

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 78 HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N-PHOSPHONOMETHYLGLYCIN DERIVATEN

Peter J. Diel^a; Ludwig Maier^a

^a Division Agro, CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

To cite this Article Diel, Peter J. and Maier, Ludwig(1984) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 78 HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N-PHOSPHONOMETHYLGLYCIN DERIVATEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 20: 3, 313 — 321

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648408077640

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648408077640>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 78¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N-PHOSPHONOMETHYLGLYCIN DERIVATEN*

PETER J. DIEL und LUDWIG MAIER

CIBA-GEIGY AG, Division Agro, CH-4002 Basel, Schweiz

(Received March 28, 1984)

The synthesis and the chemical, physical and spectral properties of glycino-*N*-methylphosphonic acid derivatives, i.e., 1-(*N*-carbethoxymethyl)-aminocyclopropan-1-phosphonic acid (**5**), 2-dihydroxyphosphonyl-*N*-carboxymethylpyrrolidine (**10**), 5-dihydroxyphosphonylproline (**13**), 2-carboxy-6-dihydroxyphosphonyl-piperidine (**16**), *N*-(dihydroxyphosphonylmethyl)-proline (**18a**), *N*-(dihydroxyphosphonylmethyl)-piperidin-2-carboxylic acid (**18b**), *N*-phosphonomethylsubstituted-1-aminocyclopropyl-1-carboxylic acid derivatives (**21**, **22**, **23**, **24**), and 1-(*N*-dihydroxyphosphonylmethyl)-aminocyclohexan-1-carboxylic acid (**26**) are described. None of these compounds showed herbicidal or plant growth regulator properties. 1-Aminocyclopropyl-1-phosphonic acid (**3c**) releases ethylene in the presence of oxidizing agents.

EINLEITUNG

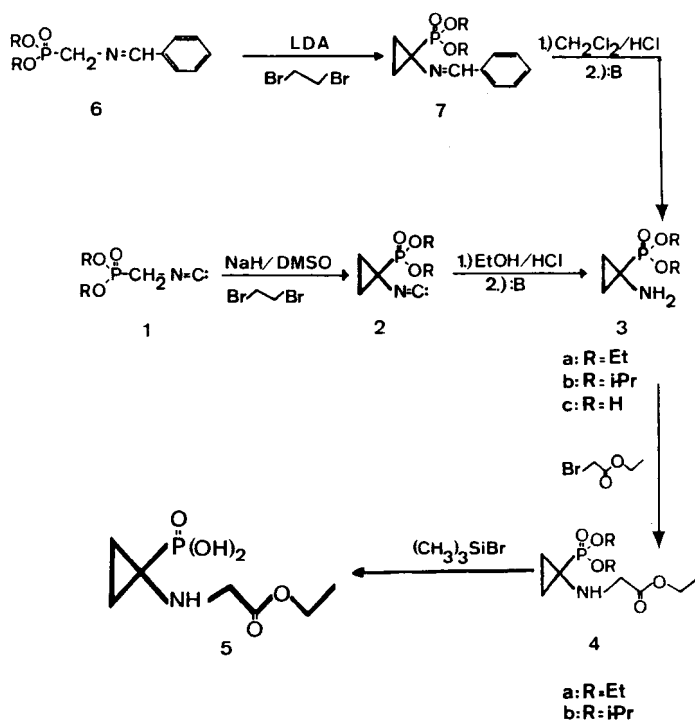
Im vergangenen Jahrzehnt wurden die *N*-Phosphonomethyl- und Alkylphosphinyl-methylglycine intensiv bearbeitet, da einige dieser Verbindungen, wie z.B. das Glyphosate $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,² Glyphosine $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2$ ³ und *N*-(Alkylphosphinylmethyl)-glycine $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}$,^{4,5,6} herbizide bzw. wachstumsregulierende Eigenschaften besitzen. Um bessere Einsicht in die Struktur-Aktivitätsbeziehungen dieser Verbindungsklasse zu erhalten, schien es interessant, cyclische Verbindungen zu synthetisieren, die aber immer noch das Strukturelement des Glyphosate $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ enthalten. Darüber wird im folgenden berichtet.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nach Schema 1 bildet sich 1-(*N*-Carbethoxymethyl)-aminocyclopropan-1-phosphonsäure **5**, ausgehend von **1**⁷ oder **6**⁸ durch doppelte Alkylierung mit 1,2-Dibromethan unter Verwendung von NaH oder $\text{LiN}(\text{C}_3\text{H}_7\text{-i})_2$ als Base.

Hydrolyse der Zwischenprodukte **2** und **7** mit verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur liefert die Aminocyclopropan-1-phosphonate **3a** und **3b**. Durch vollständige Hydrolyse mit conc. Salzsäure bei 100 °C erhält man daraus in quantitativer Ausbeute 1-Aminocyclopropan-1-phosphonsäure **3c**. Andererseits liefert die

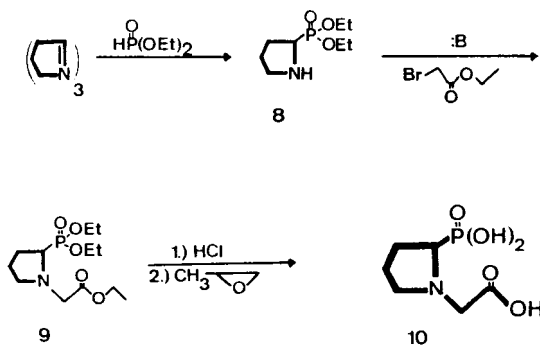
*Erweiterte Fassung eines Posters (International Conference on Phosphorus Chemistry, Nice (France), Sept. 5-9, 1983).



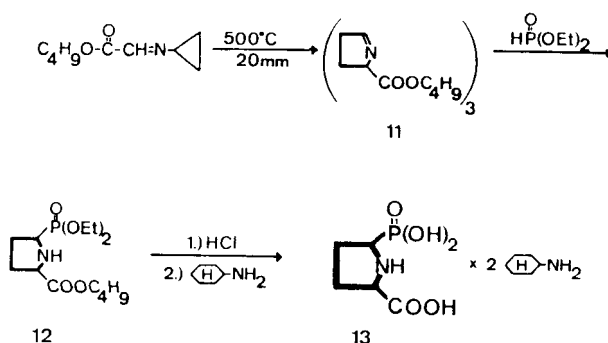
SCHEMA 1

Alkylierung von **3a** oder **3b** mit Bromessigsäureethylester in THF als Lösungsmittel in Gegenwart von Diisopropyl-ethylamin 1-(*N*-Carbethoxymethyl)-aminocyclopropan-1-phosphonat **4a** und **4b**, die mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ in die 1-(*N*-Carbethoxymethyl)-aminocyclopropan-1-phosphonsäure **5** umgewandelt werden.

Nach Schema 2 lieferte die Umsetzung von 2-Diethoxyphosphonylpyrrolidin **8**, das nach Literaturangaben⁹ aus Diethylphosphit und 1-Pyrrolin-Trimer hergestellt wurde, mit Bromessigsäureethylester den Triester **9** in 68% Ausbeute. Hydrolyse mit



SCHEMA 2



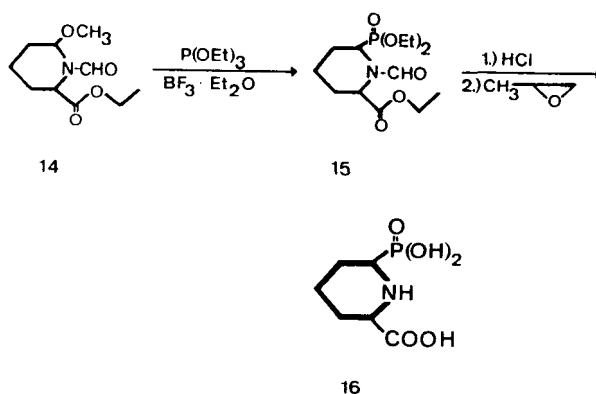
SCHEMA 3

conc. HCl und Reinigung über den Ionenaustauscher produzierte 2-Dihydroxyphosphonyl-*N*-carboxymethylpyrrolidin **10** in 38.9% Ausbeute.

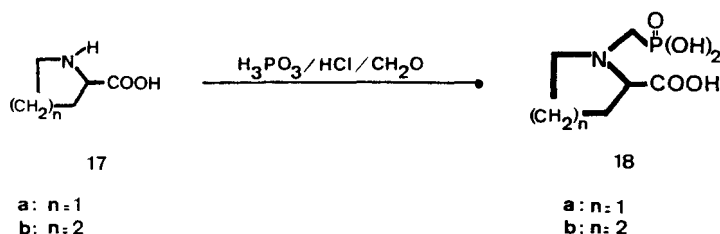
Nach Schema 3 wurde 5-Diethoxyphosphonyl-prolinbutylester **12** in quantitativer Ausbeute durch Erhitzen von 1-Pyrrolin-5-carbonsäurebutylester-Trimer¹⁰ **11** mit Diethylphosphit auf 85–90°C erhalten. Anschliessende Hydrolyse mit conc. HCl unter Rückfluss lieferte 5-Dihydroxyphosphonylprolin **13** als Oel. Die Reinigung über den Ionenaustauscher ist mit grossen Verlusten verbunden. Es wurden schliesslich 10.2% **13** als Cyclohexylaminsalz isoliert.

Die kürzlich von Shono *et al.*¹¹ publizierte Methode zur Knüpfung einer P—C Bindung erwies sich auch bei der Herstellung von 2-Carboxy-6-dihydroxyphosphonyl-piperidin **16** nach Schema 4 erfolgreich. Dazu behandelte man eine Mischung aus *N*-Formyl-2-carbethoxy-6-methoxy-piperidin¹⁰ und Triethylphosphit in CH_2Cl_2 bei -20°C mit einer äquivalenten Menge Bortrifluoridetherat und isolierte den Triester **15** durch Säulenchromatographie. Hydrolyse mit conc. HCl unter Rückfluss lieferte nach bekannter Methode **16** in 79% Ausbeute.

Für die Herstellung von *N*-(Dihydroxyphosphonylmethyl)-prolin **18a** und *N*-(Dihydroxyphosphonylmethyl)-piperidin-2-carbonsäure **18b** ist die Mannich Reaktion¹²



SCHEMA 4



SCHEMA 5

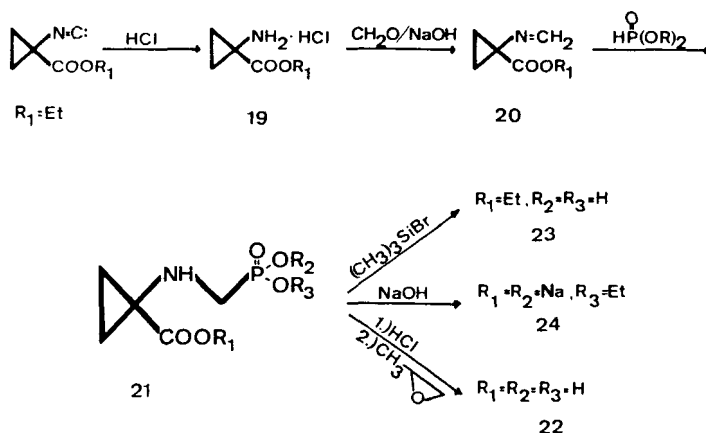
nach Schema 5 hervorragend geeignet. Dazu erhitzt man Prolin oder Piperidin-2-carbonsäure mit Formaldehyd und Phosphoriger Säure in saurer Lösung zum Rückfluss und isoliert die beiden Säuren **18a** und **18b** nach Umkristallisation aus Wasser in kristalliner Form.

N-Phosphonomethylsubstituierte 1-Aminocyclopropyl-1-carbonsäurederivate erhält man nach Schema 6 durch Erhitzen der Schiff'schen Base **20** mit Diethylphosphit auf 120 °C für 20 Minuten. Durch selektive Hydrolyse von **21** mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$,¹³ NaOH oder conc. HCl erhält man die teilweise oder vollständig hydrolysierten *N*-phosphonomethylsubstituierten Aminocyclopropan-carbonsäurederivate **23**, **24** und **22**.

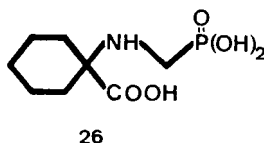
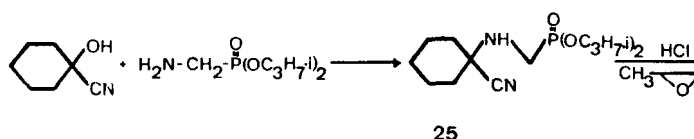
Für die Herstellung von 1-(*N*-Dihydroxyphosphonylmethyl)-aminocyclohexan-1-carbonsäure **26** wurde nach Schema 7 eine einfache Methode in der Umsetzung von Cyclohexanoncyanhydrin mit Diisopropyl-aminomethylphosphonat und anschließender Hydrolyse von **25** mit conc. HCl gefunden. Die Säure fällt als kristalliner Feststoff in 48,6% Ausbeute an.

Allen Aminophosphonsäuren dürfte die Betainstruktur zukommen. Daraufhin deutet auch die starke pH-Abhängigkeit der ³¹P-chemischen Verschiebung von z.B. **18a** und **18b** (Tabelle I).

Die beiden Säuren **13** und **16** besitzen je 2 asymmetrische Zentren und treten deshalb in vier stereoisomeren Formen auf. Wie zu erwarten war, zeigen die



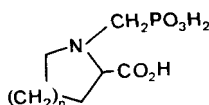
SCHEMA 6



SCHEMA 7

TABELLE I

pH-Abhängigkeit der ^{31}P -chemischen Verschiebung von cyclischen Glyphosate Derivaten in wässriger Lösung



n	pH	1	4	7	11
1	^{31}P -chem. Versch. (ppm)	7.44	7.62	6.42	12.74
2	^{31}P -chem. Versch. (ppm)	7.25	7.62	6.42	14.14

Diastereomere verschiedene ^{31}P -chemische Verschiebungen (**13**, ^{31}P = 10.51 und 10.14 ppm (pH = 7) und **16**, ^{31}P = 10.60 und 10.14 ppm (pH = 7).

Biologische Aktivität

Alle cyclischen Glyphosate-Derivate **5**, **10**, **13**, **16**, **18a**, **18b**, **22**, **23**, **24** und **26** wurden gegen 7 Unkräuter pre- und postemergent auf ihre herbizide Wirkung geprüft. Es konnte bei 4 kg/ha keine Aktivität festgestellt werden. 1-Aminocyclopropyl-1-phosphonsäure (**3c**) setzt in Gegenwart von Oxidationsmitteln Ethylen frei.

Wir danken Ciba-Geigy's Zentraler Funktion Forschung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Frl. B. Tresch und Herren Th. Ebinger und H. Spörri für experimentelle Mitarbeit. Herrn Prof. Amrhein danken wir für die Ethylenbestimmung.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ^1H -NMR Spektren [Ref. $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$] wurden mit einem Varian EM 360 oder einem Bruker Elektrosin 250 MHz und die ^{31}P -NMR Spektren [Ref. 85%ige H_3PO_4] mit einem Bruker Elektrosin WP 90

Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (in ppm) sind negative bei höherem und positiv bei tieferem Feld als die Referenz. Die Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

1-Isocyano-1-(O,O-diethylphosphonyl)-cyclopropan (2). Zu 10 g (0.056 mol) Isocyanomethan-phosphonsäurediethylester **1** und 11.14 g (0.059 mol) 1,2-Dibromethan in 30 ml DMSO und 100 ml absolutem Diethylether werden 5.54 g (0.127 mol) NaH in 100 ml Ether suspendiert, unter Kühlen so zugegeben, dass die Temperatur nie über 25 °C steigt. Dann erwärmt man 30 Min. zum Rückfluss, kühlt ab, dekantiert, verrührt den Rückstand mit 150 ml Ether und dekantiert wieder. Der Rückstand wird auf Eiswasser gegossen und dann mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit H₂O neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wird im Wasserstrahlvakuum der Ether abdestilliert und das verbleibende Oel (10 g) destilliert. Ausbeute: 6.6 g (58%) **2**, Kp. 130–135 °C/0.07 Torr (Kugelrohr). C₈H₁₄NO₃P (203.18): Ber.: C, 47.29; H, 6.95; N, 6.90; P, 15.25%. Gef.: C, 47.4; H, 7.3; N, 6.6; P, 15.0%. ¹H-NMR (in CDCl₃) δ: C—CH₃, C₂H₄ 1.45 (m, 10 H); OCH₂C 4.3 (quin, 4 H) (ppm).

1-Aminocyclopropan-1-phosphonsäurediethylester (3a). 10 g (0.049 mol) **2** werden bei –10 °C zu einer Mischung aus 75 ml mit HCl gesättigtem Ethanol und 1.8 ml H₂O getropft, anschliessend 18 Std. bei Raumtemperatur ausgerührt. Dann wird im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand in 50 ml Ethylmethylketon verrührt. Ausbeute: 5.9 g (51%) **3a** · Hydrochlorid vom Smp. 144–146 °C (Zers.). C₇H₁₆NO₃P · HCl (229.64): Ber.: C, 36.61; H, 7.46; N, 6.10; Cl, 15.44; P, 13.49%. Gef.: C, 36.9; H, 7.3; N, 6.2; Cl, 15.4; P, 13.7%. 11.45 g (0.05 mol) Hydrochlorid werden in 150 ml Ether suspendiert und mit 5.05 g (0.05 mol) Triethylamin versetzt. Nach 2.5 Std. Rühren wird der Niederschlag abgenutscht und vom Filtrat der Ether abdestilliert. Das verbleibende Oel wird in Petroether aufgenommen und durch einen Glasfaserfilter filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Oel bei 50 °C und 1 Torr getrocknet. Ausbeute: 7.9 g (82%) **3a**, das gemäss ¹H-NMR rein ist und direkt weiterumgesetzt werden kann. ¹H-NMR (in CDCl₃) δ: CH₂CH₂ 0.9 (m, 4 H); C—CH₃ 1.35 (t, 6 H); NH₂ 2.1 (s, 2 H); OCH₂C 4.15 (quin, 4 H) (ppm).

1-N-Carbethoxymethylaminocyclopropan-1-phosphonsäurediethylester (4a). 8 g (0.041 mol) **3a** werden zusammen mit 7.2 ml (0.041 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 70 ml THF und 30 ml Cyclohexan auf 50 °C erwärmt. Nun gibt man 1 Spatelspitze KI zu und tropft 4.65 ml (0.04 mol) Bromessigsäure-ethylester, verdünnt in 20 ml THF und 10 ml Cyclohexan, zu. Man rührt 48 Std. am Rückfluss. Das gebildete Hydrobromid wird abgenutscht, das Filtrat eingengt (13.2 g Oel), in 200 ml Essigester aufgenommen und 2 × mit 100 ml H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand (10 g braunes Oel) über Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH 95:5 chromatographiert. Man erhält 5 g (43%) **4a**, ein Oel. ¹H-NMR (in CDCl₃) δ: C—CH₃, C₂H₄ 1.2 (m, 13 H); NH 2.15 (br, 1 H); NCH₂CO 3.6 (d, 2 H); OCH₂C 4.1 (quin, 6 H) (ppm). Analog wurde **4b** hergestellt. C₁₃H₂₆NO₅P (307.33): Ber.: C, 50.81; H, 8.53; N, 4.56; P, 10.08%. Gef.: C, 50.8; H, 8.3; N, 4.5; P, 9.6%. ¹H-NMR (in CDCl₃) δ: C₂H₄, CH₃ 0.9–1.2 (m, 7 H); CH₂ 1.35 (d, 12 H); NH 2.3 (br, 1 H); NCH₂CO 3.6 (d, 2 H); OCH₂C 4.15 (q, 2 H); —O—CH< 4.7 (m, 2 H) (ppm).

1-N-Carbethoxymethylaminocyclopropan-1-phosphonsäure (5). Zu 10 g (0.0325 mol) **4b** in 100 ml CHCl₃ werden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss 17.5 ml (0.13 mol) Trimethylbromsilan in 10 ml CHCl₃ zugetropft. Man rührt 20 Std., entfernt im Vakuum die leichtflüchtigen Anteile und verrührt den Rückstand unter Zugabe von Propylenoxid in Ethanol. Der Niederschlag wird abgenutscht und nachgewaschen. Man erhält 4.2 g (52.5%) **5**, Smp. 203–204 °C (Zersetzung). C₇H₁₄NO₅P (223.17): Ber.: C, 37.68; H, 6.32; N, 6.28; P, 13.88%. Gef.: C, 37.8; H, 6.2; N, 6.2; P, 13.9%. ³¹P-NMR (in D₂O) δ: 10.42 ppm (pH = 3). ¹H-NMR (in D₂O/DCI) δ: CH₃, C₂H₄ 1.35 (m, 7 H); N—CH₂—CO, C—CH₂—O 4.32 (m, 4 H); OH, NH 5.05 (s) (ppm).

1-N-Benzylidenaminocyclopropan-1-phosphonsäurediisopropylester (7). Zu 10.95 ml (0.0775 mol) Diisopropylamin in 150 ml THF abs. werden bei 0 °C unter Argon 75 ml (0.144 mol) Butyllithium (2 molar in Hexan) tropfenweise zugegeben und anschliessend 20 Min. gerührt. Dann kühlt man auf –75 °C und tropft 10 g **6**⁸ in 10 ml THF langsam zu. Nach 10 Min. Rühren werden 22.5 ml (0.259 mol) 1,2-Dibromethan zugetropft. Es wird 6 Std. bei –70 °C und dann 12 Std. bei Raumtemperatur ausgerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung auf pH 6–7 gebracht und mehrmals mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Ausbeute 6.2 g (57%) **7**, Kp. 150–160 °C/0.02 Torr. C₁₆H₂₄NO₃P (309.54): Ber.: C, 62.12; H, 7.82; N, 4.53; P, 10.01%. Gef.: C, 61.6; H, 8.2; N, 4.3; P, 9.8%. ¹H-NMR (in CDCl₃) δ: C(CH₃)₂, C₂H₄ 1.35 (m, 16 H); O—CH< 4.8 (s, 2 H); phenyl 7.6 (m, 5 H); N=CH— 8.6 (s, 1 H) (ppm).

1-Aminocyclopropan-1-phosphonsäurediisopropylester (3b). 8 g (0.025 mol) **7** werden in 100 ml CH_2Cl_2 mit 100 ml HCl 1N während 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zur Trockne eingedampft, der Rückstand am Hochvakuum getrocknet und mit Ether verrührt. Man isoliert 4.8 g **3b** · Hydrochlorid vom Smp. 125–130 °C. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P} \cdot \text{HCl} \cdot 0.016 \text{ H}_2\text{O}$ (260.58); Ber.: C, 41.48; H, 8.25; N, 5.38; Cl, 13.60; P, 11.89; H_2O , 1.11%. Gef.: C, 41.6; H, 8.2; N, 5.6; Cl, 13.8; P, 12.0; H_2O 1.1%. Das Hydrochlorid wird analog **3a** in das freie Amin übergeführt. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) δ : C_2H_4 0.9 (m, 4 H); $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 1.35 (d, 12 H); NH_2 1.8 (s, 2 H); $\text{O}-\text{CH}$ 4.72 (m, 2 H) (ppm).

1-Aminocyclopropan-1-phosphonsäure (3c). 0.017 Mol **3a** oder **3b** (Hydrochlorid) und 50 ml HCl 6N werden zum Rückfluss erhitzt; nach 24 Std. wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, in 25 ml EtOH abs. aufgenommen und Propylenoxid zugegeben. Man rührt 1 Std. bei Raumtemperatur, saugt den gebildeten Niederschlag ab und trocknet bei 60 °C im Vakuum. Man erhält 2.3 g (= 100%) **3c**, Smp. 255 °C Zers. $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}_3\text{P}$ (137.08); Ber.: C, 26.29; H, 5.88; N, 10.22; P, 22.60. Gef.: C, 26.5; H, 6.0; N, 10.2; P, 21.8. $^{31}\text{P-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ : 11.81 ppm (pH = 11). $^{13}\text{C-NMR}$ (25 MHz) (in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ : $\text{P}-\text{C}-\text{N}$ 30.9 ($J_{\text{CP}} = 185 \text{ Hz}$); $\text{C}-\text{C}$ 11.8 (ppm) (pH = 11). $^1\text{H-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$) δ : CH_2CH_2 1.3 (d); NH_2 , HO 5.5 (s) (ppm) (pH = 1).

2-(O,O-Diethylphosphonyl)-N-carbathoxymethylpyrrolidin (9). 11.6 g (0.056 mol) **8** werden zusammen mit 5.7 g (0.056 mol) Triethylamin in 40 ml THF vorgelegt. 9.4 g (0.056 mol) Bromessigsäureethylester, in 40 ml THF gelöst, lässt man unter Rühren zutropfen. Nach leicht exothermer Reaktion wird bei Raumtemperatur 18 Std. nachgerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Durch Destillation wird das Rohprodukt (17.0 g) gereinigt. Ausbeute 11.2 g (68%) **9**, Kp. 104–108 °C/0.35 Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4569$. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{P}$ (293.3); Ber.: C, 49.14; H, 8.25; N, 4.78; P, 10.56%. Gef.: C, 48.5; H, 8.2; N, 4.4; P, 10.6%.

2-Dihydroxyphosphonyl-N-carboxymethylpyrrolidin (10). 12.5 g (0.043 mol) **9** werden in 200 ml HCl 6N 18 Std. am Rückfluss gekocht, anschliessend mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird über DOWEX 50WX8 mit H_2O gereinigt und als freie Aminosäure isoliert. Man erhält nach Umkristallisation aus Ethanol 3.5 g (= 38.9%) **10** vom Smp. 219–221 °C (Zers.). $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (213.28); Ber.: C, 33.79; H, 5.92; N, 6.57; P, 14.52; H_2O , 1.94%. Gef.: C, 33.9; H, 5.9; N, 6.8; P, 14.6; H_2O , 1.9%. $^{31}\text{P-NMR}$ (in D_2O) δ : 10.23 ppm (pH = 1).

5-(O,O-Diethylphosphonyl)-prolinbutylester (12). 5.1 g (0.03 mol) 1-Pyrrolin-5-carbonsäurebutylester (Trimer) **11** werden zusammen mit 4.1 g (0.03 mol) Diethylphosphit unter N_2 auf 85–90 °C erwärmt. Nach 90 Min. lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und isoliert 9.2 g rotes Öl, welches rein genug ist zur Weiterumsetzung zu **13**. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$ (307.33); Ber.: C, 50.81; H, 8.53; N, 4.56%. Gef.: C, 50.4, H, 8.4; N, 4.9%.

5-(Dihydroxyphosphonyl)-prolin (13). 36.6 g (0.12 mol) **12** werden 20 Std. in 800 ml HCl conc. am Rückfluss gehalten. Anschliessend wird im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand über den Ionenaustauscher DOWEX 50WX8 (stark sauer) gereinigt. Die isolierte freie Aminosäure (hygroscopisch) wird in Isopropanol aufgenommen, mit Ueberschuss Cyclohexylamin versetzt, 10 Min. gerührt und im Wasserstrahlvakuum Isopropanol und überschüssiges Cyclohexylamin entfernt. Der Rückstand wird in Ether verrührt, abgenutscht und getrocknet. Man erhält 5 g (= 10.2%) **13** als Cyclohexylammonium Salz, ein hygroscopisches, beiges Pulver, das sich ab 280 °C nach schwarz verfärbt. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{P} \cdot 2\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (409.08); Ber.: C, 49.91; H, 8.80; N, 10.27; P, 7.57; H_2O , 4.40%. Gef.: C, 49.5; H, 9.1; N, 10.2; P, 7.5; H_2O , 4.9%. $^{31}\text{P-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ : 10.51, 10.14 ppm (pH = 7).

N-Formyl-2-carbathoxy-6-(O,O-diethylphosphonyl)-piperidin (15). 20 g (0.0812 mol) *N*-Formyl-2-carbathoxy-6-methoxypiperidin **14** und 16 ml (0.0893 mol) Triethylphosphit werden in 250 ml CH_2Cl_2 bei –20 °C vorgelegt. Man lässt unter gutem Kühlen bei dieser Temperatur 11.53 g (0.0812) Bortrifluoridetherat, verdünnt mit 10 ml CH_2Cl_2 , zutropfen. Dann wird 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit $2 \times 100 \text{ ml H}_2\text{O}$ gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingengt. Man erhält 24.2 g rotbraunes Öl, welches mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5 über Kieselgel chromatographiert wird. Man isoliert 14.2 g (54%) **15** vom Smp. 63–70 °C. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$ (321.31); Ber.: C, 48.60; H, 7.53; N, 4.36; P, 9.64%. Gef.: C, 47.7; H, 7.5; N, 4.5; P, 10.1%.

2-Carboxy-6-dihydroxyphosphonyl-piperidin (16). 8 g (0.0248 mol) **15** werden während 20 Std. in 100 ml HCl 6N am Rückfluss gekocht. Anschliessend wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in

Ethanol aufgenommen und mit Propylenoxid versetzt (2–5 ml). Man rührt 30 Min. nach, nutsch ab und trocknet das schwach gelbe Pulver im Vakuum. Man erhält 4.1 g (79%) **16**, das sich ab 270°C nach schwarz verfärbt. $C_6H_{12}NO_5P \cdot 0.31 H_2O$ (214.72): Ber.: C, 33.55; H, 5.96; N, 6.52; P, 14.42; H_2O , 2.64%. Gef.: C, 33.4; H, 5.8; N, 6.3; P, 14.4; H_2O , 2.6%. ^{31}P -NMR (in $D_2O/NaOD$) 10.14, 10.60 ppm (pH = 7).

N-(Dihydroxyphosphorylmethyl)-prolin (**18a**). Zu einer Mischung aus 23 g (0.2 mol) Prolin, 16.4g (0.2 mol) H_3PO_3 und 75 ml HCl 20%ig werden unter Rückfluss und Rühren innerhalb von 1.5 Std. 32 ml Formaldehyd (35%ig) zugetropft und dann weitere 4 Std. erhitzt. Nach 12 stündigem Stehen bei 20°C wird am Rotavapor eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und wieder eingedampft. Das zurückbleibende farblose Harz wird mit Ethanol ausgekocht; dabei kristallisiert das Produkt. Dieses wird abfiltriert (39.75 g) und aus 400 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält 30.05 g (= 72%) **18a**, weisse Kristalle vom Smp. 258°C (Zers.). $C_6H_{12}NO_5P$ (209.137): Ber.: C, 34.46; H, 5.79; N, 6.70; P, 14.81%. Gef.: C, 34.4; H, 5.8; N, 6.7; P, 14.9%. ^{31}P -NMR (in D_2O): 7.44 ppm (pH = 1). 1H -NMR (in D_2O) δ : CH_2CH_2 2.0, 2.4 (m, 4 H); CH_2P 3.25 (d, J_{PCH} 12 Hz, 2 H); NCH_2 3.42, 3.82 (m, 2 H); CH 4.27 (2d, 1 H); OH 4.70 (s) (ppm). ^{13}C -NMR (in D_2O) δ : CO 172.1; CH 69.8 ($J_{PCNC} \sim 6$ Hz); CH_2N 57.7 ($J_{PCNC} \sim 2.4$ Hz); CH_2P 52.3 ($J_{PC} \sim 137$ Hz); $CHCH_2$ 28.7; CH_2 23.3 (ppm). **18a** lässt sich mit 0.1N Tetramethylammoniumhydroxidlösung als zweibasige Säure titrieren. 1. Sprung Äquiv. Gew. gef. 213; 2. Sprung Äquiv. Gew. gef. 106; Halbneutralisationswerte $pK_1 = 3.25$; $pK_2 = 5.8$; $pK_3 \sim 10.8$. Monoisopropylammoniumsalz, **18a** $\times i-C_3H_7NH_2$ Smp. 209–210°C (Zers.).

N-(Dihydroxyphosphorylmethyl)-piperidin-2-carbonsäure (**18b**). Analog **18a** aus 25.8 g (0.2 mol) Piperidin-2-carbonsäure, 16.4 g (0.2 mol) H_3PO_3 , 75 ml HCl 20%ig und 32 ml Formaldehyd (35%ig). Der harzige Rückstand wird aus Wasser-Aceton umkristallisiert. Man erhält 22.4 g (50.2%) **18b**, weisse Kristalle vom Smp. 152–156°C (Zers.). $C_7H_{14}NO_5P \cdot H_2O$ (241.12): Ber.: C, 34.86; H, 6.69; N, 5.81; P, 12.84%. Gef.: C, 34.96; H, 6.70; N, 5.85; P, 12.89%. ^{31}P -NMR (in D_2O) 7.25 ppm (pH = 1). 1H -NMR (in D_2O) δ : $(CH_2)_3$ 1.7 (m, 6 H); CH_2P 3.3 (d, J_{PCH} 12 Hz, 2 H); NCH_2 3.2, 3.7 (br, 2 H); CH 4.0 (br.d, 1 H); OH 4.7 (s) (ppm). ^{13}C -NMR (in D_2O) δ : CO 172.1; CH 66.5; CH_2N 54.9; CH_2P 52.3 ($J_{PC} \sim 135$ Hz); $CHCH_2$ 27.9; CH_2CH_2 22.7, 21.3 (ppm). **18b** lässt sich als zweibasige Säure titrieren; 1. Sprung Äquiv. Gew. gef. 245; 2. Sprung Äquiv. Gew. gef. 121; Halbneutralisationswerte $pK_1 = 3.03$; $pK_2 = 5.71$; $pK_3 = 10.89$.

1-N-Methylenaminocyclopropan-1-carbonsäureethylester (**20**). 5 g (0.03 mol) **19**¹⁴ und 2.94 ml (0.03 mol) Formaldehyd (37%ig) werden in 20 ml $CHCl_3$ auf 0°C gekühlt. Unter Rühren und Kühlen werden 3 ml (0.03 mol) NaOH 40%ig zugetropft und anschliessend 2 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann werden die Phasen getrennt, die H_2O -Phase 2 \times mit je 50 ml $CHCl_3$ extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das verbleibende Öl wird bei 10^{-2} Torr getrocknet. Man erhält 4.2 g **20**, ein Öl (100%). 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : C_2H_4 , C— CH_3 1.3 (m, 7 H); $N=CH_2$, O— CH_2 —C 4.4 (m, 4 H) (ppm). Daraus ist ersichtlich, dass das Azomethin trimer als Hexahydrotriazin vorliegt.

1-N-(O,O-Diethylphosphorylmethyl)-aminocyclopropan-1-carbonsäureethylester (**21**). Eine Mischung von 4.1 g (0.029 mol) **20** und 4.09 g (0.029 mol) Diethylphosphit wird auf 120°C erhitzt und 20 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend entfernt man bei 50°C im Hochvakuum die leicht flüchtigen Anteile. Der Rückstand wird in 50 ml eiskalter konzentrierter Salzsäure aufgenommen, 3 \times mit 50 ml Toluol extrahiert, dann unter gutem Kühlen die wässrige Phase mit NH_4OH conc. wieder alkalisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Chloroformphasen werden getrocknet und eingengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 7.4 g (91%) **21**, ein gelbes Öl. $C_{11}H_{22}NO_5P$ (279.27): Ber.: C, 47.31; H, 7.94; N, 5.02; P, 11.09%. Gef.: C, 46.8; H, 7.9; N, 4.9; P, 11.1%. 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : C— CH_3 , C_2H_4 1.2 (m, 13 H); NH 2.15 (m, br, 1 H); PCH_2N 3.15 (dd, J_{PCH} 13 Hz, 2 H); O— CH_2 —C 4.1 (m, 6 H) (ppm).

1-N-(Dihydroxyphosphorylmethyl)-aminocyclopropan-1-carbonsäure (**22**). 5.8 g (0.02 mol) **21** werden in 50 ml Salzsäure 6N zum Rückfluss erhitzt und 20 Std. weitergerührt. Dann wird zur Trockne eingengt, der Rückstand in 25 ml EtOH abs. aufgenommen, mit Propylenoxid (2 ml) versetzt und nach 2 Std. Rühren der gebildete Niederschlag abgenutscht. Man isoliert 3.6 g (90%) **22**, weisse Kristalle vom Smp. 229–231°C (Zers.). $C_5H_{10}NO_5P \cdot 0.085 H_2O$ (196.44): Ber.: C, 30.54; H, 5.18; N, 7.13; P, 15.77; H_2O , 0.78%. Gef.: C, 29.5; H, 5.1; N, 7.0; P, 15.9; H_2O , 0.8%. 1H -NMR (in $D_2O/NaOD$) δ : C_2H_4 1.25 (s, 4 H); P— CH_2 —N 3.0 (d, J_{PCH} 13 Hz, 2 H); OH, NH 4.85 (s) (ppm). ^{31}P -NMR (in $D_2O + DCl + NaOD$) 9.2 ppm (pH = 7).

1-N-(Dihydroxyphosphonylmethyl)-aminocyclopropan-1-carbonsäureethylester (23). 6.0 g (0.021 mol) **21** werden in 25 ml trockenem Toluol bei Raumtemperatur vorgelegt. Unter Feuchtigkeitsschluss lässt man 11.8 g (0.075 mol) Trimethylbromsilan zutropfen und rührt während 18 Std. bei Raumtemperatur. Die leicht flüchtigen Anteile werden im Wasserstrahlvakuum entfernt, das verbleibende Öl bei 60 °C am Hochvakuum getrocknet und anschliessend in 15 ml absolutem Ethanol, das Propylenoxid enthält, verrührt. Der Niederschlag wird abgenußt und mit Ether nachgewaschen. Man erhält 4.3 g **23**, weisse Kristalle vom Smp. 198–199 °C (Zers.). $C_7H_{14}NO_5P$ (223.17); Ber.: C, 37.68; H, 6.32; N, 6.28; P, 13.88%. Gef.: C, 37.9; H, 6.4; N, 6.4; P, 13.5%. 1H -NMR (in $D_2O/NaOD$) δ : C—CH₃, C₂H₄ (m, 7 H); PCH₂N 3.05 (d, J_{PCH} 13 Hz, 2 H); OCH₂C 4.05 (q, 2 H); OH, NH 5.6 (s) (ppm).

1-N-(Hydroxy-O-ethylphosphonylmethyl)-aminocyclopropan-1-carbonsäuredinatriumsalz (24). 6 g (0.021 mol) **21** werden zu einer Lösung aus 1.71 g (0.042 mol) NaOH in 25 ml H₂O gegeben und 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man unter vermindertem Druck das Wasser, gibt 100 ml Toluol zu und engt zur Trockne ein. Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man 5.5 g Produkt vom Smp. 299–300 °C. $C_7H_{12}NO_5PNa_2 \cdot 2.5 H_2O$ (311.92); Ber.: C, 26.95; H, 5.45; N, 4.49; P, 9.93; Na, 14.73; H₂O, 14.43%. Gef.: C, 27.3; H, 5.4; N, 4.5; P, 10.1; Na, 14.5; H₂O, 14.4%. 1H -NMR (in D_2O) δ : C—CH₃, C₂H₄ 1.20 (m, 7 H); PCH₂N 2.95 (d, J_{PCH} 13 Hz, 2 H); OCH₂C 3.95 (quin, 2 H); NH, OH 4.7 (s) (ppm).

1-Cyano-1-(O,O-diisopropylphosphonylmethylamino)-cyclohexan (25). Eine Mischung aus 9.8 g (0.05 mol) Aminomethanphosphonsäurediisopropylester und 6.3 g (0.05 mol) Cyclohexanoncyanhydrin werden in 20 ml Ethylenglykoldimethylether während 18 Std. bei 50 °C gerührt. Danach destilliert man die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum ab und chromatographiert das farblose Öl mit Essigester über Kieselgel. Man erhält 8.3 g (54.9%) **25**, ein weisses Pulver vom Smp. 48–49 °C. $C_{14}H_{27}N_3O_3P$ (302.36); Ber.: C, 55.6; H, 9.0; N, 9.2%. Gef.: C, 55.8; H, 9.4; N, 9.2%. 1H -NMR (in $CDCl_3$) δ : C(CH₃)₂ 1.38 (d, 12 H); C₆H₁₀, CNHC 1.8 (m, 11 H); PCH₂N 3.05 (dd, J_{PCH} 16 Hz, 2 H); CHO 4.8 (m, 2 H) (ppm).

1-(Dihydroxyphosphonylmethylamino)-cyclohexan-1-carbonsäure (26). 4.1 g (0.0136 mol) **25** werden in 30 ml HCl conc. 24 Std. bei Rückfluss gerührt. Die erkaltete Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus EtOH/H₂O unter Zusatz von Propylenoxid umkristallisiert. Man isoliert 1.8 g (48.6%) **26**, weisse Kristalle, welche 1.1 H₂O enthalten, Smp. 223–225 °C (Zers.). $C_8H_{16}NO_5 \cdot H_2O$ (254.99); Ber.: C, 37.68; H, 7.06; N, 5.49; P, 12.16; H₂O, 7.06%. Gef.: C, 37.7; H, 7.1; N, 5.8; P, 12.5; H₂O, 7.5%. 1H -NMR (in D_2O/DCI) δ : C₆H₁₀ 2.1 (m, br, 10 H); PCH₂N 3.4 (d, J_{PCH} 15 Hz, 2 H); OH, NH 5.8 (s) (ppm). ^{31}P -NMR 16.46 ppm (in $D_2O/NaOD$; pH = 11).

REFERENZEN

1. 77. Mitteilung; L. Maier und G. Rist, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, 21 (1983).
2. Monsanto Co., U.S. Pat. 3,799,758 (1974), inv. J. E. Franz.
3. Monsanto Co., U.S. Pat. 3,556, 762 (1971), inv. P. C. Hamm.
4. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **8**, 67 (1980).
5. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 139 (1981).
6. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 149 (1981).
7. U. Schöllkopf, R. Schröder und D. Stafforst, *Lieb. Ann. Chem.*, **1974**, 44; J. Rachon, U. Schöllkopf und T. Wintel, *Lieb. Ann. Chem.*, **1981**, 709.
8. R. W. Ratcliffe und B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4645; A. Dehnel und G. Lavielle, *Bull. Soc. Chim.*, (France) **1978**, II-95.
9. E. W. Petrillo, Jr. und R. Spitzmiller, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4929.
10. Wir danken den Herren Dres. H. Peter und J. Bersier, ZFO, Ciba-Geigy AG, für die Ueberlassung dieser Verbindungen.
11. T. Sono, Y. Matsumura und K. Tsubata, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 3249.
12. K. Moedritzer und R. R. Irani, *J. Org. Chem.*, **31**, 1603 (1966).
13. Rudinskas und Huller, *J. Med. Chem.*, **19**, 1367 (1976); Ch. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung und M. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 155.
14. U. Schöllkopf, D. Hoppe und R. Jentoch, *Chem. Ber.*, **108**, 1580 (1975).