DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **242 812 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 F 9/48**
C 07 F 7/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

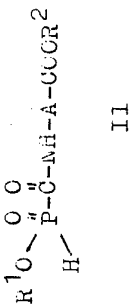
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F / 283 051 0 (22) 21.11.85 (44) 11.02.87

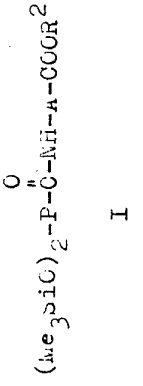
(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
(72) Issleib, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Balszuweit, Arno, Dr. Dipl.-Chem.; Stiebitz, Beate, Dipl.-Chem.; Mögelin, Werner, Dr. Dipl.-Chem.; Reefschläger, Jürgen, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Phosphonigformyl-aminosäuren und deren Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der bisher unbekannten N-Phosphonigformyl-aminosäuren und deren Derivaten der Formeln I und II durch Umsetzung von Bis-trimethylsilyl-hypophosphit mit Isocyanato-carbonsäureestern unter Schutzgas zu Verbindungen der Formel I, die durch nachfolgende partielle oder vollständige alkalische Solvolyse in Verbindungen der Formel II überführt werden können. In den Formeln bedeuten R^1 Trimethylsilyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest; R^2 Alkyl von C_1 bis C_4, Wasserstoff oder ein Alkalimetall; A verzweigte oder unverzweigte, substituierte bzw. unsubstituierte Alkylen von C_1 bis C_9, Cycloalkylen oder heterocyclischen Rest. Diese Verbindungen können als neuartige Zwischenprodukte zur Synthese phosphororganischer Substanzen verwendet werden. N-Phosphonigformyl-aminosäuren der Formel II besitzen antivirale Eigenschaften. Formeln I und II



II

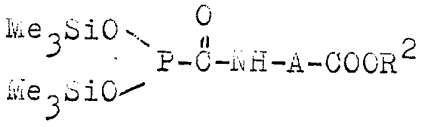


I

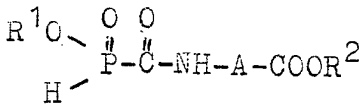
ISSN 0433-6461

Erfindungsanspruch:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigformyl-aminosäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I und II



I



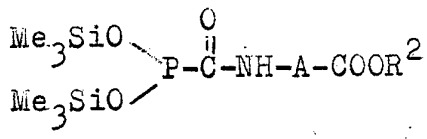
II

in denen
R^1 Trimethylsilyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest
R^2 Alkyl von C_1 bis C_4, Wasserstoff oder ein Alkalimetall
A verzweigte oder unverzweigte, substituierte bzw. unsubstituierte Alkylen von C_1 bis C_9, Cycloalkylen oder heterocyclischen Rest bedeuten, **gekennzeichnet dadurch,** daß Bis-(trimethylsilyl)hydrophosphit mit Isocyanatocarbonsäureestern unter Schutzgas zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden, die durch partielle oder vollständige alkalische Solvolyse in Verbindungen der Formel II überführt werden.

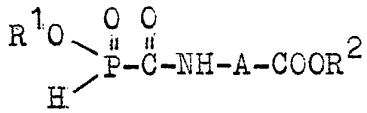
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß Bis-trimethylsilyl-hypophosphit mit Isocyanatocarbonsäureestern unter Schutzgas in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Diethylether oder Benzen, umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigformyl-aminosäuren der allgemeinen Formel I und II



I



II

in denen
R^1 Trimethylsilyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium oder substituierten Ammoniumrest
R^2 Alkyl von C_1 bis C_4, Wasserstoff oder ein Alkalimetall
A verzweigte oder unverzweigte, substituierte bzw. unsubstituierte Alkylen von C_1 bis C_9, Cycloalkylen oder heterocyclischen Rest bedeuten.

Diese Verbindungen können als neuartige Zwischenprodukte zur Synthese phosphororganischer Substanzen verwendet werden. N-Phosphonigformyl-aminosäuren der Formel II besitzen antivirale Eigenschaften.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

N-Phosphonigformyl-aminosäuren der allgemeinen Formel I und II sind bisher nicht bekannt. Die naheliegende Umsetzung von Phosphonigameisensäureestern (DDR WP 219199) mit Aminosäureestern führt nicht zu einheitlichen Produkten.

Ziel der Erfindung

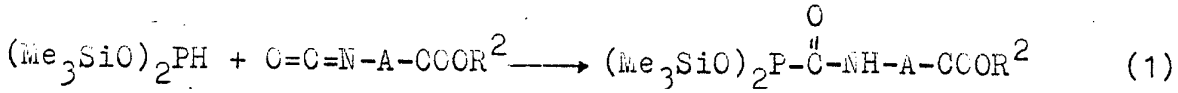
Das Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und II in wenigen Reaktionsschritten und nahezu quantitativen Ausbeuten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen unter Verwendung stabiler Ausgangs- bzw. Zwischenprodukte.

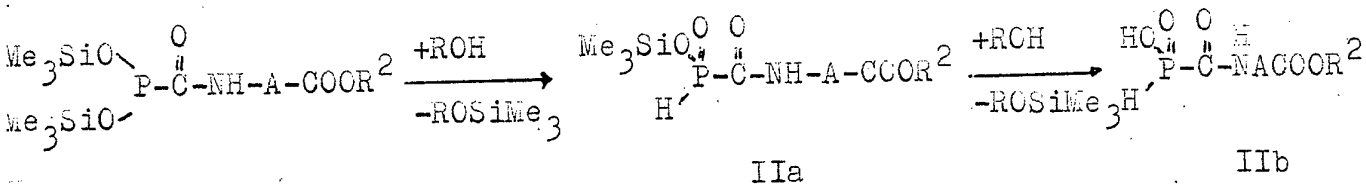
Es wurde gefunden, daß Bis-trimethylsilyl-hydrophosphit mit Isocyanato-carbonsäureestern unter einer Schutzgasatmosphäre überraschenderweise annähernd quantitativ zu N-[Bis-(trimethylsilyl)phosphonigformyl]aminosäureestern der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, die durch partielle oder vollständige alkalische Solvolyse in Verbindungen der Formel II überführbar sind.

Die Reaktion gemäß Gleichung (1) verläuft unter milden Bedingungen in einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre. Es ist unbedingt notwendig, Sauerstoff, Wasser oder andere protonenaktive Stoffe auszuschließen.



(1)

Die Umsetzungen können ohne Lösungs- oder Verdünnungsmittel durchgeführt werden. Es ist jedoch zweckmäßig zur Vermeidung von Nebenreaktionen und zur besseren Handhabung des extrem sauerstoffempfindlichen Bis-trimethylsilyl-hypophosphits aprotische Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether oder Benzen, zu verwenden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum werden die Verbindungen I in hoher Reinheit erhalten.
N-[Bis-(trimethylsilyl)phosphonigformyl]-aminosäureester (I) lassen sich durch Solvolyse mit Alkohol oder Wasser, gemäß Gleichung (2), in die Monosilylester (II a) oder die freien Phosphonigsäuren (II b) oder in Gegenwart geeigneter Basen, wie beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalialkoholate oder Amine in die entsprechenden Salze der Verbindungen (II) überführen.



IIa IIb

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1
N-[Bis-(trimethylsilyl)phosphonigformyl]glycinethylester
Zu 21 g (0,1 Mol) Bis-(trimethylsilyl)hydrophosphit, gelöst in 20 ml Diethylether, tropft man unter Argonatmosphäre 12,9 g (0,1 Mol) Isocyanato-essigsäureethylester in der Weise, daß die Reaktionstemperatur 35 °C nicht überschreitet. Nachfolgend wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.
Es entsteht die praktisch analysenreine Titelverbindung in annähernd quantitativer Ausbeute.
32 g 94,4% d. Th. $(Me_3SiO)_2P–C(O)–NH–CH_2–COOEt$ MG 339,49 ^{31}P–NMR 118,1 ppm (s)

Beispiel 2
N-[Bis-(trimethylsilyl)phosponigformyl]–β–alaninethylester
21 g (0,1 Mol) Bis-trimethylsilyl-hypophosphit, gelöst in 20 ml Benzen, werden langsam mit 14,3 g (0,1 Mol) Isocyanato-propionsäureethylester versetzt. Die Temperatur soll dabei 40 °C nicht übersteigen. Anschließend rührt man eine Stunde bei Raumtemperatur und ertfernt nachfolgend das Lösungsmittel im Vakuum.
Ausbeute: 33,6 g 95% d. Th.
$(Me_3SiO)_2P–C(O)–NH–CH_2–CH_2–COOEt$ Mg 353,51 ^{31}P-NMr 118,2 ppm

Beispiel 3 bis 9
Analog Beispiel 1 oder 2 werden aus 0,1 Mol Bis-trimethylsilyl-hypophosphit und 0,1 Mol des entsprechenden Isocyanato-carbonsäureesters folgende N-[Bis-(trimethylsilyl)phosphonigformyl]aminosäureester in Ausbeuten von 94% bis 97% erhalten.

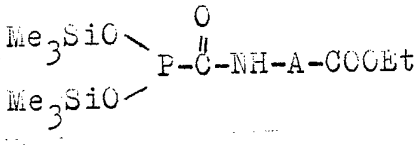
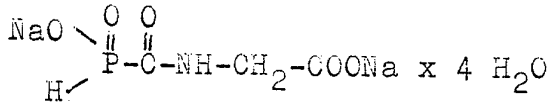


Tabelle 1: N-[Bis(trimethylsilyl)phosphonigformyl]aminosäureethylester

Bsp.	A	Summenformel	Mol.-Gew.	^{31}P-NMR ppm
3	$–CH–CH_3$	$C_{12}H_{28}O_5Si_2NP$	353,51	118,4
4	$–CH–CH_2CH_2CH_3$	$C_{14}H_{32}O_5Si_2NP$	381,57	117,7
5	$–CH–CH_2–CH_2–COOEt$	$C_{16}H_{34}O_7Si_2NP$	439,60	118,9
6	$–CH–CH_2$	$C_{18}H_{32}O_5Si_2NP$	429,61	123,2
7	$–(CH_2)_5–$	$C_{15}H_{34}O_5Si_2NP$	395,59	120,0
8	$–CH–CH_2–COOEt$	$C_{15}H_{32}O_7Si_2NP$	425,58	123,2
9	$–CH–CH_2–CH_2–S–CH_3$	$C_{14}H_{32}O_5Si_2NP$	413,63	127,5

Beispiel 10
N-(Phosphonigformyl)-glycin-dinatriumsalz-Tetrahydrat
zu 21 g (0,1 Mol) Bis(trimethylsilyl)-hypophosphit, gelöst in 20 ml Diethylether, werden unter Argon 12,9 g (0,1 Mol) Isocyanatoessigsäureethylester getropft, so daß die Reaktionstemperatur 30 °C nicht überschreitet. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird noch eine weitere Stunde gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der resultierende N-[Bis(trimethylsilyl)phosphonigformyl]glycinethylester wird ohne weitere Reinigung in eine auf −5 °C gekühlte Natronlauge, bereitet aus 8 g NaOH und 25 ml Wasser getropft. Anschließend wird im Vakuum von leichtflüchtigen Bestandteilen befreit und der anfallende weiße, kristalline Feststoff getrocknet.
Ausbeute: 28,0 g $C_3H_4O_5Na_2NP \times 4H_2O$ MG 283,08

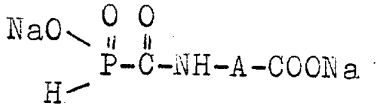


^{13}P-NMR 5,3 ppm (d, J_{P-H} 548 Hz)

Analysen %	C	H	N	P
ber.	12,72	4,27	4,94	10,94
gef.	12,61	4,39	4,78	10,69

Beispiel 11 bis 18

Analog Beispiel 10 werden nach Hydrolyse mit jeweils der äquivalenten Menge Natronlauge folgende N-(Phosphonigformyl)aminosäurenatriumsalze erhalten, die als Tetra- bzw. Hexahydrate annähernd quantitativ anfallen.



Bsp.	A	Summenf.	Mol.-Gew.	ppm	J_{P-H} Hz
11	$-CH_2-CH_2-$	$C_4H_6O_5NNa_2P \times 4\,H_2O$	303,06	5,1	554
12	$-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_3$	$C_4H_6O_5NNa_2P \times 4\,H_2O$	303,06	5,8	546
13	$-\underset{\displaystyle CH_2-CH_2-CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_2-CH_2-CH_3$	$C_6H_{10}O_5NNa_2P \times 4\,H_2O$	331,12	5,8	546
14	$-\underset{\displaystyle CH_2-CH_2-COONa}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_2-CH_2COONa$	$C_6H_7O_7NNa_3P \times 6\,H_2O$	413,15	7,2	524
15	$-\underset{\displaystyle CH_2-}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_2-$	$C_{10}H_{10}O_5NNa_2P \times 4\,H_2O$	373,2	5,1	542
16	$-(CH_2)_5-$	$C_7H_{12}O_5NNa_2P \times 4\,H_2O$	339,18	5,7	554
17	$-\underset{\displaystyle CH_2-COONa}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_2-COONa$	$C_5H_5O_7NNa_3P \times 6\,H_2O$	399,94	5,8	546
18	$-\underset{\displaystyle CH_2-CH_2-S-CH_3}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-CH_2-CH_2-S-CH_3$	$C_6H_{10}O_5NSNa_2P \times 4\,H_2O$	363,18	5,8	542