

wurde nach 2 Std. abzentrifugiert, mit je 50 ml Äthanol und Äther gewaschen und jeweils abzentrifugiert und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Durch Eindampfen der Überstände und Fällungen in gleicher Weise konnte eine weitere Menge des Salzes gewonnen werden. 0,61 g schwach hygroskopisches, pc und elektrophor. reines Ba-Salz. Ausbeute: 63% (ber. auf IV). UV: λ_{\max} 300 nm (ϵ_{\max} 10900); λ_{\min} 244 nm.

$BaC_{32}H_{34}N_2O_{16}P_2$ (901,9) Ber.: N 3,10 P 6,86
Gef.: N 3,27 P 6,68

Herrn Prof. Dr. F. Šorm, Direktor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften in Prag, sind wir für einen Studienaufenthalt eines der Autoren (H. P.) an seinem Institut zu Dank verpflichtet. Weiterhin danken wir Herrn Dr. Borsdorf vom Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Mühlstädt) für die Aufnahme der IR-Spektren, Herrn Dipl. Chem. R. Martin für die Ausführung der Mikroanalysen und Frau A. Sommer für fleißige Mitarbeit.

Anschriß: Dr. H. Pischel, Prof. Dr. G. Wagner, 701 Leipzig, Brüderstr. 34.

[Ph 437]

N. Kreutzkamp, C. Schimpfky und K. Storck

Über die Darstellung und Eigenschaften von α -Amino-phosphonigsäuren

Aus den Pharmazeutischen Instituten der Universität Marburg/Lahn
und der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 17. April 1967)

Durch Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit primären Aminen und Carbonylverbindungen oder durch Anlagerung der Säure an Azomethine wurden α -Amino-phosphonigsäuren dargestellt. Eigenschaften und Umwandlungsmöglichkeiten werden diskutiert.

Viele Verbindungen des Phosphors, in denen ein Wasserstoffatom direkt an das Phosphoratom gebunden ist, können leicht aminoalkyliert werden, wie durch Umsetzungen mit Phosphinen¹⁾, unterphosphosphoriger Säure²⁾, phosphoriger Säure³⁾, sekundären Phosphinoxiden⁴⁾, Dialkylphosphiten⁵⁾ und ähnlichen Verbindungen gezeigt worden ist. Während die meisten dieser Reaktionen normal verlaufen und auch die Reaktionsprodukte die erwarteten Eigenschaften besitzen, treten bei der Aminoalkylierung der unterphosphorigen Säure²⁾ Besonderheiten auf, die uns eben-

¹⁾ H. Coates und P. T. Hoyer, Brit. Pat. 854182 (1960); C. A. 56, 1482 (1962).

²⁾ H. Schmidt, Chem. Ber. 81, 477 (1948).

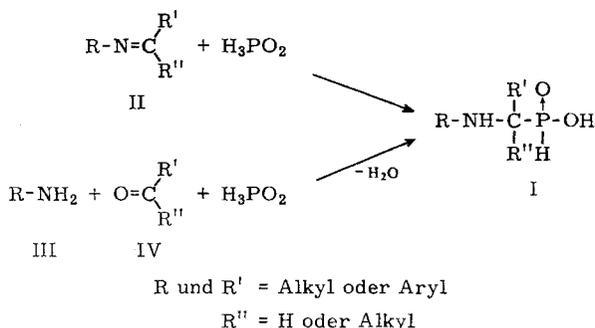
³⁾ K. Moedritzer und R. R. Irani, J. org. Chemistry 31, 1603 (1966).

⁴⁾ N. Kreutzkamp und K. Storck, Naturwissenschaften 47, 497 (1960).

⁵⁾ E. K. Fields, J. Amer. chem. Soc. 74, 1528 (1952).

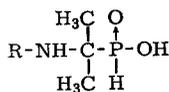
so wie die eigenartigen Eigenschaften der als Reaktionsprodukte entstehenden α -Amino-phosphonigsäuren (I) veranlaßt haben, diese Umsetzungen eingehend zu untersuchen.

Nach den schon von *H. Schmidt* beschriebenen Verfahren²⁾ erhielten wir die α -Amino-phosphonigsäuren (I) aus unterphosphoriger Säure entweder durch Anlagerung an Azomethine (II) oder durch Umsetzung mit einem äquimolaren Gemisch aus primärem Amin (III) und Carbonylverbindung (IV):



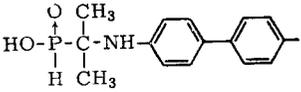
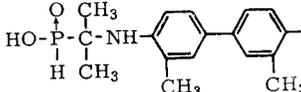
Bei der Darstellung von α -Amino-phosphonigsäuren, denen ein Keton als Carbonylverbindung zugrunde liegt, war es für die erzielten Ausbeuten und die Reinheit der Reaktionsprodukte gleichgültig, ob das Azomethin II oder das Gemisch der Einzelkomponenten eingesetzt wurde; im letzteren Falle entstand zunächst stets aus dem Amin und unterphosphoriger Säure Ammoniumhypophosphit, das sich dann weiter umsetzte. Bei den niederen Ketonen verliefen die Umsetzungen besonders glatt, wenn ein Überschuß des Ketons zugleich als Lösungsmittel diente. Nach dieser Methode wurden mit Aceton und verschiedenen primären Aminen die in Tab. 1 aufgeführten α -Amino-phosphonigsäuren dargestellt.

Tabelle 1

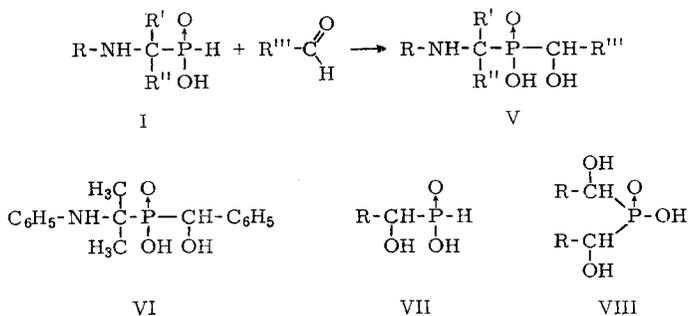


R	Ausbeute %	Schmp. °	Ber.: P	Gef.: P
CH ₃	62	221	22,59	22,63
n-C ₄ H ₉ -	67	219	17,28	17,22
CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	33	191	15,87	16,09
CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -O-(CH ₂) ₃ -	74	180	8,86	9,04
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -	54	175—177	9,29	9,65
CH ₃ -(CH ₂) ₁₇ -	59	200—201	8,25	8,47
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	56	215—216	14,53	14,51
o-HO-C ₆ H ₄ -	48	188—189	14,39	14,48

Fortsetzung von Tabelle 1

R	Ausbeute %	Schmp. °	Ber.: P	Gef.: P
p-HO-C ₆ H ₄ -	75	230—231	14,39	14,71
m-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	39	149—150	12,69	12,89
p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	57	131—132	12,69	12,86
o-H ₃ C-C ₆ H ₄ -	86	110	14,53	14,82
p-H ₃ C-C ₆ H ₄ -	68	197—198	14,53	14,42
o,m-(H ₃ C) ₂ -C ₆ H ₃ -	70	134—135	13,63	13,69
o-H ₃ COOC-C ₆ H ₄ -	25	ölig	12,04	12,41
p-H ₃ C ₂ OOC-C ₆ H ₄ -	45	131	11,42	11,34
p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	68	224—225	12,79	13,13
C ₆ H ₅ -N=N-C ₆ H ₄ -	72	168—169	10,21	10,31
	72	195—196	15,63	15,31
	79	160	14,60	14,49

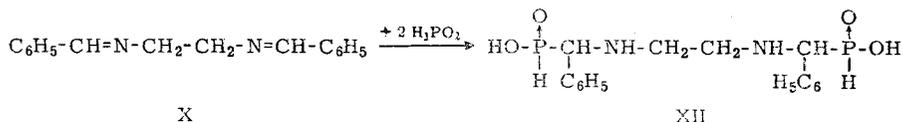
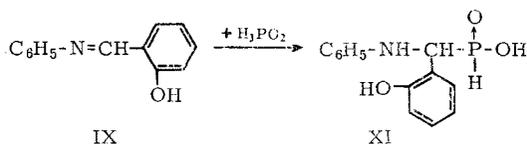
Bei der Darstellung von α -Amino-phosphonigsäuren aus Aldehyden ist es dagegen vorteilhaft, zunächst das Azomethin darzustellen und unterphosphorige Säure anzulagern. Aus den Einzelkomponenten erhält man aus Gründen, die bisher nicht bekannt waren, unreine Produkte und verminderte Ausbeuten⁶⁾. Nach unseren Untersuchungen liegt das daran, daß die gebildeten α -Amino-phosphonigsäuren (I) mit freiem Aldehyd zu α -Amino- α' -hydroxy-phosphinsäuren (V) weiter reagieren können, während Ketone dazu nicht in der Lage sind. In einem Modellversuch erhielten wir z. B. aus α -Phenylamino-isopropyl-phosphonigsäure²⁾ und Benzaldehyd die (α -Phenylamino-isopropyl)-(α' -hydroxy-benzyl)-phosphinsäure (VI). Weitere Nebenreaktionen sind dadurch möglich, daß unterphosphorige Säure mit Aldehyden



⁶⁾ Vgl. W. M. Linfield, E. Jungermann und A. T. Guttman, J. org. Chemistry 26, 4088 (1961).

zu α -Hydroxy-phosphonigsäuren (VII) und weiter zu α,α' -Dihydroxy-phosphin-säuren (VIII) reagieren können⁷⁾. Mit Ketonen tritt erstere Reaktion nur sehr langsam und letztere gar nicht ein.

Azomethine aus Aldehyden reagieren häufig auch dann mit unterphosphoriger Säure zu den gewünschten α -Amino-phosphonigsäuren, wenn die Synthese aus den Einzelkomponenten nicht möglich ist. Der Grund hierfür liegt in der hohen Empfindlichkeit einiger α -Amino-phosphonigsäuren gegen Wasser (vgl. unten), dessen Entstehung bei der Synthese aus den Azomethinen vermieden wird. So konnten wir aus dem Salicylaldehyd-Anil (IX) und aus dem N,N'-Dibenzal-äthylendiamin (X) mit unterphosphoriger Säure die erwarteten Reaktionsprodukte XI und XII in guter Ausbeute darstellen, während die Reaktion der Einzelkomponenten die Hypophosphite der eingesetzten Amine als Hauptprodukte ergab.



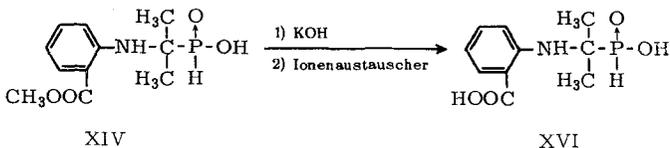
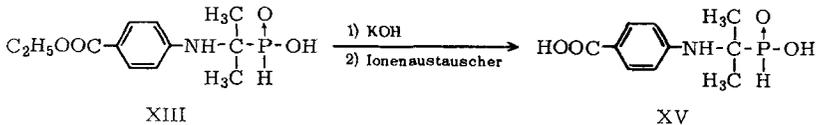
Der Reaktionsmechanismus, nach dem sich die α -Amino-phosphonigsäuren aus den Einzelkomponenten bilden, ist auch heute noch nicht genau bekannt. Da sekundäre Amine die Reaktion nicht geben, schloß *Schmidt*⁸⁾ eine einfache Aminoalkylierung der unterphosphorigen Säure aus und nahm an, daß sich zunächst aus primärem Amin und Carbonylverbindung ein Azomethin bildet, das dann die unterphosphorige Säure anlagert. Obwohl unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß die Reaktion über Imoniumsalze der unterphosphorigen Säure verläuft, die sich nur im Falle der primären Amine durch Anlagerung des Hyposphitons stabilisieren.

Im Gegensatz zu allen anderen α -Amino-Derivaten organischer Säuren des Phosphors³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾ verhalten sich die α -Amino-phosphonigsäuren wie echte Derivate von O,N-Halbacetalen. Wie diese Verbindungen besitzen sie eine hohe Stabilität gegen wäßrige Basen und werden durch wäßrige Säuren sehr leicht zu Carbonylverbindung und Ammoniumhypophosphit hydrolysiert. Bei einigen Verbindungen genügt schon längeres Schütteln mit Wasser, um die Spaltung zu bewirken. Ebenso empfindlich sind sie gegen Oxydationsmittel. Obwohl Phosphonigsäuren sonst leicht zu Phosphonsäuren oxydiert werden können⁸⁾, ist es uns bisher nicht gelungen, die α -Amino-phosphonigsäuren zu den schon bekannten α -Amino-phosphonsäuren⁵⁾ zu oxydieren.

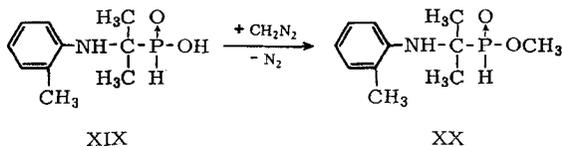
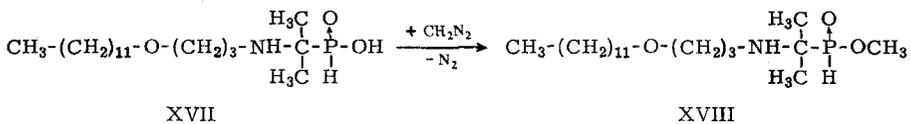
⁷⁾ *Houben-Weyl*, Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. XII/1, S. 298, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

⁸⁾ *ibid.* S. 358.

Dagegen konnten Umwandlungen von funktionellen Gruppen in den α -Amino-phosphonigsäuren unter alkalischen Bedingungen durchgeführt werden. Durch Verseifung von α -(p-Carbäthoxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XIII) und von α -(o-Carbomethoxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XIV) mit Kalilauge und nachfolgende Behandlung mit einem sauren Ionenaustauscher erhielten wir die Carbon-amino-phosphonigsäuren XV und XVI.



Von besonderem Interesse war für uns die stark ausgeprägte Antioxydationswirkung der α -Amino-phosphonigsäuren. Schon in sehr geringen Mengen vermögen sie die Autoxydation von Aldehyden oder Fetten zu hemmen, obwohl die Säuren in Fetten und überhaupt in unpolaren Lösungsmitteln schwer löslich sind. Um die Löslichkeiten in diesen Stoffen zu verbessern, haben wir versucht, die Säuren in ihre Ester zu überführen. Wegen der schon erwähnten Empfindlichkeit der Verbindungen gegen Veränderungen am Phosphoratom gelang dies nur durch Behandlung der Säuren mit Diazomethan; z. B.:



Der α -(Lauryloxy-propylamino)-isopropyl-phosphonigsäure-methylester (XVIII) kann in geringer Konzentration selbst bei Fetten, deren Autoxydation bereits begonnen hat, die weitere Oxydation völlig verhindern⁹⁾.

Wir danken dem Fonds der Chemie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

⁹⁾ Wir werden über diese Untersuchungen später ausführlich berichten.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der α -Amino-isopropyl-phosphonigsäuren (Tabelle 1)

20–50 mMol des primärenamins werden in etwa 50 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung der äquimol. Menge 98proz. unterphosphoriger Säure in 10 ml Aceton versetzt. Hierbei fällt manchmal Ammoniumhypophosphit aus. Die Mischung wird einige Std. auf dem Wasserbad zum Rückfluß erhitzt und die beim Erkalten abgeschiedene α -Amino-phosphonigsäure abgesaugt. Man wäscht mehrfach mit Aceton aus und kristallisiert die Säure aus einem Methanol-Aceton-Gemisch um. Die Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierten Verbindungen.

 $(\alpha$ -Phenylamino-isopropyl)-(α' -hydroxy-benzyl)-phosphinsäure (VI)

19,9 g (0,1 Mol) α -Phenylamino-isopropyl-phosphonigsäure² wurden in 75 ml Äthanol gelöst und mit 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd versetzt. Das Gemisch wurde 80 Std. zum Rückfluß erhitzt, wobei sich langsam 21,4 g V (70% d. Th.) abschieden. Schmp. 189–190° (Äthanol).

$C_{16}H_{20}NO_3P$ (305,2) Ber.: P 10,14 Gef.: P 10,31

 α -Phenylamino-o-hydroxy-benzyl-phosphonigsäure (XI)

9,8 g (0,05 Mol) Salicylaldehyd-Anil wurden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 3,3 g (0,05 Mol) 99proz. unterphosphoriger Säure 40 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende braune Masse wurde mit Wasser geknetet, bis sie kristallin erstarrte. Nach Umkristallisieren aus n-Butanol schmolz die Verbindung bei 172–173°. Ausbeute 5,8 g (44% d. Th.).

$C_{13}H_{14}NO_3P$ (263,2) Ber.: P 11,77 Gef.: P 11,73

1,6-Diphenyl-2,5-diaza-hexan-diphosphonigsäure-(1,6) (XII)

11,8 g (0,05 Mol) N,N'-Dibenzal-äthylendiamin wurden in einem Gemisch aus je 25 ml Dioxan und Äthanol gelöst und mit 6,6 g (0,1 Mol) 99proz. unterphosphoriger Säure 30 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Äthanol und Wasser gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Die Säure zersetzt sich bei 240° unter Braunfärbung und ist erst bei 265° klar geschmolzen. Ausbeute: 9,8 g (53% d. Th.).

$C_{16}H_{22}N_2O_4P_2$ (368,3) Ber.: P 16,85 Gef.: P 16,65

 α -(4-Carboxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XV)

2,7 g (10 mMol) α -(4-Carbäthoxy-phenylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XIII) und 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxid wurden in 200 ml Äthanol 4 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die filtrierte Lösung wurde über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben und das Eluat eingengt. Dabei kristallisierten 2 g XV (82% d. Th.) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 160° aus.

$C_{13}H_{14}NO_4P$ (243,2) Ber.: P 12,74 Gef.: P 12,90

Analog XV wurde die 2-Carboxy-Verbindung XVI erhalten. Diese Säure kristallisierte nicht und wurde daher ohne weitere Reinigung analysiert.

$C_{10}H_{14}NO_4P$ (243,2) Ber.: P 12,74 Gef.: P 12,74

α -(Lauryloxy-propylamino)-isopropyl-phosphonigsäure-methylester
(XVIII)

Zu einer Lösung von 3,5 g (10 mMol) α -(Lauryloxy-propylamino)-isopropyl-phosphonigsäure (XVII) in 20 ml Methanol wurde tropfenweise eine ätherische Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung gegeben. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. hinterließ XVIII in quantitativer Ausbeute als farblose, nicht destillierbare Flüssigkeit. Im Gegensatz zu der freien Säure ist der Ester in Aceton und Äther leicht löslich.

$C_{19}H_{42}NO_3P$ (363,5) Ber.: P 8,52 Gef.: P 8,50

In gleicher Weise wurde aus XIX der Methylester XX dargestellt, der ebenfalls als nicht kristallisierende und nicht destillierbare Flüssigkeit in quantitativer Ausbeute anfiel.

$C_{11}H_{18}NO_2P$ (227,3) Ber.: P 13,63 Gef.: P 13,59

Anschrift: Prof. Dr. N. Kreutzkamp, 2057 Reinbek (Bez. Hamburg), Schloß.

[Ph 438]

G. Gräfe

Über Mannichbasen von Acetyltheobrominen

III. Mitt.: Zur Struktur der Mannichbasen des 1-Acetyltheobromins sowie über Versuche zur Darstellung von ω -[3-Bromtheobrominyl]-acetessigester*)²⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

(Eingegangen am 16. Januar 1967)

Am Beispiel der Synthese von 1-(4'-N-Piperidinobutanon-2')-8-bromtheobromin (XVII) aus γ -(8-Bromtheobrominyl-1)-acetessigester (IX), Formalddehyd und Piperidin wurde die Struktur für die aus 1-Acetyltheobromin, sekundären Aminen und Paraformaldehyd erhaltenen Mannichbasen als 1-(4'-Dialkylaminobutanon-2')-theobromine bewiesen. — Es wird über Versuche zur Darstellung von IX berichtet.

1-Acetyltheobromin¹⁾ läßt sich in Gegenwart einer Lewissäure mit Paraformaldehyd und sekundären Aminhydrochloriden zu den entsprechenden Mannichbasen kondensieren²⁾. Da der Acetylrest über acide Wasserstoffe in der Methylene- und in der Methylgruppe verfügt, kann die Aminomethylierung zu zwei strukturellen isomeren Verbindungen führen. Kondensiert man 1-Acetyltheobromin unter den genannten Bedingungen z. B. mit Piperidinhydrochlorid, so bildet sich im Falle der Aktivierung der Methylengruppe des Acetylrestes 1-(1'-N-Piperidinomethylpropanon)-theobromin-hydrochlorid [A], bei Aktivierung der Methylgruppe 1-(4'-

*) Auszugsweise vorgetragen bei der 75-Jahr-Feier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin 1965; ref.: Pharmaz. Ztg. 110, 1515 (1965).

1) R. Zelnick, M. Pesson und M. Polonovski, Bull. Soc. chim. France 1956, 888.

2) II. Mitt.: G. Gräfe, Arzneimittel-Forsch. im Druck.