

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 79¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON α -AMINO- ω -CARBOXYALKYLPHOSPHON-UND-PHOSPHINSÄUREN

Peter J. Diel^a; Ludwig Maier^a

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

To cite this Article Diel, Peter J. and Maier, Ludwig(1987) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 79¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON α -AMINO- ω -CARBOXYALKYLPHOSPHON-UND-PHOSPHINSÄUREN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 29: 2, 201 — 209

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708080503

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708080503>

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 79¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON α -AMINO- ω -CARBOXYALKYLPHOSPHON- UND -PHOSPHINSÄUREN

PETER J. DIEL und LUDWIG MAIER

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

(Received January 29, 1986)

The synthesis, chemical and spectral properties of α -amino- ω -carboxyalkylphosphonic acids, $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{H}$, $x = 2$ to 6, and of α -amino- ω -carboxyalkyl-methylphosphinic acids $\text{CH}_3(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{H}$, $x = 2$ to 6 are described and the fungicidal activity of some of these derivatives is reported.

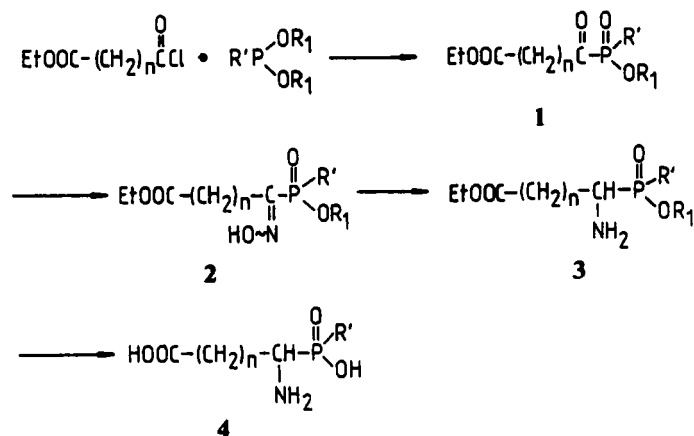
EINLEITUNG

Während schon mehrere ω -Phosphono- und ω -Phosphino- α -aminoalkylcarbonsäuren wie $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ²; (herbizide Wirkung³), $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ⁴ (herbizide Wirkung³), $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ⁵ (Glutamin Synthetase Inhibitor⁶), $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ $x = 3$ bis 6⁷ (Antikonvulsion und *N*-Methyl-*D*-asparaginsäure Antagonist⁶), $\text{CH}_3(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ⁸ $\text{R}(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ⁹ (und darin zitierte Literatur) (herbizide Wirkung^{10,11} und Glutamin-Synthetase-Inhibitor,¹¹ Wachstumshemmer für Bakterien und Pilze¹²) in der Literatur beschrieben und ihre biologischen Wirkungen studiert wurden, sind erst fünf α -Amino- ω -carboxyalkylphosphon- und -phosphinsäuren bekannt geworden, nämlich $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,¹³ $\text{CH}_3(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,^{8,13} $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ¹⁴ (Glutamin Synthetase Inhibitor¹⁵) und $\text{R}(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ($\text{R} = \text{CH}_3$,¹⁵ C_6H_5 ¹⁴) ($\text{R} = \text{CH}_3$, Glutamin-Synthetase Inhibitor¹⁵). Es schien lohnenswert, die Synthese auf weitere Mitglieder dieser Serie auszudehnen. Darüber wird im folgenden berichtet.

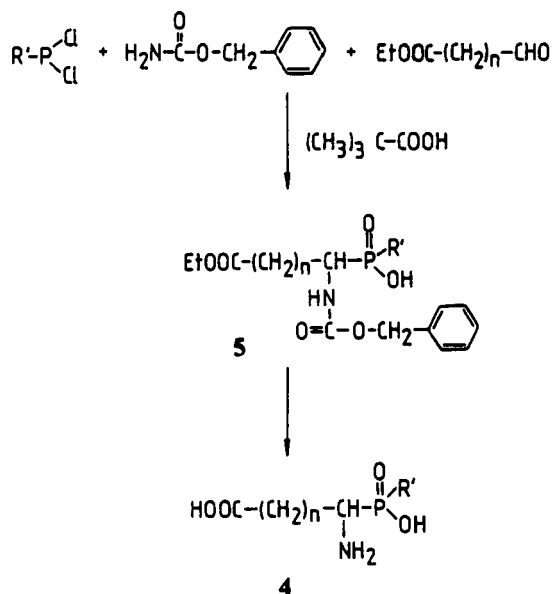
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Synthese von α -Amino- ω -carboxyalkylphosphon- und phosphinsäuren wurde im wesentlichen nach zwei in der Literatur beschriebenen Methoden durchgeführt.

Die Oximmethode A, die zuerst von Berlin *et al.*¹⁶ zur Herstellung von α -Aminoarylmethylphosphonsäuren durch Reduktion des Oxims mit Aluminiumamalgam benutzt wurde, wurde später auch auf die Herstellung von α -Aminoalkylphosphonsäuren ausgedehnt, indem die Reduktion des Oximes mit Raney Ni,¹⁷

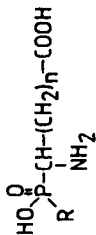


Diboran¹⁸ oder Zink in Ameisensäure^{14,19} durchgeführt wurde. Letztere Methode erwies sich als gut geeignet die Phosphonsäuren 4 (R = OH, n = 2, 3, 4) in 60 bis 80% Ausbeute herzustellen während die Phosphinsäure 4 (R = CH₃, n = 4) in nur 50% Ausbeute erhalten wurde. Besser geeignet zur Herstellung der α-Amino-ω-carboxyalkyl-phosphonsäuren erwies sich Methode B.



Die Säureamidmethode, nach der man aus CH₂O, PCl₃ und einem Säureamid in Eisessig nach Hydrolyse Aminomethylphosphonsäure erhält,²⁰ liefert beim Ersatz des Säureamids durch Benzylurethan²¹ und Einsatz von Alkyl- oder Aryldichlorphosphinen auch α-Aminoalkylphosphonsäuren.^{14,22,23} Eine weitere Verbesserung wurde erreicht, als das Lösungsmittel Eisessig durch Pivalinsäure ersetzt wurde (Methode B).²⁴ Nach dieser verbesserten Methode erhält man die α-Amino-ω-carboxyalkylphosphonsäuren in 50 bis 88%-iger Ausbeute, während bei Verwen-

TABELLE I
Physikalische und spektroskopische Eigenschaften



¹ H-NMR (δ, in D ₂ O/DCI, 250 MHz)									
n	R	Fp	%	Methode	P-CH ₃		P-CH-		NH ₂ , OH
					(J in Hz)	N	C-(CH ₂) _n -C	-CH ₂ -COO	
4a	2 CH ₃	159-160°C Zers.	88	B	1.2 (d)	3.14(m)	1.5-1.95(m) 2H	2.25(t)	4.7 (s)
4b	3 CH ₃	191-193°C Zers.	43	B	1.3 (d)	3.2 (m)	1.4-1.8 (m) 4H	2.25(t)	4.7 (s)
4c	4 CH ₃	203°C Zers.	50	A	1.3 (d)	3.2 (m)	1.15-1.8(m) 6H	2.20(t)	4.68(s)
4d	5 CH ₃	203-205°C Zers.	51	C	1.08(d)	2.94(m)	0.7-1.4 (m) 8H	1.80(t)	4.66(s)
4e	6 CH ₃	200-202°C Zers.	58	B	1.34(d)	3.18(m)	1.05-1.8(m) 10H	2.16(t)	4.74(s)
4f	2 OH	174-175°C Zers. ^a	61	A		3.35(m) ^c	1.75-2.4(m) 2H	2.65(t)	4.80(s)
4g	3 OH	220-221°C Zers. ^b	58	A		2.88(m)	1.05-1.45(m) 4H	1.88(t)	4.70(s)
4h	4 OH	222°C Zers.	82	A		3.0 (m)	1.0-1.62(m) 6H	1.98(t)	4.67(s)
4i	5 OH	251°C Zers.	31	C		3.34(m)	1.06-1.85(m) 8H	2.20(t)	6.1 (s)
4k	6 OH	212-214°C Zers.	50	B		2.60(m)	0.4-1.1(m) 10H	1.48(t)	4.65(s)

^a Lit.²⁶ Fp. 166-167°C (Zers.), Lit.¹⁴ Fp. 167-169°C (Zers.)

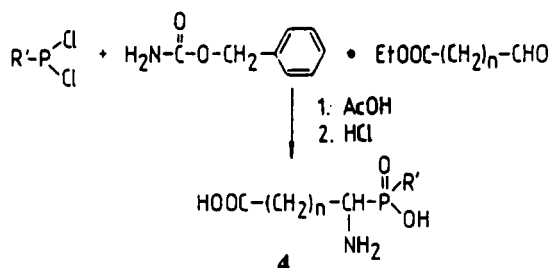
^b Lit.²⁶ m.p. 195-196°C (Zers.)

^c in D₂O, 60 MHz

ELEMENTARANALYSEN

Summenformel	C		H		N		P		H ₂ O	
	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4a C ₅ H ₁₂ NO ₄ P	33.2	33.4	6.7	7.1	7.7	7.5	17.1	16.6		
4b C ₆ H ₁₄ NO ₄ P × 0.07H ₂ O	36.7	36.3	7.3	7.0	7.1	6.9	15.7	15.7	0.7	0.7
4c C ₇ H ₁₆ NO ₄ P × 0.2H ₂ O	39.4	39.4	7.7	7.5	6.5	5.9	14.5	14.4	1.7	1.6
4d C ₈ H ₁₈ NO ₄ P × 0.2H ₂ O	42.3	42.7	8.1	8.1	6.2	6.0	13.6	12.9	1.6	1.6
4e C ₉ H ₂₀ NO ₄ P × 0.14H ₂ O	45.1	44.9	8.5	8.4	5.8	6.1	12.9	12.8	1.1	1.1
4f C ₄ H ₁₀ NO ₃ P	26.2	26.4	5.5	5.6	7.6	7.5	16.9	16.6		
4g C ₅ H ₁₂ NO ₃ P	30.5	30.9	6.1	6.3	7.1	6.8	15.7	15.1		
4h C ₆ H ₁₄ NO ₃ P	34.1	34.5	6.7	6.8	6.6	6.3	14.7	14.4		
4i C ₇ H ₁₆ NO ₃ P × 0.1H ₂ O	37.1	37.1	7.2	7.2	6.2	6.1	13.6	13.5	0.8	0.8
4k C ₈ H ₁₈ NO ₃ P × 0.75H ₂ O	38.0	38.1	7.7	7.7	5.5	5.6	12.3	12.2		

ung von Essigsäure als Lösungsmittel (Methode C)



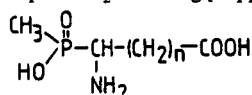
die α -Amino- ω -carboxyalkyl-phosphon- und -phosphinsäuren in nur 30 bis 50%-iger Ausbeute erhalten wurden.

Physikalische und spektroskopische Eigenschaften

Alle α -Amino- ω -carboxyalkyl-phosphon- und -phosphinsäuren wurden in kristalliner Form erhalten. Beim Schmelzpunkt trat bei allen Zersetzung ein (Tabelle I). Wie andere aminosubstituierte Phosphon- und -Phosphinsäuren^{11,25} zeigen auch diese Verbindungen eine starke pH-Abhängigkeit der ^{31}P -chemischen Verschiebung (Tabellen II und III). Es ist anzunehmen, dass alle Verbindungen beim pH 1

TABELLE II

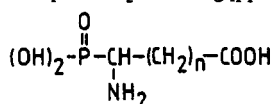
Abhängigkeit der ^{31}P -chemischen Verschiebung von α -Amino- ω -carboxyalkylphosphinsäuren vom pH in D_2O -Lösung [in ppm]



n		pH 1	4	7	9	11
2	4a	35.63	34.51		42.80	43.91
3	4b	39.26	34.89		44.38	44.38
4	4c	37.49	35.07		43.91	44.68
5	4d	36.10	34.89	39.82	42.61	44.66
6	4e	37.58	34.98		42.33	44.75

TABELLE III

Abhängigkeit der ^{31}P -chemischen Verschiebung von α -Amino- ω -carboxyalkylphosphonsäuren vom pH in D_2O -Lösung [ppm]



n		pH 1	4	7	9	11
3	4g	13.77	13.21		14.42	21.58
4	4h	14.14	13.39		13.67	21.77
5	4i	13.95	13.21	12.18	13.67	21.02
6	4k	15.25	13.49	12.28	12.74	21.95

Hydrochloride geben, beim pH 4 das Betain bilden und beim pH 11 als Na-Salze vorliegen.

Biologische Aktivität

Drei Phosphonsäurederivate (**4g**, **4h**, **4k**) sowie vier Phosphinsäurederivate (**4a**, **4b**, **4c** und **4e**) zeigten schwache fungizide Wirkung. Im Gegensatz zu ω -Phosphon- α -aminoalkylcarbonsäuren⁷ $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ($x = 3-6$) waren die hier beschriebenen α -Amino- ω -carboxyalkylphosphon- und -phosphinsäuren nicht wirksam als Anticonvulsiva und *N*-Methyl-*D*-asparaginsäure Antagonisten.

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 negativ bei höherem und positiv bei tieferem Feld als die Referenz. Die Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Methode A:

5-Carboxy-1-Amino-pentyl-*P*-methyl-phosphinsäure (**4c**)

5-Ethoxy-adipyl-*P*-methyl-phosphinsäure-*O*-ethylester (**1c**). 15.0 g (0.11 Mol) Methyl-*O*,*O*-diethylphosphonit werden unter Argon vorgelegt. Unter Rühren lässt man 19.3 g (0.1 Mol) Adipinsäuremonoethylesterchlorid zutropfen. Durch Kühlen wird die Temperatur bei ca 30°C gehalten. Nach beendeter Reaktion werden die leicht flüchtigen Anteile am Vakuum (2×10^{-2} bar, 40°C) entfernt. Das verbleibende gelbe Öl ist gemäss NMR-Spektrum und Elementaranalyse zur direkten Weiterumsetzung verwendbar.

Ausbeute: 26.4 g $n_D^{20} = 1.4582$

^1H -NMR (in CDCl_3) **1c** δ ; CH_3-P , $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$, $\text{P}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}$ 1.1–2.0 (m, 15H); $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$, 2.3 (t, 2H); $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$ 3.9–4.4 (m, 4H)

Die in Tabelle IV aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

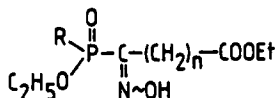
5-Carboethoxy-1-oximo-pentyl-*P*-methyl-phosphinsäure-*O*-ethylester (**2c**). 18.5 g (0.07 Mol) 5-Ethoxy-adipyl-*P*-methyl-phosphinsäure-*O*-ethylester **1c**, 7.3 g (0.105 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 8.3 g (0.105 Mol) Pyridin werden in 50 ml absolutem Ethanol 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden die leichtflüchtigen Anteile bei 50°C und 1 mbar am Rotovap entfernt. Der ölige Rückstand (24.6 g) wird in Methylenchlorid aufgenommen und zuerst mit 0.1 N Salzsäure, dann mit wässrigem

TABELLE IV
Herstellte Acylphosphonate und -phosphinate

$$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOEt}$$

	<i>n</i>	R	n_D^{20}	%	Methode
1c	4	CH_3	1.4582	98	A
1f	2	OC_2H_5	1.4482	90	A
1g	3	OC_2H_5	1.4468	99	A
1h	4	OC_2H_5	1.4475	96	A

TABELLE V

Hergestellte α -Oximphosphonate und -phosphate

	<i>n</i>	R	phys. Daten	%	Methode
2c	4	CH ₃	*	84	A
2f	2	OC ₂ H ₅	*	77	A
2g	3	OC ₂ H ₅	*	88	A
2h	4	OC ₂ H ₅	*	84	A

* Nicht bestimmt, da roh weiterverarbeitet.

NaHCO₃ und zuletzt mit H₂O gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft. Man erhält 14.5 g rohes Oxim, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Die in Tabelle V aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

5-Carboxy-1-amino-pentyl-P-methyl-phosphinsäure-O-ethylester (3c). 29.0 g (0.4 Mol) Zinkpulver werden in 100 ml Ameisensäure 98% vorgelegt. Während 30 Minuten lässt man 27.9 g (0.1 Mol) rohes Oxim zutropfen. Die Temperatur steigt bis auf 50°C. Die Reaktionsmischung wird während 12 Stunden bei 50°C gerührt und anschliessend am Rotovap eingedampft. Der Rückstand (30.0 g) wird über Nacht in 200 ml alkoholischer HCl stehen gelassen, dann am Rotovap eingedampft und am Hochvakuum getrocknet. Das Oel wird in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen, 2 × mit 10 ml Sodalösung und 1 × mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird zur weiteren Reinigung mit 2N HCl extrahiert, die Salzsäurephase mit Ammoniak wieder basisch gestellt und der 5-Carboxy-1-amino-pentyl-P-methyl-phosphinsäure-O-ethylester mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen und Einengen werden 2.4 g gelbes Oel isoliert. $n_D^{20} = 1.4642$

¹H-NMR (in CDCl₃) 3c δ : CH₃—P, CH₃—C—O, P—C—CH₂CH₂CH₂—C 1.1–2.0 (m, 15H);

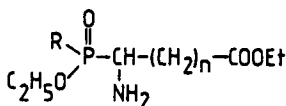
C—CH₂—C—O, 2.3 (t, 2H); P—CH—N, 2.85 (m, 1H);

O—CH₂—C, 3.8–4.35 (m, 4H)

Die in Tabelle VI aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

5-Carboxy-1-amino-pentyl-P-methyl-phosphinsäure (4c). 2.5 g (0.009 Mol) 5-Carboxy-1-amino-pentyl-P-methyl-phosphinsäure-O-ethylester 3c werden über Nacht in 15 ml 6N HCl gekocht. Die erkaltete Lösung wird bei 50°C und 1 mbar eingengt. Das verbliebene Oel wird in Wasser aufgenommen, mit

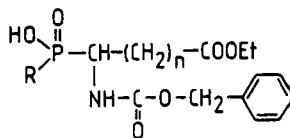
TABELLE VI

Hergestellte α -Aminophosphonate und -phosphate

	<i>n</i>	R	n_D^{20}	%	Methode
3c	4	CH ₃	1,4642	11	A
3f	2	OC ₂ H ₅	1,4555	16	A
3g	3	OC ₂ H ₅	1,4668	18	A
3h	4	OC ₂ H ₅	1,4457	29	A

TABELLE VII

Hergestellte 1-Benzoyloxycarbonylamino-methylphosphinsäuren und -phosphonsäuren



	<i>n</i>	R	Fp	%	Methode
5a	2	CH ₃	117–119°C	76	B
5b	3	CH ₃	Oel	19	B
5e	6	CH ₃	Oel	60	B
5k	6	OH	Oel	59	B

Propylenoxid versetzt und zur Trockne eingedampft. Der klebrige Rückstand wird in wenig Isopropanol verrührt. Man gewinnt 0.9 g eines weissen, kristallinen Produktes vom Fp. 203°C (Zers.).

¹H-NMR (in D₂O/DCI) **4c** δ; C—CH₂CH₂CH₂—C 1.15–1.8 (m, 6H); P—CH₃ 1.3 (d, 3H);
—CH₂—C—O 2.2 (t, 2H); P—CH—N 3.2 (m, 1H);
NH₂, OH 4.7(s)

³¹P-NMR (in D₂O) **4c** δ; 37.49ppm (pH 1), 35.07ppm (pH4), 43.91ppm (pH 9), 44.68ppm (pH11)

Die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

Methode B:

3-Carboxy-1-amino-propyl-P-methyl-phosphinsäure (**4a**)

3-Carbethoxy-1-benzyloxycarbonylamino-propyl-P-methyl-phosphinsäure (**5a**). 38.7 g (0.256 Mol) Benzylcarbammat und 52.3 g (0.512 Mol) Pivalinsäure werden in 550 ml Toluol vorgelegt. Ueber eine Vigreuxkolonne werden ca. 50 ml Toluol abdestilliert und die Mischung unter Argon erkalten lassen. Es werden nun 30 g (0.256 Mol) Methylchlorphosphin zugegeben und anschliessend unter Argon 40 g (0.307 Mol) 3-Carbethoxypropylaldehyd zugetropft; dabei steigt die Temperatur von 23°C auf 35°C an. Man lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Die gelblich opalisierende Flüssigkeit wird filtriert und am Rotovap eingengt. Der Rückstand (99.8g) wird in 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und mit 75 ml Ether 30 Minuten verrührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 100 ml Methylenchlorid versetzt und mit HCl conc. vorsichtig auf pH 1 gebracht. Nach 15 Minuten Rühren wird die wässrige Phase abgetrennt und noch 2 × mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Ether verrührt. Man isoliert 60.5 g farblose Kristalle (68.5%) Fp. 117–119°C

¹H-NMR (in CDCl₃) **5a** δ; O—C—CH₃ 1.2 (t); P—CH₃ 1.42 (d, *J*_{P—CH} 14 Hz);
C—CH₂CH₂—C 1.7–2.6 (m, 4H);
O—CH₂—C, P—CH—N 3.6–4.3 (m, 3H);
O—CH₂—Ph 5.1 (s, 2H); NH 5.85 (d, 1H);
Phenyl 7.3 (s, 5H); P—OH 11.6 (s, 1H)

Die in Tabelle VII aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

3-Carboxy-1-amino-propyl-P-methyl-phosphinsäure (**4a**). 15 g 3-Carbethoxy-1-benzyloxycarbonylamino-propyl-P-methyl-phosphinsäure **5a** werden in 75 ml 6N HCl über Nacht unter Rückfluss gehalten und die leichtflüchtigen Anteile ständig über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Nach dem Erkalten wird mit

Ether extrahiert und die wässrige Phase zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst mit 15 ml Propylenoxid versetzt, verrührt und genutscht. Man gewinnt 7.0 g weisses Pulver, das sich bei 159–160°C zersetzt (Ausbeute 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$) **4a** δ : $\text{P}-\text{CH}_3$ 1.2 (d, 3H); $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ 1.5–1.95 (m, 2H);
 $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ 2.25 (t, 2H); $\text{P}-\text{CH}-\text{N}$ 3.14 (m, 1H);
 NH_2 , OH 4.7 (s)

$^{31}\text{P-NMR}$ (in D_2O) **4a** δ : 35.63 ppm (pH 1); 34.51 ppm (pH 4); 42.80 ppm (pH 9); 43.91 ppm (pH 11)

Die in Tabelle I (Methode B) aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

Methode C:

5-Carboxy-1-amino-hexyl-P-methyl-phosphinsäure (4d). 5.6 g (0.037 Mol) Benzylcarbamit und 4.3 g (0.0037 Mol) Methylchlorphosphin werden bei Raumtemperatur in 20 ml Eisessig vorgelegt. 10 g (0.058 Mol) 6-Carboxyhexylaldehyd werden langsam zugetropft. Die Temperatur steigt auf 45°C und die gelbe Lösung verfärbt sich nach orange. Nach 24 Stunden Rühren werden 30 ml 6N HCl zugeführt und die Reaktionsmischung 30 Minuten unter Rückfluss gehalten. Nach dem Erkalten wird mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige Phase am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Propylenoxid versetzt. Der entstandene Festkörper wird mehrere Stunden verrührt, abgenutscht und über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 4.2 g weissen Festkörper mit einem Fp. von 203–205°C (Zers.) (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$) **4d** δ : $\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}$ 0.7–1.4 (m, 8H); $\text{P}-\text{CH}_3$ 1.08 (d, 3H);
 $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}$ 1.80 (t, 2H); $\text{P}-\text{CH}-\text{N}$ 2.94 (m, 1H);
 NH_2 , OH 4.66 (s)

$^{31}\text{P-NMR}$ (in D_2O) **4d** δ : 36.10 ppm (pH 1); 34.89 ppm (pH 4); 39.82 ppm (pH 7);
 42.61 ppm (pH 9); 44.66 ppm (pH 11).

DANK

Wir danken Ciba-Geigy's Zentraler Funktion Forschung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Fräulein B. Benz für experimentelle Mitarbeit.

REFERENZEN

1. 78. Mitteilung: P. J. Diel und L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **20**, 313 (1984).
2. J. Rachon und U. Schöllkopf, *Lieb. Ann. Chem.*, **1981**, 1693.
3. M. Kuwahara, M. Mutsukado, H. Takahashi, Y. Kawamura, T. Oya und T. Ikai, *Jpn Kok. Tok. Koho* 79.89'027 (1979), *C.A.*, **91**, 15276r (1979).
4. J. R. Chambers and A. F. Isbell, *J. Org. Chem.*, **29**, 832 (1964).
5. P. Mastalerz, *Acta Biochim Pol.*, **4**, 19 (1957).
6. P. Mastalerz, *Arch. Immunol. I Terapii Dosw.*, **7**, 201 (1959).
7. M. J. Croucher, J. F. Collins and B. S. Meldrum, *Science*, **216**, 899 (1982).
8. L. Maier und G. Rist, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, 21 (1983).
9. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **14**, 295 (1983).
10. P. Langelüddeke, D. Krausse, E. Rose, F. Wallmüller und K. H. Walther, *Mitt. Biol. Bundesanstalt Land-Forstwirtschaft.*, No. **203**, 256 (1981).
11. L. Maier and P. J. Lea, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, 1 (1983).
12. E. Bayer, K. H. Gugel, K. Haegle, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W. A. Koenig and H. Zaehner, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 224 (1972).
13. M. Soroka and P. Mastalerz, *Rocz. Chem.*, **50**, 661 (1976).
14. J. Olwksyzyn, E. Gruszecka, P. Kafarski and P. Mastalerz, *Monatsh. Chem.*, **113**, 59 (1982).

15. B. Lejczak, H. Starzemska and P. Mastalerz, *Experientia*, **37**, 461 (1981).
16. K. D. Berlin, R. T. Claunch and E. T. Gaudy, *J. Org. Chem.*, **33**, 3090 (1968).
17. S. Asano, T. Kitahara, T. Ogawa and M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 1193 (1973).
18. K. D. Berlin, N. K. Roy, R. T. Claunch and D. Bude, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4494 (1968).
19. J. Kowalik, L. Kupczyk-Subotkowska and P. Mastalerz, *Synthesis*, 57 (1981).
20. E. I. du Pont de Nemours and Co. *US Pat.*, 2 328 358 (1943).
21. J. Oleksyszyn, R. Tyka and P. Mastalerz, *Synthesis*, 479 (1978).
22. J. Oleksyszyn, M. Soroka and J. Rachon, *Chimia*, **32**, 253 (1978).
23. W. Subotkowski, R. Tyka and P. Mastalerz, *Pol. J. Chem.*, **54**, 503 (1980).
24. E. W. Petrillo Jr., *Poster, Int. Conf. on Phosphorus Chemistry*, Nizza, September 1983.
25. L. Maier, *J. Organomet. Chem.*, **178**, 157 (1979); *Phosphorus and Sulfur*, **8**, 67 (1980); **11**, 139, 149 (1981).
26. H. A. Al. Naji, *Dissertation* 1969.