



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **282 017 A5**5(51) C 07 F 9/40
C 07 F 9/38

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 F / 325 146 1	(22)	20.01.89	(44)	29.08.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) siehe (73)

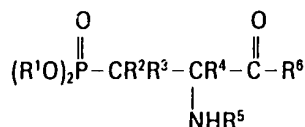
(72) Kellner, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Preußler, Carola, Dr. Dipl.-Chem.; Ziemann, Kathrin, Dr. Dipl.-Chem.; Kemter, Peter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(73) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 4010, DD

(54) Herstellungsverfahren für substituierte 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäurederivate

(55) 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäurederivate; Phosphorigsäuredialkylester; Phosphorigsäurediarylester; Phosphorigsäuredisilylester; Phosphorigsäuredialkylsilylester; 4-Arylidenoxazolin(Δ -2)-5-one, 4-Alkylidenoxazolin(Δ -2)-5-one

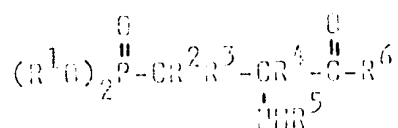
(57) Die Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für substituierte 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel



die als Zwischenprodukte in Synthesen oder als Verbindungen selbst eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, daß eine weitgehende Variation der Substituenten in einfacher Reaktionsführung ermöglicht. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-Aryliden- oder 4-Alkylidenoxazolin(Δ -2)-5-one mit Metallsalzen von Diorgano- oder Disilylphosphiten und nachfolgend mit Triorganohalogensilanen oder mit Alkyl- oder Arylsilylphosphiten direkt zu 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivaten umgesetzt werden, die durch Reaktion mit R^6H in die Titelverbindungen überführt werden.

Patentansprüche:

1. Herstellungsverfahren für substituierte 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I,



- worin für R¹ n- oder iso-Alkyl- oder Cycloalkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl-, substituierte Alkyl- oder Arylreste, Wasserstoff oder Triorganosilylreste, für R², R³, R⁴ gleiche Reste wie für R¹ für R⁵ Wasserstoff, verschiedenartig substituierte Benzoyl- oder Acylgruppen für R⁶ Hydroxy-, Alkoxy- bzw. Aroxygruppen, die auch substituiert sein können, Amino- oder substituierte Aminogruppen, N-gebundene Aminosäuren oder Peptide

stehen können, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Aryliden- oder 4-Alkylidenoxazolin(Δ-2)-5-one mit Resten R² und R³ der allgemeinen Formel I und R⁷ für Phenyl- oder Alkylgruppen, die auch substituiert sein können, mit Metallerivaten von Dialkyl-, Diaryl- oder Disilylphosphiten in geeigneten Lösungsmitteln bei Temperaturen von -30°C bis +100°C umgesetzt und durch nachfolgende Reaktion mit Organohalogensilanen im gleichen Reaktionsgefäß in 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivate überführt werden, die auch durch direkten Umsatz der Oxazolin-5-one mit Alkylsilyl-, Arylsilyl- oder Silylphosphiten zugänglich sind, welche nachfolgend mit R⁶H oder mit R⁴-Halogen und R⁶H direkt oder in Gegenwart von protischen Lösungsmitteln zu Verbindungen der Formel I reagieren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivate isoliert und in Folgereaktionen eingesetzt werden.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß nach Bildung der 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivate das genutzte Lösungsmittel entfernt und die nachfolgende Umsetzung mit R⁶H bzw. R⁴-Halogen und R⁶H in Substanz oder in protischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.
 4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Lösungsmittel aliphatische oder cycloaliphatische Ether, Ester, überschüssiges Phosphit oder Gemische aus aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Ethern oder Estern verwendet werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäuren und ihren Derivaten, die als Zwischenprodukte in Synthesen eingesetzt oder als Substanzen direkt angewendet werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Für die Synthese von Aminophosphonsäuren wurde eine Reihe grundlegender Verfahren entwickelt, über die zusammenfassende Berichte vorliegen (D. Redmore, Topics in Phosphorus Chemistry **8**, 1976, 515; L. Maier, Phosphorus and Sulfur **14** [1983] 295; V. P. Kukhar, V. Solodenko, Usp. Chim. 1987, 1504).

Der synthetische Zugang zu Phosphonyl-Aminocarbonsäuren ist vergleichsweise schwierig und umfaßt in mehreren Schritten PC- bzw. CN-Bindungsknüpfungen und häufig die Verwendung von Schutzgruppen für die Aminofunktion (DE 3312 165; E. E. Aboujaoude u. a. Phosphorus and Sulfur **34** [1987] 93; N. Minowa u. a. Tetrahedr. Lett. **24**, 1983, 2391).

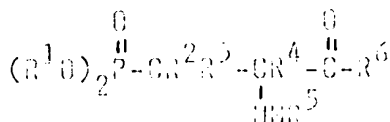
3-Phosphonyl-3-aminocarbonsäuren sind u. a. durch Ringöffnungsreaktionen P-substituierter β-Lactame (M. M. Campbell u. a. Tetrahedron **38** [1982] 2513) oder über Umsetzungen von Acetaminomethylenmalonsäureester mit Dialkylphosphiten (J. Oleksyszyn u. a. Monatsh. Chem. **113** [1982] 59) in vielstufigen Reaktionen zugänglich. Speziell für 3-Phosphonyl-2-aminocarbonsäurederivate wird die Umsetzung von 2-Acetaminoacrylsäure mit Trialkylphosphiten bei höheren Temperaturen beschrieben (J. R. Chambers u. a. J. Org. Chem. **29**, 1964, 832). Zum gleichen Verbindungstyp gelangen in aufwendiger Synthese Mitkiyuk u. a. (Zh. Obsch. Khim. **57** [119] 1987, 305). In allen diesen Fällen ist eine Substitution an der Kohlenstoffkette nicht möglich.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, einen einfachen, abproduktarmen Zugang zu verschiedenartig substituierten phosphorhaltigen Aminocarbonsäuren und deren Derivaten zu ermöglichen, die als Zwischenprodukte in weiteren Synthesen oder als Verbindungen selbst eingesetzt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf der Basis einfach zugänglicher Ausgangsverbindungen einen günstigen Syntheseweg zu substituierten 3-Phosphonyl-2-Aminocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I zu erarbeiten,



in der für R¹ n- oder iso-Alkyl- oder Cycloalkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl-, substituierte Alkyl- oder Arylreste, Wasserstoff oder Triorganosilylreste,
für R², R³, R⁴ gleiche Reste wie für R¹
für R⁵ Wasserstoff, verschiedenartig substituierte Benzoyl- oder Acylgruppen,
für R⁶ Hydroxy-, Alkoxy- bzw. Aroxygruppen, die auch substituiert sein können, Amino- oder substituierte Aminogruppen, N-gebundene Aminosäuren oder Peptide

stehen können.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4-Arylidnoxazolin(Δ-2)-5-one oder 4-Alkyldioxazolin(Δ-2)-5-one, wobei für R² und R³ Reste der allgemeinen Formel I und für R⁴ Phenyl- oder Alkylgruppen, die auch substituiert sein können, stehen, mit Metallderivaten von Dialkyl-, Diaryl- oder Disilylphosphiten mit Resten R¹ in geeigneten Lösungsmitteln umgesetzt und die resultierenden Produkte durch Wechselwirkung mit Organohalogenisilanen im gleichen Reaktionsgefäß in 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivate überführt werden, welche auch durch Einwirkung von Alkylsilylphosphiten auf o. a. Oxazolin(Δ-2)-5-one in geeigneten Lösungsmitteln bei höheren Temperaturen zugänglich sind (Schema 1). Die 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivate werden weiter mit Agentien R⁶H direkt oder in Gegenwart von photischen Lösungsmitteln bzw. mit R⁴-Halogen und anschließend R⁶H zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt (Schema 2 und 3).

Als Lösungsmittel zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich aliphatische oder cycloaliphatische Ether, Ester, überschüssiges Phosphit sowie Gemische aus aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Ethern oder Estern. Die Reaktion wird zweckmäßig bei -30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 20°C bis 60°C durchgeführt, wobei die Reaktionszeit 0,5 bis 8 Stunden beträgt. Die Umsetzung von 4-Phosphonylalkyl-5-siloxyoxazolderivaten mit R⁶H oder R⁴-Halogen kann im gleichen Lösungsmittel oder nach dessen Entfernung, in Wasser, Alkoholen, Aminen, Carbonsäuren, aliphatischen oder aromatischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, die zweckmäßigerweise so zu wählen sind, daß eine einfache Isolierung der Titelverbindungen möglich ist.

Die Erfindung wird nachfolgend an 5 Beispielen erläutert.

Beispiel 1

14,0g (0,05 Mol) 2-Phenyl-4-(4-methoxybenzyliden)oxazolin(Δ-2)-5-on werden in THF mit 11,0g (0,06 Mol) Dimethyltrimethylsilylphosphit versetzt und die Mischung bis zur Entfärbung unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsansatzes werden 20ml Methanol zugesetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden die Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Ether extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase und Zugabe von Benzen fällt 3-Dimethylphosphonyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-benzoylaminopropionsäuremethylester nahezu analysenrein an. Er kann aus Ether/Benzen umkristallisiert werden. Ausbeute 12,4g (59% d. Th.); Fp. 149-151°C, ³¹P: 26,2ppm (Benzen/MeOH); Analyse C 56,55% (ber. 56,89), H 5,721 (5,92), N 3,20 (3,32)

Beispiel 2

16,6g (0,12 Mol) Diethylphosphit werden in THF mit überschüssigem Natrium in das Natriumsalz überführt. Diese THF-Lösung wird zu einer Aufschlämmung von 25,0g (0,1 Mol) 2-Phenyl-4-benzylideno-oxazolin(Δ-2)-5-on in THF getropft. Nach 1 bis 2 Stunden ist die Umsetzung beendet, erkennbar an den zu beobachtenden Farbveränderungen. Zum Reaktionsansatz werden 0,12 Mol Trimethylchlorsilan zugesetzt, anschließend 30ml Ethanol zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit Ether aufgenommen und vom NaCl abgetrennt. Nach Einengen der Lösung kristallisiert in der Kälte 3-Diethylphosphonyl-3-phenyl-2-benzoylaminopropionsäureethylester aus. Ausbeute 32,4g (75% d. Th.); Fp. 79-85°C ³¹P: 23,6ppm; Analyse C 60,53% (60,86), H 6,53 (6,51), N 3,52 (3,28)

Beispiel 3

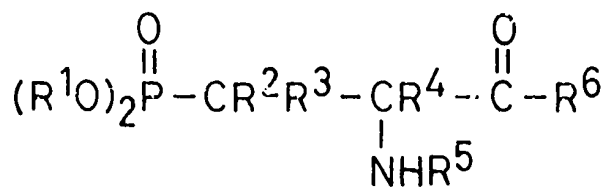
3,3g (0,02 Mol) Diisopropylphosphit werden analog Beispiel 2 in das Natriumsalz überführt und mit 4,8g (0,02 Mol) 2-Phenyl-4-cyclohexylideno-oxazolin(Δ-2)-5-on zur Reaktion gebracht. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur werden 0,02 Mol Trimethylchlorsilan und nach einer weiteren Stunde 100ml Wasser zugesetzt. Dabei scheidet sich ein zähes Öl ab. Dieses wird mit Methanol/Natriummethanolat aufgenommen, mit Wasser versetzt und vom geringen Rückstand abfiltriert. Nach Ansäuern der wäßrigen Lösung scheidet sich 3-Diisopropyl-phosphonyl-3-pentamethylen-2-benzoylaminopropionsäure als Öl ab, das mit Ether zur Kristallisation gebracht wird. Ausbeute 6,6g (78% d. Th.); Fp. 158-161°C, ³¹P: 29,15ppm (Benzen); Analyse C 58,07% (59,28); H 7,55 (7,58), N 3,11 (3,29)

Beispiel 4

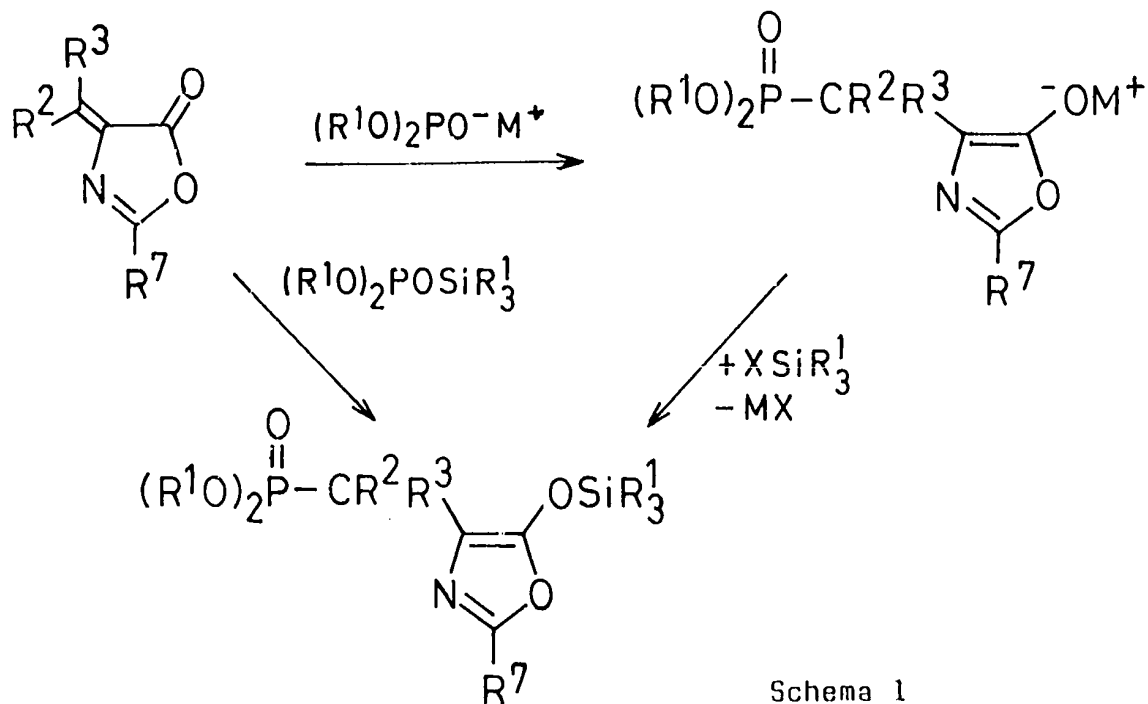
4,2 g (0,025 Mol) Diisopropylphosphit und 5,6 g (0,02 Mol) 2-Phenyl-4-(4-methoxybenzyliden)oxazolin(Δ -2)-5-on werden in THF zur Reaktion gebracht und nachfolgend mit 0,025 Mol Trimethylchlorsilan gemäß Beispiel 2 zum 4-(Phosphonyl-4-methoxyphenylmethyl)-5-siloxyoxazol umgesetzt. Nach 30 Minuten wird dieses mit überschüssigem in Ethanol gelöstem Ammoniak versetzt. Nach 2 Stunden werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ether aufgenommen. Nach Stehen über Nacht scheidet sich 3-Diisopropylphosphonyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-benzylaminopropionsäureamid ab. Ausbeute 5,4 g (58% d. Th.); Fp. 140–142°C, ^{31}P : 24,1 ppm; Analyse C 58,87% (59,73), H 6,68 (6,76), N 5,87 (6,06)

Beispiel 5

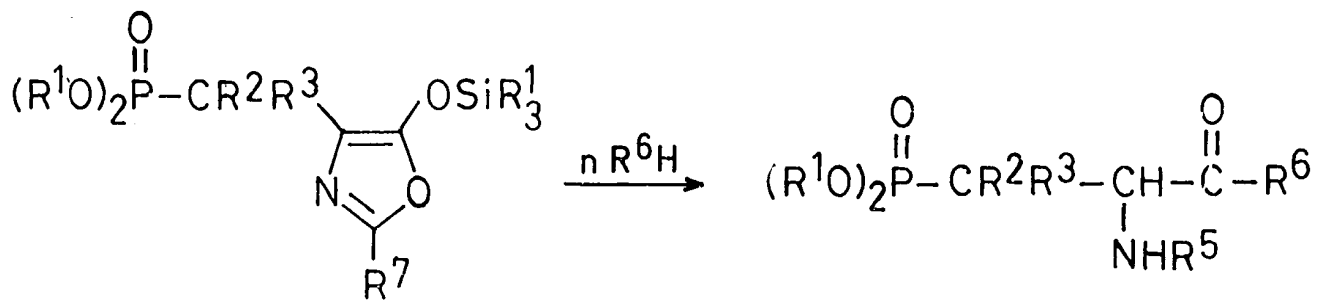
6,9 g (0,05 Mol) Diethylphosphit, 13,9 g (0,05 Mol) 2-Phenyl-4-(4-methoxybenzyliden)oxazolin(Δ -2)-5-on und 0,06 Mol Trimethylchlorsilan werden gemäß Beispiel 2 umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen und vom gebildeten NaCl abgetrennt. Durch Zugabe von Pentan zur eingeeengten Lösung wird 2-Phenyl-4-(diethylphosphonyl-4-methoxyphenylmethyl)-5-siloxyoxazol als zähes Öl ausgeschieden und im Vakuum von flüchtigen Substanzen befreit. Ausbeute 21,1 g (92% d. Th.); ^{31}P : 22,9 ppm, ^1H : 0,2 ppm (Me_3Si), 1,0 (t), 3,9 (m) (POEt), 3,4 (s) (CH_3O), -1,4 (d, 25,7 Hz) (PCH); Analyse C 62,18% (62,73), H 6,83 (7,02), N 2,93 (3,05)



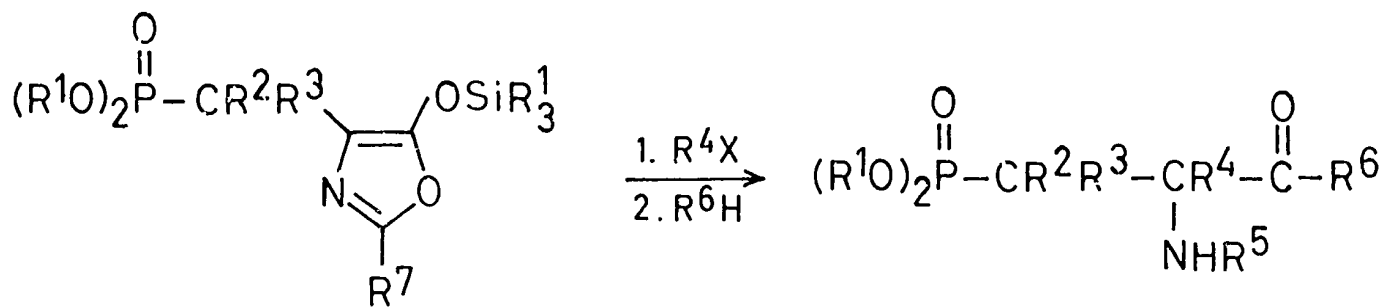
Formel I



Schema 1



Schema 2



Schema 3