Prodrugs von Fosmidomycin-Derivaten

Synthese und biologische Aktivität gegenüber Plasmodium falciparum

DISSERTATION

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

vorgelegt von

Katrin Schlüter aus Stade

Hamburg 2006

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken Prof. Dr. Hans-Jürgen Duchstein

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 09.03.2006

Gib mir Gelassenheit, Dinge hinzunehmen, die ich nicht ändern kann; gib mir den Mut, Dinge zu ändern, die ich zu ändern vermag, und gib mir die Weisheit, das eine vom andern zu unterscheiden.

Friedrich Oetinger (1702-82), dt. luth. Theologe

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2002 bis Januar 2006 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg.

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen ganz herzlich bedanken, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Bei Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken bedanke ich mich für die Aufnahme in den Arbeitskreis sowie die Überlassung des Themas und das damit bewiesene Vertrauen sowie für seine Hilfsbereitschaft und zahlreiche Anregungen. Herrn Dr. Thomas Kurz danke ich ganz herzlich für die engagierte Betreuung meiner Arbeit und seine Inspiration, ebenso wie für seine ständige Gesprächsbereitschaft, die für mich eine unverzichtbare Motivation darstellte.

Das Korrefarat wurde freundlicherweise von **Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Duchstein** übernommen, bei dem ich mich ebenfalls herzlich bedanke.

Herrn Dr. Volker Sinnwell danke ich für konstruktive Gespräche zu spektroskopischen Fragen.

Dem Arbeitskreis von **Herrn Prof. Dr. Rolf D. Walter** am Bernhard-Nocht-Institut, insbesondere **Frau Bärbel Bergmann**, gilt mein Dank für die Durchführung biologischer Untersuchungen. Frau **Ilona Schonn** sei für die unkomplizierte Hilfe bei biochemischen Versuchen ganz herzlich gedankt.

Des Weiteren danke ich meinen Kollegen **Frau Katharina Wehner** und **Herrn Hassan Karimzadeh** für ihre wertvolle Hilfe beim Korrekturlesen. Bei **Frau Andrea Nicola Lübbe**, **Herrn Carsten Elshoff** sowie **Herrn Dr. Wolfgang Thimann** bedanke ich mich vor allem für die technische Hilfe im Zusammenhang mit Softwareproblemen.

An dieser Stelle möchte ich auch **Herrn Dr. Khalid Widyan** für seine große fachliche Unterstützung, seine ständige Hilfsbereitschaft sowie seine fröhlichen Aufbauversuche bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt **Herrn Dr. Jan-Peer Elshoff**, nicht nur für die unermüdliche fachliche Hilfe, sondern vor allem für sein Verständnis und seinen großen persönlichen Beistand.

Ebenso danke ich **meinen Eltern**, durch deren Unterstützung mir das Pharmaziestudium ermöglicht wurde und die mir den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Abschließend bedanke ich mich bei allen Kollegen des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit und zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben.

Allen Lesern dieses Manuscripts danke ich für ihr Interesse.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
acetyl.	acetylisch
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bq	Becquerel
Buli	Butyllithium
Bz	Benzyl
BzPO	Dibenzoylperoxid
bzw.	beziehungsweise
CDCl ₃	Chloroform, deuteriert
CoA	Coenzym A
CYP450	Cytochrom P450
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
d	Dublett
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat
DMF	Dimethylformamid
DMSO- d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOXP	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat
DTE	S-[(2-Hydroxyethyl)sulfidyl]-2-thioethylester
DXR	DOXP-Reductoisomerase
DXS	DOXP-Synthase
E. coli	Escherichia coli
formyl.	formylisch
gef.	gefunden
HEPES	N-(2-Hydroxyethylpiperazin)-N`-2-ethansulfonsäure
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HRFAB-MS	hochauflösendes FAB-Massenspektrum
Hz	Hertz

IC ₅₀	Konzentration, die zu einer 50% igen Inhibition führt
IPP	Isopentenyldiphosphat
IR	Infrarot
kb	Kilobasen
konz.	konzentriert
m	Multiplett
М	molar
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
mmol	Millimol
MW	relatives Molekulargewicht
n. bek.	nicht bekannt
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NBS	N-Bromsuccinimid
n-Buli	n-Butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear overhauser effect
Р.	Plasmodium
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
quart.	quartär
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
S.	siehe
S.	Seite
SATE	S-Acylthioethylester
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Т	Transmission
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSBr	Trimethylsilylbromid
vgl.	vergleiche

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitun	g	15
	1.1 Ents	tehung und Behandlung von Malaria tropica	15
	1.1.1	Plasmodium falciparum als Erreger von Malaria tropica	15
	1.1.2	Angriffspunkte von Malariatherapeutika	17
	1.1.2.1	Bereits auf dem Markt befindliche Malariatherapeutika	17
	1.1.2.2	Wirkstoffe in klinischer Entwicklung	21
	1.1.2.3	Wirkstoffe in präklinischer Entwicklung	22
	1.2 Fost	nidomycin als Inhibitor der Isoprenoid-Synthese in P. falciparum	24
	1.2.1	Der DOXP/MEP-Weg zur Synthese von Isoprenoiden	24
	1.2.2	Vorkommen von Acetat-Mevalonat-Weg und DOXP/MEP-Weg in	
		unterschiedlichen Organismen	26
	1.2.3	Das Enzym DOXP-Reduktoisomerase als Zielstruktur von	
		Fosmidomycin	29
	1.2.4	Struktur von Fosmidomycin	31
	1.2.5	Geschichte von Fosmidomycin	32
	1.2.6	Bisher vorgenommene Variationen an Fosmidomycin	33
	1.2.6.1	Einfügung von Substituenten an der Propyl-Brücke	34
	1.2.6.2	Variation von Kettenlänge und Sättigungsgrad der Propyl-Brücke s	sowie
		Austausch von Ringgliedern gegen Heteroatome	34
	1.2.6.3	Rigidisierung der Propyl-Brücke	35
	1.2.6.4	Austausch der Phosphonsäurestruktur	35
	1.2.6.5	Austausch der Hydroxamsäurestruktur	36
	1.2.6.6	Variation des N-Acylrestes	38
	1.2.6.7	Verschluss der freien Phosphonsäure zu Prodrug-Formen	38
	1.2.7	Aufgabenstellung	39
2	Fosmidor	nycin-Prodrugs	40
	2.1 Lite	raturübersicht	40
	2.1.1	Allgemeines	40
	2.1.2	Mögliche Derivate ausgehend von der Phosphonsäure	41
	2.1.3	Mögliche Derivate ausgehend vom Phosphonsäuredichlorid	45
	2.2 Bis(a	acyloxymethyl)ester-Prodrugs von Fosmidomycin	49
	2.2.1	Einleitung	49
	2.2.2	Synthese	50
	2.2.3	Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe bei schwefelhaltigen	
		Verbindungen	52
	2.2.4	Analytik	54
	2.3 Biole	ogische Testung	59
	2.3.1	Ergebnisse	59
	2.3.2	Diskussion	60
3	Cyclische	Fosmidomycin-Derivate	62
	3.1 Rati	onale	62
	3.2 Aro	natische Fosmidomvcin-Derivate	64
	3.2.1	Syntheseplanung	64
	3.2.2	Synthese	67

	3.3	Alicyclische Fosmidomycin-Derivate	73
	3.3.1	Syntheseplanung	73
	3.3.4	2 Synthese Storzochomia dar alinhatischen avalischen Fosmidamyain Darivata	//
	334	 Stereochenne der anphätischen Cyclischen Posifidomychi-Denvale Zuordnung der <i>cis</i>- und <i>trans</i>-Isomere 	79
	34	Biologische Testung	86
	3.4.1	Ergebnisse	86
	3.4.2	2 Diskussion	87
4	Fosi	nidomycin-Derivate mit Substitution in <i>œ</i> Position	88
	4.1	Rationale	88
	4.2	Syntheseplanung	89
	4.2.1	Einfügung des Substituenten in die α -Position der Propylkette	89
	4.2.2	2 Hydrolyse der Acetale	91
	4.3	Synthese	93
	4.4	Analytik	95
	4.5	Nebenreaktionen bei der Hydrogenolyse	97
	4.5.1	Hydrogenolyse der Naphthylmethyl-substituierten Verbindungen	97
	4.5.2	2 Hydrogenolyse der Dichlorbenzyl-substituierten Verbindungen	99
	4.6	Biologische Testung	100
	4.6.1	Ergebnisse	100
	4.6.2	2 Diskussion	101
5	Stru	ktur-Wirkungs-Beziehungen	102
6	Exp	erimenteller Teil	104
	6.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden	104
	6.2	Anmerkungen zur Nomenklatur	106
	6.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	107
	6.4	Analytische Daten zu Kapitel 2	115
	6.5	Analytische Daten zu Kapitel 3	134
	6.6	Analytische Daten zu Kapitel 4	186
	6.7	Untersuchung der biologischen Aktivität	246
	6.7.1	Material und Methoden	246
	6.	7.1.1 Testprinzip	246
	6.	7.1.2 Kultivierung von P. falciparum	246
	6.	7.1.3 Herstellung der Verdünnungsreihen	247
	6.	7.1.4 Geräte	247
	6.7.2	2 Durchtührung der Messungen	247
	6.7.3	Auswertung der Ergebnisse	248
7	0./. ²	+ Emitting der Stabilität von Flourugs im verwendeten Medlum	240 a
/	ZUSC	unmenjassung	249
8	Sum	mary	253
9	Liter	raturverzeichnis	257

Vorwort

Malaria tropica, aufgrund ihres charakteristischsten Symptoms auch als Sumpffieber bezeichnet, ist eine der weltweit bedrohlichsten Infektionskrankheiten. Zwar sind in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts große Heilungserfolge mit dem Wirkstoff Chloroquin zu verzeichnen gewesen, jedoch hat dessen exzessiver Einsatz, wie beispielsweise die Zugabe zu Speisesalz in besonders betroffenen Gebieten, Resistenzen in drastisch ansteigendem Ausmaß verursacht. Die medikamentöse Therapie, die neben zahlreichen nichtmedikamentösen prophylaktischen Maßnahmen erforderlich ist, wird dadurch zunehmend erschwert.

Aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren wie Resistenzen, Bevölkerungsexplosion, Klima- und Umweltveränderungen sowie verändertem Reiseverhalten ist die Zahl der Todesfälle durch Malaria tropica in den letzten Jahren wieder angestiegen. Unterschiedlichen Quellen lassen sich Todeszahlen von jährlich 1-3 Millionen Menschen entnehmen. Die meisten davon stammen aus dem afrikanischen Kontinent südlich der Sahara, also aus Gebieten mit hoher Armut. Eine Finanzierung der Behandlung ist daher problematisch und der Forschungsanreiz auf diesem Gebiet für Pharmakonzerne nur in geringem Ausmaß gegeben, auch wenn im Jahr 1997 die Konferenz von Dakar unter der Schirmherrschaft der "Multilateral Initiative on Malaria" (MIM) bewirkt hat, dass der Forschungsaufwand für die Entwicklung neuer Wirkstoffe erhöht wurde.

Universitäre Forschungseinrichtungen sind daher wichtiger Bestandteil eines Systems zur Bekämpfung dieser Krankheit. In unserem Arbeitskreis um Prof. Dr. D. Geffken und Dr. T. Kurz wurden bereits zahlreiche Derivate des Naturstoffs Fosmidomycin, dessen Antimalaria-Wirkung 1999 festgestellt worden war, synthetisiert. Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Beitrag zur Fortsetzung dieser Aktivitäten geleistet werden.

1.1 Entstehung und Behandlung von Malaria tropica

1.1.1 Plasmodium falciparum als Erreger von Malaria tropica

Malaria tropica stellt die schwerste von drei derzeit bekannten Malaria-Formen dar, die durch jeweils unterschiedliche Arten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen werden. Bei diesen handelt es sich um *P. vivax* (Malaria tertiana), *P. ovale* (Malaria tertiana), *P. malariae* (Malaria quartana) und *P. falciparum* (Malaria tropica).



Abb. 1-1: Schematischer Aufbau von Apikomplexa (nach: Ralph, S. und Mitarbeiter, Nat. Rev. Microbiol. 2004, 2, 203).

Plasmodien gehören zu den **Apikomplexa**, einem Stamm innerhalb des Reichs der **Protozoen**, dem zahlreiche humanpathogene Parasiten zuzuordnen sind.^{*} Protozoen sind tierische Einzeller mit einem oder mehreren Zellkernen und meist parasitärem Wachstum. Die Bezeichnung "Apikomplexa" ist auf ein für diese Klasse charakteristisches Apikalorgan mit speziellen Organellen wie Mikronemen und Rhoptrien zurückzuführen, das für die Passage von Zellmembranen unentbehrlich ist¹.

^{*} Zu den Apikomplexa zählen z.B. die Gattungen *Toxoplasma*, *Babesia*, *Theileria*, *Eimeria* und *Cryptosporidium*.

Eine ungewöhnliche Zellorganelle der Apikomplexa stellt der **Apikoplast** dar (vgl. Abb. 1-1), ein von vier Membranen umgebenes Plastid mit eigener, zirkulärer DNA (35kb), das vermutlich in einem früheren Stadium der Evolution durch sekundäre Endosymbiose mit einer Grünalge entstanden ist². Der Apikoplast ist für die Vermehrung der Parasiten von essentieller Bedeutung. Nach seinem Verlust überleben die Plasmodien zwar zunächst, büßen jedoch ihre Fähigkeit zur Invasion in Wirtszellen ein. Im Apikoplast werden außerdem wichtige Stoffwechselprodukte wie Isoprenoide, Fettsäuren und Häm synthetisiert und teilweise in das Cytosol transportiert³.

Für Therapieansätze zur Behandlung von Malaria tropica ist die Kenntnis des Entwicklungszyklus von *P. falciparum* von Bedeutung. Dieser lässt sich in einen geschlechtlichen Zyklus, der in einer weiblichen Mücke der Gattung *Anopheles* stattfindet, und einen im Menschen ablaufenden ungeschlecht-lichen Zyklus unterteilen(vgl. Abb. 1-2).



Abb. 1-2: Entwicklungszyklus von P. falciparum (modifiziert nach: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm).

Während einer Blutmahlzeit überträgt die Mücke Sporozoiten auf den Menschen. Diese infizieren zunächst Hepatozyten, in denen sie sich in Trophozoiten umwandeln und unter multiplen Kernteilungen zu Gewebeschizonten wachsen. Aus diesen werden zahlreiche Merozoiten freigesetzt, welche wiederum Leberzellen, aber auch Erythrozyten befallen. Erst der Befall von Erythrozyten führt zur klinischen Manifestation der Krankheit⁴. Aus den Merozoiten bilden sich junge Trophozoiten (Ringstadien), die zu Blutschizonten reifen. Bei der Ruptur der Erythrozyten werden erneut Merozoiten freigesetzt und weitere Erythrozyten befallen. Mit der Merozoitenfreisetzung, die bei Malaria tropica unregelmäßig auftritt^{*}, sind Zytokin-vermittelte Fieberschübe verbunden. Aus einigen Merozoiten entwickeln sich geschlechtlich differenzierte, aber noch unreife Gamonten, die bei einem erneuten Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke in deren Gastrointestinaltrakt gelangen. Dort beginnt der geschlechtliche Zyklus mit der Reifung zu Gameten und anschließender Vereinigung unter Ausbildung von Zygoten. Aus diesen entwickeln sich Ookineten, die sich nach einer Reduktionsteilung in der Darmwand einkapseln und zu Oozysten heranwachsen. In letzteren werden Sporozoiten gebildet und durch Ruptur freigesetzt. Die Sporozoiten wandern in den Speichel der Mücke und stehen für die erneute Infektion eines Menschen zur Verfügung¹.

1.1.2 Angriffspunkte von Malariatherapeutika

1.1.2.1 <u>Bereits auf dem Markt befindliche Malariatherapeutika</u>

Die derzeit auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe zur Malaria-Therapie lassen sich nach ihrem Angriffsort in den Vermehrungszyklus in blutschizontozide, gewebeschizontozide sowie gametozytozide Wirkstoffe einteilen.

Zu den blutschizontoziden Wirkstoffen gehören Chinin, Chloroquin, Mefloquin, Halofantrin und Atovaquon sowie Artemisinin und dessen Derivate Arteether, Artemether und Artesunat (vgl. Abb. 1-3).

^{*} Bei Malaria tertiana treten diese Fieberschübe dagegen im Abstand von drei, bei Malaria quartana von vier Tagen auf.

Chinin, ein Alkaloid aus der Chinarinde, besitzt als ältestes Mittel gegen Malaria vor allem historische Bedeutung und wurde aufgrund seiner Toxizität und relativ geringen Wirksamkeit weitgehend durch synthetische Verbindungen ersetzt. Dazu gehört das durch systematische Derivatisierung von Chinin in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelte **Chloroquin** (Resochin[®]), das sich durch gute Wirksamkeit bei geringer Toxizität auszeichnet und zum beherrschenden Malariamittel der 50er und 60er Jahre wurde. Als Folge dieses gehäuften Einsatzes konnten sich zahlreiche Chloroquin-resistente *Plasmodium*-Stämme ausbreiten. Für deren Bekämpfung steht **Mefloquin** (Lariam[®]), ebenfalls ein Chinin-Analogon, als Reservetherapeutikum zur Verfügung, bei dem jedoch eine erheblich weniger gute Verträglichkeit sowie zahlreiche Kontraindikationen limitierend sind.

Für den Wirkmechanismus von Chinin, Chloroquin und eventuell auch Mefloquin wird die Hemmung der Häm-Polymerisation der Parasiten angenommen. Durch den Abbau von Hämoglobin gewinnen die erythrozytären Formen der Plasmodien essentielle Aminosäuren. Das dabei als Nebenprodukt entstehende Ferriprotoporphyrin IX, welches für die Plasmodien toxisch ist, wird zum unschädlichen Hämazoin polymerisiert. Eine Hemmung der Polymerisation führt daher zu einer Anreicherung zytotoxischer Produkte und somit zur Schädigung bis hin zur Lyse der Zelle⁵. Die Chinolin-Derivate interferieren möglicherweise über die π -Bindungen ihres aromatischen Systems mit dem Häm⁶. Für die Wirkung ist eine relativ hohe Wirkstoffkonzentration in der Vakuole erforderlich. Diese wird durch basische Substituenten erreicht, welche zur Akkumulation in der sauren Nahrungsvakuole führen, da die protonierten Formen die Membran nicht mehr passieren können⁷.

Einen ähnlichen Wirkmechanismus, aber eine andere, ebenfalls basische Struktur besitzt **Halofantrin** (Halfan[®]). Dieses Phenanthren-Derivat wird jedoch aufgrund der Gefahr von lebensbedrohlichen Arrhythmien lediglich in Ausnahmefällen angewendet. Schwächer wirksam, dafür aber besser verträglich, ist das strukturell verwandte **Lumefantrin**.

Atovaquon hemmt, wie die Ubichinon-ähnliche Naphthochinonstruktur bereits vermuten lässt (vgl. Abb. 1-3), die Atmungskette in den

Mitochondrien durch Blockade des Elektronentransportes¹. Es weist aufgrund seiner Lipophilie eine gute Bioverfügbarkeit auf und ist ausgezeichnet verträglich. Eine Monotherapie führt jedoch schnell zu Resistenzen, weshalb Atovaquon hauptsächlich in Kombination mit Proguanil (s.u.) unter dem Handelsnamen Malarone[®] zur Anwendung kommt.

Artemisinin ist ein Sesquiterpenlacton aus *Artemisia annua* und wurde ursprünglich in der traditionellen chinesischen Medizin eingesetzt. Seine Wirkung beruht vermutlich darauf, dass die enthaltene Endoperoxid-Struktur, katalysiert durch Häm-gebundenes Fe^{II}, zu freien Radikalen gespalten wird⁷. Diese können mit Membranproteinen des Erregers oder mit Häm interagieren. Noch wirksamer als Artemisinin selbst sind dessen partialsynthetische Prodrugs **Artemether**, **Arteether** und **Artesunat**, die sich vor allem durch ihren besonders schnellen Wirkungseintritt auszeichnen. Ein Nachteil ist jedoch deren kurze Halbwertszeit, weshalb sie bevorzugt in Kombination mit anderen Arzneistoffen wie beispielsweise Lumefantrin (s.o., in Riamet[®]) angewendet werden.



Abb. 1-3: Hauptvertreter von Blutschizontoziden.

Wirksam gegen Gewebeschizonten, zum Teil gegen Gameten, jedoch kaum gegen Blutschizonten, sind Proguanil und Pyrimethamin sowie Primaquin. Für die akute Malaria-Therapie sind diese Wirkstoffe nicht geeignet.

Bei **Proguanil** (Paludrine[®], in Malarone[®]) und **Pyrimethamin** handelt es sich um Hemmstoffe der Dihydrofolatreduktase, wobei Pyrimethamin bereits in seiner Wirkform vorliegt, während Proguanil nur schwache Aktivität besitzt und durch Metabolisierung in die Wirkform **Cycloguanil** umgewandelt wird⁸ (vgl. Abb. 1-4).

Sulfadoxin hemmt mit der Dihydropteroat-Synthase ein weiteres Enzym des Folat-Stoffwechsels und wird in Kombination mit Pyrimethamin eingesetzt.

Primaquin ist ein 8-Aminochinolin-Derivat, dessen genauer Wirkmechanismus unbekannt ist. Das Wirkspektrum umfasst neben Gewebeschizonten auch Gameten und, als einziges auf dem Markt befindliches Arzneimittel, Hypnozoiten^{*}.



Abb. 1-4: Gewebeschizontozide und Gametozide.

Des Weiteren werden zur Malaria-Prophylaxe zunehmend Antibiotika eingesetzt, wie beispielsweise **Tetracycline**, **Makrolide** und **Lincosamide**. Diese Arzneistoffe greifen in die Proteinbiosynthese ein, vornehmlich in den Apikoplasten der Erreger (vgl. Kapitel 1.1.1.). Hemmstoffe der Zellwandbiosynthese kommen dagegen für einen therapeutischen Einsatz nicht in Frage, da Plasmodien als tierische Einzeller keine Zellwand besitzen.

^{*} Hypnozoiten: Ruheformen der Parasiten, die bei Malaria tertiana und Malaria quartana vorkommen.

1.1.2.2 <u>Wirkstoffe in klinischer Entwicklung</u>

Die Kombination eines Dihydrofolat-Reduktase-Hemmstoffs mit einem Dihydropteroat-Synthase-Inhibitor, wie sie bereits mit Sulfadoxin/Pyrimethamin unter dem Handelsnamen Fansidar[®] bekannt ist, kommt auch bei der Verwendung von **Chlorproguanil** zusammen mit dem Lepra-Therapeutikum **Dapson** zum Einsatz. Eine Dreifach-Kombination mit dem Artemisinin-Prodrug **Artesunat** wird gegenwärtig ebenfalls entwickelt.

Mit **Pyronaridin** befindet sich ein weiterer Hemmstoff der Häm-Polymerisation in klinischer Prüfung. Pyronaridin, ein azaloges 9-Anilinoacridin-Derivat, ist in China bereits seit 20 Jahren zugelassen, die Formulierung erfüllte jedoch bisher keine internationalen Zulassungsstandards. Die inzwischen vorliegende verbesserte Kapselformulierung ist vor allem in Kombination mit **Artemisinin** bzw. dessen Prodrug-Formen interessant, weil dabei eine synergistische Wirkung festgestellt werden konnte.

Der genaue Wirkmechanismus von **Tafenoquin** ist unbekannt, es wird eine Schädigung der Mitochondrien vermutet. Chemisch betrachtet stellt es eine Weiterentwicklung des 8-Aminochinolins Primaquin dar und wirkt wie dieses auf Gewebeschizonten, Hypnozoiten und Gameten. Die zusätzlich vorhandene Aktivität gegen Blutschizonten ist möglicherweise auf eine Hemmung der Häm-Polymerisation zurückzuführen.

Mit der Hemmung der Isoprenoid-Biosynthese in den Apikoplasten der Plasmodien wird derzeit ein neuartiges Wirkprinzip erprobt. Der erste Wirkstoff mit dieser Zielstruktur ist **Fosmidomycin**, welches im folgenden Abschnitt genauer beschrieben wird.

Bei dem Amidoxim **DB-289** handelt es sich um ein Prodrug des entsprechenden Amidins **Furamidin**, welches vermutlich auf die Mitochondrien der Erreger wirkt. Es wurde zur Behandlung von Infektionskrankheiten wie *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, Schlafkrankheit und Malaria entwickelt und befindet sich derzeit in Phase II der klinischen Prüfung⁹.



Abb. 1-5: Wirkstoffe in klinischer Entwicklung.

1.1.2.3 Wirkstoffe in präklinischer Entwicklung

Auf Wirkstoffe, die sich in präklinischer Entwicklung befinden, soll in dieser Arbeit nur kurz eingegangen werden.

Auf der einen Seite konzentriert sich die Forschung auf die Weiterentwicklung bereits bekannter Leitstrukturen. So werden **Chloroquin-Derivate** mit modifizierter Seitenkette, aber auch weitere basische Verbindungen mit anderer Grundstruktur als neue Hämpolymerisations-Hemmstoffe entwickelt. Auch **Artemisinin** wird weiter derivatisiert mit dem Ziel, Verbindungen mit längerer Halbwertszeit und besserer Bioverfügbarkeit zu erhalten. Wie bei den Chinin-Analoga soll auch hier die Akkumulation in der Vakuole durch basische Seitenketten erhöht werden (s. S. 18). Weitere Endoperoxide mit anderer Struktur werden ebenfalls untersucht. Auf der anderen Seite wurden in der jüngeren Vergangenheit zahlreiche potenzielle Zielstrukturen entdeckt, die in Abb. 1-6 zusammengefasst sind.



Abb. 1-6: Angriffspunkte potenzieller neuer Anti-Malaria-Wirkstoffe (modifiziert nach: Ridley, R. G., Nature, **2002**, 415, 686).

Intensiv untersucht wird derzeit die Möglichkeit, **Farnesyl-Transferase-Hemmstoffe**, die bereits aus der Krebsforschung bekannt sind, gegen *P. falciparum* einzusetzen. Die Farnesyl-Transferase katalysiert die Übertragung einer Farnesylgruppe von Farnesylpyrophosphat auf die Cysteinseitenketten verschiedener Proteine.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Substanzklasse der **Bisphosphonate**. Obwohl ursprünglich für den Einsatz bei Knochenerkrankungen wie Osteoporose, Morbus Paget oder Knochenkrebs entwickelt, haben sich einige Bisphosphonate als äußerst wirksam gegen *P. falciparum*¹⁰ sowie gegen die ebenfalls humanpathogenen Protozoen *Leishmania donovani* und *Toxoplasma gondii* erwiesen¹¹. Diese Aktivität beruht vermutlich auf einer Hemmung der **Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase** und somit auf einem Eingriff in die Terpen-Biosynthese¹². Auch das Enzym DOXP-Reduktoisomerase, auf das im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden soll, wird als Target für Bisphosphonate diskutiert¹³.

1.2 Fosmidomycin als Inhibitor der Isoprenoid-Synthese in *P. falciparum*

1.2.1 Der DOXP/MEP-Weg zur Synthese von Isoprenoiden

Isoprenoide sind essentielle Stoffwechselprodukte aller Lebewesen. Zu den über 30.000 bekannten Vertretern zählen beispielsweise Sterole, Terpene als Bestandteile ätherischer Öle, Carotinoide und Chlorophyll-Teilstrukturen.

Der Aufbau von Isoprenoiden erfolgt aus C₅-Bausteinen, den Isopren-Einheiten. Deren Vorstufen **Isopentenyldiphosphat** (**IPP**, Abb. 1-7) und sein Isomer **Dimethylallyldiphosphat** (**DMAPP**) können auf zwei unterschiedlichen Wegen biosynthetisiert werden¹⁴.



Abb. 1-7: Vorstufen von Isoprenoiden.

Der Acetat-Mevalonat-Weg (Abb. 1-8, linke Spalte) ist bereits seit 1957 bekannt¹⁵. Zunächst an Hefen erforscht, wurde er bald auch in Menschen und Tieren nachgewiesen und galt jahrelang als der einzige Weg für die Biosynthese von Isoprenoiden. Es häuften sich jedoch Beobachtungen bei Pflanzen und Mikroorganismen, die sich mit dem beschriebenen Weg allein nicht in Einklang bringen ließen¹⁶. Schließlich wurde 1993 ein alternativer Weg zur Isoprenoid-Biosynthese, nämlich der **DOXP/MEP-Weg**^{*} (Abb. 1.8, rechte Spalte), in einigen Bakterien, später auch in anderen Spezies (vgl. Abschnitt 1.2.2) identifiziert¹⁷⁻²¹.

Das Intermediat 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (DOXP) erwies sich außerdem als Vorstufe der beiden Cofaktoren Thiamin-Pyrophosphat (Vitamin B_1) und Pyridoxalphosphat (Vitamin B_6)²².

^{*} Synonyme: MEP-Weg, Non-Mevalonat-Weg, Rohmer-Weg (benannt nach Michel Rohmer) DOXP = 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat; MEP = 1-*C*-Methyl-D-erythritol-4-phosphat.



Abb. 1-8: Die beiden bekannten Biosynthesewege für Isoprenoide^{14, 23}.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden in den Folgejahren das bereits als Antibiotikum bekannte **Fosmidomycin** (s. S. 22) und das Herbizid **Clomazon** bzw. dessen aktiver Metabolit **Ketoclomazon** (vgl. Abb. 1-9) als Hemmstoffe des DOXP-Weges erkannt. Ketoclomazon hemmt dabei das Enzym DOXP-Synthase (DXS)²⁴, Fosmidomycin die DOXP-Reduktoisomerase (DXR)²⁰. Hingegen greifen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie **Mevinolin** (Lovastatin, Mevinacor[®]) bekanntermaßen in den Acetat-Mevalonat-Weg ein⁸.



Abb. 1-9: Bekannte Hemmstoffe der Isoprenoid-Synthese.

1.2.2 Vorkommen von Acetat-Mevalonat-Weg und DOXP/MEP-Weg in unterschiedlichen Organismen

Die Kenntnisse über die unterschiedlichen Zielstrukturen von Fosmidomycin und Mevinolin erlauben eine Zuordnung der jeweiligen Synthesewege für Isoprenoide zu verschiedenen Organismen. Als Ergänzung dienen Experimente mit Isotopenmarkierungen, bei denen ²H-, ¹³C- und ¹⁴Cmarkierte Edukte in die Organismen eingeschleust werden und deren Einbau in Isoprenoide nachgewiesen wird¹⁶. Des Weiteren ist das Genom einer zunehmenden Anzahl von Organismen bekannt, so dass aus den codierenden Genen auf das Vorhandensein bestimmter Enzyme geschlossen werden kann. Während für **Menschen**, **Tiere**, **Pilze**, **Hefen** und **Archaebakterien** das alleinige Vorhandensein des Acetat-Mevalonat-Weges außer Frage steht, bedienen sich **Pflanzen** beider Wege: Im Cytosol werden unter anderem Sterole, Sesquiterpene und Ubichinone auf dem Acetat-Mevalonat-Weg synthetisiert, während in den Chloroplasten über den DOXP/MEP-Weg Isopren, Monoterpene, Diterpene sowie Carotinoide gebildet werden. Dabei kommt es vermutlich zu einem Austausch von IPP zwischen den beiden Zellkompartimenten¹⁴.

Ähnliches läßt sich auch für **Algen** vermuten. In einer Untersuchung von *Schwender und Mitarbeitern* mit der Grünalge *Scenedesmus obliquus* ließ sich jedoch kein Anzeichen für das Vorhandensein des Acetat-Mevalonat-Weges erkennen. Die Autoren folgerten daher, der Syntheseweg könnte bei dieser Algenart im Verlauf der Evolution verloren gegangen sein. Demnach würde auch bei der Produktion cytosolischer Isoprenoide auf den DOXP/MEP-Weg zurückgegriffen und gebildetes IPP aus den Plastiden in das Cytosol geschleust werden¹⁹.

Eine andere Beobachtung machten *Gantt und Mitarbeiter* bei der Untersuchung von **Cyanobakterien** der Gattung *Synechocystis*. Zwar wurden Gene, die mit dem DOXP/MEP-Weg in Verbindung stehen, entdeckt, Versuche, die IPP-Synthese durch Pyruvat zu stimulieren, scheiterten jedoch. Auch ließ sich durch Fosmidomycin keine nennenswerte Hemmwirkung erzielen, so dass gefolgert wird, dass eine weitere Variation des DOXP/MEP-Weges mit anderen Vorstufen, welche möglicherweise dem Pentosephosphat-Zyklus entstammen, vorliegt²⁵.

Für **Eubakterien** lassen sich keine allgemein gültigen Aussagen treffen. In aktuellen Studie von Trutko und Mitarbeitern wurde die einer Hemmwirkung von Fosmidomycin bzw. Mevinolin auf eine Reihe verschiedener Bakterien untersucht²⁶. Eine Inhibition durch Fosmidomycin, die auf das Vorhandensein des DOXP/MEP-Weges hindeutet, war bei fast allen der Microbacteriaceae sowie der Vertretern Gattungen Thermoanaerobacter und Clostridium zu erkennen, wohingegen Mevinolin das Wachstum von Lactobacilli sowie zahlreichen Methan-produzierenden und Sulfat-reduzierenden Bakterien hemmte. Bei Anaerobiern scheint der

DOXP/MEP-Weg genau bei jenen Vertretern ausgeprägt zu sein, in deren Stoffwechsel Glucose zu zwei C₃-Einheiten abgebaut wird. Bereits zuvor war die fehlende Wirkung von Fosmidomycin auf *Staphylococcus aureus*²⁰ und weitere grampositive Keime bekannt.

Untersuchungen von *Takagi und Mitarbeitern* am Genom von *Streptomyces sp.* ergaben, dass bei dieser Gattung beide Synthesewege genetisch codiert werden²⁷. Ob dies allgemein der Fall ist und möglicherweise die Genexpression unterschiedlich ausgeprägt ist, werden zukünftige Untersuchungen zeigen.

Auf *Plasmodium falciparum* übt Fosmidomycin eine ausgezeichnete Hemmwirkung aus²⁸. Das Genom des Parasiten ist mittlerweile vollständig analysiert worden²⁹. Dabei wurden in der DNA des Apikoplasten Genabschnitte für den DOXP/MEP-Weg, jedoch kein Hinweis auf ein Vorhandensein des Acetat-Mevalonat-Weges entdeckt. Beide Beobachtungen decken sich mit einer Arbeit von *Katzin und Mitarbeitern*. Diese konnten in verschiedenen Entwicklungsstadien von *P. falciparum* (Ring-, Trophozoit- und Schizonten-Stadium) Intermediate aus dem DOXP-Weg nachweisen, ferner wurde festgestellt, dass Fosmidomycin in allen drei Stadien, vor allem jedoch im Ringstadium, seine Wirkung entfalten kann²². Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf andere Protozoen ist nicht möglich. Einer kürzlich publizierten Studie zufolge hat Fosmidomycin beispielsweise keinen Einfluss auf das Wachstum des Toxoplasmose-Erregers *Toxoplasma gondii*, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass der Wirkstoff von diesem Parasiten nicht in ausreichendem Maß aufgenommen wird^{23, 30}.

Zusammendfassend lässt sich also feststellen, dass für einen Hemmstoff des DOXP/MEP-Weges wie Fosmidomycin antiparasitäre, herbizide und antibiotische Wirksamkeit bei geringer Beeinflussung des menschlichen oder tierischen Stoffwechsels zu erwarten ist, was inzwischen experimentell belegt werden konnte^{28, 31, 32}. Somit bieten sich gleich mehrere Indikationsgebiete für diesen Wirkstoff an. Alle anderen Enzyme des genannten Stoffwechselweges stellen ebenfalls potentielle Targets für neue Arzneistoffe dar.

1.2.3 Das Enzym DOXP-Reduktoisomerase als Zielstruktur von Fosmidomycin

Die DOXP-Reduktoisomerase (DXR)* wurde erstmalig im Jahr 1998 als Zielstruktur von Fosmidomycin nachgewiesen^{20, 31}. Sie katalysiert die Umsetzung von 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (DOXP) zu 2-C-Methyl-Derythritol-4-phosphat (MEP), wobei die Ketol-Struktur von DOXP ein divalentes Metallkation chelatisiert. Zunächst erfolgt dabei eine Umlagerungsreaktion zum Intermediat 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, dessen Isolierung bisher erfolglos war, obwohl seine Existenz als "echtes" Intermediat bewiesen ist³³. Der genaue Mechanismus konnte noch nicht geklärt werden³⁴. Diskutiert wird einerseits eine Retro-Aldol-Reaktion mit anschließender Aldol-Reaktion (Abb. 1-10, A), andererseits eine α -Ketol-Umlagerung (Abb. 1-10, **B**). Im zweiten Schritt wird das Intermediat mithilfe des Cofaktors NADPH zum Produkt MEP reduziert.



Abb. 1-10: Umsetzung von DOXP zu MEP (nach: Proteau, P. und Mitarbeiter, Bioorg. Chem. 2004, 32, 483).

^{*} Synonyme: MEP-Synthase, DXP-Isomeroreduktase, DOXPR, IspC (nach einer neueren Nomenklatur, gemäß derer die Enzyme des DOXP/MEP-Weges mit IspC-IspH benannt werden).

Umfangreiche Untersuchungen zahlreicher Arbeitsgruppen an der DXR von *E. coli* lieferten Informationen zur Kristallstruktur und Kinetik des Enzyms. So weiß man inzwischen, dass es sich um ein Homodimer handelt, das aus jeweils drei Domänen besteht. Der Cofaktor NADPH ist ebenso essentiell wie ein zweiwertiges Kation (Mg^{2+} , Mn^{2+} oder Co²⁺), welches durch die Carboxylat-Gruppen der Aminosäuren Asp-150, Glu-152 und Glu-231 fixiert wird³³.

Fosmidomycin ahmt das Substrat DOXP nach, indem seine Hydroxamatfunktion das Metallkation chelatisiert und mit den Aminosäuren Glu-152 und Ser-151 interagiert. Die Phosphonsäuregruppe besetzt die Phosphat-Bindungsstelle des Substrats und tritt über Wasserstoffbrückenbindungen in Wechselwirkung mit den polaren Resten der Aminosäuren Ser-186, Ser-222, Asn-227 und Lys-228 (Abb. 1-11)^{33, 35}.



 Abb. 1-11: Elektronendichte (A) von Fosmidomycin (gelb) und Wasserstoffbrückenbindungen (B) von Fosmidomycin (magenta) im aktiven Zentrum der DXR. (nach: Mac Sweeney, A. und Mitarbeiter, J. Mol. Biol. 345, 2004, 115).

Fosmidomycin bindet zunächst mit relativ geringer Affinität kompetitiv mit DOXP an die DXR, was eine Konformationsänderung des Enzyms induziert, so dass der Hemmstoff nun mit hoher Affinität eine feste Bindung eingehen kann³⁶. In dieser "geschlossenen Konformation" legt sich eine bewegliche Schleife über das aktive Zentrum³⁷.

Bemerkenswert ist, dass Fosmidomycin trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem intermediären Aldehyd nicht den Reduktions-, sondern den Umlagerungsschritt hemmt³³.

1.2.4 Struktur von Fosmidomycin

Fosmidomycin ist ein 1980 aus *Streptomyces lavendulae* isolierter Naturstoff^{*}, dessen Hydroxamat-Funktion mit dem Mononatrium-Salz einer Phosphonsäuregruppierung über eine Propylkette verknüpft ist.



Fosmidomycin

Hydroxamsäuren besitzen eine ausgeprägte Fähigkeit zur Chelatisierung von Metallkationen. Allgemein bekannt ist dieser Effekt als Nachweisreaktion für Carbonsäuren durch Derivatisierung und Komplexierung von Fe^{3+} , welche auch im Deutschen Arzneibuch beschrieben wird. Als Enzym-Inhibitoren wirken Hydroxamsäuren durch Komplexierung zweiwertiger Kationen wie Co²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺ oder Mn²⁺ in den aktiven Zentren der Enzyme. Ein Beispiel für eine solche Hydroxamsäure ist **Trichostatin A**, ebenfalls ein *Streptomyces*-Isolat, das die Histon-Deacetylase in Pilzen und Bakterien durch Bindung an Zn²⁺ im katalytischen Zentrum des Enzyms hemmt. Ähnlich ist der Wirkmechanismus von *N*-**Hydroxy-***N*-**isopropyl-oxamat** bei der Hemmung der Hydroxyessigsäure-Isomeroreduktase³⁶. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle bei der Biosynthese verzweigter Aminosäuren und weist funktionelle Ähnlichkeit mit der DXR auf.

Auch Phosphonsäuren sind zu Wechselwirkungen mit Kationen befähigt. Dies wurde beispielsweise für Bisphosphonate bei der Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase (vgl. S. 23) festgestellt, allerdings nicht für Fosmidomycin¹². Daneben können sie Wasserstoffbrückenbindungen zu Aminosäuren mit polaren Substituenten, wie Serin, Lysin und Asparagin, ausbilden. Die für diese Wechselwirkungen essentielle hohe Polarität von Phosphonsäuren ist andererseits limitierend für die Bioverfügbarkeit. Bei Fosmidomycin beträgt sie lediglich ca. 30%³⁹.

^{*} Vor seiner Gewinnung aus *Streptomyces lavendulae* war Fosmidomycin bereits unter der Bezeichnung FR-31564 durch Strukturabwandlung seines Acetyl-Analogons FR-900098 synthetisiert worden³⁸.

1.2.5 <u>Geschichte von Fosmidomycin</u>

Bereits 1980 berichtete die Firma Fujisawa über die antibakterielle Aktivität von Fosmidomycin, vor allem gegen gramnegative Keime wie Escherichia coli^{38, 40}, ohne dass Kenntnisse über den Wirkmechanismus vorlagen. In den folgenden Jahren wurden präklinische Untersuchungen ^{41, 42} sowie klinische Studien der Phasen I^{39, 43} und IIa⁴⁴ zur Anwendung bei Harnwegsinfekten durchgeführt, in Kombination mit verschiedenen unter anderem Antibiotika⁴⁵. Fosmidomycin erwies sich als sehr gut verträgliche Substanz^{*} mit jedoch nur relativ schmalem Wirkspektrum. Versuche, es als Pflanzenschutzmittel einzusetzen, resultierten in dem Verlust der grünen Farbe aufgrund der Zerstörung des Chlorophylls sowie im Absterben der Pflanzen. Alle diese Phänomene ließen sich erklären, als im Laufe der Jahre immer detailliertere Informationen über den Wirkmechanismus gewonnen wurden⁴⁶ und schließlich 1998 die DOXP-Reduktoisomerase als Zielstruktur von Fosmidomycin erkannt werden konnte^{20, 31}.

Einen Wendepunkt in der Geschichte Fosmidomycins brachte 1999 die Entdeckung seiner außerordentlichen Aktivität gegen den Malaria-Erreger *P. falciparum* durch *Jomaa und Mitarbeiter*²⁸. Seitdem sind Phase-II-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Fosmidomycin bei Malaria tropica durchgeführt worden^{47, 48}. Da es bei einer Monotherapie häufig zu Rezidiven kam⁴⁸, wurden Kombinationen von Fosmidomycin mit zahlreichen Antibiotika erprobt⁴⁹. Dabei stellte sich ein synergistischer Effekt mit dem Lincosamid-Antibiotikum **Clindamycin** (vgl. Abb. 1-12) heraus, der möglicherweise darauf beruht, dass Clindamycin als Inhibitor der Proteinbiosynthese die Replikation des Apikoplasten hemmt. In einer aktuellen klinischen Phase-II-Studie an 40 Malaria-infizierten Kindern in Gabun erwies sich die Gabe von 30 mg/kg Fosmidomycin und 10 mg/kg Clindamycin als sehr effektiv⁵⁰. Auch eine Kombination mit **Artesunat** hat sich in einer ersten Phase-II-Studie bewährt⁵¹.

Parallel wurden vielfältige strukturelle Veränderungen an Fosmidomycin vorgenommen, die in Abschnitt 1.2.6 zusammengefasst sind.

^{*} Der LD₅₀-Wert von Fosmidomycin bei Ratten und Mäusen nach oraler Applikation wird mit ca. 12g/kg angegeben²³.



Abb. 1-12: Synergistisch mit Fosmidomycin wirksame Antibiotika.

1.2.6 Bisher vorgenommene Variationen an Fosmidomycin

Das Ziel von Struktur-Variationen einer Substanz mit nachgewiesener Wirksamkeit ist die Optimierung ihrer pharmakologischen Eigenschaften, wie beispielsweise ihrer Bioverfügbarkeit oder Rezeptoraffinität. Im Fall von Fosmidomycin bieten sich dafür folgende Möglichkeiten an:



- Einfügung von Substituenten an der Propyl-Brücke, hier kommen sowohl Alkyl- als auch Aryl-, Arylalkyl, Amino- oder Hydroxylgruppen in Frage
- 2. Variation von Kettenlänge und Sättigungsgrad der Propyl-Brücke sowie Austausch von Kettengliedern gegen Heteroatome
- 3. Rigidisierung der Propyl-Brücke durch Einbindung in ein aromatisches oder aliphatisches cyclisches System
- 4. Austausch der Phosphonsäurestruktur
- 5. Austausch der Hydroxamsäurestruktur
- 6. Variation des N-Acylrestes
- 7. Verschluss der freien Phosphonsäure zu Prodrug-Formen

Im Rahmen von Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Fosmidomycin sind zahlreiche Derivate in verschiedenen Arbeitskreisen hergestellt und auf Anti-Malaria-Aktivität an rekombinanter DXR aus *E. coli* oder an Zellkulturen von *P. falciparum* getestet worden.

1.2.6.1 Einfügung von Substituenten an der Propyl-Brücke

Etwa zeitgleich mit der Entdeckung Fosmidomycins berichtete *Fujisawa* über die Isolierung dreier weiterer antibiotisch wirksamer Verbindungen aus *Streptomyces*-Arten^{38, 52}. Dabei handelt es sich um die Verbindungen **FR-33289**, **FR-32863** und **FR-900098** (Abb. 1-13).



Abb. 1-13: Aus Streptomyces-Arten isolierte Antibiotika.

Die Verbindung **FR-33289**, die eine β -Hydroxy-Substitution enthält, war Fosmidomycin in der Wirksamkeit unterlegen³². Eine Abschwächung der biologischen Aktivität gegen *P. falciparum* erbrachten auch später eingeführte weitere Substituenten (beispielsweise Methyl oder Phenyl) in β -Position der Propylkette³⁷. Untersuchungen von *Kaula* ergaben, dass sich eine Substitution in γ -Position ebenfalls ungünstig auf die Aktivität auswirkte⁵³. Dagegen erwies sich eine Substitution mit Aryl- oder Alkylresten in α -Position als vielversprechend, wobei hier vor allem Methyl- und Phenylsubstituenten positiven Einfluss auf die Wirkung hatten⁵⁴.

1.2.6.2 <u>Variation von Kettenlänge und Sättigungsgrad der Propyl-Brücke</u> sowie Austausch von Ringgliedern gegen Heteroatome

Eine Propenyl- anstelle einer Propyl-Kette war bereits in dem von *Fujisawa* isolierten Naturstoff **FR-32863** vorhanden (vgl. Abb. 1-13). Diese

Verbindung übt zwar eine beachtliche Hemmwirkung auf die DXR aus, ist Fosmidomycin diesbezüglich jedoch ebenso unterlegen wie in seiner antibakteriellen Wirksamkeit^{32, 55}. Darauf aufbauend synthetisierten *Öhler und Kanzler* unterschiedlich substituierte α , β -ungesättigte Fosmidomycinderivate⁵⁶.

Im Rahmen derselben Untersuchung wurden von *Fujisawa* auch zwei Verbindungen mit verkürzter Kette untersucht. Diese Strukturvariation erwies sich allerdings als ungünstig³², ebenso wie der Austausch eines Kohlenstoff-Atoms aus der Kette gegen ein Stickstoff-Atom³⁷.

1.2.6.3 <u>Rigidisierung der Propyl-Brücke</u>

Die Einbindung der Propyl-Brücke in eine Cyclopentan-Struktur (I) ist ebenfalls durch *Kaula* durchgeführt worden. Diese Verbindung zeigte moderate Aktivität gegenüber *P. falciparum*⁵³.



1.2.6.4 Austausch der Phosphonsäurestruktur

Die Phosphonsäuregruppe von Fosmidomycin ist von *Kamiya und Mitarbeitern* durch eine Phosphinsäure- (**II**)⁵² sowie von *Kurz und Mitarbeitern* durch eine Carbonsäurestruktur ersetzt worden (**III**)⁵⁷. Ferner stellten *Schlitzer und Mitarbeiter* entsprechende Sulfon- (**IVa**), Sulfonsäure-(**IVb**) und Sulfonamidderivate⁵⁸ (**IVc**) her. (Abb. 1-14). Alle diese Variationen führten zu einem Wirkverlust, was vermuten lässt, dass die Phosphonsäure für die Wirkung essentiell ist. Diese Annahme wird durch unveröffentliche Ergebnisse von *Jomaa* gestützt, denen zufolge verschiedene Aryl-, Alkyl- oder Arylalkylhydroxamsäuren ohne weitere Funktionalität keine Aktivität gegen *P. falciparum* aufweisen. Auch die von *Phaorisi und*

Proteau herstellten Phosphorsäure-Derivate mit Ähnlichkeit zum natürlichen Substrat DOXP erbrachten eine Wirkungsabsenkung⁵⁹.



Abb. 1-14: Derivate mit Modifikation der Phosphonsäure-Funktionalität.

1.2.6.5 Austausch der Hydroxamsäurestruktur

Auch an der Hydroxamsäure-Funktionalität sind Variationen vorgenommen worden (vgl. Abb. 1-15). *Kurz und Mitarbeiter* ersetzten sie durch Hydroxyharnstoff-Strukturen (**V**), da diese ebenfalls komplexierende Eigenschaften aufweisen⁶⁰. Eine formale Umkehr der Hydroxamsäurefunktionalität⁶¹ ergab die 4-(Hydroxyamino)-4-oxobutylphosphonsäuren (**VIa**), bei denen in einer weiteren Variation ein Kohlenstoff-Atom der Propylkette durch ein Stickstoff-Atom ersetzt wurde (**VIb**)⁵⁵.

Diese Modifikationen gingen jedoch alle mit einer Wirkungsabschwächung einher, gleiches war auch für cyclische Carbamate (vgl. S. 63)⁶², Carboxamide (**VII**) und das *N*-Hydroxysulfonamid **VIII** zu verzeichnen⁵⁵.

Das Hydroxyketon **IX** stellt das Phosphonsäure-Analogon von DOXP (vgl. S. 29) dar, so dass eine Hemmung der DXR zu erwarten wäre. Untersuchungen von *Rohmer und Mitarbeitern* ergaben jedoch, dass **IX** zwar analog DOXP durch die DXR umgesetzt wird, jedoch keinen Einfluss auf das Wachstum von *E. coli* hat⁶³. Ein ähnlicher Ansatz von *Phaosiri und Proteau*, bei dem DOXP auf unterschiedliche Weise modifiziert wurde (z.B. durch Einführung einer Amid-Struktur), führte zu schwachen Inhibitoren der DXR⁵⁹.
1 Einleitung



Abb. 1-15: Derivate mit Modifikation der Hydroxamsäure-Funktionalität.

An dieser Stelle sind auch die Antibiotika **Fosfomycin**^{*}, **Fosfonochlorin** und **SF-2312** sowie die Herbizide **Phosphonothrixin**, **Phosphinotricin** (Basta[®]) und **Glyphosat** (Roundup®) zu nennen (vgl. Abb. 1-16). Fosfomycin ist bereits seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt und als Reserve-Antibiotikum auf dem Markt. Die Analogie zu Fosmidomycin besteht in der Phosphonsäurestruktur und der Propyl-Kette, hier als Oxiran vorliegend.



Abb. 1-16 : Antibiotisch (obere Zeile) und herbizid (untere Zeile) wirksame Substanzen mit Phosphonsäure- bzw. Phosphinsäurestruktur.

^{*} Syn.: Fosfonomycin; Fosfocin[®], Infectofos[®], Monuril[®]. Fosfomycin wurde, ebenso wie Fosmidomycin, aus *Streptomyces*-Arten isoliert.

1 Einleitung

1.2.6.6 Variation des N-Acylrestes

Noch vor Bekanntwerden von Fosmidomycin war dessen Acetyl-Analogon **FR-900098** (vgl. Abb. 1-13) isoliert worden. Während seine antibiotische Aktivität geringer als die von Fosmidomycin war, erwies es sich als deutlich potenter gegenüber *P. falciparum* und gilt daher als derzeit interessantester Fosmidomycin-Abkömmling^{*}. Diese Aktivitätssteigerung ist vermutlich auf eine zusätzliche Wechselwirkung der Methylgruppe mit der Aminosäure Trp-212 der DXR zurückzuführen³³. In weiteren Untersuchungen wurden noch zahlreiche andere *N*-Acyl-Reste, welche teilweise weitere funktionelle Gruppen enthielten, getestet, von denen einige (beispielsweise Benzoyl) zu moderater Aktivität führten, aber keine Verbesserung darstellten^{37, 53, 64}.

1.2.6.7 <u>Verschluss der freien Phosphonsäure zu Prodrug-Formen</u>

Prodrugs von Phosphonsäuren sind in vielfältiger Gestalt denkbar. In Publikationen von *Schlitzer und Mitarbeitern*⁶⁵⁻⁶⁷ sind bereits einige Prodrugs von FR-900098, nicht jedoch von Fosmidomycin beschrieben worden. Diese Derivatisierungen sind Gegenstand von Kapitel 2.

^{*} Der IC₅₀-Wert von Fosmidomycin *in vitro* wird mit 0.3-1 μM angegeben, abhängig vom verwendeten Assay sowie vom jeweiligen *P. falciparum*-Stamm. Die Aktivität von FR-900098 gegenüber *P. falciparum* ist etwa 2-3fach höher²³. Die hohe Varianz der Werte verdeutlicht auch die Unsicherheit, die mit biologischen Untersuchungen verbunden ist.

1.2.7 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit stellt eine Weiterführung der Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei Fosmidomycin dar.

Folgende Variationen sind darin vorgesehen:

- 1. Entwicklung von Prodrugs zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit (Kapitel 2)
- Rigidisierung durch Einbau der Propyl-Kette in aromatische und aliphatische Ringsysteme zur Einschränkung der Beweglichkeit (Kapitel 3)
- Weiterentwicklung der vielversprechenden Substitutionen in α-Position (Kapitel 4)

Da sich FR-900098, das Acetyl-Analogon von Fosmidomycin, als diesem in der Aktivität überlegen erwiesen hatte, sollten die neu zu synthetisierenden Verbindungen nicht nur als Formo-, sondern auch als Acetohydroxamsäuren hergestellt werden.

2 Fosmidomycin-Prodrugs

2.1 Literaturübersicht

2.1.1 <u>Allgemeines</u>

Unter einem Prodrug versteht man einen Arzneistoff, der als pharmakologisch inaktive Vorstufe bzw. Derivat appliziert und im Organismus enzymatisch oder nicht-enzymatisch in die Wirkform, einen aktiven Metaboliten, umgewandelt wird⁶⁸.

Der Wirkstoff Fosmidomycin birgt für seine Anwendung als Arzneistoff einige Nachteile. Erstens führt die Azidität der Phosphonsäurestruktur dazu, dass der Wirkstoff bei physiologischem pH-Wert deprotoniert vorliegt, somit im Körper nur schlecht resorbiert werden kann und bei oraler Gabe eine hohe Dosis erforderlich macht. Zweitens ist die freie Phosphonsäure stark hygroskopisch und folglich schwierig zu handhaben. Der Verschluss der Phosphonsäuregruppe zu Prodrugs erscheint daher sinnvoll^{*}.

Im Folgenden werden mögliche Prodrug-Typen von Phosphonsäuren oder Phosphorsäurederivaten, welche auch für Fosmidomycin in Betracht kommen, vorgestellt. Eingeschlossen sind auch Variationen, die bisher lediglich an Carbonsäuren durchgeführt wurden, deren Übertragbarkeit auf Phosphonsäuren jedoch denkbar ist.

Generell existieren zwei Grundstrukturen, von denen ausgehend Prodrugs von Fosmidomycin hergestellt werden können. Dabei handelt es sich um die freie Phosphonsäure der allgemeinen Struktur $R-P(O)(OH)_2$ (1, Schema 2-1) sowie um das Phosphonsäuredichlorid mit der Formel $R-P(O)Cl_2$ (2, Schema 2-4)^{**}.

^{*} Ein weiterer Nachteil von Fosmidomycin liegt in dessen kurzen Halbwertszeit von 2,5 h, welche eine mehrmals tägliche Gabe des Arzneistoffs erforderlich macht.

^{**} Diese Darstellung dient lediglich der Übersicht; in Einzelfällen muss davon abgewichen werden.

2.1.2 Mögliche Derivate ausgehend von der Phosphonsäure

Die in diesem Abschnitt genannten Derivatisierungen können durch Alkylierung der Phosphonsäure mit den entsprechenden Alkylhalogeniden durchgeführt werden.



Schema 2-1: Prodrugs, die aus der Phosphonsäure (1) zugänglich sein könnten.

Die vermutlich vielversprechendsten Prodrugs sind **Acyloxyalkylester** (**X**), welche eine Acylalstruktur enthalten. Dieses Prinzip wurde bereits 1965 durch *Jansen und Russell* zur Maskierung der Carbonsäurefunktion von Penicillinen erprobt⁶⁹. Dabei setzte sich vor allem die Pivaloyloxymethyl-(POM)- Gruppe durch, die auch bei dem auf dem Markt befindlichen **Pivampicillin** (Pivatril[®], vgl. Abb. 2-1, S. 43) vorhanden ist.

Acyloxyalkylester von Phosphor-, Phosphon- sowie Phosphinsäuren sind unter anderem bei Virustatika⁷⁰, Bisphosphonaten⁷¹, Tyrosinkinasehemmern⁷² und dem ACE-Hemmer Fosinopril zu finden.

Ein Beispiel für ein Phosphonsäurederivat, das als Bis(pivaloyloxymethyl)ester-Prodrug verabreicht wird, bildet das seit 2003 auf dem Markt befindliche Virustatikum **Adefovirdipivoxil** (Hepsera[®])^{73, 74}.



Adefovirdipivoxil

Schlitzer und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von Bis(acyloxyalkyl)estern für die Substanz FR-900098 (vgl. Kapitel 1.2.6)⁶⁶, die sich durch sehr gute Freisetzungseigenschaften und gute Bioverfügbarkeit auszeichneten^{*}. Dagegen ergaben Mono(acyloxyalkyl)ester keine Verbesserung im Vergleich zu FR-900098⁶⁷.

Die Freisetzung von Phosphonsäuren aus Acylalen erfolgt in zwei Schritten: Zunächst werden durch unspezifische Carboxyesterasen die Carbonsäureester enzymatisch gespalten. Es entstehen reaktive Hydroxymethylphosphonsäureester, die anschließend spontan den entsprechenden Aldehyd abspalten⁷⁵, so dass die freien Phosphonsäuren resultieren (Schema 2-2).

^{*} Der oral applizierte Bis(acetyloxyethyl)ester erwies sich beispielsweise bei *in vivo*-Experimenten mit *P. vinckei*-infizierten Mäusen als mindestens doppelt so wirksam wie FR-900098. Diese Aktivitätssteigerung korrelierte mit signifikant höheren Plasmaspiegeln des Wirkstoffs nach oraler Gabe des Prodrugs.



Schema 2-2: Freisetzungsmechanismus aus Acylalen (nach: Krise, J. P., Stella, V. J., Advanced Drug Delivery Reviews **1996**, 19, 287).

Da die Entstehung von Aldehyd und Carbonsäure im Körper aus toxikologischer Sicht bedenklich ist, wurde versucht, das Prinzip weiter zu optimieren. Mit den **Alkyloxycarbonyloxyalkylderivaten** (**XI**) kann zumindest die Säurefreisetzung vermieden werden. Der resultierende Kohlensäurehalbester zerfällt spontan unter Freisetzung von CO_2 und dem entsprechenden Alkohol⁷⁶. Ein Beispiel aus dem Arzneischatz ist das Antibiotikum Bacampicillin (Ambacamp[®], Penglobe[®], vgl. Abb. 2-1).



Abb. 2-1: β -Lactam-Antibiotika mit Acylalstruktur.

Bei dem Virustatikum **Tenofovir-Disoproxil** (Viread[®], in Truvada[®]) wurde dieses Prinzip auf eine Phosphonsäurestruktur übertragen.



Tenofovir-Disoproxil

Untersuchungen von *Schlitzer und Mitarbeitern* an entsprechenden Derivaten von FR-900098 ergaben verbesserte Freisetzungseigenschaften im Vergleich zur Ausgangssubstanz⁶⁷.

Bei dem **Dioxaphosphinan-Derivat XII** führt eine Acylsubstitution am Ring zu einer Acylalstruktur. Nach enzymatischer Esterspaltung bildet sich spontan ein Aldehyd, welcher in einer β -Elimination Acrolein freisetzt. In Untersuchungen von *Farquhar*, *Chen* und *Khan* mit Phosphorsäurederivaten konnte gutes Freisetzungverhalten festgestellt werden⁷⁷.

Die Angaben bezüglich der Freisetzung aus **Bis(alkoxycarbonylmethyl)**estern (XIII) bzw. den entsprechenden **Amidomethylestern**⁷⁸ sind unterschiedlich, sie reichen von schwach^{66, 70} bis mäßig⁷⁹.

Die **Succinimid-Derivate XIV**, die mit Carbonsäuren, z.B. Methyldopa, realisiert wurden⁸⁰, führten dort zu einer moderaten Freisetzung.

2.1.3 Mögliche Derivate ausgehend vom Phosphonsäuredichlorid

Das Phosphonsäuredichlorid **2** kann aus der Phosphonsäure **1** durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid gewonnen werden. Dieser Methode bedienten sich beispielsweise *Schlitzer und Mitarbeiter* bei der Synthese von Diarylester-Prodrugs von FR-900098 (Schema 2-3).



Schema 2-3 (nach: Schlitzer, M. und Mitarbeiter, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 833).



Schema 2-4: Prodrugs, die aus dem Phosphonsäuredichlorid (2) zugänglich sein könnten.

Das Virustatikum Adefovir (vgl. S. 42) wurde zu **Phosphonamidaten** (**XX**) umgesetzt, welche jedoch kaum zu der Zielverbindung metabolisiert wurden^{70, 78}. Die Synthese von **Phosphoramidaten** ist schon seit langem bekannt, unter anderem unter Verwendung von Aminosäuren⁸¹⁻⁸³. Eine weitere Variation beinhaltet Piperidyl-oder Haloethyl-Reste, wobei letztere, mit dem Nachteil der Ausbildung toxischer Aziridinium-Kationen behaftet, zu einer Verbesserung der Freisetzung führten⁸⁴.

Einen anderen etablierten Typ von Prodrugs stellen die **Phosphonsäureester** dar. Hier kam es jedoch nicht bei **Dialkylestern**, sondern nur bei den **Diarylestern** (**XXI**) zu einer guten Freisetzung, da in den beschriebenen Fällen keine Spaltung von Dialkylestern stattgefunden hat^{70, 78, 79}. Unter Verwendung von Diarylestern resultierten dagegen je nach Substitution relativ hohe Wirkstoffplasmaspiegel, verbunden allerdings mit dem Nachteil der Freisetzung von toxikologisch bedenklichen Phenolen. So fanden *Schlitzer und Mitarbeiter* bei einer Untersuchung von Diarylester-Prodrugs von FR-900098 an Mäusen heraus, dass die biologische Aktivität des Bis(4-methoxyphenyl)esters nach peroraler Verabreichung vergleichbar mit jener der Muttersubstanz nach intraperitonealer Gabe war⁶⁵.

Ein exzellentes Freisetzungsverhalten wurde auch für die schwefelhaltigen Prodrugs vom Typ der *S*-[(2-Hydroxyethyl)sulfidyl]-2-thioethylester (DTE, XXII) und *S*-Acylthioethylester (SATE, XXIII) beschrieben^{75, 76, 82, 85}. Im Fall von SATE wird der Thioester, im Fall von DTE das Disulfid im Organismus enzymatisch gespalten. Das resultierende Thiolat greift dann den α -Kohlenstoff des Phosphonsäureesters nucleophil an, so dass unter Bildung eines Thiirans die Phosphonsäure freigesetzt wird⁷⁶.

Bei den **Acyloxybenzylestern** (**AB-Ester**, **XXIV**) handelt es sich formal um phenyloge Acyloxymethylester (Abschnitt 2.1.2), welche gegenüber diesen den Vorteil besitzen, dass der Abstand zwischen dem Carbonsäureester und dem Phosphonsäureester vergrößert ist. Die Hydrolyse des zweiten Carbonsäureesters wird daher aufgrund des geringeren Einflusses des bereits vorhandenen Phosphonats erleichtert⁸⁶.

Denkbar ist auch die Einbindung der Phosphonsäurestruktur in einen Dioxaphosphinan-Ring. Entsprechende cyclische Phosphorsäuretriester des Zytostatikums 2`-Desoxy-5-fluoruridin erwiesen sich bei entsprechender Substitution als leicht hydrolysierbar⁸⁷. *Erion und Mitarbeiter* haben diesen Prodrug-Typ unter der Bezeichnung **HepDirect** (**XXV**) mit verschiedenen Virustatika hergestellt⁸⁸. Nach Hydroxylierung in der Leber durch CYP450Isoenzyme erhält man halbacetalische Strukturen, welche spontan unter Abspaltung von Acrolein die freien Phosphorsäuren freisetzen^{*}.

Dagegen lassen sich methyl- oder unsubstituierte sechsgliedrige Ringsysteme des Virustatikums Adefovir (vgl. S. 42) als Phosphonsäuredialkylester kaum hydrolysieren, wohingegen eine Fluor-Substitution am Ring zu instabilen Verbindungen führte⁷⁸.

Ein neuartiges Prinzip haben *Meier und Mitarbeiter* mit den *cycloSal*-Derivaten **XXVI** am Beispiel von Nucleotid-Analoga mit einer Phosphonatoder Phosphatgruppe verwirklicht⁸⁹. Die aus Salicylalkohol gebildeten cyclischen Prodrugs werden durch chemische Hydrolyse zunächst am Phenylester gespalten. Die daraus resultierende Aktivierung der benzylischen Gruppe führt zur spontanen Spaltung des Benzylesters unter Freisetzung von Salicylalkohol⁷⁵. Während für Phosphorsäurederivate auf diese Weise vielversprechende Freisetzungseigenschaften erzielt wurden, erwiesen sich die derart modifizierten Phosphonsäuren im Fall von Adefovir als sehr instabil. Daher wurden *cycloAmb*-Derivate synthetisiert, welche anstelle von Salicylalkohol 2-Aminobenzylalkohol enthalten. Diese Verbindungen besitzen wesentlich höhere Stabilität, welche jedoch mit einer verminderten Freisetzungsgeschwindigkeit verbunden ist⁹⁰.

Der Vollständigheit halber seien an dieser Stelle weitere Modifikationen von Phosphorsäure-Gruppen erwähnt. Diese beinhalten die Einbindung in **Phospholipide** sowie die **Verknüpfung mit Zuckern** wie beispielsweise Mannose⁹¹. Ferner entwickelten *Lin und Mitarbeiter* **Boranophosphate** aus dem Reverse-Transkriptase-Hemmer Zidovudin⁹².

^{*} Bei **Oxazaphosphorinoxiden** wie dem alkylierenden Zytostatikum Cyclophosphamid (Cyclostin[®], Endoxan[®]) verläuft die Metabolisierung nach einem vergleichbaren Mechanismus:



(nach: Steinhilber, Schubert-Zsilavecz, Roth: Medizinische Chemie, 1. Auflage, 2005, 473).

2.2 Bis(acyloxymethyl)ester-Prodrugs von Fosmidomycin

2.2.1 Einleitung

Aufgrund der Ergebnisse der Literaturrecherche, insbesondere der Arbeiten von *Schlitzer und Mitarbeitern* mit FR-900098, wurde für die vorliegende Arbeit beschlossen, vornehmlich Acyloxyalkylester (**X**) herzustellen, da diese vielversprechende Freisetzungseigenschaften bei relativ unproblematischer Synthese und kostengünstigen Edukten erwarten ließen. Dabei wurde den Acyloxy*methyl*estern **Xa** gegenüber den Acyloxy*ethyl*estern **Xb** der Vorzug gegeben. Zwar wird bei den letztgenannten im Körper der im Vergleich zu Formaldehyd weniger toxische Acetaldehyd freigesetzt, jedoch ist dieser Unterschied vermutlich nicht von großer Relevanz, da geringe Mengen Formaldehyd für den Menschen unbedenklich sein sollten^{76, 93*}. Acyloxy*ethyl*ester bringen den Nachteil neuer Chiralitätszentren mit sich, im übrigen ist ihre Synthese problematischer und ihre Stabilität geringer als die der Acyloxy*methyl*ester⁷⁶.



In Bezug auf die biologische Aktivität war den Untersuchungen *Schlitzers und Mitarbeiter* zufolge der Bis(pivaloyloxy*methyl*)ester von FR-900098 dem Bis(pivaloyloxy*ethyl*)ester überlegen^{66, 70}.

Zu Vergleichszwecken sollte außerdem ein Bis(alkoxycarbonylmethyl)ester-Prodrug (**XIII**) von Fosmidomycin hergestellt werden.

^{*} Beispielsweise wurde in Untersuchungen mit Adefovirdipivoxil (vgl. S. 42), welches ebenfalls Formaldehyd freisetzt, bei einer täglichen Dosis von 10 mg bzw. 30 mg eine sehr gute Verträglichkeit nachgewiesen. Formaldehyd unterliegt im Körper einer Oxidation durch eine Glutathion-abhängige Alkoholdehydrogenase zu Ameisensäure, welche entweder zu CO₂ weiteroxidiert oder in den C₁-Stoffwechsel eingeschleust wird⁹³.

2.2.2 Synthese

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die von *Schlitzer und Mitarbeitern* beschriebene Methode⁶⁶(vgl. Schema 2-5).



Schema 2-5: Synthese von Fosmidomycin-Prodrugs.

2 Fosmidomycin-Prodrugs

Davon abweichend diente als Ausgangssubstanz anstelle des entsprechenden Diethylacetals der [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester **3**, welcher zuvor in einer Michaelis-Arbusov-Reaktion aus 2-(2-Bromethyl)-[1,3]dioxolan und Triethylphosphit hergestellt worden war⁹⁴. Aus diesem wurde in Anlehnung an *Harvey* durch saure Hydrolyse der Aldehyd **4** freigesetzt⁹⁵. **4** reagierte mit *O*-Benzylhydroxylamin zum entsprechenden Oxim, welches mit NaBH₃CN in wässrig-methanolischer, salzsaurer Lösung zum Hydroxylamin **5** reduziert wurde⁶⁰.

Die Formylierung des Hydroxylamins erfolgte mittels eines *in situ* aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid hergestellten gemischten Anhydrids⁵⁷. Anschließend wurde der Phosphonsäurediethylester nach einer Methode von *McKenna* gespalten. Da Phosphonsäureester stabile Strukturen darstellen, ist eine saure Hydrolyse nur unter drastischen Bedingungen möglich. Daher wurde stattdessen zunächst mit Trimethylsilylbromid (TMSBr) der Phosphonsäurebis(trimethylsilyl)ester gebildet, der sehr reaktiv ist und sich mit Wasser leicht zu der freien Phosphonsäure **1-B** spalten ließ⁹⁶. **1-B** wurde im Fall von **7k** mit käuflich erhältlichem Chloressigsäureethylester, für alle anderen Derivate mit den entsprechenden Carbonsäurechlormethylestern alkyliert.

7,8	R	7,8	R
a		f	OrcH2
b	O CH ₂	g	O CH ₂
с		h	F CH2
d		i	S O-CH ₂
e		k	∽o ^{CH₂}

Tabelle 2-1: Hergestellte Fosmidomycin-Prodrugs.

2 Fosmidomycin-Prodrugs

Die Carbonsäurechlormethylester wurden mit Ausnahme des käuflichen Pivalinsäurechlormethylesters nach einer Methode von *Mudryk und Mitarbeitern* aus dem jeweiligen Carbonsäurechlorid, Trioxan und ZrCl₄ synthetisiert⁹⁷ (vgl. Schema 2-6).



Schema 2-6: Synthese von Carbonsäurechlormethylestern am Beispiel von Chlormethylbenzoat.

Im letzten Syntheseschritt wurde die benzylische Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse mit molekularem Wasserstoff über Palladium-Aktivkohle abgespalten, so dass die freien Hydroxamsäuren 8 resultierten. Diese erwiesen sich bei Temperaturen von 4-8°C über 12 Monate als lagerbeständig.

2.2.3 <u>Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe bei schwefelhaltigen</u> <u>Verbindungen</u>

Die katalytische Hydrogenolyse mit Wasserstoff-Gas ist im Allgemeinen eine schonende und selektive Methode zur Abspaltung von Benzylgruppen. Ein Nachteil dieses Verfahrens liegt jedoch darin, dass es für schwefelhaltige Verbindungen in den meisten Fällen nicht anwendbar ist, da diese den Katalysator "vergiften". Aus diesem Grund verlief auch der Versuch, Verbindung **7i** unter den Standardbedingungen^{*} zu **8i** umzusetzen, erfolglos. Nach einer Reaktionszeit von 2 h war im Dünnschichtchromatogramm und im Infrarot-Spektrum ausschließlich das Edukt zu erkennen.

Daher wurde alternativ auf das Verfahren der **Katalytischen Transfer-Hydrogenolyse** zurückgegriffen. Hierbei wird anstelle von Wasserstoff-Gas ein Wasserstoff-Donor, beispielsweise Cyclohexen oder Cyclohexadien, verwendet, der intermediär Wasserstoff freisetzt und für die Reduktion zur

^{*} Lösungsmittel: Methanol; Katalysator: 10% Palladium auf Aktivkohle; Überdruck: 2 bar; Temperatur: RT.

Verfügung stellt (Schema 2-7). Dabei kann unter erhöhten Reaktionstemperaturen gearbeitet werden.

Hanessian und Mitarbeiter erhielten mit 20% Palladiumhydroxid auf Aktivkohle als Katalysator gute bis exzellente Ausbeuten bei der Abspaltung von Benzyl-Gruppen⁹⁸. Auf die Wahl dieses Katalysators wurde im vorliegenden Fall jedoch verzichtet, da eine erhöhte Hydrolyse-empfindlichkeit des Acylals unter solchen Bedingungen zu erwarten war.

Unter Verwendung des Palladium-Aktivkohle-Katalysators für die Hydrogenolyse von $7i^*$ war im Dünnschichtchromatogramm nach einer Stunde ein Produkt nachweisbar, welches sich mit ethanolischer FeCl₃-Lösung violett anfärben ließ, was auf das gewünschte Produkt **8i** hinwies. Die Ausbeute betrug jedoch nur ca. 20% und ließ sich auch durch längere Reaktionszeiten sowie die Anwendung höherer Temperaturen mittels Mikrowellentechnik nicht steigern, da unter diesen Bedingungen Zersetzungsprodukte entstanden.



Schema 2-7: Katalytische Transfer-Hydrogenolyse von Verbindung 7i.

^{* 7}i: 0.25 mmol; Lösungsmittel: Ethanol (2 ml); Wasserstoff-Donor: Cyclohexen (1 ml); Katalysator: 10% Palladium auf Aktivkohle (100 mg); Reaktionstemperatur: 78°C.

2.2.4 Analytik

Im Folgenden werden einige für die Verbindungen 7 bzw. 8 charakteristische spektroskopische Eigenschaften angeführt. Dabei besitzen die meisten Aussagen auch für die Spektren der in den folgenden Kapiteln beschriebenen Derivate Gültigkeit.

In Abb. 2-2 und 2-3 sind exemplarisch die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **7d** und **8d** dargestellt. Auffällig sind im Spektrum von **7d** die breiten Multipletts bei 3.22-3.74 ppm, 4.69-5.10 ppm sowie 7.88-8.32 ppm als Signale für die zum Stickstoff benachbarten Protonen c, d und g. Dieses Phänomen ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Beweglichkeit von **7d** im Bereich des Stickstoff-Atoms eingeschränkt ist. Dies resultiert in unterschiedlichen Konformationen, welche während einer Messung nicht ausreichend schnell ineinander übergehen, um die erwarteten scharfen Singuletts bzw. Tripletts zu liefern.

Im Spektrum von **8d** ist das Signal für das formylische Proton (*e*) noch weiter aufgespalten. Dieses Phänomen liegt möglicherweise in Resonanzerscheinungen begründet, die häufig bei Amiden zu finden sind. Die C-N-Bindung der Formyl-Gruppe erhält dadurch partiellen Doppelbindungscharakter, wodurch die Rotation eingeschränkt wird^{*}. Auch der Einfluss von Wasserstoffbrückenbindungen, beispielsweise von der OH-Gruppe zum Carbonyl-Sauerstoff, ist nicht auszuschließen.

Des Weiteren ist in beiden Spektren ein Singulett als Signal für die *tert*-Butyl-Gruppen bei 1.2 ppm erkennbar. Aufgrund des Vorhandenseins mehrerer prochiraler Zentren sind die beiden *tert*-Butyl-Gruppen jedoch chemisch nicht äquivalent, so dass bei einigen Derivaten für diese Protonen zwei Singuletts resultieren.

Komplexe Aufspaltungsmuster sind bei den Signalen der Methylengruppen der Propylkette und der Formaldehyd-Äquivalente zu finden. Auch diese Gruppen sind diastereotop, zudem wird durch Kopplung mit dem Phosphor

^{*} Eine Bestätigung dieser Vermutung wäre durch ¹H-NMR-Messungen bei höheren Temperaturen möglich. Auf die Durchführung derartiger Versuche wurde jedoch verzichtet, da die Zersetzung des Produkts unter solchen Bedingungen zu erwarten war.

(³¹P-¹H-Kopplung) über zwei bzw. drei Bindungen ein weitere Aufspaltung verursacht.



Abb. 2-2: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 7d in CDCl₃.



Abb. 2-3: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 8d in CDCl₃.

Auch in den ¹³C-NMR-Spektren aller hergestellten Verbindungen **7** und **8** sind Kopplungen mit ³¹P zu erkennen. Im Allgemeinen sind ¹³C-³¹P-Kopplungen bis zu einem Abstand von drei, gegebenenfalls vier Bindungen im Spektrum sichtbar^{*}. Das ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **8d** ist in Abb. 2-4 dargestellt. Bei diesem Beispiel ist ein weiteres Phänomen zu beobachten: Die Signalsätze sämtlicher Methylen-Kohlenstoffe (*a*, *b*, *e*) sowie des formylischen Kohlenstoff-Atoms (*g*) bestehen nicht nur aus einem, sondern aus zwei Dubletts. Ähnlich wie bereits für das Protonenspektrum dieser Verbindung beschrieben, spielen für diese Signalduplizität möglicherweise ebenfalls Einschränkungen der Rotation eine Rolle.



Abb. 2-4: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 8d in CDCl₃.

^{*} Aufgrund des geringen natürlichen ¹³C-Anteils von nur ca. 1.1% sind einige Signale in den ¹³C-NMR-Spektren so schwach ausgeprägt, dass eine Aufspaltung nicht eindeutig erkennbar ist.

2 Fosmidomycin-Prodrugs

Eine weitere Besonderheit liegt bei den Verbindungen **7h** und **8h** durch die Kopplungen mit Fluor vor. In den Protonen-Kernresonanz-Spektren von **7h** und **8h** sind die ¹H-¹⁹F-Kopplungen schwierig zu erkennen, da lediglich aromatische Protonen betroffen sind, deren Signalsatz ohnehin stark aufgespalten ist. Dagegen sind die ¹³C-¹⁹F-Kopplungen im Kohlenstoff-Spektrum gut ersichtlich (Abb. 2-5).



Abb. 2-5: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **7h** in CDCl₃.

Als Beispiel für ein Infrarot-Spektrum der Substanzen 7 ist jenes von Verbindung 7g in Abbildung 2-6 dargestellt. Deutlich zu erkennen sind die scharfen Absorptionsbanden der C=O-Gruppen bei ca. 1680 cm⁻¹ (Hydroxamat) und im Bereich von 1730 cm⁻¹ bis 1760 cm⁻¹ (Carbonsäureester). Auffällig ist außerdem die starke Bande für die P=O-Schwingung zwischen 1230 cm⁻¹ und 1270 cm⁻¹.



Abb. 2-6: IR-Spektrum (Film) von Verbindung 7g.

Nach der Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe (**8g**) ist eine zusätzliche breite Absorptionsbande der O-H-Schwingung bei 3190 cm⁻¹ auszumachen (Abb. 2-7). Außerdem ist die C=O-Bande für die Hydroxamsäure im Vergleich zu **7g** leicht bathochrom verschoben. Ferner ist die Substanzklasse durch den charakteristischen "Säurebauch" im Bereich von 2500-3500 cm⁻¹ gekennzeichnet, welcher wie bei Carbonsäuren auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist.



Abb. 2-7: IR-Spektrum (Film) von Verbindung 8g.

2.3 Biologische Testung

2.3.1 Ergebnisse

Die Bestimmung der Aktivität gegenüber *P. falciparum* erfolgte nach der Methode von *Desjardins*⁹⁹ am Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7^{*}. Es wurde die Hemmwirkung von Wirkstoff-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen auf das Wachstum der Plasmodien untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2-2 dargestellt. Als Vergleich wurden die entsprechenden Werte für das Fosmidomycin-Diethanolamin-Salz aufgelistet. Diese ließen sich aus dem bereits in früheren Messungen bestimmten IC₅₀-Wert von 4.4 μ M mit Hilfe eines E_{max}-Modells berechnen (E = E_{max}•c/[EC₅₀+c]). Dabei entspricht der Effekt E im vorliegenden Fall der Inhibition I. Der maximale Effekt E_{max} beträgt 100%, was mit einer vollständigen Wachstumshemmung gleichzusetzen ist.

Verbindung	100 µM	10 µM	1 μM	
	Wachstumshemmung [%]			
8a	87	56	26	
8b	99	73	27	
8c	98	73	46	
8d	98	72	36	
8 e	99	75	51	
8 f	96	76	54	
8g	95	69	23	
8h	98	70	6	
8k	29	4	8	
Zum Vergleich:				
Fosmidomycin-	96	69	19	
Diethanolaminsalz ¹⁰⁰				

Tabelle 2-2: Hemmwirkung von Fosmidomycin-Prodrugs auf das Wachstum des Plasmodien-Stamms 3D7.

^{*} Die Durchführung dieser Untersuchungen wird im Experimentellen Teil beschrieben.

2 Fosmidomycin-Prodrugs

In einem weiteren Versuch sollte ermittelt werden, ob unter den Versuchsbedingungen eine Spaltung der Prodrugs bereits außerhalb der Erythrozyten erfolgt. Zu diesem Zweck wurden die Verbindungen **8d** und **8f** den Versuchsbedingungen im entsprechenden Testmedium (RPMI-1640) unter Zugabe einer Suspension nicht-infizierter Erythrozyten ausgesetzt. Bei der anschließenden massenspektrometrischen Untersuchung wurde partielle Zersetzung zu Fosmidomycin festgestellt. Da das verwendete RPMI-Medium keine Esterasen enthalten sollte, ist dieses Phänomen vermutlich entweder auf chemische Hydrolyse oder auf Esterasen, welche der Erythrozyten-Suspension entstammen, zurückzuführen.

2.3.2 Diskussion

Für die Wirkung eines Prodrugs *in vitro* sind vor allem drei Einflussgrößen entscheidend:

- Passage biologischer Membranen
- Stabilität gegenüber Esterasen
- Stabilität gegenüber chemischer Hydrolyse.

Die letztgenannte sollte möglichst groß sein, damit das Prodrug nicht bereits in der Testlösung zerfällt. Größere Organyle wie beispielsweise Aromaten tragen dazu bei, die Hydrolysestabilität zu erhöhen und einen nucleophilen Angriff am Carbonsäureester zu erschweren⁷⁶. Auch gegenüber Esterasen muss die Stabilität ausreichend sein, um eine Spaltung des Prodrugs bereits vor Erreichen des Zielkompartiments zu minimieren. Eine zu hohe Stabilität verlangsamt jedoch wiederum die gewünschte Freisetzung der Wirkform. Ziel muss es daher sein, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Stabilität und Freisetzungsvermögen zu erreichen.

Die meisten der hier beschriebenen Prodrugs führten zu einer deutlich erhöhten biologischen Aktivität im Vergleich zu dem getesteten Fosmidomycin-Diethanolamin-Salz, was vermutlich auf die erhöhte Lipophilie und somit erleichterte Passage durch biologische Membranen zurückzuführen ist. Dagegen erwies sich der Bis(alkoxycarbonylmethyl)ester 8k als nur schwach wirksam. Es ist anzunehmen, dass dessen Esterfunktionalitäten kaum enzymatisch gespalten wurden und daher die Wirkform nicht freigesetzt werden konnte. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur (vgl. Kapitel 2.1.2).

Auch innerhalb der Acylale waren deutliche Unterschiede zu verzeichnen. Die größte Aktivität ließ das Benzoyl-Derivat **8f** erkennen, was möglicherweise auf die durch den aromatischen Rest erhöhte Hydrolysestabilität zurückzuführen ist. Ein Ersatz des Aromaten durch Cyclohexan (**8e**) brachte dabei kaum Wirkungseinbuße, wohl aber die Einführung von Substituenten wie Methyl (**8g**) oder Fluor (**8h**) am Aromaten.

Unter den Alkyl-Derivaten erwiesen sich verzweigte Reste wie Pivaloyl (**8d**) und Isobutyryl (**8c**) den unverzweigten (**8a**, **8b**) als überlegen, was mit einer höheren Abschirmung des Carbonsäureesters durch diese sterisch anspruchsvolleren Substituenten erklärt werden könnte.

Bei den *in vivo*-Untersuchungen *Schlitzers* mit FR-900098 hatten sich dagegen kleinere Reste wie Acetyl oder Propionyl als günstiger gegenüber Benzoyl und Pivaloyl herausgestellt. Ein Vergleich der Daten ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da es sich dort um Acyloxyethyl- statt Acyloxy-methylester handelte. Außerdem spielen bei *in vivo*-Untersuchungen noch eine Reihe weiterer Faktoren, insbesondere die Resorption aus dem Gastro-intestinaltrakt, eine Rolle. Dabei sind auch unterschiedliche pH-Werte, die einen Einfluss auf die Stabilität der Prodrugs haben, zu berücksichtigen.

Basierend auf den Daten aus diesen *in vitro*-Untersuchungen können keine direkten Aussagen zur Bioverfügbarkeit getroffen werden. Es ist lediglich möglich, tendenzielle Beobachtungen bezüglich der Freisetzungseigenschaften zu machen. Welche der synthetisierten Verbindungen **8a-k** die Anforderungen an Prodrugs am besten erfüllt, kann letztlich nur durch *in vivo*-Experimente herausgefunden werden.

Alle weiteren im Rahmen dieser Arbeit geplanten Fosmidomycin-Abkömmlinge sollten ebenfalls in Form von Prodrugs dargestellt werden. Wie die zuvor genannten Beispiele Adefovirdipivoxil und Pivampicillin zeigen, sind mit Bis(pivaloyloxymethyl)estern bereits gute klinische Erfahrungen gemacht worden. Da sie auch im Mausmodell von *Schlitzer und Mitarbeitern* gut abgeschnitten haben, wurde die Entscheidung für diesen Typ Prodrugs getroffen.

3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate

3.1 Rationale

Die beiden im Fosmidomycin-Molekül enthaltenen funktionellen Gruppen, die Hydroxamsäure- und die Phosphonsäure-Struktur, sind über eine Propyl-Kette miteinander verbunden. Diese Kette zeichnet sich durch hohe Beweglichkeit aus, so dass unterschiedliche Konformationen des Moleküls möglich sind.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Frage, wie sich die Fixierung bestimmter räumlicher Ausrichtungen des Moleküls durch Cyclisierung auf dessen Aktivität gegenüber *P. falciparum* auswirkt. Durch einen solchen Eingriff in die freie Drehbarkeit könnte eine günstige Konformation einerseits stabilisiert, andererseits möglicherweise auch verhindert werden.

James und Mitarbeiter führten entsprechende Derivatisierungen am Beispiel des Protease-Inhibitors **PPI2**, welcher ebenfalls eine Phosphonsäurestruktur enthält, durch. Ihre Untersuchungen ergaben, dass die Einschränkung der Beweglichkeit in diesem Fall einen positiven Einfluss auf die Entropieänderung bei der Bindung an das Enzym ausübte, was in einer erhöhten Bindungsaffinität resultierte¹⁰¹.

Bei Fosmidomycin sind die in Abb. 3-1 skizzierten Positionen für gesättigte oder ungesättigte Ringsysteme denkbar. Jede dieser Anordnungen fixiert das Molekül in einer anderen Konformation, wobei im Vorfeld kaum abzuschätzen ist, ob die jeweilige Konformation von Vorteil oder von Nachteil in Bezug auf die biologische Aktivität wäre. 3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate



Abb. 3-1: Möglichkeiten, Fosmidomycin in Ringsysteme zu integrieren. Die Ringstrukturen sind im Schema nur angedeutet, sie beinhalten Aromaten, Heteroaromaten sowie Cycloaliphaten mit variabler Anzahl Ringglieder.

Eine weitere Variante wurde kürzlich von *Cox und Mitarbeitern* beschrieben⁶². Hierbei wurde die Hydroxamsäure durch Carbamat-Strukturen ersetzt und diese in Oxazolidinon-Ringsysteme eingebunden (**XXVII**, **XXVIII**, Abb. 3-2). Diese Verbindungen erwiesen sich jedoch lediglich als schwache Inhibitoren rekombinanter *E. coli* –DXR.

Eine Strukturvariation vom Typ **B** ist bereits durch Kaula vorgenommen worden (**I**). Diese Verbindung weist moderate Aktivität gegenüber *P. falciparum* auf⁵³.



Abb. 3-2: Literaturbekannte cyclische Fosmidomycin-Derivate.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten weitere aliphatische Verbindungen der Typen A und B sowie aromatische Verbindungen vom Typ C synthetisiert und bezüglich ihrer Wirksamkeit untersucht werden.

3.2 Aromatische Fosmidomycin-Derivate

3.2.1 Syntheseplanung

Wie bereits in Kapitel 2 erläutert, sollten alle neu synthetisierten Fosmidomycin-Derivate in Form von Prodrugs hergestellt werden.

Während die letzten Schritte des Syntheseweges (ausgehend von [2-((Benzyloxyamino)methyl)phenyl]phosponsäurediethylester, **9**), bereits erprobt und in Kapitel 2 weitgehend beschrieben wurden, musste die Synthese des Intermediats **9** neu entwickelt werden.



Das Hydroxylamin 9 wäre entweder aus dem entsprechenden Aldehyd (2-Formylphenyl)phosphonsäurediethylester (XXIX) oder aus einem Halogenalkan wie [2-(Brommethyl)phenyl]phosphonsäurediethylester (10) zugänglich. Eine Übersicht über die Synthesemöglichkeiten für XXIX bzw. 10 ist in den Schemata 3-1 bis 3-3 dargestellt.

1. *Selassie und Mitarbeiter* synthetisierten 2-Iodbenzaldehyd (**XXX**) durch Reduktion von 2-Iodbenzoesäuremethylester¹⁰². Einen anderen Weg zur Synthese von **XXX** beschritten *Dominguez und Mitarbeiter* durch Oxidation von 2-Iodbenzylalkohol mit Mangandioxid¹⁰³. Die Umsetzung von **XXX** mit Triethylphosphit führte bei *Obrycki und Griffin* zu **XXIX**¹⁰⁴. Limitierend waren bei diesem Verfahren die relativ hohen Kosten der Edukte sowie die Notwendigkeit einer Quecksilberdampflampe für den Substitutionsschritt.



Schema 3-1 (nach: Selassie, C. D. und Mitarbeiter, J. Med. Chem **1988**, 41, 4261; Dominguez, O. und Mitarbeiter, J. Org. Chem. **2000**, 65, 6398; Obrycki, R., Griffin, C. E., J. Org. Chem. **1968**, 33, 632).

Suschitzky und Mitarbeiter stellten XXIX aus (2-Nitrophenyl)-2. phosphonsäurediethylester her, welcher, wie bei Cadogan und Mitarbeitern beschrieben, aus o-Dinitrobenzol und Triethylphosphit zugänglich ist¹⁰⁵. Die Nitrogruppe wurde zum primären aromatischen Amin (XXXI) reduziert, anschließend folgten Diazotierung Sandmeyer-Reaktion und zu (2-Cyanphenyl)phosphonsäurediethylester (XXXII). Dieser wurde mit Raney-Nickel zum Aldehyd XXIX reduziert¹⁰⁶. Für diesen Syntheseweg sind ebenfalls teure Edukte und aufwändige Syntheseschritte erforderlich. Die direkte Gewinnung von XXXI aus 2-Iodanilin hat sich Bulot und *Mitarbeitern* zufolge als problematisch erwiesen¹⁰⁷.



Schema 3-2 (nach: Suschitzky, H. und Mitarbeitern, J. Chem. Soc. Sect. C, 1971, 3693;
Cadogan, J. I. G. und Mitarbeiter, J. Chem. Soc. Sect. C, 1969, 1314;
Bulot, J. J. und Mitarbeiter, Phosphorus and Sulfur 1984, 21, 197).

3. Ein vergleichsweise unkompliziertes Herstellungsverfahren mit kostengünstigen Edukten entwickelten *Grabiak und Mitarbeiter* ausgehend von 2-Bromtoluen¹⁰⁸⁻¹¹⁰ (Schema 3-3): Eine Michaelis-Arbusov-Reaktion mit NiCl₂ als Katalysator sowie anschließende Seitenkettenhalogenierung nach Wohl-Ziegler ergibt **10** in 89% Ausbeute. Für die geplanten Synthesen wurde auf diese Variante zurückgegriffen.



Schema 3-3 (nach: Grabiak, R. und Mitarbeiter, Phosphorus and Sulfur **1980**, 9, 197; Grabiak, R. und Mitarbeiter, J. Org. Chem. **1982**, 47, 1677).

Alternativ dazu ist die Einführung der Phosphonsäureesterstruktur bei 2-Bromtoluen auch durch Katalyse mit Kupferverbindungen anstelle von Nickelsalzen möglich¹¹¹.

Die Umsetzung von **10** zu **9** sollte nach einer von *Kurz und Mitarbeitern* beschriebenen Methode erfolgen (vgl. Schema 3-4). *N*-Boc-*O*-benzylhydroxylamin wurde entsprechend einer literaturbekannten Methode hergestellt, durch NaH deprotoniert und anschließend mit einem Halogenalkan und katalytischen Mengen NaI umgesetzt. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte mit Trifluoressigsäure (TFA)⁶⁰.



Schema 3-4 (nach: Kurz, T. und Mitarbeiter, Z. Naturforsch. 2003, 58b, 457).

3.2.2 Synthese

Die Synthese begann, wie in Schema 3-5 dargestellt, in Anlehnung an *Grabiak* mit einer Michaelis-Arbusov-Reaktion von 2-Bromtoluen und Triethylphosphit zum *o*-Tolylphosphonsäurediethylester **XXXIII**. Durch die Zugabe des Katalysators NiCl₂, die von der klassischen Michaelis-Arbusov-Reaktion abweicht, konnte im Fall der Arylhalogenide die Ausbeute deutlich gesteigert werden.

Dazu wurde eine Suspension des Nickelsalzes in 2-Bromtoluen auf 180° C erhitzt. Beim langsamen Zutropfen^{*} von Triethylphosphit war eine spontane Blaufärbung zu beobachten, welche sich auf einen Komplex der Zusammensetzung Cl₂Ni[P(OEt)₃]₂ zurückführen ließ. Beschreibungen von *Tavs* zufolge wurde durch Abspaltung von Ethylbromid aus diesem Komplex Diethylphosphonat vorgebildet und unter Rückbildung des Katalysators auf 2-Bromtoluen übertragen¹⁰⁹.

Obwohl versucht worden war, das während der Reaktion freigesetzte Ethylbromid aus dem Ansatz zu entfernen, wurde ein Teil desselben mit Triethylphosphit zum Ethylphosphonsäurediethylester umgesetzt. Dieser konnte jedoch bei der destillativen Reinigung problemlos abgetrennt werden.

Der nächste Schritt beinhaltete eine Wohl-Ziegler-Reaktion von XXXIII und *N*-Bromsuccinimid (NBS) mit Benzoylperoxid als Katalysator. Durch die Seitenkettenhalogenierung entstand **10**, das sich jedoch bei der anschließenden Destillation im Vakuum zersetzte, so dass eine säulenchromatograpische Reinigung erforderlich wurde.

^b Die Zutropfgeschwindigkeit betrug 20 ml/h; erheblich schnelleres Zutropfen ging mit einer drastischen Reduktion der Ausbeute einher.

Die Alkylierung von *N*-Boc-*O*-benzylhydroxylamin durch **10** erfolgte nach einer Modifikation der oben beschriebenen Methode von *Kurz und Mitarbeitern*. In Vorversuchen war festgestellt worden, dass sich im vorliegenden Fall die in der Originalvorschrift vorgesehene Temperaturerhöhung nach Zugabe des Alkylhalogenids nachteilig auf die Reinheit des Produkts auswirkte. Die Reaktion wurde daher über Nacht bei Raumtemperatur durchgeführt.

Das Infrarot-Spektrum von **11** ist in Abb. 3-3 dargestellt. Neben der intensiven Bande bei 1705 cm⁻¹ (C=O-Schwingung des Carbamats) erkennt man deutlich die Banden für die P=O-Schwingung bei 1252 cm⁻¹ sowie für die P-O-Schwingungen bei 1022 cm⁻¹ und 1051 cm⁻¹.



Abb. 3-3: IR-Spektrum (Film) von Verbindung 11.

Die anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe führte zu **9**, wobei die Vollständigkeit der Umsetzung im Infrarot-Spektrum anhand des Verschwindens der C=O-Schwingung des Carbamats (1705 cm⁻¹) bei gleichzeitigem Erscheinen der N-H-Schwingung (3244 cm⁻¹) beobachtet werden konnte.

3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate



Schema 3-5: Synthese des Hydroxylamins 9.

Das Hydroxylamin **9** wurde anschließend mit verschiedenen Acylierungsreagenzien zu den Hydroxamaten **12a-c** umgesetzt (vgl. Schema 3-6). Die Formylierung erfolgte wie in Kapitel 2 mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid, welches *in situ* aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid hergestellt worden war. Die Acetylierung und die Benzoylierung wurden mit den jeweiligen Säurechloriden unter Verwendung von Triethylamin (TEA) nach einer Literaturvorschrift durchgeführt⁵⁷. Alle Acylierungsreaktionen verliefen nahezu quantitativ.

3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate



Schema 3-6: Acylierungsreaktionen.

12-16	R
a	Ph
b	CH ₃
c	Н

Tabelle 3-1: Aromatische Fosmidomycin-Derivate.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **12b** erscheinen die Signale der beiden benzylischen CH₂-Gruppen (d, e) als Singuletts bei 4.84 bzw. 5.32 ppm. Die acetylische CH₃-Gruppe bildet ebenfalls ein Singulett bei 2.19 ppm (b), während die aromatischen Protonen (f) chemische Verschiebungen von 7.25-7.97 ppm aufweisen. Eine Besonderheit ist bei den Methylengruppen des Phosphonsäureesters (c) zu beobachten. Anstelle eines Quartetts ergeben sie aufgrund der zusätzlichen Kopplung mit dem Phosphor ein nicht vollständig aufgelöstes Multiplett mit einer chemischen Verschiebung von 4.02-4.22 ppm. Die Methylgruppen des Phosphonsäureesters (a) sind aufgrund des größeren Abstands zum Phosphor nicht von diesem Effekt betroffen und erscheinen als Triplett bei 1.32 ppm.



Abb. 3-4: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **12b** in CDCl₃.

Die anschließenden Syntheseschritte verliefen entsprechend der Beschreibung in Kapitel 2 und sind in Schema 3-7 zusammengefasst. Zunächst wurden die Phosphonsäurediethylester mit Trimethylsilylbromid (TMSBr) und Wasser gespalten. Die resultierenden freien Phosphonsäuren 14 waren aufgrund ihrer ausgeprägten Hygroskopizität von gummiartiger Konsistenz, so dass keine Analysenreinheit zu erreichen war. Daher sollten stattdessen die entsprechenden Bis(pivaloyloxymethyl)ester synthetisiert werden. Dies erfolgte durch Alkylierung der Phosphonsäuren mit Chlormethylpivalat zu 15 nach einer von Serafinowska entwickelten und von Vorschrift Kaula modifizierten mit Triethylamin als Base und Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel^{53, 70}. Trotz eines zehnfachen Überschusses des Alkylans gelang es nicht, höhere Ausbeuten als ca. 40% zu erzielen.

Im letzten Schritt wurde die benzylische Schutzgruppe hydrogenolytisch abgespalten. Diese Reaktion verlief quantitativ und führte zu den gewünschten Endprodukten **16**.

3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate



Schema 3-7: Synthese der aromatischen Fosmidomycin-Derivate 16a-c.
3.3 Alicyclische Fosmidomycin-Derivate

3.3.1 Syntheseplanung

Bei der Entwicklung alicyclischer Fosmidomycin-Derivate galt das Interesse zunächst der Synthese der jeweiligen Hydroxylamine (**17a-d**), welche als Ausgangsprodukte für die bereits beschriebene Synthesesequenz dienten. Aufgrund der moderaten biologischen Aktivität der durch *Kaula* synthetisierten Verbindung I (vgl. S. 63) sollten die drei Verbindungen **17a-c** als weitere Beispiele für den Typ B (vgl. Abb. 3-2) sowie die Verbindung **17d** als Vertreter des Typs A entwickelt werden.



Abb. 3-5: Hydroxylamine 17a-d als geplante Synthese-Zwischenprodukte.

Für die Synthese von **17a-c** wurde die von *Kaula* zur Gewinnung von **I** verwendete Methode in Betracht gezogen⁵³. Diese beinhaltete, angelehnt an ein Verfahren von *Harvey*⁹⁵, eine Michael-Addition von Triethylphosphit und 2-Cyclopenten-1-on in Eisessig^{*} unter mehrstündigem Rückflusserhitzen.

^{*} Harvey hatte die Reaktion in Phenol durchgeführt. Analog ist die Reaktion später auch für die Gewinnung von (3-Oxo-cyclohexyl)phosphonsäurediethylester (**18a**) durch *Johnson und Mitarbeiter* beschrieben worden¹¹².

Der entstandene (3-Oxocyclopentyl)phosphonsäurediethylester XXXVII wurde durch Destillation isoliert und im nächsten Schritt mit *O*-Benzylhydroxylamin in Methanol unter Erwärmen zum Oxim XXXVIII, umgesetzt. Dieses wurde anschließend mit Natriumcyanoborhydrid im sauren Medium bei Raumtemperatur zum Hydroxylamin XXXIX reduziert (Schema 3-8).



Schema 3-8 (nach: Kaula, U., Dissertation Hamburg, 2005).

Für die Gewinnung von (3-Oxocyclohexyl)phosphonsäurediethylester (**18a**) wurde von *Verbicky und Zercher* ein anderer Weg beschritten¹¹³, der über eine Ringerweiterung von (2-Oxocyclopentyl)phosphonsäurediethylester (**XL**), führt (Schema 3-9). Da Letztgenanntes jedoch in einem zusätzlichen Reaktionsschritt hätte hergestellt werden müssen, wurde der Synthese nach *Kaula* der Vorzug gegeben.



Schema 3-9 (nach: Verbicky, C., Zercher, C., J. Org. Chem. 2000, 65, 5615).

Die Synthese von 17d erforderte aufgrund der abweichenden Ringsubstitution ein anderes Vorgehen. Bei ihren Untersuchungen zur Synthese von γ -Ketophosphonsäuren waren Harvey und Mitarbeiter von Mannich-Basen^{*} bzw. deren Hydrohalogeniden ausgegangen, die mit Triethylphosphit umgesetzt wurden. In einer späteren Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe wurde für diese Reaktion ein Mechanismus postuliert, dem zufolge zunächst eine Eliminierung der Aminfunktion unter Ausbildung einer α , β -ungesättigten Carbonylverbindung (**XLII**) erfolgt und anschließend Triethylphosphit an den resultierenden Michael-Akzeptor addiert (Schema 3-10).

Mannich beschrieb die nach ihm benannte Reaktion zur Gewinnung von β -Aminoketonen aus Ammoniumsalzen, Ketonen und Formaldehyd im Jahr 1920 am Beispiel von Cyclohexanon¹¹⁴. Für die Anwendung bei Cyclopentanon wurden die Reaktionsbedingungen später von *Skoda* geringfügig variiert¹¹⁵.



(nach: Skoda, J., Bull. Soc. Chim. Fr. 1946, 328)



Schema 3-10 (nach: Harvey, R. G., Tetrahedron 1966, 22, 2561).

Ivanov und Mitarbeiter führten diese Reaktion mit 2-Dimethylaminomethylcyclopentanon durch, gingen dabei jedoch von der Mannich-Base anstatt von deren Hydrochlorid aus und bildeten *in situ* durch Zugabe von Essigsäure ein Salz¹¹⁶. Für die vorliegende Arbeit wurde von diesem Verfahren jedoch kein Vorteil gegenüber der Methode von *Harvey* erwartet.

3.3.2 Synthese

Die Synthesesequenzen für die Darstellung der Hydroxylamine **17a-d** sind in Schema 3-11 zusammengefasst. Die Verbindungen **17a-c** wurden durch Addition von Triethylphosphit an das entsprechende α , β -ungesättigte Keton, Umsetzung mit *O*-Benzylhydroxylamin und anschließende Reduktion mit NaBH₃CN hergestellt. Für die Gewinnung von Verbindung **17d** wurde das Hydrochlorid der Mannich-Base **XLIV** mit Triethylphosphit zu (2-Oxocyclopentylmethyl)phosphonsäurediethylester (**18d**) umgesetzt, dessen anschließende Reduktion das Hydroxylamin 1**7d** erbrachte.



Schema 3-11: Synthese der Hydroxylamine 17a-d.

3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate

17-24	n	R		R`
a	2	Н	19, 21, 23	Н
b	2	CH ₃	20, 22, 24	CH ₃
c	1	CH ₃		-

Tabelle 3-2: Alicyclische Fosmidomycin-Derivate.

Für die folgenden Syntheseschritte konnte auf die bereits in Kapitel 2 und in Abschnitt 3-2 beschriebenen Reaktionen zurückgegriffen werden, die hier nicht nochmals abgebildet sind.

Zunächst wurden aus **17a-d** die Formylierungs- und Acetylierungsprodukte (**19**, **20**) gebildet, die anschließend einer Spaltung der Phosphonsäureester unterzogen wurden. Da auch die alicyclischen Fosmidomycin-Derivate als Prodrugs dargestellt werden sollten, wurden die Bis(pivaloyloxymethyl)ester (**21**, **22**) durch Alkylierung der Phosphonsäuren synthetisiert. Im abschließenden Schritt wurden die benzylischen Schutzgruppen entfernt, wobei die gewünschten Endverbindungen **23** und **24** resultierten.



Abb. 3-6: Strukturen der Endverbindungen 23a-d und 24a-d.

3.3.3 <u>Stereochemie der aliphatischen cyclischen Fosmidomycin-Derivate</u>

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Verbindungen liegen aufgrund der zwei Chiralitätszentren im Cyclopentan- bzw. Cyclohexanring als Diastereomere vor. Über Diastereomere ist bekannt, dass sie sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheiden, dies betrifft beispielsweise Schmelz- und Siedepunkte, jedoch auch das chromatographische und spektroskopische Verhalten.

Abbildung 3-7 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des Diastereomerengemischs von Verbindung **17c**. Hervorgehoben sind die Signale, die im Zusammenhang mit einem Chiralitätszentrum am Cyclopentan-Ring stehen. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass sowohl das mit dem Stickstoff assoziierte Proton (f) als auch das dazu benachbarte Methin-Proton (c) jeweils doppelte Signalsätze liefern, was auf unterschiedliche chemische Verschiebungen bei den beiden Diastereomeren zurückzuführen ist. Aus den Integralen für die jeweiligen Signale kann das prozentuale Verhältnis der Diastereomere zueinander abgeschätzt werden, sofern keine Überlappung der Signale vorliegt.



Abb. 3-7: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 17c in DMSO-d₆.

Das Verhältnis differierte bei allen Derivaten, so betrug es bei **17a** 1:1, bei **17d** 7:3 und bei **17b** sogar 9:1. Im dargestellten Fall von **17c** lagen die Diastereomere im Verhältnis von ca. 3:2 vor.

In einigen Fällen unterschieden sich die beiden Diastereomere auch in ihrem chromatographischen Verhalten, so dass eine Trennung mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Partikelgröße 15-40 μ m) in ausreichendem Umfang möglich war. Auch diesbezüglich bestanden jedoch deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Derivaten. Während sich **17a-22a** auf jeder Stufe ohne Schwierigkeiten trennen ließen, besaßen die Diastereomere von **17c** beinahe identische R_f-Werte, so dass eine säulenchromatische Trennung nicht rationell erschien. Die acylierten Verbindungen **19c** und **20c** erlaubten hingegen eine problemlose Trennung^{*}, die zu den Substanzen **19c-I** und **19c-II** sowie **20c-I** und **20c-II** führte^{**}. Die weiteren Syntheseschritte wurde mit den getrennten Diastereomeren separat durchgeführt.

Die Verbindungen **17b** und **17d** ließen sich ebenfalls säulenchromatographisch auftrennen. Aufgrund der oben erwähnten Diastereomerenverhältnisse wurde jedoch aus wirtschaftlichen Gründen nur das jeweils zu einem größeren Anteil vorliegende Diastereomer, nämlich **17b-I** und **17d-II**, weiterverarbeitet.

^{*} Elutionsmittel: Ethylacetat/n-Hexan 7:3, mit diesem Fließmittelgemisch besaßen die Diastereomere im Dünnschichtchromatogramm R_f-Werte von 0.07 bzw. 0.11.

^{**} Diese Nomenklatur wird in dieser Arbeit für alle getrennten Diastereomere verwendet. Dabei ist I das zuerst eluierte, also geringfügig unpolarere Diastereomer, II das später eluierte und demzufolge polarere.

3.3.4 Zuordnung der cis- und trans-Isomere

Im Fall von diastereomeren cyclischen Verbindungen werden im Allgemeinen die Deskriptoren *cis* und *trans* zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration verwendet¹¹⁷. Jedes Diastereomerenpaar besteht also aus einem *cis*- und einem *trans*-Enantiomerenpaar. Beispielhaft sind die Konfigurationsisomere von Verbindung **20a** in Abb. 3-8 dargestellt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass der Cyclohexan-Ring in der nahezu spannungsfreien Sessel-Konformation vorliegt.



Abb. 3-8: Konfigurationsisomere von Verbindung 20a.

Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen axialen Substituenten wird für die cis-konfigurierten Isomere diejenige Konformation erwartet, in der die großen Substituenten, wie für *c-2* dargestellt, äquatorial angeordnet sind. Bei *c-1* ist folglich eine Ringinversion zu erwarten, da die abgebildete Konformation unwahrscheinlich ist.

Die NMR-spektroskopische Zuordnung der *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration zu **20a-I** und **20a-II** beruht auf folgenden Annahmen:

1. Nur bei *c-2* ist der räumliche Abstand der Protonen an C-1 und C-3 klein genug, um einen Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect, NOE) erkennbar zu machen, bei *t-1* und *t-2* ist die Distanz zu groß.

2. Aufgrund der Karplus-Funktion lässt sich für *c-2* voraussagen, dass die Summe der Kopplungskonstanten mit allen benachbarten Protonen für die Protonen an C-1 und C-3 jeweils mindestens 28 Hz betragen muss, da die Kopplungskonstante *J* zwischen trans-diaxialen Protonen ca. 8-10 Hz und unter Beteiligung äquatorialer Protonen ca. 4-5 Hz beträgt. Für *t-1* und *t-2* wird diese Summe dagegen deutlich geringer vermutet¹¹⁸.

Zunächst wurde ermittelt, welche Signale im ¹H-NMR-Spektrum den betreffenden Protonen an C-1 und C-3 zuzuordnen sind.



Abb. 3-9: Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren von **20a-I** und **20a-II** in DMSO-d₆.

Während die Signale für die Methin-Protonen an C-3 bei 4.7 ppm (**20a-I**) sowie 4.2 ppm (**20a-II**) eindeutig zu identifizieren waren, musste die Zuordnung der Protonen an C-1 mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Experimente erfolgen.

Das ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **20a-I** enthält zwei Signale für das tertiäre Kohlenstoff-Atom C-1 bei 31.4 und 32.5 ppm; diese Aufspaltung ist durch ³¹P,¹³C-Kopplung hervorgerufen worden. Diese Signale korrelieren im HMQC-Spektrum (Abb. 3-10a) mit zwei Multipletts mit einer Gesamtintensität von 1H und einer chemischen Verschiebung von 2.22-2.35 ppm, wobei die Duplizität auch hier auf eine Kopplung mit ³¹P ($J_{H,P}$ = 20 Hz) zurückzuführen ist.



Abb. 3-10: Ausschnitte aus dem HMQC-Spektrum (a) und dem NOE-Spektrum (b) von Verbindung 20a-I in CDCl₃.

Die Summe aller Kopplungskonstanten der ¹H-¹H-Kopplungen ist im Allgemeinen aus dem Abstand zwischen Beginn und Ende jedes Multipletts abzulesen. Da sich die beiden Multipletts im vorliegenden Fall jedoch überlappen, war diese Vorgehensweise nicht möglich.

Aus diesem Grund wurde zusätzlich ein *J*-aufgelöstes NMR-Spektrum aufgenommen, aus dessen vertikaler Achse die Summe der Kopplungskonstanten direkt ablesbar ist. Diese beträgt für **20a-I** für die betroffenen Signale lediglich etwa 22 Hz. Wie oben ausgeführt wurde, kann es sich daher nicht um die Konfiguration *c-2* handeln.

Diese Vermutung wird dadurch bestätigt, dass im NOESY-Spektrum an der Schnittstelle der relevanten Signale kein Kreuzsignal zu erkennen ist (vgl. Abb. 3-10b).

Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **20a-II** ist das Signal für das Proton an C-1 Teil eines komplexen Systems aus sich überlappenden Multipletts. Zwar konnte anhand eines HMQC-Spektrums (Abb. 3-11a) eine Zuordnung erfolgen, die Signale überlappen sich jedoch so stark, dass eine Bestimmung der Kopplungskonstanten auch in diesem Fall nicht möglich war, so dass wiederum auf ein *J*-aufgelöstes NMR-Experiment zurückgegriffen werden musste.

Soweit trotz Überlagerung der Signale erkennbar, beträgt die Summe der Kopplungskonstanten für das Proton an C-1 etwa 30 Hz. Darüber hinaus ist im NOESY-Spektrum der Verbindung an der Schnittstelle dieses Signals mit dem des Methinprotons ein Kreuzsignal zu erkennen (vgl. Abb. 3-11b).

Beide Beobachtungen stellen zwar keine eindeutigen Beweise dar, da aufgrund der Überlagerungen der Signale im Bereich von 1-2 ppm die genannten Phänomene auch einen anderen Ursprung besitzen können. Die Gesamtheit der Daten für **20a-I** und **20a-II** führt jedoch zu einem eindeutigen Ergebnis. Demnach handelt es sich bei **20a-I** um das *trans*-Enantiomerenpaar, bei **20a-II** um das *cis*-Enantiomerenpaar.

Auf entsprechende Untersuchungen für die Derivate **17-24 b-d** wurde zunächst verzichtet, da vorher durch biologische Testungen festgestellt werden sollte, ob die Verbindungen überhaupt von weiterem Interesse waren. 3 Cyclische Fosmidomycin-Derivate



Abb. 3-11: Ausschnitte aus dem HMQC-Spektrum (a) und dem NOE-Spektrum (b) von Verbindung **20a-II** in CDCl₃.

3.4 Biologische Testung

3.4.1 Ergebnisse

Auch die cyclischen Fosmidomycin-Derivate wurden hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber *P. falciparum* untersucht^{*}. Aufgrund unterschiedlicher Messzeitpunkte wurden zum Teil die prozentualen Hemmwirkungen von Wirkstofflösungen mit einer Konzentration von 100, 10 und 1 μ mol/L getestet, während in anderen Fällen IC₅₀-Bestimmungen durchgeführt wurden. Tabelle 3-3 informiert über die Testergebnisse.

	100 µM	10 µM	1 μM	IC ₅₀
	Wach	[µM]		
16a	68**	18**	2**	47
16b	67**	17^{**}	2**	50
16c	62**	14**	2**	61
	(7 **	1 7**	* *	50
23a-1	6/	1/	2	50
23a-II	72**	21^{**}	3**	38
23b-I	98	31	21	
23c-I	99	18	12	
23c-II	99	12	2	
23d-II	98	20	8	
24a-I	59 ^{**}	14^{**}	2**	60
24a-II	65**	16^{**}	2**	53
24b-I	63**	15^{**}	2**	59
24c-I	46**	8^{**}	1**	119
24c-II	64**	15**	2**	57
24d-II	95	20	21	
zum Vergleich:				
Fosmidomycin (als Bis(pivaloyloxymethyl)ester) ⁵⁴				2.1
FR-900098 (als Bis(pivaloyloxymethyl)ester) ⁵⁴				0.4

Tabelle 3-3: Hemmwirkung cyclischer Fosmidomycin-Derivate auf das Wachstum des Plasmodienstamms 3D7.

^{*} Durchführung: s. Experimenteller Teil.

^{**} Diese Werte wurden zu Vergleichszwecken aus dem IC₅₀-Wert mit Hilfe eines E_{max} -Modells (E = $E_{max} \cdot c/[EC_{50}+c]$) berechnet.

3.4.2 Diskussion

Die in diesem Kapitel durchgeführten Rigidisierungen des Fosmidomycin-Moleküls führten zu einem erheblichen Wirkungsverlust. Zwar hemmten die 100 μ M Lösungen der meisten getesteten Verbindungen das Wachstum der Parasiten nahezu quantitativ, bei den niedrigeren Konzentrationen wurde jedoch nur noch ein geringer Effekt festgestellt. Die gemessenen IC₅₀-Werte lagen im Bereich von 38 bis 119 μ mol und somit um mindestens eine Zehnerpotenz höher als bei Fosmidomycin.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den aromatischen und den alicyclischen Derivaten war in Bezug auf ihre Wirksamkeit nicht zu beobachten, auch wenn einige aliphatische Verbindungen (**23b-I**, **23c-I**, **24d-II**) deutlich höhere Aktivität als **16a-c** besaßen. Die Einschränkung der Beweglichkeit des Moleküls scheint folglich nicht vorteilhaft zu sein, wobei sich möglicherweise die Planarität des aromatischen Kerns besonders ungünstig auswirkt.

Interessant sind bei den Messergebnissen vor allem die voneinander abweichenden Werte für die Diastereomerenpaare, die den Einfluss stereochemischer Unterschiede von Verbindungen mit sonst gleicher Konstitution verdeutlicht. Bei den Verbindungen **23a** und **24a** sind die Unterschiede zwischen den Diastereomeren zwar nicht gravierend, aber in beiden Fällen hat sich das *cis*-Enantiomerenpaar als überlegen erwiesen. Etwas deutlicher sind die Differenzen zwischen **23c-II** und **23c-II** bzw. **24c-I** und **24c-II**, wobei das jeweils polarere Diastereomer die höhere Aktivität aufwies. Eine Zuordnung der *cis*- und *trans*-Konfiguration wurde aufgrund der geringen Wirksamkeit nicht durchgeführt.

Bei fast allen Derivaten haben sich die formylierten Verbindungen als aktiver im Vergleich zu ihren acetylierten Analoga erwiesen. Dies steht im Widerspruch zu der Tatsache, dass das Acetyl-Derivat FR-900098 deutlich potenter als Fosmidomycin ist, deckt sich jedoch mit den Ergebnissen von *Kaula*⁵³.

4 Fosmidomycin-Derivate mit Substitution in α-Position

4.1 Rationale

In vorangegangenen Untersuchungen von *Kaula* hatten sich durch Substitutionen in α-Position der Propylkette von Fosmidomycin Strukturvariationen mit vielversprechenden biologischen Eigenschaften ergeben. Während die Aktivitäten von **XLV** und **XLVI** gegenüber *P. falciparum* knapp unterhalb der des bis dahin aktivsten bekannten Fosmidomycin-Derivates FR-900098 liegen, führte die Einführung von Fluor-Substituenten am Phenylkern (**XLVII**) zu einer leichten Aktivitätssteigerung^{54*}.



Verbindung	R	R`	IC ₅₀ [µM]	
XLV	CH ₃	Н	0.7	
XLVI	Ph	Н	0.7	
XLVII	3,4-F-Ph	Н	0.4	
Fosmidomycin [*]	Н	Н	2.1	
FR-900098*	Н	CH ₃	0.4	

Tabelle 4-1: Aktivität bekannter α-substituierter Fosmidomycin-Derivate (nach: Kurz, T. und Mitarbeiter, Bioorg. Med. Chem., in Vorbereitung).

^{*} Diese Angaben beziehen sich jeweils auf die Bis(pivaloyloxymethyl)ester der genannten Verbindungen.

Ferner hatte sich auch ein benzylischer Substituent in α -Position (**XLVIII**) als günstig erwiesen. Die prozentualen Hemmwirkungen bei unterschiedlichen Konzentrationen von **XLVIII** waren höher als die entsprechender Fosmidomycin-Lösungen⁵³.



Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollten **XLV** und **XLVIII** in der vorliegenden Arbeit weiter modifiziert werden. Dies beinhaltete die Einführung einer Hydroxymethyl- anstelle der Methylgruppe bei **XLV** sowie die Bestimmung des Einflusses von Substituenten am Aromaten von **XLVIII**.

4.2 Syntheseplanung

4.2.1 Einfügung des Substituenten in die α-Position der Propylkette

Bei der Synthese wurde weitgehend auf die in Kapitel 2 beschriebene Sequenz mit [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) als Ausgangssubstanz zurückgegriffen. Für die Einfügung des α -Substituenten konnte die CH-Azidität des Phosphonsäureesters **3** an der betreffenden Position ausgenutzt werden, welche die Deprotonierung durch eine starke Base wie n-Butyllithium (n-Buli) und Umsetzung des resultierenden Carbanions mit dem entsprechenden Alkylhalogenid ermöglichte^{53, 119} (Schema 4-1).



Schema 4-1 (nach: Kaula, U., Dissertation Hamburg 2005).

Eine Besonderheit ergab sich dabei für das geplante Hydroxymethylsubstituierte Derivat. Hydroxymethylierungen werden üblicherweise als elektrophile Substitutionsreaktionen mit Formaldehyd in Gegenwart von Basen durchgeführt. Formaldehyd kann allgemein als Gas, in wässriger Lösung sowie in polymerer Form eingesetzt werden. Die wässrige Lösung kam im vorliegenden Fall nicht in Frage, da für die Reaktion ein aprotisches Medium obligat war. Paraformaldehyd birgt den Nachteil sehr schlechter Löslichkeit bei der erforderlichen niedrigen Reaktionstemperatur, was geringe Ausbeuten erwarten ließ. Im Rahmen orientierender Versuche in Anlehnung an Zhang und Casida (vgl. Schema 4-2) konnte zwar im Massenspektrum die Existenz des gewünschten Produkts nachgewiesen werden, quantitative Aussagen sowie säulenchromatographische Reinigung waren jedoch in Ermangelung eines Chromophors in 3 nicht möglich. Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht, ebenso wie bei der Verwendung von Formaldehyd-Gas, darin, dass die Hydroxylgruppe in einem weiteren Schritt noch mit einer Schutzgruppe (z.B. Benzyl) versehen werden müsste.



Schema 4-2 (nach: Zhang, N. und Casida, J. E., Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 1281).

Ein alternatives Verfahren, welches von *Wagner und Vogel* beschrieben wurde, erschien eleganter. Anstelle von Formaldehyd wurde Benzylchlormethylether als Elektrophil verwendet, so dass die Hydroxylgruppe bereits direkt benzylgeschützt vorlag. Als Base fungierte *in situ* hergestelltes Lithiumhexamethyldisilazan (vgl. Schema 4-3). Eigene Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Verwendung von n-Butyllithium (n-Buli), unter identischen Bedingungen wie in Schema 4-1 dargestellt, bei wirtschaftlichen Vorteilen vergleichbare Resultate lieferte. Das Reagenz Benzylchlormethylether war allerdings nur in einer Reinheit von ca. 60% erhältlich und enthielt zu ca. 25% Benzylchlorid, welches ebenfalls alkylierende Eigenschaften besitzt und somit eine Konkurrenzreaktion erwarten ließ. Da Benzylchlormethylether aufgrund des -I-Effekts des Benzylethers ein stärkeres Alkylans verglichen mit Benzylchlorid darstellt, wurde vorrangig das gewünschte Produkt erhalten. Das in geringen Mengen erhaltene Benzyl-substituierte Nebenprodukt konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden.



Schema 4-3 (nach: Wagner, J., Vogel, P., Tetrahedron 1991, 47, 9641).

4.2.2 Hydrolyse der Acetale

Für die Hydrolyse des Acetals **3** war in Kapitel 2 die Methode von *Harvey* angewendet worden, welche mehrstündiges Erwärmen mit verdünnter wässriger HCl in Gegenwart von Aceton beinhaltet. Durch den Zusatz von Aceton wird der während der Hydrolyse freigesetzte Alkohol dem Reaktionsgemisch entzogen. Als eine interessante Alternative erschien die von *De Macedo Puyau* und *Perie* beschriebene Hydrolyse unter Verwendung eines sauren Ionenaustauschers (Dowex[®] 50WX8, Fluka). Bei dieser Methode wird das Acetal mit Wasser und Ionenaustauscherharz versetzt und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Anschließend wird das Harz abfiltriert und das Produkt aus der wässrigen Phase mit Ethylacetat extrahiert⁹⁴.

Die Anwendung dieses Verfahrens auf ausgewählte α -substituierte Derivate führte zu dem Ergebnis, dass durch die Verwendung des Ionenaustauschers anstelle von HCl eine schonendere Hydrolyse möglich war, die jedoch in diesen Fällen nicht quantitativ verlief. Da der Ionenaustauscher zudem wesentlich teurer als HCl ist, wurde auf seinen Gebrauch verzichtet.

In diesem Zusammenhang wurde auch untersucht, ob die Struktur des Acetals einen Einfluss auf den Verlauf der Hydrolyse haben könnte. Als Beispiel wurde an Stelle von **3** das entsprechende Dioxan mit 2,5-Dimethylbenzylchlorid alkyliert und das Produkt **25a-A** einer Hydrolyse nach den beiden in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden unterzogen (vgl. Schema 4-4). Das Dioxan **25a-A** erwies sich jedoch als wesentlich stabiler verglichen mit dem Dioxolan **25a**, so dass beide Verfahren geringere Ausbeuten erbrachten.



Schema 4-4: Hydrolyse des Dioxans 25a-A.

Ein anderer Ansatz beinhaltete eine Knoevenagel-Reaktion von Cyanessigsäureethylester und substituiertem Phenylacetaldehyd. Das Produkt hätte einer Addition von Triethylphosphit an die Doppelbindung sowie anschließende Reduktion des Nitrils zum Aldehyd mittels Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) unterzogen werden können. Da jedoch nicht alle benötigten Aldehyde käuflich waren und in einer zumeist mehrstufigen Synthese hätten hergestellt werden müssen, wurde dem in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Verfahren der Vorzug gegeben.

4.3 Synthese

Die weiteren Syntheseschritte verliefen analog der Sequenz aus Kapitel 2 bzw. 3 und sind in Schema 4-5 dargestellt. Wie bereits erläutert, wurden auch die hier beschriebenen Derivate in Form ihrer Bis(pivaloyloxymethyl)ester hergestellt.

Bei der katalytischen Hydrogenolyse der Verbindungen **33h** und **34h** ließen sich, wie erwartet, beide benzylischen Schutzgruppen abspalten (vgl. Schema 4-6). Abweichend von der Standardmethode musste dabei jedoch die Reaktionszeit von 2 h auf 3 h verlängert werden.

Die Hydrogenolyse der Verbindungen **31e** und **31f** erforderte, vermutlich aufgrund sterischer Hinderung, ebenfalls eine verlängerte Reaktionszeit. Hier war nach 4 h eine quantitative Umsetzung zu beobachten.

25-33	R	25-33]	R
a	CH ₂	e *	CH ₂	
b	CH ₂ CI CH ₂ CI	f *	CH ₂	\sum
c	CH ₂	g	CH ₂	
d	CH ₂	h	25-30:	CH ₂ O CH ₂
			32, 33:	CH2 OH

Tabelle 4-2: Substituenten in α -Position von Fosmidomycin.

^{*} Die Derivate **27f** und **27g** wurden keiner Formylierung, sondern nur einer Acetylierung unterzogen, da die Edukte sehr kostspielig waren und daher zunächst ermittelt werden sollte, ob die Biphenyl-Substituenten einen günstigen Einfluss auf die biologische Aktivität ausüben.



Schema 4-5: Synthese α -substituierter Fosmidomycin-Derivate.

4 Fosmidomycin-Derivate mit Substitution in α -Position



Schema 4-6: Hydrogenolyse von 30h und 31h.

4.4 Analytik

Anhand des ¹H-NMR-Spektrums von **25g** (Abb. 4-1) sollen einige Besonderheiten in den Kernresonanzspektren α -alkylierter Fosmidomycin-Derivate erläutert werden.

Auffällig sind vor allem die zahlreichen Signalaufspaltungen, die auf mehrere Effekte zurückzuführen sind. Durch die α -Substitution ist ein Chiralitätszentrum entstanden, welches die chemische und magnetische Inäquivalenz der benachbarten Wasserstoff-Atome zur Folge hat. Es resultieren AB-Systeme für die Signale *b* und *d*, welche außerdem durch Resonanz mit benachbarten Protonen weiter aufgespalten werden. Zusätzliche Kopplungen kommen durch den Phosphor zustande. Auch der Einfluss von Anisotropieeffekten durch die räumliche Nähe der Aromaten spielt möglicherweise eine Rolle.

Aus diesen Gründen erscheinen fast alle Signale als Multipletts. Das Signal für die Methylgruppen des Phosphonsäurediesters besteht aus zwei sich überlappenden Tripletts mit einer chemischen Verschiebung von 1.28 bzw. 1.30 ppm (*a*). Das am acetalischen Kohlenstoff befindliche Proton ist von den genannten Phänomenen nicht betroffen und erscheint erwartungsgemäß als Triplett bei 4.99 ppm (*g*).

Die Zuordnung der Signale *b*, *c* und *d* erfolgte mit Hilfe zweidimensionaler kernresonanzspektroskopischer Experimente. Demzufolge wird das Signal *c* mit einer chemischen Verschiebung von 2.33-2.48 ppm durch das Methin-Proton hervorgerufen, während die beiden Multipletts bei 2.76-2.88 ppm und 3.14-3.25 ppm (*d*) der benzylischen Methylengruppe zuzuordnen ist. Die beiden Multipletts bei 1.71-1.85 ppm und 2.00-2.11 ppm (*b*) bilden den Signalsatz für die andere Methylengruppe.



Abb. 4-1: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **25g** in CDCl₃.

4.5 Nebenreaktionen bei der Hydrogenolyse

4.5.1 <u>Hydrogenolyse der Naphthylmethyl-substituierten Verbindungen</u>

Während die katalytische Hydrogenolyse der Verbindungen **30** und **31** in den übrigen Fällen eindeutig verlief, resultierte für **30d und 30e** sowie **31d und 31e** jeweils ein Gemisch aus 2 Produkten. Bei diesen fiel im ¹H-NMR-Spektrum eine zu niedrige Anzahl aromatischer Protonen bei gleichzeitigem Erscheinen zusätzlicher Signale im Resonanzbereich aliphatischer Protonen auf. Die massenspektrometrische Analyse des Hydrogenolyseproduktes von **31e** ergab, dass neben dem gewünschten Produkt **33e** (MW = 565) auch die partiell am Naphthyl-Kern hydrierte Verbindung **33e/hyd** (MW = 569) entstanden war. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Arbeit von *Börner und Mitarbeitern*, die das Phänomen, wenn auch unter anderen Konditionen^{*}, ebenfalls beobachtet hatten¹²⁰.

Durch eine Versuchsreihe konnten Reaktionsbedingungen ermittelt werden, die zu einem eindeutigen Reaktionsverlauf führten, so dass entweder **33e** oder **33e/hyd** resultierten. Diese Reaktionen sind in Schema 4-7 zusammengefasst. Die übrigen Verbindungen **30d**, **30e** und **31d** wurden ausschließlich zu den Tetrahydronaphthylmethyl-Derivaten **32d/hyd**, **32e/hyd** und **33d/hyd** umgesetzt.

^{*} Lösungsmittel: Ethanol; Katalysator: 10% Palladium auf Aktivkohle; Überdruck: 50-60 bar; Temperatur: 50-100°C.

4 Fosmidomycin-Derivate mit Substitution in α -Position



Schema 4-7: Hydrogenolyse von 31e.

4.5.2 <u>Hydrogenolyse der Dichlorbenzyl-substituierten Verbindungen</u>

Für die Hydrogenolyse der Verbindungen 30b und 31b mussten die Reaktionsbedingungen ebenfalls modifiziert werden. Bei der dünnschichtchromatischen Reaktionskontrolle war ein zweites Produkt beobachtet worden, welches einen ähnlichen R_F-Wert wie das erwartete Produkt 32b respektive **33b** besaß. Die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren in Verbindung mit dem massenspektrometrischen Befund ergab, dass eine partielle Abspaltung der Chlorsubstituenten erfolgt war. Dieses Phänomen der Hydrodehalogenierung wurde von Wu und Mitarbeitern¹²¹ beschrieben. Auf Grundlage von deren Untersuchungen wurden mildere Bedingungen ermittelt, unter denen eine chemoselektive Hydrierung ablaufen konnte. Diese beinhalteten den Austausch des Lösungsmittels Methanol durch das weniger polare Ethylacetat sowie die Absenkung des Wasserstoffüberdrucks von 2 bar auf 1 bar. Die Hydrogenolyse von 30b und 31b verlief nun zwar auch nach einer Reaktionszeit von 3 h nicht quantitativ, sondern in einer Ausbeute von ca. 80%, verbliebenes Edukt konnte jedoch säulenchromatographisch abgetrennt werden.

4.6 Biologische Testung

4.6.1 Ergebnisse

Auch die biologische Aktivität der α -substituierten Fosmidomycin-Derivate wurde untersucht^{*}. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Verbindung	100µM	10 µM	1 μM	IC ₅₀
-	Hemmung [%]			[µM]
32a	85**	37**	6**	17
32b	99	76	59	1
32c	86**	38**	6**	16
32d/hyd	73**	21**	3**	37
32e/hyd	99	67	19	
32h	98	62	14	6.7
33 a	72**	20^{**}	3**	39
33b	98	23	12	
33c	76**	24**	3**	32
33d/hyd	72**	21**	3**	38
33 e	99	28	18	
33e/hyd	99	7	0	
33f	65**	16**	2^{**}	53
33g	74**	22**	3**	35
33h	97	71	33	3.7
zum Vergleich:				
XLV ^{53, 54}	100	67	54	0.7
XLVIII ⁵³	100	58	38	
Fosmidomycin (als Bis(pivaloyloxymethyl)ester) ⁵⁴				2.1
FR-900098 (als Bis(pivaloyloxymethyl)ester) ⁵⁴				0.4

Tabelle 4-3: Hemmwirkung α-substituierter Fosmidomycin-Derivate auf das Wachstum des Plasmodienstamms 3D7.

^{*} Durchführung: s. Experimenteller Teil.

^{**} Diese Werte wurden zu Vergleichszwecken aus dem IC₅₀-Wert mit Hilfe eines E_{max} -Modells (E = $E_{max} \cdot c/[EC_{50}+c]$) berechnet.

4.6.2 <u>Diskussion</u>

Keine der untersuchten Verbindungen verfügte über eine herausragende Aktivität. Dennoch können einige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden.

Im Vergleich zum Derivat **XLVIII** (vgl. S. 89) stellte lediglich die Substitution mit Chlor (**32b**) eine Verbesserung dar. Sowohl Methoxy- als auch Methylsubstituenten am Aromaten setzten die Aktivität herab. **32b** konnte auch als einziges Derivat die Aktivität von Fosmidomycin^{*}, nicht jedoch die von FR-900098^{*}, übertreffen.

Voluminöse Substituenten wie Naphthylmethyl und Biphenylmethyl führten zu einer starken Absenkung der Aktivität. Im Fall von **37e** wirkte sich die partielle Reduktion des Naphthyl-Kerns (**33e-hyd**) zusätzlich nachteilig aus.

Der Austausch eines Methyl- gegen einen Hydroxymethyl-Substituenten (**32h**, **33h**) ging mit einer Wirkungsabschwächung einher. Ein damit vergleichbarer Einfluss auf die Aktivität war von *Kaula* für eine in α -Position eingeführte Ethylgruppe nachgewiesen worden⁵³. Unter Berücksichtigung der Isosterie beider Funktionalitäten erscheint dieses Ergebnis plausibel.

Mit Ausnahme von **32h** und **33h** waren auch innerhalb der α -substituierten Fosmidomycin-Derivate die Formohydroxamsäuren den Acetohydroxamsäuren überlegen, wobei dieser Effekt unterschiedlich stark ausgeprägt war.

Aufgrund des Chiralitätszentrums in der α -Position stellen alle genannten Verbindungen Racemate dar. Genaue Aussagen zur Wirksamkeit der Enantiomere könnten daher erst nach einer Racematspaltung erfolgen, die jedoch aufgrund des insgesamt vergleichsweise niedrigen Aktivitätsniveaus aller Verbindungen nicht sinnvoll erschien.

^{*} Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Bis(pivaloyloxymethyl)ester der betreffenden Verbindungen.

5 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie vorangegangener Untersuchungen erlauben folgende Aussagen bezüglich Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Fosmidomycin:



- 1. Die Einfügung von Substituenten an der Propyl-Kette ist lediglich in α -Position günstig. Eine Methyl-Gruppe wirkt sich positiv auf die Aktivität aus, während längere und verzweigte Alkyl-Reste diese abschwächen. Benzylische Reste führen lediglich mit Chlorsubstitution zu einer leichten der Verbesserung Aktivität. Großvolumige Substituenten wie Biphenylmethyl oder Naphthylmethyl sind ungünstig. Die deutlichste Aktivitätssteigerung wird mit bestimmten substituierten Phenyl-Resten erreicht, wobei sich hier elektronenziehende Reste wie Fluor als besonders vorteilhaft erwiesen haben.
- 2. Die Propyl-Kette ist optimal, Variationen der Kettenlänge und des Sättigungsgrads führen ebenso zu einer Wirkungseinbuße wie der Austausch von Kettengliedern durch Heteroatome.
- 3. Die Einschränkung der Beweglichkeit durch Rigidisierung führt zu einer Abschwächung der Aktivität, was bei aromatischen Verbindungen etwas stärker ausgeprägt ist als bei aliphatischen.
- 4. Die Phosphonsäurestruktur ist essentiell.

- 5. Die Hydroxamsäurestruktur ist optimal.
- 6. Die Aktivität kann durch eine Acetyl- anstelle der Formylgruppe gesteigert werden. Dies trifft jedoch lediglich für die unsubstituierten Verbindungen zu. Bei den meisten Strukturvariationen sind die formylierten Verbindungen wirksamer als ihre acetylierten Analoga, wobei diese Unterschiede verschieden stark ausgeprägt sind. Andere Acylreste sind diesen beiden deutlich unterlegen.
- 7. Der Verschluss der Phosphonsäurestruktur zu Prodrugs erscheint vorteilhaft. Für eine differenzierte Betrachtung ist es jedoch notwendig, weitere unterschiedliche Prodrugs herzustellen. Außerdem können nur *in vivo*-Experimente aussagekräftige Informationen zur Eignung der Prodrugs liefern.

6 Experimenteller Teil

6.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

Schmelzpunkte

Mettler FP62

IR-Spektren

Shimadzu FTRI 8300, Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz), Angabe der chemischen Verschiebung δ 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 Kopplungskonstanten *J* in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz) Angabe der chemischen Verschiebung δ in ppm, Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS), Aufnahme breitbandentkoppelter und DEPT-Spektren

³¹P-NMR-Spektren

Bruker DRX 500 (202,5 MHz) Angabe der chemischen Verschiebung δ in ppm

Massenspektren

HRFAB-Massenspektren: Massenspektrometer VG 70-250S ESI-Massenspektren: Varian MS 1200L

Elementaranalyse

Heraeus CHN-O-Rapid

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV $_{254}$, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0,25 mm Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 5-7 cm unter Kammersättigung durchgeführt.

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.015-0.040 mm), Merck

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

6.2 Anmerkungen zur Nomenklatur

Bei der systematischen Nomenklatur der Phosphonsäurebis(acyloxyalkyl)ester hat die Esterfunktion nach den IUPAC-Regeln eine höhere Priorität als das Phosphonat, weshalb sie korrekterweise als Wortstamm herangezogen werden müsste. Ferner ist der Name "Pivalinsäure" kein IUPAC-gültiger Trivialname. Die hergestellten Pivalinsäureester müssten daher, den IUPAC-Regeln folgend, als 2,2-Dimethylpropionsäure[(2,2-dimethylpropionyl)oxymethoxy]phosphinoyloxymethylester benannt werden. Da die Namensgebung in der Literatur jedoch nicht einheitlich durchgeführt wird und im vorliegenden Fall die Phosphonsäurefunktionalität herausgestellt werden sollte, wurde im experimentellen Teil für diese Verbindungen die Bezeichnung Phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester gewählt und auf alle Derivate entsprechend angewendet.

Bei den Verbindungen aus Kapitel 3.3 wurde nicht in allen Fällen eine Zuordnung zu den cis-und trans-konfigurierten Enantiomerenpaaren durchgeführt. Aussagen zur Stereochemie können daher nicht getroffen werden, weshalb in den abgebildeten Strukturformeln die exakte Konfiguration nicht berücksichtigt ist. Für die Nomenklatur dieser Verbindungen wurde als Zusatz eine römische Ziffer zur Unterscheidung der beiden Diastereomere gewählt. Dabei ist I das zuerst eluierte, also geringfügig unpolarere Diastereomer, II das später eluierte und demzufolge polarere.

6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Michaelis-Arbusov-Reaktion zur Herstellung von *o*-<u>Tolylphosphonsäurediethylester</u>

100 mmol 2-Bromtoluen und 10 mmol wasserfreies NiCl₂ werden in einem 250 mL-Kolben unter Rühren, N₂-Begasung und Rückflusskühlung auf 180°C erhitzt. Bei dieser Temperatur werden über einen Zeitraum von 2 h 240 mmol Triethylphosphit zugetropft. Anschließend wird für weitere 30 min bei 180°C gerührt, wobei entstandenes Ethylbromid über eine Destillationsbrücke in ein eisgekühltes Gefäß überführt wird. Nach Abkühlung wird der Ansatz in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 50 mL 5%iger, wässriger HCl ausgeschüttelt. Die Dichlormethan-Phase wird nun so lange mit Wasser gewaschen, bis sich die wässrige Phase nicht mehr blau verfärbt, dann über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Anschließend wird bei 100°C am Rotationsverdampfer auch das überschüssige Triethylphosphit entfernt und das Produkt im Vakuum destilliert.

AAV 2: Wohl-Ziegler-Reaktion zur Herstellung von [2-(Brommethyl)phenyl]phosphonsäurediethylester 10

Ein Gemisch aus 20 mmol *o*-Tolylphosphonsäurediethylester (Herstellung nach **AAV 1**), 20 mmol *N*-Bromsuccinimid und 0.02 g Benzoylperoxid wird in 30 mL Tetrachlorkohlenstoff unter Rühren rückflusserhitzt. Die Reaktion ist beendet, wenn kein *N*-Bromsuccinimid mehr vorhanden ist und stattdessen Succinimid auf der Oberfläche schwimmt. Nach weiteren 10 min wird auf RT abgekühlt. Das Succinimid wird abfiltriert, das Filtrat eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/ Petrolether gereinigt.

AAV 3: Herstellung von [2-((*N*-Benzyloxy-*N*-tert-butyloxycarbonylamino)methyl)phenyl]phosphonsäurediethylester 11

Zu einer Lösung aus 10 mmol *N*-Boc-*O*-benzylhydroxylamin in 30 mL trockenem THF werden unter Rühren und N₂-Begasung bei 0-5°C 5.5 mmol Natriumhydrid in kleinen Portionen gegeben. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, wird das Eisbad entfernt und zunächst eine katalytische Menge NaI, dann 10 mmol [2-(Brommethyl)phenyl]phosphonsäurediethylester (**10**, Herstellung nach **AAV 2**), gelöst in wenig trockenem THF, zugegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, anschließend in Eiswasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether und Petrolether.

AAV 4: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zur Synthese von [2-((Benzyloxyamino)methyl)phenyl]phosphonsäurediethylester

Eine Lösung aus 10 mmol 2-((*N*-Benzyloxy-*N*-tert-butyloxycarbonylamino)methyl)phenyl]phosphonsäurediethylester (**11**) in 10 mL Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 10 mL Trifluoressigsäure versetzt und bei RT für 1 h gerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in 30 mL einer 10%igen wässrigen K₂CO₃-Lösung aufgenommen. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene Öl wird für ca. 15 min mit 30 mL wässriger 1*M*-HCl kräftig gerührt. Es wird zweimal mit Diethylether extrahiert und anschließend die wässrige Phase mit 10%iger wässriger K₂CO₃-Lösung neutralisiert. Danach wird erneut zweimal mit Diethylether extrahiert. Die sich aus der zweiten Extraktion ergebenden organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das resultierende Öl wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether und Ethylacetat gereinigt.
AAV 5: Michael-Addition von Triethylphosphit an cyclische, α,β-ungesättigte Ketone

50 mmol des jeweiligen α,β-ungesättigten Ketons werden in 150 mmol Eisessig gelöst. Unter Rühren werden 62.5 mmol Triethylphosphit langsam zugetropft. Anschließend wird über mehrere Stunden^{*} bei 80°C rückflusserhitzt, bis im Infrarot-Spektrum die Schwingung bei ca. 1650 cm⁻¹ (α,βungesättigtes Keton) vollständig verschwunden und eine starke Bande bei 1720 cm⁻¹ (gesättigtes Keton) erkennbar ist. Nach vollständiger Entfernung des Eisessigs am Rotationsverdampfer erfolgt Destillation der Produkte **18a-c** im Vakuum.

AAV 6: Mannich-Reaktion mit Cyclopentanon

Eine Mischung aus 1 mol Cyclopentanon, 200 mmol Diethylamin-Hydrochlorid und 200 mmol Formaldehyd in wässriger Lösung (36%) werden unter Rückfluss erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Beim Abkühlen bilden sich zwei Phasen. Die untere Phase wird abgetrennt und mit dem gleichen Volumen Diethylether gewaschen. Der Etherauszug wird zur ursprünglichen organischen Phase, welche hauptsächlich überschüssiges Cyclopentanon enthält, gegeben. Nach Ausschütteln mit 10 mL Wasser entstehen wiederum zwei Phasen, von denen die untere abgetrennt und mit der wässrigen Lösung des ersten Extraktionsvorgangs vereinigt wird. Das Wasser wird weitmöglichst am Rotationsverdampfer und anschließend in einer Kristallisierschale im Luftstrom entfernt. Mit Ethanol und Diethylether wird umkristallisiert.

20 mmol des Hydrochlorids der Mannich-Base werden mit 100 mmol Triethylphosphit versetzt und die Mischung unter Rückfluss auf 140°C erhitzt. Nachdem starkes Sprudeln den Beginn der Reaktion angezeigt hat, wird für weitere 2 h bei 140°C und dann über Nacht bei RT gerührt. Eventuell vorhandene kleine Mengen eines weißen Niederschlags werden

^{*} **18a,b**: 4 h; **18c**: 10 h.

abfiltriert, das überschüssige Triethylphosphit am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **18d** im Vakuum destilliert.

AAV 7: Darstellung von Hydroxylaminen aus Ketonen

15 mmol des jeweiligen Ketons 18 werden in ca. 15 mL Methanol gelöst. Unter Rühren werden langsam 15 mmol O-Benzylhydroxylamin zugetropft und der Ansatz für ca. 2 h (sofern nicht anders angegeben) rückflusserhitzt, bis im Infrarot-Spektrum keine Schwingung bei ca. 1720 cm⁻¹ (C=O, Keton) mehr zu erkennen ist. Nach Abkühlen und Zugabe von weiteren 200 mL Methanol werden unter Rühren 45 mmol NaBH₃CN zugegeben und unter Eiskühlung 15 mL konzentrierter Salzsäure über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei RT wird nochmals etwas NaBH₃CN zugefügt und für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird ein Großteil des Methanols am Rotationsverdampfer entfernt und der Reaktionsansatz auf 200 mL Eiswasser gegeben. Mit wässriger KOH-Lösung wird alkalisiert und anschließend mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbliche Öl wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/n-Hexan gereinigt, wobei in einigen Fällen unter Verwendung von feinem Kieselgel^{*} eine Trennung der Diastereomere möglich ist.

AAV 8: Alkylierung von Phosphonsäurediethylestern in α-Position

10 mmol [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) bzw. [2-([1,3]Dioxan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester werden in 10 mL trockenem Toluen gelöst. Das Gefäß wird evakuiert und die Lösung anschließend unter N₂-Begasung auf -78° C gekühlt. Nach Zugabe von 10 mmol n-Butyllithium (2.5M in Toluen) wird für 1 h bei -78° C gerührt. Anschließend werden 10 mmol des Alkylans zugegeben. Der Ansatz wird über Nacht gerührt und dabei langsam aufgetaut, in 10%ige wässrige NH₄Cl-Lösung aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase

^{*} Korngröße 0,015-0,040 mm.

wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

AAV 9: Hydrolyse der Acetale mit anschließender Oximbildung und Reduktion zu Hydroxylaminen

15 mmol des jeweiligen Dioxans bzw. Dioxolans **26** werden mit 50 mL wässriger 2*M*-HCl und 30 mL Aceton versetzt, für 3 h bei 50°C rückflusserhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der resultierende Aldehyd **25** wird ohne Aufreinigung weiterverarbeitet.

15 mmol des Aldehyds 25 werden in 20 mL Methanol gelöst. Unter Eiskühlung werden langsam 15 mmol O-Benzylhydroxylamin zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz bei RT gerührt, bis im Infrarot-Spektrum keine Schwingung bei ca. 1720 cm⁻¹ (C=O, Aldehyd) mehr zu erkennen ist*. Anschließend wird mit Methanol auf 200 mL aufgefüllt, 45 mmol NaBH₃CN zugegeben und unter Eiskühlung 15 mL konzentrierte HCl über ca. 15 min zugetropft. Nach Entfernung des Eisbads wird für 2 h bei RT gerührt. Dann wird ein Großteil des Methanols am Rotationsverdampfer entfernt, der Ansatz auf Eiswasser gegeben und mit 10% iger wässriger KOH-Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Mit Dichlormethan wird extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene gelbe Öl wird in 1*M*-HCl unter Zugabe von wenig Methanol gelöst und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird dann mit gesättigter K₂CO₃-Lösung neutralisiert und erneut zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die dabei erhaltene organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt 27 wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/n-Hexan gereinigt.

^{*} Reaktionszeit ca. 1 h

AAV 10: Benzoylierung bzw. Acetylierung der Hydroxylamine

3 mmol des Hydroxylamins werden in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst, mit 4 mmol Triethylamin versetzt und auf 0-5°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 10 min werden 4 mmol des entsprechenden Säurechlorids, gelöst in 5 mL Dichlormethan, zugetropft, anschließend wird das Eisbad entfernt und der Ansatz unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle^{*} für ca. 2 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und jeweils zweimal mit 1*M*-HCl und 10%iger K₂CO₃-Lösung gewaschen. Die Ethylacetat-Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wird, wenn möglich, mit Diethylether/Petrolether umkristallisiert, andernfalls erfolgt eine säulenchromatische Reinigung an Kieselgel mit n-Hexan und Ethylacetat.

AAV 11: Formylierung der Hydroxylamine

Ein Gemisch aus 10 mmol Essigsäureanhydrid und 100 mmol Ameisensäure wird bei RT für 30 min unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Anschließend wird unter Eiskühlung eine Lösung des Hydroxylamins (1 mmol, gelöst in 5 mL Ameisensäure), zugetropft und der Ansatz für weitere 2 h bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ethylacetat wird so lange mit gesättigter wässriger K_2CO_3 -Lösung gewaschen, bis die wässrige Phase alkalisch reagiert. Dann wird einmal mit 100 mL Wasser und dreimal mit jeweils 100 mL wässriger 0,5 *M*-HCl gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Sofern möglich, wird mit Diethylether/Petrolether umkristallisiert. Eine säulenchromatographische Reinigung der übrigen Derivate ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.

^{*} Elutionsmittel: Ethylacetat/n-Hexan.

AAV 12: Spaltung der Phosphonsäureester und Synthese der Bis-(pivaloyloxymethyl)ester

1 mmol Phosphonsäureester wird in 10 mL Dichlormethan, welches durch Lagerung über CaH₂ und anschließende Destillation über eine Vigreux-Kolonne getrocknet worden ist, gelöst. Dann werden bei $0-5^{\circ}$ C 6 mmol Trimethylsilylbromid zugetropft. Der Ansatz wird unter langsamem Erwärmen auf RT für 24 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum bei RT entfernt. Der Rückstand wird in 3 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 1 Tropfen Wasser wird für weitere 10 min bei RT gerührt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Überschüssiges Wasser wird durch Trocknen an der Vakuumpumpe entfernt.

1 mmol Phosphonsäure wird in 10 mL trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 3 mmol Triethylamin und 10 mmol Pivalinsäurechlormethylester wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluss für 5 h bei 70°C und anschließend, nach Versetzen mit 1 mmol Triethylamin, über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 50 ml Diethylether aufgenommen und einmal mit 25 mL Wasser, zweimal mit je 25 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und noch einmal mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird über MgSO₄ getrocknet und soweit wie möglich am Rotationsverdampfer eingeengt^{*}. Das erhaltene Öl wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan gereinigt.

AAV 13: Synthese der benzylgeschützten Fosmidomycin-Prodrugs

5 mmol [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester **5** werden nach **AAV 11** formyliert und einer Spaltung der Phosphonsäureester nach **AAV 12** unterzogen. Das gründlich an der Vakuumpumpe getrocknete Öl wird in 30 mL trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 15 mmol Triethylamin sowie 50 mmol Chloressigsäureethylester bzw. nach einer Literaturvorschrift⁹⁷ hergestelltem Chlormethylcarboxylat versetzt und für 5 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei 70°C erhitzt. Anschließend werden

^{*} Es verbleibt überschüssiges Chlormethylpivalat, das jedoch durch die säulenchromatographische Reinigung entfernt werden kann.

weitere 3 mmol Triethylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wird auf 100 mL Diethylether gegeben und zunächst mit ca. 50 mL Wasser, anschließend zweimal mit je 50 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie ein weiteres Mal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/Ethylacetat gereinigt.

AAV 14: Katalytische Hydrogenolyse zur Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe

1 mmol der benzylgeschützten Verbindung wird in einem Druckgefäß in ca. 50 mL Methanol (wenn nicht anders angegeben) gelöst und mit Aktivkohle-Palladium-Katalysator^{*} versetzt. Nachdem das Gefäß evakuiert worden ist, wird Wasserstoff eingeleitet, bis im Gefäß ein Überdruck von 2 bar^{**} vorliegt. Unter diesem Druck wird, wenn nicht anders angegeben, für 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird belüftet, der Katalysator durch Filtration durch eine SPE-Kartusche (Supelco SupercleanTM, LC-18, 6 mL) entfernt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt.

^{* 10%} Palladium auf Kohlenstoff

^{**} In Einzelfällen muss der Wasserstoffüberdruck auf 1 bar reduziert werden.

6.4 Analytische Daten zu Kapitel 2

[3-(N-Benzyloxy-N-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(propionyloxymethyl)ester 7a



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 6,1 g Propionsäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	32 %, blassgelbes Öl
IR:	1759 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1678 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1256 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.15 (t, <i>J</i> = 7.67 Hz, 6H, CH ₃), 1.70-2.05 (m, 4H, CH ₂), 2.40 (q, <i>J</i> = 7.37 Hz, 4H, CH ₃ CH ₂), 3.23-3.76 (m, 2H, NCH ₂), 4.67-5.09 (bm, 2H, PhCH ₂ O), 5.49-5.78 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.29-7.50 (m, 5H, aromat.), 7.85-8.36 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 9.1 (<i>C</i> H ₃), 20.1 (d, $J_{C,P}$ = 5.68 Hz, <i>C</i> H ₂), 24.6 (d, $J_{C,P}$ = 141.90 Hz, P <i>C</i> H ₂), 27.7 (<i>C</i> H ₃ <i>C</i> H ₂), 44.5 (d, $J_{C,P}$ = 18.30 Hz, N <i>C</i> H ₂), 76.6 (Ph <i>C</i> H ₂ O), 81.8 (O <i>C</i> H ₂ O), 128.5, 128.8, 129.3, 129.7, 129.9 (tert., aromat.), 137.4 (quart., aromat.), 163.6 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 173.3 (<i>C</i> =O, Acylal)
$C_{19}H_{28}NO_9P$	[445.41]

Ber.[%]:	C 51.08	H 6.34	N 3.14
Gef.[%]:	C 51.24	H 6.47	N 3.12

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(*n*-butyryloxymethyl)ester **7b**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 6,8 g Buttersäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	42 %, blassgelbes Öl
IR:	1759 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1682 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1250 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 0.91-1.00 (m, 6H, CH ₃), 1.61- 1.73 (m, 4H, CH ₂), 1.76-2.00 (m, 4H, CH ₂), 2.30-2.40 (m, 4H, CH ₂), 3.24-3.78 (m, 2H, NCH ₂), 4.67-5.06 (bm, 2H, PhCH ₂ O), 5.59-5.74 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.30-7.49 (m, 5H, aromat.), 7.90- 8.32 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 13.5 (<i>C</i> H ₃), 18.0 (<i>C</i> H ₂), 19.7 (d, $J_{C,P} = 4.15$ Hz, <i>C</i> H ₂), 23.8 (d, $J_{C,P} = 142.04$ Hz, PCH ₂), 35.7 (C(O) <i>C</i> H ₂), 44.1 (d, $J_{C,P} = 18.67$ Hz, NCH ₂), 77.8 (Ph <i>C</i> H ₂ O), 81.1 (OCH ₂ O), 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.5 (tert., aromat.), 134.2 (quart., aromat.), 163.2 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 172.0 (<i>C</i> =O, Acylal)
$C_{21}H_{32}NO_9P$	[473.46]
Ber.[%]:	C 53.27 H 6.81 N 2.96

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(isobutyryloxymethyl)ester **7c**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 6,8 g Isobuttersäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	38 %, blassgelbes Öl
-----------	----------------------

IR: 1757 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1682 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1254 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.11-1.24 (m, 12H, CH₃), 1.74-2.02 (m, 4H, CH₂), 2.52-2.68 (m, 2H, CH), 3.28-3.63 (m, 2H, NCH₂), 4.58-5.05 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.58-5.73 (m, 4H, OCH₂O), 7.29-7.47 (m, 5H, aromat.), 7.87-8.35 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.6 (CH(*C*H₃)₂), 19.9 (*C*H₂), 23.9 (d, $J_{C,P}$ = 140.24 Hz, PCH₂), 33.7 (CH(CH₃)₂), 44.2 (d, $J_{C,P}$ = 20.19 Hz, NCH₂), 77.9 (PhCH₂O), 81.2 (d, $J_{C,P}$ = 6.41 Hz, OCH₂O), 128.0, 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.5 (tert., aromat.), 137.0 (quart., aromat.), 163.2 (*C*=O, Hydroxamat), 175.4 (*C*=O, Acylal)

 $C_{21}H_{32}NO_9P$ [473.46]

Ber.[%]:	C 53.27	H 6.81	N 2.96
Gef.[%]:	C 53.18	H 7.03	N 3.17

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **7d**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 7,5 g Pivalinsäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute: 35 %, blassgelbes Öl

IR: 1757 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1678 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1254 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22 (s, 18H, CH₃), 1.76-2.04 (m, 4H, CH₂), 3.22-3.74 (m, 2H, NCH₂), 4.69-5.10 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.57-5.76 (m, 4H, OCH₂O), 7.30-7.53 (m, 5H, aromat.), 7.88-8.32 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.55 Hz, CH₂), 24.3 (d, $J_{C,P}$ = 145.32 Hz, PCH₂), 27.3 (C(CH₃)₃, 39.1 (C(CH₃)₃, 44.5 (d, $J_{C,P}$ = 18.17 Hz, NCH₂), 78.3 (PhCH₂O), 81.8 (OCH₂O), 129.2, 129.6, 129.9 (tert., aromat.), 134.5 (quart., aromat.), 163.6 (C=O, Hydroxamat), 177.3 (C=O, Acylal)

 $C_{23}H_{36}NO_9P$ [501.52]

Ber.[%]:	C 55.08	H 7.24	N 2.79
Gef.[%]:	C 55.26	H 7.37	N 2.88

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(cyclohexylcarboxymethyl)ester **7**e



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 8,8 g Cyclohexancarbonsäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	42 %, farbloses Öl
IR:	1755 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1680 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1244 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.18-2.41 (m, 26H, CH, CH ₂), 3.25-3.73 (m, 2H, CH ₂), 4.72-5.07 (bm, 2H, PhCH ₂ O), 5.66 (d, J = 13.04 Hz, 4H, OCH ₂ O), 7.29-7.49 (m, 5H, aromat.), 7.88- 8.27 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 20.3 (d, $J_{C,P}$ = 4.13 Hz, CH_2), 23.9 (d, $J_{C,P}$ = 145.40 Hz, PCH ₂), 25.7, 26.0, 29.0, 29.1 (CH ₂ , <i>Cyclohexan</i>), 43.2 (CH, <i>Cyclohexan</i>), 44.1 (d, $J_{C,P}$ = 16.88 Hz, NCH ₂), 77.9 (PhCH ₂ O), 81.1, 81.2 (OCH ₂ O), 129.2, 129.6, 129.9 (tert., aromat.), 134.2 (quart., aromat.), 163.2 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 174.8 (<i>C</i> =O, Acylal)
$C_{27}H_{40}NO_9P$	[553.60]
Ber.[%]: Gef.[%]:	C 58.58 H 7.28 N 2.53 C 58.73 H 7.20 N 2.63

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(benzoyloxymethyl)ester **7f**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 8,5 g Benzoesäurechlormethylester nach AAV 13

- Ausbeute: 41 %, farbloses Öl
- IR: 1736 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1678 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1265 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.89-2.03 (m, 4H, CH₂), 3.19-3.68 (m, 2H, NCH₂), 4.63-5.01 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.81-6.04 (m, 4H, OCH₂O), 7.28-7.49 (m, 9H, aromat.), 7.52-7.66 (m, 2H, aromat.), 7.98-8.14 (m, 5H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.60 Hz, CH_2), 24.3 (d, $J_{C,P}$ = 146.12 Hz, PCH₂), 44.4 (d, $J_{C,P}$ = 15.64 Hz, NCH₂), 78.1 (PhCH₂O), 82.1, 82.2 (OCH₂O), 128.7, 129.0, 129.2, 129.6, 129.9, 130.4, 133.4, 134.3 (tert., aromat.), 134.6, 151.3 (quart., aromat.), 163.6 (*C*=O, Hydroxamat), 165.3 (*C*=O, Acylal)

 $C_{27}H_{28}NO_9P$ [541.50]

Ber.[%]:	C 59.89	H 5.21	N 2.59
Gef.[%]:	C 60.15	H 5.35	N 2.67





Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 9,2 g 4-Methylbenzoesäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	39 %, farbloses Öl
IR:	1736 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1680 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1271 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.87-2.01 (m, 4H, CH ₂), 2.41 (s, 6H, CH ₃), 3.24-3.67 (m, 2H, NCH ₂), 4.60-4.96 (bm, 2H, PhCH ₂ O), 5.81-5.98 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.17-7.43 (m, 9H, aromat.), 7.87-7.95 (m, 4H, aromat.), 7.97-8.14 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 19.8 (d, $J_{C,P}$ = 4.63 Hz, CH_2), 21.8 (CH_3), 24.0 (d, $J_{C,P}$ = 139.18 Hz, PCH_2), 44.0 (d, $J_{C,P}$ = 19.43 Hz, NCH ₂), 77.7 (PhCH ₂ O), 81.6 (OCH ₂ O), 128.8, 129.1, 129.3, 129.5, 130.1 (tert., aromat.), 125.9, 134.1, 144.8 (quart., aromat.), 163.2 (C =O, Hydroxamat), 164.9 (C =O, Acylal)

 $C_{29}H_{32}NO_{9}P$ [569.55]

Ber.[%]:	C 61.16	H 5.66	N 2.46
Gef.[%]:	C 60.93	H 5.88	N 2.40





Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 9,4 g 4-Fluorbenzoesäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute:	39	%,	farbloses	Öl
rusbeute.	5)	<i>n</i> ,	1010303	U

- IR: 1740 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1676 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1265 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.75-2.01 (m, 4H, CH₂), 3.24-3.73 (m, 2H, NCH₂), 4.55-5.03 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.84-5.97 (m, 4H, OCH₂O), 7.03-7.16 (m, 4H, aromat.), 7.23-7.47 (m, 5H, aromat.), 8.00-8.24 (m, 5H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.2 (*C*H₂), 24.2 (d, *J*_{C,P} = 143.48 Hz, PCH₂), 44.4 (d, *J*_{C,P} = 20.07 Hz, NCH₂), 78.2 (PhCH₂O), 82.2 (d, *J*_{C,P} = 6.69 Hz, OCH₂O), 116.3 (d, *J*_{C,F} = 21.56 Hz, CHCF tert., aromat.), 125.3 (d, *J*_{C,F} = 2.96 Hz, C(O)*C* quart., aromat.), 133.1 (d, *J*_{C,F} = 9.51 Hz, tert., aromat.), 129.2, 129.6, 129.9 (tert., aromat.), 134.5 (quart., aromat.), 163.6 (*C*=O, Hydroxamat), 164.3 (*C*=O, Acylal), 166.7 (d, *J*_{C,F} = 256.28 Hz, *C*F quart., aromat.)

C₂₇H₂₆F₂NO₉P [577.48]

Ber.[%]:	C 56.16	H 4.54	N 2.43
Gef.[%]:	C 55.98	H 4.66	N 2.15

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(thiophen-2-yl-carboxymethyl)ester **7i**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 8,8 g Thiophen-2-carbonsäurechlormethylester nach AAV 13

Ausbeute: 48 %, farbloses Öl

- IR: 1728 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1678 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1256 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.78-2.02 (m, 4H, CH₂), 3.21-3.70 (m, 2H, CH₂), 4.61-5.03 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.80-5.96 (m, 4H, OCH₂O), 7.06-7.90 (m, 11H, aromat.), 8.00-8.26 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 19.8 (*C*H₂), 24.0 (d, *J*_{C,P} = 142.69 Hz, PCH₂), 43.9 (d, *J*_{C,P} = 20.56 Hz, NCH₂), 77.7 (PhCH₂O), 81.7 (d, *J*_{C,P} = 6.90 Hz, OCH₂O), 128.2, 128.8, 129.2, 129.5, 134.0, 135.0 (tert., aromat.), 131.9, 134.8 (quart., aromat.), 160.3 (*C*=O, Acylal), 163.2 (*C*=O, Hydroxamat)

 $C_{23}H_{24}NO_9PS_2$ [577.48]

Ber.[%]:	C 49.91	H 4.37	N 2.53	S 11.58
Gef.[%]:	C 50.17	H 4.65	N 2.41	S 11.22

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(ethyloxycarbonylmethyl)ester **7k**



Hergestellt aus 1,5 g [3-(Benzyloxyamino)propyl]phosphonsäurediethylester (5) und 6,1 g Chloressigsäureethylester nach AAV 13

Ausbeute:	29	%.	blassgelbes	Ö1
		, . ,	01400501000	~ 1

- IR: 1759 cm⁻¹ (C=O, Ester), 1678 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1219 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.29 (t, *J* = 6.99 Hz, 6H, C*H*₃), 1.88-2.14 (m, 4H, C*H*₂), 3.41-3.74 (m, 2H, NC*H*₂), 4.23 (q, *J* = 7.08 Hz, CH₃C*H*₂), 4.53-4.73 (m, 4H, C(O)C*H*₂O), 4.78-5.06 (m, 2H, PhC*H*₂O), 7.29-7.52 (m, 5H, aromat.), 7.86-8.35 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 14.1 (*C*H₃), 20.1 (d, *J*_{C,P} = 4.93 Hz, *C*H₂), 23.6 (d, *J*_{C,P} = 144.93 Hz, P*C*H₂), 44.0 (d, *J*_{C,P} = 18.17 Hz, N*C*H₂), 61.6 (CH₃*C*H₂), 62.0 (d, *J*_{C,P} = 7.00 Hz, C(0)*C*H₂O), 77.8 (Ph*C*H₂O), 128.8, 129.2, 129.5 (tert., aromat.), 134.0 (quart., aromat.), 163.3 (*C*=O, Hydroxamat), 168.3 (*C*=O, Ester)

 $C_{19}H_{28}NO_9P$ [445.41]

Ber.[%]:	C 51.24	H 6.34	N 3.14
Gef.[%]:	C 51.05	H 6.47	N 3.11

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(propionyloxymethyl)ester **8a**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(propionyloxymethyl)ester (**7a**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 89 %, rotes Öl
- IR: 3179 cm⁻¹ (O-H), 1759 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1244 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.18 (t, *J* = 7.57 Hz, 6H, CH₃), 1.80-2.12 (m, 4H, CH₂), 2.36-2.51 (m, 4H, CH₂CH₃), 3.58-3.77 (m, 2H, NCH₂), 5.57- 5.74 (m, 4H, OCH₂O), 7.79-8.48 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 8.7 (*C*H₃), 18.4, 19.7 (2d, $J_{C,P}$ = 4.73 Hz, $J_{C,P}$ = 5.68 Hz, *C*H₂), 22.7, 23.0 (2d, $J_{C,P}$ = 140.24 Hz, $J_{C,P}$ = 143.9 Hz, PCH₂), 27.3 (*C*H₂CH₃), 46.2, 48.7 (2d, $J_{C,P}$ = 9.47 Hz, $J_{C,P}$ = 14.21 Hz, NCH₂), 81.4 (d, $J_{C,P}$ = 7.10 Hz, OCH₂O), 156.3, 163.6 (*C*=O, Hydroxamat), 172.9 (*C*=O, Acylal)

 $C_{12}H_{22}NO_9P$ [355.28]

Ber.[%]:	C 40.57	H 6.24	N 3.94
Gef.[%]:	C 40.49	H 6.56	N 3.94

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(*n*-butyryloxymethyl)ester **8b**



Hergestellt aus 0,45 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(*n*-butyryloxymethyl)ester (**7b**) nach **AAV 14**

Ausbeute:	92 %, orangefarbenes Öl
IR:	3190 cm ⁻¹ (O-H), 1761 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 0.97 (t, <i>J</i> = 7.22 Hz, 6H, CH ₃), 1.68 (q, <i>J</i> = 7.38 Hz, 4H, CH ₃ CH ₂), 1.78-2.17 (m, 4H, CH ₂), 2.26-2.43 (m, 4H, CH ₂), 3.24-3.82 (m, 2H, NCH ₂), 5.43-5.78 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.76-8.51 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 13.5 (<i>C</i> H ₃), 18.0 (<i>C</i> H ₂), 18.6, 19.7 (2d, $J_{C,P}$ = 5.28 Hz, $J_{C,P}$ = 4.47 Hz, <i>C</i> H ₂), 22.8, 23.1 (2d, $J_{C,P}$ = 142.52 Hz, $J_{C,P}$ = 141.72 Hz, PCH ₂), 36.0 (C(O)CH ₂), 46.3, 49.0 (2d, $J_{C,P}$ = 10.77 Hz, $J_{C,P}$ = 14.35 Hz, NCH ₂), 81.3 (OCH ₂ O), 163.5 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 172.1 (<i>C</i> =O, Acylal)

C₁₄H₂₆NO₉P [383.34]

Ber.[%]:	C 43.87	H 6.84	N 3.65
Gef.[%]:	C 43.74	H 7.24	N 3.99

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(isobutyryloxymethyl)ester **8**c



Hergestellt aus 0,5 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(isobutyryloxymethyl)ester (7c) nach AAV 14

- Ausbeute: 92 %, rotes Öl
- IR: 3217 cm^{-1} (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1664 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1240 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.14-1.23 (m, 12H, CH₃), 1.63-2.16 (m, 4H, CH₂), 2.41-2.73 (m, 2H, CH), 3.25-3.81 (m, 2H, NCH₂), 5.47-5.81 (m, 4H, OCH₂O), 7.75-8.59 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.6 (CH(*C*H₃)₂), 19.7 (d, *J*_{C,P} = 4.76 Hz, *C*H₂), 22.8, 23.1 (2d, *J*_{C,P} = 141.69 Hz, *J*_{C,P} = 142.60 Hz, PCH₂), 33.8 (CH(CH₃)₂), 46.2, 49.0 (2d, *J*_{C,P} = 10.50 Hz, *J*_{C,P} = 13.73 Hz, NCH₂), 81.5 (OCH₂O), 163.5 (*C*=O, Hydroxamat), 175.5 (*C*=O, Acylal)

 $C_{14}H_{26}NO_9P$ [383.34]

Ber.[%]:	C 43.87	H 6.84	N 3.65
Gef.[%]:	C 43.82	H 7.24	N 3.96

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **8d**



Hergestellt aus 0,4 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (7d) nach AAV 14

Ausbeute: 92 %, rotes Öl

- IR: 3190 cm^{-1} (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.24 (s, 18H, CH₃), 1.78-2.11 (m, 4H, CH₂), 3.57-3.78 (m, 2H, NCH₂), 5.53-5.77 (m, 4H, OCH₂O), 7.87-8.47 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.4, 19.8 (2d, $J_{C,P} = 5.51$ Hz, $J_{C,P} = 3.55$ Hz, CH_2), 22.8, 23.0 (2d, $J_{C,P} = 145.60$ Hz, $J_{C,P} = 140.77$ Hz, PCH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 38.8 (C(CH₃)₃), 46.1, 48.6 (2d, $J_{C,P} = 7.96$ Hz, $J_{C,P} = 12.86$ Hz, NCH₂), 81.5, 81.6 (2d, $J_{C,P} = 6.12$ Hz, OCH₂O), 156.1, 163.7 (C=O, Hydroxamat), 177.0 (C=O, Acylal)

 $C_{16}H_{30}NO_9P$ [411.39]

Ber.[%]:	C 46.71	H 7.35	N 3.40
Gef.[%]:	C 46.31	H 7.51	N 3.42

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(cyclohexylcarboxymethyl)ester **8e**



Hergestellt aus 0,55 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(cyclohexylcarboxymethyl)ester (**7e**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 94 %, orangefarbenes Öl
- IR: 3180 cm⁻¹ (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.16-2.44 (m, 26H, CH, CH₂), 3.30-3.71 (m, 2H, NCH₂), 5.51-5.75 (m, 4H, OCH₂O), 7.81-8.47 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.6, 19.8 (2d, $J_{C,P}$ = 5.50 Hz, $J_{C,P}$ = 6.00 Hz, CH_2), 22.8, 23.1 (2d, $J_{C,P}$ = 142.38 Hz, $J_{C,P}$ = 141.31 Hz, PCH₂), 25.2, 25.6, 28.6 (CH₂, Cyclohexan), 42.8 (CH, Cyclohexan), 46.3, 49.0 (2d, $J_{C,P}$ = 11.78 Hz, $J_{C,P}$ = 13.91 Hz, NCH₂), 81.2 (OCH₂O), 156.6, 161.7, 163.5 (C=O, Hydroxamat), 174.5 (C=O, Acylal)

 $C_{20}H_{34}NO_9P$ [463.47]

Ber.[%]:	C 51.83	H 7.39	N 3.02
Gef.[%]:	C 52.05	H 7.68	N 3.05

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(benzoyloxymethyl)ester **8f**



Hergestellt aus 0,4 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis(benzoyloxymethyl)ester (**7f**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 85 %, rotes Öl

- IR: 3180 cm⁻¹ (O-H), 1736 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1664 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1265 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.77-2.11 (m, 4H, CH₂), 3.57 (t, J = 5.86 Hz, 1H, NCH₂), 3.66 (t, J = 5.32 Hz, 1H, NCH₂), 5.85-6.00 (m, 4H, OCH₂O), 7.41-7.50 (m, 4H, aromat.), 7.56-7.65 (m, 2H, aromat.), 7.82-8.46 (m, 5H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.4, 19.7 (2d, $J_{C,P}$ = 5.40 Hz, $J_{C,P}$ = 4.50 Hz, CH_2), 22.9, 23.1 (2d, $J_{C,P}$ = 143.16 Hz, $J_{C,P}$ = 140.95 Hz, PCH₂), 46.2, 48.7 (2d, $J_{C,P}$ = 10.28 Hz, $J_{C,P}$ = 13.50 Hz, NCH₂), 82.8 (OCH₂O), 128.7, 130.0, 134.0 (tert., aromat.), 140.3 (quart., aromat.), 156.4, 161.6, 163.6 (C=O, Hydroxamat), 165.0 (C=O, Acylal)

 $C_{20}H_{22}NO_9P$ [451.37]

Ber.[%]:	C 53.22	H 4.91	N 3.10
Gef.[%]:	C 52.85	H 5.26	N 3.00

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis[(4-methylbenzoyl)oxymethyl]ester **8g**



Hergestellt aus 0,4 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis[(4-methylbenzoyl)methyl]ester (**7g**) nach **AAV**

			••
A . 1	nn m	11	Λ^1
	U I V	Geines	())
rusocute.	<i>JU IU</i> .		UI.
	,	O	

- IR: 3190 cm⁻¹ (O-H), 1736 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1672 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1269 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.78-2.10 (m, 4H, CH₂), 2.42 (s, 6H, CH₃), 3.55 (t, J = 6.26 Hz, 1H, NCH₂), 3.65 (J = 5.35 Hz, 1H, NCH₂), 5.78-5.99 (m, 4H, OCH₂O), 7.20-7.27 (m, 4H, aromat.), 7.80-8.47 (m, 5H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.4, 19.7 (2d, $J_{C,P} = 5.07$ Hz, CH₂), 21.8 (CH₃), 22.9, 23.1 (2d, $J_{C,P} = 142.26$ Hz, $J_{C,P} = 140.96$ Hz, PCH₂), 46.2, 48.6 (2d, $J_{C,P} = 9.57$ Hz, $J_{C,P} = 13.60$ Hz, NCH₂), 81.7 (OCH₂O), 129.4, 130.1 (tert., aromat.), 125.6, 125.8, 145.0, 145.1 (quart., aromat.), 156.2, 161.5, 163.7 (C=O, Hydroxamat), 165.0 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{22}H_{26}NO_9P$ MW: 479.43 $[M+H]^+$ ber. 480.1425 $[M+H]^+$ gef. 480.1425 [3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis[(4-fluorbenzoyl)oxymethyl]ester **8h**



Hergestellt aus 0,6 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]phosphonsäurebis[(4-fluor-benzoyl)oxymethyl]ester (**7h**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 95 %, farbloses Öl

- IR: 3186 cm^{-1} (O-H), 1742 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1269 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.75-2.14 (m, 4H, CH₂), 3.58 (t, J = 5.53 Hz, 1H, NCH₂), 3.66 (J = 6.14 Hz, 1H, NCH₂), 5.79-6.01 (m, 4H, OCH₂O), 7.02-7.23 (m, 4H, aromat.), 7.76-8.49 (m, 5H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.8, 20.1 (2d, $J_{C,P} = 5.43$ Hz, $J_{C,P} = 5.04$ Hz, CH_2), 23.2, 23.5 (2d, $J_{C,P} = 143.11$ Hz, $J_{C,P} = 141.84$ Hz, PCH₂), 46.6, 49.2 (2d, $J_{C,P} = 11.01$ Hz, $J_{C,P} = 14.22$ Hz, NCH₂), 82.3 (d, $J_{C,P} = 3.21$ Hz, OCH₂O), 116.4 (d, $J_{C,F} = 22.47$ Hz, CHCF tert., aromat.), 125.1 (d, $J_{C,F} = 1.94$ Hz, C(O)C quart., aromat.), 133.1, 33.2 (2d, $J_{C,F} = 9.67$ Hz, tert., aromat.), 156.8, 164.0 (C=O, Hydroxamat), 164.4 (C=O, Acylal), 166.7 (d, $J_{C,F} = 253.47$ Hz, CF quart., aromat.)

 $C_{20}H_{20}F_2NO_9P$ [487.35]

Ber.[%]:	C 49.29	H 4.14	N 2.87
Gef.[%]:	C 49.51	H 4.50	N 2.68

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(ethyloxycarbonylmethyl)ester **8k**



Hergestellt aus 0,24 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)propyl]bis-(ethyloxycarbonylmethyl)phosphonat (7k) nach AAV 14

- Ausbeute: 89 %, gelbes Öl
- IR: 3163 cm⁻¹ (O-H), 1761 cm⁻¹ (C=O, Ester), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1227 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.30 (2t, *J* = 6.93 Hz, *J* = 7.14 Hz, 6H, CH₃), 1.87-2.24 (m, 4H, CH₂), 3.64-3.82 (m, 2H, NCH₂), 4.25 (2q, *J* = 6.93 Hz, *J* = 7.15 Hz, CH₃CH₂), 4.59-4.70 (m, 4H, C(O)CH₂O), 7.89-8.50 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 14.5 (*C*H₃), 19.1, 20.2 (2d, $J_{C,P}$ = 4.55 Hz, $J_{C,P}$ = 5.37 Hz, *C*H₂), 22.9, 23.3 (2d, $J_{C,P}$ = 144.14 Hz, $J_{C,P}$ = 144.13 Hz, PCH₂), 46.7, 49.2 (2d, $J_{C,P}$ = 11.07 Hz, $J_{C,P}$ = 11.99 Hz, NCH₂), 61.6 (m, CH₃CH₂), 62.6 (d, $J_{C,P}$ = 6.46 Hz, C(0)*C*H₂O), 81.7 (OCH₂O), 157.1, 162.1, 163.9 (*C*=O, Hydroxamat), 168.8 (*C*=O, Ester)

 $C_{12}H_{22}NO_9P$ [355.28]

Ber.[%]:	C 40.57	H 6.24	N 3.94
Gef.[%]:	C 40.39	H 6.52	N 4.10

6.5 Analytische Daten zu Kapitel 3

<u>{2-[(*N*-Benzyloxy-*N*-tert-butyloxycarbonylamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester **11**</u>



Hergestellt aus 3.07 g [2-(Brommethyl)phenyl]phosphonsäurediethylester (10) nach AAV 3

Ausbeute: 72 %, farbloses Öl

IR: 1705 cm^{-1} (C=O), 1252 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.29 (t, *J* = 6.95 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.99-4.15 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.81 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.03 (s, 2H, benzyl. CH₂), 7.27-7.37 (m, 6H, aromat.), 7.45-7.55 (m, 2H, aromat.), 7.91-7.98 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 6.19 Hz, POCH₂CH₃), 28.7 ((CH₃)₃C), 51.8 ((CH₃)₃C), 62.5 (d, $J_{C,P}$ = 5.54 Hz, POCH₂CH₃), 77.4 (benzyl. CH₂), 82.0 (benzyl. CH₂), 126.2 (d, $J_{C,P}$ = 183.42 Hz, PC quart., aromat.), 127.1 (d, $J_{C,P}$ = 13.73 Hz, tert., aromat.), 128.3 (d, $J_{C,P}$ = 14.02 Hz, tert., aromat.), 128.7, 128.9, 129.8 (tert., aromat.), 133.0 (d, $J_{C,P}$ = 3.04 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.4, 134.5 (tert., aromat.), 135.8 (quart., aromat.), 141.4 (d, $J_{C,P}$ = 10.36 Hz, PCC quart., aromat.), 156.0 (*C*=O)

 $C_{23}H_{32}NO_6P$ [449.20]

Ber.[%]:	C 61.46	H 7.18	N 3.12
Gef.[%]:	C 61.20	H 7.23	N 3.19

{2-[(Benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester 9



Hergestellt aus 4.5 g {2-[(*N*-Benzyloxy-*N*-tert-butyloxycarbonylamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester (11) nach AAV 4

- Ausbeute: 92 %, farbloses Öl
- IR: 3244 cm^{-1} (N-H), 1240 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.31 (t, *J* = 6.93 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 3.99-4.21 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.32 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.76 (s, 2H, benzyl. CH₂), 7.25-7.41 (m, 6H, aromat.), 7.47-7.56 (m, 2H, aromat.), 7.83-7.93 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.3 (d, $J_{C,P}$ = 6.68 Hz, POCH₂CH₃), 54.6 (d, $J_{C,P}$ = 3.74, benzyl. CH₂), 62.3 (d, $J_{C,P}$ = 5.77 Hz, POCH₂CH₃), 75.9 (benzyl. CH₂), 127.3 (d, $J_{C,P}$ = 183.42 Hz, PC quart., aromat.), 127.2 (d, $J_{C,P}$ = 14.59 Hz, tert., aromat.), 127.4, 128.3, 128.4 (tert., aromat.), 132.0 (d, $J_{C,P}$ = 14.72 Hz, tert., aromat.), 132.4 (d, $J_{C,P}$ = 2.72 Hz, PCCH tert., aromat.), 133.6, 133.7 (tert., aromat.), 137.9 (quart., aromat.), 140.8 (d, $J_{C,P}$ = 11.32 Hz, PCC quart., aromat.)

 $C_{18}H_{24}NO_4P$ [349.14]

Die Substanz konnte aufgrund von rascher Zersetzung nicht analysenrein gewonnen werden.

{2-[(*N*-Benzoyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester **12a**



Hergestellt aus 1,05 g {2-[(Benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester (9) nach AAV 10

Ausbeute: 91 %, farbloses Öl

IR: 1651 cm^{-1} (C=O), 1246 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.30 (t, 6H, J = 7.34 Hz, POCH₂CH₃), 4.01-4.21 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.72 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.43 (s, 2H, benzyl. CH₂), 6.88-7.03 (m, 2H, aromat.), 7.16-7.25 (m, 3H, aromat.), 7.34-7.75 (m, 8H, aromat.), 7.91-7.99 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 6.07 Hz, POCH₂CH₃), 48.8 (benzyl. CH₂), 62.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.46 Hz, POCH₂CH₃), 77.0 (benzyl. CH₂), 123.6 (d, $J_{C,P}$ = 183.41 Hz, PC quart., aromat.), 127.4 (d, $J_{C,P}$ = 13.96 Hz, tert., aromat.), 128.3 (d, $J_{C,P}$ = 13.40 Hz, tert., aromat.), 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.9, 130.4, 131.0 (tert., aromat.), 133.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.68 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.3, 134.4 (tert., aromat.), 134.6 (quart., aromat.), 140.7 (d, $J_{C,P}$ = 8.52 Hz, PCC quart., aromat.), 170.7 (C=O)

 $C_{25}H_{28}NO_5P$ [453.17]

Ber.[%]:	C 66.22	H 6.22	N 3.09
Gef.[%]:	C 66.22	H 6.43	N 3.03

<u>{2-[(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäure diethylester **12b**</u>



Hergestellt aus 1,58 g {2-[(Benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester (9) nach AAV 10

- Ausbeute: 98 %, schwach gelbes Öl
- IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.32 (t, *J* = 6.65 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 2.19 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.02-4.22 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.84 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.32 (s, 2H, benzyl. CH₂), 7.25-7.44 (m, 7H, aromat.), 7.49-7.56 (m, 1H, aromat.), 7.88-7.97 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.3 (d, $J_{C,P}$ = 6.23 Hz, POCH₂CH₃), 20.5 (acetyl. CH₃), 47.1 (benzyl. CH₂), 62.3 (d, $J_{C,P}$ = 5.41 Hz, POCH₂CH₃), 76.6 (benzyl. CH₂), 125.9 (d, $J_{C,P}$ = 132.08 Hz, PC quart., aromat.), 126.9 (d, $J_{C,P}$ = 14.76 Hz, tert., aromat.), 128.0 (d, $J_{C,P}$ = 14.76 Hz, tert., aromat.), 128.6, 128.9, 129.3 (tert., aromat.), 132.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.84 Hz, PCCH tert., aromat.), 133.8, 133.9 (tert., aromat.), 134.3 (quart., aromat.), 140.3 (d, $J_{C,P}$ = 9.65 Hz, PCC quart., aromat.), 167.4 (C=O)

 $C_{20}H_{26}NO_5P$ [391.15]

Ber.[%]:	C 61.37	H 6.70	N 3.58
Gef.[%]:	C 61.21	H 6.69	N 3.38

{2-[(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)methyl]phenyl}phosphonsäurediethylester **12c**



Hergestellt aus 1,37 g [2-((Benzyloxyamino)methyl)phenyl]phosphonsäurediethylester (9) nach AAV 11

Ausbeute: 97 %, schwach gelbes Öl

IR: 1682 cm^{-1} (C=O), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.33 (t, *J* = 7.05 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 4.01-4.26 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.84 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.91-5.37 (m, 2H, benzyl. CH₂), 7.24-7.49 (m, 7H, aromat.), 7.50-7.60 (m, 1H, aromat.), 7.86-7.98 (m, 1H, aromat.), 8.09-8.38 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 6.85 Hz, POCH₂CH₃), 46.0 (benzyl. CH₂), 62.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.56 Hz, POCH₂CH₃), 78.0 (benzyl. CH₂), 125.4 (d, $J_{C,P}$ = 134.85 Hz, PC quart., aromat.), 127.7 (d, $J_{C,P}$ = 15.77 Hz, tert., aromat.), 129.0 (d, $J_{C,P}$ = 13.65 Hz, tert., aromat.), 129.5, 130.0 (tert., aromat.), 134.2 (d, $J_{C,P}$ = 2.99 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.1, 134.2 (tert., aromat.), 134.6 (quart., aromat.), 139.6 (d, $J_{C,P}$ = 8.52 Hz, PCC quart., aromat.), 163.6 (C=O)

 $C_{19}H_{24}NO_5P$ [377.14]

Ber.[%]:	C 60.47	H 6.41	N 3.71
Gef.[%]:	C 60.42	H 6.70	N 3.46

{2-[(*N*-Benzoyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **15a**



Hergestellt aus 1,13 g {2-[(*N*-Benzoyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurediethylester (**12a**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 41 %, farbloses Öl

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1649 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1257 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.02 (s, 18H, ((CH_3)_3C), 4.74 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.28 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.68-5.79 (m, 4H, OCH₂O), 6.90-6.98 (m, 2H, aromat.), 7.18-7.31 (m, 3H, aromat.), 7.45-7.59 (m, 5H, aromat.), 7.61-7.74 (m, 3H, aromat.), 7.79-7.88 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 26.2 ((CH_3)₃C), 38.0 ((CH_3)₃C), 47.0 (benzyl. CH_2), 75.5 (benzyl. CH_2), 81.7 (O CH_2 O), 125.1 (d, $J_{C,P}$ = 184.87 Hz, PC quart., aromat.), 127.1 (d, $J_{C,P}$ = 14.88 Hz, tert., aromat.), 127.2 (d, $J_{C,P}$ = 14.41 Hz, tert., aromat.), 127.6, 128.0, 128.1, 128.6, 129.2, 130.4, 131.2, 133.3 (tert., aromat.), 133.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.56 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.1 (quart., aromat.), 140.7 (d, $J_{C,P}$ = 11.00 Hz, PCC quart., aromat.), 169.4 (C=O, Hydroxamat), 176.7 (C=O, Acylal)

 $C_{33}H_{40}NO_9P$ [625.24]

Ber.[%]:	C 63.35	H 6.44	N 2.24
Gef.[%]:	C 63.05	H 6.56	N 2.29





Hergestellt aus 1.17 g {2-[(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurediethylester (**12b**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 37 %, farbloses Öl
- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.02 (s, 18H, ((CH_3)_3C), 2.15 (s, 3H, acetyl. CH_3), 4.90 (s, 2H, benzyl. CH_2), 5.12 (s, 2H, benzyl. CH_2), 5.66-5.80 (m, 4H, OCH_2O), 7.21-7.30 (m, 1H, aromat.), 7.32-7.50 (m, 6H, aromat.), 7.60-7.67 (m, 1H, aromat.), 7.75-7.86 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. CH₃), 26.6 ((CH₃)₃C), 38.5 ((CH₃)₃C), 46.6 (benzyl. CH₂), 76.0 (benzyl. CH₂), 82.2 (d, $J_{C,P}$ = 6.04 Hz, OCH₂O), 125.4 (d, $J_{C,P}$ = 185.87 Hz, PC quart., aromat.), 127.4 (d, $J_{C,P}$ = 14.69 Hz, tert., aromat.), 127.6 (d, $J_{C,P}$ = 14.70 Hz, tert., aromat.), 128.8, 129.2, 129.9, 133.5, 133.6 (tert., aromat.), 133.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.88 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.7 (quart., aromat.), 140.7 (d, $J_{C,P}$ = 10.30 Hz, PCC quart., aromat.), 171.7 (C=O, Hydroxamat), 176.7 (C=O, Acylal)

 $C_{28}H_{38}NO_9P$ [563.23]

Ber.[%]:	C 59.67	H 6.80	N 2.49
Gef.[%]:	C 59.53	H 6.68	N 2.51

{2-[(*N*-Formyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **15**c



Hergestellt aus 1.32 g {2-[(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurediethylester (**12c**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 33 %, farbloses Öl
- IR: 1751 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1680 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.02 (s, 18H, ((CH₃)₃C), 4.91 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.02 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.62-5.82 (m, 4H, OCH₂O), 7.23-7.57 (m, 7H, aromat.), 7.60-7.89 (m, 2H, aromat.), 8.09-8.51 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 27.1 ((CH₃)₃C), 39.1 ((CH₃)₃C), 45.6 (benzyl. CH₂), 77.1 (benzyl. CH₂), 82.2 (OCH₂O), 124.6 (d, $J_{C,P}$ = 135.32 Hz, PC quart., aromat.), 127.7 (d, $J_{C,P}$ = 15.12 Hz, tert., aromat.), 129.1, 129.5, 130.1 (tert., aromat.), 133.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.97 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.1 (d, $J_{C,P}$ = 10.84 Hz, tert., aromat), 134.7 (quart., aromat.), 139.8 (d, $J_{C,P}$ = 10.92 Hz, PCC quart., aromat.), 163.5 (C=O, Hydroxamat), 177.2 (C=O, Acylal)

 $C_{27}H_{36}NO_9P$ [549.21]

Ber.[%]:	C 59.01	H 6.60	N 2.55
Gef.[%]:	C 58.79	H 6.77	N 2.37





Hergestellt aus 0,32 g {2-[(*N*-Benzoyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**15a**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 86 %, gelbes Öl
- IR: 3361 cm⁻¹ (O-H), 1751 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1649 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1257 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.02-1.09 (m, 18H, ((CH₃)₃C), 4.72 (d, J = 6.37 Hz, 1.4H, benzyl. CH₂), 5.43 (s, 0.6H, benzyl. CH₂), 5.64-5.79 (m, 4H, OCH₂O), 7.38-7.95 (m, 9H, aromat.), 8.98 (t, 0.7H, J = 5.90 Hz, OH), 10.2 (s, 0.3H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 27.1 ((CH₃)₃C), 39.1 ((CH₃)₃C), 42.7, 42.8 (2d, $J_{C,P}$ = 4.50 Hz, benzyl. CH₂), 82.3 (OCH₂O), 126.2 (d, $J_{C,P}$ = 187.32 Hz, PC quart., aromat.), 127.6 (tert. aromat.), 127.9 (d, $J_{C,P}$ = 14.97 Hz, tert., aromat.), 128.8, 131.8 (tert., aromat.), 132.6 (d, $J_{C,P}$ = 15.19 Hz, tert., aromat.), 133.7, 133.8, 134.1 (tert., aromat.), 134.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.32 Hz, PCCH tert., aromat.), 134.6 (quart., aromat.), 142.9 (d, $J_{C,P}$ = 10.92 Hz, PCC quart., aromat.), 167.2 (C=O, Hydroxamat), 177.4 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{26}H_{34}NO_{9}P$ MW: 535.54 $[M+H]^{+}$ ber. 536.2051 $[M+H]^{+}$ gef. 536.2043

{2-[(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **16b**



Hergestellt aus 0,3 g {2-[(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**15b**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 79 %, farbloses Öl
- IR: 3209 cm^{-1} (O-H), 1757 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1637 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.01-1.09 (m, 18H, ((CH₃)₃C), 1.95 (m, 0.4H, acetyl. CH₃), 2.14 (m, 2.6H, acetyl. CH₃), 4.49-4.64 (m, 0.2H, benzyl. CH₂), 4.86-5.08 (m, 1.8H, benzyl. CH₂), 5.62-5.81 (m, 4H OCH₂O), 7.25-7.51 (m, 2H, aromat.), 7.62-7.87 (m, 2H, aromat.), 10.06 (s, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. *C*H₃), 26.7 ((*C*H₃)₃C), 38.5 ((*C*H₃)₃C), 49.8 (benzyl. *C*H₂), 82.0 (OCH₂O), 125.2 (d, $J_{C,P}$ = 184.58 Hz, PC quart., aromat.), 127.1 (d, $J_{C,P}$ = 15.86 Hz, tert., aromat.), 127.3 (d, $J_{C,P}$ = 14.09 Hz, tert., aromat.), 133.5, 133.6 (tert., aromat.), 133.7 (d, $J_{C,P}$ = 2.35 Hz, PCCH tert., aromat.), 140.7 ($J_{C,P}$ = 10.57 Hz, PCC quart., aromat.), 171.5 (*C*=O, Hydroxamat), 176.3 (*C*=O, Acylal)

 $C_{21}H_{32}NO_9P$ [473.18]

Ber.[%]:	C 53.27	H 6.81	N 2.96
Gef.[%]:	C 53.65	H 7.20	N 2.82

{2-[(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)methyl]phenyl}phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **16c**



Hergestellt aus 0,25 g {2-[(*N*-Formyl-*N*-benzyloxyamino)methyl]phenyl}-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**15c**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 81 %, gelbes Öl
- IR: 3220 cm^{-1} (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1674 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1255 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 0.99-1.07 (m, 18H, ((CH₃)₃C), 4.55 (m, 0.25H, benzyl. CH₂), 4.92 (m, 1.75H, benzyl. CH₂), 5.64-5.79 (m, 4H, OCH₂O), 7.30-7.52 (m, 2H, aromat.), 7.62-7.85 (m, 2H, aromat.), 8.10-8.22 (m, 0.45H, formyl.), 8.39-8.52 (m, 0.55H, formyl.), 9.83 (s, 0.45H, OH), 10.30 (s, 0.55 H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 26.7 ((CH₃)₃C), 38.5 ((CH₃)₃C), 48.4 (benzyl. CH₂), 82.1 (OCH₂O), 125.4 (d, $J_{C,P}$ = 186.65 Hz, PC quart., aromat.), 127.4 (d, $J_{C,P}$ = 13.34 Hz, tert., aromat.), 133.5 (d, $J_{C,P}$ = 13.44 Hz, tert., aromat.), 133.6 (tert., aromat.), 133.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.49 Hz, PCCH tert., aromat.), 158.6, 161.7, 162.9 (C=O, Hydroxamat), 176.4 (C=O, Acylal)

 $C_{20}H_{30}NO_9P$ [459.44]

Ber.[%]:	C 52.29	H 6.58	N 3.05
Gef.[%]:	C 52.11	H 6.87	N 2.82
trans-[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl)phosphonsäurediethylester 17a-I



Hergestellt aus 3,2 g (3-Oxocyclohexyl)phosphonsäurediethylester (18a) nach AAV 7

Ausbeute: 89% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 54% **17a-I**, blassgelbes Öl

IR: 3234 cm^{-1} (N-H), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.21 (t, J = 7.12 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.26-2.21 (m, 9H, *Cyclohexan*), 3.11-3.23 (m, 1H, NCH), 3.90-4.04 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.61 (s, 2H, PhCH₂O), 6.58 (d, J = 5.43 Hz, 1H, NH), 7.22-7.37 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.75 Hz, POCH₂CH₃), 20.3 (d, $J_{C,P}$ = 14.37 Hz, CH₂), 25.6 (d, $J_{C,P}$ = 4.07 Hz, CH₂), 27.5 (d, $J_{C,P}$ = 3.59 Hz, CH₂), 27.6 (CH₂), 29.3 (d, $J_{C,P}$ = 142.94 Hz, PCH), 53.5 (d, $J_{C,P}$ = 12.69 Hz, NCH), 61.2 (d, $J_{C,P}$ = 6.46 Hz, POCH₂CH₃), 76.1 (PhCH₂O), 127.8, 128.4, 128.5 (tert., aromat.), 138.7 (quart., aromat.)
- ³¹P-NMR: (202 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 34.9
- $C_{17}H_{28}NO_4P$ [341.39]

Ber. [%]:	C 59.81	H 8.27	N 4.10
Gef. [%]:	C 59.53	H 8.39	N 3.86

cis-[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester 17a-II



Hergestellt aus 3,2 g (3-Oxocyclohexyl)phosphonsäurediethylester (18a) nach AAV 7

Ausbeute: 89% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 46% **17a-II**, blassgelbes Öl, blassgelbes Öl

IR: 3234 cm^{-1} (N-H), 1240 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 0.85-1.15 (m, 4H, *Cyclohexan*), 1.22 (t, J = 7.12 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.70-2.15 (m, 5H, *Cyclohexan*), 2.70-2.83 (m, 1H, NCH), 3.85-4.05 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.59 (s, 2H, PhCH₂O), 6.49 (d, J = 5.85 Hz, 1H, NH), 7.11-7.50 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.70 Hz, POCH₂CH₃), 24.4 (d, $J_{C,P}$ = 17.77 Hz, CH₂), 25.6 (d, $J_{C,P}$ = 4.22 Hz, CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (d, $J_{C,P}$ = 4.03 Hz, CH₂), 33.5 (d, $J_{C,P}$ = 142.76 Hz, PCH), 58.7 (d, $J_{C,P}$ = 18.35 Hz, NCH), 61.3 (d, $J_{C,P}$ = 6.40 Hz, POCH₂CH₃), 76.2 (PhCH₂O), 127.4, 128.3, 128.5 (tert., aromat.), 138.8 (quart., aromat.)
- ³¹P-NMR: (202 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 32.9
- $C_{17}H_{28}NO_4P$ [341.39]
- Ber. [%]: C 59.81 H 8.27 N 4.10 Gef. [%]: C 59.41 H 8.34 N 3.85

[3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester 17b-I



Hergestellt aus 5,6 g (1-Methyl-3-oxocyclohexyl)phosphonsäurediethylester (18b) nach AAV 7^*

Ausbeute: 80% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 90% **17b-I**, gelbes Öl

IR: 3234 cm^{-1} (N-H), 1227 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 0.97-1.14 (m, 3H, *Cyclohexan*), 1.18 (d, *J* = 14.62 Hz, 3H, PCCH₃), 1.30, 1.31 (2t, *J* = 6.97 Hz, *J* = 7.07 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.56-1.68 (m, 1H, *Cyclohexan*), 1.80-1.91 (m, 2H, *Cyclohexan*), 1.99-2.12 (m, 1H, *Cyclohexan*), 2.22-2.34 (m, 1H, *Cyclohexan*), 3.45-3.55 (m, 1H, NCH), 4.03-4.19 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.70 (s, 2H, PhCH₂O), 5.35 (bs, 1H, NH), 7.27-7.40 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.27 Hz, POCH₂CH₃), 20.8 (d, $J_{C,P}$ = 1.55 Hz, CH₂), 26.7 (d, $J_{C,P}$ = 3.01 Hz, PCCH₃), 29.3 (CH₂), 34.0 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.5 (d, $J_{C,P}$ = 139.15 Hz, PC), 55.1 (NCH), 61.3, 61.5 (2d, $J_{C,P}$ = 6.91 Hz, $J_{C,P}$ = 7.14 Hz, POCH₂CH₃), 76.1 (PhCH₂O), 127.7, 128.3, 128.4 (tert., aromat.), 138.8 (quart., aromat.)
- HRFAB-MS $C_{18}H_{30}NO_4P$ MW: 355.42 $[M+H]^+$ ber. 356.1990 $[M+H]^+$ gef. 356.1994

^{*} Reaktionszeit Oximbildung: 10h

[3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester 17c (Diastereomerengemisch)



Hergestellt aus 3,5 g (1-Methyl-3-oxocyclopentyl) phosphonsäurediethylester (18c) nach AAV 7

Ausbeute: 87 % Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), gelbes Öl

IR: 3234 cm^{-1} (N-H), 1226 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 Hz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.09-1.23 (m, 9H, CH₃), 1.26-2.19 (m, 6H, *Cyclopentan*), 3.42-3.51 (m, 0.6H, NCH), 3.51-3.60 (m, 0.4H, NCH), 3.92-4.07 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.61 (s, 2H, PhCH₂O), 6.52 (2d, J = 5.49 Hz, J = 6.62 Hz, 1H, *NH*), 7.20-7.41 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.24 Hz, POCH₂CH₃), 23.1, 24.4 (2d, $J_{C,P}$ = 1.68 Hz, $J_{C,P}$ = 1.40 Hz, PCCH₃), 29.2 (d, $J_{C,P}$ = 8.93 Hz, CH₂), 29.8 (d, $J_{C,P}$ = 7.02 Hz, CH₂), 33.0 (CH₂), 33.7 (CH₂), 37.0 (CH₂), 39.7, 39.8 (2d, $J_{C,P}$ = 146.88 Hz, $J_{C,P}$ = 143.67 Hz, PC), 60.7, 62.1 (2d, $J_{C,P}$ = 11.35 Hz, $J_{C,P}$ = 7.66 Hz, NCH), 61.5-61.7 (m, POCH₂CH₃), 75.7, 75.9 (2s, PhCH₂O), 127.7, 127.8, 128.3, 128.5 (tert., aromat.), 138.8 (quart., aromat.)

 $C_{17}H_{28}NO_4P$ [341.39]

Ber. [%]:	C 59.81	H 8.27	N 4.10
Gef. [%]:	C 59.41	H 8.22	N 3.93

[2-(Benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurediethylester 17d-II



Hergestellt aus 7,02 g (2-Oxocyclopentylmethyl)phosphonsäurediethylester (18d) nach AAV 7

- Ausbeute: 67% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 70% **17d-II**, gelbes Öl
- IR: 3234 cm^{-1} (N-H), 1240 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.20 (t, J = 7.08 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.31-2.14 (m, 9H, CH, CH₂), 2.93-3.10 (m, 1H, NCH), 3.86-4.05 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.61 (s, 2H, PhCH₂O), 6.62 (d, J = 5.66 Hz, 1H, NH), 7.18-7.44 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.6 (d, $J_{C,P}$ = 5.86 Hz, POCH₂CH₃), 23.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (d, $J_{C,P}$ = 138.37 Hz, PCH₂), 32.0 (d, $J_{C,P}$ = 4.85 Hz, CH₂), 37.3 (d, $J_{C,P}$ = 4.34 Hz, PCH₂CH), 61.0, 61.1 (2d, $J_{C,P}$ = 6.36 Hz, $J_{C,P}$ = 6.46 Hz, POCH₂CH₃), 67.9 (d, $J_{C,P}$ = 16.46 Hz, NCH), 75.9 (PhCH₂O), 127.6, 128.4, 128.5 (tert., aromat.), 138.7 (quart., aromat.)

 $C_{17}H_{28}NO_4P$ [341.39]

Ber. [%]:	C 59.81	H 8.27	N 4.10
Gef. [%]:	C 59.82	H 8.21	N 4.43

trans-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester **19a-I**



Hergestellt aus 1,6 g *trans-*[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester (**17a-I**) nach **AAV 11**

Ausbeute: 92 %, gelbes Öl

IR: 1681 cm^{-1} (C=O), 1242 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.23 (2t, J = 7.07 Hz, J = 7.07 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.46-2.32 (m, 9H, *Cyclohexan*), 3.90-4.10 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.15-4.47 (m, 1H, NCH), 4.93 (s, 2H, PhCH₂O), 7.29-7.51 (m, 5H, aromat.), 8.08-8.36 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.30 Hz, POCH₂CH₃), 21.6 (d, $J_{C,P}$ = 4.61 Hz, CH₂), 24.2 (d, $J_{C,P}$ = 2.91 Hz, CH₂), 28.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.7 (d, $J_{C,P}$ = 138.35 Hz, PCH), 53.6 (NCH), 61.5 (d, $J_{C,P}$ = 6.62 Hz, POCH₂CH₃), 74.8 (PhCH₂O), 128.8, 129.1, 129.6 (tert., aromat.), 135.3 (quart., aromat.), 163.4 (C=O)

 $C_{18}H_{28}NO_5P$ [369.40]

Ber. [%]:	C 58.53	H 7.64	N 3.79
Gef. [%]:	C 58.62	H 7.73	N 3.82

cis-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]phosphonsäure diethylester **19a-II**



Hergestellt aus 1,4 g *cis*-[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester (**17a-II**) nach **AAV 11**

Ausbeute: 99 %, gelbes Öl

IR: 1680 cm^{-1} (C=O), 1240 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.23 (t, J = 7.13 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.27-2.04 (m, 9H, *Cyclohexan*), 3.60-3.90 (m, 1H, NCH), 3.93-4.08 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.93 (s, 2H, PhCH₂O), 7.34-7.48 (m, 5H, aromat.), 8.04-8.41 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.55 Hz, POCH₂CH₃), 24.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.55 Hz, CH₂), 24.8 (d, $J_{C,P}$ = 8.95 Hz, CH₂), 29.1 (d, $J_{C,P}$ = 17.75 Hz, CH₂), 30.4 (CH₂), 33.9 (d, $J_{C,P}$ = 143.91 Hz, PCH), 57.9 (NCH), 61.5 (d, $J_{C,P}$ = 6.55 Hz, POCH₂CH₃), 77.5 (PhCH₂O), 128.8, 129.0, 129.6 (tert., aromat.), 134.9 (quart., aromat.), 158.8 (*C*=O)

 $C_{18}H_{28}NO_5P$ [369.40]

Ber. [%]:	C 58.53	H 7.64	N 3.79
Gef. [%]:	C 58.46	H 7.76	N 3.86

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester **19b-I**



Hergestellt aus 1,42 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester (17b-I) nach AAV 11

Ausbeute: 99 %, blassgelbes Öl

IR: 1680 cm^{-1} (C=O), 1215 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.07 (d, J = 14.11 Hz, 3H, PCC H_3), 1.12-1.20 (m, 1H, Cyclohexan), 1.24 (2t, J = 7.06 Hz, J = 6.93 Hz, 6H, POCH₂C H_3), 1.38-1.66 (m, 3H, Cyclohexan), 1.72-2.00 (m, 4H, Cyclohexan), 3.90-4.12 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.14-4.82 (m, 1H, NCH), 4.92 (s, 2H, PhCH₂O), 7.21-7.51 (m, 5H, aromat.), 7.96-8.47 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7, 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 4.90 Hz, $J_{C,P}$ = 5.16 Hz, POCH₂CH₃), 21.9 (CH₂), 26.9 (d, $J_{C,P}$ = 2.19 Hz, PCCH₃), 33.5 (CH₂), 36.1 (d, $J_{C,P}$ = 139.03 Hz, PC), 52.7 (NCH), 61.6, 61.7 (2d, $J_{C,P}$ = 7.23 Hz, $J_{C,P}$ = 7.24 Hz, POCH₂CH₃), 77.4 (PhCH₂O), 128.8, 129.0, 129.7 (tert., aromat.), 135.4 (quart., aromat.), 164.5 (C=O, Hydroxamat)

 $C_{19}H_{30}NO_5P$ [383.43]

Ber. [%]:	C 59.52	H 7.89	N 3.65
Gef. [%]:	C 59.42	H 8.09	N 3.45

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester **19c-I**



Hergestellt aus 3,4 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (17c) nach AAV 11

Ausbeute: 96% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 52% **19c-I**, blassgelbes Öl

IR: 1679 cm^{-1} (C=O), 1230 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.10-1.25 (m, 9H, CH₃), 1.32-1.47 (m, 1H, Cyclopentan), 1.58-1.69 (m, 1H, Cyclopentan), 1.77-2.28 (m, 4H, Cyclopentan), 3.90-4.10 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.33-4.74 (m, 1H, NCH), 4.96 (s, 2H, PhCH₂O), 7.26-7.51 (m, 5H, aromat.), 7.96-8.50 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.57 Hz, POCH₂CH₃), 23.0 (PCCH₃), 28.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 38.6 (d, $J_{C,P}$ = 141.13 Hz, PC), 59.3 (NCH), 61.8 (2d, $J_{C,P}$ = 7.35 Hz, POCH₂CH₃), 76.8 (PhCH₂O), 128.8, 129.1, 129.5 (tert., aromat.), 135.3 (quart., aromat.), 164.9 (C=O)

C₁₈H₂₈NO₅P [369.40]

Ber. [%]:	C 58.53	H 7.64	N 3.79
Gef. [%]:	C 58.23	H 7.82	N 3.61

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester **19c-II**



Hergestellt aus 3,14 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (17c) nach AAV 11

Ausbeute: 96% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 48% **19c-II**, blassgelbes Öl

IR: 1680 cm^{-1} (C=O), 1230 cm $^{-1}$ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15-1.27 (m, 9H, CH₃), 1.43-1.59 (m, 2H, Cyclopentan), 1.81-2.03 (m, 3H, Cyclopentan), 2.16-2.31 (m, 1H, Cyclopentan), 3.98-4.08 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.20-4.57 (m, 1H, NCH), 4.97 (s, 2H, PhCH₂O), 7.24-7.49 (m, 5H, aromat.), 8.04-8.41 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.17 Hz, POCH₂CH₃), 25.2 (PCCH₃), 27.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 37.5 (CH₂), 38.6 (d, $J_{C,P}$ = 130.88 Hz, PC), 59.5 (NCH), 61.9 (2d, $J_{C,P}$ = 7.58 Hz, $J_{C,P}$ = 7.32 Hz, POCH₂CH₃), 77.5 (PhCH₂O), 128.8, 129.1, 129.7 (tert., aromat.), 135.4 (quart., aromat.), 163.8 (C=O)

 $\begin{array}{ll} \text{HRFAB-MS} & C_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P} \\ & \text{MW: } 369.40 \\ & \left[\text{M}\text{+}\text{H}\right]^{+} \text{ ber. } 370.1785 \\ & \left[\text{M}\text{+}\text{H}\right]^{+} \text{ gef. } 370.1778 \end{array}$





Hergestellt aus 0,68 g [2-(Benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurediethylester (17d-II) nach AAV 11

- Ausbeute: 88 %, gelbes Öl
- IR: 1680 cm^{-1} (C=O), 1240 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.19, 1.20 (2t, J = 6.83 Hz, J = 7.15 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.25-2.07 (m, 8H, CH₂), 2.10-2.42 (m, 1H, PCH₂CH), 3.60-4.29 (m, 5H, POCH₂CH₃ überlappend mit NCH), 4.84-5.12 (m, 2H, PhCH₂O), 7.22-7.52 (m, 5H, aromat.), 7.96-8.66 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.6 (d, $J_{C,P}$ = 5.73 Hz, POCH₂CH₃), 21.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 27.0 (d, $J_{C,P}$ = 139.05 Hz, PCH₂), 30.5 (CH₂), 35.9 (d, $J_{C,P}$ = 3.87 Hz, PCH₂CH), 61.2-61.4 (m, POCH₂CH₃), 69.9 (NCH), 77.3 (PhCH₂O), 128.8, 129.1, 129.4 (tert., aromat.), 135.4 (quart., aromat.), 159.3 (C=O)

 $C_{18}H_{28}NO_5P$ [369.40]

Ber. [%]:	C 58.53	H 7.64	N 3.79
Gef. [%]:	C 58.25	Н 7.73	N 3.61

trans-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester **20a-I**



Hergestellt aus 1,2 g *trans*-[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester (17a-I) nach AAV 10

Ausbeute: 85 %, blassgelbes Öl

IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1236 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.25 (t, J = 6.74 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.30-2.06 (m, 8H, *Cyclohexan*), 2.10 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.21-2.35 (m, 1H, PCH), 3.93-4.11 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.53-4.66 (m, 1H, NCH), 4.90 (s, 2H, PhCH₂O), 7.27-7.50 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.6 (d, $J_{C,P}$ = 3.23 Hz, POCH₂CH₃), 21.5 (acetyl. CH₃), 22.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.22 Hz, CH₂), 24.4 (d, $J_{C,P}$ = 2.63 Hz, CH₂), 28.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.0 (d, $J_{C,P}$ = 112.8 Hz, PCH), 54.3 (NCH), 61.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.76 Hz, POCH₂CH₃), 78.7 (PhCH₂O), 128.7, 128.8, 128.9 (tert., aromat.), 134.8 (quart., aromat.), 172.0 (C=O)

C₁₉H₃₀NO₅P [383.43]

Ber. [%]:	C 59.52	H 7.89	N 3.65
Gef. [%]:	C 59.18	H 7.96	N 3.66

cis-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäure diethylester **20a-II**



Hergestellt aus 1,2 g *cis*-[3-(Benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurediethylester (**17a-II**) nach **AAV 10**

Ausbeute: 88 %, blassgelbes Öl

IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1240 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.22 (t, J = 6.39 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.29-2.03 (m, 9H, *Cyclohexan*), 2.10 (s, 3H, acetyl. CH₃), 3.86-4.06 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.07-4.20 (m, 1H, NCH), 4.85-4.95 (m, 2H, PhCH₂O), 7.35-7.51 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.5 (d, $J_{C,P}$ = 3.54 Hz, POCH₂CH₃), 20.8 (acetyl. CH₃), 21.3 (CH₂), 24.8 (d, $J_{C,P}$ = 3.43 Hz, CH₂), 25.4 (d, $J_{C,P}$ = 12.63 Hz, CH₂), 29.3 (CH₂), 35.2 (d, $J_{C,P}$ = 115.95 Hz, PCH), 57.0 (NCH), 61.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.75 Hz, POCH₂CH₃), 79.4 (PhCH₂O), 128.7, 128.9 (tert., aromat.), 134.6 (quart., aromat.), 174.0 (C=O)

C₁₉H₃₀NO₅P [383.43]

Ber. [%]:	C 59.52	H 7.89	N 3.65
Gef. [%]:	C 59.07	H 7.92	N 3.54

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester **20b-I**



Hergestellt aus 2,15 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester (17b-I) nach AAV 10

Ausbeute: 77 %, weißes Pulver

Smp.: 60.5 °C

IR: 1668 cm^{-1} (C=O, Hydroxamat), 1223 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.07 (d, J = 14.15 Hz, 3H, PCCH₃), 1.11-1.20 (m, 1H, *Cyclohexan*), 1.24 (2t, J = 7.05 Hz, J = 7.04 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.36-1.65 (m, 3H, *Cyclohexan*), 1.76-2.02 (m, 4H, *Cyclohexan*), 2.08 (s, 3H, acetyl. CH₃), 3.97-4.11 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.64-4.82 (m, 1H, NCH), 4.84-4.94 (m, 2H, PhCH₂O), 7.34-7.48 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7-16.8 (m, POCH₂CH₃), 21.6 (acetyl. CH₃), 22.0 (CH₂), 27.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.51 Hz, PCCH₃), 28.9 (CH₂), 33.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 36.3 (d, $J_{C,P}$ = 138.72 Hz, PC), 53.9 (NCH), 61.6, 61.7 (2d, $J_{C,P}$ = 7.09 Hz, POCH₂CH₃), 78.7 (PhCH₂O), 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.4 (quart., aromat.), 170.8 (C=O)

C₂₀H₃₂NO₅P [397.46]

Ber. [%]:	C 60.44	H 8.12	N 3.52
Gef. [%]:	C 60.34	H 8.16	N 3.38

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester **20c-I**



Hergestellt aus 4,11 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (17c) nach AAV 10

- Ausbeute: 82% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 54% **20c-I**, gelbes Öl
- IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1236 cm $^{-1}$ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13-1.22 (m, 9H, CH₃), 1.32-1.47 (m, 1H, Cyclopentan), 1.58-1.70 (m, 1H, Cyclopentan), 1.79-2.02 (m, 2H, Cyclopentan), 2.05-2.28 (m, 5H, acetyl. CH₃ überlappend mit Cyclopentan), 3.94-4.06 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.65-4.78 (m 1H, NCH), 4.91 (s, 2H, PhCH₂O), 7.34-7.50 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.05 Hz, POCH₂CH₃), 21.4 (acetyl. CH₃), 23.2 (PCCH₃), 28.2 (d, $J_{C,P}$ = 6.67 Hz, CH₂), 32.7 (CH₂), 36.2 (CH₂), 37.0 (d, $J_{C,P}$ = 146.45 Hz, PC), 57.8 (NCH), 61.8 (d, $J_{C,P}$ = 7.07 Hz, POCH₂CH₃), 78.5 (PhCH₂O), 128.8, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.1 (quart., aromat.)
- HRFAB-MS $C_{19}H_{30}NO_5P$ MW: 383.43 $[M+H]^+$ ber. 384.1940 $[M+H]^+$ gef. 384.1957

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester **20c-II**



Hergestellt aus 4,11 g [3-(Benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (17c) nach AAV 10

Ausbeute: 82% Gesamtausbeute (Diastereomerengemisch), davon nach Trennung 46% **20c-II**, gelbes Öl

IR: 1670 cm^{-1} (C=O), 1230 cm $^{-1}$ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15-1.28 (m, 9H, C H_3), 1.43-1.58 (m, 2H, Cyclopentan), 1.81-2.01 (m, 3H, Cyclopentan), 2.10 (s, 3H, acetyl. C H_3), 2.16-2.32 (m, 1H, Cyclopentan), 3.98-4.08 (m, 4H, POC H_2 CH₃), 4.55-4.67 (m, 1H, NCH), 4.92 (s, 2H, PhC H_2 O), 7.35-7.47 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.43 Hz, POCH₂CH₃), 21.5 (acetyl. CH₃), 24.4 (PCCH₃), 27.2 (d, $J_{C,P}$ = 7.28 Hz, CH₂), 32.5 (d, $J_{C,P}$ = 1.30 Hz, CH₂), 37.0 (CH₂), 38.4 (d, $J_{C,P}$ = 146.71 Hz, PC), 65.3 (NCH), 61.7-61.9 (m, POCH₂CH₃), 78.6 (PhCH₂O), 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.2 (quart., aromat.)

HRFAB-MS $C_{19}H_{30}NO_5P$ MW: 383.43 $[M+H]^+$ ber. 384.1940 $[M+H]^+$ gef. 384.1978





Hergestellt aus 0,69 g [2-(Benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurediethylester (17d-II) nach AAV 10

Ausbeute: 79 %, gelbes Öl

IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1246 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.18, 1.19 (2t, J = 6.96 Hz, J = 6.84 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.25-2.08 (m, 8H, CH₂), 2.15 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.25-2.43 (m, 1H, PCH₂CH), 3.85-4.06 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.10-4.33 (m, 1H, NCH), 4.82-5.02 (m, 2H, PhCH₂O), 7.25-7.51 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 16.6 (d, $J_{C,P}$ = 5.87 Hz, POCH₂CH₃), 21.6 (acetyl. CH₃), 21.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.2 (d, $J_{C,P}$ = 139.90 Hz, PCH₂), 30.3 (CH₂), 35.8 (d, $J_{C,P}$ = 4.26 Hz, PCH₂CH), 61.1-61.3 (m, POCH₂CH₃), 64.7 (NCH), 78.4 (PhCH₂O), 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.2 (quart., aromat.)

 $C_{19}H_{30}NO_5P$ [383.43]

Ber. [%]:	C 59.52	H 7.89	N 3.65
Gef. [%]:	C 59.55	H 7.96	N 3.57

trans-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **21a-I**



Hergestellt aus 1,1 g *trans*-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]-phosphonsäurediethylester (**19a-I**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	31 %, farbloses Öl
IR:	1755 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1682 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.23 (2s, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.66- 2.45 (m, 9H, <i>Cyclohexan</i>), 4.07-4.59 (m, 1H, NCH), 4.96 (s, 2H, PhCH ₂ O), 5.59-5.80 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.32-7.49 (m, 5H, aromat.), 8.07-8.28 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 21.9 (d, $J_{C,P}$ = 4.81 Hz, CH_2), 24.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.18 Hz, CH_2), 27.3 (C(CH_3) ₃), 28.7 (d, $J_{C,P}$ = 4.06 Hz, CH_2), 30.1 (CH_2), 32.5 (d, $J_{C,P}$ = 137.88 Hz, PCH), 39.2 ($C(CH_3)_3$), 54.2 (NCH), 77.7 (PhCH ₂ O), 81.9 (OCH ₂ O), 129.1, 129.4, 129.8 (tert., aromat.), 135.1 (quart., aromat.), 163.2 (C =O, Hydroxamat), 177.3 (2s, C =O, Acylal)
HRFAB-MS	C ₂₆ H ₄₀ NO ₉ P MW: 541.58 [M+H] ⁺ ber. 542.2519 [M+H] ⁺ gef. 542.2485

cis-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **21a-II**



Hergestellt aus 1,1 g *cis*-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]-phosphonsäurediethylester **19a-II** nach **AAV 12**

Ausbeute:	37 %, farbloses Ċ)1

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1683 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.56-2.13 (m, 9H, *Cyclohexan*), 3.92-4.33 (m, 1H, NCH), 4.74-5.09 (m, 2H, PhCH₂O), 5.53-5.80 (m, 4H, OCH₂O), 7.39 (s, 5H, aromat.), 7.95-8.32 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 24.6 (d, $J_{C,P}$ = 4.68 Hz, CH_2), 25.4 (d, $J_{C,P}$ = 18.50 Hz, CH_2), 27.3 (C(CH_3)₃), 35.7 (d, $J_{C,P}$ = 144.65 Hz, PCH), 36.1 (CH_2), 39.2 ($C(CH_3)_3$), 55.2 (NCH), 77.0 (Ph CH_2 O), 80.4 (OCH_2 O), 129.2, 129.5, 129.8 (tert., aromat.), 135.2 (quart., aromat.), 162.3 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)
- HRFAB-MS $C_{26}H_{40}NO_9P$ MW: 541.58 $[M+H]^+$ ber. 542.2519 $[M+H]^+$ gef. 542.2422

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **21b-I**



Hergestellt aus 0,77 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester (**19b-I**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	35 %, farbloses Öl
IR:	1755 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1682 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1239 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.04-1.10 (m, 3H, PCC H_3), 1.17, 1.18 (2s, 18H, C(C H_3) ₃), 1.22-2.09 (m, 8H, <i>Cyclohexan</i>), 4.10-4.74 (m, 1H, NC H), 4.92 (s, 2H, PhC H_2 O), 5.55-5.73 (m, 4H, OC H_2 O), 7.28-7.49 (m, 5H, aromat.), 8.00-8.43 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 22.2 (<i>C</i> H ₂), 26.8 (PCCH ₃), 27.3 (C(<i>C</i> H ₃) ₃), 30.1 (<i>C</i> H ₂), 30.7 (<i>C</i> H ₂), 33.6 (<i>C</i> H ₂), 37.1 (d, <i>J</i> _{C,P} = 136.75 Hz, PCH), 39.1 (<i>C</i> (CH ₃) ₃), 55.6 (NCH), 78.4 (PhCH ₂ O), 81.8 (2d, <i>J</i> _{C,P} = 7.16 Hz, OCH ₂ O), 129.0, 129.3, 129.8 (tert., aromat.), 135.3 (quart., aromat.), 159.1 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 177.2, 177.3 (<i>C</i> =O, Acylal)

 $C_{28}H_{44}NO_9P$ [555.61]

Ber. [%]:	C 58.37	H 7.62	N 2.52
Gef. [%]:	C 58.23	H 7.59	N 2.47





Hergestellt aus 1,66 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (**19c-I**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 42 %, hellgelbes Öl
- IR: 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1681 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1250 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22, 1.23 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.28 (d, J = 18.43 Hz, 3H, CH₃), 1.40-1.54 (m, 1H, Cyclopentan), 1.67-1.83 (m, 1H, Cyclopentan), 1.97-2.11 (m, 2H, Cyclopentan), 2.23-2.48 (m, 2H, Cyclopentan), 4.51-4.86 (m, 1H, NCH), 4.95 (s, 2H, PhCH₂O), 5.61-5.76 (m, 4H, OCH₂O), 7.29-7.52 (m, 5H, aromat.), 8.18 (s, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 23.9 (PCCH₃), 27.3 (C(CH₃)₃), 28.1 (d, $J_{C,P}$ = 4.58 Hz, CH₂), 32.7 (CH₂), 37.6 (d, $J_{C,P}$ = 7.14 Hz, CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 39.4 (d, $J_{C,P}$ = 146.62 Hz, PC), 59.3 (NCH), 77.2 (PhCH₂O), 81.6 (2d, $J_{C,P}$ = 7.17 Hz, OCH₂O), 129.1, 129.5, 129.8 (tert., aromat.), 134.5 (quart., aromat.), 164.9 (C=O, Hydroxamat), 176.8 (C=O, Acylal)

 $C_{26}H_{40}NO_9P$ [541.58]

Ber. [%]:	C 57.66	H 7.44	N 2.59
Gef. [%]:	C 57.31	H 7.61	N 2.58

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **21c-II**



Hergestellt aus 1,85 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (**19c-II**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 44 %, hellgelbes Öl

IR: 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1682 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1265 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23, 1.24 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.31 (d, J = 18.20 Hz, 3H, CH₃), 1.51-1.79 (m, 2H, Cyclopentan), 1.95-2.19 (m, 3H, Cyclopentan), 2.25-2.50 (m, 1H, Cyclopentan), 4.20-4.62 (m, 1H, NCH), 4.97 (s, 2H, PhCH₂O), 5.60-5.78 (m, 4H, OCH₂O), 7.28-7.51 (m, 5H, aromat.), 8.15 (s, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 23.5 (PCCH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 27.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 37.1 (CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 39.0 (d, $J_{C,P}$ = 146.20 Hz, PC), 59.4 (NCH), 77.3 (PhCH₂O), 81.6 (2d, $J_{C,P}$ = 7.25 Hz, OCH₂O), 128.7, 129.1, 129.4 (tert., aromat.), 134.6 (quart., aromat.), 162.9 (C=O, Hydroxamat), 176.9 (C=O, Acylal)

 $C_{26}H_{40}NO_9P$ [541.58]

Ber. [%]:	C 57.66	H 7.44	N 2.59
Gef. [%]:	C 57.57	H 7.61	N 2.58

[2-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **21d-II**



Hergestellt aus 0,3 g [2-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurediethylester (**19d-II**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 33 %, farbloses Öl
- IR: 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1680 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1261 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13, 1.15 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.26-2.48 (m, 9H, CH, CH₂), 3.41-4.37 (m, 1H, NCH), 4.90 (bm, 2H, PhCH₂O), 5.47-5.70 (m, 4H, OCH₂O), 7.17-7.50 (m, 5H, aromat.), 7.89-8.38 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 28.7 (CH₂), 26.4 (d, $J_{C,P}$ = 136.45 Hz, PCH₂), 29.3 (CH₂), 34.8 (d, $J_{C,P}$ = 4.57 Hz, PCH₂CH), 37.7 (C(CH₃)₃), 58.6 (NCH), 77.0 (PhCH₂O), 80.2 (OCH₂O), 127.7, 128.0, 128.3 (tert., aromat.), 134.3 (quart., aromat.), 158.5 (C=O, Hydroxamat), 175.8 (C=O, Acylal)

 $C_{26}H_{40}NO_9P$ [541.58]

Ber. [%]:	C 57.66	H 7.44	N 2.59
Gef. [%]:	C 57.47	H 7.38	N 2.57

trans-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **22a-I**



Hergestellt aus 0,76 g *trans*-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]-phosphonsäurediethylester (**20a-I**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	43 %, hellgelbes Pulver
Smp.:	58.7 °C
IR:	1753 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1658 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1248 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.18, 1.19 (2s, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.30-2.04 (m, 9H, Cyclohexan), 2.11 (s, 3H, acetyl. CH ₃), 4.49-4.59 (m, 1H, NCH), 4.91 (s, 2H, PhCH ₂ O), 5.58-5.69 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.36-7.53 (m, 5H, aromat.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.0 (acetyl. <i>C</i> H ₃), 23.9 (d, $J_{C,P}$ = 4.06 Hz, <i>C</i> H ₂), 24.3 (d, $J_{C,P}$ = 20.28 Hz, <i>C</i> H ₂), 26.4 (C(<i>C</i> H ₃) ₃), 28.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.71 Hz, <i>C</i> H ₂), 28.7 (<i>C</i> H ₂), 33.9 (d, $J_{C,P}$ = 142.46 Hz, P <i>C</i> H), 38.1 (<i>C</i> (<i>C</i> H ₃) ₃), 56.1 (N <i>C</i> H), 78.3 (Ph <i>C</i> H ₂ O), 81.2 (O <i>C</i> H ₂ O), 128.4, 128.6, 128.9 (tert., aromat.), 134.7 (quart., aromat.), 176.0 (<i>C</i> =O, Acylal)
HRFAB-MS	C ₂₇ H ₄₂ NO ₉ P MW: 555.61 [M+H] ⁺ ber. 556.2675

 $[M+H]^+$ gef. 556.2673





Hergestellt aus 0,77g *cis*-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]-phosphonsäurediethylester (**20a-II**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 42%, hellgelbes Pulver
- Smp.: 63.9 °C
- IR: 1747 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1248 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13, 1.14 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.34-1.89 (m, 9H, Cyclohexan), 2.09 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.06-4.19 (m, 1H, NCH), 4.88 (s, 2H, PhCH₂O), 5.58-5.70 (m, 4H, OCH₂O), 7.37-7.44 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.6 (acetyl. *C*H₃), 24.4 (d, $J_{C,P}$ = 19.51 Hz, *C*H₂), 24.7 (d, $J_{C,P}$ = 4.69 Hz, *C*H₂), 26.8 (C(*C*H₃)₃), 28.5 (d, $J_{C,P}$ = 3.20 Hz, *C*H₂), 29.2 (*C*H₂), 34.3 (d, $J_{C,P}$ = 141.73 Hz, PCH), 38.5 (*C*(CH₃)₃), 56.5 (NCH), 78.8 (PhCH₂O), 81.7 (OCH₂O), 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.1 (quart., aromat.), 173.1 (*C*=O, Hydroxamat), 176.5 (*C*=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{27}H_{42}NO_9P$ MW: 555.61 $[M+H]^+$ ber. 556.2675 $[M+H]^+$ gef. 556.2665

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **22b-I**



Hergestellt aus 1,99 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurediethylester (**20b-I**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	42	%,	farbloses	Öl
rubbeute.	12	<i>,0</i> ,	1010505	$\mathbf{O}\mathbf{I}$

IR: 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1244 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.06 (d, J = 14.89 Hz, 3H, PCCH₃), 1.16, 1.18 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.23-2.05 (m, 8H, *Cyclohexan*), 2.08 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.59-4.81 (m, 1H, NCH), 4.88 (s, 2H, PhCH₂O), 5.57-5.72 (m, 4H, OCH₂O), 7.31-7.50 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.6 (acetyl. CH₃), 22.0 (CH₂), 26.4 (PCCH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 28.7 (CH₂), 33.0 (C(CH₃)₃), 36.5 (d, $J_{C,P}$ = 135.67 Hz, PC), 36.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.22 Hz, CH₂), 38.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.23 Hz, CH₂), 57.4 (NCH), 78.7 (PhCH₂O), 81.5 (OCH₂O), 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.3 (quart., aromat.), 174.0 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

 $C_{28}H_{44}NO_9P$ [569.64]

Ber. [%]:	C 59.04	H 7.79	N 2.46
Gef. [%]:	C 59.00	H 7.90	N 2.54

[3-(-*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **22c-I**



Hergestellt aus 1,92 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (**20c-I**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 38 %, blassgelbes Öl

- IR: 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1676 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1256 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.14, 1.16 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 3H, PCCH₃), 1.37-1.54 (m, 1H, Cyclopentan), 1.62-1-69 (m, 1H, Cyclopentan), 1.83-2.03 (m, 2H, Cyclopentan), 2.10 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.12-2.29 (m, 2H, Cyclopentan), 4.67-4.80 (m, 1H, NCH), 4.90 (s, 2H, PhCH₂O), 5.56-5.69 (m, 4H, OCH₂O), 7.32-7.51 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.4 (acetyl. CH₃), 22.7 (PCCH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 28.1 (d, $J_{C,P}$ = 7.41 Hz, CH₂), 32.2 (CH₂), 36.0 (CH₂), 38.3 (d, $J_{C,P}$ = 141.73 Hz, PC), 38.6 (2s, C(CH₃)₃), 57.3 (NCH), 78.6 (PhCH₂O), 81.9 (OCH₂O), 128.9, 129.0, 129.5 (tert., aromat.), 135.1 (quart., aromat.)

 $C_{27}H_{42}NO_9P$ [555.61]

Ber. [%]:	C 58.37	H 7.62	N 2.52
Gef. [%]:	C 58.36	H 7.77	N 2.53

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **22c-II**



Hergestellt aus 1,92 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurediethylester (**20c-II**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	41 %, hellgelbe	s Pulver

Smp.: 50.0 °C

IR: 1763 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1265 cm⁻¹ (P=O)

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 3H, PCCH₃), 1.26-1.38 (m, 1H, *Cyclopentan*), 1.47-1.60 (m, 2H, *Cyclopentan*), 1.85-2.00 (m, 3H, *Cyclopentan*), 2.09 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.49-4.63 (m, 1H, NCH), 4.91 (s, 2H, PhCH₂O), 5.61, 5.64 (2d, J = 1.48 Hz, J = 1.48 Hz, 4H, OCH₂O), 7.37-7.46 (m, 5H, aromat.)

¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 19.5 (acetyl. CH₃), 21.0 (PCCH₃), 26.4 (C(CH₃)₃), 26.8 (d, $J_{C,P}$ = 6.97 Hz, CH₂), 31.7 (CH₂), 36.1 (C(CH₃)₃), 38.1 (d, $J_{C,P}$ = 146.52 Hz, PC), 38.2 (CH₂), 58.6 (NCH), 78.2 (PhCH₂O), 81.4 (OCH₂O), 128.3, 128.6, 129.0 (tert., aromat.), 134.7 (quart., aromat.), 171.7 (C=O, Hydroxamat), 176.1 (C=O, Acylal)

C₂₇H₄₂NO₉P [555.61]

Ber. [%]:	C 58.37	H 7.62	N 2.52
Gef. [%]:	C 58.76	H 7.77	N 2.54

[2-(N-Acetyl-N-benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]bis(pivaloyloxymethyl) phosphonat **22d-II**



Hergestellt aus 0,39 g [2-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurediethylester (**20d-II**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 32 %, farbloses Öl

- IR: 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13, 1.15 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.24-2.07 (m, 8H, CH₂), 2.13 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.18-2.40 (m, 1H, PCH₂CH), 4.07-4.37 (m, 1H, NCH), 5.49-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 4.80-5.00 (m, 2H, PhCH₂O), 7.28-7.52 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.5 (acetyl. *C*H₃), 26.6 (*C*H₂), 26.8 (*C*(*C*H₃)₃), 28.0 (d, $J_{C,P}$ = 125.57 Hz, P*C*H₂), 30.0 (*C*H₂), 30.8 (*C*H₂), 35.6 (d, $J_{C,P}$ = 4.40 Hz, P*C*H₂*C*H), 38.5 (*C*(*C*H₃)₃), 64.8 (N*C*H), 78.6 (Ph*C*H₂O), 81.5, 81.7 (2d, $J_{C,P}$ = 6.11 Hz, $J_{C,P}$ = 6.92 Hz, O*C*H₂O) 128.9, 129.0, 129.4 (tert., aromat.), 135.1 (quart., aromat.), 162.7 (*C*=O, Hydroxamat), 176.5 (*C*=O, Acylal)

C₂₇H₄₂NO₉P [555.61]

Ber. [%]:	C 58.37	H 7.62	N 2.52
Gef. [%]:	C 58.09	H 7.75	N 2.45

trans-[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **23a-I**



Hergestellt aus 0,15 g *trans*-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21a-I**) nach **AAV 14**

Ausbeute:	87 %, farbloses Öl
IR:	3207 cm ⁻¹ (O-H), 1751 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1248 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.23, 1.24 (2s, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.32-2.47 (m, 9H, <i>Cyclohexan</i>), 3.99-4.39 (m, 1H, NCH), 5.59-5.78 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.86-8.26 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 21.6 (d, $J_{C,P}$ = 5.72 Hz, CH ₂), 24.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.81 Hz, CH ₂), 24.2 (CH ₂), 27.3 (C(CH ₃) ₃), 28.5 (CH ₂), 29.8 (CH ₂), 32.2 (d, $J_{C,P}$ = 138.71 Hz, PCH), 39.2 (C(CH ₃) ₃), 54.4 (NCH), 80.5 (OCH ₂ O), 155.8, 161.2 (C=O, Hydroxamat), 177.4 (C=O, Acylal)
C ₁₉ H ₃₄ NO ₉ P	[451.46]

Ber. [%]:	C 50.55	H 7.59	N 3.10
Gef. [%]:	C 50.56	H 7.67	N 3.12





Hergestellt aus 0,1 g *cis*-[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclohexyl]-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21a-II**) nach **AAV 14**

- IR: 3173 cm^{-1} (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1256 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23, 1.24 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.28-2.15 (m, 9H, *Cyclohexan*), 3.40-3.65 (m, 1H, NCH), 5.59-5.74 (m, 4H, OCH₂O), 7.84-8.05 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 24.4 (d, $J_{C,P}$ = 5.03 Hz, CH_2), 25.1 (d, $J_{C,P}$ = 19.26 Hz, CH_2), 27.3 (C(CH_3)₃), 29.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 35.3 (d, $J_{C,P}$ = 145.79 Hz, PCH), 39.2 ($C(CH_3)_3$), 58.5 (d, $J_{C,P}$ = 22.02 Hz, NCH), 81.8 (OCH₂O), 155.4, 162.8 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

C₁₉H₃₄NO₉P [451.46]

Ber. [%]:	C 50.55	H 7.59	N 3.10
Gef. [%]:	C 50.97	H 7.78	N 3.10

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **23b-I**



Hergestellt aus 0,1 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21b-I**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 95 %, gelbes Öl

IR: 3171 cm^{-1} (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1231 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.15-1.25 (m, 21H, CH₃), 1.63-2.17 (m, 8H, *Cyclohexan*), 3.94-4.42 (m, 1H, NCH), 5.60-5.79 (m, 4H, OCH₂O), 7.99 (s, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 21.5 (CH₂), 26.2 (d, $J_{C,P}$ = 2.63 Hz, PCCH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 29.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 36.4 (d, $J_{C,P}$ = 136.58 Hz, PC), 36.8 (CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 54.8 (NCH), 81.14 (OCH₂O), 155.7 (C=O, Hydroxamat), 176.9, 177.0 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS: $C_{20}H_{36}NO_9P$ MW: 465.49 $[M+H]^+$ ber. 466.2208 $[M+H]^+$ gef. 466.2079





Hergestellt aus 0,5 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21c-I**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 89 %, gelbes Öl
- IR: 3192 cm⁻¹ (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1242 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.19-1.32 (m, 21H, CH₃), 1.49-1.63 (m, 1H, *Cyclopentan*), 1.72-1-86 (m, 1H, *Cyclopentan*), 1.90-2.58 (m, 4H, *Cyclopentan*), 4.19-5.01 (m, 1H, NCH), 5.61-5.78 (m, 4H, OCH₂O), 7.86-8.36 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 24.2 (d, $J_{C,P}$ = 1.84 Hz, PCCH₃), 27.3 (C(CH₃)₃), 28.6 (m, CH₂), 33.2, 34.6, 37.4 (CH₂), 39.2 (C(CH₃)₃), 39.2 (d, $J_{C,P}$ = 148.86 Hz, PC), 56.1, 59.5 (2d, $J_{C,P}$ = 9.25 Hz, $J_{C,P}$ = 16.02 Hz, NCH), 81.7 (OCH₂O), 155.7, 161.2, 162.5 (C=O, Hydroxamat), 177.3 (C=O, Acylal)

 $C_{19}H_{34}NO_9P$ [451.46]

Ber. [%]:	C 50.55	H 7.59	N 3.10
Gef. [%]:	C 50.18	H 7.82	N 3.08





Hergestellt aus 0,5 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21c-II**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 85 %, gelbes Öl
- IR: 3182 cm^{-1} (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1236 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.24 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.36 (d, J = 17.82 Hz, 3H, PCCH₃), 1.55-2.46 (m, 6H, Cyclopentan), 4.19-4.39 (m, 1H, NCH), 5.54-5.86 (m, 4H, OCH₂O), 7.69-8.45 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 23.4 (PCCH₃), 27.3 (C(CH₃)₃), 28.4 (d, $J_{C,P}$ = 5.71 Hz, CH₂), 33.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 39.1 (C(CH₃)₃), 40.3 (d, $J_{C,P}$ = 144.92 Hz, PC), 60.7 (d, $J_{C,P}$ = 5.14 Hz, NCH), 80.8 (OCH₂O), 156.4 (C=O, Hydroxamat), 177.3 (C=O, Acylal)

 $C_{19}H_{34}NO_9P$ [451.46]

Ber. [%]:	C 50.55	H 7.59	N 3.10
Gef. [%]:	C 50.63	H 7.74	N 2.87





Hergestellt aus 0,07 g [2-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**21d-II**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 92 %, farbloses Öl
- IR: 3184 cm⁻¹ (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1253 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.19-1.28 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.32-1.48 (m, 1H, CH₂), 1.59-2.24 (m, 7H, CH₂), 2.32-2.68 (m, 1H, PCH₂CH), 3.60-4.33 (m, 1H, NCH), 5.50-5.74 (m, 4H, OCH₂O), 7.90-8.48 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.6, 21.5, 22.0, 25.9 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 28.8 (d, $J_{C,P}$ = 136.06 Hz, PCH₂), 29.7 (CH₂), 31.5, 31.6, 31.8 (CH₂), 38.8 (C(CH₃)₃), 40.2 (d, $J_{C,P}$ = 4.99 Hz, PCH₂CH), 55.9 (d, $J_{C,P}$ = 17.17 Hz, NCH), 81.7 (OCH₂O), 156.0, 161.5, 163.5 (C=O, Hydroxamat), 177.0 (C=O, Acylal)

 $C_{19}H_{34}NO_9P$ [451.46]

Ber. [%]:	C 50.55	H 7.59	N 3.10
Gef. [%]:	C 50.44	H 7.56	N 3.06

trans-[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)cyclohexyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **24a-I**



Hergestellt aus 0,13 g *trans*-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22a-I**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 85%, farbloses Öl
- IR: 3201 cm^{-1} (O-H), 1751 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1627 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1249 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.16, 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.21-1.88 (m, 9H, Cyclohexan), 1.95 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.48-4.62 (m, 1H, NCH), 5.55-5.66 (m, 4H, OCH₂O), 9.41 (bs, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.1 (acetyl. CH₃), 21.4 (d, $J_{C,P}$ = 5.25 Hz, CH₂), 23.8 (d, $J_{C,P}$ = 3.09 Hz, CH₂), 26.8 (2s, C(CH₃)₃), 27.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 31.5 (d, $J_{C,P}$ = 137.64 Hz, PCH), 38.6 (2s, C(CH₃)₃), 49.4 (NCH), 81.5 (OCH₂O), 176.5, 176.6 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{20}H_{36}NO_9P$ MW: 465.49 $[M+H]^+$ ber. 466.2206 $[M+H]^+$ gef. 466.2221
cis-[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)cyclohexyl]bis(pivaloyloxymethyl)phosphonat **24a-II**



Hergestellt aus 0,28 g *cis*-[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclohexyl]-phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22a-II**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 89 %, farbloses Öl
- IR: 3200 cm^{-1} (O-H), 1745 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1625 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1249 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.20-1.88 (m, 8H, Cyclohexan), 1.95 (s, 3H, acetyl. CH₃), 1.99-2.14 (m, 1H, Cyclohexan), 4.14-4.27 (m, 1H, NCH), 5.54-5.64 (m, 4H, OCH₂O), 9.45 (s, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.1 (acetyl. *C*H₃), 24.3 (d, $J_{C,P}$ = 3.83 Hz, *C*H₂), 24.5 (*C*H₂), 26.9 (s, C(*C*H₃)₃), 27.8 (d, $J_{C,P}$ = 3.33 Hz, *C*H₂), 28.4 (*C*H₂), 34.1 (d, $J_{C,P}$ = 144.53 Hz, P*C*H), 38.6 (*C*(CH₃)₃), 52.8 (d, $J_{C,P}$ = 21.62 Hz, N*C*H), 81.6 (O*C*H₂O), 170.5 (*C*=O, Hydroxamat), 176.5 (*C*=O, Acylal)
- HRFAB-MS $C_{20}H_{36}NO_{9}P$ MW: 465.49 $[M+H]^{+}$ ber. 466.2206 $[M+H]^{+}$ gef. 466.2222

[3-(N-Acetyl-N-hydroxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **24b-I**



Hergestellt aus 1.99 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclohexyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22b-I**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 78 %, farbloses Öl

IR: 3200 cm^{-1} (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1629 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1226 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.06 (d, J = 14.93 Hz, 3H, PCCH₃), 1.16, 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.22-1.91 (m, 8H, *Cyclohexan*), 1.95 (s, 3H, acetyl. CH₃), 4.52-4.93 (m, 1H, NCH), 5.55-5.69 (m, 4H, OCH₂O), 9.34 (bs, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.2 (acetyl. CH₃), 21.6 (CH₂), 26.5 (PCCH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 27.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.9 (CH₂), 36.3 (d, $J_{C,P}$ = 135.60 Hz, PC), 38.6 (2s, C(CH₃)₃), 50.1 (NCH), 81.7 (OCH₂O), 170.5 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)
- HRFAB-MS $C_{21}H_{38}NO_9P$ MW: 479.51 $[M+H]^+$ ber. 480.2362 $[M+H]^+$ gef. 480.2383





Hergestellt aus 0,2 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22c-I**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 82 %, blassgelbes Öl
- IR: 3234 cm⁻¹ (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1625 cm⁻¹ (Hydroxamat), 1245 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15-1.18 (m, 21H, C H_3), 1.26-1.65 (m, 3H, Cyclopentan), 1.71-1-86 (m, 2H, Cyclopentan), 1.96 (s, 3H, acetyl. C H_3), 2.03-2.11 (m, 1H, Cyclopentan), 4.85-5.01 (m, 1H, NCH), 5.59-5.65 (m, 4H, OC H_2 O), 9.52 (bs, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.1 (acetyl. CH₃), 22.1 (PCCH₃), 26.8 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 32.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 37.7 (d, $J_{C,P}$ = 141.70 Hz, PC), 38.6 (C(CH₃)₃), 54.0 (NCH), 81.3 (OCH₂O), 170.6 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{20}H_{36}NO_9P$ MW: 465.49 [M+H]⁺ ber. 466.2206 [M+H]⁺ gef. 466.2214

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis-(pivaloyloxymethyl)ester **24c-II**



Hergestellt aus 0.29 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-methylcyclopentyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22c-II**) nach **AAV 14**

Ausbeute:	87	%.	blassgelbes	Pulver
I labouate.	07	<i>,</i> 0,	0100501000	1 01 / 01

Smp.: 64.6 °C

- IR: 3179 cm^{-1} (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1620 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.21 (d, J = 17.52 Hz, PCCH₃), 1.46-1.58 (m, 2H, *Cyclopentan*), 1.68-1.94 (m, 3H, *Cyclopentan*), 1.96 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.10-2.19 (m, 1H, *Cyclopentan*), 4.77-4.88 (m, 1H, NCH), 5.57-5.66 (m, 4H, OCH₂O), 9.56 (bs, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.2 (acetyl. CH₃), 23.3 (PCCH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 26.9 (CH₂), 32.8 (CH₂), 36.0 (CH₂), 37.8 (d, $J_{C,P}$ = 145.66 Hz, PC), 38.5, 38.6 (2s, C(CH₃)₃), 55.6 (NCH), 81.8 (OCH₂O), 176.5 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{20}H_{36}NO_9P$ MW: 465.49 $[M+H]^+$ ber. 466.2206 $[M+H]^+$ gef. 466.2213

[2-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)cyclopentylmethyl]bis(pivaloyloxymethyl)phosphonat **24d-II**



Hergestellt aus 0,06 g [2-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)cyclopentylmethyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**22d-II**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 81 %, hellrotes Öl
- IR: 3163 cm⁻¹ (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1620 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1230 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23, 1.24 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.64-2.11 (m, 9H, CH, CH₂), 4.41-4.53 (m, 1H, NCH), 5.50-5.73 (m, 4H, OCH₂O)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.4 (*C*H₂), 21.1 (acetyl. *C*H₃), 25.7 (*C*H₂), 26.9 (C(*C*H₃)₃), 28.7 (d, *J*_{C,P} = 136.72 Hz, P*C*H₂), 31.5 (d, *J*_{C,P} = 15.98 Hz, *C*H₂), 34.2 (d, *J*_{C,P} = 4.62 Hz, PCH₂*C*H), 38.8 (*C*(CH₃)₃), 62.5 (N*C*H), 168.0 (*C*=O, Hydroxamat), 172.9 (*C*=O, Acylal)

 $\begin{array}{ll} \text{HRFAB-MS} & C_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P} \\ & \text{MW: } 465.49 \\ & \left[\text{M}\text{+H}\right]^{+}\text{ ber. } 466.2208 \\ & \left[\text{M}\text{+H}\right]^{+}\text{ gef. } 466.2207 \end{array}$

6.6 Analytische Daten zu Kapitel 4

[1-(2,5-Dimethylbenzyl)-2-([1,3]dioxan-2-yl)ethyl]phosphonsäure diethylester **25a-A**



Hergestellt aus 5,0 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester und 3,1 g 2,5-Dimethylbenzylchlorid nach **AAV 8**

Ausbeute:	77 %, weißes Pulver
Smp:	48.1 °C

IR: 1242 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.30 (2t, *J* = 7.04 Hz, *J* = 7.14 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.61-1.79 (m, 1H, CH₂), 1.82-2.07 (m, 3H, CH₂), 2.27, 2.28 (2s, 6H, PhCH₃), 2.30-2.45 (m, 1H, PCH), 2.56-2.71 (m, 1H, CH₂), 3.07-3.19 (m, 1H, CH₂), 3.43-3.64 (m, 2H, OCH₂), 3.92-4.15 (m, 6H, OCH₂), 4.38 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H, OCHO), 6.86-7.05 (m, 3H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.43 Hz, POCH₂CH₃), 19.4, 21.3 (PhCH₃), 26.1 (CH₂), 32.1 (d, $J_{C,P}$ = 138.72 Hz, PCH), 33.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.12 Hz, CH₂), 33.3 (d, $J_{C,P}$ = 3.12 Hz, CH₂), 62.0 (d, $J_{C,P}$ = 6.15 Hz, POCH₂CH₃), 67.1, 67.2 (OCH₂), 100.7 (d, $J_{C,P}$ = 9.33 Hz, OCHO), 127.6, 130.6, 131.3 (tert., aromat.), 133.7, 135.5 (quart., aromat.), 137.7 (d, $J_{C,P}$ = 13.27 Hz, CH₂C quart., aromat.)

$C_{19}H_{31}O_5P$	[370.43]	
Ber.[%]:	C 61.61	H 8.44
Gef.[%]:	C 61.62	H 8.50

[1-(2,5-Dimethylbenzyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester **25a**



Hergestellt aus 11,9 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 7,7 g 2,5-Dimethylbenzylchlorid nach **AAV 8**

- Ausbeute: 77 %, weißes Pulver
- Smp: 46.0 °C
- IR: 1234 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.29 (t, *J* = 6.95 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.64-1.79 (m, 1H, CH₂), 1.95-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.28 (s, 6H, PhCH₃), 2.31-2.46 (m, 1H, PCH), 2.60-2.77 (m, 1H, CH₂), 3.07-3.20 (m, 1H, CH₂), 3.68-3.93 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.01-4.20 (m, 4H, POCH₂CH₃), 5.32 (t, *J* = 5.32 Hz, 1H, OCHO), 6.89-6.95 (m, 2H, aromat.), 6.96-7.07 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 6.05 Hz, POCH₂CH₃), 19.4, 21.4 (PhCH₃), 32.7 (d, $J_{C,P}$ = 141.32 Hz, PCH), 33.1 (d, $J_{C,P}$ = 3.01 Hz, CH₂), 33.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.02 Hz, CH₂), 62.1 (2d, $J_{C,P}$ = 4.59 Hz, POCH₂CH₃), 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O), 103.1 (d, $J_{C,P}$ = 8.06 Hz, OCHO), 127.6, 130.7, 131.2 (tert., aromat.), 133.7, 135.5 (quart., aromat.), 137.5 (d, $J_{C,P}$ = 13.44 Hz, CH₂C quart., aromat.)

$C_{18}H_{29}O_5P$	[356.40]	
Ber.[%]:	C 60.66	H 8.20
Gef.[%]:	C 60.52	H 8.40

[1-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäure diethylester **25b**



Hergestellt aus 6,9 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 5,7 g 3,4-Dichlorbenzylchlorid nach **AAV 8**

Ausbeute: 72 %, weißes Pulver

Smp.: 51.0 °C

IR: 1240 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.21-1.31 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.63-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.95-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.23-2.40 (m, 1H, PCH), 2.72-2.86 (m, 1H, CH₂), 3.02-3.15 (m, 1H, CH₂), 3.75-3.96 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.98-4.19 (m, 4H, POCH₂CH₃), 5.01 (t, *J* = 4.87 Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.15 (m, 1H, aromat.), 7.30-7.42 (m, 2H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 5.84 Hz, POCH₂CH₃), 32.9 (d, $J_{C,P}$ = 3.53 Hz, CH₂), 34.0 (d, $J_{C,P}$ = 141.32 Hz, PCH), 34.7 (d, $J_{C,P}$ = 3.06 Hz, CH₂), 62.2 (2d, $J_{C,P}$ = 5.88 Hz, POCH₂CH₃), 65.2 (OCH₂CH₂O), 103.1 (d, $J_{C,P}$ = 9.24 Hz, OCHO), 129.2, 130.5, 131.7 (tert., aromat.), 130.7, 132.5 (quart., aromat.), 140.1 (d, $J_{C,P}$ = 11.53 Hz, CH₂C quart., aromat.)

 $C_{16}H_{23}Cl_2O_5P[397.27]$

Ber.[%]:	C 48.38	H 5.84
Gef.[%]:	C 48.17	H 5.98

[2-([1,3]Dioxolan-2-yl)-1-(4-methoxybenzyl)ethyl]phosphonsäurediethyl ester **25c**



Hergestellt aus 8,8 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (3) und 5,77 g 4-Methoxybenzylchlorid nach AAV 8

Ausbeute: 80 %, blassgelbes Öl

IR: 1246 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.28, 1.29 (2t, *J* = 6.99 Hz, *J* = 7.14 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.64-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.93-2.06 (m, 1H, CH₂), 2.24-2.37 (m, 1H, PCH), 2.62-2.76 (m, 1H, CH₂), 3.06-3.19 (m, 1H, CH₂), 3.68-3.91 (m, 7H, OCH₂CH₂O überlappend mit OCH₃), 3.99-4.16 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.93 (t, *J* = 5.37 Hz, 1H, OCHO), 6.76-6.89 (m, 2H, aromat.), 7.08-7.21 (m, 2H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 5.64 Hz, $J_{C,P}$ = 6.07 Hz, POCH₂CH₃), 33.0 (d, $J_{C,P}$ = 3.67 Hz, CH₂), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 139.90 Hz, PCH), 34.6 (d, $J_{C,P}$ = 3.22 Hz, CH₂), 55.7 (OCH₃), 62.1, 62.2 (2d, $J_{C,P}$ = 6.71 Hz, POCH₂CH₃), 65.0, (OCH₂CH₂O), 103.2 (d, $J_{C,P}$ = 9.04 Hz, OCHO), 114.1 (OCCH tert., aromat.), 130.6 (tert., aromat.), 131.7 (d, $J_{C,P}$ = 12.40 Hz, CH₂C quart., aromat.), 158.6 (CH₃OC quart., aromat.)
- $C_{17}H_{27}O_6P$ [358.37]

Ber.[%]:	C 56.98	H 7.59
Gef.[%]:	C 56.58	H 7.92

[2-([1,3]Dioxolan-2-yl)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)ethyl]phosphonsäure diethylester **25d**



Hergestellt aus 5,4 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 5,0 g 2-Brommethylnaphthalin nach **AAV 8**

Ausbeute: 68 %, farbloses Öl

IR: 1240 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.18-1.31 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.70-1.85 (m, 1H, CH₂), 1.98-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.41-2.56 (m, 1H, PCH), 2.85-2.98 (m, 1H, CH₂), 3.28-3.41 (m, 1H, CH₂), 3.66-3.85 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.97-4.22 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.99 (t, *J* = 5.46 Hz, 1H, OCHO), 7.34-7.68 (m, 4H, aromat.), 7.76-7.84 (m, 3H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (POCH₂CH₃), 33.2 (CH₂), 34.2 (d, $J_{C,P}$ = 141.41 Hz, PCH), 35.8 (CH₂), 62.2 (2d, $J_{C,P}$ = 5.51 Hz, POCH₂CH₃), 65.0 (OCH₂CH₂O), 103.1 (d, $J_{C,P}$ = 7.63 Hz, OCHO), 125.8, 126.4, 128.0, 128.2, 128.4 (tert., aromat.), 132.6, 133.9 (quart., aromat.), 137.2 (d, $J_{C,P}$ = 11.31 Hz, CH₂C quart., aromat.)

 $C_{20}H_{27}O_5P$ [378.41]

Ber.[%]:	C 63.48	H 7.19
Gef.[%]:	C 63.09	H 7.28

[2-([1,3]Dioxolan-2-yl)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)ethyl]phosphonsäurediethylester **25e**



Hergestellt aus 7,14 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 5,3 g 1-Chlormethylnaphthalin nach **AAV 8**

Ausbeute: 59%, gelbes Öl

IR: 1240 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.27 (t, *J* = 6.93 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.73-1.92 (m, 1H, CH₂), 2.04-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.43-2.65 (m, 1H, PCH), 3.04-3.27 (m, 1H, CH₂), 3.61-3.88 (m, 5H, OCH₂CH₂O überlappend mit CH₂), 3.98-4.23 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.91 (t, *J* = 5.27 Hz, 1H, OCHO), 7.34-7.60 (m, 4H, aromat.), 7.67-7.87 (m, 2H, aromat.), 8.07-8.13 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.90 Hz, POCH₂CH₃), 33.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.04 Hz, CH₂), 33.3 (d, $J_{C,P}$ = 140.46 Hz, PCH), 33.4 (d, $J_{C,P}$ = 3.23 Hz, CH₂), 62.2 (d, $J_{C,P}$ = 6.51 Hz, POCH₂CH₃), 64.9, 65.0 (OCH₂CH₂O), 103.1 (d, $J_{C,P}$ = 7.82 Hz, OCHO), 124.2, 125.7, 125.9, 126.5, 127.7, 128.1, 129.2 (tert., aromat.), 132.4, 134.4 (quart., aromat.), 135.6 (d, $J_{C,P}$ = 12.87 Hz, CH₂C quart., aromat.)
- $C_{20}H_{27}O_5P$ [378.41]

Ber.[%]:	C 63.48	H 7.19
Gef.[%]:	C 63.33	H 7.24

[1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester **25**f



Hergestellt aus 4,8 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 5 g 2-Phenylbenzylbromid nach **AAV 8**

Ausbeute: 73 %, farbloses Öl

IR: 1242 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.11-1.21 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.44-1.59 (m, 1H, CH₂), 1.78-1.90 (m, 1H, CH₂), 2.01-2.15 (m, 1H, PCH), 2.69-2.82 (m, 1H, CH₂), 3.14-3.24 (m, 1H, CH₂), 3.67-3.94 (m, 8H, POCH₂CH₃ überlappend mit OCH₂CH₂O), 4.63 (t, 1H, OCHO), 7.17-7.44 (m, 9H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7 (d, $J_{C,P}$ = 6.23 Hz, POCH₂CH₃), 32.8 (d, $J_{C,P}$ = 138.64 Hz, PCH), 32.9 (d, $J_{C,P}$ = 3.23 Hz, CH₂), 33.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.92 Hz, CH₂), 61.8, 61.9 (2d, $J_{C,P}$ = 6.73 Hz, POCH₂CH₃), 64.9 (OCH₂CH₂O), 103.1 (d, $J_{C,P}$ = 8.75 Hz, OCHO), 126.8, 127.3, 127.7, 128.6, 129.7, 130.7, 130.9 (tert., aromat.), 136.9 (d, $J_{C,P}$ = 13.81 Hz, CH₂C quart., aromat.), 142.0, 142.9 (quart., aromat.)

 $C_{22}H_{29}O_5P$ [404.45]

Ber.[%]:	C 65.33	H 7.23
Gef.[%]:	C 65.11	H 7.44

[<u>1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethyl-</u> ester **25g**



Hergestellt aus 11,9 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 10 g 4-Phenylbenzylchlorid nach **AAV 8**

Ausbeute: 63%, weißes Pulver

Smp.: 61.2 °C

- IR: 1230 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.25-1.32 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.71-1.85 (m, 1H, CH₂), 2.00-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.33–2.48 (m, 1H, PCH), 2.76-2.88 (m, 1H, PhCH₂), 3.14-3.25 (m, 1H, PhCH₂), 3.72-3.92 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4.01-4.15 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.99 (t, *J* = 5.14 Hz, 1H, OCHO), 7.28-7.62 (m, 9H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 6.09 Hz, POCH₂CH₃), 33.1 (d, $J_{C,P}$ = 3.22 Hz, CH₂), 34.2 (d, $J_{C,P}$ = 139.34 Hz, PCH), 35.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.03, CH₂), 62.2, 62.3 (2d, $J_{C,P}$ = 6.89 Hz, POCH₂CH₃), 65.1 (OCH₂CH₂O), 103.2 (d, $J_{C,P}$ = 9.62 Hz, OCHO), 127.3, 127.4, 127.6, 129.2, 130.1, (tert., aromat.), 138.8 (d, $J_{C,P}$ = 11.96 Hz, CH₂C quart., aromat.), 139.6, 141.3 (quart., aromat.)
- $C_{22}H_{29}O_5P$ [404.45]

Ber.[%]:	C 65.33	H 7.23
Gef.[%]:	C 65.43	H 7.47

[1-(Benzyloxymethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäure diethylester **25h**



Hergestellt aus 7,14 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**3**) und 8,83 g Benzylchlormethylether^{*} nach **AAV 8**

Diese Substanz konnte nicht rein dargestellt werden, da während der säulenchromatographischen Reinigung bereits partielle Hydrolyse des Dioxolans zum entsprechenden Aldehyd erfolgte.

^{*} Das Reagenz war nur in einer Reinheit von 60% erhältlich. Die Mengenangabe bezieht sich auf den tatsächlich eingesetzten Benzylchlormethylether.

[3-(Benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **27a**



Hergestellt aus 3,2 g [1-(2,5-Dimethylbenzyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25a**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 56 %, farbloses Öl

IR: 3253 cm^{-1} (N-H), 1230 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.29-1.32 (m, 6H, POCH₂CH₃) 1.64-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.13-2.32 (m, 7H, PhCH₃ überlappend mit PCH), 2.51-2.61 (m, 1H, CH₂), 2.88-3.03 (m, 2H, CH₂), 3.10-3.19 (m, 1H, CH₂), 4.05-4.18 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.45 (s, 2H, PhCH₂O), 5.51 (bs, 1H, NH), 6.85-7.06 (m, 3H, aromat.), 7.16-7.40 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.7 (m, POCH₂CH₃), 19.4, 21.3 (PhCH₃), 26.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.43 Hz, CH₂), 32.9 (d, $J_{C,P}$ = 3.16 Hz, CH₂), 34.8 (d, $J_{C,P}$ = 137.99 Hz, PCH), 50.5 (d, $J_{C,P}$ = 5.73 Hz, NCH₂), 62.1 (POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 127.1, 128.2, 128.7, 130.8, 131.3 (tert., aromat.), 133.6, 135.6 (quart., aromat.), 137.6 (d, $J_{C,P}$ = 14.27 Hz, CH₂C quart., aromat.), 137.9 (quart., aromat.)

C₂₃H₃₄NO₄P [419.51]

Ber.[%]:	C 65.85	H 8.17	N 3.35
Ber.[%]:	C 65.46	H 8.14	N 3.42

[3-(Benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäure diethylester **27b**



Hergestellt aus 3,97 g [1-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25b**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 62 %, gelbes Öl

IR: 3249 cm^{-1} (N-H), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23-1.33 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.67-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.16-2.29 (m, 1H, PCH), 2.55-2.67 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.18 (m, 3H, CH₂), 4.00-4.16 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.74 (s, 2H, PhCH₂O), 5.66 (bs, 1H, NH), 7.01-7.08 (m, 1H, aromat.), 7.25-7.39 (m, 7H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (m, POCH₂CH₃), 26.4 (d, $J_{C,P} = 3.42$ Hz, CH₂), 34.6 (d, $J_{C,P} = 2.74$ Hz, CH₂), 35.9 (d, $J_{C,P} = 139.95$ Hz, PCH), 50.1 (d, $J_{C,P} = 6.16$ Hz, NCH₂), 62.2 (m, POCH₂CH₃), 76.6 (PhCH₂O), 128.2, 128.7, 128.8, 129.0, 130.7, 131.5 (tert., aromat.), 132.6, 138.1, 140.3 (quart., aromat.)

 $C_{21}H_{28}Cl_2NO_4P$ [460.34]

Ber.[%]:	C 54.79	H 6.13	N 3.04
Gef.[%]:	C 54.81	H 6.30	N 3.07

[3-(Benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester 27c



Hergestellt aus 3,6 g [2-[1,3]Dioxolan-2-yl-1-(4-methoxybenzyl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25c**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 48 %, farbloses Öl

IR: 3250 cm^{-1} (N-H), 1244 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.27-1.34 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.67-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.24 (m, 1H, PCH), 2.46-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.92-3.18 (m, 3H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.03-4.15 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.59 (s, 2H, PhCH₂O), 6.75-6.87 (m, 2H, aromat.), 7.04-7.14 (m, 2H, aromat.), 7.22-7.39 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 6.06 Hz, POCH₂CH₃), 26.0 (CH₂), 34.5 (d, $J_{C,P}$ = 2.89 Hz, CH₂), 36.4 (d, $J_{C,P}$ = 138.61 Hz, PCH), 50.3 (d, $J_{C,P}$ = 6.24 Hz, NCH₂), 55.6 (OCH₃), 62.1 (2d, $J_{C,P}$ = 6.82 Hz, POCH₂CH₃), 76.6 (PhCH₂O), 114.3 (OCCH tert., aromat.), 128.2, 128.7, 128.8, 130.5 (tert., aromat.), 131.7 (d, $J_{C,P}$ = 13.41 Hz, CH₂C quart., aromat.), 158.6 (CH₃OC quart., aromat.)

 $C_{22}H_{32}NO_5P$ [421.48]

Ber.[%]:	C 62.69	H 7.65	N 3.32
Gef.[%]:	C 62.46	H 7.60	N 3.17

[3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **27d**



Hergestellt aus 3,8 g [2-([1,3]dioxolan-2-yl)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25d**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 48 %, farbloses Öl

IR: 3269 cm^{-1} (N-H), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22-1.35 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.69-1.97 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.40 (m, 1H, PCH), 2.67-3.13 (m, 3H, CH₂), 3.27-3.43 (m, 1H, CH₂), 3.98-4.19 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.47 (dd, J_{AB} = 11.67 Hz, 2H, PhCH₂O), 6.97-7.91 (m, 12H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 6.10 Hz, $J_{C,P}$ = 5.97 Hz, POCH₂CH₃), 26.4 (d, $J_{C,P}$ = 3.20 Hz, CH₂), 35.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.13 Hz, CH₂), 36.0 (d, $J_{C,P}$ = 140.00 Hz, PCH), 50.4 (d, $J_{C,P}$ = 6.03 Hz, NCH₂), 62.1 (2d, $J_{C,P}$ = 7.03 Hz, POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 125.9, 126.5, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.7 (tert., aromat.), 132.7, 133.9 (quart., aromat.), 137.3 (d, $J_{C,P}$ = 15.33 Hz, CH₂C quart., aromat.), 138.2 (quart., aromat.)

 $C_{25}H_{32}NO_4P$ [441.51]

Ber.[%]:	C 68.01	H 7.31	N 3.17
Gef.[%]:	C 67.75	H 7.56	N 2.85

[3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester 27e



Hergestellt aus 5,6 g [2-([1,3]Dioxolan-2-yl)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25e**) nach **AAV 9**

- Ausbeute: 59 %, farbloses Öl
- IR: 3252 cm^{-1} (N-H), 1234 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.19-1.27 (m, 6H, POCH₂CH₃) 1.53-1.89 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.43 (m, 1H, PCH), 2.64-2.99 (m, 3H, CH₂), 3.52-3.66 (m, 1H, CH₂), 3.96-4.19 (m, 6H, POCH₂CH₃ überlappend mit PhCH₂O), 6.49 (t, J = 5.09 Hz, 1H, NH), 6.96-7.06 (m, 2H, aromat.), 7.18-7.30 (m, 3H, aromat.), 7.38-7.48 (m, 2H, aromat.), 7.50-7.63 (m, 2H, aromat.), 8.01-8.11 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (m, POCH₂CH₃), 25.9 (d, $J_{C,P} = 4.21$ Hz, CH₂), 33.2 (d, $J_{C,P} = 3.01$ Hz, CH₂), 35.4 (d, $J_{C,P} = 140.05$ Hz, PCH), 50.2 (d, $J_{C,P} = 5.05$ Hz, NCH₂), 62.4 (m, POCH₂CH₃), 76.4 (PhCH₂O), 124.1, 125.7, 126.1, 126.6, 127.9, 128.2, 128.7, 128.8, 129.4 (tert., aromat.), 132.2, 134.5 (quart., aromat.), 135.4 (d, $J_{C,P} = 15.05$ Hz, CH₂C quart., aromat.)

C₂₅H₃₂NO₄P [441.51]

Ber.[%]:	C 68.01	H 7.31	N 3.17
Gef.[%]:	C 67.83	H 7.55	N 2.75

[3-(Benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **27f**



Hergestellt aus 6,06 g [1-(Biphenyl-2-ylmethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25f**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 54 %, farbloses Öl

IR: 3247 cm^{-1} (N-H), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.12-1.21 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.47-1.93 (m, 3H, CH, CH₂), 2.62-2.79 (m, 3H, CH₂), 3.14-3.26 (m, 1H, CH₂), 3.68-3.97 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.54 (s, 2H, PhCH₂O), 5.60 (bs, 1H, NH), 7.13-7.42 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 5.88 Hz, $J_{C,P}$ = 6.07 Hz, POCH₂CH₃), 26.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.78 Hz, CH₂), 33.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.48 Hz, CH₂), 34.6 (d, $J_{C,P}$ = 137.9 Hz, PCH), 50.3 (d, $J_{C,P}$ = 6.81 Hz, NCH₂), 61.8 (2d, $J_{C,P}$ = 6.81 Hz, POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 126.9, 127.4, 127.8, 128.1, 128.7, 129.6, 130.8, 131.0 (tert., aromat.), 137.0 (d, $J_{C,P}$ = 14.17 Hz, CH₂C quart., aromat.), 137.1, 138.4, 142.8 (quart., aromat.)
- HRFAB-MS $C_{27}H_{34}NO_4P$ MW: 467.55 $[M+H]^+$ ber. 468.2305 $[M+H]^+$ gef. 468.2294

[3-(Benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester 27g



Hergestellt aus 5,25 g [1-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25g**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 57 %, farbloses Öl

IR: 3244 cm^{-1} (N-H), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.32-1.43 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.12-1.69 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.42 (m, 1H, PCH), 2.62-2.83 (m, 1H, CH₂), 3.04-3.38 (m, 3H, CH₂), 4.05-4.25 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.72 (s, 2H, PhCH₂O), 7.26-7.68 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 5.98 Hz, $J_{C,P}$ = 6.08 Hz, POCH₂CH₃), 26.2 (d, $J_{C,P}$ = 3.49 Hz, CH₂), 35.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.99 Hz, CH₂), 36.2 (d, $J_{C,P}$ = 139.71 Hz, PCH), 50.3 (d, $J_{C,P}$ = 5.49 Hz, NCH₂), 62.2 (2d, $J_{C,P}$ = 7.11 Hz, POCH₂CH₃), 76.6 (PhCH₂O), 127.4, 127.6, 128.2, 128.8, 130.0 (tert., aromat.), 138.1 (quart., aromat.), 138.9 (d, $J_{C,P}$ = 12.80 Hz, CH₂C quart., aromat.), 139.8, 141.3 (quart., aromat.)

HRFAB-MS $C_{27}H_{34}NO_4P$ MW: 467.55 $[M+H]^+$ ber. 468.2305 $[M+H]^+$ gef. 468.2290

[3-(Benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäure diethylester **27h**



Hergestellt aus 7,16 g [1-(Benzyloxymethyl)-2-([1,3]dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester (**25h**) nach **AAV 9**

Ausbeute: 82 %, hellorangenes Öl

IR: 3249 cm^{-1} (N-H), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.32 (2t, *J* = 7.13 Hz, *J* = 4.69 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.93-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.26-2.41 (m, 1H, PCH), 3.09-3.28 (m, 2H, NCH₂), 3.63-3.74 (m, 1H, OCH₂), 3.76-3.88 (m, 1H, OCH₂), 4.10-4.21 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.58 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.81 (s, 2H, benzyl. CH₂), 7.35-7.47 (m, 10H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.96 Hz, POCH₂CH₃), 25.1 (d, $J_{C,P}$ = 3.35 Hz, CH₂), 35.9 (d, $J_{C,P}$ = 138.22 Hz, PCH), 50.5 (d, $J_{C,P}$ = 10.06 Hz, NCH₂), 62.1, 62.2 (2d, $J_{C,P}$ = 6.37 Hz, POCH₂CH₃), 69.1 (OCH₂), 73.6 (benzyl. CH₂), 76.6 (benzyl. CH₂), 128.1, 128.2, 128.8 (tert., aromat.), 134.6, 138.4 (quart., aromat.)

 $C_{22}H_{32}NO_5P$ [421.50]

Ber.[%]:	C 62.69	H 7.65	N 3.32
Gef.[%]:	C 62.27	Н 7.75	N 3.20

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28a**



Hergestellt aus 1,4 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27a) nach AAV 11

Ausbeute: 89 %, farbloses Öl

IR: 1676 cm^{-1} (C=O), 1234 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.32, 1.33 (2t, J = 7.01 Hz, J = 7.03 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.77-2.17 (m, 3H, CH₂, CH), 2.25, 2.26 (2s, 6H, PhCH₃), 2.43-2.69 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.81 (m, 3H, CH₂), 3.94-4.28 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.48-4.95 (m, 2H, PhCH₂O), 6.75-7.47 (m, 8H, aromat.), 7.61-8.24 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 5.52 Hz, $J_{C,P}$ = 5.78 Hz, POCH₂CH₃), 19.4, 21.3 (PhCH₃), 25.8 (d, $J_{C,P}$ = 4.86 Hz, CH₂), 32.7 (d, $J_{C,P}$ = 3.65 Hz, CH₂), 34.7 (d, $J_{C,P}$ = 135.41 Hz, PCH), 43.1 (NCH₂), 62.3 (m, POCH₂CH₃), 77.1 (PhCH₂O), 127.9, 129.1, 129.4, 129.7, 131.0, 131.2 (tert., aromat.), 133.6, 135.8, 135.9 (quart., aromat.), 137.2 (d, $J_{C,P}$ = 15.65 Hz, CH₂C quart., aromat.), 163.2 (C=O)

 $C_{24}H_{34}NO_5P$ [447.52]

Ber.[%]:	C 64.42	H 7.66	N 3.13
Gef.[%]:	C 64.29	H 7.68	N 3.20

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28b**



Hergestellt aus 1,84 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27b) nach AAV 11

Ausbeute: 97 %, farbloses Öl

IR: 1677 cm^{-1} (C=O), 1232 cm^{-1} (P=O)

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17, 1.18 (2t, J = 7.09 Hz, J = 7.11 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.47-1.90 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.34 (m, 1H, PCH), 2.60-3.00 (m, 2H, CH₂), 3.50-3.83 (m, 2H, CH₂), 3.88-4.11 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.81 (s, 2H, PhCH₂O), 7.16-7.63 (m, 8H, aromat.), 7.84-8.33 (m, 1H, formyl.)

¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (m, POCH₂CH₃), 25.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.55 Hz, CH₂), 34.3 (CH₂), 35.7 (d, $J_{C,P}$ = 141.46 Hz, PCH), 42.6 (NCH₂), 62.5 (m, POCH₂CH₃), 78.1 (PhCH₂O), 129.1, 129.2, 129.6, 129.8, 130.8, 131.5 (tert., aromat.), 132.7, 134.5, 139.6 (quart., aromat.), 163.4 (C=O)

C₂₂H₂₈Cl₂NO₅P [488.35]

Ber.[%]:	C 54.11	H 5.78	N 2.87
Gef.[%]:	C 53.98	H 5.95	N 2.79

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28c**



Hergestellt aus 1,26 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27c) nach AAV 11

Ausbeute: 77 %, weißes Pulver

- Smp.: 43.4 °C
- IR: 1682 cm^{-1} (C=O, Hydroxamat), 1250 cm^{-1} (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.30, 1.31 (2t, *J* = 7.02 Hz, *J* = 7.04 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.72-2.20 (m, 3H, CH₂, CH), 2.37-2.73 (m, 1H, CH₂), 3.02-3.22 (m, 1H, CH₂), 3.25-3.85 (m, 5H, CH₂ überlappend mit OCH₃), 3.96-4.26 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.60-4.94 (m, 2H, PhCH₂O), 6.73-7.44 (m, 9H, aromat.), 7.65-8.23 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 2.85 Hz, POCH₂CH₃), 25.7 (CH₂), 34.2 (CH₂), 36.3 (d, $J_{C,P}$ = 142.9 Hz, PCH), 42.8 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 62.2 (m, POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 114.4 (OCCH tert., aromat.), 129.1, 129.4, 129.7, 130.4 (tert., aromat.), 131.3, 134.6 (quart., aromat.), 158.7 (CH₃OC quart., aromat.), 163.2 (C=O)

 $C_{23}H_{32}NO_6P$ [449.49]

Ber.[%] ($\cdot \frac{1}{2}$ H ₂ O):	C 60.25	H 7.25	N 3.05
Gef.[%]	C 60.02	H 6.91	N 2.91

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28d**



Hergestellt aus 0,88 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27d) nach AAV 11

Ausbeute: 89 %, rötliches Öl

IR: 1681 cm^{-1} (C=O), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.44-1.60 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.97-2.60 (m, 3H, CH₂, CH), 2.84-3.14 (m, 1H, CH₂), 3.43-4.06 (m, 3H, CH₂), 4.20-4.49 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.69-5.12 (m, 2H, PhCH₂O), 7.15-8.40 (m, 13H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (m, POCH₂CH₃), 25.8 (CH₂), 35.0 (d, $J_{C,P}$ = 135.91 Hz, PCH), 35.3 (CH₂), 42.8 (NCH₂), 62.4 (m, POCH₂CH₃), 76.7 (PhCH₂O), 126.0, 126.6, 127.6, 127.9, 128.1, 128.7, 129.1, 129.6, 130.4 (tert., aromat.), 132.7, 133.9, 134.5, 137.0 (quart., aromat.), 163.3 (C=O)

 $C_{26}H_{32}NO_5P$ [469.52]

Ber.[%]:	C 66.51	H 6.87	N 2.98
Ber.[%]:	C 66.11	H 6.97	N 2.85

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28e**



Hergestellt aus 1,32 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27e) nach AAV 11

Ausbeute: 96 %, gelbes Öl

IR: 1679 cm^{-1} (C=O), 1240 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.18-1.27 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.67-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.36 (m, 1H, PCH), 2.89-3.03 (m, 1H, CH₂), 3.36-3.77 (m, 3H, CH₂), 3.95-4.12 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.48-4.72 (m, 2H, PhCH₂O), 7.13-8.16 (m, 13H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9, 17.0 (2d, $J_{C,P}$ = 5.53 Hz, $J_{C,P}$ = 5.82 Hz, POCH₂CH₃), 26.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 35.2 (d, $J_{C,P}$ = 137.09 Hz, PCH), 43.0 (NCH₂), 62.4 (m, POCH₂CH₃), 77.7 (PhCH₂O), 124.0, 125.8, 126.2, 126.7, 128.1, 129.0, 129.4, 129.7 (tert., aromat.), 132.1, 134.5 (quart., aromat.), 135.2 (d, $J_{C,P}$ = 15.80 Hz, CH₂C quart., aromat.), 163.3 (C=O)

 $C_{26}H_{32}NO_5P$ [469.52]

Ber.[%]:	C 66.51	H 6.87	N 2.98
Gef.[%]:	C 66.40	H 7.06	N 2.86

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **28h**



Hergestellt aus 2,15 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**27h**) nach AAV 11

Ausbeute: 85 %, hellgelbes Öl

IR: 1674 cm^{-1} (C=O), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.21-1.35 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.93-2.24 (m, 3H, CH₂, CH), 3.42-3.88 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 4.02-4.14 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.51 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.70-5.10 (m, 2H, benzyl. CH₂), 7.16-7.51 (m, 10H, aromat.), 7.84-8.26 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 6.17 Hz, POCH₂CH₃), 24.7 (CH₂), 35.8 (d, $J_{C,P}$ = 133.63 Hz, PCH), 43.1 (NCH₂), 62.3, 62.4 (2d, $J_{C,P}$ = 6.36 Hz, POCH₂CH₃), 68.7 (OCH₂), 73.7 (benzyl. CH₂), 77.2 (benzyl. CH₂), 128.2, 128.8, 129.1, 129.5, 129.9 (tert., aromat.), 134.7, 136.2 (quart., aromat.), 163.5 (C=O)

 $C_{23}H_{32}NO_6P$ [449.85]

Ber.[%]:	C 61.46	H 7.18	N 3.12
Gef.[%]	C 61.12	H 7.44	N 2.96

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29a**



Hergestellt aus 1,3 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27a) nach AAV 10

Ausbeute: 91 %, gelbes Öl

IR: 1664 cm^{-1} (C=O), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23-1.37 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.79-1.93 (m, 2H, CH₂), 1.97 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.06-2.18 (m, 1H, PCH), 2.24 (s, 3H, PhCH₃), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 2.50-2.64 (m, 1H, CH₂), 3.07-3.21 (m, 1H, CH₂), 3.50-3.83 (m, 2H, CH₂), 4.01-4.21 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.65 (s, 2H, PhCH₂O), 6.88-7.06 (m, 3H, aromat.), 7.21-7.41 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.5 (2d, $J_{C,P}$ = 6.08 Hz, POCH₂CH₃), 19.0, 20.9 (PhCH₃), 20.5 (acetyl. CH₃), 25.4 (d, $J_{C,P}$ = 3.40 Hz, CH₂), 32.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.49 Hz, CH₂), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 139.40 Hz, PCH), 43.8 (NCH₂), 62.1 (2d, $J_{C,P}$ = 6.75 Hz, $J_{C,P}$ = 6.64 Hz, POCH₂CH₃), 76.0 (PhCH₂O), 127.2, 128.6, 128.8, 129.1, 130.5, 130.8 (tert., aromat.), 133.1, 135.3, 137.0 (quart., aromat.), 137.6 (d, $J_{C,P}$ = 14.27 Hz, CH₂C quart., aromat.), 175.5 (C=O)

HRFAB-MS $C_{25}H_{36}NO_5P$ MW: 461.54 $[M+H]^+$ ber. 462.2409 $[M+H]^+$ gef. 462.2425 [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29b**



Hergestellt aus 1,84 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27b) nach AAV 10

Ausbeute: 95 %, weißes Pulver

Smp.: 66.8 °C

IR: 1655 cm^{-1} (C=O, Hydroxamat), 1227 cm⁻¹ (P=O)

H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.24-1.33 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.68-1.85 (m, 1H, CH₂), 1.90-2.19 (m, 5H, acetyl. CH₃ überlappend mit PCH, CH₂), 2.56-2.72 (m, 1H, CH₂), 2.98-3.10 (m, 1H, CH₂), 3.59-3.89 (m, 2H, CH₂), 3.97-4.16 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.74 (s, 2H, PhCH₂O), 7.00-7.10 (m, 1H, aromat.), 7.23-7.46 (m, 7H, aromat.)

¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 6.12 Hz, $J_{C,P}$ = 6.01 Hz, POCH₂CH₃), 20.9 (acetyl. CH₃), 25.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.80 Hz, CH₂), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 2.81 Hz, CH₂), 35.9 (d, $J_{C,P}$ = 140.65 Hz, PCH), 43.8 (NCH₂), 62.3 (2d, $J_{C,P}$ = 7.17 Hz, $J_{C,P}$ = 7.11 Hz, POCH₂CH₃), 76.7 (PhCH₂O), 129.0, 129.1, 129.4, 129.6, 130.7, 131.5 (tert., aromat.), 130.9, 132.7, 134.7 (quart., aromat.), 139.9 (d, $J_{C,P}$ = 14.46 Hz, CH₂C quart., aromat.), 172.1 (C=O)

C₂₃H₃₀Cl₂NO₅P [502.38]

25 50 2	5 L	-	
Ber.[%]:	C 54.99	H 6.02	N 2.79
Gef.[%]:	C 55.01	H 6.24	N 3.14

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29c**



Hergestellt aus 1,26 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27c) nach AAV 10

Ausbeute: 87 %, farbloses Öl

IR: 1664 cm^{-1} (C=O), 1250 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.20 (t, *J* = 6.98 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.55-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.95 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.05-2.22 (m, 1H, PCH), 2.85-2.97 (m, 1H, CH₂), 3.48-3.64 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.73-3.84 (m, 1H, CH₂), 3.93-4.05 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.73 (s, 2H, PhCH₂O), 6.80-6.85 (m, 2H, aromat.), 7.13-7.18 (m, 2H, aromat.), 7.29-7.40 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 6.09 Hz, $J_{C,P}$ = 5.82 Hz, POCH₂CH₃), 20.9 (acetyl. CH₃), 25.6 ($J_{C,P}$ = 3.04 Hz, CH₂), 34.2 (d, $J_{C,P}$ = 2.63 Hz, CH₂), 36.3 (d, $J_{C,P}$ = 139.63 Hz, PCH), 44.2 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 62.3 (m, POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 114.3 (OCCH tert., aromat.), 129.1, 129.3, 129.5, 130.5 (tert., aromat.), 131.5 (d, $J_{C,P}$ = 14.95 Hz, CH₂C quart., aromat.), 134.8 (quart., aromat.), 158.7 (CH₃OC quart., aromat.), 172.4 (*C*=O)

 $C_{24}H_{34}NO_6P$ [463.52]

Ber.[%]:	C 62.19	H 7.39	N 3.02
Gef.[%]:	C 62.64	H 7.45	N 2.77

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29d**



Hergestellt aus 1,54 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27d) nach AAV 10

Ausbeute: 95 %, weißes Pulver

Smp.: 78.5 °C

IR: 1651 cm^{-1} (C=O), 1227 cm $^{-1}$ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.20-1.36 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.78-2.10 (m, 5H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂), 2.17-1.32 (m, 1H, PCH), 2.74-2.90 (m, 1H, CH₂), 3.26-3.41 (m, 1H, CH₂), 3.53-3.91 (m, 2H, CH₂), 4.04-4.19 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.95 (s, 2H, PhCH₂O), 7.09-7.50 (m, 8H, aromat.), 7.63-7.84 (m, 4H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 5.70 Hz, POCH₂CH₃), 20.9 (acetyl. *C*H₃), 25.8 (*C*H₂), 35.4 (d, $J_{C,P}$ = 2.66 Hz, *C*H₂), 35.8 (PCH), 44.2 (NCH₂), 62.3 (m, POCH₂CH₃), 76.5 (PhCH₂O), 125.9, 126.5, 127.7, 128.0, 128.1, 128.6, 129.0, 129.2, 129.4 (tert., aromat.), 132.7, 133.9, 134.7 (quart., aromat.), 137.0 (d, $J_{C,P}$ = 15.01 Hz, CH₂C quart., aromat.), 175.5 (*C*=O)

$C_{27}H_{34}NO_5P$	[483.55]		
Ber.[%]:	C 67.07	H 7.09	N 3.20
Gef.[%]:	C 67.16	H 7.14	N 2.99

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29e**



Hergestellt aus 1,32 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27e) nach AAV 10

Ausbeute: 94 %, gelbes Öl

IR: 1666 cm^{-1} (C=O), 1232 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.29-1.37 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.81 (s, 3H, acetyl. CH₃), 1.84-2.03 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.40 (m, 1H, PCH), 2.83-2.98 (m, 1H, CH₂), 3.37-3.84 (m, 3H, CH₂), 4.04-4.23 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.50 (s, 2H, PhCH₂O), 7.10-7.20 (m, 2H, aromat.), 7.28-7.39 (m, 5H, aromat.), 7.44-7.55 (m, 2H, aromat.), 7.68-7.76 (m, 1H, aromat.), 7.81-7.88 (m, 1H, aromat.), 8.01-8.07 (m, 1H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9, 17.0 (2d, $J_{C,P}$ = 5.60 Hz, $J_{C,P}$ = 6.01 Hz, POCH₂CH₃), 20.7 (acetyl. CH₃), 26.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.98 Hz, CH₂), 33.2 (d, $J_{C,P}$ = 2.56 Hz, CH₂), 35.1 (d, $J_{C,P}$ = 139.42 Hz, PCH), 44.2 (NCH₂), 62.4 (d, $J_{C,P}$ = 6.21 Hz, POCH₂CH₃), 76.3 (PhCH₂O), 124.1, 125.8, 126.0, 126.6, 127.9, 128.2, 129.0, 129.2, 129.4, 129.5 (tert., aromat.), 132.1, 134.5 (quart., aromat.), 135.4 (d, $J_{C,P}$ = 15.68 Hz, CH₂C quart., aromat.), 172.8 (C=O)

 $C_{27}H_{34}NO_5P$ [483.55]

Ber.[%]:	C 67.07	H 7.09	N 3.20
Gef.[%]:	C 66.68	H 7.30	N 2.90

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29**f



Hergestellt aus 2,8 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27f) nach AAV 10

Ausbeute: 85 %, farbloses Öl

IR: 1668 cm^{-1} (C=O), 1236 cm $^{-1}$ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.14, 1.20 (2t, *J* = 6.96 Hz, *J* = 7.18 Hz, 6H, POCH₂CH₃), 1.58-1.90 (m, 3H, CH, CH₂), 1.97 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.60-2.71 (m, 1H, CH₂), 3.16-3.26 (m, 1H, CH₂), 3.33-3.49 (m, 1H, CH₂), 3.51-3.65 (m, 1H, CH₂), 3.68-3.99 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.64 (s, 2H, PhCH₂O), 7.16-7.41 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (2d, $J_{C,P}$ = 5.99 Hz, $J_{C,P}$ = 5.70 Hz, POCH₂CH₃), 20.9 (acetyl. CH₃), 25.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 34.5 (d, $J_{C,P}$ = 137.68 Hz, PCH), 44.0 (CH₂), 61.9, 62.0 (2d, $J_{C,P}$ = 6.63 Hz, $J_{C,P}$ = 6.86 Hz, POCH₂CH₃), 76.4 (PhCH₂O), 127.0, 127.4, 127.9, 128.7, 129.0, 129.3, 129.6, 130.8, 130.9 (tert., aromat.), 136.7 (d, $J_{C,P}$ = 14.27 Hz, CH₂C quart., aromat.), 134.8, 141.9, 142.7 (quart., aromat.), 176.4 (C=O)

 $C_{29}H_{36}NO_5P$ [509.55]

Ber.[%]:	C 68.35	H 7.12	N 2.75
Gef.[%]:	C 68.38	H 7.52	N 2.50

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29g**



Hergestellt aus 1,40 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27g) nach AAV 10

Ausocule. 09% , faibloses Of	Ausbeute:	89 %, farbloses Ö)1
---------------------------------	-----------	-------------------	----

IR: 1664 cm^{-1} (C=O), 1236 cm^{-1} (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.26-1.35 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.79-2.19 (m, 6H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH, CH₂), 2.60-2.80 (m, 1H, CH₂), 3.13-3.28 (m, 1H, CH₂), 3.57-3.92 (m, 2H, CH₂), 4.02-4.16 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.69 (s, 2H, PhCH₂O), 7.23-7.57 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.9 (2d, $J_{C,P}$ = 3.03 Hz, POCH₂CH₃), 20.9 (acetyl. CH₃), 25.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.83 Hz, CH₂), 34.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.72 Hz, CH₂), 36.2 (d, $J_{C,P}$ = 147.77 Hz, PCH), 44.2 (NCH₂), 62.3 (2d, $J_{C,P}$ = 4.25 Hz, POCH₂CH₃), 76.6 (PhCH₂O), 127.4, 127.6, 129.1, 129.2, 129.3, 129.5, 130.0 (tert., aromat.), 138.6 (d, $J_{C,P}$ = 12.95 Hz, CH₂C quart., aromat.), 139.8, 141.2 (quart., aromat.), 172.9 (C=O)

C₂₉H₃₆NO₅P [509.55]

Ber.[%]:	C 68.35	H 7.12	N 2.75
Gef.[%]:	C 68.44	H 7.44	N 2.57

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester **29h**



Hergestellt aus 2,19 g [3-(Benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (27h) nach AAV 10

- Ausbeute: 79 %, pfirsichfarbenes Öl
- IR: 1660 cm^{-1} (C=O), 1234 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22-1.31 (m, 6H, POCH₂CH₃), 1.91-2.22 (m, 6H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂, CH), 3.57-3.93 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 4.02-4.14 (m, 4H, POCH₂CH₃), 4.51 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.80 (s, 2H, benzyl. CH₂), 7.27-7.42 (m, 10H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 16.8 (d, $J_{C,P}$ = 5.94 Hz, POCH₂CH₃), 21.0 (acetyl. CH₃), 24.7 (d, $J_{C,P}$ = 2.97 Hz, CH₂), 35.9 (d, $J_{C,P}$ = 139.67 Hz, PCH), 44.2 (NCH₂), 62.1, 62.3 (2d, $J_{C,P}$ = 6.31 Hz, POCH₂CH₃), 68.8 (OCH₂), 73.6 (benzyl. CH₂), 76.7 (benzyl. CH₂), 128.1, 128.8, 129.1, 129.3, 129.6 (tert., aromat.), 134.9, 138.4 (quart., aromat.), 172.7 (C=O)

HRFAB-MS $C_{24}H_{34}NO_6P$ MW: 463.52 $[M+H]^+$ ber. 464.2204 $[M+H]^+$ gef. 464.2212
[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **30a**



Hergestellt aus 1,34 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28a**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 44 %, farbloses Öl

- IR: 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1675 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1255 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.16, 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.62-1.91 (m, 2H, CH₂), 2.18 (s, 6H, PhCH₃), 2.22-2.35 (m, 1H, CH), 2.89-3.01 (m, 1H, CH₂), 3.22-3.33 (m, 1H, CH₂), 3.41-3.68 (m, 2H, CH₂), 4.56-4.78 (m, 2H, PhCH₂O), 5.55-5.75 (m, 4H, OCH₂O), 6.87-7.11 (m, 3H, aromat.), 7.18-7.43 (m, 5H, aromat.), 7.73-8.18 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 18.8, 20.8 (2s, PhCH₃), 24.8 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.4 (d, $J_{C,P}$ = 1.80 Hz, CH₂), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 138.86 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 41.8 (NCH₂), 76.9 (PhCH₂O), 81.8 (OCH₂O), 127.7, 128.7, 129.1, 129.8, 130.7 (tert., aromat.), 133.2, 135.1 (quart., aromat.), 136.4 (d, $J_{C,P}$ = 14.97 Hz, CH₂C quart., aromat.), 162.9 (C=O, Hydroxamat), 176.6 (C=O, Acylal)

 $C_{32}H_{46}NO_9P$ [619.70]

Ber.[%]:	C 62.02	H 7.48	N 2.26
Gef.[%]:	C 61.64	H 7.57	N 2.31

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **30b**



Hergestellt aus 2 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28b**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	48	%,	farbl	oses	Öl
-----------	----	----	-------	------	----

IR: 1747 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1676 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15, 1.16 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.53-1.91 (m, 2H, CH₂), 2.31-2.43 (m, 1H, CH), 2.58-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.47-3.81 (m, 2H, CH₂), 4.58-4.88 (m, 2H, PhCH₂O), 5.52-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 7.17-7.61 (m, 8H, aromat.), 7.79-8.25 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 25.0 (*C*H₂), 26.9 (C(*C*H₃)₃), 33.4 (*C*H₂), 35.8 (d, *J* = 138.35 Hz, PCH), 38.8 (*C*(CH₃)₃), 42.0 (NCH₂), 77.6 (PhCH₂O), 81.6 (m, OCH₂O), 128.5, 128.8, 129.1, 129.4, 130.5, 131.0 (tert., aromat.), 132.6, 134.1, 138.3 (quart., aromat.), 162.9 (C=O, Hydroxamat), 176.9 (*C*=O, Acylal)

 $C_{30}H_{40}Cl_2NO_9P$ [660.53]

Ber.[%]:	C 54.55	H 6.10	N 2.12
Gef.[%]:	C 54.61	H 6.25	N 1.95

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **30c**



Hergestellt aus 0,72 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28c**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 34 %, farbloses Öl

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1242 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15, 1.16 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.50-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.19-2.36 (m, 1H, CH), 2.52-2.63 (m, 1H, CH₂), 2.83-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.39-3.61 (m, 5H, OCH₃ überlappend mit CH₂), 4.54-4.80 (m, 2H, PhCH₂O), 5.49-5.73 (m, 4H, OCH₂O), 6.79-6.86 (m, 2H, aromat.), 7.04-7.45 (m, 7H, aromat.), 7.73-8.23 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 24.5 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 32.7 (d, $J_{C,P}$ = 1.80 Hz, CH₂), 34.0 (d, $J_{C,P}$ = 137.11 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 41.6 (NCH₂), 55.3 (OCH₃), 77.2 (PhCH₂O), 81.7 (OCH₂O), 114.2 (OCCH tert., aromat.), 128.7, 129.1, 129.9, 130.3 (tert., aromat.), 130.2, 130.4 (quart., aromat.), 158.3 (CH₃OC quart., aromat.), 162.1 (C=O, Hydroxamat), 176.6 (C=O, Acylal)

$C_{31}H_{44}NO_{10}P$	[621.67]		
Ber.[%]:	C 59.89	H 7.13	N 2.25
Gef.[%]:	C 59.53	H 7.27	N 2.19





Hergestellt aus 1.03 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28d**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 35 %, blassgelbes Öl

IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1679 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1263 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.16 (2d, 18H, C(CH₃)₃), 1.63-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.49 (m, 1H, CH), 2.72-2.91 (m, 1H, CH₂), 3.07-3.26 (m, 1H, CH₂), 3.51-3.79 (m, 2H, CH₂), 4.54-4.73 (m, 2H, PhCH₂O), 5.52-5.76 (m, 4H, OCH₂O), 7.00-7.54 (m, 8H, aromat.), 7.74-7.91 (m, 4H, aromat.), 7.93-8.29 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 24.3 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 33.8 (CH₂), 34.6 (d, $J_{C,P}$ = 139.95 Hz, PCH), 38.8 (C(CH₃)₃), 41.1 (NCH₂), 76.4 (PhCH₂O), 81.4 (OCH₂O), 125.5, 126.1, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.2, 128.6, 129.2 (tert., aromat.), 131.8, 132.9, 134.3 (quart., aromat.), 135.7 (d, $J_{C,P}$ = 14.12 Hz, CH₂C quart., aromat.), 162.5 (C=O, Hydroxamat), 176.1 (C=O, Acylal)

$C_{34}H_{44}NO_9P$	[641.70]		
Ber.[%]:	C 63.64	H 6.91	N 2.18
Gef.[%]:	C 63.98	H 7.24	N 2.03

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **30e**



Hergestellt aus 1,17 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-1-yl-methyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28e**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 31 %, farbloses Öl

- IR: 1757 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1683 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1256 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15, 1.17 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.85-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.44 (m, 1H, CH), 2.83-3.00 (m, 1H, CH₂), 3.34-3.69 (m, 3H, CH₂), 4.39-4.72 (m, 2H, PhCH₂O), 5.53-5.81 (m, 4H, OCH₂O), 7.04-7.59 (m, 9H, aromat.), 7.73-8.17 (m, 4H, aromat. überlappend mit formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 25.6 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.4 (CH₂), 34.7 (d, $J_{C,P}$ = 138.10 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 41.8 (NCH₂), 75.2 (PhCH₂O), 81.9 (OCH₂O), 123.5, 125.3, 125.7, 126.2, 126.8, 127.9, 128.1, 128.7, 129.3 (tert., aromat.), 131.5, 133.9, 134.3 (quart., aromat.), 162.7 (C=O, Hydroxamat), 176.6 (C=O, Acylal)

C₃₄H₄₄NO₉P [641.70]

Ber.[%]:	C 63.64	H 6.91	N 2.18
Gef.[%]:	C 63.70	H 7.12	N 2.21

[3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **30h**



Hergestellt aus 1,12 g [3-(Benzyloxyformylamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**28h**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	41	%,	farbloses	Öl
		. ,		

IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1676 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1257 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.78-1.99 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.39 (m, 1H, CH), 3.49-3.86 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 4.48 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.88 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.52-5.72 (m, 4H, OCH₂O), 7.21-7.49 (m, 10H, aromat.), 7.85-8.35 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 23.7 (*C*H₂), 26.8 (C(*C*H₃)₃), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 144.51 Hz, PCH), 38.5 (*C*(CH₃)₃), 41.8 (NCH₂), 67.4 (OCH₂), 72.6 (benzyl. *C*H₂), 77.0 (benzyl. *C*H₂), 81.7 (OCH₂O), 127.8, 127.9, 128.6, 128.8, 129.1, 129.9 (tert., aromat.), 135.0, 138.2 (quart., aromat.), 163.0 (*C*=O, Hydroxamat), 176.4 (*C*=O, Acylal)

C₃₁H₄₄NO₁₀P [455.45]

Ber.[%]:	C 59.89	H 7.13	N 2.25
Gef.[%]	C 60.26	H 7.30	N 2.16

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31a**



Hergestellt aus 1,0 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethyl-benzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29a**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 48 %, farbloses Öl

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1257 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.16 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.62-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.89 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.17 (s, 6H, PhCH₃), 2.21-2.32 (m, 1H, CH), 2.41-2.48 (m, 1H, CH₂), 2.90-3.00 (m, 1H, CH₂), 3.44-3.54 (m, 1H, CH₂), 3.59-3.69 (m, 1H, CH₂), 4.69 (s, 2H, PhCH₂O), 5.55-5.67 (m, 4H, OCH₂O), 6.87-7.06 (m, 3H, aromat.), 7.24-7.43 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 18.8, 20.9 (2s, PhCH₃), 20.6 (acetyl. CH₃), 24.8 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.4 (d, $J_{C,P}$ = 2.98 Hz, CH₂), 34.1 (d, $J_{C,P}$ = 136.66 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 43.0 (NCH₂), 75.5 (PhCH₂O), 81.8 (OCH₂O), 127.6, 128.8, 129.0, 129.5, 130.6, 130.7 (tert., aromat.), 133.1, 135.0 (quart., aromat.), 136.5 (d, $J_{C,P}$ = 13.86 Hz, CH₂C quart., aromat.), 172.1 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

C₃₃H₄₈NO₉P [633.73]

Ber.[%]:	C 62.55	H 7.63	N 2.21
Gef.[%]:	C 62.40	H 7.76	N 2.11

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31b**



Hergestellt aus 2 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29b**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 48 %, farbloses Öl
- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1259 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.71-1.85 (m, 1H, CH₂), 1.88-1.99 (m, 1H, CH₂), 2.01 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.14-2.27 (m, 1H, CH), 2.56-2.64 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.62-3.82 (m, 2H, CH₂), 4.73 (s, 2H, PhCH₂O), 5.60-5.72 (m, 4H OCH₂O), 6.98-7.05 (m, 1H, aromat.), 7.27-7.40 (m, 7H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.8 (acetyl. *C*H₃), 25.4 (d, $J_{C,P} = 3.29$ Hz, *C*H₂), 27.3 (C(*C*H₃)₃), 33.8 (d, $J_{C,P} = 2.30$ Hz, *C*H₂), 36.2 (d, $J_{C,P} = 140.11$ Hz, PCH), 39.2 (*C*(*C*H₃)₃), 43.6 (NCH₂), 76.7 (PhCH₂O), 81.5, 81.6 (2d, $J_{C,P} = 9.96$ Hz, $J_{C,P} =$ 9.15 Hz, OCH₂O), 129.0, 129.2, 129.4, 129.6, 130.9, 131.3 (tert., aromat.), 131.2, 132.9, 134.7 (quart., aromat.), 139.1 (d, $J_{C,P} = 14.65$ Hz, CH₂C quart., aromat.), 172.2 (*C*=O, Hydroxamat), 177.3 (*C*=O, Acylal)

 $C_{31}H_{42}Cl_2NO_9P$ [674.56]

Ber.[%]:	C 55.20	H 6.28	N 2.08
Gef.[%]:	C 55.36	H 6.59	N 2.01

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31c**



Hergestellt aus 0,88 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(4-methoxy-benzyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29c**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 40 %, weißes Pulver
- Smp.: 42.9 °C
- IR: 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1664 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.20, 1.21 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.72-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.98 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.13-2.30 (m, 1H, CH), 2.47-2.62 (m, 1H, CH₂), 2.99-3.13 (m, 1H, CH₂), 3.51-3.82 (m, 5H, OCH₃ überlappend mit CH₂), 4.67 (s, 2H, PhCH₂O), 5.56-5.73 (m, 4H, OCH₂O), 6.75-6.83 (m, 2H, aromat.), 7.03-7.14 (m, 2H, aromat.), 7.26-7.38 (m, 5H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.9 (acetyl. CH₃), 25.2 (d, $J_{C,P} = 3.09$ Hz, CH₂), 27.3 (C(CH₃)₃), 33.7 (d, $J_{C,P} = 2.52$ Hz, CH₂), 36.7 (d, $J_{C,P} = 136.31$ Hz, PCH), 39.2 (C(CH₃)₃), 43.8 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 76.6 (PhCH₂O), 81.4 (OCH₂O), 114.4 (OCCH tert., aromat.), 129.1, 129.3, 129.6, 130.5 (tert., aromat.), 130.7, 134.4 (quart., aromat.), 158.8 (CH₃OC quart., aromat.), 172.0 (C=O, Hydroxamat), 177.3 (C=O, Acylal)

C₃₂H₄₆NO₁₀P [635.70]

Ber.[%]:	C 60.46	H 7.29	N 2.20
Gef.[%]:	C 60.54	H 7.43	N 2.11

[3-(N-Acetyl-N-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31d**



Hergestellt aus 0,82 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29d**) nach **AAV 12**

Ausbeute:	35 %, hellgelbes Pulver
Smp.:	60.6 °C
IR:	1753 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1663 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat),
	$1258 \text{ cm}^{-1} (\text{P=O})$
¹ H-NMR:	(400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.15, 1.16 (2s, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.60-1.85 (m, 2H, CH ₂), 1.88 (s, 3H, acetyl. CH ₃), 2.41-2.48 (m, 1H, CH), 2.71-2.87 (m, 1H, CH ₂), 3.10-3.25 (m, 1H, CH ₂), 3.49-3.63 (m, 1H, CH ₂), 3.68-3.81 (m, 1H, CH ₂), 4.66 (s, 2H, PhCH ₂ O), 5.57-5.71 (m, 4H, OCH ₂ O), 7.07-7.54 (m, 8H, aromat.), 7.71-7.93 (m, 4H, aromat.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. <i>C</i> H ₃), 24.7 (d, $J_{C,P}$ = 3.89 Hz, <i>C</i> H ₂), 26.8 (C(<i>C</i> H ₃) ₃), 33.8 (d, $J_{C,P}$ = 1.94 Hz, <i>C</i> H ₂), 35.1 (d, $J_{C,P}$ = 136.70 Hz, P <i>C</i> H), 38.6 (<i>C</i> (<i>C</i> H ₃) ₃), 43.0 (d, $J_{C,P}$ = 14.93 Hz, N <i>C</i> H ₂), 75.6 (Ph <i>C</i> H ₂ O), 81.8 (O <i>C</i> H ₂ O), 126.0, 126.5, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 128.7, 128.9, 129.6 (tert., aromat.), 132.2, 133.4, 134.9 (quart., aromat.), 136.2 (d, $J_{C,P}$ = 15.36 Hz, <i>C</i> H ₂ <i>C</i> quart., aromat.), 172.5 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 176.5 (<i>C</i> =O, Acylal)
$C_{35}H_{46}NO_9P$ Ber [%]·	[655.73] C 64 11 H 7 07 N 2 14

Ber.[%]:	C 64.11	H /.0/	N 2.14
Gef.[%]:	C 64.48	H 7.30	N 2.04

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31e**



Hergestellt aus 0,63 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-yl-methyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29e**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 52 %, farbloses Öl

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1255 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.22, 1.24 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.76 (s, 3H, acetyl. CH₃), 1.82-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.35-2.49 (m, 1H, CH), 2.81-2.96 (m, 1H, CH₂), 3.42-3.84 (m, 3H, CH₂), 4.48 (s, 2H, PhCH₂O), 5.66-5.82 (m, 4H, OCH₂O), 7.10-7.21 (m, 2H, aromat.), 7.29-7.40 (m, 5H, aromat.), 7.44-7.57 (m, 2H, aromat.), 7.70-8.00 (m, 3H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. *C*H₃), 25.8 (d, $J_{C,P} = 2.83$ Hz, *C*H₂), 27.3 (C(*C*H₃)₃), 32.4 (d, $J_{C,P} = 2.21$ Hz, *C*H₂), 35.3 (d, $J_{C,P} = 139.33$ Hz, PCH), 39.2 (*C*(CH₃)₃), 44.02 (d, $J_{C,P} = 15.09$ Hz, NCH₂), 76.3 (PhCH₂O), 82.1 (OCH₂O), 123.9, 125.7, 126.2, 126.9, 128.2, 128.3, 129.0, 129.2, 129.4, 129.5 (tert., aromat.), 132.0, 134.4, 134.5, 134.6 (quart., aromat.), 172.0 (*C*=O, Hydroxamat), 177.3 (*C*=O, Acylal)

 $C_{35}H_{46}NO_9P$ [655.73]

Ber.[%]:	C 64.11	H 7.07	N 2.14
Gef.[%]:	C 63.92	H 7.39	N 2.15

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31f**



Hergestellt aus 1,07 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-yl-methyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29f**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 43 %, farbloses Öl

- IR: 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1255 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.12, 1.13 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.40-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.89 (s, 3H, acetyl. CH₃), 1.93-2.09 (m, 1H, CH), 2.55-2.69 (m, 1H, CH₂), 2.98-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.20-3.30 (m, 1H, CH₂), 3.41-3.52 (m, 1H, CH₂), 4.67 (s, 2H, PhCH₂O), 5.37-5.55 (m, 4H, OCH₂O), 7.12-7.44 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. CH₃), 24.7 (d, $J_{C,P}$ = 1.67 Hz, CH₂), 26.8 (2s, C(CH₃)₃), 31.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.10 Hz, CH₂), 34.4 (d, $J_{C,P}$ = 136.83 Hz, PCH), 38.5 (C(CH₃)₃), 43.3 (NCH₂), 75.6 (PhCH₂O), 81.6 (OCH₂O), 127.0, 127.4, 127.8, 128.7, 128.8, 129.0, 129.3, 129.6, 130.1, 130.5 (tert., aromat.), 135.0, 141.2, 142.3 (quart., aromat.), 135.8 (d, $J_{C,P}$ = 14.39 Hz, CH₂C quart., aromat.), 171.1 (C=O, Hydroxamat), 176.4 (C=O, Acylal)

$C_{37}H_{48}NO_9P$	[681.77]		
Ber.[%]:	C 65.19	H 7.10	N 2.05
Gef.[%]:	C 65.24	H 7.25	N 2.09

[3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31g**



Hergestellt aus 1,07 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-yl-methyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29g**) nach **AAV 12**

Ausbeute: 45 %, hellgelbes Pulver

Smp.: 75.3 °C

IR: 1745 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1659 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1258 cm⁻¹ (P=O)

- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.41 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.97-2.20 (m, 5H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂), 2.45-2.56 (m, 1H, CH), 2.76-2.90 (m, 1H, CH₂), 3.28-3.42 (m, 1H, CH₂), 3.76-4.04 (m, 2H, CH₂), 4.87 (s, 2H, PhCH₂O), 5.79-5.94 (m, 4H, OCH₂O), 7.40-7.76 (m, 14H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.9 (acetyl. *C*H₃), 25.4 (d, $J_{C,P} = 2.84$ Hz, *C*H₂), 27.3 (C(*C*H₃)₃), 34.2 (d, $J_{C,P} = 2.48$ Hz, *C*H₂), 36.5 (d, $J_{C,P} = 140.13$ Hz, PCH), 39.2 (*C*(CH₃)₃), 44.0 (NCH₂), 76.6 (PhCH₂O), 82.0 (OCH₂O), 127.4, 127.6, 127.7, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 129.9 (tert., aromat.), 134.8, 140.0, 141.1 (quart., aromat.), 137.8 (d, $J_{C,P} = 15.02$ Hz, CH₂C quart., aromat.), 177.3 (*C*=O, Acylal)

$C_{37}H_{48}NO_9P$	[681.77]		
Ber.[%]:	C 65.19	H 7.10	N 2.05
Gef.[%]:	C 65.43	H 7.35	N 2.00

[3-(N-Acetyl-N-benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **31h**



Hergestellt aus 1.16 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurediethylester (**29h**) nach **AAV 12**

- Ausbeute: 44 %, farbloses Öl
- IR: 1758 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1257 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.76-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.21-2.37 (m, 1H, CH), 3.50-3.78 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 4.48 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.84 (s, 2H, benzyl. CH₂), 5.53-5.66 (m, 4H, OCH₂O), 7.25-7.48 (m, 10H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.7 (acetyl. *C*H₃), 23.6 (d, $J_{C,P}$ = 2.74 Hz, *C*H₂), 26.8 (C(*C*H₃)₃), 35.5 (d, $J_{C,P}$ = 138.51 Hz, PCH), 38.5 (*C*(CH₃)₃), 43.0 (NCH₂), 67.4 (OCH₂), 72.6 (benzyl. *C*H₂), 75.7 (benzyl. *C*H₂), 81.7 (OCH₂O), 127.8, 127.9, 128.6, 128.8, 129.0, 129.7 (tert., aromat.), 135.0, 138.2 (quart., aromat.), 176.5 (*C*=O, Acylal)

 $C_{32}H_{46}NO_{10}P$ [635.70]

Ber.[%]:	C 60.46	H 7.29	N 2.20
Gef.[%]	C 60.19	H 7.49	N 1.99

[1-(2,5-Dimethylbenzyl)-3-(*N*-formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32a**



Hergestellt aus 0,6 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30a**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 92 %, farbloses Öl

- IR: 3205 cm⁻¹ (O-H), 1752 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1674 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.19, 1.20 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.57-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.14-2.35 (m, 7H, PhCH₃ überlappend mit CH), 2.90-3.04 (m, 1H, CH₂), 3.26-3.63 (m, 3H, CH₂), 5.51-5.70 (m, 4H, OCH₂O), 6.88-7.13 (m, 3H, aromat.), 7.66-8.18 (m, 1H, formyl.), 9.45-9.99 (m, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 18.9, 20.9 (PhCH₃), 26.1, 27.8 (2d, $J_{C,P}$ = 3.52 Hz, $J_{C,P}$ = 4.11 Hz, CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.4, 31.5 (2d, $J_{C,P}$ = 2.42 Hz, $J_{C,P}$ = 2.91 Hz, CH₂), 33.3, 33.4 (2d, $J_{C,P}$ = 136.17 Hz, $J_{C,P}$ = 137.12 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 35.6, 35.7 (CH₂), 44.4, 47.5 (2d, $J_{C,P}$ = 6.89 Hz, NCH₂), 81.8 (OCH₂O), 127.6, 130.6, 130.7 (tert., aromat.), 133.1, 135.0 (quart., aromat.), 136.7 (d, $J_{C,P}$ = 14.45 Hz, CH₂C quart., aromat.), 157.2, 161.1, 161.9 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

$C_{25}H_{40}NO_9P$	[529.57]		
Ber.[%]:	C 56.70	H 7.61	N 2.64
Gef.[%]:	C 56.46	H 7.51	N 2.57

[1-(3,4-Dichlorbenzyl)-3-(*N*-formyl-*N*-hydroxyamino)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32b**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30b**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 88 %, gelbes Öl
- IR: 3207 cm^{-1} (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1256 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.23-1.26 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.84-2.34 (m, 3H, CH, CH₂), 2.49-2.66 (m, 1H, CH₂), 2.95-3.14 (m, 1H, CH₂), 3.30-3.76 (m, 2H, CH₂), 5.54-5.76 (m, 4H, OCH₂O), 6.98-7.42 (m, 3H, aromat.), 7.81-8.46 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 23.6, 25.0 (*C*H₂), 26.9 (*C*(*C*H₃)₃), 33.7 (*C*H₂), 35.2 (d, $J_{C,P}$ = 138.78 Hz, P*C*H), 38.8 (*C*(*C*H₃)₃), 44.8, 46.9 (N*C*H₂), 127.5, 130.8, 131.0 (tert., aromat.), 132.7, 137.9, 142.9 (quart., aromat.), 156.5, 163.7 (*C*=O, Hydroxamat), 163.7, 176.9, 177.1 (*C*=O, Acylal)
- HRFAB-MS $C_{23}H_{34}Cl_2NO_9P$ MW: 570.41 $[M+H]^+$ ber. 570.1428 $[M+H]^+$ gef. 570.1444

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32c**



Hergestellt aus 0,25 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30c**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 92 %, farbloses Öl

- IR: 3219 cm⁻¹ (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1666 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1247 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.20-1.28 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.60-2.32 (m, 3H, CH₂, CH), 2.43-2.63 (m, 1H, CH₂), 2.97-3.71 (m, 3H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.56-5.78 (m, 4H, OCH₂O), 6.78-6.90 (m, 2H, aromat.), 7.01-7.16 (m, 2H, aromat.), 7.64-8.49 (m, 1H, formyl.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 23.6, 25.3 (2d, $J_{C,P}$ = 2.32 Hz, $J_{C,P}$ = 2.34 Hz, CH_2), 27.3 (C(CH_3)₃), 34.0, 34.1 (d, $J_{C,P}$ = 3.86 Hz, $J_{C,P}$ = 2.27 Hz, CH_2), 35.6, 36.0 (2d, $J_{C,P}$ = 137.61 Hz, $J_{C,P}$ = 136.37 Hz, PCH), 39.2 (C(CH_3)₃), 45.5, 47.6 (2d, $J_{C,P}$ = 3.57 Hz, $J_{C,P}$ = 5.96 Hz, NCH₂), 55.73 (OCH₃), 81.9 (OCH₂O), 114.6 (OCCH tert., aromat.), 130.3 (tert., aromat.), 129.6 (d, $J_{C,P}$ = 17.72 Hz, CH₂C quart., aromat.), 158.9 (CH₃OC quart., aromat.), 156.5, 161.7, 164.0 (C=O, Hydroxamat), 177.4 (C=O, Acylal)

 $C_{24}H_{38}NO_{10}P$ [531.55]

Ber.[%]:	C 54.23	H 7.21	N 2.64
Gef.[%]:	C 54.37	H 7.08	N 2.74

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32d/hyd**



Hergestellt aus 0.2 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30d**) nach **AAV 14***

Ausbeute:	92 %, farbloses Öl
IR:	3292 cm ⁻¹ (O-H), 1753 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1679 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1263 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.24, 1.25 (2s, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.40-2.54 (m, 8H, CH ₂ , CH), 2.59-2.92 (m, 4H, CH ₂), 2.99- 3.55 (m, 3H, CH ₂), 5.59-5.82 (m, 4H, OCH ₂ O), 6.73-7.13 (m, 3H, aromat.), 7.90-8.24 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 23.1 (d, $J_{C,P}$ = 4.27 Hz, CH ₂), 26.9 (C(CH ₃) ₃), 27.1, 27.2 (CH ₂), 29.0, 29.4 (CH ₂), 31.3 (d, $J_{C,P}$ = 143.75 Hz, PCH), 36.1 (CH ₂), 38.8 (C(CH ₃) ₃), 81.5 (OCH ₂ O), 129.4, 129.6 (tert., aromat.), 133.9, 135.7, 138.7 (quart., aromat.), 161.2 (C=O, Hydroxamat), 177.9 (C=O, Acylal)
$C_{27}H_{42}NO_9P$	[555.61]
Ber.[%]: Gef.[%]:	C 58.37 H 7.62 N 2.52 C 58.73 H 7.96 N 2.53

^{*} Reaktionszeit: 14 h

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32e/hyd**



Hergestellt aus 0,5 g [3-(*N*-Benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30e**) nach **AAV 15***

Ausbeute:	91 %, farbloses Öl
IR:	3199 cm ⁻¹ (O-H), 1755 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1670 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1240 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.17-1.28 (m, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.53-2.40 (m, 8H, CH, CH ₂), 2.50-2.85 (m, 4H, CH ₂), 3.00- 3.65 (m, 3H, CH ₂), 5.57-5.78 (m, 4H, OCH ₂ O), 6.84-7.15 (m, 3H, aromat.), 7.54-8.46 (m, 1H, formyl.)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 22.7, 23.3 (CH ₂), 25.6 ($J_{C,P}$ = 4.23 Hz, CH ₂), 26.9 (C(CH ₃) ₃), 30.0, 31.4, 36.4 (CH ₂), 33.3 (d, $J_{C,P}$ = 136.21 Hz, PCH), 38.8 (C(CH ₃) ₃), 45.3 (NCH ₂), 80.0 (m, OCH ₂ O), 125.4, 127.3, 128.4 (tert., aromat.), 135.5 (quart., aromat.), 138.1 (d, $J_{C,P}$ = 12.43 Hz, CH ₂ C quart., aromat.), 156.0, 161.2, 163.5 (C=O, Hydroxamat), 176.9 (C=O, Acylal)
C ₂₇ H ₄₂ NO ₉ P	[555.61]
Ber.[%]: Gef.[%]:	C 58.37 H 7.62 N 2.52 C 58.41 H 7.74 N 2.50

^{*} Reaktionszeit: 14 h

[3-(*N*-Formyl-*N*-hydroxyamino)-1-(hydroxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **32h**



Hergestellt aus 0,32 g [3-(*N*-benzyloxy-*N*-formylamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**30h**) nach **AAV 14***

Ausbeute: 87 %, farbloses Öl

- IR: 3240 cm^{-1} (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1668 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1242 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.63-2.09 (m, 3H, CH, CH₂), 3.13-3.24 (m, 1H, NCH₂), 3.43-3.75 (m, 3H, HOCH₂, NCH₂), 4.97 (bs, 1H, CH₂OH), 5.52-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 7.87-8.08 (m, 0.7H, formyl.), 8.18-8.25 (m, 0.3H, formyl.), 9.55 (s, 0.5H, NOH), 9.99 (s, 0.5H, NOH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 25.8 (d, $J_{C,P}$ = 2.98 Hz, CH_2), 26.8 (C(CH_3)₃), 37.7 (d, $J_{C,P}$ = 136.13 Hz, PCH), 38.6 (C(CH_3)₃), 44.7, 47.9 (2d, $J_{C,P}$ = 11.11 Hz, NCH₂), 58.9, 59.2 (HOCH₂), 81.7 (OCH₂O), 157.5, 161.3, 162.1 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

 $C_{17}H_{32}NO_{10}P$ [441.42]

Ber.[%]:	C 46.26	H 7.31	N 3.17
Gef.[%]	C 46.09	H 7.32	N 3.25

^{*} Reaktionszeit: 3 h

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33a**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(2,5-dimethylbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31a**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 94 %, farbloses Öl

- IR: 3195 cm^{-1} (O-H), 1758 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1637 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1236 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.19, 1.20 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.59-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.90 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.16-2.35 (m, 7H, PhCH₃ überlappend mit CH), 2.87-3.01 (m, 1H, CH₂), 3.19-3.64 (m, 3H, CH₂), 5.52-5.70 (m, 4H, OCH₂O), 6.89-7.11 (m, 3H, aromat.), 9.66 (s, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 18.9, 20.9 (2s, PhCH₃), 20.6 (acetyl. CH₃), 25.1 ($J_{C,P}$ = 2.90 Hz, CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.3 (d, $J_{C,P}$ = 4.15 Hz, CH₂), 33.7 (d, $J_{C,P}$ = 136.53 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 45.7 (NCH₂), 81.8 (OCH₂O), 127.5, 130.5, 130.7 (tert., aromat.), 133.1, 135.0 (quart., aromat.), 136.7 (d, $J_{C,P}$ = 14.44 Hz, CH₂C quart., aromat.), 171.4 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

C₂₆H₄₂NO₉P [543.60]

Ber.[%]:	C 57.45	H 7.79	N 2.58
Gef.[%]:	C 57.07	H 7.89	N 2.58

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33b**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(3,4-dichlorbenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31b**) nach **AAV 14**

- Ausbeute: 90 %, gelbes Öl
- IR: 3190 cm^{-1} (O-H), 1749 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1620 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1240 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.16 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.47-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.92 (s, 3H, acetyl. CH₃), 2.26-2.46 (m, 1H, CH), 2.61-3.00 (m, 2H, CH₂), 3.37-3.70 (m, 2H, CH₂), 5.47-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 7.19-7.27 (m, 1H, aromat.), 7.49-7.59 (m, 2H, aromat.), 9.69 (s, 1H, OH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. CH₃), 25.0 (CH₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 32.7 (d, $J_{C,P}$ = 2.30 Hz, CH₂), 36.7 (d, $J_{C,P}$ = 145.60 Hz, PCH), 38.6 (C(CH₃)₃), 45.6 (NCH₂), 81.7 (OCH₂O), 129.9, 130.6, 131.4 (tert., aromat.), 129.4, 131.2 (quart., aromat.), 140.2 (d, $J_{C,P}$ = 12.19 Hz, CH₂C quart., aromat.), 174.7 (C=O, Hydroxamat), 176.5 (C=O, Acylal)

HRFAB-MS $C_{24}H_{36}Cl_2NO_9P$ MW: 584.44 $[M+H]^+$ ber. 584.1585 $[M+H]^+$ gef. 584.1587

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33c**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(4-methoxybenzyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31c**) nach **AAV 14**

Ausbeute: 91 %, farbloses Öl

- IR: 3199 cm⁻¹ (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1622 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1246 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.20-1.28 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.58-2.36 (m, 6H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂, CH), 2.42-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.91-3.36 (m, 2H, CH₂), 3.53-3.84 (m, 4H, OCH₃ überlappend mit CH₂), 5.53-5.80 (m, 4H, OCH₂O), 6.75-6.90 (m, 2H, aromat.), 7.00-7.16 (m, 2H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. CH₃), 23.5 (d, $J_{C,P} = 2.80$ Hz, CH₂), 26.9 (2s, C(CH₃)₃), 33.6 (d, $J_{C,P} = 3.55$ Hz, CH₂), 35.7 (d, $J_{C,P} = 136.59$ Hz, PCH), 38.8 (C(CH₃)₃), 46.0 (d, $J_{C,P} = 3.49$ Hz, NCH₂), 55.3 (OCH₃), 81.6 (OCH₂O), 114.1 (OCCH tert., aromat.), 129.9 (tert., aromat.), 129.3 (d, $J_{C,P} = 17.34$ Hz, quart., aromat.), 158.5 (CH₃OC quart., aromat.), 172.8 (C=O, Hydroxamat), 176.9 (C=O, Acylal)

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33d/hyd**



Hergestellt aus 0,2 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-naphthalin-2ylmethylpropyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31d**) nach **AAV 14**^{*}

Ausbeute:	78 %, farbloses Öl
IR:	3207 cm ⁻¹ (O-H), 1753 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1643 cm ⁻¹ (C=O,
	Hydroxamat), 1238 cm ^{-1} (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.22-1.27 (m, 18H, C(CH ₃) ₃),
	1.74-1.82 (m, 4H, CH_2), 2.06-2.37 (m, 6H, acetyl. CH_3
	überlappend mit CH ₂ , CH), 2.43-2.58 (m, 1H, CH ₂), 2.63-2.87
	(m, 4H, CH ₂), 2.96-3.42 (m, 2H, CH ₂), 3.52-4.19 (m, 1H,
	CH ₂), 5.57-5.79 (m, 4H, OCH ₂ O), 6.76-7.15 (m, 3H, aromat.),
	8.81-9.77 (m, 1H, OH)
13 C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. CH ₃), 23.1 (d,
	$J_{C,P} = 4.69 \text{ Hz}, CH_2$, 24.2, 24.5 (CH ₂), 26.9 (C(CH ₃) ₃), 29.1
	$(d, J_{C,P} = 4.67 \text{ Hz}, CH_2), 30.5 (d, J_{C,P} = 137.05 \text{ Hz}, PCH), 32.9,$
	$33.9 (CH_2), 39.5 (C(CH_3)_3), 41.3 (NCH_2), 81.6 (OCH_2O),$
	121.1, 124.6, 124.7 (tert., aromat.), 130.9, 132.7, 138.4 (quart.,
	aromat.), 173.3 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 177.4 (<i>C</i> =O, Acylal)
HRFAB-MS	$C_{28}H_{44}NO_9P$
	MW: 569.64
	$[M+H]^+$ ber. 570.2834
	$[M+H]^+$ gef. 570.2810

^{*} Reaktionszeit: 14 h.

[3-(-*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-naphthalin-1-ylmethylpropyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33**e



Hergestellt aus 0,25 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31e**) nach **AAV 15**^{*}

Ausbeute:	86 %.	blassgelbes	Ö1
i iubocuto.	00 /0,	01000501000	$\mathbf{\nabla}\mathbf{I}$

- IR: 3201 cm⁻¹ (O-H), 1751 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1639 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1232 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 1.15-1.30 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.84-2.21 (m, 4H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂), 2.26-3.10 (m, 3H, CH₂, CH), 3.28-3.88 (m, 3H, CH₂), 5.57-5.87 (m, 4H, OCH₂O), 6.87-8.04 (m, 7H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. *C*H₃), 24.0 (d, $J_{C,P}$ = 2.64 Hz, *C*H₂), 26.8, 26.9 (C(*C*H₃)₃), 31.4 (*C*H₂), 35.2 (d, $J_{C,P}$ = 137.01 Hz, P*C*H), 38.8 (2s, *C*(*C*H₃)₃), 46.1 (N*C*H₂), 81.8 (O*C*H₂O), 123.4, 125.3, 125.9, 126.6, 127.3, 127.9, 128.6, 129.0 (tert., aromat.), 133.4 (d, $J_{C,P}$ = 15.32 Hz, *C*H₂*C* quart., aromat.), 131.7, 134.1 (quart., aromat.), 172.8 (*C*=O, Hydroxamat), 176.9 (*C*=O, Acylal)

^{*} Überdruck: 1 bar.

[3-(-*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester 33e/hyd



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(naphthalin-1-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31e**) nach **AAV 15**^{*}

Ausbeute:	93 %, blassgelbes Öl
IR:	3190 cm ⁻¹ (O-H), 1751 cm ⁻¹ (C=O, Acylal), 1639 cm ⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1232 cm ⁻¹ (P=O)
¹ H-NMR:	(400 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 1.14-1.31 (m, 18H, C(CH ₃) ₃), 1.51-2.82 (m, 15H, acetyl. CH ₃ überlappend mit CH ₂ , CH), 2.85-3.45 (m, 2H, CH ₂), 3.53-3.89 (m, 1H, CH ₂), 5.56-5.79 (m, 4H, OCH ₂ O), 6.82-7.19 (m, 3H, aromat.), 9.04-9.97 (m, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	(101 MHz, CDCl ₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. <i>C</i> H ₃), 22.7, 23.3 (<i>C</i> H ₂), 26.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.82 Hz, <i>C</i> H ₂), 26.8, 26.9 (<i>C</i> (<i>C</i> H ₃) ₃), 30.0, 31.4 (<i>C</i> H ₂), 34.9 (d, $J_{C,P}$ = 144.79 Hz, P <i>C</i> H), 38.8 (<i>C</i> (<i>C</i> H ₃) ₃), 46.0, 46.3 (<i>NC</i> H ₂), 81.6 (d, $J_{C,P}$ = 7.20 Hz, O <i>C</i> H ₂ O), 125.4, 127.0, 128.3 (tert., aromat.), 135.3, 135.8, 138.1 (quart., aromat.), 172.9 (<i>C</i> =O, Hydroxamat), 176.9 (<i>C</i> =O, Acylal)
$C_{28}H_{44}NO_9P$	[569.64]
Gef.[%]:	C 59.04 H 7.79 N 2.46

- · · L · J ·			
Ber.[%]:	C 59.13	H 8.06	N 2.30

^{*} Reaktionszeit: 14 h.

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(biphenyl-2-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33f**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-2-ylme-thyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31f**) nach **AAV 15**^{*}

Ausbeute: 92 %, farbloses Öl

- IR: 3190 cm⁻¹ (O-H), 1755 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1635 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1236 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.13, 1.14 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.38-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.86 (s, 3H, acetyl. CH₃), 1.96-2.10 (m, 1H, CH), 2.64-2.73 (m, 1H, CH₂), 2.91-3.25 (m, 3H, CH₂), 5.38-5.56 (m, 4H, OCH₂O), 7.13-7.19 (m, 1H, aromat.), 7.24-7.46 (m, 8H, aromat.)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 21.0 (acetyl. *C*H₃), 24.0 (*C*H₂), 27.3 (2s, C(*C*H₃)₃), 32.3 (d, $J_{C,P}$ = 2.82 Hz, *C*H₂), 35.0 (d, $J_{C,P}$ = 135.93 Hz, P*C*H), 39.1 (*C*(*C*H₃)₃), 46.5 (N*C*H₂), 81.9 (O*C*H₂O), 127.4, 127.6, 128.1, 128.8, 129.5, 129.7, 130.3, 130.7, 131.0 (tert., aromat.), 135.4 (d, $J_{C,P}$ = 17.18 Hz, *C*H₂*C* quart., aromat.), 141.4, 143.0 (quart., aromat.), 177.2 (*C*=O, Acylal)

 $C_{30}H_{42}NO_9P$ [591.64]

Ber.[%]	C 60.90	H 7.16	N 2.37
Gef.[%]:	C 60.51	H 7.25	N 2.43

^{*} Reaktionszeit: 4 h.

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(biphenyl-4-ylmethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33g**



Hergestellt aus 0,3 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(biphenyl-4-ylme-thyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31g**) nach **AAV 15**^{*}

Ausbeute: 90 %, farbloses Öl

IR: 3207 cm^{-1} (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1639 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1236 cm⁻¹ (P=O)

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.17, 1.18 (2s, 18H, C(CH₃)₃), 1.59-1.98 (m, 5H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH₂), 2.27-2.46 (m, 1H, CH), 2.56-2.77 (m, 1H, CH₂), 2.90-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.41-3.72 (m, 2H, CH₂), 5.50-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 7.07-7.69 (m, 9H, aromat.), 9.55-9.76 (m, 1H, OH)

¹³C-NMR: (101 MHz, CDCl₃) = δ (ppm) 20.6 (acetyl. *C*H₃), 23.7 (*C*H₂), 26.9 (2s, C(*C*H₃)₃), 34.2 (d, *J*_{C,P} = 3.44 Hz, *C*H₂), 35.3 (d, *J*_{C,P} = 135.77 Hz, PCH), 38.8 (*C*(CH₃)₃), 46.1 (NCH₂), 81.6, 81.8 (2d, *J*_{C,P} = 5.36 Hz, *J*_{C,P} = 6.35 Hz, OCH₂O), 127.0, 127.3, 127.4, 128.8, 129.4 (tert., aromat.), 136.5 (d, *J*_{C,P} = 17.61 Hz, CH₂C quart., aromat.), 139.8, 140.6 (quart., aromat.), 172.9 (*C*=O, Hydroxamat), 176.9, 177.0 (*C*=O, Acylal)

 $C_{30}H_{42}NO_9P$ [591.64]

Ber.[%] (·1 H ₂ O):	C 59.10	H 7.27	N 2.30
Gef.[%]:	C 59.37	H 7.42	N 2.34

^{*} Reaktionszeit: 4 h.

[3-(*N*-Acetyl-*N*-hydroxyamino)-1-(hydroxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester **33h**



Hergestellt aus 0,35 g [3-(*N*-Acetyl-*N*-benzyloxyamino)-1-(benzyloxymethyl)propyl]phosphonsäurebis(pivaloyloxymethyl)ester (**31h**) nach **AAV 14**^{*}

- Ausbeute: 92 %, farbloses Öl
- IR: 3219 cm^{-1} (O-H), 1753 cm⁻¹ (C=O, Acylal), 1627 cm⁻¹ (C=O, Hydroxamat), 1236 cm⁻¹ (P=O)
- ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 1.19 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.75-2.08 (m, 6H, acetyl. CH₃ überlappend mit CH, CH₂), 3.49-3.75 (m, 4H, HOCH₂, NCH₂), 4.96 (bs, 1H, CH₂OH), 5.57-5.68 (m, 4H, OCH₂O), 9.73 (s, 1H, NOH)
- ¹³C-NMR: (101 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm) 20.7 (acetyl. *C*H₃), 23.1 (d, $J_{C,P}$ = 2.11 Hz, *C*H₂), 26.9 (C(*C*H₃)₃), 37.6 (d, $J_{C,P}$ = 138.51 Hz, P*C*H), 38.6 (*C*(CH₃)₃), 45.9 (d, $J_{C,P}$ = 12.68 Hz, N*C*H₂), 58.9 (d, $J_{C,P}$ = 13.47 Hz, HOCH₂), 81.7 (OCH₂O), 170.6 (*C*=O, Hydroxamat), 176.5 (*C*=O, Acylal)

C₁₈H₃₄NO₁₀P [621.67]

Ber.[%]:	C 47.47	H 7.52	N 3.08
Gef.[%]	C 47.13	H 7.68	N 3.05

^{*} Reaktionszeit: 3 h.

6.7 Untersuchung der biologischen Aktivität

Die *in vitro* Untersuchung der Hemmwirkung auf den Erreger *P. falciparum* erfolgte am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Rolf D. Walter.

6.7.1 Material und Methoden

6.7.1.1 <u>Testprinzip</u>

Die Messungen erfolgten am Chloroquin-sensitiven Stamm 3D7 (Dundee) nach einer 1979 von *Desjardins* entwickelten Methode⁹⁹. Grundlage des Verfahrens ist die Verwendung einer Nährlösung mit ausschließlich radioaktiv markiertem Hypoxanthin, welches von den Plasmodien aufgenommen und zu Adenosin und Guanosin verstoffwechselt wird. Durch Radioaktivitätsmessungen kann der Einbau in die Nucleinsäuren der Plasmodienzellen und somit die Lebensfähigkeit der Parasiten quantifiziert werden. Infolgedessen führt die Abtötung bzw. Wachstumshemmung durch zugesetzte Verbindungen zu einer Herabsetzung der Radioaktivität, so dass diese als direktes Maß für die Hemmwirkung der Substanzen zu verwenden ist.

6.7.1.2 <u>Kultivierung von P. falciparum</u>

Der *P. falciparum*-Stamm 3D7 wird nach *Trager und Jensen* in kontinuierlicher Kultur gehalten¹²². Das Wachstum erfolgt in einer Suspension von Erythrozyten (Blutgruppe A) in RPMI-1640-Medium bei 37°C und einer Atmosphäre von 90% N₂, 5% O₂ und 5% CO₂. Das Medium enthält HEPES (25mM), AlbuMAX (5%), NaHCO₃ (20mM) und Gentamicin (40µg/ml) und wird täglich gewechselt. Die Bestimmung der Parasitämie erfolgt über mit Giemsa gefärbte Blutausstriche.

6.7.1.3 <u>Herstellung der Verdünnungsreihen</u>

20 μ mol der Testsubstanz werden in 400 μ L DMSO, welches als Lösungsvermittler fungiert, gelöst^{*}. Es folgen 3 Verdünnungsschritte im Verhältnis 1:10 mit einem Ethanol-Wasser-Gemisch (50% V/V), so dass die Messkonzentration 5, 0.5 und 0.05 mM resultieren.

6.7.1.4 <u>Geräte</u>

Die Messungen erfolgen in Mikrotiter-Platten mit je 96 Kavitäten. Die Verdünnungsschritte sowie das Beschicken der Mikrotiter-Platten werden unter Verwendung von Eppendorf-Pipetten der jeweils benötigten Größe durchgeführt.

Ein 96-Kanal-Zellharvester ICH 100 (Inotech) wird zum Absaugen der Mikrotiterplatten verwendet. Die anschließende Radioaktivitätsmessung erfolgt mit dem Flüssig-Scintillations-Spectrometer 1450 MicroBeta Trilux (Wallac).

6.7.2 Durchführung der Messungen

Alle Schritte unter Beteiligung der Erythrozyten-Suspension erfolgen unter aseptischen Bedingungen. Zunächst werden die Mikrotiter-Platten mit je 5 μ L der Testlösung sowie 250 μ L der Erythrozyten-Suspension (1.5% Hämatokrit, 1.5% Parasitämie) beschickt, was zu Konzentrationen der Testsubstanz von 100, 10 und 1 μ M führt. Dabei werden in allen Fällen Vierfachbestimmungen durchgeführt. Als Wachstumskontrolle dient reine Erythrozyten-Suspension ohne Zugabe einer Testsubstanz.

Anschließend werden die beschickten Mikrotiterplatten mit dem unter 6.7.1.2 beschriebenen Gasgemisch gespült und luftdicht verschlossen. Nach einer Inkubationszeit von 24 h bei 37°C werden in jede Vertiefung 10 μ L einer 8-[³H]-Hypoxanthin-Lösung (3,7·10⁵ Bq/ml) gegeben.

Es folgen wiederholtes Spülen mit dem oben genannten Gasgemisch und Inkubation unter Luftausschluss bei 37°C für weitere 24 h.

^{*} Ein möglicher Einfluss des Lösungsmittels auf die Testergebnisse ist bereits in vorangegangenen Untersuchungen ausgeschlossen worden.

Zur Abtrennung der Plasmodien wird der Inhalt der Mikrotiterplatten durch ein Glasfaser-Filterpapier abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Filterpapier enthält nun 96 Flecke, entsprechend der 96 Vertiefungen auf der Mikrotiterplatte. Nach einer Trocknungszeit von 30 Min bei 70°C wird das Filterpapier in 4 mL einer auf Toluen basierenden Scintillationsflüssigkeit getränkt und luftfrei eingeschweißt. Jeder Fleck wird für eine Minute mit einem Flüssig-Scintillations-Spektrometer vermessen.

6.7.3 <u>Auswertung der Ergebnisse</u>

Die Radioaktivitätsangabe erfolgt in "counts per minute". Diese wird für alle Mehrfachbestimmungen gemittelt und der Quotient mit dem Wert für die Wachstumskontrolle gebildet. Aus diesem Restwachstum kann die prozentuale Hemmwirkung berechnet werden.

Für eine anschließende IC_{50} -Bestimmung werden weitere Testlösungen unterschiedlicher Konzentration hergestellt und wie oben beschrieben vermessen. Aus der graphischen Auftragung der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration kann der IC_{50} -Wert direkt abgelesen werden.

Um eventuelle Messzeitpunkt-bedingte Schwankungen auszugleichen, werden die Messungen zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt.

6.7.4 Ermittlung der Stabilität von Prodrugs im verwendeten Medium

Eine Suspension aus 2% Erythrozyten-Konzentrat (ohne Befall von Plasmodien) und RPMI-1640-Medium wird unter aseptischen Bedingungen hergestellt. Anschließend wird eine 100 μ *M* Lösung aus einer Testsubstanz und der homogenisierten Suspension angefertigt. Diese wird für 24 h bei 37°C in einem Gasgemisch mit 5% CO₂ bebrütet. Anschließend erfolgt Reinigung durch Festphasenextraktion (Supelco SupercleanTM, LC-8, 3 ml). Die gewonnenen Fraktionen werden massenspektrometrisch (ESI) vermessen. Dabei ist durch Vorversuche die Detektierbarkeit der Analyten durch die verwendete Methode sicherzustellen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Derivaten des Naturstoffs Fosmidomycin, insbesondere mit deren Synthese, Analytik und Bestimmung der Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum*, dem Erreger von Malaria tropica. Die durchgeführten Struktur-Variationen umfassen den Verschluss der Phosphonsäure zu Prodrugs, Rigidisierung der Propylkette sowie die Einfügung von Substituenten in α -Position zur Phosphonsäure.



Fosmidomycin

Im ersten Teil der Arbeit wurden verschiedene Bis(acyloxymethyl)ester sowie der Bis(ethoxycarbonylmethyl)ester von Fosmidomycin hergestellt. Die Synthese erfolgte durch Alkylierung von Fosmidomycin, dessen Hydroxamsäurestruktur mit einer benzylischen Schutzgruppe versehen vorlag, mit den entsprechenden Carbonsäurechlormethylestern bzw. mit Chloressigsäureethylester. Die resultierenden Prodrugs wurden anschließend einer katalytischen Hydrogenolyse zur Abspaltung der Schutzgruppe unterzogen. (Schema 1).



Schema 1

Im zweiten Teil wurde die Propyl-Kette von Fosmidomycin in Ringsysteme integriert. Die Synthese der aromatischen Derivate begann mit einer Michaelis-Arbusov-Reaktion von 2-Bromtoluen und Triethylphosphit mit anschließender Seitenkettenhalogenierung nach Wohl-Ziegler. Mit dem entstandenen [2-(Brommethyl)phenyl]phosphonsäurediethylester wurde *N*-Boc-*O*-benzylhydroxylamin alkyliert und anschließend die Boc-Schutzgruppe abgespalten, so dass das Hydroxylamin **9** resultierte.

Für die Synthese alicyclischer Fosmidomycin-Derivate wurden die jeweiligen Ketone, welche entweder aus dem Salz der zugehörigen Mannich-Base oder durch eine Michael-Addition von Triethylphosphit an die entsprechenden α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen gewonnen wurden, mit *O*-Benzylhydroxylamin zu Oximen umgesetzt und anschließend mit NaBH₃CN zu den Hydroxylaminen **17** reduziert.

Der dritte Abschnitt umfasst die Einführung von Benzyl- bzw. Hydroxymethyl-Substituenten in die α -Position. Diese erfolgte durch Alkylierung von [(2-[1,3]Dioxolan-2-yl)ethyl]phosphonsäurediethylester mit dem entsprechenden Alkylhalogenid. Anschließend wurden die Dioxolane durch saure Hydrolyse zu den Aldehyden umgesetzt. Diese bildeten mit *O*-Benzylhydroxylamin die jeweiligen Oxime, welche anschließend zu den Hydroxylaminen **27** reduziert wurden.



Abbildung 1

Ausgehend von den Hydroxylamin-Zwischenprodukten 9, 17 und 27 (Abbildung 1) verliefen die folgenden Syntheseschritte für alle Substanzen nach derselben Sequenz. Zunächst erfolgte die Acetylierung, Formylierung und, im Fall von 9, auch die Benzoylierung der Hydroxylamine 9, 17 und 27 (Schema 2).



Schema 2

Die Phosphonsäureester wurden einer Spaltung mittels TMSBr und Wasser unterzogen. Aufgrund der Hygroskopizität der resultierenden freien Phosphonsäuren wurden alle Verbindungen in Form von Bis(pivaloyloxymethyl)estern dargestellt. Zu diesem Zweck wurden die Phosphonsäuren mit Chlormethylpivalat alkyliert (Schema 3). Zur Darstellung der freien Hydroxamsäuren erfolgte im letzten Schritt die Abspaltung der benzylischen Schutzgruppe. (Schema 1).



Schema 3

Die Grundstrukturen der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Endverbindungen sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Fosmidomycin-Partialstruktur ist darin optisch hervorgehoben.



Abbildung 2

Die Bestimmung der Wachstumshemmung von *P. falciparum* führte zu folgenden Ergebnissen hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehungen:

- Im Gegensatz zu der besseren Anti-Malaria-Wirkung von FR-900098 verglichen mit Fosmidomycin sind die Formyl-Derivate ihren Acetyl-Analoga in der Wirksamkeit signifikant überlegen.
- Die Bis(acyloxymethyl)ester-Prodrugs führten *in vitr*o zu einer Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zu einem entsprechenden Diethanolamin-Salz.
- Das Bis(benzoyloxymethyl)-Derivat von Fosmidomycin weist dabei *in vitro* die beste Aktivität auf, was jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse auf das Verhalten *in vivo* ermöglicht.
- Eine Rigidisierung führt zur Abschwächung der Aktivität.
- Die α-substituierten Verbindungen variieren stark in ihrer Aktivität; durch Substitution mit einem 3,4-Dichlorbenzyl-Rest kann die Hemmwirkung von Fosmidomycin, nicht jedoch die von FR-900098, übertroffen werden.
- Ein Hydroxymethyl-Rest hat sich ebenfalls als günstig erwiesen, ist einer Methylgruppe jedoch unterlegen.
This work deals with derivatives of the natural product Fosmidomycin, particularly with regard to synthesis, analysis, and biological activity against *Plasmodium falciparum*, the causative agent of Malaria tropica. Structure modifications include the formation of prodrugs, cyclization of the propyl chain as well as the insertion of substituents in α -position relative to the phosphonic acid.



Fosmidomycin

The first part of the work describes several different bis(acyloxymethyl) ester prodrugs as well as the bis(ethoxycarbonylmethyl) ester of Fosmidomycin. Synthesis was performed by alkylation of Fosmidomycin, which was provided with a benzylic protection group at the hydroxamic acid moiety, with the respective carboxylic acid chloromethyl esters or with chloro-acetic acid diethyl ester, respectively. The resulting prodrugs underwent catalytic hydrogenation on Pd-C in order to cleave the protection group (Scheme 1).



Scheme 1

The objective of the second part was the incorporation of the propyl chain of Fosmidomycin into cyclic systems. Synthesis of the aromatic derivatives started with Michaelis-Arbusov reaction of 2-bromotoluene and triethyl phosphite, followed by Wohl-Ziegler side chain alkylation. The resulting (2-bromomethyl-phenyl)-phosphonic acid diethyl ester was used for the alkylation of *N*-Boc-*O*-benzylhydroxylamine. Cleavage of the Boc protecting group furnished the hydroxylamine **9**.

For the synthesis of alicyclic Fosmidomycin derivatives, the respective ketones, which were derived either from the salt of the associated Mannich base or by Michael addition of triethylphosphite to the particular α , β -unsaturated carbonyl compound, were reacted with *O*-benzylhydroxylamine to form oximes with subsequent reduction with NaBH₃CNto the hydroxyl-amines **17**.

The third part contained the implementation of benzylic and hydroxymethyl substituents in α -position relative to the phosphonic acid. This was realized by alkylation of (2-[1,3]dioxolane-2-yl-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester with the respective alkyl halide. Acidic hydrolysis of the dioxolane, oximation and subsequent reduction resulted in the formation of the hydroxylamines **27**.



Figure 1

Starting from the hydroxylamines **9**, **17** and **27** (Figure 1), synthesis of all compounds was performed according to the same reaction pattern. The next step included acetylation, formylation and, in case of **9**, benzoylation of hydroxylamines **9**, **17** and **27** (Scheme 2).



Scheme 2

Cleavage of the phosphonic acid esters was realized with TMSBr and water. Due to hygroscopicity of the free phosphonic acids, the target compounds were synthesized as bis(pivaloyloxymethyl) ester prodrugs. For this purpose, the phosphonic acids were alkylated with chloromethyl pivalate (Scheme 3). In order to obtain the free hydroxamic acids, the benzylic protection group was removed in the final step (Scheme 1).



Scheme 3.

Basic structures of the final compounds synthesized in this work are shown in Figure 2. The Fosmidomycin moiety is highlighted in each molecule.





Evaluation of the inhibition of *P. falciparum* growth led to the following results regarding structure activity relationships:

- In contrast to the better antimalarial effect of FR-900098 compared to Fosmidomycin, most of the tested formyl derivatives are significantly more active than their acetyl analogues.
- Bis(acyloxymethyl) ester prodrugs lead to an increase of activity compared to the respective diethanolamine salts.
- The bis(benzoyloxymethyl) ester derivative of Fosmidomycin shows the best activity *in vitro*, which does not allow definite conclusions concerning *in vivo* behaviour.
- Cyclization leads to decrease in activity.
- The α -substituted derivatives strongly diversify in their activity; substitution with a 3,4-dichlorobenzyl group exceeds the activity of Fosmidomycin, but not of FR-900098.
- A hydroxymethyl residue proved to be advantageous, nevertheless, it results in a diminution in efficiency compared to a methyl substituent.

9 Literaturverzeichnis

- 1. Stock, I., *Med. Monatsschr. Pharm.* **27**, 260 (2004), und zitierte Quellen.
- Köhler, S., Delwiche, C. F., Denny, P. W., Tilney, L. G., Webster, P., Wilson, R. J. M., Palmer, J., D. Roos, D. S., *Science* 275, 1485 (1997).
- Ralph, S., van Dooren, G. G., Waller, R. F., Crawford, M. J., Fraunholz, M. J., Foth, B. J., Tonkin, C. J., Roos, D. S., McFadden, G. I., *Nat. Rev. Microbiol.* 2, 203 (2004).
- 4. Miller, L. H., Baruch, D. I., Marsh, K., Doumbo, O. K., *Nature* **415**, 673 (2002).
- 5. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Schäfer-Korting, M., 'Arzneimittelwirkungen', 2001.
- 6. Ridley, R. G., *Nature* **415**, 686 (2002).
- Wiesner, J., Ortmann, R., Jomaa, H., Schlitzer, M., Angew. Chem. 115, 5432 (2003), und zitierte Quellen.
- 8. Steinhilber, D., Schubert-Zsilavecz, M., Roth, H., 'Medizinische Chemie', Deutscher Apotheker Verlag, 2005.
- 9. Rathore, D., McCutchan, T., Sullivan, M., Kumar, S., *Expert Opin. Investig. Drugs* 14, 871 (2005).
- Ghosh, S., Chan, J. M., Lea, C. R., Meints, G. A., Lewis, J. C., Tovian, Z. S., Flessner, R. M., Loftus, T. C., Bruchhaus, I., Kendrick, H., Croft, S. L., Kemp, R. G., Kobayashi, S., Nozaki, T., Oldfield, E., J. Med. Chem. 47, 175 (2004).
- Yardley, V., Khan, A. A., Martin, M. B., Slifer, T. R., Araujo, F. G., Moreno, S. N. J., Docampo, R., Croft, S. L., Oldfield, E., *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 929 (2002).
- 12. Cheng, F., Oldfield, E., J. Med. Chem. 47, 5149 (2004).
- 13. Yajima, S., Hara, K., Sanders, J. M., Yin, F., Ohsawa, K., Wiesner, J., Jomaa, H., Oldfield, E., *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 10824 (2004).
- Lange, B. M., Ketchum, R. E. B., Croteau, R. B., *Plant Physiology* 127, 305 (2001).
- 15. Eggerer, H., Lynen, F., Rauenbusch, E., Kessel, I., *Max-Planck-Inst., Munich, Germany, Ann.* **608**, 71 (1957).

- 16. Eisenreich, W., Rohdich, F., Bacher, A., *Trends Plant Sci.* **6**, 78 (2001), und zitierte Quellen.
- Rohmer, M., Knani, M., Simonin, P., Sutter, B., Sahm, H., *Biochem.* J. 295, 517 (1993).
- Rohmer, M., Seemann, M., Horbach, S., Bringer-Meyer, S., Sahm, H., J. Am. Chem. Soc. 118, 2564 (1996).
- 19. Schwender, J., Seemann, M., Lichtenthaler, H. K., Rohmer, M., *Biochem. J.* **316**, 73 (1996).
- Kuzuyama, T., Shimizu, T., Takahashi, S., Seto, H., *Tetrahedron Lett.* 39, 7913 (1998).
- 21. Schwender, J., Müller, C., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., *FEBS Lett.* **455**, 140 (1999).
- 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., A.Katzin, A. M., *J. Biol. Chem.* 279, 51749 (2004).
- 23. Wiesner, J., Seeber, F., Expert Opin. Ther. Targets 9, 23 (2005).
- 24. Müller, C., Schwender, J., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., *Biochem. Soc.Trans.* **28**, 792 (2000).
- Ershov, Y., Gantt, R. R., Cunningham, F. X., Gantt, E., J. Bacteriol. 184, 5045 (2002).
- Trutko, S. M., Dorofeeva, L. V., Shcherbakova, V. A., Chuvil`skaya, N. A., Laurinavichus, K. S., Binyukov, V. I., Ostrovskii, D. N., Hintz, M., Wiesner, J., Jomaa, H., Akimenko, V. K., *Microbiology* 74, 153 (2005).
- 27. Takagi, M., Kuzuyama, T., Takahashi, K., Seto, H., *J. Bacteriol.* **182**, 4153 (2000).
- Jomaa, H., Wiesner, J., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Weidemeyer, C., Hintz, M., Türbachova, I., Eberl, M., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., Soldati, D., Beck, E., *Science* 285, 1573 (1999).
- 29. Gardner, M. J. und Mitarbeiter, *Nature* **419**, 498 (2002).
- Ling, Y., Sahota, G., Odeh, S., Chan, J. M., Araujo, F. G., Moreno, S. N. J., Oldfield, E., *J. Med. Chem.* 48, 3130 (2005).
- Zeidler, J., Schwender, J., Müller, C., J., W., Weidemeyer, C., Beck,
 E., Jomaa, H., Lichtenthaler, H. K., Z. Naturforsch. 53c, 980 (1998).

- 32. Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 111 (1982).
- 33. Steinbacher, S., Kaiser, J., Eisenreich, W., Huber, R., Bacher, A., Rohdich, F., *J. Biol. Chem.* **278**, 18407 (2003).
- 34. Proteau, P., *Bioorg. Chem.* **32**, 483 (2004).
- Mac Sweeney, A., Lange, R., Fernandes, R. P. M., Schulz, H., Dale,
 G. E., Douangamath, A., Proteau, P., Oefner, C., *J. Mol. Biol.* 345, 115 (2004).
- 36. Koppisch, A. T., Fox, D. T., Blagg, B. S. J., Poulter, C. D., *Biochemistry* **41**, 236 (2002).
- 37. Silber, K., Heidler, P., Kurz, T., Klebe, G., *J. Med. Chem.* **48**, 3547 (2005).
- 38. Kuroda, Y., Okuhara, M., Goto, T., Okamoto, M., Terano, H., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H., *J. Antibiot.* **33**, 29 (1980).
- 39. Kuemmerle, H. P., Murakawa, T., De Santis, F., *Chemioterapia* 6, 113 (1987).
- 40. Mine, Y., Kamimura, T., Nonoyama, S., Nishida, M., Goto, S., Kuwahara, S., *J. Antibiot.* **33**, 36 (1980).
- 41. Tsuchiya, T., Ishibashi, K., Terakawa, M., Nishiyama, M., Itoh, N., Noguchi, H., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **7**, 59 (1982).
- 42. Murakawa, T., Sakamoto, H., Fukada, S., Konishi, T., Nishida, M., *Antimicrob. Agents Chemother.* **21**, 224 (1982).
- 43. Kuemmerle, H. P., Murakawa, T., Soneoka, K., Konishi, T., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **23**, 515 (1985).
- Kuemmerle, H. P., Murakawa, T., Sakamoto, H., Sato, N., Konishi, T., De Santis, F., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23, 521 (1985).
- 45. Neu, H. C., Kamimura, T., Antimicrob. Agents Chemother. 22, 560 (1982).
- 46. Shigi, Y., J. Antimicrob. Chemother. 24, 131 (1989).
- Missinou, M. A., Borrmann, S., Schindler, A., Issifou, S., Adegnika, A. A., Matsiegui, P.-B., Binder, R., Lell, B., Wiesner, J., Baranek, T., Jomaa, H., Kremsner, P. G., *Lancet* 360, 1941 (2002).
- Lell, B., Ruangweerayut, R., Wiesner, J., Missinou, M. A., Schindler, A., Baranek, T., Hintz, M., Hutchinson, D. B., Jomaa, H., Kremsner, P. G., Antimicrob. Agents Chemother. 47, 735 (2003).

- 49. Wiesner, J., Henschker, D., Hutchinson, D. B., Beck, E., Jomaa, H., *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2889 (2002).
- Borrmann, S., Issifou, S., Esser, G., Adegnika, A. A., Ramharter, M., Matsiegui, P.-B., Oyakhirome, S., Mawili-Mboumba, D. P., Missinou, M. A., Kun, J. F. J., Jomaa, H., Kremsner, P. G., *J. Infect. Dis.* 190, 1534 (2004).
- Borrmann, S., Adegnika, A. A., Moussavou, F., Oyakhirome, S., Esser, G., Matsiegui, P.-B., Ramharter, M., Lundgren, I., Kombila, M., Issifou, S., Hutchinson, D. B., Wiesner, J., Jomaa, H., Kremsner, P. G., Antimicrob. Agents Chemother. 49, 3749 (2005).
- 52. Kamiya, T., Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., *Tetrahedron Lett.* **21**, 95 (1980).
- 53. Kaula, U., Dissertation Hamburg, 2005.
- 54. Kurz, T., Schlüter, K., Kaula, U., Bergmann, B., Walter, R. D., Geffken, D., *Bioorg. Med. Chem.*, eingereicht.
- 55. Jomaa, H. Unveröffentlichte Ergebnisse.
- 56. Öhler, E., Kanzler, S., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **112**, 71 (1996).
- 57. Kurz, T., Geffken, D., Wackendorff, C., Z. Naturforsch. 58b, 457 (2003).
- Perruchon, J., Ortmann, R., Wiesner, J., Silber, K., Jomaa, H., Klebe, G., Schlitzer, M., DPhG-Jahrestagung, Regensburg, 2004, Abstractband S. 123.
- 59. Phaosiri, C., Proteau, P., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 5309 (2004).
- 60. Kurz, T., Geffken, D., Wackendorff, C., Z. Naturforsch. 58b, 106 (2003).
- 61. Kuntz, L., Tritsch, D., Grosdemange-Billiard, C., Hemmerlin, A., Willem, A., Bach, T. J., Rohmer, M., *Biochem. J.* **386**, 127 (2005), und zitierte Quellen.
- 62. Mercklé, L., Andrés-Gómez, A. d., Dick, B., Cox, R. J., Godfrey, C. R. A., *ChemBioChem* 6, 1866 (2005).
- 63. Meyer, O., Grosdemange-Billiard, C., Tritsch, D., Rohmer, M., *Org. Biomol. Chem* **1**, 4367 (2003).
- 64. Ortmann, R., Wiesner, J., Heidler, P., Thimann, W., Silber, K., Eisenmann, M., Jomaa, H., Link, A., Klebe, G., Schlitzer, M., DPhG-Jahrestagung, Regensburg, 2004, Abstractband S. 121.

- 65. Reichenberg, A., Wiesner, J., Weidemeyer, C., Dreiseidler, E., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Beck, E., Schlitzer, M., Jomaa, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 833 (2001).
- 66. Ortmann, R., Wiesner, J., Reichenberg, A., Henschker, D., Beck, E., Jomaa, H., Schlitzer, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2163 (2003).
- 67. Ortmann, R., Wiesner, J., Reichenberg, A., Henschker, D., Beck, E., Jomaa, H., Schlitzer, M., Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 338, 305 (2005).
- 68. Auterhoff, H., Knabe, J., Höltje, H.-D., 'Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie', Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999.
- 69. Jansen, A. B. A., Russell, T. J., J. Chem. Soc. Part II, 2127 (1965).
- 70. Serafinowska, H. T., Ashton, R. J., Bailey, S., Harnden, M. R., Jackson, S. M., Sutton, D., *J. Med. Chem.* **38**, 1372 (1995).
- 71. Niemi, R., Vepsäläinen, J., Taipale, H., Järvinen, T., J. Med. Chem.
 42, 5053 (1999).
- Saperstein, R., Vicario, P. P., Strout, H. V., Brady, E., Slater, E. E., Greenlee, W. J., Ondeyka, D. L., Patchett, A. A., Hangauer, D. G., *Biochemistry* 28, 5694 (1989).
- 73. Drugs Fut **25**, 844 (2000).
- 74. Trautwein, C., Arzneimitteltherapie **21**, 226 (2003).
- 75. Meier, C., Synlett, 233 (1998).
- 76. Schultz, C., Bioorg. Med. Chem. 11, 885 (2003).
- 77. Farquhar, D., Chen, R., Khan, S., J. Med. Chem. 38, 488 (1995).
- Starrett, J. E. J., Tortolani, D. R., Russell, J., Hitchcock, M. J. M., Whiterock, V., Martin, J. C., Mansuri, M. M., *J. Med. Chem.* 37, 1857 (1994).
- De Lombaert, S., Blanchard, L., Berry, C., Ghai, R. D., Trapani, A. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 151 (1995).
- Saari, W. S., Freedman, M. B., Hartman, R. D., King, S. W., Raab, A. W., Randall, W. C., Engelhardt, E. L., Hirschmann, R., *J. Med. Chem.* 21, 746 (1978).
- 81. Marma, M. S., Kashemirov, B. A., McKenna, C. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 1787 (2004).
- Egron, D., Imbach, J.-L., Gosselin, G., Aubertin, A.-M., Périgaud, C., J. Med. Chem. 46, 4564 (2003).

9 Literaturverzeichnis

- 83. Li, X., Fu, H., Jiang, Y., Zhao, Y., Liu, J., Synlett, 2600 (2004).
- 84. Meyers, C. L. F., Borch, R. F., J. Med. Chem. 43, 4319 (2000).
- Lefebvre, I., Périgaud, C., Pompon, A., Aubertin, A.-M., Girardet, J.-L., Kirn, A., Gosselin, G., Imbach, J.-L., *J. Med. Chem.* 38, 3941 (1995).
- 86. Mitchell, A. G., Thomson, W., Nicholls, D., Irwin, W. J., Freeman, S., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2345 (1992).
- Hunston, R. N., Jones, A. S., McGuigan, C., Walker, R. T., Balzarini,
 J., De Clercq, E., *J. Med. Chem.* 27, 440 (1984).
- Erion, M. D., Reddy, K. R., Boyer, S. H., Matelich, M. C., Gomez-Galeno, J., Lemus, R. H., Ugarkar, B. G., Colby, T. J., Schanzer, J., van Poelje, P. D., *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 5154 (2004).
- 89. Meier, C., Lomp, A., Meerbach, A., Wutzler, P., *J. Med. Chem.* **45**, 5157 (2002).
- 90. Meier, C., Görbig, U., Müller, C., Balzarini, J., *J. Med. Chem.* **48**, 8079 (2005).
- 91. Krise, J. P., Stella, V. J., Adv. Drug Deliv. Rev. 19, 287 (1996).
- 92. Lin, C., Fu, H., Tu, G., Zhao, Y., Synthesis, 509 (2004).
- Sanghani, P. C., Stone, C. L., Ray, B. D., Pindel, E. V., Hurley, T. D., Bosron, W. F., *Biochemistry* 39, 10720 (2000).
- 94. de Macedo Puyau, P., Perie, J. J., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **129**, 13 (1997).
- 95. Harvey, R. G., *Tetrahedron* **22**, 2561 (1966).
- 96. McKenna, C. E., Shen, P., J. Org. Chem. 46, 4573 (1981).
- 97. Mudryk, B., Rajaraman, S., Soundararajan, N., *Tetrahedron Lett.* **43**, 6317 (2002).
- 98. Hanessian, S., Liak, T. J., Vanasse, B., Synth. Commun. 11, 396 (1981).
- 99. Desjardins, R. E., Canfield, C. J., Haynes, J. D., Chulay, J. D., Antimicrob. Agents Chemother. 16, 710 (1979).
- 100. Kurz, T. Kaula, U., Unveröffentlichte Ergebnisse.
- Khan, A. R., Parrish, J. C., Fraser, M. E., Smith, W. W., Bartlett, P. A., James, M. N. G., *Biochemistry* 37, 16839 (1998).
- 102. Selassie, C. D., Gan, W. X., Kallander, L. S., Klein, T. E., *J. Med. Chem.* **41**, 4261 (1998).

- Olivera, R., SanMartin, R., Dominguez, E., Solans, X., Urtiaga, M. K., Arriortua, M. I., *J. Org. Chem.* 65, 6398 (2000).
- 104. Obrycki, R., Griffin, C. E., J. Org. Chem. 33, 632 (1968).
- 105. Cadogan, J. I. G., Sears, D. J., Smith, D. M., J. Chem. Soc. (C), 1314 (1969).
- 106. Garner, G. V., Mobbs, D. B., Suschitzky, H., Millership, J. S., J. Chem. Soc. (C), 3701 (1971).
- 107. Bulot, J. J., Aboujaoude, E. E., Collignon, N., *Phosphorus and Sulfur* 21, 197 (1984).
- 108. Grabiak, R., Miles, J. A., Schwenzer, G., *Phosphorus and Sulfur* 9, 197 (1980).
- 109. Tavs, P., Chem. Ber. 103, 2428 (1970).
- 110. Miles, J. A., Grabiak, R. C., Cummins, C., J. Org. Chem. 47, 1677 (1982).
- 111. Williams, A., Naylor, R. A., Collyer, S. G., J. Chem. Soc., Perkin II, 25 (1973).
- 112. Crooks, S. L., Robinso, M. B., Koerner, J. F., Johnson, R. L., *J. Med. Chem.* **29**, 1988 (1986).
- 113. Verbicky, C. A., Zercher, C. K., J. Org. Chem. 65, 5615 (2000).
- 114. Mannich, C., Braun, R., *Berichte d. D. Chem. Gesellschaft* **53**, 1874 (1920).
- 115. Skoda, J., Bull. Soc. Chim., 328 (1946).
- 116. Ivanov, B. E., Zheltukhin, V. F., Vavilova, T. G., *Bull. Acc. Sci.* USSR 6, 1239 (1967).
- 117. Hauptmann, S., Mann, G., ' Stereochemie', Spektrum Akademischer Verlag, 1996.
- Eliel, E. L., Wilen, S. H., 'Stereochemie organischer Verbindungen', John Wiley and Sons.
- 119. Castelot-Deliencourt, G., Roger, E., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C., *Eur. J. Org. Chem.*, 3031 (2001).
- Korostylev, A., Tararov, V. I., Fischer, C., Monsees, A., Börner, A., J. Org. Chem. 69, 3220 (2004).
- 121. Wu, G., Huang, M., Richards, M., Poirier, M., Wen, X., Draper, R. W., *Synthesis*, 1657 (2003).
- 122. Trager, W., Jensen, J. D., Science 193, 673 (1976).

Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Nachfolgend sind für die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel die Gefahrensymbole und Sicherheitsratschläge nach den Anhängen 2-4 der Richtlinie 67/548/EWG aufgeführt. Dabei ist zu beachten, dass vor allem für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes über die toxikologischen Eigenschaften vorliegen. Daher sind alle Substanzen mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Lösungsmittel	Gefahren-	Sicherheitsratschläge
	symbole	
Aceton	F	9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Ameisensäure	С	23-26-36
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2, 24/25-36/37
Diethylether	F ⁺	9-16-29-33
<i>N</i> , <i>N</i> -Dimethylformamid	Т	53-45
N,N-Dimethylsulfoxid	Xi	36/38
Eisessig	С	2-23-26
Ethylacetat	F	16-23-29-33
Methanol	T, F	7-16-23-45
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Petrolether	Xn, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23-36/37-45-59-61
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahren-	Sicherheitsratschläge
	symbole	
Acetylchlorid	F, C	9-16-26-45
Ammoniumchlorid	Xn	22
Benzoylchlorid	С	26-36/37/39-45
Benzoylperoxid	E, Xi	17-26-36/37
Benzylchlormethylether	Т	26-39-45-53
2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan	Xi	26-36-60-61
2-Brommethylnaphthalin	С	26-28.1-36/37/39-45
N-Bromsuccinimid	С	26-36/37/39-45
2-Bromtoluen	Xi	36/37/39
Buttersäurechlorid	F,C	16-23-26-36-45
n-Butyllithium-Lösung	F, C, N	16-26-36/37/39-43.11-45
4-Chlorbenzoylchlorid	С	26-36/37/39-45
1-Chlormethylnaphthalin	С	26-36/37/39-45
Cyclohexancarbonsäurechlorid	С	26-28.1-36/37/39-45
Cyclohexen	F, Xi	16-29-33-36/37
2-Cyclohexenon	Т	23-36/37/39-45
2,6-Dichlorbenzylchlorid	С	26-36/37/39-45
Diethylamin-Hydrochlorid	Xi	26-36
2,5-Dimethylbenzylchlorid	С	24/25, 26
Dowex 50 W X 8	Xi	26-36
Eisen-(III)-chlorid	С	26-27-36/37/39
Essigsäureanhydrid	С	26-36/37/39-45
4-Fluorbenzoylchlorid	С	26-36/37/39-45
Formaldehyd-Lösung 36%	Т	26-36/37/39-45-51
Hexamethyldisilazan	F, C	16-26-36/37/39-45
Isobuttersäurechlorid	F, C	16-23-26-36-45
Kaliumcarbonat	Xn	26-36
Kaliumhydroxid	С	22-26-37/39
4-Methoxybenzylchlorid	С	26-27-36/37/39-45
4-Methylbenzoylchlorid	С	26-36/37/39-45
3-Methyl-2-cyclohexenon	Xi	
3-Methyl-2-cyclopentenon		23-24/25

Natriumcyanoborhydrid	T ⁺ , F	36/37/39, 45-60-61
Natriumhydrid	F, Xi	7/8-24/25-26-43.11
Nickelchlorid	T, N	36/37-45-53-60-61
2-Phenylbenzylbromid	С	26-27-28.1-36/37/39
4-Phenylbenzylchlorid	Xn	26-36
Pivalinsäurechlormethylester	Xn	16-26-36
Propionylchlorid	C, F	9-16-26-45
Salzsäure	С	26-36/37/39-45
Thiophen-2-carbonsäurechlorid	С	26-36/37/39-45
p-Toluoylchlorid	С	26-36/37/39-45
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Triethylphosphit	Xn	16-26-36
Trifluoressigsäure	С	26-36/37/39-45
Trimethylsilylbromid	С	26-36/37/39-45
1,3,5-Trioxan	Xn	24/25
Wasserstoff	F ⁺	9-16-33
Zirkoniumtetrachlorid	С	26-36/37/39-45

Lebenslauf

Katrin Schlüter geb. 21.03.1977 in Stade

Orientierungsstufe Porta-Coeli-Schule, Himmelpforten		
Himmelpforten		
Vincent-Lübeck-Gymnasium Stade		
Austauschschuljahr an der Central Valley High		
School, Buxton, ND, USA		
Vincent-Lübeck-Gymnasium Stade		
Allgemeine Hochschulreife		
Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg		
Pharmaziepraktikum in der Rathaus-Apotheke, Frankfurt (Main)		
Pharmaziepraktikum bei der Mundipharma GmbH, Limburg (Lahn)		
Approbation zur Apothekerin		
Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg, Institut für Pharmazie, Abteilung für Pharmazeutische Chemie		
Anfertigung einer Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Geffken		