CH 646 978 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 F 9/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **646 978**

(21) Gesuchsnummer: 424/84

(62) Teilgesuch von: 9307/77

(22) Anmeldungsdatum: 27.07.1977

(30) Priorität(en): 27.07.1976 GB 31339/76
11.10.1976 GB 42222/76
20.06.1977 GB 25700/77

(24) Patent erteilt: 28.12.1984

(45) Patentschrift veröffentlicht: 28.12.1984

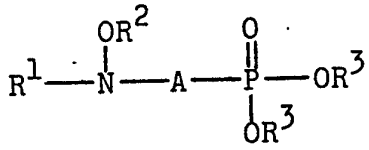
(73) Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashi-ku/Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Kamiya, Takashi, Suita-shi (JP)
Hashimoto, Masashi, Toyonaka-shi (JP)
Hemmi, Keiji, Tsuzuki-gun/Kyoto-fu (JP)
Takeno, Hidekazu, Nara-shi (JP)

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

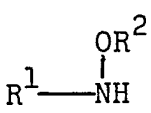
(54) Verfahren zur Herstellung neuer hydroxylamin-substituierter aliphatischer Phosphonsäuren.

(57) Neue Verbindungen der Formel:



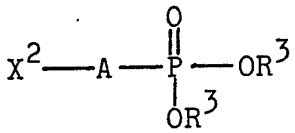
(Ib)

werden hergestellt durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formeln:



(V)

und

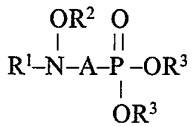


(IV)

Es bedeuten R^1 Wasserstoff oder Acyl, R^2 Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-niederalkyl oder Acyl, R^3 Wasserstoff oder den Rest eines Esters und A Niederalkylen, Niederalkenylen oder Hydroxyniederalkylen. Die Verbindungen sind Antibiotika; sie können, z.B. in der Form pharmazeutisch zulässiger Salze, zur Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



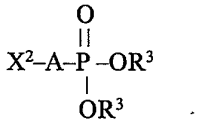
(Ib)

in welcher R^1 Wasserstoff oder Acyl, R^2 Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl-niederalkyl oder Acyl, R^3 Wasserstoff oder den Rest eines Esters und A eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxyalkylengruppe bedeuten, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



(V)

in welcher R^1 und R^2 die bereits angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz derselben, mit einer Verbindung der Formel:



(IV)

in welcher R^3 und A die bereits angegebenen Bedeutungen haben und X^2 einen Säurerest darstellt oder einem Salz derselben, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib, in welcher R^1 Acyl und R^2 Wasserstoff bedeuten und R^3 und A die bereits angegebenen Bedeutungen haben, und ihre pharmazeutisch zulässigen Salze herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein anorganisches Salz der Verbindung, vorzugsweise das Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumsalz, herstellt.

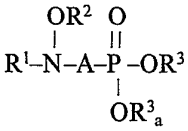
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein organisches Salz der Verbindung, vorzugsweise das Äthanolamin-, Äthylendiamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiamin- oder Argininsalz, herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib, in welcher A einen niederen Alkylenrest bedeutet, herstellt.

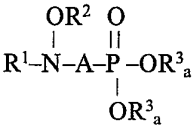
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib, in welcher R^1 einen niederen Alkanoylrest, vorzugsweise einen Formyl- oder Acetylrest, und A einen niederen Alkylenrest, vorzugsweise einen Trimethylenrest, bedeuten, herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, das 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz oder -mononatriumsalz, oder das 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-monokaliumsalz herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel Ib, in welcher R^3 Wasserstoff bedeutet, zu einer Verbindung der Formel:



(I') oder

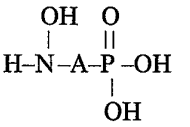


(I'')

in welcher R^1, R^2, R^3 und A die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^3_a den Rest eines Esters bedeutet, verestert.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^3_a einen Niederalkyl-, Aryl-niederalkyl-, Aryl-, Aroyl-niederalkylrest oder den Rest einer Silylverbindung, welche jeweils Substituenten aufweisen können, bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer hyeroxylamin-substituierter Phosphonsäuren der Formel:

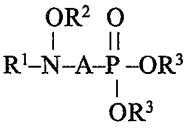


(I)

in welcher A eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxyalkylengruppe bedeutet, sowie neuer Ester und Salze derselben. Dieser Typus von chemischen Verbindungen ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Die neuen Verbindungen zeichnen sich insbesondere durch eine antimikrobielle Wirkung gegenüber unterschiedlichen pathogenen Mikroorganismen aus. Sie sind Antibiotika und für die therapeutische Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier geeignet.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen entsprechen der Formel:



(Ib)

in welcher R^1 Wasserstoff oder einen Acylrest, R^2 Wasserstoff, einen niederen Alkyl-, Aryl-niederalkyl- oder Acylrest, R^3 Wasserstoff oder den Rest eines Esters und A eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxyalkylengruppe bedeutet.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

Als «Nieder-» wird in der vorliegenden Beschreibung und den Beispielen ein Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, wenn nichts anderes angegeben ist.

(1) Re: durch R^1 bzw. R^2 wiedergegebene Acylreste

Allgemein wird unter «Acyl» eine Acylgruppe verstanden, die von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei die-

se Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Niederalkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Niederalkenoyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen (z.B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Niederalkylthioniederalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Äthylthioacetyl etc.);

Niederalkansulfonyl (z.B. Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl etc);

Niederalkoxycarbonyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Niederalkylcarbamoyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Niederalkyl)-thiocarbamoyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen [z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.];

Niederalkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Niederalkoxalyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxalyl, Äthoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituiertes Alkanoyl zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nichtsubstituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Tolyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Ar-niederalkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Ar-niederalkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxy-niederalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthio-niederalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylamino-niederalkanoyl (z.B. N-phenylgycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxycarbonyl, Naphthyloxycarbonyl etc);

Ar-niederalkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe und Alkangruppe bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit solchen Substituenten sind mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl oder dergleichen und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino oder dergleichen substituiertes Ar-niederalkanoyl angegeben werden sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.); und dergleichen.

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thenoyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-niederalkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thienylacetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

(2) Re: durch R^2 wiedergegebenes Niederalkyl

Zu «Niederalkyl» kann ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen gehören, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

(3) Re: durch R^2 wiedergegebenes Ar-(niederalkyl)

Zu «Ar-niederalkyl» gehören Mono-, Di- oder Triphenylniederalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Äthoxy etc.) Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

(4) Re: durch A symbolisiertes Niederalkylen

Zu «Niederalkylen» können gerad- oder verzweigtkettige niedere Alkylengruppen gerechnet werden, die bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel

$$-(C_nH_{2n})-$$

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, wie Methylen, Äthylen, Trimethylen, Methyläthylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Äthyläthylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropyläthylen, Hexamethylen und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt werden Rest mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

(5) Re: durch A wiedergegebenes Niederalkenylen

Zu «Niederalkenylen» gehören gerad- oder verzweigtkettige niedere Alkenylgruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

$$-(C_nH_{2n-2})-$$

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, wie z.B. Vinylen, 1-Propenylen, 2-Propenylen, 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Äthylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoff-

atome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

(6) Re: durch A wiedergegebenes niederes Hydroxyalkylen

Zu «niederem Hydroxyalkylen» können gerad- oder verzweigtkettige niedere Alkylenreste gehören, die bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein wahlweises Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel

$$-(C_nH_{2n-1})(OH)-$$

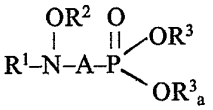
wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, 1-Hydroxyäthylen und 2-Hydroxyäthylen, 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen, Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2- Hydroxytrimethylen.

Zu geeigneten Beispielen für Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (Ib) können geeignete Mono- und Diester zählen und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Niederalkylester (z.B. Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Ar-niederalkylester (z.B. Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolylester, Naphthylester etc.); Aroyl-niederalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Ester von Silylverbindungen (z.B. von Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Trialkoxyhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen. In diesem Zusammenhang wird bemerkt, dass der Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (Ib) durch die nachfolgende Formel (I') wiedergegeben werden kann



(I')

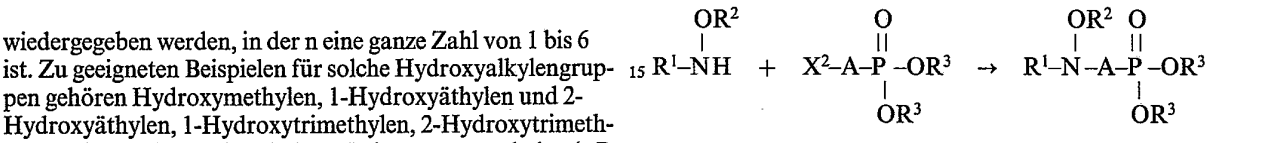
in der R^3 Wasserstoff oder einen Esterrest bedeutet und R^3_a ein Esterrest ist.

Zu geeigneten Beispielen für Salze der Verbindungen (Ib) und der Ester gehören Salze einer organischen oder anorganischen Säure (z.B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Nitrat, Methansulfonat, p-Toluolsulfonat, Acetat, Lactat, Maleat, Fumarat, Oxalat, Tartrat, Benzoat etc.), Salze mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triäthylaminsalz, Äthanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Äthylendiaminsalz, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen.

Es ist zu bemerken, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (Ib) räumliche Isomere (d.h. cis- und trans-Isomere sowie syn- und anti-Isomere) sowie optische Isomere (d- und l-Isomere oder ihre Mischungen) je nach der chemischen Struktur umfassen.

Die neuen Verbindungen (Ib) und ihre Ester an der Phosphonogruppe sowie Salze werden durch das Verfahren gemäss Anspruch 1 hergestellt, über das im Nachfolgenden Einzelheiten angegeben werden.

Die Umsetzung dieses Prozesses kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(V) (IV) (Ib)

wobei R^1, R^2, R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben und X^2 ein Säurerest ist.

Zu bevorzugten Beispielen für den Säurerest X^2 der Ausgangsverbindung (IV) gehören Halogenreste wie z.B. Chlor, Brom, Jod usw.; Alkansulfonyloxy (z.B. Mesyloxy, Äthansulfonyloxy usw.), Arensulfonyloxy (z.B. Benzolsulfonyloxy, Tosyloxy usw.) und dergleichen.

Ein durch R^3 der Ausgangsverbindung (IV) wiedergegebener Esterrest, wie er im Vorstehenden bei der Erläuterung der Verbindungen (Ib) veranschaulicht wurde, kann Niederalkyl, Ar-niederalkyl und Aryl umfassen und als bevorzugte Beispiele sind die gleichen zu nennen, wie sie im vorstehenden gezeigt wurden. Unter solchen Esterresten werden niedere Alkylreste bevorzugt.

Bevorzugte Beispiele für die durch R^1, R^2 und A wiedergegebenen Gruppen wurden bereits weiter oben angegeben.

Bei dieser Verfahrensweise werden die gewünschte Verbindung (Ib) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbindung (IV) oder eines Salz derselben mit einer Verbindung (V) oder einem Salz derselben erhalten. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindungen (Ib), (IV) und (V) sind die gleichen, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit dem Salz der Verbindung (1) angegeben wurden.

Zu den Ausgangsverbindungen (IV) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-3-brom-propylphosphonat und 3-Brom-propylphosphonsäure, werden nach dem im Journal of the American Chemical Society Bd. *66* (1944) Seite 1511 beschriebenen Verfahren hergestellt und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise erhalten werden.

Zu der weiteren Ausgangsverbindung (V) gehören ebenfalls bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. N-Benzyloxy-p-toluolsulfonamid, werden nach dem im Bulletin of the Chemical Society of Japan Bd. *45* (1972) Seite 1462 beschriebenen Verfahren erhalten und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise hergestellt werden. Das detaillierte Herstellungsverfahren für die Ausgangsverbindungen (IV) und (V) wird ebenfalls bei der später folgenden «Herstellung von Ausgangsverbindungen» näher beschrieben.

Die Reaktion dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid usw.. Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine Begrenzung, und diese Reaktion kann vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von Zimmertemperatur bis Aufheiztemperatur durchgeführt werden.

Die Umsetzung kann vorzugsweise in Gegenwart einer or-

ganischen oder anorganischen Base wie von Alkalimetall (z.B. Natrium), Erdalkalimetall (z.B. Calcium), Alkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid), Alkalimetallalkoxid (z.B. Natriumäthoxid), Alkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid), Alkalimetallbicarbonat (z.B. Natriumbicarbonat), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin), Diazabicycloverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.) und dergleichen erfolgen.

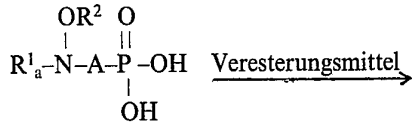
Bei Anwendung einer Ausgangsverbindung (IV), bei der A ein Hydroxykalkylenrest ist, wird die Durchführung der Reaktion unter Schutz der Hydroxylgruppe mit einer leicht entfernbaren Gruppe wie Tetrahydropyranyl und dergleichen bevorzugt. In einem solchen Falle kann die gewünschte Verbindung (Ib) so wie die Verbindung (IV) mit geschützter Hydroxylgruppe an ihrer Alkylengruppe erhalten werden. Eine solche Schutzgruppe kann in herkömmlicher Weise leicht hydrolysiert (bzw. durch Hydrolyse entfernt) werden, wie es nachfolgend in den Arbeitsbeispielen beschrieben wird. Optimale Umsetzungsbedingungen können unter den obigen Reaktionsbedingungen, je nach Art des Ausgangsmaterials, Lösungsmittels und/oder angewandter Basen, ausgewählt werden.

Die gewünschte Verbindung (Ib) oder deren Salz kann in herkömmlicher Weise (z.B. durch Verdampfen, Extraktion, Chromatographie, Salzbildung, Kristallisation usw.) gereinigt und isoliert werden.

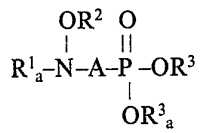
Die gewünschte Verbindung (Ib) kann auch in ein Salz mit einer organischen oder anorganischen Säure umgewandelt werden, wie in das Formiat, Acetat, Trifluoracetat, p-Toluolsulfonat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat und dergleichen und ferner kann sie, wenn die gewünschte Verbindung (Ib) als freie Phosphonsäure gebildet wird, auch mit einer organischen oder anorganischen Base etwa in Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Triäthylaminsalz, Äthanolaminsalz und dergleichen umgewandelt werden.

Die erhaltene Verbindung (Ib) kann, wenn ein oder beide R^3 Wasserstoff bedeuten, verestert werden.

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(Ii)



(Ij)

wobei $R^1{}_a$ Acyl und $R^3{}_a$ den Rest eines Esters bedeuten und R^2, R^3 und A die bereits angegebene Bedeutung haben.

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (Ij) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbindung (Ii) oder eines Salzes derselben oder eines reaktiven Derivats an der Phosphonogruppe mit einem Veresterungsmittel erhalten werden. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindungen (Ij) und (Ii) sind die gleichen, wie sie bereits für das Salz der Verbindung (Ib) angegeben wurden.

Bevorzugte Beispiele für die Reste $R^1{}_a$, R^2 und A der Verbindung (Ii) sind natürlich die gleichen, wie sie bereits angegeben wurden.

Zu bevorzugten Beispielen für reaktive Derivate der Verbindung (Ii) gehören Säurehalogenid, Säureanhydrid, aktiviertes Amid, aktivierter Ester und dergleichen.

Zu dem bei diesem Verfahren anzuwendenden Veresterungsmittel gehören Alkohol wie ein niederer Alkanol (z.B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol, Hexanol usw.), ein Ar-niederalkanol (z.B. Benzylalkohol, Phenethylalkohol, Diphenylmethylalkohol usw.), eine aromatische Hydroxylverbindung wie z.B. Phenol, Kresol, p-Chlorphenol usw. und reaktive Derivate derselben sowie eine Silylverbindung wie Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Triarylhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan und dergleichen.

Als reaktive Derivate dieser niederen Alkanole, Ar-niederalkanole und aromatischen Hydroxylverbindungen sind die entsprechenden Halogenide (z.B. Chlorid, Bromid, Jodid), Diazoverbindungen (z.B. Diazoalkan, Diazoaralkan), Sulfonate (z.B. Alkansulfonat, Arensulfonat), Sulfate oder Salze mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall (z.B. Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium etc.) und dergleichen zu nennen. Zu besonders bevorzugten Beispielen gehören: Halogenide wie Alkylhalogenid, z.B. Methyljodid, Äthylbromid, Isopropylbromid, Butylbromid, Hexylchlorid etc.) oder Aralkylhalogenid (z.B. Benzylchlorid, Phenethylbromid, Diphenylmethylchlorid etc.); Sulfonat wie Alkylalkansulfonat oder Alkylarensulfonat (z.B. Methylmethansulfonat, Äthyl-p-toluolsulfonat, Propyl-p-toluolsulfonat, Hexyl-p-toluolsulfonat etc.) oder Aralkylalkansulfonat oder Aralkylarensulfonat (z.B. Benzyl-p-toluolsulfonat, Tolylmethansulfonat etc.); Sulfat wie Dialkylsulfat (z.B. Dimethylsulfat, Diäthylsulfat etc.) und dergleichen.

Die Reaktion erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Äther, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Benzol, Toluol, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid etc.

Die Reaktion dieses Verfahrens kann auch in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden. Bevorzugte Beispiele für eine solche Base sind ein Alkalimetall (z.B. Natrium), Erdalkalimetall (z.B. Calcium), Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid, Calciumhydrid usw.), Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid etc.), Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -bicarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat), Alkali- oder Erdalkalimetallalkoxid (z.B. Natriumäthoxid, Lithiummethoxid, Magnesiummethoxid), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin), Pyridin, Bicyclodiazaverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.) und dergleichen.

Von diesen Basen können flüssige Vertreter auch als Lösungsmittel dienen.

Im Falle einer Umsetzung von freier Phosphonsäure (Ii) oder eines Salzes derselben mit einem Alkohol wie Alkanol, Ar-niederalkanol oder einer aromatischen Hydroxylverbindung, wie oben angegeben ist, kann die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels erfolgen. Zu bevorzugten Beipsielen für solche Kondensationsmittel gehören Carbodiimidverbindungen (z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid etc), N,N'-Carbonyldi(2-methylimidazol), Pentamethylenketen- N- cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chlor-äthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphorverbindungen (z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid etc.), Thionylchlorid, Oxalylchlorid, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfophenyl)isoxazoliumhydroxid, (Chlormethylen)-dimethylammoniumchlorid; 2,2,4,4,6,6-He-

xachlor-1,3,5,2,4,6-triazatriphosphazol, 1-Benzolsulfonyl-oxy-6-chlor-1H-benzotriazol, p-Toluolsulfonylchlorid, Isopropoxybenzolsulfoxylchlorid oder gemischte Kondensationsmittel wie Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrahalogenid (z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff etc.) oder ein Komplex von N,N-Dimethylformamid mit Phosphorylchlorid, Phosgen oder Thionylchlorid etc. und dergleichen, und ferner Trichloracetonitril, p-Toluolsulfonylchlorid, Isopropylbenzolsulfonylchlorid, Pivaloylchlorid, α-Bromcyanoacetamid und dergleichen.

Die Umsetzung dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise innerhalb eines Bereiches von Kühl- bis Zimmertemperatur.

Die gewünschte Verbindung (Ij) kann in herkömmlicher Weise, wie oben erläutert wurde, isoliert und gereinigt werden.

Biologische Eigenschaften der Hydroxylamin-substituierten aliphatischen Phosphonsäuren

Antimikrobielle Wirksamkeit:

Die vorliegenden Verbindungen, d.h. die Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate (Ib) und Ester derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke antibakterielle Wirksamkeit gegenüber pathogenen Mikroorganismen wie grampositiven und gramnegativen Bakterien einschliesslich der Genera *Bacillus, Sarcina, Escherichia, Proteus, Salmonella, Pseudomonas, Shigella* und *Enterobacter*. Demgemäss sind die neuen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch solche pathogenen Bakterien bei Mensch oder Tier hervorgerufen werden. Zum Zwecke der Veranschaulichung werden die biologischen Eigenschaften von einigen repräsentativen Verbindungen (Ib) nachfolgend beschrieben.

1. 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz:

Minimale inhibierende Konzentration (MIC):

Die MIC-Bestimmung erfolgte nach der üblichen Methode der Agar-Verdünnungsreihen unter Anwendung eines Nähr-Agars, der 20 Stunden lang bei 37 °C inkubiert wurde. Die MIC-Werte werden als minimale Konzentration des Mononatriumsalzes von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure (μg/ml) angegeben, die das Wachstum der Mikroorganismen hemmt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Test-Mikroorganismen	*M.I.C. (μg/ml)*
Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 1000
Bacillus subtilis ATCC6633	125
Sarcina lutea PCI 1001	8
Escherichia coli NIHJ JC-2	63
Escherichia coli 1341-29	32
Klebsiella pneumoniae NCTC 418	500
Proteus vulgaris IAM 1025	125
Proteus mirabilis 1	> 1000
Proteus morganii 30	> 1000
Proteus rettgeri 15	63
Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	250
Salmonella typhi T-287	2
Shigella flexneri IaEW8	8
Serratia marcescens 5	250
Citrobacter freundii 20	500
Enterobacter aerogenes 10	32
Enterobacter cloacae 25	63

Schutzwirkung beim Versuch mit infizierten Mäusen:

Die Wirksamkeit von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in vivo gegenüber Eschericia coli wurde unter Heranziehung von 20 bis 25 g schweren männlichen Mäusen vom ICR-Stamm getestet. Zwei Gruppen von je 4 Mäusen wurden vor dem Test 24 Stunden lang nüchtern gehalten.

Eine Suspension von pathogenen Bakterien, Escherichia coli, Stamm Nr. 1341-29 in 2,5%iger wässriger Mucin-Lösung (0,5 ml) wurde intraperitoneal jeweils allen Mäusen injiziert (Infekt-Dosis: 1×10^5 lebende Zellen/Maus), wobei eine Gruppe für die Prüfung der Schutzwirkung und die andere zu Kontrollzwecken diente.

Eine Stunde nach der Infektion wurde jeder Maus der Verbindungstestgruppe subkutan 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz (4 mg) in 0,5 ml Wasser injiziert, während die Mäuse der Kontrollgruppe nicht mit dem Antibiotikum behandelt wurden.

Die Tiere beider Gruppen wurden eine Woche lang auf Todes- und Überlebensfälle untersucht: Alle Mäuse der Verbindungstestgruppe überlebten, während auf der anderen Seite alle Mäuse der Kontrollgruppe starben.

Akute Toxizität

Eine Lösung von Na-3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat in Wasser (0,5 ml) wurde jeder von 5 Mäusen in einer Dosis von 5 g/kg Maus intravenös injiziert. Die Ergebnisse aller Prüfungen innerhalb von 10 Tagen nach der Verabreichung waren normal.

Hypolipidämische Aktivität:

Die neuen Verbindungen (Ib) zeigen auch hypolipidämische Wirkungen wie eine hypocholesterolämische Aktivität und sind als therapeutisches Mittel bei der Behandlung von Hyperlipämie brauchbar.

So zeigte z.B. die 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure nahezu das gleiche Niveau einer hypocholesterolämischen Aktivität wie das bekannte «Clofibrate», wie anhand von Untersuchungen mit Wistar-Ratten gefunden wurde, denen eine hoch fetthaltige Ernährung mit Cholesterin verabreicht wurde.

2. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz:

Minimale inhibierende Konzentration (MIC):

Die MIC-Werte wurden durch übliche Agar-Verdünnungsreihen (Impfung mit 10^6 Zellen/ml) unter Verwendung eines Nähr-Agars, der 20 Stunden lang bei 37 °C inkubiert wurde, ermittelt. Die MIC-Werte geben die minimale Konzentration an 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz (in μg/ml) an, die das Mikroorganismen-Wachstum hemmt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Test-Mikroorganismen	*M.I.C. (μg/ml)*
Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 800
Bacillus substilis ATCC6633	6,25
Sarcina lutea PCI 1001	≦0,1
Escherichia coli NIHJ JC-2	200
Escherichia coli 1341-18(R)	12,5
Klebsielle pneumoniae NCTC 418	100
Proteus vulgaris IAM 1025	3,13
Proteus mirabilis 1432-75	6,25
Proteus morganii 1433-2	> 800
Proteus rettgeri 1434-3	1,56
Proteus inconstans 1436-21	3,13
Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	0,78
Salmonella enteritidis 1891	0,39
Salmonella typhi 0-901	0,39
Salmonella paratyphi A-1015	12,5

(Fortsetzung)

Test-Mikroorganismen	*M.I.C. (µg/ml)*
Salmonella typhimurium 1406	25
Shigella flexneri IaEW8	12,5
Shigella sonnei I EW33	100
Serratia marcescens 1421-4	100
Citrobacter freundii 1381-3	3,13
Enterobacter aerogenes 1402-10	6,25
Enterobacter cloacae 1401-4	6,25

Schutzwirkung bei experimentellen Infektionen bei Mäusen:

(a) Testverbindung:
3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz.

pathogene Bakterien	eingeimpfte lebende Zellen pro Maus	ED_{50} (mg/Maus) subcutan verabreicht	oral verabreicht
Pseudomonas aeruginosa 1101-76	$1,2 \times 10^6$	0,228	0,280
Eschericha coli 1341-67	$6,9 \times 10^7$	0,167	2,559
Proteus mirabilis 1432-75	$8,0 \times 10^7$	0,236	4,331

Akute Toxizität
(a) Testverbindung:
3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz.

(b) Versuchstiere:
Männliche und weibliche Mäuse der ICR-Rasse im Alter von 6 Wochen;

(c) Beobachtungsdauer:
1 Woche;

(d) Berechnungsmethode:
Litchfield-Wilcoxon Methode

Tier	Geschlecht	LD_{50} (mg/kg) oral verabreicht	subscutan verabreicht
Maus	männlich	> 11 000	8050
	weiblich	> 11 000	8270
Ratte	männlich	> 11 000	8000

3. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenyl-phosphonsäure-monokaliumsalz:
Minimale inhibierende Konzentration (MIC):
Die MIC-Werte wurden nach der üblichen Methode der Agar-Verdünnungsreihen (Impfung mit 10^5 Zellen/ml) mit einem Nähr-Agar ermittelt, der 18 Stunden lang bei 37 °C inkubiert wurde. Die MIC-Werte geben die minimale Konzentration an 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenyl-phosphonsäure-monokaliumsalz (µg/ml) an, die das Mikroorganismen-Wachstum inhibiert. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Test-Mikroorganismen	*M.I.C. (µg/ml)*
Staphylococcus aureus FDA209PJC-1	> 100
Bacillus subtilis ATCC6633	6,25

(b) Versuchstiere:
4 Wochen alte männliche Mäuse der ICR-Rasse von 24 ± 1 g Gewicht; jede Gruppe bestand aus 8 Tieren.

(c) Testverfahren:
Eine vorgeschriebene Menge pathogener Bakterien (suspendiert in 5%iger wässriger Mucinlösung (0,5 ml)) wurde den Versuchstieren intraperitoneal injiziert.
Danach wurde die obige Testverbindung in Wasser (0,25 ml) jedem der Versuchstiere subkutan dreimal nach 0, 1 bzw. 3 Stunden oder oral einmal 1 Stunde nach der Infektion mit pathogenen Keimem verabreicht.
Alle Versuchstiere wurden eine Woche lang auf Todes- und Überlebensfälle überprüft und die ED_{50}-Werte nach der »probit method« ermittelt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

(Fortsetzung)

Test-Mikroorganismen	*M.I.C. (µg/ml)*
Sarcina lutea PCI 1001	0,2
Escherichia coli 1341-18(R^+)	25
Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100
Proteus vulgaris IAM 1025	1,56
Proteus mirabilis 1432-75	0,39
Proteus morganii 1433-2	> 100
Proteus rettgeri 1434-3	6,25
Proteus inconstans 1436-21	25
Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	1,56
Salmonella enteritidis 1891	6,25
Salmonella typhi 0-901	0,78
Salmonella paratyphi A-1015	25
Salmonella typhimurium 1406	12,5
Shigella flexneri IaEW8	50
Shigella sonnei I EW33	25
Serratia marcescens 1421-4	> 100
Citrobacter freundii 1381-3	12,5
Enterobacter aerogenes 1402-10	50
Enterobacter cloacae 1401-4	12,5

Verbindungen (Ib) sowie ihre Ester an der Phosphonogruppe und pharmazeutisch akzeptablen Salze derselben können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten Antibiotika (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze anorganischer oder organischer Basen wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Äthanolaminsalz, Triäthylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz u.dgl. sowie Salze mit anorganischen oder organischen Säuren wie Hydrochlorid, Sulfat, Citrat, Maleat, Fumarat, Tartrat, p-Toluolsulfonat u.dgl. und ferner Salze mit einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz u.dgl.

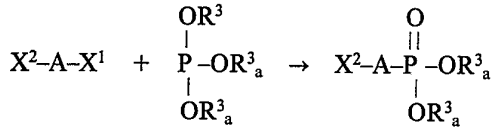
D.h., die antimikrobiellen Mittel können in Form von pharmazeutischen Präparaten wie z.B. in fester, halbfester oder flüssiger Form angewandt werden, die eine aktive Verbindung, gemischt mit einem pharmazeutischen organischen oder anorganischen Träger oder Exzipienten, enthalten, der für äussere, innere oder parenterale Anwendungen geeignet ist. Der Wirkstoff kann z.B. mit üblichen nicht-toxischen, pharmazeutisch akzeptablen Trägern für Tabletten, Pillen, Kapseln, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und irgendwelche anderen geeigneten Gebrauchsformen gemischt werden. Zu den anwendbaren Trägern gehören Wasser, Glucose, Lactose, Akaziengummi, Gelatine, Mannit, Stärkepaste, Magnesiumtrisilicat, Talkum, Maisstärke, Keratin, kolloidale Kieselsäure, Kartoffelstärke, Harnstoff und andere für die Erzeugung von Präparaten geeignete Träger in fester, halbfester oder flüssiger Form und zusätzlich Hilfs-, Stabilisierungs-, Eindick- und Färbemittel sowie Duft- oder Aromastoffe. Die antimikrobiellen Mittel können auch Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, wodurch der Wirkstoff in dem gewünschten Präparat in seiner Aktivität stabil gehalten wird. Die aktive Verbindung bzw. die Verbindungen sind in den antimikrobiellen Mitteln in einer ausreichenden Menge zur Herbeiführung der gewünschten therapeutischen Wirkungen auf den Bakterieninfektionsprozess oder -zustand enthalten.

Für die Applikation beim Menschen wird die intravenöse, intramuskuläre oder orale Verabreichung bevorzugt. Obgleich die Dosierung oder therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen vom Alter und Zustand der einzelnen zu behandelnden Patienten abhängt und damit variiert, wird allgemein eine tägliche Dosis von etwa 2 bis 100 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht von Mensch oder Tier zur Behandlung von Erkrankungen verabreicht und eine mittlere Einzeldosis von etwa 50 mg, 100 mg, 200 mg und 500 mg ist allgemein verabreichbar.

Herstellung der Ausgangsverbindung (IV)

(1) Bildung von C–P Bindungen

Die Umsetzung gemäss dieser Verfahrensweise kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(VI) (III) (IV_a)

wobei R^3, R^3_a, X^1, X^2 und A die bereits angegebene Bedeutung haben.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (IVa) durch Umsetzung der Verbindung (VI) mit der Verbindung (III) erhalten werden. Diese Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Zu bevorzugten Beispielen für Lösungsmittel gehören Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Hexan, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid usw.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

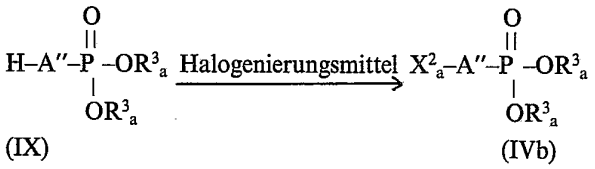
Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden; bevorzugte Beispiele für diese sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung der Veresterung der Verbindungen (Ib) angegeben wurden.

Optimale Reaktionsbedingungen können je nach Art der Ausgangsverbindungen, Lösungsmittel und/oder angewandten Base unter den obigen Reaktionsbedingungen ausgewählt werden.

Das Reaktionsprodukt kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

(2) Halogenierung

Die Reaktion gemäss dieser Verfahrensweise kann durch folgendes Schema wiedergegeben werden:



(IX) (IVb)

wobei R^3_a die bereits angegebene Bedeutung hat, X^2_a Halogen bedeutet und A'' für einen Alkenylenrest steht.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (IVb) durch Umsetzung der Verbindung (IX) mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden. Zu dem Ausgangsmaterial (IX) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-1-propenylphosphonsäure, können nach der im Journal of General Chemistry of The USSR Bd. *33* (1963) Seite 429 angegebenen Verfahrensweise erhalten werden, und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise hergestellt werden.

Zu den bei dieser Umsetzung anzuwendenden Halogenierungsmitteln gehören Halogen (z.B. Chlor, Brom usw.), N-Halogenimid (z.B. N-Brom-succinimid, N-Chlor-succinimid, N-Brom-phthalimid usw.), Alkylhypohalogenit (z.B. t-Butylhypochlorit, Amylhypochlorit usw.), unterhalogenige Säure und ihre Salze (z.B. unterchlorige Säure, unterbromige Säure, Natriumhypochlorit usw.), Sulfurylchlorid, Trichlormethansulfurylchlorid u.dgl.

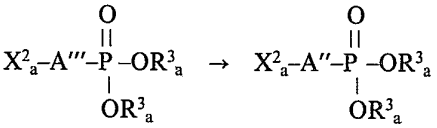
Diese Halogenierung findet üblicherweise an einer sogenannten «allylischen» Stellung statt und erfolgt in herkömmlicher Weise und vorzugsweise in Anwesenheit von Radikalinitiatoren wie Licht (z.B. UV-Strahlung usw.), Peroxid (z.B. Dibenzoylperoxid, Di-t-butylperoxid usw.), Azo-Verbindungen (z.B. Azobisisobutyronitril usw.) u.dgl.

Die Umsetzung dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Cyclohexan u.dgl. bei Zimmertemperatur bis in der Gegend des Siedepunktes des angewandten Lösungsmittels.

Das Reaktionsprodukt (IV_b) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

(3) Dehydrohalogenierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(X) (IV_b)

wobei X^2_a, R^3_a und A'' die bereits angegebene Bedeutung haben und A''' ein Halogenalkylenrest ist, als welcher eine Alk-

ylengruppe bezeichnet wird, die ein Halogen wie z.B. Chlor, Brom, Jod usw. aufweist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (IV_b) durch eine sog. 1,2-Dehydrohalogenierungsreaktion der Verbindung (X) erhalten werden. Zum Ausgangsmaterial (X) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-2,3-dibrom-propylphosphonat, können nach dem im Zhurnal Obshchei Khimii, Bd. *22* (1952) Seite 1052 angegebenen Verfahren hergestellt werden, und die anderen neuen Verbindungen können in dazu ähnlicher Weise erhalten werden.

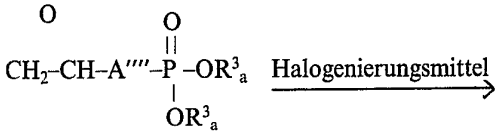
Diese Reaktion erfolgt in herkömmlicher Weise und wird vorzugsweise in Gegenwart von einer anorganischen oder organischen Base durchgeführt, wofür bevorzugte Beispiele die gleichen sind, wie sie bei der Erläuterung der Veresterung der Verbindungen (Ib) angegeben wurden.

Die Dehydrohalogenierung erfolgt üblicherweise in einem konventionellen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropylalkohol, tert.-Butylalkohol, Aceton, Chloroform, Dichlormethan, Äther u.dgl. und vorzugsweise bei Kühl- bis Erwärmungstemperaturen.

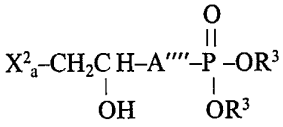
Das Reaktionsprodukt (IV_b) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

(4) Halogenierung (II)

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(XI)



(XII)

wobei X^2, R^3 und R^3_a die bereits angegebene Bedeutung haben und A'''' ein Alkylenrest ist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (XII) durch Umsetzung der Verbindung (XI) mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden. Zum Ausgangsmaterial (XI) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat, können nach dem im Journal of the American Chemical Society, Bd. *77* (1955) Seite 6225 angegebenen Verfahren hergestellt werden und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise, wie insbesondere nachfolgend beschrieben wird, erhalten werden.

Zu den bei dieser Reaktion anzuwendenden Halogenierungsmitteln gehören Halogenwasserstoff, Halogensilylverbindungen wie Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Triarylhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan u.dgl.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol u.dgl. von Eis-Kühlung bis zum Siedepunkt des anzuwendenden Lösungsmittels.

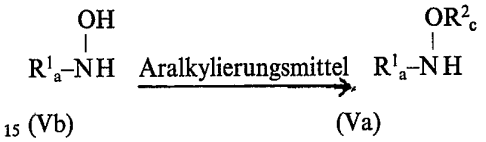
Das Reaktionsprodukt (XII) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Im übrigen kann die Hydroxylgruppe der Verbindung (XII), wenn diese als Ausgangsmaterial für eine weitere Reaktion verwendet wird, mit einer leicht abtrennbaren Gruppe wie Tetrahydropyranyl in herkömmlicher Weise, wie im Nachfolgenden besonders beschrieben wird, geschützt sein.

3. Herstellung der Ausgangsverbindung (V)

(1) O-Aralkylierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(Vb) (Va)

wobei R^1_a die bereits angegebene Bedeutung hat und R^2_c ein Aralkylrest ist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (Va) durch Umsetzung der Verbindung (Vb) mit einem Aralkylierungsmittel erhalten werden. Zu bevorzugten Beispielen für Aralkylierungsmittel gehören Aralkylhalogenid wie Benzylchlorid, Benzylbromid, p-Methoxybenzylbromid, Phenethyljodid, Benzhydrylchlorid, Tritylchlorid usw.; Aralkylsulfonate wie Aralkylalkansulfonat (z.B. Benzylmethansulfonat, Phenethyläthansulfonat usw.) oder Aralkylarensulfonate (z.B. Benzyl-p-toluolsulfonat, p-Methoxybenzyl-p-brombenzolsulfonat, Benzhydryl-p-toluolsulfonat usw.); und Diaralkylsulfat (z.B. Dibenzylsulfat usw.) u.dgl.

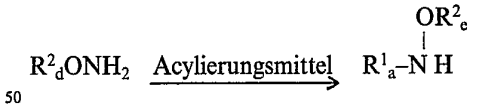
Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Äther, Benzol, Toluol, n-Hexan u.dgl. und üblicherweise in der Gegend von Zimmertemperatur oder unter Kühlung.

Die Umsetzung kann auch in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden; bevorzugte Beispiele dafür sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung der Veresterung der Verbindungen (Ib) angegeben wurden.

Das Reaktionsprodukt (Va) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

(2) Acylierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



(Vc) (Vd)

wobei R^2_d = H oder Aralkyl ist, R^2_e für Acyl oder Aralkyl steht und R^1_a die bereits angegebene Bedeutung hat.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (Vd) durch Umsetzung der Verbindung (Vc) mit einem Acylierungsmittel hergestellt werden. Die bei dieser Umsetzung anzuwendenden Acylierungsmittel umfassen eine organische Säure (R^1_a–OH, wobei R^1_a ein Acylrest ist) wie eine einbasische oder zweibasische organische Carbonsäure, eine organische Kohlensäure oder eine organische Carbaminsäure sowie die entsprechende Thiosäure oder Imidsäure; ferner eine organische Sulfonsäure, insbesondere aliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäure sowie die entsprechende Kohlensäure, Carbaminsäure, Thiocarbonsäure, Thiokohlensäure, Thiocarbaminsäure, Carboximidsäure, Carbamimidsäure und Sulfonsäure; ihre reaktiven Derivate und auch Isocyanat (z.B. Kalium-, Alkyl- oder Arylisocyanat), Isothiocyanat (z.B.

Alkylisothiocyanat) sowie einen Isothioharnstoff (z.B. Äthylisothioharnstoff).

Geeignete Beispiele für diese organischen Säuren entsprechen den organischen Säuren, die den Acylgruppen zugrundeliegen, wie sie weiter oben im einzelnen bei der Beschreibung geeigneter Beispiele für Acylgruppen gemäss R^1 der Verbindung (I) angegeben wurden.

Diese als Acylierungsmittel dienende organische Säure kann in aktivierter Form, d.h. als reaktives Säurederivat, angewandt werden. Als reaktive Derivate sind Säurehalogenid, Säureazid, Säureanhydrid, aktiviertes Amid, aktivierter Ester usw. zu nennen und zusätzlich können Isocyanat und Isothiocyanat vorzugsweise als reaktives Derivat der Carbamin- bzw. Thiocarbaminsäure angewandt werden.

Bevorzugte Beispiele für solche reaktiven Derivate sind:

- Säurehalogenid (z.B. Säurechlorid, Säurebromid usw.);
- Säureazid;
- Säureanhydrid einschliesslich gemischter Säureanhydride mit einer Säure wie Dialkylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenierte Phosphorsäure, dialkylphosphorige Säure, schweflige Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Monoalkylkohlensäure, aliphatische Carbonsäure (z.B. Essigsäure, Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Trichloressigsäure), aromatische Carbonsäure (z.B. Benzoesäure) und «symmetrisches» Säureanhydrid;
- aktiviertes Amid mit Pyrazol, Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol; und
- aktivierter Ester wie Methylthioester, Phenylthioester, p-Nitrophenylthioester, p-Kresylthioester, Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolylthioester oder Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder 1-Hydroxy-6-chlorbenzotriazol und dergleichen.

Die obigen reaktiven Derivate werden je nach Art der anzuwendenden Säure ausgewählt.

Bei der Umsetzung kann die Acylierungsreaktion, wenn freie Säure als Acylierungsmittel dient, vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt werden, wie von Carbodiimidverbindungen (z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid etc.), N,N'-Carbonyldi(2-methylimidazol), Pentamethylenketon-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chlor-äthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphorverbindungen (z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid etc.), Thionylchlorid, Oxalylchlorid, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfophenyl)isoxazoliumhydroxid, (Chlormethylen)-dimethylammoniumchlorid; 2,2,4,4,6,6-Hexachlor-1,3,5,2,4,6-triazatriphosphazol, 1-Benzolsulfonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, p-Toluolsulfonylchlorid, Isopropoxybenzolsulfoxylchlorid oder gemischte Kondensationsmittel wie Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrahalogenid (z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff etc.) oder ein Komplex von N,N-Dimethylformamid mit Phosphorylchlorid, Phosgen oder Thionylchlorid etc. und dergleichen.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Aceton, Äthyläther, Dioxan, Acetonitril, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform etc. oder Pyridin, N-Methylmorpholin, N-Methylpyrrolidin und anderen konventionellen Lösungsmitteln und einer Mischung derselben.

Die Reaktion kann auch vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden, wie von Alkalimetall (z.B. Natrium), Erdalkalimetall (z.B. Calcium), Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid, Calciumhydrid usw.), Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid etc.), Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -bicarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat), Alkali- oder Erdalkalimetallalkoxid (z.B. Natriumäthoxid, Lithiummethoxid, Magnesiummethoxid), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin), Pyridin, Bicyclodiazaverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.) und dergleichen.

Von diesen Basen können flüssige Vertreter auch als Lösungsmittel dienen.

Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine Beschränkung, und die Umsetzung kann vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von Kühl- bis Zimmertemperatur durchgeführt werden.

Beim Acylierungsverfahren können natürlich N-Monoacyl- und N,O-Diacylderivate oder deren Mischungen, je nach der bei der Reaktion angewandten Acylierungsmittelmenge, gebildet werden. D.h., die Verbindung (Vc), bei der R^2_d = H ist, wird mit einem in einer Menge von 1 Mol-Äquivalent angewandten Acylierungsmittel vornehmlich zum N-Monoacylderivat acyliert, und mit nahezu 2 Mol Acylierungsmittel erhält man hauptsächlich das N,O-Diacylderivat.

Im Falle der Bildung einer Mischung von N-Monoacyl- und N,O-Diacylderivaten bei dieser Reaktion können die einzelnen Acylderivate aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Geeignete Arbeitsbeispiele für einige Herstellungen der Verbindung (IV) werden nachfolgend mehr im einzelnen beschrieben:

(i) Für die Bildung von C–P Bindungen:

(1) 5,76 g einer 50%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit 200 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 400 ml trockenem Benzol suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 19,4 g Dibutylphosphonat unter Rückfluss über 35 Minuten hinweg zugetropft und die Mischung weitere 2,5 Stunden auf Rückflussbedingungen gebracht. Danach wurden 23,63 g 1-Brom-3-chlor-propan hinzugegeben und die Mischung weitere 7 Stunden unter Rückfluss und Rühren aufgeheizt. Nach dem Abkühlen wurde die resultierende Mischung zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von 21,15 g Dibutyl-3-chlor-propylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):
ν_{max} = 1270 (Stufe), 1240 cm^{-1}

NMR-Absorptionsspektrum (pur):
innerer Standard: TMS

δ (ppm)
0,91 (6H; t; J = 7Hz)
1,2 ~ 2,2 (2H; t; J = 6Hz)
3,65 (2H; t; J = 6Hz)
3,96 (4H; Quartett; J = 7Hz)

(2) Eine Mischung von 305 g 1,3-Dibrompropan und 47,5 g Triäthylphosphonat wurde 30 Minuten lang bei 150 °C gerührt. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von 77,7 g Diäthyl-3-brompropylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):
ν_{max} = 1270, 1240, 1060, 1030, 970 cm^{-1}

NMR-Absorptionsspektrum (pur):
innerer Standard: TMS

δ (ppm)
1,33 (6H; t; J = 7Hz)
4,08 (4H; Quintett; J = 7Hz)

(3) 16,3 g einer 65%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit 150 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 400 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Suspension wurde mit 55,2 g Diäthylphosphonat bei −8 bis −10 °C versetzt und dann 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, wonach 126,0 g 1-Brom-3-chlor-propan zugesetzt und die Reaktionsmischung 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt wurden. Die resultierende Mischung wurde mit 50 ml Äthanol vermischt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt zur Abtrennung des Lösungsmittels. Der Rückstand wurde bei 35 bis 40 °C unter vermindertem Druck (12 Torr) destilliert, um 1-Brom-3-chlor-propan abzutrennen. Danach wurde der Rückstand erneut bei 110 bis 120 °C unter vermindertem Druck (4 Torr) destilliert unter Erzielung von 52,9 g öligem Diäthyl-3-chlor-propylphosphonat.

IR (Film) ν max:
1270 (Stufe), 1240, 1160 cm^{-1}
NMR: δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,36 (6H; t; J = 7Hz)
1,6–2,5 (4H; m)
3,65 (2H; t; J = 6Hz)
4,16 (4H; Quintett; J = 7Hz)

(4) Eine Mischung von 500 g 1,5-Dibrompentan und 72,0 g Triäthylphosphit wurde 40 Minuten lang bei 160 °C gerührt, wonach überschüssiges 1,5-Dibrompentan unter vermindertem Druck abdestilliert wurde unter Erzielung von 129,6 g Diäthyl-5-Brom-pentylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

N.M.R. δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,32 (6H; t; J = 7Hz)
1,42–2,05 (8H; m)
3,39 (2H; t; J = 7Hz)
4,05 (4H; m)

(5) Eine Mischung von 95 g 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan und 61,4 g Triäthylphosphit wurde 5,5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflussbedingungen erhitzt, wonach überschüssiges 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan unter vermindertem Druck abdestilliert wurde unter Gewinnung von 48,3 g öligem Diäthyl-3-chlor-2-methylpropylphosphonat.

N.M.R. δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,18 (3H; d; J = (Hz)
1,31 (6H; t; J = (Hz)
1,48 – 2,52 (3H; m)
3,58 (2H; d; J = 5Hz)
4,12 (4H; m)

(ii) Halogenierungen

(1)–1: 15,0 g Di-tert.-Butyl-cis-1-propenylphosphonat wurden zu einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid in tert.-Butylalkohol (K: 250 mg; tert.-C_4H_4OH: 150 ml) hinzugegeben, wonach die Mischung 6 Stunden lang bei 55 bis 60 °C gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit einer Mischung von 400 ml Äthylacetat und 100 ml Eiswasser geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 13,34 g eines öligen Rückstandes, der unter vermindertem Druck destilliert wurde unter Erzielung von 12 g öligem Di-tert.-Butyl-trans-1-propenylphosphonat mit einem Kp^2 von 78–80 °C.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν max: 1630, 1260, 1170 cm^{-1}
N.M.R. δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,45 (18H; s)
1,80 (3H; m)
5,67 (1H; m)
6,80 (1H; m)

(1)–2: Zu einer Lösung von 12,0 g Di-tert.-Butyl-trans-1-propenylphosphonat in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 24,0 g basisches Aluminiumoxid, 10,95 g N-Bromsuccinimid und dann 1,4 g Dibenzoylperoxid hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf Rückflussbedingungen erhitzt und dann 30 Minuten unter Eis-Kühlung gerührt. Die resultierende Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 17,2 g öligem Di-tert.-butyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν max: 1630, 1260, 1170 cm^{-1}
N.M.R. δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,51 (18H; s)
4,01 (2H; d; J = 7Hz)
5,95 (1H; m)
6,77 (1H; m)

(2) Zu einer Lösung von 32,04 g Diäthyl-trans-1-propenylphosphonat in 320 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 41,65 g N-Bromsuccinimid und 2,8 g Dibenzoylperoxid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden auf Rückflussbedingungen erhitzt und 30 Minuten unter Eis-Kühlung gerührt. Unlösliche Materialien wurden abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von 63,09 g eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen und mit Chloroform eluiert wurde. Die Eluate wurden unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 27,04 g öligem Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν max:1630, 1240, 1160 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,32 (6H; t; J = 7Hz)
3,9–4,3 (6H; m)
5,93 (1H; m)
6,81 (1H; m)

(3) Zu einer Lösung von 6,10 g Dimethyl-cis-1-propenylphosphonat in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 7,97 g N-Bromsuccinimid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang auf Rückfluss erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Die Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen und mit einer 8:2 Mischung von Chloroform und Äthylacetat eluiert wurde unter Erzielung von 4,94 g Dimethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonsäure.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν max: 1630, 1250, 1190 cm^{-1}
N.M.R. δ (ppm) in $CDCl_3$:
3,71 (6H; d; J = 10Hz)
4,00 (2H; m)
5,88 (1H; m)
6,82 (1H; m)

(iii) Dehydrohalogenierungen

(1)–1: Zu einer Lösung von 5,34 g Diäthylallylphosphonat in 107 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde eine Lösung von 5,04 g Brom in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Eis-Kühlung innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.

Nach zweimaligem Waschen mit 100 ml 5%iger wässriger Thiosulfatlösung und dann mit 100 ml Wasser wurde die resultierende Mischung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 9,74 g öligem Diäthyl-2,3-dibrompropylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν max: 1250 (breit), 1160 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,32 (6H; t; 7Hz)
2,00–3,12 (2H; m)
3,50–4,63 (7H; m)

(1)–2: Zu einer Lösung von 3,34 g Diäthyl-2,3-dibrompropylphosphonat in 10 ml tert.-Butanol wurde eine Lösung von Kalium-tert.-butoxid (K: 430 mg; tert.-C_4H_9OH: 14 ml) innerhalb von 15 Minuten bei Zimmertemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von 50 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 2,13 g einer öligen Mischung von isomeren Diäthyl-3-brom-propenylphosphonaten. Ein aliquoter Teil davon (1,86 g) wurde durch eine Säulenchromatographie an Silicagel (mit Chloroform als Entwicklungsmittel) in 2 Fraktionen (Fraktion A und Fraktion B) aufgetrennt. Die Fraktion A wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von10 mg öligem Diäthyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat. Die Fraktion B wurde ebenfalls unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 1,65 g einer öligen Mischung von Diäthyl-3-brom-2-propenylphosphonat und Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat (im Molverhältnis von etwa 1:1).

Die Struktur dieser isomeren Produkte wurde durch NMR-Spektren wie folgt bestimmt:

N.M.R δ (ppm) in $CDCl_3$:
(a) Diäthyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat:
1,34 (6H; t; J = 7Hz)
3,9–4,35 (4H; m)
4,47 (2H; m)
5,69 (1H; m)
6,65 (1H; m)
(b) Diäthyl-3-brom-2-propenylphosphonat:
1,32 (6H; t; J = 7Hz)
2,80 (2H; d; d; J = 23 und 7Hz)
3,9–4,25 (4H; m)
6,1–6,5 (2H; m)
(c) Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat:
1,32 (6H; t; J = 7Hz)
3,9–4,25 (6H; m)
5,95 (1H; m)
6,80 (1H; m)

(iv) Halogenierungen (II)

(1)–(a): 82,8 g 47%ige wässrige Bromwasserstoffsäure wurden unter Eis-Kühlung und Rühren innerhalb von 5 Minuten zu 77,6 g Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat zugetropft. Nach 1 Stunde Weiterrühren unter Eis-Kühlung und 3 Stunden bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 500 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, dreimal mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (200 ml und 2 × 100 ml) sowie zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 × 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 94,7 g öligem Diäthyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 3350, 1230, 1160 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,33 (6H; t; J = 7Hz)
1,90–2,33 (2H; m)
3,49 (2H; d; d; J = 1 und 4Hz)
3,88–4,48 (5H; m)

(1)–(b): Zu einer Mischung von 82,5 g Diäthyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat und 1,03 g p-Toluolsulfonsäure wurden 250 g 3,4-Dihydro-2H-pyran unter Eis-Kühlung und Rühren zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren der Reaktionsmischung bei der gleichen Temperatur und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur wurde das Dihydropyran unter vermindertem Druck abgedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der in 500 ml Äthylacetat gelöst wurde. Die Äthylacetatlösung wurde mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 138 g öligem Diäthyl-3-brom-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 1240, 1190 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,42 (6H; t; J = 7Hz)
1,75 (6H; m)
2,00–2,56 (2H; m)
3,45–4,40 (9H; m)
4,86 (1H; m)

(2) Zu einer Lösung von 0,97 g Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat in 2 ml Dichlormethan wurden 3,06 g Trimethylbromsilan unter Eis-Kühlung und Rühren zugetropft. Nach 30 Minuten Weiterrühren unter Eis-Kühlung und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 8 ml Wasser gelöst und dreimal mit Chloroform (3 × 5 ml) gewaschen wurde. Die wässrige Schicht wurde abgesondert, mit konzentriertem wässrigen Ammoniak auf pH 5 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der mit 20 ml Äthanol versetzt wurde. Unlösliche Materialien wurden abfiltriert und das Filtrat 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Ausscheidung von Kristallen, die durch Filtrieren gesammelt und über Phosphorpentoxid getrocknet wurden unter Gewinnung von 560 mg 3-Brom-2-hydroxypropylphosphonsäure-monoammoniumsalz in Form von Kristallen mit einem Fp von 119–124 °C (Zers.).

Geeignete Arbeitsbeispiele für einige Herstellungen der Ausgangsverbindung (V) werden nachfolgend mehr im einzelnen beschrieben.

(i) O-Aralkylierung

(1) Eine Lösung von 40 g Isobutyl-N-hydroxycarbamat in 400 ml absolutem Äthanol wurde bei ca. 25 °C unter Rühren zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol (Na: 6,9 g; absoluter C_2H_5OH: 500 ml) zugetropft. Die Mischung wurde dann innerhalb von 30 Minuten unter Rühren unterhalb von 30 °C tropfenweise mit 60 g p-Methoxybenzylbromid versetzt. Nach Weiterrühren bei Zimmertemperatur für weitere 14 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit 500 ml Wasser versetzt, mit 500 ml Äthyläther extrahiert, mit 0,1 n NaOH und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 62 g Öl, das einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von

100 Volumenteilen Chloroform und 1 Volumenteil Methanol als Elutionsmittel unterworfen wurde. Die gewünschte Verbindung enthaltende Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von 20,0 g Isobutyl-N-(p-methoxybenzyloxy)carbamat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):
ν_{max} = 3290, 1725 cm^{-1}

NMR-Absorptionsspektrum ($CDCl_3$):
innerer Standard: TMS
δ (ppm)
0,89 (6H; d; J = 7Hz)
1,92 (1H; m)
3,71 (3H; s)
3,88 (2H; d; J = 7Hz)
4,74 (2H; s)
6,70 ~ 7,40 (4H; m)
7,86 (1H; s)

(ii) Acylierung

(1) Eine Lösung von 156,7 g Tosylchlorid in 240 ml Pyridin wurde über 2,5 Stunden hinweg unter Kühlung auf 0 ~ 5 °C zu einer Lösung von 102,3 p-Methoxybenzyloxyamin in 210 ml Pyridin zugetropft und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 1 l Äthylacetat gelöst. Die unlöslichen Substanzen wurden abfiltriert und das Filtrat dreimal mit 2 n Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines kristallinen Produkts, das aus einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert wurde unter Gewinnung von 162,2 g N-(p- Methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid in Form von Kristallen mit einem Fp von 109 ~ 111 °C.

(2) 312,8 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in einer Lösung von 558,0 g Natriumhydroxid in 3,6 l Wasser unter Eis-Kühlung und Rühren gelöst. Zu der Lösung wurden 1025,4 g Äthylchlorformiat über 1,5 Stunden hinweg unter Eis-Kühlung und Rühren zugetropft. Nach 15 Minuten Weiterrühren wurde die Reaktionsmischung zweimal mit Methylisobutylketon (3 l und 1,5 l) extrahiert. Die Extrakte wurden mit 1,5 l Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, das abfiltriert und mit 0,9 l Methylisobutylketon gewaschen wurde. Die Waschflüssigkeiten wurden mit dem wie oben erhaltenen Filtrat vereinigt und die Mischung tropfenweise mit einer Lösung von 265,5 g Kaliumhydroxid in 1,13 l Äthanol versetzt unter Ausscheidung von Kristallen bei Eis-Kühlung (0 bis 5 °C) und 40 Minuten Rühren. Nach 30 Minuten Weiterrühren bei der gleichen Temperatur wurden 758,0 g kristallines Äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamatmonokaliumsalz mit einem Fp von 169,5–170 °C (Zers.) erhalten.

Verfahrensbeispiele

Beispiel für die C–N-Bindungsbildung

(1) N-(p-Methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid (9,21 g) wurde zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol (Na: 690 mg, absoluter C_2H_5OH: 80 ml) bei 70 °C zugesetzt und die Mischung bei dieser Temperatur 1 Stunde lang gerührt. Zu der Mischung wurde Diäthyl-3-brom- propylphosphonat (7,77 g) tropfenweise hinzugegeben, wonach die Reaktionsmischung 6 Stunden lang unter Rühren auf Rückflussbedingungen gebracht wurde. Die resultierende Mischung wurde abgekühlt unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes. Dieser wurde mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (13,85 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 5 Vol-teilen Chloroform und einem Vol.-teil Methanol als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von Diäthyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]-propylphosphonat (10,50 g) in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):
ν_{max} = 1610, 1600, 1370, 1350, 1255, 1170 cm^{-1}

NMR-Absorptionsspektrum($CDCl_3$):
δ (ppm)
1,28 (6H; t; J = 7Hz)
1,55 ~ 2,05 (4H; m)
2,37 (3H; s)
2,92 (2H; t; J = 6Hz)
3,76 (3H; s)
4,07 (4H; Quintett; J = 7Hz)
5,01 (2H; s)
6,85 (2H; d; J = 9Hz)
7,30 (4H; m)
7,71 (2H; d; J = 9Hz)

(2) Eine Lösung von Äthyl-N-benzyloxycarbamat (7,80 g) in absolutem Äthanol (5 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol [Na: 920 mg, absoluter C_2H_5OH: 100 ml] bei 70 °C hinzugegeben und die Mischung bei dieser Temperatur 30 Minuten lang gerührt. Dibutyl-3-chlorpropylphosphonat (10,8 g) wurde tropfenweise zu der Mischung hinzugegeben, wonach die Reaktionsmischung unter Rühren 22 Stunden lang auf Rückflussbedingungen gebracht wurde. Die resultierende Mischung wurde unter Erzielung von Ausscheidungen abgekühlt, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines Rückstandes. Dieser wurde mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (16,6 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit Chloroform als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-äthoxycarbonylamino)-propylphosphonat (7,33 g).

IR (Film) ν_{max}:
1700, 1380, 1270, 1240, 1170 cm^{-1}

NMR: δ (ppm) in $CDCl_3$:
0,90 (6H; t; J = 7Hz)
1,2–2,1 (15H; m)
3,52 (2H; t; J = 6Hz)
3,99 (4H; Quartett, J = 7Hz)
4,20 (2H; Quartett; J = 7Hz)
4,83 (2H; s)
7,34 (5H; m)

(3) 580 mg 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden mit 10 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 2,77 g N-Benzyloxy-p-toluolsulfonamid bei 70 °C hinzugegeben, wonach die Mischung 30 Minuten lang bei 70 °C gerührt wurde. Die Mischung wurde dann mit 2,71 g Dibutyl-3-chlorpropylphosphonat bei 74 °C versetzt, wonach die Reaktionsmischung 30 Minuten lang bei 100 °C gerührt und 1,5 Stunden unter Rühren auf Rückflussbedingungen gebracht wurde. Die Reaktionsmischung wurde

unter vermindertem Druck eingeengt und der erhaltene ölige Rest mit Äthylacetat und Wasser verdünnt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die wässrige Schicht mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von öligem Dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-propylphosphonat (3,12 g).

IR (Film) ν_{max}: 1600, 1250, 1170 cm^{-1}

NMR: δ (ppm) in $CDCl_3$:

0,91 (6H; t; J = 7Hz)
1,0–2,0 (12H; m)
2,38 (3H; s)
2,90 (2H; m)
4,01 (4H; Quartett; J = 7Hz)
5,11 (2H; s)
7,15–7,50 (7H; m)
7,74 (2H; d; J = 9Hz)

(4) 810 mg einer 65%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit 50 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 5,54 g N-Benzyloxy-p-toluolsulfonamid bei Zimmertemperatur hinzugegeben, wonach die Mischung 15 Minuten lang bei 40 °C gerührt wurde. Die Mischung wurde dann mit 4,27 g Diäthyl-3-chlorpropylphosphonat versetzt, wonach die Reaktionsmischung 2 Stunden lang bei 70 °C und eine Stunde lang bei 90 °C gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rest in 80 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser gelöst. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-propylphosphonat (8,98 g).

IR (Film) ν_{max}: 1590, 1350, 1240 cm^{-1}

NMR: δ (ppm) in $CDCl_3$:

1,28 (6H; t; J = 7Hz)
1,6–2,0 (4H; m)
2,35 (3H; s)
2,89 (2H; m)
4,05 (4H; Quintett, J = 7Hz)
5,07 (2H; s)
7,2–7,4 (7H; m)
7,71 (2H; d; J = 9Hz)

(5) 13,9 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 70 ml heissem Methanol gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von Natriummethoxid in absolutem Methanol [Na: 4,6 g; absoluter CH_3OH: 70 ml] über 15 Minuten hinweg in einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben, wonach die Mischung 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Das resultierende Natriumchlorid wurde abfiltriert und mit 10 ml Methanol gewaschen. Zum vereinigten Filtrat und Waschwasser wurden 4,06 g 3-Brom-propylphosphonsäure unter Rühren in Stickstoffatmosphäre hinzugegeben und die resultierende Mischung dann unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang eingeengt unter Erzielung von 10,4 g Rückstand, der in 5 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde durch Eine Säule von 200 ml Anionenaustauscherharz Amberlite® IRA 400 (der Röhm & Haas Co.) geschickt, die dann mit 1 l Wasser gewaschen wurde. Danach wurde die gewünschte Verbindung mit 500 ml 1 n Salzsäure eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von 4,01 g Rückstand, der durch eine Säule von Kationenaustauscherharz Amberlite® IR 120B (150 ml; der Röhm & Haas Co.) geleitet wurde. Nach Waschen der Säule mit 1 l Wasser wurde die fragliche Verbindung mit 500 ml 1 n Salzsäure eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von 2,48 g Rückstand, der in 5 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 4 eingestellt, wonach die Mischung über Nacht stehengelassen wurde unter Gewinnung von kristalliner 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure (1,47 g) Fp: 151–154 °C (Zers.).

(6) 810 mg 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden mit 10 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 15 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Die Suspension wurde tropfenweise unter Eis-Kühlung mit einer Lösung von Methyl-N-methoxycarbamat (1,47 g) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) versetzt. Die Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 15 Minuten lang und dann 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 3,63 g Diäthyl-3-brom-propylphosphonat zugetropft und die Mischung 45 Minuten lang bei Zimmertemperatur und 45 Minuten lang bei 60 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der mit 40 ml 30%iger Salzsäure versetzt wurde. Die resultierende Mischung wurde fünfmal mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-methoxy-N-methoxycarbonylamino)-propylphosphonat (4,12 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)

ν_{max}: 1720, 1450, 1380, 1280, 1230, 1195, 1170, 1100, 1110, 965 cm^{-1}

NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:

1,30 (6H; t; J = 7Hz)
1,5–2,2 (4H; m)
3,55 (2H; t; J = 6Hz)
3,62 (3H; s); 3,73 (3H; s)
4,08 (4H; Quintett; J = 7Hz)

(7) Zu einer Lösung von 430,6 g Diäthyl-3-chlor-propylphosphonat in 2,25 l trockenem N,N-Dimethylformamid wurden 429,2 g Kaliumäthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat hinzugegeben. Diese Mischung wurde 3 Stunden lang bei 64–66 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des gebildeten Kaliumchlorids wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 2,0 l Äthylacetat gelöst und mit 4,0 l Wasser gewaschen. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit Äthylacetat (1,2 und 0,8 l) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit 1,5 l gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-propylphosphonat (643,7 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)

ν_{max}: 1780, 1730, 1720 (Stufe) cm^{-1}

NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:

1,1–1,5 (12H; m)
1,6–2,1 (4H; m)
3,74 (2H; t; J = 6Hz)
3,95–4,45 (8H; m)

(8) Zu einer Lösung von 28,7 g Diäthyl-5-brom-pentylphosphonat in 144 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wurden 21,5 g Kaliumäthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat hinzugegeben. Diese Mischung wurde 1 Stunde lang bei 30 °C gerührt und dann in 600 ml Eiswasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde zweimal mit Äthylacetat (200 bzw. 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden viermal mit Wasser (100 ml) gewaschen und über Magne-

siumsulfat getrocknet unter Gewinnung von öligem Diäthyl-5-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)- pentylphosphonat (36,2 g).

NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,14–1,48 (12H; m)
1,08–2,08 (8H; m)
3,64 (2H; t; J = 6Hz)
3,88–4,46 (8H; m)

(9) Zu einer Lösung von 17,1 g Di-tert.-butyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat in 55 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wurden 11,03 g Kalium-äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang unter Eis-Kühlung und 1,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 400 ml Eiswasser gegossen und die resultierende Mischung dreimal mit Äthylacetat (300 ml, 200 ml und 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes (20, 23 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (200 g) mit einer 4:1 Mischung von Chloroform und Äthylacetat als Entwicklungsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Di-tert.-butyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat (8,84 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 1790, 1730 (breit), 1640, 1250 (breit) 1170 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,20–1,40 (6H; m)
1,46 (18H; s)
4,10–4,45 (6H; m)
5,92 (1H; m)
6,54 (1H; m)

(10) Zu einer Lösung von 5,34 g Dimethyl-3-brom-trans-1-propenyl-phosphonat in 25 ml N,N-Dimethylformamid wurden 5,01 g Kalium-äthyl-N-äthoxy-carbonyloxycarbamat hinzugegeben. Nach 10 Minuten Rühren der Reaktionsmischung unter Eis-Kühlung und 50 Minuten bei Zimmertemperatur wurde die Mischung in 250 ml Eiswasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde dreimal mit Äthylacetat (200 ml und 2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (4,72 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (30 g) mit Chloroform als Entwicklungsmittel unterworfen unter Gewinnung von öligem Dimethyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1- propenylphosphonat (4,07 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 1790, 1720, 1640, 1250 (breit) cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,15–1,45 (6H; m)
3,72 (6H; d; J = 12Hz)
4,0–4,5 (6H, m)
5,94 (1H; m)
6,85 (1H; m)

(11) Eine Lösung von 23,83 g Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde tropfenweise zu einer Suspension von Äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat (19,94 g) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) bei −25 bis −30 °C im Verlaufe von 20 Minuten hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei −20 bis −30 °C und 1 Stunde lang bei −5 bis −10 °C gerührt. Danach wurde die resultierende Mischung in eine Mischung von 1 l Wasser und 0,7 l Äthylacetat gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die wässrige Schicht zweimal mit Äthylacetat (300 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (28,89 g), der einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer 4:1 Mischung von Chloroform und Äthylacetat als Entwicklungsmittel unterworfen wurde. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat (13,80 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 1795, 1730, 1640, 1210 (breit), 1170 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,10–1,45 (12H; m)
3,83–4,50 (10H; m)
5,95 (1H; m)
6,74 (1H; m)

(12) Eine Mischung von 22,8 g Diäthyl-3-chlor-2-methyl-propylphosphonat, 21,5 g Kalium-äthyl-N-äthoxycarbonyl-oxycarbamat und 114 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wurde 3 Stunden lang bei 80 bis 85 °C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der mit einer Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat versetzt wurde. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die resultierende wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und erneut mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-methyl-propylphosphonat (30,2 g).

NMR δ (ppm) in $CDCl_3$:
1,03–1,53 (15H; m)
1,46–2,53 (3H; m)
3,58 (2H; d; J = 6Hz)
3,83–4,50 (8H; m)

(13) Zu einer Lösung von 55,6 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ml Wasser wurde eine Lösung von 32,0 g Natriumhydroxid in 75 ml Wasser unter Eis-Kühlung und dann 75 ml Methanol hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurden 25,5 g Diäthyl-3-brom-propylphosphonat zugesetzt, wonach die Mischung 3 Stunden lang unter Rühren auf 40 bis 35 °C erwärmt wurde. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 8 eingestellt, dreimal mit Benzol gewaschen, das verworfen wurde (1 × 150 ml und 2 × 100 ml) und dann mit drei 150 ml Portionen Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat (13,05 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 3350 (breit), 1240, 1170 cm^{-1}
NMR δ ppm in $CDCl_3$:
1,33 (6H; t; J = 7Hz)
1,5–2,2 (4H; m)
2,90 (2H; t; J = 7Hz)
4,13 (4H; Quintett; J = 7Hz)
5,94 (2H; breites s)

(14) Zu einer Lösung von 134,4 g Diäthyl-3-brom-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat in 880 ml N,N-Dimethylformamid wurden 88,45 g Kalium-äthyl-N-

äthoxycarbonyloxycarbamat unter Eis-Kühlung hinzugegeben und die Mischung 0,5 Stunden bei Zimmertemperatur und dann weitere 2,4 Stunden bei 50 bis 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 1300 ml Wasser gelöst und die Lösung zweimal mit Äthylacetat (1000 ml und 800 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (500 ml und 300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines öligen Rückstandes (143,2 g), der einer Säulenchromatographie an Silicagel (700 g) unterworfen und durch Elution mit einer Mischung von Chloroform und Äthylacetat (deren Verhältnis allmählich von 9:1 auf 1:1 (Vol./Vol.) verändert wurde) und dann mit Äthylacetat fraktioniert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N- äthoxycarbonyloxyamino) -2- (tetrahydro-2H- pyran -2- yloxy)-propylphosphonat (62,6 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 1780, 1730, 1220, 1170 cm^{-1}
NMR δ ppm in $CDCl_3$:
1,28–1,57 (12H; m)
1,72 (6H; m)
2,00 bis 2,60 (2H; m)
3,45 bis 4,58 (13H; m)
4,88 (1H; m)

Zusätzlich wurden 21,8 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-hydroxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)- propylphosphonat aus den späteren Fraktionen der Äthylacetateluate erhalten.

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 3200, 1780, 1730, 1230, 1170 cm^{-1}
NMR δ ppm in $CDCl_3$:
1,18–1,52 (9H; m)
1,68 (6H; m)
1,90–2,68 (2H; m)
3,42–4,58 (11H; m)
4,83 (1H; m)

Eine Mischung von 54,0 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2- yloxy)-propylphosphonat, 100 ml Äthanol und 100 ml 0,1n Salzsäure wurde 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Äthanol von der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abdestilliert unter Gewinnung einer wässrigen Lösung, die dreimal mit Äthylacetat (200 ml und 2 × 50 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl -N- äthoxycarbonyloxyamino) -2- hydroxypropylphosphonat (39,25 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)
ν_{max}: 3350, 1780, 1720, 1220, 1020 cm^{-1}
NMR δ ppm in $CDCl_3$:
1,1–1,5 (12H; m)
1,90, 2,20 (2H; d; d; J = 6Hz; 18Hz)
3,4–3,8 (2H; m)
3,8–4,5 (9H; m)

Beispiel für Veresterungen

(1) Diazomethan in Äthyläther wurde zu einer Lösung von 600 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 20 ml Methanol unter Eis-Kühlung zugetropft, bis die gelbe Farbe des Diazomethans in der Reaktionsmischung nicht mehr verschwand. Das Lösungsmittel wurde aus der Lösung unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 19 Volumenteilen Chloroform und 1 Volumenteil Methanol als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines restlichen Öls (350 mg). Diese Reinigungsoperation wurde nochmals wiederholt unter Gewinnung von 260 mg Dimethyl-3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):
ν_{max} = 2600 ~ 3600, 1640, 1230, 1030 cm^{-1}
NMR-Absorptionsspektrum ($CDCl_3$):

δ (ppm)
1,6 ~ 2,2 (4H; m)
2,13 (3H; s)
3,66 (1H; t; J = 6Hz)
3,70 (6H; d; J = 10Hz)
9,65 (1H; breit s)

(2) Eine Lösung von 2,05 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in einer Mischung von 10 ml Wasser und 50 ml Methanol wurde tropfenweise mit einer Lösung von Diazomethan in Äthyläther unter Eis-Kühlung und Rühren versetzt, bis die obige Phosphonsäure nicht mehr durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel nachweisbar war. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Formylrückstandes. Dieser wurde mit 50 ml Äthanol versetzt unter Bildung unlöslicher Materialien, die abfiltriert wurden. Die äthanolische Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der mit Aceton «pulverisiert» wurde unter Erzielung von 1,47 g eines rohen Pulvers, das in 10 ml Methanol gelöst wurde. Zu der Lösung wurden 40 ml Isopropylalkohol hinzugegeben unter Bildung von Ausscheidungen. Die Mischung wurde 6 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und die Ausscheidungen dann abfiltriert und zweimal mit 5 ml Isopropylalkohol gewaschen unter Gewinnung von 470 mg pulverförmigem Methyl-3(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat-mononatriumsalz. 330 mg dieser Verbindung wurden auch aus dem Filtrat und den Waschflüssigkeiten durch Einengen auf (ein Volumen) 10 ml gewonnen.

IR (Nujol)
ν_{max}: 3600–2200, 1660, 1230, 1190, 1040, 880 cm^{-1}
NMR δ (ppm) in D_2O:
1,2–2,2 (4H; m)
3,58 (3H; d; J = 10Hz)
3,75 (2H; t; J = 6Hz)
7,97 (s)
8,30(s) 1H

(3) 170 mg Dimethyl-3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonat wurden durch Umsetzung von 200 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure mit Diazomethan im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

NMR δ ppm in $CDCl_3$
2,17 (2H; d; d; J = 6 und 18Hz)
2,20 (3H; s)
3,81 (6H; d; J = 11Hz)
3,6–3,9 (2H; m)
4,35 (1H; m)