

This article was downloaded by:

On: 29 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 86.<sup>1</sup> HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON $\omega$ -PHOSPHINYL- $\alpha$ -AMINOALKYL-CARBONSÄUREN

Peter J. Diel<sup>a</sup>; John G. Dingwall<sup>a</sup>; Ludwig Maier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> CIBA-GEIGY AG, Division Agro, Basel, Schweiz

**To cite this Article** Diel, Peter J. , Dingwall, John G. and Maier, Ludwig(1988) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 86.<sup>1</sup> HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON  $\omega$ -PHOSPHINYL- $\alpha$ -AMINOALKYL-CARBONSÄUREN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 39: 3, 253 — 256

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03086648808072881

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808072881>

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 86.<sup>1</sup> HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON $\omega$ - PHOSPHINYL- $\alpha$ -AMINOALKYL-CARBONSÄUREN

PETER J. DIEL, JOHN G. DINGWALL und LUDWIG MAIER  
CIBA-GEIGY AG, Division Agro, CH-4002 Basel/Schweiz

(Received March 26, 1988)

The synthesis, chemical and spectral properties of  $\omega$ -methylphosphinyl- $\alpha$ -aminoalkylcarboxylic acids,  $\text{CH}_3(\text{HO})\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ,  $n = 3, 4, 5$  or  $6$ , are described. In contrast to the corresponding phosphonic acid derivatives these compounds exhibit no anticonvulsive and NMDA-antagonistic properties.

## EINLEITUNG

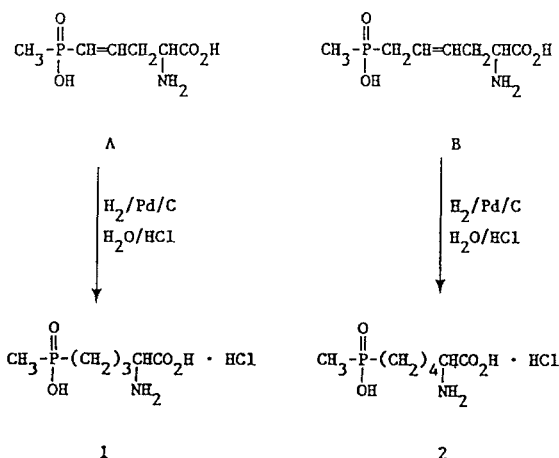
In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschrieben wir die Synthese und die biologischen Eigenschaften von  $\alpha$ -Amino- $\omega$ -carboxyalkylphosphon- und -phosphinsäuren der allgemeinen Formel  $\text{R}(\text{HO})\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ,  $n = 2-6$ ,  $\text{R} = \text{OH}$ ,  $\text{CH}_3$ .<sup>2</sup> In der Serie der  $\omega$ -Phosphono- $\alpha$ -aminoalkylcarbonsäuren,  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ , sind alle Derivate von  $n = 0$  bis  $6$  bekannt<sup>3-6</sup> aber in der Methylphosphinsäurereihe fehlen noch jene Derivate mit  $n = 3-6$ . Da in der Phosphonsäurereihe gerade jene Derivate mit  $n = 5$  und  $6$  starke antikonvulsive und NMDA-antagonistische Eigenschaften besitzen,<sup>6</sup> schien es interessant, die noch fehlenden Methylphosphinsäurederivate herzustellen.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

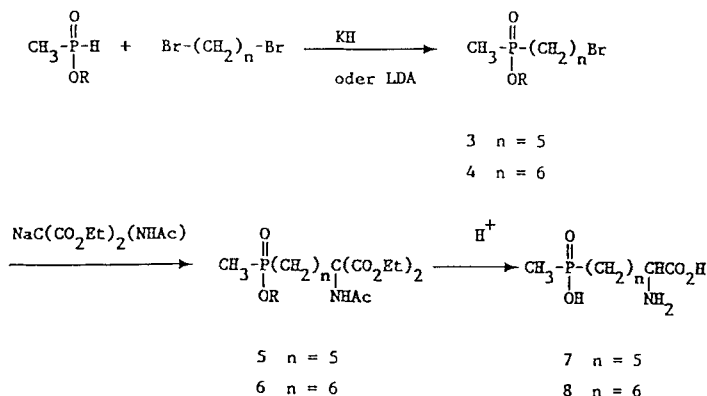
Die  $\omega$ -Methylphosphinyl- $\alpha$ -aminoalkyl-carbonsäuren mit  $n = 3$  oder  $4$  (**1** und **2**) wurden durch Hydrierung der in der Literatur beschriebenen<sup>7</sup> ungesättigten Phosphinsäuren **A** und **B** mit  $\text{H}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$  und  $\text{Pd}/\text{C}$  als Katalysator in guten Ausbeuten erhalten. Beide Säuren wurden als Hydrochloride im kristallinen Zustand mit definierten Zersetzungspunkten isoliert.

Die Synthese von  $\beta$ -Methylphosphinyl- $\alpha$ -aminoalkylcarbonsäuren mit  $n = 5$  oder  $6$  wurde im wesentlichen nach der bereits bei der Herstellung von Phosphinothricin angewandten Methode<sup>8</sup> durchgeführt.

Da die Michaelis-Arbusov Reaktion von Phosphoniten mit  $\alpha, \omega$ -Dibromalkanen nur sehr niedrige Ausbeuten an den Phosphinaten **3** und **4** ( $n = 5$  und  $6$ ) ergab, wurden die Phosphinate nach Michaelis-Becker hergestellt. Die Ausbeuten waren auch hier vor allem für  $n = 6$  mässig. Die anschliessende Umsetzung mit Natriumacetaminomalonat in DMF bei  $100^\circ$  verlief problemlos und lieferte die Phosphinate **5** und **6**, die durch Flashchromatographie gereinigt



wurden, in über 50% Ausbeute. Anschliessende Hydrolyse mit 6N HCl unter Rückfluss lieferte die kristallinen Phosphinsäuren **7** und **8** in guter Ausbeute.



## BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

Im Gegensatz zu den entsprechenden Phosphonsäuren  $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ,  $n = 5$  oder  $6^6$  zeigen die hier beschriebenen Methylphosphinsäuren **1**, **2**, **7** und **8** keine antikonvulsive oder NMDA-antagonistische Wirkung.

Wir danken CIBA-GEIGY's Zentraler Forschung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Frl. S. Neuenschwander und Herrn Hp. Jetzer für die experimentelle Mitarbeit.

## EXPERIMENTELLER TEIL

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

WP 90 Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (in ppm) sind negativ bei höherem und positive bei tieferem Feld als die Referenz. Die Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

1. *Herstellung von 5-Methylphosphinyl- $\alpha$ -aminopentancarbonsäure · HCl, 1, n = 3*

1 g (5.17 mmol) 5-Methylphosphinyl- $\alpha$ -aminopent-4-encarbonsäure<sup>7</sup> wird in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst mit 0.52 ml HCl-Lösung und mit 0.1 g Pd/C-5%-ig versetzt und bei 20–25°C mit H<sub>2</sub> hydriert. Nach einer Stunde und Aufnahme von 124.5 ml H<sub>2</sub> (=107% d.Th.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Nun wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Zur Reinigung wird es durch Erhitzen mit 20 ml Hexamethyldisilazan in den Silylester übergeführt,<sup>8</sup> im Hochvakuum destilliert (Sdp. 190°/0.008 Torr.), das Destillat mit H<sub>2</sub>O zersetzt und das Produkt nach Zusatz von HCl durch Gefriertrocknen als Hydrochlorid isoliert. Man erhält 0.5 g (=42%) **1** vom Fp. 168° (Zers.) C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>P · HCl (231.5) ber. C 31.12, H 6.53, N 6.05, P 13.37%, gef. C 31.14, H 6.59, N 6.11, P 13.23%, <sup>1</sup>H-NMR (in D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.4 (d, J<sub>PCH</sub> 15 Hz, 3H); 1.5–2.05 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 6H); 3.96 (t, CHN, 1H); 4.7 (s, OH, NH<sub>2</sub>) (ppm).

2. *Herstellung von 6-Methylphosphinyl- $\alpha$ -amino-hexancarbonsäure · HCl, 2, n = 4*

In analoger Weise wie in 1. beschrieben erhält man aus 1 g (4.83 mmol) 6-Methylphosphinyl- $\alpha$ -amino-hex-4-encarbonsäure<sup>7</sup> und 2 ml Pd/C-5%-ig als Katalysator 0.7 g (59%) **2** vom Fp. 197°C (Zers.) C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>P · HCl (245.5), ber. C 34.23, H 6.97, N 5.70, P 12.61%, gef. C 34.15, H 6.98, N 5.81, P 12.50%, <sup>1</sup>H-NMR (in D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.4 (d, CH<sub>3</sub>P) J<sub>PCH</sub> 15 Hz); 1.38–2.0 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>) (zusammen 11H); 3.94 (t, CHN, 1H); 4.68 (s, OH, NH<sub>2</sub>) (ppm).

3. *O-Isopentyl-5-brompentyl-methylphosphinat 3, n = 5*

Zu 244 ml (1.8 Mol) 1,5-Dibrompentan, gelöst in 1.2 l THF tropft man bei –60°C unter Rühren 0.3 Mol Lithium-O-isopentylmethylphosphonit, gelöst in 360 ml THF und 200 ml Hexan, innerhalb von 50 Min. zu, rührt 1 Std. bei –60°C nach und lässt dann die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht aus. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und anschließend das überschüssige Dibrompentan bei 0.1 mbar abdestilliert. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und zuerst mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, dann mit H<sub>2</sub>O extrahiert. Die Etherphase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet am Rotationsverdampfer eingedampft und das Öl über Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol 95:5 chromatographiert. Man erhält 40.9 g (45.6%) gelbes Öl. C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>2</sub>P (299.0), ber. C 44.16, H 8.09, Br 26.71, P 10.35%, gef. C 44.0, H 8.2, Br 26.4, P 10.3%.

4. *O-Isopentyl-6-bromhexyl-methylphosphinat 4, n = 6*

**4** erhält man analog **3** aus 1,6-Dibromhexan und Kalium-O-isopentylmethylphosphonit in 18.8% Ausbeute.

5. *5-O-Isopentyl-P-methyl-phosphinylpentylacetamidomalonsäurediethylester 5, n = 5*

14.5 g (0.066 Mol) Acetamidomalonsäurediethylester werden in 70 ml Dimethylformamid vorgelegt und unter Argon protonenweise mit 2.0 g (0.069 Mol) Natriumhydrid (80%) versetzt. Man rührt 2 Stunden nach und tropft dann innerhalb 10 Minuten 20 g (0.066 Mol) O-Isopentyl-5-brompentyl-methylphosphinat **3** in 20 ml DMF zu und rührt über Nacht bei 100°C. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand (28.2 g braunes Öl) über Kieselgel mit Methylchlorid/Isopropanol 15:1 chromatographiert. Man isoliert 15.6 g (53.6%) gelbes Öl. C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub>P (435.0), ber. C 55.16, H 8.8, N 3.22, P 7.11%, gef. C 55.0, H 8.9, N 3.2, P 6.9%.

6. *6-O-Isopentyl-P-methyl-phosphinylhexylacetamidomalonsäurediethylester 6, n = 6*

**6** erhält man analog aus Acetamidomalonsäurediethylester und O-Isopentyl-6-bromhexyl-methylphosphinat **4** in 53.5% Ausbeute.

7.  *$\omega$ -Methylphosphinyl- $\alpha$ -aminoheptancarbonsäure 7, (n = 5)*

11.4 g (0.026 Mol) **5** werden in 120 ml 6N HCl 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wird am Hochvakuum eingedampft. Man erhält 7.4 g Öl, das in 100 ml Ethanol aufgenommen und mit Propylenoxid versetzt wird. Nach 2 Stunden Rühren wird der feine, farblose Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhält 4.55 g (59.3%) farblose Kristalle mit einem Zersetzungspunkt von 223°C. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P · 0.15H<sub>2</sub>O (225.7), ber. C 42.55, H 8.19, N 6.20, P 13.72, H<sub>2</sub>O 1.16%, gef. C 42.7, H 8.1, N 6.3, P 13.5, H<sub>2</sub>O 1.2%, <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/DCI)  $\delta$ : 1.7 (d, CH<sub>3</sub>P, J<sub>PCH</sub> 15 Hz); 1.3–2.3 (m, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>) (zusammen 13H); 4.20 (t, CHN, 1H); 7.0 (s, OH, NH<sub>2</sub>) (ppm) <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 54.66 ppm.

8. *ω*-Methylphosphinyl- $\alpha$ -amino-octancarbonsäure **8**,  $n = 6$ 

Wurde analog aus **6** hergestellt. Ausbeute: 40%, Fp. 215°C (Zers.)  $C_9H_{20}NO_4P$  (237), ber. C 45.5, H 8.4, N 5.9, P 13.0%, gef. C 45.5, H 8.2, N 5.7, P 12.8%,  $^1H$ -NMR (in  $D_2O/DCI$ )  $\delta$  1.6 (d,  $CH_3P$ ,  $J_{PCH}$  15 Hz); 1.3–2.2 (m,  $(CH_2)_6$ ) (zusammen 15H); 4.20 (t, CHN, 1H); 6.40 (s, OH,  $NH_2$ ) (ppm).  $^{31}P$ -NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 55.4 ppm

## REFERENZEN

1. 85. Mitt. P. J. Diel und L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, (1988), in print.
2. P. J. Diel und L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **29**, 201 (1987).
3. J. Rachon und U. Schöllkopf, *Liebigo Ann. Chem.*, **1981**, 1693.
4. J. R. Chambers and A. F. Isbell, *J. Org. Chem.*, **29**, 832 (1964).
5. P. Mastalerz, *Acta Biochim. Pol.*, **4**, 19 (1957).
6. M. J. Croucher, J. F. Collins and B. S. Meldrum, *Science*, **216**, 899 (1982).
7. CIBA-GEIGY AG, EP 233 154 (1987); Erf. Ch. Angst, D. E. Brundish, J. G. Dingwall and G. E. Fagg.
8. L. Maier and P. J. Lea, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, 1 (1983).