbonylgruppen erkennen (Abb. 4-1). Hierbei ist die energiereichere Valenzschwingung mit einer Absorption bei  $1820\text{ cm}^{-1}$  der dem Sauerstoffatom benachbarten Carbonylfunktion zuzuordnen, während die Carbonylbande der Hydroxamsäure-Teilstruktur bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  erscheint. Die P-O-Valenzschwingungen liegen mit  $1245\text{ cm}^{-1}$  für die (P=O)-Bande und  $1028\text{ cm}^{-1}$  für die P-O-Einfachbindung im erwarteten Bereich.

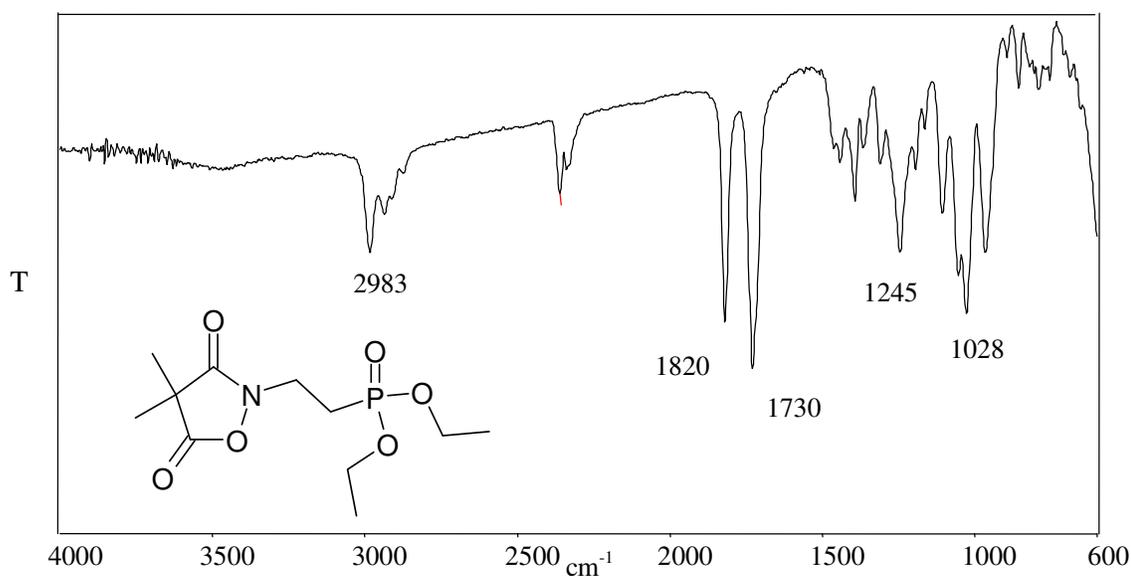


Abb. 4-1: IR-Spektrum (Film) der Verbindung **28h**

Anhand der NMR-Spektren von Verbindung **28c** wird auf einige Besonderheiten der Isoxazolidin-3,5-dione hingewiesen.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sind neben den bereits erwähnten Signalen des Phosphonsäureesters, dem Tripletts bei 1,33 ppm und dem Multiplett bei 4,20-4,03, jeweils drei Multipletts für die Methylenprotonen der Alkylkette sichtbar (*f*, *g* und *h*). Das Signal der beiden Methylgruppen (*e*) des Isopropylsubstituenten spaltet aufgrund der Nachbarschaft zum Methinproton zum Dublett auf. Die Methylsubstituenten verhalten sich in diesem Fall diastereotop und erzeugen somit zwei Signalsätze mit identischen Kopplungskonstanten ( $^3J_{\text{H,H}} = 6,87\text{ Hz}$ ). Das Methinproton des

Isopropylrestes (*c*) ist als Multipllett bei 2,58-2,43 ppm zu erkennen, während das einzelne Proton des heterocyclischen Rings aufgrund des entschirmenden Effekts der beiden Carbonylgruppen tieffeldverschoben bei 3,15 ppm als Dublett auftritt.

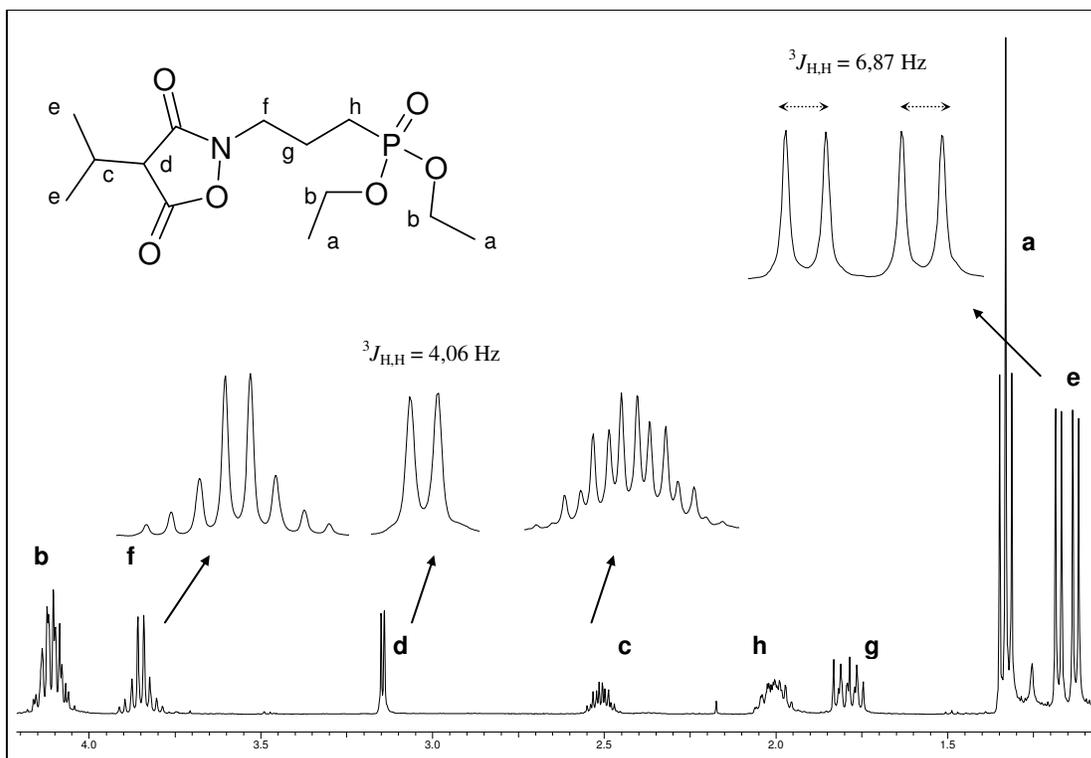


Abb. 4-2: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **28c** in  $\text{CDCl}_3$

Am Beispiel von Verbindung **28c** werden die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Isoxazolidin-3,5-dione näher betrachtet (Abb. 4-3). Den tertiären, methinischen Kohlenstoffatomen (*c* u. *d*) sind die beiden Singulets bei 29,54 und 49,03 ppm zuzuordnen. Aufgrund des chiralen Zentrums des Heterocyclus (*d*) verhalten sich die Methylgruppen diastereotop, so dass hierfür zwei Signale (*e*) mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung auftreten. Der stärker entschirmende Charakter des Sauerstoffatoms bedingt das Signal bei 169,01 ppm für das Carbonylkohlenstoffatom der Lactonpartialstruktur, während der niedrigere Wert mit 168,22 ppm dem Carbonylkohlenstoffatom der Hydroxamsäure-Funktion (*j*) zuzuordnen ist.

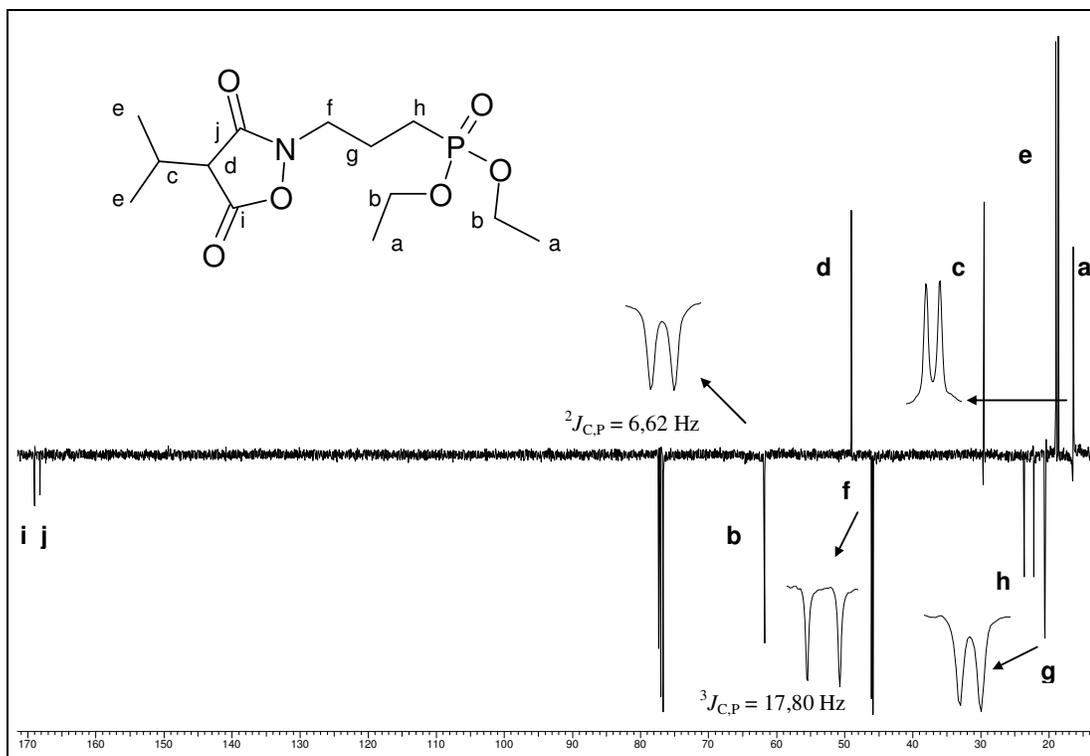


Abb. 4-3: Ausschnitt aus dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung 28c in CDCl<sub>3</sub>

Das Signal für die Methylengruppe in  $\alpha$ -Position erscheint erwartungsgemäß als Dublett (*h*) mit einer Kopplungskonstante von  $^1J_{C,P} = 143,43 \text{ Hz}$ . Infolge der <sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P-Kopplung resultieren für die Methyl (*a*)- und Methylengruppen (*b*) des Phosphonsäurediethylesters und der Alkylkette (*f* und *g*) ebenfalls Dublett-Aufspaltungen.

#### 4.3.3 Eigenschaften

Die Notwendigkeit, die Isoxazolidin-3,5-dione in Salze der Phosphonsäure umzuwandeln, bestand insofern nicht, als die an Position 4 monosubstituierten Derivate eine enolisierbare Carbonyl-Gruppe besitzen. Diese verleiht diesen Verbindungen schwach azide Eigenschaften. So sollten diese infolge des schwach alkalischen pH-Milieus im Erdboden in ihrer Funktion als Herbizide in deprotonierter und damit wasserlöslicher Form verfügbar sein.

## 5 Biologische Testungen

### 5.1 Bestimmung der herbiziden Aktivität

Ausgewählte Vertreter der Diethanolammonium-Salze (**19a-g**, **20a-b** und **22a**), der Isoxazolidin-3-one (**17b** und **25a-b**) und der freien Hydroxamsäuren (**16b** und **d**) werden in Zusammenarbeit mit der **Bayer CropScience AG** zur Zeit auf herbizide Aktivität geprüft.

### 5.2 Bestimmung der antibakteriellen Aktivität

Des Weiteren wurden Verbindungen aus der Gruppe der Diethanolammonium-Salze (**19a-e** und **20b**) auf ihre wachstumshemmende Wirkung gegen Bakterien geprüft. Die Tests erfolgten durch die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) mit der Mikrodilutionsmethode in Mueller-Hinton-Bouillon (nach DIN 58940, Teil 8). Es kamen hierbei vier verschiedene Bakterienstämme zum Einsatz (*E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* und *P. aeruginosa*). Für keine der Verbindungen konnte eine nennenswerte Wachstumshemmung ermittelt werden.

### 5.3 Bestimmung der antiparasitären Aktivität

Zur Bestimmung der Aktivität gegenüber *P. falciparum* wurden Hemmtests am Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7 gemäß der Methode nach *Desjardins*<sup>86</sup> durchgeführt. Getestet wurden hierzu die Verbindungen (**19a-e** und **20b**).

In Zusammenarbeit mit dem **Department of Biomedical Sciences** der Universität Antwerpen wurden ferner die Verbindungen **4a**, **4d**, **16a**, **16c**, **17a**, **19a**, **19d** und **22a** gegen den *P. falciparum*-Stamm GHA sowie gegen *Trypanosoma brucei* und *cruzi* und *Leishmania infantum* getestet.

Das Wachstum der parasitären Einzeller ließ sich mit den ausgewählten Verbindungen nicht nennenswert inhibieren.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

#### Schmelzpunkte

Mettler FP62

#### IR-Spektren

Shimadzu FTIR 8300,

aufgenommen als Film auf einer NaCl-Platte oder als KBr-Pressling

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Chemische Verschiebung der  $\delta$ -Werte in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett,

Angabe der Beträge der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze.

#### <sup>13</sup>C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),

Chemische Verschiebung der  $\delta$ -Werte in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Aufnahme bereitbandenkoppelter und DEPT-Spektren.

#### Massenspektren

HRFAB-Massenspektren: Massenspektrometer VG 70-250S

ESI-Massenspektren: Varian MS 1200L

#### Röntgenstrukturanalyse

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

#### Elementaranalyse

Heraeus CHN-O-Rapid

### **Mikrowelle**

Cem Discover

Software: Chemdriver Version 3.6.0

Discover Applications Software

### **Dünnschichtchromatographie**

DC-Mikroarten Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>, Firma Macherey-Nagel, Düren,  
Schichtdicke 0,25 mm

Unter Kammersättigung über eine Laufstrecke von 5-7 cm

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

Kieselgel 60 (Partikelgröße 0,015-0,040 mm), Merck

Kieselgel 60 (Partikelgröße 0,040-0,063 mm), Merck

### **Trockenmittel für organische Phasen**

wasserfreies Magnesiumsulfat

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV1: Alkylierung von Triethylphosphit mit 2-(2-Brom-ethyl)-1,3-dioxolan (Michaelis-Arbusov-Reaktion)

100 mmol 2-(2-Brom-ethyl)-1,3-dioxolan werden zügig mit dem vierfachen Überschuss (500 mmol) des zuvor auf 140 °C erhitzten Triethylphosphits versetzt. Der Ansatz wird 4 h unter Rückfluss erhitzt, wobei das entstehende Ethylbromid über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonnen destillativ entfernt wird. Nach beendeter Reaktion wird das überschüssige TEP am Rotationsverdampfer bei 15 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 80 °C abdestilliert.

### AAV2: Hydrolytische Spaltung des Acetals

100 mmol Acetal werden mit 50 ml Wasser, 1 ml konz. HCl und 100 ml Aceton versetzt und 90 min. zum Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, fügt 200 ml Wasser hinzu und schüttelt die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wird der Aldehyd bzw. das Keton über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert.

### AAV3: Darstellung O-benzylgeschützter Hydroxylamine (Benznyloxyaminopropylphosphonsäurediethylester)

30 mmol Aldehyd in 20 ml Methanol werden mit 30 mmol O-Benzylhydroxylamin versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 430 ml Methanol hinzugefügt und die resultierende Lösung mit 90 mmol Natriumcyanoborhydrid versetzt. 30 ml konz. Salzsäure werden über einen Zeitraum von 30 min. unter Rühren hinzugeetropt. Nach einer halben Stunde werden weitere 20 mmol Natriumcyanoborhydrid hinzugegeben und eine Stunde weitergerührt. Hierauf wird der Methanol unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 100 ml Eiswasser aufgenommen und unter Eiskühlung mit 1 M Kaliumhydroxid-Lösung auf pH 10 gebracht. Die alkalisch-wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das

erhaltene Hydroxylamin wird im Anschluss säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (90/10) als Elutionsmittel gereinigt.

### **AAV4:** Darstellung von Benzyloxyaminoethylphosphonsäurediethylester

90 mmol *O*-Benzylhydroxylamin werden in 50 mL wasserfreiem Methanol gelöst und mit 30 mmol Vinylphosphonsäurediethylseter versetzt. Die Lösung wird vier Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 200 mL Dichlormethan wird die organische Phase dreimal mit Wasser (50mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Hydroxylamin wird im Anschluss säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (95/5) als Elutionsmittel gereinigt.

### **AAV5:** Darstellung des [(Benzyloxyamino)methyl]phosphonsäuredimethyl- bzw. diethylesters

50 mmol Paraformaldehyd werden in 50 mmol Dimethyl- bzw. Diethylphosphit suspendiert und nach Zugabe von 5 mmol Triethylamin langsam auf 50°C erwärmt. Nach etwa 5 Minuten erwärmt sich der Ansatz infolge exothermer Reaktion und klärt sich. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Ethylacetat/Methanol (95/5) erhält man das entsprechende Hydroxymethylphosphonat.

30 mmol davon werden in 50 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 36 mmol 2,6-Dimethylpyridin versetzt. Die Lösung wird auf -50°C gekühlt. Unter Rühren und einer Stickstoffatmosphäre werden tropfenweise 35 mmol Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzugefügt. Innerhalb von 1,5 h lässt man die Lösung auf 0°C erwärmen. Die bräunlichgefärbte Lösung wird mit 300 mL Diethylether verdünnt und mehrmals mit Wasser, verdünnter Salzsäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbgefärbte Öl wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

10 mmol *O*-Benzylhydroxylamin werden in 30 mL wasserfreiem THF gelöst. Unter Rühren mit werden bei 0°C 5 mmol des Trifluormethansulfonsäureesters hinzugegeben und 1 h weiter unter Eiskühlung und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Lösungsmittel wird dann am

Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und 2 N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel.

**AAV6:**     Darstellung der *O*-Benzylhydroxamsäuren **3**, **7** und **15**

12 mmol Säurechlorid werden in 10 mL THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 10 mmol Hydroxylamin und 12 mmol TEA in 40 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran bzw. Dichlormethan hinzugegeben, 1 h unter Eiskühlung und dann über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Der Ansatz wird in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit jeweils 50 mL Natriumcarbonat-Lösung, 1 M HCl und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Die erhaltenen Öle werden einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat-Methanol (90/10) als Elutionsmittel unterzogen.

**AAV7:**     Darstellung der Isoxazolidin-3-one **5**, **9** und **17**

10 mmol der freien Hydroxamsäure werden in 20 mL Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 14 mL einer 5%igen methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht weitergerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit 100 mL Eiswasser verdünnt. Es wird dreimal mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt.

**AAV8:**     Darstellung freier Hydroxamsäuren **24a** und **24b**

10 mmol des substituierten Hydroxylamins, bzw. dessen Hydrochlorid, zusammen mit 20 mmol Natriumhydrogencarbonat werden in einem Zweiphasensystem aus 30 mL Diethylether und 10 mL Wasser suspendiert. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden 10 mmol des entsprechenden Säurechlorids, in 30 mL wasserfreiem Diethylether gelöst, langsam unter Feuchtigkeitsausschluss hinzugegeben. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt zur Vervollständigung der Reaktion zwei weitere Stunden. Die

Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wird im Vakuum entfernt und der erhaltene ölige Rückstand im Kühlschrank aus Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht.

**AAV9:** Gewinnung freier Hydroxamsäuren 4, 8, und 16: Abspaltung der benzyliischen Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse

3 mmol der *O*-Benzylhydroxamsäure werden in 50-100 mL frisch destilliertem Methanol gelöst und in ein Druckgefäß überführt. Nach Zugabe des Palladium/Aktivkohle-Katalysators (10% Pd auf Kohlenstoff) wird bei Raumtemperatur 1,5-2 h unter einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Im Anschluss wird der Katalysator durch Filtration durch eine SPE-Kartusche (Supelco Superclean<sup>TM</sup>, LC-18, 6 mL) entfernt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**AAV10:** Darstellung der *O*-unsubstituierter Hydroxylamine (3-Hydroxyamino-propylphosphonsäurediethylester und 2-Hydroxyamino-ethylphosphonsäurediethylester)

Einer Lösung aus 6,95 g Hydroxylaminhydrochlorid (100 mmol) in 20 mL Wasser werden unter Eiskühlung nacheinander 10 mL einer 40%igen Natriumhydroxid-Lösung und 10 mL Methanol zugegeben. Man fügt dann tropfenweise 12 mmol des entsprechenden Alkylbromids hinzu. Auf 40-45°C erwärmt wird darauf die Lösung 3 h weitergerührt. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wird die wässrige Lösung durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt und dreimal mit jeweils 20 mL Toluol ausgeschüttelt. Anschließend wird nochmals dreimal mit je 30 mL Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Fractionen werden vereinigt, unter Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es resultiert ein schwach gelbgefärbter, öliges Rückstand, welcher keiner weiteren Reinigung bedarf.

**AAV11:** Umlagerungsreaktion der Isoxazolidin-3-one 17

5 mmol des Isoxazolidin-3-ons werden in 5 mL Acetonitril gelöst und mit 5 mmol Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe katalytischer Mengen des Kronethers (18-Krone-6) wird die Suspension unter Rühren einer

Mikrowellenbestrahlung mit einer Strahlungsleistung von 200-250 Watt unterworfen. Die Reaktion ist nach ca. 2-5 min. beendet. Für Verbindung **24b** wird analog verfahren, wobei die Zugabe des Kronethers entfällt und als Base 1 mmol DBU verwendet wird. Die Strahlungsleistung beträgt dabei 300 Watt und die Reaktionszeit 10-12 min. Die Suspension wird anschließend mit 50 mL Wasser verdünnt und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

### **AAV12:**     Darstellung der Malonsäurechloride

10 mmol der Malonsäure werden in 20 mL trockenem Diethylether gelöst bzw. suspendiert und mit 12 mmol Oxalyldichlorid versetzt. Nach der Zugabe eines Tropfens DMF wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Produkt mit Hilfe der Kugelrohrdestillation gereinigt.

### **AAV13:**     Gewinnung von Carbonsäurechloriden

10 mmol der Carbonsäure werden in 20 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert und mit 50-100 mmol Thionylchlorid versetzt. Nach der Zugabe eines Tropfens DMF wird 90 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und mehrmals mit wasserfreiem Dichlormethan bzw. Cyclohexan versetzt und erneut im Vakuum bis zur Trockene eingeengt, um restliches Thionylchlorid zu entfernen. Das erhaltene Produkt wird unmittelbar weiterverwendet.

### **AAV14:**     Darstellung der Isoxazolidin-3,5-dione **28**

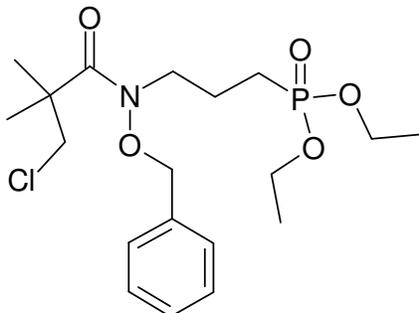
12 mmol des Malonsäurechlorids werden in 20 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Unter Kühlung bei -10°C werden 24 mmol absol. Pyridin hinzugefügt und 30 min. unter Feuchtigkeitsausschluss weitergerührt. 10 mmol des entsprechenden Hydroxylamins werden in 5 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf einmal zugegeben. Man rührt 10 min. unter Eiskühlung und weitere 3 h bei Raumtemperatur weiter. Der Ansatz wird hierauf mit 50 mL Dichlormethan verdünnt und dreimal mit je 50 mL 2 M Salzsäure und dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen.

4-monosubstituierte Isoxazolidin-3,5-dione werden anschließend dreimal mit je 30 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten Natriumcarbonat-Lösungen werden einmal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung mit konz. HCl auf pH 2-3 gebracht und dreimal mit je 40 mL Ethylacetat extrahiert.

Die organische Phase wird dann in beiden Fällen unter vermindertem Druck eingeeengt. Die erhaltenen Öle werden einer zügigen säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (90/10) als Elutionsmittel unterzogen.

### 6.3 Analytische Daten zu Kapitel 2

{3-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]propyl}phosphon-  
säurediethylester **3a**



Ausbeute: 83%, farbloses Öl

IR: 1653  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,46-7,37 (m, 5H, arom.); 4,94 (s, 2H, benzyl.); 4,01-3,92 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,81-3,73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Cl, NCH<sub>2</sub>); 1,81-1,67 (m, 4H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,25 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,21 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

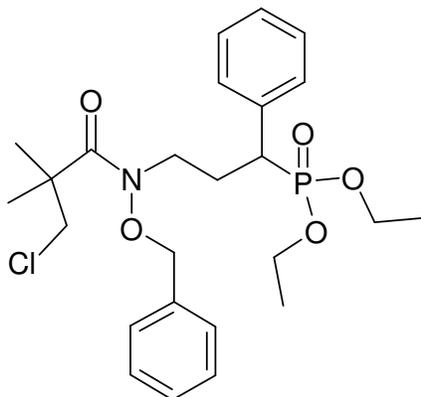
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 174,41 (C=O); 134,81 (quart., arom.); 129,06 (tert., arom.); 74,80 (benzyl.); 61,30 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52,70 u. 52,24 (2s, CH<sub>2</sub>Cl); 45,94 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 18,31$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 45,08 (C<sub>quart.</sub>); 22,56 u. 22,20 (2s, CH<sub>3</sub>); 22,30 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 139,87$  Hz, PCH); 19,77 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 4,58$  Hz, CH<sub>2</sub>); 16,62 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,59$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>5</sub>P [419,89]

Ber.[%]: C 54,35      N 3,34      H 7,44

Gef.[%]: C 54,47      N 3,15      H 7,50

{3-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]-1-phenyl-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **3b**



Ausbeute: 86%, farbloses Öl

IR: 1652  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1245  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

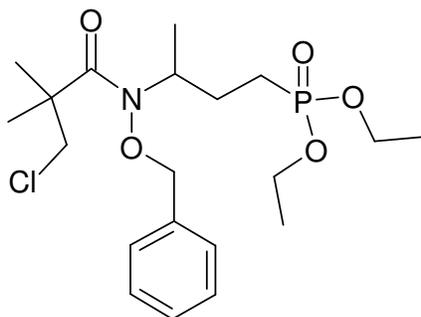
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,46-7,27 (m, 10H, arom.); 4,94 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}} = 10,17$  Hz, benzyl.); 4,02-3,93 (m, 2H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,86-3,78 (m, 1H, PCH); 3,77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,74-3,63 (m, 2H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,46-3,39 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,27-3,18 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,37-2,24 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,12-1,99 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,24 u. 1,23 (2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,06 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 174,05 (C=O); 135,70 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,60$  Hz); 134,22 (quart., arom.); 128,99; 128,92; 128,60; 128,51; 128,24; 126,96 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 2,54$  Hz) (tert., arom.); 74,48 (benzyl.); 61,69 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,61$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,29 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,78 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 44,58 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 43,93 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 17,29$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 40,37 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 137,33$  Hz, PCH); 25,87 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 2,03$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 23,07 u. 23,03 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 16,12 u. 15,93 (2d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,60$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClNO}_5\text{P}$  [495,99]

Ber.[%]:	C 60,54	N 2,82	H 7,11
Gef.[%]:	C 60,67	N 2,89	H 7,22

{3-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]-butyl}-phosphon-  
säurediethylester **3c**



Ausbeute: 76%, schwachgelbes Öl

IR: 1649  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

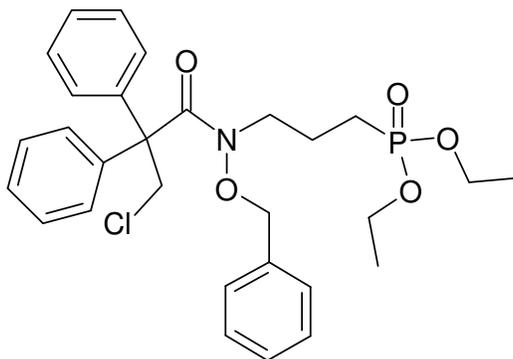
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,46-7,35 (m, 5H, arom.); 4,98 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}} = 10,18$  Hz, benzyli.); 4,19-4,10 (m, 1H, NCH); 4,03-3,91 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 2,13-1,99 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,86-1,71 (m, 3H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,31 (d, 3H,  $J = 6,62$  Hz, CH<sub>3</sub>); 1,24 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,21 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 175,28 (C=O); 135,06 (quart., arom.); 129,01; 128,94; 128,71; (tert., arom.); 76,71 (benzyl.); 61,27 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 57,86 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 18,31$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 52,39 (s, CH<sub>2</sub>Cl); 45,48 (C<sub>quart.</sub>); 23,70 u. 23,60 (2s, CH<sub>3</sub>); 22,56 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 139,37$  Hz, PCH); 27,13 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 4,07$  Hz, CH<sub>2</sub>); 18,39 (CH<sub>3</sub>); 16,62 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,59$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>ClNO<sub>5</sub>P [433,92]

Ber.[%]:	C 55,36	N 3,23	H 7,67
Gef.[%]:	C 55,10	N 3,18	H 7,71

{3-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-amino]-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **3d**



Ausbeute: 77%, farbloses Öl

IR: 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1247  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

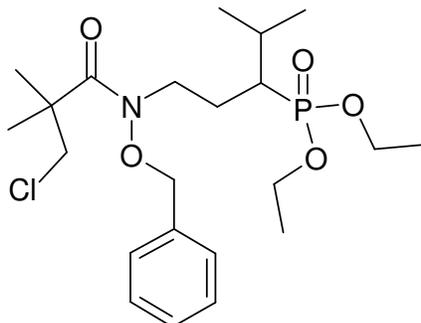
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,38-7,22 (m, 13H, arom.); 6,86-6,78 (m, 2H, arom.); 4,52 (s, 2H, benzyl.); 4,13-3,99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,96-3,85 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,81-3,60 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1,76-1,49 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,18 (t, 6H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 164,44 (C=O); 132,09; 132,06 (quart., arom.); 128,40; 128,28; 127,56; 127,42 126,43; 124,25 (tert., arom.); 80,22 (benzyl.); 60,77 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 60,62 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 49,91 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 49,86 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 3,05$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 20,78 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 144,45$  Hz, PCH); 19,11 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 4,07$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,19 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,09$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClNO}_5\text{P}$  [544,03]

Ber. [%]:	C 64,03	N 2,57	H 6,48
Gef. [%]:	C 63,61	N 2,68	H 6,74

(1-{2-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]-ethyl}-2-methyl-propyl)phosphonsäurediethylester **3e**



Ausbeute: 81%, farbloses Öl

IR: 1652  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,46-7,37 (m, 5H, arom.); 4,93 (s, 2H, benzyl.); 4,04-3,94 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,90-3,81 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,78 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,77-3,71 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,14-1,99 (m, 1H,  $\text{PCH}$ ); 1,89-1,66 (m, 3H,  $\text{PCHCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,25 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,21 (dt, 6H,  $J_{\text{H-H}} = 7,12$  Hz,  $J_{\text{H-P}} = 2,54$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,98-0,93 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

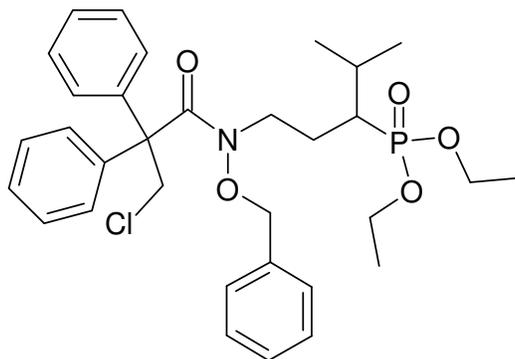
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 173,98 (C=O); 134,38 (quart., arom.); 128,61; 128,55; 128,17 (tert., arom.); 74,38 ( $\text{C}_{\text{benzyl}}$ ); 60,86 u. 60,59 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,82 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 44,56 (m,  $\text{NCH}_2$ ); 41,74 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 38,48 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 134,28$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 26,75 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 23,10 u. 23,07 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 22,67 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,04$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21,32 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,03$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 20,76 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 13,23$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,11 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 2,03$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,22 u. 16,18 (2d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,08$  Hz,  $\text{POCHCH}_3$ )

$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{ClNO}_5\text{P}$  [461,97]

Ber.[%]: C 57,20 N 3,03 H 8,07

Gef.[%]: C 56,98 N 2,56 H 8,11

(1-{2-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-amino]-ethyl}-2-methyl-propyl)phosphonsäurediethylester **3f**



Ausbeute: 69%, farbloses Öl

IR: 1652  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1240  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,39-7,21 u. 6,88-6,76 (m, 15H, arom.); 4,54 (s, 2H, benzyl.); 4,04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,99-3,89 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,88-3,77 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,75-3,62 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,06-1,93 (m, 1H,  $\text{PCH}$ ); 1,77-1,48 (m, 3H,  $\text{PCHCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,18 (t, 6H,  $J = 6,62$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 0,89-0,86 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$ )

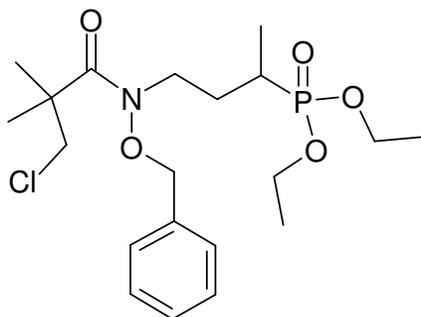
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 175,81 (C=O); 139,87; 135,82 (quart., arom.); 128,95; 128,80; 128,77; 128,59; 128,26; 127,43 (tert., arom.); 73,03 (benzyl.); 61,34 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,03 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 45,65 ( $\text{NCH}_2$ ); 43,56 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 35,35 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 149,55$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 26,75 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 23,10 u. 23,07 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 22,67 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,04$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21,40 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,04$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 21,25 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 13,23$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,38 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,03$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,67 u. 16,64 (2d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,08$  Hz,  $\text{POCHCH}_3$ )

$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClNO}_5\text{P}$  [586,11]

Ber.[%]: C 65,58 N 2,39 H 7,05

Gef.[%]: C 65,48 N 2,36 H 7,23

{3-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]-1-methyl-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **3g**



Ausbeute: 78%, farbloses Öl

IR: 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1236  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

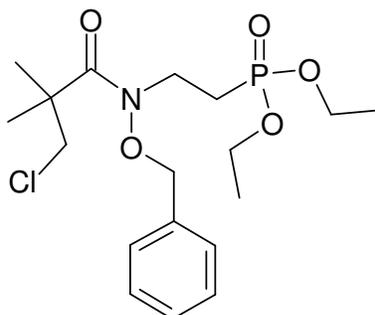
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,46-7,27 (m, 5H, arom.); 4,94 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}} = 10,17$  Hz, benzyl.); 4,02-3,93 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,89-3,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,81-3,71 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 2,07-1,95 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,92-1,79 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,53-1,40 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,25 u. 1,24 (2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,20 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,06 (dd, 3H,  $J_{\text{H-P}} = 18,31$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 7,12$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 174,32 (C=O); 134,86 (quart., arom.); 129,07; 129,02; 128,63 (tert., arom.); 74,88 (benzyl.); 61,43 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 52,26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 45,07 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 43,31 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 15,26$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 27,59 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 141,41$  Hz, PCH); 26,83 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz, ); 23,59 u. 23,53 (2s,  $\text{CH}_3$ ); (PCHCH $_2$ ); 16,11 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,08$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 13,39 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,93$  Hz, PCHCH $_3$ )

$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{ClNO}_5\text{P}$  [461,97]

Ber.[%]:	C 57,20	N 3,03	H 8,07
Gef.[%]:	C 57,29	N 3,16	H 7,73

{2-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]ethyl}phosphon-  
säurediethylester **7a**



Ausbeute: 81%, farbloses Öl

IR: 1651  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

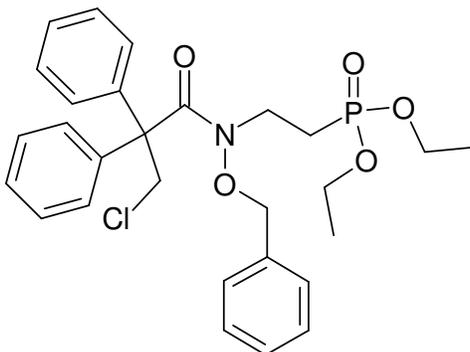
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,51-7,34 (m, 5H, arom.); 4,97 (s, 2H, benzyl.); 4,06-3,94 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,84-3,76 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,78 (s, 2H  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 2,08-1,95 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,25 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,23 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ , überlappend)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 175,36 (C=O); 134,88 (quart., arom.); 129,08; 129,06 (tert., arom.); 75,46 (benzyl.); 61,60 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 52,17 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 45,11 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 18,31$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 41,0 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 23,37 ( $\text{CH}_3$ ); 22,67 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 135,81$  Hz, PCH); 16,59 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{P}$  [405,86]

Ber.[%]:	C 53,27	N 3,45	H 7,20
Gef.[%]:	C 52,76	N 3,09	H 7,37

{2-[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-amino]ethyl}phosphon-  
säurediethylester **7b**



Ausbeute: 77%, farbloses Öl

IR: 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1235  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

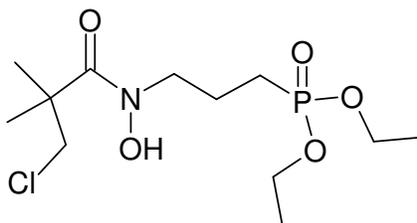
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,41-7,25 (m, 13H, arom.); 6,89-6,86 (m, 2H, arom.); 4,57 (s, 2H, benzyl.); 4,17-4,01(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4,01-3,88 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,77 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1,95-1,71 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,18 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 179,58 (C=O); 139,25; 134,15 (quart., arom.); 128,47; 128,42; 128,36; 128,22; 127,89; 127,06 (tert., arom.); 73,28 (benzyl.); 61,14 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,07 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 59,65 ( $\text{NCH}_2$ ); 50,55 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 21,95 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 136,31$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 16,11 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5\text{P}$  [530,01]

Ber.[%]:	C 63,45	N 2,64	H 6,28
Gef.[%]:	C 63,29	N 2,27	H 6,61

{3-[(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **4a**



Ausbeute: 95%, farbloses Öl

IR: 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1245  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,72 (s, 1H, OH); 4,02-3,91 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,55 (t, 2H,  $J = 6,7$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 1,79-1,64 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,24 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,22 (t, 6H,  $J = 6,87$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

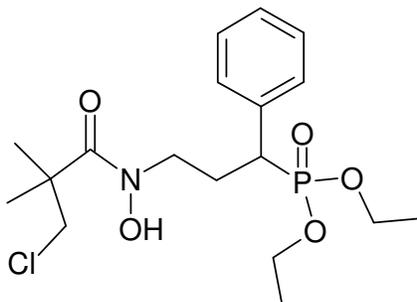
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 172,53 (C=O); 60,79 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,96 (CH<sub>2</sub>Cl); 49,48 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 19,32$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 44,0 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 23,14 (CH<sub>3</sub>); 21,91 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 139,37$  Hz, PCH); 19,40 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 5,09$  Hz, CH<sub>2</sub>); 16,19 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>5</sub>P [329,76]

Ber.[%]: C 43,71      N 4,25      H 7,64

Gef.[%]: C 43,80      N 4,24      H 7,88

{3-[(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]-1-phenyl-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **4b**



Ausbeute: 79%, farbloses Öl

IR: 1632  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1234  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,47 (s, 1H, OH); 7,44-7,29 (m, 5H, arom.); 4,01-3,93 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,88-3,77 (m, 1H, PCH); 3,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,74-3,65 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,46-3,39 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,27-3,18 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,38-2,21 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,11-1,99 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,24 u. 1,23 (2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,17 u. 1,06 (2t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 175,11 (C=O); 135,70 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,60$  Hz) (quart., arom.); 128,92; 128,51; 126,96 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 2,54$  Hz) (tert., arom.); 61,69 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,61$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,29 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 7,12$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,78 (s, CH<sub>2</sub>Cl); 44,58 (C<sub>quart.</sub>); 43,95 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 17,3$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 40,39 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 137,33$  Hz, PCH); 25,85 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 2,03$  Hz, CH<sub>2</sub>); 23,05 u. 23,0 (2s, CH<sub>3</sub>); 16,12 u. 15,93 (2d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,59$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

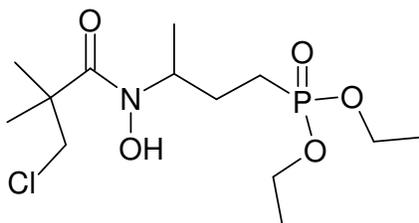
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>5</sub>P [405,86]

ESI-MS [M+1]<sup>+</sup> ber. 406

[M+1]<sup>+</sup> gef. 406

Ber.[%]: C 53,27 N 3,45 H 7,20

{3-[(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]-butyl}-phosphon-  
säurediethylester **4c**



Ausbeute: 63%, farbloses Öl

IR: 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1241  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,29 (s, 1H, OH); 4,48-4,37 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 4,01-3,92 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,88 (dd, 2H,  $J_{AB} = 10,55$  Hz m, CH<sub>2</sub>Cl); 1,77-1,49 (m, 4H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,27-1,19 (m, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,06 (d, 3H,  $J = 6,61$  Hz, CHCH<sub>3</sub>)

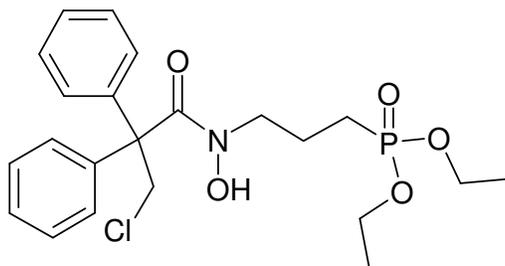
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 173,09 (C=O); 60,81 (d,  $^2J_{C,P} = 6,10$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52,17 (d,  $^3J_{C,P} = 18,31$  Hz, NCH); 52,03 (CH<sub>2</sub>); 44,23 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 25,37 (d,  $^2J_{C,P} = 4,58$  Hz, CH<sub>2</sub>); 23,34 u. 23,20 (2s, CH<sub>3</sub>); 21,73 (d,  $^1J_{C,P} = 139,37$  Hz, PCH<sub>2</sub>); 16,80 (CH<sub>3</sub>); 16,18 (d,  $^3J_{C,P} = 5,60$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>5</sub>P [343,79]

Ber.[%]: C 45,42      N 4,07      H 7,92

Gef.[%]: C 45,14      N 4,47      H 8,21

{3-[(3-Chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-hydroxyamino]-propyl}phosphon-  
säurediethylester **4d**



Ausbeute: 78%, farbloses Öl

Schmelzp.: 134,7 °C

IR: 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1215 cm<sup>-1</sup> (P=O)

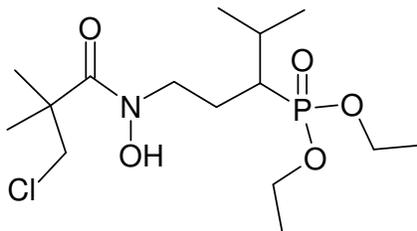
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 9,15 (s, 1H, OH); 7,38-7,18 (m, 10H, arom.); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,01-3,88 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 1,78-1,45 (m, 4H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,21 (s, 6H, *J* = 7,0 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 164,56 (C=O); 130,37 (quart., arom.); 128,28; 127,56; 127,42 (tert., arom.); 60,77 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 60,63 (C<sub>quart.</sub>); 51,03 (CH<sub>2</sub>Cl); 50,96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 4,07 Hz, NCH<sub>2</sub>); 21,84 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 139,37 Hz, PCH); 19,12 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 5,08 Hz, CH<sub>2</sub>); 16,19 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 5,09 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClNO<sub>5</sub>P [453,91]

Ber.[%]:	C 58,22	N 3,09	H 6,44
Gef.[%]:	C 58,36	N 2,92	H 6,59

(1-{2-[(3-Chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]ethyl}-2-methyl-propyl)phosphonsäurediethylester **4e**



Ausbeute: 71%, farbloses Öl

IR: 1632  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1225  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,69 (s, 1H, OH); 4,05-3,93 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,86 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,72-3,49 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,14-1,95 (m, 1H, PCH); 1,88-1,62 (m, 3H,  $\text{PCHCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,24 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,21 (t, 6H,  $J_{\text{H-H}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,98-0,93 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

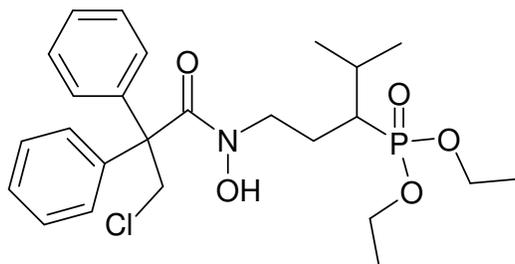
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 169,39 (C=O); 60,82 u. 60,59 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,99 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 48,61 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 10,17$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 43,90 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 41,50 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 165,82$  Hz, PCH); 27,11 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 23,08 ( $\text{CH}_3$ ); 21,48 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 20,79 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 13,23$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,09 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,21 (2d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCHCH}_3$ )

$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{P}$  [371,84]

Ber.[%]: C 48,45 N 3,77 H 8,40

Gef.[%]: C 48,44 N 3,00 H 8,39

1-{2-[(3-Chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-hydroxyamino]-ethyl}-2-methyl-propylphosphonsäurediethylester **4f**



Ausbeute: 72%, schwachrotes Öl

IR: 1642  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1214  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,39-7,21 u. 6,88-6,76 (m, 10H, arom.); 4,41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4,20-3,95 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,92-3,25 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,20-2,03 (m, 1H,  $\text{PCH}$ ); 1,93-1,45 (m, 3H,  $\text{PCHCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,25 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,01-0,91 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$ )

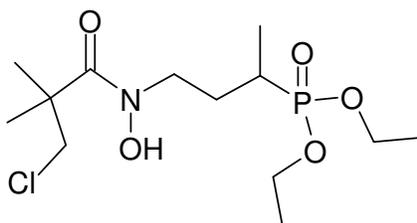
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 169,39 (C=O); 140,18 (quart., arom.); 128,76; 128,01; 126,86 (tert., arom.); 61,26 u. 61,05 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 59,75 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 51,41 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 49,14 ( $\text{NCH}_2$ ); 37,39 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 152,09$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 27,23 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,55$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 23,10 u. 23,07 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 22,67 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,04$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 21,40 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 2,04$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 21,16 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 12,72$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,56 u. 19,37 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,68 u. 16,58 (2d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,09$  Hz,  $\text{POCHCH}_3$ )

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClNO}_5\text{P}$  [495,99]

Ber.[%]: C 60,54 N 2,82 H 7,11

Gef.[%]: C 60,29 N 2,76 H 7,73

{3-[(3-Chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]-1-methyl-propyl}-  
phosphonsäurediethylester **4g**



Ausbeute: 81%, blassgelbes Öl

IR: 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1219  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

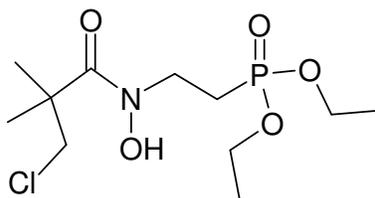
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,71 (s, 1H, OH); 4,05-3,94 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,86 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}} = 10,2$  Hz, CH<sub>2</sub>Cl); 3,72-3,60 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,55-3,47 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 2,07-1,93 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 1,91-1,78 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,49-1,36 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 1,24 (d, 6H,  $J = 3,3$  Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,22 (t, 6H,  $J = 7,1$  Hz); 1,07 (dd, 3H,  $J_{\text{H-P}} = 18,3$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 7,1$  Hz, CHCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 172,85 (C=O); 74,24 (benzyl.); 61,40 u. 61,33 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 5,59$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52,40 (CH<sub>2</sub>Cl); 47,34 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 15,26$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 44,43 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 27,55 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 140,89$  Hz, PCH); 26,93 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz, ); 23,64 u. 23,52 (2s, CH<sub>3</sub>); (PCHCH<sub>2</sub>); 16,70 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,59$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13,33 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 4,93$  Hz, PCHCH<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>5</sub>P [343,79]

Ber.[%]:	C 45,42	N 4,07	H 7,92
Gef.[%]:	C 45,29	N 4,16	H 7,53

{2-[(3-Chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]ethyl}-  
phosphonsäurediethylester **8a**



Ausbeute: 83%, farbloses Öl

IR: 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1251  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,85 (s, 1H, OH); 4,07-3,94 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 2H CH<sub>2</sub>Cl); 3,69-3,58 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,08-1,94 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>); 1,24 (t, 6H,  $J = 7,1$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, überlappend); 1,23 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

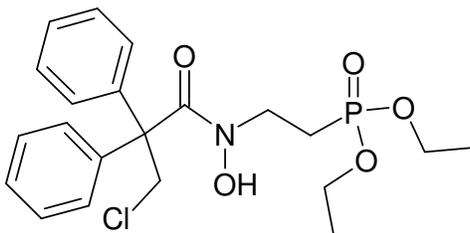
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 175,33 (C=O); 61,60 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52,17 (CH<sub>2</sub>Cl); 45,11 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 18,31$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 41,0 (C<sub>quart.</sub>); 23,37 (CH<sub>3</sub>); 22,67 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 135,81$  Hz, PCH); 16,59 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>ClNO<sub>5</sub>P [315,74]

Ber.[%]: C 41,85 N 4,44 H 7,34

Gef.[%]: C 41,99 N 4,16 H 7,54

{2-[(3-Chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-hydroxyamino]-ethyl}-phosphon-  
säurediethylester **8b**



Ausbeute: 67%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 123,1°C

IR: 1639  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1225  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 8,61 (s, 1H, OH); 7,44-7,21 (m, 13H, arom.); 6,89-6,86 (m, 2H, arom.); 4,57 (s, 2H, benzyl.); 4,17-4,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4,01-3,88 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,77 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1,95-1,71 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,18 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

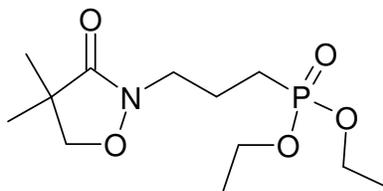
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 165,28 (C=O); 139,20 (quart., arom.); 128,71; 127,96; 127,16 (tert., arom.); 62,38 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,61$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,15 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 51,84 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 44,46 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 24,19 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 144,96$  Hz, PCH); 16,34 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{P}$  [439,88]

Ber.[%]: C 57,34      N 3,18      H 6,19

Gef.[%]: C 57,29      N 3,10      H 6,43

[3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester **5a**



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

IR: 1701  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 4,02 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,01-3,91 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,54-3,46 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1,79-1,63 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,22 (t, 6H,  $J = 6,87$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ )

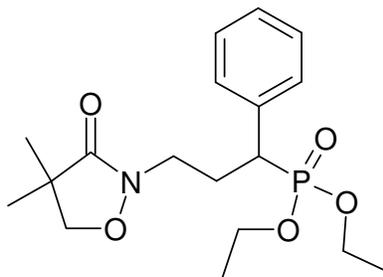
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 172,97 (C=O); 79,13 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,65 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 47,65 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 19,33$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 43,27 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 23,12 ( $\text{CH}_3$ ); 21,88 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 140,31$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 19,99 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 4,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,35 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{P}$  [293,30]

Ber.[%]: C 49,14      N 4,78      H 8,25

Gef.[%]: C 48,16      N 4,53      H 8,26

[3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-1-phenyl-propyl]phosphonsäure-diethylester **5b**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

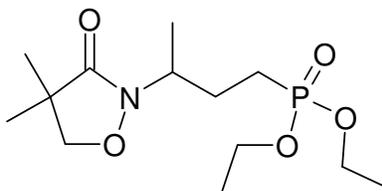
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,37-7,22 (m, 5H, arom.); 4,04-3,86 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,85-3,66 (m, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 3,43-3,35 (m, 1H); 3,29-3,15 (m, 2H); 2,29-2,17 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2,10-1,99 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,08 u. 1,04 (2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,20 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,01 (d, 3H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 173,84 (C=O); 135,54 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,61$  Hz) (quart., arom.); 129,02; 128,95; 128,26; 128,24; 126,99 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 2,54$  Hz) (tert., arom.); 77,68 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,75 u. 61,31 (2d,  $^2J_{\text{C-P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 42,71 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 17,3$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 42,12 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 40,43 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 137,84$  Hz, PCH); 26,95 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 2,54$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 21,01 u. 20,89 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 16,14 u. 15,93 (2d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,59$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$  [369,40]

Ber.[%]:	C 58,53	N 3,79	H 7,64
Gef.[%]:	C 58,47	N 3,64	H 7,70

[3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-butyl]phosphonsäurediethylester **5c**



Ausbeute: 68%, blassgelbes Öl

IR: 1699  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 4,08-3,90 (m, 7H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{NOCH}_2$ ); 1,79-1,58 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,12 (d, 3H,  $J = 6,62$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,11 u. 1,08 (2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );

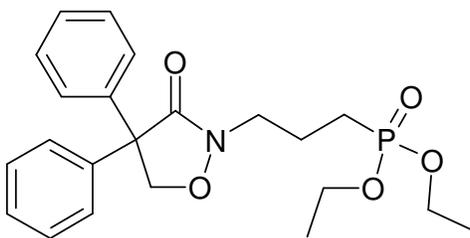
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 173,99 (C=O); 78,84 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,66 u. 61,63 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,56 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 19,23$  Hz, NCH); 43,26 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 26,39 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,07$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 22,9 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 139,37$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 21,57 u. 21,46 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 17,43 ( $\text{CH}_3$ ); 16,47 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$  [307,33]

Ber.[%]: C 50,81      N 4,56      H 8,53

Gef.[%]: C 50,45      N 4,25      H 8,78

[2-(3-Oxo-4,4-diphenylisoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester 5d



Ausbeute: 81%, farbloses Öl

IR: 1697  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,38-7,21 (m, 10 H, arom.); 4,78 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,09-3,91 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,72-3,65 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 1,97-1,62 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,31 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

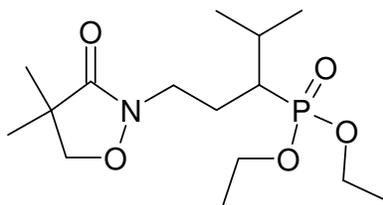
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 165,96 (C=O); 139,76 (quart., arom.); 128,71; 127,81; 127,64 (tert., arom.); 77,68 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,65 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 58,95 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 45,65 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 19,33$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 22,88 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 143,33$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 20,46 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 4,07$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,45 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$  [417,45]

Ber.[%]: C 63,30 N 3,36 H 6,76

Gef.[%]: C 63,25 N 3,55 H 6,55

{1-[2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]-2-methyl-propyl}phosphonsäurediethylester **5e**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1701  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 4,08 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,07-3,92 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,74-3,52 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,11-1,89 (m, 1H,  $\text{PCH}$ ); 1,88-1,61 (m, 3H,  $\text{PCHCH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,22 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,20 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,99-0,94 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

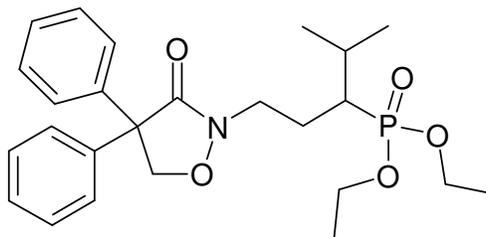
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 169,39 (C=O); 77,42 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,12 u. 60,95 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 49,71 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 10,17$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 43,84 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 41,35 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 138,74$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 23,11 ( $\text{CH}_2$ ); 23,12 u. 23,08 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 21,48 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 20,79 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 13,23$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,11 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,22 (2d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCHCH}_3$ )

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$  [335,38]

Ber.[%]: C 53,72      N 4,18      H 9,02

Gef.[%]: C 53,55      N 4,51      H 9,45

{2-Methyl-1-[2-(3-oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)-ethyl]-propyl}phosphorsäurediethylester **5f**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1699  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,41-7,24 (m, 10H, arom.); 4,92 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}} = 9,41$  Hz,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,04-3,98 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,74-3,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,09-1,94 (m, 1H,  $\text{PCH}$ ); 1,82-1,58 (m, 3H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,21 (2t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 0,87 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

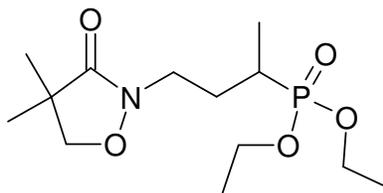
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 169,69 (C=O); 140,18 (quart., arom.); 128,86; 127,88; 127,73 (tert., arom.); 77,38 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,39 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,62$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,06 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7,13$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 58,57 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 44,31 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,61$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 38,40 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 139,37$  Hz,  $\text{PC}$ ); 27,10 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 2,54$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 22,39 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHP}$ ); 20,99 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 12,71$  Hz,  $\text{PCHCH}(\text{CH}_3)_2$ ); 19,36 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 2,55$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 16,65 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,59$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 16,63 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 5,60$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ );

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{P}$  [459,53]

Ber.[%]: C 65,35      N 3,05      H 7,46

Gef.[%]: C 64,97      N 3,00      H 7,49

[3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-1-methyl-propyl]phosphonsäure-diethylester 5g



Ausbeute: 68%, farbloses Öl

IR: 1694  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1231  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

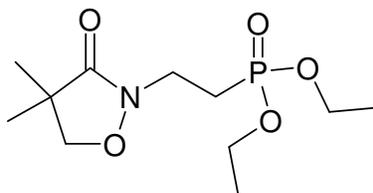
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 4,02 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,04-3,94 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,64-3,46 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,10-1,78 (m, 2H, PCH); 1,51-1,39 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,22 (t, 6H,  $J = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,10-1,04 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 173,99 (C=O); 78,85 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,75 u. 61,70 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 5,73$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ , überlappend); 42,95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 42,81 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 15,26$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 28,31 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 142,68$  Hz, PCH); 27,58 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 3,05$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 21,63 u. 21,58 (2s,  $\text{CH}_3$ ); 16,52 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,34$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 13,02 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,57$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ )

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$  [307,33]

Ber.[%]:	C 50,81	N 4,56	H 8,53
Gef.[%]:	C 50,50	N 4,46	H 8,93

[2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester **9a**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1704  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1251  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 4,03 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,08-3,94 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,66-3,55 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,10-1,98 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,33 (t, 6H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,10 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

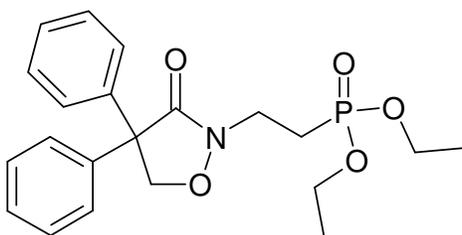
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 175,33 (C=O); 61,60 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 76,17 ( $\text{OCH}_2$ ); 44,95 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 18,31$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 41,0 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 23,31 ( $\text{CH}_3$ ); 22,52 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 135,81$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 16,42 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$  [279,28]

Ber.[%]: C 47,31      N 5,02      H 7,94

Gef.[%]: C 47,10      N 4,78      H 8,07

[2-(3-Oxo-4,4-diphenylisoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester **9b**



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

IR: 1701  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1248  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,38-7,21 (m, 10 H, arom.); 4,80 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,14-4,05 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,91-3,82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,14-2,02 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,31 (t, 6H,  $J=7,1$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

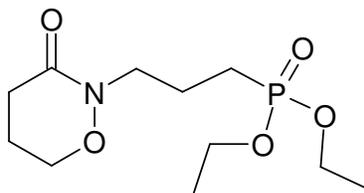
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 173,99 (C=O); 139,56 (quart., arom.); 128,71; 127,80; 127,66 (tert., arom.); 77,71 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,92 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 58,94 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 40,05 ( $\text{NCH}_2$ ); 23,73 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 140,39$  Hz,  $\text{PCH}$ ); 16,42 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 56,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$  [403,42]

Ber.[%]: C 62.52      N 3.47      H 6.50

Gef.[%]: C 63.25      N 3.55      H 7.55

[3-(3-Oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)-propyl]phosphonsäurediethylester 12



Ausbeute: 63%, blassgelbes Öl

IR: 1671  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 4,03-3,92 (m, 6H,  $\text{NOCH}_2$ ,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,56 (t, 2H,  $J = 6,15$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 2,36 (t, 2H,  $J = 7,25$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 1,99 (qui, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 1,77-1,64 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,22 (t, 6H,  $J = 7,25$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 170,17 (C=O); 68,92 ( $\text{CH}_2$ ); 61,28 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,62$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 45,92 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 18,82$  Hz, NCH); 28,15 ( $\text{CH}_2$ ); 22,32 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 140,89$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 22,16 ( $\text{CH}_2$ ); 20,46 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,58$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 16,64 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

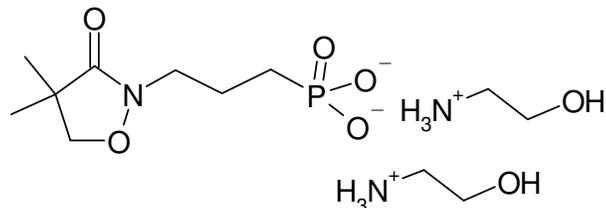
$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$  [279,28]

Ber.[%]: C 47,31 N 5,02 H 7,94

Gef.[%]: C 47,27 N 4,87 H 8,08

## 6.4 Analytische Daten zu Abschnitt 2.5

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonat **19a**



Ausbeute: 87%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 125,5 °C

IR: 1692 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,26 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,87 (t, 4H, *J* = 5,35 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,68 (t, 2H, *J* = 6,74 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3,18 (t, 4H, *J* = 5,21 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,98-1,83 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>); 1,52-1,41 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,30 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

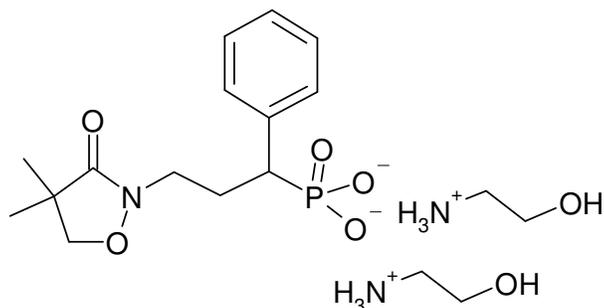
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,60 (C=O); 79,54 (NOCH<sub>2</sub>); 58,25 (CH<sub>2</sub>OH); 46,40 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 19,80 Hz, NCH<sub>2</sub>); 43,85 (C<sub>quart.</sub>); 41,65 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 26,57 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 130,21 Hz, PCH<sub>2</sub>); 22,20 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 3,20 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 20,99 (CH<sub>3</sub>)

C<sub>12</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P · H<sub>2</sub>O [359,36 + 18,01]

Ber.[%]: C 38,19 N 11,13 H 8,55

Gef.[%]: C 38,03 N 11,90 H 8,13

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-1-phenyl-propyl]phosphonat **19b**



Ausbeute: 77%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 160,9 °C

IR: 1694 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,37-7,20 (m, 5H, arom.); 3,98 (d, 1H, *J* = 8,14 Hz, NOCH<sub>2</sub>); 3,78 (t, 4H, *J* = 5,34 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,64 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 8,39 Hz, NOCH<sub>2</sub>); 3,57-3,40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,08 (t, 4H, *J* = 5,21 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 2,82-2,69 (m, 1H, PCH); 2,42-2,18 (m, 2H, PCHCH<sub>2</sub>); 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

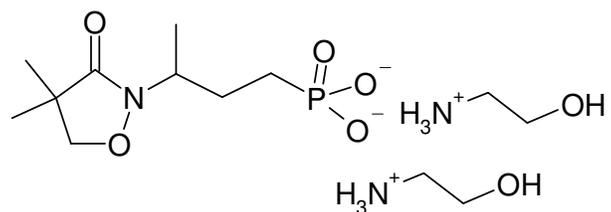
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 172,11 (C=O); 139,07 (quart., arom.); 129,30; 128,44; 127,01 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 2,47 Hz) (tert., arom.); 78,62 (NOCH<sub>2</sub>); 58,84 (CH<sub>2</sub>OH); 42,60 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 17,45 Hz, NCH<sub>2</sub>); 41,84 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 41,45 (C<sub>quart.</sub>); 40,21 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 137,89 Hz, PCH); 27,02 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 2,51 Hz, CH<sub>2</sub>); 21,12 u. 20,9 (2s, CH<sub>3</sub>)

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P·<sup>1</sup>/<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O [435,46 + 9,01]

Ber.[%]: C 48,64 N 9,45 H 7,94

Gef.[%]: C 48,49 N 9,45 H 7,71

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-butyl]phosphonat **19c**



Ausbeute: 69%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 106,5 °C

IR: 1691 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,17 (dd, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 8,40 Hz, NOCH<sub>2</sub>); 4,12-4,05 (m, 1H, NCHCH<sub>3</sub>); 3,77 (t, 4H, *J* = 5,35 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,05 (t, 4H, *J* = 5,34 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,90-1,67 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>); 1,44-1,28 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,28-1,23 (m, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);

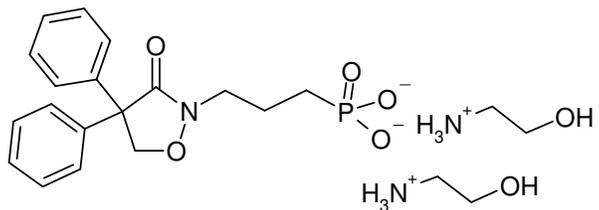
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,34 (C=O); 79,52 (NOCH<sub>2</sub>); 58,08 (CH<sub>2</sub>OH); 53,39 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 18,81 Hz, NCH); 44,07 (C<sub>quart.</sub>); 41,60 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 28,36 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 3,05 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P); 26,46 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 131,23 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P); 21,00; 20,86 (2s, CH<sub>3</sub>); 17,30 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [373,39]

Ber.[%]: C 41,82      N 11,25      H 8,64

Gef.[%]: C 41,43      N 11,93      H 8,18

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [2-(3-Oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonat **19d**



Ausbeute: 89%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 132,2 °C (Zers.)

IR: 1690 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,51-7,36 (m, 10H, arom.); 5,04 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,81 (t, 4H, *J* = 5,34 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,72 (t, 2H; *J* = 6,69 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3,11 (t, 4H, *J* = 5,34 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,94-1,81 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>); 1,48-1,36 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

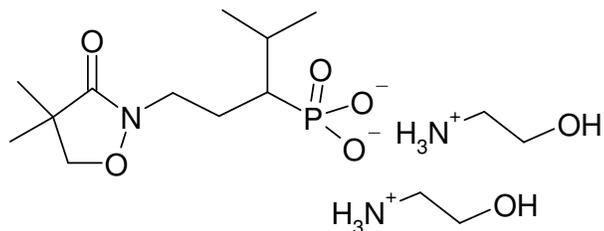
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 170,02 (C=O); 139,12 (quart., arom.); 129,31; 128,50; 128,31 (tert., arom.); 79,09 (NOCH<sub>2</sub>); 60,79 (C<sub>quart.</sub>); 58,48 (CH<sub>2</sub>OH); 46,96 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 19,72 Hz, NCH<sub>2</sub>); 41,68 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 26,77 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 130,71 Hz, PCH<sub>2</sub>); 22,28 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [483,51]

Ber.[%]: C 54,65      N 8,69      H 7,09

Gef.[%]: C 54,42      N 9,11      H 6,73

Bis (2-Hydroxyethanaminium) {1-[2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-ethyl]-2-methyl-propyl}phosphonat **19e**



Ausbeute: 64%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 106,5 °C

IR: 1693 cm<sup>-1</sup> (C=O)

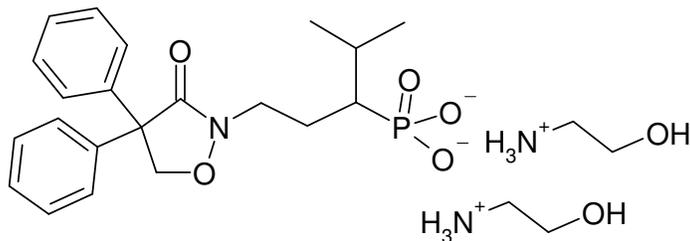
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,31-4,11 (m, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,77 (t, 4H, *J* = 5,35 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,72-3,58 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,07 (t, 4H, *J* = 5,21 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 2,19-2,05 (m, 1H, PCH); 1,95-1,64 (m, 2H, PCHCH<sub>2</sub>); 1,47-1,30 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,27-1,15 (m, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,99-0,84 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,29 (C=O); 79,47 (NOCH<sub>2</sub>); 58,45 (CH<sub>2</sub>OH); 45,93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 7,12 Hz, NCH<sub>2</sub>); 43,79 (C<sub>quart.</sub>); 42,23 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 130,21 Hz, PCH); 41,69 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 27,72 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 2,04 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,03 (CH<sub>2</sub>); 22,81 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 5,08 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 22,44 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 14,24 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 20,97 u. 20,91 (2s, CH<sub>3</sub>); 18,49 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 2,03 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

C<sub>15</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [401,44]

Ber.[%]:	C 44,88	N 10,47	H 9,04
Gef.[%]:	C 44,78	N 9,99	H 9,02

Bis (2-Hydroxyethanaminium) {1-[2-(3-Oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)]-2-methyl-propyl}phosphonat **19f**



Ausbeute: 81%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 129,4 °C

IR: 1689 cm<sup>-1</sup> (C=O)

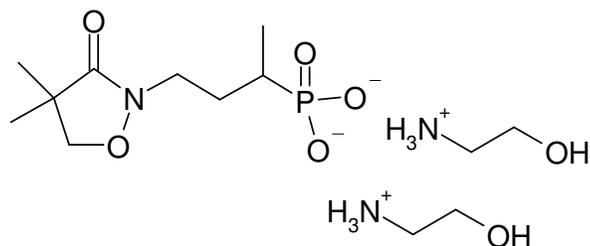
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,52-7,31 (m, 10H, *H*<sub>aromat.</sub>); 4,98 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,90-3,79 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,75 (t, 4H, *J* = 5,34 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,02 (t, 4H, *J* = 5,21 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 2,19-2,04 (m, 1H, PCH); 1,98-1,81 (m, 1H, PCHCH<sub>2</sub>); 1,80-1,65 (m, 1H, PCHCH<sub>2</sub>); 1,38-1,23 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,89 (s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 169,94 (C=O); 139,16; 139,10 (quart., aromat.); 129,30; 128,50; 128,32 (tert., aromat.); 78,92 (NOCH<sub>2</sub>); 60,78 (C<sub>quart.</sub>); 59,29 (CH<sub>2</sub>OH); 46,60 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 7,45 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 42,23 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 129,90 Hz, CH<sub>2</sub>CHP); 41,84 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 27,79; (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,07 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 22,55 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 13,79 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18,43 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 2,11 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [525,59]

Ber.[%]:	C 57,13	N 7,99	H 7,67
Gef.[%]:	C 56,97	N 7,95	H 7,60

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [3-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)-1-methyl-propyl]phosphonat **19g**



Ausbeute: 76%, weißes Pulver

Schmelzp.: 123,3 °C

IR: 1691 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,16 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,75 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,70-3,54 (m, 2H; NCH<sub>2</sub>); 3,03 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 2,17-2,03 (m, 1H, PCHCH<sub>3</sub>); 1,50-1,34 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); 1,21 u. 1,20 (2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,08-0,97 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>)

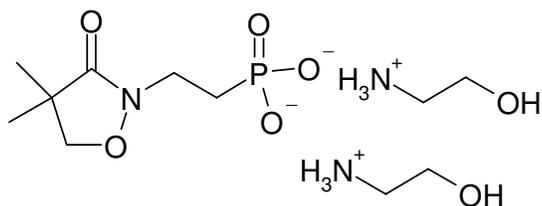
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,35 (C=O); 79,50 (NOCH<sub>2</sub>); 58,59 (CH<sub>2</sub>OH); 43,71 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 17,29 Hz, NCH<sub>2</sub>); 41,69 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 30,35 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 133,26 Hz, PCHCH<sub>3</sub>); 28,72 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 1,53 Hz NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 22,45 (C<sub>quart.</sub>); 21,00 (CCH<sub>3</sub>); 20,09 (CCH<sub>3</sub>); 13,99 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 4,07 Hz, PCHCH<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [373,39]

Ber.[%]: C 41,82 N 11,25 H 8,64

Gef.[%]: C 41,22 N 11,45 H 8,72

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [2-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonat **20a**



Ausbeute: 68%, weißes Pulver

Schmelztp.: 135,7 °C

IR: 1696 cm<sup>-1</sup> (C=O)

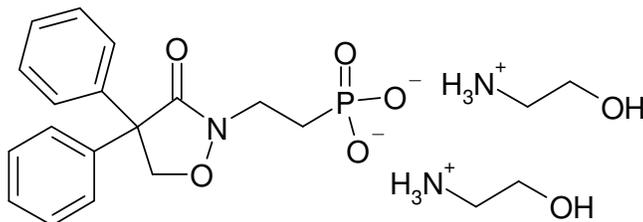
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 3,93 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,57 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,53-3,42 (m, 4H; PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 2,88 (t, 4H, *J* = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,67-1,47 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 0,98 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,29 (C=O); 79,45 (NOCH<sub>2</sub>); 58,24 (CH<sub>2</sub>OH); 43,76 (C<sub>quart.</sub>); 42,21 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P); 41,63 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 27,48 (d, *J*<sub>C,P</sub> = 125,15 Hz); 20,75 (CH<sub>3</sub>)

C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P·H<sub>2</sub>O [345,34 + 18,01]

Ber.[%]:	C 36,36	N 11,56	H 8,32
Gef.[%]:	C 36,11	N 11,90	H 7,87

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [2-(3-Oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonat **20b**



Ausbeute: 84%, weißes Pulver

Schmelzp.: 169,2 °C

IR: 1688 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,52-7,27 (m, 10H, arom.); 5,01 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,90-3,83 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,81 (t, 4H, *J* = 5,30 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,12 (t, 4H, *J* = 5,30 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,91-1,75 (m, 2H; PCH<sub>2</sub>)

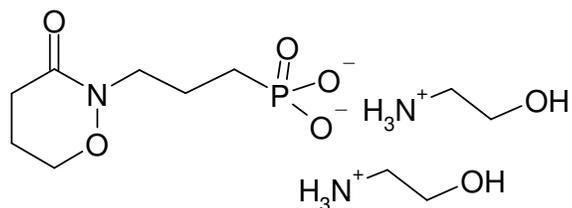
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 169,93 (C=O); 139,11 (quart., arom.); 129,30; 128,50; 128,33 (tert., arom.); 79,09 (NOCH<sub>2</sub>); 60,80 (C<sub>quart.</sub>); 58,18 (CH<sub>2</sub>OH); 42,72 (NCH<sub>2</sub>); 41,63 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 27,34 (d, *J*<sub>C,P</sub> = 124,11 Hz)

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [469,48]

Ber.[%]: C 53,73      N 8,95      H 6,87

Gef.[%]: C 53,29      N 9,16      H 6,73

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [3-(3-Oxo-[1,2]oxazinan-2-yl)-propyl]-phosphonat 21



Ausbeute: 72%, weißes Pulver

Schmelzp.: 101,7 °C

IR: 1669 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,26 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 3,87 (t, 4H, *J* = 5,35 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,68 (t, 2H, *J* = 6,74 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3,18 (t, 4H, *J* = 5,21 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,98-1,83 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>); 1,52-1,41 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,30 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 183,23 u. 176,87 (2s\*, C=O); 73,26 u. 72,57 (2s, NOCH<sub>2</sub>); 59,18 (CH<sub>2</sub>OH); 52,57 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 18,31 Hz, NCH<sub>2</sub>); 41,80 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 34,26 u. 32,77 (2s, CH<sub>2</sub>(C=O)); 27,20 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 131,22 Hz, PCH<sub>2</sub>); 25,29 u. 24,62 (2s, CH<sub>2</sub>); 21,86 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 3,56 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P [345,34]

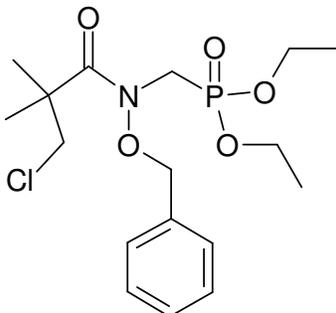
ESI-MS [M(PO(OH)<sub>2</sub>)+1]<sup>+</sup> ber. 224; [M(PO(OH)<sub>2</sub>)+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> ber. 246  
[M(PO(OH)<sub>2</sub>)+1]<sup>+</sup> gef. 224; [M(PO(OH)<sub>2</sub>)+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> gef. 246

Ber.[%]: C 38,26 N 12,17 H 8,17

\* Aufgrund der Ausbildung zweier Ringkonformere treten für die Signale der heterocyclischen C-Atome doppelte Signalsätze auf.

## 6.5 Analytische Daten zu Kapitel 3

[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]methylphosphonsäure-diethylester **15a**



Ausbeute: 82%, farbloses Öl

IR: 1654  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1241  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

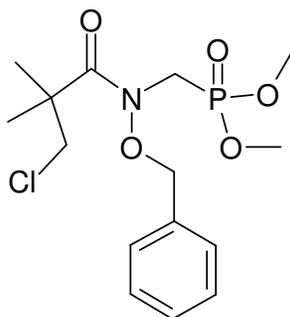
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,47-7,37 (m, 5H, arom.); 5,02 (s, 2H, benzyl.); 4,32 (d, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 9,92$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 4,08-3,94 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 1,26 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,20 (d, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 174,20 (C=O); 133,99 (quart., arom.); 128,67; 128,63; 128,53 (tert., arom.); 74,52 (benzyl.); 61,53 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,92 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 44,63 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 41,66 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 149,54$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 22,78 ( $\text{CH}_3$ ); 16,09 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 5,59$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{P}$  [391,84]

Ber.[%]:	C 52,11	N 3,57	H 6,95
Gef.[%]:	C 51,80	N 3,51	H 7,05

{[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]methyl}phosphon-  
säuredimethylester **15b**



Ausbeute: 77%, farbloses Öl

IR: 1659  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

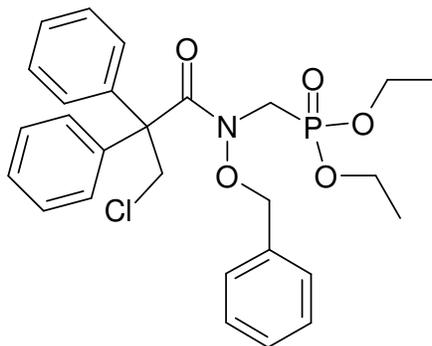
$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,51-7,34 (m, 5H, arom.); 5,02 (s, 2H, benzyl.); 4,35 (d, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 9,92$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 3,77 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,65 (d, 6H,  $J_{\text{H-P}} = 10,94$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 1,26 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 174,46 (C=O); 133,96 (quart., arom.); 128,82; 128,69; 128,60 (tert., arom.); 74,67 (benzyl.); 52,36 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 51,92 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 50,38 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 41,12 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 149,03$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 22,77 ( $\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5\text{P}$  [363,78]

Ber.[%]:	C 49,53	N 3,85	H 6,37
Gef.[%]:	C 49,35	N 3,71	H 6,58

{[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]methyl}phosphon-  
säurediethylester **15c**



Ausbeute: 72%, weißes Pulver

Schmelzp.: 118,1 °C

IR: 1642 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1217 cm<sup>-1</sup> (P=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,37-7,11 u. 6,81-6,77 (m, 15H, arom.); 4,48 (s, 2H, benzyl.); 4,31 (d, *J*<sub>H,P</sub> = 10,17 Hz, PCH<sub>2</sub>); 4,05-3,85 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 1,17 (d, 6H, *J* = 7,12 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

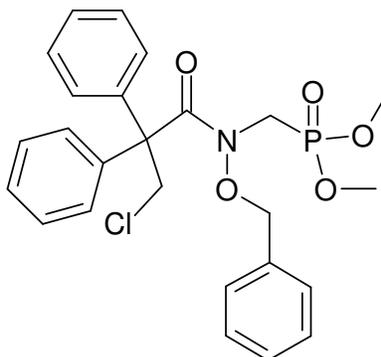
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 171,72 (C=O); 138,80; 133,95 (quart., arom.); 128,72; 128,07; 127,97; 127,89; 127,75; 127,06 (tert., arom.); 72,56 (benzyl.); 61,69 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,16 (C<sub>quart.</sub>); 51,01 (CH<sub>2</sub>Cl); 41,84 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 151,57 Hz, PCH<sub>2</sub>); 16,04 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 5,60 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>5</sub>P [515,98]

Ber.[%]: C 62,85      N 2,71      H 6,06

Gef.[%]: C 62,66      N 2,66      H 6,26

{[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]-methyl}-phosphon-  
säuredimethylester **15d**



Ausbeute: 79%, farbloses Öl

IR: 1658  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1249  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 7,39-7,21 u. 6,87-6,78 (m, 15H, arom.); 4,49 (s, 2H, benzyl.); 4,35 (d,  $J_{\text{H,P}} = 10,42$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 3,96 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,59 (d, 6H,  $J_{\text{H,P}} = 10,93$  Hz,  $\text{POCH}_3$ )

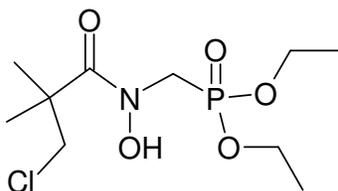
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 171,78 (C=O); 138,82; 133,81 (quart., arom.); 128,73; 128,28; 128,18; 128,04; 127,76; 127,06 (tert., arom.); 72,77 (benzyl.); 61,16 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 52,44 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,61$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 50,91 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 41,34 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 151,57$  Hz,  $\text{PCH}_2$ )

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{P}$  [487,92]

Ber.[%]: C 61,54 N 2,87 H 5,58

Gef.[%]: C 61,47 N 2,71 H 5,60

{[Benzyloxy-(3-chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-amino]methyl}-phosphon-  
säurediethylester **16a**



Ausbeute: 69%, farbloses Öl

IR: 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1221  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 10,07 (s, 1H, OH); 4,04 (d, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 9,66$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 4,08-3,97 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 1,26 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,23 (d, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

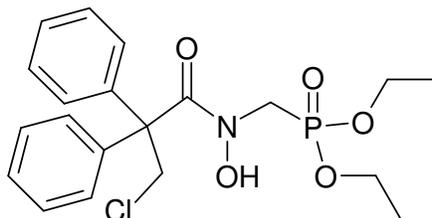
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 173,03 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 3,05$  Hz, C=O); 61,49 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,95 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 45,33 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 152,59$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 43,93 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 22,83 ( $\text{CH}_3$ ); 16,12 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5\text{P}$  [301,71]

Ber.[%]: C 39,81 N 4,64 H 7,02

Gef.[%]: C 39,95 N 4,40 H 7,14

{[(3-Chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-hydroxy-amino]methyl}phosphonsäure-diethylester **16b**



Ausbeute: 97%, weißes Pulver

Schmelzp.: 123,1 °C

IR: 1643 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1218 cm<sup>-1</sup> (P=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 9,27 (s, 1H, OH); 7,37-7,24 (m, 10H, arom.); 4,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 4,03 (d, *J*<sub>H,P</sub> = 10,43 Hz, PCH<sub>2</sub>); 4,01-3,91 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,59 (d, 6H, *J*<sub>H-P</sub> = 10,68 Hz, POCH<sub>3</sub>); 1,20 (t, 6H, *J* = 7,12 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

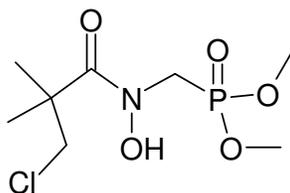
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 169,38 (C=O); 139,59 (quart., arom.); 128,51; 127,48; 126,46 (tert., arom.); 60,60 (CH<sub>2</sub>Cl); 62,01 u. 61,56 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 6,11 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,09 (C<sub>quart.</sub>); 44,62 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 151,57 Hz, PCH<sub>2</sub>); 16,08 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>5</sub>P [425,85]

Ber.[%]: C 56,41      N 3,29      H 5,92

Gef.[%]: C 56,19      N 3,25      H 6,04

{[3-Chlor-2,2-dimethyl-propionyl)-hydroxyamino]methyl}phosphon-  
säuredimethylester **16c**



Ausbeute: 71%, farbloses Öl

IR: 1637  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1219  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 10,11 (s, 1H, OH); 4,03 (d, 2H,  $J_{\text{H-P}} = 9,92$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 3,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,65 (d, 6H,  $J_{\text{H-P}} = 10,69$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 1,26 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )

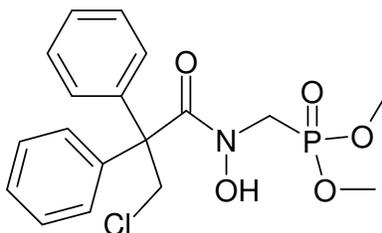
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 173,19 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 3,05$  Hz, C=O); 52,33 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 51,91 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 44,69 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 152,08$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 40,59 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 22,83 ( $\text{CH}_3$ )

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClNO}_5\text{P}$  [273,66]

Ber.[%]: C 35,11      N 5,12      H 6,26

Gef.[%]: C 35,17      N 5,01      H 6,11

{[(3-Chlor-2,2-diphenyl-propionyl)-hydroxyamino]methyl}phosphonsäure-dimethylester **16d**



Ausbeute: 63%, farbloses Öl

IR: 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 9,36 (s, 1H, OH); 7,48-7,21 (m, 10H, arom.); 4,50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4,06 (d,  $J_{\text{H,P}} = 10,17$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 3,59 (d, 6H,  $J_{\text{H,P}} = 10,68$  Hz,  $\text{POCH}_3$ )

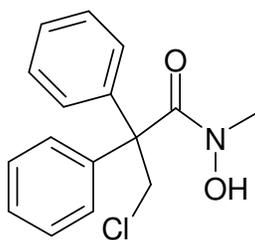
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 169,62 (C=O); 139,71 (quart., arom.); 128,59; 127,61; 126,58 (tert., arom.); 60,70 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 52,42 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 51,10 ( $C_{\text{quart.}}$ ); 44,56 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 152,08$  Hz,  $\text{PCH}_2$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5\text{P}$  [397,80]

Ber.[%]: C 54,35      N 3,52      H 5,32

Gef.[%]: C 54,43      N 3,40      H 5,60

3-Chlor-*N*-hydroxy-*N*-methyl-2,2-diphenyl-propionsäureamid 24a



Ausbeute: 71%, weißes Pulver

Schmelzp.: 125,2°C

IR: 1631 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 9,19 (s, 1H, OH); 7,37-7,19 (m, 10H, arom.); 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

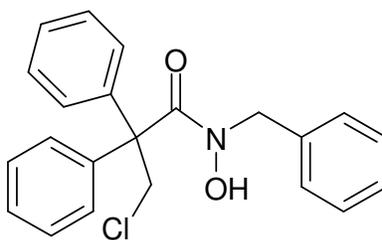
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 170,28 (C=O); 140,57 (quart., arom.); 128,78; 128,02; 126,87 (tert., arom.); 61,06 (C<sub>quart.</sub>) 51,62 (benzyl.); 38,01 (CH<sub>3</sub>)

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> [289,76]

Ber.[%]: C 66,32      N 4,83      H 5,57

Gef.[%]: C 65,70      N 4,68      H 5,55

N-Benzyl-3-chlor-N-hydroxy-2,2-diphenyl-propionsäureamid 24b



Ausbeute: 69%, weißes Pulver

Schmelzp.: 124,1°C

IR: 1620 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 9,41 (s, 1H, OH); 7,38-7,05 (m, 15 H, arom.); 4,71 (benzyl.); 4,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)

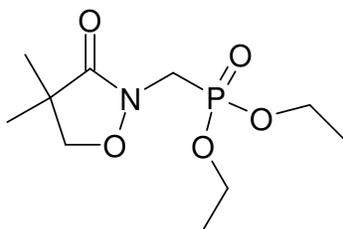
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 169,71 (C=O); 139,89; 136,43 (quart., arom.); 128,38; 127,95; 127,78; 127,50; 126,97; 126,40 (tert., arom.); 60,57 (C<sub>quart.</sub>) 52,94 (benzyl.); 51,10 (CH<sub>2</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub> [365,86]

Ber.[%]: C 72,23      N 3,83      H 5,51

Gef.[%]: C 72,38      N 3,63      H 5,81

[(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonsäurediethylester **17a**



Ausbeute: 81%, farbloses Öl

IR: 1708  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1243  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 4,06 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 4,09-3,99 (m, 4H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,96 (d,  $J_{\text{H,P}} = 9,4$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 1,23 (t, 6H,  $J_{\text{H,P}} = 7,01$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,13 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ )

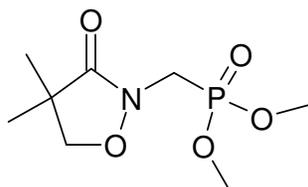
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 174,44 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 4,07$  Hz, C=O); 78,19 ( $\text{OCH}_2$ ); 61,87 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2$ ); 41,69 ( $C_{\text{quart.}}$ ); (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 40,38 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 180,06$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 21,03 ( $\text{CH}_3$ ); 16,08 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$  [265,25]

Ber.[%]: C 45,28      N 5,28      H 7,60

Gef.[%]: C 45,16      N 4,95      H 7,49

[(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonsäuredimethylester  
**17b**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1709  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1247  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 4,07 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ); 3,99 (d, 2H,  $J_{\text{H,P}} = 9,67$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 3,81 (d, 6H,  $J_{\text{H,P}} = 11,19$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 1,26 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ )

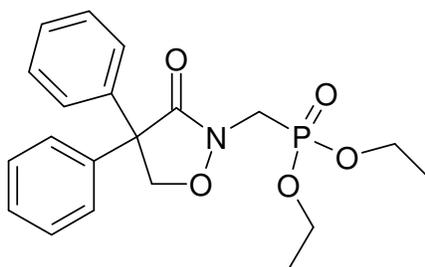
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 175,15 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 4,07$  Hz, C=O); 79,33 ( $\text{OCH}_2$ ); 53,06 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_3$ ); 42,47 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 40,48 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 157,16$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 21,56 ( $\text{CH}_3$ )

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$  [237,19]

Ber.[%]: C 40,51      N 5,91      H 6,80

Gef.[%]: C 40,33      N 5,47      H 7,11

[(3-Oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonsäurediethylester 17c



Ausbeute: 78%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 121,5°C

IR: 1696 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1246 cm<sup>-1</sup> (P=O)

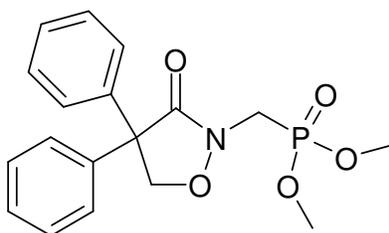
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,41-7,25 (m, 10 H, arom.); 4,98 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 4,12 (d, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H,P</sub> = 9,7 Hz, PCH<sub>2</sub>); 4,06-3,91 (m, 4H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,19 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 7,1 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 169,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 4,07 Hz, C=O); 139,59; 139,51; (quart., arom.); 128,51; 128,36; 127,48; 127,44; 127,34; 126,46 (tert., arom.); 77,95 (OCH<sub>2</sub>); 62,0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>2</sub>); 61,56 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 6,11 Hz, POCH<sub>2</sub>); 57,6 (C<sub>quart.</sub>); 40,38 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 188,20 Hz, PCH<sub>2</sub>); 16,03 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P [389,39]

Ber.[%]:	C 61,69	N 3,60	H 6,21
Gef.[%]:	C 61,50	N 3,84	H 5,89

[(3-Oxo-4,4-diphenylisoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonsäuredimethylester **17d**



Ausbeute: 72%, weißes Pulver

Schmelzp.: 121,5°C

IR: 1699 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1241 cm<sup>-1</sup> (P=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,42-7,27 (m, 10 H, arom.); 4,98 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 4,17 (d, 2H, *J*<sub>H,P</sub> = 9,67 Hz, PCH<sub>2</sub>); 3,63 (d, 6H, *J*<sub>H,P</sub> = 10,94 Hz, POCH<sub>3</sub>)

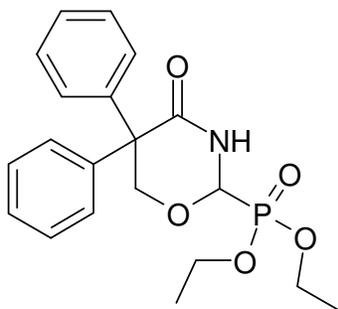
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 169,88 (C=O); 139,91 (quart., arom.); 128,88; 127,92; 127,83 (tert., arom.); 78,37 (OCH<sub>2</sub>); 53,06 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 6,10 Hz, POCH<sub>3</sub>); 42,47 (C<sub>quart.</sub>); 40,48 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 157,16 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>P [361,34]

Ber.[%]: C 59,83      N 3,88      H 5,58

Gef.[%]: C 59,50      N 3,84      H 5,69

(4-Oxo-5,5-diphenyl-[1,3]oxazinan-2-yl)phosphonsäurediethylester 18



Ausbeute: 87%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 115,4 °C

IR: 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1243 cm<sup>-1</sup> (P=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 8,67 (s, 1H, NH); 7,37-7,19 (m, 10 H, arom.); 5,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, CH); 4,79 (2d, 1H, *J* = 12,21 Hz, OCH<sub>2</sub>); 4,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>); 4,11-3,93 (m, 4H; POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,18 (2t, 6H, *J*=7.1 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

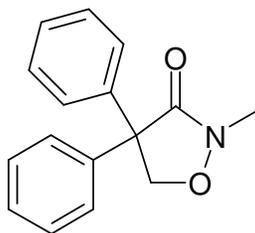
<sup>13</sup>C-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 170,01 (C=O); 141,02; 140,76 (quart., arom.); 128,58; 128,51; 127,85; 127,81; 126,83; 126,72 (tert., arom.); 79,41 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 183,62 Hz, PCH); 71,13 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 7,63 Hz, OCH<sub>2</sub>); 62,74 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 6,61 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 62,66 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 7,12 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 56,42 (C<sub>quart.</sub>); 16,14 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 5,08 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16,11 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 5,09 Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P [389,39]

Ber.[%]: C 61,69      N 3,60      H 6,21

Gef.[%]: C 61,51      N 3,56      H 6,34

2-Methyl-4,4-diphenyl-isoxazolidin-3-on 25a



Ausbeute: 59%, weißes Pulver

Schmelzp.: 118,5°C

IR: 1689 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,42-7,24 (m, 10H, arom.); 4,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

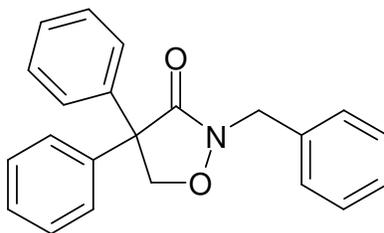
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 170,10 (C=O); 140,38 (quart., arom.); 128,85; 127,86; 127,69 (tert., arom.); 77,38 (CH<sub>2</sub>); 58,33 (C<sub>quart.</sub>); 32,54 (CH<sub>3</sub>)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [253,30]

Ber.[%]: C 75,87      N 5,53      H 5,97

Gef.[%]: C 75,58      N 5,47      H 5,79

2-Benzyl-4,4-diphenyl-isoxazolidin-3-on 25b



Ausbeute: 78%, weißes Pulver

Schmelzp.: 121,5°C

IR: 1694 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 7,41-7,21 (m, 15 H, arom.); 4,89 (dd, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 9,74 Hz, OCH<sub>2</sub>); 4,43 (s, 2H, benzyl.)

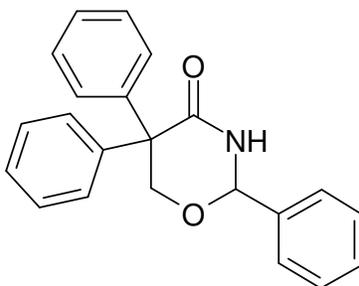
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ(ppm): 169,10 (C=O); 139,59; 139,51; (quart., arom.); 128,51; 128,36; 127,48; 127,44; 127,34; 126,46 (tert., arom.); 78,12 (OCH<sub>2</sub>); 60,14 (benzyl.); 52,22 (C<sub>quart.</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [329,40]

Ber.[%]: C 80,22      N 4,25      H 5,81

Gef.[%]: C 80,50      N 3,94      H 5,89

2,5,5-Triphenyl-[1,3]oxazinan-4-on **26b**



Ausbeute: 44%, weißes Pulver

Schmelzp.: 111,4°C

IR: 1659 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 7,41-7,08 (m, 15H, arom.); 5,77 (s, 1H, CH); 4,41 (dd, *J*<sub>AB</sub> = 12,11 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>); 3,12 (dd, 1H, *J*<sub>AB</sub> = 12,1 Hz, OCH<sub>2</sub>)

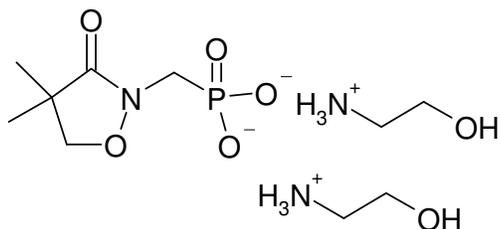
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 167,10 (C=O); 139,81; 139,21; 136,74 (quart., arom.); 129,74; 128,44; 127,81; 127,36; 127,18; 127,44; 127,34; 126,46 (tert., arom.); 88,79 (CH); 77,18 (OCH<sub>2</sub>); 59,62 (C<sub>quart.</sub>)

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [329,40]

ESI-MS [M+1]<sup>+</sup> ber. 330  
[M+1]<sup>+</sup> gef. 330

Ber.[%]: C 80,22 N 4,25 H 5,81

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonat **22a**



Ausbeute: 68%, weißes Pulver

Schmelzp.: 135,7 °C

IR: 1693 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 4,29 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,90 (d, 2H; *J* = 9,7 Hz, PCH<sub>2</sub>); 3,90 (t, 4H, *J* = 5,3 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,72 (d, 2H, *J* = 10,7 Hz, PCH<sub>2</sub>); 3,18 (t, 4H, *J* = 5,2 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

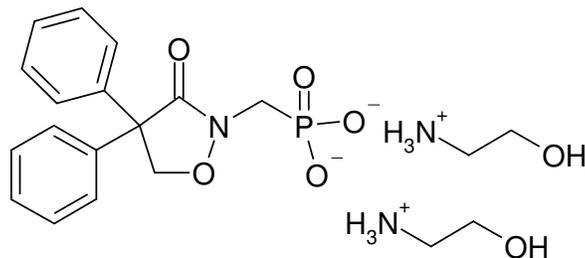
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 173,61 (C=O); 77,43 (OCH<sub>2</sub>); 58,41 (CH<sub>2</sub>OH); 43,38 (C<sub>quart.</sub>); 41,77 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 41,25 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 167,84 Hz, PCH<sub>2</sub>); 20,99 (CH<sub>3</sub>)

C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P·H<sub>2</sub>O [331,13 + 18,01]

Ber.[%]: C 34,38 N 12,03 H 8,08

Gef.[%]: C 34,08 N 12,44 H 7,48

Bis (2-Hydroxyethanaminium) [(3-Oxo-4,4-diphenyl-isoxazolidin-2-yl)methyl]phosphonat **22b**



Ausbeute: 68%, weißes Pulver

Schmelzpt.: 135,7 °C

IR: 1693 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,39-7,22 (m, 10 H, arom.); 4,88 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>); 4,21 (d, 2H, <sup>2</sup>J<sub>H,P</sub> = 9,8 Hz, PCH<sub>2</sub>); 3,59 (t, 4H, J = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 2,77 (t, 4H, J = 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>);

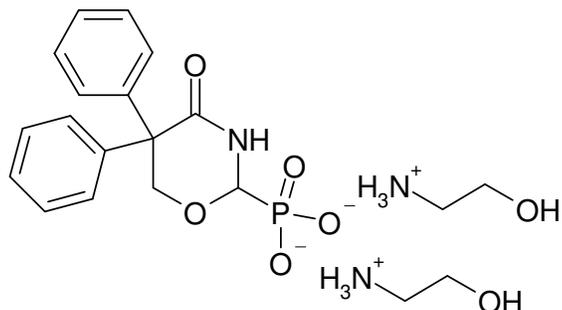
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 173,61 (C=O); 140,11 (quart., arom.); 128,44; 127,81; 127,53 (tert., arom.); 79,24 (OCH<sub>2</sub>); 58,91 (CH<sub>2</sub>OH); 59,11 (C<sub>quart.</sub>); 41,76 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 41,35 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 157,84 Hz, PCH<sub>2</sub>)

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P·H<sub>2</sub>O [455,45 + 18,01]

Ber.[%]: C 50,74 N 8,87 H 6,81

Gef.[%]: C 50,08 N 8,39 H 6,58

Bis (2-Hydroxyethanaminium) (4-Oxo-5,5-diphenyl-[1,3]-oxazinan-2-yl)-phosphonat 23



Ausbeute: 68%, weißes Pulver

Schmelzp.: 135,7 °C

IR: 1657 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 7,58-7,20 (m, 10H, arom.); 5,02 (s, 1H, NCH); 4,92 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>); 4,28 (d, 1H, J<sub>P</sub> = 12,21 Hz, OCH<sub>2</sub>); 3,81 (t, 4H, J = 5,2 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3,12 (t, 4H, J = 5,2 Hz, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

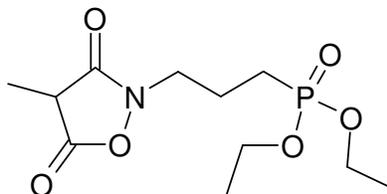
<sup>13</sup>C-NMR: (101 MHz, D<sub>2</sub>O), δ(ppm): 174,53 (C=O); 141,14; 140,94 (quart., arom.); 129,50; 129,01; 128,98; 128,87; 128,07; 127,96 (tert., arom.); 83,70 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub> = 160,22 Hz, PCH); 74,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub> = 10,18 Hz, OCH<sub>2</sub>); 68,20 (C<sub>quart.</sub>); 57,99 (CH<sub>2</sub>OH); 41,58 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>);

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P·H<sub>2</sub>O [445,45 + 18,01]

Ber.[%]:	C 50,74	N 8,87	H 6,81
Gef.[%]:	C 50,78	N 8,45	H 7,04

## 6.6 Analytische Daten zu Kapitel 4

### [3-(4-Methyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester 28a



Ausbeute: 74%, blassgelbes Öl

IR: 1817  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1724  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1218  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 4,17-4,05 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,85 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 2,07-1,98 u. 1,87-1,73 (2m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (t, 6H,  $J=7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

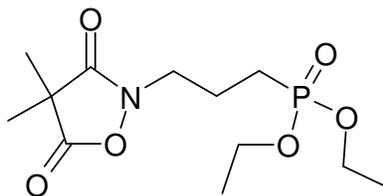
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 174,12 (C=O); 172,95 (C=O); 60,90 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 46,01 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 17,81$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 41,54 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 22,49 (d,  $J = 12,71$  Hz,  $\text{CH}$ ); 21,48 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 140,39$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 20,89 ( $\text{CH}_3$ ); 20,07 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,16 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,60$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$  [307,29]

ESI-MS [M-1]<sup>-</sup> ber. 306  
[M-1]<sup>-</sup> gef. 306

Ber.[%]:	C 46,91	N 4,56	H 7,22
Gef.[%]:	C 47,16	N 4,53	H 7,26

[3-(4,4-Dimethyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester  
**28b**



Ausbeute: 72%, farbloses Öl

IR: 1818  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1216  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 4,13-3,95 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,78 (t, 2H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 2,05-1,88 u. 1,81-1,64 (2m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,37 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (t, 6H,  $J=7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

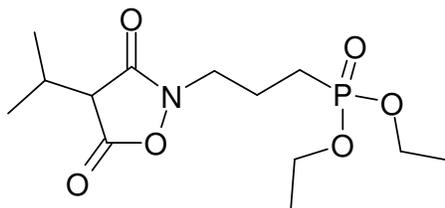
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 174,12 (C=O); 172,95 (C=O); 60,90 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 46,01 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 17,81$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) 41,54 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 21,48 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 140,39$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 20,89 ( $\text{CH}_3$ ); 20,07 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,58$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,16 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,59$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$  [307,29]

ESI-MS  $[\text{M}+1]^+$  ber. 307  
 $[\text{M}+1]^+$  gef. 308

Ber.[%]:	C 46,91	N 4,56	H 7,22
Gef.[%]:	C 47,16	N 4,53	H 7,26

[2-(4-Isopropyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester  
**28c**



Ausbeute: 69%, farbloses Öl

IR: 1817  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1717  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 4,20-4,03 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,93-3,77 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,15 (d,  $J = 4,06$  Hz, CH); 2,58-2,43 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,08-1,93 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,85-1,72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,33 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,18 u. 1,13 (2d,  $J = 6,87$  Hz,  $\text{CH}_3$ )

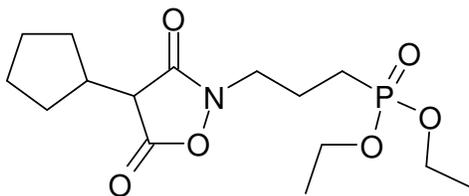
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 169,01 (C=O); 168,22 (C=O); 61,87 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,62$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 49,03 (CH); 46,0 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 17,80$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 29,70 u. 29,54 (2s,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 22,94 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 143,43$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 20,60 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,58$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 18,99; (CH<sub>3</sub>); 18,60 (CH<sub>3</sub>); 16,45 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$  [321,31]

Ber.[%]: C 48,60      N 4,36      H 7,53

Gef.[%]: C 48,96      N 3,92      H 7,67

[3-(4-Cyclopentyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)propyl]phosphonsäurediethylester **28d**



Ausbeute: 69%, blassgelbes Öl

IR: 1818  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 4,07-3,90 (m, 4H; POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,84-3,67 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,41 (m, 1H, CH(C=O)); 2,40-2,26 (m, 1H, CH); 1,87-1,37 (m, 12H, CH<sub>2</sub>, Cyclopentan), PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,23 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

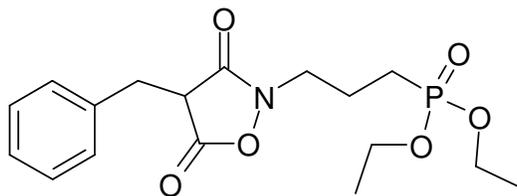
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ (ppm): 170,18 (C=O); 169,72 (C=O); 60,89 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,11$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 45,89 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 17,80$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 45,75 CHC=O); 38,47 (CH); 30,02; 28,42; 28,36; 25,0; 24,36; 24,3 (s, CH<sub>2</sub>, Cyclopentan); 21,56 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 143,44$  Hz, PC); 20,10 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,07$  Hz, CH<sub>2</sub>); 16,17 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>P [347,35]

Ber.[%]: C 51,87 N 4,03 H 7,54

Gef.[%]: C 51,46 N 3,78 H 7,65

[3-(4-Benzyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)-propyl]phosphonsäurediethylester  
**(28e)**



Ausbeute: 67%, blassgelbes Öl

IR: 1820  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1731  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1247  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,25-7,06 (m, 5H, arom.); 4,05-3,91 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,69-3,53 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,51 (t, 1H,  $J_{\text{H,H}}=4,96$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 3,25 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , benzyl.); 1,75-1,52 (m, 2H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,50-1,30 (m, 2H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,24 (dt, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

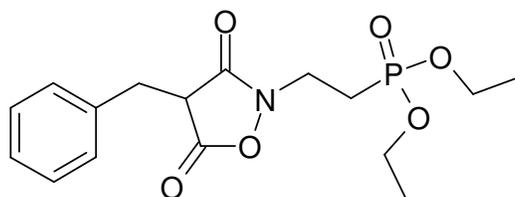
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 167,99 (C=O); 166,30 (C=O); 133,63 (quart., arom.); 128,46; 127,77; 126,82 (tert., arom.); 60,72 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,61$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 44,69 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 17,80$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 44,53 (CH); 31,65 ( $\text{C}_{\text{benzyl.}}$ ); 21,43 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 143,44$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 19,13 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,57$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 15,42 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$  [369,36]

Ber.[%]: C 55,28      N 3,79      H 6,55

Gef.[%]: C 54,88      N 3,47      H 6,69

[2-(4-Benzyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester 28f



Ausbeute: 62%, gelblichrotes Öl

IR: 1821  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1731  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1246  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,33-7,19 (m, 5H, arom.); 4,11-3,99 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,91-3,74 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,58 (t, 1H,  $J_{\text{H,H}} = 5,09$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 3,33 (d, 2H,  $J_{\text{H,H}} = 5,09$  Hz,  $\text{CH}_2$  benzyl.); 1,92-1,77 (m, 1H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,70-1,54 (m, 1H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ); 1,31 (dt, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 169,07 (C=O); 168,32 (C=O); 134,95 (quart., arom.); 129,58; 128,77; 127,73 (tert., arom.); 62,14; 62,07 (2d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7,12$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 45,55 (CH); 40,18 ( $\text{NCH}_2$ ); 32,60 (benzyl.); 22,98 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 141,40$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 19,13 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 4,57$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 16,40 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,60$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

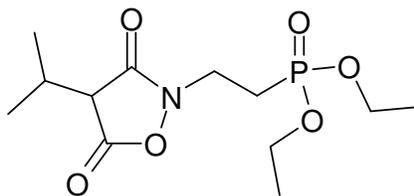
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$  [355,33]

ESI-MS [M-1]<sup>-</sup> ber. 354  
[M-1]<sup>-</sup> gef. 354

Ber.[%]:	C 54,08	N 3,94	H 6,24
Gef.[%]:	C 53,44	N 3,82	H 6,43

[2-(4-Isopropyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester

**28g**



Ausbeute: 69%, farbloses Öl

IR: 1818  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1251  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 4,20-4,03 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,01-3,92 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,15 (d,  $J = 4,06$  Hz, CH); 2,57-2,46 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,28-2,03 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,34 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,17 u. 1,13 (2d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ )

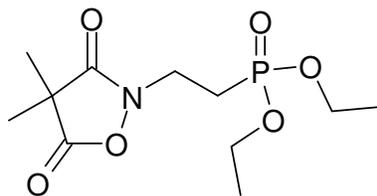
$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 168,02 (C=O); 167,89 (C=O); 61,28 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,10$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 61,18 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,11$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 48,27 (CH); 28,57 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 39,34 ( $\text{NCH}_2$ ); 22,49 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 141,91$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 18,03 ( $\text{CH}_3$ ); 17,65 ( $\text{CH}_3$ ); 15,41 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,60$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{P}$  [307,29]

Ber.[%]: C 46,91 N 4,56 H 7,22

Gef.[%]: C 46,66 N 4,65 H 6,86

[2-(4,4-Dimethyl-3,5-dioxo-isoxazolidin-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester  
**28h**



Ausbeute: 78%, farbloses Öl

IR: 1820  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1212  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 4,21-4,02 (m, 4H;  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,01-3,88 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,22-2,01 (m, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 1,38 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,27 (t, 6H,  $J = 6,78$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ : (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 172,71 (C=O); 171,52 (C=O); 61,20 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6,61$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ ); 41,03 ( $\text{C}_{\text{quart.}}$ ); 39,23 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 1,52$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 22,60 (d,  $^1J_{\text{C,P}} = 142,42$  Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 20,23 ( $\text{CH}_3$ ); 15,43 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 5,59$  Hz,  $\text{POCH}_2\text{CH}_3$ )

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{P}$  [293,26]

Ber.[%]: C 45,05      N 4,78      H 6,87

Gef.[%]: C 44,66      N 4,65      H 6,66

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese neuartiger Derivate des im Jahre 1987 eingeführten, gut wirksamen Herbizids **Clomazon**. Dessen Wirkmechanismus ließ sich erst kürzlich aufklären. Er beruht auf einer ausgeprägten Hemmung des in den 90er Jahren entdeckten, alternativen Isoprenoidbiosynthesewegs, den DOXP/MEP-Weg.

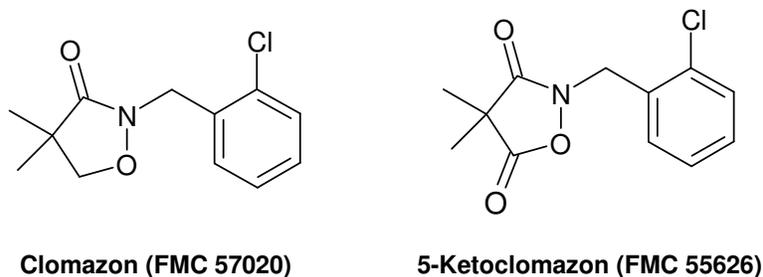
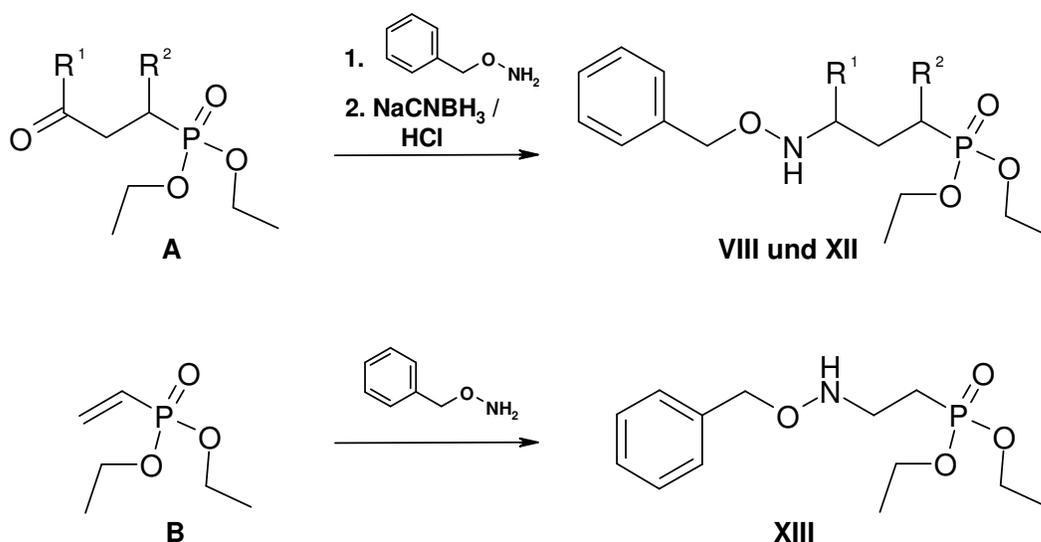


Abbildung 1

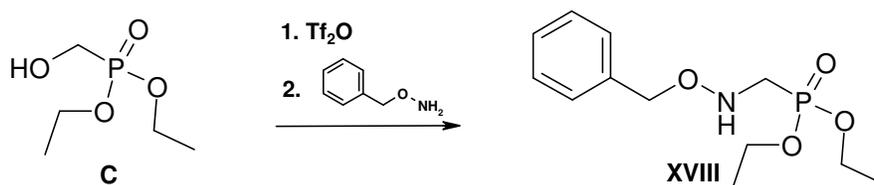
Darüber hinaus ließ sich für eine Reihe phosphonofunktionalisierter Verbindungen, wie den Naturstoff Fosmidomycin, eine potente Hemmung der DOXP-Reduktoisomerase, einem Schlüsselenzym dieses Biosynthesewegs, feststellen. Auf der Suche nach strukturell neuartigen Herbiziden stellte sich somit die Aufgabe, an Clomazon angelehnte, phosphonofunktionalisierte Isoxazolidin-3-on-Derivate zu gewinnen.



Schema 1

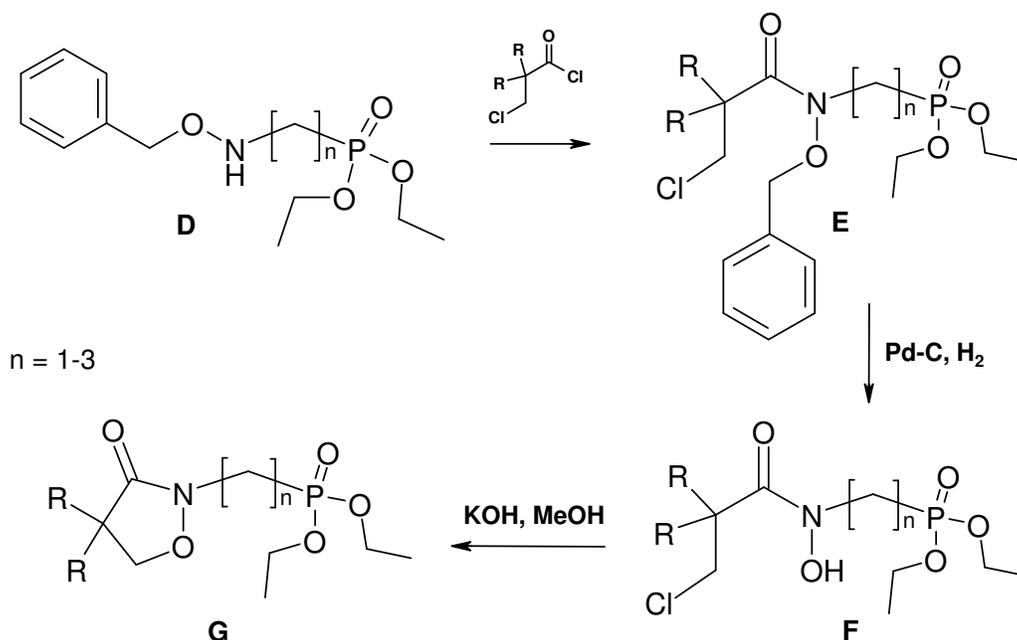
Hierzu galt es, zunächst die erforderlichen Hydroxylamine zu gewinnen. Die Benzyloxyaminopropylphosphonate **VIII** und **XII** waren nach der Oximbildung

entsprechender Aldehyde bzw. Ketone mit Benzyloxyamin und der darauffolgenden Reduktion mit  $\text{NaCNBH}_3$  erhältlich. Zur Darstellung des alkylkettenverkürzten Hydroxylamins **XIII** wurde *O*-Benzyloxyamin im Sinne einer Michael-Addition mit Vinylphosphonsäurediethylester **B** umgesetzt (Schema 1). Zur Gewinnung der Benzyloxyaminomethylphosphonsäureester **XVIII** wurden die aus der Addition von Formaldehyd an Triethylphosphit resultierenden Hydroxymethylphosphonate **C** mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid aktiviert und als Triflat einer nukleophilen Substitution mit Benzyloxyamin unterzogen (Schema 2).



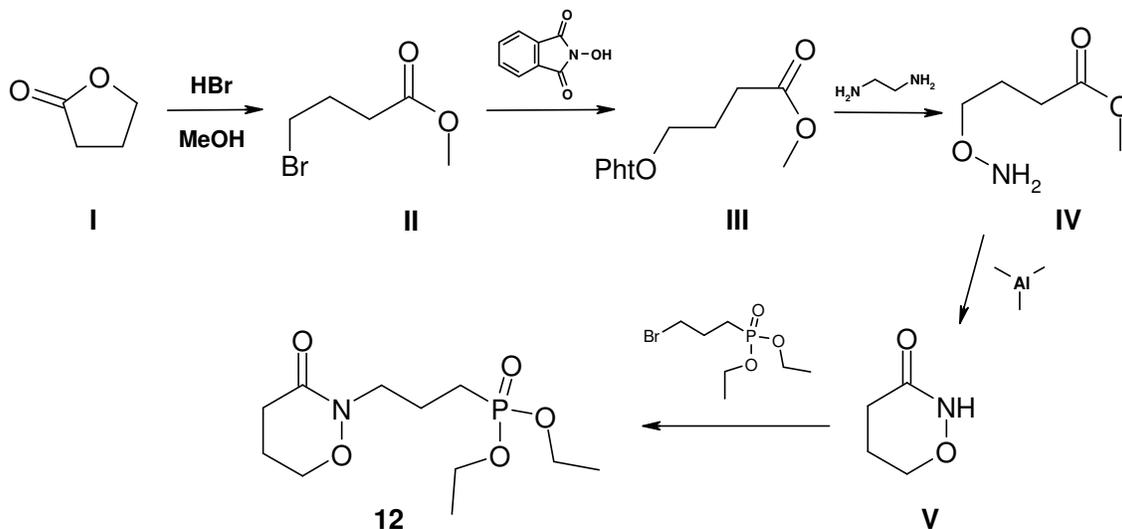
Schema 2

Die Acylierung obiger Hydroxylamine mit 2,2-disubstituierten  $\beta$ -Chlorpropionsäurechloriden erfolgte in Anwesenheit von Triethylamin und lieferte *O*-benzylgeschützte Hydroxamsäuren **E**. Die sich anschließende katalytische Hydrogenolyse ergab unter Abspaltung der Benzylgruppe in exzellenten Ausbeuten die korrespondierenden, freien Hydroxamsäuren **F**. Letztere wurden auf die Zugabe einer methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung zum Isoxazolidin-3-on **G** ringgeschlossen.



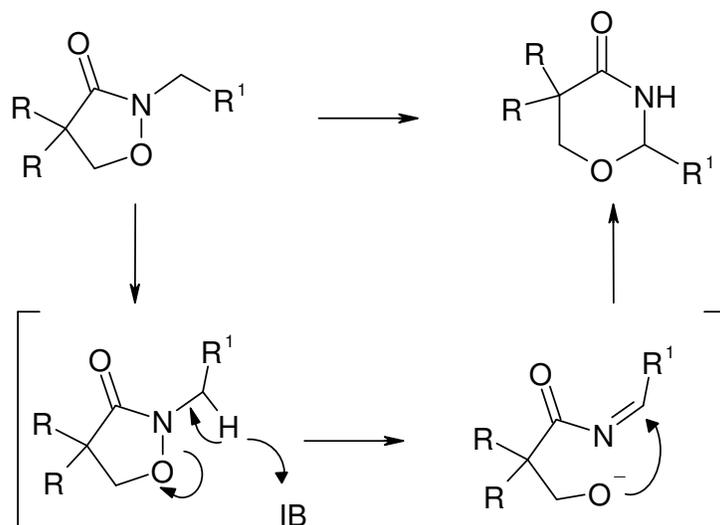
Schema 3

Hiervon abweichend gelang die Synthese des formal ringaufgeweiteten 1,2-Oxazinan-3-on-Derivats über die Darstellung des unsubstituierten Heterocyclus, dessen Alkylierung mit 3-Brompropylphosphonsäurediethylester in Ringposition 2 zur gewünschten Verbindung **12** führte.



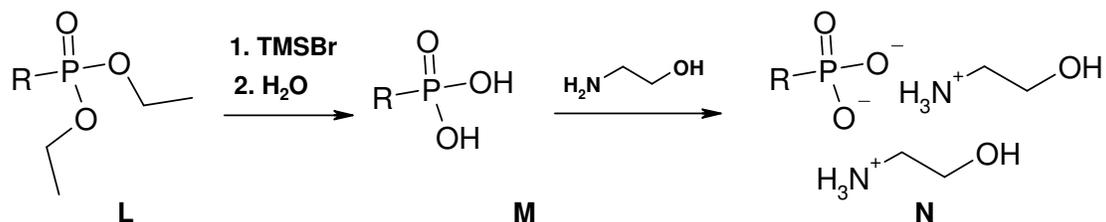
Schema 4

Die Ringschlussreaktion phosphonomethyl-funktionalisierter Isoxazolidin-3-one hatte bei Verwendung überschüssiger Base oder nach längeren Reaktionszeiten eine Umlagerungsreaktion zur Folge. Kernresonanzspektroskopische und kristallographische Untersuchungen bestätigten die Annahme einer basenkatalysierten Ringaufweitrungsreaktion. Der fünfgliedrige Heterocyclus hatte zum 2-substituierten 1,3-Oxazin-4-on umgelagert. Die mikrowellen-unterstützte Durchführung der Umlagerungsreaktion ging mit erheblich verkürzten Reaktionszeiten und höheren Ausbeuten einher.



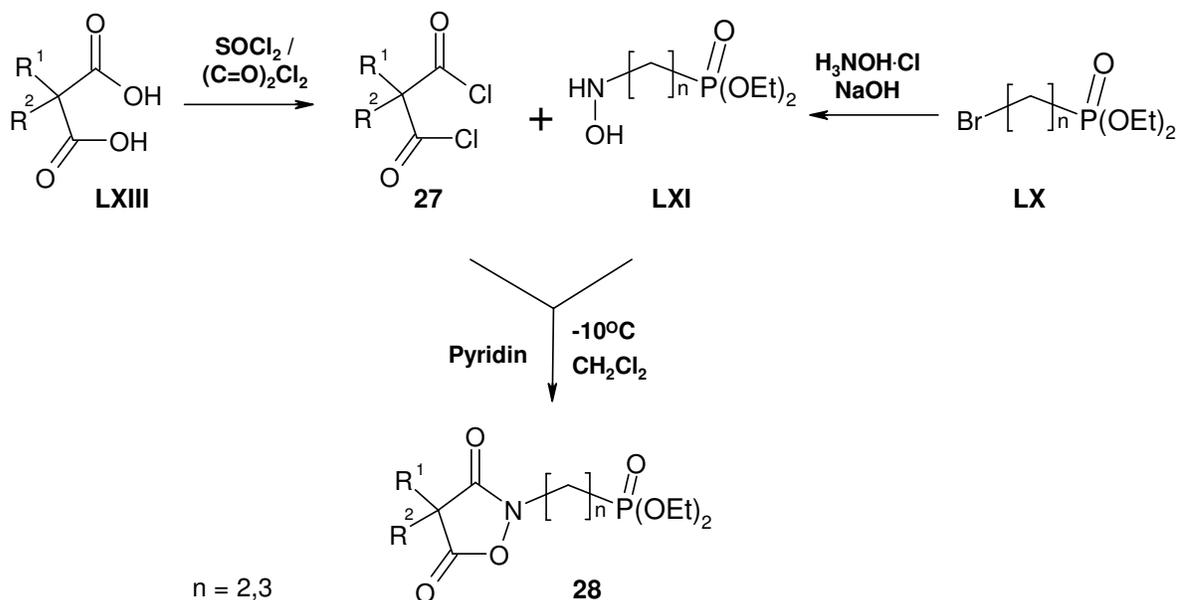
Schema 4

Mit dem Ziel, wasserlösliche Verbindungen obiger Derivate zu erhalten, wurden die Phosphonsäureester-Gruppen mit Trimethylsilylbromid gespalten und die erhaltenen Silylester anschließend zu den Phosphonsäuren **M** hydrolysiert. Aufgrund ihrer ausgesprägten Hygroskopizität wurden diese durch Umsetzung mit Ethanolamin in die entsprechenden Diethanolammonium-Salze **N** überführt.



Schema 5

Der aktive Metabolit des Clomazons 5-Ketoclomazon (Abbildung 1) wurde als potenter Inhibitor der DOXP-Synthase, dem Eingangsenzym innerhalb des alternativen Isoprenoidstoffwechselwegs, identifiziert. Hierauf aufbauend wurden unterschiedliche phosphonofunktionalisierte Isoxazolidin-3,5-dione **28** gewonnen. Dies gelang über die direkte Umsetzung der ungeschützten *N*-phosphonoalkylierten Hydroxylamine mit verschiedenen 2-mono- und 2,2-disubstituierten Malonäuredichloriden **27**. Letztere waren über die Aktivierung der 4-(aryl)alkylsubstituierten Malonsäuren mit Thionylchlorid bzw. Oxalyldichlorid zugänglich, während die benötigten Hydroxylamine nach Umsetzung von Hydroxylaminhydrochlorid mit den entsprechenden Alkylbromiden **LX** erhalten wurden (Schema 6).



Schema 6

Ausgewählte Vertreter der freien Hydroxamsäuren, der Isoxaolidin-3-one und ihrer Diethanolammoniumsalze wurden auf ihre antibakterielle und antiparasitäre Wirkung getestet, wobei eine nennenswerte Hemmwirkung ausblieb. Die Prüfung auf herbizide Wirksamkeit erfolgt zur Zeit in Kooperation mit der Bayer CropScience AG.

## 8 Summary

The objective of this work is the synthesis, analysis and biological evaluation of phosphono-functionalized isoxazolidin-3-ones and isoxazolidin-3,5-ones. These compounds may be regarded as novel derivatives of clomazone, a bleaching herbicide known for two decades. Recently the mode of action was elucidated to be inhibition of isoprenoid biosynthesis via the alternative DOXP-pathway.

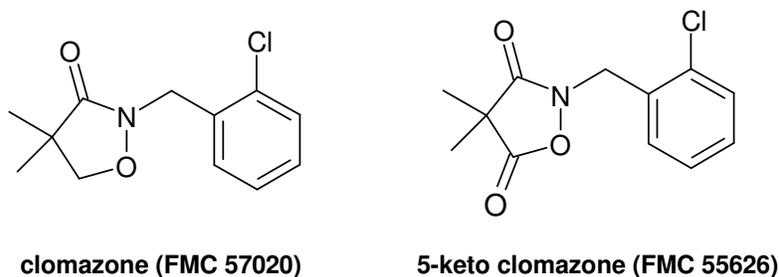
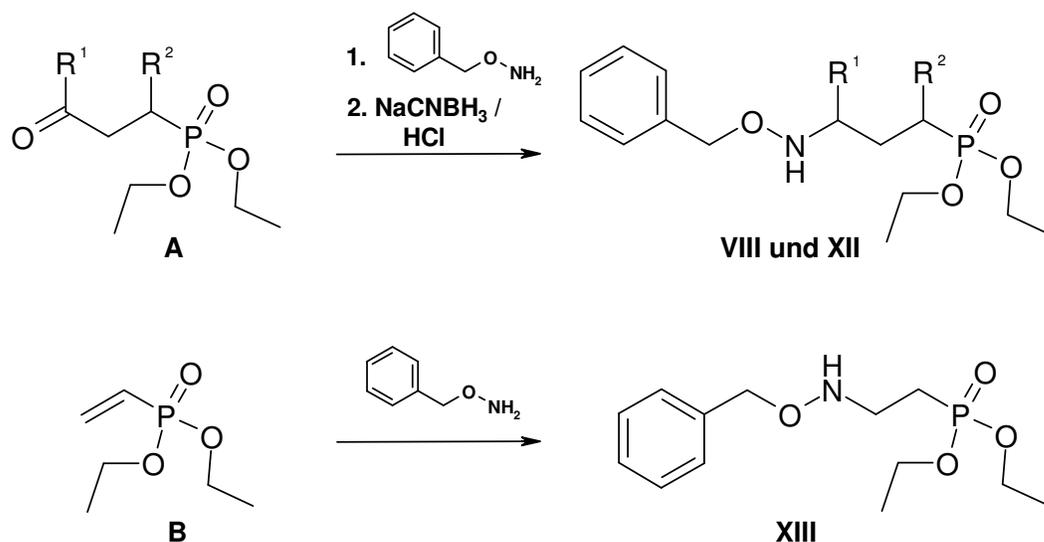


Figure 1

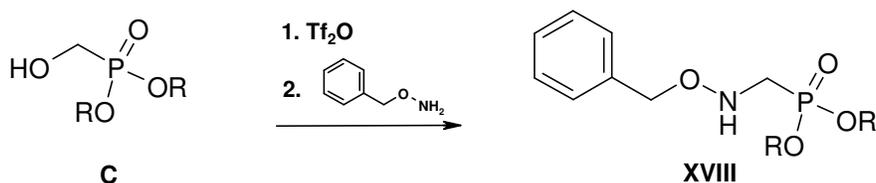
Furthermore, compounds containing phosphonic acid function like Fosmidomycin have shown to be inhibitors of DOXP-reductoisomerase within that pathway. In search of novel herbicides, the synthesis of phosphono-functionalized isoxazolidin-3-one derivatives has been investigated.



Scheme 1

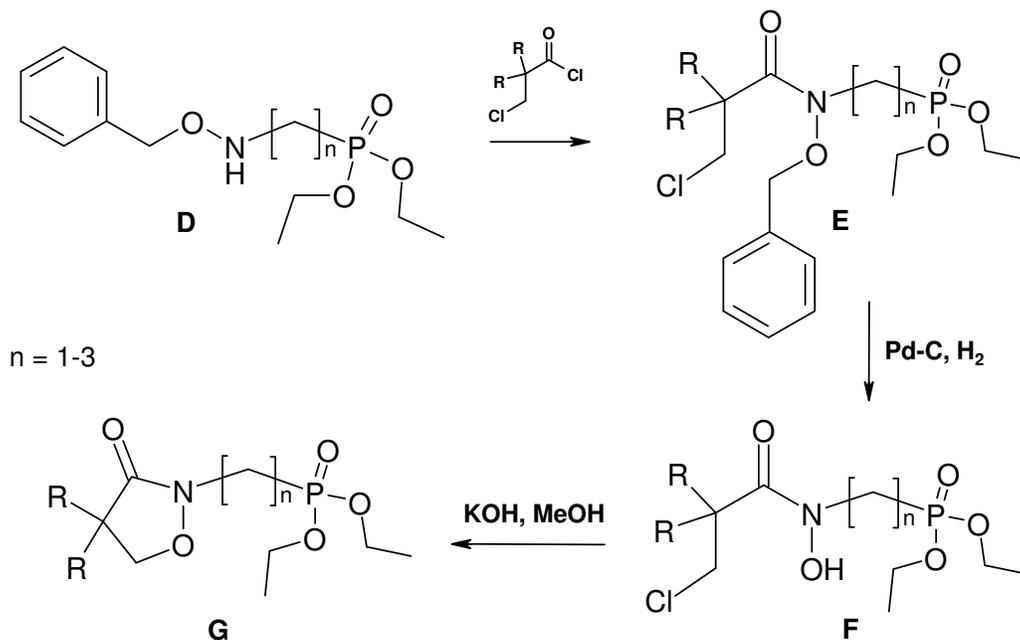
For the synthesis of desired products, various *O*-benzyl-protected hydroxylamines were prepared. Diethyl benzyloxyaminopropylphosphonates **VIII** and **XII** were obtained by reacting the corresponding aldehydes or ketones **A** with *O*-benzylhydroxylamine and subsequent reduction of resulting oximes

by  $\text{NaCNBH}_3$ . In order to afford the ethyl analogue **XIII**, *O*-benzylhydroxylamine was directly reacted with diethyl vinylphosphonate. Diethyl benzyloxyaminomethylphosphonates **XVIII** were accessible from diethyl hydroxymethylphosphonates activated with triflic acid anhydride and subsequent reaction with *O*-benzylhydroxylamine.



Scheme 3

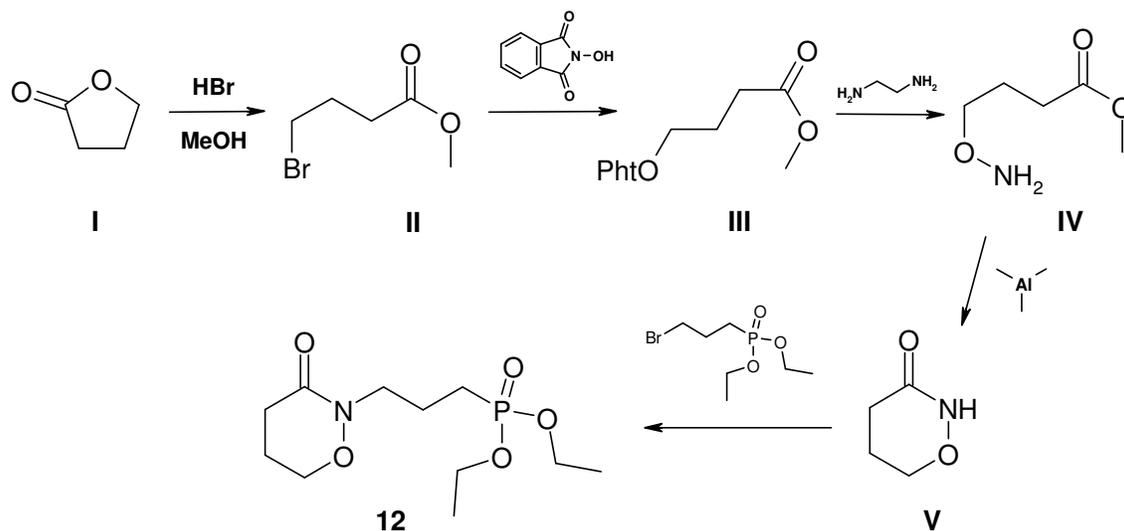
Acylation of these hydroxylamines using 2,2-disubstituted  $\beta$ -chloropropionic acid chlorides provided *O*-benzyl-protected hydroxamic acids **E**. Catalytic hydrogenation on Pd-C led to cleavage of the protecting group to form *O*-unsubstituted hydroxamic acids **F** in good yields. Ring closure of the intermediates under basic conditions afforded 2-functionalized isoxazolidin-3-ones **G**.



Scheme 3

The synthesis of ring expanded 1,2-oxazinan-3-one derivative started with the formation of unsubstituted heterocycle **V** which was obtained in a multistep reaction starting from  $\gamma$ -butyrolactone. Subsequent alkylation of the unsubstituted heterocycle **V** under basic conditions using sodium hydride and

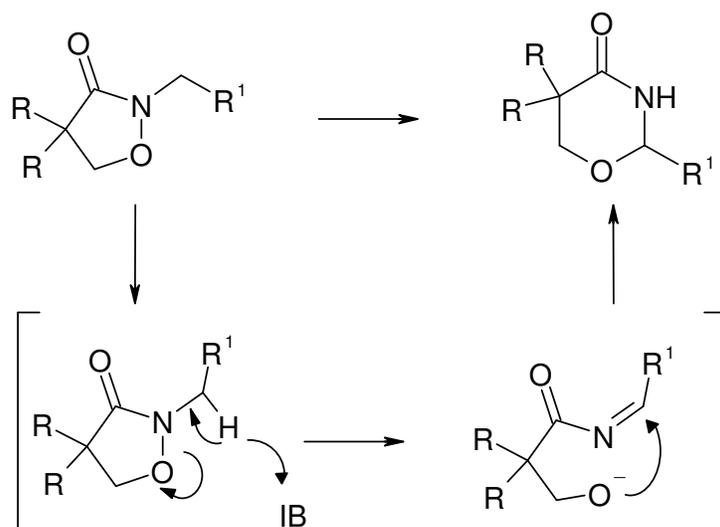
subsequent addition of diethyl 3-bromopropylphosphonate afforded 2-phosphonopropyl-1,2-oxazinan-3-one **12** (scheme 4).



Scheme 4

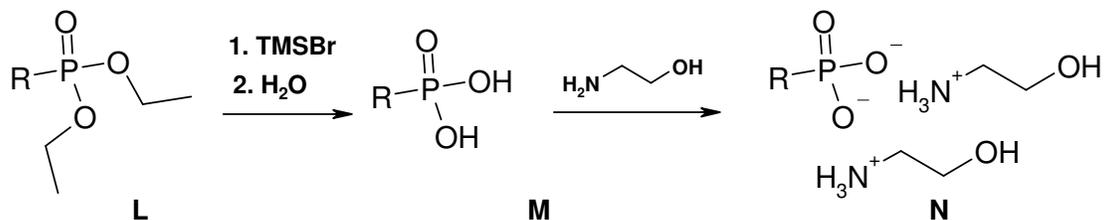
Ring closure of phosphonomethylsubstituted isoxazolidin-3-one accompanied by use of excess base or longer reaction time resulted in a rearrangement reaction. Nuclear spectroscopic and crystallographic investigations confirmed the ring expansion of previously formed isoxazolidin-3-one. A ring opening reaction and subsequent ring closure resulted in a six-membered 1,3-oxazinan-4-one derivative (scheme 5).

Microwave irradiation led to shorter reaction time and increased yields for the formation of 1,3-oxazinan-4-one derivative.



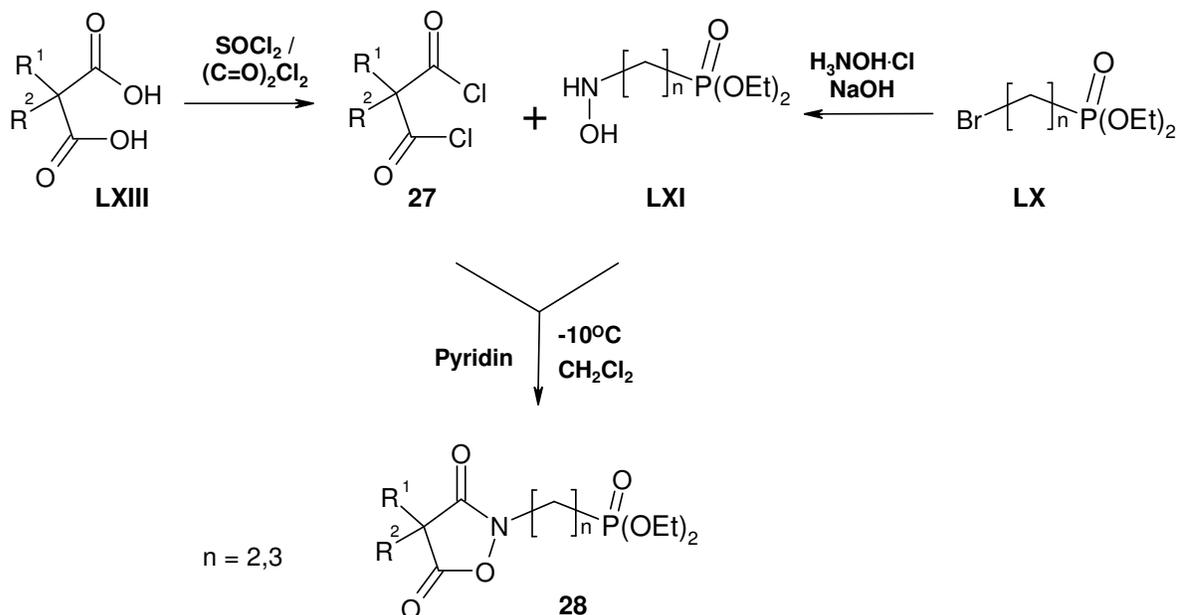
Scheme 5

In order to obtain water-soluble derivatives phosphonic acid esters were cleaved by treatment with TMSBr and subsequent hydrolysis with water. Due to hygroscopicity of the resulting phosphonic acids, bis(ethanolammonium) salts of the targeted compounds **N** were formed by addition of ethanolamine (scheme 6).



Scheme 6

Bioactivation of clomazone leads to 5-keto clomazone (figure 1) which is known as active inhibitor of DOXP-synthase, the first step enzyme within the DOXP/MEP-pathway. Therefore the synthesis of phosphono-functionalized isoxazolidin-3,5-diones was pursued. Unprotected hydroxylamines **LXI** were obtained by alkylation of hydroxylamine hydrochloride with diethyl ω-bromo-alkylphosphonates **LX**. The hydroxylamines **LXI** were reacted with different 2-monosubstituted and 2,2-disubstituted malonic acid chlorides **27** to form desired heterocyclic compounds **28**.



Scheme 7

Selected compounds of hydroxamic acids, isoxazolidin-3-ones and their bis(ethanolammonium) salts were tested for antibacterial and antiprotozoal activity. All of these compounds failed to inhibit growth of various bacterial and

## Summary

---

protozoal strains. Some selected compounds are still under investigations with regard to their herbicidal activity in collaboration with Bayer CropScience, Germany.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Seitz, T., Hoffmann, M. G., Krähmer, H., *Chem. Unserer Zeit* **37**, 112 (2003).
2. Wakayabashi, K., Böger, P., *Weed Biol. Manag.* **4**, 59 (2004).
3. Fedtke, C., Duke, S. O., in 'Plant Toxicology', B. Hock and E. F. Elsner, Marcel Dekker, New York, 2005.
4. Sitte, P., Weiler, E. W., Kadereit, J. W., Bresinsky, A., Körner, C., 'Strasburger Lehrbuch der Botanik für Hochschulen', Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, 2002.
5. Bouvier, F., d'Harlingue, A., Suire, C., Backhaus, R. A., Camara, B., *Plant Physiol.* **117**, 1423 (1998).
6. Baylis, A. D., *Pest. Manag. Sci.* **56**, 320 (2000).
7. Wendler, C., Barniske, M., Wild, A., *Photosynth. Res.* **24**, 55 (1990).
8. Stetter, J., in 'Chemistry of Plant Protection', S. J., Springer-Verlag, Heidelberg, 1994.
9. Shimizu, T., Nakayam, I., Nagayama, K., Miyazawa, T., Nezu, Y., in 'Herbicide Classes in Development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry', P. Böger, K. Wakabayashi, and K. Hirai, Springer-Verlag, Heidelberg, 2002.
10. Cox, J. M., Hawkes, T. R., Bellini, P., Ellis, R. M., Baret, R., Swanborough, J. J., Russell, S. E., Walker, P. A., Barnes, N. J., Knee, A. J., Lewis, T. Davies, P. R., *Pestic. Sci.* **50**, 297 (1997).
11. Okuhara, M., Kuroda, Y., Goto, T., Okamoto, M., Terano, H., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H., *J. Antibiot.* **33**, 24 (1980).
12. Kuzuyama, T., Shimizu, T., Takahashi, S., Seto, H., *Tetrahedron Lett.* **39**, 7913 (1998).

13. Zeidler, J., Schwender, J., Mueller, C., Wiesner, J., Weidemeyer, C., Beck, E., Jomaa, H., Lichtenthaler, H. K., *Z. Naturforsch.* **53c**, 980 (1998).
14. Jomaa, H., Wiesner, J., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Weidemeyer, C., Hintz, M., Türbachova, I., Eberl, M., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., Soldat, D., Beck, E., *Science* **285**, 1573 (1999).
15. Bochar, D. A., Freisen, J. A., Stauffacher, C. V., Rodwell, V. W., in 'Comprehensive Natural Products Chemistry', D. Cane, Pergamon Press, Oxford, 1999.
16. Rohmer, M., Seemann, M., Horbach, S., Bringer-Meyer, S., Sahm, H., *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 2564 (1996).
17. Lichtenthaler, H. K., Schwender, J., Seemann, M., Rohmer, M., 'Carotenoid biosynthesis in green algae proceeds via a novel biosynthetic pathway.', ed. P. Mathis, Kluwer Academic Publishers, 1995.
18. Lichtenthaler, H. K., Rohmer, M., Schwender, J., *Physiol. Plant.* **101**, 643 (1997).
19. Lichtenthaler, H. K., *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **50**, 47 (1999).
20. Lichtenthaler, H. K., 16th International Plant Lipid Symposium, Budapest, Hungary, 2004.
21. Lange, B. M., Rujan, T., Martin, W., Croteau, R. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 13172 (2000).
22. Wilson, R. J. M., *J. Mol. Biol.* **319**, 257 (2002).
23. Funes, S., Davidson, E., Reyes-Prieto, A., Magallon, S., Herion, P., King, M. P., Gonzalez-Halphen, D., *Science* **298**, 2155 (2002).
24. Cassera, M. B., Gozzo, F. B., D'Alexandri, F. L., Merino, E. F., Del Portillo, H. A., Peres, V. J., Almeida, I. C., Eberlin, M. N., Wunderlich, G., Wiesner, J., Jomaa, H., Kimura, E., Katzin, A. M., *J. Biol. Chem.* **279**, 51749 (2004).

25. Eubanks, L. M., Poulter, C. D., *Biochemistry* **42**, 1140 (2003).
26. Kuzuyama, T., Takagi, M., Takahashi, S., Seto, H., *J. Bacteriol.* **182**, 891 (2000).
27. Hahn, F. M., Eubanks, L. M., Testa, C. A., Blagg, B. S. J., Baker, J. A., Poulter, C. D., *J. Bacteriol.* **183**, 1 (2001).
28. Eisenreich, W., Bacher, A., Arigoni, D., Rohdich, F., *Cell. Mol. Life Sci.* **61**, 1401 (2004).
29. Mueller, C., *Karls. Beitr. Pflanzenphysiol.* **39**, 1 (2003).
30. Mueller, C., Dissertation Düsseldorf, 2003.
31. Michel, K., Gerlach-Gerber, H., Vogel, C., Matter, M., *Helv. Chim. Acta* **48**, 1973 (1965).
32. Zinner, G., , Moll, R., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **299**, 562 (1966).
33. Zinner, G., Ruthe, H., Boese, D., *Pharmazie* **29**, 16 (1974).
34. Mueller, C., Schwender, J., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., *Biochem. Soc. Trans.* **28**, 792 (2000).
35. Ferhatoglu, Y., Barrett, M., *Pestic. Biochem. Physiol.* **85**, 7 (2006).
36. Mincheva, Z., Courtois, M., Andreu, F., Rideau, M., Viaud-Massuard, M.-C., *Phytochemistry* **66**, 1797 (2005).
37. Kimura, T., Nakamura, K., Takahashi, E., *J. Antibiot.* **48**, 1130 (1995).
38. Takahashi, E., Kimura, E., Nakamura, K., Iida, M., *J. Antibiot.* **48**, 1124 (1995).
39. Jomaa, H., *Int.-Pat.* WO 00/66094 (9. Nov. 2000), *Chem. Abstr.*, **133**, 345900 (2000)
40. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 413 (1976).
41. Bauer, L., Exner, O., *Angew. Chem.* **86**, 419 (1974).
42. Kurz, T., Geffken, D., Wackendorff, C., *Z. Naturforsch.* **58b**, 106 (2003).
43. Harvey, R. G., *Tetrahedron* **22**, 2561 (1966).
44. Kaula, U., Dissertation Hamburg, 2005.

45. Ladame, S., Bardet, M., Perie, J., Willson, M., *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 773 (2001).
46. Rengaraju, S., Berlin, K. D., *J. Org. Chem.* **37**, 3304 (1972).
47. Neidlein, R., Keller, H., *Heterocycles* **36**, 1925 (1993).
48. Phillion, D. P., Andrew, S. S., *Tetrahedron Lett.* **27**, 1477 (1986).
49. Creary, X., Underiner, T. L., *J. Org. Chem.* **50**, 2165 (1985).
50. Stang, P. J., Hanack, M., Subramanian, L. R., *Synthesis* **2**, 85 (1982).
51. Zaugg, H. E., Horrom, B. W., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3004 (1950).
52. Garino, M., Muzio, I., *Gazzetta Chimica Italiana* **52**, 226 (1922).
53. Neuhaus, F. C., Lynch, J. L., *Biochemistry* **3**, 471 (1964).
54. Epstein, I. G., Nair, K. G. S., Boyd, L. J., *Antibiotic Med. Clin. Ther.* **1**, 80 (1955).
55. Kuehl, F. A., Jr., Wolf, F. J., Trenner, N. R., Peck, R. L., Buhs, R. P., Putter, I., Ormond, R., Lyons, J. E., Chalet, L., Howe, E., Hunnewell, B. D., Downing, G., Newstead, E., Folkers, K., *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2344 (1955).
56. Hidy, P. H., Hodge, E. B., Young, V. V., Harned, R. L., Brewer, G. A., Phillips, W. F., Runge, W. F., Stavely, H. E., Pohland, A., Boaz, H., Sullivan, H. R., *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2345 (1955).
57. Rahboek, L., Christophersen, C., in 'The Alkaloids: chemistry and biology', Vol. 57, 185-233, ed. G. A. Cordell, Academic Press, Copenhagen, 2001.
58. Nozaki, Y., Katayama, N., Ono, H., Tsubotani, S., Harada, S., Okazaki, H., Nakao, Y., *Nature* **325**, 179 (1987).
59. Nozaki, Y., Katayama, N., Harada, S., Ono, H., Okazaki, H., *J. Antibiot.* **42**, 84 (1989).
60. Anthoni, U., Christophersen, C., Nielsen, P. H., Gram, L., Petersen, B. O., *J. Nat. Prod.* **58**, 1786 (1995).

61. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Förstermann, U., Starke, U., 'Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie', Urban & Fischer Verlag München, 2001.
62. Zhang, G., Li, Y., Zhang, S., Gao, F., *Chem. Res. Chinese U.* **21**, 439 (2005).
63. Chang, J. H., *US-Pat.* 4552585 (12. Nov. 1985), *Chem. Abstr.*, **104**, 88570 (1985)
64. Chang, J. H., *US-Pat.* 4826527 (02. Mai 1989), *Chem. Abstr.*, **111**, 169386 (1989)
65. Chang, J. H., *US-Pat.* 4692182 (08. Sep. 1987), *Chem. Abstr.*, **108**, 6000 (1987)
66. Kim, M. G., Strych, U., Krause, K., Benedik, M., Kohn, H., *J. Antibiot.* **56**, 160 (2003).
67. El Yazal, J., Pang, Y.-P., *J. Phys. Chem. A* **103**, 8346 (1999).
68. Blakemore, P. R., in 'Science of Synthesis: Three Carbon-Heteroatom Bonds', **21**, 833, Georg Thieme Verlag, 2005.
69. Wolfe, S., Wilson, M.-C., Cheng, M.-H., Gennady, V. S., Akuche, C. I., *Can. J. Chem.* **81**, 937 (2003).
70. Basha, A., Lipton, M., Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.* **48**, 4171 (1977).
71. McKenna, C. E., Shen, P., *J. Org. Chem.* **46**, 4573 (1981).
72. Boutagy, J., Thomas, R., *Chem. Rev.* **74**, 87 (1974).
73. Horner, L., Hoffmann, H., Wippel, H. G., Klahre, G., *Chem. Ber.* **92**, 2499 (1959).
74. Wadsworth, W. S., Emmons, W. D., *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1733 (1961).
75. Horner, L., Klink, W., Hoffmann, H., *Chem. Ber.* **96**, 3133 (1963).
76. Castelot-Dliencourt, G., Roger, E., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3031 (2001).

77. Taylor, E. C., Clemens, R. J., Davies, H. M. L., Haley, N. F., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 7659 (1981).
78. Lauterbach, T., Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **41b**, 1186 (1986).
79. Lauterbach, T., Geffken, D., *Chemiker-Ztg.* **110**, 459 (1986).
80. Uno, H., , Kurokawa, M., *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 549 (1978).
81. Haynes, B. L., 'Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light', CEM Pub., 2002.
82. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 382 (1987).
83. Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 646 (1981).
84. Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 111 (1982).
85. Kuroda, Y., Okuhara, M., Iguchi, E., Aoki, H., Imanaka, H., Kamiya, T., Hashimoto, M., Hemmi, K., Takeno, H., *Ger. Offen.* 2733658 (09. Feb. 1978), *Chem. Abstr.*, **89**, 6413 (1978)
86. Desjardins, R. E., Canfield, C. J., Haynes, J. D., Chulay, J. D., *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**, 710 (1979).



## Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach den Anhängen 2-4 der Richtlinie 67/548/EWG mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F+	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	T	53.1-45
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	7-16-24-45
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Benzylbromid	Xi	39
<i>N</i> -Benzylhydroxylaminhydrochlorid	-	22-24/25
Benzylmalonsäure	Xi	26-36
2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan	Xi	26-36-60-61
3-Chlor-2,2-dimethyl-propionsäurechlorid	C	26-36/37/39-45

Crotonaldehyd	T, F, N	29-33-45-60-61
Cyclopentylmalonsäure	Xi	36/37/39
Diethylphosphit	Xi	24-26-37/39
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	T	53-45
Dimethylmalonylchlorid	C	26-36/37/39-45
Eisen-(III)-chlorid	C	26-27-36/37/39
Essigsäureanhydrid	C	26-36/37/39-45
Formaldehyd-Lösung 36%	T	26-36/37/39-45-51
Hydroxylammoniumchlorid	Xn, N	22-24-37-61
Isopropylmalonsäure	Xi	24/25
Kaliumcarbonat	Xn	26-36
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
Methylhydrazin	F, T <sup>+</sup> , N	16-26-28-36/37/39-45-60
<i>N</i> -Methylhydroxylaminhydrochlorid	Xi	26-36
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumcyanoborhydrid	F, T <sup>+</sup>	36/37/39, 45-60-61
Natriumhydrid	F, Xi	7/8-24/25-26-43.11
Oxalylchlorid	C	26-36/37/39-43.4-45
Phenylmalonsäure	Xn	24/25
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
Thionylchlorid	C	26-36/37/39-45
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Triethylphosphit	Xn	16-26-36
Trimethylaluminium-Lsg. (2 M in Heptan)	F, C, N	16-26-33-36/37/39- 43.11-45-60-61-62
Trimethylsilylbromid	C	26-36/37/39-45
Wasserstoff	F <sup>+</sup>	9-16-33
<i>trans</i> -Zimtaldehyd	Xn	26-36/37/39