

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 015 A5

5(51) C 07 F 9/32
C 07 F 9/30

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 F / 325 147 8	(22)	20.01.89	(44)	29.08.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) siehe (73)

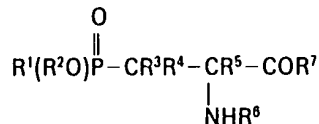
(72) Kellner, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Preußler, Carola, Dr. Dipl.-Chem.; Kemter, Peter, DD

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

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

(55) 3-Phosphinyl-2-aminocarbonsäurederivate; Phosphonigsäure-alkylsilylester; Phosphonigsäure-arylsilylester; Phosphonigsäure disilylester; Phosphonigsäurealkylester; 4-Arylidenoxazolin(Δ -2)-5-one; 4-Alkylidenoxazolin(Δ -2)-5-one

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

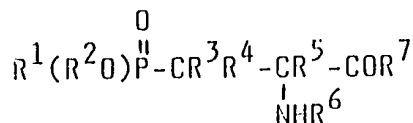


die als Zwischenprodukte in der Synthese oder als Verbindungen selbst eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, daß eine weitgehende Variation der Substituenten in einfacher Reaktionsführung ermöglicht. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß 4-Aryliden- oder 4-Alkylidenoxazolin(Δ -2)-5-one mit Alkyl- oder Arylphosphonigsäure-alkylsilylester-, -arylsilylester- oder -disilylester- zu

4-Phosphinylalkyl-5-siloxyoxazolderivaten umgesetzt werden, die auch durch Einwirkung von Metallsalzen von Alkyl- oder Arylphosphonigsäurealkylestern auf die Oxazolin(Δ -2)-5-one und nachfolgende Reaktion mit Triorganohalogensilanen zugänglich sind, welche durch Reaktion mit R^7H in die Titelverbindungen überführt werden.

Patentansprüche:

1. Herstellungsverfahren für substituierte 3-Phosphinyl-2-amino-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



worin für

- R^1 n- oder iso-Alkyl- oder Cycloalkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl-, substituierte Alkyl- oder Arylreste oder Wasserstoff,
 R^2 Reste wie R^1 oder Triorganosilylreste,
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ Reste wie R^1
 R^6 Wasserstoff, verschiedenartig substituierte Benzoyl- oder Acylgruppen,
 R^7 Hydroxy-, Alkoxy- oder 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 R^3 und R^4 der allgemeinen Formel I und R^6 für Phenyl- oder Alkylgruppen, die auch substituiert sein können, mit Alkyl- oder Aryl-phosphonigsäure-alkylsilylestern, -arylsilylestern oder -disilylestern in geeigneten Lösungsmitteln bei Temperaturen von -30°C bis 100°C innerhalb von 0,5 bis 8 Stunden in 4-Phosphinylalkyl-5-siloxoxazolderivate überführt werden, welche auch durch Einwirkung von Metallderivaten von Alkyl- oder Arylphosphonigsäurealkylestern bzw. -arylestern auf die Oxazolin(Δ -2)-5-one und nachfolgende Reaktion mit Organohalogensilanen zugänglich sind, welche nachfolgend mit R^7H oder mit R^5 -Halogen und R^7H direkt oder in Gegenwart von protischen Lösungsmitteln zu Verbindungen der Formel I reagieren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die 4-Phosphinylalkyl-5-siloxoxazolderivate isoliert und in Folgereaktionen eingesetzt werden.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß nach Bildung der 3-Phosphinylalkyl-5-siloxoxazolderivate das genutzte Lösungsmittel entfernt und die nachfolgende Umsetzung mit R^7H bzw. mit R^5 Halogen und R^7H 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 Phosphonit 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-Phosphinyl-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 Aminophosphon- und Aminophosphinsäuren wurde eine Vielzahl von 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, Usp. Chim. 1987, 1504).

Der synthetische Zugang zu Phosphinyl-Aminocarbonsäuren ist vergleichsweise schwierig und umfaßt neben den Schritten der verschiedenen P-C-Bindungsknüpfungen die Einführung der Aminofunktion, die häufig erst nach Entfernung von Schutzgruppen vorliegt (E. Gruszeka u. a. Pol. J. Chem. 53, 1979, 2327; H. Gross u. a. J. prakt. Chem. 318, 1976, 157; E. E. Aboujaoude u. a. Phosphorus and Sulfur 34, 1987, 93; DE 3.312.165).

3-Phosphinyl-3-aminocarbonsäuren sind u. a. durch Ringöffnung P-substituierter β -Lactame (M. M. Campbell u. a. Tetrahedron 38, 1982, 2513) oder durch Reaktion von Acetaminomethylenmalonsäureester mit o-alkyl alkylphosphoniten (J. Oleksyszyn u. a. Monatsh. Chem. 113, 1982, 59) in vielstufigen Synthesen zugänglich.

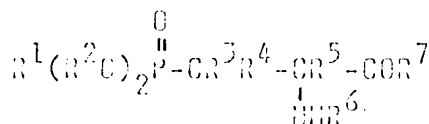
3-Phosphinyl-2-aminocarbonsäuren sind durch Umsetzung von 2-Acetaminoacrylsäure mit o-Alkyl-alkylphosphoniten bei hohen Temperaturen zugänglich (M. Soroka u. a. Roczn. Chem. 50, 1976, 661). In diesen Fällen ist eine Substitution an der Kohlenstoffkette nicht möglich.

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-Phosphinyl-3-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 oder Wasserstoff,
- R² Reste wie R¹ oder Triorganosilylreste,
- R³, R⁴, R⁵ Reste wie R¹
- R⁶ Wasserstoff, verschiedenartig substituierte Benzoyl- oder Acylgruppen,
- R⁷ Hydroxy-, Alkoxy- oder 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-Arylidenoxazolin(Δ-2)-5-one oder 4-Alkylidenoxazolin(Δ-2)-5-one, wobei für R³ und R⁴ Reste der allgemeinen Formel I und für R⁶ Phenyl- oder Alkylgruppen, die auch substituiert sein können, stehen, mit Alkyl- oder Arylphosphonigsäure-alkylsilylestern, -arylsilylestern oder -disilylestern in geeigneten Lösungsmitteln in 4-Phosphinylalkyl-5-siloxoxazolinderivate überführt werden, welche auch durch Einwirkung von Metallderivaten von Alkyl- oder Arylphosphonigsäurealkylestern bzw. -arylestern auf o. a. Oxazolin(Δ-2)-5-one und nachfolgende Reaktion mit Organohalogensilanen im gleichen Reaktionsgefäß zugänglich sind (Schema 1). Die gebildeten 4-Phosphinylalkyl-5-siloxoxazolinderivate werden mit Agentien R⁷H direkt oder in Gegenwart von protischen Lösungsmitteln bzw. mit R⁵-Halogen und anschließend R⁷H 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, überschüssige Phosphonigsäureester sowie Gemische aus aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Ethern oder Estern. Die Reaktion wird zweckmäßig bei Temperaturen von -30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 20°C bis 60°C durchgeführt, wobei die Reaktionszeit 0,5 bis 8 Stunden beträgt. Die Umsetzungen der 4-Phosphinyl-5-siloxoxazolinderivate mit R⁷H bzw. R⁵-Halogen und nachfolgend R⁷H 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.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an 4 Beispielen erläutert.

Beispiel 1

5,6g (0,02 Mol) 2-Phenyl-4-methoxybenzylidenoxazolin(Δ-2)-5-one werden in THF mit 4,9g (0,02 Mol) Phenylphosphonigsäureethyl-trimethylsilylester innerhalb von 3 Stunden bei 50°C zur Reaktion gebracht. Danach werden 10 ml Wasser zugesetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Ether extrahiert, nach aus der etherischen Lösung fällt nach Einengen und Zugabe von Pentan 3-Phenyl-0-ethylphosphinyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-benzylaminopropionsäure als Öl an, die unter dem Lösungsmittel langsam kristallisiert. Ausbeute 7,6g (81 % d. Th.), Fp. 161–164°C, ³¹P: 39,2; 40,2 ppm (1:1); Analyse C 63,38% C (ber. 64,2%), H 5,45 (5,61), N 2,85 (3,00).

Beispiel 2

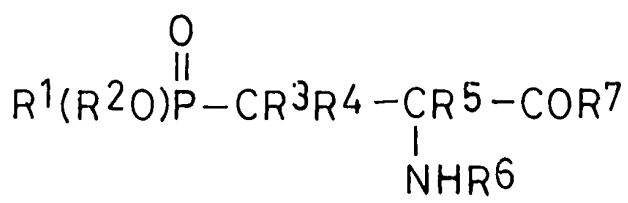
6,9g (0,05 Mol) Butylphosphonigsäureethylester werden mit überschüssigem Natrium in THF in das Natriumderivat umgewandelt und zu 11,1g (0,05 Mol) 2-Phenyl-4-benzylidenoxazolin(Δ-2)-5-on in THF bei Raumtemperatur gegeben. Nach 6 Stunden werden 0,05 Mol Trimethylchlorosilan zugesetzt und der Ansatz eine weitere Stunde gerührt. Nach Zusatz von 10 ml Methanol wird die Mischung auf 50°C erwärmt, anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether extrahiert. Nach Zugabe von Pentan fällt 3-Butyl-0-ethylphosphinyl-3-phenyl-2-benzoylaminopropionsäuremethylester als kristalliner Feststoff aus. Ausbeute 6,8g (35% d. Th.), Fp. 125–130°C, Analyse C 63,04% (64,02), H 6,86 (7,01), N 3,27 (3,25).

Beispiel 3

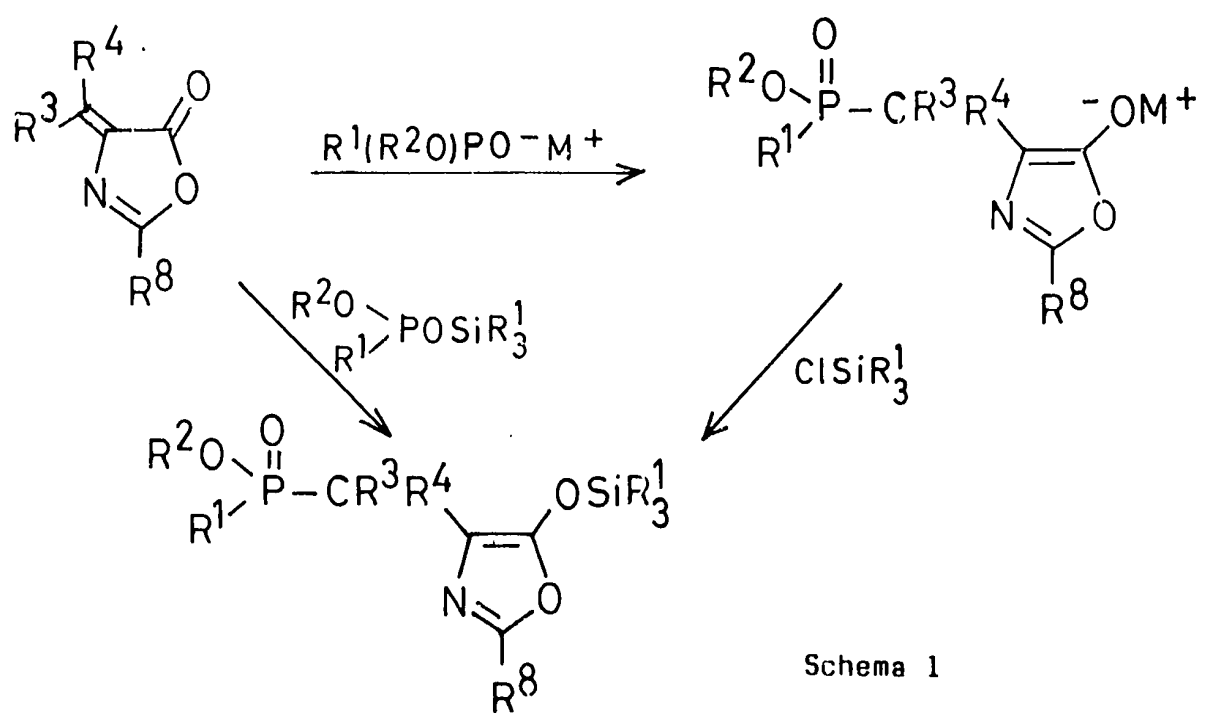
2,4g (0,01 Mol) 2-Phenyl-4-cyclohexyliden-oxazolin(Δ-2)-5-on und 3,0g (0,012 MMol) Phosphonigsäureethyl-trimethylsilylester werden in THF 5 Stunden bei 40°C gehalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Ether aufgenommen, von Unlöslichem abfiltriert, die Lösung eingeeengt und mittels Pentan 2-Phenyl-4-(phenyl-0-ethylphosphinyl-phenylmethyl)-5-trimethylsiloxoxazol als zähes Öl abgeschieden. Ausbeute 4,2g (87% d. Th.), ³¹P: 44,8 ppm; Analyse C 65,57% (64,13), H 7,28 (7,04); N 2,63 (2,37).

Beispiel 4

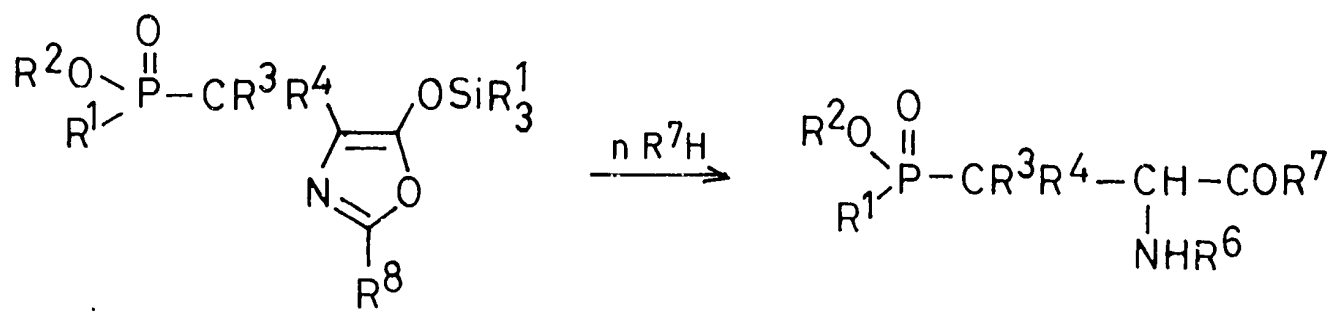
0,025 Mol 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazolin(Δ -2)-5-on und 0,028 Mol Methylphosphonigsäureethyl-silylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Man engt die Reaktionsmischung ein und versetzt mit 20 ml abs. Essigsäure und 0,25 Mol Glycin. Der Ansatz wird 4 Stunden bei 100°C gerührt. Die flüchtigen Substanzen werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mehrfach mit Ether und Wasser sowie Wasser/Aceton gewaschen. Es verbleibt 3-Methyl-0-ethylphosphinyl-3-phenyl-2-benzoylaminopropionylglycin. Ausbeute 6,0 g (61% d. Th.), Fp. 198–205°C, ³¹P: 50,95; 51,8 ppm (6:3); Analyse C 56,82% (58,33), H 5,71 (5,83), N 6,35 (6,48).



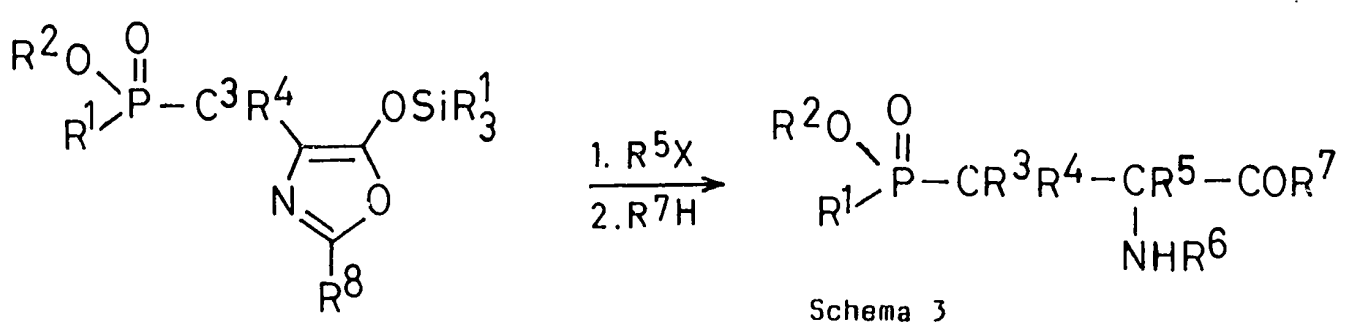
Formel I



Schema 1



Schema 2



Schema 3