

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>

SYNTHESE VON NEUEN IMIDOBISPHOSPHORSÄUREN

Christoph Naumann^a; Pa Vol Kocis^a

^a Hoechst AG, Frankfurt, Germany

To cite this Article Naumann, Christoph and Kocis, Pa Vol(1994) 'SYNTHESE VON NEUEN IMIDOBISPHOSPHORSÄUREN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 91: 1, 169 — 177

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509408021943

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408021943>

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.

SYNTHESE VON NEUEN IMIDOBISPHOSPHORSÄUREN

CHRISTOPH NAUMANN und PAVOL KOCIS

Hoechst AG, D-65926 Frankfurt, Germany

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hilger zum 65. Geburtstag gewidmet

(Received June 21, 1994)

Bisphosphonates (P—C—P) are suitable for the treatment of bone disease, as for example osteoporosis. Bisphosphonates though have the disadvantage of possible accumulation in the bone. Therefore a synthesis for the imidobisphosphoric acids and salts (P—N—P) starting from the imidobisphosphoric tetraalkylesters was developed. The structures were confirmed by ^1H - and ^{31}P -NMR spectra. The hydrolytic stability of these compounds was evaluated with the help of ^{31}P -NMR spectroscopy and a pH dependence was found.

Bisphosphonsäuren (P—C—P) eignen sich zur Behandlung von Knochenerkrankungen wie beispielsweise Osteoporose. Sie haben jedoch den Nachteil, daß sie sich im Knochen akkumulieren können. Ausgehend von den entsprechenden Imidobisphosphorsäuretetraalkylestern wurde daher eine Synthese neuer Imidobisphosphorsäuren und bestimmter Salze (P—N—P) entwickelt. Die Strukturen wurde durch ^1H - und ^{31}P -NMR bestimmt. Die Hydrolysestabilität dieser Substanzen wurde an Hand von ^{31}P -NMR Spektren untersucht und ein pH abhängiger Stabilitätsverlauf gefunden.

Key words: Imidobisphosphoric tetraethylesters, imidobisphosphoric acids, synthesis, osteoporosis, hydrolysis.

EINLEITUNG

Die Substanzklasse der Bisphosphonsäuren (P—C—P) ist hinlänglich bekannt.^{1–3} In den achtziger Jahren gewann diese Verbindungsklasse zunehmend an Bedeutung, als unter anderem Fleisch *et al.*⁴ ihre Bedeutung bei der Therapie von Knochenerkrankungen wie Osteoporose erkannte.^{5–9} Aus diversen Studien ist bekannt, daß sich Bisphosphonsäuren im Knochengewebe akkumulieren können und nur mit einer relativ großen Halbwertszeit aus dem Organismus ausgeschieden werden. Es stellte sich für uns die Frage, ob man durch Einbau einer labilen Bruchstelle zwischen die Phosphoratome der P—C—P-Struktureinheit knochen-spezifische Verbindungen mit geringerer Halbwertszeit im Organismus finden kann. Als Zielverbindungen wählten wir die Imidobisphosphorsäuren (P—N—P), deren Synthese und Hydrolysestabilität im Vordergrund dieser Arbeit stehen.

Qi-Feng Ma *et al.*¹⁰ beschrieben die Synthese von N-Methylimidobisphosphorsäure-tributylammoniumsalz (P—N(Me)—P) aus N-Methylimidobisphosphoryltetrachlorid durch Behandlung mit 1 N Natronlauge und anschließender Isolierung als Tributylammoniumsalz. Weitere Derivate der Imidobisphosphorsäuren **8**) wurden hier nicht synthetisiert.

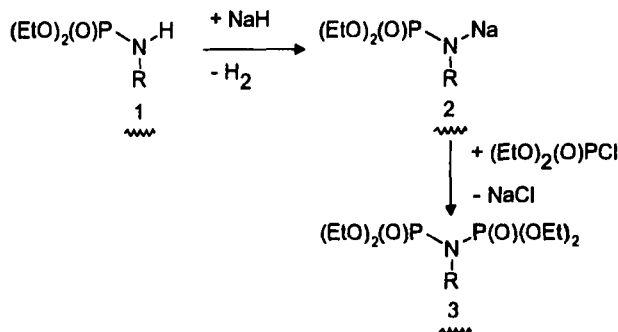
Wir wollen in dieser Arbeit Verfahren zur Herstellung der Imidobisphosphorsäuren und ihrer Salze vorstellen, welche diese Verbindungsklasse in einfacher Weise zugänglich machen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

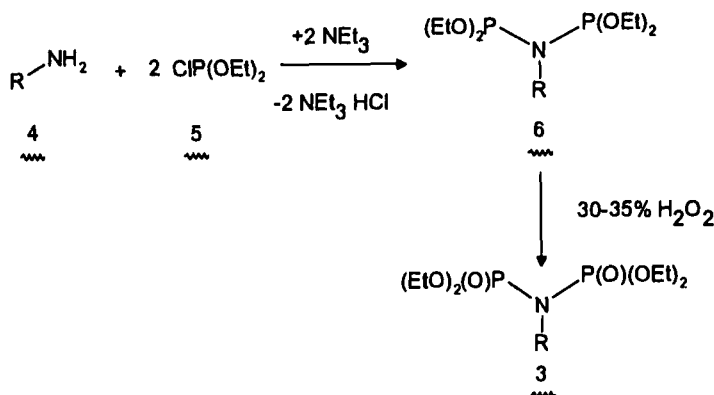
N-Substituierte Imidobisphosphorsäuretetraethylester

Die Synthese von Imidobisphosphorsäuretetraethylestern **3**) ist mehrfach beschrieben.⁷⁷⁻⁷³ Nach diesem Verfahrensprinzip wird ein Phosphorsäure-di-alkylesteramid **1**) mit NaH zum entsprechenden Natriumsalz **2**) umgesetzt. Anschließend wird ein Phosphorsäuredialkylestermonochlorid unter Freisetzung von Natriumchlorid mit dem Natriumsalz **2**) zur Reaktion gebracht. Dabei bildet sich der entsprechende Diester **3**), welcher sich je nach Substituent R destillativ aufarbeiten läßt.

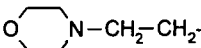
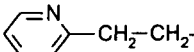
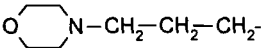
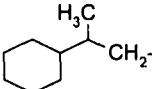
Auf der Suche nach einem neuen Zugang zu den N-substituierten Imidobisphosphorsäuretetraethylestern gingen wir von den N-substituierten Imidobisphosphorsäuretetraalkylestern **6**) aus, die nach Nikonorova *et al.*¹⁴ durch Umsetzung eines primären Amins **4**) mit 2 Mol Phosphorigsäurediethylestermonochlorid **5**) unter Einwirkung von 2 Mol Base, wie beispielsweise Triethylamin, hergestellt werden (vgl. Schema 2). Dabei bilden sich die N-substituierten Imidobisphosphorsäuretetraethylester **6**) mit 60–70% Ausbeute (³¹P-NMR-Bestimmung der Rohlösung). Wir setzten diese Rohprodukte durch Oxidation mit 35% igem Wasserstoffperoxid in Ethanol zu den entsprechenden N-substituierten Imidobisphosphorsäuretetraethylestern **3**) um.



SCHEMA 1



SCHEMA 2

Verb.	R
3a), 6 - 9a)	Cycloheptyl
3b), 6 - 9b)	n-Butyl
3c), 6 - 9c)	(iPr) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -
3d), 6 - 9d)	
3e), 6 - 9e)	
3f), 6 - 9f)	
3g), 6 - 9g)	Cyclohexyl
3h), 6 - 9h)	
3i), 6 - 9i)	n-Heptyl
3j), 6 - 9j)	Benzyl

SCHEMA 3

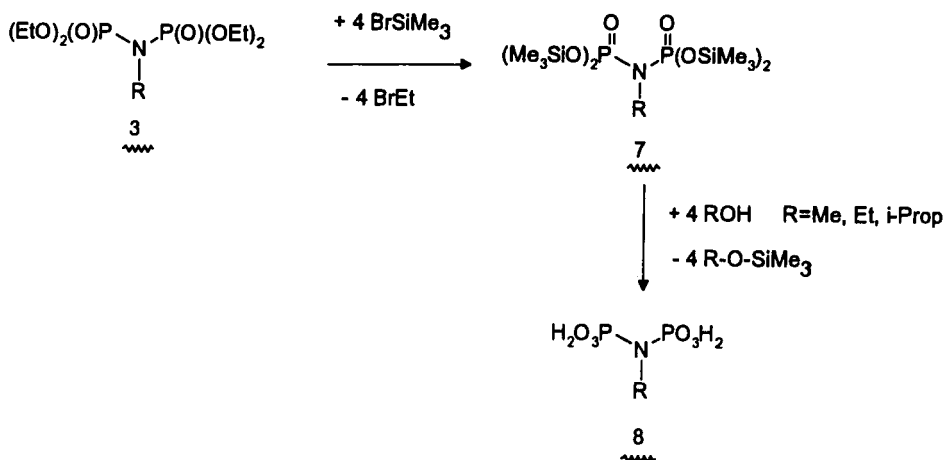
Im Falle von **3a**), **b**) und **g**) lassen sich diese Verbindungen destillativ isolieren. Verbindungen mit höherer Molekularmasse als die Cycloheptylverbindung **3a**) können nicht mehr durch Destillation, sondern müssen durch präparative Säulenchromatographie gereinigt werden.

N-Substituierte Imidobisphosphorsäuren

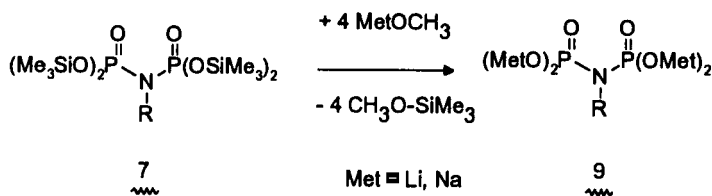
Die Herstellung der *N*-substituierten Imidobisphosphorsäuren **8**) aus den entsprechenden *N*-substituierten Tetraethylestern **3**) erfordert milde Verseifungsbedingungen, da die P-N-Bindung in diesen Systemen sehr hydrolyseempfindlich ist. So führt die bekannte Verseifungsrouten von Phosphonsäuresilylestern mit überschüssigem Wasser im Falle der P-N-P-Silylester **7**), die durch Umsetzung der Imidobisphosphorsäureester **3**) mit vier Moläquivalenten Bromtrimethylsilan in Acetonitril zugänglich sind, ausschließlich zu Zersetzungsprodukten (Schema 4). Führt man die Hydrolyse der Silylester **7**) jedoch in kurzkettigen Alkoholen durch, kristallisieren die gewünschten *N*-substituierten Imidobisphosphorsäuren **8**) in einigen Fällen direkt aus der Reaktionslösung aus. Auf diese Weise konnten die Verbindungen **8c**)–**f**), aber nicht **8a**), **8g**)–**j**) in reiner Form erhalten werden.

Lithiumsalze der N-substituierten Imidobisphosphorsäuren

Da es nicht gelang, die Imidobisphosphorsäuren **8a**) und **8g**)–**j**) auf dem oben beschriebenen Weg zu isolieren, versuchten wir diese in Form ihrer Salze zu erhalten. Unsere Überlegungen gingen dahin, durch ein geeignetes Gegenion zum einen die P—N-Bindungen zu stabilisieren und zum anderen die Zielverbindung aus dem Reaktionsmedium auszufällen. Wir führten deshalb die Verseifung der Silylester **7**) in Gegenwart von Lithiummethanolat durch (Schema 5). Dabei gibt



SCHEMA 4



SCHEMA 5

man eine stöchiometrische Menge Lithiummethanolat, gelöst in einer geringen Menge Methanol zu der in Petrolether gelösten Silylverbindung 7). Man erhält zunächst ein zweiphasiges Reaktionssystem, welches nach kurzer Zeit homogenisiert und aus dem die Lithiumsalze 9) auskristallisieren. Deren Reinigung erfolgt durch Digerieren mit Methanol. Auf diesem Wege erhielten wir die gewünschten Imidobisphosphorsäuren 8a), 8g)–j) in Form ihrer Salze 9a) und 9g)–j).

Es zeigte sich, daß die Lithiumsalze 9) eine starke Tendenz aufweisen, Methanol im Kristallverbund einzubauen, welches sich nur unter drastischen Trocknungsbedingungen entfernen läßt. Die Umsetzungen der Silylester 7) mit Natriummethanolat bzw. Kaliummethanolat lieferten stark hygroskopische Produkte, die sich relativ leicht zersetzen. In einem Fall gelang es, die N-benzylsubstituierte Imidobisphosphorsäure 8j) in Form ihres Natriumsalzes 9j) zu isolieren.

Massenspektrometrisch lassen sich die N-substituierten Imidobisphosphorsäuren 8) mit Hilfe der Fast Atom Bombardment (FAB) Spektroskopie sehr gut erfassen. Die $M + \text{H}^+$ -Signale der Verbindungen 8c) ($M^+ = 304$), 8d) ($M^+ = 290$), 8e) ($M^+ = 282$) und 8f) ($M^+ = 304$) konnten eindeutig nachgewiesen werden. Hingegen tendieren die Lithiumsalze der N-substituierten Imidobisphosphorsäuren 9) zur Clusterbildung in der Gasphase, so daß man für diese Verbindungen lediglich eine Massenverteilung im Bereich der Molekülsignale beobachten kann.

Sowohl die Salze 9) als auch die Säuren 8) sind sehr gut wasserlöslich. In wässriger Lösung weisen die Salze 9a) und 9g)–j) einen pH von 11 bis 12 auf und sind in

diesem pH-Bereich über längere Zeit stabil. Wir vermuten, daß durch das Lithium eine starke Polarisierung der P—O—Li-Einheit eintritt, wodurch die Elektronendichte am Phosphoratom erhöht wird und eine daraus abzuleitende Stabilisierung der P—N-Bindung resultiert. Ein weiterer Grund für die Stabilität dieser Substanzen im alkalischen Medium dürfte die fehlende Protonierung des Imido-N-Atoms sein.

Die freien Säuren **8c–8f**) hingegen lösen sich unter Bildung eines sauren Mediums von pH 2 bis 3 und zeigen keine hohe Stabilität. Sie zerfallen unter Abspaltung des primären Amins **4**). Die Zerfallskinetik der Verbindung **8d**) wurde mit Hilfe der ^{31}P -NMR-Spektroskopie bestimmt. Dabei wurde die Abnahme der Intensität des Phosphorsignals der Verbindung **8d**) bei 3.32 ppm in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Es zeigt sich hierbei ein pH-abhängiger Zerfall. Bei pH 1 beträgt $\tau_{1/2}$ zwei Stunden, bei pH 7 sieben Stunden und bei pH 12 fünfundzwanzig Stunden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR-Spektren wurden von 10% igen Substanzlösungen in CDCl_3 und D_2O auf einem Varian VXR 300 bzw. Varian UNITY 300 FT NMR-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen. Als interner Standard bei ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen wurden TMS (in CDCl_3) bzw. Natrium-3-trimethylsilylpropionat (in D_2O) und für die ^{31}P -NMR-Messungen 98% ige Phosphorsäure als externer Standard verwandt. Die Zerfallskinetik wurde unter den obigen Versuchsbedingungen gemessen. Es wurde eine 10% ige Substanzlösung in D_2O verwandt, und der pH durch Zugabe von NaOD eingestellt. Die Massenspektren wurden auf einem MAT 95Q Finnigan MAT Spektrometer unter Verwendung einer Glycerinmatrix angefertigt.

Herstellung der Imidobisphosphorsäuretetraethylester

1) *N*-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3a**)

a) *N*-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester **6a**). 8.0 g (71 mMol) Cycloheptylamin und 14.8 g (142 mMol) Triethylamin werden in 80 ml Dichlormethan bei 0°C vorgelegt. Hierzu tropft man 22.0 g (142 mMol) Phosphorigsäurediethylestermonochlorid, gelöst in 20 ml Dichlormethan, bei 0°C. Nach beendeter Zugabe läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht. Anschließend wird das gebildete Salz abfiltriert. Dabei isoliert man 16.5 g (85% d.Th.) Triethylaminhydrochlorid. Um weiteres Hydrochlorid zu isolieren wird die Lösung bei –30°C für 4 Stunden gekühlt. Erneut ausgefallenes Hydrochlorid wird über Perlit abgesaugt und die Lösung eingeeengt (12 mbar). Man erhält auf diese Weise 20.7 g *N*-Cycloheptyl-imidobisphosphorigsäuretetraethylester (^{31}P -NMR in CDCl_3 δ = 146.7 ppm) als Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird direkt wie unter b) beschrieben weiter umgesetzt.

b) *N*-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3a**). 20.7 g (58 mMol) Rohprodukt aus a) werden in 150 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 22 g (ca. 50% iger Überschuß) 35% ige Wasserstoffperoxidlösung in 100 ml Methanol getropft, so daß die Reaktionstemperatur 30°C nicht übersteigt. Nach dem Zutropfen rührt man 1 Stunde und entfernt 200 ml Methanol im Vakuum (12 mbar, nicht bis zur Trockne). Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und 3 mal mit je 80 ml Wasser extrahiert. Die Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (12 mbar). Man erhält 18 g Rohprodukt als Öl. Das Rohprodukt wird destillativ gereinigt.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{P}_2$ (385.4), Ausbeute: 10.0 g (44.1%), Sdp. 137–139°C/0.06 mbar; MS: (FAB) 386 (70) M^+ , 290 (30) [*M*-Cycloheptyl] $^+$; EA: ber. C = 46.8, H = 8.6, N = 3.6, gef. C = 46.9, H = 8.4, N = 3.7%; ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.35 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, 12 H), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.50–1.60 (m, 4H), 1.67–1.79 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 2H), 2.20–2.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.13 (m, 8H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 16.0 ($\text{CH}_3(\text{OEt})$), 25.5 (CH_2), 26.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 61.9 (CH), 62.8 ($\text{CH}_2(\text{OEt})$) ppm; ^{31}P -NMR (CDCl_3): δ = 3.55 ppm.

Die nachfolgenden Verbindungen wurden in analoger Weise hergestellt. Bei Verbindungen, die nicht destillativ gereinigt werden konnten, erfolgte die Reinigung durch präparative Säulenchromatographie.

2) *N*-(*n*-Butyl)-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3b**)

$C_{12}H_{29}NO_6P_2$ (345.3), Ausbeute: 15.5 g (84.7%), Sdp. 120–123°C/0.1 mbar; MS: (FAB) 345 (70) M^+ ; EA: ber. C = 41.7, H = 8.4, N = 4.1, gef. C = 41.7, H = 8.4, N = 4.8; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 1.69 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.15 (m, 8H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 13.60 (CH_3), 15.96 ($CH_3(OEt)$), 19.81 (CH_2), 32.95 (CH_2), 47.57 (CH_2), 63.08 ($CH_2(OEt)$) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.98 ppm.

3) *N*-[2-(*N'*,*N'*-Diisopropylamino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3c**)

Das Rohprodukt wurde über eine Aceton/Kieselgelsäule gereinigt.

$C_{16}H_{38}N_2O_6P_2$ (416.5), Ausbeute: 14.9 g (71.2%), MS: (FAB) 416 (60) M^+ ; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.03 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 12H), 1.36 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 2.67 (m, 2H), 2.98 (m, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.15 (m, 8H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 16.00 ($CH_3(OEt)$), 20.66 (CH_3), 45.69 (CH_2), 48.64 (CH_2), 49.62 (CH), 63.14 ($CH_2(OEt)$) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.33 ppm.

4) *N*-[2-(*N'*-Morpholino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3d**)

Das Rohprodukt wurde über eine Essigester/Ethanol = 1/1 Kieselgelsäule gereinigt.

$C_{14}H_{32}N_2O_7P_2$ (402.4), Ausbeute: 11.3 g (40.1%); MS (FAB): 402 (70) M^+ ; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.36 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 2.52 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.16 (m, 8H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.54 ppm.

5) *N*-[2-(2-Pyridyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3e**)

Das Rohprodukt wurde über eine Essigester/Ethanol = 1/1 Kieselgelsäule gereinigt.

$C_{15}H_{28}N_2O_6P_2$ (394.4), Ausbeute: 14.7 g (53.3%); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.37 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 3.22 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.18 (m, 8H), 7.12 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.52 (m, 1H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.24 ppm.

6) *N*-[3-(*N'*-Morpholino)-propyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3f**)

Das Rohprodukt wurde über eine Essigester/Ethanol = 1/1 Kieselgelsäule gereinigt.

$C_{15}H_{34}N_2O_7P_2$ (416.4), Ausbeute: 14.9 g (54.5%); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 1.91 (m, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.43 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.14 (m, 8H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.46 ppm.

7) *N*-Cyclohexyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3g**)

$C_{14}H_{31}NO_6P_2$ (371.4), Ausbeute: 18 g (69.4%), Sdp.: 136°C/0.1 mbar; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20 (m, 4H), 1.34 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 1.80 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 3.50 (m, $^3J_{PH}$ = 19.1 Hz, 1H), 4.13 (m, 8H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.08 ppm.

8) *N*-[1-(Cyclohexyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3h**)

$C_{16}H_{33}NO_6P_2$ (399.3), Sdp. 142°C/0.1 mbar, Ausbeute: 19.7 g (69.8%); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.19 (m, 4H), 1.34 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 1.42 (d, 3H), 1.69 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.13 (m, 8H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.75 ppm.

9) *N*-(*n*-Heptyl)-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3i**)

$C_{13}H_{35}NO_6P_2$ (387.4), Ausbeute: 29 g (56%), Sdp.: 147–150°C/0.15 mbar; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88 (t, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 1.69 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.15 (m, 8H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4.24 ppm.

10) *N*-Benzyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3j**)

Bei der Aufarbeitung wurden die Leichtsieder bei 130°C/10⁻³ mbar entfernt und so **3j**) in reiner Form erhalten.

$C_{15}H_{27}NO_6P_2$ (379.3), Ausbeute: 17.1 g (86.3%); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.21 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 12H), 4.08 (m, 8H), 4.56 (t, $^3J_{PH}$ = 12.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.53 (m, 2H) ppm; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.98 ppm.

Herstellung der N-subst. Imidobisphosphorsäuren

11) *N*-[2-(*N*',*N*'-Diisopropylamino)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8c**)

a) *N*-[2-(*N*',*N*'-Diisopropylamino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester **7c**). 2.2 g (5.3 mMol) *N*-[2-(*N*',*N*'-Diisopropylamino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3c**) werden in 30 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung gibt man innerhalb von einer Stunde bei 25°C 4.9 g = 4.2 ml (31.8 mMol) Bromtrimethylsilan. Die Reaktion wird anschließend 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Am Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel und überschüssiges Bromtrimethylsilan bei 0.06 mbar/40°C abgezogen. Der Rückstand ist wachsig.

b) *N*-[2-(*N*',*N*'-Diisopropylamino)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8c**). 1.5 g (0.76 mMol) des Silylester aus a) werden in 30 ml *i*-Propanol gelöst. Hierzu tropft man 2.1 ml (120 mMol) Wasser und rührt 4 Stunden bei 25°C. Anschließend setzt man 20 ml Essigester zu und läßt ca. 1 Woche zur Kristallisation stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden unter Schutzgas abgesaugt und bei 0.06 mbar/25°C getrocknet.

$C_8H_{22}N_2O_6P_2$ (304.1), Ausbeute: 420 mg (26.3%), Schmp.: 143°C; MS (FAB): 304 (90) M^+ ; EA (3H₂O): ber. C = 26.8, H = 7.8, N = 7.8, gef. C = 27.1, H = 6.8, N = 7.7; 1H -NMR (D_2O): δ = 1.36 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, 12H), 3.29 (t, 2H), 3.62 (tt, $^3J_{PH}$ = 13.5 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 3.88 ppm.

12) *N*-[2-(*N*'-Morpholino)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8d**)

a) *N*-[2-(*N*'-Morpholino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester **7d**). 2.12 g (5.26 mMol) *N*-[2-(*N*'-Morpholino)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3d**) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N*-[2-(*N*'-Morpholino)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8d**). Zu dem unter a) erhaltenen Rückstand werden 30 ml Methanol gegeben und 2 Stunden bei 25°C gerührt, dabei kristallisiert das Produkt als farbloses Pulver aus. Die Substanz wird an Luft abfiltriert, mit Petrolether (40–60°C) nachgewaschen und an Luft getrocknet.

$C_6H_{16}N_2O_7P_2$ (290.2), Ausbeute: 990 mg (64.7%), Schmp.: 203°C; MS (FAB): 290 (95) M^+ ; EA: ber. C = 24.8, H = 5.5, N = 9.4, gef. C = 24.9, H = 5.3, N = 9.4; 1H -NMR (D_2O): δ = 3.20 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.62 (tt, $^3J_{PH}$ = 13.5 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.12 (m, 2H) ppm; ^{31}P -NMR δ = 3.32 ppm.

13) *N*-[2-(2-Pyridyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8e**)

a) *N*-[2-(2-Pyridyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester **7e**). 1.61 g (5.26 mMol) *N*-[2-(2-Pyridyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3e**) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N*-[2-(2-Pyridyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäure **8e**). Zu dem unter a) erhaltenen Rückstand werden 30 ml Methanol gegeben und 2 Stunden bei 25°C gerührt, dabei kristallisiert das Produkt als farbloses Pulver aus. Die Substanz wird an Luft abfiltriert, mit Petrolether (40–60°C) gewaschen und an Luft getrocknet.

$C_7H_{12}N_2O_6P_2$ (282.1), Ausbeute: 650 mg (46.6%), Schmp.: 186°C; MS (FAB): 282 (90) M^+ ; EA (1/2 H₂O) ber. C = 28.8, H = 4.5, N = 9.6, gef. C = 28.8, H = 4.3, N = 9.4; 1H -NMR (D_2O): δ = 3.39 (t, 2H), 3.65 (tt, $^3J_{PH}$ = 13.5 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.63 (m, 1H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 3.26 ppm.

14) *N*-[3-(*N*'-Morpholino)-propyl]-imidobisphosphorsäure **8f**)

a) *N*-[3-(*N*'-Morpholino)-propyl]-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester **7f**). 2.19 g (5.3 mMol) *N*-[3-(*N*'-(Morpholino)-propyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester **3f**) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N*-[3-(*N*'-Morpholino)-propyl]-imidobisphosphorsäure **8f**). Zu dem unter a) erhaltenen Rückstand werden 20 ml Methanol gegeben und 2 Stunden bei 25°C gerührt, dabei kristallisiert das Produkt als

farbloses Pulver aus. Die Substanz wird abfiltriert, mit 10 ml Methanol und anschließend 10 ml Petrolether (40–60°C) gewaschen und an Luft getrocknet.

$C_7H_{18}N_2O_7P_2$ (304.2), Ausbeute: 450 mg (31.3%), Schmp.: 75°C; MS (FAB) 304 (60) M^+ ; 1H -NMR (D_2O): δ = 2.09 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.39 (tt, $^3J_{PH}$ = 13.5 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.12 (m, 2H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 3.72 ppm.

Herstellung der Salze der N-subst. Imidobisphosphorsäuren

15) *N-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9a*)

a) *N-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester 7a*). 2.03 g (5.26 mMol) *N-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester 3a*) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N-Cycloheptyl-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9a*. Die Umsetzung erfolgt wie unter 17b beschrieben.

$C_7H_{13}NO_6P_2Li_4$ (296.9), Ausbeute: 1.7 g (77%), Schmp.: >230°C; EA (4 CH_3OH): ber. C = 31.0, H = 6.8, N = 3.3, gef. C = 31.8, H = 6.2, N = 3.8; 1H -NMR: δ = 1.34–1.68 (m, 8H), 1.82–2.12 (m, 4H), 3.41 (m, $^3J_{PH}$ = 20.8 Hz, 1H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 8.01 ppm.

16) *N-Cyclohexyl-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9g*)

a) *N-Cyclohexyl-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester 7g*. 1.95 g (5.26 mMol) *N-Cyclohexyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester 3g*) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N-Cyclohexyl-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9g*. Die Umsetzung erfolgt wie unter 17b beschrieben.

$C_6H_{11}NO_6P_2Li_4$ (282.8), Ausbeute: 1.8 g (90%), Schmp.: >230°C; EA (3 CH_3OH): ber. C = 28.5, H = 6.1, N = 3.7, gef. C = 28.8, H = 5.7, N = 3.8; 1H -NMR (D_2O): δ = 1.00–1.33 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.74 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 3.27 (m, $^3J_{PH}$ = 21.0 Hz, 1H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 7.96 ppm.

17) *N-[1-(Cyclohexyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9h*)

a) *N-[1-(Cyclohexyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester 7h*). 1.05 g (2.63 mMol) *N-[1-(Cyclohexyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäuretetraethylester 3h*) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N-[1-(Cyclohexyl)-ethyl]-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9h*. Der Rückstand aus a) wird in 15 ml Petrolether (40–60°C) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 0.4 g Lithiummetholat gelöst in 3 ml Methanol, rührt eine weitere Stunde bei 0°C und anschließend 12 Stunden bei 25°C. Es bildet sich ein gelartiger Niederschlag. Der Petrolether wird bei 0.06 mbar/25°C abdestilliert, der Rückstand in 15 ml Methanol aufgenommen und eine weitere Stunde bei 25°C gerührt. Nach Filtration des Niederschlags setzt man erneut 15 ml Petrolether (40–60°C) zu, rührt aus und filtriert erneut. Dabei erhält man ein farbloses Pulver, welches bei 0.06 mbar/25°C getrocknet wird.

$C_8H_{15}NO_6P_2Li_4$ (310.8), Ausbeute: 890 mg (90%), Schmp.: >230°C; EA (2 CH_3OH): ber. C = 32.0, H = 6.2, N = 3.7, gef. C = 32.6, H = 6.0, N = 3.8; 1H -NMR (D_2O): δ = 0.8 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.28 (d, 3H), 1.55–1.95 (m, 6H), 2.12 (m, 1H), 3.13 (m, $^3J_{PH}$ = 20.2 Hz, 1H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 8.04 ppm.

18) *N-(n-Heptyl)-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9i*)

a) *N-(n-Heptyl)-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester 7i*). 1.02 g (2.63 mMol) *N-(n-Heptyl)-imidobisphosphorsäuretetraethylester 3i*) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N-(n-Heptyl)-imidobisphosphorsäure-tetralithium-salz 9i*. Die Umsetzung erfolgt wie unter 17b beschrieben. Das Produkt wird zur Kristallisation in 15 ml Methanol aufgenommen, filtriert und bei 0.06 mbar/25°C getrocknet.

$C_7H_{15}NO_6P_2Li_4$ (298.9), Ausbeute: 450 mg (52%), Schmp.: >230°C; EA (CH_3OH): ber. C = 29.0, H = 5.8, N = 4.2, gef. C = 29.2, H = 5.9, N = 3.8; 1H -NMR (D_2O): δ = 0.87 (t, 3H), 1.12–1.39 (m, 8H), 1.62 (m, 2H), 3.00 (m, $^3J_{PH}$ = 13.9 Hz, 2H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 8.01 ppm.

19) *N*-Benzyl-imidobisphosphorsäure-tetranatrium-salz 9j)

a) *N*-Benzyl-imidobisphosphorsäuretetramethylsilylester 7j). 1.05 g (2.63 mmol) *N*-Benzyl-imidobisphosphorsäuretetraethylester 3j) werden wie unter 11a beschrieben umgesetzt.

b) *N*-Benzyl-imidobisphosphorsäure-tetranatrium-salz 9j). Der Rückstand aus a) wird in 10 ml Petrolether (40–60°C) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 0.25 g Natrium-methylat gelöst in 3 ml Methanol innerhalb von 10 Minuten. Direkt nach der Zugabe bildet sich ein Zweiphasensystem, welches innerhalb von 30 Minuten homogenisiert. Es bildet sich innerhalb von 2 bis 3 Stunden ein wachsartiges Produkt, welches nach 2 Tagen kristallin wird. Dieses Produkt wird mit Hilfe einer Schlenkfritte abgesaugt und zweimal mit je 20 ml Aceton gewaschen. Hierbei erhält man ein farbloses kristallines Produkt, welches bei 0.06 mbar/25°C getrocknet wird.

$C_7H_7NO_6P_2Na_4$ (354.7), Ausbeute: 770 mg (78.5%), Schmp.: >230°C; 1H -NMR (D_2O): δ = 4.40 (t, $^3J_{PH}$ = 12.5 Hz, 2H), 7.20–7.65 (m, 5H) ppm; ^{31}P -NMR (D_2O): δ = 7.60 ppm.

DANK

Herrn Ludger Wäß für die Durchführung der präparativen Arbeiten, sowie den Herren Gerhard Möller und José Ortega für die Anfertigung der Kernresonanzspektren.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Henkel & Cie GmbH (Erf.: H.-J. Schlöbler, H. Vogl) DE 2 022 777 (1970).
2. W. Plöger, N. Schindler, K. Wollmann und K. H. Worms, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **389**, 119–128 (1972).
3. L. Maier, *Phosphorous, Silicon and Sulfur*, **11**, 311–322 (1981).
4. H. Fleisch, *Bone* **8** (suppl.), 523–528 (1987).
5. Yamanouchi Pharmaceuticals Co. Ltd. (Erf.: Y. Isomura, M. Takeuchi, S. Sakamoto, T. Abe) EP 325 482 (1988).
6. Yamanouchi Pharmaceuticals Co. Ltd. (Erf.: Y. Isomura, M. Yoshida, M. Ohta, T. Abe) EP 282 309 (1987).
7. Boehringer Mannheim GmbH (Erf.: R. Gall, E. Bosies) DE 35 40 150 (1987).
8. Hoechst AG (Erf.: H.-J. Lang, C. Naumann, R. Raiss, O. Komiyama, Y. Terui) EP 522 576 (1991).
9. Hoechst AG (Erf.: H.-J. Lang, C. Naumann, D. Carniato, A.-M. Moura, R. Satoh, M. Katoh) EP 546 548 (1992).
10. Qi-Feng Ma, M. A. Reynolds und G. L. Kenyon, *Bioorganic Chemistry*, **17**, 194–206 (1989).
11. L. Meznik und A. Marocek, *Z. Chem.*, **21**, 294–295 (1981).
12. L. Riesel, G. Pich und C. Ruby, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **430**, 227–233 (1977).
13. Eastman Kodak Company (Erf.: H. W. Coover, Jr., R. L. McConell) US 2 798 086 (1956).
14. L. K. Nikonorova, N. P. Grechkin und I. A. Nuretdinov, *J. Gen. Chem. USSR*, **46**, 1012–1014 (1976).