





# **Synthese und Antimalaria- Aktivität von Fosmidomycin-Derivaten**

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

**Uwe Kaula**  
aus Hamburg

Hamburg 2005

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken  
Prof. Dr. Peter Heisig

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2005

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2001 bis Dezember 2004 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

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

Ihm danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung eines spannenden und interessanten Forschungsgebietes, die weitreichenden Freiheiten in der Bearbeitung der Aufgabenstellung, seine vorbildliche Betreuung sowie für viele wertvolle und hilfreiche Ratschläge.

**Herrn Dr. Thomas Kurz**

danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation und die Ermöglichung eines schnellen Einstiegs in die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Chemie.

**Herrn Prof. Dr. Peter Heisig**

danke ich für die Übernahme des Korreferats.

**Herrn Prof. Dr. Rolf D. Walter**

danke ich für die Ermöglichung der Überprüfung der Substanzen auf Antimalaria-Aktivität am Bernhard-Nocht-Institut. Seinem Arbeitskreis, insbesondere Frau Bärbel Bergmann und Frau Ingrid Müller, danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der biologischen Testungen.

Herrn T. Mauz, Frau R. Mesaros, Frau K. Wehner, Herrn Dr. W. Thimann und Herrn K. Widyan gilt mein Dank für das Lesen der Korrekturen. Weiterhin danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.



## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac <sub>2</sub> O	Acetanhydrid
AUC	Area under the curve
ber.	berechnet
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform, deuteriert
CoA	Coenzym-A
COESY	Correlated spectroscopy
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	dreifaches Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfoxid
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DOXP	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat
eV	Elektronenvolt
gef.	gefunden
H <sub>2</sub>	Wasserstoff
HBr	Bromwasserstoffsäure
HCl	Chlorwasserstoffsäure
HOAc	Essigsäure
HOCH	Ameisensäure
HRFAB-MS	hochauflösendes FAB-Massenspektrum
Hz	Hertz
ip.	intraperitoneal
IR	Infrarot
iv.	intravenös

J	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
LDH	Lactat-Dehydrogenase
m	Multipllett
M	molar
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
$\mu\text{M}$	mikromolar
mmol	Millimol
Mrd.	Milliarden
MW	Relatives Molekulargewicht
$\text{NaCNBH}_3$	Natriumcyanoborhydrid
NBS	<i>N</i> -Brom-succinimid
n-BuLi	n-Butyllithium
nM	nanomolar
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
Pd-C	Palladium-Kohle
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
po.	peroral
ppm	parts per million
q	Quartett
rel.	relativ
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
TBS-Cl	Tributylsilylchlorid
TEA	Triethylamin
TEP	Triethylphosphit
TFA	Trifluoressigsäure



THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMS-Br	Trimethylsilylbromid
TMS-Cl	Trimethylsilylchlorid
z. B.	zum Beispiel



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>Malaria.....</b>	<b>17</b>
1.1.1	Allgemeines .....	17
1.1.2	Entwicklungszyklus der Parasiten .....	17
1.1.2.1	Geschlechtlicher Zyklus in der Anophelesmücke .....	18
1.1.2.2	Ungeschlechtlicher Zyklus im Menschen.....	19
1.1.3	Krankheitsbild der Malaria .....	19
1.1.4	Malaria-Prophylaxe .....	20
1.1.5	Verfügbare Chemotherapeutika gegen Malaria.....	21
1.1.5.1	Chinin und verwandte Wirkstoffe .....	21
1.1.5.2	Artemisinin-Derivate .....	23
1.1.5.3	Antifolat-Wirkstoffe .....	24
1.1.5.4	Atovaquon.....	25
1.1.5.5	Antibiotika .....	25
1.1.6	Problem der Resistenzentwicklung gegen Chemotherapeutika.....	26
<b>2</b>	<b>Neue Zielstrukturen.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1</b>	<b>Übersicht zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika .....</b>	<b>28</b>
2.1.1	Stoffwechsel der Nahrungsvakuole .....	28
2.1.1.1	Hemmstoffe der Hämpolymerisation .....	29
2.1.1.2	Abwandlungen von Artemisinin und andere Peroxide.....	32
2.1.1.3	Protease-Inhibitoren.....	35
2.1.2	Zielstrukturen im Apicoplasten-Stoffwechsel .....	36
2.1.2.1	Hemmung der Fettsäuresynthese.....	37
2.1.3	Elektronentransport in den Mitochondrien.....	38
2.1.4	Stoffwechselvorgänge im Cytosol.....	39
2.1.4.1	Folsäurestoffwechsel .....	39
2.1.4.2	Glycolyse .....	40
2.1.4.3	Protein-Farnesylierung .....	41
2.1.5	Parasitäre Plasmamembran.....	42
2.1.5.1	Inhibition der Cholinaufnahme.....	42
2.1.6	Weitere Leitstrukturen .....	43
<b>2.2</b>	<b>DOXP-Reduktoisomerase - Auffindung einer neuen Ziel-struktur zur Entwicklung potenter Antimalaria-Mittel .....</b>	<b>45</b>
2.2.1	DOXP-Reduktoisomerase in Bakterien.....	46
2.2.2	DOXP-Reduktoisomerase in Pflanzen .....	49
2.2.3	DOXP-Reduktoisomerase in <i>Plasmodium falciparum</i> .....	49
<b>3</b>	<b>Strukturabwandlungen von Fosmidomycin/ FR900098.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Übersicht zu bereits durchgeführten Strukturvariationen.....</b>	<b>55</b>
3.1.1	Abwandlung des N-Acyl-Restes.....	55
3.1.2	Abwandlung der Phosphonsäuregruppe .....	56
3.1.3	Abwandlung der Hydroxamsäuregruppe.....	57
3.1.4	Abwandlung der Propylkette .....	58
3.1.4.1	Fosmidomycin-/FR900098-Derivate mit verkürzter Kette .....	58

3.1.4.2	2-Hydroxy-Derivate von Fosmidomycin und FR900098 .....	59
3.1.4.3	Fosmidomycin-/FR900098-Derivate mit einer Doppelbindung in der Kette .....	60
<b>3.2</b>	<b>Planung der Strukturveränderungen in dieser Arbeit .....</b>	<b>62</b>
<b>3.3</b>	<b>Methoden zur Einführung einer Phosphonsäure-Struktur .....</b>	<b>63</b>
3.3.1	Darstellung von Phosphonsäureestern .....	63
3.3.1.1	Michaelis-Arbusov-Reaktion .....	63
3.3.1.2	Michaelis-Becker-Reaktion.....	63
3.3.1.3	Michaeladdition von Alkylphosphit an aktivierte Doppelbindungen .....	64
3.3.1.4	Addition von Alkylphosphit an Aziridine und Epoxide.....	64
3.3.2	Spaltung von Phosphonsäureestern.....	64
<b>3.4</b>	<b>Variation des Hydroxamsäurerestes .....</b>	<b>66</b>
3.4.1	Darstellung einer geeigneten Ausgangsverbindung.....	66
3.4.2	Einführung verschiedener Acylgruppen.....	67
3.4.3	Analytik der Hydroxamate .....	71
3.4.4	Entfernung der Schutzgruppen.....	73
3.4.5	Überführung der freien Phosphonsäuren in Salze.....	73
3.4.5.1	Alkali- und Erdalkali-Metallsalze .....	74
3.4.5.2	Verwendung von Aminen als Base .....	76
3.4.6	Überführung der freien Phosphonsäure in eine Pro-Drug-Form.....	79
3.4.6.1	Eigenschaften der Phosphonsäuren.....	79
3.4.6.2	Literaturübersicht zur Bildung von Pro-Drugs aus freien Phosphonsäuren.....	79
3.4.6.3	Synthese von Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylalen.....	88
3.4.7	Analytik der Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylale.....	91
<b>3.5</b>	<b>Strukturvariationen in der Propyl-Kette.....</b>	<b>94</b>
3.5.1	Substitution in der $\alpha$ -Position .....	94
3.5.1.1	Einführung verschiedener Alkylgruppen in die $\alpha$ -Position .....	94
3.5.1.2	Einführung von Aryl- bzw. Arylalkyl-Gruppen in die $\alpha$ -Position.....	95
3.5.1.3	Analytik der $\alpha$ -substituierten Hydroxylamine .....	97
3.5.1.4	Synthese $\alpha$ -substituierter Fosmidomycin-/FR900098-Derivate .....	98
3.5.1.5	Analytik der $\alpha$ -Phenyl-substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate .....	102
3.5.2	Rigidisierung der Propylkette .....	104
3.5.3	Substitution in der $\gamma$ -Position .....	113
3.5.3.1	Darstellung von Derivaten mit Substitution in $\gamma$ -Position.....	113
3.5.3.2	Analytik der Verbindungen mit $\gamma$ -Substitution .....	116
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>119</b>
<b>4.1</b>	<b>Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden .....</b>	<b>119</b>
<b>4.2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften .....</b>	<b>121</b>
<b>4.3</b>	<b>Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen .....</b>	<b>126</b>
4.3.1	Verbindungen aus Kapitel 3.4.....	126
4.3.2	Verbindungen aus Kapitel 3.5.1 .....	155
4.3.3	Verbindungen aus Kapitel 3.5.2.....	216
4.3.4	Verbindungen aus Kapitel 3.5.3.....	227
<b>5</b>	<b>Biologische Testung der Antimalaria-Aktivität .....</b>	<b>241</b>

<b>5.1</b>	<b>Testsystem</b> .....	<b>241</b>
5.1.1	Testprinzip .....	241
5.1.2	Durchführung.....	241
<b>5.2</b>	<b>Testergebnisse</b> .....	<b>244</b>
5.2.1	Aktivitäten der Fosmidomycin-Derivate mit unterschiedlichen aromatischen Hydroxamsäure-Resten .....	244
5.2.2	Aktivitäten der $\alpha$ -substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate ...	245
5.2.3	Aktivitäten der zyklischen Fosmidomycin-/FR900098-Derivate.....	246
5.2.4	Aktivitäten der $\gamma$ -substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate ....	247
5.2.5	Vergleich der Aktivität von $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin und FR900098 ...	248
5.2.6	Diskussion.....	249
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>250</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>254</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>258</b>



## Vorwort

Infektionskrankheiten stellen für die pharmazeutische Industrie eine große Herausforderung dar. Im Gegensatz zu anderen Krankheiten spielt bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Infektionen mit Mikroorganismen deren Resistenzentwicklung eine entscheidende Rolle. Ein Beispiel ist die Stoffgruppe der Antibiotika. Die Einführung dieser Arzneimittel war ein wichtiger Fortschritt in der medizinischen Behandlung von Infektionskrankheiten, für die es zuvor teilweise keine Behandlungsmöglichkeit gab. Mit deren zunehmenden Einsatz entwickelten die Bakterien jedoch Resistenzen gegen diese Medikamente, was eine Behandlung zunehmend schwieriger macht. Es gibt bereits multiresistente Krankheitserreger, für deren Bekämpfung nur noch sehr wenige Arzneistoffe (Reserveantibiotika) zur Verfügung stehen. Dadurch ist eine ständige Weiterentwicklung von Wirkstoffen bzw. die Auffindung neuer Wirkstoffe notwendig, um eine medizinische Versorgung auch in Zukunft zu gewährleisten. Als ähnlich problematisch erweist sich die Behandlung der Malaria tropica, der bedeutendsten Infektionskrankheit in den tropischen und subtropischen Zonen der Erde. Mit der Einführung des Wirkstoffs Chloroquin war ein entscheidender Schritt in der medizinischen Behandlung dieser Krankheit gelungen. Der exzessive Einsatz dieses Arzneimittels in den 50er und 60er Jahren führte jedoch auch hier zu einer Resistenzentwicklung, was eine Weiterentwicklung von Chloroquin bzw. die Auffindung neuer Wirkstoffe notwendig macht. Heute weisen bereits große Teile des Ausbreitungsgebietes der Malaria tropica eine Chloroquin-Resistenz der Erreger auf, zunehmend sind auch die neueren Arzneimittel von der Anpassungsfähigkeit der Erreger betroffen. Da dies teilweise auf eine Kreuzresistenz mit Chloroquin zurückzuführen ist, hat die Suche nach Substanzen mit neuartigen Wirkungsmechanismen eine herausragende Bedeutung. Im Jahr 1999 wurde eine solche Verbindung, welche das Potential hat, als Leitstruktur zur Entwicklung eines neuen Antimalaria-Mittels zu dienen, von Jomaa Pharmaka entdeckt. Es handelt sich dabei um Fosmidomycin, eine Substanz, die in den 80er Jahren als Leitstruktur zur Entwicklung von Antibiotika Bedeutung erlangt hatte. Seit der Auffindung eines neuen Stoffwechselweges, den diese Verbindung hemmt, ist

Fosmidomycin bekannt als Antimalaria-Mittel mit neuartigem Wirkungsmechanismus. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich Chloroquin-resistente Erreger mit diesem Wirkstoff effektiv abtöten lassen. Dennoch weist Fosmidomycin einige Eigenschaften auf, welche die Anwendbarkeit dieser Substanz als Arzneimittel zur Behandlung der Malaria tropica einschränken. Zum einen ist die Antimalaria-Aktivität der Verbindung im Verhältnis zu bereits verfügbaren Wirkstoffen relativ gering, zum anderen wird diese Substanz bei oraler Applikation nur unzureichend resorbiert. Ziel dieser Arbeit ist es, durch gezielte Strukturabwandlungen von Fosmidomycin die Antimalaria-Aktivität zu erhöhen und durch geeignete Veränderungen am Molekül eine Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften zu erreichen.



# 1 Einleitung

## 1.1 Malaria

### 1.1.1 Allgemeines

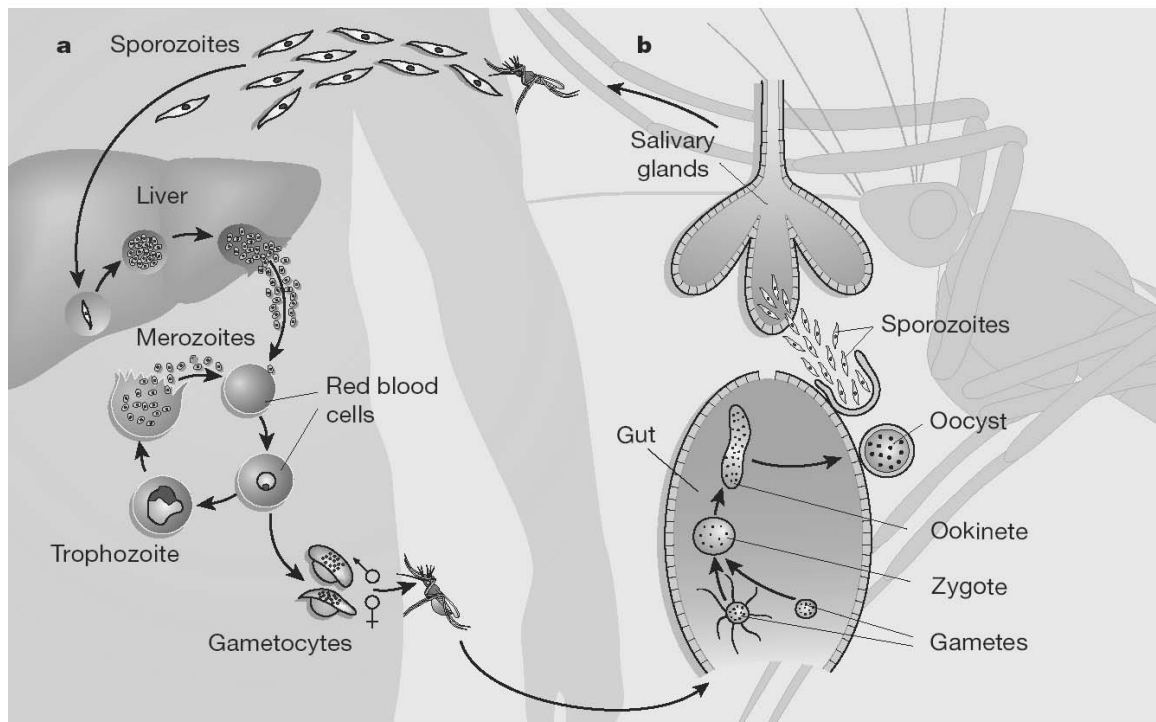
Der Begriff Malaria (mal aria, ital. = schlechte Luft), auch Sumpf- oder Wechselfieber genannt, umfasst mehrere fieberhafte Erkrankungen. Sie werden durch parasitische Einzeller der Gattung *Plasmodium* verursacht. Die Malaria ist die häufigste Tropenkrankheit. Sie ist in über 100 Ländern der tropischen und subtropischen Zonen der Erde endemisch. 2,4 Mrd. Menschen leben in ihrem Verbreitungsgebiet. Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich zwischen 300 und 500 Mio. Menschen. Es gibt 4 verschiedene Malariaerreger, die unterschiedliche Formen der Erkrankung hervorrufen:

1. *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica),
2. *Plasmodium vivax* (Malaria tertiana),
3. *Plasmodium ovale* (Malaria tertiana) und
4. *Plasmodium malariae* (Malaria quartana).

*P. falciparum* und *P. vivax* sind für fast alle Erkrankungen und Todesfälle durch Malaria verantwortlich. Die gefährlichste Form, die Malaria tropica, führt unbehandelt in ca. 30% der Fälle zum Tod (jährlich ca. 1,5-2,7 Mio. Menschen). Malaria tertiana ist nur in seltenen Fällen tödlich, führt aber zu erheblichen Beeinträchtigungen des allgemeinen Gesundheitszustandes. Malaria quartana gilt als die mildeste Form der Malaria. Die Übertragung der Krankheit erfolgt über einen Stich der weiblichen Anophelesmücke.

### 1.1.2 Entwicklungszyklus der Parasiten

Der Entwicklungszyklus unterliegt einem Generationswechsel und unterteilt sich in einen geschlechtlichen Zyklus, der in der Überträgermücke stattfindet, und einen ungeschlechtlichen Zyklus, der im Menschen abläuft.

**Abb. 1-1:** Stadien des Entwicklungszyklus der Plasmodien

Quelle: Nature, Vol. 415, 2002, S. 674

### 1.1.2.1 Geschlechtlicher Zyklus in der Anophelesmücke

Der geschlechtliche Zyklus läuft bei allen Malariaparasiten in gleicher Art und Weise ab. Nach der Aufnahme von Gametocyten, den Vorstufen der Plasmodien, wandeln sie sich im Magen der Mücke in die männlichen (Mikrogameten) und weiblichen Gameten (Makrogameten) um. Nach der Befruchtung des Makrogameten durch einen Flagellaten, der durch Teilung aus dem Mikrogameten hervorgeht, entsteht die befruchtete Eizelle, die Zygote. Diese dringt in das Darmgewebe der Anophelesmücke ein und verwandelt sich in einen Ookineten, welcher das Darmlumen verlässt und in das Mitteldarmepithel eindringt. Dort formt er sich zur Oozyste, die im Inneren zahlreiche Sporozoiten produziert. Nach dem Platzen der Oozyste werden diese frei, wandern in die Speicheldrüsen der Anophelesmücke und sammeln sich in der Speichelkanüle an. Die Mücke ist nun für den Menschen infektiös. Der Entwicklungszyklus in der Anophelesmücke dauert in Abhängigkeit von der Außentemperatur zwischen 8 und 16 Tagen.

### 1.1.2.2 Ungeschlechtlicher Zyklus im Menschen

Der ungeschlechtliche Entwicklungszyklus verläuft bei *P. falciparum* und *P. vivax* zunächst gleich. Bei einem Stich einer infizierten Mücke werden Sporozoiten in den Blutkreislauf des Menschen gebracht. Sie befallen nach wenigen Minuten Hepatozyten der Leber, wo sich der Parasit in eine Gewebsform, den Trophozoiten umwandelt. Nach mehreren Teilungsphasen gewinnt er zunehmend an Größe und bildet den Leberschizonten, der mehrere tausend Kerne enthalten kann. Aus Kernen und Zytoplasma wird eine neue Parasitenform gebildet, die Merozoiten, die nach Zerstörung der Leberzelle in das Blut gelangen und die Erythrozyten befallen. Mit dem Befallen der roten Blutkörperchen beginnen die Krankheitssymptome. In den Erythrozyten werden mit dem Zwischenschritt Blutschizont ca. 20 neue Merozoiten pro ursprünglichem Parasit gebildet, die durch den Zerfall der Blutkörperchen frei werden und neue Erythrozyten befallen. Aus einigen ungeschlechtlichen Parasiten entwickeln sich Gametozyten, bei denen eine geschlechtliche Differenzierung zu beobachten ist. Sie sind notwendig für die Fortpflanzung und Verbreitung der Parasiten, rufen selbst aber keine Krankheitssymptome hervor. Sie können bei einem erneuten Stich einer Anophelesmücke vom Menschen auf die Mücken zurück übertragen werden. Bei diesem letzten Schritt ist ein Unterschied zwischen *P. vivax* und *P. falciparum* zu beobachten. Nachdem die Merozoiten die Leber verlassen haben entwickelt sich *P. vivax* schnell in Gametozyten, während dies bei *P. falciparum* wesentlich länger dauert.

### 1.1.3 Krankheitsbild der Malaria

Die Inkubationszeit bis zum ersten, für die Krankheit charakteristischen, Fieberanfall hängt von der Dauer des Leberzyklus ab, welcher je nach Erregerart unterschiedlich ist. Nach der Länge des Intervalls unterscheidet man Malaria tertiana (48-Stunden-Intervall), Malaria quartana (72 Stunden) und schließlich Malaria tropica (die bösartigste Form mit wechselnden Intervallen).

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Wechselfieberanfälle, gepaart mit Schüttelfrost, starke Kopf- und Muskelschmerzen, hämolytische Anämie

mit Milzvergrößerung und mehr oder weniger raschem Verfall. Die Krankheit kann schon nach wenigen Tagen oder erst nach Monaten tödlich enden. Bei chronischen Verlaufsformen sind Rückfälle nach Monaten, Jahren oder erst nach Jahrzehnten möglich.

### 1.1.4 Malaria-Prophylaxe

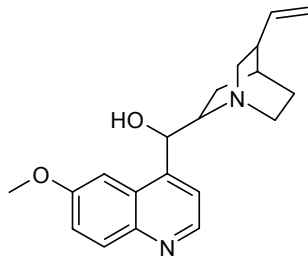
Die Verhinderung der Infektion durch Vermeidung von Mückenstichen steht im Vordergrund der Prophylaxe. Empfohlen wird:

1. das Tragen langärmliger Hosen und Hemden,
2. die Anwendung von Repellentien wie DEET (Diethyltoluamid) auf freien Hautpartien und
3. die Anwendung von Moskitonetzen.

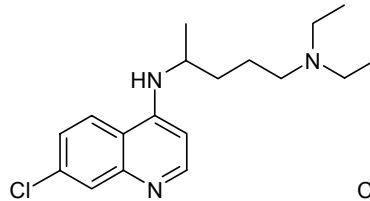
Bei der Prophylaxe mit Chemotherapeutika unterscheidet man zwischen einer kausalen Prophylaxe (Beeinflussung des frühen intrahepatischen Stadiums der Plasmodien) und einer Suppressionsprophylaxe (Zerstörung der intraerythrozytären Form).

1.1.5 Verfügbare Chemotherapeutika gegen Malaria

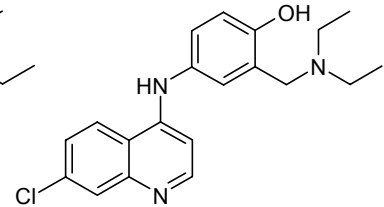
1.1.5.1 *Chinin und verwandte Wirkstoffe*



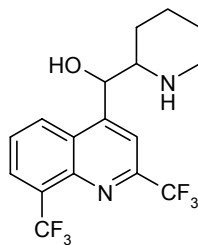
Chinin



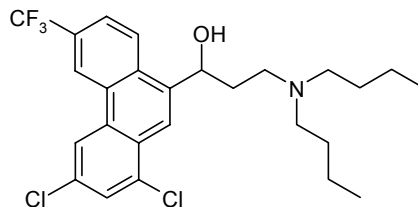
Chloroquin



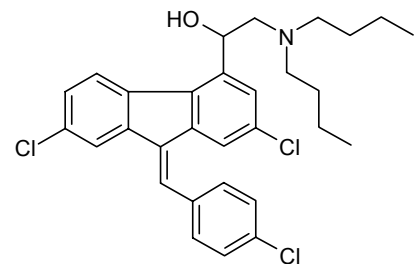
Amodiaquin



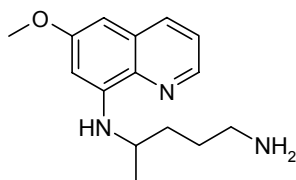
Mefloquin



Halofantrin



Lumefantrin



Primaquin

**Chinin**, das Hauptalkaloid der Chinarinde, wurde schon seit Beginn des 17. Jahrhunderts gegen Malaria und andere Fieberanfälle verwendet. Seit den 30er Jahren werden synthetische Wirkstoffe entwickelt und eingesetzt, welche das Chinin zunächst vollständig verdrängt haben. Seit dem Auftreten Chloroquin-resistenter Stämme von *P. falciparum* in den 60er Jahren gewinnt Chinin wieder an Bedeutung. Als Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der Häm-Polymerisation angenommen. Die erythrozytären Plasmodienformen gewinnen essentielle Aminosäuren durch den Abbau von

Hämoglobin, wobei das toxische Stoffwechselprodukt Häm entsteht. Dieses wird zu dem schlecht löslichen Hämozoin polymerisiert, welches in der Nahrungsvakuole der Erreger abgelagert wird. Wird diese Reaktion inhibiert, reichern sich membranschädigende Häm-Metabolite an und es kommt zur Zerstörung der Protozoen. Chinin hat eine schizontozide Wirkung gegenüber Blutschizonten und wirkt ebenfalls auf die Gametozyten von *P. malariae* und *P. vivax*.

Systematische Studien zur Entwicklung neuer Malariamittel führten Mitte der 30er Jahre in Deutschland zur Entwicklung von **Chloroquin**. Das Grundgerüst ist 4-Aminochinolin und lässt die Entwicklung aus Chinin erkennen. Aufgrund der guten therapeutischen Eigenschaften wurde es zum meist verwendeten Malariamittel der 50er und 60er Jahre. Es wird zur Malariatherapie wie auch zur Prophylaxe eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus von Chloroquin ist ebenfalls die Hemmung der Häm-Polymerisation.

Der Gebrauch von **Amodiaquin** ist Mitte der 80er Jahre stark zurückgegangen, da es mit Fällen von Agranulozytose in Verbindung gebracht wurde. Aufgrund seiner hohen Effizienz vor allem gegen Chloroquin-resistente Stämme nimmt die Anwendung jedoch wieder zu<sup>[1]</sup>.

Das Arylaminalkohol-Derivat **Mefloquin** hat sich aufgrund guter klinischer Verträglichkeit bewährt und wird daher auch zur Malariaprophylaxe empfohlen. Die Anwendung beschränkt sich nicht nur auf Malaria tropica, da es außerdem eine schizontozide Wirkung auf *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae* hat. Der Wirkungsmechanismus von Mefloquin ist nicht bekannt, es besitzt aber eine hohe Affinität zum Hämozoin.

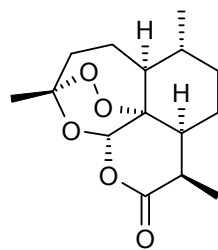
**Halofantrin**, ebenfalls ein Arylaminalkohol-Derivat, scheint ebenfalls einen anderen Wirkungsmechanismus als Chloroquin zu haben. Es besitzt eine schizontozide und gametozide Wirkung gegen alle Plasmodienarten. Von Nachteil sind die kardiotoxischen Nebenwirkungen, die dieser Arzneistoff hervorrufen kann<sup>[2]</sup>.

**Lumefantrin** ist in seiner Struktur dem Halofantrin ähnlich, hat aber eine schwächere Antimalaria-Aktivität. Der Vorteil ist, dass es keine kardiotoxischen Nebenwirkungen aufweist<sup>[3]</sup>. Anwendung findet es in einer fixen Kombination mit Artemether.

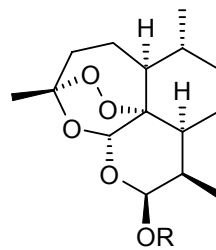
**Primaquin** ist ein 8-Aminochinolin-Derivat, welches mit der doppelsträngigen Plasmodien-DNA interkaliert. Dies führt zur

Synthesehemmung und zum Absterben der Malariaerreger. Da es auf Gewebsschizonten und Gametozyten wirkt, ergänzt es das Wirkungsspektrum der vorher genannten Arzneimittel. Aufgrund toxikologischer Eigenschaften wurde die Verwendung jedoch stark eingeschränkt. Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann es zur Induktion einer lebensbedrohlichen hämolytischen Anämie kommen. Dieser genetische Defekt ist in Malariagebieten besonders häufig, da er anscheinend einen gewissen Schutz gegen die Infektion bietet.

1.1.5.2 Artemisinin-Derivate



Artemisinin



Dihydroartemisinin

R=H

R=Me

R=Et

R=CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

Artemether

Arteether

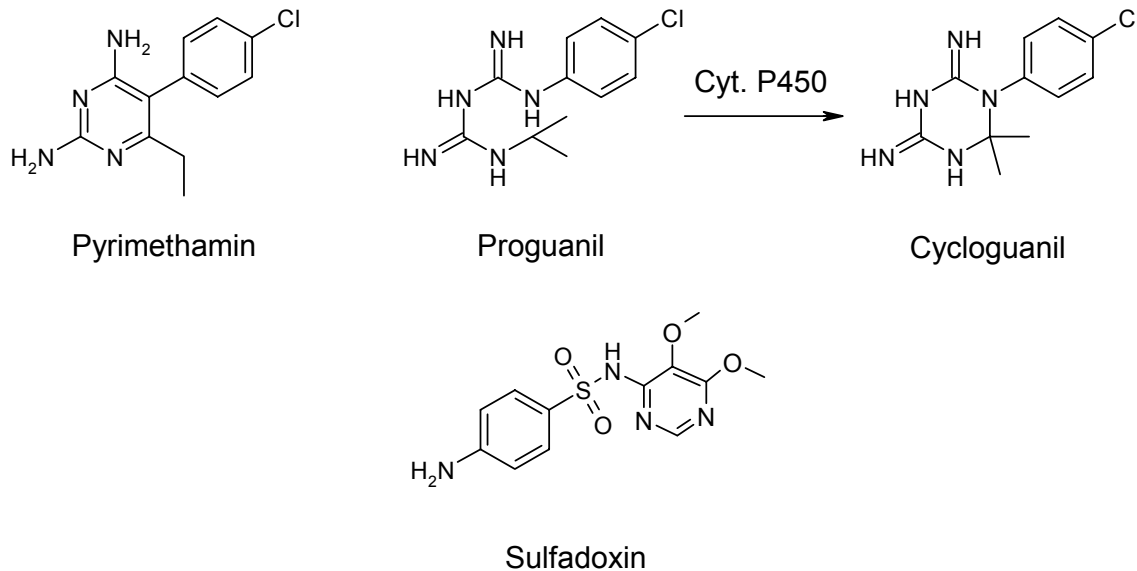
Artesunat

**Artemisinin** wurde aus *Artemisia annua* isoliert, deren Teezubereitungen in der chinesischen Volksmedizin wahrscheinlich bereits seit 2000 Jahren gegen Fieber verwendet werden. Wirksamer als die Ausgangsverbindung sind die semisynthetisch hergestellten Derivate **Dihydroartemisinin** sowie **Artemether**, **Arteether** und **Artesunat**, welche Pro-drugs darstellen und im Organismus in die Wirkform Dihydroartemisinin metabolisiert werden. Sie wirken schneller als alle anderen Antimalaria-Wirkstoffe. Durch die kurze Halbwertszeit dieser Derivate werden sie zunehmend mit anderen Wirkstoffen mit längerer Halbwertszeit, wie z. B. Mefloquin, kombiniert.

Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass Fe(II)-Häm, welches aus dem Hämoglobin freigesetzt wird, mit der Endoperoxidgruppe des Artemisinins reagiert<sup>[4]</sup>. Die entstehenden Radikale führen einerseits zur teilweisen Alkylierung des Häms, wodurch seine Entgiftung gehemmt wird<sup>[5]</sup>

und andererseits zu irreversiblen Veränderungen in Proteinen und Nukleinsäuren der Plasmodien<sup>[6]</sup>.

### 1.1.5.3 Antifolat-Wirkstoffe



**Pyrimethamin** ist ein Hemmstoff der Dihydrofolsäure-Reduktase und unterbindet damit die Synthese von Purinnukleotiden und Thymidin. Es schädigt Gewebs- und Blutschizonten sowie Gametozyten. Durch das breite Wirkungsspektrum kann es bei allen Malariaformen, auch zur Prophylaxe, eingesetzt werden. Bemerkenswerterweise wird die Fortentwicklung der Gameten in der Mücke nach dem Aufsaugen von Blut behandelter Patienten ebenfalls gehemmt.

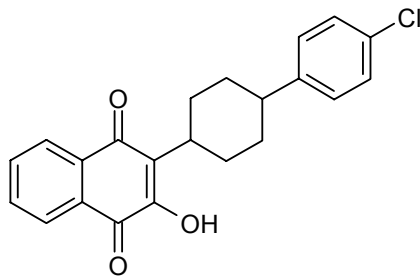
Das seit den 40er Jahren bekannte Biguanid-Derivat **Proguanil** ist ein Prodrug. Der Metabolit Cycloguanil, die Wirkform, ist strukturell dem Pyrimethamin sehr ähnlich und hat ebenfalls eine inhibitorische Wirkung auf die Dihydrofolsäure-Reduktase der Plasmodien. Die Affinität zum entsprechenden Enzym von Säugetieren ist wesentlich geringer. Proguanil bzw. Cycloguanil wirkt gegen Gewebsschizonten, insbesondere von *P. falciparum*, und Blutschizonten.

Das Sulfonamid **Sulfadoxin** hemmt mit der Dihydropteroat-Synthase ein weiteres Enzym des Folat-Stoffwechselweges. Es wird häufig in Kombination mit Pyrimethamin eingesetzt, um eine synergistische Wirkung zu erzielen. Die Tatsache, dass es bei prophylaktischer Anwendung durch

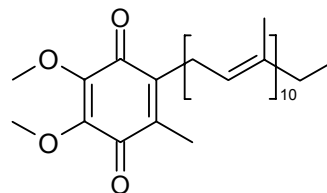


den Sulfonamid-Anteil zu einer toxischen epidermalen Nekrolyse (Steven-Johnson-Syndrom) kommen kann, hat dazu geführt, dass einige Industrienationen die Zulassung für die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Kombination zurückgezogen haben.

### 1.1.5.4 *Atovaquon*



Atovaquon



Ubichinon

Das erstmals in den 80er Jahren synthetisierte Hydroxynaphtoquinon **Atovaquon** weist eine Strukturanalogie zu Ubichinon auf. Es blockiert die Nukleinsäure- und ATP-Synthese in den Protozoen durch Hemmung des Cytochrom-*bc1*-Komplexes in den Mitochondrien und damit des Elektronentransportes in der Atmungskette<sup>[7]</sup>. Es wird vermutet, dass Atovaquon in die De-novo-Pyrimidinsynthese der Plasmodien eingreift. Da diese in menschlichen Zellen nicht vorkommt, ist die Toxizität selektiv für die Mikroorganismen. Atovaquon wird zur Therapie und Prophylaxe der Malaria, vor allem in Kombination mit Proguanil, eingesetzt. Der synergistische Effekt dieser Kombination wird allerdings nicht durch Cycloguanil, sondern durch das Proguanil selbst verursacht, obwohl dies allein nur eine geringe Antimalaria-Aktivität aufweist<sup>[8]</sup>. Wahrscheinlich wird der durch Atovaquon verursachte Zusammenbruch des Membranpotentials in den Mitochondrien durch Proguanil unterstützt<sup>[9]</sup>.

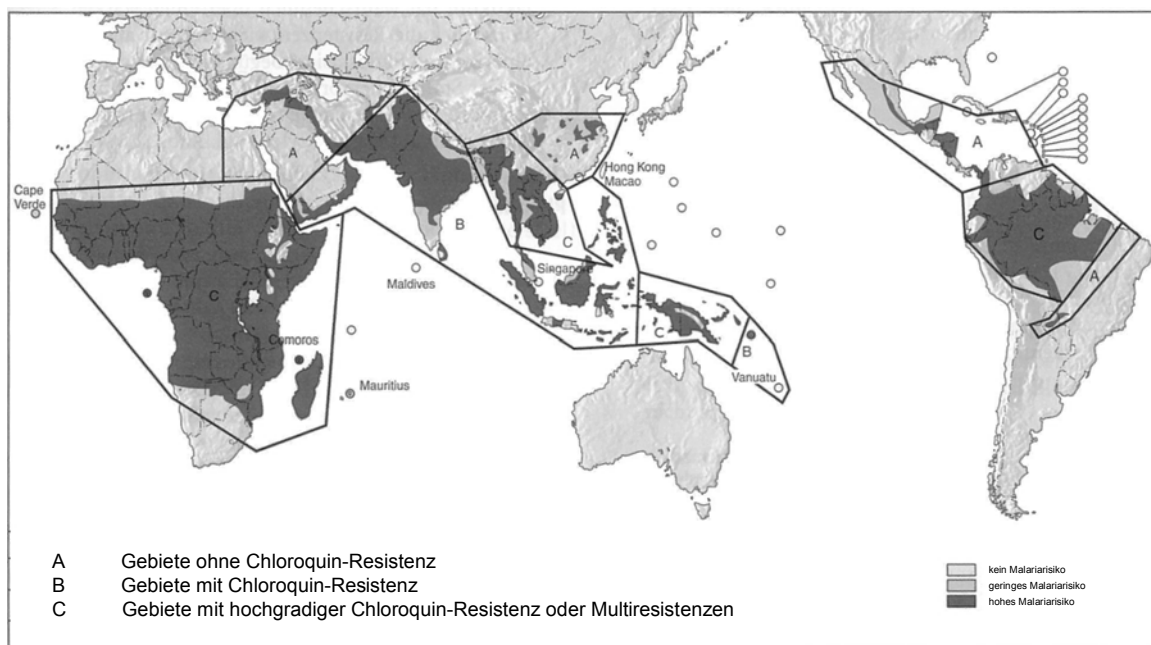
### 1.1.5.5 *Antibiotika*

Antibiotika, welche die bakterielle Proteinbiosynthese inhibieren, wie **Tetracyclin**, **Doxycyclin**, **Clindamycin** und **Azithromycin** hemmen das Wachstum der Parasiten und werden deshalb zunehmend in Kombination mit

anderen Antimalaria-Wirkstoffen angewandt. Chinin/Tetracyclin und Chinin/Doxycyclin sind gängige Kombinationen in Teilen Südostasiens. Clindamycin ist eine Alternative für Schwangere und Kleinkinder, da Tetracycline hier kontraindiziert sind<sup>[10]</sup>. Azithromycin empfiehlt sich als Prophylaxe gegen *P. vivax*<sup>[11]</sup>. Die Wirkung dieser Antibiotika beruht auf der Hemmung der Prokaryont-ähnlichen Proteinbiosynthese in den Apicoplasten der Plasmodien<sup>[12]</sup>.

### 1.1.6 Problem der Resistenzentwicklung gegen Chemotherapeutika

**Abb. 1-2:** Ausbreitung von Resistenzen gegen Chemotherapeutika



Wie bei anderen Infektionskrankheiten steht auch die Therapie der Malaria vor dem Problem der zunehmenden Resistenzentwicklung gegen die zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika. Vor allem **Chloroquin** ist in weiten Teilen der Risikogebiete davon betroffen (Abb. 1-2). Der breite Einsatz nicht nur als Therapeutikum, sondern vor allem auch zur Prophylaxe, hat wahrscheinlich über einen starken Selektionsdruck die Resistenzentwicklung begünstigt. Dies führt dazu, dass der Einsatz von **Chinin** wieder zunehmend populär wird, welches jedoch schwerwiegendere Nebenwirkungen sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen aufweist, wodurch die breite Anwendung therapeutisch ungünstig ist.

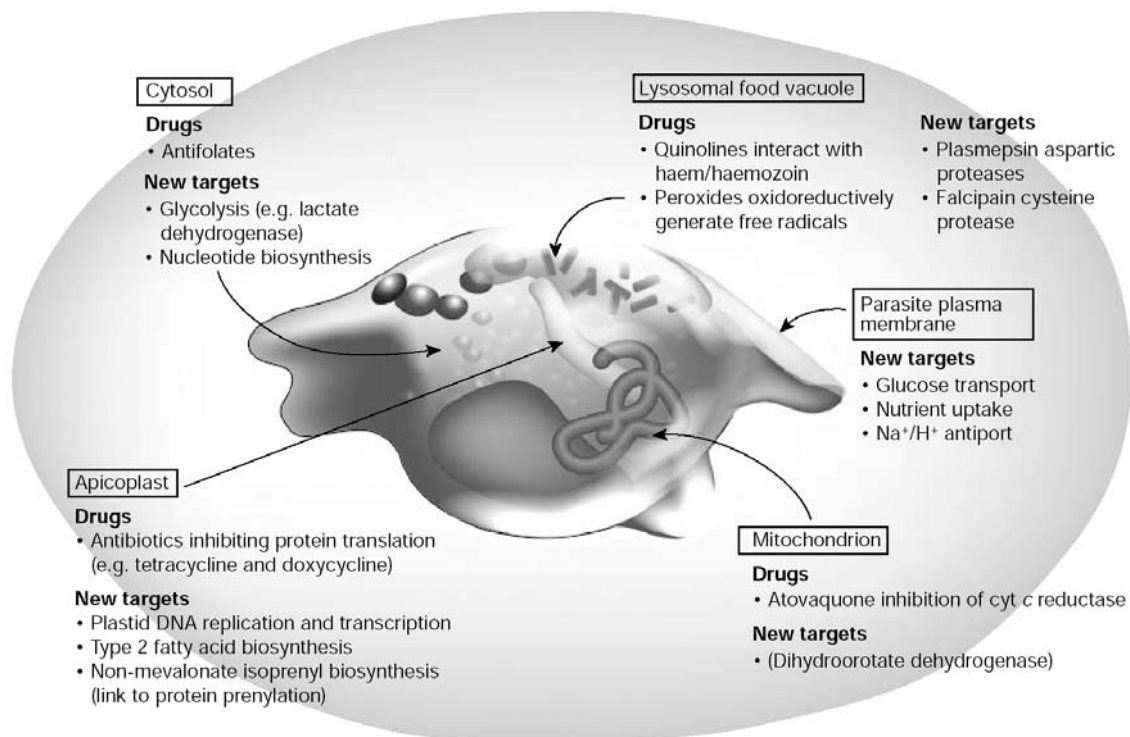
**Mefloquin** ist einer der Arzneistoffe, die entwickelt wurden, um Erkrankungen durch Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Stämme behandeln zu können. Aufgrund der guten Verträglichkeit wird es ebenfalls zur Malaria-Prophylaxe eingesetzt. In Gebieten der Zone C (Abb. 1-2) wird jedoch eine zunehmende Resistenz beobachtet, die zum Teil mit einer Chloroquinresistenz gekoppelt ist. In solchen Fällen kann man auf **Halofantrin** umstellen, dessen Anwendbarkeit allerdings durch die Kardiotoxizität dieser Substanz schon in therapeutischer Dosierung stark eingeschränkt ist. Für **Lumefantrin** sind bereits Fälle von Kreuzresistenz mit Mefloquin in Kamerun und Thailand beobachtet worden<sup>[13]</sup>. Die Einsatzmöglichkeit von **Proguanil** wird ebenfalls durch zunehmende Resistenz von *P. falciparum* eingeschränkt. Auch die Kombination von Chloroquin und Proguanil, zur Langzeitprophylaxe empfohlen, setzt eine ausreichende Empfindlichkeit der Erreger voraus. Gegen den anderen Dihydrofolat-Reduktase-Hemmstoff **Pyrimethamin** entwickeln sich ebenfalls schnell Resistenzen, weshalb es häufig in Kombination mit dem Sulfonamid Sulfadoxin eingesetzt wird. Allerdings bilden sich bei häufiger Anwendung auch hier schnell Resistenzen aus. Bei dem relativ neu in die Therapie eingeführten Wirkstoff **Atovaquon** sind ebenfalls Resistenzen beobachtet worden, die auf einer Punktmutation in der Cytochrom-*c*-Reduktase beruhen<sup>[14]</sup>. Die Kombination aus Atovaquon und Proguanil hat eine synergistische Wirkung und soll die Resistenzentwicklung verlangsamen. Gegen den breiten Einsatz von Atovaquon in Entwicklungsländern spricht außerdem der hohe Preis.

Damit wird deutlich, dass es notwendig ist, neue Antimalaria-Mittel zu entwickeln, um eine erfolgreiche Therapie der Malaria auch in Zukunft zu gewährleisten. Erstrebenswert sind Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen, um bereits vorhandene Resistenzen umgehen zu können.

## 2 Neue Zielstrukturen

### 2.1 Übersicht zur Entwicklung neuer Chemotherapeutika

Abb. 2-1: Neue Therapieansätze



Quelle: Nature, Vol. 415, 2002, S. 689

#### 2.1.1 Stoffwechsel der Nahrungsvakuole

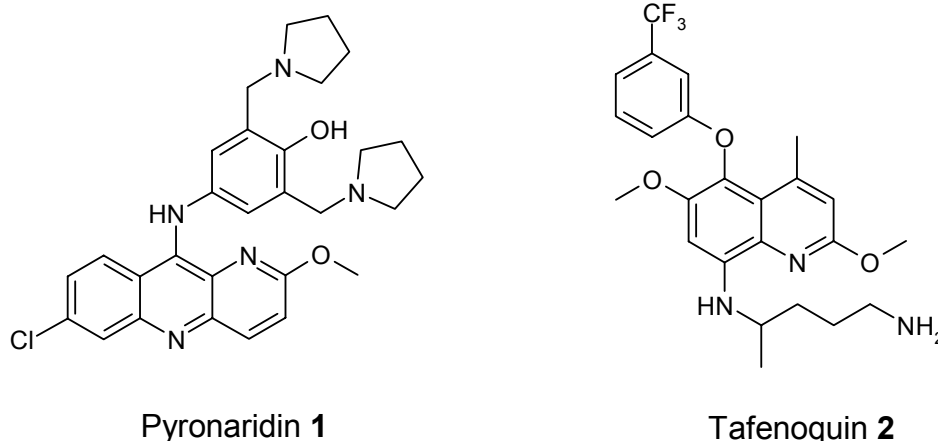
Während seines Entwicklungszyklus baut der Malaria-Parasit ca. 80% des Hämoglobins in der Wirtszelle ab<sup>[15]</sup>. Dieser Abbau erfolgt in der Nahrungsvakuole und ist verbunden mit Aspartat-Proteasen (Plasmepsin I, II und IV)<sup>[16, 17]</sup>, der Cystein-Protease Falcipain 2 und anderen Peptidasen einschließlich der Metalloprotease Falcilysin<sup>[18, 19]</sup>. Das führt zu einer Anhäufung von toxischem Eisen(II)-Häm, welches umgewandelt wird zum inerten Hämozoin<sup>[15]</sup>. Die bereits verfügbaren Chinoline, Arylalkohole, Artemisinin-Derivate und andere Peroxide konzentrieren sich in der Nahrungsvakuole und entfalten dort ihre Wirkung durch Interaktion mit dem Häm (siehe Kapitel 1.1.5).

### 2.1.1.1 Hemmstoffe der Hämolymerisation

Resistenzen gegen diese Antimalaria-Mittel entwickeln sich nur selten, weil an der Häm-Polymerisation möglicherweise keine Enzyme beteiligt sind<sup>[20]</sup>, so dass eine Resistenzentwicklung durch eine einfache Mutation nicht möglich ist. Wahrscheinlich haben sich deshalb nur wenige Chloroquin-resistente Stämme gebildet, die sich aber durch den großflächigen Einsatz dieses Antimalaria-Mittels weltweit verbreitet haben<sup>[21]</sup>. Zur Entstehung einer Resistenz müssen mehrere Ereignisse stattfinden, darunter auch eine Mutation von Transportern, welche das Eintreten der Wirkstoffe in die Nahrungsvakuole ermöglichen<sup>[21]</sup>. Deshalb bleibt diese Stoffklasse nach wie vor interessant für die Entwicklung neuer Arzneistoffe. Bereits kleine Änderungen in der Struktur der Chinoline können die Aufnahme in die Nahrungsvakuole von Chloroquin-resistenten Stämmen steigern<sup>[22, 23]</sup>. Zur Zeit wird an kurzkettigen Chloroquin-Derivaten, Bis-Chinolinen und Analoga von Amodiaquin geforscht, die keine toxischen Metabolite bilden, <sup>[24-26]</sup>.

In klinischer Entwicklung ist das 9-Anilinoacridin Pyronaridin (**1**), welches zur Zeit nur in China registriert ist. Es ist momentan das 4-Aminochinolin-Derivat mit der höchsten Aktivität und wirkt in der Regel auch gegen Chloroquin-resistente Parasiten<sup>[27-29]</sup>.

**Abb. 2-2:** Wirkstoffe in klinischer Entwicklung

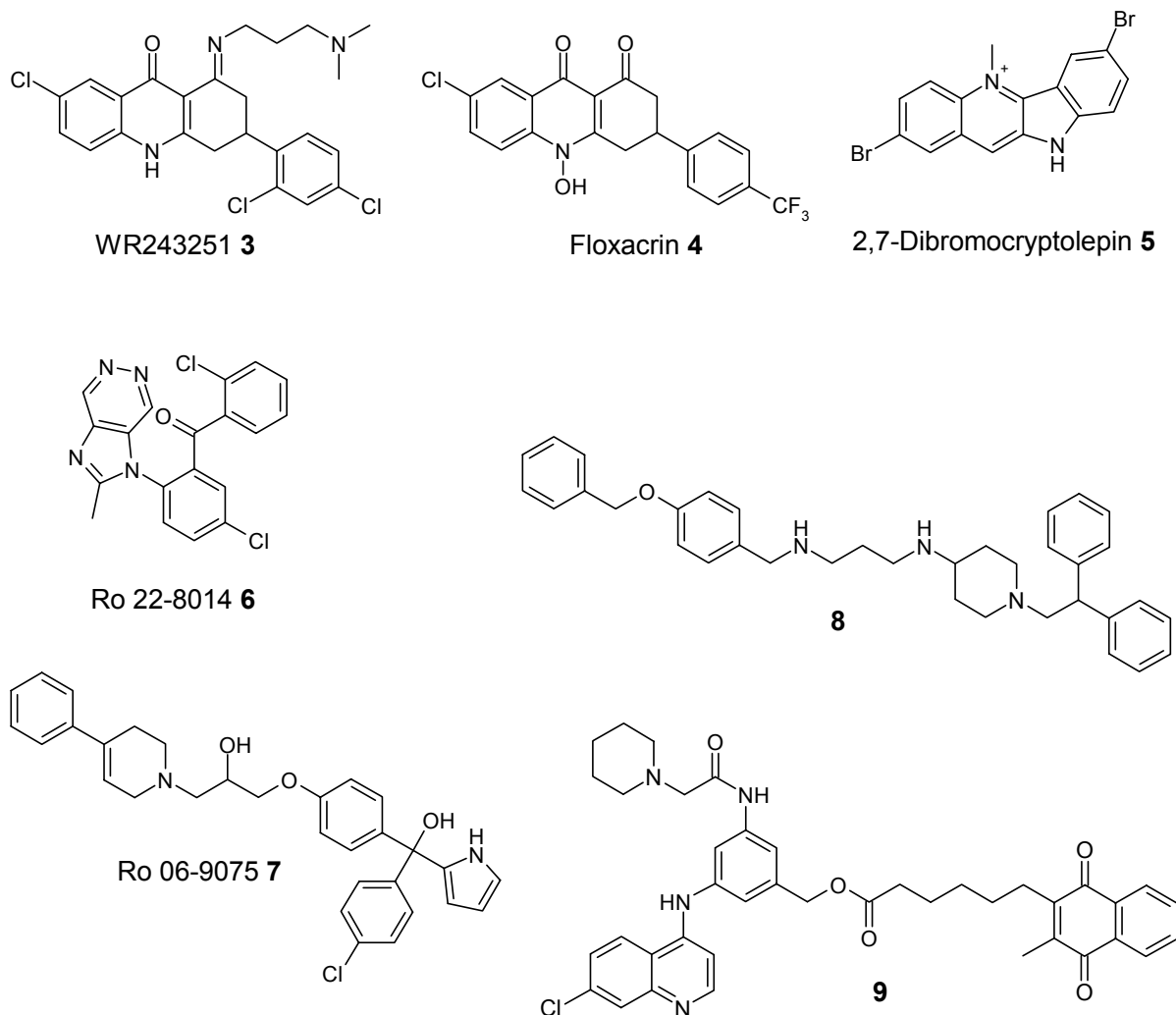


Ebenfalls in klinischer Entwicklung befindet sich Tafenoquin (**2**), welches eine Weiterentwicklung des 8-Aminochinolins Primaquin darstellt und eine geringere Toxizität sowie längere Plasmahalbwertszeit aufweist. Zusätzlich ist Tafenoquin wirksam gegen Blutschizonten. Bemerkenswerterweise ist die

Aktivität gegen Chloroquin- und multiresistente Parasitenstämme deutlich höher als gegen Wildtypen<sup>[27]</sup>. Die Wirksamkeit zur Malariaprophylaxe ist bereits durch mehrere klinische Studien belegt<sup>[30-32]</sup>.

In Abb. 2-3 sind einige neue Hemmstoffe der Häm-Polymerisation aufgeführt, die sich noch in präklinischer Entwicklung befinden.

**Abb. 2-3:** Wirkstoffe in präklinischer Entwicklung



Das Dihydroacridon WR243251 (**3**), ein Derivat von Floxacridin (**4**), zeigte in Aotus-Affen eine hohe Aktivität gegen einen *P.-falciparum*-Stamm, der resistent gegen Chloroquin ist<sup>[33]</sup> und hemmte außerdem die Entwicklung von *P.-vivax*-Sporoziten in der Überträgermücke<sup>[34]</sup>. Neben der Inhibierung der Häm-Polymerisation scheint diese Verbindung ebenfalls in die Zellatmung

der Parasiten, ähnlich wie Atovaquon, jedoch an unterschiedlichen Zielstrukturen, einzugreifen<sup>[35, 36]</sup>.

*Cryptolepis sanguinolenta* ist eine westafrikanische Schlingpflanze, welche in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Malaria verwendet wird. Das für die Wirkung verantwortlich gemachte Alkaloid Cryptolepin zeigt in vitro, sowie bei infizierten Mäusen eine mäßige Antimalaria-Aktivität, welche wahrscheinlich ebenfalls durch Hemmung der Häm-Polymerisation hervorgerufen wird<sup>[37]</sup>. Ein großer Nachteil ist der zytotoxische Effekt, der durch Wechselwirkung mit der DNA hervorgerufen wird<sup>[38]</sup>. Die bisher wirksamste synthetische Abwandlung 2,7-Dibromcryptolepin (**5**) zeigt die 10fache Aktivität bei nicht wesentlich höherer Zytotoxizität.

Zur Entdeckung weiterer Wirkstoffe wurde ein Testsystem entwickelt, das den Einbau von <sup>14</sup>C-Hämatin in unlösliches  $\beta$ -Hämatin, welches sich chemisch nicht von Hämozoin unterscheidet<sup>[39]</sup>, nachvollzieht. Bei einem Hochdurchsatz-Screening von mehr als 100000 Substanzen wurde für das Triarylmethanol-Derivat Ro 06-9075 (**7**) und das Benzophenon-Derivat Ro 22-8014 (**6**) bei Mäusen, die mit *P. berghei* infiziert waren, in vivo eine Aktivität festgestellt.

Substanzen einer anderen Verbindungsklasse, welche ebenfalls Antimalaria-Aktivität aufweisen, wurden eigentlich als Protease-Inhibitoren entwickelt und konnten eine Hemmung der Häm-Polymerisation hervorrufen<sup>[40, 41]</sup>. Ein Vertreter dieser Stoffklasse ist **8**. Da für diese Wirkstoffe eine Kreuzresistenz mit Chloroquin nachgewiesen werden konnte, ist die therapeutische Anwendung problematisch.

Erfolgversprechend ist auch die Entdeckung, dass einige Verbindungen die Aktivität von Chloroquin gegen resistente Stämme steigern können, was wahrscheinlich auf eine erhöhte Aufnahme in die Nahrungsvakuole zurückzuführen ist<sup>[42-44]</sup>. Eine Studie in Nigeria, in der Chloroquin mit Chlorpheniramin<sup>[45]</sup> kombiniert wurde, verlief vielversprechend. Weitere Untersuchungen vorausgesetzt könnte dieser Ansatz klinische Anwendung finden.

Ein weiterer Ansatz zur Überwindung der Resistenzen gegen 4-Aminochinoline ist die Kombination mit einem Glutathion-Reduktase-Inhibitor. Da ein Glutathion-abhängiger Abbau des Häms ebenfalls eine Möglichkeit der Entgiftung in den Parasiten darstellt, ist wahrscheinlich eine erhöhte Glutathion-Reduktase-Aktivität, mit daraus folgender erhöhter

intrazellulärer Konzentration an reduziertem Glutathion, an der Resistenzentstehung beteiligt<sup>[46]</sup>. In diesem Fall kann die Empfindlichkeit gegen Substanzen wie Chloroquin durch Hemmung dieses Enzyms erhöht werden<sup>[47]</sup>. Eine Möglichkeit ist die direkte Verknüpfung eines 4-Aminochinolin-Derivates mit einem Glutathion-Reduktase-Inhibitor über eine im Organismus spaltbare Brücke<sup>[48]</sup>. Diese Variante, eine antiinfektiv wirkende Verbindung mit einem Molekül zu verknüpfen, welches der Resistenz entgegenwirken soll, wird bereits erfolgreich in der Arzneimittelchemie angewandt. Ein Beispiel ist die Verbindung eines Penicillins mit einem Penicillinase-Hemmstoff über eine Acycal-Brücke. Ein Vertreter dieser Stoffklasse ist Verbindung **9**, welche Aktivität gegen *P.-falciparum*-Stämme, die gegen den 4-Aminochinolin-Anteil resistent sind, zeigt.

### 2.1.1.2 Abwandlungen von Artemisinin und andere Peroxide

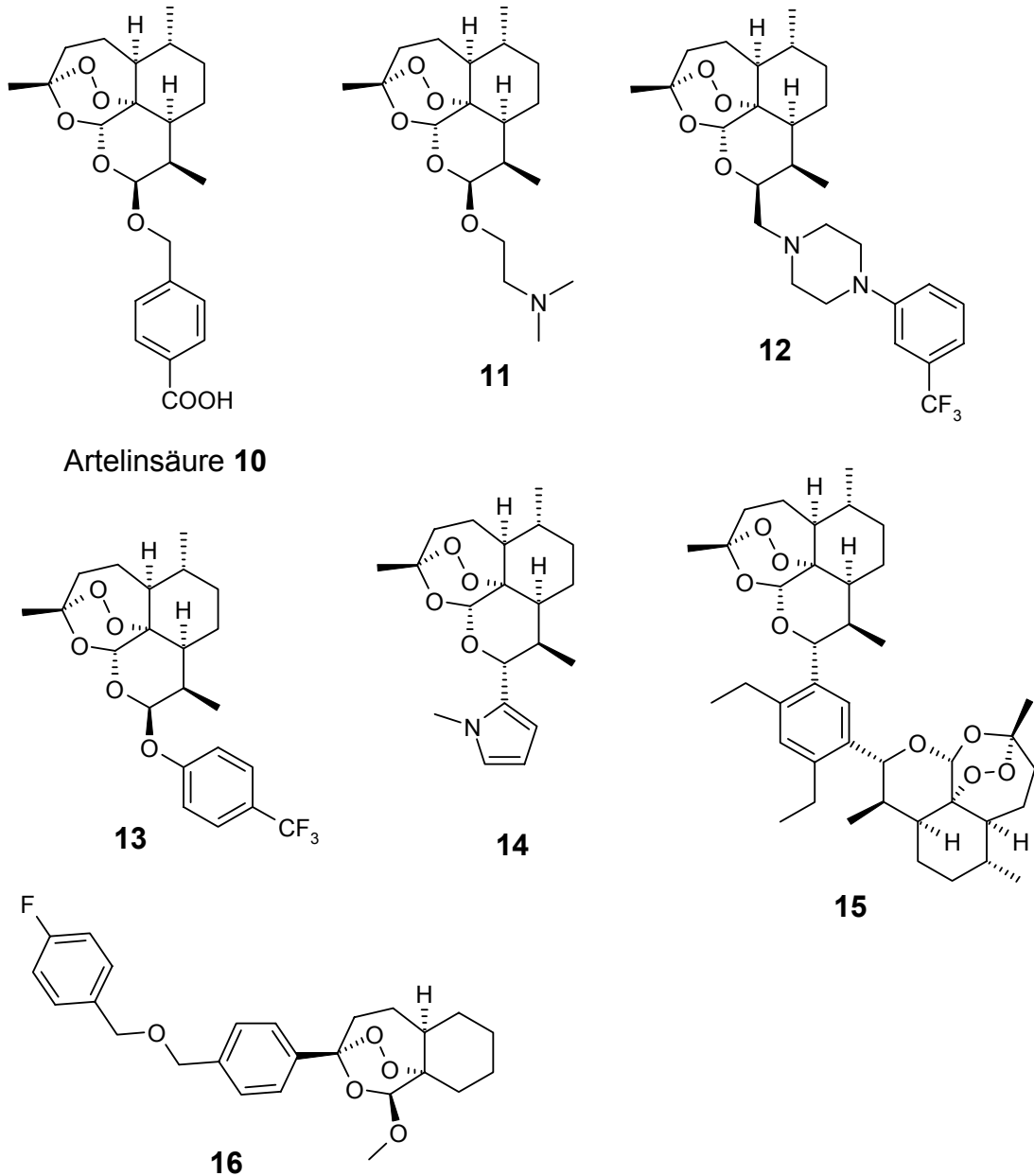
In aktuellen Arbeiten wird versucht semisynthetische bzw. vollsynthetische Endoperoxide zu erhalten, welche die Wirkung der Artemisinin-Derivate besitzen, deren ungünstige Eigenschaften wie die kurze Halbwertszeit und die Möglichkeit von neurotoxischen Effekten jedoch nicht aufweisen.

In Abb. 2-4 sind neue chemische Abwandlungen des Artemisinins abgebildet. Artelinsäure (**10**), welches insbesondere für die intravenöse Behandlung kompliziert verlaufender Malaria entwickelt wurde, ist gut wasserlöslich und wesentlich stabiler als Artesunat<sup>[49]</sup>. Wasserlöslichkeit lässt sich auch durch eine basische Funktion erreichen, was bei Derivat **11** realisiert wurde<sup>[50]</sup>. Um eine Anreicherung in der Nahrungsvakuole zu erreichen, in deren Inneren ein saurer pH vorliegt, wurde in **12** eine Seitenkette mit Piperazin-Ring eingeführt. Diese Verbindung war in einer Studie an Mäusen, die mit *P. berghei* infiziert waren, zweimal aktiver als Artemether<sup>[51]</sup>. Eine ebenfalls hochpotente Verbindung ist **13**, welche nach oraler Applikation eine höhere Aktivität als Artesunat aufwies. Zur Erzielung einer größeren chemischen Stabilität ist bei Verbindung **14** die Seitenkette nicht über eine acetalische Bindung verknüpft<sup>[52]</sup>. Das Dimer **15** zeigte in vitro im Vergleich zu Artemisinin eine vielfach höhere Aktivität<sup>[53]</sup>. Schließlich wurden durch Vereinfachung des Artemisinin-Gerüsts



Abwandlungen erhalten, die sich synthetisch herstellen lassen. Verbindung **16** ist in vivo doppelt so wirksam wie Artemisinin<sup>[54, 55]</sup>.

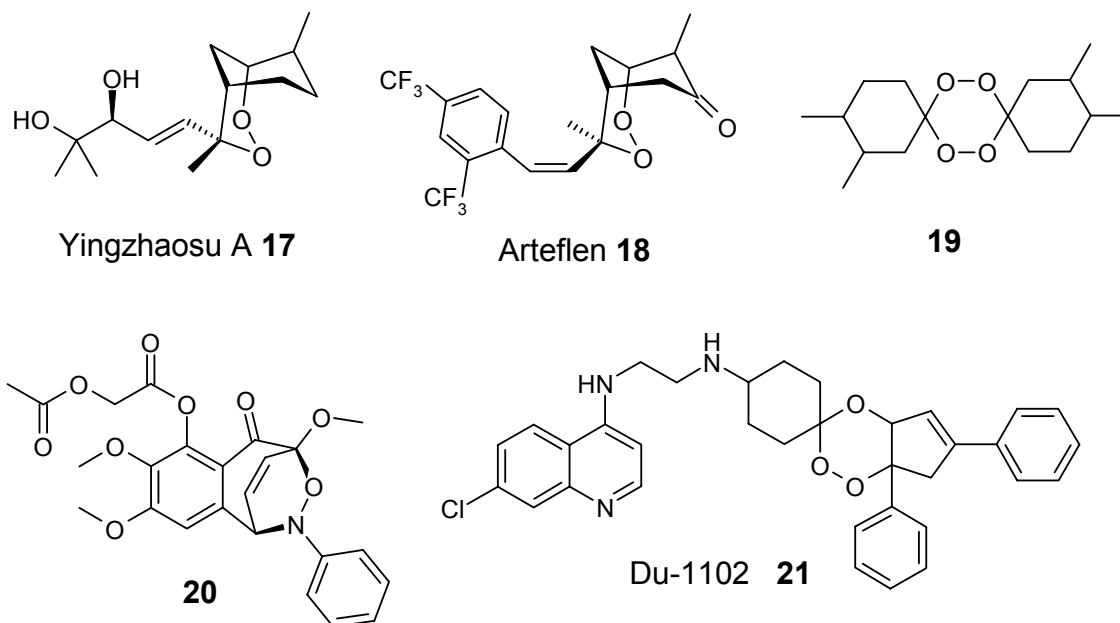
**Abb. 2-4:** Neue Artemisinin-Derivate



Da als Wirkungsmechanismus die Entstehung von Radikalen durch Spaltung der Peroxidfunktion angesehen wird, welche mit dem Häm und anderen Strukturen reagieren, liegt die Vermutung nahe, dass auch andere Verbindungsklassen mit Peroxid-Funktionalität diesen Effekt hervorrufen können. Tatsächlich fand man mit Yingzhaosu A (**17**), einem Inhaltsstoff der

traditionellen chinesischen Heilpflanze *Artabotrys uncinatus*, eine Verbindung mit signifikanter Antimalaria-Aktivität. Arteflen (**18**) ist ein synthetisch hergestelltes Derivat von **17**<sup>[56]</sup>. Die Entwicklung weiterer Wirkstoffe von diesem Typ wurde aufgrund der mangelnden klinischen Effizienz allerdings eingestellt<sup>[57-60]</sup>.

**Abb. 2-5:** Weitere Peroxide mit Antimalaria-Aktivität



1,2,4,5-Tetroxane wie **19** sind synthetisch wesentlich leichter zugänglich<sup>[61]</sup>. Diese Verbindung zeigte sich bei einer Untersuchung an mit *P. berghei* infizierten Mäusen etwas aktiver als Artemisinin, jedoch war Artemether wirksamer.

Da die N-O-Bindung eine ähnliche Bindungsenergie wie die O-O-Bindung besitzt, kann man diese Struktur anstelle der Peroxid-Funktion für die homolytische Spaltung verwenden. Dies wurden bei Molekülen mit Oxazin-Struktur, wie z. B. Verbindung **20**, realisiert. Der guten In-vitro-Aktivität gegen *P. falciparum* steht allerdings eine Zytotoxizität entgegen, die durch unterschiedliche Substitution verringert werden konnte<sup>[62]</sup>. **20** hemmt das Wachstum von *P. falciparum* 40mal stärker als das von Säugetierzellen (KB-Zellen).

Verbindungen wie Du-1102 (**21**), sogenannte Trioxaquine, stellen den Versuch dar, zwei unterschiedliche Verbindungsklassen mit Antimalaria-Aktivität in einem Molekül zu vereinen. Dies sind einerseits ein

4-Aminochinolin-Anteil und andererseits ein Trioxan-Anteil mit Artemisinin-artiger Wirkung. DU-1102 (**21**), das bisher potenteste Derivat dieser Stoffklasse, ist hoch wirksam gegen Chloroquin-resistente Stämme von *P. falciparum*<sup>[63]</sup>.

### 2.1.1.3 Protease-Inhibitoren

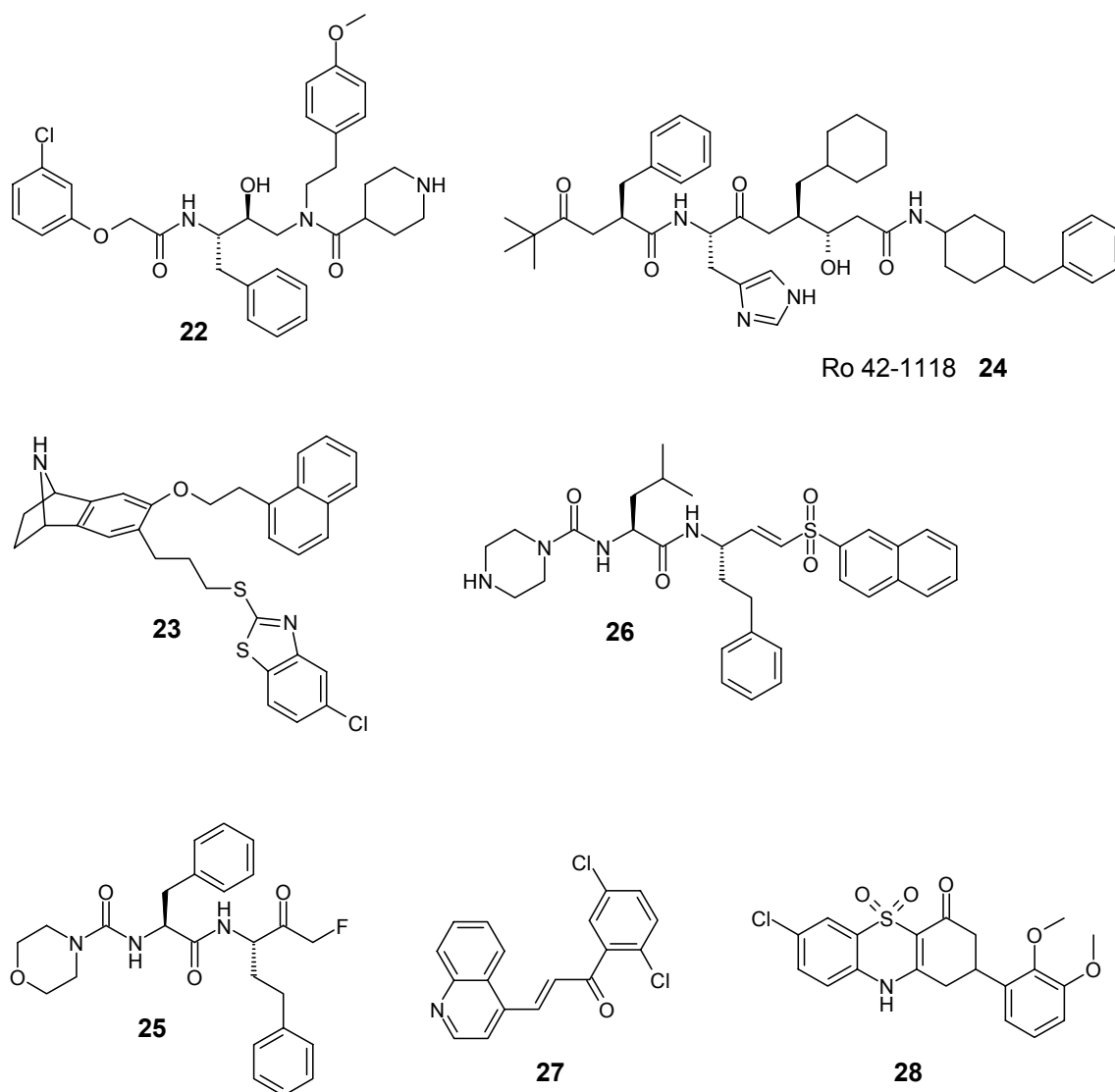
Neue Zielstrukturen sind Proteasen, welche beim Abbau von Hämoglobin eine Rolle spielen. Dies sind unter anderem die bereits oben erwähnten Aspartat-Proteasen Plasmepsin I, II und IV<sup>[16, 17]</sup> sowie die Cystein-Protease Falcipain 2<sup>[64]</sup>. Die Entwicklung entsprechender Arzneistoffe könnte von den Erfahrungen der pharmazeutischen Industrie bei der Entwicklung von Inhibitoren der HIV-Aspartat-Protease, der Aspartat-Protease Renin und den Cathepsinen profitieren.

Cathepsin D ist eine lysosomale Aspartat-Protease, die bei Säugetieren ubiquitär vorhanden ist. Abwandlungen von Hemmstoffen dieses Enzyms führten zu spezifischen Plasmepsin-II-Inhibitoren<sup>[65]</sup>. Um Nebenwirkungen gering zu halten, ist eine möglichst hohe Selektivität zugunsten der Plasmepsine erforderlich. Verbindung **22** beispielsweise hat eine IC<sub>50</sub> von 4,3 nM gegen Plasmepsin II und 63 nM gegen Cathepsin D. Allerdings ließ sich diese gute Wirkung am Enzym nicht auf in-vitro-Messungen an *P.-falciparum*-Kulturen übertragen, welche nur eine IC<sub>50</sub> von 1-2 µM ergaben. Durch Kenntnis der Kristallstruktur von Plasmepsin II wurden Verbindungen wie **23** erhalten<sup>[66]</sup>, welche eine hohe Aktivität gegen Plasmepsin II, jedoch keinen Effekt auf das homologe Renin haben. Nachteilig ist die ebenfalls ausgeprägte Affinität von **23** zu Cathepsin D und E. Ro 42-1118 (**24**) ist ein weiterer Hemmstoff von Plasmepsin II<sup>[67]</sup>, jedoch ist seine Aktivität gegenüber Plasmepsin IV um ein Vielfaches höher<sup>[17]</sup>.

Peptidyl-Fluormethylketone wie **25** sowie Peptidyl-Vinylsulfone vom Typ **26** sind potente Falcipain-2-Hemmstoffe<sup>[68]</sup>. In beiden Stoffklassen muss aber noch weitere Forschung betrieben werden, um deren ungünstige Eigenschaften wie Hydrolyseempfindlichkeit gegenüber Wirtsproteasen, geringe Selektivität und irreversible Veränderung der Ziel-Enzyme zu verringern.

Das Chalconderivat **27** konnte als nicht-peptidischer Falcipain-II-Inhibitor mit mäßiger Aktivität identifiziert werden<sup>[69]</sup>. Obwohl das Phenothiazin **28** ebenfalls diese Protease hochpotent hemmt, ist seine Antimalaria-Wirkung wahrscheinlich auf einen Mechanismus ähnlich dem Floxacridin (**4**) zuzuordnen<sup>[70]</sup>.

**Abb. 2-6:** Protease-Inhibitoren



### 2.1.2 Zielstrukturen im Apicoplasten-Stoffwechsel

Das Genom des Apicoplasten codiert Elemente eines prokariotischen Transkriptions- und Translationssystems. Dieses Organell ist der Wirkort der

Antibiotika Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin und Azithromycin, welche die Translation hemmen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Malariaparasiten auch empfindlich gegenüber Transkriptions-Inhibitoren wie Rifampicin und Gyrase-Hemmern wie den Chinolonen sind<sup>[71, 72]</sup>.

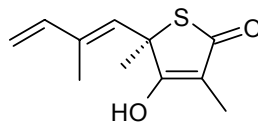
Neue Informationen über das Genom von *P. falciparum* ermöglichten die Entdeckung einiger Biosynthesewege, deren Unterbrechung zu einem schnellen Absterben der Parasiten führt.

Einer dieser neuen Stoffwechselwege, der dem Apicoplasten zugeordnet werden konnte, ist die nicht-Mevalonat-abhängige Biosynthese von Isopentenyl-Diphosphat-Einheiten<sup>[73]</sup>. Da dies die Zielstruktur für die Leitsubstanz Fosmidomycin ist, deren chemische Abwandlung Inhalt dieser Arbeit ist, wird dieser Biosyntheseweg ausführlich in Kapitel 2.2 abgehandelt.

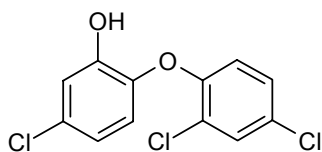
### 2.1.2.1 Hemmung der Fettsäuresynthese

Ein neuer Therapieansatz ist die Hemmung der Typ-II-Fettsäuresynthase<sup>[74]</sup>, die eine Reihe einzelner Enzyme enthält<sup>[75]</sup>, was bei Pflanzen und den meisten Bakterien typisch ist. Bei Säugetieren hingegen erfolgt die Fettsäuresynthese in einem einzigen großen Polypeptid, der Typ-I-Fettsäuresynthase, in dem die verschiedenen enzymatischen Funktionen zusammengefasst sind.

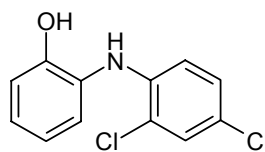
**Abb. 2-7:** Inhibitoren der Fettsäuresynthese



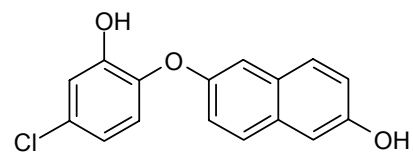
Thiolaetomycin **29**



Triclosan **30**



**31**



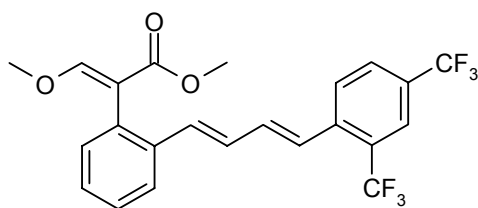
**32**

Es sind einige Leitstrukturen entdeckt worden, die an dieser Stelle im Stoffwechsel angreifen. Das Antibiotikum Thiolactomycin (**29**) hemmt zum Beispiel die Kondensations-Enzyme Fab B, Fab F und Fab H in *Escherichia coli* und unterbindet ebenfalls das Wachstum von *P. falciparum*<sup>[74]</sup>. Triclosan (**30**) inhibiert die *trans*-2-Enoyl-Acyl-Carrier-Protein-Reduktase<sup>[76]</sup> und ist in seiner Wirkung wesentlich potenter (ca. 50mal aktiver als **29**). Da diese Verbindung für die orale Applikation ungeeignet ist, wurden verschiedene Triclosan-Derivate synthetisiert. **31** und **32** sind solche Abwandlungen, allerdings ist die wachstumshemmende Wirkung gegen *P. falciparum* geringer als bei **30**<sup>[77]</sup>.

### 2.1.3 Elektronentransport in den Mitochondrien

Die Mitochondrien der Plasmodien sind untypisch aufgebaut. Da sich Plasmodien in sauerstoffarmer Umgebung aufhalten, findet in ihnen keine oxidative Phosphorylierung statt. Darüber hinaus verfügen sie über eine unvollständige Elektronentransport-Kette. Allerdings finden dort einige Redoxreaktionen statt, die im Metabolismus wichtig sind. Ein Beispiel dafür ist die Kopplung der Cytochrom-*c*-Reduktase (Cytochrom-*b*/Cytochrom-*c*1-Komplex) an die Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem Schlüssel-Enzym in der Nukleotid-Biosynthese. An diesem Punkt hemmt Atovaquon (siehe Kapitel 1.1.5.4) den Elektronentransport.

Es gibt weitere Stoffklassen, welche die Cytochrom-*c*-Reduktase ebenfalls hemmen, allen voran die  $\beta$ -Methoxyacrylate<sup>[78]</sup>. Unter ihnen wurden Verbindungen gefunden, die aktiv gegen Atovaquon-resistente Stämme sind. **33**, das wirksamste Derivat aus dieser Reihe, zeigte eine extrem niedrige IC<sub>50</sub> von nur 0,06 nM gegen einen Chloroquin-sensitiven bzw. 0,13 nM gegen einen Chloroquin-resistenten *P.-falciparum*-Stamm. Allerdings bilden sich auch gegen diese Verbindungen relativ schnell Resistenzen aus<sup>[1]</sup>.

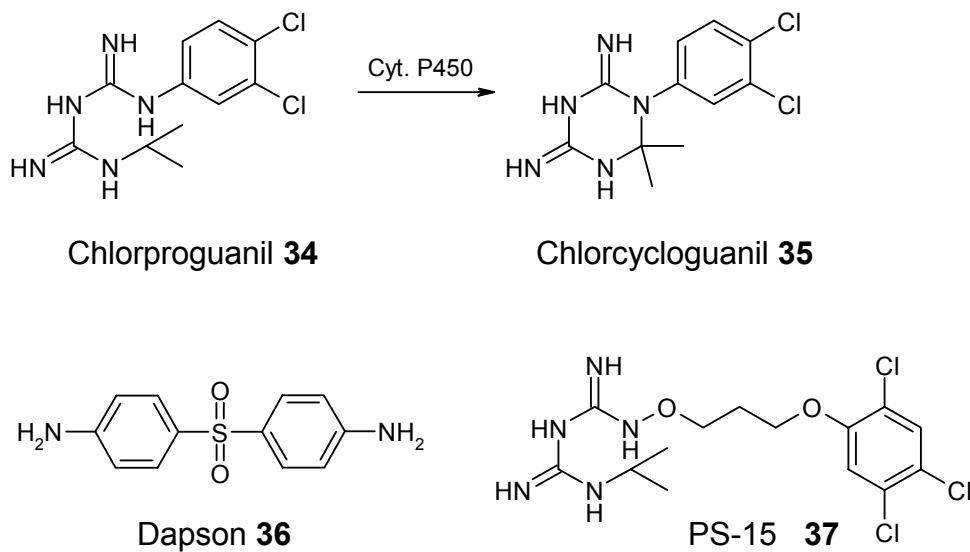
**33**

### 2.1.4 Stoffwechselfvorgänge im Cytosol

#### 2.1.4.1 Folsäurestoffwechsel

Aufgrund der ausgeprägten Resistenzen gegen die Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin wird nach neuen Hemmstoffen der Folsäuresynthese gesucht.

**Abb. 2-8:** Neue Anti-Folat-Wirkstoffe



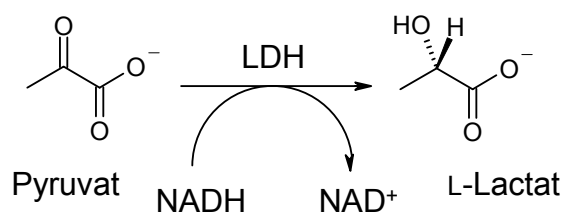
In klinischer Entwicklung befindet sich die Kombination aus Chlorproguanil (**34**) und Dapsone (**36**)<sup>[79]</sup>. **34** wird analog zu Proguanil in Chlorcycloguanil (**35**) umgewandelt und ist ebenso ein Hemmstoff der Dihydro-Folat-Reduktase. **36**, bisher zur Therapie von Lepra verwendet, inhibiert wie Sulfadoxin die Dihydropteroat-Synthase. Somit ist auch bei dieser Kombination ein synergistischer Effekt zu erwarten. Eine kürzere Halbwertszeit als bei Pyrimethamin/Sulfadoxin erweist sich insofern als Vorteil, dass die Parasiten nur eine kurze Zeit subtherapeutischen Wirkstoffkonzentrationen ausgesetzt sind. Dadurch wird eine Resistenzentwicklung verlangsamt, was in klinischen Studien belegt werden konnte<sup>[80, 81]</sup>. Eine weitere Kombination, deren Zulassung noch bevorsteht, besteht neben Chlorproguanil (**34**) und Dapsone (**36**) zusätzlich aus Artesunat, um die Resistenzentwicklung weiter zurückzudrängen<sup>[79]</sup>.

In präklinischer Entwicklung ist PS-15 (**37**), ein weiteres Proguanil-Derivat, welches Aktivität gegen Parasitenstämme mit Resistenz gegen die bisherigen Antifolat-Wirkstoffe zeigt<sup>[82]</sup>.

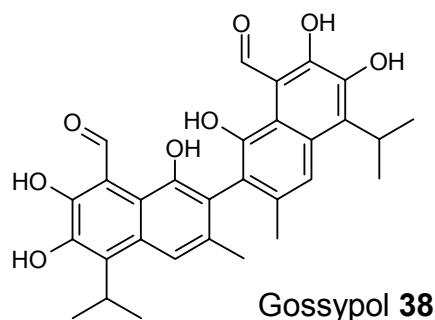
#### 2.1.4.2 Glycolyse

Die anaerobe Glycolyse ist der wichtigste energiegewinnende Stoffwechselweg in den Malariaparasiten, da sie nicht über einen funktionalen Citronensäurezyklus, wie er etwa bei Säugetieren vorhanden ist, verfügen. Zur Regeneration von  $\text{NAD}^+$  wird anfallendes Pyruvat durch die Lactat-Dehydrogenase reduziert (siehe Abb. 2-9).

**Abb. 2-9:** Funktion der Lactat-Dehydrogenase



Zur Hemmung dieses Enzyms müssen selbstverständlich Inhibitoren zur Verfügung stehen, die selektiv auf die LDH der Plasmodien wirken, da Stoffe, welche die menschliche LDH hemmen, toxisch sind. Dass dieses möglich ist, verspricht die Kenntnis über die Struktur des parasitären Enzyms, welches sich deutlich von dem Menschlichen unterscheidet<sup>[83]</sup>. Ein entsprechender Wirkstoff wurde aus Baumwollsamensamen isoliert. Das Disesquiterpen Gossypol (**38**) zeigt eine mäßige inhibitorische Aktivität gegenüber der Lactat-Dehydrogenase<sup>[84]</sup>. Für die weitere Entwicklung müssen potentere und zudem weniger toxische Verbindungen gefunden werden.



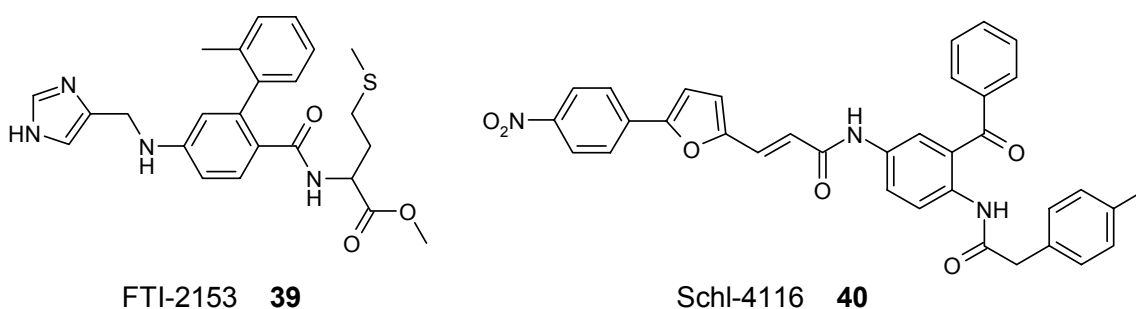


### 2.1.4.3 Protein-Farnesylierung

Die Farnesyl-Transferase katalysiert die Übertragung einer Farnesylgruppe aus Farnesylpyrophosphat auf eine Cystein-Seitenkette in der Nähe des Carboxy-terminalen Endes verschiedener Proteine. Da bestimmte Proteine der intrazellulären Signaltransduktion nur dann aktiv sind, wenn sie durch eine Farnesylgruppe in der Membran verankert sind, werden entsprechende Hemmstoffe dieses Enzyms als mögliche Wirkstoffe in der Krebstherapie untersucht<sup>[85-87]</sup>.

Durch Forschung am Genom von *P. falciparum* konnten bei diesen Parasiten ebenfalls Sequenzen für die Expression eines entsprechenden Enzyms nachgewiesen werden<sup>[88]</sup>, dessen Inhibierung das Wachstum der Malariaerreger hemmt<sup>[86, 89]</sup>. FTI-2153 (**39**) ist ein Farnesyl-Transferase-Inhibitor mit einer mäßigen In-vitro-Aktivität ( $IC_{50}=4,4 \mu M$ )<sup>[90]</sup>. Wirksame Verbindungen wurden mit Kenntnis der Kristallstruktur des Enzyms von Ratten durch De novo-Design entwickelt<sup>[91, 92]</sup>. Aus dieser Reihe war Schl-4116 (**40**) das wirksamste Derivat mit einer In-vitro- $IC_{50}$  von 75 nM gegen *P. falciparum*<sup>[93]</sup>. Weitere Verbindungen mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften wurden synthetisiert.

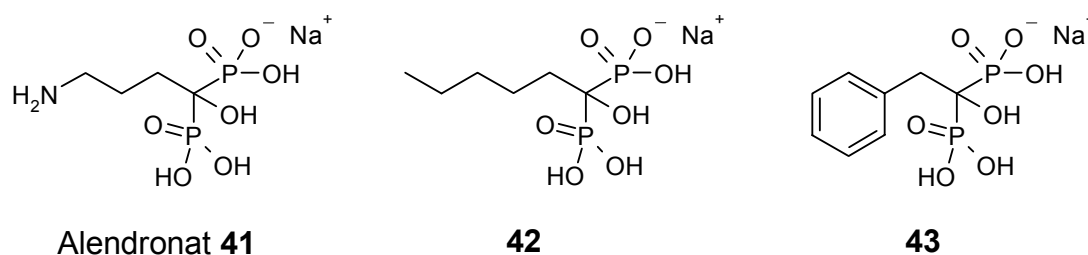
**Abb. 2-10:** Hemmstoffe der Farnesyl-Transferase



Einen Schritt früher in der Protein-Farnesylierung scheinen Biphosphonate anzugreifen. Man nimmt an, dass diese Verbindungen, welche zu den Standardmedikamenten bei der Behandlung der Osteoporose gehören, die Farnesylpyrophosphat-Synthase hemmen. Daher zeigen einige dieser Verbindungen Antimalaria-Aktivität<sup>[94]</sup>. Für die Wirkung scheint aber die Abwesenheit von Stickstoffatomen in der Seitenkette wichtig zu sein, wie Struktur-Aktivitätsuntersuchungen ergaben. Während Alendronat (**41**)

praktisch keinen Effekt auf das Wachstum von *P. falciparum* hat, zeigten die Verbindungen **42** und **43** eine mittlere Aktivität mit einer In-vitro-IC<sub>50</sub> von 5,1 µM bzw. 7,7 µM.

**Abb. 2-11:** Biphosphonate mit Antimalaria-Aktivität



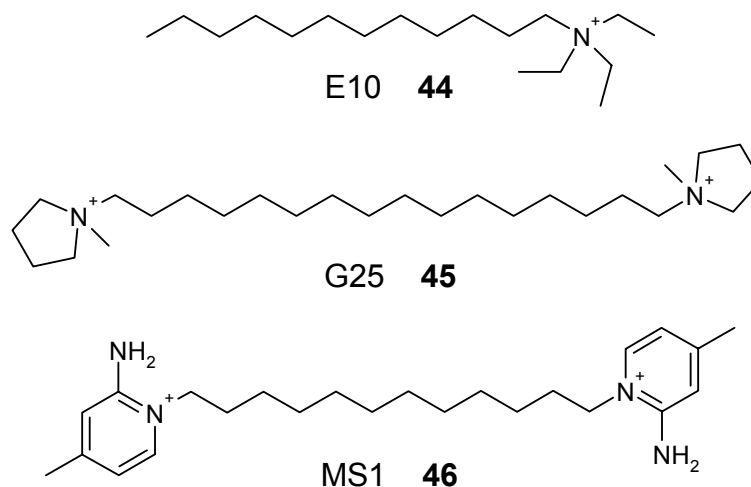
## 2.1.5 Parasitäre Plasmamembran

### 2.1.5.1 *Inhibition der Cholinaufnahme*

Zur Synthese neuer Membranen während der intraerythrozytären Entwicklung der Parasiten benötigen diese unter anderem Phosphatidylcholin als Membranlipid, für dessen Herstellung Cholin aus dem Blutplasma aufgenommen werden muss. Daher konnte für Cholin-Analoga, welche die Cholinaufnahme über einen Transporter in der Membran der infizierten Erythrozyten oder der Parasiten hemmen, eine Antimalaria-Aktivität festgestellt werden.

Quartäre Ammonium-Salze mit langen Alkylresten wie E10 (**44**) zeigen eine gute Aktivität gegen die Malariaerreger<sup>[95]</sup>. Die Wirkung konnte durch Substanzen mit zwei Ammonium-Gruppen, die durch eine lange Alkylkette miteinander verbunden sind, erheblich gesteigert werden. Für die Substanz G25 (**45**) wurde eine IC<sub>50</sub> von nur 0.64 nM ermittelt<sup>[96]</sup>. Neben der intramuskulären Applikation zeigte diese Verbindung auch bei oraler Anwendung an Affen eine Antimalaria-Wirkung, allerdings erst bei deutlich höherer Dosis, was auf die schlechte Resorbierbarkeit zurückzuführen ist. Diese wurde durch Einführung einer aromatischen Amidinium-Struktur, wie bei MS1 (**46**), anstelle der quartären Ammonium-Funktion verbessert<sup>[97]</sup>.

**Abb. 2-12:** Inhibitoren der Cholinaufnahme



### 2.1.6 Weitere Leitstrukturen

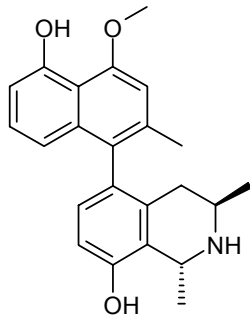
Naphtylisochinolin-Alkaloide wie Dioncophyllin C (**47**), isoliert aus tropischen Lianen der *Dioncophyllaceae*- und *Ancistrocladaceae*-Arten, zeigen ebenfalls eine hohe Antimalaria-Aktivität<sup>[98]</sup>.

Aus der chinesischen Heilpflanze *Dichora febrifuga* wurde Febrifugin (**48**) isoliert, welches zwar ein potenter Antimalaria-Wirkstoff ist, aber starke Nebenwirkungen aufweist. 3''-Keto-Febrifugin (**49**), ein möglicher Metabolit von **47**, ist weniger toxisch und zeigte bei Untersuchungen an Mäusen, die mit *P. berghei* infiziert waren, eine etwas höhere Aktivität als Chloroquin<sup>[99]</sup>.

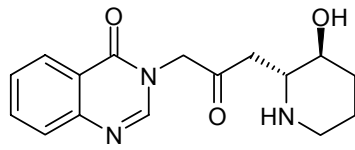
Ein Chlorproguanil-Derivat, das nicht durch Metabolisierung zyklisiert werden kann und damit keinen Hemmstoff der Dihydrofolat-Reduktase darstellt, ist WR182393 (**50**). Trotzdem ist es gegen die Leberstadien der Parasiten wirksam<sup>[100]</sup>. Für die sich daraus ergebenden Einsatzgebiete wie Prophylaxe und die Verhinderung von Rezidiven konnten in Tests an Affen positive Ergebnisse erzielt werden<sup>[101]</sup>.

Eine weitere Leitstruktur konnte aus *Notholaena nivea* isoliert werden. Bei Abwandlungen des Dihydrostilbens Isonotholaensäure (**51**) wurden einige Vertreter mit einem Imidazo[2,1-*a*]isoindol-System synthetisiert. Die wirksamste Verbindung (**52**) zeigte in vitro die gleiche Aktivität wie Chloroquin<sup>[102]</sup>.

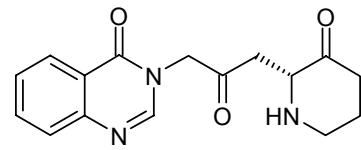
**Abb. 2-13:** Weitere Leitstrukturen mit noch unbekanntem Wirkort



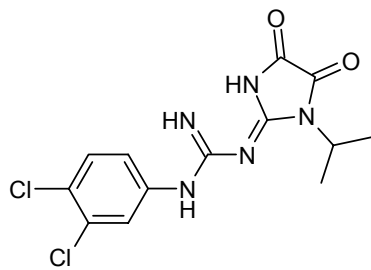
Dioncophyllin **47**



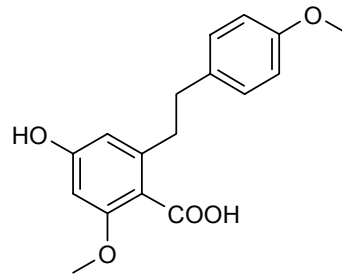
Febrifugin **48**



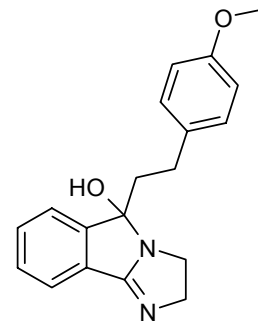
3''-Keto-Febrifugin **49**



WR182393 **50**



Isonotholaensäure **51**

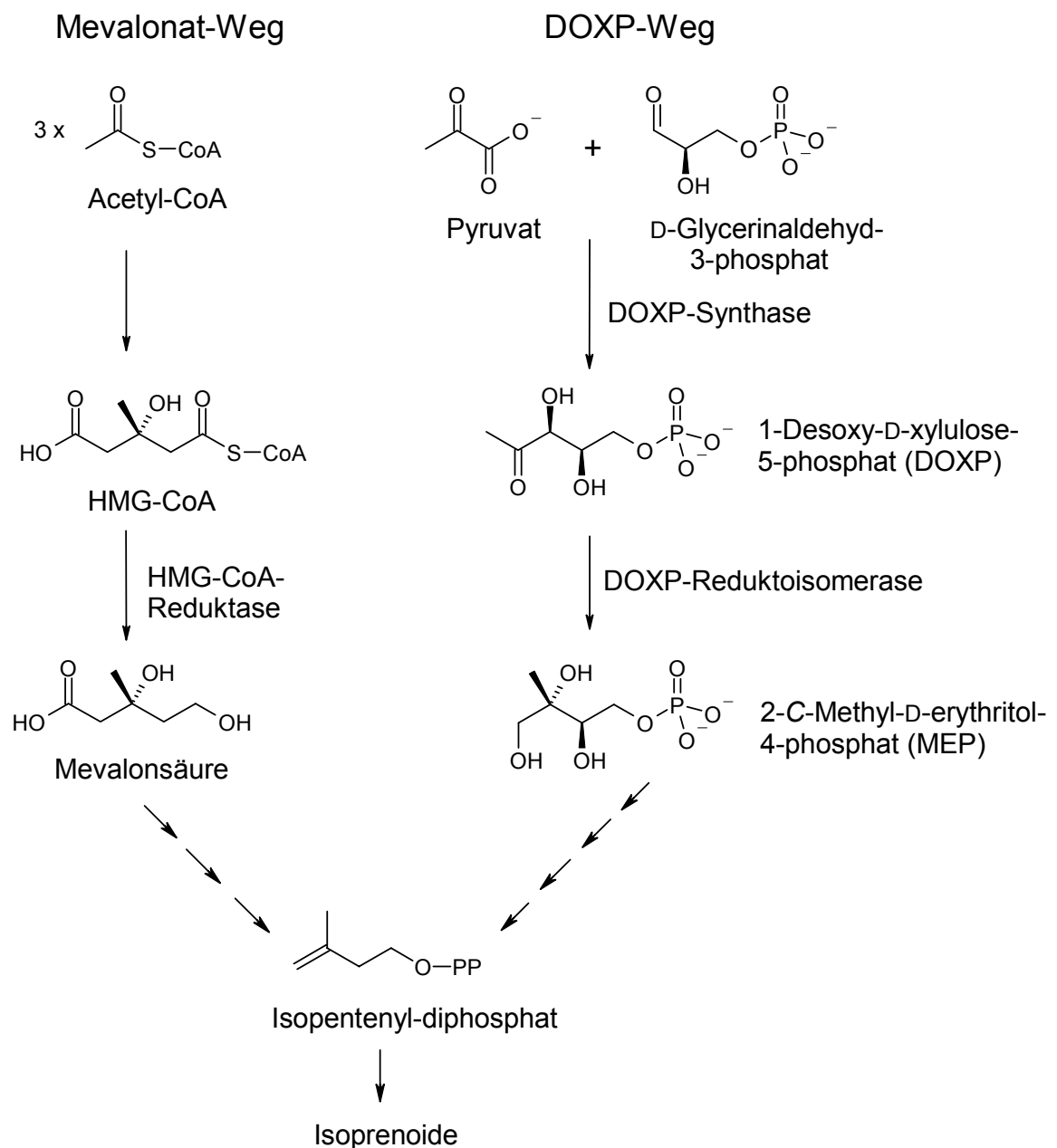


**52**

## 2.2 DOXP-Reduktoisomerase - Auffindung einer neuen Ziel-Struktur zur Entwicklung potenter Antimalaria-Mittel

Die Biosynthese von Isopentenyl-diphosphat-Einheiten, Bausteine der Isoprenoidsynthese, erfolgt beim Menschen und in vielen anderen Organismen über den Mevalonat-Weg, der von Acetyl-CoA ausgeht (Abb. 2-14).

**Abb. 2-14:** Isoprenoid-Biosynthese über den Mevalonat- und DOXP-Weg



In einigen Bakterien, Algen und Pflanzen wurde ein alternativer, nicht Mevalonat-abhängiger Weg zur Gewinnung von Isopentenyl-diphosphat beschrieben<sup>[103]</sup>. Dieser auch DOXP- oder MEP-Weg genannte Biosyntheseweg beginnt mit der Kondensation von Pyruvat und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (Abb. 2-14).

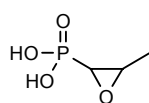
### 2.2.1 DOXP-Reduktoisomerase in Bakterien

Fosmidomycin (**53**) und FR900098 (**54**) wurden in den 70er Jahren aus *Streptomyces lavendulae* isoliert und 1980/1981 von Fujisawa<sup>[104, 105]</sup> synthetisiert. Bei biologischen Untersuchungen dieser Substanzen zeigte sich, dass insbesondere **53** ein potentes Antibiotikum ist (Tab. 2-1 und 2-2), dessen Entwicklung als antibakterieller Wirkstoff aber nach einer Phase-II-Studie nicht weiter fortgesetzt wurde<sup>[106]</sup>. Strukturabwandlungen von Fosmidomycin wurden von Fujisawa synthetisiert<sup>[104]</sup> (Abb. 2-15) und auf antibakterielle Wirkung getestet. Es konnte jedoch keine Verbesserung der Aktivität erreicht werden (Tab. 2-1).

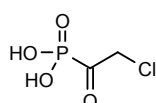
Der Wirkungsmechanismus von Fosmidomycin, die Hemmung der DOXP-Reduktoisomerase und damit der Isoprenoid-Biosynthese, sind erst seit 1998 bekannt und wurden von Zeidler<sup>[107]</sup> und Kuzuyama<sup>[108]</sup> beschrieben. Eine Reihe weiterer Phosphonsäuren mit antibakterieller Aktivität sind bekannt.<sup>a</sup>

---

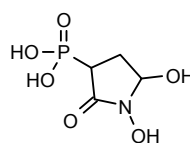
<sup>a</sup> Weitere Verbindungen mit Phosphonsäurestruktur, die antibiotische Aktivität zeigen, sind z. B. das Reserveantibiotikum Fosfomycin (Infectofos, Monuril<sup>®</sup>), Fosfonochlorin, welches wie Fosfomycin die bakterielle Zellwandsynthese hemmt und SF-2312. Letzteres ist formal ein rigidisiertes Fosmidomycin mit zyklischer Hydroxamsäurefunktion.



Fosfomycin

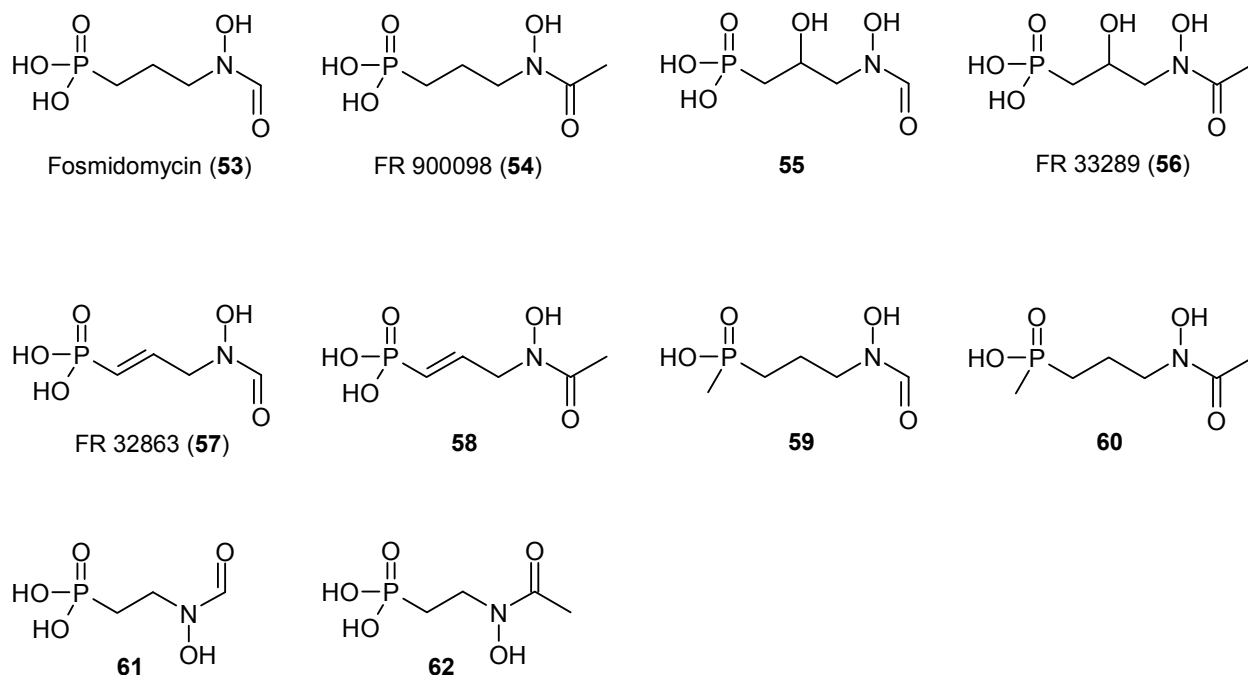


Fosfonochlorin



SF-2312

**Abb. 2-15:** Fosmidomycin und Derivate



**Tab. 2-1:** Vergleich der antibiotischen Aktivität von Fosmidomycin und Derivaten<sup>[104]</sup>

Verbindung	MHK (µg/ml)				
	<i>Staphylo coccus aureus</i> 209 P	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1025	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC 2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095
53	> 1000	6.25	3.13	12.5	0.78
54	> 1000	200	125	400	250
55	> 100	100	50	25	25
56	> 400	400	400	50	400
57	> 100	6.25	3.13	12.5	1.56
58	> 1000	2.5	600	10	600
59	—	40	—	150	> 1000
60	—	> 1000	—	> 1000	> 1000
61	> 1000	> 1000	150	> 1000	> 1000
62	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

**Tab. 2-2:** Antibiotische Aktivität von Fosmidomycin gegenüber Mikroorganismen

Mikroorganismus	MHK ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209PJC-1	> 100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	6.25
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.2
<i>Escherichia coli</i> 1341-18(R <sup>+</sup> )	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 418	100
<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1025	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> 1432-75	0.39
<i>Proteus morgani</i> 1433-2	> 100
<i>Proteus rettgeri</i> 1434-3	6.25
<i>Proteus inconstans</i> 1436-21	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i> 1891	6.25
<i>Salmonella typhi</i> 0-901	0.78
<i>Salmonella paratyphi</i> A-1015	25
<i>Salmonella typhimurium</i> 1406	12.5
<i>Shigella flexneri</i> IaEW8	50
<i>Shigella sonnei</i> I EW33	25
<i>Serratia marcescens</i> 1421-4	> 100
<i>Citrobacter freundii</i> 1381-3	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> 1402-10	50
<i>Enterobacter cloacae</i> 1401-4	12.5



### 2.2.2 DOXP-Reduktoisomerase in Pflanzen

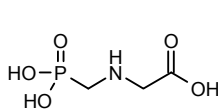
In Pflanzen wurde der Nicht-Mevalonat-Abhängige Biosyntheseweg ebenfalls beschrieben<sup>[109, 110]</sup>. Während die Synthese von Isoprenoiden im Cytoplasma über den Mevalonat-Weg erfolgt (z. B. Sterole), werden die Terpenoide in den Plastiden über den DOXP-Weg gebildet (z. B.  $\beta$ -Carotin, Lutein, Seitenketten des Chlorophylls). 1989 wurde Fosmidomycin von Kamuro und Mitarbeitern als herbizide Substanz identifiziert<sup>[111]</sup>. Als Wirkungsmechanismus konnte auch hier die Inhibition der DOXP-Reduktoisomerase nachgewiesen werden<sup>[112]</sup>. Damit stellt Fosmidomycin eine Leitstruktur zur Entwicklung neuer, herbizid wirkender Substanzen dar<sup>b</sup>.

### 2.2.3 DOXP-Reduktoisomerase in *Plasmodium falciparum*

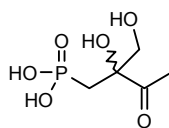
Nachdem 1984 Studien von Vial und Mitarbeitern nur eine geringe HMG-CoA-Reduktase Aktivität in *P. falciparum* zeigten<sup>[113]</sup> und entsprechende Hemmstoffe keine Aktivität als Antimalaria-Mittel zeigten<sup>[114]</sup>, entdeckte Jomaa 1999 durch Forschung am Genom des Malariaerregers, dass die Parasiten zur Isoprenoid-Biosynthese ebenfalls den DOXP-Weg beschreiten. Die Enzyme dieses Stoffwechselweges sind im Apicoplasten lokalisiert<sup>[73]</sup>. Der DOXP-Reduktoisomerase-Hemmstoff Fosmidomycin **53** und das Acetyl-Derivat **54** erwiesen sich als potente Antimalaria-Wirkstoffe, wobei **54** etwa doppelt so wirksam ist wie **53** (Tab. 2-3). Es stellte sich heraus, dass die Aktivität gegen den Chloroquin-resistenten *P.-falciparum*-Stamm Dd2 besonders hoch ist. Aufgrund der Abwesenheit der Zielstruktur im menschlichen Organismus ist die Toxizität hochselektiv für den Parasiten. Die letale Dosis bei Ratten ist größer als 8000 mg/kg für **53** bzw. 5000 mg/kg für **54**<sup>[73]</sup>. Aus früheren klinischen Studien, in der Fosmidomycin als Antibiotikum getestet wurde, ist seine gute Verträglichkeit belegt<sup>[115]</sup>.

---

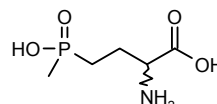
<sup>b</sup> Bereits bekannte herbizide Verbindungen mit Phosphonsäurestruktur sind u. a. Glyphosat (Roundup<sup>®</sup>) und Phosphonothrixin. Phosphinotricin (Basta<sup>®</sup>) ist eine herbizide Verbindung mit Phosphinsäure-Element.



Glyphosat



Phosphonothrixin

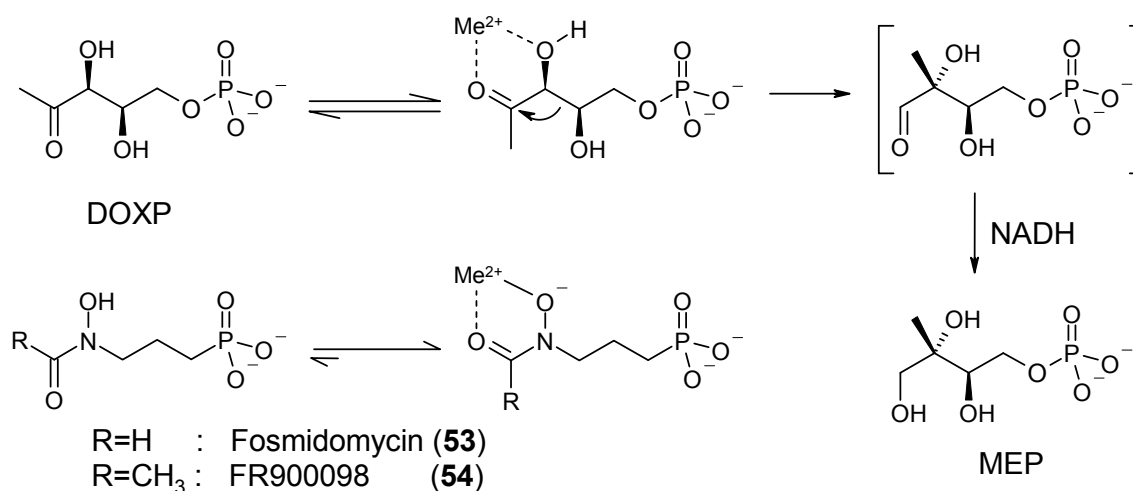


Phosphinotricin

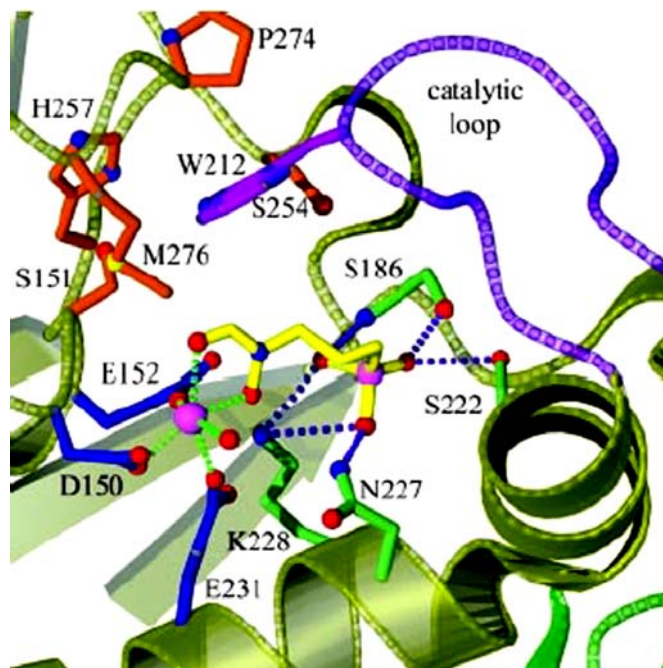
**Tab. 2-3:** Empfindlichkeit verschiedener *P.-falciparum*-Stämme gegenüber Fosmidomycin, FR90098 und Chloroquin<sup>[73]</sup>

<i>P.-falciparum</i> -Stamm	IC <sub>50</sub> (nM)		
	Fosmidomycin	FR900098	Chloroquin
HB3	350 ± 170	170 ± 100	20 ± 5
A2	370 ± 45	170 ± 45	37 ± 7
Dd2	290 ± 130	90 ± 20	200 ± 30

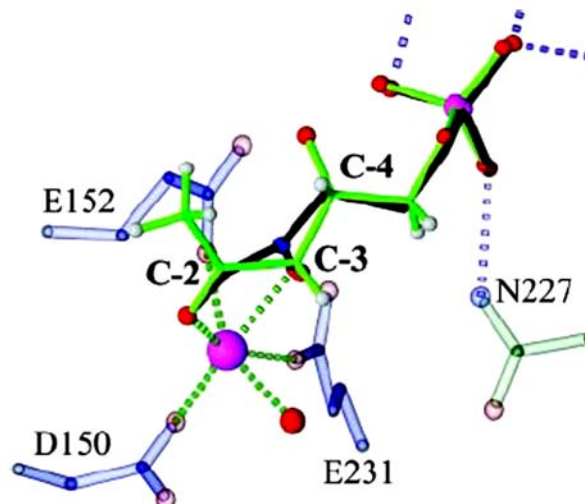
Die Inhibition der DOXP-Reduktoisomerase, einem Schlüssel-Enzym der parasitären Isoprenoid-Synthese, kommt durch die strukturelle Ähnlichkeit von **53** und **54** mit dem natürlichen Liganden DOXP zustande. Dabei binden sie zunächst mit relativ schwacher Affinität an das aktive Zentrum des Enzyms<sup>[116]</sup>, wodurch eine Konformationsänderung induziert wird, die eine enorme Affinitätssteigerung zur Folge hat. Die praktisch irreversible Bindung ist darauf zurückzuführen, dass im aktiven Zentrum ein Metallion (Mg<sup>2+</sup> oder Mn<sup>2+</sup>) vorhanden ist, welches von der α-Hydroxy-Keto-Struktur des DOXP als natürlichem Liganden komplexiert wird<sup>[117, 118]</sup> (Abb. 2-16). Bei den Substratanaloga **53** und **54** ist diese Funktionalität durch eine Hydroxamsäure ersetzt, welche als ausgesprochen guter Komplexbildner hinreichend bekannt ist (Abb. 2-16, 2-17 und 2-18).

**Abb. 2-16:** Funktion der DOXP-Ruduktoisomerase und deren Hemmung durch Fosmidomycin/FR900098

**Abb. 2-17:** Bindung von Fosmidomycin (gelb) an das aktive Zentrum der DOXP-Reduktoisomerase; die Hydroxamsäure-Gruppe komplexiert ein Mangan-Ion, welches von den Aminosäuren Asp-150, Glu-152 und Glu-231 (blau) gebunden wird; die Phosphonsäure-Gruppe geht ein Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminosäuren Ser-186, Ser-222, Asn-227 und Lys-228 (grün) ein<sup>[119]</sup>



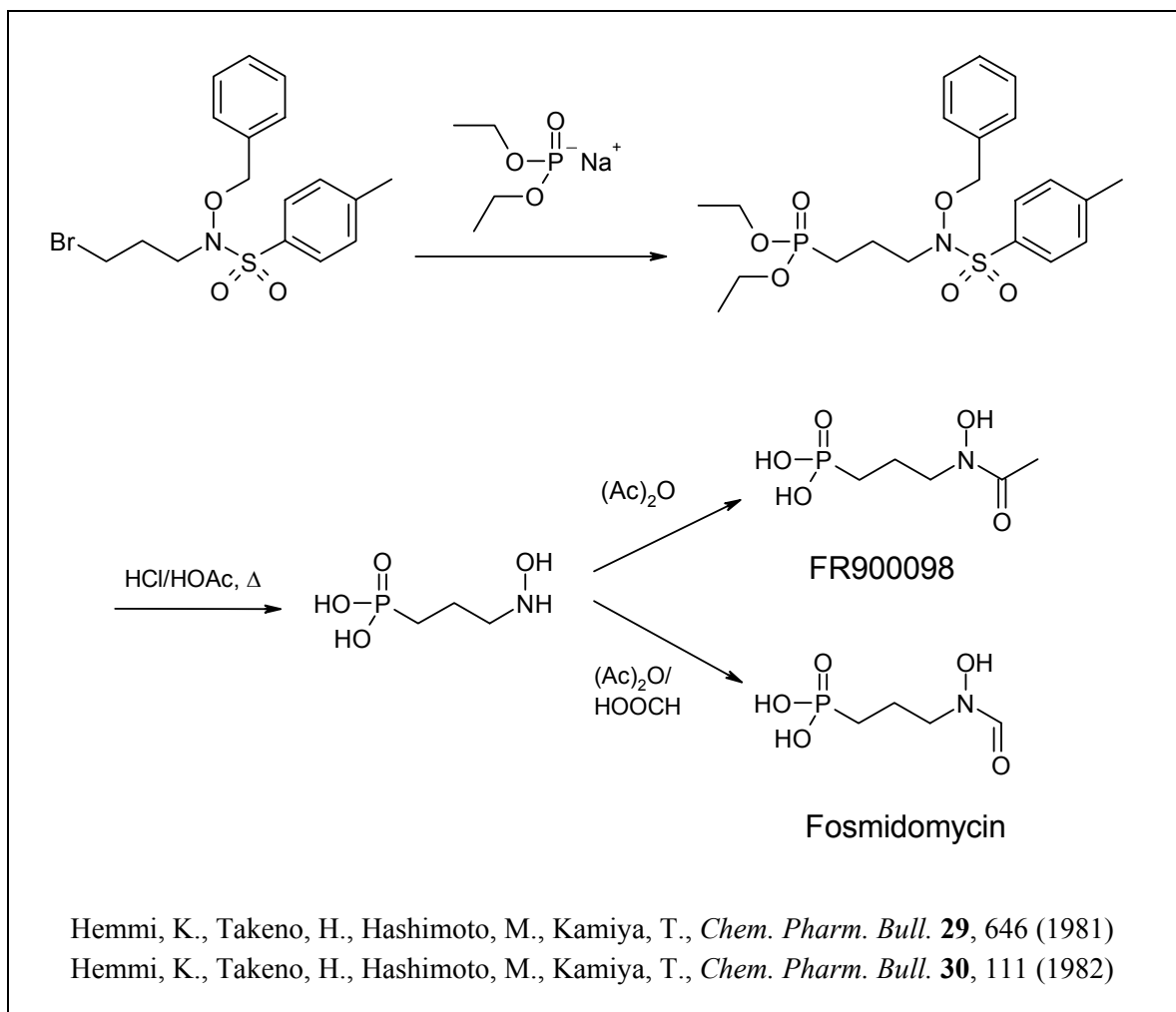
**Abb. 2-18:** Vergleich der Bindung des natürlichen Liganden DOXP (grün) mit Fosmidomycin (schwarz) an die DOXP-Reduktoisomerase<sup>[119]</sup>



In Studien an Patienten, die an Malaria erkrankt waren, wurde 7 Tage lang dreimal täglich 1200 mg Fosmidomycin (**53**) verabreicht<sup>[120]</sup>. Die Patienten waren nach 48 Stunden parasiten- und fieberfrei. An Nebenwirkungen trat in wenigen Fällen leichter Durchfall auf, was wahrscheinlich auf die antibiotische Wirkkomponente zurückzuführen ist. Weit bedeutender ist jedoch, dass in vielen Fällen nach 28 Tagen bei den Patienten wieder Parasiten nachgewiesen werden konnten. Da die Anwendung von **53** als ein Monopräparat somit nicht möglich ist, wurde nach einem geeigneten Wirkstoff als Kombinationspartner gesucht. Es stellte sich heraus, dass Clindamycin eine synergistische Wirkung hervorruft<sup>[121]</sup>, möglicherweise weil dieses Antibiotikum die Replikation des Apicoplasten hemmt<sup>[71]</sup>. Klinische Studien ergaben eine höhere Heilungsrate bei kürzerer Therapiedauer durch Anwendung von Fosmidomycin/Clindamycin, weshalb an der Entwicklung einer fixen Kombination aus beiden Wirkstoffen gearbeitet wird.

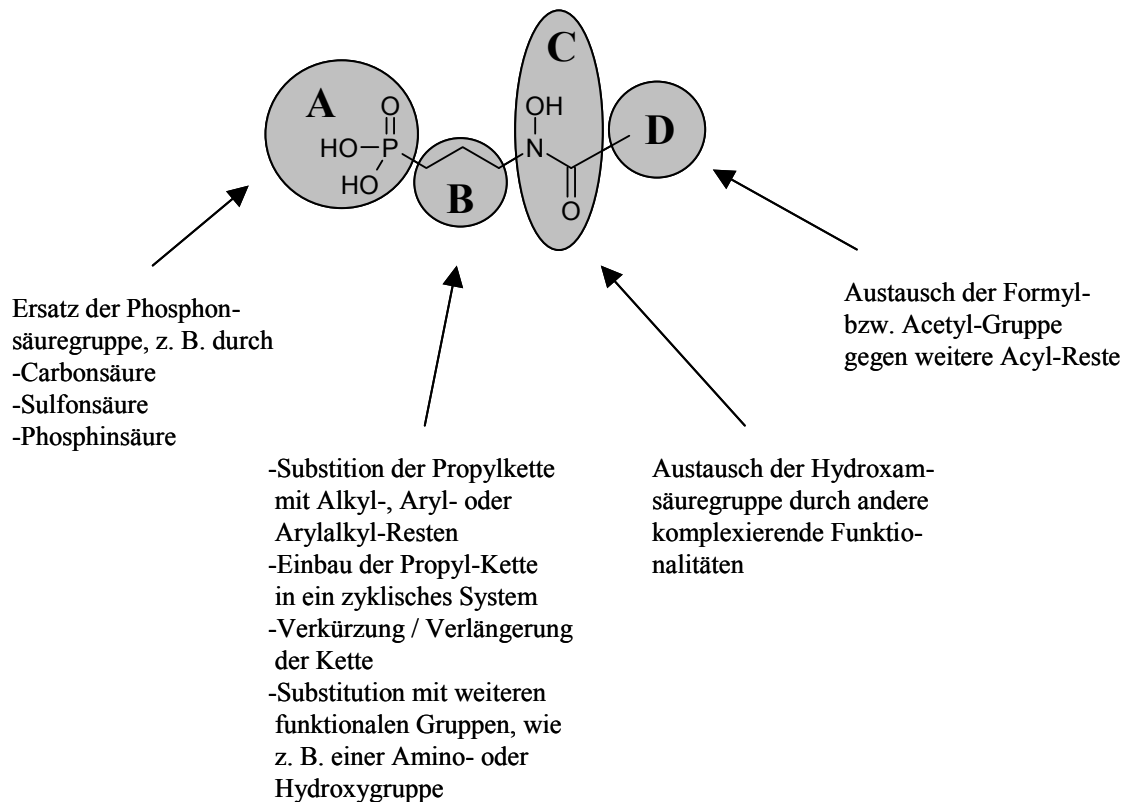
### 3 Strukturabwandlungen von Fosmidomycin/ FR900098

Nach der Isolierung aus *Streptomyces lavendulae* wurden FR900098 (1981) und Fosmidomycin (1982) erstmals von Fujisawa synthetisiert<sup>[104, 105]</sup>. Durch eine Michaelis-Becker-Reaktion von *N*-Benzyloxy-*N*-(3-brom-propyl)-4-methyl-benzensulfonamid mit Natriumdiethylphosphinat wurde der 3-[Benzyloxy-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propyl-phosphonsäurediethyl-ester erhalten. Die Entfernung aller Schutzgruppen durch Rückflusserhitzen in konz. HCl/Eisessig führte zur 3-Hydroxyamino-propylphosphonsäure. Eine Acetylierung des Hydroxylamins mit Acetanhydrid ergab FR900098, durch Formylierung mit Acetanhydrid in Ameisensäure wurde Fosmidomycin erhalten.

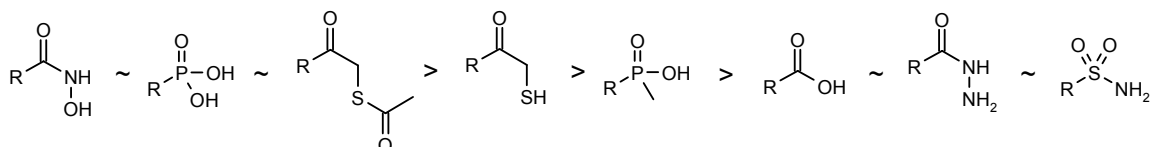


Es gibt vier unterschiedliche Regionen für Strukturabwandlungen von Fosmidomycin/FR900098: Ersatz der Phosphonsäure durch eine andere Funktionalität (**A**), Variation der Propylkette (**B**), Substitution der Hydroxamsäure durch andere komplexbildende Gruppen<sup>a</sup> (**C**) und Variation des Hydroxamsäurerestes (**D**).

Möglichkeiten der Strukturabwandlung:



<sup>a</sup> In einer Untersuchung von Pirriung und Mitarbeitern wurden unterschiedliche Funktionalitäten auf die Fähigkeit der Komplexbildung eines Zink-Ions in einer Zink-Amidase untersucht<sup>[122]</sup>. Dabei haben sich folgende Strukturen in fallender komplexierender Potenz als geeignet herausgestellt:

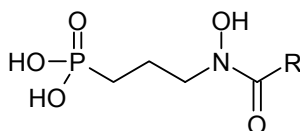


### 3.1 Übersicht zu bereits durchgeführten Strukturvariationen

#### 3.1.1 Abwandlung des N-Acyl-Restes

Es wurden bereits einige Verbindungen mit unterschiedlichem *N*-Acyl-Rest synthetisiert und auf Antimalaria-Aktivität untersucht<sup>[122]</sup>. Dabei wurde die Hemmung der DOXP-Reduktoisomerase in einem Enzym-Assay ermittelt (Tab. 3-1).

**Tab. 3-1:** Hemmung der DOXP-Reduktoisomerase von Fosmidomycin-Derivaten mit variiertes Hydroxamsäuregruppe



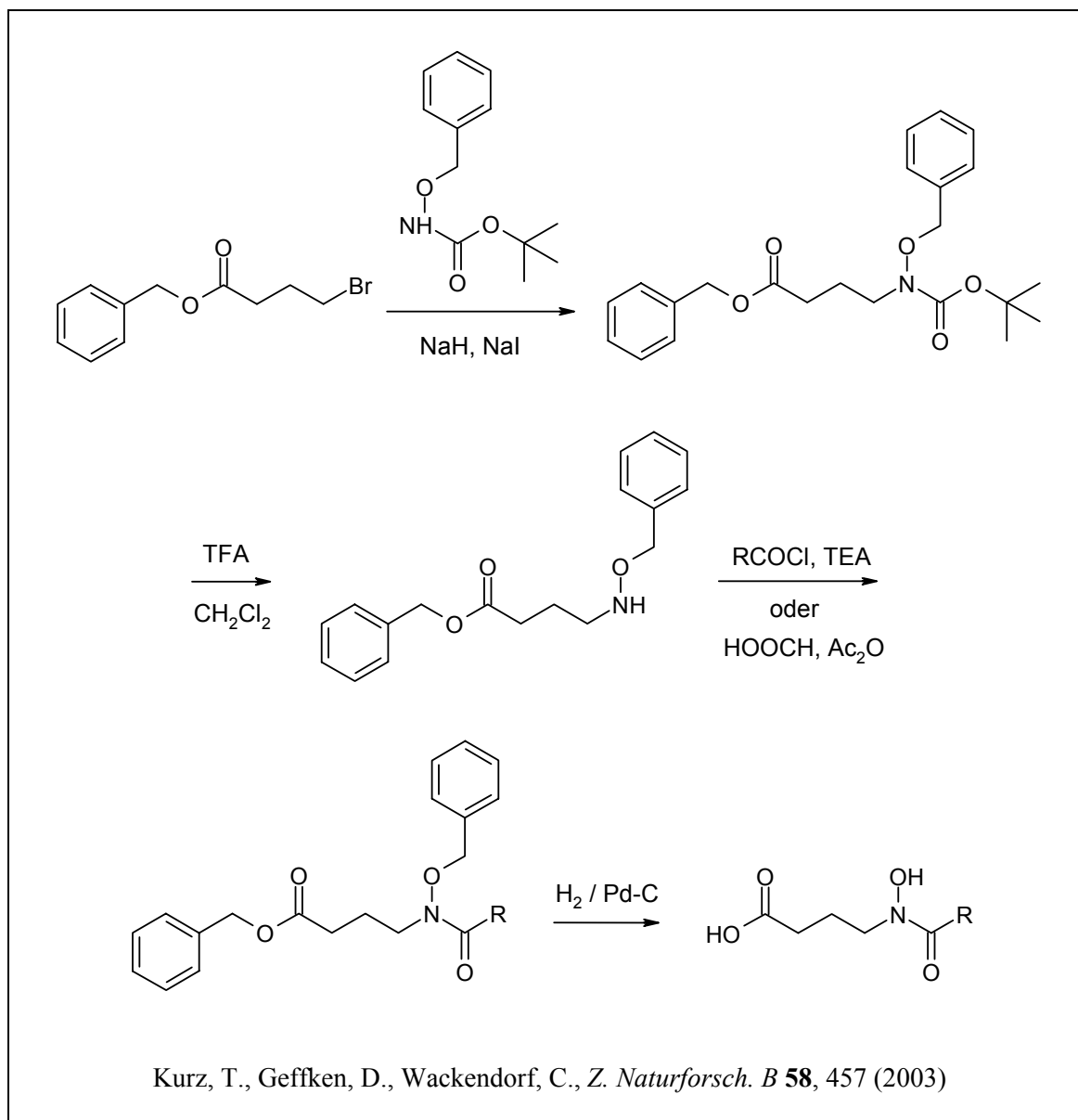
R	Hemmkonzentration in $\mu\text{M}$
	24
	11
	14
	4,4
	50

R	Hemmkonzentration in $\mu\text{M}$
	36
	1,70
	0,10
	13
	50

Dabei zeigte sich, dass das Benzoyl-Derivat in dieser Reihe die beste Aktivität aufwies, im Vergleich zu Fosmidomycin (0,028  $\mu\text{M}$ ) jedoch eine geringere inhibitorische Wirkung auf die DOXP-Reduktoisomerase hatte.

3.1.2 Abwandlung der Phosphonsäuregruppe

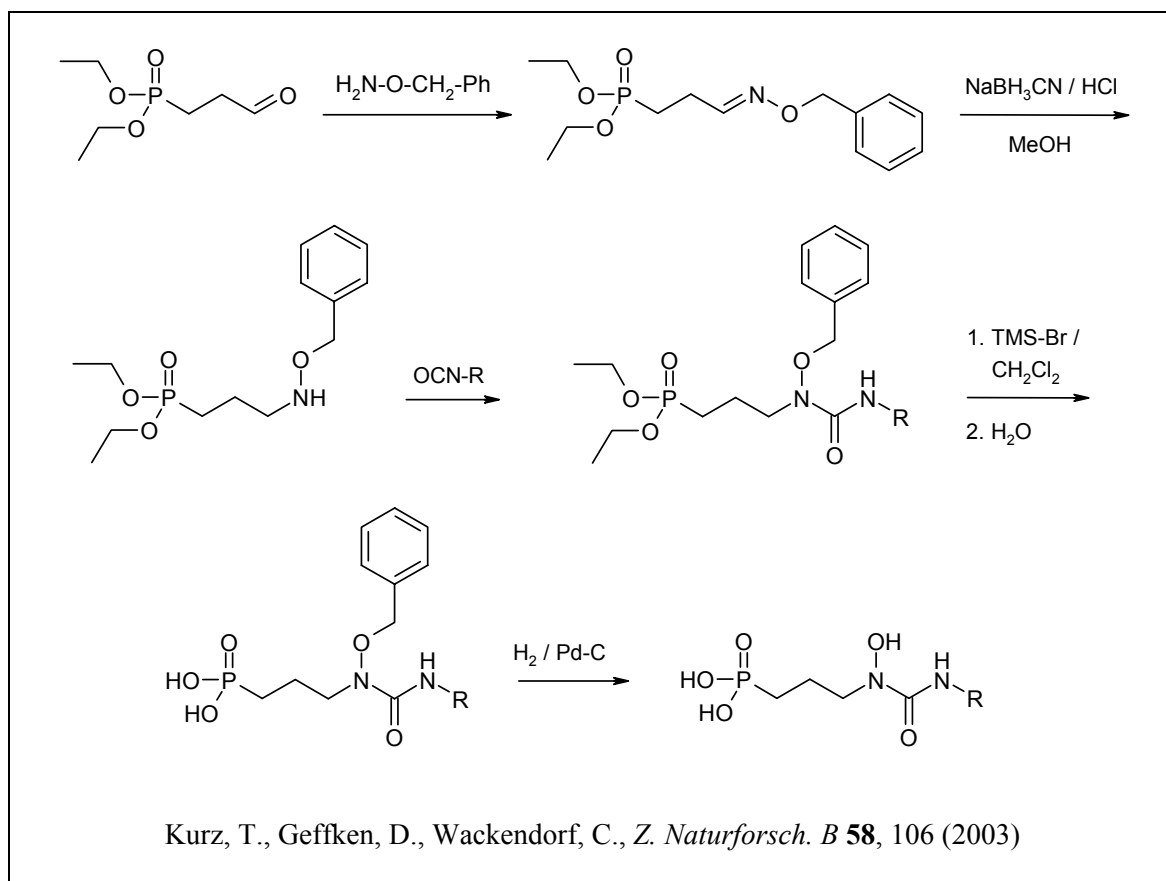
Im Rahmen von Strukturabwandlungen von Fosmidomycin synthetisierten Kurz und Mitarbeiter Verbindungen mit einer Carbonsäure- anstelle der Phosphonsäure-Struktur<sup>[123]</sup>. Aktivitätsmessungen<sup>[122]</sup> ergaben, dass dieser Austausch zu einem Wirkungsverlust führt.





3.1.3 Abwandlung der Hydroxamsäuregruppe

Bei der Herstellung von Fosmidomycin-Derivaten von Kurz und Mitarbeitern wurden ebenfalls Verbindungen synthetisiert, bei denen die Hydroxamsäurestruktur durch eine Hydroxyharnstoffstruktur ersetzt wurde<sup>[124]</sup>. Bei Untersuchungen auf Antimalaria-Aktivität erwiesen sich diese Derivate als wirkungslos<sup>[122]</sup>.



Ein Derivat, bei dem der Acylrest gegen ein Mesylrest ausgetauscht wurde (**a**), zeigte ebenfalls praktisch keine Antimalaria-Aktivität. Die Testung einer Verbindung mit inverser Hydroxamsäurestruktur (**b**) ergab, dass diese Strukturvariation eine Abschwächung der Antimalaria-Aktivität um eine Zehnerpotenz zur Folge hat.

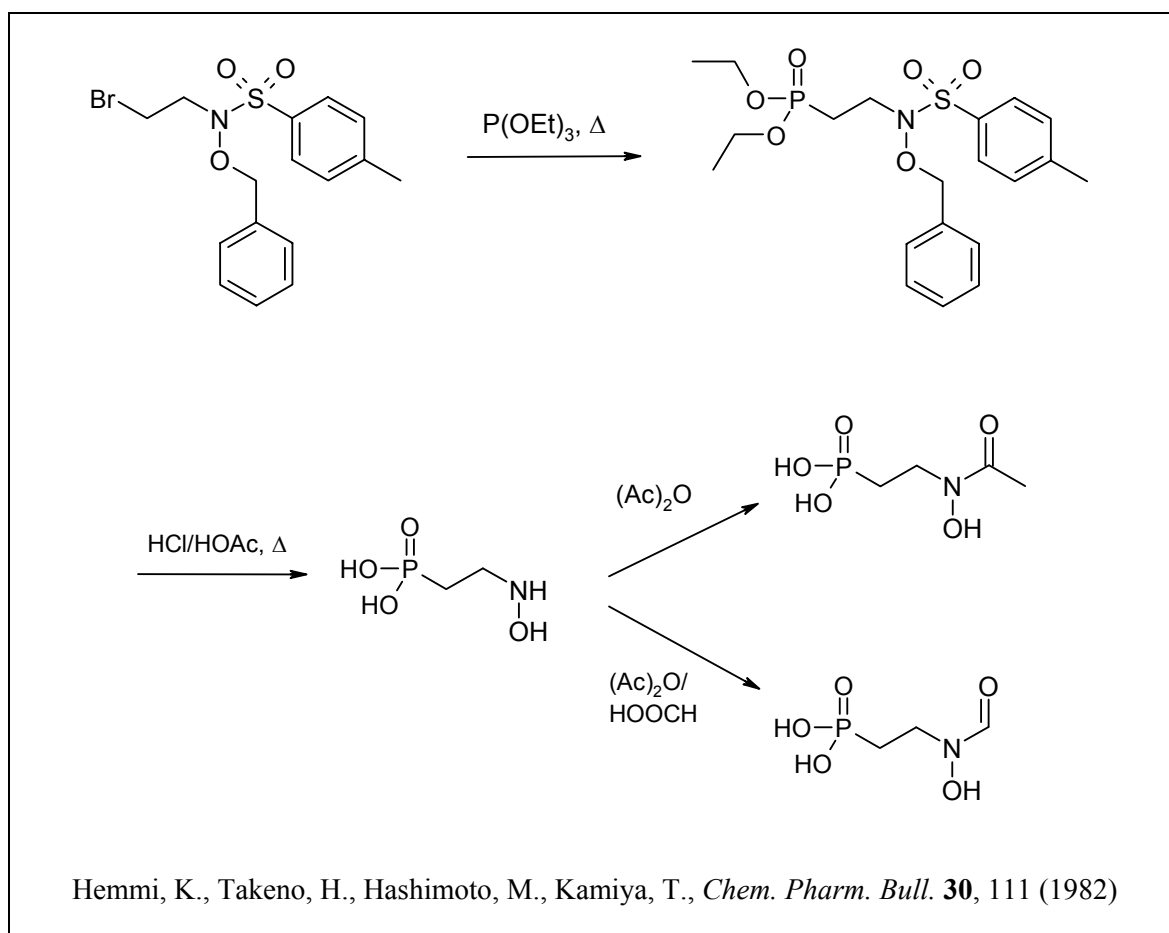


3.1.4 Abwandlung der Propylkette

Im Rahmen der antibakteriellen Untersuchungen von Fujisawa wurden Variationen in der Propylkette vorgenommen.

3.1.4.1 *Fosmidomycin-/FR900098-Derivate mit verkürzter Kette*

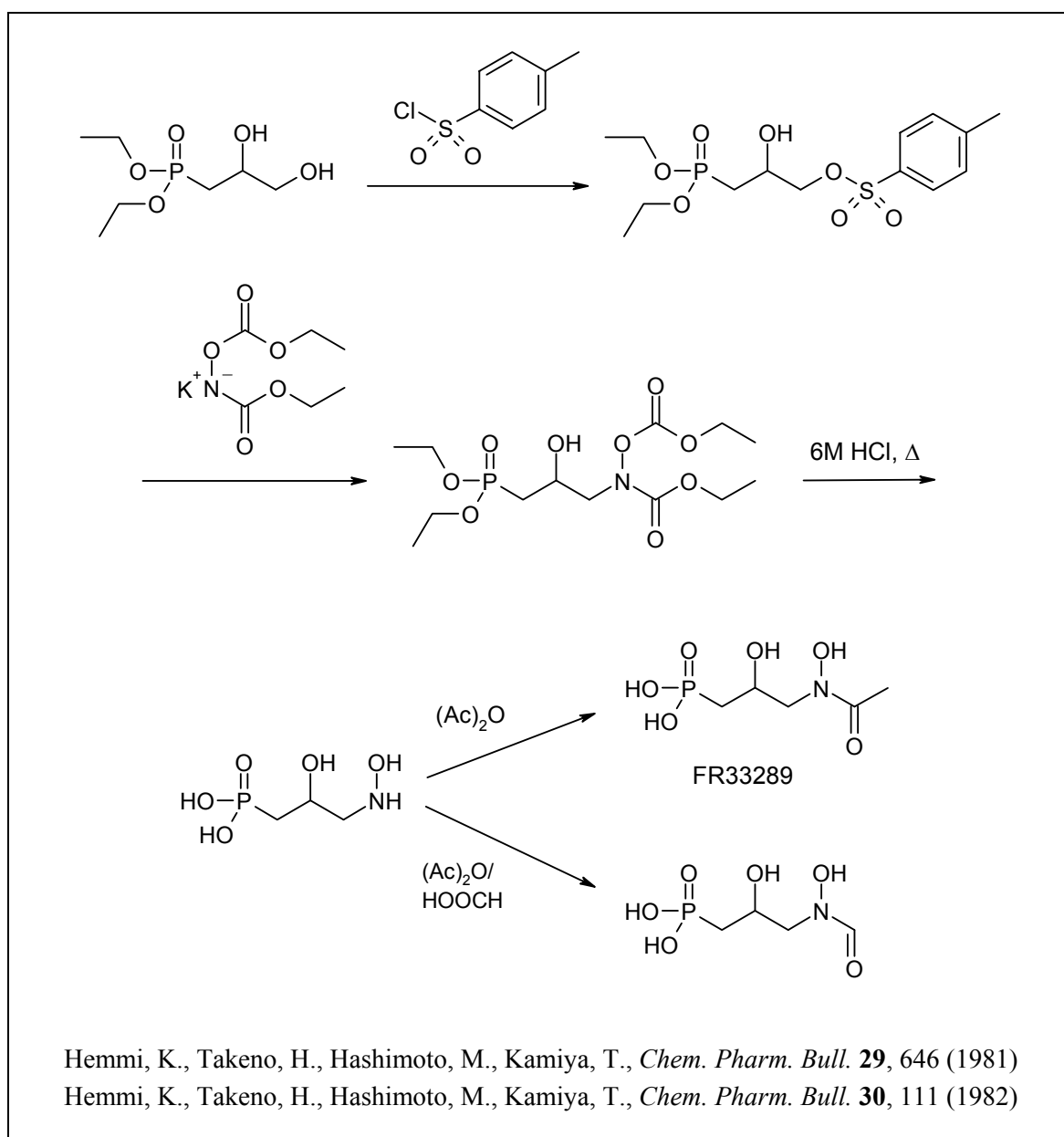
Um eine Verkürzung der Propylkette zu erreichen, wurde als Edukt *N*-Benzyloxy-*N*-(2-brom-ethyl)-4-methyl-benzensulfonamid verwendet und zur Einführung einer Phosphonsäurediethylester-Gruppe eine Michaelis-Arbusov-Reaktion in Triethylphosphit durchgeführt. Nach Abspaltung der Schutzgruppen durch Erhitzen in einem Gemisch aus Eisessig und Salzsäure, wurden durch Acylierung die beiden Derivate mit verkürzter Kette erhalten.



### 3.1 Übersicht zu bereits durchgeführten Strukturvariationen

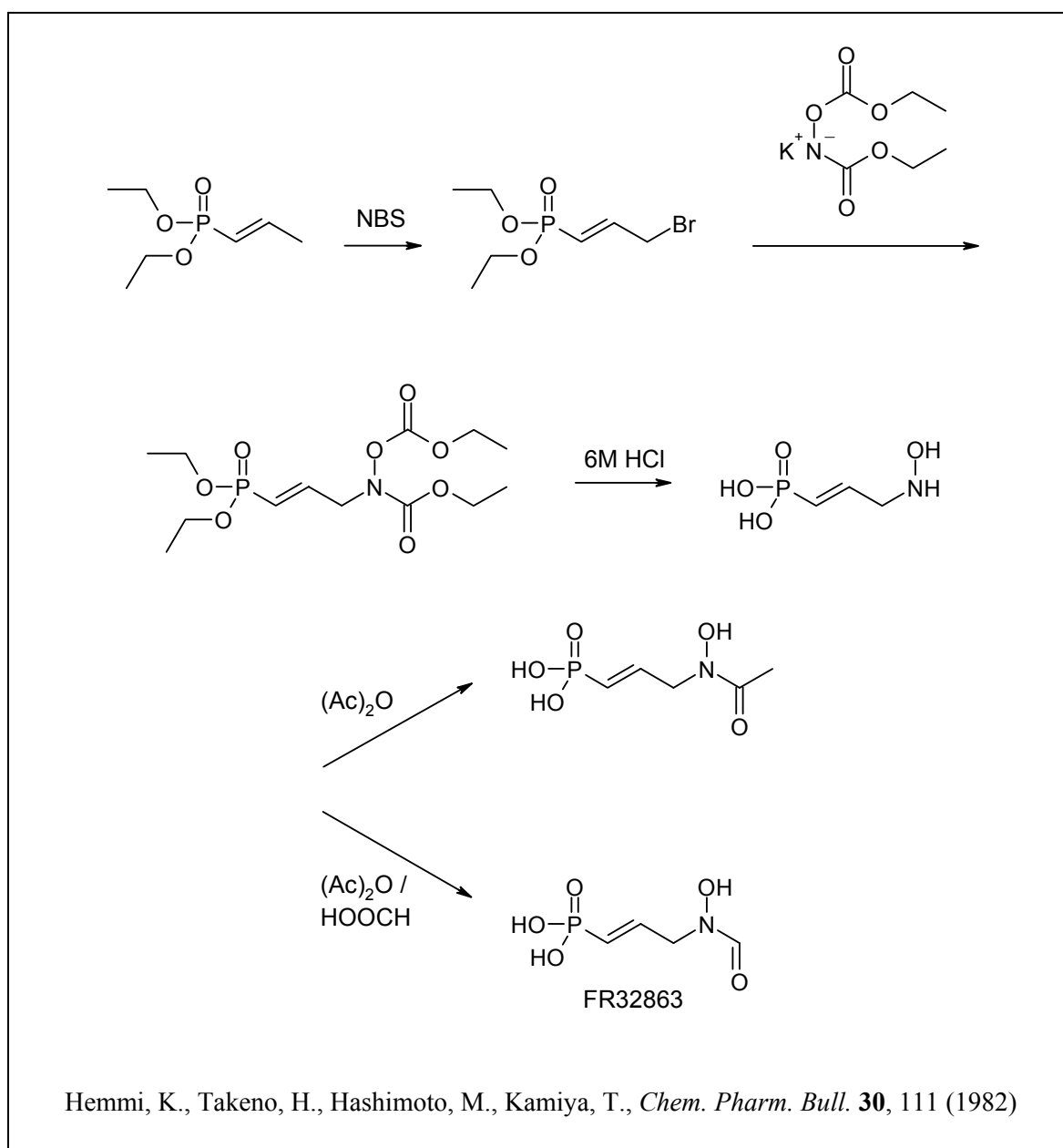
#### 3.1.4.2 2-Hydroxy-Derivate von Fosmidomycin und FR900098

Zur Synthese der entsprechenden 2-Hydroxy-Derivate wurde 2,3-Dihydroxypropyl-phosphonsäurediethylester als Ausgangsverbindung verwendet. Nach Einführung einer Tosyl-Abgangsgruppe am primären Alkohol wurde diese mit Kalium-*N,O*-bis(ethoxycarbonyl)-hydroxylamid substituiert. Nach Entfernung der Schutzgruppen durch Erhitzen in 6M HCl wurde das resultierende Hydroxylamin acetyliert, bzw. formyliert.



## 3.1.4.3 Fosmidomycin-/FR900098-Derivate mit einer Doppelbindung in der Kette

Als weitere Abwandlung wurde die Propylkette durch eine Propenylkette ersetzt. Hierzu wurde Prop-1-enyl-phosphonsäurediethylester mit *N*-Bromsuccinimid bromiert und anschließend mit Kalium-*N,O*-bis(ethoxycarbonyl)hydroxylamid versetzt. Nach dem Entfernen der Schutzgruppen in 6M HCl wurde aus dem resultierenden Hydroxylamin das entsprechende Fosmidomycin-/FR900098-Derivat hergestellt.



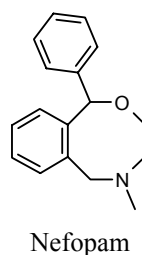
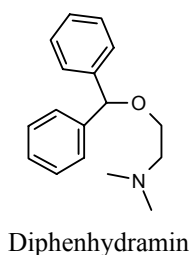
Diese Strukturabwandlungen wurden von Fujisawa auf antibakterielle Wirkung untersucht (siehe Kap. 2.2.1 / Tab. 2-1). Die Antimalaria-Aktivität ist nur von dem Derivat mit Propylen-Kette anstelle der Propylkette bekannt. Diese Strukturabwandlung führt zu einer Verbindung mit einer dreimal geringeren Aktivität als die Ausgangsverbindung FR900098<sup>[122]</sup>. Weiterhin wurden Verbindungen mit Substitution an Position 2 der Propylkette getestet. Die Einführung einer Methylgruppe an dieser Stelle führte zu einem Wirkungsverlust von mehr als einer Zehnerpotenz<sup>[122]</sup>. Das Derivat mit einer Benzylgruppe an dieser Position hatte sogar eine um zwei Zehnerpotenzen geringere Aktivität<sup>[122]</sup>.

### 3.2 Planung der Strukturveränderungen in dieser Arbeit

Die bisher durchgeführten Strukturveränderungen der Phosphonsäure- und Hydroxamsäurefunktionalität ergaben unwirksame Verbindungen. Diese Molekülregionen scheinen daher für eine Strukturabwandlung wenig geeignet zu sein. Bei den Abwandlungen der Propylkette und des *N*-Acylrestes der Hydroxamsäure wurde gezeigt, dass wirksame Verbindungen erhalten werden können, wenn auch bisher mit einer schlechteren Aktivität als Fosmidomycin bzw. FR900098. Diese Regionen des Moleküls waren für weitere Strukturabwandlungen interessant.

Nachdem die Substitution an Position 2 der Propylkette zu einer Aktivitätsverringerung führte (Kap. 3.1.4), wurde in dieser Arbeit die Auswirkung einer Substitution an Position 1 und 3 auf die Antimalaria-Aktivität der erhaltenen Verbindungen untersucht. Eine weitere Möglichkeit zur Strukturabwandlung der Propylkette ist deren Rigidisierung, d. h. der Einbau in ein zyklisches System, was eine Einschränkung der Beweglichkeit zur Folge hat. In der Arzneimittelchemie ist diese Art der Strukturabwandlung ein häufig angewandtes Prinzip. Die Einschränkung der Beweglichkeit einer Verbindung kann großen Einfluss auf die pharmakologische Wirkung haben. Es ist möglich, dass die erhaltenen Verbindungen eine höhere bzw. niedrigere Wirksamkeit oder Selektivität aufweisen, oder aber Wirkstoffe mit veränderter Pharmakodynamik erhalten werden<sup>b</sup>. In dieser Arbeit soll die Propylkette durch ein Cyclopentan-Gerüst ersetzt werden und der Einfluss dieser Strukturveränderung auf die Antimalaria-Aktivität überprüft werden.

<sup>b</sup> Ein Beispiel für eine Änderung der pharmakologischen Eigenschaften durch das Prinzip der Rigidisierung sind Diphenhydramin und Nefopam. Letzteres kann als zyklisiertes Diphenhydramin aufgefasst werden. Während dieses ein H<sub>1</sub>-Antagonist ist, gehört Nefopam zu den stark wirksamen Nicht-Opioid-Analgetika.



Für die Derivatisierung der *N*-Acyl-Hydroxamsäure-Reste wurden aromatische Carbonsäuren verwendet, da bei den bisherigen Abwandlungen in dieser Region das Benzoyl-Derivat die beste Aktivität hatte (Kap. 3.1.1).

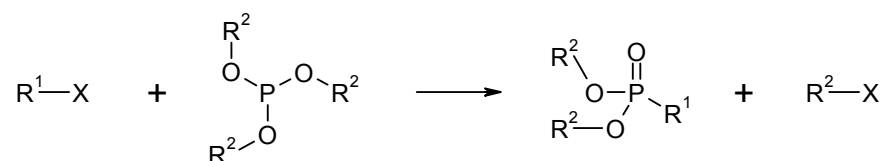
## 3.3 Methoden zur Einführung einer Phosphonsäure-Struktur

### 3.3.1 Darstellung von Phosphonsäureestern

Über Möglichkeiten zur Einführung einer Phosphonsäurestruktur wurde ausgiebig berichtet<sup>[125]</sup>. Phosphonsäuren werden im allgemeinen über die Synthese eines Phosphonsäureesters mit anschließender Spaltung zur freien Säure hergestellt. Zur Synthese von Naturstoffen und synthetischen Abkömmlingen wird üblicherweise eine der folgenden Reaktionen angewandt.

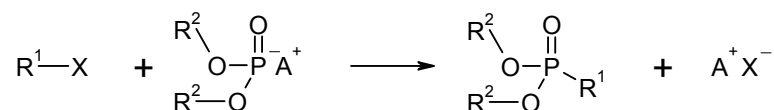
#### 3.3.1.1 *Michaelis-Arbusov-Reaktion*

Bei dieser Reaktion wird ein Alkylhalogenid mit einem Trialkylphosphit erhitzt, wobei die C-P-Bindung unter Ausbildung eines Phosphonsäuredialkylesters erfolgt.



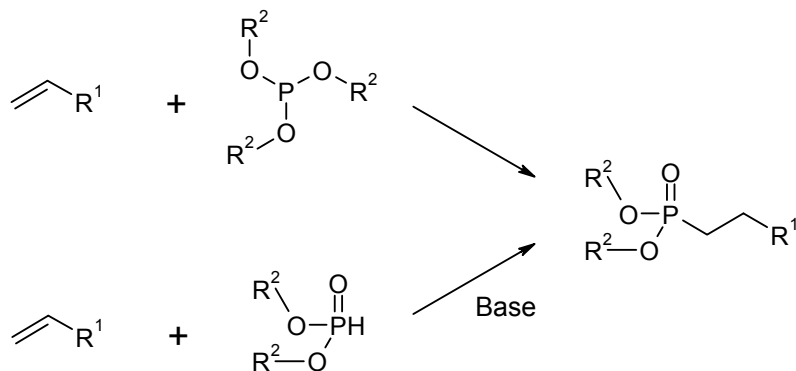
#### 3.3.1.2 *Michaelis-Becker-Reaktion*

Die Alkylierung des Alkalisalzes eines Dialkylphosphits mit einem Alkylhalogenid führt zum entsprechenden Phosphonsäureester.



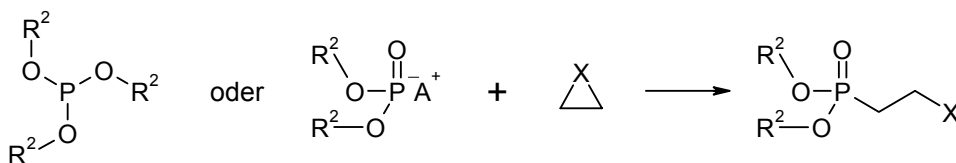
## 3.3.1.3 Michaeladdition von Alkylphosphit an aktivierte Doppelbindungen

Die Addition eines Trialkyl- oder Dialkylphosphits an Michael-Akzeptoren wie z. B.  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde, Ketone, Ester oder Nitrile führt ebenfalls zu einem Phosphonsäuredialkylester.



## 3.3.1.4 Addition von Alkylphosphit an Aziridine und Epoxide

Eine weitere Möglichkeit ist die nukleophile Addition eines Trialkylphosphits oder eines Dialkylphosphit-Alkalisalzes an 3-Ring-Heterozyklen wie Aziridine oder Epoxide.



## 3.3.2 Spaltung von Phosphonsäureestern

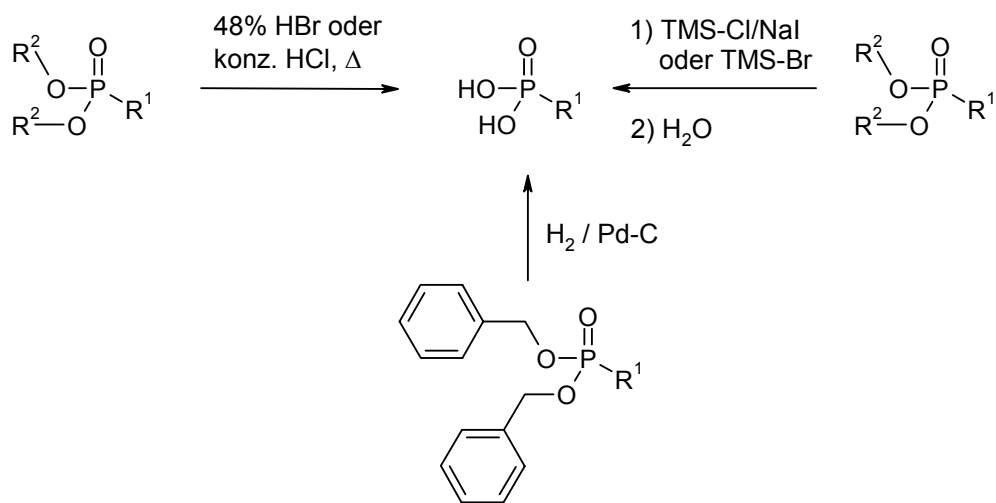
Die Hydrolyse von Phosphonsäureestern erfolgt aufgrund ihrer Stabilität unter drastischen Bedingungen. Standardprozeduren sind 5- bzw. 12-stündiges Rückflusserhitzen in 48%iger HBr bzw. konz. HCl. Eine schonendere Methode ist die Umesterung mit TMS-Cl/NaI in Acetonitril<sup>[126]</sup> oder TMS-Br in Dichlormethan<sup>[127]</sup> zum Bis-(Trimethyl-silyl)-ester und anschließende Hydrolyse mit Wasser. Weiterhin besteht die Möglichkeit zur Synthese eines Dibenzylesters ausgehend von Dibenzylphosphit, welcher



### 3.3 Methoden zur Einführung einer Phosphonsäure-Struktur

---

sich durch katalytische Hydrierung am Palladium/Kohle-Katalysator spalten lässt.



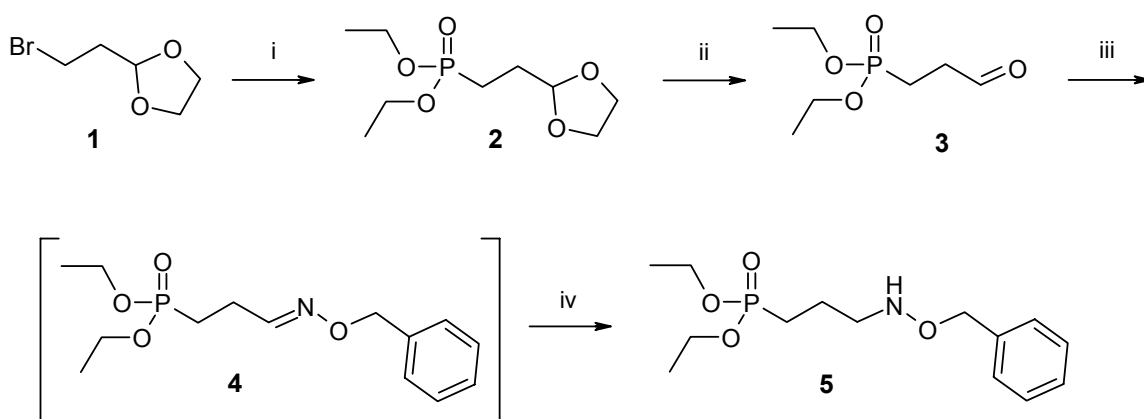
### 3.4 Variation des Hydroxamsäurerestes

#### 3.4.1 Darstellung einer geeigneten Ausgangsverbindung

Zur Synthese von Fosmidomycin-/FR900098-Derivaten mit verschiedenen Acylresten, war die Auffindung eines geeigneten Eduktes notwendig. Während bei den Strukturvariationen von Fujisawa im Rahmen der antibakteriellen Untersuchung von Fosmidomycin-Derivaten das ungeschützte Hydroxylamin verwendet wurde, synthetisierten Kurz und Mitarbeiter bei der Darstellung von verschieden substituierten Hydroxyharnstoff-Derivaten ein *O*-Benzyl-geschütztes Hydroxylamin mit Phosphonsäurediethylesterstruktur<sup>[124]</sup>.

Zur Herstellung von Fosmidomycin-Derivaten im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls das *O*-Benzyl-geschützte Hydroxylamin als Ausgangsmaterial verwendet. Der Vorteil liegt in der Regioselektivität der Acylierung, welche die Verwendung eines Überschusses an acylierendem Reagenz ermöglicht. So konnten Hydroxamate in hohen Ausbeuten erhalten werden.

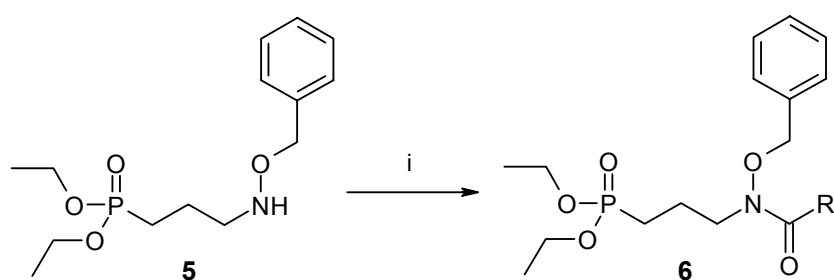
Die Synthese des 3-Benzyl oxyamino-propyl-phosphonsäurediethylesters **5** (Schema 3-1) beginnt mit der Reaktion von Triethylphosphit und 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan. Das erhaltene Dioxolan **2** wird mit wässriger HCl in Aceton zum Aldehyd **3** hydrolysiert. Nach Reaktion mit *O*-Benzylhydroxylamin wird das intermediär entstehende Oxim **4** mit Natriumcyanoborhydrid in Methanol/HCl zum Hydroxylamin **5** reduziert<sup>[124]</sup>.

**Schema 3-1:**

i: TEP,  $\Delta$ ; ii: Aceton, HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ ; iii: *O*-Benzyl-hydroxylamin, MeOH; iv:  $\text{NaCNBH}_3$ , HCl, MeOH

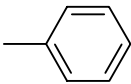
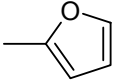
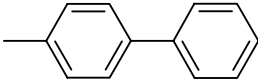
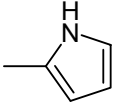
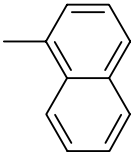
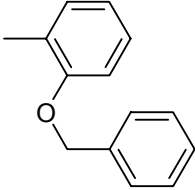
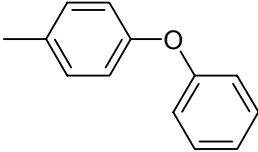
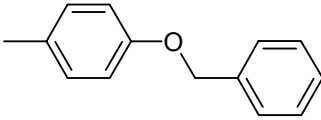
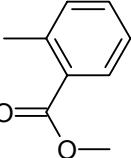
3.4.2 Einführung verschiedener Acylgruppen

Das *O*-Benzyl geschützte Hydroxylamin **5** stellt ein vielseitiges Edukt für die Gewinnung von Fosmidomycin-/FR900098-Derivaten mit unterschiedlichen *N*-Acyl-Resten dar. Für die Acylierung kamen die entsprechenden Säurechloride zum Einsatz (Schema 3-2), welche, falls sie nicht käuflich erhältlich waren, aus den entsprechenden Carbonsäuren und Thionylchlorid hergestellt wurden.

**Schema 3-2:**

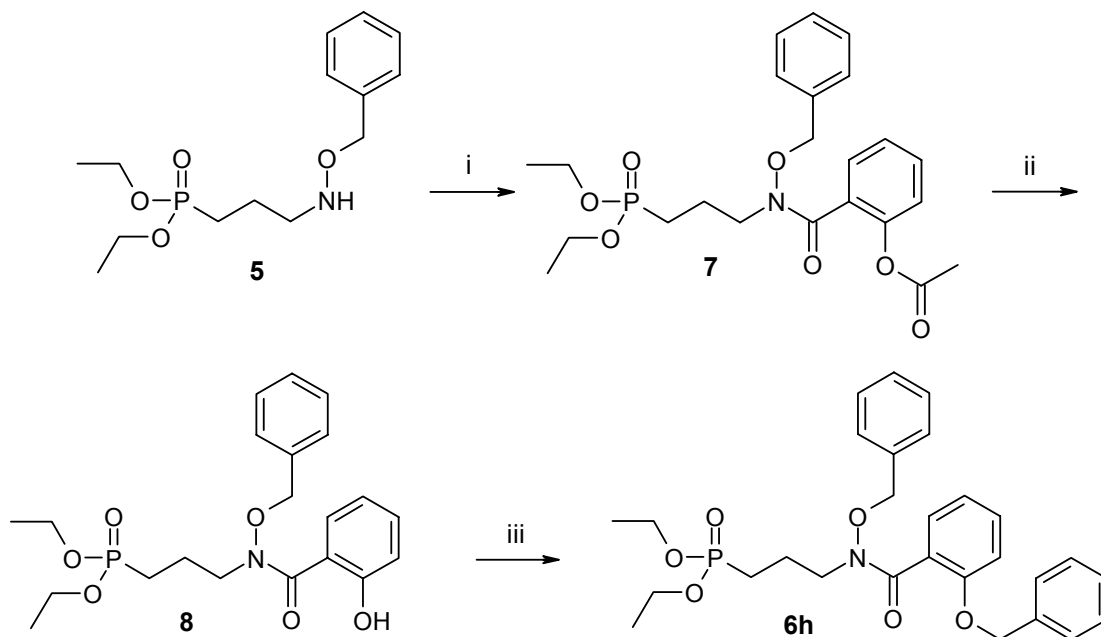
i:  $\text{RCOCl}$ , TEA, THF

**Tab. 3-2:** 3-(Acyl-benzyloxy-amino)-propyl]-phosphonsäurediethylester **6**

<b>6</b>	R	<b>6</b>	R
<b>a</b>		<b>f</b>	
<b>b</b>		<b>g</b>	
<b>c</b>		<b>h</b>	
<b>d</b>		<b>i</b>	
<b>e</b>			

Bei der Herstellung der Verbindung **6h** wurde das Hydroxylamin **5** zunächst mit Acetylsalicylsäurechlorid acyliert, die Acetylgruppe alkalisch hydrolysiert und die freie OH-Gruppe mit Benzylbromid unter Verwendung von 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en als Base alkyliert (Schema 3-3).

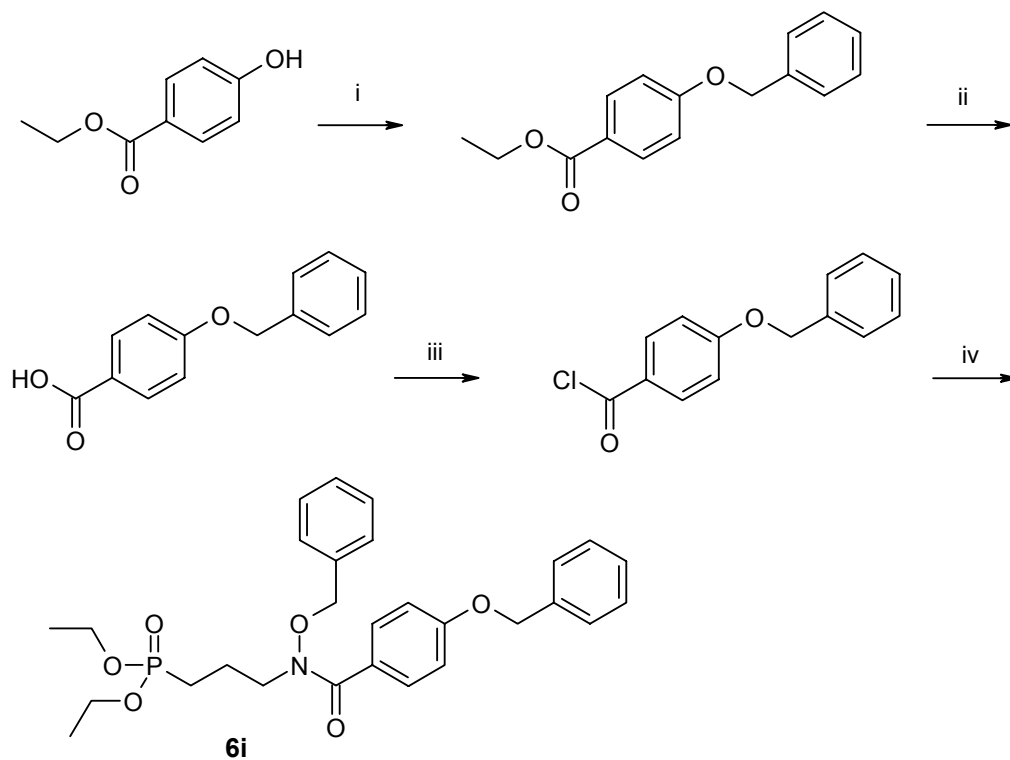
## Schema 3-3:



i: Acetylsalicylsäurechlorid, TEA, THF, ii: EtOH, H<sub>2</sub>O, KOH, 15 min.; iii: TBD, Benzylbromid, THF

Das zur Herstellung von **6i** eingesetzte 4-Benzyloxy-benzoensäurechlorid wurde aus dem 4-Hydroxy-benzoensäureethylester gewonnen. Nach Deprotonierung der phenolischen OH-Gruppe mit Natriumhydrid und Alkylierung mit Benzylbromid erfolgte alkalische Hydrolyse des Esters und anschließende Umsetzung mit Thionylchlorid. Das erhaltene Säurechlorid wurde für die Acylierung des Hydroxylamins **5** verwendet (Schema 3-4).

**Schema 3-4:**

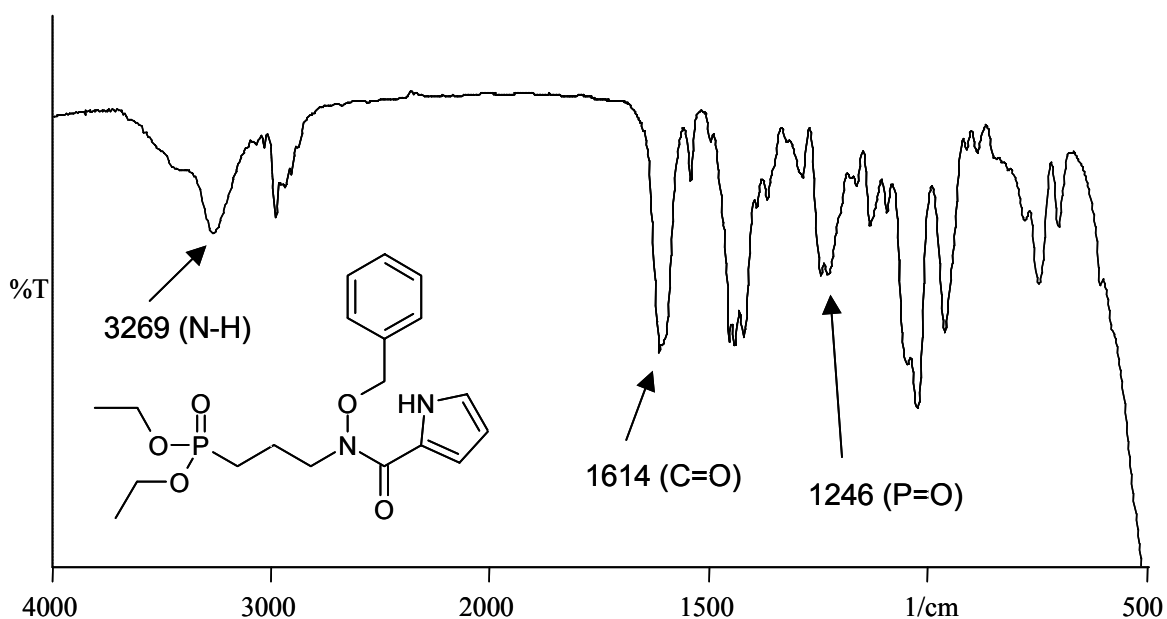


i: NaH, Benzylbromid, THF; ii: EtOH, H<sub>2</sub>O, KOH, 3h; iii: SOCl<sub>2</sub>; iv: **5**, TEA, THF;

## 3.4.3 Analytik der Hydroxamate

Die Hydroxamate **6** zeigen im IR-Spektrum eine Bande zwischen 1210 und 1280  $\text{cm}^{-1}$  für die P-O-Doppelbindung. Die Carbonyl-Absorption der Hydroxamsäureester liegt im Bereich von 1635 bis 1655  $\text{cm}^{-1}$ . Die einzige Ausnahme stellt Verbindung **6g** dar, mit einer deutlich niedrigeren Bande bei 1614  $\text{cm}^{-1}$  (Abb. 3-1).

**Abb. 3-1:** IR-Spektrum von **6g** (Film)



In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind einige komplexe Aufspaltungen der Signale zu beobachten. Aufgrund der Kopplung der Protonen mit dem Phosphor bis zu einem Abstand von drei Bindungen zeigen z. B. die Methylengruppen des Phosphonsäurediethylesters kein Quartett, sondern ergeben ein nicht vollständig aufgelöstes Multiplett. Die entsprechenden Methylgruppen hingegen spalten aufgrund der größeren Entfernung von vier Bindungen wie erwartet in ein Triplet auf. Dasselbe gilt für die Protonen der Propyl-Kette. Während die C3-Methylengruppe in ein Triplet aufspaltet, bilden die C-2- und C1-Methylengruppen nicht zu differenzierende Multipletts (Abb. 3-2). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6g** zeigt für die drei aromatischen Protonen des Pyrrol-Ringes drei einzelne Signale mit deutlich unterschiedlicher chemischer Verschiebung (Abb. 3-3).

Abb. 3-2:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6i** in  $\text{DMSO-}d_6$

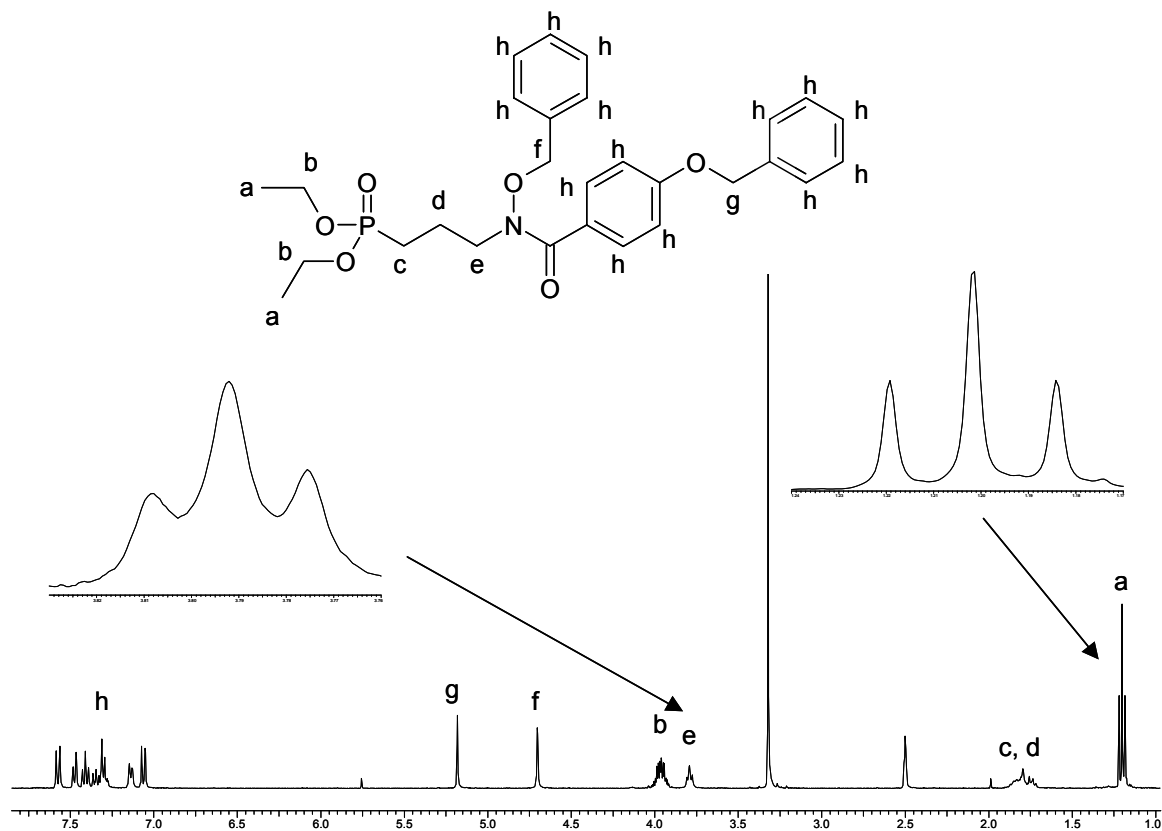
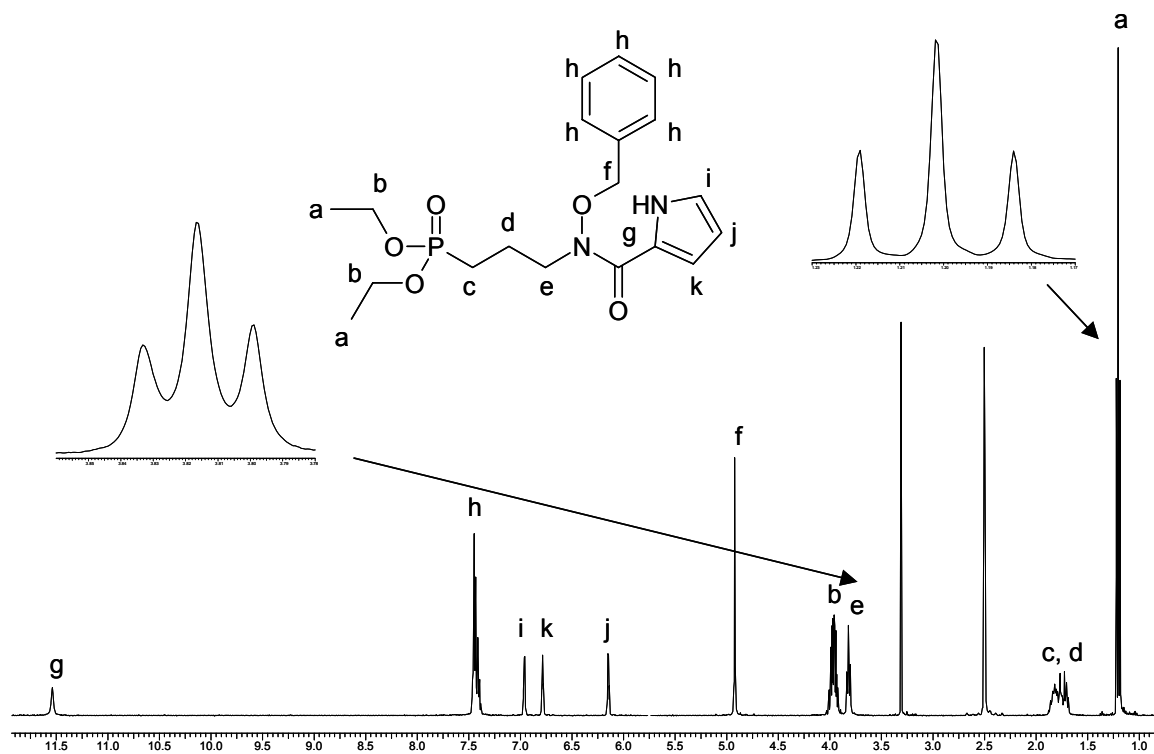


Abb. 3-3:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6g** in  $\text{DMSO-}d_6$





#### 3.4.4 Entfernung der Schutzgruppen

Aus den Verbindungen **6** lassen sich durch Spaltung des Phosphonsäureesters mit Trimethylsilylbromid<sup>[127]</sup> die freien Phosphonsäuren gewinnen. Als Problem erwies sich deren starke Hygroskopizität. In allen Fällen wurde ein weißer Schaum erhalten, der nach Trocknung an der Ölpumpe sofort wieder zu einem zähen Öl zusammenfiel. Die NMR-Spektren zeigten zwar, dass die Phosphonsäuren sauber erhalten werden können, aber einen hohen Wasseranteil aufweisen, was ein ausgeprägtes Signal der Phosphonsäure-Protonen zusammen mit gebundenem Wasser im <sup>1</sup>H-NMR belegte. Die Elementaranalysen, welche einen zu geringen Anteil an Stickstoff und besonders Kohlenstoff aufwiesen, belegten diesen Befund. Die einzige Ausnahme bildete Verbindung **6b**, welche nach Spaltung des Phosphonsäureesters ein festes, nicht hygroskopisches Produkt ergab. Der Versuch, nach der hydrogenolytischen Freisetzung der Hydroxamsäuren eine Festsubstanz zu erhalten, war ebenfalls nicht erfolgreich. Die vollständig entschützten Verbindungen stellten ebenfalls hygroskopische, zähe Öle dar, welche nach <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Untersuchung frei von Verunreinigungen waren, aber ebenfalls einen sehr hohen Wasseranteil aufwiesen. Auch von diesen Verbindungen konnten somit keine richtigen Elementaranalysen erhalten werden. Daraufhin wurden Versuche unternommen, die Phosphonsäuren in eine nicht hygroskopische Form zu überführen. Dabei wurden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen: zum einen die Bildung eines Salzes aus der Phosphonsäure und geeigneten Basen, zum anderen die Verschließung der Phosphonsäure zu einem Pro-Drug.

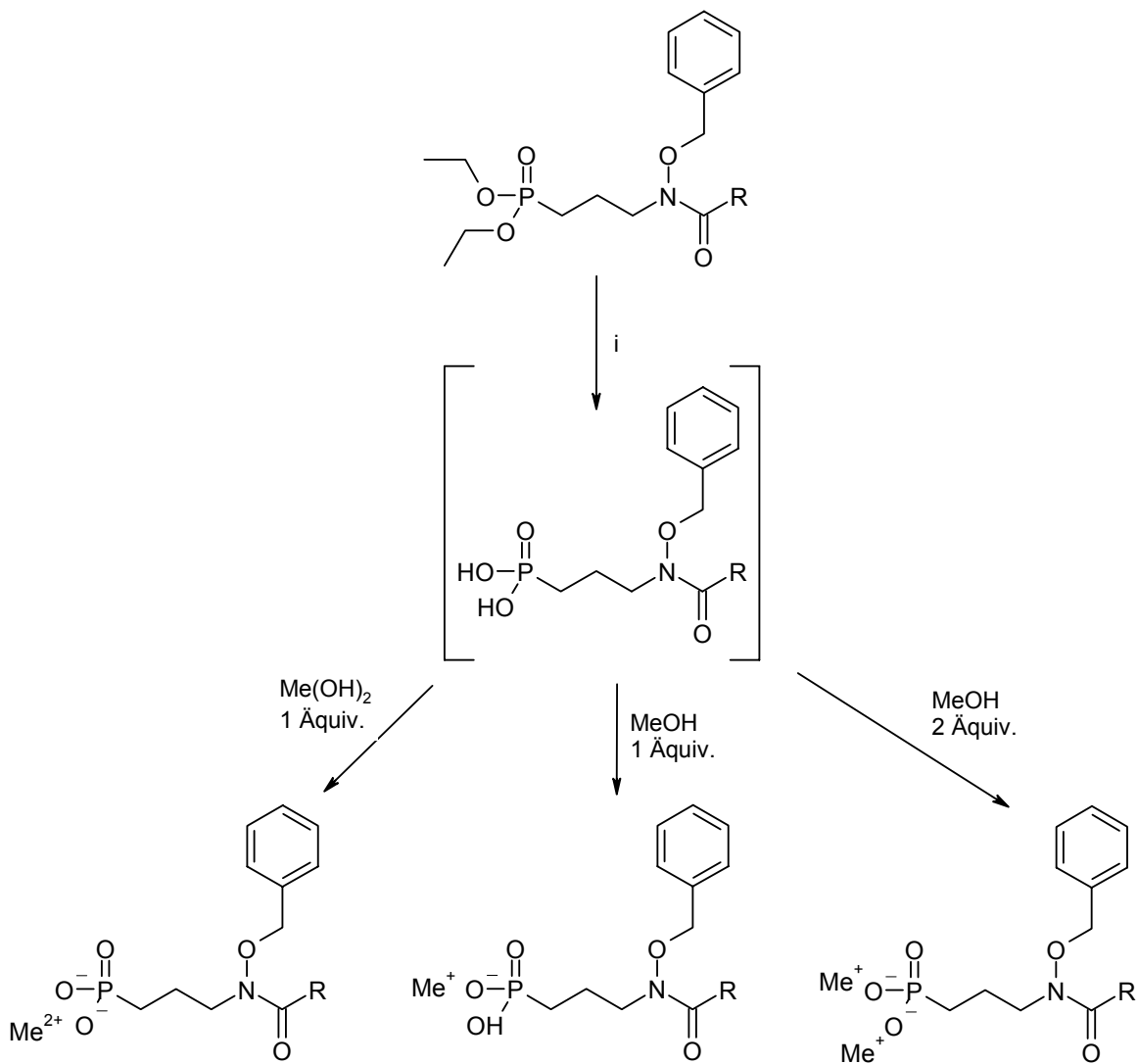
#### 3.4.5 Überführung der freien Phosphonsäuren in Salze

In der Arzneistoffchemie ist die Bildung von Salzen eine weit verbreitete Methode, um stabilere Verbindungen zu erhalten oder die Wasserlöslichkeit von Wirkstoffen zu verbessern. Bei der Auswahl von geeigneten Basen zur Herstellung von Salzen aus den freien Phosphonsäuren wurden zunächst solche ausgesucht, die in der medizinischen Chemie häufig verwendet werden.

## 3.4.5.1 Alkali- und Erdalkali-Metallsalze

Die einfachste Möglichkeit ist die Bildung von Salzen mit Alkali- bzw. Erdalkali-Metallionen. Nach der Spaltung des Phosphonsäureesters mit Trimethylsilylbromid in absolutem Dichlormethan und anschließender Hydrolyse des Bis(trimethylsilyl)-esters wurden die entstandenen Phosphonsäuren mit einer wässrigen Lösung der entsprechenden Metallhydroxide versetzt. Bei den Alkalimetallen besteht die Möglichkeit der Bildung von Mono- oder Di-Salzen (Schema 3-5).

**Schema 3-5:** Bildung von Alkali- bzw. Erdalkalimetallsalzen



i: 1) TMS-Br, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) H<sub>2</sub>O, THF

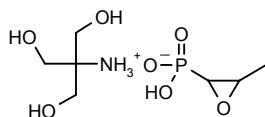
Nach Zugabe der Base wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend entweder das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt, oder die Kristallisation durch Zugabe von Aceton zur wässrigen Lösung eingeleitet. Bei den Alkali-Metallionen wurden Natrium und Kalium verwendet. In beiden Fällen konnte nach Aceton-Zugabe die Bildung eines weißen Niederschlags beobachtet werden. Sowohl die auf diese Weise gewonnenen Mono- als auch die Di-Salze erwiesen sich als extrem hygroskopisch. Innerhalb weniger Sekunden zerliefen die weißen Rückstände zu braunen, klebrigen Ölen. Eine NMR-Spektroskopische Analyse konnte jedoch die Bildung der entsprechenden Salze mit den Phosphonsäuren belegen. Als Erdalkalimetallionen wurden Calcium und Magnesium verwendet. Die Bildung dieser Salze war schwieriger, bedingt durch die Tatsache, dass die entsprechenden Metallhydroxide schlechter wasserlöslich sind. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die trübe Lösung filtriert. Die Analyse des Rückstandes ergab, dass es sich hierbei um das eingesetzte Metallhydroxid handelte. Aus dem Filtrat konnte ebenfalls kein Produkt gewonnen werden. Somit erwiesen sich diese Salzbildungspartner für die vorliegenden Phosphonsäuren als ungeeignet.

## 3.4.5.2 Verwendung von Aminen als Base

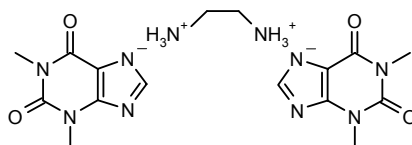
Amine, wie z. B. Ethylendiamin, Ethanolamin, Di- und Triethanolamin, sind in der Arzneistoffchemie ebenfalls häufig verwendete Salzbildungspartner für Substanzen mit Säurefunktionalitäten<sup>c</sup>. In dieser Arbeit wurden eine Reihe von Aminen verwendet, um stabile, nicht hygroskopische Salze zu erhalten.

Die einfachste Möglichkeit war der Versuch ein Diammonium-Salz zu bilden. Hierfür wurde die freie Phosphonsäure in wasserfreiem THF aufgenommen, unter Rühren und Eiskühlung 5 min. lang gasförmiges Ammoniak eingeleitet und eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich ein weißer Niederschlag des entsprechenden Diammonium-Salzes. Nach dem Absaugen stellte sich jedoch heraus, dass diese Salze ebenfalls hygroskopisch sind und zu klebrigen Ölen zerlaufen. Daraufhin wurden verschiedene Amine auf ihre Eignung als Salzbildungspartner zur Bildung von Mono- sowie Di-Salzen untersucht. Die Phosphonsäuren wurden in wasserfreiem THF aufgenommen und mit einem Äquivalenten bzw. einem Überschuss an Amin versetzt. Einen Überblick über die verwendeten Basen bietet Schema 3-6. Bei der Verwendung von Ethylendiamin bzw. Piperazin wurde außerdem durch Zugabe eines halben Äquivalentes Base versucht, zwei Moleküle Phosphonsäure über ein Molekül einer zweisäurigen Base zu verbinden. Beispiele für ein derartiges zweifaches Salz sind in der medizinischen Chemie bereits vorhanden<sup>d</sup>.

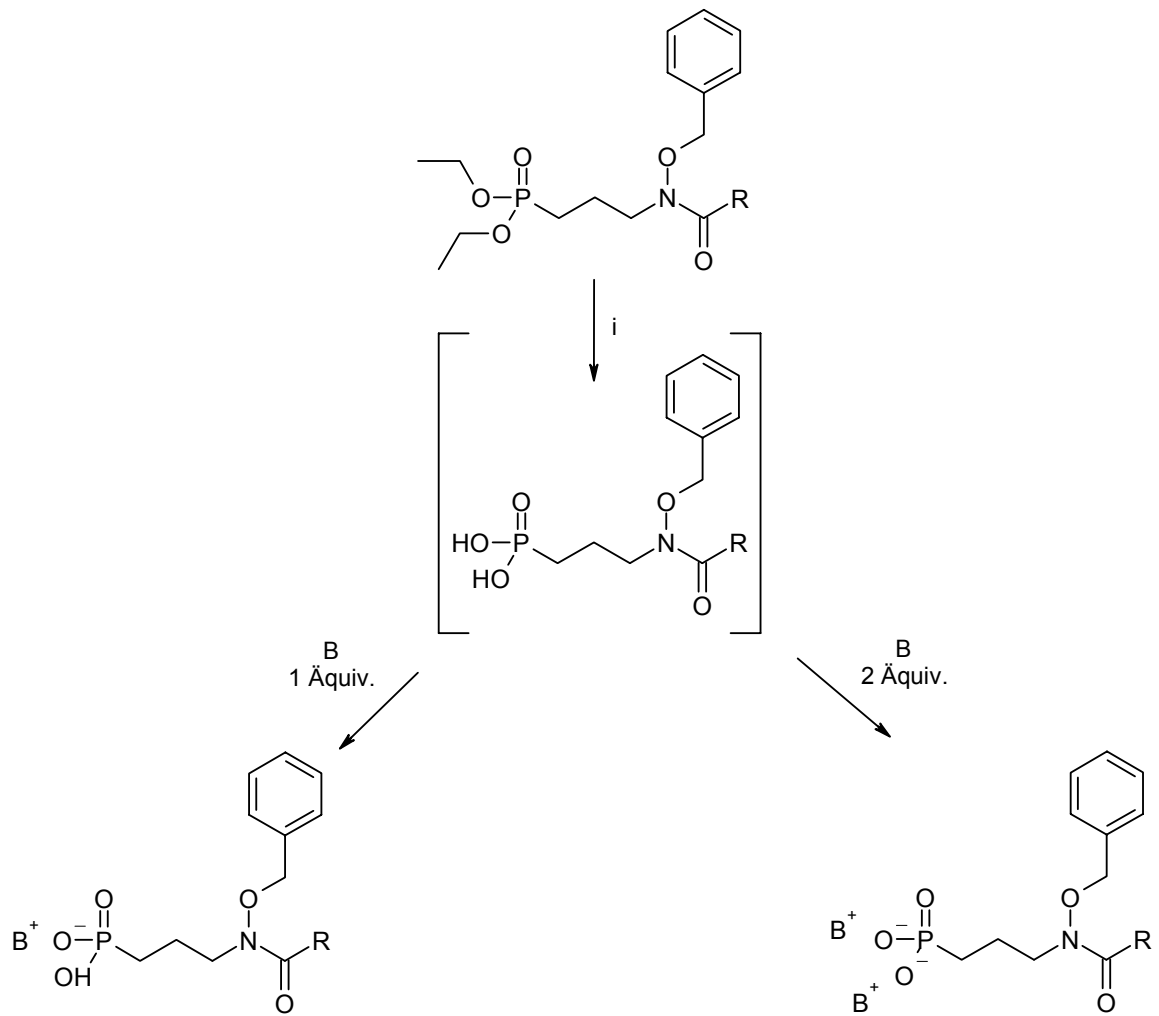
<sup>c</sup> In dem Arzneimittel Monuril<sup>®</sup> wird das Tromethamol-Salz des Antibiotikums Fosfomycin verwendet.



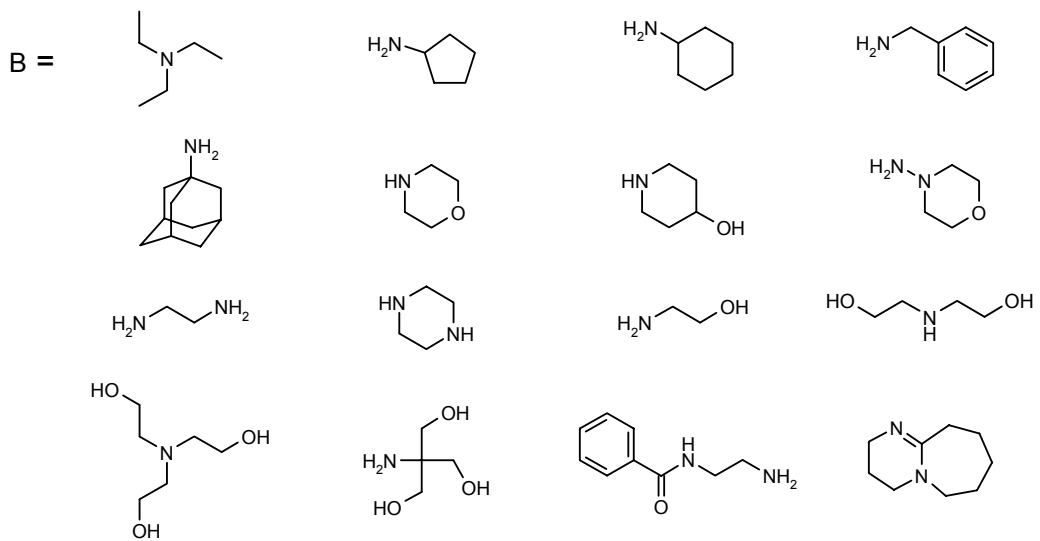
<sup>d</sup> Ein Beispiel ist das Medikament Euphyllin<sup>®</sup>, in dem zwei Moleküle Theophyllin über ein Molekül Ethylendiamin durch Ausbildung eines doppelten Salzes verbunden sind.



**Schema 3-6:** Verwendung von Aminen zur Salzbildung

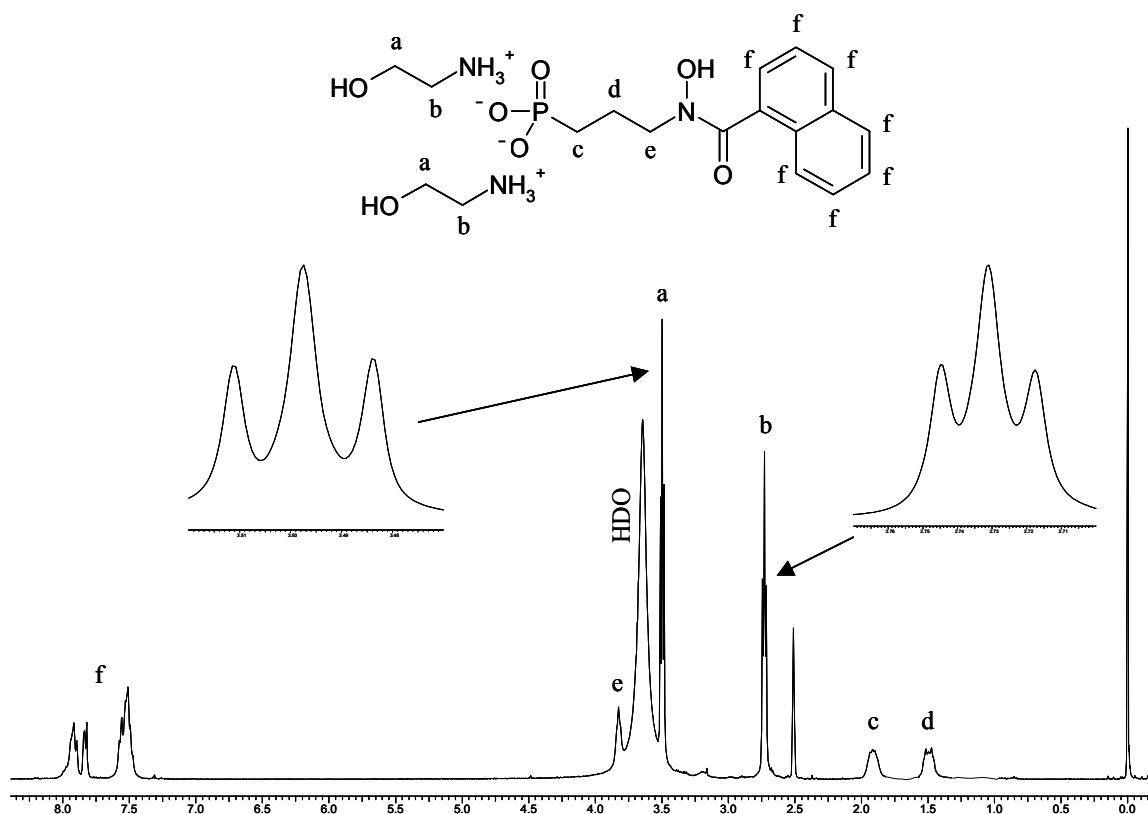


*i*: 1) TMS-Br, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) H<sub>2</sub>O, THF



Es stellte sich heraus, dass nur durch die Bildung von Diethanolaminsalzen feste, nicht hygroskopische Produkte erhalten werden konnten. Aber auch diese Salze ergaben nach dem Abspalten der Benzylgruppe hygroskopische, schaumartige Verbindungen, für die keine exakten Elementaranalysen erhalten werden konnten. Obwohl die NMR-Spektren belegten, dass die Verbindungen frei von Verunreinigungen hergestellt werden konnten (Abb. 3-4), zeigte sich, dass es durch die Bildung von Salzen nicht möglich war, elementaranalysenreine Endverbindungen herzustellen.

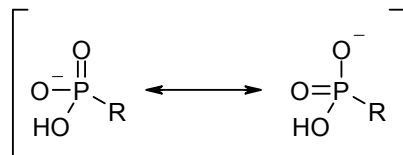
**Abb. 3-4:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum eines Diethanolaminsalzes in  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$



#### 3.4.6 Überführung der freien Phosphonsäure in eine Pro-Drug-Form

##### 3.4.6.1 *Eigenschaften der Phosphonsäuren*

Phosphonsäuren sind mittelstarke Säuren mit einer höheren Acidität als Carbonsäuren, aber einer geringeren als vergleichbare Sulfonsäuren. Im allgemeinen liegt der  $pK_a$  der ersten Dissoziationsstufe zwischen 2,4 und 2,9, der  $pK_a$  der zweiten Dissoziationsstufe zwischen 7,7 und 9. Elektronenziehende Substituenten am  $\alpha$ -Kohlenstoff erhöhen wie erwartet die Säurestärke. So sinkt der erste  $pK_a$  von 2,38 für Methylphosphonsäure über 2,00 für Styrylmethyl-, 1,91 für Hydroxymethyl- bis zu 1,63 für Trichlormethylphosphonsäure. Die negative Ladung des Phosphonat-Anions ist über zwei Sauerstoffatome durch Mesomerie verteilt<sup>[128]</sup>.



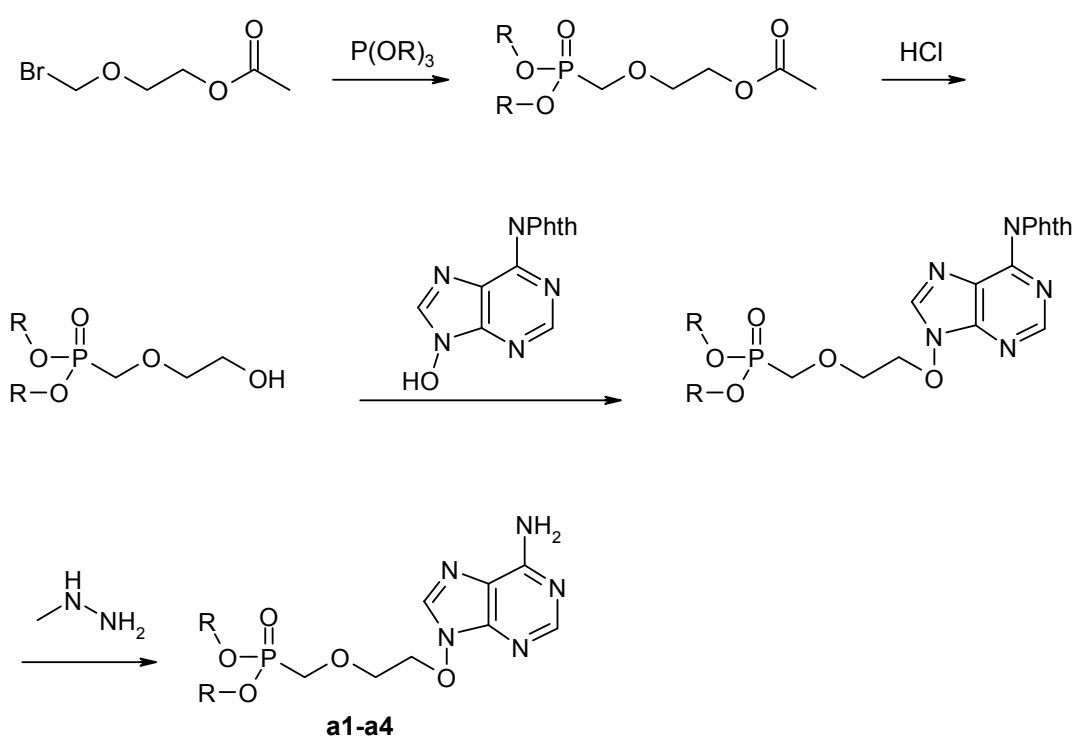
Die Phosphonsäuregruppe ist stark polar. Derivate mit kurzen Kohlenstoffketten sind gut wasserlöslich. In organischen Lösungsmitteln finden ausgeprägt intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen statt.

##### 3.4.6.2 *Literaturübersicht zur Bildung von Pro-Drugs aus freien Phosphonsäuren*

Phosphonsäuren liegen bei physiologischem pH-Wert aufgrund ihrer Acidität anionisch vor und sind demzufolge schlecht in der Lage, physiologische Membranen durch passive Diffusion zu durchdringen. Daher wird bei Arzneistoffen mit Phosphonsäure-Gruppe versucht, die orale Bioverfügbarkeit zu steigern, indem die Phosphonsäure durch geeignete Reste verschlossen wird. Dadurch entsteht ein neutrales und wesentlich lipophileres Molekül. Voraussetzung für den Erhalt der Wirksamkeit ist aber, dass die Schutzgruppe unter physiologischen Bedingungen abgespalten werden kann, damit die Wirkform freigesetzt wird. In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten zur Bildung von entsprechend geschützten Phosphonsäuren beschrieben<sup>[129]</sup>.

Einen wichtigen Beitrag lieferte die Arbeit von Serafinowska und Mitarbeiter aus dem Jahre 1995. Zur Verbesserung der Aufnahme des acyclischen Nucleotid-Analogons 9-(2-Phosphonmethoxy-ethoxy)-adenin, dessen orale Bioverfügbarkeit bei Mäusen mit 2% sehr gering ist, wurden verschiedene Phosphonsäuredialkylester, Alkyl-Acyloxyalkyl-Ester, Bis-Acyloxyalkyl-Ester sowie substituierte Ethyl-, Aryl- und Benzylester hergestellt.

### Synthese der Dialkylester

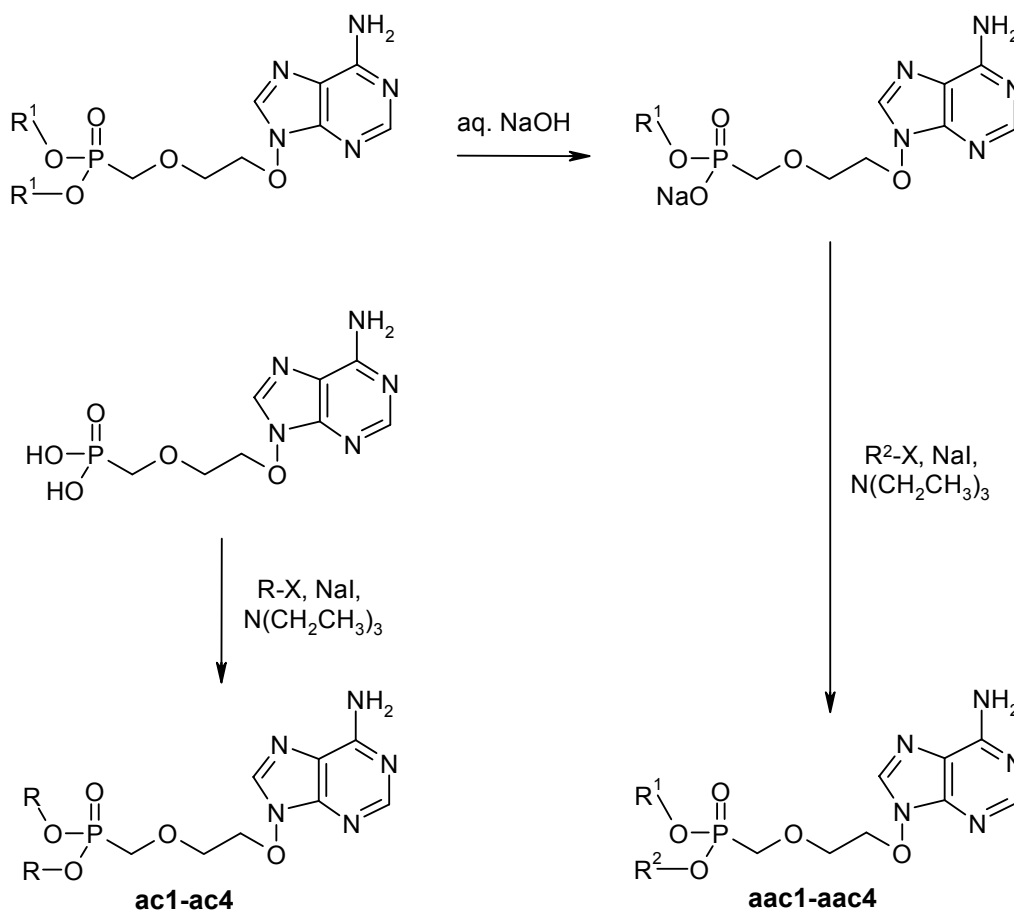


	R
<b>a1</b>	Methyl
<b>a2</b>	Ethyl
<b>a3</b>	n-Propyl
<b>a4</b>	n-Butyl

Serafinowska, H. T., Ashton, R. J., Bailey, S., Harnden, M. R., Jackson, S. M., Sutton, D.,  
*J. Med. Chem.* **38**, 1372 (1995)



## Synthese der Alkyl-Acyloxyalkyl-Ester bzw. Bis-Acyloxyalkyl-Ester

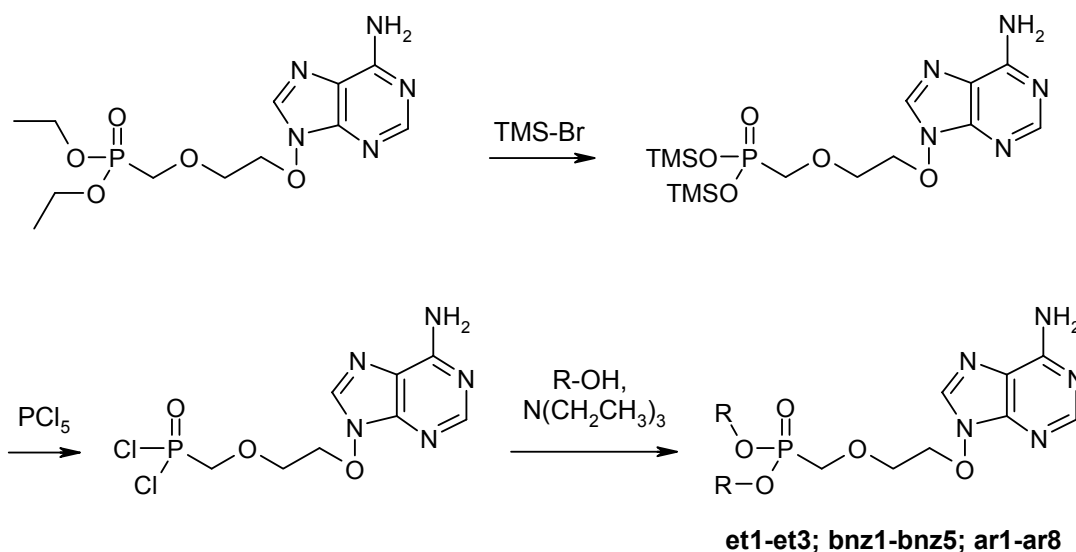


	R
<b>ac1</b>	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<b>ac2</b>	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH(Me)
<b>ac3</b>	Me <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> CH(Me)
<b>ac4</b>	Me <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> Cl)CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>aac1</b>	Methyl	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<b>aac2</b>	Ethyl	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<b>aac3</b>	n-Propyl	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<b>aac4</b>	n-Butyl	Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

Serafinowska, H. T., Ashton, R. J., Bailey, S., Harnden, M. R., Jackson, S. M., Sutton, D.,  
*J. Med. Chem.* **38**, 1372 (1995)

## Synthese der substituierten Ethyl-, Aryl- und Benzylester



Ethylester	R
<b>et1</b>	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
<b>et2</b>	Cl <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>
<b>et3</b>	EtOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
Benzylester	R
<b>bnz1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
<b>bnz2</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
<b>bnz3</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
<b>bnz4</b>	4-Me <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
<b>bnz5</b>	4-AcOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>

Arylester	R
<b>ar1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>ar2</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar3</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar4</b>	2-AcOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar5</b>	4-AcOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar6</b>	4-AcOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar7</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>ar8</b>	4-Me <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Serafinowska, H. T., Ashton, R. J., Bailey, S., Harnden, M. R., Jackson, S. M., Sutton, D.,  
*J. Med. Chem.* **38**, 1372 (1995)

Nach oraler Verabreichung dieser Pro-Drugs an Mäuse, wurden die Blutplasmaspiegel der nach Resorption aus diesen Vorstufen freigesetzten Wirkform, der freien Phosphonsäure, sowie die entsprechenden partiell hydrolysierten Monoester bzw. nicht hydrolysierten Diester gemessen (Tabelle 3-3).

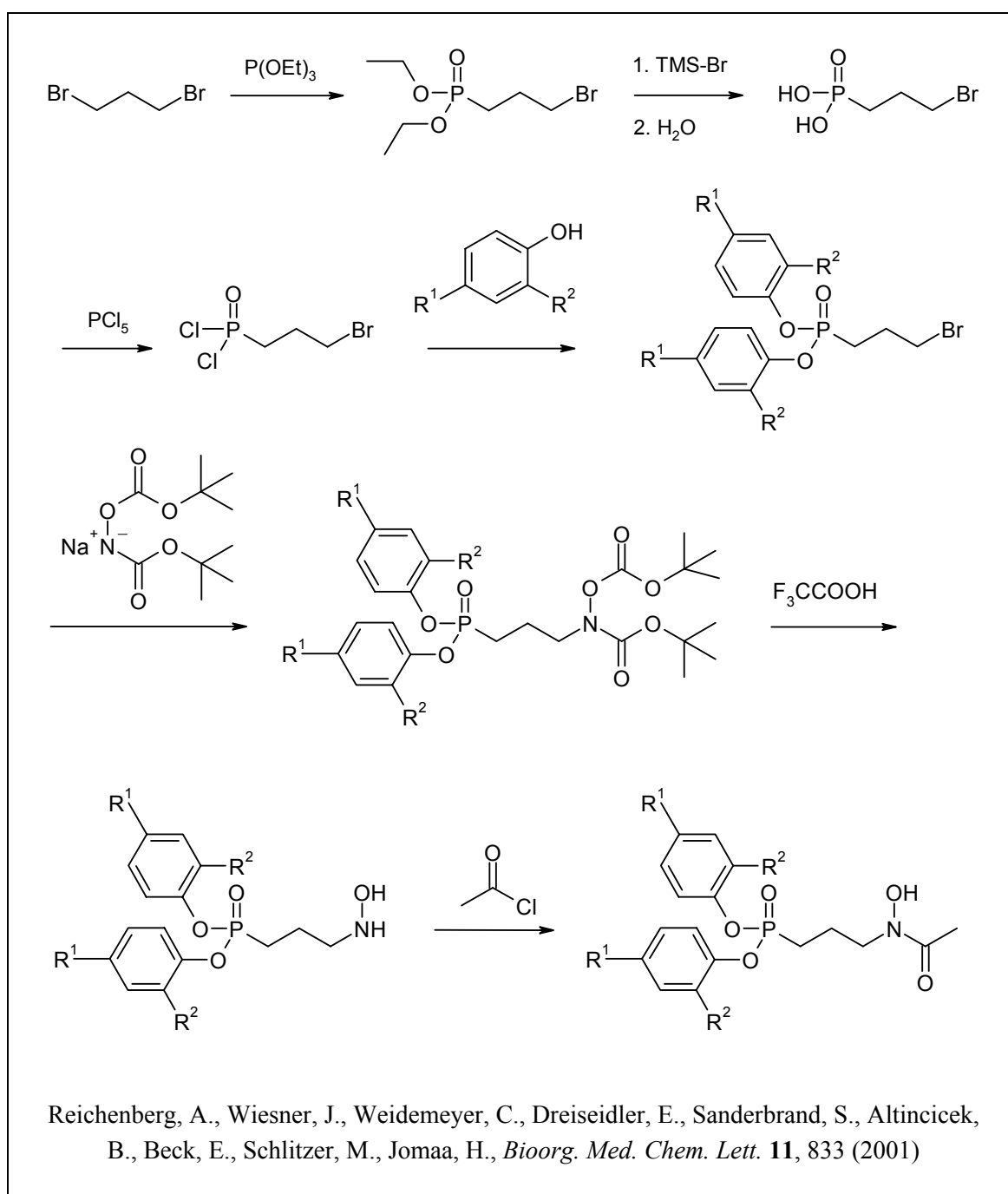
**Tab. 3-3:** Blutplasmakonzentrationen der Wirkform sowie deren Mono- bzw. Diester in der Maus nach oraler Gabe<sup>[130]</sup>

Prodrug (Diester)	AUC 15-180 min ( $\mu\text{M}$ )			Relative Bio- verfügbarkeit <sup>a</sup>
	Wirkform	Monoester	Diester	
<b>a1</b>	0	9	39	0
<b>a2</b>	4	35	9	8
<b>a3</b>	5	29	10	10
<b>a4</b>	0	69	2	0
<b>ac1</b>	15	0	0	30
<b>ac2</b>	37	0	0	74
<b>ac3</b>	12	0	0	24
<b>ac4</b>	0	0	0	0
<b>aac1</b>	0	9	0	0
<b>aac2</b>	0	40	0	0
<b>aac3</b>	0	8	0	0
<b>aac4</b>	0	11	0	0
<b>et1</b>	4	0	0	8
<b>et2</b>	3	13	15	6
<b>et3</b>	0	22	13	0
<b>bnz1</b>	2	18	0	4
<b>bnz2</b>	1	3	9	2
<b>bnz3</b>	4	12	31	8
<b>bnz4</b>	0.5	0	0	1
<b>bnz5</b>	4	0	0	8
<b>ar1</b>	13	1	0	26
<b>ar2</b>	3	0	0	6
<b>ar3</b>	11	0	0	22
<b>ar4</b>	5	16	0	10
<b>ar5</b>	4	5	0	8
<b>ar6</b>	0	1	0	0
<b>ar7</b>	5	14	0	10
<b>ar8</b>	0	0	0	0

<sup>a</sup> rel. Bioverfügbarkeit in % = (oral AUC<sub>Wirkform</sub> / iv. AUC<sub>Wirkform</sub> x 100), iv. AUC = 50  $\mu\text{M h}$

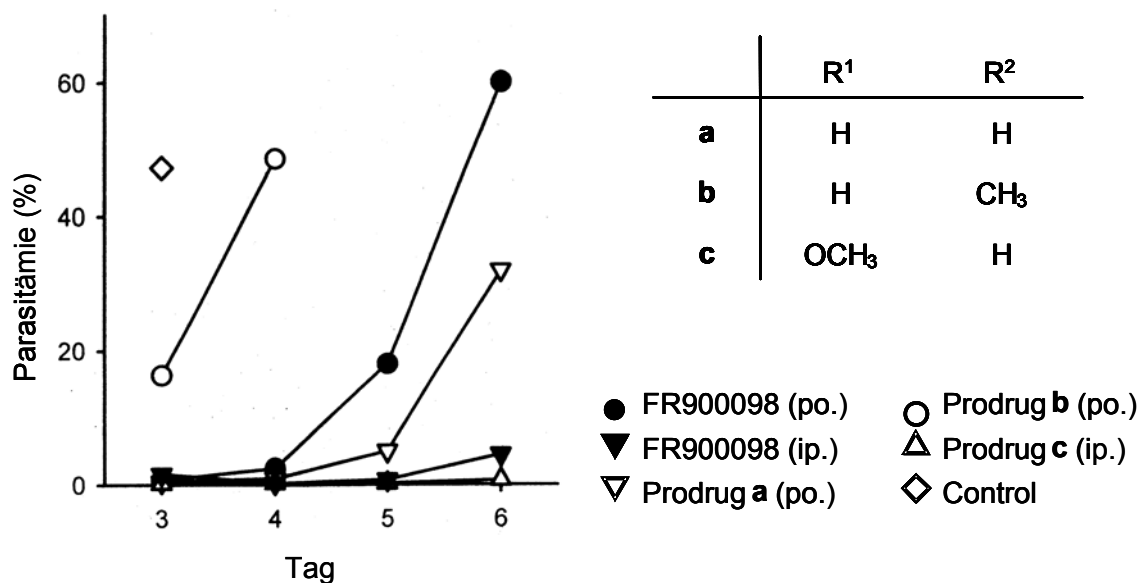
Dabei zeigte sich, dass besonders durch den Verschluss der Phosphonsäure zu Bis-Acyloxyalkyl-Estern bzw. zu Diaryl-Estern erhebliche Steigerungen der Bioverfügbarkeit von 9-(2-Phosphonomethoxy-ethoxy)-adenin erreicht werden können.

Aufbauend auf diesen Untersuchungen synthetisierten Reichenberg und Mitarbeiter zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit von FR900098 Diarylester<sup>[131]</sup>, welche nach Metabolisierung durch unspezifische Esterasen in die freien Phosphonsäuren überführt werden.



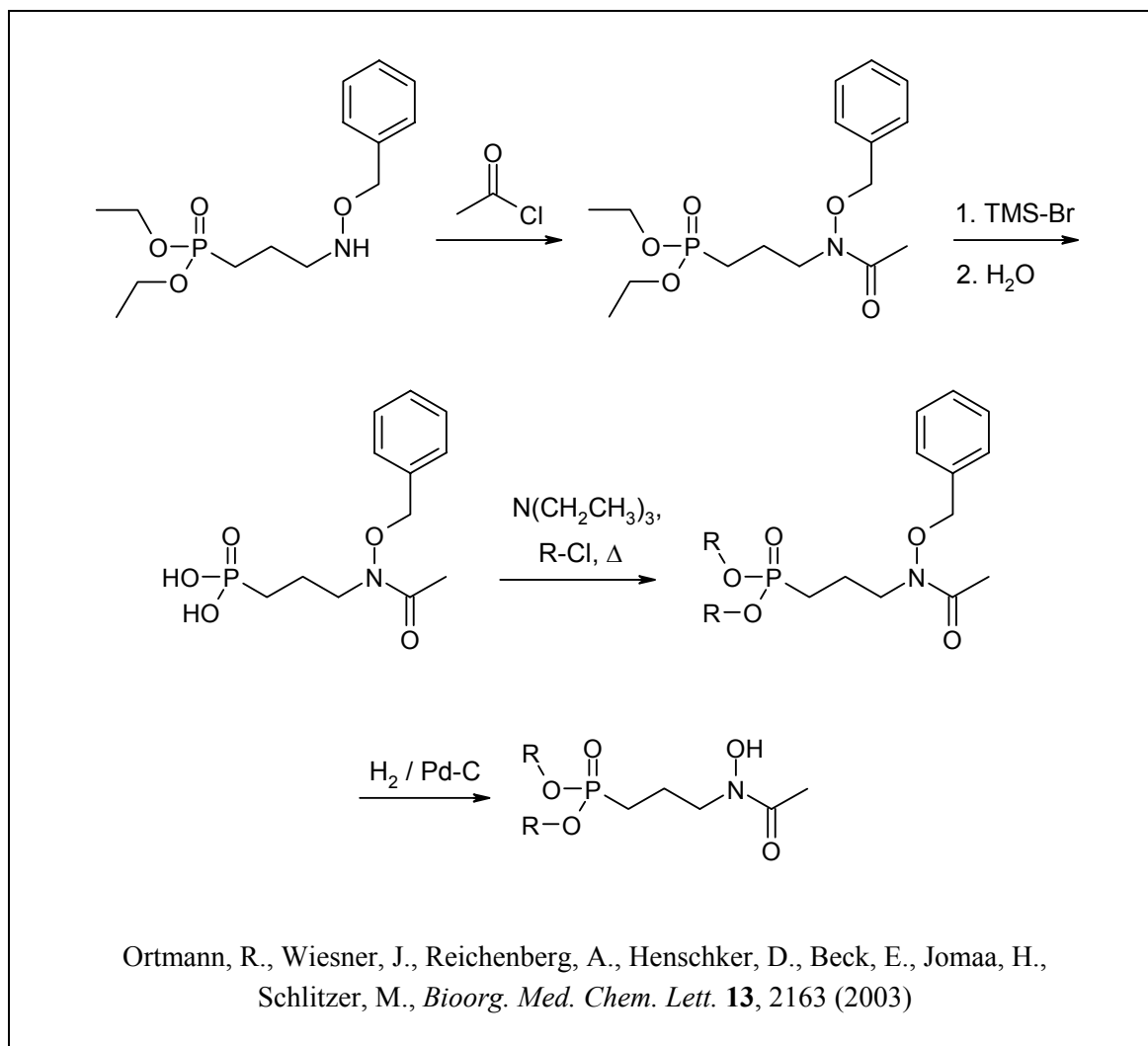
Die orale Antimalaria-Aktivität wurde an Mäusen, welche mit *P. vinckei* infiziert waren, getestet. Abb. 3-5 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung.

**Abb. 3-5:** Antimalariaaktivität von FR900098 po. und ip. sowie der synthetisierten Pro-Drugs **a-c**<sup>[131]</sup>



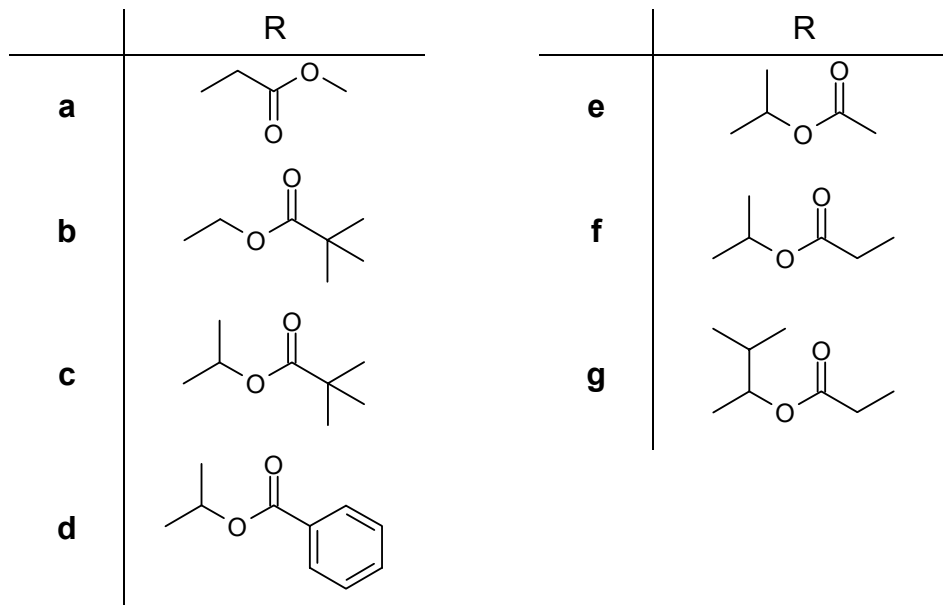
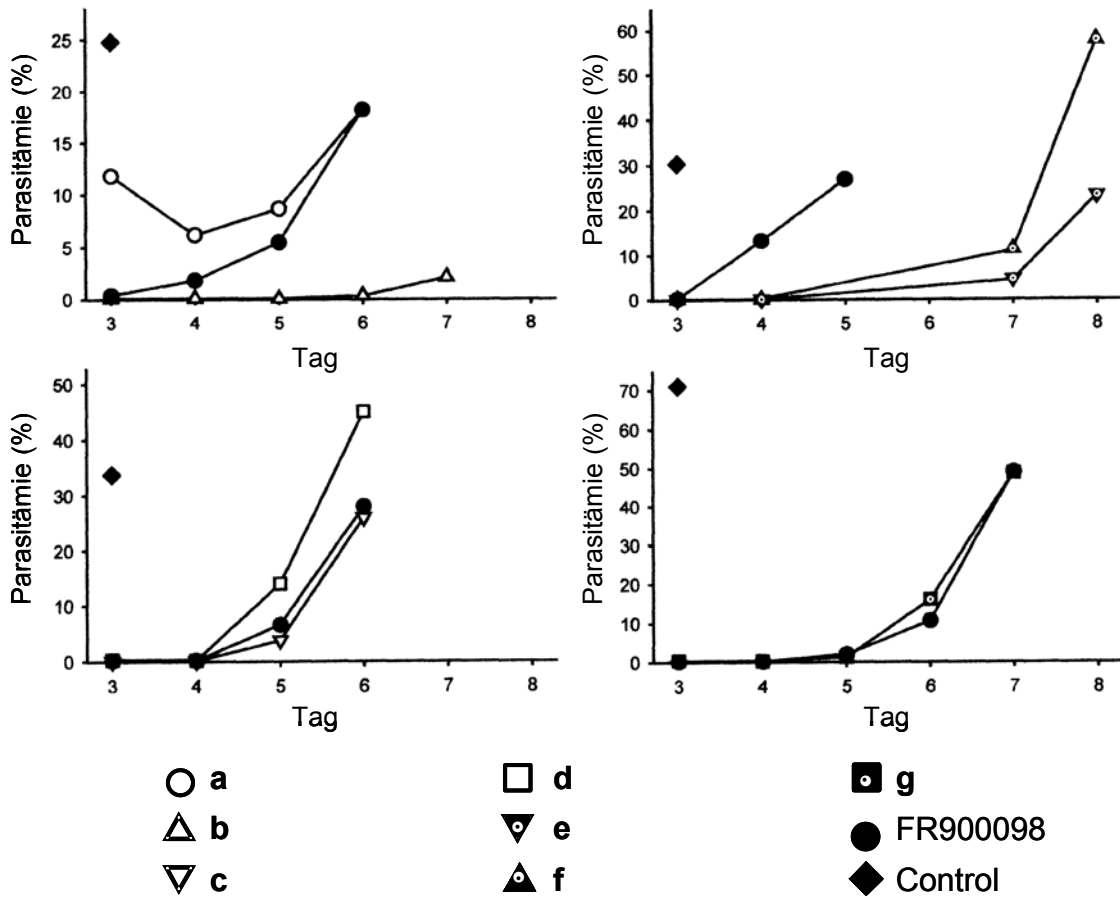
Es stellte sich heraus, dass der Diphenylester und besonders der bis-(*p*-Methoxy-phenyl)-ester oral wirksamer ist als die Ausgangsverbindung FR900098, während der bis-(2-Methyl-phenyl)-ester eine geringere Aktivität zeigt.

Aufgrund der Toxizität der Phenole, die bei der Metabolisierung von Diarylestern frei werden, beschäftigte sich eine weitere Arbeit von Ortmann und Mitarbeitern mit der Aktivität von Acyloxyalkylester-Derivaten von FR900098<sup>[132]</sup>. Ausgehend von dem (3-Benzoyloxyamino-propyl)-phosphonsäurediethylester<sup>[124]</sup> wurden Acylale aus der freien Phosphonsäure und verschiedenen Carbonsäuren synthetisiert.



Die Aktivität dieser Pro-Drugs wurde ebenfalls durch orale Applikation an Mäusen, infiziert mit *P. vinckei*, getestet. Eine deutlich höhere Aktivität als FR900098 zeigte das Dioxymethylen-Derivat **b** mit Pivaloyl-Rest sowie die beiden 1,1-Dioxyethylen-Derivate **e** und **f** mit Acetyl- bzw. Propionyl-Rest (Abb. 3-6).

**Abb. 3-6:** Antimalariaaktivität der Pro-Drugs **a-g** im Vergleich zu FR900098 nach oraler Applikation<sup>[132]</sup>

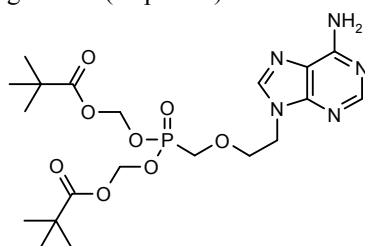


3.4.6.3 *Synthese von Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylalen*

Die Verschließung von Säurefunktionalitäten durch Bildung von Acylalen ist in der Arzneimittelchemie ein etabliertes Verfahren, um die Lipophilie und damit die Resorption von Wirkstoffen zu erhöhen. In dieser Arbeit fiel die Entscheidung auf die Synthese von Pivaloyloxymethyl-Acylalen, da sich diese Pro-Drug-Form in der Untersuchung von Ortmann und Mitarbeitern<sup>[132]</sup> als eine der potentesten erwiesen hat, sie einfach herzustellen ist und das dafür erforderliche Edukt Pivalinsäurechlormethylester kostengünstig zu erwerben ist. Desweiteren hat sich diese Pro-Drug-Form in der medizinischen Chemie bereits als erfolgreich erwiesen<sup>°</sup>.

Nach der Spaltung des Phosphonsäureesters mit Trimethylsilylbromid in absolutem Dichlormethan wird die Acylalbildung nach der Methode von Serafinowska<sup>[130]</sup> in wasserfreiem Dimethylformamid und Triethylamin als Base durchgeführt. Anschließend wird durch Hydrogenolyse am Palladium/Kohle-Katalysator die Hydroxamsäure entschützt (Schema 3-7). Die erhaltenen Acylale sind sowohl mit *O*-Benzyl-geschützt als auch mit freier Hydroxamsäure nicht hygroskopische Öle, bzw. in einigen Fällen Feststoffe, für die richtige Elementaranalysen erhalten werden konnten. Diese Pro-Drug-Form eignet sich demzufolge sehr gut dafür, die vorliegenden Fosmidomycin-Derivate in analysenreine Endverbindungen zu überführen.

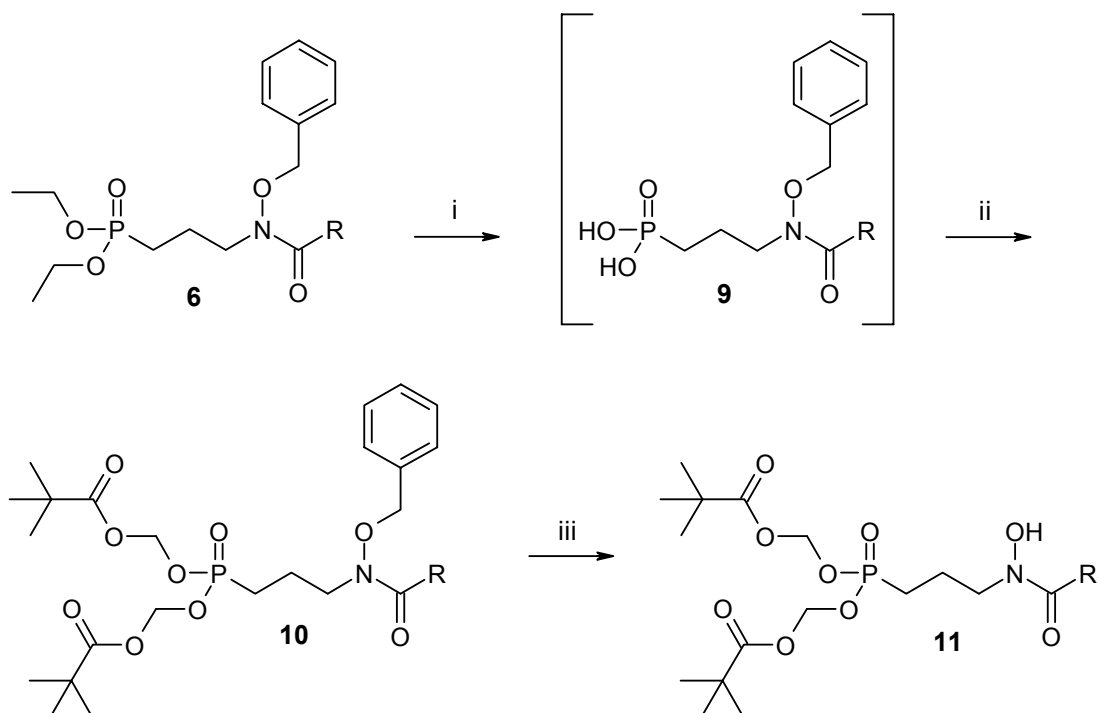
<sup>°</sup> Adefovirdipivoxil die Pro-Drug-Form eines Nukleotid-Analogons, welches ursprünglich für die HIV-Therapie entwickelt wurde. Seit April 2003 ist dieser Wirkstoff in Deutschland zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion zugelassen (Hepsera<sup>®</sup>).



Adefovirdipivoxil



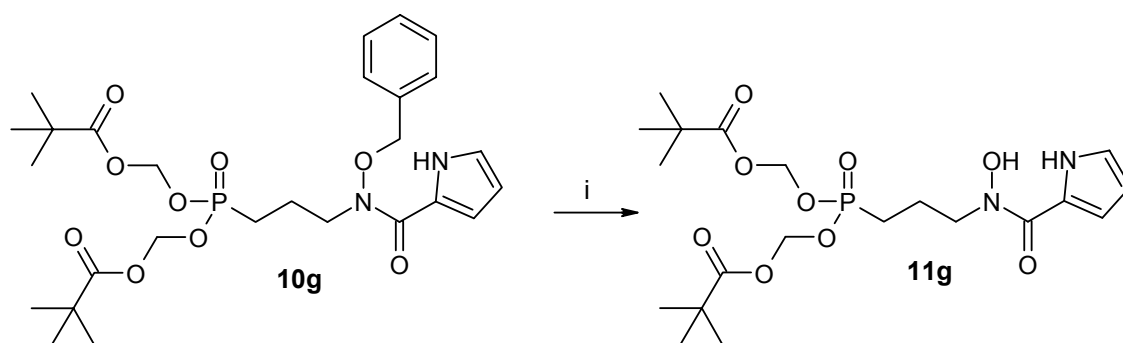
## Schema 3-7:



i: 1) TMS-Br,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2) THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; ii: Pivalinsäurechloromethylester, TEA, DMF,  $\Delta$ ; iii:  $\text{H}_2$  / Pd-C

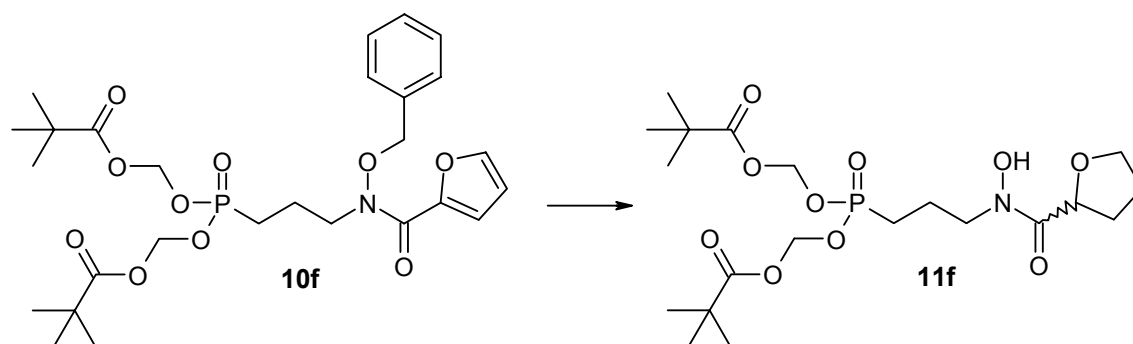
Bei der Hydrogenolyse der Verbindung **10g** blieb der Pyrrol-Ring vollständig erhalten (Schema 3-8). Im Gegensatz dazu wurde eine vollständige Hydrierung des Furyl-Restes von **10f** zum Tetrahydrofuran-Ring beobachtet (Schema 3-9).

## Schema 3-8:



i:  $\text{H}_2$ , Pd-C

## Schema 3-9:



Bei der Hydrogenolyse der Verbindungen **10h** und **10i** wurden die Benzylreste an den phenolischen OH-Gruppen ebenfalls entfernt, so dass das Salicylsäure-Derivat bzw. das 4-Hydroxy-benzoessäure-Derivat erhalten wurde (Tabelle 3-4).

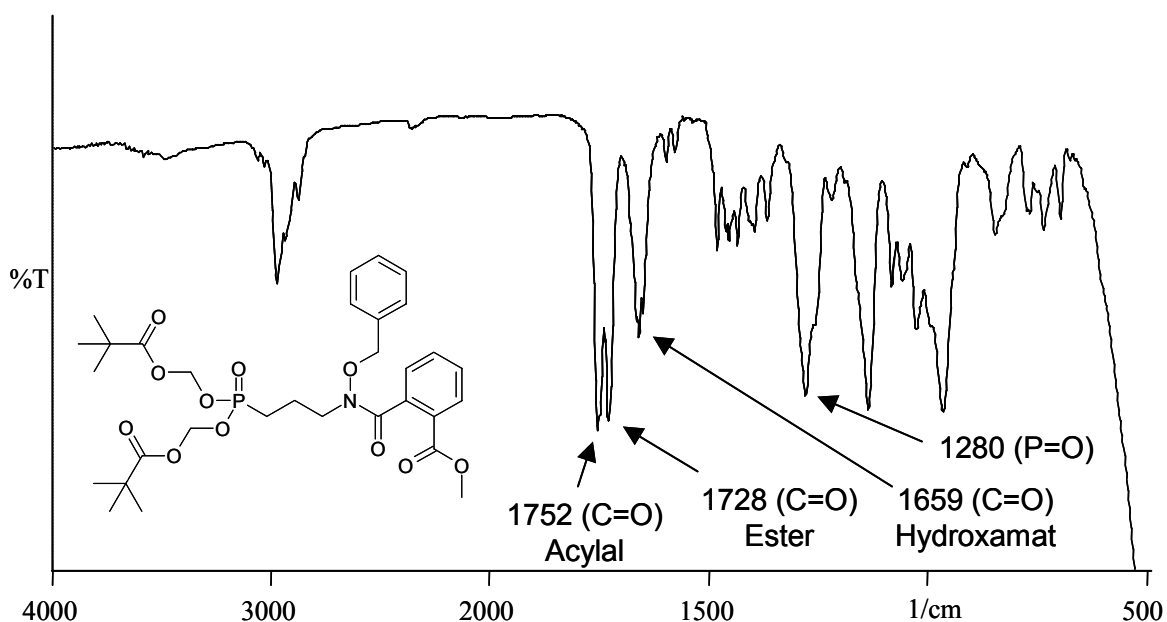
**Tab. 3-4:** Endverbindungen mit Acylal-geschützter Phosphonsäuregruppe **11**

<b>11</b>	R	<b>11</b>	R
<b>a</b>		<b>f</b>	
<b>b</b>		<b>g</b>	
<b>c</b>		<b>h</b>	
<b>d</b>		<b>i</b>	
<b>e</b>			

## 3.4.7 Analytik der Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylale

Die Acylal-Gruppen weisen im IR-Spektrum eine starke Bande bei  $1752\text{ cm}^{-1}$  auf. Verbindung **10e** zeigt zusätzlich zur Hydroxamat-Bande bei  $1659\text{ cm}^{-1}$  eine Absorption bei  $1728\text{ cm}^{-1}$  für die Ester-Funktion (Abb. 3-7).

**Abb. 3-7:** IR- Spektrum von **10e** (Film)



Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum fällt insbesondere das Signal für die Methylengruppen der Formaldehyd-Äquivalente auf, welches ein doppeltes AB-System darstellt (Abb. 3-8 und 3-9). Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist aufgrund der C-P-Kopplung für die Kohlenstoffatome dieser Methylengruppen sowie der Kohlenstoffatome der Propylkette jeweils ein Dublett zu beobachten. Besonders auffällig ist dies bei dem Signal vom  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Propylkette, mit der hohen  $^1J$ -Kopplungskonstanten von ca. 140 Hz (Abb. 3-10).

Abb. 3-8:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **10f** in  $\text{DMSO-}d_6$

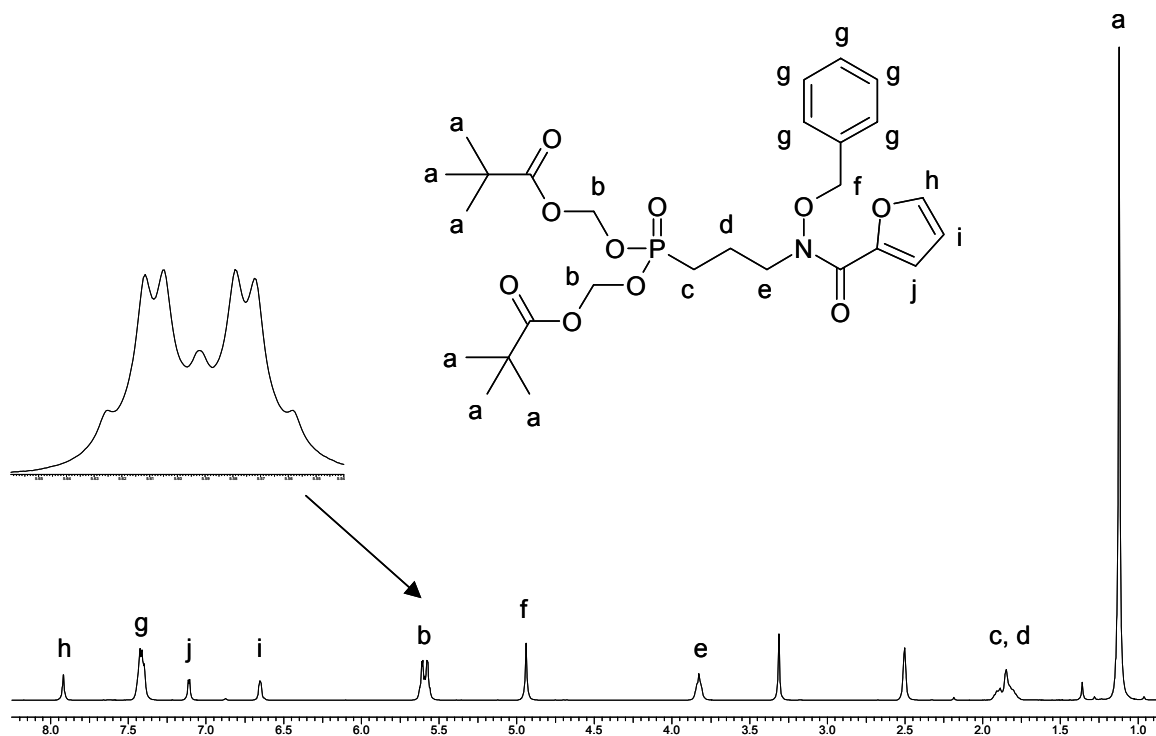
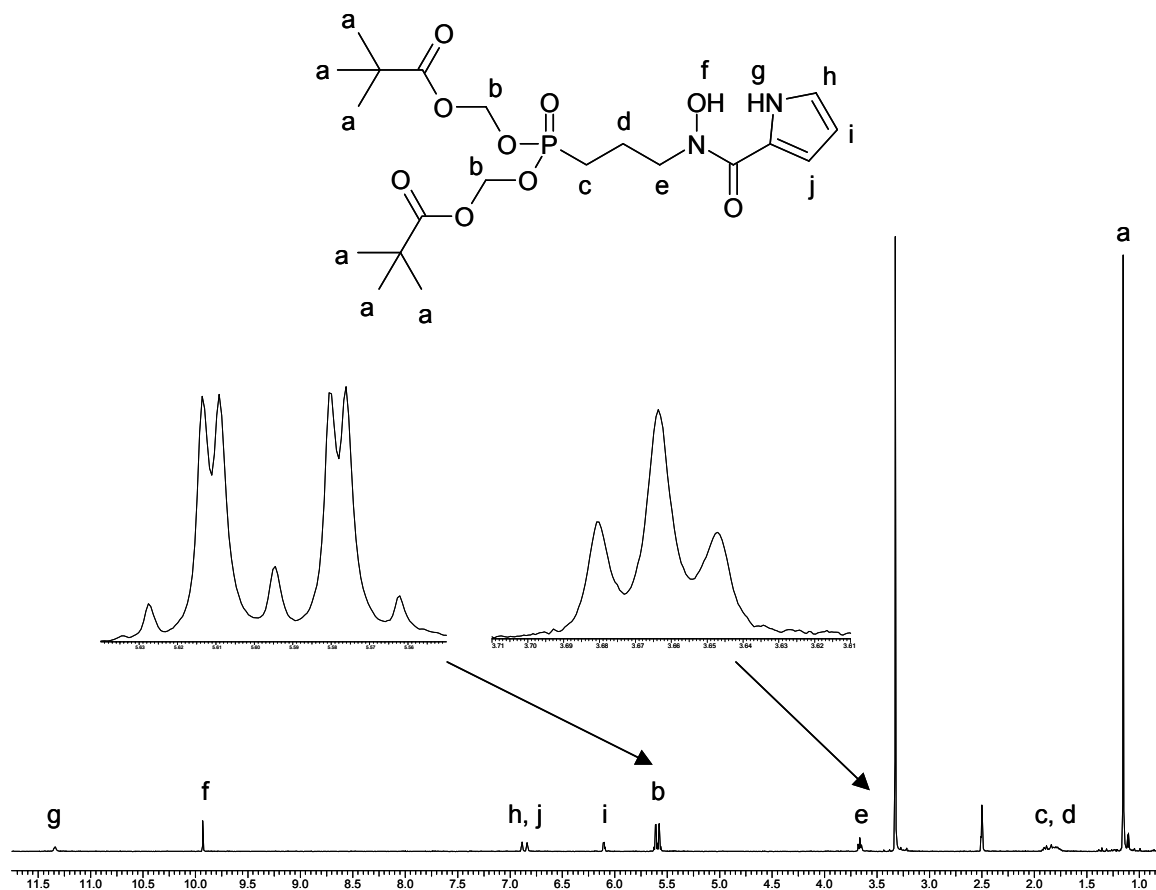
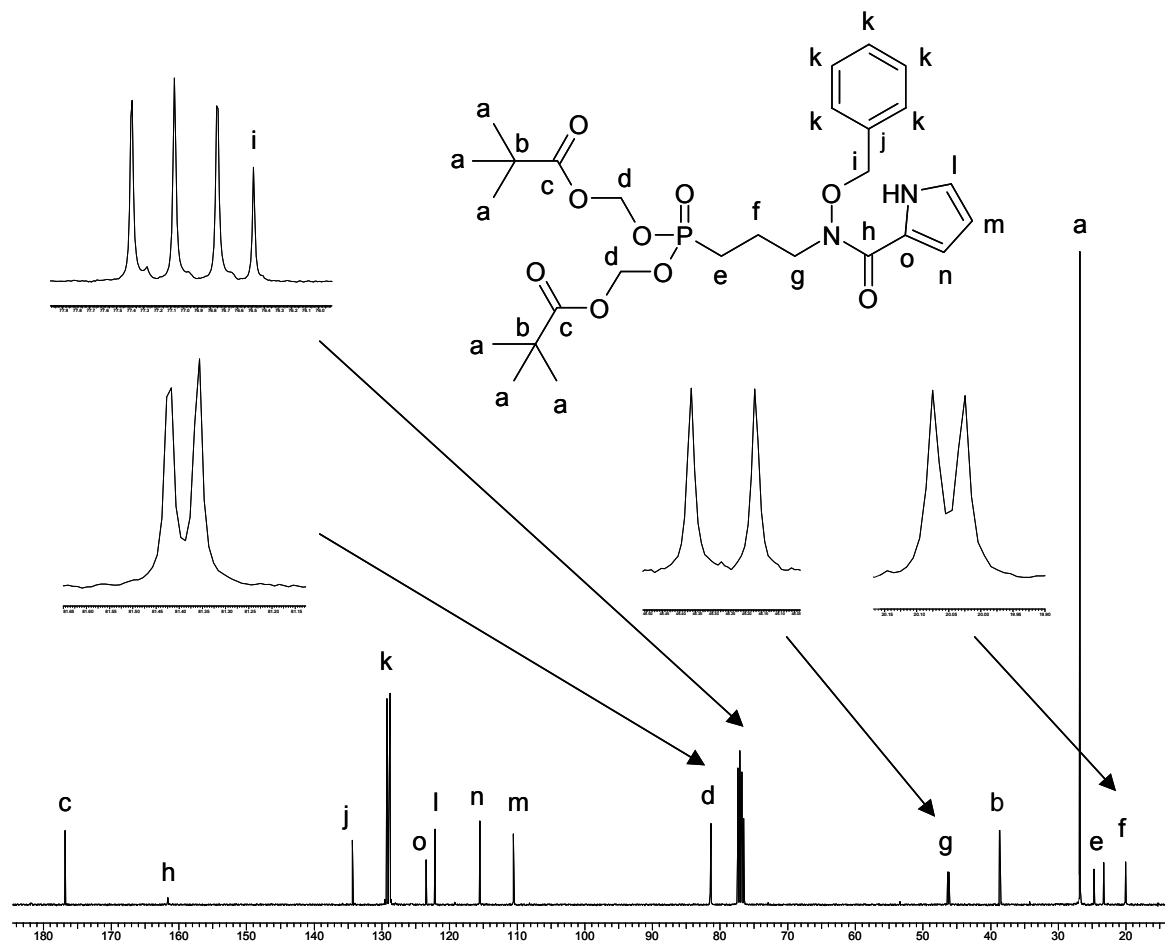


Abb. 3-9:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **11g** in  $\text{DMSO-}d_6$



**Abb. 3-10:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **10g** in  $\text{CDCl}_3$ 

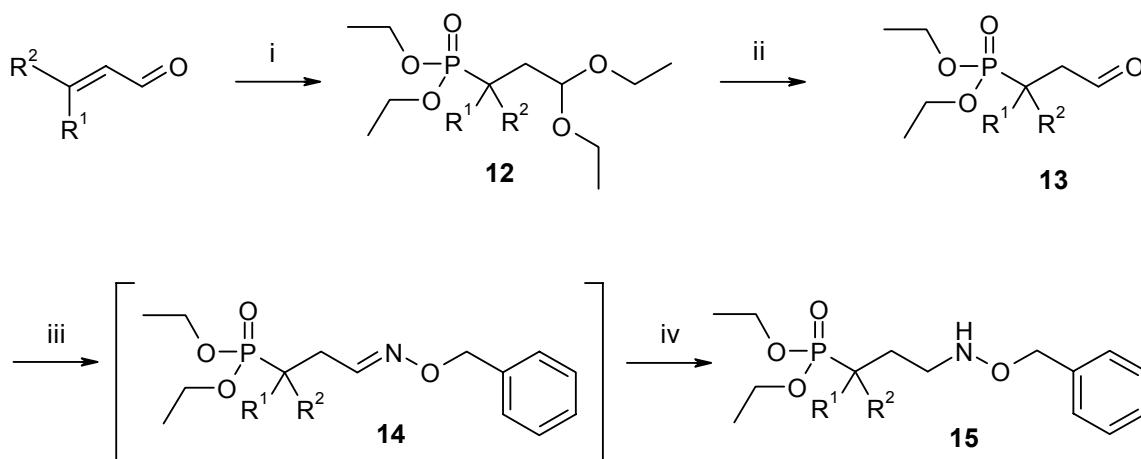
### 3.5 Strukturvariationen in der Propyl-Kette

#### 3.5.1 Substitution in der $\alpha$ -Position

##### 3.5.1.1 Einführung verschiedener Alkylgruppen in die $\alpha$ -Position

Die Michael-Addition von TEP an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde stellt den ersten Syntheseschritt zur Gewinnung von 3-Oxo-propyl-phosphonsäurediethylestern dar. In Anlehnung daran wurde eine Synthesesequenz zur Darstellung von  $\alpha$ -alkylsubstituierten Benzyloxy-amino-propyl-phosphonsäurediethylestern **15** entwickelt. Die bei Reaktion von Triethylphosphit mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden entstehenden Diethylacetale **12** werden in einem Gemisch aus Aceton und verdünnter Salzsäure hydrolysiert. Die entstehende Aldehyde **13** werden nach Destillation aus Stabilitätsgründen direkt zu den Oximen **14** umgesetzt, welche mit Natriumcyanoborhydrid in MeOH/HCl zu den  $\alpha$ -substituierten Hydroxylaminen **15** reduziert werden (Schema 3-10).

#### Schema 3-10:



i: TEP, EtOH,  $\Delta$ ; ii: Aceton, H<sub>2</sub>O, HCl; iii: O-Benzyl-hydroxylamin, MeOH; iv: NaCNBH<sub>3</sub>, HCl, MeOH

**Tab. 3-5:**  $\alpha$ -Alkylsubstituierte 3-(Benzyloxy-amino)-propyl-phosphonsäure-diethylester **15**

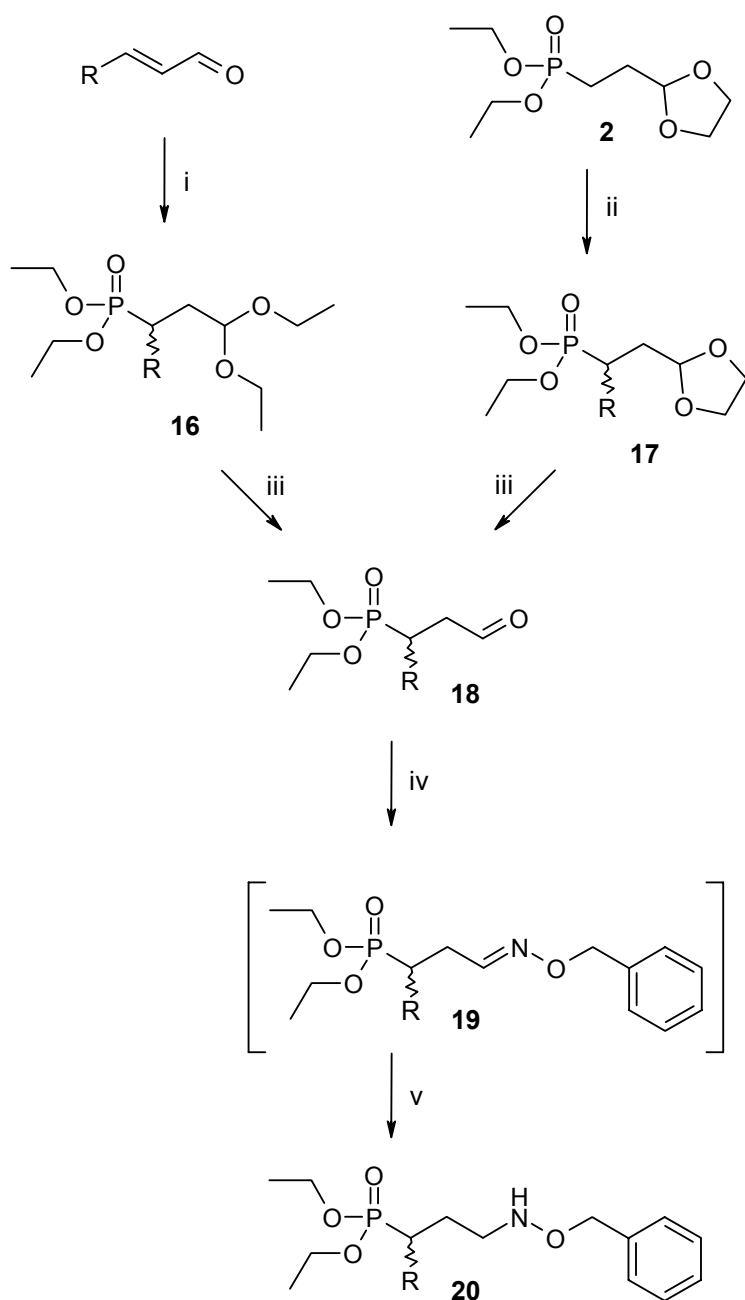
<b>15</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>d</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

3.5.1.2 Einführung von Aryl- bzw. Arylalkyl-Gruppen in die  $\alpha$ -Position

Für die Einführung eines Phenyl- bzw. 2-Furyl-Restes konnte aufgrund der Verfügbarkeit der entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen die gleiche Synthesesequenz wie für die  $\alpha$ -Alkyl-Derivate durchgeführt werden. Zur Gewinnung von Benzyl- und Phenethyl-Abwandlungen musste eine neue Darstellungsmethode entwickelt werden.

Phosphonsäureester sind in  $\alpha$ -Stellung CH-acid und können mit entsprechend starken Basen deprotoniert werden. Dies eröffnet die Möglichkeit, eine nucleophile Substitution, z. B. mit Alkylhalogeniden, an dieser Stelle durchzuführen. Als Edukt wurde der (2-[1,3]Dioxolan-2-yl)-ethyl-phosphonsäurediethylester **2** verwendet. Nach Deprotonierung mit n-Butyllithium<sup>[133]</sup> wurde das entstehende Carbanion mit Benzylbromid bzw. Phenethylbromid umgesetzt. Danach wurden die Dioxolane **17** wie zuvor beschrieben hydrolysiert und nach der Oximbildung zu den Hydroxylaminen **20** reduziert (Schema 3-11).

## Schema 3-11:



i: TEP, EtOH,  $\Delta$ ; ii: n-BuLi, RX, Toluol, -78 °C; iii: Aceton, H<sub>2</sub>O, HCl;  
iv: O-Benzyl-hydroxylamin, MeOH; v: NaCNBH<sub>3</sub>, HCl, MeOH

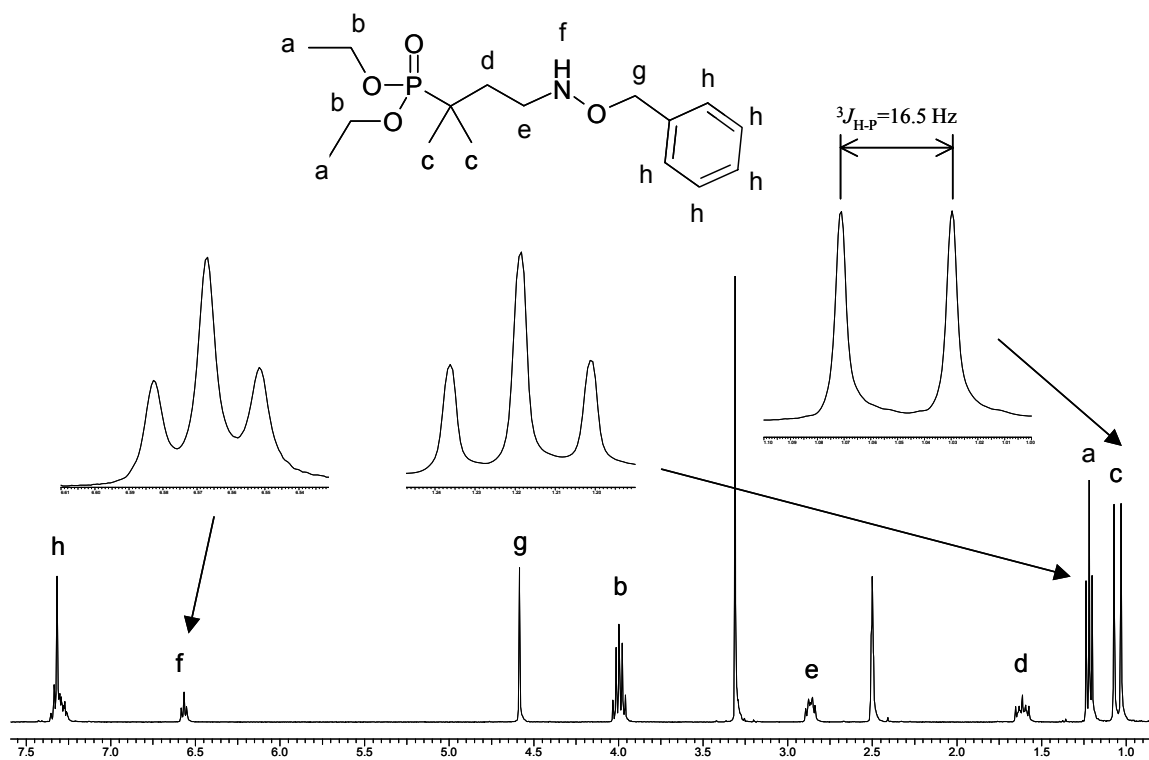


**Tab. 3-6:**  $\alpha$ -Aryl-/Arylalkyl-substituierte 3-(Benzyloxy-amino)-propylphosphonsäurediethylester **20**

<b>20</b>	R
<b>a</b>	Phenyl
<b>b</b>	2-Furyl
<b>c</b>	Benzyl
<b>d</b>	Phenethyl

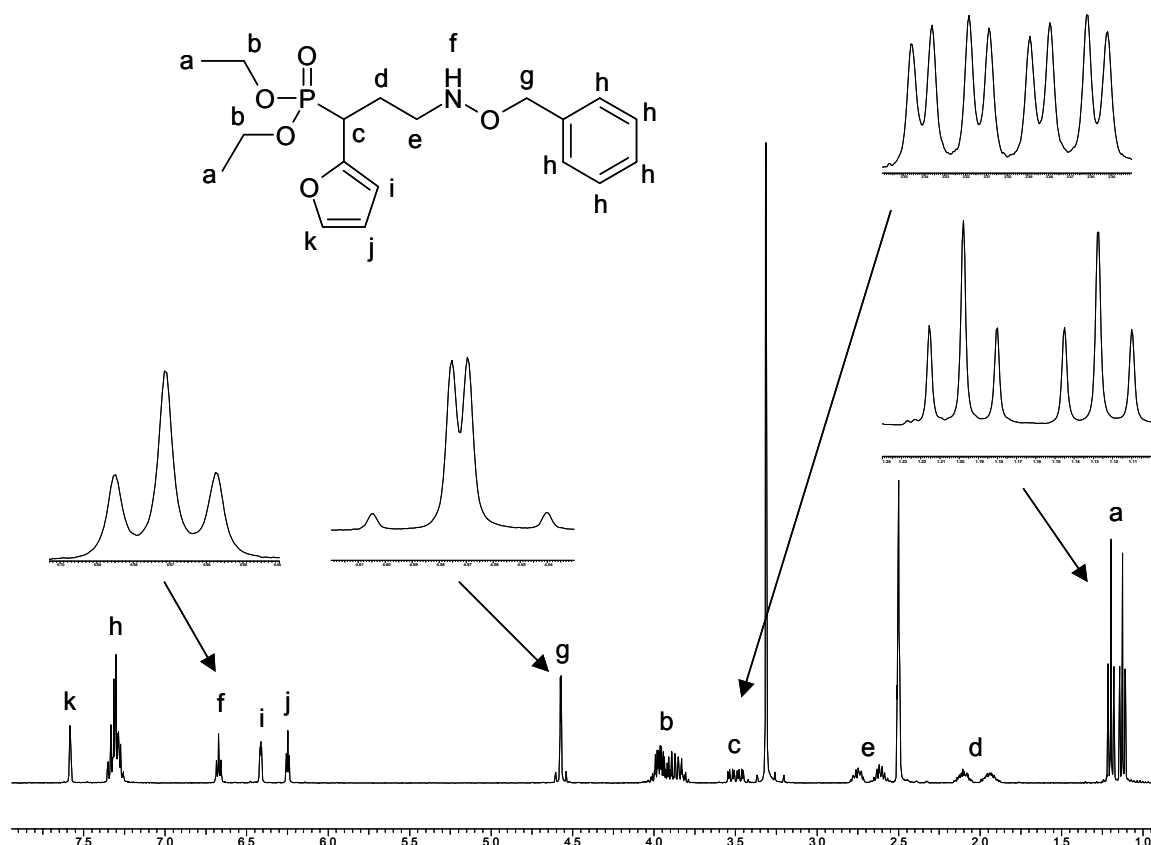
3.5.1.3 Analytik der  $\alpha$ -substituierten Hydroxylamine

Durch die Kopplung mit dem Phosphor weisen die NMR-Spektren einige charakteristische Signale auf. So zeigt beispielsweise das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15e** für die beiden Methylgruppen in  $\alpha$ -Position der Kette nicht wie üblich ein Singulett, sondern ein Dublett mit einer  $^3J_{\text{H-P}}$ -Kopplungskonstanten von 16.5 Hz (Abb 3-11).

**Abb. 3-11:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15e** in  $\text{DMSO-}d_6$ 

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Hydroxylamine mit  $\alpha$ -Phenyl- bzw. 2-Furyl-Substitution spaltet das Signal für das  $\alpha$ -Methin-Proton durch die Kopplung mit dem Phosphor zu einem doppeltem Dublett vom Dublett auf (Abb. 3-12).

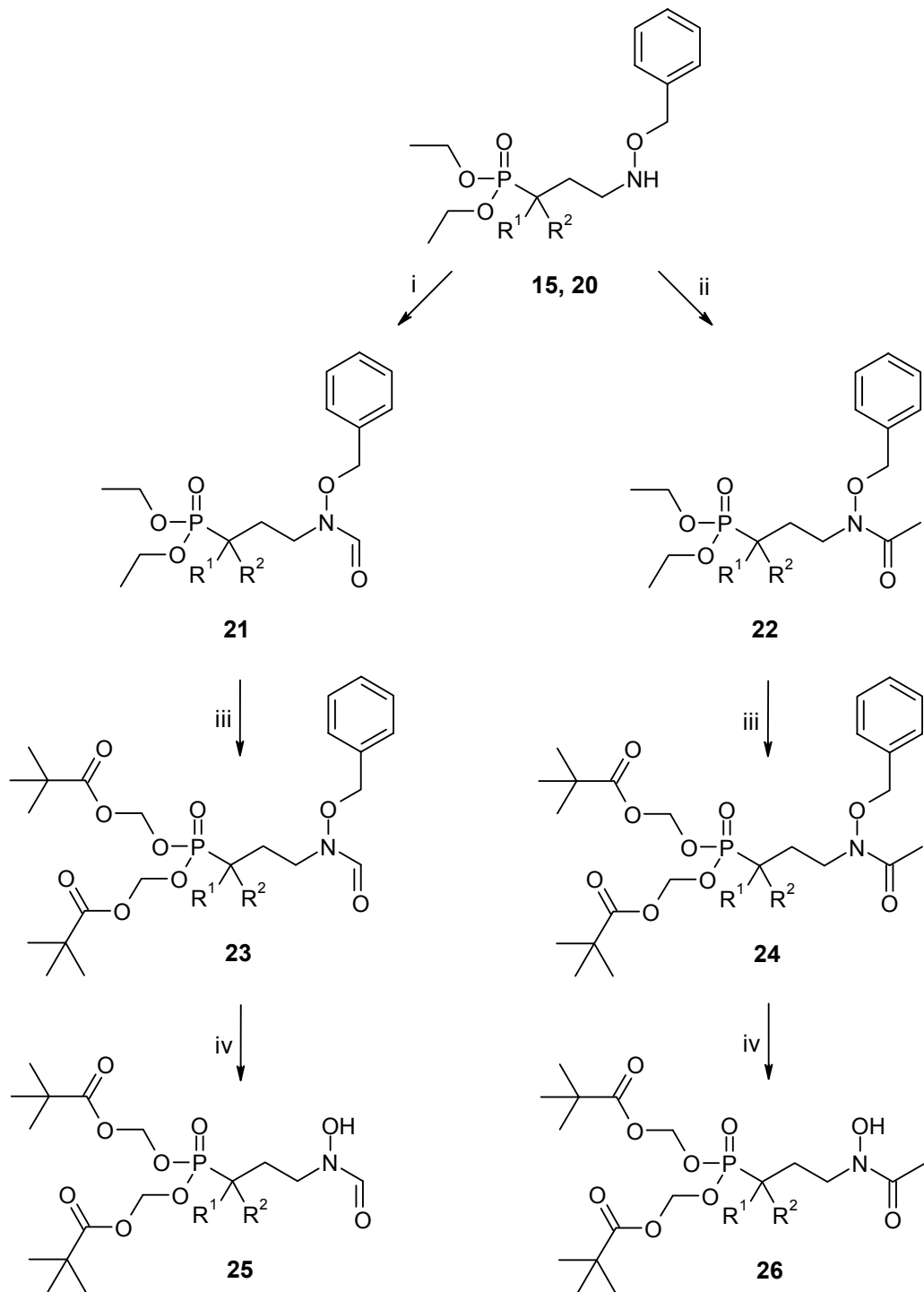
**Abb. 3-12:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **20b** in  $\text{DMSO-}d_6$



#### 3.5.1.4 Synthese $\alpha$ -substituierter Fosmidomycin-/FR900098-Derivate

Aus den Hydroxylaminen **15** und **20** lassen sich auf einfache Weise die entsprechenden verzweigten Fosmidomycin- bzw. FR900098-Analoga gewinnen. Die Acetylierungen wurden mit Acetanhydrid, die Formylierungen mit Ameisensäure/Acetanhydrid<sup>[104]</sup> durchgeführt. Im Anschluss daran wurden die Acylale gebildet und die Benzylgruppen abgespalten (Schema 3-12).

**Schema 3-12:**

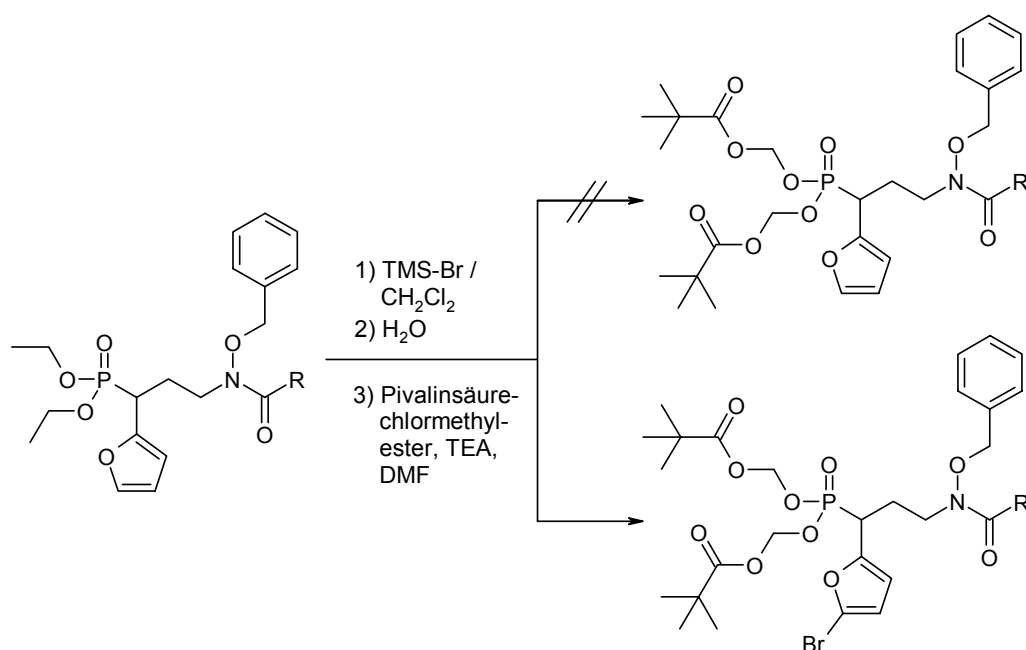


i: HOOCH, Ac<sub>2</sub>O; ii: Ac<sub>2</sub>O, THF; iii: 1) TMS-Br, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) THF, H<sub>2</sub>O; 3) Pivalinsäurechlormethylester, TEA, DMF; iv: H<sub>2</sub> / Pd-C

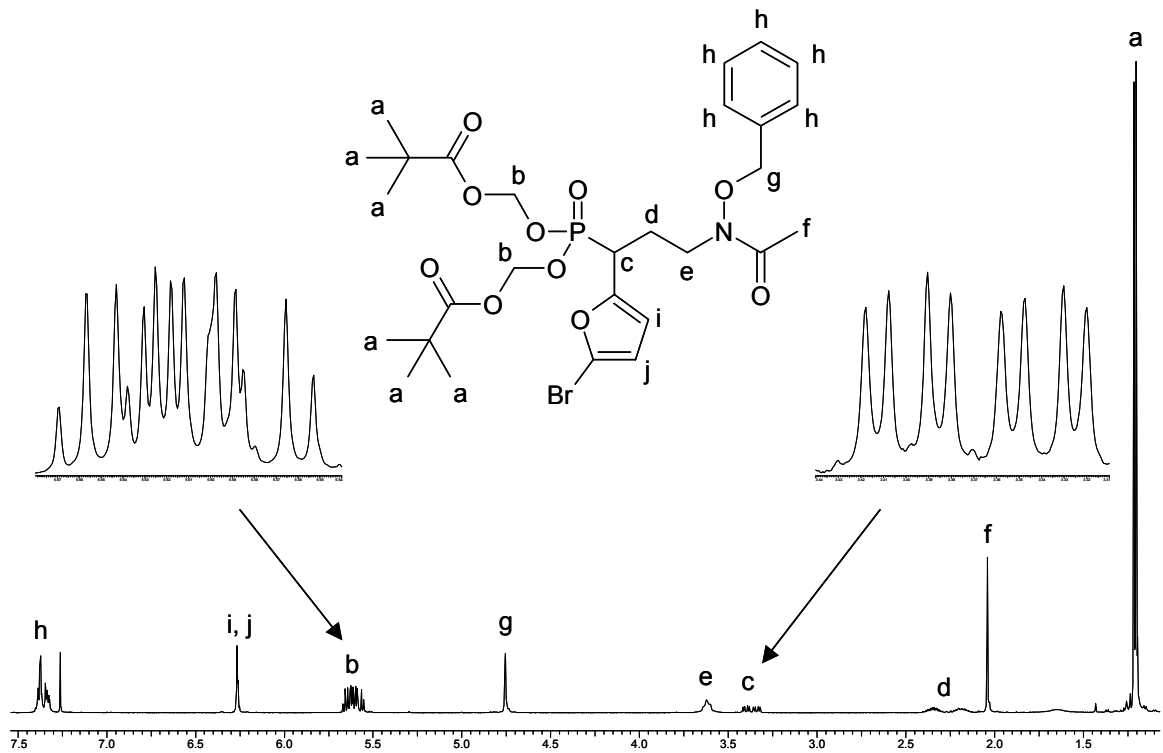
**Tab. 3-7:**  $\alpha$ -Aryl-/Arylalkyl-substituierte Fosmidomycin-/FR900098-Derivate **25, 26**

25, 26	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>d</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>f</b>	Phenyl	H
<b>g</b>	2-Furyl	H
<b>h</b>	Benzyl	H
<b>i</b>	Phenethyl	H

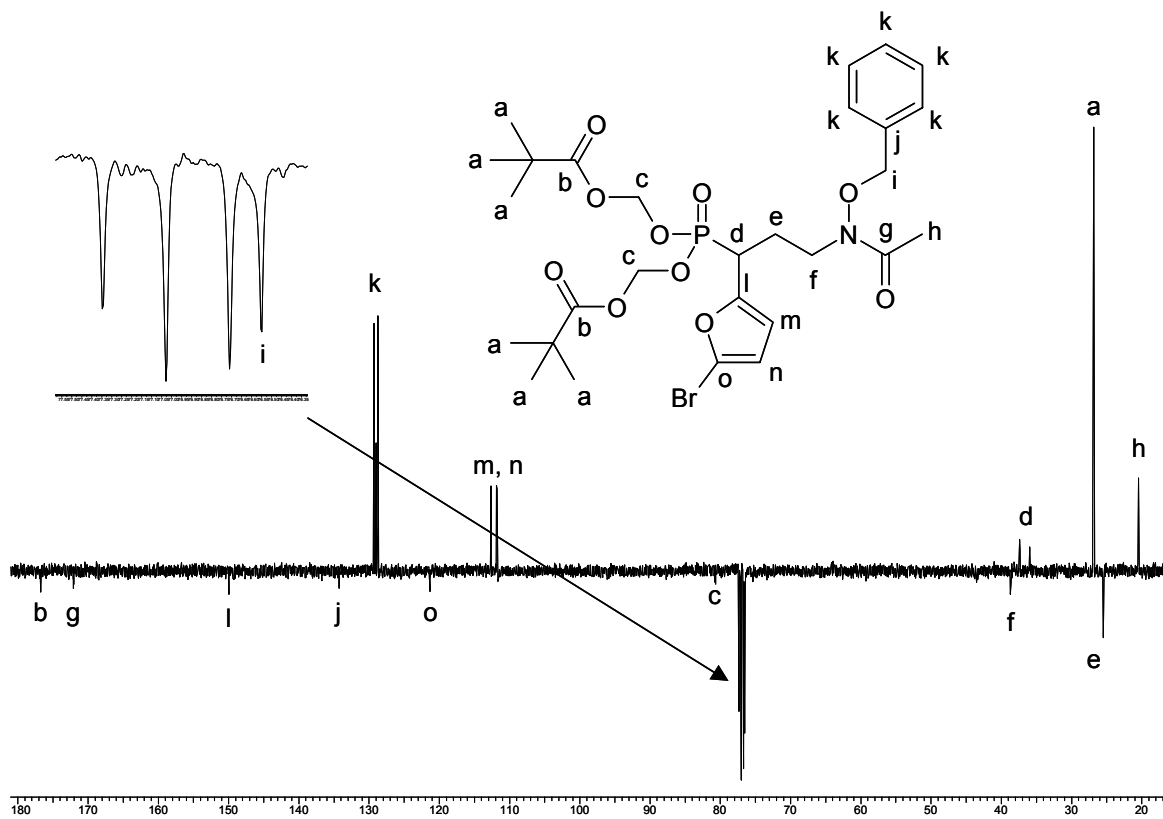
Bei der Synthese der entsprechenden  $\alpha$ -Furyl-Derivate zeigte sich, dass bei der Spaltung des Phosphonsäureesters mit Trimethylsilylbromid zusätzlich eine Bromierung des Furan-Ringes stattfindet (Schema 3-13), was im Massenspektrum sowie mit den NMR-Spektren nachgewiesen werden konnte (Abb. 3-13 und 3-14). Die daraus erhaltenen Acylale sind instabile Verbindungen, die sich bei Raumtemperatur zersetzen. Eine Isolierung der jeweiligen Endprodukte war nicht möglich.

**Schema 3-13:**

**Abb. 3-13:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24g** in  $\text{CDCl}_3$



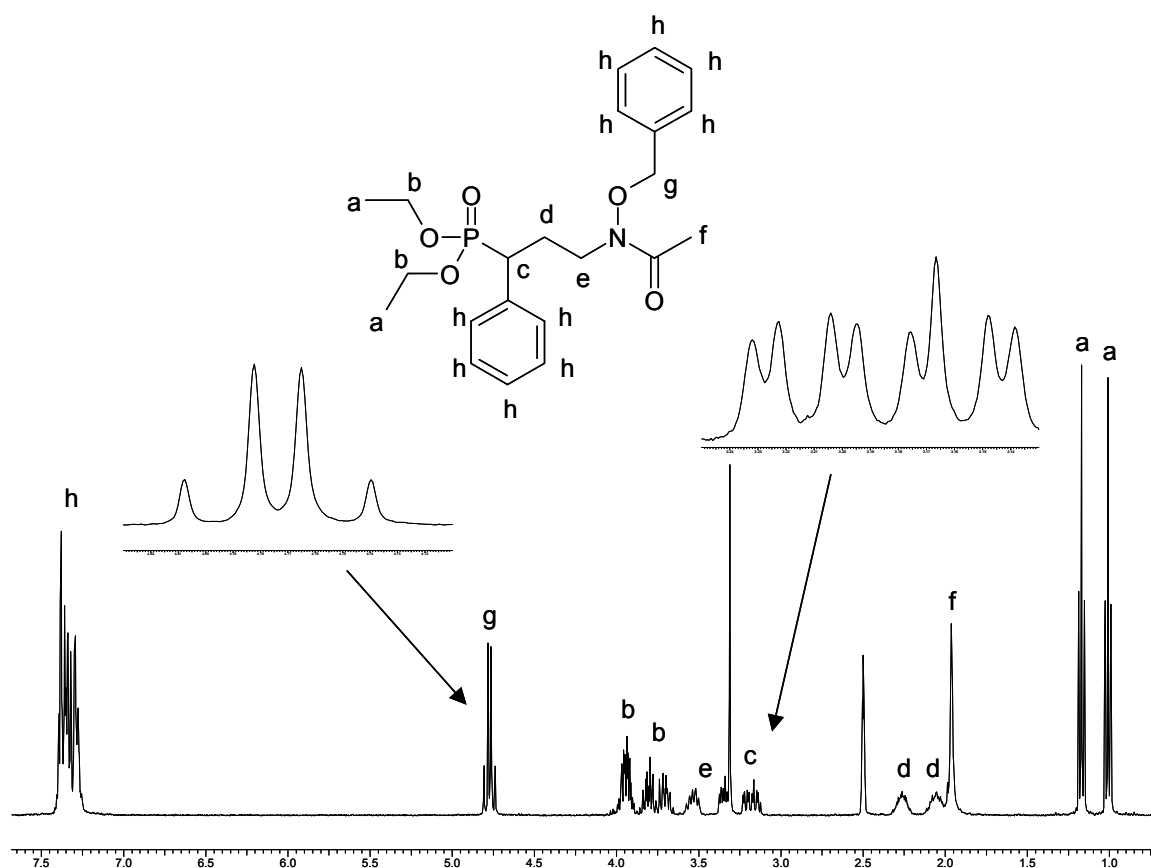
**Abb. 3-14:**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **24g** in  $\text{CDCl}_3$



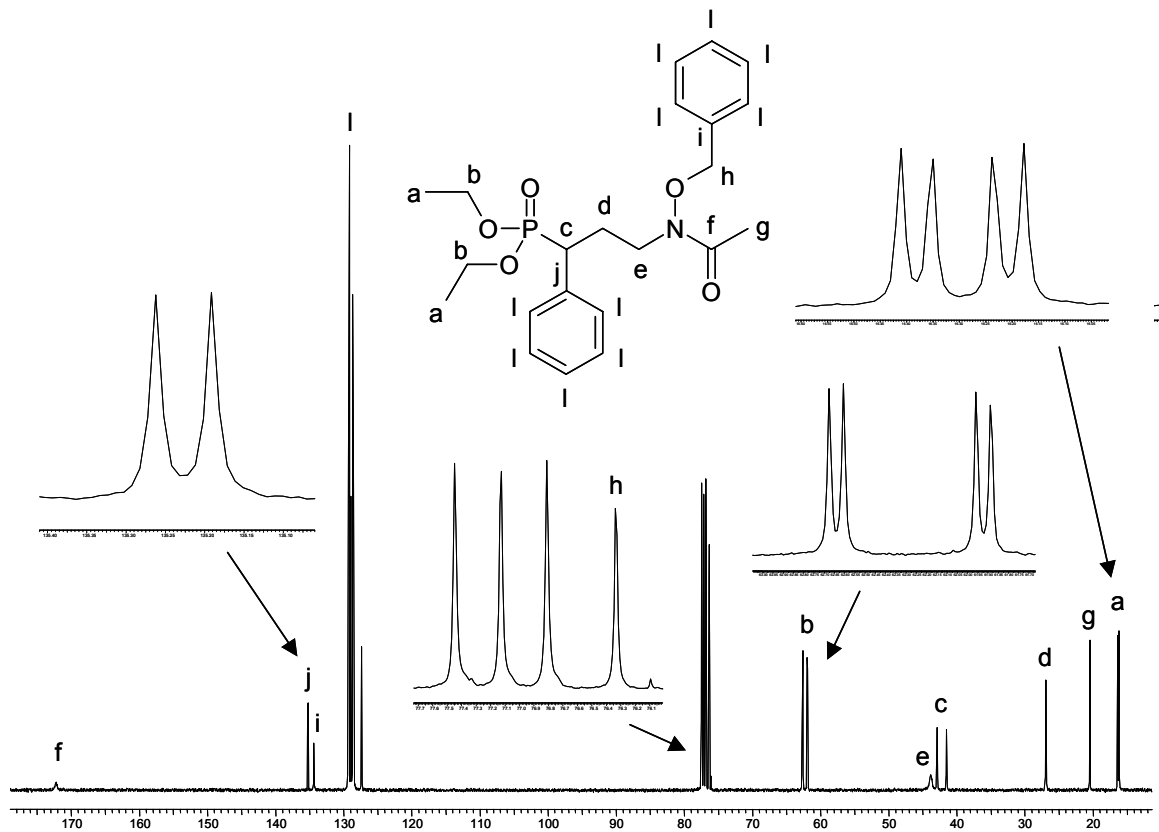
3.5.1.5 Analytik der  $\alpha$ -Phenyl-substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate

Die NMR-Spektren der Verbindungen mit  $\alpha$ -Phenyl-Substitution weisen einige Besonderheiten auf. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum haben die beiden Methyl- sowie Methylengruppen des Phosphonsäureesters unterschiedliche chemische Verschiebungen (Abb. 3-15). Dies ist vermutlich auf den Anisotropie-Effekt des Phenyl-Kerns zurückzuführen, in dessen Einflussbereich eine der beiden Ester-Gruppen zu liegen scheint. Bestätigt wird dies durch die Tatsache, dass im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 3-16) das gleiche Phänomen auftritt. Bei den entsprechenden Acylalalen sind von diesem Effekt die Methylengruppen des Formaldehyd-Äquivalents sowie die Methylgruppen und der quartäre Kohlenstoff des Pivalinsäurerestes betroffen (Abb. 3-17).

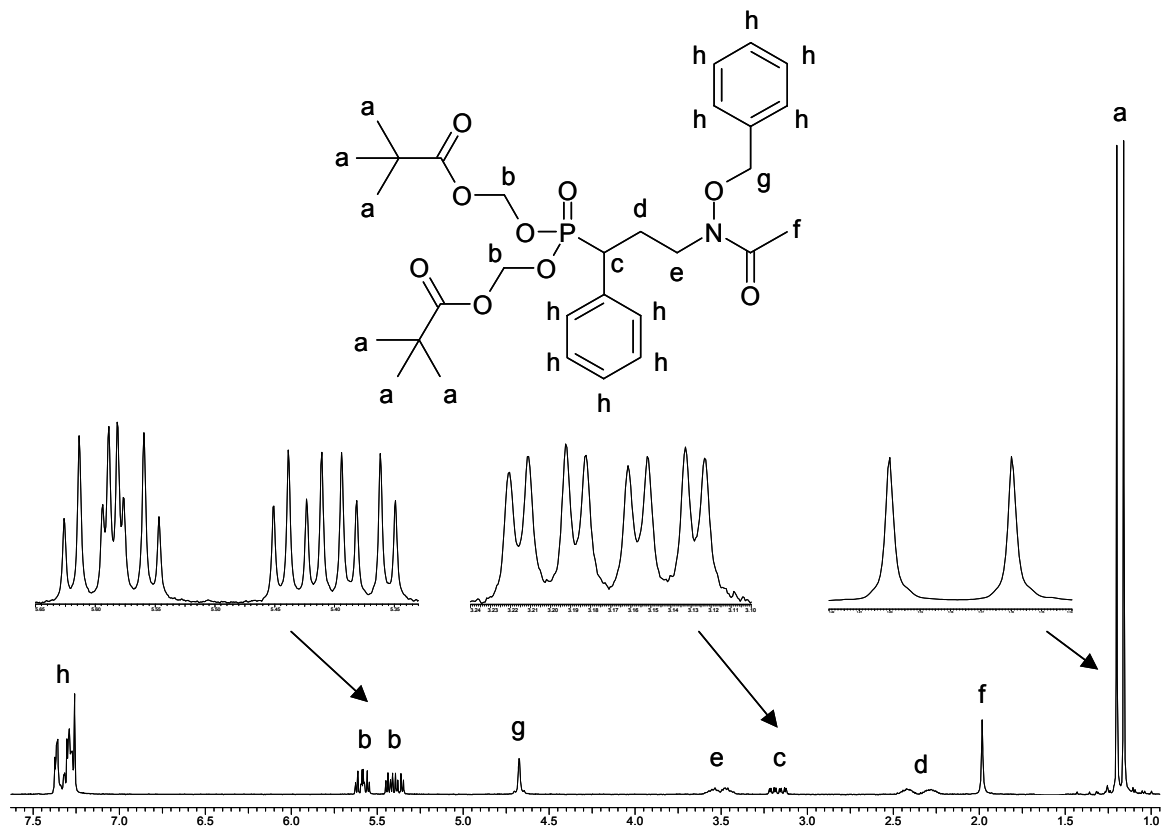
**Abb. 3-15:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **22f** in  $\text{DMSO-}d_6$



**Abb. 3-16:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **22f** in  $\text{CDCl}_3$

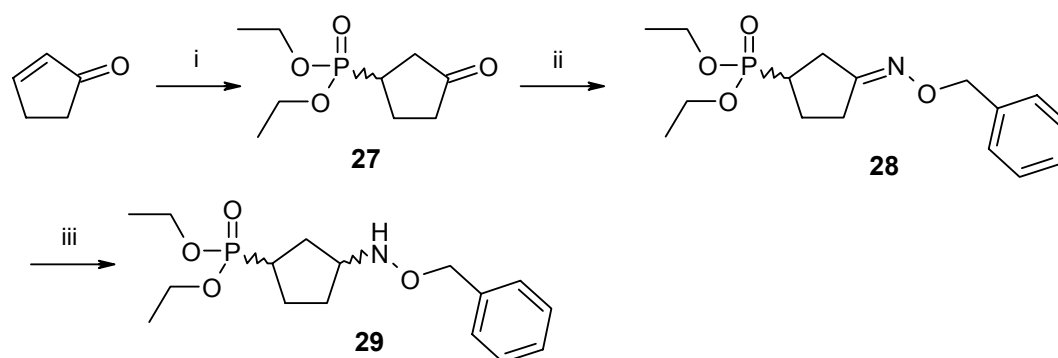


**Abb. 3-17:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **24f** in  $\text{CDCl}_3$



3.5.2 Rigidisierung der Propylkette

In dieser Arbeit wurde die C3-Kette durch ein Cyclopentyl-Strukturelement ersetzt. Die Synthese eines geeigneten Eduktes beginnt in Analogie zu den  $\alpha$ -verzweigten Derivaten mit einer Michael-Addition von Triethylphosphit an Cyclopent-2-en-on. Im Gegensatz zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden ließ sich das Cyclopent-2-en-on in guten Ausbeuten in Eisessig<sup>[134]</sup> statt Ethanol umsetzen. Der Vorteil ist, dass man direkt den 3-Oxo-cyclopentyl-phosphonsäurediethylester **27** erhält. Anschließend erfolgte Oximbildung mit *O*-Benzyl-hydroxylamin und Reduktion zum Hydroxylamin **29** (Schema 3-14).

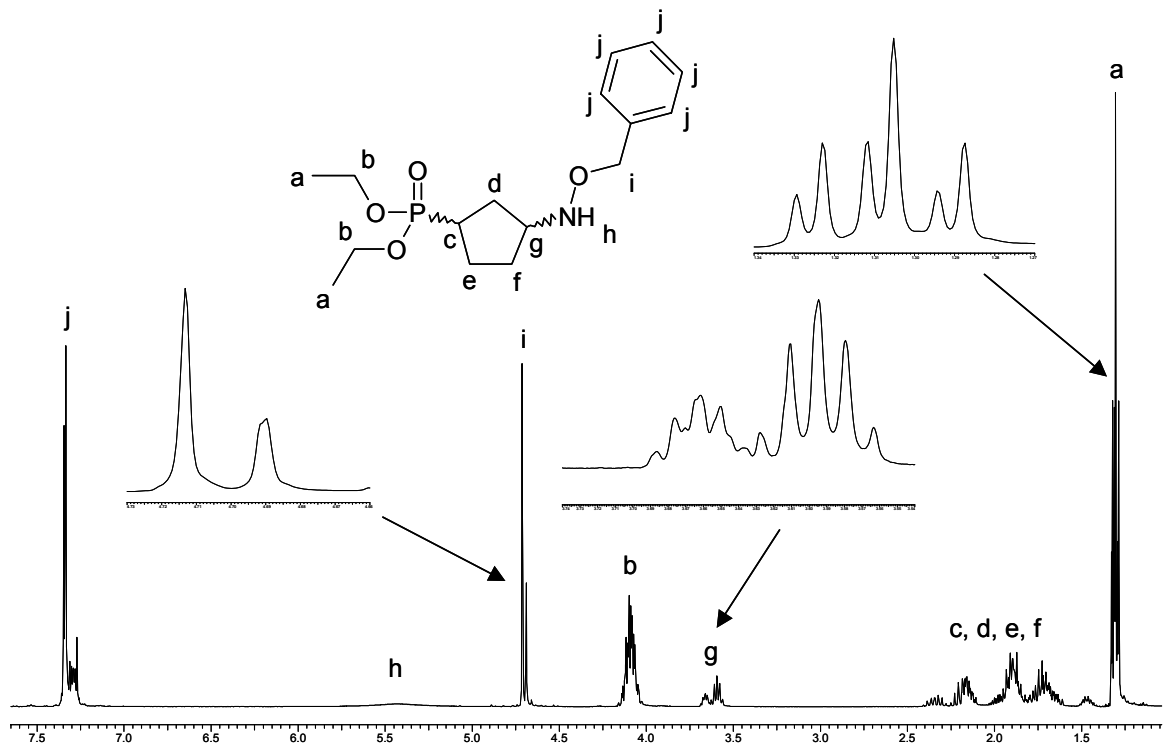
**Schema 3-14:**

i: TEP, HOAc,  $\Delta$ ; ii: *O*-Benzyl-hydroxylamin, MeOH; iii: NaCNBH<sub>3</sub>, HCl, MeOH

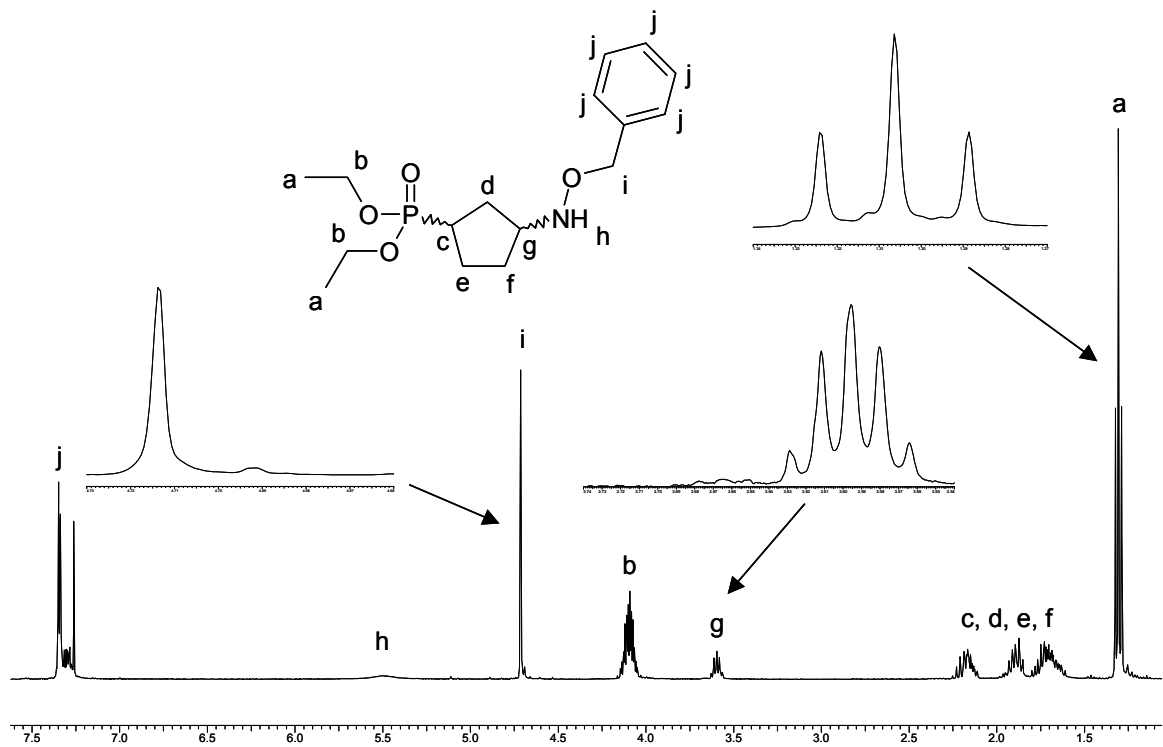
Das Hydroxylamin **29** stellt ein Diastereomergemisch dar. Auf der DC-Platte konnte auch nach mehrfacher Entwicklung keine Trennung erreicht werden. Durch Flash-Chromatographie ließ sich auf dieser Stufe ebenfalls praktisch keine Diastereomertrennung erzielen. Bezogen auf die Gesamtmasse der zu trennenden Menge konnten nur 2% eines reinen Diastereomerenpaares erhalten werden (siehe Abb. 3-18 bis 3-21).

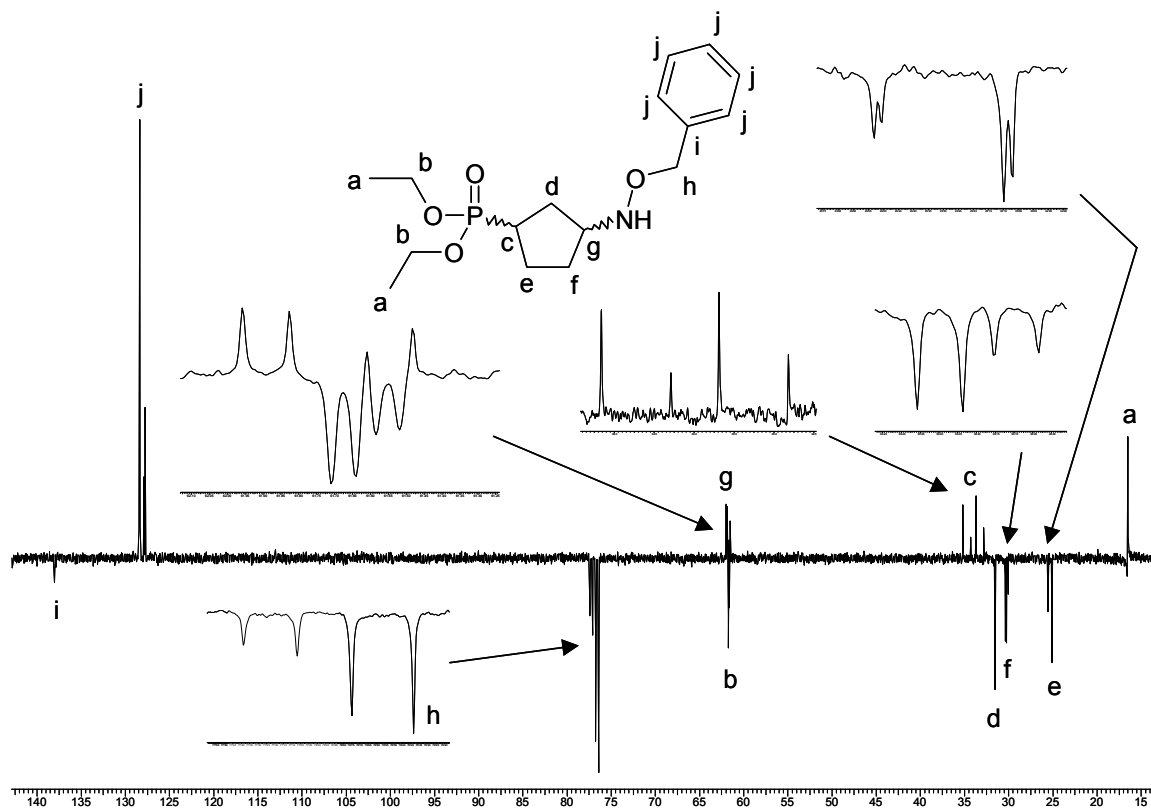
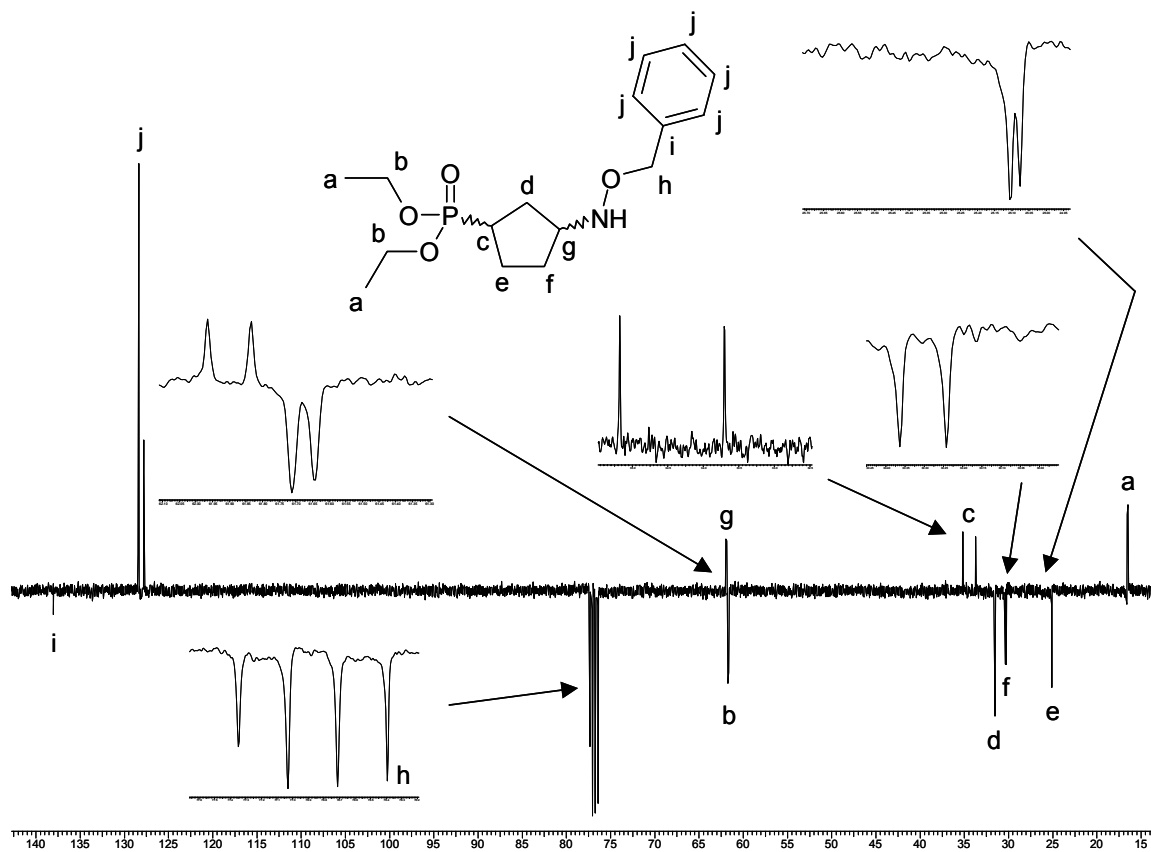


**Abb. 3-18:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **29** - Diastereomergemisch in  $\text{CDCl}_3$

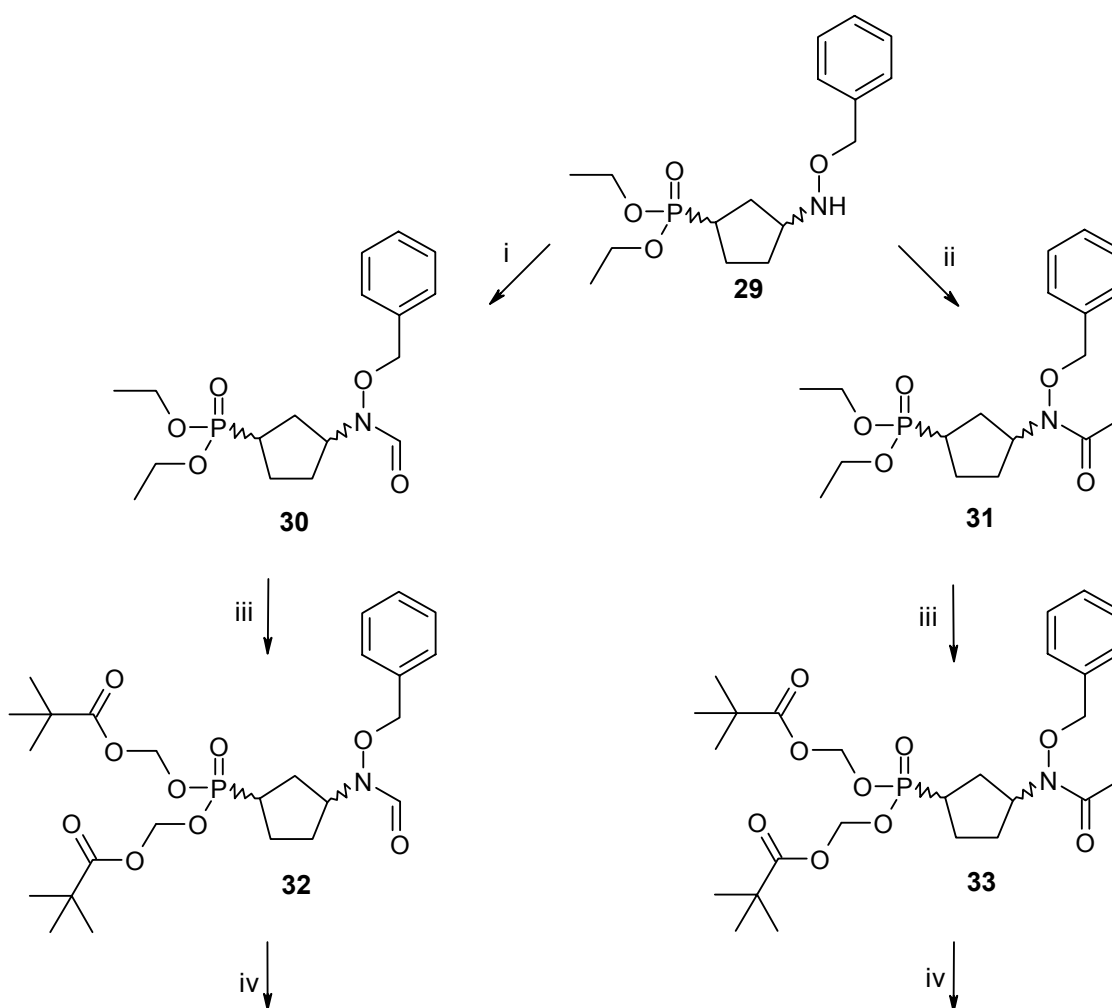


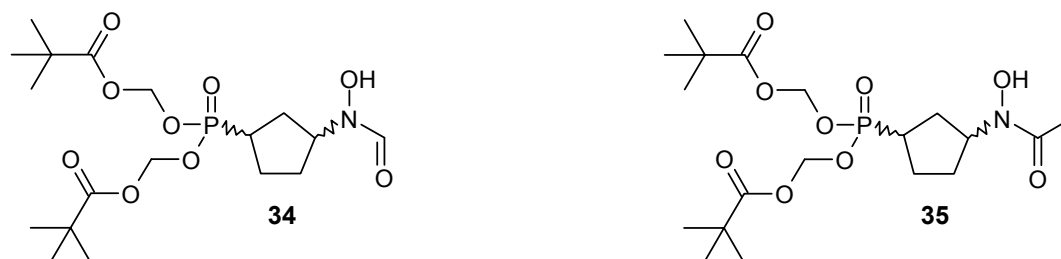
**Abb. 3-19:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **29** - Diastereomerenpaar 1 in  $\text{CDCl}_3$



**Abb. 3-20:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **29** - Diastereomerengemisch in  $\text{CDCl}_3$ **Abb. 3-21:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **29** - Diastereomerenpaar 1 in  $\text{CDCl}_3$ 

Aus dem Hydroxylamin **29** wurde wie bei den  $\alpha$ -Alkyl-Derivaten das Acetyl- und Formyl-Derivat hergestellt. Die entsprechenden Hydroxamate **30** und **31** fielen als Diastereomere an, die sich ebenso wie **29** durch Flash-Chromatographie praktisch nicht trennen ließen. Nach der Phosphonsäureesterspaltung und anschließender Acylal-Synthese stellte sich jedoch heraus, dass bei den Verbindungen **32** und **33** auf der DC-Platte nach mehrfacher Entwicklung eine Trennung der Diastereomerenpaare möglich ist. Eine daraufhin durchgeführte Flash-Chromatographie war ebenfalls erfolgreich. Bezogen auf die Gesamtmasse der eingesetzten Verbindung konnten 60% reine Diastereomerenpaare **32a**, **32b** und **33a**, **33b** gewonnen werden, die restlichen 40 % fielen als Gemisch aus beiden an. Nach Freisetzung der Hydroxamsäuren wurden jeweils 2 Diastereomerenpaare **34a**, **34b** und **35a**, **35b** als Endverbindungen erhalten (Schema 3-15).

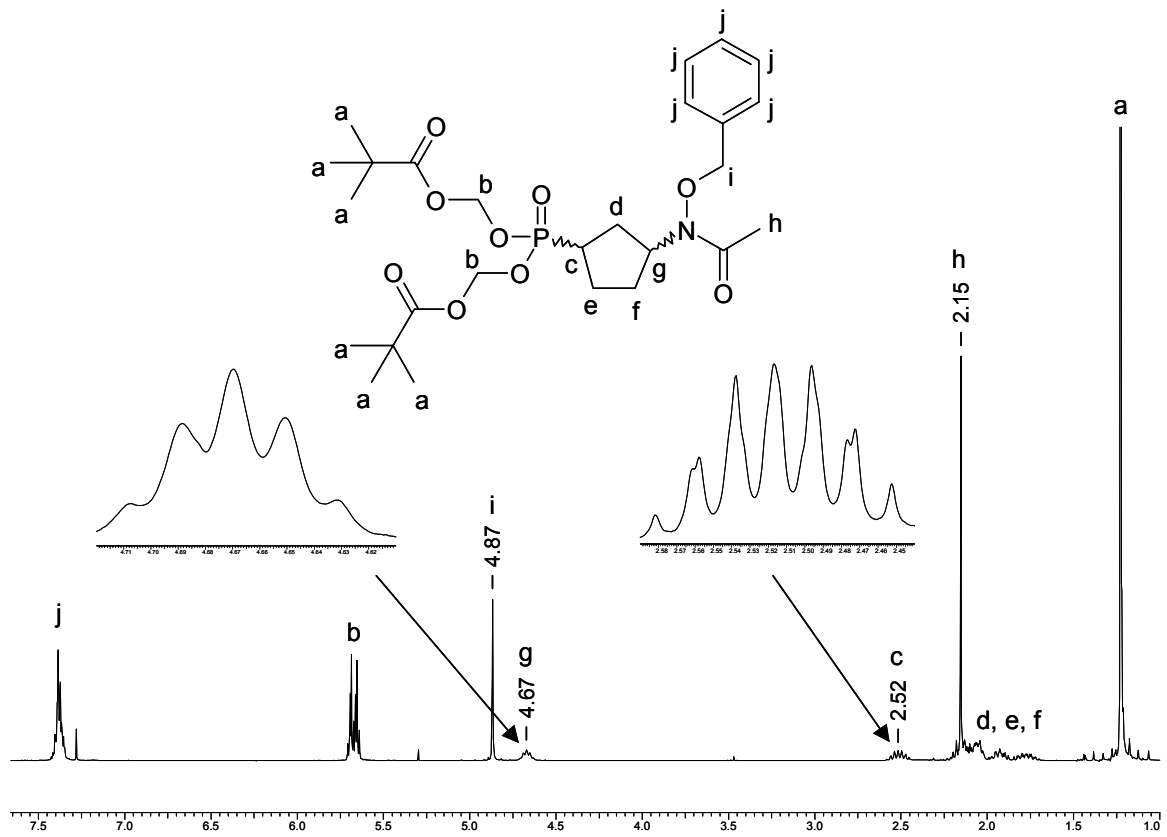
**Schema 3-15:**



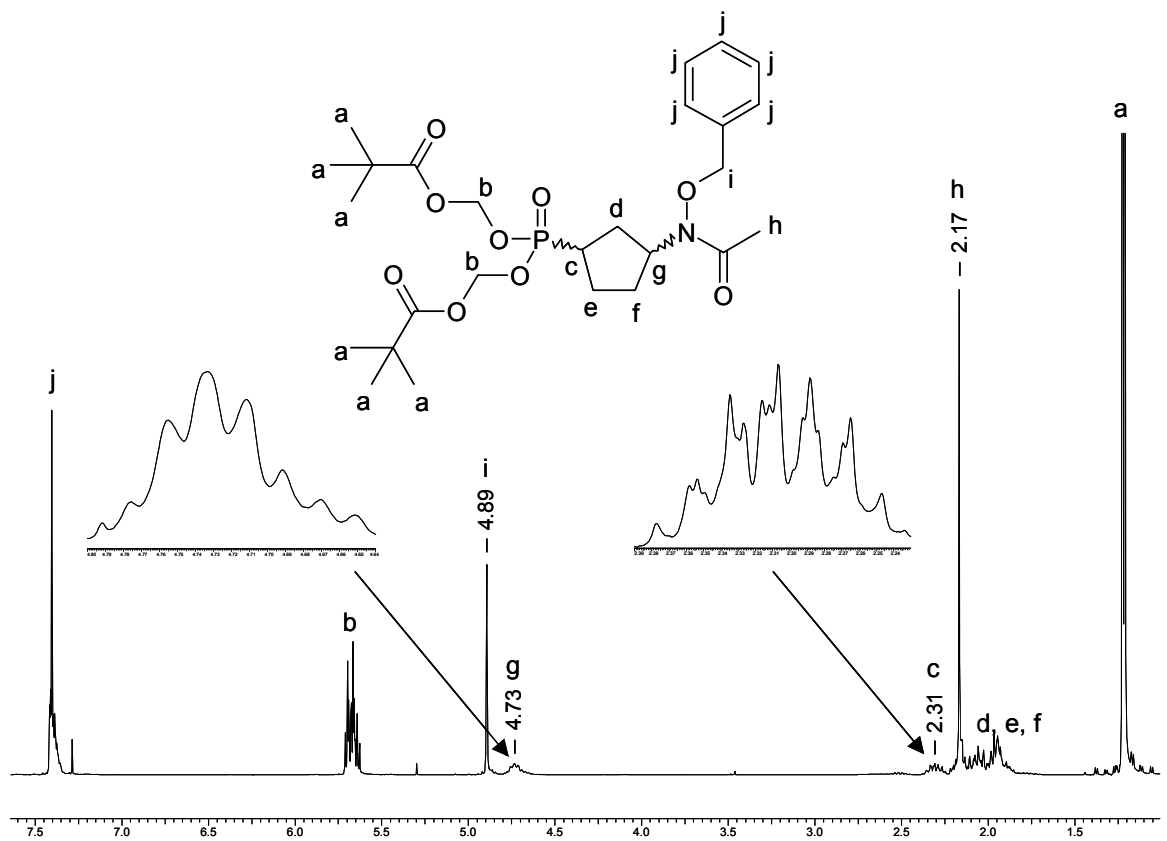
i:  $\text{HOOCH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; ii:  $\text{Ac}_2\text{O}$ , THF; iii: 1)  $\text{TMS-Br}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2) THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 3) Pivalinsäurechlormethylester, TEA, DMF; iv:  $\text{H}_2$  / Pd-C

Die Zuordnung der Isomere mit *cis*- bzw. *trans*-ständigen Substituenten am Cyclopentan-Ring wird am Beispiel der Verbindungen **33a** und **33b** erklärt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man, dass einige Protonen unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen, unter anderem die Methin-Protonen sowohl neben dem Stickstoff- wie auch neben dem Phosphor-Atom (Abb. 3-22 und 3-23). Die Zuordnung dieser Signale zur Molekülstruktur erfolgte mit Hilfe der  $\text{C,H-COSY}$ -Spektren (Abb. 3-24 und 3-25), aus welchen die Zuordnung der jeweiligen Protonen zu den Methin-Kohlenstoffatomen möglich war. Als letzter Schritt war die Aufnahme von NOESY-Spektren erforderlich, mit der man die räumliche Nähe von Protonen bis zu einem Abstand von ca. 4 Å nachweisen kann. Da *cis*-ständige Protonen am Cyclopentan-Ring einen geringeren und *trans*-ständige Protonen immer einen größeren Abstand haben, ist mit NOESY-Spektren eine Zuordnung möglich. Das Vorhandensein des Kreuzsignals im Spektrum von **33b** (Pfeil in Abb. 3-26) ist ein eindeutiger Beweis dafür, dass die beiden Methin-Protonen bei dieser Verbindung *cis*-ständig angeordnet sind. Das Fehlen eines entsprechenden Signals bei **33a** sowie die Tatsache, dass sich diese Verbindung säulenchromatographisch von **33b** trennen ließ, also ein anderes Diastereomer sein muss, sind ausreichende Belege dafür, dass die Protonen bei dieser Verbindung *trans*-ständig sind. Entsprechende Ergebnisse lieferte die Untersuchung der Verbindungen **32a** und **32b**, wobei ebenfalls **32a** das *trans*- und **32b** das *cis*-Isomer darstellt.

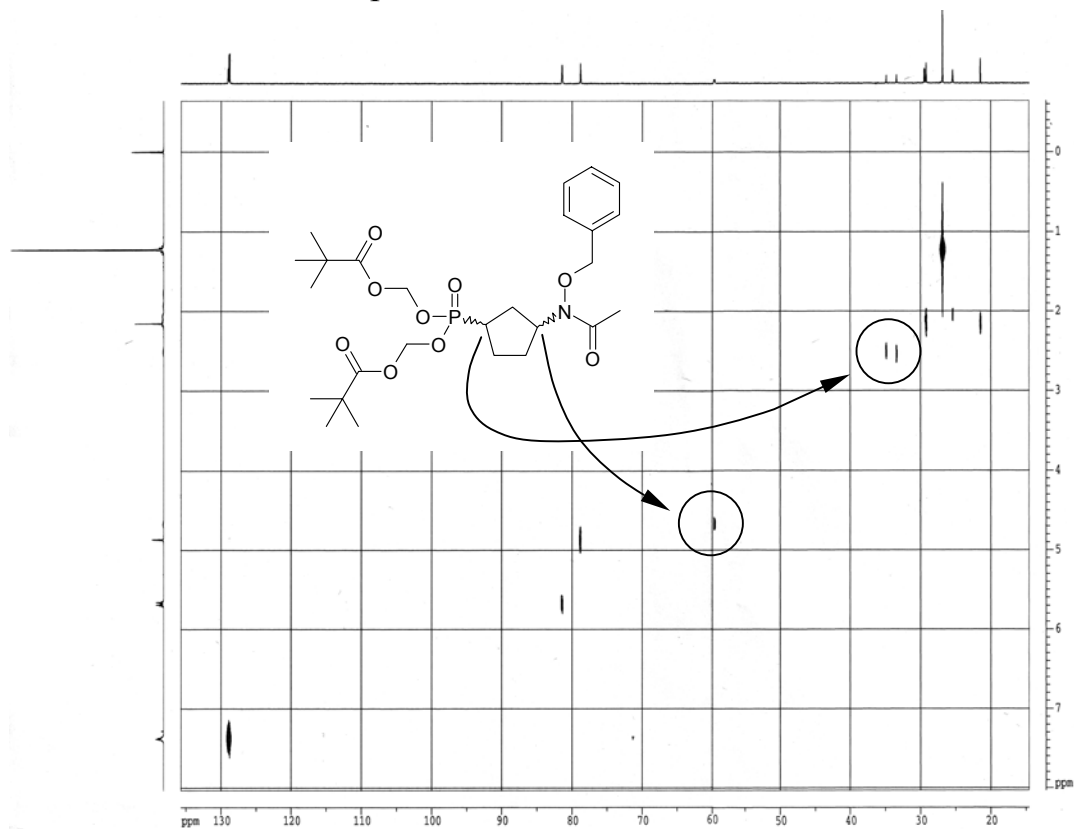
**Abb. 3-22:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33a** in  $\text{CDCl}_3$



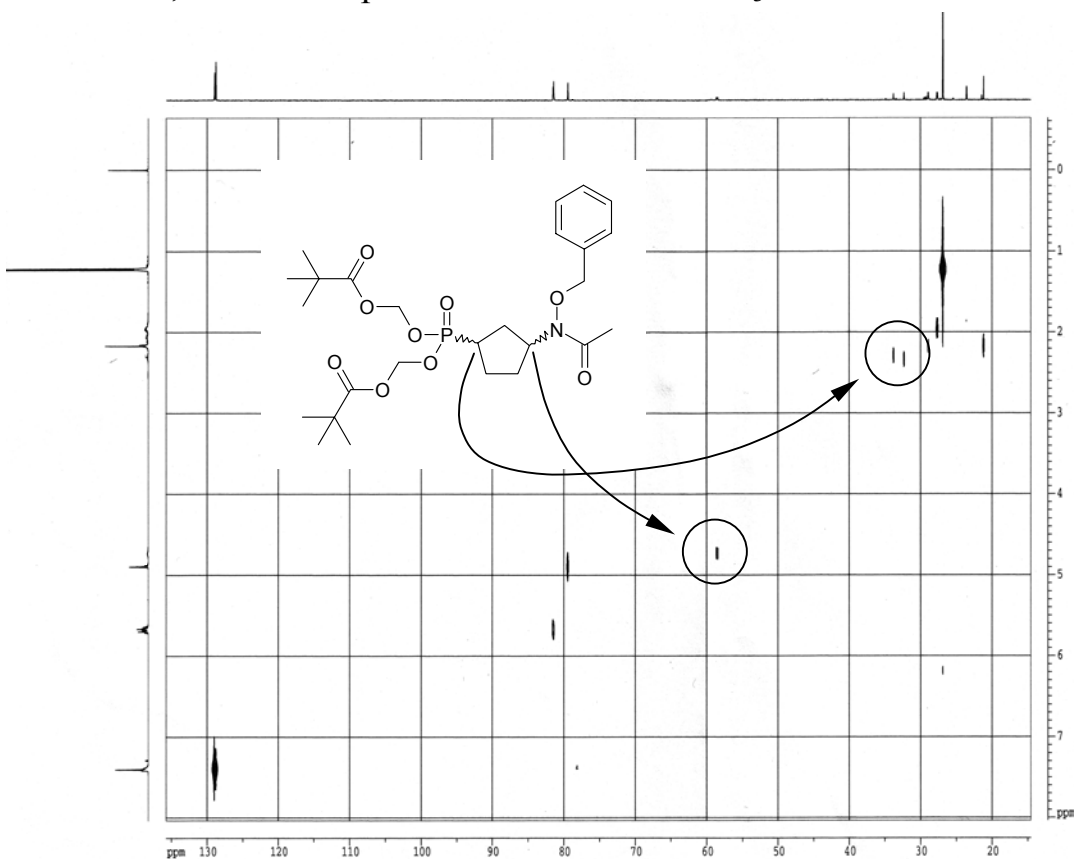
**Abb. 3-23:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33b** in  $\text{CDCl}_3$

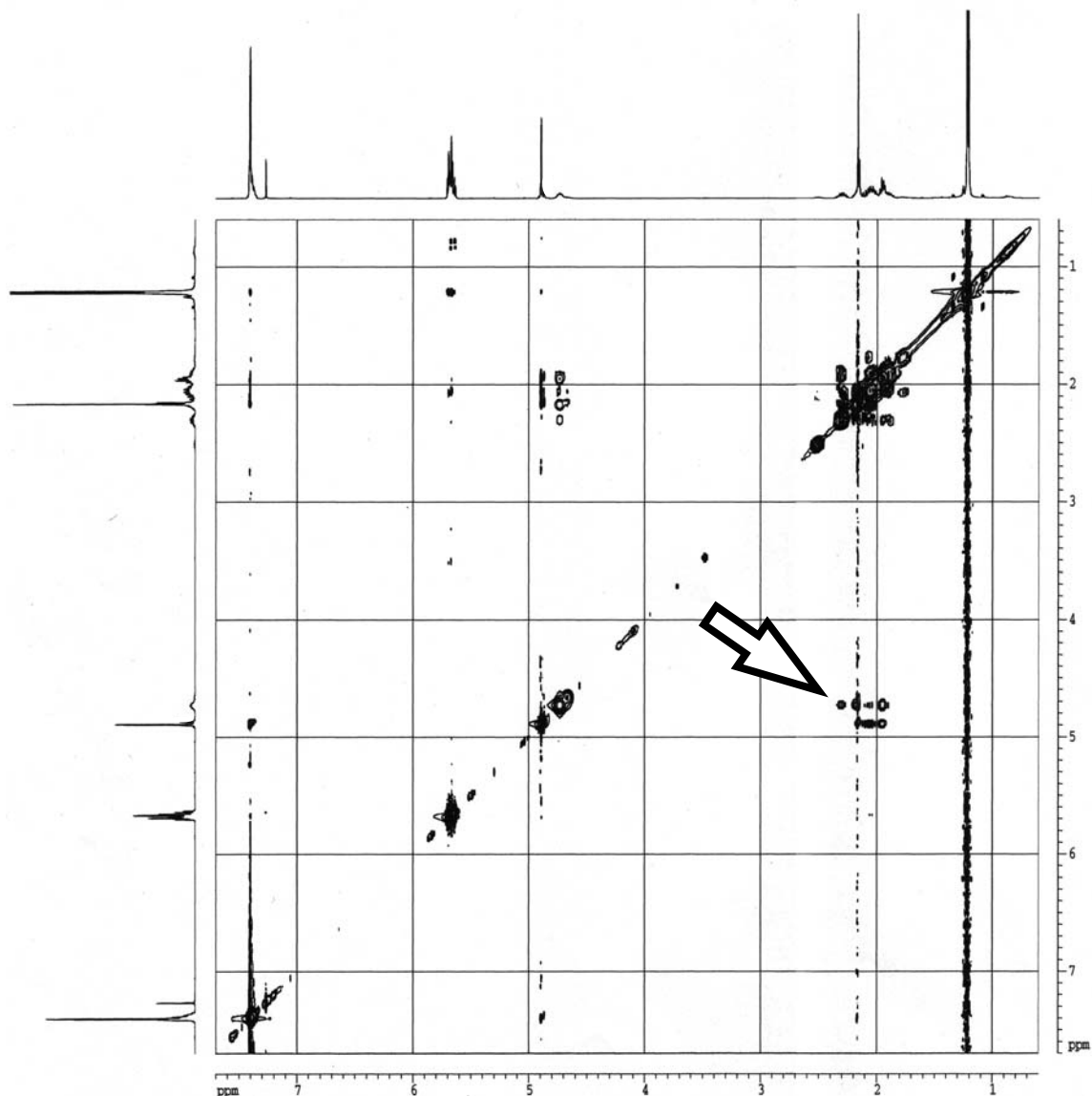


**Abb. 3-24:** C<sub>1</sub>H-COSY- Spektrum von **33a** in CDCl<sub>3</sub>



**Abb. 3-25:** C<sub>1</sub>H-COSY -Spektrum von **33b** in CDCl<sub>3</sub>

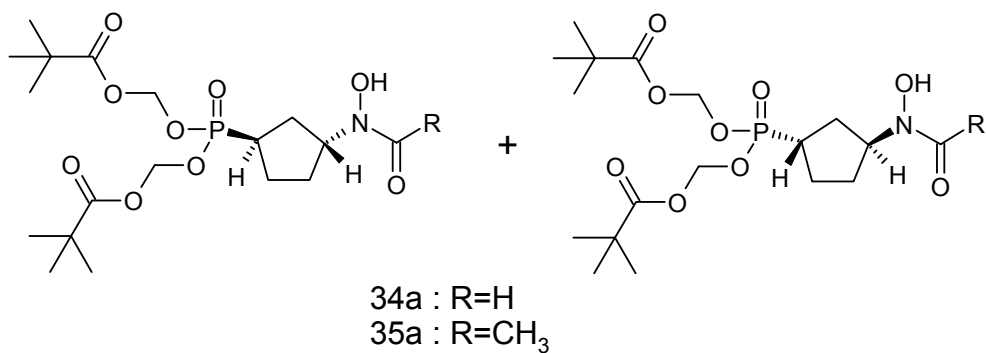


**Abb. 3-26:** NOESY-Spektrum von **33b** in  $\text{CDCl}_3$ 

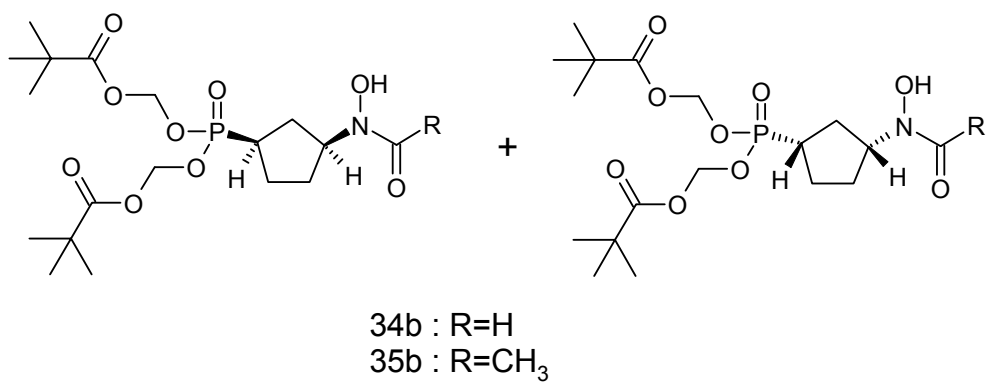
Durch Integration der Signale mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Diastereomerenmische konnte das Verhältnis der entstandenen Diastereomerenpaare festgestellt werden. Demnach ist bei der Reduktion des Oxims **28** mit Natriumcyanoborhydrid zum Hydroxylamin **29** zu 63% das *cis*-Isomer und zu 37% das *trans*-Isomer entstanden. Ein rückseitiger Angriff des Reduktionsmittels scheint aus sterischen Gründen also begünstigt zu sein.

Die nach der Hydrierung erhaltenen Endverbindungen **34a**, **34b** sowie **35a** und **35b** stellen jeweils Racemate der entsprechenden Enantiomere dar. Die Strukturen der Verbindungen sind in Abb. 3-27 und 3-28 dargestellt.

**Abb. 3-27:** Konfiguration der Verbindungen **34a** und **35a**



**Abb. 3-28:** Konfiguration der Verbindungen **34b** und **35b**

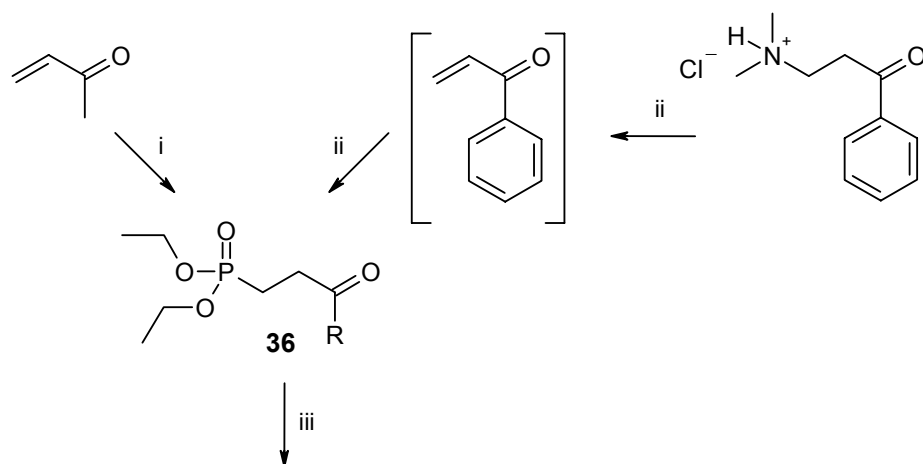


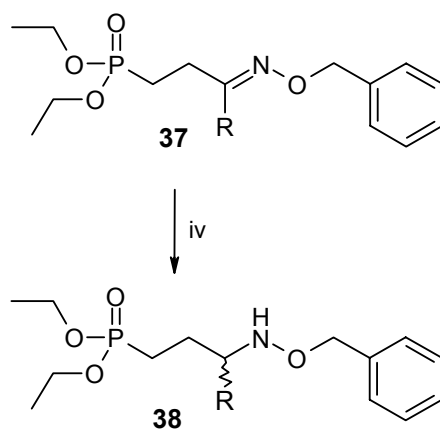


3.5.3 Substitution in der  $\gamma$ -Position3.5.3.1 *Darstellung von Derivaten mit Substitution in  $\gamma$ -Position*

Zur Überprüfung, wie sich eine Verzweigung in der  $\gamma$ -Position der Propyl-Kette auf die Antimalaria-Aktivität der Verbindung auswirkt, wurden Derivate mit Methyl- bzw. Phenyl-Substitution synthetisiert. Zur Einführung einer Methylgruppe in die  $\gamma$ -Position wurde der gleiche Weg beschritten, wie zur Darstellung der  $\alpha$ -Alkyl- und der Cyclopentyl-Derivate. Als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung wurde Methyl-vinyl-ke-ton analog dem Cyclopentenon (Kapitel 3.2.3) mit Triethylphosphit in Eisessig umgesetzt. Die  $\gamma$ -Phenyl-Substitution gelang durch Erhitzen von Dimethyl-amin-propio-phenon-hydrochlorid mit Triethylphosphit. Unter diesen Reaktionsbedingungen findet eine Eliminierung des Dimethylamins statt. Das intermediär entstehende Phenyl-vinyl-ke-ton reagiert analog dem Methyl-vinyl-ke-ton mit Triethylphosphit. Die erhaltenen Ketone **36** wurden mit *O*-Benzyl-hydroxylamin umgesetzt und anschließend zu den  $\gamma$ -substituierten Hydroxylaminen **38** reduziert (Schema 3-16). Im Gegensatz zu den Aldehyden **15** wurde die Oximbildung nicht bei Raumtemperatur, sondern aufgrund der geringeren Reaktivität der Ketone, besonders des Phenons **36b**, bei 60 °C durchgeführt.

Schema 3-16:





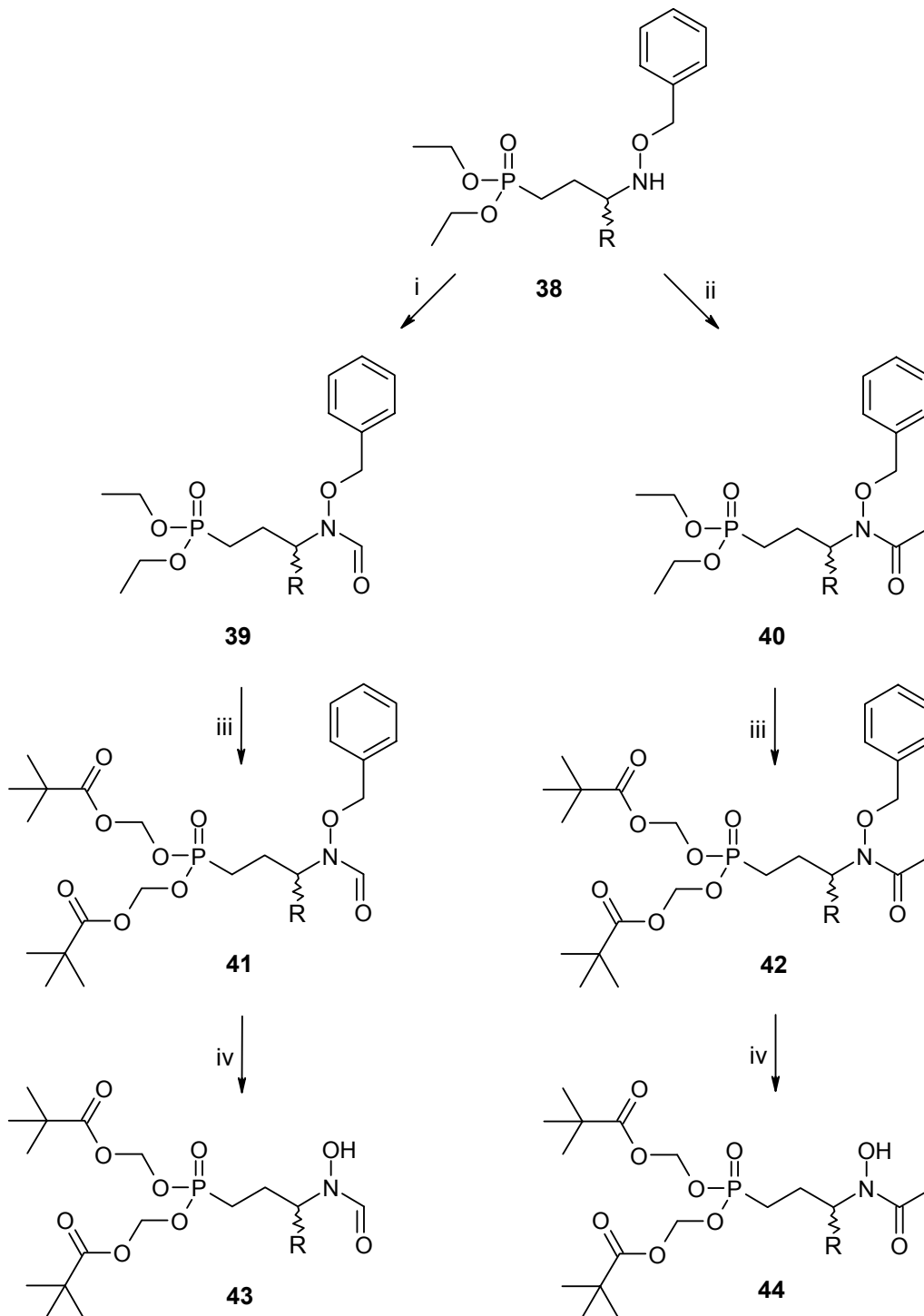
i: TEP, HOAc; ii: TEP, 140 °C; iii: O-Benzyl-hydroxylamin, MeOH, Δ;  
iv: NaCNBH<sub>3</sub>, HCl, MeOH

**Tab. 3-8:**  $\gamma$ -substituierte 3-(Benzyloxy-amino)-propyl-phosphonsäure-diethylester **38**

<b>38</b>	R
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	Phenyl

Analog zu den Derivaten mit Substitution in  $\alpha$ -Stellung wurden ebenfalls die Acetyl- bzw. Formyl-Derivate hergestellt und daraus die entsprechenden Acylale synthetisiert (Schema 3-17).

## Schema 3-17:

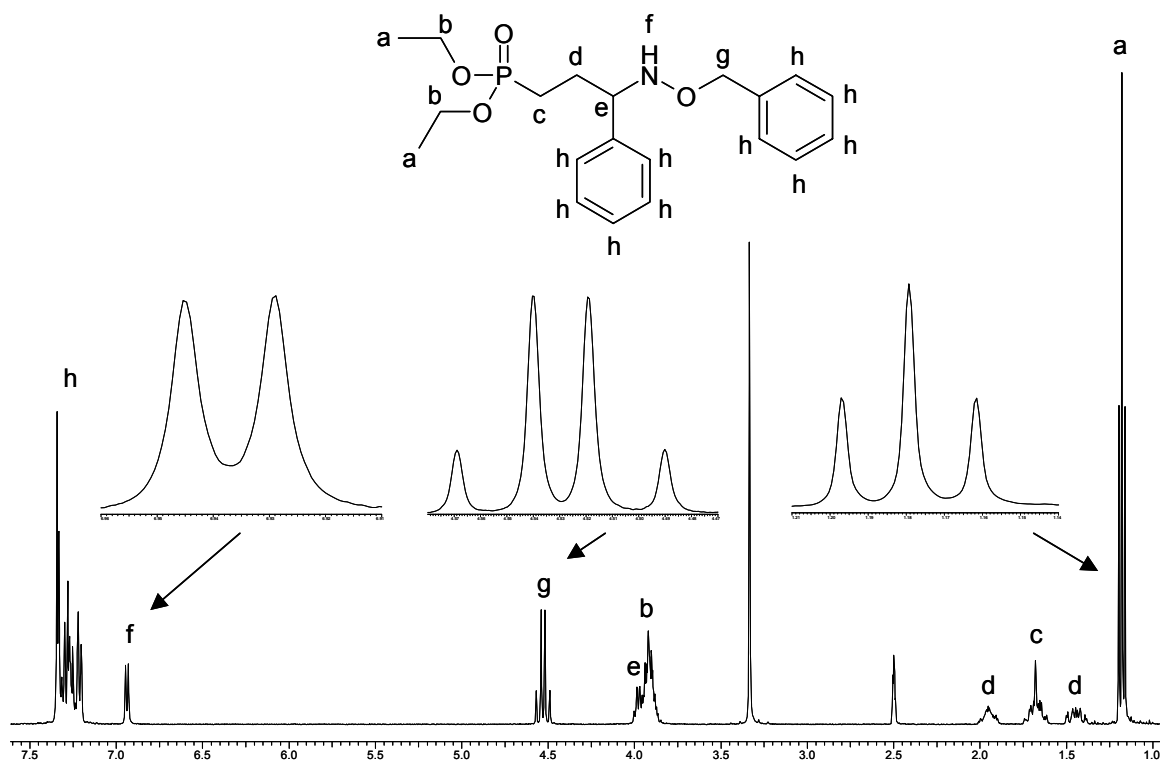


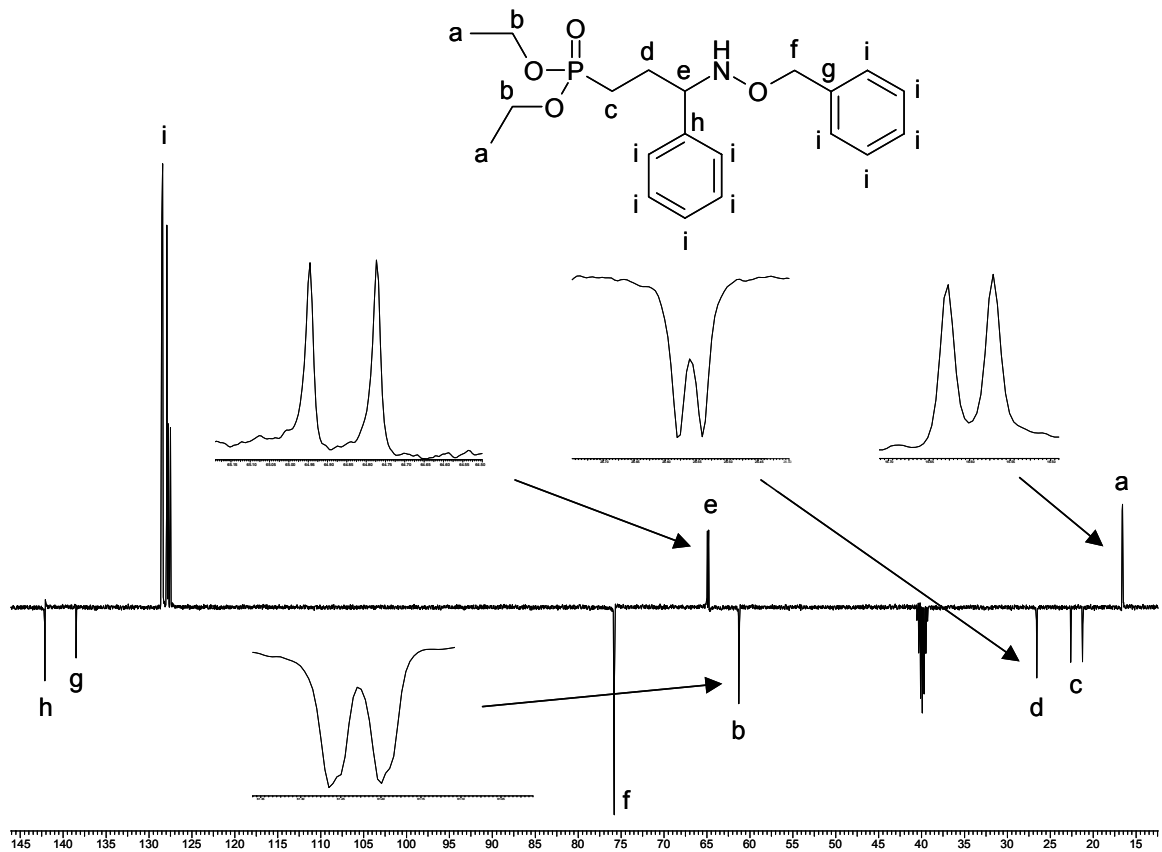
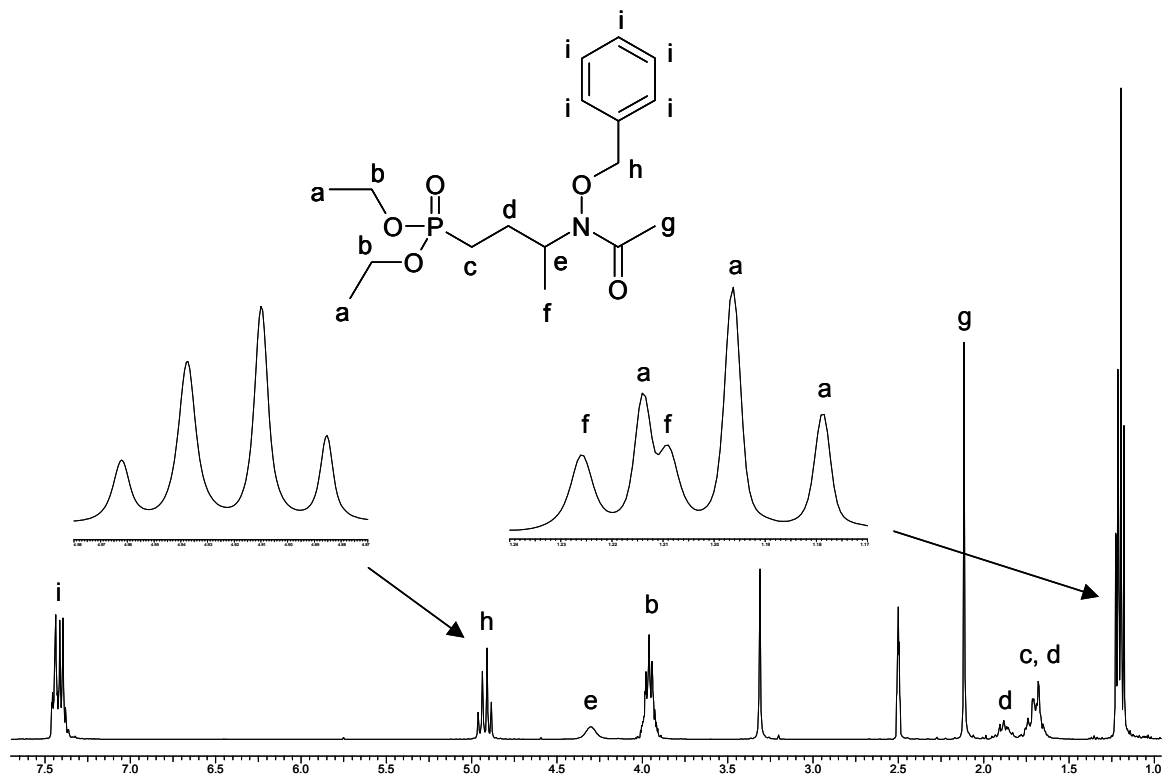
i:  $\text{HOOCH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; ii:  $\text{Ac}_2\text{O}$ , THF; iii: 1) TMS-Br,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2) THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 3) Pivalinsäurechlormethylester, TEA, DMF; iv:  $\text{H}_2$  / Pd-C

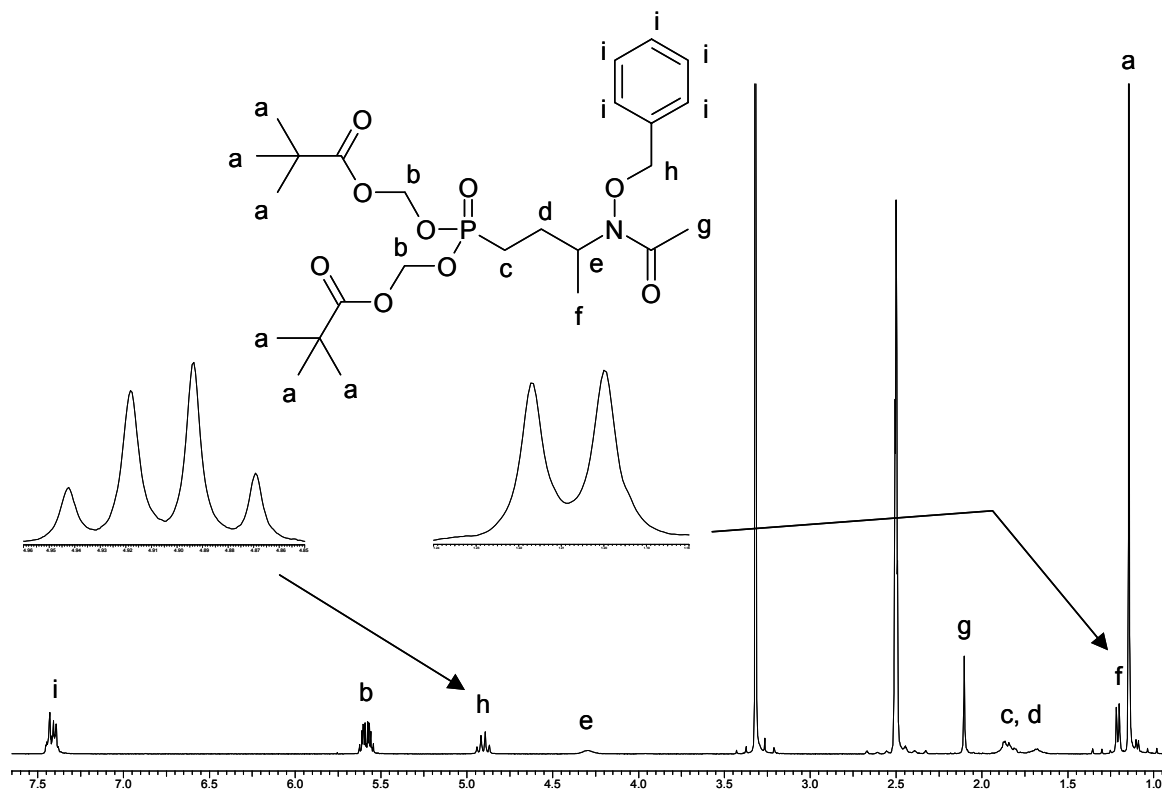
3.5.3.2 Analytik der Verbindungen mit  $\gamma$ -Substitution

Aufgrund der Substitution in  $\gamma$ -Position ist eine deutliche Tieffeld-Verschiebung des Methin-Protons an C3-der Propylkette im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu beobachten. Im Fall des Hydroxylamins **38b** liegt dieses Signal unter dem Signal der Methylengruppen des Phosphonsäurediethylesters (Abb. 3-29). Auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ist das Signal für C3 deutlich Tieffeldverschoben (Abb. 3-30). Aufgrund des größeren Abstandes der  $\gamma$ -Methylgruppe vom Phosphoratom im Vergleich zu den Verbindungen mit  $\alpha$ -Methyl-Gruppe, ist für diese Derivate wie erwartet ein Dublett im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die Methylgruppe zu beobachten, da keine H-P-Kopplung über einen Abstand von mehr als drei Bindungen auftritt (Abb. 3-31 und 3-32).

**Abb. 3-29:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **38b** in  $\text{DMSO-}d_6$



**Abb. 3-30:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **38b** in  $\text{DMSO-}d_6$ **Abb. 3-31:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **40a** in  $\text{DMSO-}d_6$ 

**Abb. 3-32:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **42a** in  $\text{DMSO-}d_6$ 

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

#### Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert),  
Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt <math><300\text{ }^\circ\text{C}</math>)

#### IR-Spektren

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

#### $^1\text{H}$ -NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz),  
Chemische Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm,  
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),  
Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,  
Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ ,  
Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:  
s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, m=Multipllett  
Angabe der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer  
Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

#### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),  
Chemische Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm,  
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),  
Es wurden breitbandenkoppelte und Pendant-Spektren aufgenommen.

#### HRFAB-Massenspektren

Massenspektrometer: VG 70-250S

### **Elementaranalyse**

C,H,N: Heraeus CHN-O-Rapid

### **Dünnschichtchromatographie**

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>, Firma Macherey-Nagel, Düren,

Schichtdicke: 0,25 mm

Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 4-6 cm mit  
Kammersättigung durchgeführt.

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

### **Flash-Chromatographie**

Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm), Merck

### **Trockenmittel für organische Phasen**

Wasserfreies Natriumsulfat



## 4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

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

500 mmol TEP werden auf 140 °C erhitzt und zügig mit 100 mmol 2-(2-Brom-ethyl)-1,3-dioxolan versetzt. Daraufhin wird 4 h lang rückflusserhitzt, wobei das entstehende Ethylbromid über eine 20 cm lange Vigreux-Kolonne abdestilliert wird. Nach der Reaktion wird das überschüssige TEP am Rotationsverdampfer bei 15 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 80°C entfernt.

### AAV2: Hydrolyse des Dioxolans 2 zum Aldehyd 3

100 mmol Acetal werden mit 40 ml Wasser, 1 ml konz. HCl und 100 ml Aceton versetzt und 90 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten werden 200 ml Wasser dazugegeben und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird zur Gewinnung der reinen Carbonylverbindung über eine kleine Vigreux-Kolonne destilliert.

### AAV3: Darstellung des Hydroxylamins 5

30 mmol Aldehyd in 20 ml Methanol werden mit 30 mmol O-Benzylhydroxylamin versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 430 ml Methanol dazugegeben und die erhaltene Lösung mit 90 mmol Natriumcyanoborhydrid versetzt. Über einen Zeitraum von einer halben Stunde werden 30 ml konz. Salzsäure unter Rühren dazugetropft. Nach einer weiteren halben Stunde werden nochmals 20 mmol Natriumcyanoborhydrid dazugegeben und 1 h gerührt. Danach wird der Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und unter Eiskühlung mit 1 M Kaliumhydroxid-Lösung auf pH 10 gebracht. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wird das erhaltene Hydroxylamin säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (90:10) als Elutionsmittel.

#### **AAV4:** Aktivierung von Carbonsäuren mit Thionylchlorid

Zu 10 mmol der Carbonsäure werden 200 mmol Thionylchlorid gegeben und über Nacht unter Ausschluss von Feuchtigkeit gerührt. Die Vorlage des Rotationsverdampfers wird mit einem Eis-Wasser gemischt gefüllt und das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40°C entfernt. Das erhaltene Säurechlorid wird umgehend für die Acylierungsreaktion verwendet.

#### **AAV5:** Acylierung des Hydroxylamins 5 zu den Hydroxamaten 6

Zu einer Lösung aus 10 mmol Hydroxylamin und 20 mmol TEA in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 20 mmol Säurechlorid in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft, 1 h bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in 100 ml Ethylacetat aufgenommen, einmal mit 50 ml Wasser, zweimal mit je 50 ml 0.1 M Kaliumhydroxid-Lösung, einmal mit 50 ml Wasser und anschließend dreimal mit je 50 ml 1 M Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (90:10) gereinigt.

#### **AAV6:** Darstellung der Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylale

3 mmol des Phosphonsäurediethylesters in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Eiskühlung mit 1,5 ml Trimethylsilylbromid versetzt. Danach werden 1 h bei 0°C und weitere 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 10 ml Tetrahydrofuran und 0.1 ml Wasser dazugegeben und 5 min gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer und das restliche Wasser anschließend im

Ölpumpenvakuum entfernt. Die erhaltene Phosphonsäure wird in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid aufgenommen, mit 9 mmol Triethylamin und 30 mmol Pivalinsäurechlormethylester versetzt und 5 h unter Feuchtigkeitsausschluss auf 70°C erhitzt. Anschließend werden weitere 2 mmol Triethylamin dazugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 100 ml Diethylether versetzt und einmal mit 50 ml Wasser, zweimal mit je 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und noch einmal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Etherphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Acylal wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether als Elutionsmittel gereinigt.

### AAV7: Darstellung der freien Hydroxamsäuren durch Hydrogenolyse

3 mmol der O-Benzyl geschützten Hydroxamsäure werden in 50 ml frisch destilliertem Methanol gelöst und mit Palladium/Kohle-Katalysator versetzt. Anschließend wird 1 h in einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre hydriert. Danach wird der Katalysator durch Filtration durch eine RP-18-Kartusche vom Typ Supclean<sup>TM</sup> LC-18 SPE Tubes 6mL (1gm) der Firma Supelco entfernt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man quantitativ die freie Hydroxamsäure.

### AAV8: Michaeladdition von Triethylphosphit an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde

Zu einer Lösung von 100 mmol  $\alpha,\beta$  ungesättigter Carbonylverbindung in 400 mmol Ethanol wird unter Eiskühlung 125 mmol Triethylphosphit getropft und 1 h bei 0°C gerührt. Danach wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Ethanols bei vermindertem Druck wird das entstandene Diethylacetal gemäß AAV2 hydrolysiert.

### AAV9: Alkylierung des (2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-phosphonsäure-diethylesters **2** in $\alpha$ -Position

20 mmol des Phosphonsäureesters werden in 30 ml trockenem Toluol aufgenommen und unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Danach

werden 20 mmol n-Butyllithium (2,7 M in Heptan) hinzugefügt und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 30 mmol Alkylhalogenid wird 1 h bei -78°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Ethylacetat wird mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

#### **AAV10:** Acetylierung bzw. Formylierung der Hydroxylamine

Zur Darstellung der Acetyl-derivate werden 10 mmol des entsprechenden Hydroxylamins in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 20 mmol Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz in 100 ml Ethylacetat aufgenommen, zweimal mit je 50 ml 0.1 M Kaliumhydroxid-Lösung, einmal mit 50 ml Wasser und dreimal mit je 50 ml 1 M Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zur Darstellung der Formyl-derivate werden 50 mmol Acetanhydrid in 500 mmol Ameisensäure 30 min unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Danach wird unter Eiskühlung eine Lösung von 10 mmol des Hydroxylamins in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran dazugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird in 200 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Wasser, dreimal mit je 50 ml 0.1 M Kaliumhydroxid-Lösung und noch einmal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt.

Die erhaltenen 3-(Acyl-benzyloxy-amino)-propyl-phosphonsäurediethylester werden säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat-Ethylacetat/Methanol (90:10) gereinigt.

#### **AAV11:** Michaeladdition von Triethylphosphit an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

Zu 100 mmol  $\alpha,\beta$  ungesättigtem Keton in 300 mmol Eisessig wird unter Kühlung 125 mmol Triethylphosphit getropft, 1 h gerührt und anschließend 24 h auf 100°C erhitzt. Danach nimmt man in 250 ml Ethylacetat auf, wäscht dreimal mit je 200 ml Wasser und anschließend mit Kaliumcarbonatlösung,

bis die wässrige Phase alkalisch ist. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt wird durch Destillation im Vakuum gereinigt.

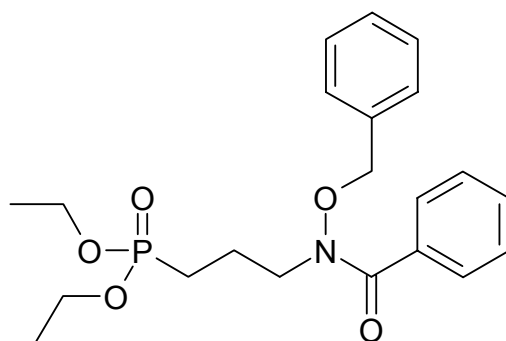
**AAV12:** Reaktion von Triethylphosphit mit Dimethyl-amin-propiofenon-hydrochlorid

100 mmol Dimethyl-amin-propiofenon-hydrochlorid werden mit 200 mmol Triethylphosphit 8 h lang auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 200 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit 1 M Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

### 4.3 Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen

#### 4.3.1 Verbindungen aus Kapitel 3.4

##### [3-(Benzoyl-benzyloxy-amino)-propyl]-phosphonsäurediethylester (6a)



Ausbeute: 98%, farbloses Öl

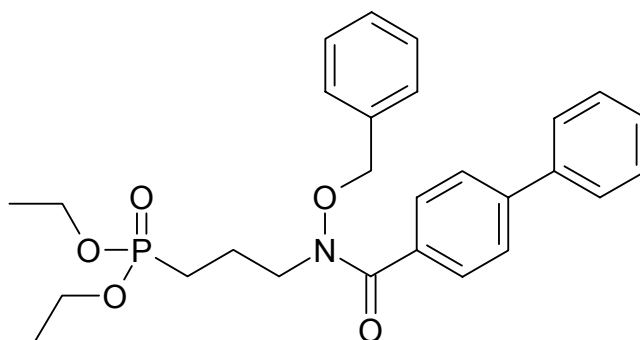
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.57-7.41 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.81 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.91-1.71 (m, 4H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170.18, 134.31, 133.97, 130.57, 129.44, 128.85, 128.47, 128.24, 128.02, 76.49, 61.62 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 47.00 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.3$  Hz), 22.99 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.61 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 16.44 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1643  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 62.21	N 3.45	H 6.96
	gef. [%]:	C 61.92	N 3.51	H 7.08

{3-[Benzyloxy-(biphenyl-4-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphonsäure-diethylester (6b)



Ausbeute: 56%, farbloses hochviskoses Öl

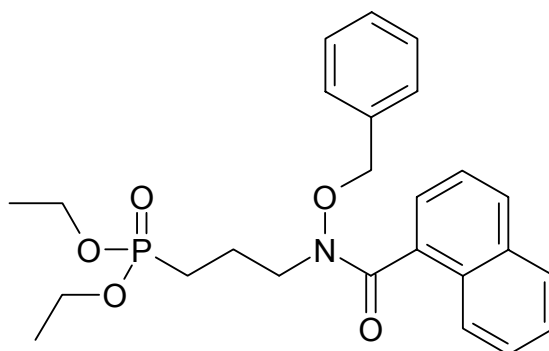
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.76-7.72 (m, 4H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.04-3.93 (m, 4H), 3.84 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 168.97, 141.90, 139.21, 134.23, 133.42, 129.20, 128.97, 128.53, 128.37, 128.21, 127.90, 126.74, 126.14, 75.34, 60.86 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 46.10 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.8$  Hz), 21.85 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.9$  Hz), 20.05 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 16.18 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 481.53  
[M+H] $^+$  ber. 482.2096  
[M+H] $^+$  gef. 482.2101

{3-[Benzyloxy-(naphthalen-1-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphonsäure-diethylester (6c)



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.07-7.89 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.30-6.41 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.12-3.75 (m, 6H), 2.02-1.65 (m, 4H), 1.27-1.13 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170.31, 134.00, 133.39, 132.91, 129.89, 129.77, 129.16, 128.72, 128.35, 127.02, 126.33, 124.95, 124.84, 124.74, 76.85, 61.67 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 46.46, 23.10 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.71 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 16.43 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

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

HRFAB-MS  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$

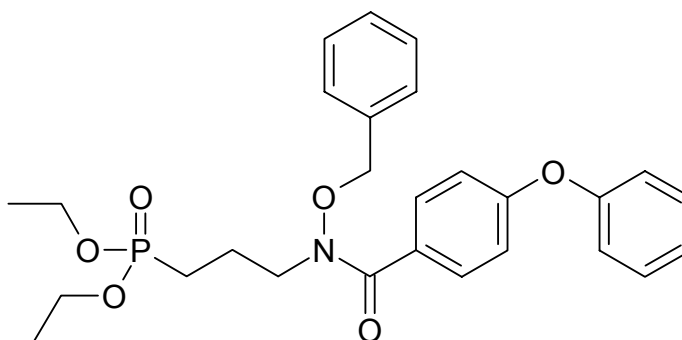
MW 455.50

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 456.1940

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 456.1958



{3-[Benzyloxy-(4-phenoxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphonsäurediethyl-  
ester (6d)



Ausbeute: 65%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.82 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.91-1.74 (m, 4H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.40, 159.60, 156.19, 133.98, 130.62, 129.94, 129.46, 128.90, 128.51, 124.07, 119.56, 117.52, 76.43, 61.65 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 46.94 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.3$  Hz), 23.01 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.9$  Hz), 20.60 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.6$  Hz), 16.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

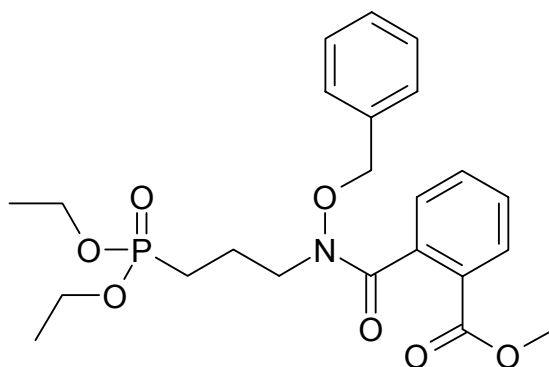
IR: 1641  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1241  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_6\text{P}$

MW 497.53

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 498.2045

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 498.2072

N-Benzoyloxy-N-[3-(diethoxy-phosphoryl)-propyl]-phthalamidsäuremethylester (6e)

Ausbeute: 68%, farbloses Öl

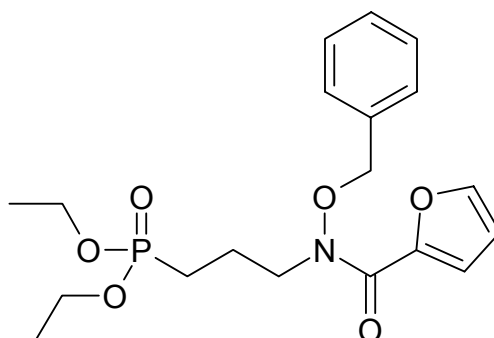
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.94-7.92 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 3H), 6.76-6.75 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.06-3.94 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.23 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 169.96, 165.70, 137.53, 132.90, 129.56, 129.22, 128.89, 128.61, 127.93, 75.87, 61.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 52.61, 46.02 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.3$  Hz), 22.55 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 20.07 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.6$  Hz), 16.64 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1726  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1279  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$	ber. [%]:	C 59.61	N 3.02	H 6.52
	gef. [%]:	C 59.05	N 2.92	H 6.64

{3-[Benzyloxy-(furan-2-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphonsäurediethyl-  
ester (6f)



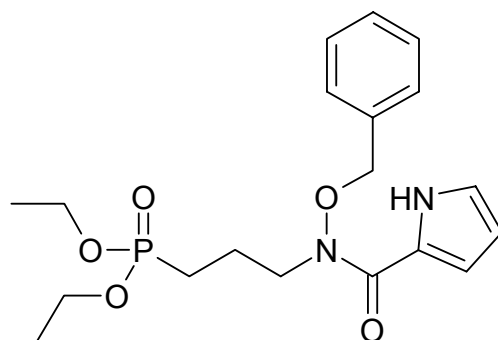
Ausbeute: 87%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.93-7.92 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.83 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 158.78, 146.37, 145.63, 134.81, 129.73, 129.13, 128.88, 117.82, 112.19, 76.06, 61.31 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 46.22 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.8$  Hz), 22.35 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 20.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.6$  Hz), 16.61 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1642  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1245  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$	ber. [%]:	C 57.72	N 3.54	H 6.63
	gef. [%]:	C 57.34	N 3.61	H 6.57

{3-[Benzyloxy-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphonsäurediethylester (6g)

Ausbeute: 70%, gelbes Öl

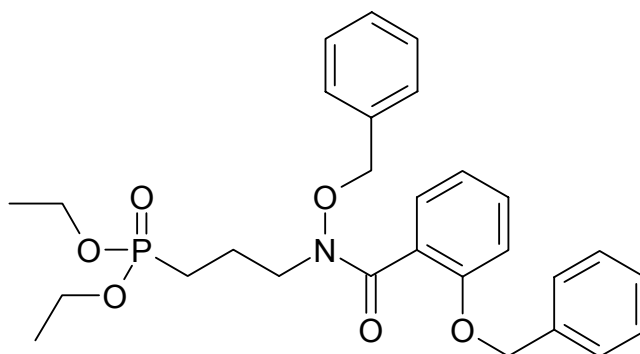
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 11.54 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.01-3.91 (m, 4H), 3.82 (t, 2H,  $J=7.1$  Hz), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 161.48, 135.14, 129.48, 129.02, 128.92, 123.51, 123.01, 114.75, 109.79, 75.62, 61.29 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 46.15 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.8$  Hz), 22.41 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 20.33 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 16.62 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 3269  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1614  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1246  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ ber. [%]:	C 57.86	N 7.10	H 6.96
gef. [%]:	C 57.50	N 7.13	H 6.84

{3-[Benzyloxy-(2-benzyloxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphonsäure-diethylester (6h)



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

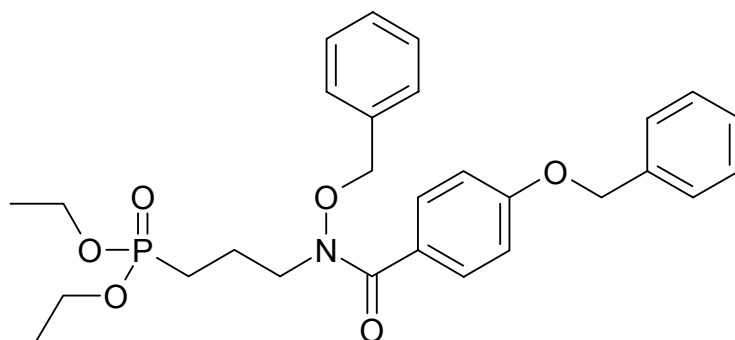
<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.41-6.72 (m, 14H), 5.14 (s, 2H), 4.74-4.54 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 6H), 1.90-1.59 (m, 4H), 1.15 (t, 6H, *J*=7.1 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 170.01, 155.08, 136.78, 134.09, 130.48, 129.31, 128.65, 128.45, 128.39, 127.66, 126.87, 120.75, 112.69, 77.26, 70.26, 61.50 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.1 Hz), 45.69, 22.81 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=142.4 Hz), 20.46, 16.39 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.1 Hz)

IR: 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1243 cm<sup>-1</sup> (P=O)

C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>6</sub> P	ber. [%]:	C 65.74	N 2.74	H 6.70
	gef. [%]:	C 65.59	N 3.01	H 6.74

{3-[Benzyloxy-(4-benzyloxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphonsäure-diethylester (6i)



Ausbeute: 99%, hellgelbes Öl

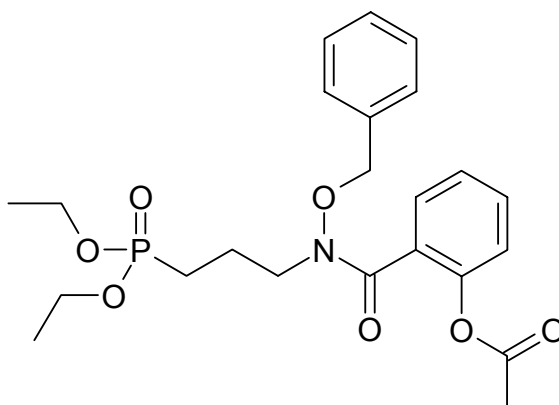
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.79 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.52, 160.71, 136.49, 134.11, 130.67, 129.47, 128.83, 128.66, 128.49, 128.14, 127.45, 126.47, 114.20, 76.36, 70.03, 61.61 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 47.14 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 23.04 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=143.4$  Hz), 20.63 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 16.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1246  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{P}$	ber. [%]:	C 65.74	N 2.74	H 6.70
	gef. [%]:	C 65.20	N 2.83	H 6.71

Essigsäure 2-{benzyloxy-[3-(diethoxy-phosphoryl)-propyl]-carbamoyl}-phenylester (7)



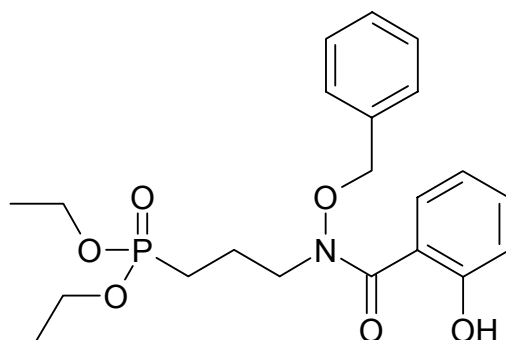
Ausbeute: 73%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.54-7.50 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.09-6.70 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.87-3.65 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 168.79, 167.56, 147.58, 134.01, 130.64, 129.47, 128.80, 128.68, 128.44, 127.90, 125.44, 123.00, 76.67, 61.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 46.43, 23.07 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 21.03, 20.58 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 16.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1769  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1649  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$	ber. [%]:	C 59.61	N 3.02	H 6.52
	gef. [%]:	C 59.57	N 3.32	H 6.46

{3-[Benzyloxy-(2-hydroxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphonsäure-diethylester (8)

Ausbeute: 85%, weißes Pulver

Schmelzp.: 92.4 °C

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.82 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.05-6.83 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.80-3.67 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.20 (t, 6H, *J*=7.1 Hz)

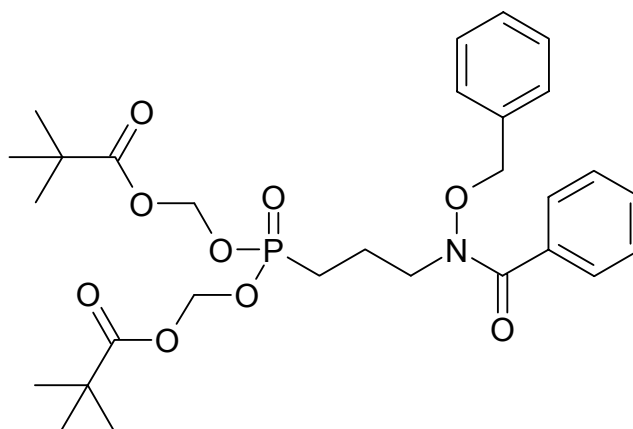
<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 170.12, 160.35, 133.71, 133.46, 129.78, 129.62, 129.16, 128.63, 118.55, 117.88, 115.16, 76.69, 61.69 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 47.05 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=18.3 Hz), 22.98 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=143.4 Hz), 20.55 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=5.1 Hz), 16.45 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.1 Hz)

IR: 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1210 cm<sup>-1</sup> (P=O)

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> P	ber. [%]:	C 59.85	N 3.32	H 6.70
	gef. [%]:	C 59.94	N 3.48	H 6.60



2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzoyl-benzyloxy-amino)-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10a)



Ausbeute: 31%, farbloses Öl

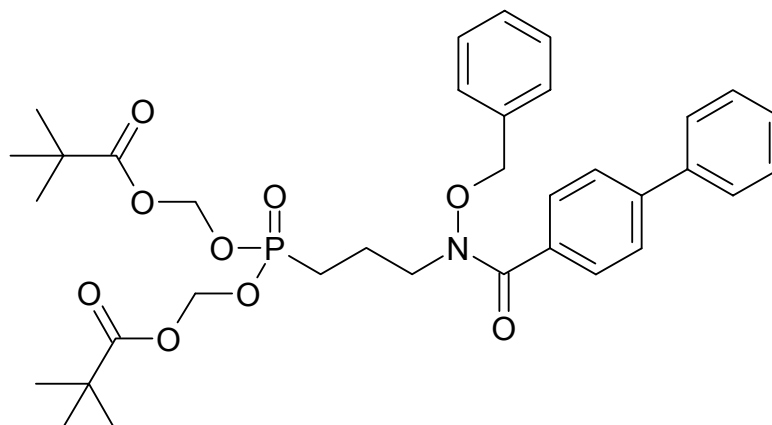
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.55-7.49 (m, 3H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.60 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=10.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 4.69 (s, 2H), 3.81 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.99-1.79 (m, 4H), 1.14 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 170.13, 134.21, 133.88, 130.61, 129.51, 128.88, 128.49, 128.28, 128.01, 81.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.56, 46.68 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 38.70, 26.84, 23.94 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1257 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 60.30	N 2.42	H 6.98
	gef. [%]:	C 60.01	N 2.57	H 7.13

2,2-Dimethyl-propionsäure-}{3-[benzyloxy-(biphenyl-4-carbonyl)-amino]-propyl}- (2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10b)



Ausbeute: 85%, hellgelbes Öl

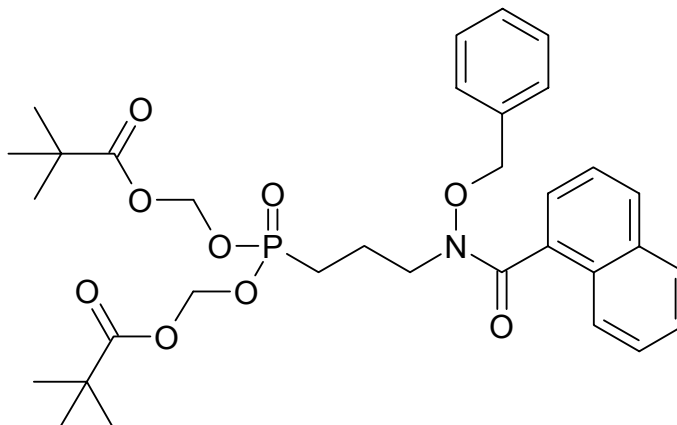
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.76-7.70 (m, 4H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.61 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=9.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 4.74 (s, 2H), 3.84 (t, 2H,  $J=6.4$  Hz), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.14 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.85, 169.81, 143.45, 140.24, 133.88, 132.85, 129.53, 128.98, 128.91, 128.89, 128.50, 127.90, 127.18, 126.64, 81.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.64, 46.68 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=20.3$  Hz), 38.69, 26.83, 23.97 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.28 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1643  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1257 (P=O)

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 64.31	N 2.14	H 6.78
	gef. [%]:	C 63.72	N 1.99	H 6.70

2,2-Dimethyl-propionsäure {3-[benzyloxy-(naphthalen-1-carbonyl)-amino]-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10c)



Ausbeute: 76%, hellgelbes Öl

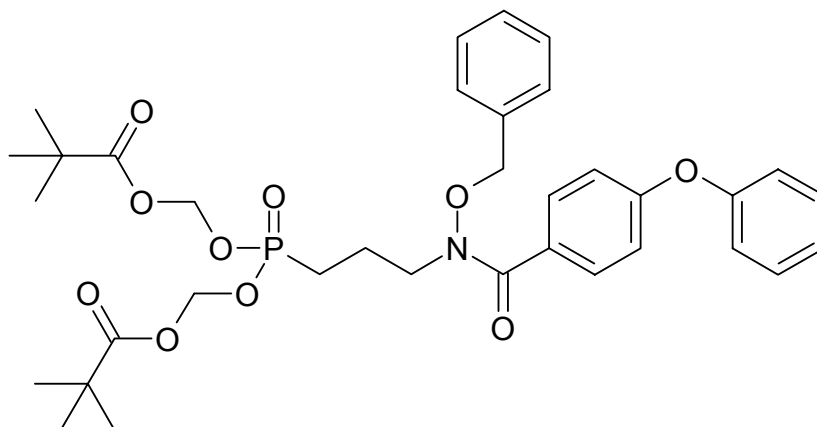
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.06-7.99 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.30-6.40 (m, 5H), 5.67-5.52 (m, 4H), 4.89-4.43 (m, 2H), 4.10-3.67 (m, 2H), 2.10-1.74 (m, 4H), 1.13 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 170.27, 133.93, 133.39, 132.81, 129.90, 129.78, 129.19, 128.73, 128.35, 127.07, 126.33, 124.94, 124.88, 124.71, 81.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.94, 46.46, 38.70, 26.83, 24.01 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1256 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 63.15	N 2.23	H 6.74
	gef. [%]:	C 62.85	N 2.60	H 6.74

2,2-Dimethyl-propionsäure-}{3-[benzyloxy-(4-phenoxy-benzoyl)-amino]-propyl}{-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10d)



Ausbeute: 65%, farbloses Öl

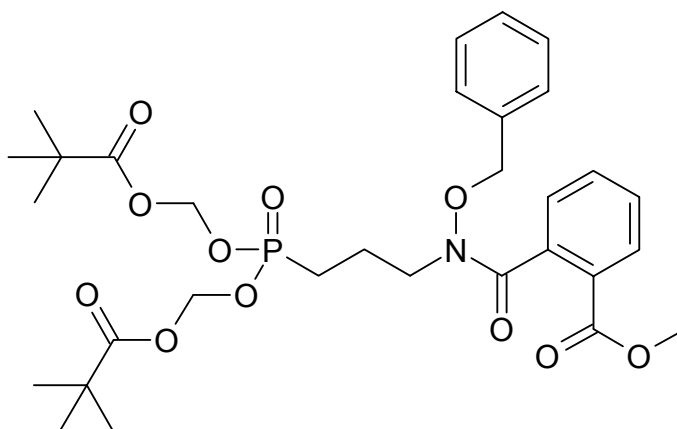
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.60 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=9.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.0$  Hz), 4.72 (s, 2H), 3.82 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.99-1.79 (m, 4H), 1.13 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.84, 169.31, 159.61, 156.21, 133.88, 130.65, 129.93, 129.51, 128.92, 128.52, 128.41, 124.07, 119.55, 117.52, 81.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.49, 46.61 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 38.70, 26.83, 23.94 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1643  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1241 (P=O)

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 62.77	N 2.09	H 6.62
gef. [%]:	C 62.14	N 2.07	H 6.89

N-Benzoyloxy-N-{3-[bis-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphoryl]-propyl}-phthalamidsäuremethylester (10e)



Ausbeute: 27%, farbloses Öl

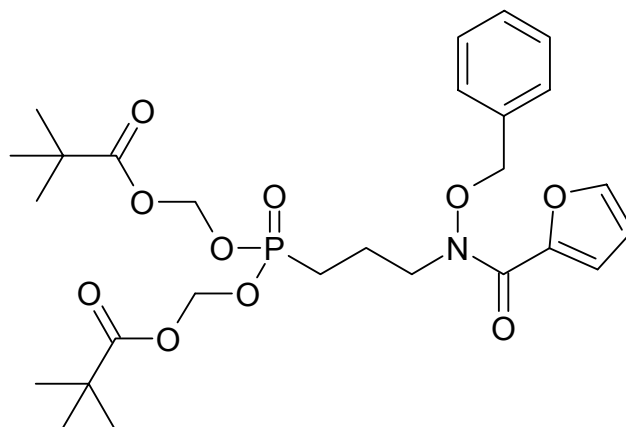
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.94-7.92 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.66-5.55 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 3.85-3.71 (m, 5H), 2.07-1.83 (m, 4H), 1.14 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 171.60, 166.08, 137.29, 133.83, 132.22, 129.69, 129.07, 128.67, 128.38, 127.68, 81.40 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 77.61, 52.42, 46.61 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 38.72, 26.85, 24.20 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 19.93 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Acylal), 1728  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1659  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1280 (P=O)

$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_{11}\text{P}$ ber. [%]:	C 58.58	N 2.20	H 6.66
gef. [%]:	C 58.19	N 2.39	H 6.93

2,2-Dimethyl-propionsäure {3-[benzyloxy-(furan-2-carbonyl)-amino]-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10f)



Ausbeute: 49%, farbloses Öl

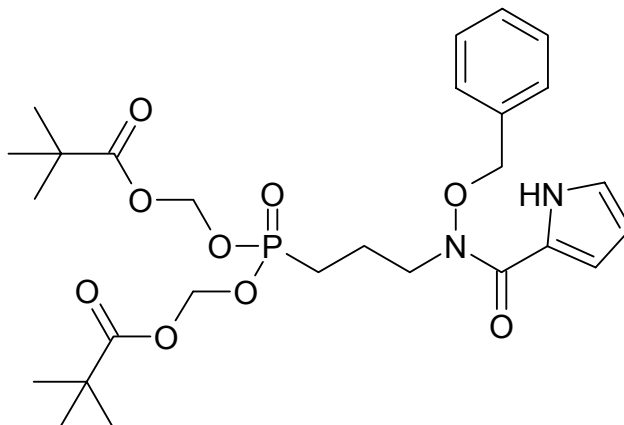
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.94-7.90 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.70-6.63 (m, 1H), 5.59 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 4.94 (s, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.12 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 176.47, 158.74, 146.39, 145.57, 134.73, 129.74, 129.12, 128.87, 117.87, 112.16, 81.67, 76.11, 46.00 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=20.9$  Hz), 38.51, 26.79, 23.47 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.9$  Hz), 19.92 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.6$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1258 (P=O)

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 57.14	N 2.47	H 6.75
gef. [%]:	C 57.46	N 2.69	H 6.89

2,2-Dimethyl-propionsäure- {3-[benzyloxy-(1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10g)



Ausbeute: 39%, hellgelbes Öl

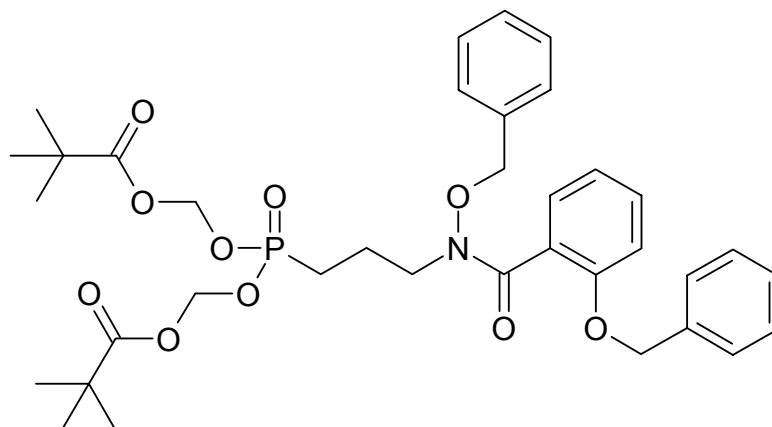
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 11.54 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 5.58 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 4.91 (s, 2H), 3.80 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.11 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.84, 161.62, 134.31, 129.23, 128.95, 128.77, 123.45, 122.13, 115.49, 110.52, 81.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.48, 46.27 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 38.68, 26.81, 24.02 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 20.05 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 3269  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1613  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1259 (P=O)

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$ ber. [%]:	C 57.24	N 4.94	H 6.94
gef. [%]:	C 57.40	N 4.68	H 7.14

2,2-Dimethyl-propionsäure {3-[benzyloxy-(2-benzyloxy-benzoyl)-amino]-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10h)



Ausbeute: 34%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.57-6.80 (m, 14H), 5.55 (d, 4H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.7$  Hz), 5.14 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.12 (s, 18H)

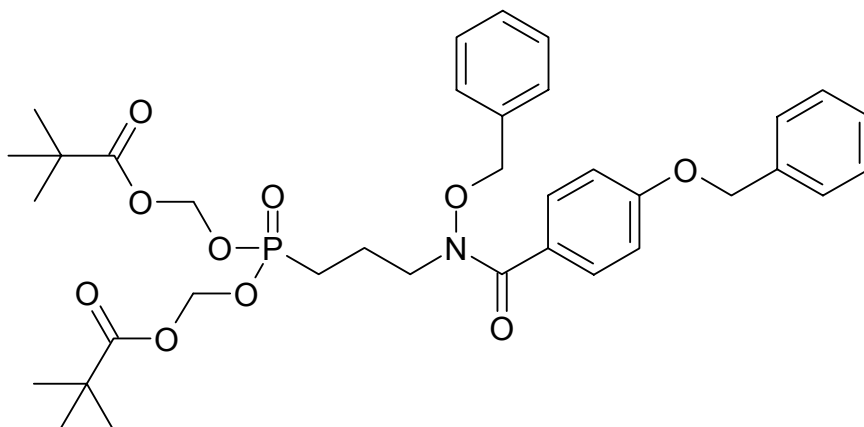
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.82, 168.16, 154.18, 136.18, 133.69, 133.04, 130.36, 129.38, 128.86, 128.56, 128.50, 127.92, 126.95, 114.33, 112.69, 81.33 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 77.26, 70.58, 45.25 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.3$  Hz), 38.68, 26.83, 23.69 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 19.97 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 63.24	N 2.05	H 6.78
gef. [%]:	C 62.87	N 2.36	H 6.73



2,2-Dimethyl-propionsäure-}{3-[benzyloxy-(4-benzyloxy-benzoyl)-amino]-propyl}}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (10i)



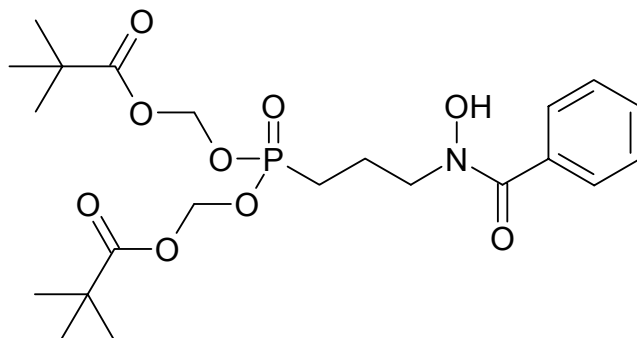
Ausbeute: 62%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.61-7.54 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 6H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.59 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=9.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 5.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.79 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.13 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.83, 169.43, 160.72, 136.47, 133.99, 130.69, 129.52, 128.84, 128.64, 128.50, 128.13, 127.44, 126.31, 114.17, 81.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.40, 70.00, 46.74 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 38.69, 26.83, 23.95 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1637  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1253 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 63.24	N 2.05	H 6.78
gef. [%]:	C 62.97	N 2.15	H 6.84

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzoyl-hydroxy-amino)-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (11a)

Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

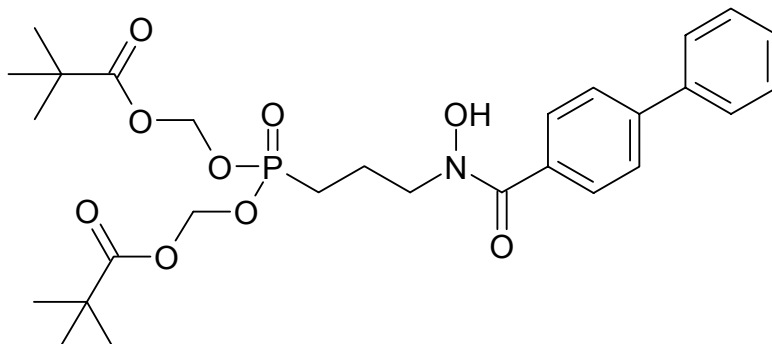
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.89 (s, 1H), 7.61-7.38 (m, 5H), 5.60 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 3.67 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.97-1.67 (m, 4H), 1.17 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.88, 167.60, 134.25, 131.43, 130.76, 128.48, 128.32, 128.13, 127.03, 81.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 49.87, 38.73, 26.83, 23.48 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 19.80

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1631  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1255 (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 54.21	N 2.87	H 7.03
	gef. [%]:	C 53.78	N 2.99	H 7.12

2,2-Dimethyl-propionsäure-{3-[(biphenyl-4-carbonyl)-hydroxy-amino]-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (11b)



Ausbeute: 100%, weißes Pulver

Schmelzp.: 56.5 °C

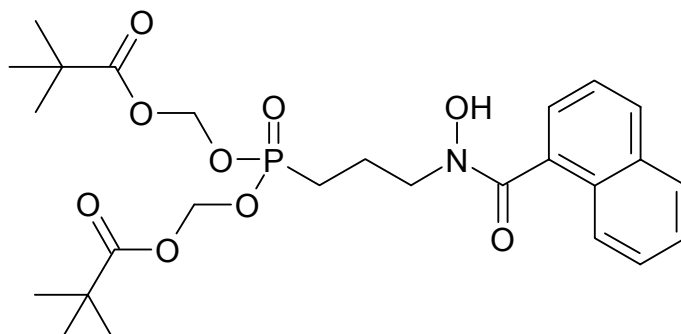
<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 6H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 5.61 (ddd, 4H, *J*<sub>AB</sub>=8.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H-P</sub>=13.2 Hz), 3.70 (t, 2H, *J*=6.6 Hz), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.17 (s, 18H)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 176.89, 169.14, 143.59, 140.08, 128.89, 128.80, 127.91, 127.59, 127.17, 126.92, 81.47 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.1 Hz), 49.94, 38.73, 26.83, 23.49 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=141.4 Hz), 19.76

IR: 1752 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1631 cm<sup>-1</sup> (C=O, Hydroxamat), 1253 (P=O)

C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> NO <sub>9</sub> P	ber. [%]:	C 59.67	N 2.49	H 6.80
	gef. [%]:	C 59.64	N 2.63	H 7.03

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(naphthalen-1-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxymethyl-ester (11c)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

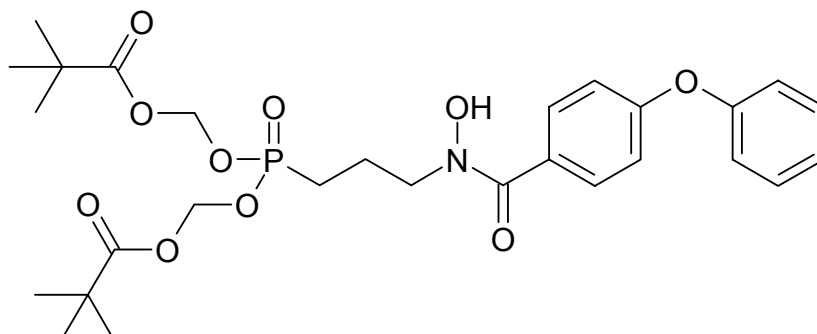
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.88-9.75 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 4H), 5.70-5.47 (m, 4H), 3.90-3.59 (m, 2H), 2.08-1.64 (m, 4H), 1.17 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.84, 165.52, 133.48, 130.55, 129.86, 128.49, 127.58, 126.76, 125.31, 124.93, 124.58, 81.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 50.05, 38.70, 26.82, 23.47 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 20.34

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1253 (P=O)

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 58.09	N 2.61	H 6.75
	gef. [%]:	C 57.77	N 2.81	H 6.81

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(4-phenoxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxymethylester (11d)



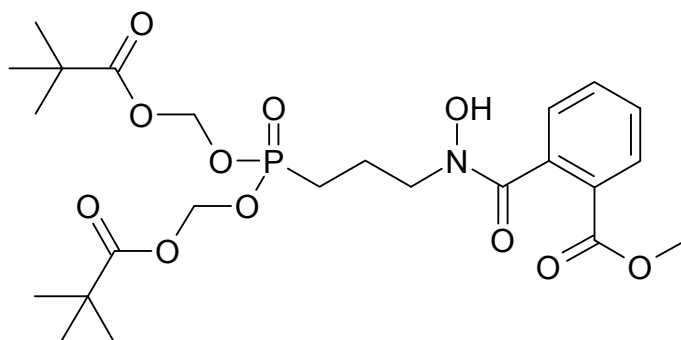
Ausbeute: 100%, hellgelbes hochviskoses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.92 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.60 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=8.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.0$  Hz), 3.67 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.97-1.76 (m, 4H), 1.16 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.90, 168.96, 159.87, 155.93, 130.39, 129.96, 127.31, 124.24, 119.85, 117.51, 81.47 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 49.91, 38.73, 26.83, 23.45 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 19.68

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1631  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1241 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 58.03	N 2.42	H 6.61
gef. [%]:	C 57.68	N 2.53	H 6.88

N-{3-[Bis-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphoryl]-propyl}-N-hydroxy-phthalsäuremethylester (11e)

Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

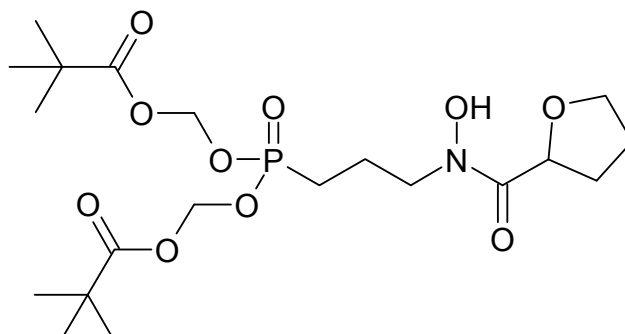
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.65 (s, 1H), 8.17-7.36 (m, 4H), 5.65-5.56 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (t,  $J=6.6$  Hz), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.18 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 176.88, 171.82, 159.67, 156.91, 135.86, 134.04, 129.65, 127.81, 123.69, 81.46 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 50.76, 48.15 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=20.4$  Hz), 38.73, 23.93 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=143.4$  Hz), 20.34 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Acylal), 1729  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1658  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1282 (P=O)

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_{11}\text{P}$ ber. [%]:	C 52.84	N 2.57	H 6.65
gef. [%]:	C 52.85	N 2.62	H 6.92

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(tetrahydro-furan-2-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxy-methylester (11f)



Ausbeute: 100%, weißes Pulver

Schmelzp.: 85.0 °C

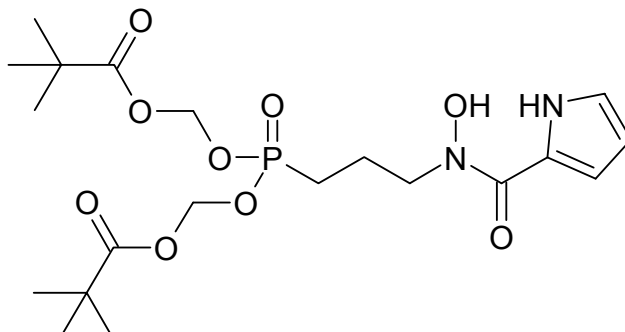
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.81 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 4H), 4.95-4.89 (m, 0.5H), 4.06-3.98 (m, 0.5H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 0.5H), 2.31-2.21 (m, 0.5H), 2.13-1.77 (m, 7H), 1.24 + 1.23 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.94, 176.89, 174.32, 81.54 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.40 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 75.71, 69.27, 47.86 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 38.74, 29.60, 26.84, 25.44, 23.20 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 18.81 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1254 (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 49.89	N 2.91	H 7.54
gef. [%]:	C 49.52	N 3.08	H 7.33

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(1H-pyrrole-2-carbonyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxymethylester (11g)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 11.34 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.59 (ddd, 4H,  $J_{\text{AB}}=7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.5$  Hz), 3.66 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.93-1.74 (m, 4H), 1.15 (s, 18H)

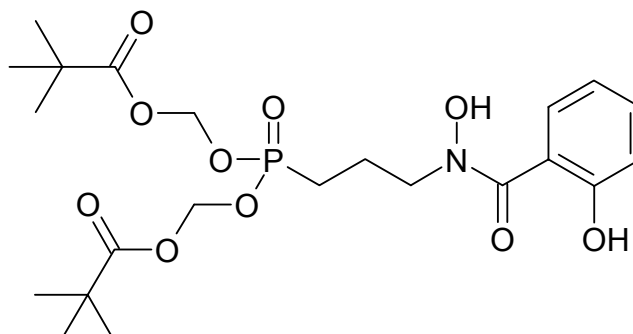
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.92, 161.90, 123.72, 121.75, 115.91, 110.14, 81.46 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 48.94 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 38.72, 23.45 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 19.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1251 (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$ ber. [%]:	C 50.42	N 5.88	H 6.98
gef. [%]:	C 49.62	N 5.69	H 6.75



2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(2-hydroxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxymethylester (11h)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

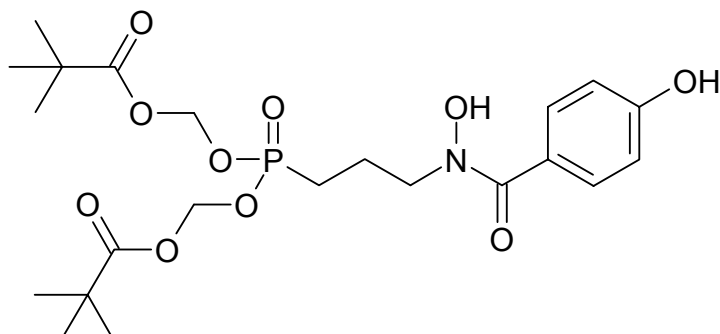
<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 10.07 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.36-7.19 (m, 2H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.58 (ddd, 4H, *J*<sub>AB</sub>=7.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H-P</sub>=13.2 Hz), 3.58 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.16 (s, 18H)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 176.97, 169.76, 159.40, 133.31, 129.93, 118.70, 117.69, 81.55 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=3.1 Hz), 49.91, 38.73, 26.79, 23.39 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=141.4 Hz), 19.28

IR: 1754 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1606 cm<sup>-1</sup> (C=O, Hydroxamat), 1228 (P=O)

C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>10</sub> P ber. [%]:	C 52.48	N 2.78	H 6.81
gef. [%]:	C 52.03	N 2.85	H 6.97

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{3-[hydroxy-(4-hydroxy-benzoyl)-amino]-propyl}-phosphinoyloxymethylester (11i)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.88 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 5.60 (ddd, 4H,  $J_{AB}=7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=13.2$  Hz), 3.64 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.16 (s, 18H)

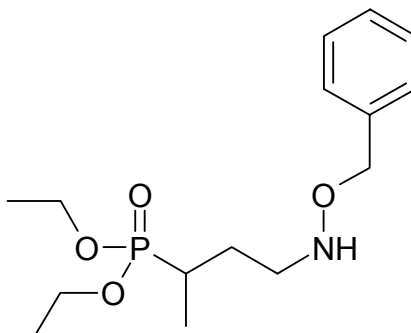
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.99, 169.42, 159.53, 130.27, 123.51, 115.32, 81.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 50.30, 38.74, 26.80, 23.47 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 19.88

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1608  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1230 (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_{10}\text{P}$ ber. [%]:	C 52.48	N 2.78	H 6.81
gef. [%]:	C 52.11	N 2.91	H 6.88

4.3.2 Verbindungen aus Kapitel 3.5.1

(3-Benzyloxyamino-1-methyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (15a)



Ausbeute: 93%, farbloses Öl

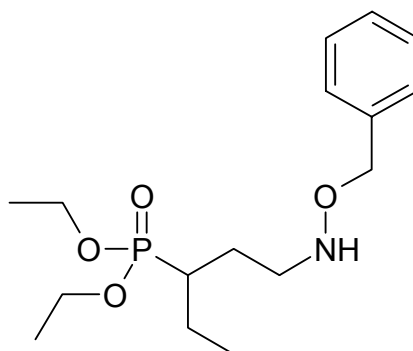
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.36-7.25 (m, 5H), 6.64 (t, 1H,  $J=5.9$  Hz), 4.59 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.22 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.03 (dd, 3H,  $^3J_{\text{H-P}}=18.5\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.82, 128.45, 128.36, 127.74, 75.51, 61.29 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.25 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 49.11 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 27.82 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.6$  Hz), 27.75 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 16.69 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 13.53 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 3242  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1233  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 57.13	N 4.44	H 8.31
	gef. [%]:	C 56.87	N 4.45	H 8.14

HRFAB-MS  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$   
 MW 315.35  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 316.1677  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 316.1680

(3-Benzylxyamino-1-ethyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (15b)

Ausbeute: 97%, farbloses Öl

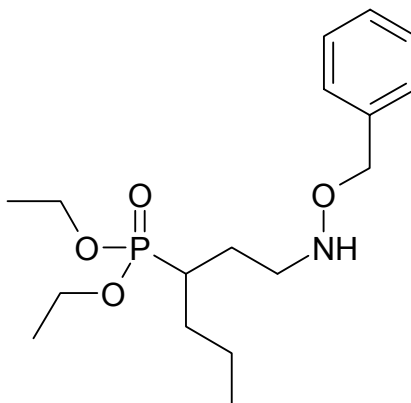
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.36-7.25 (m, 5H), 6.64 (t, 1H,  $J=5.85$ ), 4.60 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.21 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.83, 128.44, 128.34, 127.73, 75.49, 61.15 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.11 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 49.48 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.7$  Hz), 34.34 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 25.37 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.6$  Hz), 16.69 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 12.02 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.7$  Hz)

IR: 3243  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1238  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$   
MW 329.38  
[M+H] $^+$  ber. 330.1834  
[M+H] $^+$  gef. 330.1834

[1-(2-Benzoyloxyamino-ethyl)-butyl]-phosphonsäurediethylester (15c)



Ausbeute: 94%, farbloses Öl

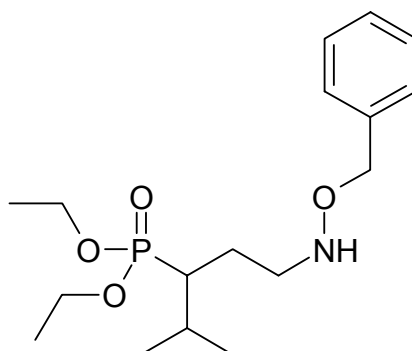
<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.36-7.25 (m, 5H), 6.63 (t, 2H, *J*=5.85 Hz), 4.59 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 4H), 2.93-2.80 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 3H), 1.21 (t, 6H, *J*=7.1 Hz), 0.85 (t, 3H, *J*=7.1 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 138.84, 128.44, 128.35, 127.73, 75.49, 61.16 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.6 Hz), 49.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=9.2 Hz), 32.78 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=137.8 Hz), 30.62 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=3.6 Hz), 26.00 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=3.1 Hz), 20.35 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=8.6 Hz), 16.69 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=5.1 Hz), 14.35

IR: 3244 cm<sup>-1</sup> (N-H), 1235 cm<sup>-1</sup> (P=O)

C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>4</sub> P	ber. [%]:	C 59.46	N 4.08	H 8.81
	gef. [%]:	C 59.38	N 4.24	H 8.57

[1-(2-Benzoyloxyamino-ethyl)-2-methyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
(15d)



Ausbeute: 93%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.36-7.25 (m, 5H), 6.63 (t, 1H,  $J=5.85$  Hz), 4.59 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 4H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.81-1.53 (m, 3H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.94 (t, 6H,  $J=6.6$  Hz)

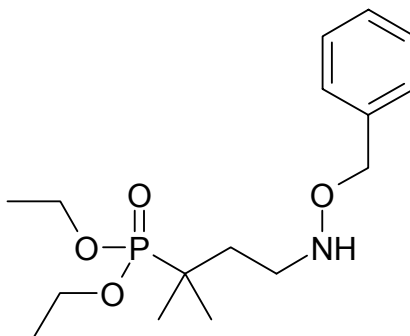
$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.84, 128.44, 128.36, 127.73, 75.45, 61.12 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 60.88 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 50.63 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 39.11 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=134.8$  Hz), 27.32 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 22.61 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.31 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 19.46 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 16.67 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.65 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 3242  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1234  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 59.46	N 4.08	H 8.81
	gef. [%]:	C 58.99	N 4.46	H 8.84

HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{P}$   
MW 343.41  
[M+H] $^+$  ber. 344.1990  
[M+H] $^+$  gef. 344.2017

(3-Benzyloxyamino-1,1-dimethyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (15e)



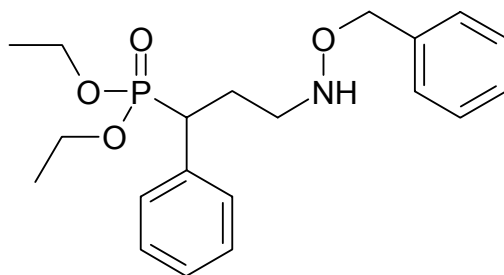
Ausbeute: 94%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.35-7.25 (m, 5H), 6.57 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz), 4.59 (s, 2H), 4.03-3.96 (m, 4H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.22 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.05 (d, 6H,  $^3J_{\text{H-P}}=16.5$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.90, 128.43, 128.35, 127.71, 75.42, 61.59 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 47.11 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 34.50, 33.24 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.9$  Hz), 22.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 16.76 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 3243  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1236  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$   
MW 329.38  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 330.1834  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 330.1832

(3-Benzyloxyamino-1-phenyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (20a)

Ausbeute: 92%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.34-7.22 (m, 10H), 6.63 (t, 1H,  $J=5.3$  Hz), 4.57 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=11.8$  Hz), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.27 (dt, 1H,  $J_{\text{H-H}}=11.1$  Hz,  $J_{\text{H-P}}=3.8$  Hz), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.19 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.01 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

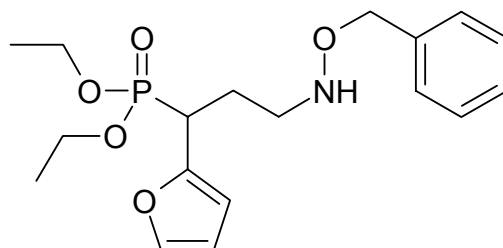
$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.74, 136.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 128.61, 128.58, 128.47, 128.33, 127.76, 127.22, 127.19, 75.56, 62.01 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.60 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 49.28 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=15.8$  Hz), 40.97 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.3$  Hz), 27.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 16.62 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.40 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 3243  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 63.65	N 3.71	H 7.48
	gef. [%]:	C 63.15	N 3.56	H 7.46

HRFAB-MS  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$   
 MW 377.42  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 378.1834  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 378.1819



(3-Benzyloxyamino-1-furan-2-yl-propyl)-phosphonsäurediethylester (20b)

Ausbeute: 91%, hellgelbes Öl

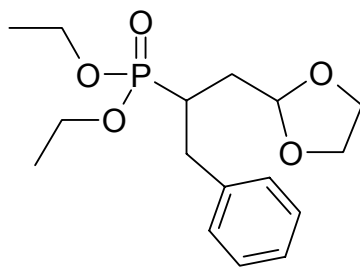
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.59-7.58 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.67 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 6.42-6.41 (m, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 4.58 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=14.1$  Hz), 4.02-3.79 (m, 4H), 3.50 (ddd, 1H,  $^2J_{\text{H-P}}=22.4$  Hz,  $J_{\text{AB}}=11.1$  Hz), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.20 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.13 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 149.82 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 142.17, 138.25, 128.01, 127.88, 127.32, 110.56, 107.78 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 75.11, 61.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.43 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 48.85 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 34.74 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 25.77 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 16.15 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 16.09 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 3244  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 58.85	N 3.81	H 7.13
	gef. [%]:	C 58.52	N 3.95	H 7.13

(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-2-phenyl-ethyl)-phosphonsäurediethylester  
**(17c)**



Ausbeute: 80%, farbloses Öl

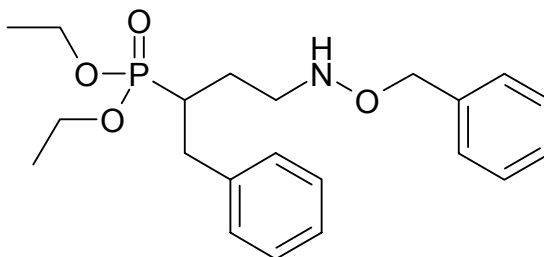
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.31-7.18 (m, 5H), 4.84 (t, 1H,  $J=5.1$  Hz), 4.01-3.91 (m, 4H), 3.80-3.66 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.19 + 1.18 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 139.64, 129.44, 128.57, 126.58, 102.30 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 64.42, 64.39, 61.55 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.48 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 34.84 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 34.07 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 32.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 16.59 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.56 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1238  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 58.53	H 7.67
	gef. [%]:	C 58.30	H 7.54

(1-Benzyl-3-benzyloxyamino-propyl)-phosphonsäurediethylester (20c)



Ausbeute: 85%, farbloses Öl

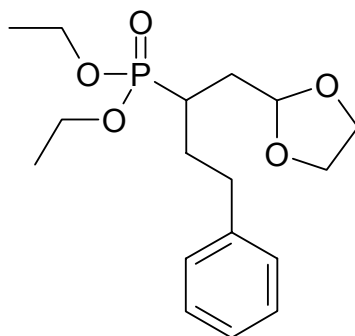
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.33-7.09 (m, 10H), 6.55 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 4.42 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 2H), 1.19 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 139.36 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 138.25, 128.91, 128.34, 128.12, 127.93, 127.82, 127.22, 126.05, 74.92, 60.92 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.9$  Hz), 60.86 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.9$  Hz), 49.11 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 34.50 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.8$  Hz), 34.29 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.6$  Hz), 25.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.6$  Hz), 16.19 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.17 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

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

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 64.44	N 3.58	H 7.72
	gef. [%]:	C 64.28	N 3.66	H 7.82

(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-3-phenyl-propyl)-phosphonsäurediethylester  
**(17d)**



Ausbeute: 56%, farbloses Öl

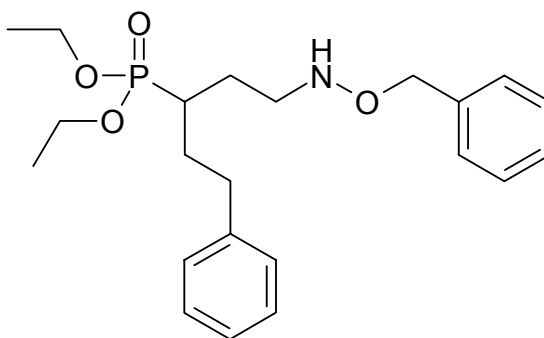
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 4.97 (t, 1H,  $J=5.1$  Hz), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.99-1.67 (m, 5H), 1.23 + 1.22 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 142.04, 128.68, 128.66, 126.19, 102.61 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=11.7$  Hz), 64.63, 64.54, 61.48 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 33.21 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=7.6$  Hz), 32.78 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 31.09 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.9$  Hz), 30.93 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 16.67 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

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

HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 342.38  
[M+H] $^+$  ber. 343.1674  
[M+H] $^+$  gef. 343.1667

(3-Benzyloxyamino-1-phenethyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (20d)



Ausbeute: 78%, farbloses Öl

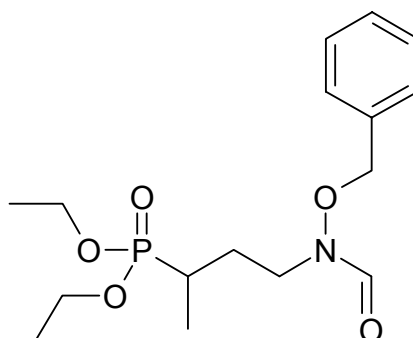
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.35-7.25 (m, 7H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.63 (t, 1H,  $J=5.9$  Hz), 4.59 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.22 + 1.21 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 142.06, 138.84, 128.72, 128.60, 128.55, 128.45, 128.37, 127.75, 126.21, 75.47, 61.29 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 49.48 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.7$  Hz), 33.12 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.7$  Hz), 32.62 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 30.52 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 25.89 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 16.70 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 3243  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1235  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 65.17	N 3.45	H 7.95
	gef. [%]:	C 65.01	N 3.65	H 8.01

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-1-methyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(21a)**



Ausbeute: 97%, farbloses Öl

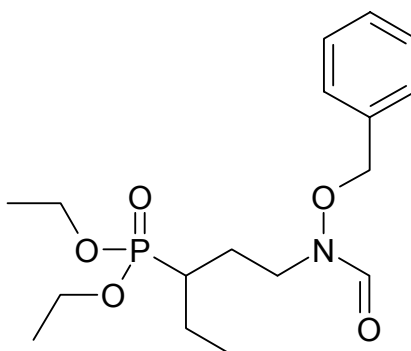
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.33-7.94 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 4.91 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=16.1$  Hz), 4.03-3.93 (m, 4H), 3.80-3.50 (m, 2H), 2.40-1.93 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 1H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.07 (dd, 3H,  $^3J_{\text{H-P}}=18.4\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ): 163.05, 129.95, 129.09, 128.81, 77.05, 61.47 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.43 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 41.24, 27.48 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 27.28, 16.66 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 13.23

IR: 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1241  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 343.36  
[M+H] $^+$  ber. 344.1627  
[M+H] $^+$  gef. 344.1608

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-1-ethyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(21b)**



Ausbeute: 99%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.25 + 8.01 (2s, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.75-3.52 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 163.00, 129.93, 129.10, 128.81, 77.07, 61.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.32 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 40.52, 34.01 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.9$  Hz), 24.88 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 24.78 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 20.93, 16.66 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 11.94 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.6$  Hz)

IR: 1679  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

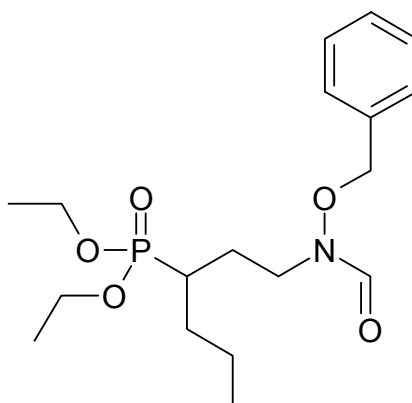
HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$

MW 357.39

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 358.1783

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 358.1791

{1-[2-(Benzyloxy-formyl-amino)-ethyl]-butyl}-phosphonsäurediethylester  
**(21c)**



Ausbeute: 93%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.24 + 8.01 (2s, 1H), 7.45-7.37 (m, 5H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.75-3.52 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 3.79-3.47 (m, 3H), 3.43-3.28 (m, 3H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.85 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

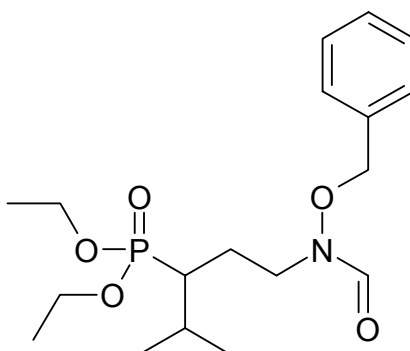
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 163.00, 129.48, 129.11, 128.73, 77.69, 61.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.62 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 42.49, 33.47 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 30.52, 25.64, 20.60 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.7$  Hz), 16.51 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 14.02

IR: 1679  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1234  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 371.42  
[M+H] $^+$  ber. 372.1940  
[M+H] $^+$  gef. 372.1940



{1-[2-(Benzyloxy-formyl-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-phosphonsäure-diethylester (21d)



Ausbeute: 96%, farbloses Öl

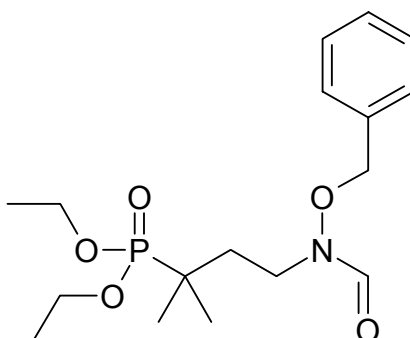
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.25 + 8.00 (2s, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.75-3.52 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 3H), 1.22 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.95-0.93 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 162.90, 129.47, 129.10, 128.74, 77.60, 61.64 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.31 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 43.49, 39.84 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.8$  Hz), 27.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.6$  Hz), 22.40, 21.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.7$  Hz), 19.05, 16.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1237  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 371.42  
[M+H] $^+$  ber. 372.1940  
[M+H] $^+$  gef. 372.1976

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-phosphonsäurediethyl-  
ester (21e)



Ausbeute: 98%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.21 + 8.02 (2s, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.06-3.98 (m, 4H), 3.70-3.49 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.23 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.08 (d, 6H,  $^3J_{\text{H-P}}=16.5$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 162.53, 134.82, 129.42, 128.64, 128.38, 76.70, 61.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.68, 33.46, 32.68 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 21.71 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 16.31 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1681  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

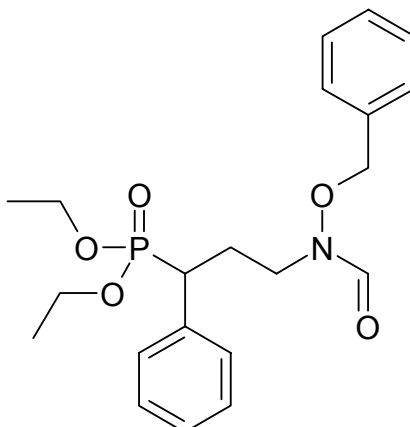
HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$

MW 357.39

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 358.1783

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 358.1777

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-1-phenyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
(21f)



Ausbeute: 92%, farbloses Öl

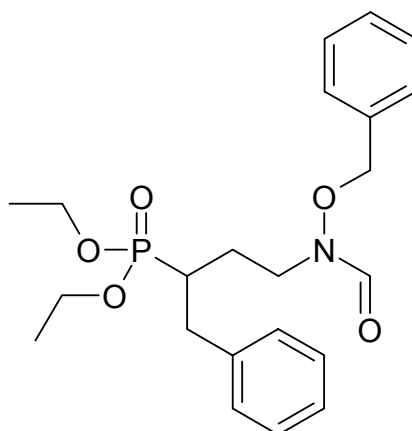
<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 8.28-7.65 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 10H), 4.83 (s, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.17 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 1.01 (t, 3H, *J*=7.1 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 162.62, 135.42 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 134.61, 129.43, 129.06, 128.99, 128.63, 128.35, 128.29, 127.04 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=2.5 Hz), 75.96, 61.75 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 61.35 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 41.50, 40.39 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=132.8 Hz), 26.61 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=3.6 Hz), 16.12 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=5.6 Hz), 15.93 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=5.6 Hz)

IR: 1680 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1245 cm<sup>-1</sup> (P=O)

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> P	ber. [%]:	C 62.21	N 3.45	H 6.96
	gef. [%]:	C 61.76	N 3.67	H 7.08

HRFAB-MS C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>P  
MW 405.43  
[M+H]<sup>+</sup> ber. 406.1783  
[M+H]<sup>+</sup> gef. 406.1769

[1-Benzyl-3-(benzyloxy-formyl-amino)-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(21h)**

Ausbeute: 91%, farbloses Öl

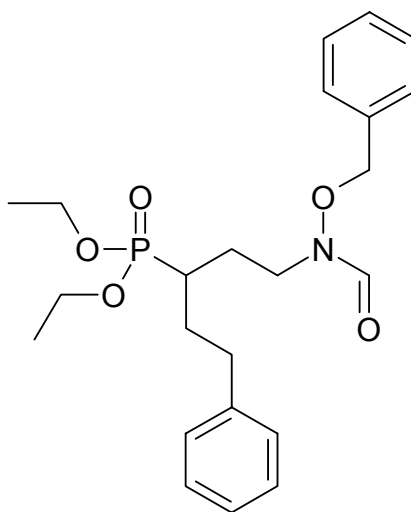
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.25-7.76 (m, 1H), 7.40-7.19 (m, 10H), 4.77 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.78-3.45 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 2H), 1.19 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 162.82, 138.93 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 134.28, 129.33, 129.07, 128.55, 126.60, 77.55, 61.87 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.6$  Hz), 61.80 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 42.50, 35.75 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.9$  Hz), 34.82, 25.42, 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1233  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 63.00	N 3.34	H 7.21
	gef. [%]:	C 62.55	N 3.66	H 7.20

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-1-phenethyl-propyl]-phosphonsäurediethylester (21i)



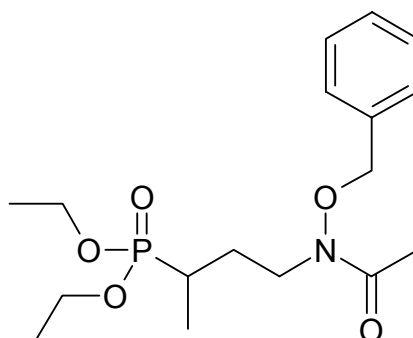
Ausbeute: 94%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.29-7.90 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.78-3.52 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.99-1.63 (m, 5H), 1.21 + 1.20 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 162.98, 141.35, 134.33, 129.47, 129.11, 128.74, 128.47, 126.07, 77.68, 61.74 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 42.37, 33.43 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.7$  Hz), 32.96 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 30.25, 25.67, 16.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1678  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1233  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 433.49  
[M+H] $^+$  ber. 434.2096  
[M+H] $^+$  gef. 434.2120

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-methyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
(22a)

Ausbeute: 78%, farbloses Öl

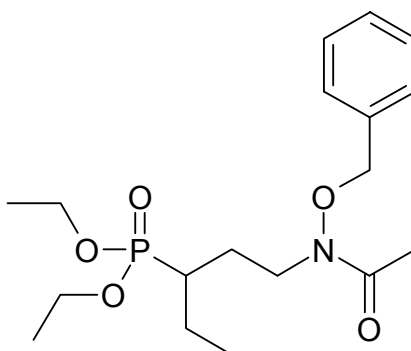
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.46-7.37 (m, 5H), 4.88 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=15.8$  Hz), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.07 (dd, 3H,  $^3J_{\text{H-P}}=18.4$  Hz,  $J_{\text{H-H}}=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.27, 134.46, 129.21, 128.99, 128.72, 76.41, 61.71 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.64 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.26, 28.45 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 27.58, 20.52, 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 13.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1234  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 57.13	N 3.92	H 7.90
	gef. [%]:	C 57.00	N 4.07	H 7.57

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-ethyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(22b)**



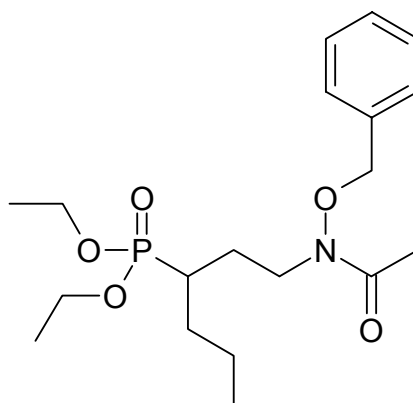
Ausbeute: 83%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.47-7.36 (m, 5H), 4.88 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.93 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.17, 134.48, 129.25, 128.96, 128.70, 76.31, 61.61 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.54 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.64, 35.15 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 25.02, 21.35 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 20.54, 16.50 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 11.98 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 371.42  
[M+H] $^+$  ber. 372.1940  
[M+H] $^+$  gef. 372.1958

{1-[2-(Acetyl-benzyloxy-amino)-ethyl]-butyl}-phosphonsäurediethylester  
(22c)

Ausbeute: 79%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.37 (m, 5H), 8.87 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.46 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 0.85 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.22, 134.49, 129.26, 128.95, 128.69, 76.30, 61.59 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.55 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 43.75, 33.53 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 30.50, (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 25.54, 20.62 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 20.55, 16.51 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 14.04

IR: 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1238  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$

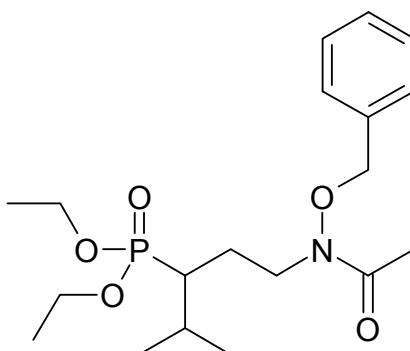
MW 385.44

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 386.2096

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 386.2108



{1-[2-(Acetyl-benzyloxy-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-phosphonsäure-diethylester (22d)



Ausbeute: 73%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.37 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$ ), 0.95-0.92 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.07, 129.27, 128.96, 128.70, 76.24, 61.55 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.24 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 44.78, 39.92 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.3$  Hz), 27.48 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.6$  Hz), 22.28, 21.47 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.3$  Hz), 20.57, 19.06 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 16.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

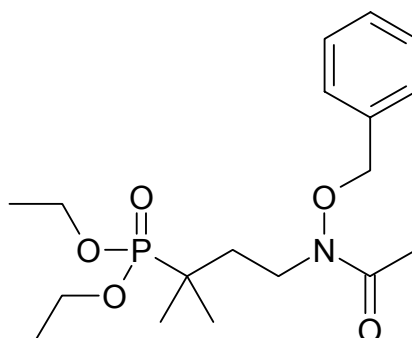
HRFAB-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$

MW 385.44

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 386.2096

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 386.2117

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-phosphonsäurediethyl-  
ester (22e)



Ausbeute: 89%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.36 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.22 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz), 1.07 (d, 6H,  $^3J_{\text{H-P}}=16.5$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.22, 134.59, 129.24, 128.93, 128.69, 76.29, 61.93 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 41.63, 33.99, 33.44 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 22.34 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 20.64, 16.56 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

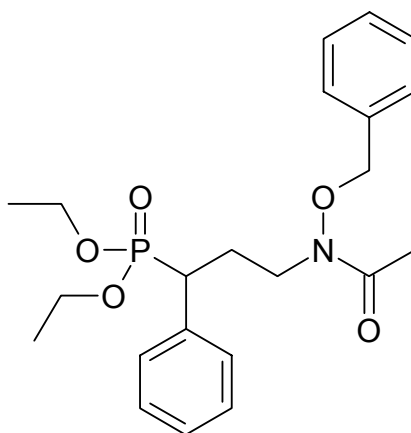
IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1230  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$

MW 371.42

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 372.1940

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 372.1977

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-phenyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
(22f)

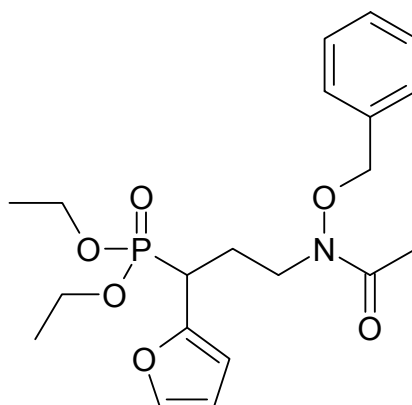
Ausbeute: 73%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41-7.25 (m, 10H), 4.78 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=18.3$  Hz), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.17 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.01 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.23, 135.23 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 134.35, 129.35, 129.28, 129.17, 128.91, 128.66, 128.58, 128.56, 127.36 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 76.34, 62.65 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.93 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.82, 42.21 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 26.93 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 20.45, 16.38 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 16.21 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1245  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 63.00	N 3.34	H 7.21
	gef. [%]:	C 62.70	N 3.48	H 7.32

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-furan-2-yl-propyl]-phosphonsäurediethyl-  
ester (22g)

Ausbeute: 73%, farbloses Öl

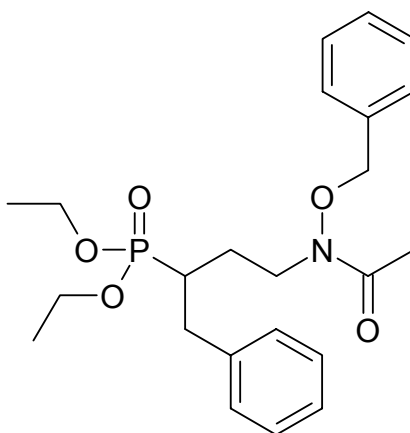
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.62-7.61 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 4.81 (dd, 2H,  $J_{AB}=12.5$  Hz), 4.06-3.79 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.18 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 1.12 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.32, 149.17 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 142.04 (d,  $^4J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 134.37, 129.21, 128.95, 128.68, 110.81 (d,  $^4J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 108.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.37, 62.64 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 62.30 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.79, 36.14 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=143.4$  Hz), 25.86, 20.51, 16.39 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 16.34 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1244  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$	ber. [%]:	C 58.67	N 3.42	H 6.89
	gef. [%]:	C 58.53	N 3.60	H 6.83

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-benzyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(22h)**



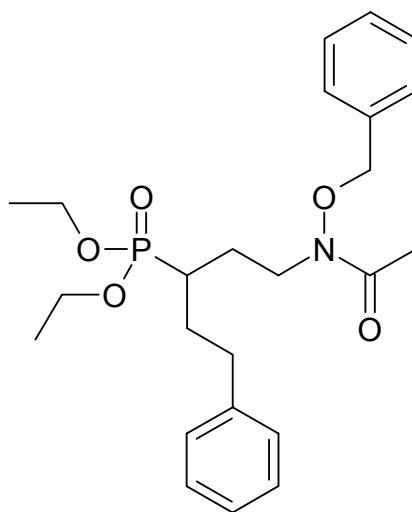
Ausbeute: 92%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.40-7.18 (m, 10H), 4.74 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.19 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 171.97, 139.18 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 134.43, 129.15, 129.11, 128.86, 128.63, 128.49, 126.49, 76.10, 61.81 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.77 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 43.72, 35.79 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.9$  Hz), 34.81 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 25.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 20.47, 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz), 16.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1234  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 433.49  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 434.2096  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 434.2122

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-1-phenethyl-propyl]-phosphonsäurediethyl-  
ester (22i)

Ausbeute: 83%, hellgelbes Öl

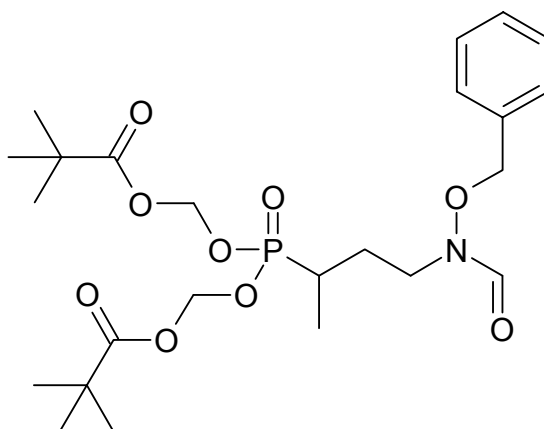
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.35 (m, 5H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.63 (m, 5H), 1.21 + 1.20 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 172.20, 141.47, 134.45, 129.25, 128.96, 128.70, 128.49, 128.42, 125.98, 76.30, 61.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.65, 33.42 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 33.05 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 30.22 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 25.55, 20.56, 16.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 16.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1661  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1233  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 64.42	N 3.13	H 7.66
	gef. [%]:	C 63.97	N 3.45	H 7.75

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(benzyloxy-formyl-amino)-1-methyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23a)



Ausbeute: 30%, farbloses Öl

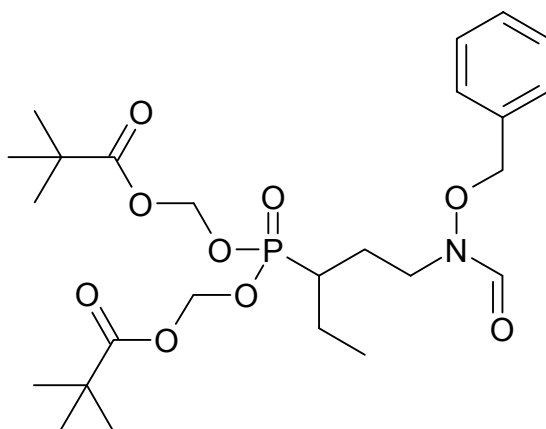
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.16 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.71-5.64 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 3.82-3.52 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 21H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 163.11, 134.29, 129.54, 129.19, 128.80, 81.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 77.82, 41.73 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 38.75, 28.90 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 27.04, 26.87, 12.82

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1255 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.92	N 2.72	H 7.43
	gef. [%]:	C 55.80	N 2.72	H 7.51

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(benzyloxy-formyl-amino)-1-ethyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23b)



Ausbeute: 27%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.16 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 5.72-5.64 (m, 4H), 5.02-4.78 (m, 2H), 3.83-3.40 (m, 2H), 2.14-1.67 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.23 (s, 18H), 0.99 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

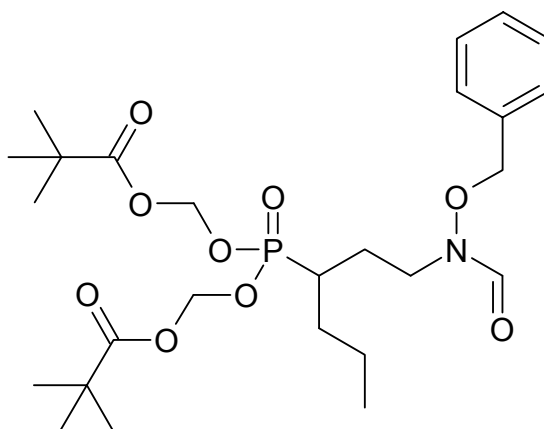
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 163.00, 134.35, 129.54, 129.12, 128.77, 81.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 77.64, 42.11, 38.75, 35.56 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 26.88, 24.72, 20.94 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.6$  Hz), 11.75 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz)

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1257 (P=O)

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.70	N 2.64	H 7.61
	gef. [%]:	C 56.63	N 2.66	H 7.71



2,2-Dimethyl-propionsäure {1-[2-(benzyloxy-formyl-amino)-ethyl]-butyl}-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23c)



Ausbeute: 23%, hellgelbes Öl

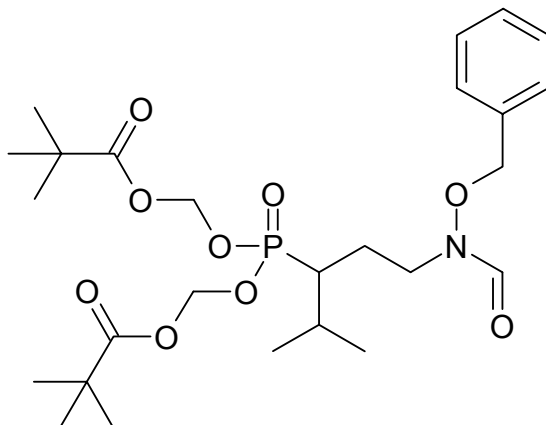
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.68 (d, 4H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.5$  Hz), 5.05-4.77 (m, 2H), 3.81-3.36 (m, 2H), 2.12-1.77 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.52-1.30 (m, 3H), 1.23 (s, 18H), 0.89 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.89, 162.96, 134.35, 129.55, 129.12, 128.76, 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.39 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 77.63, 42.23, 38.75, 34.05 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 30.04 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 26.88, 25.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 20.44 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.7$  Hz), 13.94

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$   
MW 543.60  
[M+H] $^+$  ber. 544.2675  
[M+H] $^+$  gef. 544.2643

2,2-Dimethyl-propionsäure {1-[2-(benzyloxy-formyl-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23d)



Ausbeute: 33%, farbloses Öl

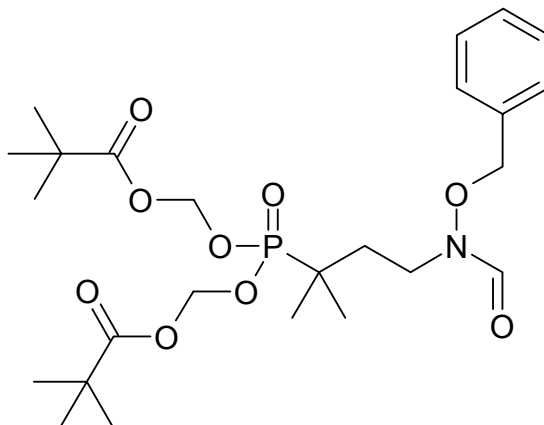
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.73-5.64 (m, 4H), 5.03-4.79 (m, 2H), 3.80-3.39 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 1H), 2.05-1.69 (m, 3H), 1.23 (s, 18H), 1.02-0.95 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.91, 162.92, 134.29, 129.55, 129.14, 128.76, 81.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.22 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 77.51, 43.15, 40.43 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 38.76, 27.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.6$  Hz), 26.88, 22.18 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 21.28 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 19.00

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1255 (P=O)

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 57.45	N 2.58	H 7.79
	gef. [%]:	C 57.42	N 2.60	H 7.89

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(benzyloxy-formyl-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23e)



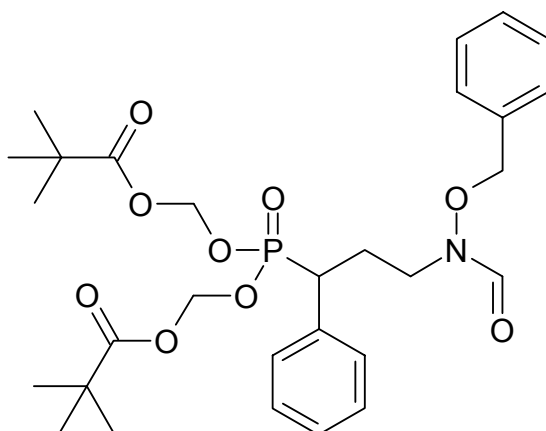
Ausbeute: 22%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.13 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.74-5.63 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 3.75-3.44 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 162.91, 134.39, 129.54, 129.12, 128.77, 81.54 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 77.65, 40.08, 38.76, 33.59 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.9$  Hz), 33.47, 26.88, 21.73

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1256 (P=O)

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.70	N 2.64	H 7.61
	gef. [%]:	C 56.49	N 2.67	H 7.38

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(benzyloxy-formyl-amino)-1-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23f)

Ausbeute: 43%, weißes Pulver

Schmelzp.: 72.0 °C

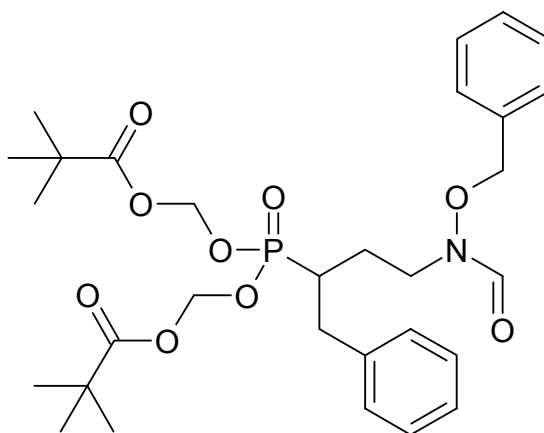
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.18-7.60 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 10H), 5.60 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.0$  Hz,  $J_{\text{AB}}=17.0$  Hz), 5.41 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=11.7$  Hz,  $J_{\text{AB}}=24.7$  Hz), 4.98-4.64 (m, 2H), 3.54-3.07 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.17 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.79, 176.76, 162.97, 134.17, 133.49, 129.48, 129.36, 129.29, 129.10, 128.89, 128.72, 127.94, 81.85 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.68 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 77.83, 42.19 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 42.13, 38.71, 38.66, 26.84, 26.80, 26.61

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1260 (P=O)

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 60.30	N 2.42	H 6.98
	gef. [%]:	C 59.93	N 2.42	H 7.07

2,2-Dimethyl-propionsäure-[1-benzyl-3-(benzyloxy-formyl-amino)-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23h)



Ausbeute: 62%, farbloses Öl

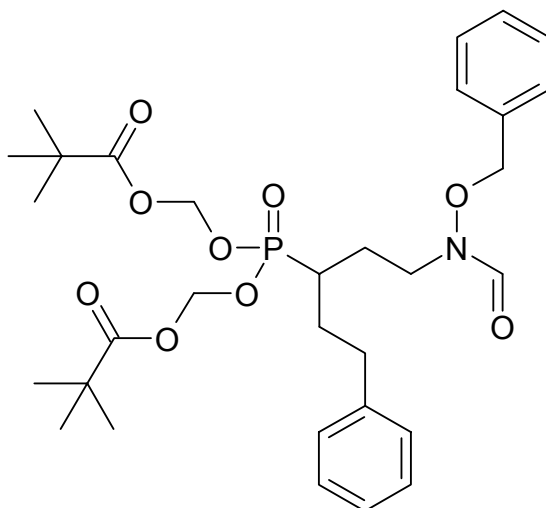
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.20-7.71 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 10H), 5.66-5.55 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 3.74-3.41 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.87-1.55 (m, 2H), 1.16 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.90, 176.87, 162.79, 138.06 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.3$  Hz), 134.28, 129.38, 129.04, 128.68, 126.85, 81.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.48 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 76.20, 42.15, 38.75, 36.08 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 34.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 26.88, 24.97 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1258 (P=O)

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 60.90	N 2.37	H 7.16
	gef. [%]:	C 60.79	N 2.46	H 7.07

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzyloxy-formyl-amino)-1-phenethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (23i)



Ausbeute: 37%, farbloses Öl

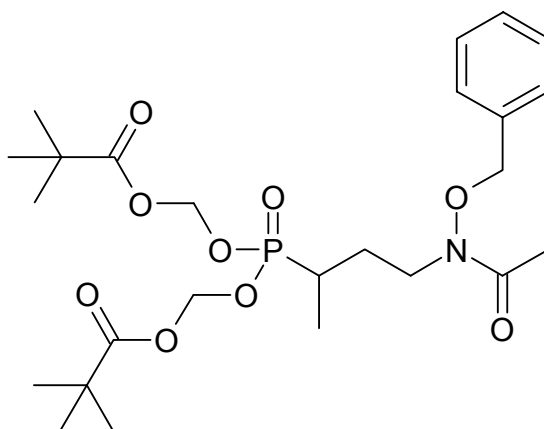
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.27-7.88 (m, 1H), 7.44-7.24 (m, 7H), 7.21-7.13 (m, 3H), 5.63 (ddd, 4H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.5$  Hz,  $J_{\text{AB}}=7.9$  Hz), 4.90 (s, 2H), 7.74-3.53 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.99-1.60 (m, 5H), 1.14 + 1.13 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 162.99, 140.88, 134.34, 130.88, 129.54, 129.14, 128.81, 128.77, 128.51, 128.44, 126.18, 81.51, 77.65, 42.09, 38.73, 33.70 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 33.26 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.7$  Hz), 29.78, 26.86, 25.30

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1255 (P=O)

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 61.48	N 2.31	H 7.32
	gef. [%]:	C 61.16	N 2.45	H 7.29

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-methyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24a)



Ausbeute: 35%, weißes Pulver

Schmelzp.: 51.1 °C

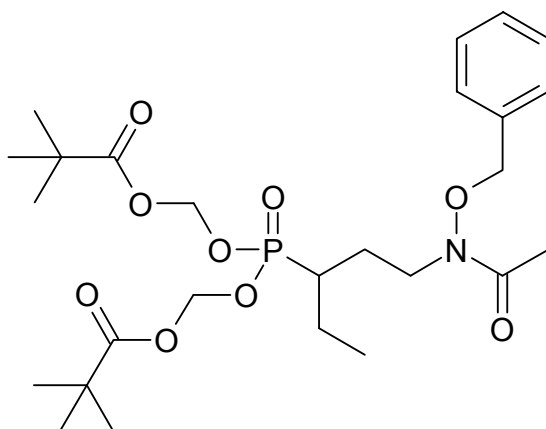
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.39-7.37 (m, 5H), 5.71-5.63 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.22 + 1.21 (2s, 18H), 1.23-1.16 (m, 21H)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 176.86, 172.31, 134.39, 129.27, 129.01, 128.74, 81.48 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 81.40 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 76.48, 43.05, 38.74, 29.06 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub>=141.4 Hz), 27.10, 26.87, 20.49, 12.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>=6.1 Hz)

IR: 1753 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O, Hydroxamat), 1258 (P=O)

HRFAB-MS C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>9</sub>P  
MW 529.57  
[M+H]<sup>+</sup> ber. 530.2519  
[M+H]<sup>+</sup> gef. 530.2542

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-ethyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24b)



Ausbeute: 29%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.40-7.37 (m, 5H), 5.71-5.64 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.84-3.70 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.22 (s, 18H), 0.99 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz)

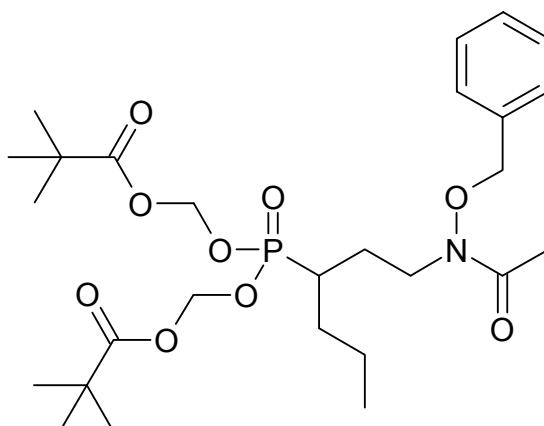
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 172.22, 134.44, 129.33, 128.98, 128.72, 81.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 81.37 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 76.37, 43.45, 38.73, 35.68 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 26.87, 24.64, 20.99 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 20.53, 11.76 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz)

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 57.45	N 2.58	H 7.79
	gef. [%]:	C 57.37	N 2.59	H 7.84



2,2-Dimethyl-propionsäure {1-[2-(acetyl-benzyloxy-amino)-ethyl]-butyl}-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24c)



Ausbeute: 46%, farbloses Öl

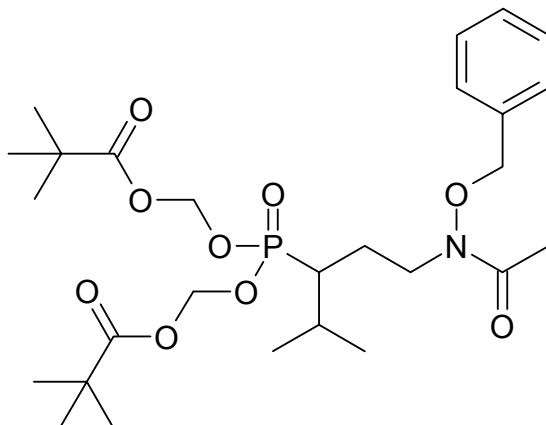
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.40-7.36 (m, 5H), 5.71-5.64 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.51-1.31 (m, 3H), 1.22 (s, 18H), 0.88 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.85, 172.23, 134.46, 129.34, 128.97, 128.71, 81.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.40 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.35, 43.51, 38.73, 34.11 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 33.02 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.88, 25.15, 20.53, 20.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.7$  Hz), 13.96

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1247 ( $\text{P=O}$ )

HRFAB-MS  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{P}$   
MW 557.63  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 558.2832  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 558.2811

2,2-Dimethyl-propionsäure {1-[2-(acetyl-benzyloxy-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24d)



Ausbeute: 43%, farbloses Öl

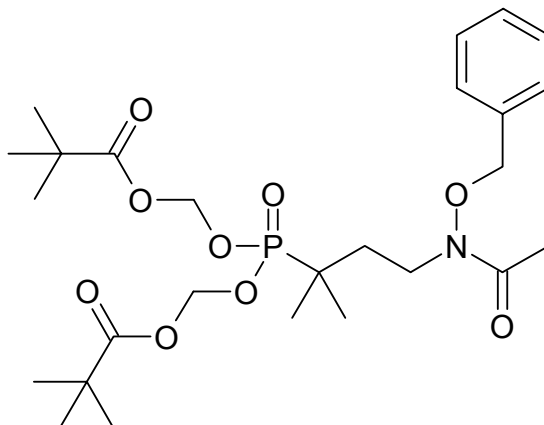
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.40-7.36 (m, 5H), 5.71-5.65 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.22 (s, 18H), 1.00 (d, 3H,  $J=7.1$  Hz), 0.98 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 172.13, 134.46, 129.36, 128.96, 128.71, 81.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.28, 44.55, 40.45 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=135.3$  Hz), 38.74, 27.27 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 26.88, 21.98 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.29 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 20.54

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 58.16	N 2.51	H 7.95
	gef. [%]:	C 58.03	N 2.54	H 8.01

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24e)



Ausbeute: 38%, weißes Pulver

Schmelzp.: 54.2 °C

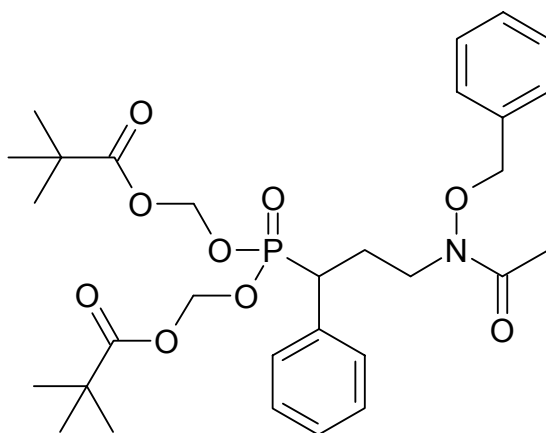
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.40-7.36 (m, 5H), 5.69 (ddd, 4H, *J*<sub>AB</sub>=20.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub>=12.1 Hz), 4.82 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 1.19 (d, 6H, <sup>3</sup>*J*<sub>HP</sub>=17.8 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 176.84, 172.24, 134.53, 129.31, 128.97, 128.72, 81.54 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 76.36, 41.28, 38.74, 33.59 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=139.4 Hz), 33.28, 26.88, 21.65, (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=2.0 Hz), 20.61

IR: 1752 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O, Hydroxamat), 1251 (P=O)

C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> NO <sub>9</sub> P	ber. [%]:	C 57.45	N 2.58	H 7.79
	gef. [%]:	C 57.36	N 2.64	H 7.65

2,2-Dimethyl-propionsäure [3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24f)



Ausbeute: 64%, weißes Pulver

Schmelzp.: 84.6 °C

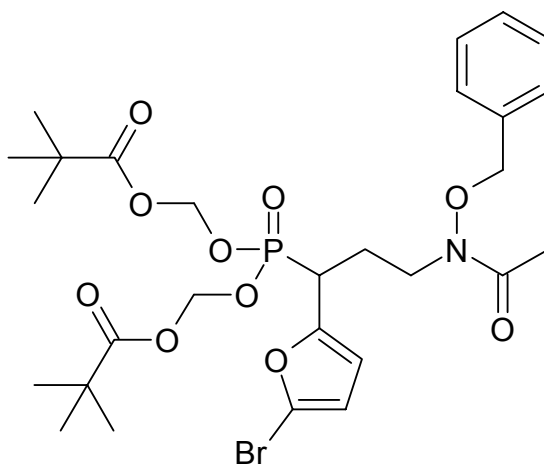
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.37-7.27 (m, 10H), 5.59 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.2$  Hz,  $J_{\text{AB}}=15.0$  Hz), 5.40 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.2$  Hz,  $J_{\text{AB}}=22.8$  Hz), 4.68 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=11.2$  Hz), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.17 (ddd, 1H,  $^2J_{\text{H-P}}=23.9$  Hz,  $J_{\text{AB}}=11.5$  Hz), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.78, 172.20, 134.29, 133.75 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 129.40, 129.33, 129.21, 128.95, 128.78, 128.75, 128.69, 127.79, 127.76, 81.84, (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.40, 43.55, 42.36 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 38.69, 38.64, 26.83, 26.80, 26.29, 20.39

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat),  
1260 (P=O)

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 60.90	N 2.37	H 7.16
	gef. [%]:	C 60.89	N 2.48	H 7.15

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-(5-bromo-furan-2-yl)-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethyl-ester (24g)



Ausbeute: 39%, leicht gelbliches Pulver

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41-7.30 (m, 5H), 6.29-6.24 (m, 2H), 5.67-5.55 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.37 (ddd, 1H,  $J_{\text{AB}}=10.7$  Hz,  $^2J_{\text{H-P}}=23.6$  Hz), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.78, 176.74, 172.38, 150.00 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 134.22, 129.29, 129.01, 128.73, 121.33, 112.63, 111.80 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 81.85 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.78, (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.52, 43.49, 38.71, 36.62 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=144.5$  Hz), 25.41, 20.45

IR: 1745  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1258 (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BrNO}_{10}\text{P}$

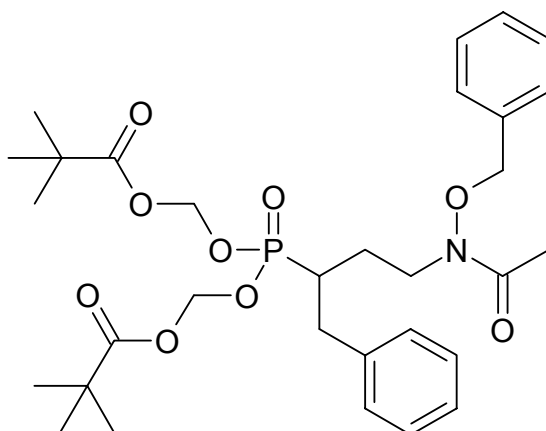
MW 660.50

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 660.1573

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 660.1586 + 662.1561 \*

\* natürlich vorkommende Brom-Isomere

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-benzyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24h)



Ausbeute: 82%, weißes Pulver

Schmelzp.: 50.2 °C

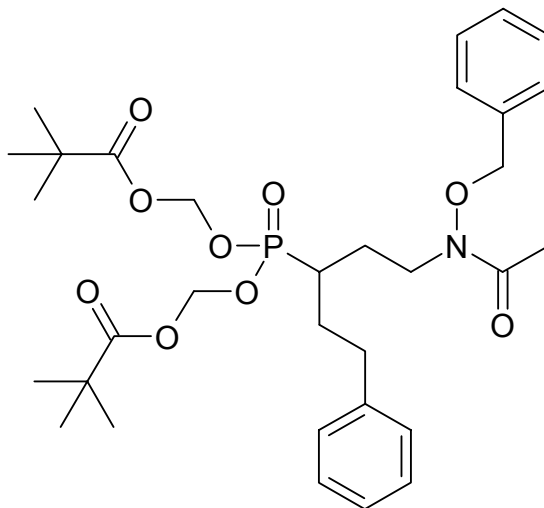
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 3H), 7.34-7.19 (m, 7H), 5.65-5.54 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.86-1.58 (m, 2H), 1.16 + 1.15 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 172.06, 138.31 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 134.36, 129.21, 129.06, 128.88, 128.64, 128.60, 126.73, 81.55 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.49 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 76.13, 43.46, 38.74, 36.13 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 34.23 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 26.87, 24.90 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 20.40

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1260 (P=O)

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 61.48	N 2.31	H 7.32
	gef. [%]:	C 61.42	N 2.52	H 7.39

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-1-phenethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (24i)



Ausbeute: 70%, farbloses Öl

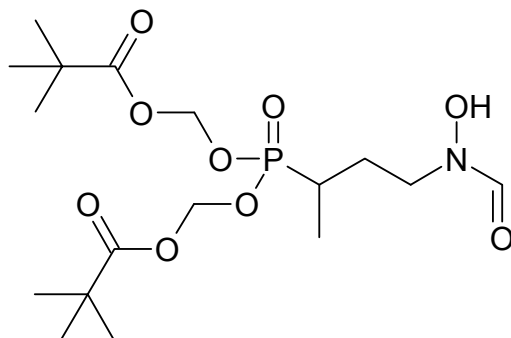
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.37 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 5.62 (ddd, 4H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.7$  Hz,  $J_{\text{AB}}=7.1$  Hz), 4.87 (s, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.61 (m, 5H), 1.13 + 1.12 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.82, 172.26, 140.99, 134.40, 129.31, 128.97, 128.71, 128.45, 126.07, 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 76.34, 43.42, 38.71, 33.70 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 33.20 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 29.75 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 26.84, 25.13 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 20.51

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 62.02	N 2.26	H 7.48
	gef. [%]:	C 61.67	N 2.19	H 7.47

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-1-methyl-propyl]-phosphinoyloxymethylester (25a)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.03 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.92 (s, 0.5H), 5.65-5.56 (m, 4H), 3.58-3.38 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.17 (s, 18H), 1.07 (dd, 3H,  $J_{\text{H-H}}=7.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-P}}=19.4$  Hz)

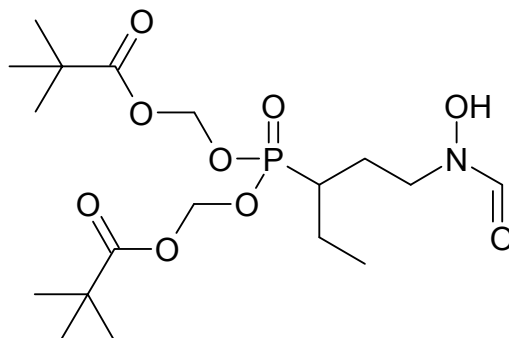
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.88, 163.20, 81.69 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.52 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 44.06 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 38.74, 28.69 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 27.00, 26.84, 13.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 (P=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 48.00	N 3.29	H 7.58
	gef. [%]:	C 48.12	N 3.48	H 7.75



2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[1-ethyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propyl]-phosphinoyloxymethylester (25b)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

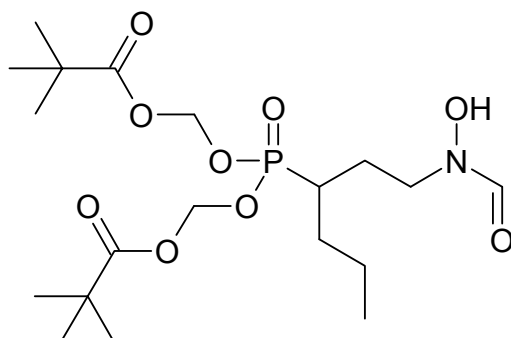
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.02 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.91 (s, 0.5H), 5.66-5.56 (m, 4H), 3.59-3.44 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.73-1.40 (m, 3H), 1.17 (s, 18H), 0.92 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.89, 163.37, 81.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 44.85 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 38.75, 34.89 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 23.90 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 21.55 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 11.79 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.20	N 3.19	H 7.80
	gef. [%]:	C 49.03	N 3.40	H 7.84

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{1-[2-(formyl-hydroxy-amino)-ethyl]-butyl}-phosphinoyloxymethylester (25c)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

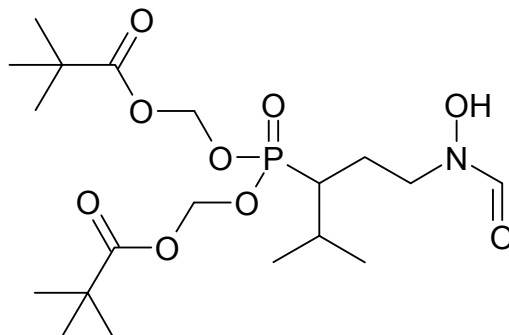
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.01 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 7.90 (s, 0.5H), 5.66-5.56 (m, 4H), 3.61-3.43 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.75-1.31 (m, 5H), 1.17 (s, 18H), 0.84 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.90, 176.81, 163.43, 81.77 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 44.90 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 38.76, 33.23 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 30.79 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 26.85, 24.32 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 20.41 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 13.85

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 (P=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 50.33	N 3.09	H 8.00
	gef. [%]:	C 50.05	N 3.29	H 8.23

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-{1-[2-(formyl-hydroxy-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-phosphinoyloxymethyl-ester (25d)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

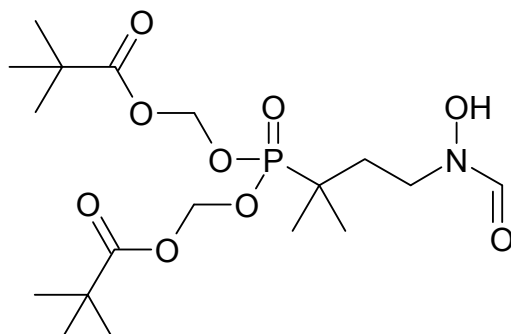
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.01 (s, 0.5H), 9.59 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 5.67-5.57 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 3H), 1.17 (s, 18H), 0.98-0.89 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.91, 176.79, 163.56, 81.80 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.35 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 45.75 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 40.43 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=134.3$  Hz), 38.77, 27.89 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.85, 21.72 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 20.78 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 18.85 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1230 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 50.33	N 3.09	H 8.00
	gef. [%]:	C 50.09	N 3.24	H 8.26

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-phosphinoyloxymethylester (25e)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

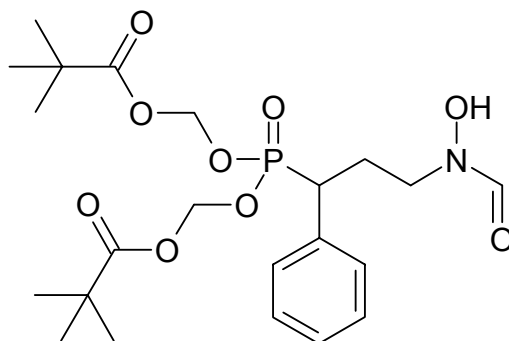
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.03 (s, 0.5H), 9.57 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H), 5.66-5.59 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 18H), 1.11 (d, 6H,  $^3J_{\text{H-P}}=17.8$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 162.87, 81.74 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 81.53 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 43.93, 38.77, 35.08 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 33.79 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 26.87, 22.32 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.20	N 3.19	H 7.80
	gef. [%]:	C 49.18	N 3.18	H 8.00

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-1-phenyl-propyl]-phosphinoyloxymethylester (25f)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

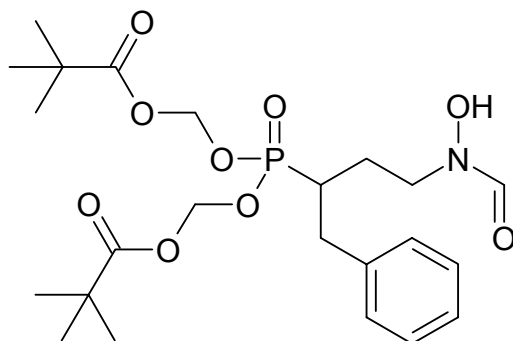
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.99 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5 H), 7.60 (s, 0.5H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.57 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=10.6$  Hz,  $J_{\text{AB}}=17.3$  Hz), 5.44 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.5$  Hz,  $J_{\text{AB}}=7.6$  Hz), 3.42-3.10 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.90, 176.85, 163.36, 156.36, 133.29 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 129.30, 129.24, 129.09, 129.07, 128.79, 128.12, 128.09, 127.84, 81.86 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.71 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 46.73 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=16.3$  Hz), 41.01 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 38.73, 38.68, 27.11 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.83, 26.80

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1259 (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 54.21	N 2.87	H 7.03
	gef. [%]:	C 54.09	N 2.72	H 7.20

2,2-Dimethyl-propionsäure-[1-benzyl-3-(formyl-hydroxy-amino)-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (25h)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

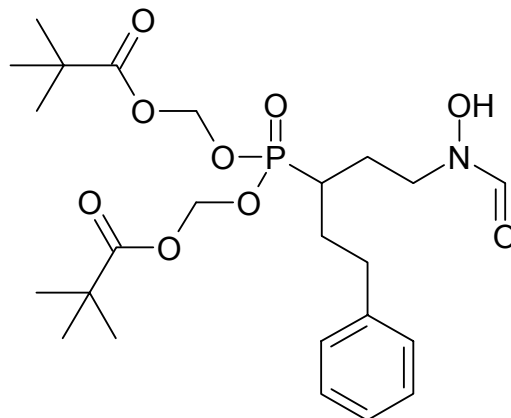
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.92 (s, 0.5H), 9.48 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.33-7.20 (m, 5H), 5.65-5.51 (m, 4H), 3.63-3.38 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 1.87-1.54 (m, 2H), 1.17 + 1.16 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.95, 176.82, 163.55, 156.18, 137.97 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=16.3$  Hz), 137.38 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=16.3$  Hz), 128.91, 128.81, 126.98, 81.89 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.54 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 47.23 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 45.05 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 38.78, 35.48 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.3$  Hz), 34.60 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 34.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.88, 26.85, 25.07 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 23.30 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz)

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1256 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.08	N 2.79	H 7.24
	gef. [%]:	C 54.52	N 2.72	H 6.96

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-1-phenethyl-propyl]-phosphinoyloxymethylester (25i)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

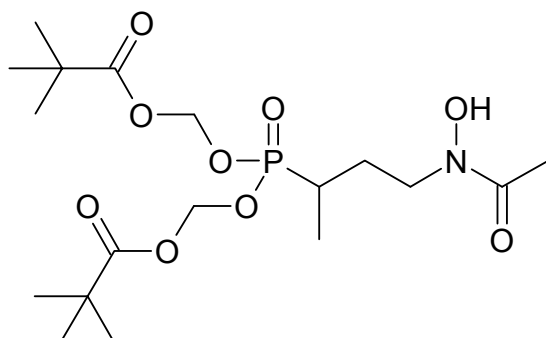
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10.04 (s, 0.5H), 9.60 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.63 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.4$  Hz,  $J_{\text{AB}}=8.1$  Hz), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.00-1.59 (m, 5H), 1.15 + 1.14 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.91, 176.89, 163.53, 140.62 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 128.59, 128.42, 128.34, 126.30, 81.83 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.53 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 44.81 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 38.74, 34.00 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.4$  Hz), 33.55 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 30.78 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.84, 24.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1251 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.92	N 2.72	H 7.43
	gef. [%]:	C 56.04	N 2.94	H 7.73

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1-methyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26a)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.98 (s, 1H), 5.71-5.60 (m, 4H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 5H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 21H)

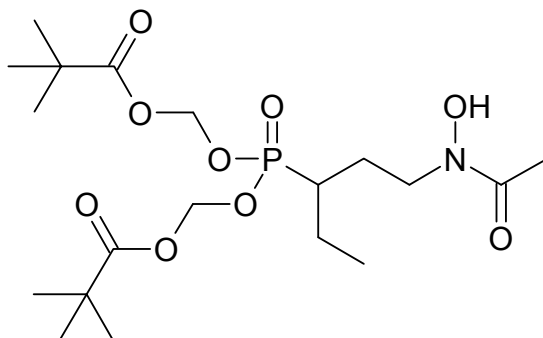
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.99, 176.91, 172.66, 81.70 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 45.35 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 38.78, 28.84 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=139.4$  Hz), 27.07 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 26.86, 26.83, 20.51, 13.85 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1622  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1234 (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.20	N 3.19	H 7.80
	gef. [%]:	C 48.77	N 3.09	H 7.97



2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1-ethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26b)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

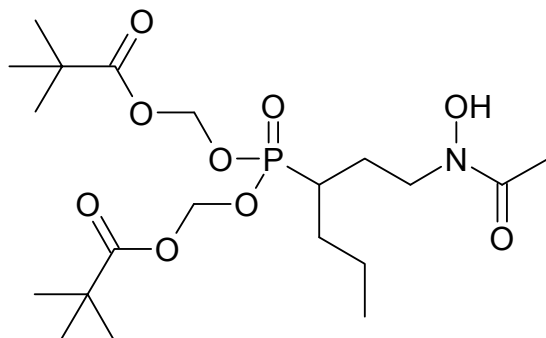
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.08 (s, 1H), 5.72-5.60 (m, 4H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.24 + 1.23 (2s, 18H), 0.99 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.92, 176.84, 172.76, 81.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 45.93 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 38.76, 35.76 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=136.3$  Hz), 26.86, 26.84, 24.25 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 22.05 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 20.58, 11.85 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz)

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1241 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 50.33	N 3.09	H 8.00
	gef. [%]:	C 50.27	N 3.19	H 8.30

2,2-Dimethyl-propionsäure-{1-[2-(acetyl-hydroxy-amino)-ethyl]-butyl}-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26c)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

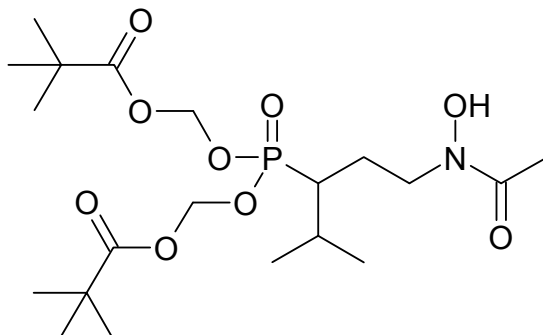
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.09 (s, 1H), 5.72-5.60 (m, 4H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 4H), 1.92-1.60 (m, 3H), 1.52-1.28 (m, 3H), 1.24 + 1.23 (2s, 18H), 0.91 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.91, 176.83, 172.73, 81.74 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 45.93 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 38.77, 38.75, 33.95 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.3$  Hz), 30.90 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 26.83, 24.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 20.57, 20.42 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 13.83

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1623  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1235 (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 51.38	N 3.00	H 8.19
	gef. [%]:	C 51.10	N 3.10	H 8.42

2,2-Dimethyl-propionsäure-{1-[2-(acetyl-hydroxy-amino)-ethyl]-2-methyl-propyl}-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26d)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

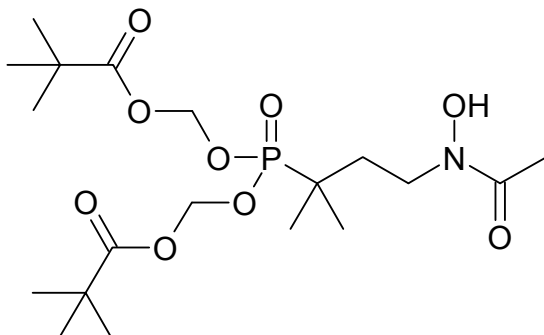
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.06 (s, 1H), 5.73-5.64 (m, 4H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.19-1.99 (m, 5H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.00 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 0.94 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.91, 176.79, 172.79, 81.74 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.34 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 46.71 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 40.33 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=134.3$  Hz), 38.78, 38.76, 27.90 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.85, 21.65 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=14.2$  Hz), 21.11, 20.58, 18.83 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1624  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 51.38	N 3.00	H 8.19
	gef. [%]:	C 50.76	N 3.08	H 8.00

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1,1-dimethyl-propyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26e)



Ausbeute: 100%, weißes Pulver

Schmelzp.: 75.7 °C

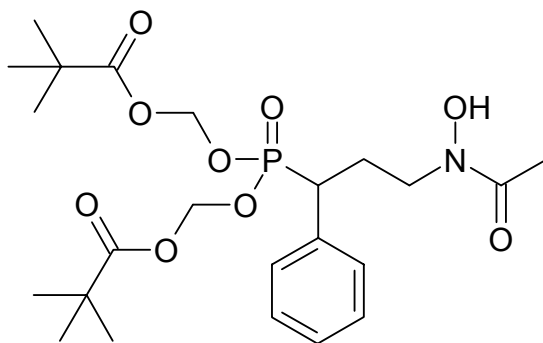
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.21 (s, 1H), 5.75-5.57 (m, 4H), 3.83-3.73 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.00 (d, 6H,  $^3J_{\text{H-P}}=17.3$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.84, 172.00, 81.68 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 45.05 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 38.76, 34.91, 33.86 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 26.87, 22.49, 20.58

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1632  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1234 (P=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 50.33	N 3.09	H 8.00
	gef. [%]:	C 49.93	N 3.23	H 8.24

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26f)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

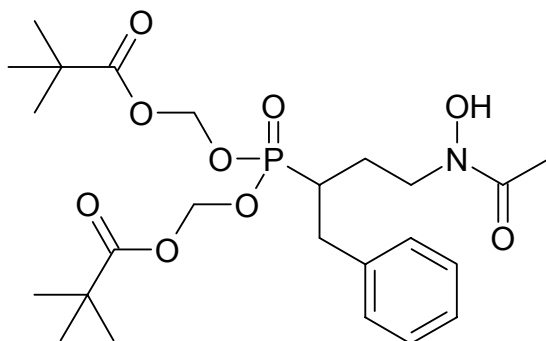
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.71 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.57 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.8$  Hz,  $J_{\text{AB}}=16.4$  Hz), 5.44 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.4$  Hz,  $J_{\text{AB}}=7.9$  Hz), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 172.85, 134.73 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 133.45, 129.31, 129.24, 129.04, 128.73, 128.06, 127.73, 82.02 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.89 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 46.60, 41.82 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=138.4$  Hz), 38.72, 28.70, 26.82, 26.80, 26.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 20.56

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1621  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1243 (P=O)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.08	N 2.79	H 7.24
	gef. [%]:	C 54.65	N 2.66	H 7.31

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1-benzyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26h)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

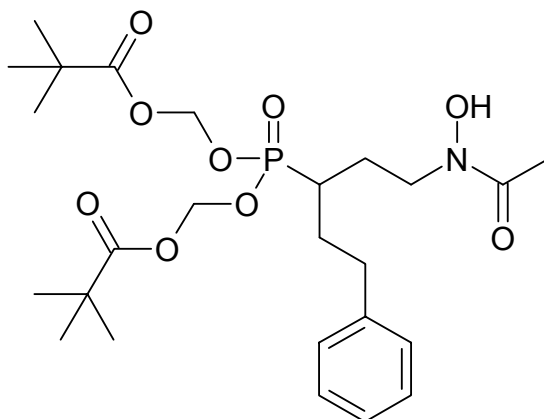
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 5.63-5.50 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.17 + 1.16 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.93, 176.84, 172.80, 137.49 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.3$  Hz), 128.92, 128.76, 126.91, 81.81 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.57 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 46.04, 38.80, 38.77, 35.38 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.3$  Hz), 34.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.89, 26.85, 23.64 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 20.59

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1622  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1233 (P=O)

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.92	N 2.72	H 7.43
	gef. [%]:	C 55.61	N 2.61	H 7.47

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-1-phenethyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (26i)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

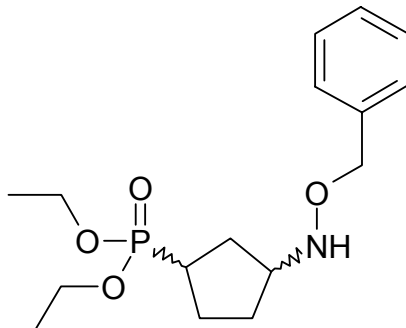
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.77 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.63 (ddd, 2H,  $^3J_{\text{H-P}}=12.7$  Hz,  $J_{\text{AB}}=7.1$  Hz), 3.68-3.47 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.99-1.62 (m, 8H), 1.15 + 1.14 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 176.82, 172.80, 140.69, 128.57, 128.35, 126.25, 81.77 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.49 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 45.88 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 38.76, 38.74, 34.04 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=137.4$  Hz), 33.55 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.2$  Hz), 30.84 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 26.85, 24.80 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 20.58

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1654  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1232 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.70	N 2.64	H 7.61
	gef. [%]:	C 56.36	N 2.71	H 7.76

## 4.3.3 Verbindungen aus Kapitel 3.5.2

3-Benzoyloxyamino-cyclopentylphosphonsäurediethylester (29)

Ausbeute: 95%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm) 7.36-7.25 (m, 5H), 6.49 (d, 0.63H,  $J=6.6$  Hz), 6.46 (d, 0.37H,  $J=6.4$  Hz), 4.61 (s, 1.26H), 4.60 (s, 0.74H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 1H), 2.01-1.35 (m, 6H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 138.84, 138.80, 128.46, 128.42, 128.32, 127.76, 127.73, 75.86, 75.75, 61.53 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=13.7$  Hz), 61.33 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 61.26 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.13 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.7$  Hz), 33.74 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=146.0$  Hz), 32.86 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=146.0$  Hz), 31.28, 30.13 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 29.77 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=11.7$  Hz), 25.34 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz), 25.02 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.5$  Hz), 16.74 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz)

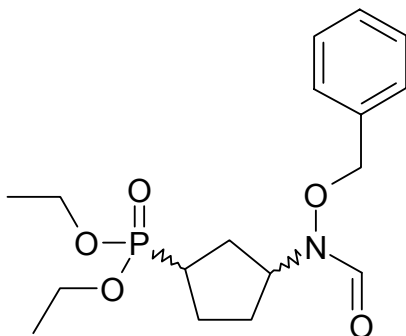
$^{31}\text{P-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm) 34.9, 35.7

IR: 3244  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1241  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 58.70	N 4.28	H 8.01
	gef. [%]:	C 58.53	N 4.54	H 7.87



3-(Benzyloxy-formyl-amino)-cyclopentylphosphonsäurediethylester (30)



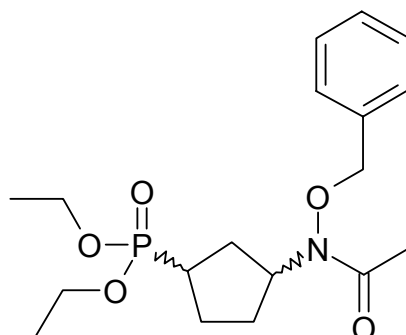
Ausbeute: 97%, schwach gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 4.55-4.25 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 1H), 2.05-1.56 (m, 6H), 1.22 + 1.21 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 162.87, 134.43, 134.36, 128.95, 128.94, 128.86, 128.85, 128.68, 128.70, 79.18, 78.79, 61.74 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.70 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 59.33 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 58.71 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.2$  Hz), 33.28 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=148.5$  Hz), 32.77 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=149.5$  Hz), 29.50 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 29.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 27.76 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 25.59, 23.93, 16.45 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1238  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$   
MW 355.37  
[M+H] $^+$  ber. 356.1627  
[M+H] $^+$  gef. 356.1647

3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-cyclopentylphosphonsäurediethylester (31)

Ausbeute: 85%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.47-7.37 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 4H), 2.44-2.21 (m, 1H), 2.11 + 2.10 (2s, 3H), 2.06-1.54 (m, 6H), 1.22 + 1.20 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

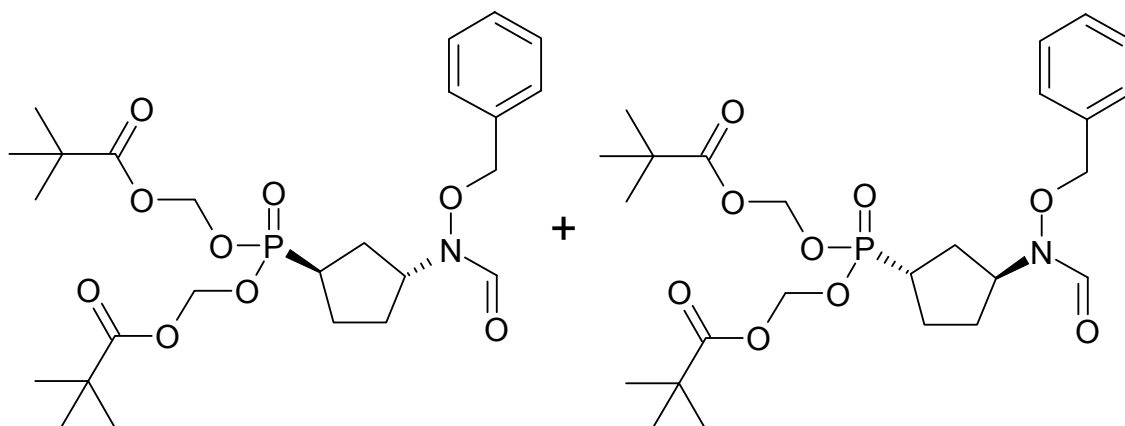
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 173.99, 134.44, 134.38, 128.95, 128.93, 128.88, 128.86, 128.75, 128.70, 79.26, 78.81, 61.79 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 61.75 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 59.32 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 58.75 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.3$  Hz), 33.63 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=148.5$  Hz), 32.81 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=149.5$  Hz), 29.53 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 29.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 27.77 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 25.61 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 23.97 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.43, 21.16, 16.50 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1668  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1239  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 58.53	N 3.79	H 7.64
	gef. [%]:	C 58.25	N 3.66	H 7.68

HRFAB-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$   
 MW 369.40  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 370.1783  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 370.1812

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzyloxy-formyl-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (32a)



Ausbeute: 41%, farbloses Öl

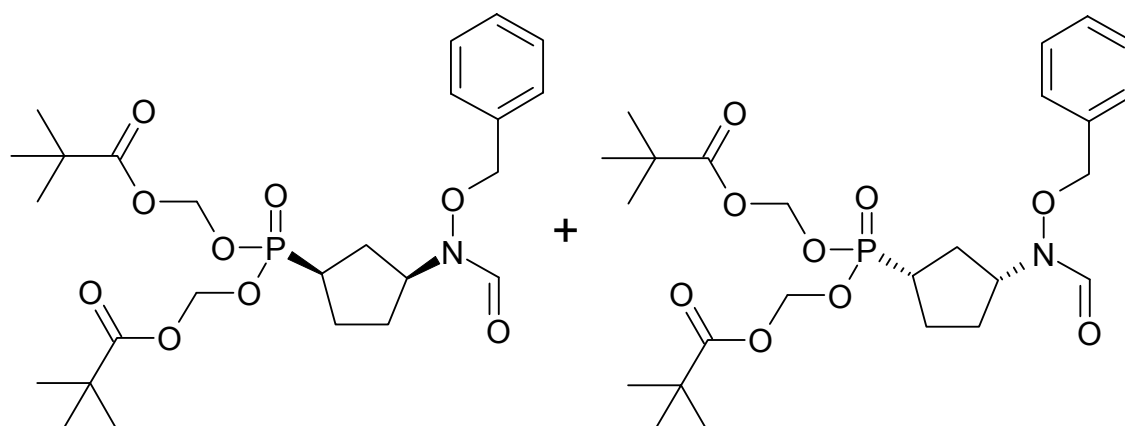
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.30-8.15 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 5.65-5.56 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.47-4.31 (m, 1H), 2.05-1.56 (m, 7H), 1.16 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.88, 164.38, 134.48, 129.37, 129.10, 128.73, 81.43 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 79.48, 58.68, 38.74, 33.88 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=147.5$  Hz), 29.65, 29.54, 26.87, 25.08

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1683  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1253 (P=O)

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.92	N 2.66	H 7.26
	gef. [%]:	C 56.37	N 2.46	H 7.07

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzyloxy-formyl-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (32b)



Ausbeute: 41%, farbloses Öl

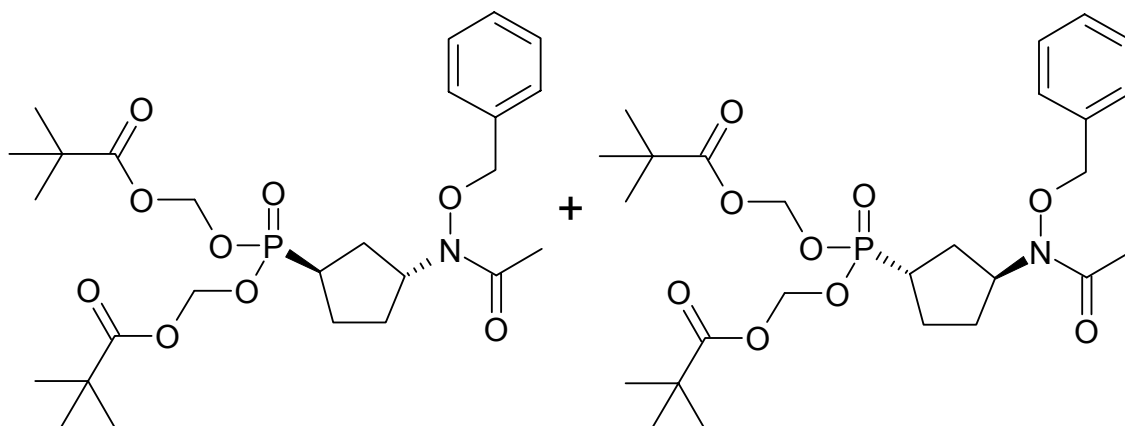
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.29-8.14 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 5.65-5.57 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 4.50-4.27 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 6H), 1.16 + 1.15 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.85, 164.85, 134.49, 129.48, 129.10, 128.74, 81.49 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.46 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 80.89, 57.23, 38.74, 33.30 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=149.5$  Hz), 29.27, 27.99, 26.87, 23.75 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz)

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1684  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1254 (P=O)

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.92	N 2.66	H 7.26
	gef. [%]:	C 56.37	N 2.46	H 7.07

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (33a)



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

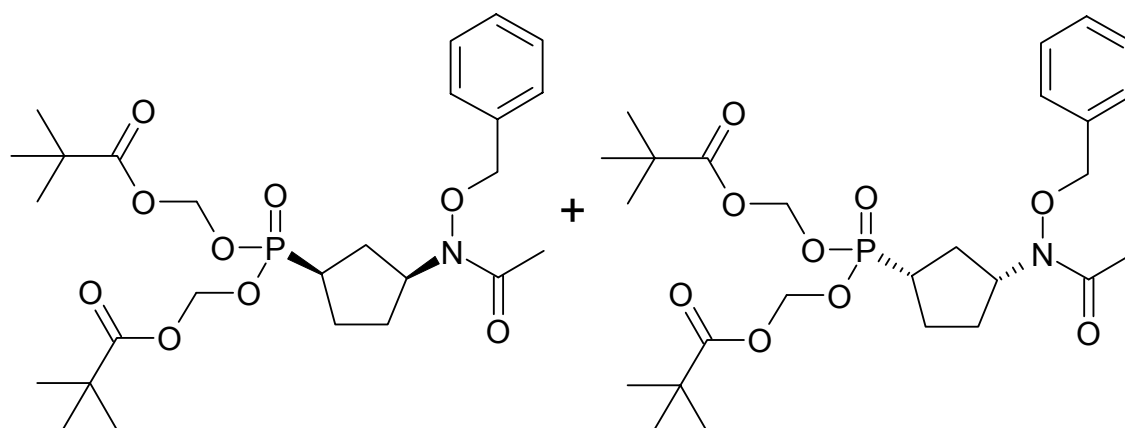
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.37 (m, 5H), 5.63-5.57 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04-1.53 (m, 7H), 1.16 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 173.42, 134.37, 128.99, 128.88, 128.77, 81.43 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.41 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 78.81, 59.36 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 38.73, 34.16 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=147.5$  Hz), 29.44 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=12.2$  Hz), 29.21 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 26.87, 25.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.45

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1673  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1253 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 57.66	N 2.59	H 7.44
	gef. [%]:	C 56.80	N 2.38	H 7.29

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (33b)



Ausbeute: 75%, farbloses Öl

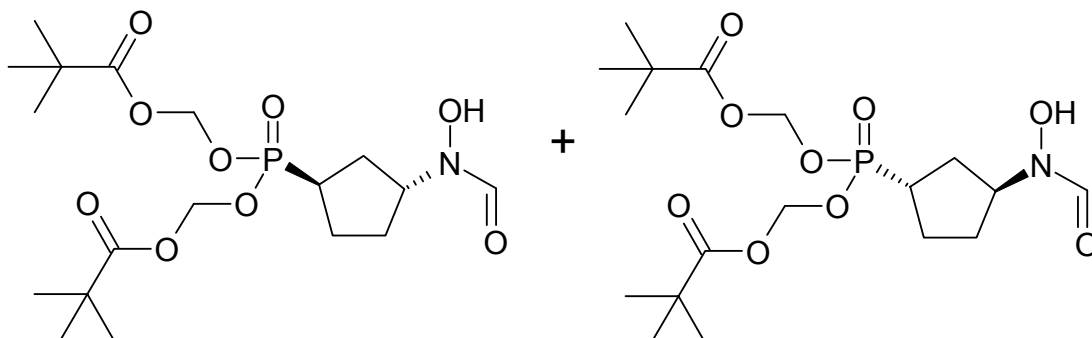
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.46-7.36 (m, 5H), 5.64-5.57 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.51 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.76 (m, 6H), 1.15 + 1.14 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.83, 176.81, 174.13, 134.32, 128.95, 128.76, 81.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 79.43, 58.53 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=18.3$  Hz), 38.72, 33.06 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=148.5$  Hz), 28.93, 27.67 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 26.86, 23.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 21.14

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1254 (P=O)

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 57.66	N 2.59	H 7.44
	gef. [%]:	C 56.80	N 2.38	H 7.29

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-cyclopentyl]-phosphinoyloxymethylester (34a)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

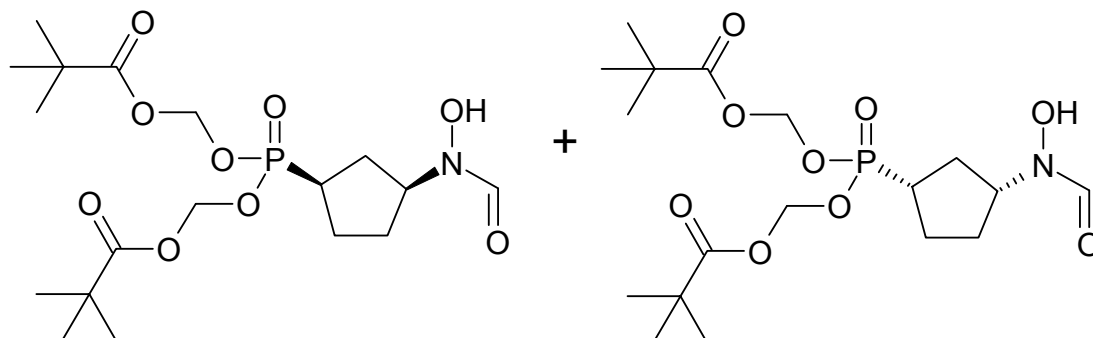
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.92 (s, 0.5H), 9.52 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 5.64-5.57 (m, 4H), 4.72-4.59 (m, 0.5H), 4.36-4.24 (m, 0.5H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.03-1.54 (m, 6H), 1.17 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.92, 155.66, 81.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 81.47 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 59.70 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 38.77, 34.55 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=147.5$  Hz), 29.89, 29.5, (d,  $^3J_{\text{C-P}}=11.2$  Hz), 26.88, 25.52 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=2.0$  Hz)

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1674  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1236 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.43	N 3.20	H 7.37
	gef. [%]:	C 48.80	N 3.19	H 7.53

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-cyclopentyl]-phosphinoyloxymethylester (34b)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.87 (s, 0.5H), 9.46 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 5.64-5.56 (m, 4H), 4.71-4.60 (m, 0.5H), 4.30-4.21 (m, 0.5H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.97-1.69 (m, 6H), 1.17 (s, 18H)

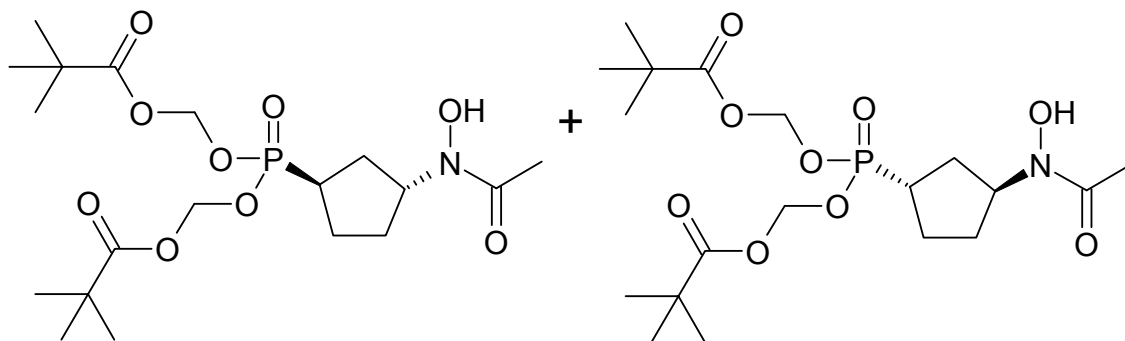
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.94, 155.62, 81.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 55.74 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 38.76, 34.51 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=147.5$  Hz), 29.87, 28.97, 26.87, 25.55

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1231 (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.43	N 3.20	H 7.37
	gef. [%]:	C 48.64	N 3.06	H 7.24



2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (35a)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

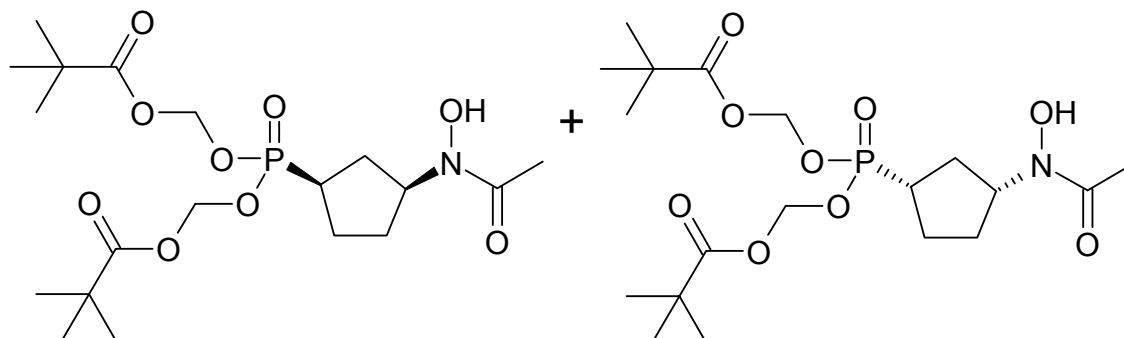
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.58 (s, 1H), 5.63-5.57 (m, 4H), 4.88-4.67 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.99-1.55 (m, 9H), 1.17 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.90, 176.87, 172.04, 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 59.24, 38.74, 35.23 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=149.5$  Hz), 29.75, 29.22, 26.85, 25.70, 20.80

IR: 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1232 (P=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 50.55	N 3.10	H 7.59
	gef. [%]:	C 49.68	N 2.89	H 7.37

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-cyclopentyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (35b)



Ausbeute: 100%, weißes Pulver

Schmelzp.: 62.1 °C

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 9.54 (s, 1H), 5.65-5.55 (m, 4H), 4.85-4.74 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.17 (s, 18H)

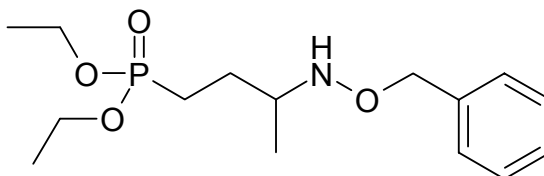
<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 176.90, 171.87, 81.56 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>=7.1 Hz), 56.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub>=12.2 Hz), 38.75, 33.46 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub>=143.4 Hz), 30.10, 28.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub>=9.2 Hz), 26.86, 25.10, 20.80

IR: 1755 cm<sup>-1</sup> (C=O, Ester), 1629 cm<sup>-1</sup> (C=O, Hydroxamat), 1238 (P=O)

C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>9</sub> P	ber. [%]:	C 50.55	N 3.10	H 7.59
	gef. [%]:	C 50.56	N 3.23	H 7.71

4.3.4 Verbindungen aus Kapitel 3.5.3

(3-Benzyloxyamino-butyl)-phosphonsäurediethylester (38a)



Ausbeute: 93%, farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7.36-7.25 (m, 5H), 6.44 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 4.60 (s, 2H), 4.01-3.92 (m, 4H), 2.99-2.90 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.21 (t, 6H, *J*=7.1 Hz), 0.96 (d, 3H, *J*=6.4 Hz)

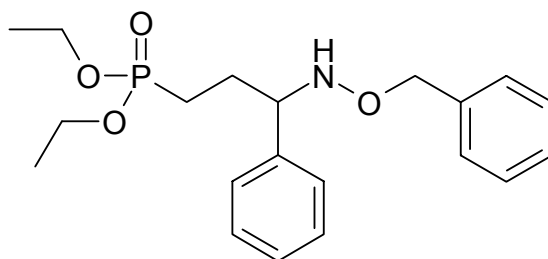
<sup>13</sup>C-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 138.74, 128.46, 128.36, 127.75, 75.97, 61.15 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=6.1 Hz), 55.53 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=17.3 Hz), 26.39 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub>=4.6 Hz), 21.35 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub>=139.9 Hz), 17.50, 16.64 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub>=5.6 Hz)

<sup>31</sup>P-NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 33.7

IR: 3236 cm<sup>-1</sup> (N-H), 1246 cm<sup>-1</sup> (P=O)

C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> P	ber. [%]:	C 57.13	N 4.44	H 8.31
	gef. [%]:	C 56.91	N 4.33	H 8.45

HRFAB-MS C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>P  
MW 315.35  
[M+H]<sup>+</sup> ber. 316.1677  
[M+H]<sup>+</sup> gef. 316.1677

(3-Benzyloxyamino-3-phenyl-propyl)-phosphonsäurediethylester (38b)

Ausbeute: 81%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.35-7.20 (m, 10H), 6.94 (d, 1H,  $J=6.62$  Hz), 4.53 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=11.5$ ), 4.0-3.86 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.18 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 142.11, 138.49, 128.48, 128.42, 128.40, 127.92, 127.77, 127.49, 75.77, 64.86 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=17.3$  Hz), 61.23 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.6$  Hz), 26.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 21.93 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 16.60 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=5.6$  Hz)

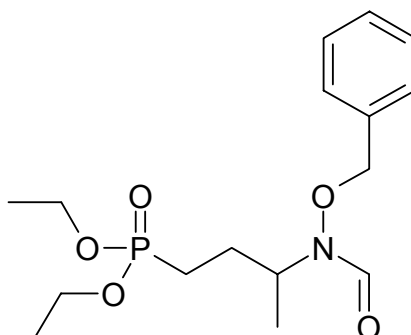
$^{31}\text{P-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 32.7

IR: 3234  $\text{cm}^{-1}$  (N-H), 1243  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$	ber. [%]:	C 63.65	N 3.71	H 7.48
	gef. [%]:	C 63.38	N 3.38	H 7.40

HRFAB-MS  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{P}$   
MW 377.42  
[M+H] $^+$  ber. 378.1834  
[M+H] $^+$  gef. 378.1858

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-butyl]-phosphonsäurediethylester (39a)



Ausbeute: 96%, hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.51-8.01 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 4.33-3.75 (m, 5H), 1.93-1.53 (m, 4H), 1.24 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 1.20 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 164.77, 134.55, 129.27, 129.02, 128.70, 80.82, 61.69 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 53.62, 26.83 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 22.95 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=145.98$  Hz), 18.38, 16.44 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

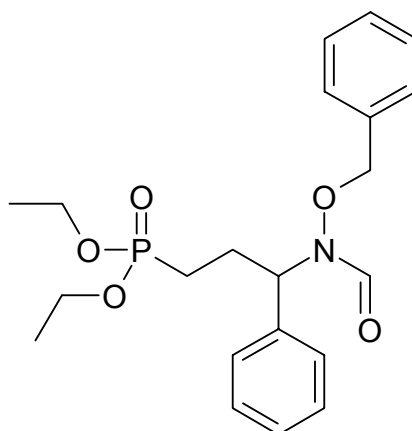
IR: 1679  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1243  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$

MW 343.36

$[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 344.1627

$[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 344.1653

[3-(Benzyloxy-formyl-amino)-3-phenyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
(39b)

Ausbeute: 91%, farbloses Öl

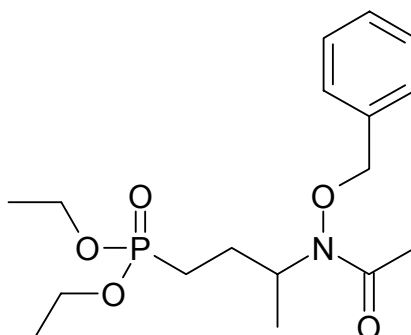
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8.40 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 10H), 5.24-4.97 (m, 1H), 4.93 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 4H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 164.15, 137.53, 134.39, 129.37, 128.97, 128.86, 128.58, 128.27, 80.14, 61.72 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 59.58, 23.62, 22.78 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 16.43 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1679  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1238  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 62.21	N 3.45	H 6.96
	gef. [%]:	C 61.86	N 3.56	H 7.00

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-butyl]-phosphonsäurediethylester (40a)



Ausbeute: 85%, hellgelbes Öl

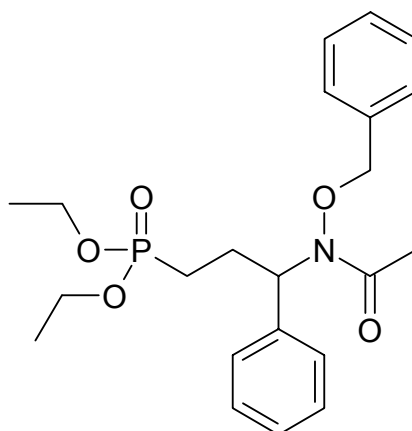
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.46-7.36 (m, 5H), 4.93 (dd, 2H,  $J_{\text{AB}}=22.1$  Hz), 4.39-4.21 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.21 + 1.20 (2t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 174.24, 134.59, 128.88, 128.75, 128.70, 79.08, 61.60 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 61.57 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 54.60 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=16.3$  Hz), 27.00 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.6$  Hz), 23.02 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 21.20, 18.47, 16.43 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1246  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 57.13	N 3.92	H 7.90
	gef. [%]:	C 56.83	N 4.03	H 7.80

HRFAB-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}$   
 MW 357.39  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 358.1783  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 358.1773

[3-(Acetyl-benzyloxy-amino)-3-phenyl-propyl]-phosphonsäurediethylester  
**(40b)**

Ausbeute: 88%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.43-7.29 (m, 10H), 5.44 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz), 4.81 (d, 1H,  $J=9.4$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $J=9.4$  Hz), 4.06 3.91 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 4H), 1.84-1.64 (m, 2H), 1.21 (t, 6H,  $J=7.1$  Hz)

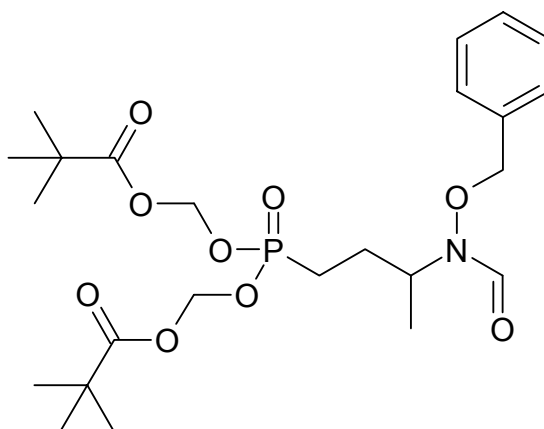
$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 173.60, 138.36, 134.34, 128.86, 128.81, 128.69, 128.58, 128.51, 128.21, 78.75, 61.66 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 60.21 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=19.3$  Hz), 23.40 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.1$  Hz), 22.95 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 21.05, 16.42 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz)

IR: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1242  $\text{cm}^{-1}$  (P=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$	ber. [%]:	C 63.00	N 3.34	H 7.21
	gef. [%]:	C 62.75	N 3.27	H 7.17



2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzyloxy-formyl-amino)-butyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (41a)



Ausbeute: 34%, farbloses Öl

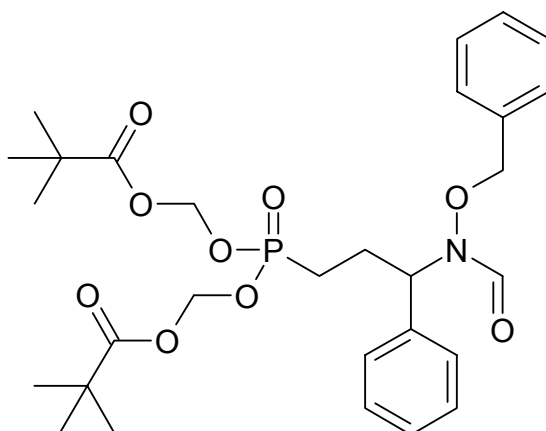
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.32-8.04 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 5H), 5.69-5.63 (m, 4H), 4.97-4.86 (m, 2H), 4.40-3.72 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 4H), 1.32 (m, 3H), 1.22 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 164.80, 134.46, 129.35, 129.09, 128.73, 81.44 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 81.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 80.90, 53.25, 38.73, 26.85, 26.33, 23.84 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 18.28

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1252 (P=O)

ESI-MS  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_9\text{P}$   
MW 515.55  
[M+Na] $^+$  ber. 538  
[M+Na] $^+$  gef. 538

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(benzyloxy-formyl-amino)-3-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (41b)



Ausbeute: 27%, farbloses Öl

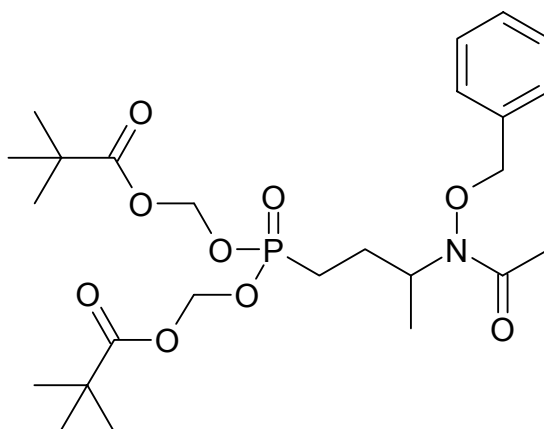
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 8H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.67 (d, 4H,  $^3J_{\text{H-P}}=13.0$  Hz), 5.50-5.20 (m, 1H), 4.60-4.31 (m, 2H), 2.55-2.28 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.19 + 1.18 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.87, 176.84, 163.97, 137.11, 134.32, 129.45, 129.00, 128.92, 128.69, 128.62, 128.32, 81.45 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 79.96, 59.34, 38.70, 26.81, 23.82 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 23.23

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1256 (P=O)

ESI-MS  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$   
MW 577.62  
[M+H] $^+$  ber. 578  
[M+H] $^+$  gef. 578

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-butyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (42a)



Ausbeute: 41%, farbloses Öl

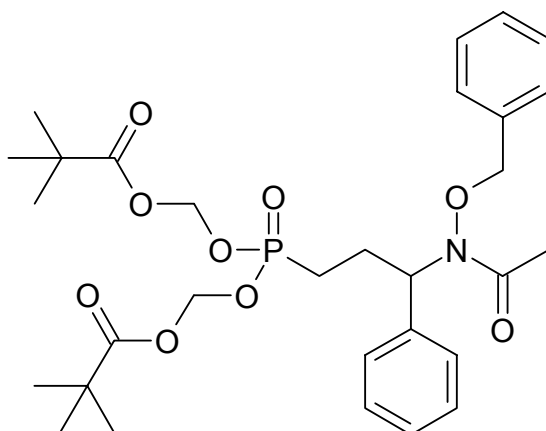
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.45-7.37 (m, 5H), 5.63-5.55 (m, 4H), 4.91 (dd, 2H,  $J_{AB}=19.7$  Hz), 4.36-4.23 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.21 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz), 1.14 (s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.86, 174.28, 134.46, 128.93, 128.81, 128.74, 82.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.35 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 79.21, 54.28 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=21.4$  Hz), 38.71, 26.84, 26.49 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz), 23.94 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=141.4$  Hz), 21.19, 18.38

IR: 1752  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1261 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 56.70	N 2.64	H 7.61
	gef. [%]:	C 56.48	N 2.77	H 7.72

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-benzyloxy-amino)-3-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (42b)



Ausbeute: 60%, farbloses Öl

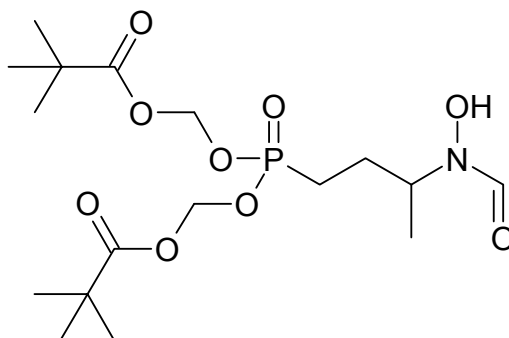
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41-7.30 (m, 10H), 5.64-5.56 (m, 4H), 5.41 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J=9.7$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J=9.7$  Hz), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.73 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.10 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.83, 173.56, 137.84, 134.25, 128.94, 128.84, 128.76, 128.60, 128.59, 128.33, 81.42 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 78.83, 60.03 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=20.3$  Hz), 38.70, 38.67, 26.84, 26.81, 24.01 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=142.4$  Hz), 22.95 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=3.6$  Hz), 21.05

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1257 (P=O)

HRFAB-MS  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_9\text{P}$   
 MW 591.64  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 592.2675  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 592.2653

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-butyl]-phosphinoyloxymethylester (43a)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Öl

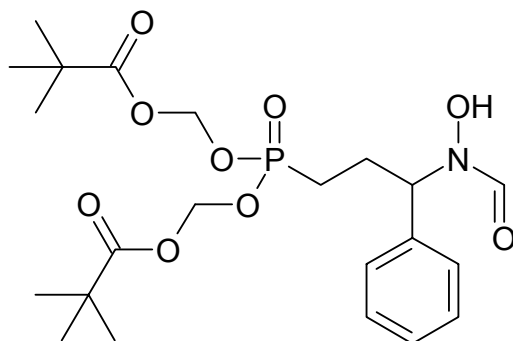
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.54 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.70-5.59 (m, 4H), 4.47-4.39 (m, 0.5H), 3.88-3.79 (s, 0.5H), 2.16-1.72 (m, 4H), 1.26-1.22 (s, 21H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.98, 176.95, 163.77, 81.62 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.50 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 51.27 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 38.76, 26.86, 26.82, 24.15 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 22.60 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 17.36

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1669  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1239 ( $\text{P=O}$ )

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 48.00	N 3.29	H 7.58
	gef. [%]:	C 47.53	N 3.39	H 7.71

2,2-Dimethyl-propionsäure-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-[3-(formyl-hydroxy-amino)-3-phenyl-propyl]-phosphinoyloxymethylester (43b)



Ausbeute: 100%, hellgelbes Pulver

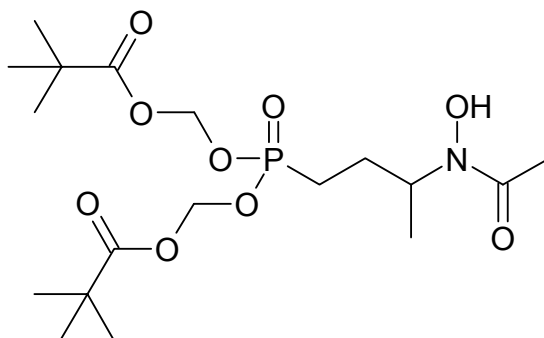
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): : 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 5.72-5.60 (m, 4H), 5.47-5.40 (m, 0.5H), 4.83-4.75 (m, 0.5H), 2.64-2.43 (m, 1H), 2.28-1.80 (m, 3H), 1.24-1.20 (m, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.98, 176.94, 163.83, 138.10, 128.84, 128.55, 128.10, 127.58, 127.07, 81.65 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=7.1$  Hz), 81.46 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 58.51 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=10.2$  Hz), 38.76, 26.83, 23.19 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=143.4$  Hz), 22.38 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=4.1$  Hz)

IR: 1753  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1257 (P=O)

ESI-MS  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$   
MW 487.49  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ber. 510  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$  gef. 510

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-butyl]-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (44a)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

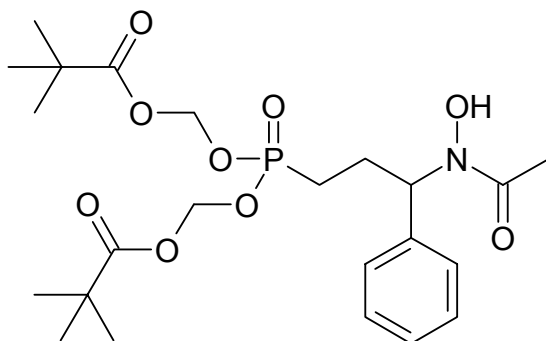
$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.41 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 4H), 4.46-4.36 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84-1.48 (m, 4H), 1.17 (s, 18H), 1.03 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.95, 176.88, 173.05, 81.56 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=6.1$  Hz), 51.39 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=8.1$  Hz), 38.78, 38.75, 26.86, 26.83, 24.36 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 22.64 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 20.87, 17.25

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1618  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1255 (P=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 49.20	N 3.19	H 7.80
	gef. [%]:	C 48.60	N 3.08	H 8.00

2,2-Dimethyl-propionsäure-[3-(acetyl-hydroxy-amino)-3-phenyl-propyl]-  
(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxy)-phosphinoyloxymethylester (44b)



Ausbeute: 100%, farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ : (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9.66 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 5.63-5.56 (m, 4H), 5.49-5.42 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 5H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.14 + 1.13 (2s, 18H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 176.95, 176.89, 173.26, 138.72, 128.45, 127.84, 127.61, 81.60 (d,  $^2J_{\text{C-P}}=5.1$  Hz), 58.52 (d,  $^3J_{\text{C-P}}=9.2$  Hz), 38.75, 26.83, 23.05 (d,  $^1J_{\text{C-P}}=140.4$  Hz), 22.43, 20.87

IR: 1754  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Ester), 1618  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Hydroxamat), 1254 (P=O)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}_9\text{P}$	ber. [%]:	C 55.08	N 2.79	H 7.24
	gef. [%]:	C 54.59	N 2.93	H 7.32



## 5 Biologische Testung der Antimalaria-Aktivität

### 5.1 Testsystem

#### 5.1.1 Testprinzip

Die in vitro-Bestimmung der Antimalariaaktivität wurde nach der Methode von Desjardins<sup>[135]</sup> durchgeführt. Das Testsystem basiert auf der Aufnahme der Parasiten von radioaktiv markiertem Hypoxanthin aus einer Nährlösung, welches sie nach Umwandlung in Adenosin bzw. Guanosin in die Nucleinsäuren einbauen. Nach dem Abfiltrieren der 8-<sup>[3</sup>H]-Hypoxanthin-Lösung bleiben auf dem Filter die Plasmodien zurück. Durch Messung der Radioaktivität lässt sich auf die Anzahl lebensfähiger und damit zur Verstoffwechslung der Nährlösung befähigten Individuen schließen. Werden die Parasiten vor der Zugabe der Hypoxanthin-Lösung mit einer Substanz versetzt, welche eine Antimalaria-Wirkung besitzt, werden je nach Aktivität der Verbindung mehr oder weniger Plasmodien abgetötet, wodurch nur noch eine geringere Anzahl der Erreger 8-<sup>[3</sup>H]-Hypoxanthin aufnehmen kann, was sich in einer geringeren messbaren Radioaktivität des Filtrerrückstands bemerkbar macht. Somit kann aus der Abnahme der Radioaktivität im Vergleich zur Kontrolle ohne Wirkstoff auf die Antimalaria-Aktivität der Testsubstanz geschlossen werden.

#### 5.1.2 Durchführung

Von jeder Testsubstanz wurde eine 50 mM Lösung in DMSO angefertigt. Durch drei 1:10 Verdünnungen mit Ethanol/Wasser (50% v/v) wurden Lösungen mit den Konzentrationen 5 (V1), 0.5 (V2) und 0.05 (V3) mM erhalten. Zur Feststellung des Lösungsmittelleffektes auf das Wachstum der Plasmodien wurde eine Kontrolle mit der Zusammensetzung der 1 Verdünnungsstufe (V1) durchgeführt. Die Bestimmung der Rest-Radioaktivität bei 100%iger Abtötung der Plasmodien erfolgte mit einer 580 µM Chloroquin-Lösung, bei der keine Parasiten überleben. Von jeder

Verdünnung der Testsubstanzen sowie von der Lösungsmittel- bzw. Chloroquinkontrolle wurde eine Vierfach-Bestimmung durchgeführt. Die Durchführung des Tests erfolgte unter streng aseptischen Bedingungen (Laminar-Flow) unter Verwendung von Mikrotiterplatten mit  $8 \times 12 = 96$  Kavitäten. Von den Mess- bzw. Kontrolllösungen wurden je  $5 \mu\text{l}$  wie in Abb. 5-1 dargestellt aufgebracht und mit  $250 \mu\text{l}$  einer mit *Plasmodium falciparum* infizierten Erythrozyten-Suspension (1.5% Hämatokrit, 1.5% Parasitämie) aufgefüllt. Anschließend wurden die Mikrotiterplatten in einen luftdichten Behälter gebracht, der mit einer Atmosphäre bestehend aus 90%  $\text{N}_2$ , 5%  $\text{O}_2$  und 5%  $\text{CO}_2$  versetzt wurde. Nach 24 h Lagerung bei  $37^\circ\text{C}$  wurden die Platten herausgenommen und in jede Vertiefung  $10 \mu\text{l}$  einer 8- $[\text{}^3\text{H}]$ -Hypoxanthin-Lösung ( $10 \mu\text{Ci/ml}$ ) zugegeben. Die Platten wurden erneut in den Behälter mit der oben genannten Zusammensetzung der Atmosphäre gebracht und für weitere 24 h bei  $37^\circ\text{C}$  gelagert, damit die noch lebensfähigen Keime das radioaktive Hypoxanthin einbauen können. Anschließend wurden die Inhalte der Kavitäten durch ein Glasfaser-Filterpapier abgesaugt. Nach viermaligen Spülen mit demineralisiertem Wasser und 30 min Trocknung bei  $70^\circ\text{C}$  wurde das Filterpapier mit einer Scintillationsflüssigkeit luftfrei eingeschweißt. Jeder der 96 Filtrationsrückstände wurde 1 min lang mit einem Flüssig-Scintillations-Spektrometer vermessen. Die so erhaltenen Counts entsprechen der Radioaktivität des Filtrerrückstandes und damit der Anzahl lebensfähiger Plasmodien. Dabei stellte sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Wachstumskontrolle und der Lösungsmittelkontrolle festzustellen war. Somit hat das Lösungsmittel keinen Einfluss auf das Parasitenwachstum. Aus den 4 Messungen der einzelnen Verdünnungen jeder Substanz wurde der Mittelwert gebildet. Von diesem wurde der Mittelwert der Chloroquinkontrolle abgezogen. Das Verhältnis der so erhaltenen Differenz zur Wachstumskontrolle ergab die prozentuale Abtötung der Malariaerreger.

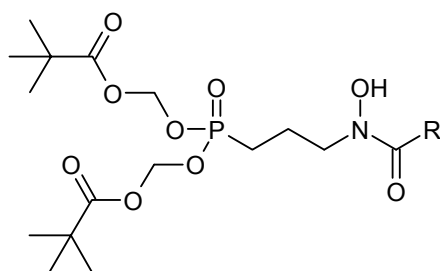
**Abb. 5-1:** Anordnung der Testsubstanzen auf den Microtiterplatten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	K	LM	Chl	1-V1	1-V2	1-V3	2-V1	2-V2	2-V3	3-V1	3-V2	3-V3
B	K	LM	Chl	1-V1	1-V2	1-V3	2-V1	2-V2	2-V3	3-V1	3-V2	3-V3
C	K	LM	Chl	1-V1	1-V2	1-V3	2-V1	2-V2	2-V3	3-V1	3-V2	3-V3
D	K	LM	Chl	1-V1	1-V2	1-V3	2-V1	2-V2	2-V3	3-V1	3-V2	3-V3
E	4-V1	4-V2	4-V3	5-V1	5-V2	5-V3	6-V1	6-V2	6-V3	Chl	LM	K
F	4-V1	4-V2	4-V3	5-V1	5-V2	5-V3	6-V1	6-V2	6-V3	Chl	LM	K
G	4-V1	4-V2	4-V3	5-V1	5-V2	5-V3	6-V1	6-V2	6-V3	Chl	LM	K
H	4-V1	4-V2	4-V3	5-V1	5-V2	5-V3	6-V1	6-V2	6-V3	Chl	LM	K

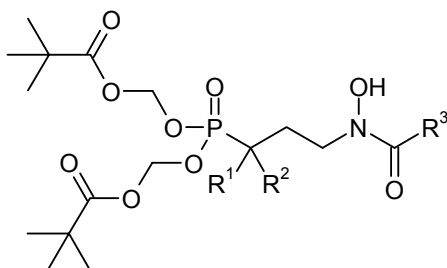
- K: Wachstumskontrolle = 250 µl Erythrozyten-Suspension  
 LM1: 5 µl Lösungsmittel der Verdünnung V1 (DMSO-Ethanol/Wasser 1:9)  
 V1: 5 µl Verdünnung V1 (5000 µM) der jeweiligen Testsubstanzen 1-6  
 + 250 µl Erythrocytensuspension = 100 µM Testkonzentration  
 V2: 5 µl Verdünnung V2 (500 µM) der jeweiligen Testsubstanzen 1-6  
 + 250 µl Erythrocytensuspension = 10 µM Testkonzentration  
 V3: 5 µl Verdünnung V3 (50 µM) der jeweiligen Testsubstanzen 1-6  
 + 250 µl Erythrocytensuspension = 1 µM Testkonzentration

## 5.2 Testergebnisse

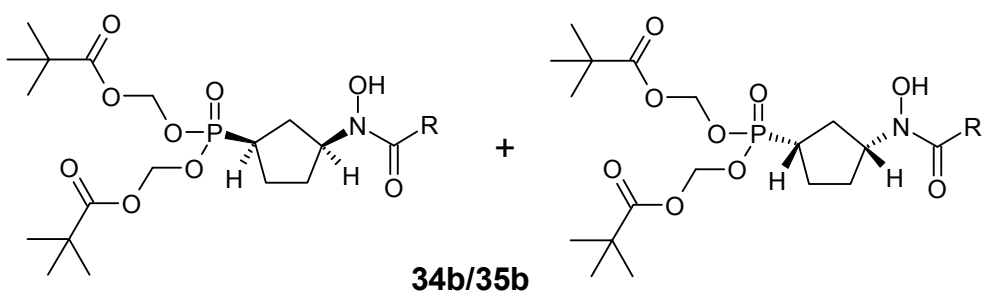
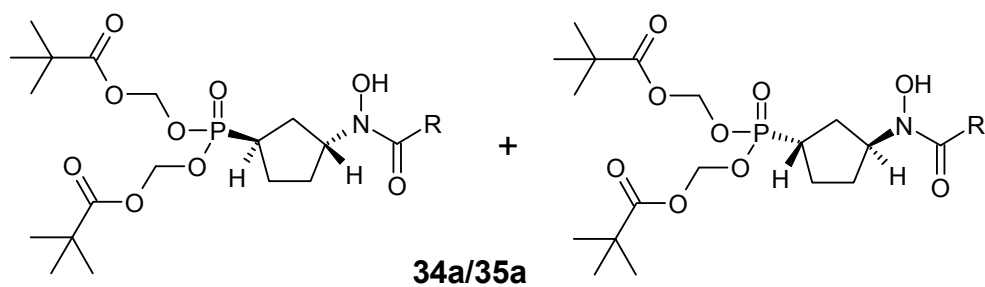
### 5.2.1 Aktivitäten der Fosmidomycin-Derivate mit unterschiedlichen aromatischen Hydroxamsäure-Resten



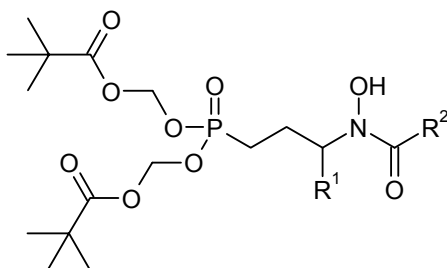
Verbindung	R	Hemmung in %		
		100 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
11a		100	62	30
11h		100	40	13
11i		100	21	9
11e		100	18	10
11b		100	25	12
11d		100	17	16
11c		100	53	19
11f		100	19	7
11g		100	9	3

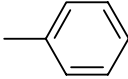
5.2.2 Aktivitäten der  $\alpha$ -substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Hemmung in %		
				100 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
26a	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	100	66	56
25a			H	100	67	54
26b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	100	27	0
25b			H	100	51	0
26c	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	89	0	0
25c			H	100	28	8
26d	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	100	46	37
25d			H	92	4	1
26e	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	96	8	0
25e			H	86	0	0
26f		H	CH <sub>3</sub>	100	64	53
25f			H	100	68	65
26h		H	CH <sub>3</sub>	100	14	10
25h			H	100	58	38
26i		H	CH <sub>3</sub>	100	13	4
25i			H	100	42	4

5.2.3 Aktivitäten der zyklischen Fosmidomycin-/FR900098-Derivate

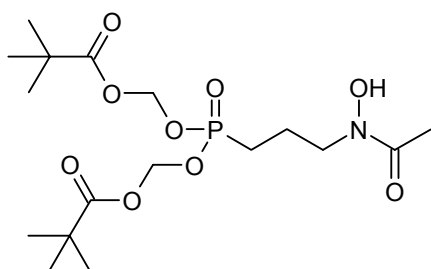
Verbindung	R	Hemmung in %		
		100 $\mu\text{M}$	10 $\mu\text{M}$	1 $\mu\text{M}$
<b>34a</b>	H	91	18	15
<b>34b</b>	H	92	14	11
<b>35a</b>	CH <sub>3</sub>	45	16	10
<b>35b</b>	CH <sub>3</sub>	33	14	7

5.2.4 Aktivitäten der  $\gamma$ -substituierten Fosmidomycin-/FR900098-Derivate

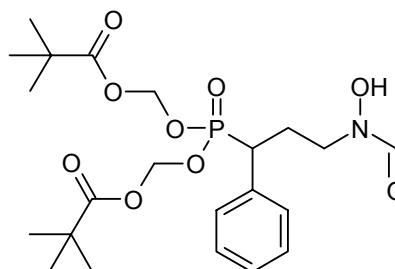
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hemmung in %		
			100 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
<b>43a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	50	18	12
<b>44a</b>		H	38	14	12
<b>43b</b>		CH <sub>3</sub>	26	5	0
<b>44b</b>		H	60	6	4

5.2.5 Vergleich der Aktivität von  $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin und FR900098

In der Struktur-Aktivitäts-Untersuchung stellte sich  $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin als das wirksamste Derivat heraus. Daher wurde ein Vergleich mit dem Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylal von FR900098 durchgeführt. In einer Testreihe wurden die Antimalaria-Aktivitäten beider Verbindungen in 7 unterschiedlichen Konzentrationen gemessen und miteinander verglichen.



FR900098

 $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin

Verbindung	Hemmung in %						
	10 $\mu$ M	5 $\mu$ M	2,5 $\mu$ M	1,25 $\mu$ M	0,625 $\mu$ M	0,313 $\mu$ M	0,157 $\mu$ M
$\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin	89	80	65	64	62	64	62
FR900098	65	65	69	61	54	49	17



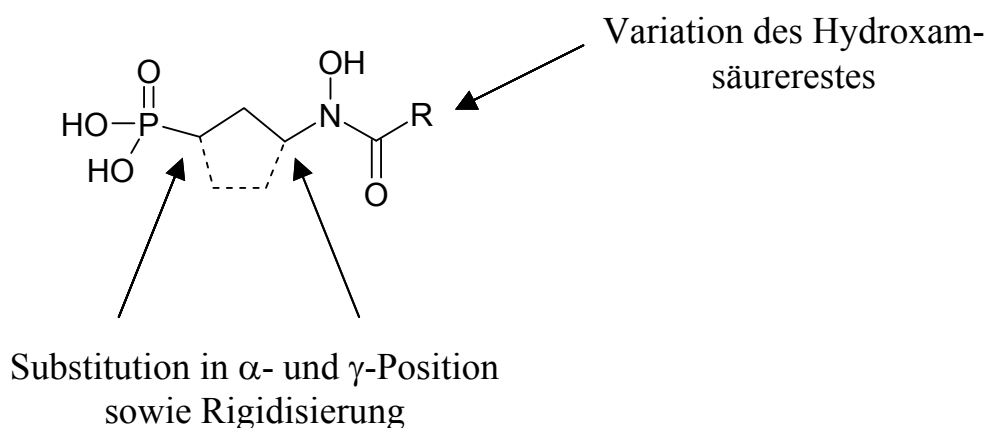
### 5.2.6 Diskussion

Die Testergebnisse zeigen, dass sich durch Variation der *N*-Acyl-Reste keine Steigerung der Aktivität im Vergleich zum Benzoyl-Derivat erreichen ließ. Bei der Variation der Propylkette wurde deutlich, dass eine Substitution in der  $\alpha$ -Position erlaubt ist. Besonders die Verbindungen mit Methyl- und Phenyl-Substitution weisen eine hohe Aktivität auf. Eine Verzweigung in  $\gamma$ -Position der Propylkette ist dagegen nicht erlaubt. Entsprechende Substitutionen an dieser Stelle führen zu einem erheblichen Wirkungsverlust. Die Rigidisierung der Propylkette zu einem Cyclopentan-Strukturelement ist ebenfalls mit einer deutlichen Abnahme der Aktivität verbunden, wobei die jeweiligen *trans*-Isomere eine geringfügig höhere Wirksamkeit aufweisen. Abschließend wurde ein Vergleich der potentesten Verbindung,  $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin mit FR900098 durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Phenyl-Substitution in  $\alpha$ -Position von Fosmidomycin zu einer wirksameren Verbindung als dem bisher stärksten bekannten Inhibitor der DOXP-Reduktoisomerase, FR900098, führt. Dieser Befund macht deutlich, dass es notwendig ist, weitere Derivate mit unterschiedlichen Aromaten, bzw. Heteroaromaten als Substituenten an dieser Position zu synthetisieren und deren Antimalaria-Aktivität zu überprüfen.

## 6 Zusammenfassung

Inhalt dieser Arbeit war die Synthese von Fosmidomycin-Derivaten zur Struktur-Aktivitäts-Untersuchung. Zu diesem Zweck wurden unterschiedliche Hydroxamsäurereste eingeführt und Variationen in der Propylkette vorgenommen (Abb. 6-1).

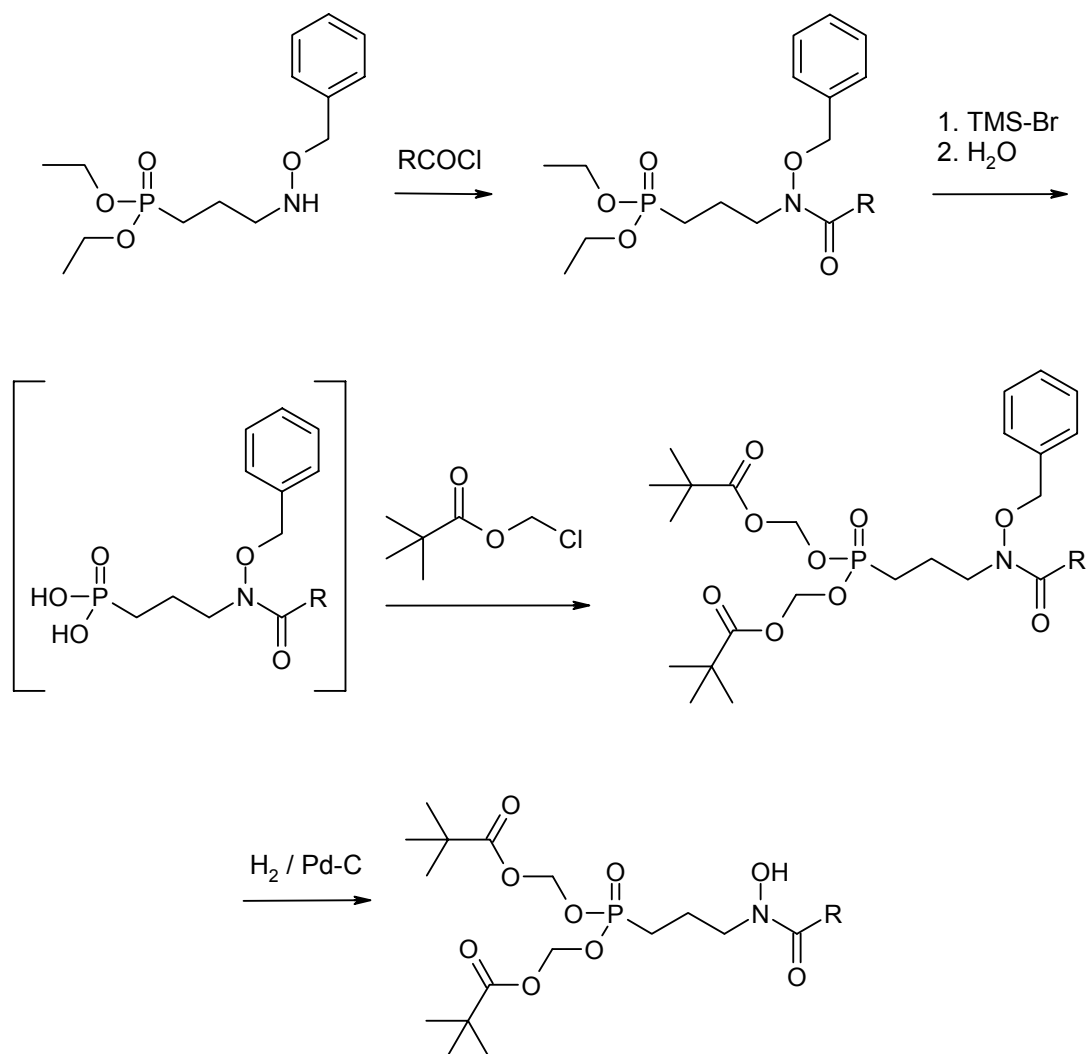
**Abb. 6-1:** Strukturvariationen von Fosmidomycin



Aufgrund der Hygroskopizität der freien Phosphonsäuren wurden jeweils die Bis-Pivaloyloxymethyl-Acylale hergestellt. Dieser Prodrug-Typ zeigte in der Untersuchung von Ortmann und Mitarbeitern<sup>[132]</sup> an FR900098 eine höhere Aktivität als die ungeschützte Verbindung.

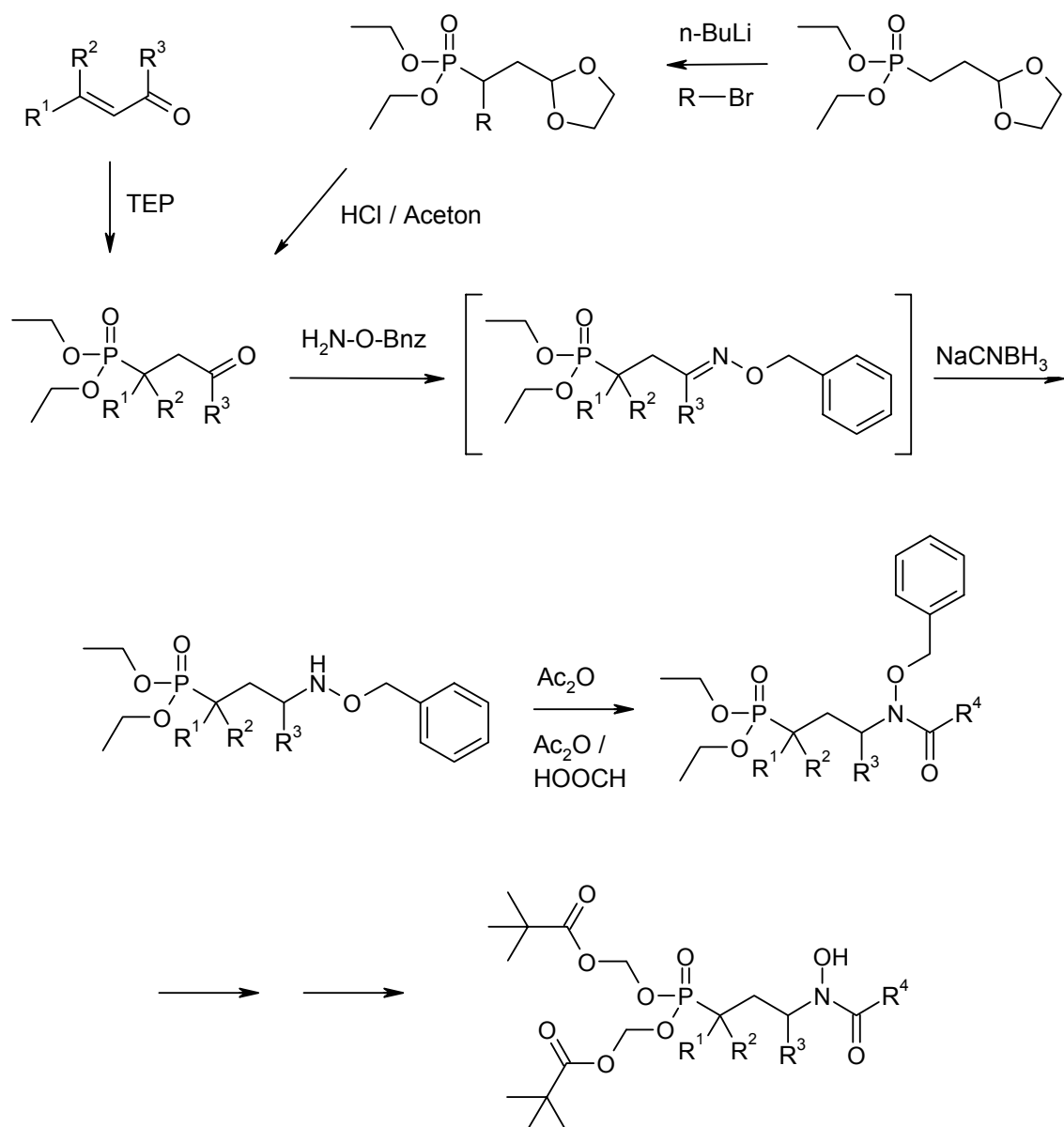
Die Darstellung der Derivate mit unterschiedlichen Hydroxamsäureresten erfolgte ausgehend vom 3-Benzoyloxyamino-propyl-phosphonsäure-diethylester durch Acylierung mit unterschiedlichen Säurechloriden. Nach Spaltung des Phosphonsäureesters mit TMS-Br und anschließender Hydrolyse des entstandenen Bis-Trimethylsilyl-Esters wurden die Acylale durch Erhitzen mit Pivalinsäurechlormethylester und TEA in DMF hergestellt. Die Freisetzung der Hydroxamsäuren erfolgte durch Hydrogenolyse am Palladium/Kohle-Katalysator (Schema 6-1).

## Schema 6-1:



Zur Darstellung von Derivaten mit verzweigter Seitenkette wurde eine Michaeladdition von Triethylphosphit an entsprechende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen bzw. eine Alkylierung des (2-[1,3]Dioxolan-2-yl)-ethyl-phosphonsäurediethylester mit anschließender Hydrolyse durchgeführt. Die erhaltenen Aldehyde/Ketone wurden mit *O*-Benzyl-hydroxylamin zu Oximen umgesetzt, welche mit  $\text{NaCNBH}_3$  zu Hydroxylaminen reduziert wurden. Mit Acetanhydrid bzw. Acetanhydrid/Ameisensäure wurden die jeweiligen Acetyl- und Formyl-Derivate hergestellt. Danach wurden die entsprechenden Acylale synthetisiert und die Hydroxamsäuren entschützt (Schema 6-2).

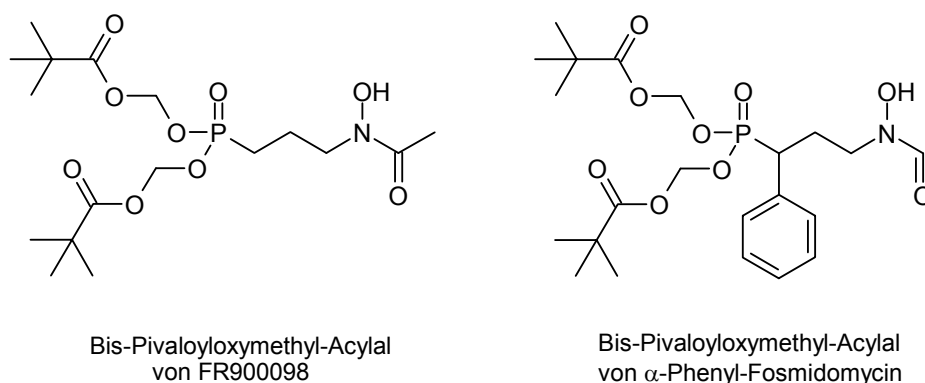
## Schema 6-2:



Bei der Testung auf Antimalaria-Aktivität zeigte sich, dass eine Substitution der Propylkette in  $\alpha$ -Position zu wirksamen Verbindungen führt, vor allem die Vertreter mit Methyl- und Phenyl-Substitution. Entsprechende Verzweigung der Kette in  $\gamma$ -Position geht mit einem erheblichen Aktivitätsverlust einher. Die mit der Rigidisierung der Propylkette zu einem Cyclopentan-Strukturelement erhaltenen Verbindungen weisen im Vergleich zur Ausgangsverbindung ebenfalls eine geringere Aktivität auf. Durch Variation des Hydroxamsäure-Restes konnte keine Aktivitätssteigerung erreicht werden. Die wirksamste Verbindung aus dieser Reihe ist der Vertreter mit Benzoyl-Substitution.

Zum Abschluss wurde eine vergleichende Testung der Verbindung mit der höchsten Aktivität,  $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin, mit dem gleichartigen Acylal des bis hierhin stärksten bekannten Inhibitors der DOXP-Reduktoisomerase, FR900098, durchgeführt (Abb. 6-2).

**Abb. 6-2:**

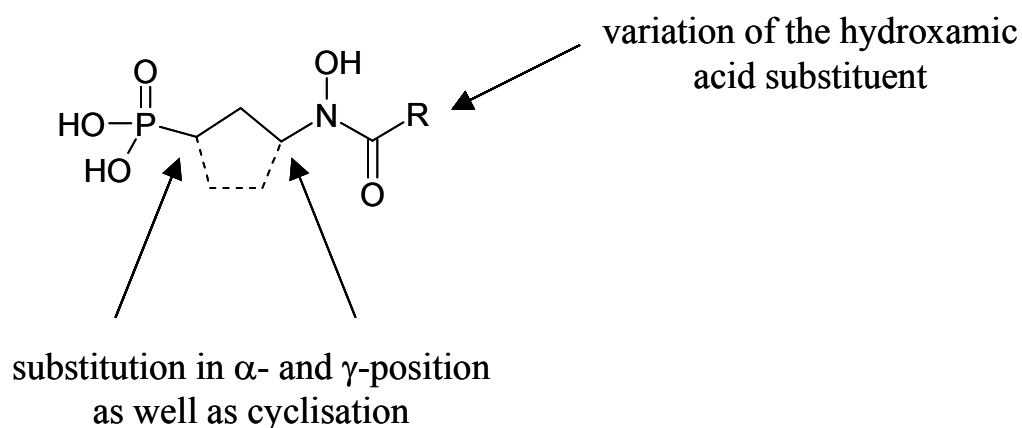


Es stellte sich heraus, dass  $\alpha$ -Phenyl-Fosmidomycin eine höhere Wirksamkeit als FR900098 aufweist (siehe Kap. 5.2.5). Damit wurde das Ziel dieser Arbeit, die Verbesserung der Wirksamkeit von Fosmidomycin/FR900098 durch Abwandlung der Molekülstruktur, erreicht. Der Befund macht gleichzeitig eine Fortsetzung der Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen mit unterschiedlichen aromatischen bzw. heteroaromatischen Substituenten in der  $\alpha$ -Position notwendig.

## 7 Summary

The objective of this work was the synthesis of Fosmidomycin derivatives for structure activity relationship research. For this purpose compounds with various hydroxamic acid substituents and modifications in the propyl-chain were produced (figure 7-1).

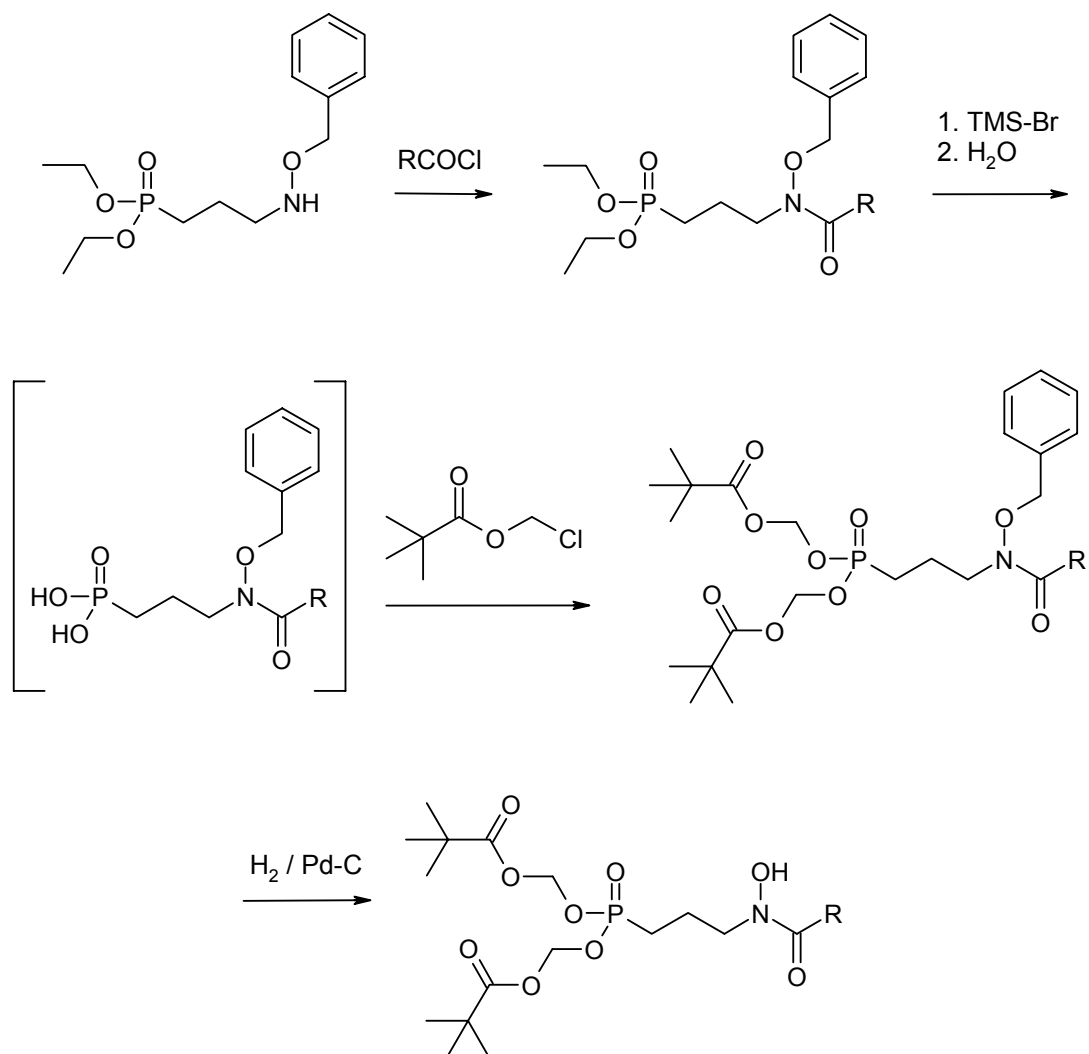
**figure 7-1:** variations of the fosmidomycin structure



Due to the hygroscopicity of the free phosphonic acids the respective pivaloyloxymethyl esters were prepared. This type of prodrug offered in the research of Ortmann and co-workers a superior activity in comparison to the unprotected compound.

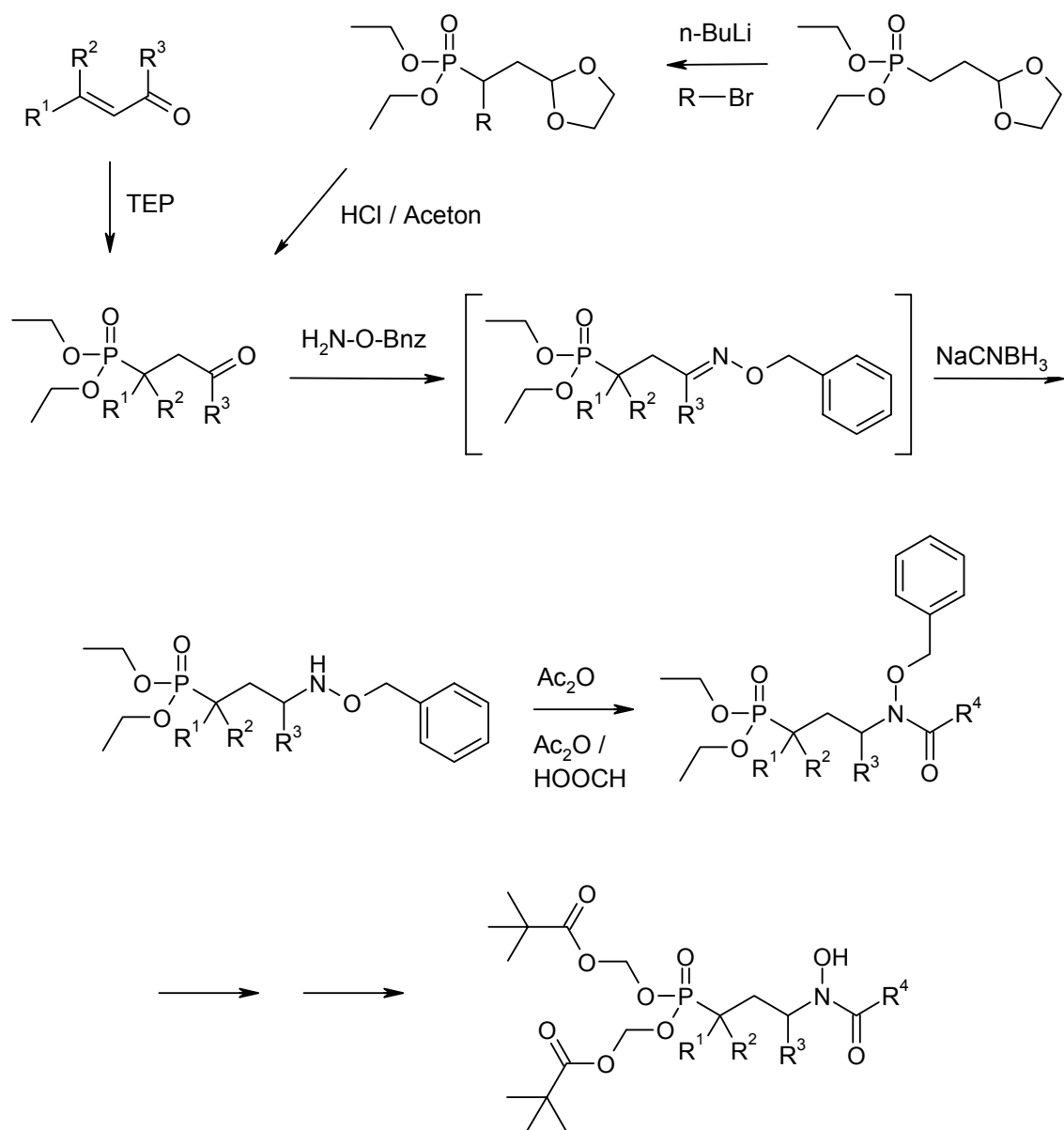
Starting material for synthesis of derivatives with modified hydroxamic acid substituents was 3-benzyloxyamino-propyl-phosphonic acid diethyl ester, which was treated with different carbonic acid chlorides. Cleavage of the phosphonic acid ester by bromotrimethylsilane, followed by aqueous hydrolysis of the trimethylsilylester intermediates, yielded the phosphonic acids. Heating with chloromethyl pivalat and triethylamine in dimethylformamid as solvent led to the pivaloyloxymethyl esters. Release of the hydroxamic acids was made by catalytic hydrogenation on Pd-C (scheme 7-1).

scheme 7-1:



The synthesis of Fosmidomycin analogues with modified propyl chain was accomplished by reaction of triethyl phosphite with  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes or ketones or by alkylation of (2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester, followed by hydrolysis of the acetals. The obtained aldehydes or ketons were converted with *O*-benzyl-hydroxylamine to oximes, which were reduced to hydroxylamine derivatives with sodium cyanoborohydride in presence of hydrochloric acid. Reaction with acetic anhydrid and acetic-formic anhydrid led to the acetic- and formic hydroxamic acid esters. Finally the corresponding pivaloyloxymethyl esters were produced followed by deprotection of the hydroxamic acids (scheme 7-2).

## scheme 7-2:

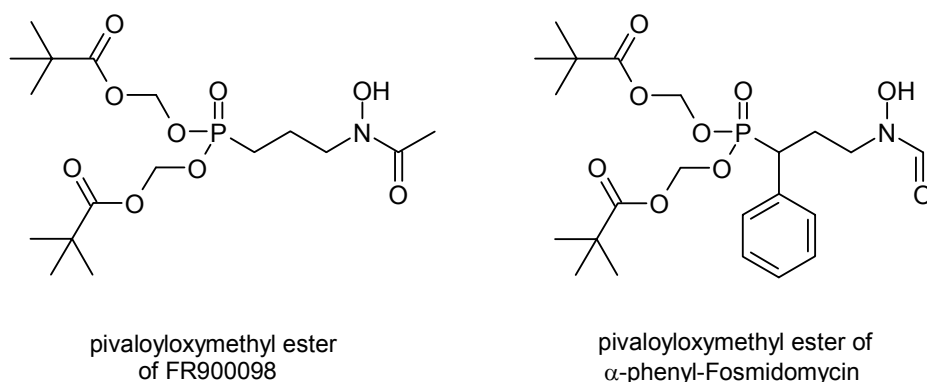




The verification of the antimalaria activity showed effectivity of  $\alpha$ -substitued derivates, especially of the Fosmidomycin-analogues with methyl- or phenyl substituents. The analogical substitution in  $\gamma$ -position led to compounds with extensive diminution of the effect. The change of the propyl chain to a cyclopentyl structure is also associated with an effect diminishment. Variation of the hydroxamic acid substituent did not result in derivates with improved effectivity. Benzoyl substitution led to the analogue with the highest activity of this series.

Completing a comparative study of the compound with the highest activity,  $\alpha$ -phenyl-Fosmidomycin, and the pivaloyloxymethyl ester of FR900098 was made (figure 7-2).

**figure 7-2:**



The analysis exhibited a higher effectivity of  $\alpha$ -phenyl-Fosmidomycin in comparison to the previous strongest known inhibitor of the DOXP reductoisomerase, FR900098. Thus the objective of this work, improvement of the antimalaria activity, was achieved. Due to this result the continuation of the research with different aromatic or heteroaromatic substituents in  $\alpha$ -position is necessary.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Ridley, R. G., *Nature* **415**, 686 (2002).
2. Newton, P., White, N., *Annu. Rev. Med.* **50**, 179 (1999).
3. Agtmael, M. v., Bouchaud, O., Malvy, D., Delmont, J., Danis, M., Barette, S., Gras, C., Bernard, J., Touze, J. E., Gathmann, I., Mull, R., *Int. J. Antimicrob. Agents* **12**, 159 (1999).
4. Olliaro, P. L., Haynes, R. K., Meunier, B., Yuthavong, Y., *Trends Parasitol.* **17**, 122 (2001).
5. Cazelles, J., Robert, A., Meunier, B., *J. Org. Chem.* **67**, 609 (2002).
6. Bisutthibhan, J., Pan, X. O., Hossler, P. A., Walker, D. J., Yowell, C. A., Carlton, J., Dame, J. B., Meshnick, S. R., *J. Biol. Chem.* **273**, 16192 (1998).
7. Fry, M., Pudney, M., *Biochem. Pharmacol.* **43**, 1545 (1992).
8. Fidock, D. A., Nomura, T., Wellems, T. E., *Mol. Pharmacol.* **54**, 1140 (1998).
9. Srivastava, I. K., Vaidya, A. B., *Antimicrob. Agents Chemother.* **43**, 1334 (1999).
10. Lell, B., Kremsner, P. G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2315 (2002).
11. Taylor, W. R., Richie, T. L., Fryauff, D. J., Picarima, H., Ohrt, C., Tang, D., Braitman, D., Murphy, G. S., Widjaja, H., Tjitra, E., Ganjar, A., Jones, T. R., Basri, H., Berman, J., *Clin. Infect. Dis.* **28**, 74 (1999).
12. Ralph, S. A., D'Ombrain, M. C., McFadden, G. I., *Drug Resist. Updates* **4**, 145 (2001).
13. Lefevre, G., Looareesuwan, S., Treeprasertsuk, S., Krudsood, S., Silachamroon, U., Gathmann, I., Mull, R., Bakshi, R., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **64**, 247 (2001).
14. Srivastava, I. K., Morrissey, J. M., Darouzet, E., Daldal, F., Vaidya, A. B., *Mol. Microbiol.* **33**, 704 (1999).
15. Fancis, S., Sullivan, D. J., Goldberg, D., *Plasmodium falciparum. Annu. Rev. Microbiol.* **51**, 97 (1997).
16. Coombs, G. H., Goldberg, D. E., Klemba, M., Berry, C., Kay, J., Mottram, J. C., *Trends Parasitol.* **17**, 532 (2001).
17. Wyatt, D. M., Berry, C., *FEBS Lett.* **513**, 159 (2002).
18. Eggleston, K. K., Duffin, K. L., Goldberg, D. E., *J. Biol. Chem.* **274**, 32411 (1999).
19. Banerjee, R., Liu, J., Beatty, W., Pelosof, L., Klemba, M., Goldberg, D. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 990 (2002).
20. Sanchez, C. P., Lanzer, M., *Curr. Opin. Infect. Dis.* **13**, 653 (2000).

21. Wellems, T. E., Plowe, C. V., *J. Infect. Dis.* **184**, 770 (2001).
22. Ridley, R. G., Hudson, A. T., *Exp. Opin. Ther. Patents* **8**, 121 (1998).
23. Stocks, P. A., Raynes, K., Ward, S., *Antimalarial Chemotherapy. Mechanism of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*, 235 (2001).
24. Delarue, S., Girault, S., Maes, L., Debreu-Fontaine, M. A., Labaeid, M., Grellier, P., Sergheraert, C., *J. Med. Chem.* **44**, 2827 (2001).
25. Girault, S., Grellier, P., Berecibar, A., Maes, L., Lemiere, P., Mouray, E., Davioud-Charvet, E., Sergheraert, C., *J. Med. Chem.* **44**, 1658 (2001).
26. O'Neill, P. M., Bray, P. G., Hawley, S. R., Ward, S. A., Park, B. K., *Pharmacol. Ther.* **77**, 29 (1998).
27. Olliaro, P. L., Milhous, W. K., *Antimalarial Chemotherapy*, 219 (2001).
28. Ringwald, P., Bickii, J., Basco, L., *Lancet* **347**, 24 (1996).
29. Ringwald, P., Bickii, J., Basco, L. K., *Clin. Infect. Dis.* **26**, 946 (1998).
30. Brueckner, R. P., Coster, T., Wesche, D. L., Shmuklarsky, M., Schuster, B. G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 1293 (1998).
31. Lell, B., Faucher, J. F., Missinou, M. A., Borrmann, S., Dangelmaier, O., Horton, J., Kremsner, P. G., *Lancet* **355**, 2041 (2000).
32. Shanks, G. D., Oloo, A. J., Aleman, G. M., Ohrt, C., Klotz, F. W., Braitmann, D., Horton, J., Brueckner, R. P., *Clin. Infect. Dis.* **33**, 1968 (2001).
33. Berman, J., Brown, L., Miller, R., Andersen, S. L., McGreevy, P., Schuster, B. G., Ellis, W., Ager, A., Rossan, R., *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1753 (1994).
34. Coleman, R. E., Polska, N., Eikarat, N., Kollars, T. M., Sattabongkot Jr., J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**, 214 (2001).
35. Dorn, A., Scovill, J. P., Ellis, W. Y., Matile, H., Ridley, R. G., Vennerstrom, J. L., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**, 19 (2001).
36. Suswam, E., Kyle, D., Lang-Unnasch, N., *Exp. Parasitol.* **98**, 180 (2001).
37. Wright, C. W., Addae-Kyereme, J., Breen, A. G., Brown, J. E., Cox, M. F., Croft, S. L., Gokcek, Y., Kendrick, K., Phillips, R. M., Pollet, P. L., *J. Med. Chem.* **44**, 3187 (2001).
38. Lisgarten, J. N., Coll, M., Portugal, J., Wright, C. W., Aymami, J., *Nat. Struct. Biol.* **9**, 57 (2002).
39. Kurosawa, Y., Dorn, A., Kitsuji-Shirane, M., Shimada, H., Satoh, T., Matile, H., Hofheinz, W., Masciadri, R., Kansy, M., Ridley, R. G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 2638 (2000).
40. Brinner, K. M., Kim, J. M., Habashita, H., Gluzman, I. Y., Goldberg, D. E., Ellman, J. A., *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 3649 (2002).

41. Choi, C. Y. H., Schneider, E. L., Kim, J. M., Gluzman, I. Y., Goldberg, D. E., Ellman, J. A., Marletta, M. A., *Chem. Biol.* **9**, 881 (2002).
42. Dorsey, G., Fidock, D., Wellems, T., Rosenthal, P., *Antimalarial Chemotherapy. Mechanism of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*, 153 (2001).
43. Martin, S., Oduola, A., Milhous, W., *Science* **235**, 899 (1987).
44. Bray, P., Ward, S. A., *Plasmodium falciparum. Pharmacol. Ther.* **77**, 1 (1998).
45. Sowunmi, A. e. a., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**, 63 (1997).
46. Atamna, H., Ginsburg, H., *J. Biol. Chem.* **270**, 24876 (1995).
47. Ginsburg, H., Famin, O., Zhang, J., Krugliak, M., *Biochem. Pharmacol.* **56**, 1305 (1998).
48. Davioud-Charvet, E., Delarue, S., Biot, C., Schwobel, B., Boehme, C. C., Mussigbrodt, A., Maes, L., Sergheraert, C., Grellier, P., Schirmer, R. H., Becker, K., *J. Med. Chem.* **44**, 4268 (2001).
49. Peggins, Q. G. L. J. O., Lin, A. J., Masonic, K. J., Trotman, K. M., Brewer, T. G., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **92**, 332 (1998).
50. Zhu, Y. L. Y. M., Jiang, H. J., Pan, J. P., Wu, G. S., Wu, J. M., Shi, Y. L., Yang, J. D., Wu, B. A., *J. Med. Chem.* **43**, 1635 (2000).
51. Hindley, S., Ward, S. A., Storr, R. C. Searle, N. L., Bray, P. G., Park, B. K., Davies, J., O'Neill, P. M., *J. Med. Chem.* **45**, 1052 (2002).
52. Posner, G. H., Parker, M. H., Northrop, J., Elias, J. S., Ploypradith, P., Xie, S., Shapiro, T. A., *J. Med. Chem.* **42**, 300 (1999).
53. Posner, G. H., Ploypradith, P., Parker, M. H., O'Dowd, H., Woo, S. H., Northrop, J., Krasavin, M., Dolan, P., Kensler, T. W., Xie, S., Shapiro, T. A., *J. Med. Chem.* **42**, 4275 (1999).
54. Posner, G. H., Jeon, H. B., Parker, M. H., Krasavin, M., Paik, I. H., Shapiro, T. A., *J. Med. Chem.* **44**, 3054 (2001).
55. Posner, G. H., Cumming, J. N., Woo, S. H., Ploypradith, P., Xie, S., Shapiro, T. A., *J. Med. Chem.* **41**, 940 (1998).
56. Szpilman, A. M., Korshin, E. E., Hoos, R., Posner, G. H., Bachi, M. D., *J. Org. Chem.* **66**, 6531 (2001).
57. Weidekamm, E., Dumont, E., Jaquet, C., *Trop. Med. Parasitol.* **45**, 278 (1994).
58. Salako, L. A., Guiguemde, R., Mittelholzer, M. L., Haller, L., Sorenson, F., Sturchler, D., *Trop. Med. Parasitol.* **45**, 284 (1994).
59. Somo-Moyou, R., Mittelholzer, M. L., Sorenson, F., Haller, L., Sturchler, D., *Trop. Med. Parasitol.* **45**, 288 (1994).
60. Radloff, P. D., Phillips, J., Nkeyi, M., Sturchler, D., Mittelholzer, M. L., Kremsner, P. G., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **55**, 259 (1996).
61. Vennerstrom, J. L., Dong, Y., Andersen, S. L., Ager Jr., A. L., Fu, H., Miller, R. E., Wesche, D. L., Kyle, D. E., Gerena, L., Walters, S. M.,

- Wood, J. K., Edwards, G., Holme, A. D., Mc Lean, W. G., Milhous, W. K., *J. Med. Chem.* **43**, 2753 (2000).
62. Ren, H., Grady, S., Gamenara, D., Heinzen, H., Moyna, P., Croft, S. L., Kendrick, H., Yardley, V., Moyna, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 1851 (2001).
63. Basco, L. K., Dechy-Chabaret, O., Ndounga, M., Meche, F. S., Robert, A., Meunier, B., *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1886 (2001).
64. Shenai, B., Sijwali, P., Singh, A., Rosenthal, P., *J. Biol. Chem.* **275**, 29000 (2000).
65. Haque, T. S., Skillman, A. G., Lee, C. E., Habashita, H., Gluzman, I. Y., Ewing, T. J., Goldberg, D. E., Kuntz, I. D., Ellman, J. A., *J. Med. Chem.* **42**, 1428 (1999).
66. Carcache, D. A., Hörtner, S. R., Bertogg, A., Binkert, C., Bur, D., Märki, H. P., Dorn, A., Diederich, F., *ChemBioChem* **3**, 1137 (2002).
67. Moon, R. P., Tyas, L., Certa, U., Rupp, K., Bur, D., Jaquet, C., Matile, H., Loetscher, H. R., Grueninger-Leitch, F., Kay, J., Dunn, B. M., Berry, C., Ridley, R. G., *Eur. J. Biochem.* **244**, 552 (1997).
68. Olson, J. E., Lee, G. K., Semenov, A., Rosenthal, P. J., *Bioorg. Med. Chem.* **7**, 633 (1999).
69. Li, R. G., Kenyon, G. L., Cohen, F. E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J. N., Davidson, E., Kurzban, G., Miller, R. E., Nuzum, E. O., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., *J. Med. Chem.* **38**, 5031 (1995).
70. Dominguez, J. N., Lopez, S., Charris, J., Iarruso, L., Lobo, G., Semenov, A., Olson, J. E., Rosenthal, P. J., *J. Med. Chem.* **40**, 2726 (1997).
71. Fichera, M., Roos, D. A., *Nature* **390**, 407 (1997).
72. Clough, B., Wilson, R., *Antimalarial Chemotherapy. Mechanism of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*, 265 (2001).
73. Jomaa, H., Wiesner, J., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Weidemeyer, C., Hintz, M., Turbachova, I., Eberl, M., Zeidler, J., Lichtenthaler, H. K., Soldati, D., Beck, E., *Science* **285**, 1573 (1999).
74. Waller, R. F., Keeling, P. J., Donald, R. G., Striepen, B., Handman, E., Lang-Unnasch, N., Cowman, A. F., Besra, G. S., Roos, D. S., McFadden, G. I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 12352 (1998).
75. Heath, R. J., Withe, S. W., Rock, C. O., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **58**, 695 (2002).
76. Surolia, N., Surolia, A., *Nat. Med.* **7**, 167 (2001).
77. Perozzo, R., Kuo, M., Sidhu, A. S., Valiyaveetil, J. T., Bittman, R., Jacobs Jr., W. R., Fidock, D. A., Sacchettini, J. C., *J. Biol. Chem.* **277**, 13106 (2002).

78. Alzeer, J., Chollet, J., Heinze-Krauss, I., Hubschwerlen, C., Matile, H., Ridley, R. G., *J. Med. Chem.* **43**, 560 (2000).
79. Winstanley, P., *Trop. Med. Int. Health* **6**, 952 (2001).
80. Curtis, J., Duraisingh, M. T., Warhurst, D. C., *J. Infect. Dis.* **177**, 1429 (1998).
81. Nzila, A. M., Nduati, E., Mberu, E. K., Hobkins Sibley, C., Monks, S. A., Winstanley, P. A., Watkins, W. M., *J. Infect. Dis.* **181**, 2023 (2000).
82. Edstein, M. D., Bahr, S., Kotecka, B., Shanks, G. D., Rieckmann, K. H., *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2300 (1997).
83. Dunn, C. R., Banfield, M. J., Barker, J. J., Higham, C. W., Moreton, K. M., Turgut-Balik, D., Brady, R. L., Holbrook, J. J., *Nat. Struct. Biol.* **3**, 912 (1996).
84. Razakantoanina, V., Phung, N. K. P., Jaureguiberry, G., *Parasitol. Res.* **86**, 665 (2000).
85. Wittinghofer, A., Waldmann, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 4192 (2000).
86. Ohkanda, J., Knowles, D. B., Blaskovich, M. A., Sebti, S. M., Hamilton, A. D., *Curr. Top. Med. Chem.* **2**, 303 (2002).
87. Haluska, P., Dy, G., Adjei, A., *Eur. J. Cancer* **38**, 1685 (2002).
88. Chakrabarti, D., Da Silva, T., Barger, J., Paquette, S., Patel, H., Patterson, S., Allen, C. M., *J. Biol. Chem.* **277**, 42066 (2002).
89. Chakrabarti, D., Azam, T., DelVecchio, C., Qiu, L., Park, Y. L., Allen, C. M., *Mol. Biochem. Parasitol.* **94**, 175 (1998).
90. Okhanda, J., Lockman, J. W., Yokoyama, K., Gelb, M. H., Croft, S. L., Kendrick, H., Harrell, M. I., Feagin, J. E., Blaskovich, M. A., Sebti, S. M., Hamilton, A. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 761 (2001).
91. Mitsch, A., Böhm, M., Wißner, P., Sattler, I., Schlitzer, M., *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 2657 (2002).
92. Böhm, M., Mitsch, A., Wißner, P., Sattler, I., Schlitzer, M., *J. Med. Chem.* **44**, 3117 (2001).
93. Wiesner, J., Mitsch, A., Wißner, P., Krämer, O., Jomaa, H., Schlitzer, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2681 (2002).
94. Martin, M. B., Grimley, J. S., Lewis, J. C., Heath III, H. T., Bailey, B. N., Kendrick, H., Yardley, V., Caldera, A., Lira, R., Urbina, J. A., Moreno, S. N., Docampo, R., Croft, S. L., Oldfield, E., *J. Med. Chem.* **44**, 909 (2001).
95. Calas, M., Ancelin, M. L., Cordina, G., Portefaix, P., Piquet, G., Vidal-Sailhan, V., Vial, H., *J. Med. Chem.* **43**, 505 (2000).
96. Wengelnik, K., Vidal, V., Ancelin, M. L., Cathiard, A. M., Morgat, J. L., Kocken, C. H., Calas, M., Herrera, S., Thomas, A. W., Vial, H. J., *Science* **295**, 1311 (2002).

97. Vial, J. H., Calas, M., *Antimalarial Chemotherapy*, 347 (2001).
98. Francois, G., Timperman, G., Eling, W., Assi, L. A., Holenz, J., Bringmann, G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2533 (1997).
99. Kikuchi, H., Tasaka, H., Hirai, S., Takaya, Y., Iwabuchi, Y., Ooi, H., Hatakeyama, S., Kim, H. S., Wataya, Y., Oshima, Y., *J. Med. Chem.* **45**, 2563 (2002).
100. Milhous, W. K., *Med. Trop.* **61**, 48 (2001).
101. Corcoran, K. D., Hansukjariya, P., Sattabongkot, J., Ngampochjana, M., Edstein, M. D., Smith, C. D., Shanks, G. D., Milhous, W. K., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **49**, 473 (1993).
102. Del Olmo, E., Armas, M. G., Ybarra, I., López, J. L., Oporto, P., Giménez, A., Deharo, E., San Feliciano, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2769 (2003).
103. Rohmer, M., *Nat. Prod. Rep.* **16**, 565 (1999).
104. Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 111 (1982).
105. Hemmi, K., Takeno, H., Hashimoto, M., Kamiya, T., *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 646 (1981).
106. Kuemmerle, H. P., Murakawa, T., Sakamoto, H., Sato, N., Konishi, T., De Santis, F., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **23**, 521 (1985).
107. Zeidler, J., Schwender, J., Müller, C., Wiesner, J., Weidemeyer, C., Beck, E., Jomaa, H., Lichtenthaler, H. K., *Z. Naturforsch. C* **53**, 980 (1998).
108. Kuzuyama, T., Shizimu, T., Takahashi, S., Seto, H., *Tetrahedron Lett.* **39**, 7913 (1998).
109. Schwender, J., Zeidler, J., Gröner, R., Müller, C., Focke, M., Braun, S., Frieder, W., Lichtenthaler, W., Lichtenthaler, H. K., *FEBS Lett.* **414**, 129 (1997).
110. Lichtenthaler, H. K., Schwender, J., Disch, A., Rohmer, M., *FEBS Lett.* **400**, 271 (1997).
111. Kamuro, Y., Kawai, T., Kakiuchi, T., *US Patent 4846872* (1989).
112. Fellermeier, M., Kis, K., Sagner, S., Maier, U., Bacher, A., Zenk, M. H., *Tetrahedron Lett.* **40**, 2743 (1999).
113. Vial, J. H., Philippot, J. R., Wallach, D. F., *Mol. Biochem. Parasitol.* **13**, 53 (1984).
114. Grellier, P., Valentin, A., Millerioux, V., Schrevel, J., Rigomier, D., *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1144 (1994).
115. Kuemmerle, H. P., Murakawa, T., De Santis, F., *Chemioterapia* **6**, 113 (1987).
116. Koppisch, A. T., Fox, D. T., Blagg, B. S., Poulter, C. D., *Biochemistry* **41**, 236 (2002).

117. Reuter, K., Sanderbrand, S., Jomaa, H., Wiesner, J., Steinbrecher, I., Beck, E., Hintz, M., Klebe, G., Stubbs, M. T., *J. Biol. Chem.* **277**, 5378 (2002).
118. Yajima, S., Nonaka, T., Kuzuyama, T., Seto, H., Ohsawa, K., *J. Biochem.* **131**, 313 (2002).
119. Steinbacher, S., Kaiser, J., Eisenreich, W., Huber, R., Bacher, A., Rodich, F., *J. Biol. Chem.* **278**, 18401 (2003).
120. Lell, B., Ruangwearayut, R., Wiesner, J., Missinou, M. A., Schindler, A., Baranek, T., Hintz, M., Hutchinson, D., Jomaa, H., Kremsner, P. G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 735 (2003).
121. Wiesner, J., Henschker, D., Hutchinson, D. B., Beck, E., Jomaa, H., *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2889 (2002).
122. Jomaa, *Unveröffentlichte Ergebnisse*
123. Kurz, T., Geffken, D., Wackendorf, C., *Z. Naturforsch. B* **58**, 457 (2003).
124. Kurz, T., Geffken, D., Wackendorf, C., *Z. Naturforsch. B* **58**, 106 (2003).
125. Fields, S. C., *Tetrahedron* **55**, 12237 (1999).
126. Morita, T., Okamoto, Y., Sakurai, H., *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **54**, 267 (1981).
127. McKenna, C. E., Shen, P., *J. Org. Chem.* **46**, 4573 (1981).
128. Quin, L. D., *A guide to organophosphorus chemistry*, Wiley Interscience (2000).
129. Krise, J. P., Stella, V. J., **19**, 287 (1996).
130. Serafinowska, H. T., Ashton, R. J., Bailey, S., Harnden, M. R., Jackson, S. M., Sutton, D., *J. Med. Chem.* **38**, 1372 (1995).
131. 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).
132. Ortmann, R., Wiesner, J., Reichenberg, A., Henschker, D., Beck, E., Jomaa, H., Schlitzer, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 2163 (2003).
133. Mikolajczyk, M., Midura, W., Grzejszczak, S., *Tetrahedron Lett.* **25**, 2489 (1984).
134. Petneházy, I., Jászay, Z. M., László, T., *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **75**, 103 (1993).
135. Desjardins, R. E., Canfield, C.J., Haynes, J.D., *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**, 710 (1979).



## Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Ameisensäure	C	23-26-36
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F <sup>+</sup>	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	T	53.1-45
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	7-16-24-45
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluol	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetanhydrid	C	26-36/37/39-45
Acetylsalicylsäurechlorid	C	26-36/37/39-45
Benzoylchlorid	C	26-45

Benzylbromid	Xi	39
Biphenyl-4-carbonsäurechlorid	C	26-36/37/39-45
1,2-Dibromethan	T, N	53.1-45-61
2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan	Xi	26-36
n-Butyllithium-Lösung	F, C, N	16-26-36/37/39-43.11-45
Crotonaldehyd	T, F, N	29-33-45-60-61
Furan-2-carbonsäurechlorid	C	26-36/37/39-45
<i>trans</i> -2-Hexenal	Xn	36/37
4-Hydroxy-benzoesäure-ethylester	Xi	26-36
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
1-Naphtoylchlorid	C	26-36/37/39-45
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumcyanoborhydrid	T <sup>+</sup> , F	36/37/39-45-60-61
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Natriumhydrid	F, Xi	24/25-26-43.11-7/8
3-Methyl-crotonaldehyd	Xi	26-36
4-Methyl-2-pentenal		16
<i>trans</i> -2-Pentenal	Xi	29
2-Phenyl-ethylbromid	Xi	26-36
4-Phenoxy-benzoesäure	Xi	26-36/37/39
Phtalsäure-monomethylester	Xi	26-36
Pivalinsäure-chlormethylester	Xn	16-26-36
Pyrrol-2-carbonsäure	Xi	26-36
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
Thionylchlorid	C	26-36/37/39-45
1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0] dec-5-en	C	26-36/37/39-45
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Triethylphosphit	Xn	16-26-36
Trifluoressigsäure	C	26-36/37/39-45
Trimethylsilylbromid	C	26-36/37/39-45
Wasserstoff	F <sup>+</sup>	9-16-33

## Lebenslauf

Uwe Kaula

geb. 27.02.1977

in Parchim

ledig

---

1983 – 1991	Gesamtschule in Parchim
1991 – 1995	Gymnasium in Parchim
1995 – 1996	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz Lübz
1996 – 1997	ein Semester Architektur-Studium an der Fachhochschule Hamburg
1997 – 2001	Grund- und Hauptstudium der Pharmazie an der Universität Hamburg
01.04.2001 – 31.09.2001	Pharmaziepraktikum in der Thalia-Apotheke in Hamburg
01.10.2001 – 31.03.2002	Praktikum an der Universität Hamburg
01.04.2002 – 31.03.2005	wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung pharmazeutische Chemie am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
01.04.2002 – 24.02.2005	Anfertigung einer Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. D. Geffken am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg

