

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 86.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON ω -PHOSPHINYL- α -AMINOALKYL-CARBONSÄUREN

Peter J. Diel^a; John G. Dingwall^a; Ludwig Maier^a
^a CIBA-GEIGY AG, Division Agro, Basel, Schweiz

To cite this Article Diel, Peter J. , Dingwall, John G. and Maier, Ludwig(1988) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 86.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON ω -PHOSPHINYL- α -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 86.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON ω - PHOSPHINYL- α -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 ω -methylphosphinyl- α -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

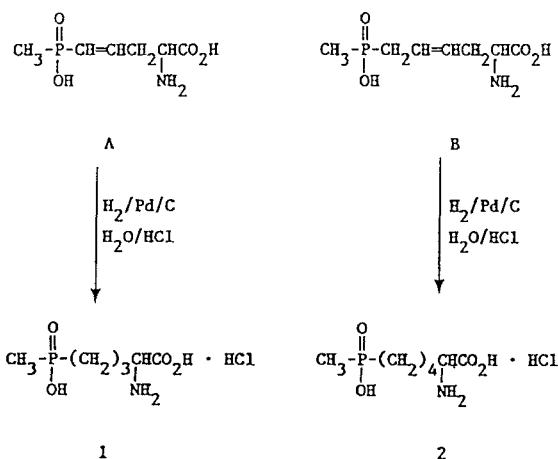
In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschrieben wir die Synthese und die biologischen Eigenschaften von α -Amino- ω -carboxyalkylphosphon- und -phosphinsäuren der allgemeinen Formel $\text{R}(\text{HO})\text{P}(\text{O})(\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $n = 2-6$, $\text{R} = \text{OH}, \text{CH}_3$.² In der Serie der ω -Phosphono- α -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 bekannt³⁻⁶ aber in der Methylphosphinsäurerreihe fehlen noch jene Derivate mit $n = 3-6$. Da in der Phosphonsäurerreihe gerade jene Derivate mit $n = 5$ und 6 starke antikonvulsive und NMDA-antagonistische Eigenschaften besitzen,⁶ schien es interessant, die noch fehlenden Methylphosphinsäurederivate herzustellen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

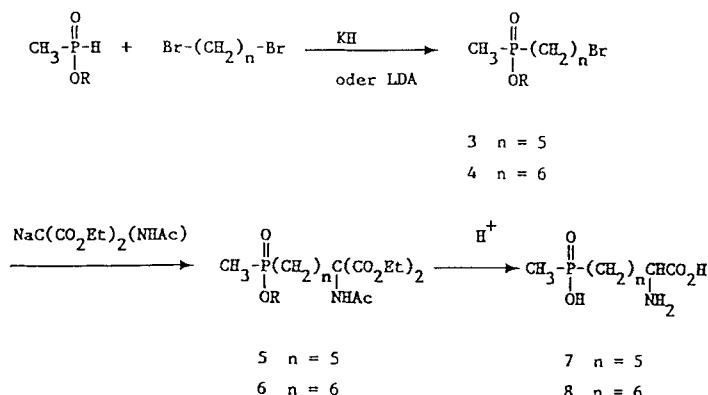
Die ω -Methylphosphinyl- α -aminoalkyl-carbonsäuren mit $n = 3$ oder 4 (**1** und **2**) wurden durch Hydrierung der in der Literatur beschriebenen⁷ ungesättigten Phosphinsäuren **A** und **B** mit H_2 in $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ und Pd/C als Katalysator in guten Ausbeuten erhalten. Beide Säuren wurden als Hydrochloride im kristallinen Zustand mit definierten Zersetzungspunkten isoliert.

Die Synthese von β -Methylphosphinyl- α -aminoalkylcarbonsäuren mit $n = 5$ oder 6 wurde im wesentlichen nach der bereits bei der Herstellung von Phosphinothricin angewandten Methode⁸ durchgeführt.

Da die Michaelis-Arbusov Reaktion von Phosphoniten mit α, ω -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° 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 Elektrospin 250 MHz und die $^{31}\text{P-NMR}$ Spektren [Ref. 85%ige H_3PO_4] mit einem Bruker Elektrospin

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- α -aminopentancarbonsäure · HCl, 1, n = 3*

1 g (5.17 mMol) 5-Methylphosphinyl- α -aminopent-4-enkarbonsäure⁷ wird in 10 ml H₂O gelöst mit 0.52 ml HCl-Lösung und mit 0.1 g Pd/C-5%-ig versetzt und bei 20–25°C mit H₂ hydriert. Nach einer Stunde und Aufnahme von 124.5 ml H₂ (=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,⁸ im Hochvakuum destilliert (Sdp. 190°/0.008 Torr.), das Destillat mit H₂O zersetzt und das Produkt nach Zusatz von HCl durch Gefriertrocknen als Hydrochlorid isoliert. Man erhält 0.5 g (=42%) 1 vom Fp. 168° (Zers.) C₆H₁₄NO₄P · 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%; ¹H-NMR (in D₂O) δ: 1.4 (d, J_{PCl} 15 Hz, 3H); 1.5–2.05 (m, (CH₂)₃, 6H); 3.96 (t, CHN, 1H); 4.7 (s, OH, NH₂) (ppm).

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

In analoger Weise wie in 1. beschrieben erhält man aus 1 g (4.83 mMol) 6-Methylphosphinyl- α -amino-hex-4-enkarbonsäure⁷ und H₂ mit Pd/C-5%-ig als Katalysator 0.7 g (59%) 2 vom Fp. 197°C (Zers.) C₇H₁₆NO₄P · 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%; ¹H-NMR (in D₂O) δ: 1.4 (d, CH₃P) J_{PCl} 15 Hz; 1.38–2.0 (m, (CH₂)₄) (zusammen 11H); 3.94 (t, CHN, 1H); 4.68 (s, OH, NH₂) (ppm).

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

Zu 244 ml (1.8 Mol) 1,5-Dibrompentan, gelöst in 1.21 THF tropft man bei –60°C unter Röhren 0.3 Mol Lithium-O-isopentylmethylphosphonit, gelöst in 360 ml THF und 200 ml Hexan, innerhalb von 50 Min. zu, röhrt 1 Std. bei –60°C nach und lässt dann die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und röhrt 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 NH₄Cl-Lösung, dann mit H₂O extrahiert. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet am Rotationsverdampfer eingedampft und das Öl über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 chromatographiert. Man erhält 40.9 g (45.6%) gelbes Öl. C₁₁H₂₄BrO₂P (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 protonenewise mit 2.0 g (0.069 Mol) Natriumhydrid (80%) versetzt. Man röhrt 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 röhrt über Nacht bei 100°C. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand (28.2 g braunes Öl) über Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol 15:1 chromatographiert. Man isoliert 15.6 g (53.6%) gelbes Öl. C₂₀H₃₈NO₇P (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. *ω -Methylphosphinyl- α -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 Röhren wird der feine, farblose Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Man erhält 4.55 g (59.3%) farblose Kristalle mit einem Zersetzungspunkt von 223°C. C₈H₁₈NO₄P · 0.15H₂O (225.7), ber. C 42.55, H 8.19, N 6.20, P 13.72, H₂O 1.16%, gef. C 42.7, H 8.1, N 6.3, P 13.5, H₂O 1.2%; ¹H-NMR (D₂O/DCI) δ: 1.7 (d, CH₃P, J_{PCl} 15 Hz); 1.3–2.3 (m, (CH₂)₅) (zusammen 13H); 4.20 (t, CHN, 1H); 7.0 (s, OH, NH₂) (ppm); ³¹P-NMR (D₂O) δ: 54.66 ppm.

8. *ω-Methylphosphinyl-α-amino-octancarbonsäure 8, n = 6*

Wurde analog aus **6** hergestellt. Ausbeute: 40%, Fp. 215°C (Zers.) C₉H₂₀NO₄P (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 D₂O/DCl) δ 1.6 (d, CH₃P, J_{PCH} 15 Hz); 1.3–2.2 (m, (CH₂)₆) (zusammen 15H); 4.20 (t, CHN, 1H); 6.40 (s, OH, NH₂) (ppm). ³¹P-NMR (D₂O) δ: 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, *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 1693.
4. J. R. Chambers und 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 und B. S. Meldrum, *Science*, **216**, 899 (1982).
7. CIBA-GEIGY AG, EP 233 154 (1987); Erf. Ch. Angst, D. E. Brundish, J. G. Dingwall und G. E. Fagg.
8. L. Maier und P. J. Lea, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, 1 (1983).