

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 149609 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 3378/77

(51) Int.Cl.⁴: C 07 F 9/38

(22) Indleveringsdag: 26 jul 1977

(41) Alm. tilgængelig: 28 jan 1978

(44) Fremlagt: 11 aug 1986

(86) International ansøgning nr.: --

(30) Prioritet: 27 jul 1976 GB 31339/76 11 okt 1976 GB 42222/76 20 jun 1977 GB 25700/77

(71) Ansøger: *FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD., Osaka, JP.

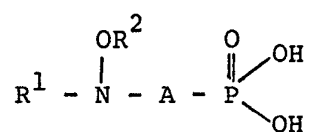
(72) Opfinder: Yoshio *Kuroda; JP, Masakuni *Okuhara; JP, Elko *Iguchi; JP, Hatsuo *Aoki; JP, Hiroshi *Imanaka; JP, Takashi *Kamiya; JP, Masashi *Hashimoto; JP, Keiji *Hemmi; JP, Hidekazu *Takeno; JP.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af hydroxyamino-alkan- eller alkenphosphonsyrederivater eller estere eller salte deraf

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte hydroxyaminoalkan- eller -alken-phosphonsyrederivater eller estere eller salte deraf, hvilke forbindelser har antimikrobiel virkning mod forskellige patogene mikroorganismer. Med de omhandlede forbindelser kan der fremstilles farmaceutiske præparater, hvilke præparater kan anvendes til terapeutisk behandling af infektionssygdomme hos mennesker og dyr.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles hydroxyaminoalkan- eller -alken-phosphonsyrederivater med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner hydrogen eller acyl, der er valgt blandt C_{1-6} -alkanoyl, som kan være substitueret med ét eller flere halogenatomer eller med hydroxy, C_{3-6} -alkenoyl, aroyl, thienyl- C_{1-6} -alkanoyl og arylglyoxyloyl, R^2 betegner hydrogen eller aroyl, og A betegner alkylen med 2 - 6 carbonatomer, alkenylen med 2 - 6 carbonatomer eller hydroxyalkylen med 2 - 6 carbonatomer, eller estere eller salte deraf, idet fremgangsmåden er ejendommelig ved, at

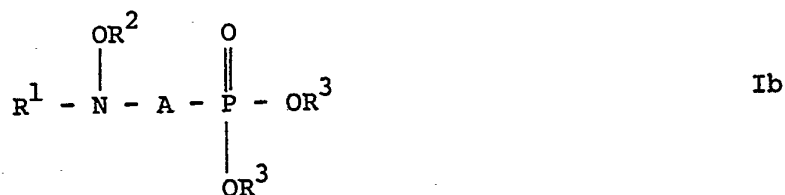
a) en forbindelse med den almene formel V



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med en forbindelse med den almene formel IV

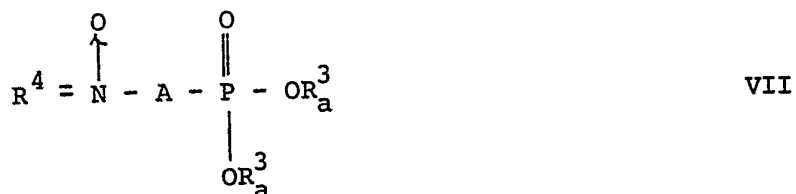


hvor R^3 betegner hydrogen eller en carbonhydridrest, A har den ovenfor anførte betydning, og X^2 betegner en syrerest, eller et salt deraf til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ib

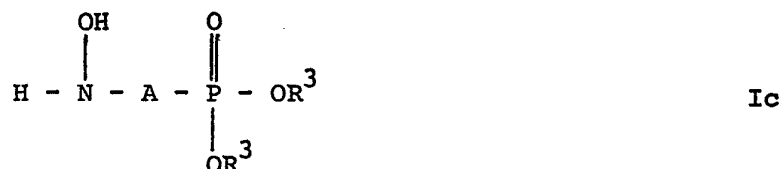


hvor R^1 , R^2 , R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

b) en forbindelse med den almene formel VII

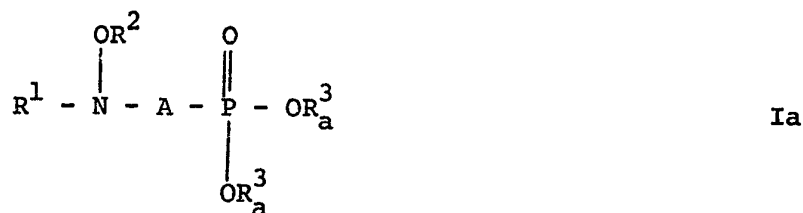


hvor A har den ovenfor anførte betydning, og R_a^3 betegner en carbonhydridrest, og R^4 betegner alkyliden, hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ic

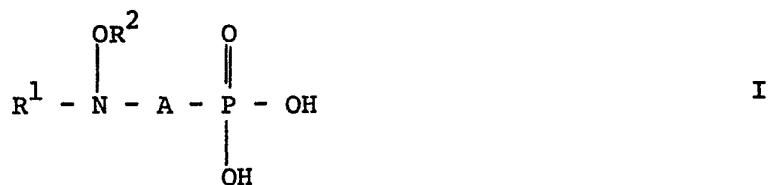


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

c) en forbindelse med den almene formel Ia

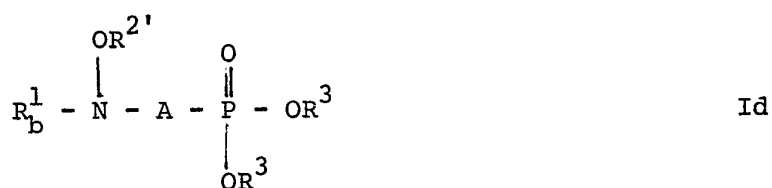


hvor R^1 , R^2 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et syreadditionssalt deraf, eventuelt efter omdannelse til en silylester, hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med den almene formel I

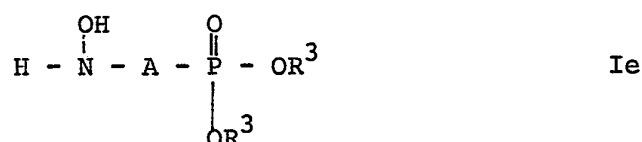


hvor R^1 , R^2 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

d) en forbindelse med den almene formel Id

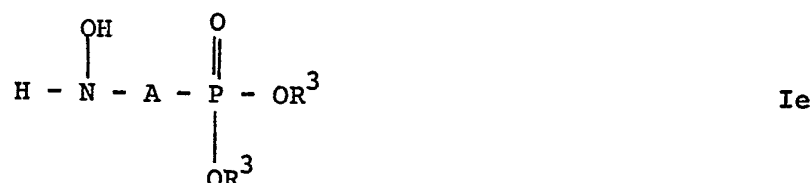


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, R_b^1 betegner aren-sulfonyl eller C_{2-6} -alkoxycarbonyl, og $R^{2'}$ betegner hydrogen, C_{2-6} -alkoxycarbonyl eller benzyl, der eventuelt bærer C_{1-6} -alkoxy, eller et salt deraf hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse med den almene formel Ie

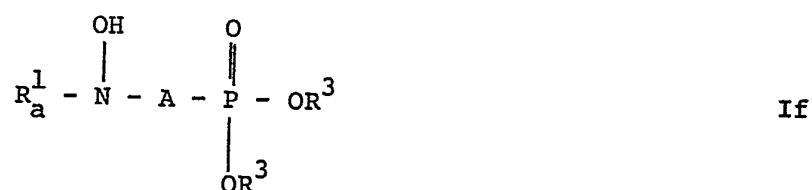


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

e) en forbindelse med den almene formel Ie



hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med et acyleringsmiddel med formlen $R_a^1\text{-OH}$, hvor R_a^1 betegner acyl som defineret for R^1 , eller et reaktivt derivat deraf til dannelsen af en forbindelse med den almene formel If

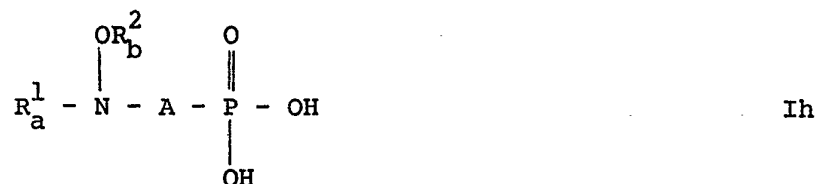


hvor R_a^1 , R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

f) en forbindelse med den almene formel Ig



hvor R_a^1 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med et acyleringsmiddel med formelen R_b^2-OH , hvor R_b^2 betegner aroyl, eller et reaktivt derivat deraf til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ih

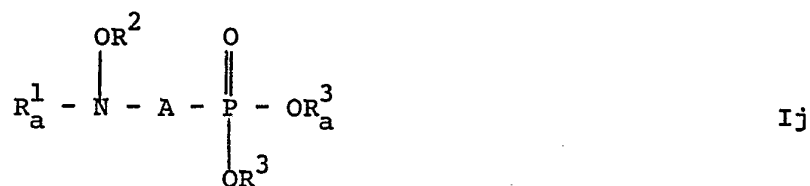


hvor R_a^1 , R_b^2 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

g) en forbindelse med den almene formel Ii



hvor R_a^1 , R^2 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf eller et reaktivt derivat deraf ved phosphonogruppen omsættes med et esterificeringsmiddel til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ij



hvor R_a^1 , R^2 , R^3 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf.

De ovenfor angivne udtryk er defineret og eksemplificeret nedenfor.

Når R^1 er acyl, der er valgt blandt de ovenfor definerede grupper, er R^1 :

C_{1-6} -alkanoyl (f.eks. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl og pivaloyl), der kan være substitueret med ét eller flere halogenatomer eller med hydroxy,
 C_{3-6} -alkenoyl (f.eks. acryloyl, methacryloyl og crotonoyl),
 thienyl- C_{1-6} -alkanoyl,
 aroyl (f.eks. benzoyl, toluoyl, xyloyl, naphthoyl og phthaloyl) eller
 arylglyoxyloyl (f.eks. phenylglyoxyloyl).

Foretrukne acylgrupper R^1 er formyl og acetyl.

Når R^2 er aroyl, er denne gruppe som angivet i forbindelse med R^1 .

R^2 er fortrinsvis hydrogen.

Alkylengrupper A omfatter ligekædede og forgrenede alkylengrupper med 2 - 6 carbonatomer, hvilke grupper også kan repræsenteres ved den almene formel $-(C_nH_{2n})-$, hvor n betegner et helt tal fra 2 til 6, f.eks. ethylen, trimethylen, methylethylen, tetramethylen, 1-methyltrimethylen, 2-ethylethylen, pentamethylen, 2-methyltetramethylen, isopropylethylen og hexamethylen. Der foretrækkes især alkylengrupper med højst 4 carbonatomer, og navnlig alkylengrupper med 3 carbonatomer (f.eks. trimethylen).

Alkenylengrupper A omfatter ligekædede og forgrenede alkenylengrupper med 2 - 6 carbonatomer, hvilke grupper også kan repræsenteres ved den almene formel $-(C_nH_{2n-2})-$, hvor n er et helt tal fra 2 til 6, f.eks. vinylen, propenylen (f.eks. 1-propenylen eller 2-propenylen), 1-methylpropenylen, 2-methylpropenylen, butenylen, 2-ethylpropenylen, pentenylen og hexenylen. Der foretrækkes alkenylen med højst 5 carbonatomer, navnlig med 3 carbonatomer (f.eks. 1-propenylen).

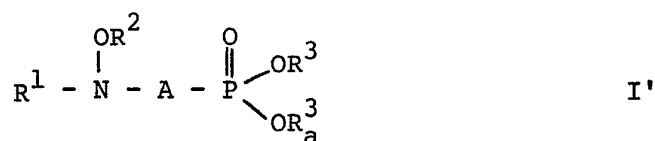
Hydroxy-alkylengrupper A omfatter ligekædede og forgrenede alkylengrupper med 2 - 6 carbonatomer, hvori et vilkårligt carbon-

atom er substitueret med en hydroxygruppe, og sådanne hydroxyalkylengrupper kan også repræsenteres ved den almene formel $-(C_nH_{2n-1})(OH)-$, hvor n betegner et helt tal fra 2 til 6. Egnede eksempler på sådanne hydroxyalkylengrupper er hydroxyethylen (f.eks. 1-hydroxyethylen og 2-hydroxyethylen), hydroxytrimethylen (f.eks. 1-hydroxytrimethylen, 2-hydroxytrimethylen og 3-hydroxytrimethylen), hydroxytetramethylen (f.eks. 2-hydroxytetramethylen), 2-hydroxy-2-methyltrimethylen, hydroxypentamethylen (f.eks. 2-hydroxypentamethylen) og hydroxyhexamethylen (f.eks. 2-hydroxyhexamethylen). Af sådanne hydroxyalkylengrupper er de foretrukne hydroxyalkylengrupper sådanne, som indeholder højst 4 carbonatomer, og der foretrækkes især en gruppe indeholdende 3 carbonatomer (f.eks. 2-hydroxytrimethylen).

A er fortrinsvis trimethylen eller trans-1-propenylen.

Estere ved phosphonogruppen i forbindelserne med formlen I kan være mono- eller diestere, og foretrukne eksempler på sådanne estere er C_{1-6} -alkylestere (f.eks. methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl- og hexylestere), ar- C_{1-6} -alkylestere (f.eks. benzyl-, phenylethyl-, benzhydryl- og tritylestere) og arylestere (f.eks. phenyl-, tolyl- og naphthylestere).

I denne forbindelse skal bemærkes, at esterne ved phosphonogruppen i de omhandlede forbindelser med formlen I bekvemt kan repræsenteres ved den nedenstående almene formel I'



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R_a^3 har den ovenfor anførte betydning.

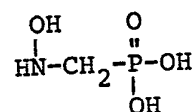
Egnede eksempler på salte af forbindelserne med formlen I og esterne deraf er syreadditionssalte med organiske eller uorganiske syrer (f.eks. hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, nitrat, methansulfonat, p-toluensulfonat, acetat, lactat, citrat, maleat, fumarat, c-xalat, tartrat og benzoat), salte med en organisk eller uorganisk base (f.eks. natrium-, kalium-, calcium-, aluminium-, ammonium-, magnesium-,

triethylamin-, ethanolamin-, dicyclohexylamin-, ethylendiamin- og N,N'-dibenzylethylendiaminsalt) og salte med en aminosyre (f.eks. argininsalt, asparaginsyresalt og glutaminsyresalt).

Forbindelser med formlen I kan omfatte geometriske isomere (dvs. cis- og trans-isomere og syn- og anti-isomere) og optiske isomere (d- og l-isomere eller blandinger deraf), alt afhængigt af deres kemiske struktur.

Foretrukne varianter af fremgangsmåden ifølge opfindelsen går ud på, at der fremstilles forbindelser med formlen I, hvor R^1 betegner formyl, R^2 betegner hydrogen, og A betegner trimethylen, eller salte deraf; hvor R^1 er acetyl, R^2 er hydrogen, og A er trimethylen; eller hvor R^1 er formyl, R^2 er hydrogen, og A er trans-1-propenyl.

I britisk patentskrift nr. 1.023.785 er beskrevet aminoalkylenphosphorsyrer og salte deraf, og den forbindelse, der kunne siges at ligge nærværende ansøgnings formel I nærmest, ville være en forbindelse med formlen



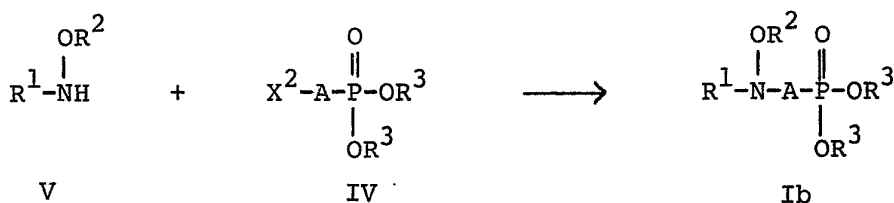
De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig strukturelt fra denne forbindelse, som i øvrigt ikke er specifikt angivet i det britiske patentskrift, idet forbindelserne I har længere alkylenkædelængde. Desuden anvendes de kendte forbindelser som vandskyende midler, tekstilblødgøringsmidler eller complexdannere (jfr. linje 50-56 i højre kolonne på side 1 i det britiske patentskrift), hvad der er helt forskelligt fra den anvendelse, der skal gøres af de forbindelser, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse (nemlig som antimikrobielle midler).

Nedenfor forklares fremgangsmådevarianterne:

I. Fremgangsmåder til opbygning af skeletstrukturen.

1) Dannelse af C-N-binding ifølge fremgangsmådevariant a):

Reaktionen i denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående skema:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , X^2 og A har den ovenfor anførte betydning.

Foretrukne eksempler på syreresten X^2 i forbindelsen med formelen IV er halogen (f.eks. chlor, brom eller iod), alkansulfonyloxy (f.eks. mesyloxy eller ethansulfonyloxy) og arensulfonyloxy (f.eks. benzensulfonyloxy eller tosyloxy).

En carbonhydridrest R^3 kan f.eks. være alkyl, ar- C_{1-6} -alkyl eller aryl, især alkyl.

Foretrukne eksempler på de grupper, som er defineret for R^1 , R^2 , R^3 og A, er de samme som angivet ovenfor.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formelen Ib eller et salt deraf fremstilles ved at omsætte forbindelsen med formelen IV eller et salt deraf med en forbindelse med formelen V eller et salt deraf. Egnede eksempler på salte af forbindelserne med formlerne Ib, IV og V er de samme som illustreret i forbindelse med forklaringen til salte af forbindelsen med formelen I.

Udgangsforbindelserne med formelen IV og udgangsforbindelserne med formelen V omfatter kendte og hidtil ukendte forbindelser. Frem-

stilling af udgangsforbindelserne med formlerne IV og V beskrives nedenfor under det afsnit, der omhandler fremstilling af udgangsforbindelser.

Reaktionen mellem forbindelserne V og IV udføres almindeligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel, f.eks. methanol, ethanol, propanol, benzen, toluen, pyridin, dimethylsulfoxid eller N,N-dimethylformamid. Der er ingen begrænsning med hensyn til reaktionstemperaturen, men reaktionen kan fortrinsvis udføres ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base, f.eks. alkalimetal (f.eks. natrium), jordalkalimetal (f.eks. calcium), alkalimetalhydrid (f.eks. natriumhydrid), alkalimetalalkoxid (f.eks. natriumethoxid), alkalimetalhydroxid (f.eks. natriumhydroxid), alkalimetalhydrogencarbonat (f.eks. natriumhydrogencarbonat), trialkylamin (f.eks. triethylamin) eller en diazabicycloforbindelse (f.eks. 1,5-diazabicyclo[3,4,0]nonen-5 eller 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5).

Når der ved denne reaktion anvendes en udgangsforbindelse med formlen IV, hvor A er en hydroxyalkylengruppe, foretrækkes det at udføre reaktionen ved beskyttelse af denne hydroxygruppe med en let fjernelig gruppe, f.eks. tetrahydropyranyl. I et sådant tilfælde kan forbindelsen med formlen Ib fås med en beskyttet hydroxygruppe på alkylengruppen. En sådan beskyttende gruppe kan let hydrolyseres på sædvanlig måde som beskrevet nedenfor i udførelseseksemplerne.

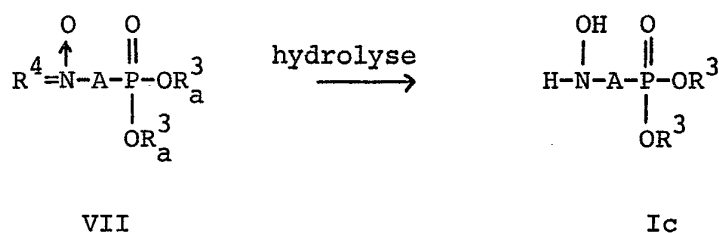
Optimale reaktionsbetingelser kan udvælges ud fra de ovenfor beskrevne reaktionsbetingelser, alt afhængigt af arten af udgangsforbindelsen, opløsningsmidlet og/eller den anvendte base.

Forbindelsen med formlen Ib eller saltet deraf kan isoleres og ren-

ses på sædvanlig måde, f.eks. ved inddampning, ekstraktion, chromatografi, saltdannelse og krystallisation, eller som beskrevet nedenfor i forbindelse med rensning og isolering efter fremgangsmåde I(2).

2) Dannelse af hydroxyaminofunktionen ifølge fremgangsmådevariant b):

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R^3 , R_a^3 , R^4 og A har den ovenfor anførte betydning.

Alkyliden som substituenten R^4 i udgangsforbindelsen med formlen VII kan være methyliden, ethylden, propylden, isopropylden, butylden, isobutylden, pentylden, hexylden, heptylden, octylden, nonylden eller decylden.

Foretrukne eksempler på de grupper, der er symboliseret ved R^3 og A, er de samme som illustreret ovenfor, og foretrukne grupper R_a^3 er som foretrukne carbonhydridrester R^3 .

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen Ic fremstilles ved at underkaste forbindelsen med formlen VII hydrolyse.

Udgangsforbindelsen med formlen VII er hidtil ukendt og kan f.eks. fremstilles ved omsætning af en alkanal- eller alkanon-oxim med forbindelsen med formlen IV, hvor R^3 er en carbonhydridrest som eksemplificeret ovenfor for fremgangsmåden I(1). Den detaljerede fremgangsmåde til fremstilling af udgangsforbindelsen med formlen VII refereres i det afsnit, der omhandler fremstilling af udgangsforbindelser.

Hydrolysen udføres på sædvanlig måde og fortrinsvis i nærværelse af en syre. Foretrukne eksempler på syren er uorganiske syrer såsom saltsyre, hydrogenbromid og svovlsyre og organiske syrer såsom myresyre og trifluoreddikesyre.

Hydrolysen udføres sædvanligvis i et hvilket som helst opløsningsmiddel, som ikke har ugunstig indflydelse på reaktionen, f.eks. vand, methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller eddikesyre, fortrinsvis ved stuetemperatur eller under opvarmning.

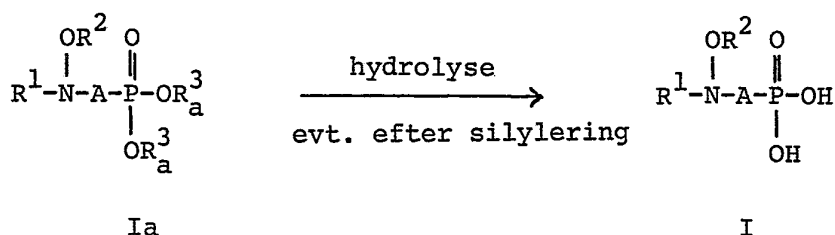
Ved denne fremgangsmåde kan estergruppen (dvs. $-OR_a^3$, hvor R_a^3 betegner carbonhydridresten) ved phosphonogruppen i forbindelsen med formelen VII lejlighedsvis hydrolyseres til dannelse af phosphonsyreforbindelsen med formlen Ic, hvor R^3 er hydrogen, sammen med den hydrolytiske spaltning af C=N-bindingen.

Forbindelsen med formlen Ic kan isoleres og renses på sædvanlig måde og kan også omdannes til et syreadditionssalt med en organisk eller uorganisk syre, f.eks. formiatet, acetatet, trifluoracetatet, p-toluensulfonatet, hydrochloridet, hydrobromidet og sulfatet, og i det tilfælde, hvor forbindelsen med formlen Ic fremstilles som en fri phosphonsyre, kan den også omdannes med en organisk eller uorganisk base, f.eks. til natriumsaltet, kaliumsaltet, calciumsaltet, triethylaminsaltet eller ethanolaminsaltet.

II. Fremgangsmåde til omdannelse af funktionelle grupper.

1) Hydrolyse (I) ifølge fremgangsmådevariant c):

Denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R^1 , R^2 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning.

Foretrukne eksempler på de grupper, som er defineret ved R^1 , R^2 , R_a^3 og A, er de samme som angivet ovenfor.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen I fremstilles ved at hydrolysere forbindelsen med formlen Ia eller syreadditionssaltet deraf. Egnede eksempler på syreadditionssalte er de samme som illustreret ovenfor i forbindelse med forklaringen til salte af forbindelsen med formlen I.

Metoden omfatter direkte hydrolyse ved sædvanlige metoder såsom hydrolyse i nærværelse af en organisk eller uorganisk syre og en kombinationsmetode omfattende omdannelse af en ester med formlen Ia til en silylester og påfølgende hydrolyse af silylesteren.

Hydrolysen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk syre, f.eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, trifluoreddikesyre eller myresyre.

Hydrolysen udføres normalt i et sædvanligt opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller eddikesyre og fortrinsvis ved stuetemperatur eller under opvarmning.

I det tilfælde, hvor esteren med formlen Ia er en C_{1-6} -alkylester eller ar- C_{1-6} -alkylesteren, kan forbindelsen med formlen I som nævnt også fremstilles ved at omdanne denne alkylester eller aralkylester til en silylester ved omsætning af forbindelsen med formlen Ia og en silylforbindelse som første trin og påfølgende hydrolyse af den resulterende silylester som andet trin.

Den silylforbindelse, som skal anvendes i første trin i den kombinerede metode, kan f.eks. være trialkylhalogensilan, dialkyldihalogensilan, alkyltrihalogensilan, dialkylarylhalogensilan, triarylhalogensilan, dialkylaralkylhalogensilan, dialkoxydihalogensilan eller trialkoxyhalogensilan.

Omsætningen mellem forbindelsen med formlen Ia og silylforbindelsen udføres sædvanligvis i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel under vandfrie betingelser. Foretrukne opløsningsmidler kan f.eks. være tetrahydrofuran, dioxan, benzen, pyridin, chloroform, dichlormethan, N,N-dimethylformamid eller dimethylsulfoxid.

Der er ingen begrænsning med hensyn til reaktionstemperaturen ved omsætningen af forbindelsen med formlen Ia med en silylforbindelse, og denne reaktion kan udføres under afkøling eller under opvarmning.

Silylforbindelsen anvendes fortrinsvis i en mængde på 2 eller flere molækvivalenter for hvert mol af forbindelsen med formelen Ia.

Den påfølgende hydrolyse kan udføres på lignende måde som beskrevet ovenfor i forbindelse med den direkte hydrolysemetode ved denne fremgangsmåde og udføres fortrinsvis ved at behandle reaktionsblandingen, uden nogen isolering af det resulterende produkt, direkte med vand.

Ved denne fremgangsmåde kan acylgruppen (-grupperne) som defineret for R^1 og/eller R^2 eventuelt fjernes, hvorved de omdannes til hydrogen, samtidig med hydrolysen af phosphorsyreesterbindingerne.

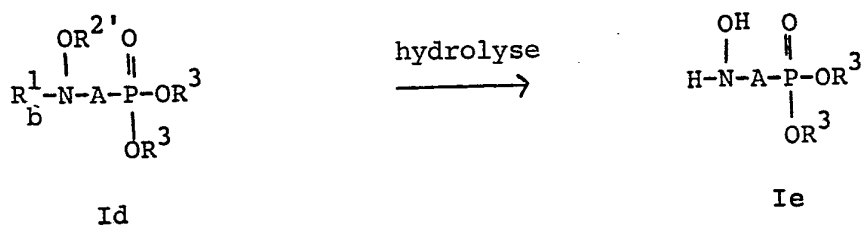
Når der ved denne reaktion som udgangsforbindelse med formelen Ia anvendes en sådan, hvor A er en hydroxyalkylengruppe, i hvilken hydroxygruppen er beskyttet med en let fraspaltelig beskyttelsesgruppe, f.eks. pyranyl, vil en sådan beskyttende gruppe sædvanligvis fjernes ved hydrolysen ved denne fremgangsmåde, hvorved der fås en forbindelse med formelen I, hvor A er en hydroxyalkylengruppe.

Forbindelsen med formelen I kan isoleres og renses på sædvanlig måde i den frie form eller i form af et salt med en organisk eller uorganisk syre, f.eks. p-toluensulfonatet, hydrochloridet, hydrobromidet eller sulfonatet, eller af et salt med en organisk eller uorganisk base, f.eks. natriumsaltet, kaliumsaltet, calciumsaltet eller triethylaminsaltet.

Et salt af forbindelsen med formelen I kan også, om nødvendigt, omdannes til et andet salt og omvendt omdannes til den frie form på sædvanlig måde.

2) Hydrolyse (II) ifølge fremgangsmådevariant d):

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_D^1 , $R^{2'}$, R^3 og A har den ovenfor anførte betydning.

Arensulfonylgrupper R_D^1 er f.eks. benzensulfonyl, tosyl eller naphthalensulfonyl.

Når R_D^1 og $R^{2'}$ betegner C_{2-6} -alkoxycarbonyl, er sådanne grupper methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy- eller isobutoxycarbonyl. Når $R^{2'}$ betegner benzyl, der kan være substitueret med C_{1-6} -alkoxy, er substituenten f.eks. methoxy, ethoxy eller propoxy.

Foretrukne eksempler på grupper R^3 og A i forbindelsen med formelen Id er de samme som illustreret ovenfor. Forbindelsen med formelen Id kan også anvendes i form af et salt, og egnede eksempler på salte af forbindelsen med formelen Id er de samme som illustreret i forbindelse med salte af forbindelsen med formelen I.

Hydrolysen udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller eddikesyre og fortrinsvis ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Hydrolysen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk syre, f.eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, trifluoreddikesyre eller myresyre, eller en organisk eller uorganisk base såsom alkalimetahydroxid (f.eks. lithiumhydroxid, natriumhydroxid eller kaliumhydroxid), alkalimetalkoxid (f.eks. lithiummethoxid, natriumethoxid eller kalium-tert.butoxid) eller et kvaternært ammoniumsalt (f.eks. tetramethylammoniumhydroxid, tetraethylammoniumhydroxid eller dimethyldibenzylammoniumhydroxid).

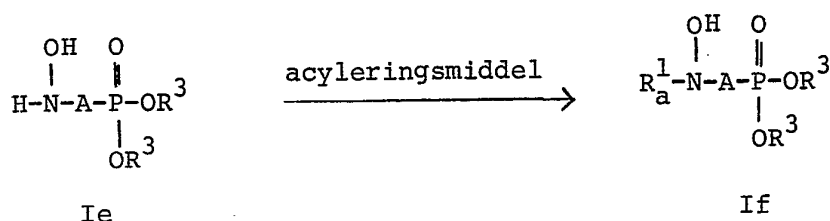
Ved denne fremgangsmåde kan én eller to af estergrupperne ved phosphonogruppen (dvs. $-OR^3$, hvor R^3 betegner en carbonhydridrest) eventuelt undergå hydrolyse til omdannelse til en hydroxygruppe (dvs. $-OR^3$, hvor R^3 er hydrogen).

Forbindelsen med formelen Ie kan isoleres og renses på sædvanlig måde i den frie form eller i form af et salt med en organisk eller uorganisk syre, f.eks. som p-toluensulfonat, hydrochlorid, hydrobromid eller sulfat, eller som salt med en organisk eller uorganisk base, f.eks. som natriumsalt, kaliumsalt, calciumsalt eller triethylaminsalt.

Et salt af forbindelsen med formlen Ie kan også, om ønsket, omdannes til et andet salt og omvendt omdannes til den frie form på sædvanlig måde.

3) N-Acylering ifølge fremgangsmådevariant e):

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_a^1 , R^3 og A har den ovenfor anførte betydning.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen If eller et salt deraf fremstilles ved omsætning af udgangsforbindelsen med formlen Ie eller et salt deraf med et acyleringsmiddel. Egnede eksempler på salte af forbindelserne med formlen If og Ie er de samme som illustreret i forbindelse med salte af forbindelsen med formlen I.

Foretrukne eksempler på grupperne R^3 og A i forbindelsen med formlen Ie er de samme som illustreret ovenfor.

Det acyleringsmiddel, som skal anvendes ved fremgangsmåde e), kan f.eks. være en fri organisk syre (R_a^1-OH , hvor R_a^1 er acyl som defineret for R^1).

Egnede eksempler på disse organiske syrer er organiske syrer indeholdende acylgrupper som eksemplificeret ovenfor i forbindelse med beskrivelsen af egnede eksempler på acylgrupper R^1 i forbindelsen med formlen I.

Den organiske syre som acyleringsmiddel kan også anvendes i form af en aktiveret organisk syre, dvs. som et reaktivt derivat af syren. Som sådanne reaktive derivater af de organiske syrer kan nævnes syrehalogenider, syreazider, syreanhydrider, aktiverede amider og aktiverede estere.

Foretrukne eksempler på sådanne reaktive derivater er f.eks.:

Syrehalogenider (f.eks. syrechlorider og syrebromider);
syreazider;
syreanhydrider, herunder blandede syreanhydrider med en syre såsom dialkylphosphorsyreester, phenylphosphorsyreester; diphenylphosphorsyreester, dibenzylphosphorsyreester, phosphorsyrehalogenid, dialkylphosphorsyrtingester, svovlsyrting, thiosvovlsyre, svovlsyre, monoalkylkulsyreester, alifatisk carboxylsyre (f.eks. eddikesyre, pivalinsyre, pentansyre, isopentansyre, 2-ethylsmørsyre eller trichloreddikesyre), aromatisk carboxylsyre (f.eks. benzoesyre) og symmetriske syreanhydrider;
aktiverede amider med pyrazol, imidazol, 4-substitueret imidazol, dimethylpyrazol, triazol eller tetrazol; og
aktiverede estere såsom methylthioester, phenylthioester, p-nitrophenylthioester, p-cresylthioester, carboxymethylthioester, pyranylester, pyridylester, piperidylester, 8-quinolylthioester eller estere med N,N-dimethylhydroxylamin, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-hydroxysuccinimid, N-hydroxyphthalimid eller 1-hydroxy-6-chlorbenzotriazol.

De ovenfor anførte reaktive derivater udvælges alt afhængigt af arten af den syre, som skal anvendes.

Hvis der ved reaktionen anvendes en fri syre som acyleringsmiddel, kan acyleringsreaktionen fortrinsvis udføres i nærværelse af et kondensationsmiddel, f.eks. en carbodiimidforbindelse (f.eks. N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-diethylcarbodiimid, N,N'-diisopropylcarbodiimid eller N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, N,N'-carbonyldi(2-methylimidazol), penta-methylenketen-N-cyclohexylimin, diphenylketen-N-cyclohexylimin, alkoxyacetylen, 1-alkoxy-1-chlorethylen, trialkylphosphit, ethylpolyphosphat, isopropylpolyphosphat, phosphoroxychlorid eller phosphortrichlorid, thionylchlorid, oxalylchlorid, 2-ethyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalt, 2-ethyl-5-(m-sulfo-phenyl)isoxazoliumhydroxid, (chlormethylen)dimethylammoniumchlorid, 2,2,4,4,6,6-hexachlor-1,3,5,2,4,6,-triazatriphosphorin, 1-benzen-sulfonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, p-toluensulfonylchlorid, iso-

propoxybenzensulfoxylchlorid, eller et blandet kondensationsmiddel såsom triphenylphosphin og et carbontetrahalogenid (f.eks. carbontetrachlorid eller carbontetrabromid) eller et complex af N,N-dimethylformamid med phosphorylchlorid, phosgen eller thionylchlorid.

Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, propanol, acetone, ethylether, dioxan, acetonitril, ethylacetat, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, dichlormethan, chloroform, pyridin, N-methylmorpholin, N-methylpyrrolidin eller blandinger deraf.

Reaktionen udføres fortrinsvis i nærværelse af en organisk eller uorganisk base, f.eks. alkalimetall (f.eks. natrium), jordalkalimetall (f.eks. calcium), alkalimetall- eller jordalkalimetallhydrid (f.eks. natriumhydrid eller calciumhydrid), alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxid (f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller calciumhydroxid), alkalimetall- eller jordalkalimetallcarbonat eller -hydrogencarbonat (f.eks. natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller natriumhydrogencarbonat), alkalimetall- eller jordalkalimetallalkoxid (f.eks. natriumethoxid, lithiumethoxid eller magnesiumethoxid), trialkylamin (f.eks. triethylamin), pyridin eller en bicyclodiazaforbinding (f.eks. 1,5-diazabicyclo[3,4,0]nonen-5 eller 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5).

Blandt disse baser kan en flydende base også anvendes som opløsningsmiddel.

Der er ingen begrænsning med hensyn til reaktionstemperaturen, og denne reaktion kan f.eks. udføres under afkøling eller ved stuetemperatur.

Når denne acyleringsreaktion udføres ved anvendelse af en overskydende mængde acyleringsmiddel, kan der lejlighedsvis dannes en N,O-diacyleret forbindelse, og i et sådant tilfælde kan den N,O-diacylerede forbindelse let omdannes til N-monoacylforbindelsen ved behandling med en vandig basisk opløsning.

Hvis acylgruppen R_a^1 i den ved denne fremgangsmåde fremstillede forbindelse med formelen If er en C_{1-6} -alkanoylgruppe, som bærer en beskyttet funktionel gruppe, f.eks. benzoyloxy, kan forbindelsen også omdannes ved hydrolyse til den tilsvarende C_{1-6} -alkanoylforbindelse, som bærer den tilsvarende ikke-beskyttede funktionelle gruppe, dvs. hydroxy.

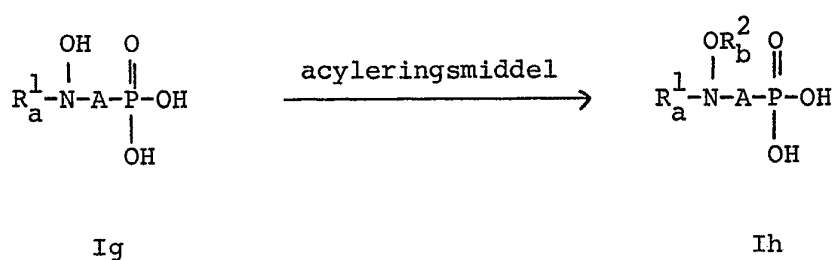
Hydrolysen udføres sædvanligvis i et almindeligt opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, propanol eller isopropanol, fortrinsvis under temmelig milde betingelser, f.eks. ved stuetemperatur eller under afkøling.

Hydrolysen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en base såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid eller en syre såsom saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, trifluoreddikesyre eller myresyre.

Reaktionsproduktet med formelen If kan isoleres og renses, eventuelt i form af den frie fosphonsyre eller af et salt med en base på sædvanlig måde som beskrevet ovenfor.

4) O-Acylering ifølge fremgangsmådevariant f):

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_a^1 , R_b^2 og A har den ovenfor anførte betydning.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formelen Ih eller et salt deraf fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formelen Ig eller et salt deraf med et acyleringsmiddel. Egnede eksempler på salte af forbindelserne med formelen Ih og Ig er de samme som illustreret i forbindelse med salte af forbindelser med formelen I.

Foretrukne eksempler på grupper R_a^1 og A i forbindelsen med formlen Ig er de samme som illustreret ovenfor.

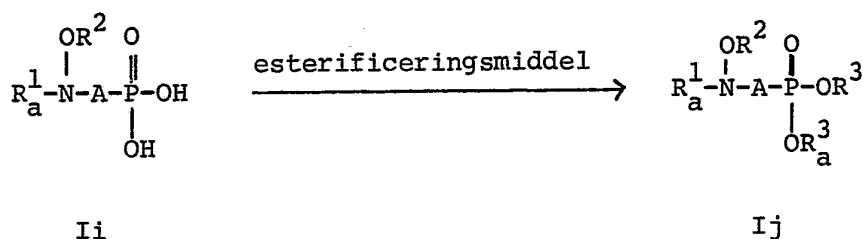
Det acyleringsmiddel, som skal anvendes ved denne reaktion, er en organisk aromatisk syre (R_b^2 -OH, hvor R_b^2 betegner aroyl) eller reaktive derivater deraf.

Lignede eksempler på den organiske aromatiske syre (R_b^2 -OH) og reaktive derivater deraf er de samme som illustreret i forbindelse med forklaring af den organiske syre R_a^1 -OH, når R_a^1 betegner aroyl, og de reaktive derivater deraf i den ovenfor beskrevne N-acyleringsproces II(2).

Reaktionen ved denne acylering og isolering og rensning af forbindelsen med formlen Ih udføres også i det væsentlige på samme måde som illustreret for den ovenfor beskrevne N-acyleringsproces II(3).

5) Esterificering ifølge fremgangsmådevariant g):

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_a^1 , R^2 , A, R^3 og R_a^3 har den ovenfor anførte betydning.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen Ij eller et salt deraf fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formlen Ii eller et salt deraf eller et reaktivt derivat ved fosphonogruppen med et esterificeringsmiddel. Egnede eksempler på salte af forbindelserne med formlerne Ij og Ii er de samme som illustreret ovenfor i forbindelse med salte af forbindelsen med formlen I.

Foretrukne eksempler på grupperne R_a^1 , R^2 og A i forbindelsen med formlen Ii er de samme som beskrevet ovenfor.

Foretrukne eksempler på reaktive derivater af forbindelsen med formelen II omfatter syrehalogenider, syreanhydrider, aktiverede amider og aktiverede estere.

Det esterificeringsmiddel, som skal anvendes ved denne fremgangsmåde, kan være en alkohol såsom en C_{1-6} -alkanol (f.eks. methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol eller hexanol), en ar- C_{1-6} -alkanol (f.eks. benzylalkohol, phenylethylalkohol eller diphenylmethylalkohol), en arenol (f.eks. phenol, cresol eller p-chlorphenol), samt reaktive derivater deraf.

Som de reaktive derivater af den anførte C_{1-6} -alkanol, ar- C_{1-6} -alkanol og arenol kan nævnes de tilsvarende halogenider (f.eks. chlorider, bromider eller iodider), diazoforbindelser (f.eks. diazoalkan eller diazoaralkan), sulfonater (f.eks. alkansulfonat og arensulfonat), sulfater eller salte af et alkalimetal eller jordalkalimetal (f.eks. lithium, natrium, kalium eller magnesium). Foretrukne eksempler er især halogenider såsom alkylhalogenider (f.eks. methyljodid, ethylbromid, isopropylbromid, butylbromid eller hexylchlorid), eller aralkylhalogenider (f.eks. benzylchlorid, phenylethylbromid eller diphenylmethylchlorid); et sulfonat såsom alkylalkansulfonat eller alkylarensulfonat (f.eks. methylmethansulfonat, ethyl-p-toluensulfonat, propyl-p-toluensulfonat eller hexyl-p-toluensulfonat) eller et aralkylalkansulfonat eller aralkylarensulfonat (f.eks. benzyl-p-toluensulfonat eller tolyl-methansulfonat); eller et sulfat såsom et dialkylsulfat (f.eks. dimethylsulfat eller diethylsulfat).

Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, propanol, isopropanol, ether, tetrahydrofuran, ethylacetat, benzen, toluen, dimethylsulfoxid eller N,N-dimethylformamid.

Reaktionen i denne fremgangsmåde kan også udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base.

Foretrukne eksempler på sådanne baser er de samme som anført ovenfor i forbindelse med forklaringen af N-acyleringsprocessen II(3).

Omsætning af en fri phosphonsyre med formelen II eller et salt deraf med en alkanol, aralkanol eller arenol som illustreret ovenfor, kan fortrinsvis udføres i nærværelse af et kondensationsmiddel. Foretrukne eksempler på sådanne kondensationsmidler kan f.eks. være sådanne, som er anført i forbindelse med forklaringen af N-acyleringsprocessen II(3) og yderligere trichloracetonitril, p-toluen-sulfonylchlorid, isopropylbenzensulfonylchlorid, pivaloylchlorid eller α -bromcyanoacetamid.

Reaktionen ved denne fremgangsmåde udføres sædvanligvis i et område, som ligger mellem afkøling og stuetemperatur.

Forbindelsen med formelen Ij kan isoleres og renses på sædvanlig måde som forklaret ovenfor.

Biologiske egenskaber af repræsentative hydroxyaminocarbonhydridphosphonsyrederivater.

Antimikrobiel virkning:

De omhandlede forbindelser, hydroxyaminocarbonhydridphosphonsyrederivaterne med formelen I og estere ved phosphongruppen deraf og salte deraf, har vist sig at have kraftig antibakteriel virkning mod patogene mikroorganismer, f.eks. grampositive og gramnegative bakterier, herunder slægterne *Bacillus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Shigella* og *Enterobacter*. De omhandlede forbindelser kan derfor anvendes til behandling af infektionssygdomme, der er forårsaget af sådanne patogene bakterier i mennesker eller dyr. Nedenfor er anført de biologiske egenskaber af nogle repræsentative forbindelser med formelen I:

1. Mononatriumsaltet af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre:

Mindste inhiberende koncentration (MIC):

MIC-Forsøg er udført ved den sædvanlige seriefortyndingsmetode i agar under anvendelse af en næringsagar, som inkuberes ved 37°C i 20 timer. MIC-Værdierne er den mindste koncentration af mononatriumsaltet af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre (mg/ml), der inhiberer væksten af mikroorganismen. Resultaterne er:

Forsøgsmikroorganisme	MIC (mcg/ml)
Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	>1000
Bacillus subtilis ATCC 6633	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 morgani 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

Beskyttende virkning mod eksperimentelle museinfektioner:

Aktiviteten af mononatriumsaltet af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)-propylphosphonsyre in vivo over for arten *Escherichia coli* undersøges under anvendelse af hanmus af ICR-stammen og med en vægt på 20 - 25 g. To grupper, hver bestående af 4 mus, fastes 24 timer før forsøget.

En suspension af en patogen bakterie, *Escherichia coli* stamme nr. 1341-29 i 2,5% vandig Mucin-opløsning (0,5 ml) injiceres intraperitonealt i hver af musene (belastning: 1×10^6 levende celler/mus), hvorhos den ene gruppe anvendes til forsøg vedrørende den beskyttende virkning og den anden til kontrol.

1 time efter infektionen injiceres hver mus i forsøgsgruppen subcutant med 4 mg mononatriumsalt af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 0,5 ml vand, og musene i kontrolgruppen behandles ikke med antibiotiket.

Dyrene i begge grupper observeres i en uge, og døde og overlevende tælles.

Alle mus i forsøgsgruppen overlevede, hvorimod alle mus i kontrolgruppen døde.

Akut toxicitet:

En opløsning af mononatriumsaltet af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 0,5 ml vand injiceres intravenøst i hver af 5 mus (dosis 5 g/kg mus), og resultatet er, at alle forsøgsdyrene er normale i 10 dage efter administrationen.

2. Monoammoniumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre:

Mindste inhiberende koncentration (MIC):

MIC-Forsøget udføres ved den sædvanlige serie-agar-fortyndingsmetode (inokulum: 10^6 celler/ml) under anvendelse af en næringsagar, som inkuberes ved 37°C i 20 timer. MIC-værdien er den mindste koncentration af monoammoniumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-propylphosphonsyre (mcg/ml), der inhiberer vækst af mikroorganismer.

Resultaterne er følgende:

Forsøgsmikroorganisme	MIC (mcg/ml)
Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 800
Bacillus subtilis ATCC 6633	6,25
Sarcina lutea PCI 1001	≤ 0,1
Escherichia coli NIHJ JC-2	200
Escherichia coli 1341-18(R)	12,5
Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100
Proteus vulgaris IAM 1025	3,13
Proteus mirabilis 1432-75	6,25
Proteus morgani 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
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

Beskyttende virkning mod eksperimentelle muse-infektioner:

- Forsøgsforbindelse: monoammoniumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxy-amino)propylphosphonsyre.
- Forsøgsdyr: hanmus af stammen ICR, 4 uger gamle og med en vægt på 24 ± 1 g. Hver forsøgsgruppe består af 8 dyr.
- Forsøgsmetode: en fastsat mængde patogene bakterier, suspenderet i 0,5 ml 5%'s vandig Mucin-opløsning, injiceres intraperitonealt i forsøgsdyrene.

Til hvert forsøgsdyr administreres derefter 0,25 ml af den ovennævnte forsøgsforbindelse i vand subcutant tre gange 0, 1 og 3 timer eller oralt én gang 1 time efter infektionen med de patogene bakterier.

Alle forsøgsdyrene observeres til konstatering af overlevelse eller død i én uge, og ED_{50} -værdierne beregnes. Resultaterne er anført i nedenstående tabel:

Tabel.

Patogen bakterie	Indgivne leve- dygtige celler pr. mus	ED_{50} (mg/mus)	
		Subcutan admi- nistration	Oral admini- stration
Pseudomonas aeruginosa 1101-76	$1,2 \times 10^6$	0,228	0,280
Escherichia coli 1341-67	$6,9 \times 10^7$	0,167	2,559

Tabel fortsat

Proteus mirabilis 1432-75	8,0 x 10 ⁷	0,236	4,331
---------------------------------	-----------------------	-------	-------

Akut toxicitet:

- a) Forsøgsforbindelse: mononatriumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxy-amino)propylphosphonsyre.
- b) Forsøgsdyr: han- og hunmus af stammen ICR, 6 uger gamle.
- c) Observationstid: 1 uge.
- d) Beregningsmetode: Litchfield-Wilcoxon-metoden.

Tabel.

Dyr	Køn	LD ₅₀ (mg/kg)	
		Oral administration	Subcutan administration
Mus	hanner	> 11.000	8.050
	hunner	> 11.000	8.270
Rotte	hanner	> 11.000	8.000

3. Monokaliumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-trans-1-propenylphosphonsyre:

Mindste inhiberende koncentration (MIC):

MIC-Forsøg udføres ved en sædvanlig serie-agar-fortyndingsmetode (inokulum: 10⁵ celler/ml) under anvendelse af en næringsagar, som inkuberes ved 37°C i 18 timer. MIC-Værdien udtrykkes som den minimale koncentration af monokaliumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-trans-1-propenylphosphonsyre (mcg/ml), der inhiberer vækst af mikroorganismer. Resultaterne er som følger:

Forsøgsmikroorganisme	MIC (mcg/ml)
Staphylococcus aureus FDA209PJC-1	>100
Bacillus subtilis ATCC 6633	6,25
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	6,35
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

Yderligere resultater vedrørende forbindelsernes antibakterielle virkning.

Et øjefuld af en skråkultur af testbakterien *Escherichia coli* 50 blev podet i en Erlenmeyerkolbe indeholdende 100 ml næringsvæske og inkuberet natten over ved 30°C. 1 ml af den kultur, der havde stået natten over, blev podet i 10 ml næringsagar, og blandingen blev hældt ud i en Petri-skål med en indre diameter på 80 mm, hvorved der dannedes en agarplade. Hver papirskive (diameter 8 mm) blev dyppet i en vandig opløsning af hver testforbindelse i en bestemt koncentration. Efter at overskydende opløsning var dryppet af skiverne, blev de anbragt på testagarpladens overflade og derefter inkuberet ved 30°C i 18 timer. Efter inkuberingen bestemtes MIC-værdien på sædvanlig måde. Resultaterne er følgende:

Forbindelse med formelen I	MIC-Værdi (mg/ml)
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{CF}_3\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	0,6
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{ClCH}_2\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	5
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{HOCH}_2\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	1,25
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2,5
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2,5
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{C}_4\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	0,6
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{COCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	0,6
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \qquad \text{O} \\ \quad \qquad \parallel \\ \text{OHCNCH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	0,01
$\begin{array}{c} \text{OCO-} \text{C}_6\text{H}_5 \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{OHC-NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	<0,001
$\begin{array}{c} \text{OH} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \parallel \\ \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	0,6

Forbindelserne med formlen I, estere ved fosphonogruppen deraf og farmaceutisk tolerable salte deraf kan formuleres med henblik på administration på en hvilken som helst bekvem måde analogt med kendte antibiotika, i blanding med et ikke-toxisk, farmaceutisk tolerabelt bærestof.

Forbindelser med formlen I har også hypolipidæmisk virkning, f.eks. hypocholesterolæmisk virkning, og kan anvendes som terapeutisk middel ved behandling af hyperlipæmi.

F.eks. viser 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre næsten samme niveau af hypocholesterolæmisk virkning som "Clofibrat", der er et handelspræparat, i et forsøg med rotter af Wistar-stammen, til hvilke der gives en stærkt fedtholdig diæt indeholdende kolesterol.

Fremstilling af udgangsforbindelser.

De udgangsforbindelser, der skal anvendes ved fremstillingen af forbindelser med formlen I og estere og salte deraf, kan fremstilles ved nedenstående fremgangsmåder:

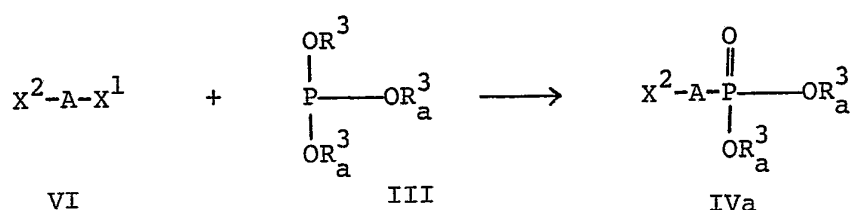
1. Fremstilling af nogle af udgangsforbindelserne med formlen IV:
 - 1) dannelse af C-P-binding,
 - 2) halogenering (I),
 - 3) dehydrohalogenering og
 - 4) halogenering (II).
2. Fremstilling af nogle af udgangsforbindelserne med formlen V:
 - 1) acylering.
3. Fremstilling af udgangsforbindelsen med formlen VII:
 - 1) dannelse af C-N-binding.
4. Fremstilling af nogle udgangsmaterialer med formlen Ia.

Hver af de ovenfor omtalte processer illustreres nedenfor.

1. Fremstilling af nogle af udgangsforbindelserne med formlen IV.

1) Dannelse af C-P-binding.

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R^3 , R_a^3 , X^2 og A har den ovenfor anførte betydning, og X^1 betegner en syrerest som defineret for X^2 .

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formelen IVa fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formelen VI med en forbindelse med formelen III.

Reaktionen kan udføres i et opløsningsmiddel eller uden opløsningsmiddel. Foretrukne eksempler på opløsningsmiddel er methanol, ethanol, propanol, benzen, toluen, hexan, pyridin, dimethylsulfoxid og N,N-dimethylformamid.

Reaktionen udføres sædvanligvis ved stuetemperatur eller under opvarmning.

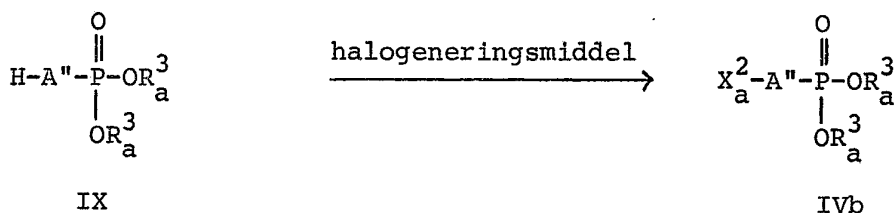
Reaktionen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base, og foretrukne eksempler herpå er de samme som givet i forbindelse med forklaringen til fremgangsmådevariant I(1) til fremstilling af forbindelsen med formelen I.

Optimale reaktionsbetingelser kan udvælges ud fra de ovenfor anførte reaktionsbetingelser, alt afhængigt af arten af udgangsmaterialer, opløsningsmiddel og/eller base.

Reaktionsproduktet kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

2) Halogenering.

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_a^3 har den ovenfor anførte betydning, X_a^2 betegner halogen, og A'' betegner alkenylen.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formelen IVb fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formelen IX med et halogeneringsmiddel.

Udgangsmaterialet med formelen IX omfatter kendte og hidtil ukendte forbindelser. De kendte forbindelser, f.eks. diethyl-1-propenylphosphonsyreester, kan fremstilles ved den i Journal of General Chemistry of the USSR, Vol. 33, side 429 (1963) beskrevne metode, ved hvilken diethyl-1-propenylphosphonsyreester fremstilles ved opvarmning af allyl-phosphonat i en mættet alkoholisk opløsning af natriumethoxid, og de øvrige, hidtil ukendte forbindelser kan også fremstilles på lignende måde.

Det anvendte halogeneringsmiddel ved denne reaktion er f.eks. halogen (f.eks. chlor eller brom), N-halogenimid (f.eks. N-bromsuccinimid, N-chlorsuccinimid eller N-bromphthalimid), alkylhypohalogenit (f.eks. tert.butyl-hypochlorit eller amyl-hypochlorit), halogenundersyriling eller salte deraf (f.eks. chlorundersyriling, bromundersyriling eller natrium-hypochlorit), sulfurylchlorid og trichlormethansulfochlorid.

Denne halogenering finder sædvanligvis sted ved en såkaldt allylisk stilling og udføres på sædvanlig måde, fortrinsvis i nærværelse af

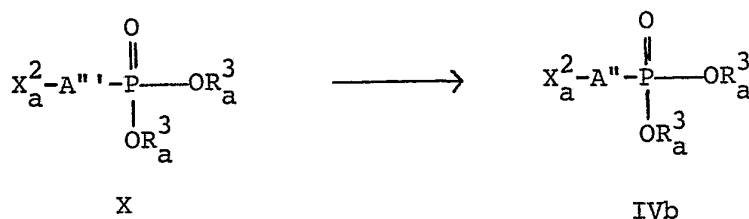
fri-radikal-initiatorer såsom lys (f.eks. ultraviolet lys), peroxid (f.eks. dibenzoylperoxid eller di-tert.butylperoxid) eller en azo-forbindelse (f.eks. azobis-isobutyronitril).

Reaktionen ved denne fremgangsmåde udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom benzen eller cyclohexan ved en temperatur, som ligger mellem stuetemperatur og det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt.

Reaktionsproduktet med formlen IVb kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

3) Dehydrohalogenering.

Reaktionen ved denne fremgangsmåde kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor X_a^2 , R_a^3 og A'' har den ovenfor anførte betydning, og A'' betegner halogenalkylen.

"Halogenalkylen" A'' betegner her en alkylengruppe, som bærer halogen (f.eks. chlor, brom eller iod), ved det C-atom, der knyttet til X_a^2 .

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen IVb fremstilles ved at underkaste forbindelsen med formlen X en såkaldt 1,2-dehydrohalogeneringsreaktion.

Udgangsmaterialet med formlen X omfatter kendte og hidtil ukendte forbindelser. De kendte forbindelser, f.eks. diethyl-2,3-dibrompropylphosphonat, kan fremstilles ved den i Zhurnal Obshchei Khimii, Vol. 22,

side 1052 (1952) beskrevne metode, ved hvilken diethyl-2,3-di-brompropylphosphonat fremstilles ved omsætning af diethyl-allylphosphonat med brom, og de øvrige, hidtil ukendte forbindelser kan også fremstilles på lignende måde.

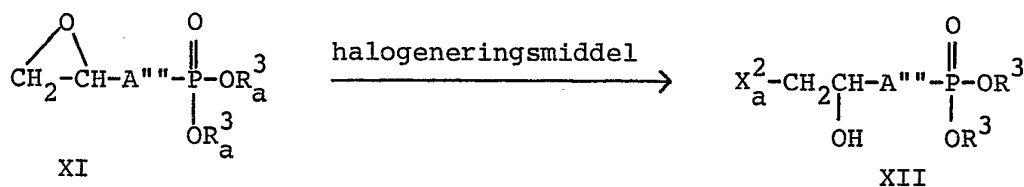
Dehydrohalogeneringen udføres på sædvanlig måde og fortrinsvis i nærværelse af en uorganisk eller organisk base, og foretrukne eksempler herpå er de samme som givet i forbindelse med forklaringen af fremgangsmådevariant I(1) til fremstilling af forbindelsen med formelen I.

Denne dehydrohalogenering udføres almindeligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, tert.butylalkohol, acetone, chloroform, dichlormethan eller ether.

Reaktionsproduktet med formelen IVb kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

4) Halogenering (II).

Reaktionen ved denne proces kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor X^2_a , R^3 og R^3_a har den ovenfor anførte betydning, og A''' betegner alkylen.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formelen XII fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formelen XI med et halogeneringsmiddel.

Udgangsmaterialet med formelen XI omfatter kendte og hidtil ukendte forbindelser. De kendte forbindelser, f.eks. diethyl-2,3-epoxypropylphosphonat, kan fremstilles ved den i Journal of the American Chemical Society, Vol. 77, side 6225 (1955) beskrevne metode, ved hvilken

denne forbindelse kan fremstilles ved omsætning mellem triethoxyphosphin og epibromhydrin, og de øvrige, hidtil ukendte forbindelser kan fremstilles på lignende måde som beskrevet nedenfor.

Det ved halogeneringen anvendte halogeneringsmiddel kan f.eks. være hydrogenhalogenid eller en halogensilylforbindelse såsom trialkylhalogensilan, dialkyldihalogensilan, alkyltrihalogensilan, dialkylarylhalogensilan, triarylhalogensilan, dialkylaralkylhalogensilan, dialkoxydihalogensilan eller trialkoxyhalogensilan.

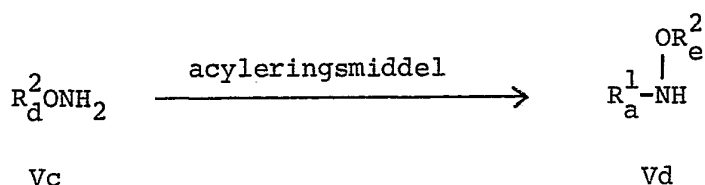
Reaktionen ved denne fremgangsmåde udføres fortrinsvis i nærværelse eller fraværelse af opløsningsmidler såsom dichlormethan, chloroform, carbontetrachlorid, benzen eller toluen, ved en temperatur, som ligger mellem isafkøling og det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt.

Reaktionsproduktet med formlen XII kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

Når reaktionsproduktet med formlen XII anvendes som udgangsforbindelse ved en yderligere omsætning, kan hydroxygruppen i forbindelsen med formlen XII beskyttes med en let fraspaltelig gruppe såsom tetrahydropyranyl på sædvanlig måde som beskrevet detaljeret nedenfor.

2. Fremstilling af nogle af udgangsforbindelserne med formlen V.

Denne reaktion kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_d^2 betegner hydrogen eller aroyl som ovenfor defineret, R_e^2 betegner hydrogen eller aroyl som ovenfor defineret, og R_a^1 har den ovenfor anførte betydning.

Det anvendte acyleringsmiddel ved denne reaktion er det samme som anført i forbindelse med forklaringen af N-acylering til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

Reaktionsbetingelserne (f.eks. reaktionstemperatur, opløsningsmiddel, base og kondensationsmiddel) og rensning og isolering af reaktionsproduktet med formlen Vd er de samme som anført i forbindelse med forklaringen af N-acyleringen til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

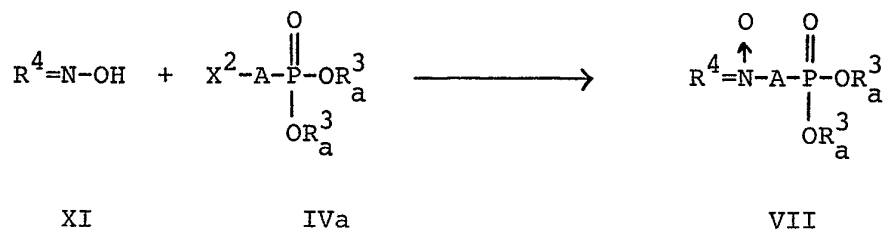
Ved acyleringsprocessen kan der fremstilles N-monoacyl- eller N-acyl-O-aroylderivater, hvor "acyl" er som defineret i forbindelse med R^1 , herefter benævnt "N,O-diacylderivater", eller blandinger deraf, alt afhængigt af mængden af acylerings/aroyleringsmiddel, som anvendes ved reaktionen.

Hydroxylamin acyleres med et acyleringsmiddel i en mængde på 1 mol-ækvivalent til fremstillingen af hovedsagelig N-monoacylderivatet og med omtrent 2 mol aroyleringsmiddel til fremstilling af hovedsagelig N,O-diaroylderivatet.

I tilfælde af fremstilling af en blanding af N-monoacyl- og N,O-diacylderivater ved denne reaktion kan hvert acylderivat renses og isoleres fra reaktionsblandingen på sædvanlig måde.

3. Fremstilling af udgangsforbindelsen med formlen VII.

Denne reaktionsproces kan illustreres ved nedenstående reaktionsskema:



hvor R_a^3 , R^4 , X^2 og A har den ovenfor anførte betydning.

Ved denne fremgangsmåde kan forbindelsen med formlen VII fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen XI med en forbindelse med formlen IVa.

Den ene af udgangsforbindelserne, forbindelsen med formlen XI, kan f.eks. fremstilles ved omsætning af den tilsvarende carbonylforbindelse med hydroxylamin på sædvanlig måde.

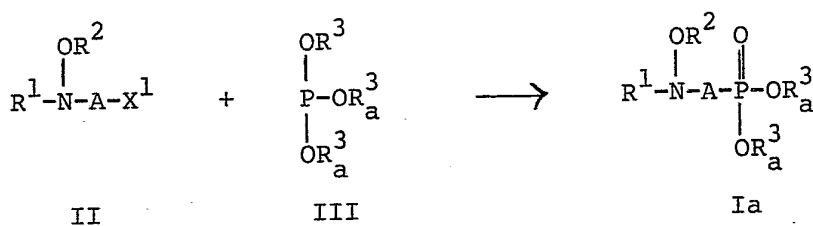
Denne reaktionsproces udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol, propanol, benzen, toluen, pyridin, dimethylsulfoxid eller N,N-dimethylformamid, ved stuetemperatur eller under let opvarmning.

Denne reaktionsproces kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base, og foretrukne eksempler herpå er de samme som givet i forbindelse med forklaringen til fremgangsmåde-variant I(1) til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

Reaktionsproduktet kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

Fremstilling af udgangsforbindelser med formlen Ia.

Forbindelser med formlen Ia kan fremstilles som illustreret nedenfor:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning, og X^1 betegner en syrerest som defineret for X^2 .

Forbindelserne med formlen Ia fremstilles således ved omsætning af forbindelsen med formlen II eller et syreadditionssalt heraf med forbindelsen med formlen III. Egnede eksempler på syreadditionssalte

af forbindelsen med formlen II er de samme som angivet i forbindelse med forklaringen til saltet af forbindelsen med formlen I.

Udgangsforbindelser med formlen II omfatter kendte og hidtil ukendte forbindelser. De kendte forbindelser, f.eks. N-(3-brompropyl)-N-benzyloxy-p-toluensulfonamid, fremstilles efter den metode, der er beskrevet i "Bulletin of the Chemical Society of Japan", bind 45, side 1462 (1972), hvor N-(3-brompropyl)-N-benzyloxy-p-toluensulfonamid fremstilles ved omsætning af N-benzyloxy-p-toluensulfonamid og trimethylen-dibromid, og de hidtil ukendte forbindelser kan fremstilles på lignende måde.

Reaktionen mellem forbindelserne II og III kan udføres i nærværelse eller fraværelse af opløsningsmidler. Foretrukne opløsningsmidler er f.eks. sædvanlige opløsningsmidler såsom benzen, toluen, xylene, pyridin, dimethylsulfoxid eller N,N-dimethylformamid. Reaktionen udføres sædvanligvis ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Reaktionen mellem forbindelserne II og III kan også udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base, f.eks. et alkalimetall (f.eks. lithium, natrium eller kalium), jordalkalimetall (f.eks. calcium eller magnesium), alkalimetallhydrid (f.eks. natriumhydrid), alkalimetallhydroxid (f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid), alkalimetallcarbonat (f.eks. natriumcarbonat eller kaliumcarbonat), alkalimetallhydrogencarbonat (f.eks. natriumhydrogencarbonat eller kaliumhydrogencarbonat), alkalimetallalkoxid (f.eks. natriummethoxid, natriumethoxid eller kalium-tert.butoxid), trialkylamin (f.eks. triethylamin), pyridin, en diazabicycloforbindelse (f.eks. 1,5-diazabicyclo[3,4,0]nonen-5 eller 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5) eller et kvaternært ammoniumsalt (f.eks. triton B).

Optimale reaktionsbetingelser kan udvælges ud fra de ovenfor beskrevne reaktionsbetingelser, alt afhængigt af den anvendte udgangsforbindelse, det anvendte opløsningsmiddel og/eller den anvendte base.

Hvis der f.eks. anvendes dialkylphosphit som udgangsforbindelse, dvs. forbindelsen med formlen III, hvor R^3 er hydrogen, og R_a^3 er alkyl, kan reaktionen fortrinsvis udføres i nærværelse

af et opløsningsmiddel og en base. Hvis der på den anden side anvendes trialkylphosphit som udgangsforbindelse, dvs. forbindelsen med formelen III, hvor R^3 og R_a^3 hver for sig betegner alkyl, kan reaktionen sædvanligvis udføres i fraværelse af opløsningsmiddel og base.

Fremstilling af forbindelsen med formelen IV illustreres mere specifikt som følger:

i) Fremstilling af C-P-binding:

1) En natriumhydriddispersion (50% i mineralolie, 5,76 g) vaskes to gange med 200 ml tørt petroleumsether og suspenderes i 400 ml tørt benzen. Til denne suspension sættes dråbevis 19,4 g dibutylphosphit under kogning under tilbagesvaling i 35 minutter, og blandingen koges under tilbagesvaling i yderligere 2 1/2 time. Til blandingen sættes 23,63 g 1-brom-3-chlorpropan, og opvarmningen fortsættes i yderligere 7 timer under tilbagesvaling og under omrøring. Efter afkøling vaskes den resulterende blanding 2 gange med 200 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 21,15 g dibutyl-3-chlorpropylphosphonat i form af et olieagtigt stof.

IR-Absorptionsspektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1270$ (skulder) og 1240 cm^{-1} .

NMR-Absorptionsspektrum (rent): indre standard: TMS, $\delta(\text{ppm}) = 0,91$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,2 \sim 2,2$ (2H, t, $J=6\text{Hz}$), $3,65$ (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og $3,96$ (4H, kvartet, $J=7\text{Hz}$).

2) En blanding af 305 g 1,3-dibrompropan og 47,5 g triethylphosphit omrøres ved 150°C i 30 minutter. Den resulterende blanding indampes under reduceret tryk, hvorved der fås 77,7 g diethyl-3-brompropylphosphonat i form af et olieagtigt stof.

IR-Absorptionsspektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1270, 1240, 1060, 1030$ og 970 cm^{-1} .

NMR-Absorptionsspektrum (rent): indre standard: TMS, $\delta(\text{ppm}) = 1,33$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$) og $4,08$ (4H, kvintet, $J=7\text{Hz}$).

3) 16,3 g 65%'s natriumhydriddispersion i mineralolie vaskes to gange med 150 ml tør petroleumsether og suspenderes i 400 ml tetrahydrofuran. Til suspensionen sættes 55,2 g diethylphosphit ved en temperatur mellem -8 og -10°C, hvorefter blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 1/2 time. Til blandingen sættes 126,0 g 1-brom-3-chlorpropan, hvorefter reaktionsblandingen omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Den resulterende blanding blandes med 50 ml ethanol til udfældning. Det udfældede stof frafiltreres, hvorefter filtratet indampes under reduceret tryk til fjernelse af opløsningsmidlet. Remanensen destilleres ved 35 - 40°C under reduceret tryk (12 mm Hg) til fjernelse af 1-brom-3-chlorpropan. Derefter gendestilleres remanensen ved 110 - 120°C under reduceret tryk (4 mm Hg), hvorved der fås 52,9 g olieagtigt diethyl-3-chlorpropylphosphonat.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max.} = 1270$ (skulder), 1240 og 1160 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,36$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,6 - 2,5$ (4H, m), $3,65$ (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og $4,16$ (4H, hvintet, $J=7\text{Hz}$).

4) En blanding af 500 g 1,5-dibrompentan og 72,0 g triethylphosphit omrøres ved 160°C i 40 minutter, hvorefter overskydende 1,5-dibrompentan afdestilleres under reduceret tryk, hvorved der fås 129,6 g olieagtigt diethyl-5-brompentylphosphonat.

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,32$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,42 - 2,05$ (8H, m), $3,39$ (2H, t, $J=7\text{Hz}$) og $4,05$ (4H, m).

5) En blanding af 95 g 1-brom-3-chlor-2-methylpropan og 61,4 g triethylphosphit opvarmes under tilbagesvaling i 5 1/2 time under omrøring, hvorefter overskydende 1-brom-3-chlor-2-methylpropan afdestilleres under reduceret tryk, hvorved der fås 48,3 g olieagtigt diethyl-3-chlor-2-methylpropylphosphonat.

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,18$ (3H, d, $J=6\text{Hz}$), $1,31$ (6H, t, $J=6\text{Hz}$), $1,48 - 2,52$ (3H, m), $3,58$ (2H, d, $J=5\text{Hz}$) og $4,12$ (4H, m).

ii) Halogenering:

(1)-1. 15,0 g di-tert.butyl-cis-1-propenylphosphonat sættes til en opløsning af kaliumtert.butoxid i tert.butylalkohol (250 mg K, 150 ml tert.butanol), hvorefter blandingen omrøres i 6 timer ved $55 - 60^\circ\text{C}$. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, og remanensen rystes med en blanding af 400 ml ethylacetat og 100 ml isvand. Ethylacetatfasen fraskilles, vaskes med 50 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 13,34 g af en olieagtig remanens, som destilleres under reduceret tryk, hvorved der fås 12 g olieagtigt di-tert.butyl-trans-1-propenylphosphonat, kogepunkt $70 - 80^\circ\text{C}/2 \text{ mm Hg}$.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\text{max.}} = 1630, 1260 \text{ og } 1170 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,45$ (18H, s), $1,80$ (3H, m), $5,67$ (1H, m) og $6,80$ (1H, m).

(1)-2. Til en opløsning af 12,0 g di-tert.butyl-trans-1-propenylphosphonat i 120 ml carbontetrachlorid sættes 24,0 g basisk aluminiumoxid, 10,95 g N-bromsuccinimid og derefter 1,4 g dibenzoylperoxid. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 1 time og omrøres derefter i 30 minutter under isafkøling. Den resulterende blanding filtreres, og filtratet inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 17,2 g olieagtigt di-tert.butyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1630, 1260$ og 1170 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,51$ (18H, s), $4,01$ (2H, d, $J=7\text{Hz}$), $5,95$ (1H, m) og $6,77$ (1H, m).

2) Til en opløsning af 32,04 g diethyl-trans-1-propenylphosphonat i 320 ml carbontetrachlorid sættes 41,65 g N-bromsuccinimid og 2,8 g dibenzoylperoxid. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvaling i 1 1/2 time og omrøres i 30 minutter under isafkøling. Uopløseligt materiale fjernes ved filtrering, og filtratet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 63,09 g af en olieagtig remanens, som underkastes kolonnechromatografi på silicagel og elueres med chloroform. Eluaterne inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 27,04 g olieagtigt diethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1630, 1240$ og 1160 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,32$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $3,9 - 4,3$ (6H, m), $5,93$ (1H, m) og $6,81$ (1H, m).

3) Til en opløsning af 6,10 g dimethyl-cis-1-propenylphosphonat i 60 ml carbontetrachlorid sættes 7,97 g N-bromsuccinimid. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer og afkøles derefter til stuetemperatur, hvorved der fås et udfældet stof, som frafiltres. Filtratet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som underkastes kolonnechromatografi på silica-gel og elueres med en blanding af chloroform og ethylacetat i forholdet 8:2, hvorved der fås 4,94 g dimethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1630, 1250$ og 1190 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3,71$ (6H, d, $J=10\text{Hz}$), $4,00$ (2H, m), $5,88$ (1H, m) og $6,82$ (1H, m).

iii) Dehydrohalogenering:

(1)-1. Til en opløsning af 5,34 g diethyl-allylphosphonat i 107 ml carbontetrachlorid sættes dråbevis i løbet af 15 minutter under is-afkøling en opløsning af 5,04 g brom i 10 ml carbontetrachlorid. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Efter to ganges vask med 100 ml 5%'s vandig thiosulfatopløsning og derefter med 100 ml vand tørres den resulterende blanding over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 9,74 g olieagtigt diethyl-2,3-dibrompropylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\text{max.}} = 1250$ (bred) og 1160 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,32$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $2,00 - 3,12$ (2H, m) og $3,50 - 4,63$ (7H, m).

(1)-2. Til en opløsning af 3,34 g diethyl-2,3-dibrompropylphosphonat i 10 ml tert.butanol sættes dråbevis i løbet af 15 minutter ved stuetemperatur en opløsning af kalium-tert.butoxid (430 mg K, 14 ml tert.butanol). Reaktionsblandingen omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Den resulterende blanding indampes under reduceret tryk, hvorefter re-manensen rystes med en blanding af 50 ml ethylacetat og 30 ml vand. Ethylacetatfasen fraskilles, vaskes med 30 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 2,13 g olieagtig blanding af isomere diethyl-3-brom-propenylphosphonater. En alikvot på 1,86 g deraf fraktioneres ved kolonnechromatografi på silicagel (fremkaldningsmiddel: chloroform) i to fraktioner, fraktion A og fraktion B. Fraktion A indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 10 mg olieagtigt diethyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat. Fraktion B indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 1,65 g olieagtig blanding af diethyl-3-brom-2-propenylphosphonat og diethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat (molforhold: ca. 1:1).

Strukturerne i disse isomerprodukter bestemmes ved NMR-spektra som følger:

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$:

- a) Diethyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat: 1,34 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,9 - 4,35 (4H, m), 4,47 (2H, m), 5,69 (1H, m) og 6,65 (1H, m).
- b) Diethyl-3-brom-2-propenylphosphonat: 1,32 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,80 (2H, d, d, $J=23$ og 7Hz), 3,9 - 4,25 (4H, m) og 6,1 - 6,5 (2H, m).
- c) Diethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat: 1,32 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,9 - 4,25 (6H, m), 5,95 (1H, m) og 6,80 (1H, m).

iv) Halogenering (II):

(1)-a). 82,8 g 47%'s vandig hydrogenbromid sættes i løbet af 5 minutter dråbevis under isafkøling og under omrøring til 77,6 g diethyl-2,3-epoxypropylphosphonat. Omrøringen fortsættes i 1 time under isafkøling og i 3 timer ved stuetemperatur, hvorefter reaktionsblandingen ekstraheres med 500 ml ethylacetat. Ethylacetatfasen fraskilles, vaskes én gang med 200 ml og to gange med hver gang 100 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og to gange med hver gang 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og indampes til tørhed, hvorved der fås 94,7 g olieagtigt diethyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\text{max.}} = 3350, 1230$ og 1160 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,33$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,90 - 2,33 (2H, m), 3,49 (2H, d, d, $J=1$ og 4Hz) og 3,88 - 4,48 (5H, m).

(1)-b). Til en blanding af 82,5 g diethyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat og 1,03 g p-toluensulfonsyre sættes dråbevis under isafkøling og under omrøring 250 g 3,4-dihydro-2H-pyran. Reaktionsblandingen omrøres ved samme temperatur i 10 minutter og ved stuetemperatur i 1 1/2 time, hvorpå dihydropyranet fjernes ved afdampning under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 500 ml ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes med 100 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og med 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 138 g olieagtigt diethyl-

-3-brom-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max.} = 1240$ og 1190 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,42$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,75$ (6H, m), $2,00 - 2,56$ (2H, m), $3,45 - 4,40$ (9H, m) og $4,86$ (1H, m).

2) Til en opløsning af 0,97 g diethyl-2,3-epoxypropylphosphonat i 2 ml dichlormethan sættes dråbevis under isafkøling og under omrøring 3,06 g trimethylbromsilan. Omrøringen fortsættes i 30 minutter under isafkøling og i 1 1/2 time ved stuetemperatur, hvorefter reaktionsblandingen inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som opløses i 8 ml vand og vaskes 3 gange med hver gang 5 ml chloroform. Den vandige fase fraskilles, indstilles på pH-værdi 5 med koncentreret vandig ammoniak og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, hvortil der sættes 20 ml ethanol. Uopløseligt stof fjernes ved filtrering. Filtratet lades henstå i 3 timer ved stuetemperatur til udfældning af krystaller, som isoleres ved filtrering og tørres over phosphorpentoxid, hvorved der fås 560 mg krystallinsk monoammoniumsalt af 3-brom-2-hydroxypropylphosphonsyre. Smeltepunkt $119 - 124^\circ\text{C}$ (sønderdeling).

Nedenfor er anført nogle eksempler på fremstilling af udgangsforbindelsen med formelen VII:

1) 4,52 g butyraldehyd-oxim sættes ved en temperatur på $5 - 10^\circ\text{C}$ til en ethanolisk opløsning af natriumethoxid (fremstillet ud fra 1,17 g natrium og 100 ml absolut ethanol). Til blandingen sættes 12,69 g diethyl-3-brompropylphosphonat. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 22 timer og inddampes derefter til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløses i vand og vaskes med 20 ml ethylacetat. Den vandige fase fraskilles, mættes med natriumchlorid og ekstraheres 5 gange med chloroform. De samlede chloroformekstrakter vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 7,1 g olieagtigt diethyl-3-butyldenaminopropylphosphonat-N-oxid.

NMR-Spektrum (i CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,98$ (3H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,32$ (6H, t, $J=7\text{Hz}$), $1,1 - 2,6$ (8H, m), $3,8 - 4,3$ (6H, m) og $6,8$ (1H, t, $J=7\text{Hz}$).

2) 20,67 g octanal-oxim opløses i en methanolisk opløsning af natrium-methoxid (fremstillet ud fra 2,3 g natrium og 100 ml absolut methanol) ved 5 - 10°C. Til opløsningen sættes dråbevis 25,9 g diethyl-3-brom-propylphosphonat, hvorefter reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer og derefter opvarmes til kogning under tilbage-svaling i 2 timer under omrøring. Den resulterende blanding ind-dampes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen opløses i vand. Den vandige opløsning mættes med natriumchlorid og ekstraheres med chloroform. Chloroformekstrakterne tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 38,9 g olieagtigt diethyl-3-octylidenaminopropylphosphonat-N-oxid.

NMR-Spektrum (i CDCl_3): δ (ppm) 0,88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,32 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,2 - 2,6 (16H, m), 3,8 - 4,3 (6H, m) og 6,80 (1H, t, $J=7\text{Hz}$).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler:

Dannelse af C-N-binding.

Eksempel A-1.

13,9 g hydroxylamin-hydrochlorid opløses i 70 ml varmt methanol. Til denne opløsning sættes en opløsning af natriummethoxid i absolut methanol (4,6 g natrium, 70 ml absolut methanol) i løbet af 15 minutter under nitrogenatmosfære, hvorefter blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter. Det resulterende natrium-chlorid fraskilles ved filtrering og vaskes med 10 ml methanol. Til den samlede opløsning af filtrat og vaskevæsker sættes 4,06 g 3-brompropylphosphonsyre under omrøring under nitrogenatmosfære, og den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk ved stuetemperatur i løbet af 3 timer, hvorved der fås 10,4 g remanens, som opløses i 5 ml vand. Opløsningen hældes gennem en kolonne med 200 ml ionbytterharpiks "Amberlite"® IRA400 (fremstillet af Rohm & Haas Co.). Efter vask af kolonnen med 1 liter vand elueres den ønskede forbindelse med 500 ml 1N saltsyreopløsning. Fraktionerne indeholdende den ønskede forbindelse isoleres og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 4,01 g remanens, som hældes gennem en kolonne med 150 ml kationbytterharpiks "Amberlite"® IR120B (Rohm & Haas Co.). Efter vask af kolonnen med

1 liter vand elueres den ønskede forbindelse med 500 ml 1N saltsyreopløsning. Fraktioner indeholdende den ønskede forbindelse isoleres og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 2,48 g remanens, som opløses i 5 ml vand. Den vandige opløsning indstilles på pH-værdi 4 med natriumhydrogencarbonat, hvorefter blandingen lades henstå natten over, hvorved der fås 1,47 g krystallinsk 3-(N-hydroxyamino)propylphosphorsyre. Smeltepunkt 151 - 154°C (sønderdeling).

Eksempel A-2.

Til en opløsning af 55,6 g hydroxylamin-hydrochlorid i 100 ml vand sættes en opløsning af 32,0 g natriumhydroxid i 75 ml vand under isafkøling, hvorefter der tilsættes 75 ml methanol. Til denne opløsning sættes dråbevis 25,5 g diethyl-3-brompropylphosphonat, hvorefter blandingen opvarmes til 40 - 45°C i 3 timer under omrøring. Methanolet afdestilleres under reduceret tryk. Den resulterende vandige opløsning indstilles på pH-værdi 8 med natriumhydrogencarbonat, vaskes tre gange med benzen (én gang med 150 ml og to gange med 100 ml), der kasseres, og ekstraheres derefter tre gange med hver gang 150 ml chloroform. Chloroformekstrakterne sammenhældes, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 13,05 g olieagtigt diethyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max} = 3350$ (bred), 1240 og 1170 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,33 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,5-2,2 (4H, m), 2,90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,13 (4H, kvintet, $J=7\text{Hz}$) og 5,94 (2H, bred s).

Eksempler på dannelse af hydroxyaminofunktionen:

Eksempel B-1.

En blanding af 6,5 g diethyl-3-(N-butyldenamino)propylphosphonat-N-oxid, 20 ml eddikesyre og 20 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling under omrøring i 5 timer. Den resulterende opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i vand og vaskes med ethylacetat. Efter

behandling med aktivkul inddampes den vandige fase under reduceret tryk. Den resulterende remanens opløses i et ringe rumfang ethanol, og uopløseligt stof fjernes ved filtrering. Filtratet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 8 ml vand. Opløsningen indstilles på pH-værdi 4,0 med natriumhydrogencarbonat og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 4,5 g af en olie, som opløses i 8 ml vand og lades henstå natten over ved 5°C. De resulterende krystaller isoleres ved filtrering og vaskes med et lille rumfang 50%'s vandigt ethanol, hvorved der fås 0,48 g krystallinsk 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 161 - 168°C (sønderdeling).

Eksempel B-2.

En blanding af 16,7 g diethyl-3-(N-octylidenamino)propylphosphonat-N-oxid, 45 ml eddikesyre og 45 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling og under omrøring i 6 1/2 time. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i et lille rumfang vand. Den vandige opløsning vaskes med ethylacetat, behandles med aktivkul og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i et lille rumfang ethanol. Efter fjernelse af uopløseligt stof ved filtrering inddampes filtratet til tørhed, og remanensen opløses i en lille mængde vand. Denne opløsning hældes gennem en kolonne, der er pakket med anionbytterharpiks "Amberlite"® IR 400 (OH-type) (Rohm & Haas Co.). Den ønskede forbindelse elueres med 1N saltsyre. Eluatet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 4,5 g af en olie, som hældes gennem en kolonne, der er pakket med kationbytterharpiks "Amberlite"® IR 120B (H-type) (Rohm & Haas Co.), hvorefter den ønskede forbindelse elueres med 1N saltsyreopløsning. Eluatet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 3,0 g af en olie, som opløses i 4 ml vand. Den vandige opløsning indstilles på pH-værdi 4,0 med natriumhydrogencarbonat og lades henstå natten over ved 5°C til dannelselse af krystaller, som isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 1,0 g krystallinsk 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre. Krystallerne omkrystalliseres af 4 ml vand, hvorved der fås 0,42 g rensat 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 159 - 162°C (sønderdeling).

Eksempel på hydrolyse (I):

Eksempel C-1.

En blanding af 12,9 g diethyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat, 65 ml eddikesyre og 130 ml 1N saltsyreopløsning opvarmes til kogning under tilbagesvaling under omrøring i 8 timer og inddampes derefter under reduceret tryk til fjernelse af eddikesyren. Koncentratet affarves ved behandling med aktivkul og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 9,5 g olieagtig remanens, som opløses i 30 ml vand og indstilles på pH-værdi 4 med ca. 4,2 g natriumhydrogencarbonat, hvorved der fås 4,80 g krystaller af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 160 - 163,5°C (sønderdeling). Der isoleres yderligere 0,91 g krystaller af samme forbindelse fra moderluden efter henstand natten over ved stuetemperatur (smeltepunkt 159 - 163°C (sønderdeling)). IR- og NMR-spektrene for disse krystaller er overlejet med konstanterne for en autentisk prøve (smeltepunkt 160 - 166°C (sønderdeling)).

Eksempler på hydrolyse (II):

Eksempel D-1.

En blanding af 3,0 g diethyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]propylphosphonat, 25 ml 6N saltsyreopløsning og 25 ml eddikesyre koges under tilbagesvaling og under omrøring i 12 timer. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en brunlig, olieagtig remanens. Remanensen vaskes med 100 ml ethylether, hvorefter der under omrøring tilsættes 100 ml vand. Uopløseligt stof frafiltreres fra blandingen, hvorefter filtratet vaskes med ethylether og derefter behandles med aktivkul. Den vandige opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en lysegullig, olieagtig remanens. Remanensen lades henstå natten over i exsiccator under reduceret tryk, hvorved der fås krystaller. Krystallerne vaskes med ethylether, hvorved der fås 1,50 g p-toluensulfonsyresalt af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af svagt gullige krystaller, smeltepunkt 129 - 135°C.

Eksempel D-2.

En blanding af 28,4 g dibutyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylaminolpropylphosphonat, 280 ml 6N saltsyreopløsning og 280 ml eddikesyre koges under tilbagesvaling under omrøring i 20 timer. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, hvortil der sættes vand. Blandingen behandles med aktivkul, hvorpå blandingen inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens. Den olieagtige remanens vaskes med ether og tørres under reduceret tryk. Det faste stof vaskes med acetonitril og ethylether, hvorved der fås 12,4 g p-toluensulfonsyresalt af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af krystaller, smeltepunkt 129 - 135°C.

En opløsning af 12,0 g af det på den ovenfor beskrevne måde vundne p-toluensulfonsyresalt af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 100 ml vand hældes gennem en kolonne, der er pakket med en kationbytterharpiks, "Amberlite"® IR 120B (Rohm & Haas Co., H⁺ type). Kolonnen vaskes med 800 ml vand, og elueringen udføres med 800 ml 1N saltsyre. Eluatet inddampes under reduceret tryk for helt at fjerne vand. Den således vundne remanens pulveriseres med 300 ml acetonitril til dannelse af et pulver, som vaskes to gange med 50 ml ethylether, hvorved der fås 4,30 g af hydrochloridsaltet af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af et pulver.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,4-2,2 (4H, m) og 3,16 (2H, m).

Eksempel D-3.

En blanding af 13,2 g diethyl-3-(N-benzyloxy-N-tosylamino)propylphosphonat, 130 ml koncentreret saltsyre og 130 ml eddikesyre koges under tilbagesvaling under omrøring i 45 timer. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, hvortil der sættes vand og aktivkul, hvorefter blandingen filtreres. Filtratet inddampes under reduceret tryk, og den som remanens vundne olie (8,59 g) opløses i 25 ml vand. Til opløsningen sættes 2,08 g pyridin og 5 ml ethanol, hvorefter blandingen lades henstå natten over ved 4°C, hvorved der fås 2,30 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af krystaller, smeltepunkt 160 - 166°C (sønderdeling).

Eksempel D-4.

En blanding af 6,04 g dibutyl-3-[N-isobutoxycarbonyl-N-(p-methoxybenzyloxy)aminol]propylphosphonat, 60 ml koncentreret saltsyre og 60 ml eddikesyre koges under tilbagesvaling og under omrøring i 21 timer. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk, og til remanensen sættes vand. Blandingen inddampes under reduceret tryk til dannelse af en remanens, som vaskes med acetonitril og derefter opløses i 10 ml vand. Til opløsningen sættes 800 ml pyridin og 4 ml ethanol, hvorefter blandingen lades henstå natten over ved 4°C, hvorved der fås 1,02 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af krystaller, smeltepunkt 160 - 166°C (sønderdeling).

Eksempel D-5.

En opløsning af 6,72 g dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-ethoxycarbonylamino)-propylphosphonat i 70 ml eddikesyre og 70 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling under omrøring i 48 timer. Reaktionsblandingen inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, hvortil der sættes 30 ml vand. Opløsningen vaskes med 20 ml ethylacetat, behandles med aktivkul og inddampes derefter under reduceret tryk, hvorved der fås 2,60 g olieagtig remanens, som opløses i 5 ml vand. Til opløsningen sættes 1,08 g pyridin og 2 ml ethanol. Blandingen lades henstå natten over ved stuetemperatur, hvorved der fås 1,12 g krystallinsk 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre.

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 1,3-2,4 (4H, m) og 3,37 (2H, t).

Eksempel D-6.

En opløsning af 146,0 g diethyl-3-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)propylphosphonat i 1020 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling i 9 timer. Efter indampning af reaktionsblandingen under reduceret tryk opløses remanensen i 200 ml vand og behandles med 6 g aktivkul. Aktivkullet fjernes ved filtrering, filtratet inddampes under reduceret tryk, og den

resulterende olie (86,7 g) opløses i 160 ml vand. Efter indstilling af opløsningen på pH-værdi på 4,0 med 30%'s vandig ammoniak under isafkøling, sættes 80 ml ethanol til opløsningen, hvorved der fås krystaller, som isoleres ved filtrering og vaskes med 80 ml ethanol, hvorved der fås 37,78 g krystallinsk 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre.

Moderluden og ethanol-vaskevæskerne sammenhældes og lades derefter henstå natten over, hvorved der fås 6,07 g af den samme krystallinske forbindelse, smeltepunkt $162 - 164^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\text{max}} = 1640, 1595, 1240, 1220 \text{ og } 1190 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,3-2,35 (4H, m) og 3,36 (2H, t, $J=7\text{Hz}$).

Eksempel D-7.

En blanding af 90,0 g diethyl-5-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)pentylphosphonat og 630 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling i 14 timer og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 200 ml vand. Den vandige opløsning vaskes med ethylacetat, behandles med aktivkul og indampes derefter under reduceret tryk, hvorved der fås 53,7 g af en olieagtig remanens. Remanensen opløses i en blanding af vand og methanol i forholdet 1:2. Opløsningen indstilles på pH-værdi 4,0 med 28%'s vandig ammoniakopløsning under isafkøling, hvorved der fås et bundfald, som isoleres ved filtrering, vaskes med methanol og tørres til dannelsen af rå krystaller. Krystallerne opløses i et 20 gange så stort rumfang vand under opvarmning, behandles med aktivkul og afkøles derefter til stuetemperatur. Til opløsningen sættes 100 ml ethanol, og den lades henstå natten over ved 4°C , hvorved der fås krystaller, som isoleres ved filtrering og tørres til dannelsen af 18,8 g krystallinsk 5-(N-hydroxyamino)pentylphosphonsyre, smeltepunkt $184 - 185,5^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,20-2,02 (8H, m) og 3,30 (2H, t, $J=7\text{Hz}$).

Eksempel D-8.

Til en opløsning af 12,5 g diethyl-2-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-ethylphosphonat i 65 ml eddikesyre sættes 130 ml koncentreret salt-syre. Blandingen koges under tilbagesvaling i 42 timer ved 140°C og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 60 ml vand. Til den vandige opløsning sættes 60 ml ethylacetat. Den vandige fase fraskilles, vaskes med ethylacetat, behandles med aktivkul og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås 8,9 g olieagtig remanens, som opløses i 50 ml ethanol og indstilles på pH-værdi 4,0 med pyridin til dannelse af krystaller. Krystallerne isoleres ved filtrering, vaskes med ethanol og tørres, hvorved der fås 3,5 g krystallinsk 2-(N-hydroxyamino)-ethylphosphonsyre, der omkrystalliseres af en blanding af vand og ethanol i forholdet 2:1, hvorved der fås 2,4 g krystaller af samme forbindelse, smeltepunkt 173 - 173,5°C (sønderdeling).

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 2,04 (2H, m) og 3,60 (2H, m).

Eksempel D-9.

En blanding af 8,60 g di-tert.butyl-3-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)trans-1-propenylphosphonat og 250 ml 1N salt-syre koges under tilbagesvaling i 15 timer. Den resulterende blanding indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 100 ml vand og behandles med aktivkul. Opløsningen indampes under reduceret tryk til dannelse af 4 g remanens, som opløses i 10 ml vand og indstilles på pH-værdi 4 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Den vandige opløsning ledes gennem en kolonne af anionbytterharpiks "Amberlite"® IRA-400 (Rohm & Haas Co.) (OH⁻-form). Den ønskede forbindelse elueres fra harpiksen med 1N saltsyreopløsning, hvorefter eluatet indampes under reduceret tryk til dannelse af 3,4 g olieagtig remanens, som opløses i en blanding af 0,5 ml vand og 20 ml ethanol. Opløsningen indstilles på pH-værdi 4 med pyridin og indampes under reduceret tryk til dannelse af en remanens, som pulveriseres med methanol, hvorved der fås 1 g pulver. Dette pulver opløses i 0,5 ml vand. Til den vandige opløsning sættes methanol til dannelse af et bundfald, som isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 280 mg pulverformet 3-(N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre. Der fås yderligere 120 mg af den samme forbindelse fra moderluden.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1630$ og 1260 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 3,99 (2H, d.d. $J=5$ og 1Hz) og 6,05-6,65 (2H, m).

Eksempel D-10.

En blanding af 8,53 g 3-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonsyre og 250 ml 1N saltsyre koges under tilbagesvaling i 16 timer. Den resulterende blanding indampes under reduceret tryk til dannelse af en remanens, som opløses i 30 ml vand. Den vandige opløsning behandles med 0,5 g aktivkul og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås 5,85 g olieagtig remanens, som opløses i 10 ml vand. Den vandige opløsning ledes gennem en kolonne med 100 ml anionbytterhapiks "Amberlite"® IRA-400. Kolonnen vaskes med 600 ml vand, og den ønskede forbindelse elueres med 300 ml 1N saltsyreopløsning. Eluatet indampes under reduceret tryk til dannelse af 3,9 g olieagtig remanens, hvortil der sættes 10 ml ethanol og 2 ml vand. Blandingen indstilles på pH-værdi 4 - 4,5 med pyridin, hvorefter der tilsættes 30 ml ethanol. Den overstående væske fjernes ved dekantering, hvorved der fås en remanens, der pulveriseres med 30 ml ethanol til dannelse af 2,38 g pulverformet 3-(N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1630$ og 1260 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 3,99 (2H, d, d, $J=5$ og 1Hz) og 6,05-6,65 (2H, m).

Eksempel D-11.

En blanding af 28,3 g diethyl-3-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)-2-methylpropylphosphonat og 280 ml koncentreret saltsyre koges under tilbagesvaling i 18 timer og indampes derefter under reduceret tryk til dannelse af en olieagtig remanens. Til remanensen sættes en blanding af 100 ml vand og 100 ml ethylacetat. Den vandige fase skilles fra den resulterende blanding, behandles med

aktivkul og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens. Remanensen opløses i en blanding af 30 ml methanol og 15 ml vand. Opløsningen indstilles på pH-værdi 4,0 med vandig ammoniak under isafkøling og inddampes under reduceret tryk til dannelselse af en remanens, der hældes gennem en kolonne af anionbytterharpiks "Amberlite"® IRA-400 (OH⁻-form). Kolonnen vaskes med vand, hvorefter den ønskede forbindelse elueres med 1N saltsyreopløsning. Eluatet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 9,6 g olieagtigt hydrochloridsalt af 3-(N-hydroxyamino)-2-methylpropylphosphorsyre.

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 1,22 (3H, d, J=6Hz), 1,58-2,58 (3H, m) og 3,32 (2H, d, J=6Hz).

Eksempel D-12.

En opløsning af 14,0 g natriumhydroxid i 175 ml vand opvarmes til kogning under tilbagesvaling i et stykke tid under gennembobling af nitrogengas. Til denne opløsning sættes 24,8 g diethyl-3-(N-ethoxycarbonyl-N-ethoxycarbonyloxyamino)propylphosphonat, og blandingen opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 1 1/2 time under omrøring under nitrogenatmosfære. Efter afkøling indstilles reaktionsblandingen på pH-værdi 4,0 med 10%'s saltsyreopløsning og inddampes derefter under reduceret tryk til omtrent halvdelen af det oprindelige rumfang. Det vandige koncentrat indstilles på pH-værdi 1,0 med 10%'s saltsyreopløsning, vaskes tre gange med hver gang 50 ml n-butanol, der kasseres, indstilles på pH-værdi 4,0 med 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning og inddampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i 50 ml ethanol og inddampes til tørhed under reduceret tryk til fjernelse af resterende vand så fuldstændigt som muligt. Den faste remanens opløses i 120 ml varmt methanol, uopløseligt fast stof (natriumchlorid) frafiltreres, og filtratet inddampes til tørhed under reduceret tryk. Den på den således beskrevne måde vundne krystallinske remanens behandles med 100 ml ethanol og isoleres ved filtrering, hvorved der fås 6,5 g monoethyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat.

NRM-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 1,48-2,20 (4H, m), 3,37 (2H, t, J=6Hz) og 3,89 (2H, kvintet).

Eksempel D-13.

En opløsning af 2,4 g 3-(N-ethoxycarbonyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphonsyre i 100 ml 1N saltsyreopløsning opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 14 timer. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, hvortil der sættes 20 ml vand, og der vaskes to gange med hver gang 10 ml chloroform og affarves med 200 mg aktivkul. Aktivkullet frafiltreres, og filtratet indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en mørk rødlig olie, hvortil der sættes 3 ml vand, og der indstilles på pH-værdi 4,0 med 28%'s vandig ammoniakopløsning. Denne vandige opløsning fortyndes med methanol og lades henstå ved stuetemperatur, hvorefter udfældede krystaller isoleres ved filtrering, hvorved der fås 0,62 g 2-hydroxy-3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsyre.

Den således fremstillede forbindelse identificeres ved sammenligning af dens IR- og NMR-spektrer med spektrene for den ifølge eksempel C-5 fremstillede forbindelse.

Eksempler på N-acylering:

Eksempel E-1.

4,51 g eddikesyreanhydrid sættes til en suspension af 3,80 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 20 ml vand ved stuetemperatur under omrøring. Efter omrøring i 1 1/2 time indstilles den resulterende blanding på pH-værdi 2,5 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning, og der indampes under reduceret tryk. Til den som remanens vundne olie sættes 40 ml vand, og der indampes under reduceret tryk. Denne operation gentages endnu engang. Den som remanens vundne olie vaskes to gange med 60 ml ethylether og opløses i 5 ml ethanol. Til opløsningen sættes 50 ml ethylether til genudfældning af olien. Den øvre fase fjernes ved dekantering. Denne operation gentages yderligere én gang. Den således vundne olie opløses i 50 ml vand, indstilles på pH-værdi 6,5 og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en skumagtig remanens. Til den skumagtige remanens sættes n-butanol, og der indampes under reduceret tryk for helt at fjerne vand. Den resulterende olie pulveriseres med isopropanol, hvorefter det vundne pulver vaskes med isopropanol og ethylether i den anførte rækkefølge og tørres,

hvorved der fås 5,58 g råt pulver. Det rå pulver omkrystalliseres af en blanding af methanol og acetone, hvorved der fås 3,75 g mononatriumsalt af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 187 - 188°C (sønderdeling).

Eksempel E-2.

980 mg p-toluensulfonsyresalt af 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre opløses i en blanding af 12 ml vand, 12 ml 1N vandig kaliumhydroxidopløsning og 20 ml acetone. Til opløsningen sættes dråbevis under isafkøling og under omrøring en opløsning af 1,70 g benzoylchlorid i 12 ml tørt acetone. Under tilsætningen indstilles opløsningens pH-værdi på 7,5 - 9 med 1N vandig kaliumhydroxidopløsning. Den resulterende blanding indstilles på pH-værdi 10 og omrøres i 1 time, hvorefter blandingen indstilles på pH-værdi 7, hvorefter acetonet afdestilleres under reduceret tryk. Den vundne remanens indstilles på pH-værdi 4 med 10%'s saltsyre og vaskes med ethylether. Den vandige fase indstilles på pH-værdi 1,6 med 10%'s saltsyre, hvorefter der tilsættes vand til dannelse af 150 ml opløsning. Opløsningen hældes gennem en kolonne med aktivkul. Kolonnen vaskes med vand og elueres derefter med 70%'s vandigt acetone. Eluatet inddampes under reduceret tryk til dannelse af 960 mg olieremanens. Denne rensningsoperation under anvendelse af en kolonne med aktivkul gentages yderligere én gang, hvorved der fås 460 mg olieremanens. Denne olie opløses i 30 ml vand og indstilles på pH-værdi 6,5 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Opløsningen inddampes under reduceret tryk, og den vundne remanens pulveriseres med ethanol, hvorved der fås mononatriumsaltet af 3-(N-benzoyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af et pulver.

NMR-Absorptionsspektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,8~2,1 (4H, m), 3,77 (2H, t, J=6Hz) og 7,57 (5H, s).

Eksempel E-3.

1350 mg thienylacetylchlorid sættes dråbevis under isafkøling og under omrøring i 1 1/2 time til en opløsning af 755 mg 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre og 1,26 g natriumhydrogencarbonat i en

blanding af 15 ml vand og 10 ml methanol. I løbet af dette tidsrum indstilles pH-værdien i reaktionsblandingen på 7 - 8 med 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Reaktionsblandingen indstilles på pH-værdi 10 og omrøres under isafkøling i yderligere 45 minutter. Den resulterende blanding indstilles på pH-værdi 7 med 10%'s saltsyre, og methanolet afdestilleres under reduceret tryk. Den således vundne remanens indstilles på pH-værdi 2 med 10%'s saltsyre, vaskes med to gange med 30 ml ethylether og ekstraheres derefter tre gange med 30 ml n-butanol. Den samlede n-butanolfase tørres under reduceret tryk, hvorved der fås 960 mg 3-(N-hydroxy-N-thienylacetyl)propylphosphonsyre i form af pulver. Dette pulver krystalliseres af en blanding af ethanol og ethylether, hvorved der fås 200 mg 3-(N-hydroxy-N-thienylacetyl-amino)propylphosphonsyre i form af farveløse nåle, smeltepunkt 128 - 131°C (sønderdeling).

Eksempel E-4.

20 ml myresyre sættes dråbevis i løbet af 15 minutter under omrøring til 40 ml eddikesyreanhydrid ved 0 - 5°C. Omrøringen fortsættes ved samme temperatur i 10 minutter og derefter ved 45 - 50°C i 15 minutter, hvorefter blandingen afkøles til 0 - 5°C. Til denne afkølede blanding sættes dråbevis ved samme temperatur i løbet af 20 minutter en opløsning af 32,8 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 60 ml myresyre, hvorefter der omrøres i yderligere 45 minutter ved stuetemperatur, hvorpå den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i 300 ml ethanol, behandles med 6 g aktivkul og filtreres. Filtratet fortyndes med 200 ml ethanol og behandles med 28 ml 28%'s vandig ammoniakopløsning under omrøring og isafkøling til dannelse af et olieagtigt bundfald. Bundfaldet isoleres ved dekantering og opløses i 120 ml vand. Den vandige opløsning behandles med 4 g aktivkul og filtreres. Til det vandige filtrat sættes 800 ml ethanol ved 80°C, og blandingen lades henstå natten over ved stuetemperatur til dannelse af 30,55 g krystallinsk monoammoniumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 158 - 160,5°C (sønderdeling). Af moderluden fås yderligere 4,35 g af det samme monoammoniumsalt ved at inddampe moderluden til ca. 100 ml under reduceret tryk, tilsætte 300 ml ethanol og lade blandingen henstå ved stuetemperatur i 2 timer.

Eksempel E-5.

Til en til 0 - 5°C afkølet blanding af 2 ml myresyre og 4 ml eddikesyreanhydrid, hvilken blanding er fremstillet på samme måde som ovenfor beskrevet, sættes dråbevis 3,28 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, og der omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Den resulterende blanding inddampes under reduceret tryk. Den olieagtige remanens vaskes tre gange med hver gang 50 ml ether og opløses derefter i 60 ml vand. Den vandige opløsning indstilles på pH-værdi 4,8 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning og inddampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i 50 ml methanol, og der tilsættes 10 ml ethanol ved 60°C til dannelse af et olieagtigt bundfald, som fjernes ved dekantering. Den alkoholiske opløsning behandles med 50 ml ethanol til dannelse af et fast bundfald, som isoleres ved filtrering, vaskes med ethanol og tørres, hvorved der fås 3,52 g mononatriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af et pulver. Pulveret renses yderligere ved genudfældning på følgende måde: En opløsning af pulveret i 80 ml methanol fortyndes med 100 ml methanol ved stuetemperatur under omrøring. Omrøringen fortsættes natten over ved stuetemperatur til dannelse af et bundfald, som filtreres, vaskes med ethanol og tørres, hvorved der fås 2,50 g rensed mononatriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3600-2200, 1675, 1510, 1270, 1230, 1165, 1015, 985, 920 \text{ og } 885 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,2-2,2 (4H, m), 3,62 (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og 7,98 (s) & 8,33 (s) (1H).

Eksempel E-6.

Til en til 0 - 5°C afkølet blanding af 1 ml myresyre og 2 ml eddikesyreanhydrid, hvilken blanding er fremstillet på samme måde som ovenfor beskrevet, sættes dråbevis 1,64 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, og der omrøres ved stuetemperatur i 1 time og inddampes så under reduceret tryk. Remanensen opløses i 10 ml 1N vandig kaliumhydroxidopløsning og inddampes til tørhed under reduceret tryk.

Remanensen krystalliserer efter henstand ved stuetemperatur i 3 timer, behandles med methanol, isoleres ved filtrering (1,13 g) og omkrystalliseres af 20%'s vandigt ethanol, hvorved der fås 0,73 g krystallinsk kaliumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt $202 - 204^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\text{max}} = 2700-2200, 1655, 1560, 1310, 1260, 1220, 1190, 1155, 1125, 1000, 940$ og 890 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,25-2,3 (4H, m), 3,65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og 8,00 (s) & 8,35 (s) (1H).

Eksempel E-7.

Til en opløsning af 2,46 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i en blanding af 15 ml vand og 15 ml acetone sættes i løbet af 15 minutter under omrøring ved stuetemperatur dråbevis 4,75 g smørsyreanhydrid. Efter omrøring ved samme temperatur i yderligere 1 time inddampes den resulterende blanding under reduceret tryk. Den olieagtige remanens opløses i 15 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen vaskes tre gange med hver gang 50 ml ether ved dekantering, opløses i 70 ml ethanol, opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 2 timer og inddampes derefter til tørhed under reduceret tryk. Den vundne remanens tritureres med ether og filtreres, hvorved der fås 2,50 g pulver, som behandles med 60 ml 60°C varmt acetone. Uopløseligt stof isoleres ved filtrering, vaskes med en ringe mængde acetone og tørres, hvorved der fås 690 mg mononatriumsalt af 3-(N-butyryl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, der omkrystalliseres af isopropanol til dannelse af nåle, smeltepunkt $182 - 187^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

Eksempel E-8.

En blanding af 5,4 g benzoyloxyeddikesyre og 50 ml thionylchlorid omrøres ved $70 - 80^{\circ}\text{C}$ i 1 time, hvorefter overskydende thionylchlorid afdestilleres under reduceret tryk til dannelse af benzoyloxyacetylchlorid. En opløsning af det på den ovenfor beskrevne

måde vundne benzoyloxyacetylchlorid i 10 ml acetone sættes dråbevis til en opløsning af 1,64 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i en blanding af 16 ml vand og 20 ml acetone i løbet af 30 minutter under omrøring og under isafkøling, medens pH-værdien omhyggeligt holdes på ca. 7 - 8, medens der dråbevis tilsættes en 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og omrøringen fortsættes i yderligere 30 minutter.

Efter afdestillation af acetonet fra reaktionsblandingen under reduceret tryk indstilles den resterende opløsning på pH-værdi ca. 11 - 12 og omrøres i 1 time, medens pH-værdien holdes på ca. 11 - 12 ved hjælp af en 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Den resulterende blanding syrnes til pH-værdi ca. 2 med 10%'s salt-syreopløsning og udvaskes to gange med ethylacetat. Den vandige fase isoleres, indstilles på pH-værdi ca. 1,5 - 2 og underkastes kolonnechromatografi på aktivkul. Efter vask af kolonnen med en ringe mængde vand elueres den ønskede forbindelse med 70 volumen/volumenprocent vandigt acetone. Fraktionerne indeholdende den ønskede forbindelse isoleres, indstilles på pH-værdi 5 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 300 mg mononatriumsalt af 3-(N-hydroxyacetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i form af et pulver.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3600-2200, 1640, 1280, 1225, 1130, 1040$ og 900 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): $\delta \text{ (ppm)} = 1,3-2,2 \text{ (4H, m)}, 3,73 \text{ (2H, t, } J=8\text{Hz)}$ og $4,47 \text{ (2H, s)}$.

Eksempel E-9.

4,52 g chloracetylchlorid sættes dråbevis i løbet af en periode på 20 minutter under omrøring og under isafkøling til en opløsning af 2,46 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i en blanding af 15 ml vand og 15 ml acetone, medens pH-værdien holdes på ca. 7 - 8 ved tilsætning af 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Efter omrøring i yderligere 1 time indstilles reaktionsblandings pH-værdi på 9 med 1N vandig natriumhydroxidop-

løsning, og der omrøres ved stuetemperatur i 35 minutter. Efter afdestillation af acetonet under reduceret tryk syrnes den vandige opløsning til pH-værdi 1,8 med 10%'s saltsyre og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløses i 40 ml ethanol og opvarmes til 60°C i 10 minutter. Uopløseligt stof fraskilles, og den ethanoliske fase lades henstå natten over ved stuetemperatur, hvorved der fås 1,85 g krystallinsk 3-(N-chloracetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt 163 - 165°C (sønderdeling).

Eksempel E-10.

4,5 ml myresyre sættes dråbevis i løbet af 3 minutter under omrøring til 9,4 ml eddikesyreanhydrid ved 15 - 20°C. Efter fortsat omrøring ved samme temperatur i 30 minutter tilsættes 7,75 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, og blandingen omrøres ved samme temperatur i 1 1/2 time. Til den resulterende blanding sættes 100 ml benzen, hvorefter der omrøres i 10 minutter til udfældning af en olie. Olien isoleres ved dekantering, vaskes to gange med 50 ml benzen og opløses derefter i 25 ml vand. Til denne vandige opløsning sættes under omrøring og ved 15 - 20°C 2,37 g calciumcarbonat. Derefter behandles den resulterende vandige opløsning med aktivkul, og filtratet tritureres med 300 ml methanol ved 0 - 5°C til dannelse af et bundfald. Efter omrøring i 30 minutter isoleres bundfaldet ved dekantering og opløses i 25 ml vand. Et lille rumfang uopløseligt stof fjernes ved filtrering, hvorefter der til filtratet under omrøring og ved 0 - 5°C dråbevis sættes 300 ml methanol til dannelse af bundfald. Efter fortsat omrøring i 1 time isoleres bundfaldet ved filtrering, vaskes med 20 ml methanol og tørres over phosphorpentoxid under reduceret tryk, hvorved der fås 3,72 g pulverformigt calcium-bis[3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat].

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3600-2200, 1660, 1230, 1190, 1100, 1050$ og 920 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): $\delta \text{ (ppm)} = 1,3-2,4 \text{ (4H, m)}, 3,70 \text{ (2H, t, } J=6\text{Hz)} \text{ og } 8,00 \text{ (s) \& } 8,40 \text{ (s) (1H)}.$

Eksempel E-11.

1,67 g myresyre sættes til 1,86 g eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur under omrøring. Omrøringen fortsættes ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorefter der til blandingen sættes en opløsning af 2,14 g 3-(N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre i 7 ml myresyre. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 1/2 time og indampes under reduceret tryk til dannelsen af en remanens, hvorefter der sættes 20 ml methanol. Uopløseligt stof fjernes ved filtrering, og til filtratet sættes 3 ml af en methanolisk opløsning af 780 mg kaliumhydroxid, hvorved der fås krystaller. Krystallerne isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 0,76 g krystallinsk monokaliumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre. Fra moderluden isoleres 0,73 g af den samme forbindelse, smeltepunkt 178 - 180°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1665$ og 1250 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 4,30 (2H, m), 6,01 (1H, m), 6,38 (1H, m) og 8,02 (s) & 8,38 (s) (1H).

Eksempel E-12.

2 ml myresyre sættes dråbevis ved stuetemperatur og under omrøring til 2,45 ml eddikesyreanhydrid. Efter fortsat omrøring ved samme temperatur i 30 minutter sættes 3,10 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre til blandingen. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time og indampes derefter ved reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som opløses i 25 ml vand. Til den vandige opløsning sættes under isafkøling og under omrøring dråbevis en opløsning af 3,60 g dieddikesyresalt af N,N'-dibenzylethylendiamin i 15 ml vand. Den resulterende blanding indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som opløses i 30 ml vand. Den vandige opløsning indampes under reduceret tryk til dannelsen af en olieagtig remanens, som opløses i 30 ml vand. Den vandige opløsning indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som krystalliseres med en blanding af 30 ml methanol og 40 ml ethanol. Krystallerne isoleres ved fil-

trering, vaskes med 20 ml ethanol og tørres, hvorved der fås 3,34 g krystaller. 1,00 g af de samme krystaller isoleres fra filtratet og vaskevæskerne ved inddampning deraf under reduceret tryk til et rumfang på 40 ml, og koncentratet lades henstå natten over ved 4°C. 3 g af de på den ovenfor beskrevne måde vundne krystaller omkrystalliseres af 40 ml af en blanding af vand og ethanol i forholdet 1:6, hvorved der fås 2,60 g N,N'-dibenzylethylendiamin-bis[3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat], i form af nåle, smeltepunkt 155 - 157°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3400-2200, 1665, 1220, 1110, 1020 og 925 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,3-2,1 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,55 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,30 (2H, s), 7,53 (5H, s) og 7,90 (s) & 8,28 (s) (1H).

Eksempel E-13.

1,19 g myresyre sættes dråbevis til 1,33 g eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur under omrøring. Efter omrøring ved samme temperatur i 30 minutter sættes 1,83 g 5-(N-hydroxyamino)pentylphosphonsyre til blandingen. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 3/4 time, hvorefter den inddampes under reduceret tryk til dannelse af en olieagtig remanens. Remanensen opløses i 30 ml ethanol, og til opløsningen sættes dråbevis 2 ml koncentreret ammoniakvand, hvorved der fås krystaller. Blandingen indeholdende krystaller omrøres ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter krystallerne isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 2,10 g krystallinsk monoammoniumsalt af 5-(N-formyl-N-hydroxyamino)pentylphosphonsyre. En del af krystallerne (1,8 g) opløses i 6 ml vand, hvorved der fås uopløseligt stof, som fjernes ved filtrering og vaskes med vand. Filtratet og vaskevæskerne sammenhældes, og der tilsættes 30 ml ethanol under opvarmning til 60°C, hvorved der fås 1,62 g rensede krystaller af den samme forbindelse som anført ovenfor, smeltepunkt 170 - 175°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3600-2200, 1635, 1190, 1100, 1045, 1015 og 945 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,1-2,0 (8H, m), 3,55 (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og 7,95 (s) & 8,30 (s) (1H).

Eksempel E-14.

1,5 ml myresyre sættes dråbevis til 530 mg eddikesyreanhydrid under omrøring ved stuetemperatur. Omrøringen fortsættes ved samme temperatur i 30 minutter, hvorefter der til blandingen sættes 564 mg 2-(N-hydroxyamino)ethylphosphonsyre. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens. Remanensen opløses i 10 ml methanol, hvorved der fås et lille rumfang uopløseligt stof, som fjernes ved filtrering. Til filtratet sættes dråbevis 2 ml af en opløsning af kaliumhydroxid i methanol. Blandingen omrøres i 30 minutter, hvorved der fås krystaller, som isoleres ved filtrering og vaskes to gange med 5 ml methanol, hvorved der fås 630 mg krystallinsk monokaliumsalt af 2-(N-formyl-N-hydroxyamino)ethylphosphonsyre, smeltepunkt $201 - 203^\circ\text{C}$ (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\text{max}} = 3600-2200, 1650, 1280, 1250, 1230, 1160, 1100, 1020, 920, 880$ og 795 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,7-2,4 (2H, m), 3,6-4,2 (2H, m) og 8,00 (s) & 8,31 (s) (1H).

Eksempel E-15.

2,0 ml myresyre sættes dråbevis til 2,45 g eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur under omrøring. Efter omrøring ved samme temperatur i 30 minutter sættes 3,10 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre til blandingen. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 25 ml vand. Til den vandige opløsning sættes 0,60 g ethylendiamin. Blandingen indampes under reduceret tryk til dannelse af en remanens, som opløses i vand. Den vandige opløsning indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, og til denne remanens sættes 30 ml ethanol, hvorved der fås krystaller. Krystallerne isoleres ved filtrering og vaskes to gange med 10 ml ethanol,

hvorved der fås 3,95 g krystallinsk ethylendiamin-bis[3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat], hvoraf 3 g omkrystalliseres af 90%'s vandigt methanol, hvorved fås 1 g nåle af den samme forbindelse, smeltepunkt 112 - 118°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3600-2000, 1630, 1200, 1120, 1010 og 910 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,3-2,1 (4H, m), 3,36 (2H, s), 3,62 (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og 7,96 (s) & 8,32 (s) (1H).

Eksempel E-16.

1,0 ml myresyre sættes dråbevis til 1,2 ml eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur under omrøring. Omrøringen fortsættes ved samme temperatur i 30 minutter, hvorefter der til blandingen sættes 1,51 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 1/2 time og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens, som opløses i 20 ml ethanol. Til den vandige opløsning sættes 0,61 g ethanolamin, hvorved der udfældes en olie, som isoleres ved dekantering og krystalliseres ved tilsætning af 20 ml ethanol, hvorved der fås krystaller. Krystallerne isoleres ved filtrering, vaskes med ethanol og tørres, hvorved der fås 1,75 g krystallinsk monoethanolaminsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre. En del heraf (1,5 g) omkrystalliseres af 90%'s vandigt ethanol, hvorved der fås 1,15 g rensat forbindelse, smeltepunkt 139 - 142°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3600-2200, 3190, 1660, 1190, 1100, 1035, 1020, 925 og 880 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,3-2,1 (4H, m), 3,10 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,60 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,80 (2H, t, $J=5\text{Hz}$) og 7,96 (s) & 8,32 (s) (1H).

Eksempel E-17.

Til en suspension af 564 mg 2-(N-hydroxyamino)ethylphosphonsyre i 3 ml vand sættes dråbevis 820 mg eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen omrøres ved samme temperatur og ind-

dampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olieagtig remanens. Remanensen opløses i 5 ml vand, og den vandige opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens. Denne operation gentages to gange. Derefter opløses den vundne remanens i 4 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Den vandige opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås et bundfald, som pulveriseres med ethanol til dannelsen af et rå pulver. Det rå pulver opløses i 10 ml vand, og den vandige opløsning opvarmes til 100 - 110°C i 1 time og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås et bundfald, som pulveriseres med ethanol, hvorved der fås 380 mg krystallinsk mononatriumsalt af 2-(N-acetyl-N-hydroxyamino)ethylphosphonsyre, smeltepunkt 185 - 192°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3600-2200, 1620, 1230, 1160, 1040, 940, 890 og 810 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,6-2,3 (2H, m), 2,12 (3H, s) og 3,5-4,1 (2H, m).

Eksempel E-18.

2,0 g myresyre sættes under isafkøling og under omrøring til 3,5 g eddikesyreanhydrid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter og sættes under isafkøling til en opløsning af 4,7 g af hydrochloridsaltet af 3-(N-hydroxyamino)-2-methylpropylphosphonsyre i 10 ml vand, som indstilles på pH-værdi 4,0 med vandig kaliumhydroxidopløsning. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter og inddampes derefter under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 20 ml vand. Til opløsningen sættes dråbevis en opløsning af 1,3 g kaliumhydroxid i 10 ml vand. Blandingen inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 20 ml vand, hvorefter opløsningen inddampes under reduceret tryk til dannelsen af en remanens. Remanensen underkastes kolonnechromatografi på cellulose (cellulosevolumen 600 ml, fremkaldningsmiddel 70% vandig isopropylalkohol). Eluatet indampes under reduceret tryk til dannelsen af en olieagtig remanens, som krystalliseres af en blanding af methanol og ethanol i forholdet 1:10, hvorved der fås 0,95 g krystallinsk monokaliumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-2-methylpropylphosphonsyre, smeltepunkt 128 - 131°C (sønderdeling).

NMR-Spektrum: δ (ppm) = 1,04 (3H, d, J=6Hz), 1,60 (2H, m), 2,26 (1H, m), 3,50 (2H, d, J=6Hz) og 8,00 (s) & 8,39 (s) (1H).

Eksempel E-19.

300 mg myresyre sættes dråbevis til 330 mg eddikesyreanhydrid under omrøring, og blandingen omrøres i 1/2 time. Til denne opløsning sættes 430 mg 2-hydroxy-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre og derefter 0,5 ml myresyre, og blandingen omrøres i 1 1/2 time ved stuetemperatur og inddampes derpå til tørhed under reduceret tryk. Den olieagtige remanens opløses i 10 ml methanol og indstilles på pH-værdi 6 - 7 med koncentreret vandig ammoniakopløsning, hvorved der fås et olieagtigt bundfald, som isoleres ved dekantering og pulveriseres ved triturering med methanol, hvorved der fås 80 mg monoammoniumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3700-2200, 1620, 1160 og 1000 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,72, 1,92 (2H, d, d, J=6Hz, 17Hz), 3,4-3,8 (2H, m), 4,2 (1H, m) og 7,90 (s) & 8,32 (s) (1H).

Eksempel E-20.

12,05 g olieagtig 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, der er fremstillet ved omsætning af 15,5 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, 12,3 g eddikesyreanhydrid og 9,8 ml myresyre på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel D-19 opløses i 80 ml vand og behandles med 5,83 g magnesiumhydroxid i 15 minutter under isafkøling og under omrøring.

Blandingen filtreres, og omtrent halvdelen af filtratet inddampes til tørhed under reduceret tryk. Den olieagtige remanens pulveriseres ved triturering med 60 ml ethanol, hvorved der fås 12,05 g magnesiumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt $>250^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3700-2300, 1660, 1100 og 1005 cm^{-1} .

Eksempel E-21.

0,86 g monoethyl-3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat, fremstillet ved omsætning af 0,92 g monoethyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat med en blanding af 0,66 g eddikesyreanhydrid og 0,60 g myresyre på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel D-19 i 2 timer, inddampes til tørhed under reduceret tryk og krystalliseres af ethanol.

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,47-2,30 (4H, m), 3,65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,08 (2H, m) og 7,99 (s) & 8,30 (s) (1H).

Eksempel E-22.

31,0 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre sættes til en blanding af 24,6 ml eddikesyreanhydrid og 19,6 ml myresyre, der var fremstillet på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel D-19, og omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen omrøres i 20 minutter med tilsætning af 400 ml benzen, og der fås et olieagtigt bundfald, som isoleres ved dekantering og vaskes med 200 ml benzen ved dekantering. Det olieagtige produkt opløses i 120 ml vand, behandles med 11,2 g calciumoxid i 15 minutter under isafkøling og filtreres. Filtratet indstilles forsigtigt til pH-værdi 7 med 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning under isafkøling og lades henstå natten over ved stuetemperatur, hvorved der fås 34,6 g krystaller af monocalciumsaltet af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre, smeltepunkt $>250^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\text{max}} = 3700-2500, 1650, 1320, 1265, 1220, 1145, 1060, 980 \text{ og } 895 \text{ cm}^{-1}$.

Der kan yderligere fås 9,6 g krystaller af samme monocalciumsalt fra moderluden ved inddampning af denne til omkring halvdelen af det oprindelige rumfang.

Eksempel E-23.

Olieagtig 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre fremstilles ud fra 9,30 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre og en blanding af

7,4 ml eddikesyreanhydrid og 6,0 ml myresyre på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel 22. Denne olie opløses i 70 ml vand til dannelsen af 81 ml af en klar opløsning, af hvilken 27 ml blandes med en opløsning af 3,48 g arginin i 30 ml vand og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Residuets tritureres med 50 ml ethanol, hvorved der fås 6,76 g fast argininsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphorsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3700-2200, 1640, 1160 \text{ og } 1030 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel E-24.

Til en opløsning af 2,80 g diethyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat i 30 ml chloroform sættes under isafkøling og under omrøring dråbevis en blanding af 2,04 g eddikesyreanhydrid og 1,38 g myresyre, der er fremstillet på samme måde som beskrevet i eksempel D-19. Reaktionsblandingen omrøres i 1/2 time ved 0 - 5°C og i yderligere 1 time ved stuetemperatur, hvorefter den inddampes til tørhed under reduceret tryk til dannelsen af en olieagtig residu, som opløses i en blanding af 15 ml methanol og 5 ml vand, indstilles på pH-værdi 8 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning og omrøres i 1 1/2 time ved stuetemperatur. Methanolet afdestilleres fra opløsningen under reduceret tryk, hvorved der fås en vandig opløsning, som indstilles på pH-værdi 5 med 10% 's saltsyre og ekstraheres én gang med 30 ml chloroform og tre gange med hver gang 10 ml chloroform. Disse samlede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 2,89 g rå diethyl-3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat, der hældes gennem en kolonne, der er pakket 60 g silicagel. Kolonnen elueres med en blanding af chloroform og methanol i volumenforholdet 25:1, og fraktionerne indeholdende den ønskede forbindelse isoleres og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 1,71 g af den samme rene ønskede forbindelse.

IR-Spektrum (flydende film): $\nu_{\max} = 3500 \text{ (bred)}, 1620, 1200 \text{ og } 1030 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,36 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,5-2,4 (4H, m), 3,72 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,15 (4H, m) og 7,30 (s) & 7,95 (s) (1H).

Eksempel E-25.

Til 0,80 g N,N-dimethylformamid sættes 1,80 g thionylchlorid, og blandingen omrøres i 1/2 time ved 50°C, hvorefter ikke-omsat thionylchlorid fjernes. Til remanensen sættes en lille mængde methylenchlorid, og der inddampes til tørhed under reduceret tryk. Til den således vundne remanens sættes 50 ml methylenchlorid og 0,86 g crotonsyre ved -30°C, og blandingen omrøres i 1/2 time ved samme temperatur. Til denne opløsning sættes en opløsning af 1,55 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre og 10 g N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid i 30 ml methylenchlorid ved -40°C. Efter omrøring af blandingen i 1/2 time ved samme temperatur hæves temperaturen gradvis til 0°C, og blandingen omrøres i 2 timer. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 30 ml vand, vaskes to gange med hver gang 30 ml ethylacetat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Den resulterende olieagtige remanens vaskes med ethylacetat, opløses i 15 ml ethanol og indstilles derefter på pH-værdi 4,0 med en ethanolisk kaliumhydroxidopløsning til udfældning af krystaller. Disse krystaller isoleres ved filtrering, vaskes med en ringe mængde ethanol og tørres, hvorved der fås 0,91 g monokaliumsalt af 3-(N-crotonoyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre.

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = 1,26-2,30 (4H, m), 1,88 (3H, d, J=6Hz), 3,74 (2H, t, J=6Hz) og 6,24-7,20 (2H, m).

Eksempel E-26.

Til en suspension af 855 mg 2-hydroxy-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 4 ml vand sættes 1,02 g eddikesyreanhydrid under isafkøling, og reaktionsblandingen omrøres i 15 minutter ved samme temperatur. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 3 ml vand og indstilles på pH-værdi 10 med 28%'s vandig ammoniakopløsning, hvorefter den vandige opløsning omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Denne vandige opløsning indstilles på pH-værdi 2 med 1N saltsyreopløsning og ledes gennem en kolonne af 50 ml aktivkul. Kolonnen vaskes med vand, hvorefter elueringen udføres med 200 ml 80%'s vandigt acetone, hvorved

der fås 400 mg olieagtig remanens, som opløses i 5 ml methanol. Til denne methanoliske opløsning sættes 80 mg natriumhydroxid i 3 ml methanol og derefter ethanol, hvorved der fås pulver. Dette pulver isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 230 mg mononatriumsalt af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1630$ og 1140 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,88 (2H, d, d, $J=6\text{Hz}$, 18Hz), 2,16 (3H, s), 3,65-3,90 (2H, m) og 4,30 (1H, m).

Eksempel E-27.

Til en suspension af 1,53 g 3-(N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre i 7 ml vand sættes dråbevis 2,04 g eddikesyreanhydrid, og blandingen omrøres i 1/2 time ved stuetemperatur og indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, til hvilken der sættes 20 ml vand og derefter 10 ml 1N vandig kaliumhydroxidopløsning under isafkøling. Blandingen opvarmes i 1 time til 100°C og indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås 1,68 g lysebrun olie, hvortil der sættes 7 ml methanol og 2 ml acetone. Uopløseligt stof frafiltreres, og filtratet indstilles på pH-værdi 1 med 1N saltsyreopløsning og hældes gennem en kolonne, der er pakket med 50 ml aktivkul. Kolonnen vaskes med 200 ml vand og elueres med 70 ml 80%'s vandig acetone. Effluenten indstilles på pH-værdi 5,6 med 1N vandig kaliumhydroxidopløsning og indampes til tørhed under reduceret tryk, og en olieagtig remanens pulveriseres med en blanding af ethanol og acetone, hvorved der fås 0,40 g monokaliumsalt af 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)trans-1-propenylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1650$, 1620 (skulder) og 1140 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 2,13 (3H, s), 4,35 (2H, m) og 5,70-6,60 (2H, m).

Eksempel E-28.

Til 45 ml af en vandig opløsning af 9,17 g kalium-alun sættes 3,08 g mononatriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre (fremstillet som beskrevet i eksempel E-5) under omrøring, og opløsningen indstilles på pH-værdi 6 - 7 med 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning og omrøres derefter i 2 timer ved stuetemperatur. Det udfældede stof isoleres ved filtrering, vaskes to gange med hver gang 10 ml vand og tørres, hvorved der fås 2,28 g aluminiumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3700-2300, 1640, 1100 \text{ og } 920 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel E-29.

342 mg 2-hydroxy-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre opløses i en blanding af 7 ml vand og 3 ml methanol. Til Opløsningen sættes under omrøring og under isafkøling dråbevis 385 mg thienylacetylchlorid, medens opløsningens pH-værdi holdes på 7,2 - 7,4 med 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Efter omrøring af reaktionsblandingen under isafkøling i 1 1/2 time indstilles blandingens pH-værdi på 10 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning og omrøres under isafkøling i 2 timer og ved stuetemperatur i 3 timer. Derefter indstilles den resulterende blandings pH-værdi på 4,0 med 1N saltsyre, vaskes med 40 ml diethylether og inddampes under reduceret tryk. Til remanensen sættes methanol til dannelse af uopløselige stoffer, som fjernes ved filtrering. Filtratet inddampes under reduceret tryk. Til remanensen sættes 20 ml ethanol, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time, hvorved der fås et bundfald, som isoleres ved filtrering og tørres, hvorved der fås 0,59 g pulverformigt 2-hydroxy-3-(N-hydroxy-N-thienylacetyl-amino)propylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3100, 1630, 1245, 1150, 1070, 1010 \text{ og } 980 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,85 (2H, d, d, $J=7\text{Hz}, 18\text{Hz}$), 3,65 - 4,45 (3H, m), 4,07 (2H, s), 6,94 - 7,13 (2H, m), 7,28 - 7,45 (1H, m).

Eksempel E-30.

4 ml trifluoreddikesyre sættes til 1,55 g 3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre. Efter omrøring af blandingen ved stuetemperatur i 15 minutter sættes 2,52 g trifluoreddikesyreanhydrid til blandingen under omrøring og under isafkøling. Omrøringen fortsættes ved samme temperatur i 1 1/2 time, hvorefter der til blandingen sættes yderligere 2,73 g trifluoreddikesyreanhydrid. Blandingens omrøres i yderligere 1 time. Den resulterende blanding inddampes derefter under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 10 ml ethanol. Opløsningen indstilles på pH-værdi 6 - 7 med vandig ammoniakopløsning, omrøres i 1 time under isafkøling og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som underkastes kolonnechromatografi på 100 ml cellulose. Denne kolonne vaskes med 200 ml isopropanol, hvorefter forbindelsen elueres med 200 ml af en blanding af isopropylalkohol og vand i forholdet 9:1. Eluatet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som pulveriseres med en blanding af ethanol og vand, hvorved der fås 0,2 g pulverformigt monoammoniumsalt af 3-(N-hydroxy-N-trifluoracetyl-amino)propylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3100, 1690, 1160, 1050 \text{ og } 910 \text{ cm}^{-1}$.
NMR-Spektrum (D_2O): $\delta \text{ (ppm)} = 1,5 - 2,3 \text{ (4H, m)}, 3,08 \text{ (2H, t, } J=6\text{Hz)}$.

Eksempel E-31.

En blanding af 1,51 g myresyre og 1,67 g eddikesyreanhydrid omrøres ved stuetemperatur i 40 minutter, hvorefter en opløsning af 1,40 g 2(R)-hydroxy-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 5 ml myresyre tilsættes. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 1/2 time og inddampes derefter under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 15 ml vand. Den vandige opløsning indstilles på pH-værdi 8,0 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning, omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, indstilles yderligere på pH-værdi 5,0 med 6N saltsyreopløsning

og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som opløses i 20 ml vand. Den vandige opløsning indstilles igen på pH-værdi 5,0 og inddampes under reduceret tryk til halvt rumfang. Koncentratet blandes med 30 ml cellulosepulver og underkastes derefter kolonnechromatografi på 150 ml cellulose. Kolonnen vaskes med 200 ml isopropylalkohol og 300 ml af en blanding af isopropylalkohol og vand i forholdet 9:1. Forbindelsen elueres med 1,1 liter af en blanding af isopropylalkohol og vand i forholdet 8:2.

Elutatet inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som pulveriseres med en blanding af vand, methanol og ethanol, hvorved der fås 350 mg pulverformigt mononatriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-2(R)-hydroxypropylphosphonsyre.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3130, 1660, 1140, 1040$ og 890 cm^{-1} .
NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,85 (2H, d, d, $J=6\text{Hz}$, 18Hz), 3,2 - 3,9 (2H, m), 4,0 - 4,4 (1H, m) og 7,95 (s) & 8,37 (s) (1H).

Eksempel på O-acylering.

Eksempel F-1.

En opløsning af 700 mg benzoylchlorid i 6 ml tørt acetone sættes dråbevis under isafkøling og under omrøring til en opløsning af 820 mg natriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i en blanding af 15 ml vand og 15 ml acetone. I løbet af tilsætningsperioden holdes pH-værdien i blandingen på ca. 7,5 - 7,7 med 1N vandig natriumhydroxidopløsning. Omrøringen fortsættes ved samme temperatur i 10 minutter, hvorefter acetonet afdampes under reduceret tryk. Den resulterende vandige opløsning indstilles på pH-værdi 3,5 med 1N saltsyreopløsning, og der tilsættes 40 ml ether. Efter fjernelse af ufældede urenheder indstilles den vandige fase på pH-værdi 1,6 med 1N saltsyreopløsning og ekstraheres tre gange med ethylacetat (én gang med 50 ml og to gange med hver gang 20 ml). Den samlede ethylacetatfase vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed, hvorved der fås krystaller, der vaskes med ether, hvorved der fås 620 mg krystallinsk 3-(N-benzoyloxy-N-formylamino)-propylphosphonsyre, smeltepunkt $149 - 153^\circ\text{C}$ (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3400-2100, 1765, 1630, 1250, 1135, 1035, 1010 og 980 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 1,6-2,4 (4H, m), 3,92 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,4-8,3 (5H, m) og 8,35 (1H, s).

Eksempler på esterificering.

Eksempel G-1.

Diazomethan i ethylether sættes dråbevis til en opløsning af 600 mg 3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i 20 ml methanol under isafkøling, indtil diazomethanets gule farve ikke forsvinder i reaktionsblandingen. Opløsningsmidlet afdestilleres fra opløsningen under reduceret tryk. Den vundne remanens underkastes kolonnechromatografi på silicagel med en eluent bestående af 19 volumendele chloroform og 1 volumendel methanol. Fraktionerne indeholdende den ønskede forbindelse isoleres og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås 350 mg olie som remanens. Denne rensningsoperation gentages, hvorved der fås 260 mg dimethyl-3-(N-acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat.

IR-Absorptionsspektrum (flydende film): $\nu_{\max}$ = 2600~3600, 1640, 1230 og 1030 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,6~2,2 (4H, m), 2,13 (3H, s), 3,66 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,70 (6H, d, $J=10\text{Hz}$) og 9,65 (1H, bred s).

Eksempel G-2.

Til en opløsning af 2,05 g mononatriumsalt af 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsyre i en blanding af 10 ml vand og 50 ml methanol sættes dråbevis en opløsning af diazomethan i ethylether under isafkøling under omrøring, indtil den ovennævnte phosphonsyre ikke mere kan spores ved tyndtlagschromatografi på silicagel. Efter endt omsætning inddampes reaktionsblandingen under reduceret tryk, hvorved der fås en formylremanens. Til remanensen sættes 50 ml ethanol, hvorved der fås uopløseligt stof, som fjernes ved filtrering. Den

ethanoliske opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, som pulveriseres med acetone til dannelse af 1,47 g rått pulver. Pulveret opløses i 10 ml methanol, og til opløsningen sættes 40 ml isopropylalkohol, hvorved der fås et bundfald. Blandingen omrøres i 6 timer ved stuetemperatur, og det bundfældede materiale isoleres ved filtrering og vaskes to gange med 5 ml isopropylalkohol, hvorved der fås 470 mg pulverformigt mononatriumsalt af methyl-3-(N-formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonat. Fra filtratet og vaskevæskerne kan der ved inddampning deraf til et rumfang på 10 ml fås yderligere 330 mg af den ønskede forbindelse.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max}$ = 3600-2200, 1660, 1230, 1190, 1040 og 880 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): δ (ppm) = 1,2-2,2 (4H, m), 3,58 (3H, d, $J=10\text{Hz}$), 3,75 (2H, t, $J=6\text{Hz}$) og 7,97 (s) & 8,30 (s) (1H).

Eksempel G-3.

170 mg dimethyl-3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphonat fås ved at omsætte 200 mg 3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphonsyre med diazomethan på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel G-1.

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,17 (2H, d, $J=6$ og 18Hz), 2,20 (3H, s), 3,81 (6H, d, $J=11\text{Hz}$), 3,6-3,9 (2H, m) og 4,35 (1H, m).

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af hydroxyamino-alkan- eller -alken-phosphonsyrederivater med den almene formel I



hvor R^1 betegner hydrogen eller acyl, der er valgt blandt C_{1-6} -alkanoyl, som kan være substitueret med ét eller flere halogenatomer eller med hydroxy, C_{3-6} -alkenoyl, aroyl, thienyl- C_{1-6} -alkanoyl og arylglyoxyloyl, R^2 betegner hydrogen eller aroyl, og A betegner alkylen med 2 - 6 carbonatomer, alkenylen med 2 - 6 carbonatomer eller hydroxyalkylen med 2 - 6 carbonatomer, eller estere eller salte deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at

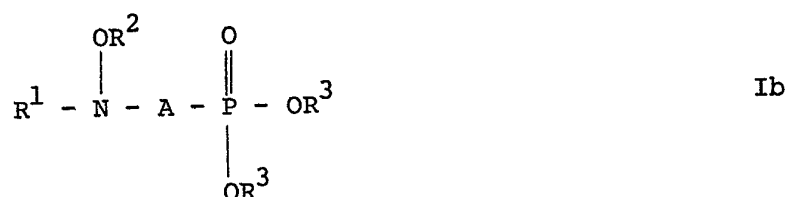
a) en forbindelse med den almene formel V



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med en forbindelse med den almene formel IV

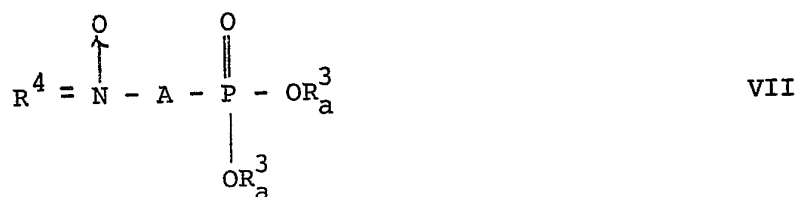


hvor A har den ovenfor anførte betydning, R^3 betegner hydrogen eller en carbonhydridrest, og X^2 betegner en syrerest, eller et salt deraf til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ib

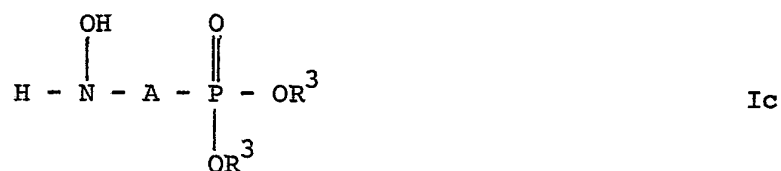


hvor R^1 , R^2 , R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

b) en forbindelse med den almene formel VII

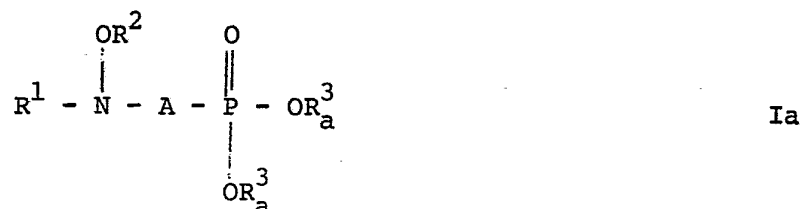


hvor A har den ovenfor anførte betydning, R_a^3 betegner en carbon-hydridrest, og R^4 betegner alkyliden, hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse med den almene formel Ic

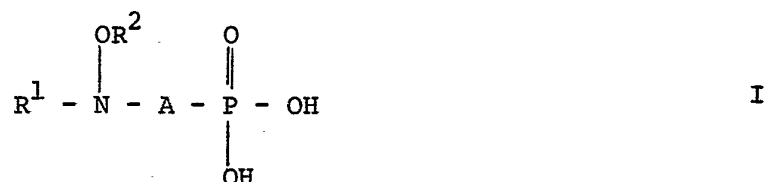


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

c) en forbindelse med den almene formel Ia

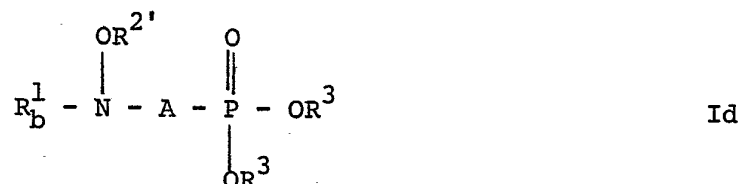


hvor R^1 , R^2 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et syreadditionssalt deraf, eventuelt efter omdannelse til en silyl-ester hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I

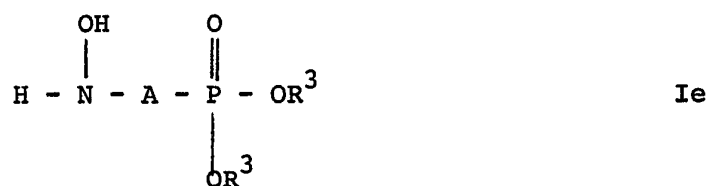


hvor R^1 , R^2 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

d) en forbindelse med den almene formel Id

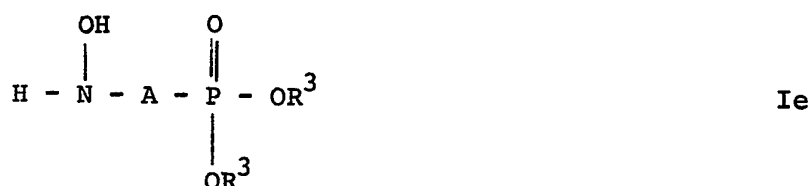


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, og R_b^1 betegner aren-sulfonyl eller C_{2-6} -alkoxycarbonyl, og $R^{2'}$ betegner hydrogen, C_{2-6} -alkoxycarbonyl eller benzyl, der eventuelt bærer C_{1-6} -alkoxy, eller et salt deraf hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ie

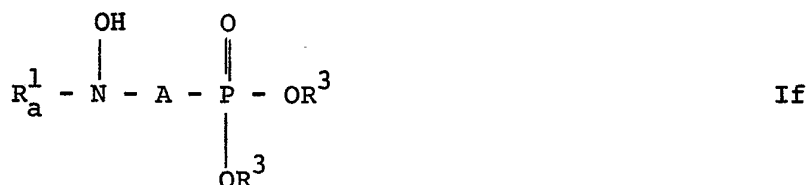


hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, hvilken forbindelse om ønsket omdannes til et salt deraf, eller

e) en forbindelse med den almene formel Ie



hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med et acyleringsmiddel med formelen $R_a^1\text{-OH}$, hvor R_a^1 betegner acyl som defineret for R^1 , eller et reaktivt derivat deraf til dannelse af en forbindelse med den almene formel If

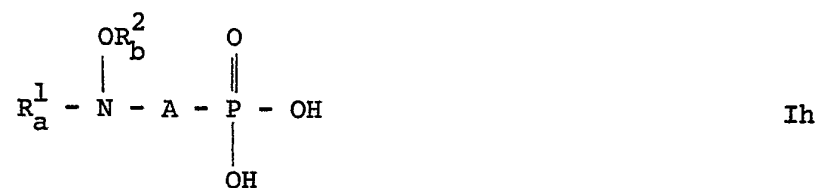


hvor R_a^1 , R^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

f) en forbindelse med den almene formel Ig



hvor R_a^1 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf omsættes med et acyleringsmiddel med formelen $\text{R}_b^2\text{-OH}$, hvor R_b^2 betegner aroyl, eller et reaktivt derivat deraf til dannelsen af en forbindelse med den almene formel Ih

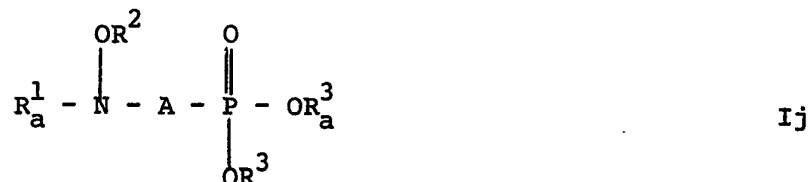


hvor R_a^1 , R_b^2 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf, eller

g) en forbindelse med den almene formel Ii



hvor R_a^1 , R^2 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf eller et reaktivt derivat deraf ved phosphonogruppen omsættes med et esterificeringsmiddel til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ij



hvor R_a^1 , R^2 , R^3 , R_a^3 og A har den ovenfor anførte betydning, eller et salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 betegner formyl, R^2 betegner hydrogen, og A betegner trimethylen, eller salte deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er acetyl, R^2 er hydrogen, og A er trimethylen.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er formyl, R^2 er hydrogen, og A er trans-1-propenylen.

Fremdragne publikationer:

GB patent nr. 1023785.