

(19) DANMARK



(12) PATENTSKRIFT

(11) 169626 B1

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0810/93

(51) Int.Cl.5

C 07 F 9/32

(22) Indleveringsdag: 06 jul 1993

(24) Løbedag: 11 okt 1985

(41) Alm. tilgængelig: 06 jul 1993

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 27 dec 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4661/85

(30) Prioritet: 12 okt 1984 GB 8425872

(73) Patenthaver: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; CH-4002 Basel, CH

(72) Opfinder: John Grey *Dingwall; CH, Josef *Ehrenfreund; CH, Roger Graham *Hall; GB, James *Jack; GB

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

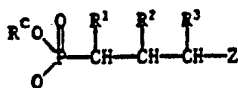
(54) Substituerede 3-aminopropanphosphonsyrlingforbindelser og salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

0810-93

Substituerede 3-aminopropanphosphonsyrlingforbindelser med
formlen



II

hvor R^1 , R^2 og R^3 betyder H, alkyl, cycloalkyl, phenyl
eventuelt substitueret med halogen, alkyl, alkoxy og/eller
trifluormethyl, Z er $-NH_2$ eller en beskyttet aminogruppe
 Z^O , Q er H eller en beskyttelsesgruppe Q^O , og R^C er H, alkyl
eller en alkalimetall- eller ammoniumkation, og salte deraf,
anvendes som mellemprodukter til fremstilling af tilsvarende
3-aminopropanphosphonsyrlingforbindelser, der kan anvendes
i farmaceutiske præparater.

En phenylgruppe kan have en eller flere substituentter, fortrinsvis mindst to ens eller forskellige substituentter.

5 C₁₋₈-alkyl kan eksempelvis være methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl (2-methylpropyl) eller t-butyl samt n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl eller n-octyl.

C₃₋₆-cycloalkyl kan f.eks. betyde cyclopropyl, cyclobutyl eller cyclopentyl, fortrinsvis cyclohexyl.

10

C₁₋₄-alkoxy kan f.eks. være methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sek-butoxy eller t-butoxy.

15 Halogen er fortrinsvis fluor eller chlor, men kan også være brom.

Salte af forbindelserne med formlen II er de tilsvarende syreadditionssalte samt salte med baser. Egnede syrer til dannelsen af syreadditionssalte er f.eks. mineralsyrer, såsom 20 hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller organiske syrer, såsom organiske sulfonsyrer, f.eks. benzensulfonsyre, 4-toluensulfonsyre eller methansulfonsyre, samt organiske carboxylsyre, såsom eddikesyre, mælkesyre, palmitinsyre, stearinsyre, æblesyre, 25 maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, ascorbinsyre eller citronsyre. Salte med baser er f.eks. alkalimetall- eller jordalkalimetalsalte, såsom natrium-, kalium-, calcium- eller magnesiumsalte, eller ammoniumsalte, såsom salte med ammoniak eller egnede organiske aminer, f.eks. diethylamin, di-(2- 30 hydroxyethyl)-amin eller tri-(2-hydroxyethyl)-amin. Forbindelserne med formlen II kan også danne indre salte.

Afhængigt af tilstedeværelsen af asymmetriske carbonatomer kan forbindelserne ifølge opfindelsen foreligge i form af 35 blandinger af isomerer, især racemater, eller i form af rene isomerer, især optiske antipoder.

eller -iodid, såsom lithiumbromid eller natriumiodid, thio-
urinstof eller et alkalimetalthiophenolat, såsom natriumthio-
phenolat. Ombytningsreaktionen kan gennemføres i fraværelse
5 eller nærværelse af et opløsningsmiddel og, om ønsket, under
afkøling eller opvarmning i en lukket beholder og/eller under
en indifferent gasatmosfære.

Ombytningen af en gruppe Q forskellig fra hydrogen og/eller
10 gruppen R^C , hvori R^C betyder C_{1-4} -alkyl, i forbindelser med
formlen II med hydrogen kan gennemføres ved omsætning med
en syre under hydrolytiske betingelser, især med en mineral-
syre, såsom en hydrogenhalogenidsyre, f.eks. saltsyre, som
anvendes i fortyndet eller koncentreret vandig form, eller
15 ved omsætning med et organisk silylhalogenid, såsom trimeth-
ylsilyliodid eller -bromid, hvorpå der foretages hydrolyse.
Omsætningen gennemføres fortrinsvis ved højere temperatur,
f.eks. under tilbagesvaling af reaktionsblandingen, om nød-
vendigt under anvendelse af et organisk fortyndingsmiddel,
20 i en lukket beholder og/eller under en indifferent gasatmos-
fære.

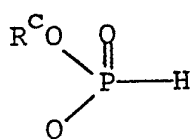
En gruppe Z forskellig fra amino kan omdannes til en fri
aminogruppe under anvendelse af kendte fremgangsmåder, som
25 vælges under hensyntagen til de karakteristiske egenskaber
ved den gruppe, som skal omdannes til amino, såsom solvo-
lytiske eller hydrogenolytiske metoder, f.eks. hydrolyse i
nærværelse af en syre eller en base, acidolyse, f.eks. be-
handling med trifluoreddikesyre, behandling med hydrazin eller
30 hydrogenolyse i nærværelse af en metallisk hydrogeningskatal-
ysator, eller på vilkårlig anden egnet måde, idet dog den ka-
talytiske hydrogeningsmetode ikke kan anvendes til forbindel-
ser med formelen II, hvor Q betyder hydrogen.

35 Det foretrækkes, at alle beskyttelsesgrupperne omdannes i ét
trin, idet R^C og Q hver for sig omdannes til H, og Z omdan-

nes til amino, ved behandling med en syre, fortrinsvis en hydrogenhalogenidsyre, især hydrogenchloridsyre, under hydrolytiske betingelser.

De hidtil ukendte forbindelser med formelen II kan fremstilles ved anvendelse af forskellige fremgangsmåder afhængigt af naturen af gruppen X i den nedenfor anførte formel IV ved at omsætte en forbindelse med formelen

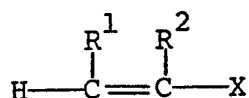
10



III

15 hvori R^{C} og Q har de ovenfor anførte betydninger, i nærværelse af en basisk katalysator eller i nærværelse af et middel, som danner fri radikaler, med en forbindelse med formelen

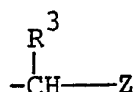
20



IV

hvori R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og X betyder en gruppe, som kan omdannes til en gruppe med formelen

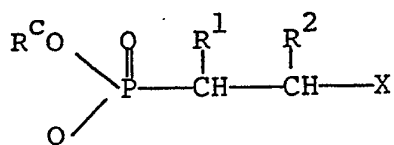
25



Ia

hvori R^3 og Z har de ovenfor angivne betydninger, til dannelsen af en forbindelse med formelen

30



V

35

hvori R^1 , R^2 , R^{C} , Q og X har de ovenfor anførte betydninger, og hvilken forbindelse med formelen V er identisk med den ønskede forbindelse med formelen II, hvori R^3 har den ovenfor angivne betydning, og Z er forskellig fra $-\text{NH}_2$, hvis X

0

i forbindelsen med formlen V er en gruppe med formlen Ib som defineret nedenfor, hvorpå, hvis der ønskes fremstillet en forbindelse med formlen II, hvori Z er amino, gruppen X i forbindelsen med formlen V omdannes til en

5

gruppe med formlen Ia, hvori R³ har den ovenfor angivne betydning, og Z er amino, til dannelse af en forbindelse med formlen II.

10

En gruppe X er primært cyano, men kan også betyde carbamoyl, en gruppe med formlen



15

hvori R³ og Z har de ovenfor angivne betydninger (Z≠amino), eller en gruppe med formlen



20

hvori R³ har den ovenfor angivne betydning, og $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}=\text{Y} \end{array}$ er en eventuelt funktionelt modificeret carbonylgruppe, såsom en tilsvarende ketal- eller thioketalgruppe, herunder en tilsvarende cyclisk gruppe.

25

Når Q i en forbindelse med formlen III er forskellig fra hydrogen, og R^C er C₁₋₄-alkyl, og X i forbindelsen med formlen IV er en aktiveret gruppe Xa, såsom cyano eller



30

kan der anvendes enten en basisk katalysator eller en friradikalkatalysator. Når de samme forbindelser med formlen III imidlertid omsættes med forbindelser med formlen IV, hvori X f.eks. betyder en gruppe med formlen Ib, er det nødvendigt at anvende

35

fri radikalkatalysatorer.

0

En basisk katalysator anvendt i det første trin kan eksempelvis være et alkalimetall- C_{1-4} -alkoxid, f.eks. natrium- eller kalium- C_{1-4} -alkoxid, især natriummethoxid, natriumethoxid eller kalium-tert-butoxid, et alkalimetall- eller jordalkalimetallfluorid, såsom kaliumfluorid eller caesiumfluorid, eller et alkalimetallhydrid, såsom natriumhydrid. Reaktionen kan gennemføres med eller uden anvendelse af et opløsningsmiddel. Når man anvender et opløsningsmiddel, er dette fortrinsvis en alkohol, især en C_{1-4} -alkanol svarende til det alkoxid, der anvendes som basisk katalysator. Reaktionstemperaturen kan variere fra $0^{\circ}C$ op til kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel.

5

10

Dannelsen af fri radikaler kan eksempelvis ske ved anvendelse af ioniserende stråler og ultraviolet stråling, peroxyforbindelser, såsom uorganiske peroxyforbindelser, f.eks. hydrogenperoxid eller ammoniumpersulfat, eller organiske peroxider, f.eks. benzoylperoxid eller tert-butylperoxid, eller organiske azoforbindelser, f.eks. azobisisobutyronitril. Reaktionen, som involverer dannelse af fri radikaler, kan eventuelt gennemføres i nærværelse af et opløsningsmiddel og, om nødvendigt, under afkøling eller opvarmning, i en lukket beholder og/eller i en atmosfære af indifferent gas.

15

20

Omdannelsen af en gruppe X til en gruppe med formlen Ia gennemføres under anvendelse af kendte fremgangsmåder. Cyano og carbamoyl omdannes til aminomethyl ved reduktion, cyano f.eks. ved hydrogenering i nærværelse af en egnet katalysator, f.eks. Raney-nikkel, og et opløsningsmiddel, såsom ethanol, som fortrinsvis kan indeholde ammoniak, og carbamoyl f.eks. ved omsætning med et egnet hydridreduktionsmiddel, såsom boran i tetrahydrofuran, idet dog hydrogeneringsmetoden under anvendelse af en katalysator ikke kan anvendes til forbindelser med formlen V, hvori Q betyder hydrogen.

25

30

En aminogruppe Z forskellig fra $-NH_2$ kan omdannes til $-NH_2$ som beskrevet ovenfor.

35

0 Omdannelsen af en gruppe X i en forbindelse med formlen C, V
hvor X betyder en gruppe Ic, hvori Y er oxygen, til en gruppe
med formlen Ia gennemføres under anvendelse af kendte redukti-
ve amineringsmetoder, f.eks. behandling med natriumcyanobor-
5 hydrid i nærværelse af ammoniumacetat i et egnet opløsnings-
middel, såsom dioxan, under afkøling til en temperatur på fra
f.eks. ca. 0°C.

Forbindelser med formlen III er enten kendte forbindelser el-
10 ler kan fremstilles under anvendelse af kendte fremgangsmåder,
f.eks. som beskrevet i Aust. J. Chem. 33, 292 (1980), eller
EP nr. 0.009.348.

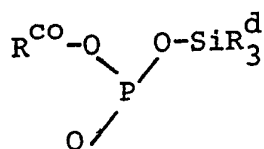
Forbindelser med formlen IV er enten kendte forbindelser eller
15 kan fremstilles under anvendelse af kendte fremgangsmåder.

Som eksempler på specifikke forbindelser med formlen III kan
nævnes følgende:

20 methyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
ethyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
n-propyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
i-propyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
n-butyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
25 methyl-(diethoxymethyl)phosphonit,
n-propyl-(diethoxymethyl)phosphonit,
n-butyl-(diethoxymethyl)phosphonit,
methyl-(1,1-dimethoxyethyl)phosphonit,
ethyl-(1,1-dimethoxyethyl)phosphonit,
30 ethyl-(1,1-diethoxyethyl)phosphonit,
methyl-(1,1-dimethoxybutyl)phosphonit
fortrinsvis methyl-(dimethoxymethyl)phosphonit,
ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit,
methyl-(1,1-dimethoxyethyl)phosphonit,
35 ethyl-(1,1-diethoxyethyl)phosphonit og
især ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit.

0 Forbindelserne med formlen V, hvori Q er forskellig fra hydrogen, især sådanne, hvori X er en cyanogruppe eller betyder en gruppe med formlen Ic, kan også fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen

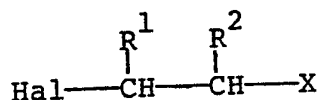
5



VI

10 hvori Q har den ovenfor anførte betydning, R^{CO} betyder C₁₋₄-alkyl, og R^d hver for sig C₁₋₆-alkyl, fortrinsvis C₁₋₂-alkyl, især methyl, idet grupperne R^{CO} og R^d er ens eller forskellige, med en forbindelse med formlen

15



VII

20 hvori R¹ og R² har de ovenfor anførte betydninger, X har den ovenfor anførte betydning, men er primært cyano eller en gruppe med formlen Ic, og Hal betyder halogen, såsom iod, brom eller chlor. Omsætningen gennemføres fortrinsvis under betingelserne for Arbusov-reaktionen, f.eks. ved en reaktionstemperatur i området fra stuetemperatur op til en temperatur på ca. 160°C under fjernelse af det ved reaktionen dannede trialkylsilylhalogenid.

25

Endvidere kan forbindelserne med formlen V, hvori Q er forskellig fra hydrogen, og X er en aktiveringsgruppe Xa, såsom cyano eller

30



35

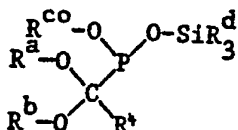
fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen VI som defineret ovenfor med en forbindelse med formlen IV, hvori R¹, R² og X har de ovenfor anførte betydninger. Omsætningen gennemføres fortrinsvis under de almindelige betingelser for en Michael-additionsreaktion, f.eks. ved en tem-

0

peratur i området fra stuetemperatur op til 80°C i nærværelse af eller fortrinsvis i fraværelse af et indifferent opløsningsmiddel.

5 Silylreagenserne med formlen VI er hidtil ukendte forbindelser. Foretrukne forbindelser med formlen VI har formlen

10



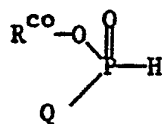
VIA

15 hvori R^{a} , R^{b} , R^{CO} og R^{d} har de ovenfor anførte betydninger, og R^{t} betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, f.eks. ethyl-trimethylsilyl-(diethoxymethyl)phosponit, methyl-trimethylsilyl-(dimethoxymethyl)phosponit eller ethyl-trimethylsilyl-(1,1-diethoxyethyl)phosponit.

20

Forbindelserne med formlen VI kan fremstilles ved omsætning, eventuelt i nærværelse af en basisk katalysator, af en forbindelse med formlen III, hvori Q er forskellig fra hydrogen, og R^{C} er alkyl, dvs. en forbindelse med formlen

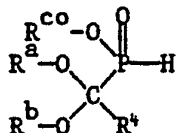
25



IIIA

30 hvori Q og R^{CO} har de ovenfor anførte betydninger, fortrinsvis en forbindelse med formlen

35



IIIB

0

hvor R^{CO} , R^a og R^b har de ovenfor anførte betydninger, og R^4 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, med et egnet silyleringsmiddel, f.eks. trimethylsilyl-chlorid, dimethyl-tert-butylsilylchlorid eller dimethyl(2,3-dimethyl-2-butyl)silylchlorid, i nærværelse af en tertiær base, f.eks. pyridin eller triethylamin, hexamethyldisilazan, 1-trimethylsilylimidazol eller 1-(dimethyl-tert-butyl-silyl)-imidazol eller et vilkårligt andet egnet silyleringsmiddel.

10

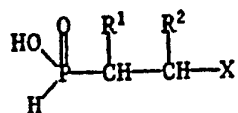
Reaktionsbetingelserne varierer afhængigt af det specifikt anvendte silyleringsmiddel. Reaktionstemperaturen varierer fra ca. -20 til ca. $150^{\circ}C$, og omsætningen kan gennemføres med eller uden anvendelse af et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. diethylether, toluen, tetrahydrofuran eller dioxan. Eventuelt kan et overskud af silyleringsmidlet anvendes som fortyndingsmiddel. Selv om molforholdet mellem silyleringsmiddel og forbindelsen med formlen IIIA eller IIIB hensigtsmæssigt er 1:1, kan der i visse tilfælde med fordel anvendes overskud af silyleringsmidlet.

20

Forbindelser med formlen VII er kendte forbindelser eller kan fremstilles under anvendelse af kendte fremgangsmåder.

25

Forbindelserne med formlen I eller salte deraf med undtagelse af natrium-3-aminopropylphosphinat kan endvidere fremstilles ved, at man i en forbindelse med formlen

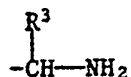


VIII

30

hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor angivne betydninger, omdanner gruppen X til en gruppe med formlen

35



Id

5

hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en forbindelse med formlen I.

10 Omdannelsen af gruppen X til en gruppe med formlen Id kan gennemføres under anvendelse af en hvilken som helst af de ovenfor i forbindelse med fremstillingen af udgangsforbindelserne med formlen II, beskrevne fremgangsmåder.

15 Den ovenfor omtalte reaktion gennemføres på i og for sig kendt måde i fravær eller nærvær af et opløsningsmiddel, der også kan virke som reagens, om nødvendigt under afkøling eller opvarmning, i en lukket beholder og/eller i en indifferent gasatmosfære.

20

Udgangsmaterialerne med formlen VIII kan eksempelvis fremstilles ud fra forbindelser med formlen V, hvori man omdanner gruppen R^C-O- til hydroxy, idet omsætningen gennemføres under anvendelse af den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, f.eks. ved 25 sur hydrolyse, såsom ved behandling med en vandig mineralsyre, f.eks. saltsyre, eller ved behandling med et nukleofilt reagens, idet man samtidig eller derefter omdanner en eventuel gruppe Q, som er forskellig fra hydrogen, til hydrogen.

30 Forbindelser med formlen II, hvori R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, R^C betyder R^{CO} , og Q er forskellig fra hydrogen, kan også fremstilles ved at reducere en forbindelse med formlen

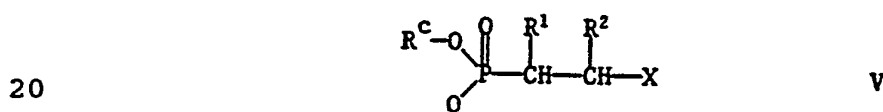
35

Basen, som anvendes i det første trin, kan eksempelvis være et C_{1-4} -alkyllithium, et C_{2-4} -alkyllithiumamid eller et metalamid, fortrinsvis lithiumdiisopropylamid. Omsætningen kan
 5 gennemføres under anvendelse af et aprotisk opløsningsmiddel, fortrinsvis en ether, især tetrahydrofuran. Reaktionstemperaturen kan variere fra -78°C op til stuetemperatur under en indifferent gasatmosfære.

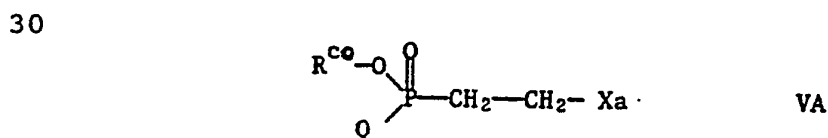
10 Forbindelserne med formlen X er kendte forbindelser (EP nr. 0.009.348) eller kan fremstilles under anvendelse af kendte fremgangsmåder.

15 Forbindelser med formlen XII er kendte forbindelser og kan fremstilles ved anvendelse af kendte fremgangsmåder.

Forbindelser med formlen



hvor R^{C} og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, Q er forskellig fra hydrogen, R^1 betyder hydrogen, og X er en aktiveringsgruppe Xa valgt blandt grupper X som defineret
 25 ovenfor, og som er en gruppe, der kan omdannes til en gruppe med formlen Ia, $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{Z}$, hvor R^3 betyder H, og Z har den ovenfor anførte betydning, kan også fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen



35

0 Blandinger af isomerer af forbindelser med formlen I kan ad-
skilles i de enkelte isomerer under anvendelse af kendte frem-
gangsmåder. Racemater kan resolveres under anvendelse af kendt
teknik i individuelle optiske antipoder, hvorpå man kan danne
5 diastereomere salte under anvendelse af f.eks. optisk aktive
saldannende syrer, såsom (+)- eller (-)-vinsyre eller D-(+)-
camphersulfonsyre, eller optisk aktive saltdannende baser,
f.eks. (+)- eller (-)- α -methylbenzylamin, hvorpå de diastereo-
mere salte isoleres, og de ønskede fri optiske antipoder fri-
10 gøres fra de isolerede salte.

Forbindelserne med formlen I har kraftig affinitet til
GABA_B-receptor-steder med hæmningskoncentrationer på 1-100
15 nmol/liter. Repræsentative forbindelser med formlen I har
en virkning, som er mindst tyve gange kraftigere end virk-
ningen af baclofen. Agonister ved GABA_B-receptor-stederne
kan på samme måde som baclofen anvendes som muskelafslappen-
de midler ved spinalspasticitet, multiple sclerose og cerebral-
20 lammelser. De kan desuden formentlig anvendes ved trigeminus
neuralgia, ved lægemiddelabstinenssyndromer og som analgetika.
Forbindelser, der kombinerer GABA_B- og GABA_A-receptor-agonist-
egenskaber, kan virke som antidepressive midler.

25 Antagonister antages på den anden side at virke som muskel-
stimulerende stoffer og at være virksomme ved muskelatrofi,
dystrofi og svaghed forbundet f.eks. med Parkinsons syge og
Erbs paralyse. Da GABA_B-receptor-antagonister formodes at
forøge frigørelsen af glutamat og aspartat under neurotrans-
30 misson, må man forvente en positiv virkning på informations-
processerne i hjernen.

Repræsentative forbindelser med formlen I har vist sig
at være virksomme ved GABA_B-receptor-stedet med IC₅₀-værdier
35 så små som 35 nM, som muskelafslappende midler (rotarod-mus

0 ID₅₀-værdier på 6-9 mg/kg i.p.), som et analgetikum (phenyl-
quinon-vridning hos mus, ED₅₀-værdier på 4 mg/kg p.o.) og som
antikonvulsive midler (audiogene kramper i DBA/2-mus, ID₅₀-
værdier på 6 mg/kg i.p.). Ved en dosis på 200 mg/kg i.p.
5 iagttages ingen dødsfald.

Forbindelserne med formlen I er afhængigt af deres farma-
kologiske profiler virksomme som muskelafslappende midler,
muskelstimulerende midler, analgetika, antikonvulsiva, anti-
10 depressiva, nootropika og midler til formindskelse af læge-
middelabstinenssyndromer.

De ovennævnte fordelagtige egenskaber gør forbindelserne
med formlen I værdifulde som specifikke terapeutiske
15 midler til mennesker og pattedyr.

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler,
hvor alle dele er på vægtbasis. Alle inddampninger under
20 formindsket tryk foretages fortrinsvis ved et tryk på fra
ca. 20 til 130 mbar, medmindre andet er anført. Data med be-
tegnelsen ³¹P er phosphor-31-NMR-data.

25

30

35

0

Eksempel 1.

a) En opløsning af 5,4 g ethyl-3-aminopropyl-(diethoxymethyl)-phosphinat i 30 ml 36% vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling under en nitrogenatmosfære i et tidsrum på 3 timer. Derefter henstilles reaktionsblandingen til afkøling ved stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 10 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml tørt methanol, opløsningen afkøles til 0°C, hvorpå der dråbevis tilsættes 5 ml propylenoxid. Blandingen koncentrerer under formindsket tryk, triturerer med 50 ml ethanol, og råproduktet frafiltreres. Ved omkrySTALLISATION fra en blanding af ethanol og methanol fås 3-aminopropyl-phosphonsyrling, smp. 209-213°C, $^{31}\text{P} = + 28,2$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde: En opløsning af 20 g ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit (Aust. J. Chem. 33, 292 (1980)) og 5 g acrylonitril i 25 ml ethanol sættes til en omrørt blanding af 1 g natriumhydrid (50% dispersion i olie) i 25 ml ethanol ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen henstår til opvarmning til stuetemperatur og omrøres i 4 timer. Der tilsættes 1 ml iseddike, og blandingen koncentrerer under formindsket tryk. Det dannede rå produkt opløses i 50 ml ethylacetat, vaskes med to gange 26 ml vand, hvorpå den organiske ekstrakt tørres med magnesiumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk. Råproduktet destillerer under reduceret tryk, hvorved man får ethyl-2-cyanoethyl-(diethoxymethyl)phosphinat, kp. 114°C/0,01 mbar, $^{31}\text{P} = + 40,8$ ppm (CDCl_3).

Denne forbindelse kan også fremstilles på følgende måde: En opløsning af 10,6 g ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit i 9 g hexamethyldisilazan opvarmes til tilbagesvaling under en nitrogenatmosfære i et tidsrum på 3 timer. Reaktionsproduktet henstår til afkøling til 20°C, hvorpå det destillerer under for-

0

mindsket tryk, hvorved man får ethyl-trimethylsilyl-(diethoxymethyl)phosphonit med kp. 51°C ved 0,01 mbar, $^{31}\text{P} = + 146,9$ ppm (CDCl_3).

5 Omsætning af ethyl-trimethylsilyl(diethoxymethyl)phosphonit med 3-chlorpropionitril giver ethyl-2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinat, som er identisk med den ovenfor fremstillede forbindelse.

10 En opløsning af 9,6 g ethyl-2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinat i 450 ml ethanol sættes til 82 g 8% ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 5 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derefter
15 filtreres blandingen, filtratet koncentrerer under formindsket tryk, og råproduktet destilleres, hvorved man får ethyl-3-aminopropyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $150^{\circ}\text{C}/0,01$ mbar, $^{31}\text{P} = + 46,4$ ppm (CDCl_3).

20

Eksempel 2.

På samme måde som beskrevet ovenfor fremstilles følgende forbindelser:

	R^1	R^2	R^3
25	a) hydrogen	4-chlorphenyl	hydrogen (RS-, R- eller S-former)
	b) hydrogen	2-methylphenyl	hydrogen
	c) hydrogen	4-bromphenyl	hydrogen
	d) hydrogen	2-methoxyphenyl	hydrogen
30	e) hydrogen	3,4-dimethoxyphenyl	hydrogen
	f) hydrogen	4-trifluormethylphenyl	hydrogen
	g) hydrogen	3,4-dichlorphenyl	hydrogen
	h) hydrogen	sek-butyl	hydrogen
	i) hydrogen	n-octyl	hydrogen
35	j) hydrogen	4-chlorbenzyl	hydrogen

Eksempel 3.

a) En opløsning af 14,1 g ethyl-3-amino-1-methylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 50 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 5 timer. Derefter hen-

5 står reaktionsblandingen til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses derpå i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå det vandige lag isoleres og inddampes un-

10 der formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml tørt ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid til dannelselse af et olieagtigt fast stof. Dette stof ledes gennem en ionbytterharpikssøjle med "Dowex"[®] 50W-X2, hvorpå der elueres med vand. Fraktioner, som giver en positiv ninhydrinreaktion, kombineres

15 og inddampes under formindsket tryk, hvorved man får 3-amino-1-methyl-propylphosphonsyrling i form af et hygroskopisk fast stof med smp. 55-60°C, ³¹P = 35,1 ppm (D₂O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

En opløsning af 23,5 g ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit og

20 6,7 g crotononitril i 30 ml tørt ethanol sættes til en omrørt blanding af 1,2 g natriumhydrid (50%'s oliedispersion) i 30 ml ethanol ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen henstår til opvarmning til stuetemperatur og omrøres i 4 timer. Der tilsættes 1 ml iseddike, og blandingen koncentrerer

25 under formindsket tryk. Det fremkomne råprodukt opløses i 50 ml ethylacetat, vaskes to gange med 25 ml vand, hvorpå den organiske ekstrakt tørres med magnesiumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk. Råproduktet destillerer under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-2-cyano-1-methylethyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. 116°C/0,01 mbar, ³¹P = + 42,2 og

30 + 42,0 ppm (CDCl₃).

En opløsning af 17,0 g ethyl-1-methyl-2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinat i 150 ml ethanol sættes til 155 g 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 10 ml

35 Raney-nikkel, og den dannede blanding hydrogenes ved et tryk

på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derpå filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer under formindsket tryk, hvorpå råproduktet destillerer under formindsket tryk, og man får ethyl-3-amino-1-methylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $140^{\circ}\text{C}/0,01$ mbar, $^{31}\text{P} = + 47,0$ og $+ 46,7$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 4.

a) En opløsning af 6,0 g ethyl-3-amino-2-methylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 30 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 7 timer. Reaktionsblandingen henstår derpå til afkøling til stuetemperatur, hvorefter den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 10 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløser i 50 ml tørt ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, og man får 3-amino-2-methylpropyl-phosphonsyrlingmonohydrat, smp. $96-100^{\circ}\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 25,8$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
En opløsning af 23,5 g ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit og 6,7 g methacrylonitril i 30 ml ethanol sættes dråbevis til en omrørt blanding af 1,2 g natriumhydrid (50%'s oliedispersion) i 30 ml ethanol ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen henstår til opvarmning til stuetemperatur og omrøres i 4 timer. Der tilsættes 1 ml iseddike, og blandingen koncentrerer under formindsket tryk. Det dannede råprodukt opløser i 50 ml ethylacetat, vaskes to gange med 25 ml vand, og den organiske ekstrakt tørres med magnesiumsulfat, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk. Råproduktet destillerer under formindsket tryk, og man får ethyl-2-cyanopropyl-(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $116^{\circ}\text{C}/0,01$ mbar, $^{31}\text{P} = + 40,4$ og $+ 40,3$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 17,0 g ethyl-2-cyanopropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 150 ml ethanol sættes til 155 g 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 10 ml Raney-nikkel, og den dannede blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar,

indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derefter filtreres blandingen, filtratet koncentrerer under formindsket tryk, og råproduktet destilleres under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-2-methylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $150^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mbar}$, $^{31}\text{P} = + 45,8$ og $+ 45,7$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 5.

a) En opløsning af 9,8 g ethyl-3-aminobutyl(diethoxymethyl)phosphinat i 100 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbage-
 10 gesvaling i et tidsrum på 1 time. Derefter henstår reaktionsblandingens til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 10 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses derpå i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå
 15 det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet ledes gennem en søjle med "Dowex"[®] 50W-X2, og der elueres med vand. Fraktioner, som giver en positiv ninhydrinreaktion, hældes sammen og inddampes under formindsket tryk, hvorved man får 3-aminobutylphosphonsyrling ($1/3\text{ M H}_2\text{O}$), smp.
 20 $195-200^{\circ}\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 28,1$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
 15,0 g ethyl-trimethylsilyl(diethoxymethyl)phosphonit tilsættes dråbevis til en omrørt opløsning af 3,9 g methylvinylketon under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur. Derpå opvarmes
 25 blandingen til 50°C i et tidsrum på 1 time. Blandingens henstår derefter til afkøling til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 25 ml chloroform og derpå 10 ml vand, og den fremkomne blanding omrøres kraftigt i 1/2 time. Derefter isoleres det
 30 organiske lag, som tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk, hvorpå det fremkomne råprodukt destilleres under formindsket tryk, og man får ethyl-3-oxobutyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $130-135^{\circ}\text{C}/0,02\text{ mbar}$, $^{31}\text{P} = + 45,3$ ppm (CDCl_3).

Til en opløsning af 8,0 g ethyl-3-oxobutyl(diethoxymethyl)phos-

phinat i 100 ml methanol sættes 22,8 g ammoniumacetat og 1,3 g natriumcyanoborhydrid. Blandingen omrøres under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur i et tidsrum på 2,5 timer, hvorpå den henstår natten over. Blandingen syrnes derpå til pH-værdien 2 med den nødvendige mængde fortyndet saltsyre, og methanolet afdampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 25 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, og den vandige fase gøres derpå basisk svarende til pH-værdien 12 med kaliumhydroxid. Opløsningen mættes derpå med natriumchlorid, hvorpå den ekstraheres med tre gange 25 ml dichlormethan. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes under formindsket tryk, og råproduktet destilleres, hvorved man får ethyl-3-aminobutyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. $150^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mbar}$, $^{31}\text{P} = + 46,1\text{ ppm}$ (CDCl_3).

Eksempel 6.

a) En opløsning af 17,9 g ethyl-3-amino-1-(4-chlorphenyl)propyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 200 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 6 timer. Reaktionsblandingen henstår derefter til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 50 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses derpå i 50 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses derefter i 50 ml ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-1-(4-chlorphenyl)propylphosphonsyrling, smp. $210-220^{\circ}\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 29,6\text{ ppm}$ (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
En opløsning af 25,8 g ethyl-(diethoxymethyl)phosphonit og 18,0 g 4-chlorcinnamonitril i 100 ml ethanol sættes til en omrørt blanding af 1,2 g natriumhydrid (50%'s oliedispersion) i 30 ml ethanol ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen henstår til opvarmning til stuetemperatur og om-

røres i 4 timer. Der tilsættes 1 ml iseddike, og blandingen koncentrerer under formindsket tryk. Det dannede råprodukt opløses i 50 ml ethylacetat, vaskes to gange med 25 ml vand, hvorpå den organiske ekstrakt tørres med magnesiumsulfat og
 5 koncentrerer under formindsket tryk. Råproduktet destilleres under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-1-(4-chlorphenyl)-2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. 180-200°C/0,02 mbar, $^{31}\text{P} = + 37,9$ og $+ 37,8$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 20 g ethyl-1-(4-chlorphenyl)-2-cyanoethyl(diethoxymethyl)phosphinat i 85 ml ethanol sættes til 131 g 8%'s
 10 ethanolisk ammoniakopløsning. Til blandingen sættes 8,5 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske hydrogenmængde er optaget. Derefter filtreres blandingen, filtratet koncentrerer
 15 under formindsket tryk, og råproduktet destilleres under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-1-(4-chlorphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat, kp. 190°C/0,02 mbar, $^{31}\text{P} = + 41,5$ og $+ 41,3$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 7.

20 a) En opløsning af 10,5 g ethyl-3-amino-3-(4-chlorphenyl)propyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 100 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 2 timer. Derefter henstår reaktionsblandingen til afkøling til stuetemperatur, koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange
 25 med 25 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses derpå i 20 ml vand, opløsningen vaskes to gange med 20 ml diethylether, og den vandige fase isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste
 30 stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-3-(4-chlorphenyl)propyl-phosphonsyrling, smp. 284-286°C, $^{31}\text{P} = + 27,2$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

17,7 g ethyl-trimethylsilyl(diethoxymethyl)phosphonit sættes dråbevis til en omrørt opløsning af 11,7 g 4-chlorphenylvinylketon under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen omrøres i et tidsrum på 1 time, hvorpå der tilsættes 25 ml chloroform og derefter 10 ml vand, og blandingen omrøres kraftigt i 0,5 timer. Derefter isoleres det organiske lag, som tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-2-(4-chlorbenzoyl)ethyl-(diethoxymethyl)phosphinat som en olie, $^{31}\text{P} = + 45,5$ ppm (CDCl_3).

Til en opløsning af 25,4 g ethyl-2-(4-chlorbenzoyl)ethyl(diethoxymethyl)phosphinat i 200 ml methanol sættes 52 g ammoniumacetat og 4,23 g natriumcyanoborhydrid. Blandingen omrøres under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur i et tidsrum på 3 dage. Derefter syrnes blandingen til pH-værdien 2 med den nødvendige mængde fortyndet saltsyre, og methanolet afdampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 25 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, og det vandige lag gøres derefter basisk svarende til pH-værdien 12 med kaliumhydroxid. Opløsningen mættes derpå med natriumchlorid og ekstraheres med tre gange 25 ml dichlormethan. Den organiske fase tørres med magnesiumsulfat, hvorpå den inddampes under formindsket tryk, og man får ethyl-3-amino-3-(4-chlorphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = 45,9$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 8.

a) En opløsning af 5,0 g ethyl-3-amino-2-(4-chlorphenyl)propyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 60 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 1 time. Derefter henstår reaktionsblandingen til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, og det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste

stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-(4-chlorphenyl)propylphosphorsyrling (1/3 M H₂O), smp. 235-240°C, ³¹P = + 23,9 ppm (D₂O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

5 Til en opløsning af 1,16 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydrofuran ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 7,2 ml 1,6 M opløsning af n-butyllithium i hexan. Denne opløsning omrøres derefter i 10 minutter ved denne temperatur, hvorefter der tilsættes en opløsning af 2,0 g ethyl-(diethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. Den fremkomne blanding omrøres derpå i 1 time ved -78°C, hvorpå der tilsættes en opløsning af 1,75 g 4-chlor-β-nitrostyren i 20 ml tetrahydrofuran. Den fremkomne blanding henstår til opvarmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mættet ammonium-
15 chloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres derpå med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrakter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Derpå afdampes opløsningsmidlet under formindsket tryk, og det fremkomne råprodukt kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethyl-
20 acetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-nitropropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, ³¹P = + 42,2 og + 41,8 ppm (CDCl₃).

En opløsning af 8,0 g ethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-nitropropyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 70 ml ethanol sættes til 64 g
25 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 8 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derefter filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-2-
30 (4-chlorphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, ³¹P = + 44,2 og 44,1 ppm (CDCl₃).

Eksempel 9.

a) En opløsning af 1,4 g ethyl-3-amino-2-cyclohexylpropyl(di-

ethoxymethyl)phosphinat i 30 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 1 time. Reaktionsblandingen henstår derpå til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 5 10 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses derpå i 20 ml vand, og opløsningen vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå det vandige lag isoleres og indampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml tørt ethanol, og der tilsættes dråbevis 5 ml propylenoxid. Det ud- 10 fældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-cyclohexylpropylphosphonsyrling, smp. 235-240°C, $^{31}\text{P} = 28,2$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
 Til en opløsning af 5,8 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydro- 15 furan ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 35,7 ml 1,6 M opløsning af n-butyllithium i hexan. Denne opløsning omrøres derpå i et tidsrum på 10 minutter ved denne temperatur, hvorefter der tilsættes en opløsning af 10,0 g ethyl- (diethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. 20 Den fremkomne blanding omrøres derefter i et tidsrum på 1 time ved -78°C , hvorpå der tilsættes en opløsning af 8,5 g β -nitrostyren i 20 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår derpå til opvarmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mættet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstra- 25 heres derefter med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrakter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fordampes derefter under formindsket tryk, og råproduktet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-3- 30 nitro-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = +42,3$ og $+42,0$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 1,0 g ethyl-3-nitro-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 25 ml ethanol sættes til 25 g 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 0,5 35 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske hydrogenmængde er

optaget. Blandingen filtreres derpå, og filtratet koncentrerer under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 44,4 \text{ ppm (CDCl}_3\text{)}$.

- 5 En opløsning af 3,45 g ethyl-3-amino-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 25 ml tert-butanol sættes til 2,0 g 5%'s rhodium i aluminiumoxid suspenderet i 25 ml tertiært butanol. Den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 150 bar og en temperatur på 100°C i et tidsrum på 20 timer. Derpå
10 filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer under formindsket tryk. Råproduktet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethanol som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-3-amino-2-cyclohexylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = 47,1 \text{ og } + 47,0 \text{ ppm (CDCl}_3\text{)}$.

15

Eksempel 10.

- a) En opløsning af 3,5 g ethyl-3-amino-2-benzylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 35 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 3 timer. Derefter henstår reaktionsblandingen til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den
20 koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, og der tilsættes dråbevis
25 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-benzylpropylphosphonsyrling, smp. $205-212^\circ\text{C}$ $^{31}\text{P} = + 26,1 \text{ ppm (D}_2\text{O)}$.

- b) Udgangs materialet kan fremstilles på følgende måde:
Til en opløsning af 0,97 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydrofuran ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 6,0 ml 1,6 M
30 opløsning af n-butyllithium i hexan. Denne opløsning omrøres derefter i et tidsrum på 10 minutter ved denne temperatur, hvorpå der tilsættes en opløsning af 2,0 g ethyl-2-cyanoethyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 10 ml tetrahydrofuran. Den frem-
35 komne blanding omrøres derpå i et tidsrum på 1 time ved -78°C ,

hvorefter der tilsættes en opløsning af 1,4 g benzylbromid i
 10 ml tetrahydrofuran. Denne blanding henstår derpå til op-
 varmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mæt-
 tet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres der-
 5 efter med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrak-
 ter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Derpå afdampes
 opløsningsmidlet under formindsket tryk, og råproduktet kroma-
 tograferes på silicagel under anvendelse af ethylacetat som
 elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-2-benzyl-2-cyanoethyl-
 10 (diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 40,7$
 og $+ 40,5$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 3,5 g ethyl-2-benzyl-2-cyanoethyl(diethoxy-
 methyl)phosphinat i 50 ml ethanol sættes til 25 g 8%'s ethano-
 lisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 2 ml Raney-
 15 nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på
 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Blan-
 dingen filtreres derefter, hvorpå filtratet koncentrerer under
 formindsket tryk, og man får ethyl-3-amino-2-benzylpropyl-
 (diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 46,3$ ppm
 20 (CDCl_3).

Eksempel 11.

En opløsning af 5,0 g ethyl-3-amino-2-(4-chlorphenyl)-propyl-
 (diethoxymethyl)phosphinat i 60 ml 36%'s vandig saltsyre op-
 varmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 1 time. Reaktions-
 25 blandingen henstår derpå til afkøling til stuetemperatur, hvor-
 på den koncentrerer under formindsket tryk, hvorefter den gen-
 inddampes tre gange med 20 ml vand under formindsket tryk, hvor-
 ved man får 3-amino-2-(4-chlorphenyl)propylphosphonsyrling-
 hydrochlorid i form af et hygroskopisk fast stof, $^{31}\text{P} = + 30,1$
 30 ppm (D_2O).

Eksempel 12.

En opløsning af 0,25 g 3-amino-2-(4-chlorphenyl)-propylphos-
 phonsyrling i 10 ml 0,1 M natriumhydroxidopløsning omrøres ved

stuetemperatur i et tidsrum på 1 time, hvorpå opløsningen koncentrerer under formindsket tryk, hvorved man får natrium-3-amino-2-(4-chlorphenyl)propylphosphinat i form af et hygroskopisk fast stof, $^{31}\text{P} = + 26,0$ ppm (D_2O).

5

Eksempel 13.

a) En opløsning af 4,0 g ethyl-3-amino-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 40 ml 36% vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 2 timer. Reaktionsblandingen henstår derefter til afkøling ved stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk, hvorefter den geninddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 20 ml vand, opløsningen vaskes to gange med 20 ml diethylether, hvorpå det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, hvorpå der dråbevis tilsættes 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-phenylpropylphosphonsyrling, smp. $228-235^\circ\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 24,3$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

20 Til en opløsning af 5,8 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydrofuran ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 35,7 ml 1,6 M n-butyllithiumopløsning i hexan. Denne opløsning omrøres derefter i 10 minutter ved denne temperatur, og der tilsættes en opløsning af 10,0 g ethyl-(diethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. Den fremkomne blanding omrøres i et tidsrum på 1 time ved -78°C , hvorpå der tilsættes en opløsning af 8,5 g β -nitrostyren i 20 ml tetrahydrofuran. Denne blanding henstår derefter til opvarmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mættet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres derpå med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrakter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes derpå under formindsket tryk, og råproduktet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-3-nitro-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat

som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 42,4$ og $+ 42,0$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 5,7 g ethyl-3-nitro-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 60 ml ethanol sættes til 50 g 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 9 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derefter filtreres blandingen, og filtratet koncentrerer under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-2-phenylpropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} =$
 10 $+ 44,4$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 14.

a) En opløsning af 4,4 g ethyl-3-amino-2-(4-fluorphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat i 40 ml 36%'s vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 2 timer. Reaktionsblandingen henstår derefter til afkøling til stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk og geninddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, og det vandige lag isoleres og indampes under formindsket tryk.
 15 Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, hvorpå der dråbevis tilsættes 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-(4-fluorphenyl)propylphosphonsyrling ($1/3 \text{ M H}_2\text{O}$), smp. $225-235^\circ\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 24,1$ ppm (D_2O).

25 b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

Til en opløsning af 5,8 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydrofuran ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 35,7 ml 1,6 M n-butyllithiumopløsning i hexan. Denne opløsning omrøres derpå i et tidsrum på 10 minutter ved denne temperatur, hvorefter
 30 der tilsættes en opløsning af 10,0 g ethyl(diethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. Denne blanding omrøres derpå i et tidsrum på 1 time ved -78°C , hvorpå der tilsættes en opløsning af 7,96 g 4-fluor- β -nitrostyren i 20 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår derpå til opvarmning til stue-

temperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mættet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres derpå med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrakter holdes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes derpå
 5 under formindsket tryk, og råproduktet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-2-(4-fluorphenyl)-3-nitropropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 42,3$ og $+ 41,9$ ppm (CDCl_3).

10 En opløsning af 5,0 g ethyl-2-(4-fluorphenyl)-3-nitropropyl(diethoxymethyl)phosphinat i 50 ml ethanol sættes til 40 g 8% ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes 7 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er ble-
 15 vet optaget. Blandingen filtreres derpå, hvorefter filtratet koncentrerer under formindsket tryk, og man får ethyl-3-amino-2-(4-fluorphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, $^{31}\text{P} = + 44,4$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 15.

20 a) En opløsning af 3,7 g ethyl-3-amino-2-(4-methylphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat i 40 ml 36% vandig saltsyre opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 1 time. Derefter hen-
 står reaktionsblandingen til afkøling ved stuetemperatur, hvorpå den koncentrerer under formindsket tryk, hvorefter den gen-
 25 inddampes to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 20 ml vand, vaskes to gange med 20 ml diethylether, og det vandige lag isoleres og inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, hvorpå der dråbevis tilsættes 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste
 30 stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-(4-methylphenyl)propylphosphonsyrling, smp. $250-255^\circ\text{C}$, $^{31}\text{P} = + 24,5$ ppm (D_2O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
 Til en opløsning af 8,7 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydro-

furan ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 53,6 ml
 1,6 M n-butyllithium-opløsning i hexan. Denne opløsning om-
 røres derefter i et tidsrum på 10 minutter ved denne tempera-
 tur, hvorefter der tilsættes en opløsning af 15,0 g ethyl(di-
 5 ethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. Blan-
 dingen omrøres derpå i et tidsrum på 1 time ved -78°C , hvor-
 efter der tilsættes en opløsning af 11,6 g 4-methyl- β -nitro-
 styren i 20 ml tetrahydrofuran. Blandingen henstår derpå til
 opvarmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml
 10 mættet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres
 derpå med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrak-
 ter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Opløsnings-
 midlet afdampes derefter under formindsket tryk, og råproduk-
 tet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethyl-
 15 acetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-2-(4-methyl-
 phenyl)-3-nitropropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos
 olie, $^{31}\text{P} = + 42,5$ og $+ 42,1$ ppm (CDCl_3).

En opløsning af 6,5 g ethyl-2-(4-methylphenyl)-3-nitropropyl-
 (diethoxymethyl)phosphinat i 60 ml ethanol sættes til 52 g
 20 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til denne blanding sættes
 8 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres
 ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen
 er blevet optaget. Derpå filtreres blandingen, og filtratet
 koncentreres under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-
 25 amino-2-(4-methylphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat som en
 viskos olie, $^{31}\text{P} = + 44,6$ ppm (CDCl_3).

Eksempel 16.

a) En opløsning af 4,6 g ethyl-3-amino-2-(4-methoxyphenyl)-
 propyl(diethoxymethyl)phosphinat i 30 ml 36%'s vandig saltsyre
 30 opvarmes til tilbagesvaling i et tidsrum på 1 time. Derpå
 henstår reaktionsblandingen til afkøling til stuetemperatur,
 hvorpå den koncentreres under formindsket tryk og geninddampes
 to gange med 20 ml vand under formindsket tryk. Råproduktet
 opløses i 20 ml vand, opløsningen vaskes to gange med 20 ml
 35 diethylether, og det vandige lag isoleres derefter, hvorpå

det inddampes under formindsket tryk. Råproduktet opløses i 50 ml ethanol, hvorpå der dråbevis tilsættes 5 ml propylenoxid. Det udfældede faste stof frafiltreres og tørres, hvorved man får 3-amino-2-(4-methoxyphenyl)propyl-phosphorsyrling
5 (1/2 M H₂O), smp. 260-265°C, ³¹P = + 24,5 ppm (D₂O).

b) Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:
Til en opløsning af 8,7 g diisopropylamin i 40 ml tetrahydrofuran ved -78°C under en nitrogenatmosfære sættes 53,6 ml 1,6 M n-butyllithiumopløsning i hexan. Denne opløsning omrøres derpå i 10 minutter ved denne temperatur, hvorpå der tilsættes en opløsning af 15,0 g ethyl-(diethoxymethyl)methylphosphinat i 20 ml tetrahydrofuran. Den fremkomne blanding omrøres derpå i et tidsrum på 1 time ved -78°C, hvorefter der tilsættes en opløsning af 12,8 g 4-methoxy-β-nitrostyren
15 i 20 ml tetrahydrofuran. Denne blanding henstår derefter til opvarmning til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 40 ml mættet ammoniumchloridopløsning. Det vandige lag ekstraheres derpå med to gange 25 ml diethylether, og de organiske ekstrakter hældes sammen og tørres med magnesiumsulfat. Derefter
20 afdampes opløsningsmidlet under formindsket tryk, og råproduktet kromatograferes på silicagel under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel, hvorved man får ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-nitropropyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, ³¹P = + 42,4 og + 42,1 ppm (CDCl₃).

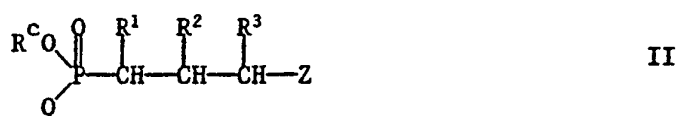
25 En opløsning af 6,6 g ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-nitropropyl-(diethoxymethyl)phosphinat i 50 ml ethanol sættes til 52 g 8%'s ethanolisk ammoniakopløsning. Til blandingen sættes 8 ml Raney-nikkel, og den fremkomne blanding hydrogeneres ved et tryk på 1 bar, indtil den teoretiske mængde hydrogen er optaget. Derefter filtreres blandingen, hvorpå filtratet koncentrereres under formindsket tryk, hvorved man får ethyl-3-amino-2-(4-methoxyphenyl)propyl(diethoxymethyl)phosphinat som en viskos olie, ³¹P = + 44,5 ppm (CDCl₃).

30

P A T E N T K R A V

1. Substituerede 3-aminopropanphosphorsyrerlingforbindelser, kendt ved, at de har den almene formel

5



10 hvori R^1 , R^2 og R^3 betyder hydrogen, C_{1-8} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, phenyl eventuelt substitueret med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy og/eller trifluormethyl, Z betyder amino, acetylamino, phthalimido, benzyloxycarbonylamino eller tert-butoxycarbonylamino, Q betyder hydrogen eller en gruppe med formelen

15 $-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})(\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl})_2$ eller $-\text{CH}(\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl})_2$, og R^{C} betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og salte deraf.

2. Forbindelse med formlen II ifølge krav 1, kendt ved, at Q betyder en gruppe med formlen

20 $-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{-alkyl})(\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl})_2$ eller $-\text{CH}(\text{OC}_{1-4}\text{-alkyl})_2$, R^{C} betyder C_{1-4} -alkyl, og Z betyder amino, og salte deraf.