



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0323/83

(51) Int.Cl.5

C 07 F 9/30

(22) Indleveringsdag: 27 jan 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 jul 1983

(44) Fremlagt: 08 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jan 1982 JP 13985/82

(71) Ansøger: *MEIJI SEIKA KAISHA LTD.; 2-4-16, Kyobashi; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Nobuto *Minowa; JP, Shunzo *Fukatsu; JP, Taro *Niida; JP, Sadaaki *Mase; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

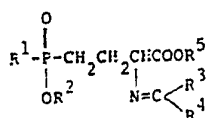
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

323-83

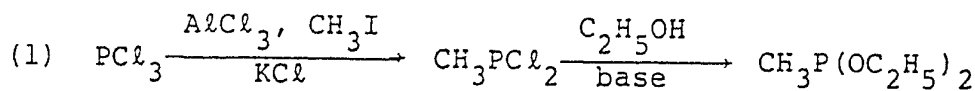
Der beskrives en særlig fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater, der omfatter, at man omsætter et alkylalkylphosphonylhalogenid med et vinylmagnesiumhalogenid til dannelse af et vinylphosphinsyrederivat og omsætter vinylphosphinsyrederivatet med en Schiff's base til dannelse af det ønskede produkt. Der beskrives endvidere et hidtil ukendt mellemprodukt med formelen:



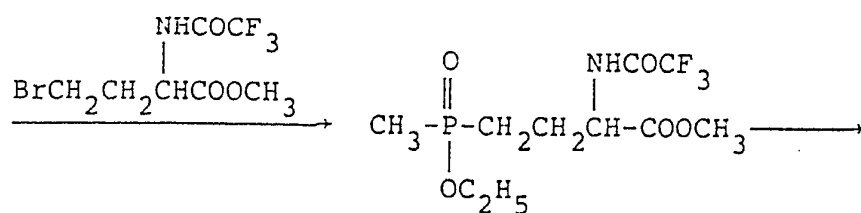
hvor R^1 og R^2 er C1-5 alkyl, aryl eller aralkyl, og R^3 , R^4 og R^5 er hydrogen, C1-5 alkyl, aryl eller aralkyl under den forudsætning, at R^3 og R^4 ikke samtidig er hydrogen, hvilket mellemprodukt dannes som et led i ovennævnte fremgangsmåde.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater, der er nyttige som herbicider og antifungale midler eller udgangsmaterialer for herbicider og antifungale midler.

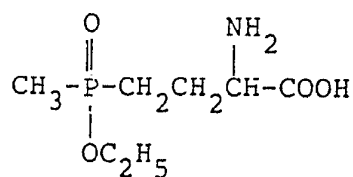
- 5 Indtil nu kendes følgende fremgangsmåder til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater:



10



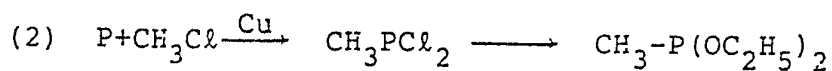
15



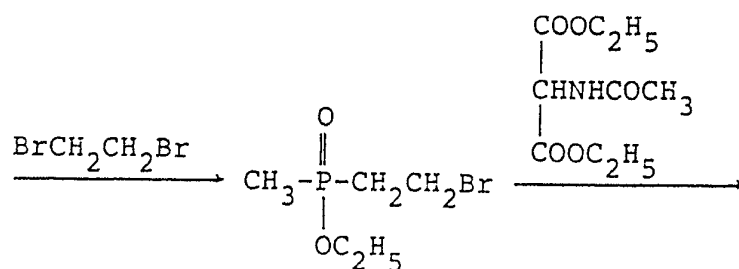
20

[Helvetica Chimica Acta, 55, 224 - 239 (1972)]

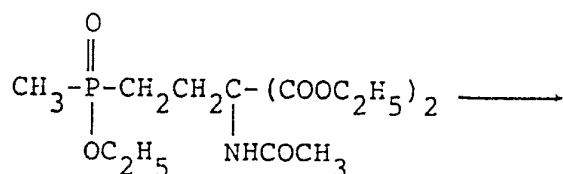
25

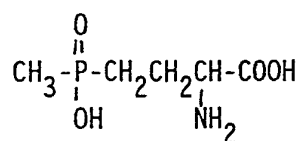


30

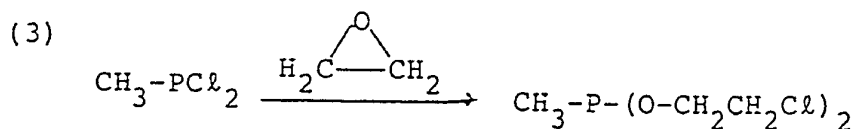


35

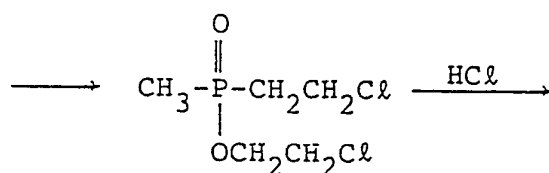




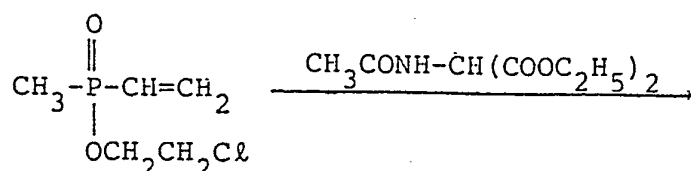
5 [Offentliggjort japansk patentansøgning nr. 91019/1973]



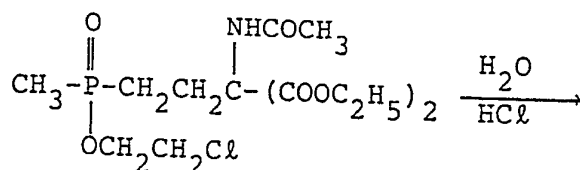
10



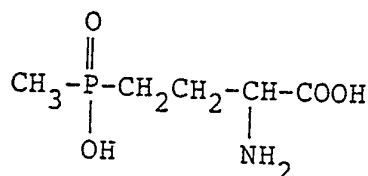
15



20



25



[Journal f. prak. Chemie. Band., 318, hæfte 1, 157 ~ 160 (1976)]

Som vist i reaktionsskemaerne bruger fremgangsmåderne ifølge den
 30 kendte teknik methyldichlorphosphin (CH_3PCl_2) som mellemproduktforbindelse. Dette er også tilfældet i fremgangsmåderne angivet i de offentliggjorte japanske patentsøgninger nr. 84529/1979, nr. 154715/1979, nr. 20714/1980, nr. 64596/1980 eller lignende.

Den mest markante ulempe, som fremgangsmåderne i henhold til den
 35 ovenfor nævnte kendte teknik medfører, findes i fremstillingstrinet for methyldichlorphosphin som anført nedenfor.

(a) En industriel produktion af methyldichlorphosphin i stor målestok er vanskelig.

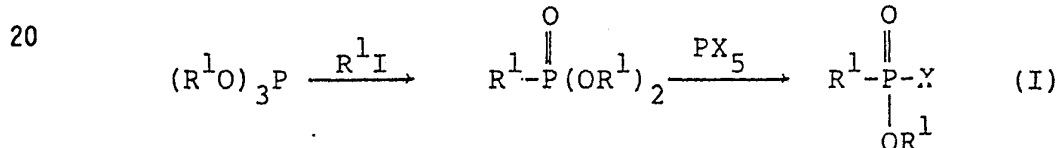
(b) Methylchlorphosphin er vanskelig at have med at gøre på grund af dens korrosionsevne og dens brændbarhed efter kontakt med vand.

Dette nødvendiggør komplicerede reaktionsfaciliteter.

(c) I førnævnte fremgangsmåde (1) kræves der til fremstilling af methylchlorphosphin en betragtelig mængde aluminiumchlorid og kaliumchlorid og en høj temperatur på 110 til 120°C. Desuden er isolation af produktet vanskelig, og produktudbyttet er lavt.

(d) I førnævnte fremgangsmåde (2) kræves der til fremstilling af methylchlorphosphin en høj temperatur på ca. 600°C. Dette har en tilbøjelighed til at føre til biprodukter og ganske lavt udbytte af det tilsigtede produkt.

Opfinderne af den foreliggende opfindelse har foretaget omfattende undersøgelser for at løse de ovenfor nævnte problemer ved at bruge en anden udgangsforbindelse end methylchlorphosphin. Som resultat konstateredes det, at alkylalkylphosphonylhalogenider (I) [Pelchowicz: Organic Phosphorus Compounds, Part I. 238], som let og sikkert kan fremstilles i et højt udbytte under anvendelse af Arbusow-reaktionen som vist i de følgende reaktionsskemaer, kan bruges billigt som udgangsmateriale.



hvor R^1 og X er som defineret i det følgende.

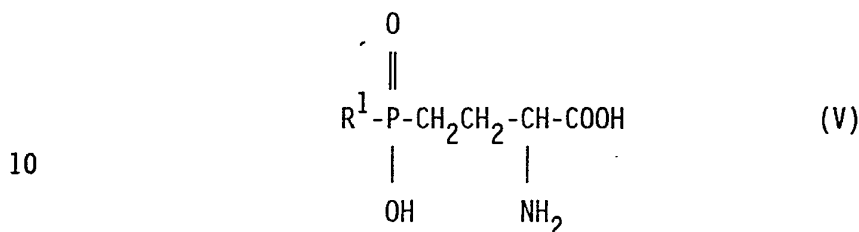
Hidindtil er alkylalkylphosphonylhalogenider aldrig blevet anvendt til fremstilling af de tilsigtede forbindelser i henhold til den foreliggende opfindelse. Desuden er det kun sjældent anført, at de har været brugt til fremstilling af andre phosphorholdige forbindelser.

Endvidere har opfinderne foretaget undersøgelser for at udforske en fremgangsmåde til at fremstille [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater billigt med få reaktionstrin og i stor målestok. Som resultat konstateredes det, at glycin eller dens ester, som er ganske billigt tilgængelig, omsættes med et aldehyd eller en keton under tilstedeværelse af en base, hvorved der let fås en Schiff's base (IV), der kan bruges som en mellemproduktforbindelse til fremstilling af slutproduktet.

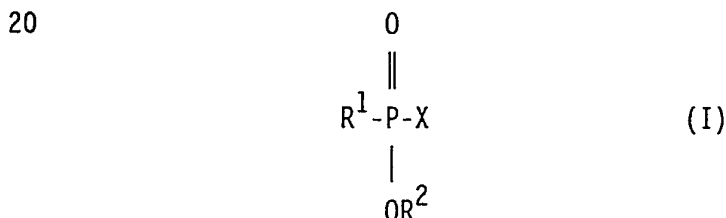
Den foreliggende opfindelse har som formål at tilvejebringe en industrielt overlegen fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carbo-

xy)-propyl-1]phosphinsyrederivater (V) ved brug af et let fremstilleligt alkylalkylphosphonylhalogenid som udgangsmateriale.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivater
5 med formel (V):



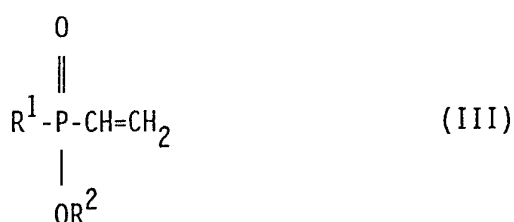
hvor R^1 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer, en arylgruppe, især phenyl, eller R^1 er chlorphenyl, nitrophenyl, methoxyphenyl eller en aralkylgruppe, eller salte eller syre-
15 additionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man i et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på -15 til 20°C i et molforhold på 1:5 til 1:1 omsætter en forbindelse med formel (I):



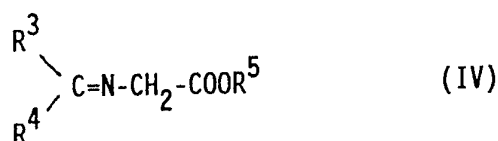
hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, R^2 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer, en arylgruppe, især phenyl, eller R^2 er chlorphenyl, nitrophenyl, methoxyphenyl eller en aralkylgruppe, og X er et chloratom eller et bromatom, med en forbindelse
25 se med formel (II):



hvor X' er et chloratom eller et bromatom, til dannelselse af en forbindelse
35 med formel (III):



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, omsætter forbindelsen med formel (III) med en forbindelse med formel (IV):



hvor R^3 og R^4 er ens eller forskellige, og R^3 , R^4 og R^5 hver især repræsenterer et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer, en arylgruppe, især phenyl, eller R^3 , R^4 og R^5 repræsenterer chlorphenyl, nitrophenyl, methoxyphenyl eller en aralkylgruppe, under den forudsætning, at R^3 og R^4 ikke samtidig er hydrogenatomer, i et molforhold på 1:3 til 1:1 ved en temperatur på -50 til 50°C i 0,5 til 24 timer i nærvær af 0,01 til 3,0 molækvivalenter af en base, baseret på 1 molækvivalent af forbindelsen med formel (III), og underkaster den resulterende forbindelse hydrolyse, hvorefter man om ønsket omdanner forbindelsen med formel (V) til et salt eller syreadditionssalt deraf.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse vil blive forklaret nærmere i den rækkefølge, hvori trinnene forekommer.

Første trin: (I) + (II) $\longrightarrow$ (III)

I formel (I) omfatter den ligekædede eller forgrenede alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer til grupperne R^1 og R^2 f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl og t-butyl. Arylgruppen omfatter f.eks. phenyl. Aralkylgruppen omfatter f.eks. benzyl.

Alkylalkylphosphonylhalogenidet med formel (I) kan f. eks. eksemplificeres ved methylmethylphosphonylchlorid, ethylethylphosphonylchlorid og phenylphenylphosphonylchlorid.

Vinylmagnesiumhalogenidet med formel (II) kan f.eks. eksemplificeres ved vinylmagnesiumchlorid og vinylmagnesiumbromid.

I dette trin opløses forbindelsen (I) i et sædvanligt organisk op-

løsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, dioxan eller dimethoxyethan, og opløsningen afkøles til en lav temperatur, fortrinsvis -10 til -70°C. Til opløsningen sættes en opløsning af forbindelsen (II) i et organisk opløsningsmiddel (såsom tetrahydrofuran, dimethoxyethan eller dioxan),
 5 hvorefter reaktionsblandingen indstilles til en temperatur på -15 til 20°C for at færdiggøre omsætningen.

Den tid, der kræves til omsætningen, kan variere over et bredt interval afhængigt af udgangsmaterialet og reagenserne, reaktionstemperaturen og de molære mængder af forbindelserne, der anvendes, men vil normalt være inden for et tidsrum fra 0,5 til 48 timer, fortrinsvis 3 til
 10 12 timer.

Molforholdet mellem forbindelse (II) og forbindelse (I) er inden for området 1 til 5 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol.

Opløsningsmiddelmængden er af normalt omfang til formålet.

15 Når reaktionen er tilendebragt, sættes en lille mængde vand eller vandig opløsning af en base til reaktionsopløsningen for at dekomponere uomsatte forbindelser. Alternativt afdestilleres det anvendte opløsningsmiddel uden tilsætning af vand. Det organiske lag ekstraheres derefter fra et vand/organisk opløsningsmiddelsystem (methylenchlorid,
 20 chloroform, ethylacetat, toluen og diethylether er eksempler på det organiske opløsningsmiddel), og ekstrakten vaskes med vand og tørres.

I det andet trin kan en opløsning, der indeholder forbindelsen (III), anvendes som sådan. Alternativt kan forbindelsen (III), efter at opløsningsmidlet er bortdestilleret, anvendes efter rensning, f.eks. ved
 25 destillation.

Vinylphosphinsyrederivatet med formel (III) kan f.eks. belyses ved methylmethylvinylphosphinat, ethylethylvinylphosphinat og phenylphenylvinylphosphinat.

30 Andet trin: (III) + (IV) $\longrightarrow$ (V)

Vinylphosphinsyrederivat med formel (III) er et reaktionsprodukt fra det første trin.

I formel (IV) omfatter den ligekædede eller forgrenede alkylgruppe
 35 med fra 1 til 5 carbonatomer for grupperne R^3 og R^4 f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl og isobutyl. Arylgruppen omfatter f.eks. phenyl. Aralkylgruppen omfatter f.eks. benzyl.

Alkylgruppen med fra 1 til 5 carbonatomer for gruppen R^5 omfatter,

f.eks. methyl, ethyl, propyl, butyl og t-butyl. Arylgruppen omfatter f.eks. phenyl. Aralkylgruppen omfatter f.eks. benzyl.

Schiff's basen med formel (IV) kan f.eks. belyses ved ethyl-2-(phenylmethylen)aminoacetat.

- 5 I dette trin omsættes forbindelserne (III) og (IV) først i nærværelse af en base.

Sådan en base omfatter f.eks. natriummethylat, natriumethylat, natriumhydroxid og kaliumhydroxid.

- 10 Normalt udføres reaktionen i et organisk opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, toluen, dimethoxyethan eller tetrahydrofuran.

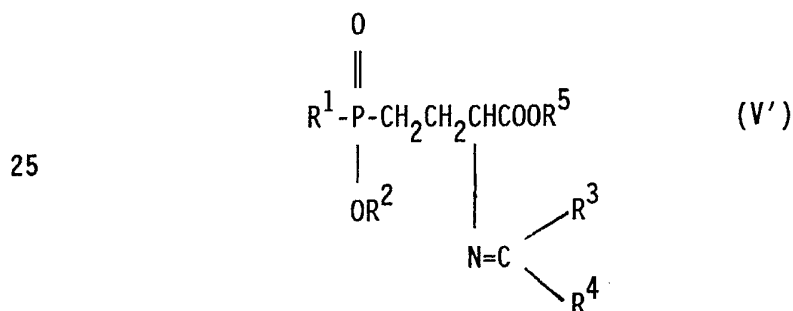
Temperaturen, ved hvilken reaktionen udføres, falder inden for området fra -50 til 50°C, fortrinsvis -10 til 10°C.

Den tid, der medgår til reaktionen, er inden for området 0,5 til 24 timer.

- 15 Molforholdet mellem forbindelsen (IV) og forbindelsen (III) er inden for området 1 til 3 mol, mens alkali anvendes i 0,01 til 3,0 mol-ækvivalenter, fortrinsvis 0,1 til 1,0 mol-ækvivalenter, baseret på 1 mol-ækvivalent af forbindelsen (III).

Opløsningsmiddelmængden er af normalt omfang til dette formål.

- 20 Der fremstilles således et mellemprodukt med formel (V'):



- 30 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er som defineret ovenfor, som i sig selv er hidtil ukendt, og som uden isolering kan omdannes til forbindelsen (V) ved hjælp af en konventionel afbeskyttende fremgangsmåde såsom hydrolyse.

- 35 Det vil sige, at en mineralsyre såsom saltsyre eller svovlsyre sættes til reaktionsblandingen indeholdende forbindelsen (V'), hvorefter blandingen opvarmes. Alternativt bortdestilleres opløsningsmidlet fra reaktionsblandingen, og det organiske lag ekstraheres fra et vand/organisk opløsningsmiddelsystem (methylenchlorid, chloroform, ethylacetat,

toluen og diethylether er eksempler på det organiske opløsningsmiddel), hvorefter ekstrakten, som kan være koncentreret, opvarmes med en mineralsyre til dannelse af forbindelsen (V).

- Mineralsyren anvendes i rigelig mængde, f.eks. 30 mol gange forbindelse (V'). Temperaturen, ved hvilken reaktionen udføres, er inden for området fra 20 til 150°C. Den tid, der kræves til reaktionen, er inden for området fra 0,5 til 24 timer.

Hydrolysen kan også udføres ved en kombination af alkalisk hydrolyse og/eller sur hydrolyse.

- 10 Efter at reaktionen er fuldført, kan forbindelsen (V) isoleres ved konventionel neutralisering og rensning.

Hvor produktet renses yderligere, kan dette f.eks. udføres ved chromatografi under anvendelse af en stærkt sur ionbytterharpiks.

- Forbindelsen (V) kan om ønsket omdannes til et salt deraf, såsom et 15 natrium-, kalium- eller ammoniumsalt. Endvidere kan den omdannes til et syreadditionsalt deraf.

I formel (V) omfatter alkylgruppen med fra 1 til 5 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl og t-butyl. Arylgruppen omfatter f.eks. phenyl.

- 20 Aalkyl omfatter f.eks. benzyl.

[(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivaterne med formel (V) kan f.eks. være 3-amino-3-carboxypropyl-methylphosphinsyre, 3-amino-3-carboxypropyl-ethylphosphinsyre og 3-amino-3-carboxypropyl-phenylphosphinsyre.

- 25 [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivatet (V), der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er i racemisk form. Om nødvendigt kan det opløses optisk med henblik på brug.

En af forbindelserne med formel (V), nemlig [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]methylphosphinsyre er nyttig som herbicid.

- 30 Forbindelserne med formel (V) er ydermere nyttige som additiv til et dyrkningsmedium i forbindelse med fremstilling af SF-1293 substans, der er nyttig som herbicid (japansk patentskrift nr. 639/1976).

- Fremgangsmåden ifølge opfindelsen går ud på at omsætte alkylalkylphosphonylhalogenidet (I) med vinylmagnesiumhalogenidet (II) til frembringelse af vinylphosphinsyrederivatet (III), derefter omsætte forbindelsen (III) med Schiff's basen (IV) i nærværelse af en base og endelig underkaste det resulterende produkt (V') hydrolyse til dannelse af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-1]phosphinsyrederivatet (V).

Fremgangsmåden er sammenlignet med de kendte fremgangsmåder en overmåde overlegen industriel fremgangsmåde til at fremstille forbindelsen (V) billigt og sikkert, i få trin og i stor skala.

Den foreliggende opfindelse vil blive forklaret nærmere gennem de følgende eksempler.

Eksempel 1

(A) Fremstilling af methylmethylvinylphosphinat

10 10,0 g methylmethylphosphonylchlorid opløstes i 20 ml tetrahydrofuran (THF). Opløsningen afkøledes til -50°C , derefter tilsattes en opløsning af 10,2 g vinylmagnesiumbromid i 25 ml THF dråbevis. Da tilsætningen var tilendebragt, hævedes temperaturen i reaktionsblandingen til 0°C , hvorefter 20 ml af en mættet vandig opløsning af ammoniumchlorid tilsættes. Opløsningen koncentreredes ved inddampning, ekstraheredes med
15 dichlormethan og ekstrakten tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Ekstrakten underkastedes destillation i vakuum, hvilket gav det ønskede produkt med et kogepunkt på 74 til $76^{\circ}\text{C}/14$ mmHg (60,0% udbytte).

20 (B) Fremstilling af 3-amino-3-carboxypropyl-methylphosphinsyre

(i) 19,2 mg metallisk natrium opløstes i 5,0 ml ethanol, og opløsningen afkøledes til -10°C . 637 mg ethyl-2-(phenylmethylen)aminoacetat og derefter 400 mg methylmethylvinylphosphinat sættes til opløsningen.
25 Reaktionsblandingen omrørtes ved -10°C i 5 timer, derefter tilsattes 5 ml 1N saltsyre, og blandingen koncentreredes. 10 ml koncentreret saltsyre sættes til remanensen, og blandingen tilbagesvales i 6 timer under omrøring. Reaktionsblandingen koncentreredes, og der blev sat 5 ml propylenoxid dertil, hvorefter blandingen omrørtes i yderligere 1 time.
30 Efter endt omrøring koncentreredes reaktionsblandingen, og det resulterende rå produkt rensedes med en ionbytterharpiks "Dowex 50WX₂" (varemærke), hvilket gav 302 mg krystallinsk pulver af det ønskede produkt med et smeltepunkt på 227 til 229°C (50,1 % udbytte).

35 (ii) 149 mg tert-butoxykalium opløstes i 5,0 ml tetrahydrofuran, og opløsningen afkøledes til -10°C . 1,07 g ethyl-N-(diphenylmethylen)-glycinat og derefter 400 mg methylmethylvinylphosphinat sættes til opløsningen. Reaktionsblandingen omrørtes ved -10°C i 4 timer, hvorefter

- opløsningsmidlet destilleredes bort i vakuum. Til den resulterende remanens sættes 10 ml koncentreret saltsyre, og blandingen tilbagesvales i 6 timer under omrøring. Reaktionsblandingen koncentreredes, og der blev sat 5 ml propylenoxid dertil, hvorefter blandingen omrørtes i yderligere 1 time. Efter endt omrøring koncentreredes reaktionsblandingen, og det resulterende rå produkt rensedes med en ionbytterharpiks "Dowex 50WX₂" (varemærke), hvilket gav 315,5 mg krystallinsk pulver af det ønskede produkt med et smeltepunkt på 227 til 229°C (52,3 % udbytte).
- 10 (iii) 795 mg ethyl-2-(phenylmethylen)aminoacetat sættes til 5,0 ml ethanol, hvortil der yderligere tilsættes 47 mg kaliumhydroxid og 500 mg methylmethylvinylphosphinat. Reaktionsblandingen omrørtes ved 25°C i 2 timer, og opløsningsmidlet bortdestilleredes derefter i vakuum. Til den resulterende remanens sættes 10 ml 6N saltsyre, og blandingen tilbagesvales i 30 timer under omrøring. Reaktionsblandingen koncentreredes, og der blev sat 5,0 ml propylenoxid dertil, hvorefter blandingen omrørtes i yderligere 1 time. Efter endt omrøring koncentreredes reaktionsblandingen, og det resulterende rå produkt rensedes med ionbytterharpiks "Dowex 50WX₂" (varemærke), hvilket gav 490 mg krystallinsk pulver af det
- 15 20 ønskede produkt med et smeltepunkt på 227 til 229°C.

Eksempel 2

(A) Fremstilling af ethylethylvinylphosphinat

- 25 7,75 g ethylethylphosphorylchlorid opløstes i 15 ml THF, og opløsningen afkøledes til -50°C. Til opløsningen tilsættes dråbevis en opløsning af 7,14 g vinylmagnesiumbromid i 20 ml THF. Efter endt tilsætning opvarmedes reaktionsblandingen til 0°C, hvorefter den blev behandlet på tilsvarende måde som i eksempel 1 (A), hvilket gav 4,23 g af det ønskede
- 30 produkt, med et kogepunkt på 86,5°C/14 mmHg (58,0% udbytte).

(B) Fremstilling af 3-amino-3-carboxypropyl-ethylphosphinsyre

- 43,6 mg metallisk natrium opløstes i 5,0 ml ethanol, og opløsningen afkøledes til -0°C. 363 mg ethyl-2-(phenylmethylen)aminoacetat og derefter 255 mg ethylethylvinylphosphinat sættes til opløsningen, og blandingen omrørtes ved 0°C i 6 timer. Reaktionsblandingen blev derefter behandlet på tilsvarende måde som i eksempel 1 (B)-(i), hvilket gav 113 mg af det ønskede produkt med et smeltepunkt på 183 til 186°C (30,5 % ud-

bytte).

Eksempel 3

5 (A) Fremstilling af phenylphenylvinylphosphinat

9,74 g phenylphenylphosphonylchlorid opløstes i 20 ml THF, og opløsningen afkøledes til -50°C. Til opløsningen tilsattes dråbevis en opløsning af 6,71 g vinylmagnesiumbromid i 25 ml THF, hvorefter reaktionsblandingen opvarmedes til 0°C. Blandingen blev derefter behandlet
10 på tilsvarende måde som i eksempel 1 (A), hvilket gav 5,15 g af det ønskede produkt med et kogepunkt på 130 til 133°C/1 mmHg (55,3% udbytte).

(B) Fremstilling af 3-amino-3-carboxypropyl-phenylphosphinsyre

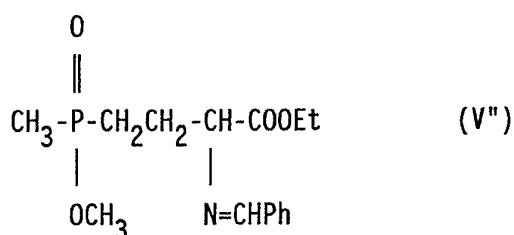
15 41,4 mg metallisk natrium opløstes i 5,0 ml ethanol, og opløsningen afkøledes til 0°C. 345 mg ethyl-2-(phenylmethylen)aminoacetat og derefter 328 mg phenylphenylvinylphosphinat sættes til opløsningen, og blandingen omrørtes ved 0°C i 6 timer.

Reaktionsblandingen blev så behandlet på tilsvarende måde som i
20 eksempel 1 (B), hvilket gav 142 mg af den ønskede forbindelse (V) med et smeltepunkt på 233 til 236°C (32,4 % udbytte).

Eksempel 4

Fremstilling af forbindelsen med formel (V'')

25



30

19,2 mg metallisk natrium sættes til og opløstes i 5,0 ml ethanol, og opløsningen afkøledes til -10°C. 637 mg ethyl-2-(phenylmethylen)-aminoacetat sættes til opløsningen efterfulgt af 400 mg methylmethyl-vinylphosphinat opnået i henhold til eksempel 1 (A). Reaktionsblandingen omrørtes ved -10°C i 5 timer efterfulgt af bortdestillation af opløsningsmidlet i vakuum. Til den resulterende remanens sættes 10 ml chloroform, som derefter vaskedes med en vandig opløsning af mættet ammoniumchlorid
35

og en vandig opløsning af mættet natriumchlorid og tørredes over magnesiumsulfat. Efter tørring frafiltrerendes magnesiumsulfatet, og filtratet koncentrerendes i vakuum.

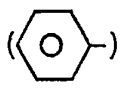
Den resulterende remanens underkastedes søjlechromatografi (under anvendelse af 7,0 g "Kieselgel 100", varemærke, 70 til 230 mesh, opløsningsmiddel: chloroform : methanol = 20 : 1) for i vakuum at koncentrere de portioner, der svarede til fraktionerne 14 og 15 (10 ml hver), hvilket gav 413 mg forbindelse (V").

Forbindelsen med formel (V") kan separeres ved anvendelse af "Kieselgel 100" søjlechromatografi (70 til 230 mesh, opløsningsmiddel: Chloroform : methanol = 20:1).

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,27 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz),
 1,47 (d, 3H) $J_{\text{pH}} = 14$ Hz),
 15 1,5 ~ 2,7 (m, 4H),
 3,66 (d, $J = 10,5$ Hz) }
 3,69 (d, $J = 10,5$ Hz) } 3H ialt
 4,02 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz),
 4,20 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz),
 20 7,2 ~ 7,9 (m, 5H),
 8,30 (s, 1H)

FD masse (m/e) 312 (M+1)

25 IR: 1730 cm^{-1} (-COOEt)
 1635 cm^{-1} (-C=N-)

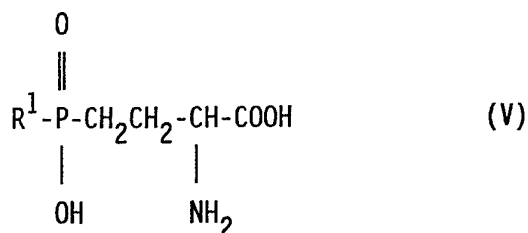
30 1575 cm^{-1} ()
 1210 cm^{-1} (P=O)
 1035 cm^{-1} ($\text{>P}^{\text{II}}\text{-O-}$)

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af [(3-amino-3-carboxy)-propyl-
1]phosphinsyrederivater med formel (V):

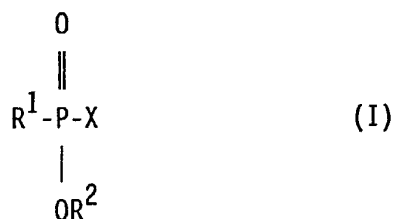
5

10



hvor R^1 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5
carbonatomer, en arylgruppe, især phenyl, eller R^1 er chlorphenyl, ni-
trophenyl, methoxyphenyl eller en aralkylgruppe, eller salte eller syre-
15 additionssalte deraf, **KENDETEGNET** ved, at man i et organisk opløsnings-
middel ved en temperatur på -15 til 20°C i et molforhold på 1:5 til 1:1
omsætter en forbindelse med formel (I):

20



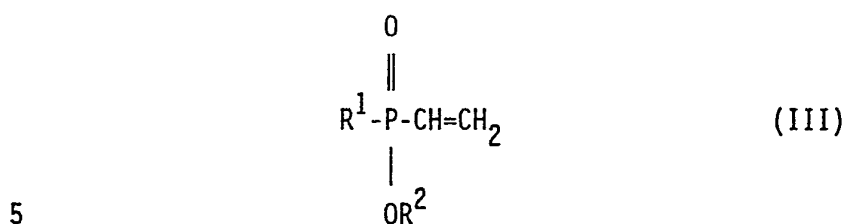
25 hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, R^2 er en ligekædet eller
forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer, en arylgruppe, især
phenyl, eller R^2 er chlorphenyl, nitrophenyl, methoxyphenyl eller en
aralkylgruppe, og X er et chloratom eller et bromatom, med en forbindel-
se med formel (II):

30

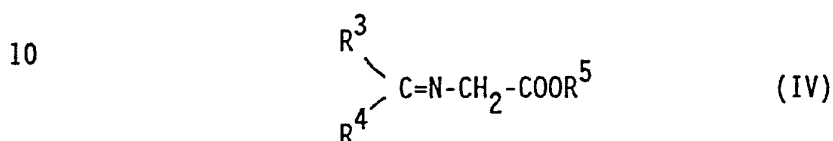


hvor X' er et chloratom eller et bromatom, til dannelselse af en forbind-
else med formel (III):

35



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, omsætter forbindelsen med formel (III) med en forbindelse med formel (IV):



hvor R^3 og R^4 er ens eller forskellige, og R^3 , R^4 og R^5 hver især repræsenterer et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 5 carbonatomer, en arylgruppe, især phenyl, eller R^3 , R^4 og R^5 repræsenterer chlorphenyl, nitrophenyl, methoxyphenyl eller en aralkylgruppe, under den forudsætning, at R^3 og R^4 ikke samtidig er hydrogenatomer, i et molforhold på 1:3 til 1:1 ved en temperatur på -50 til 50°C i 0,5 til 24 timer i nærvær af 0,01 til 3,0 molækvivalenter af en base, baseret på 1 molækvivalent af forbindelsen med formel (III), og underkaster den resulterende forbindelse hydrolyse, hvorefter man om ønsket omdanner forbindelsen med formel (V) til et salt eller syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at forbindelserne med formlerne (I) og (II) opløses i et organisk opløsningsmiddel kølet til en temperatur fra -10 til -70°C og derefter omsættes ved en temperatur fra -15 til 20°C i 0,5 til 48 timer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at basen er udvalgt blandt natriummethylat, natriumethylat, natriumhydroxid og kaliumhydroxid.

4. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af de foregående krav, **KENDETEGNET** ved, at omsætningen udføres i et organisk opløsningsmiddel udvalgt blandt methanol, ethanol, toluen, dimethoxyethan og tetrahydrofuran.