

N. Kreutzkamp, C. Schimpfky und K. Storck

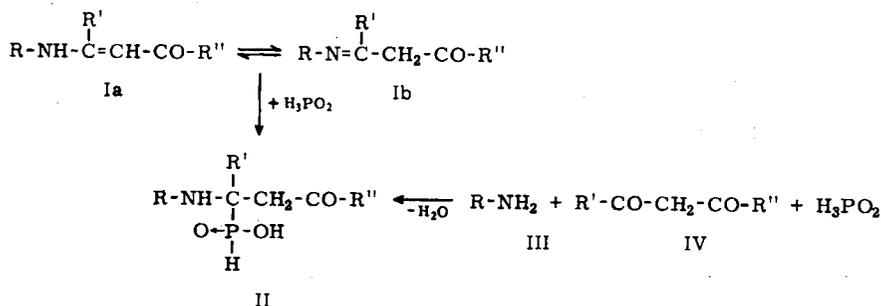
Über die Umsetzungen einiger Enamine von β -Dicarbonylverbindungen mit unterphosphoriger SäureAus den Pharmazeutischen Instituten der Universität Marburg/Lahn
und der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 2. Oktober 1967)

Sekundäre Enamine von β -Dicarbonylverbindungen lagern unterphosphorige Säure unter Bildung von α -Amino- γ -oxo-phosphonigsäuren (II) an. Da tertiäre Enamine nicht reagieren, verläuft die Addition wahrscheinlich über die tautomeren Ketimid-Formen (Ib). Mit primären Enaminen führt die Umsetzung zu α,β -ungesättigten Phosphonigsäuren.

Addition of hypophosphorous acid to secondary enamines derived from β -dicarbonyl-compounds yielded α -amino- γ -oxo-phosphonous acids (II). In contrast to this, primary enamines yield only α,β -unsaturated phosphonous acids. Tertiary enamines do not react.

Wie wir kürzlich berichtet haben¹⁾, reagiert unterphosphorige Säure leicht mit Azomethinen oder Gemischen von Carbonylverbindungen und primären Aminen zu α -Amino-phosphonigsäuren. Es lag daher nahe, in die Untersuchungen auch β -Dicarbonyl-Verbindungen einzubeziehen, und die aus diesen Verbindungen mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen entstehenden Enamine²⁾ mit unterphosphoriger Säure umzusetzen.



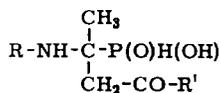
Sekundäre Enamine von β -Dicarbonyl-Verbindungen (I) lagerten unterphosphorige Säure beim Erwärmen in äthanolischer Lösung ohne Nebenreaktionen zu den erwarteten α -Amino- γ -oxo-phosphonigsäuren (II) an. In geringerer Ausbeute

¹⁾ N. Kreutzkamp, C. Schimpfky und K. Storck, Arch. Pharmaz. 300, 868 (1967).

²⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 172ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

entstanden die gleichen Verbindungen auch bei der Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit äquimolaren Mengen von primären Aminen (III) und β -Dicarbonyl-Verbindungen (IV). Die dargestellten Phosphonigsäuren (II) sind in Tab. I aufgeführt.

Tabelle I



R	R'	Ausbeute %	Schmp. °	Ber.: P	Gef.: P
C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	66	136—137	11,43	11,67
C ₆ H ₅	CH ₃	57	198—200	12,86	12,49
CH ₃	OC ₂ H ₅	62	176—177	14,81	15,01
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	81	186—188	13,88	14,05
C ₂ H ₅	CH ₃	51	122	16,04	16,00
n-C ₄ H ₉	OC ₂ H ₅	50	182—183	12,33	12,59
n-C ₄ H ₉	CH ₃	36	124—125	14,00	14,04
C ₆ H ₅ -CH ₂	OC ₂ H ₅	80	193	10,86	10,83
C ₆ H ₅	CH ₃	42	133—134	12,14	12,21
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	OC ₂ H ₅	49	128—129	10,86	11,01
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	42	194—195	12,14	12,28
cyclo C ₆ H ₁₁	CH ₃	44	137—138	12,53	12,82

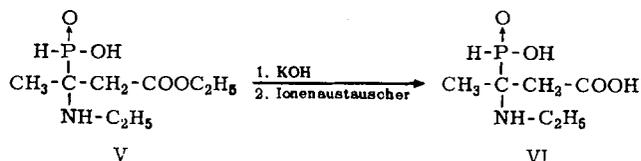
Eine Reihe experimenteller Befunde deuten darauf hin, daß die Anlagerung der unterphosphorigen Säure an die tautomere Ketimid-Form Ib der Enamine erfolgt. Hierfür spricht vor allem die Tatsache, daß tertiäre Enamine von β -Dicarbonyl-Verbindungen, die nicht als Ketimid reagieren können, unter den gleichen Bedingungen nicht mit unterphosphoriger Säure reagieren. Dies bestätigt unsere Erfahrungen, nach denen aktivierte C—C-Doppelbindungen im Gegensatz zu N—C-Doppelbindungen keine unterphosphorige Säure addieren³). Ferner ergab sich, daß die Reaktion auch mit sekundären Enaminen versagt, wenn diese, wie z. B. die Alkylaminomethylen-acetessigester, ausschließlich in der Enamin-Form vorliegen.

Setzte man die tertiären Enamine unter völligem Ausschluß von Wasser mit reiner unterphosphoriger Säure um, so entstanden lediglich die sehr labilen Hypophosphite der Enamine. Schon mit Spuren Wasser zerfielen sie in die β -Dicarbonyl-Verbindung und das Hypophosphit des sekundären Amins.

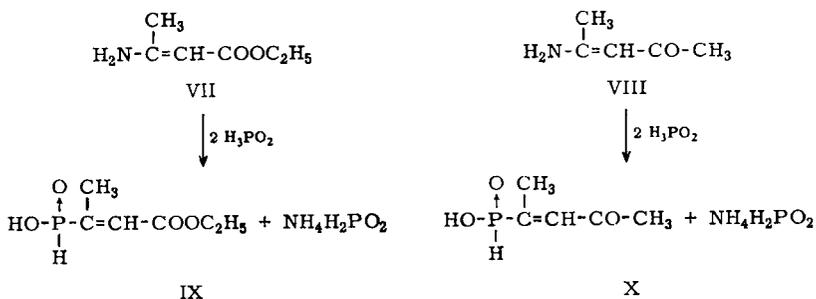
Die α -Amino- γ -oxo-phosphonigsäuren (II) besitzen ähnliche Eigenschaften wie die schon beschriebenen α -Amino-phosphonigsäuren¹). Sie sind gut kristallisierende Verbindungen, die durch verd. Säuren schon in der Kälte in unterphosphorige Säure, β -Dicarbonylverbindung und Aminalsalz gespalten werden. Gegen Laugen

³) Die einzige Literaturangabe dieser Art über die Anlagerung von unterphosphoriger Säure an Maleinsäure-diäthylester [A. N. Pudovik, T. M. Moshkina und I. V. Konvalova, J. allg. Chem. russ. 29, 3338 (1959); C. A. 54, 15223 (1960)] konnten wir nicht bestätigen.

sind sie dagegen so stabil, daß z. B. die 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-2-phosphonigsäure (V) zur freien Carbonsäure (VI) verseift werden kann.



Einen überraschenden Verlauf nahm die Umsetzung von unterphosphoriger Säure mit zwei primären Enaminen von β -Dicarbonyl-Verbindungen. Sowohl bei β -Aminocarbonsäure-äthylester (VII) als auch bei 2-Amino-2-pentenon-(4) (VIII) erfolgte



beim Erhitzen mit unterphosphoriger Säure in Äthanol oder Dioxan außer der Anlagerung der unterphosphorigen Säure noch eine Abspaltung von Ammoniak, das sich in Form von Ammoniumhypophosphit ausschied. Aus der Lösung konnten die reinen α,β -ungesättigten Phosphonigsäuren IX und X in Form zähflüssiger, nicht destillierbarer Öle isoliert werden.

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

Beschreibung der Versuche

Darstellung der α -Amino- γ -oxo-phosphonigsäuren (Tab. 1)

a) 30—50 mMol des sek. Enamins wurden in 50—70 ml Äthanol oder Dioxan gelöst und mit einer äquimol. Menge 99proz. unterphosphoriger Säure einige Std. zum Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten schieden sich die meisten Phosphonigsäuren kristallin ab; sie wurden aus Methanol-Aceton-Gemischen oder aus Butanol umkristallisiert. Wenn die Abscheidung unterblieb, wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig heißem Aceton-Dioxan-Gemisch aufgenommen und abgekühlt.

b) In der schon früher beschriebenen Weise¹⁾ aus äquimol. Mengen primärem Amin, Acetessigsäure-äthylester oder Acetylaceton und 99proz. unterphosphoriger Säure. Die Reaktionszeiten betragen 7—9 Std., die Ausbeuten waren 10—20% niedriger als bei a).

1-Carboxy-2-äthylamino-propan-2-phosphonigsäure (VI)

2,2 g (10 mMol) 1-Carbäthoxy-2-äthylamino-propan-2-phosphonigsäure (V) wurden mit einer Lösung von 1,1 g (20 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser 3 Std. auf dem Wasser-

bad erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde über einen stark sauren Kationenaustauscher gegeben und der Durchlauf i. Vak. auf 5 ml eingengt. Auf Zugabe von 40 ml Aceton kristallisierten in einigen Std. 0,9 g VI (46% d. Th.) aus. Schmp. 168—170°.

$C_6H_{14}NO_4P$ (195,2) Ber.: P 15,87 Gef.: P 15,81

1-Methyl-2-carbäthoxy-äthylen-1-phosphonigsäure (IX)

Eine Lösung von 3,9 g (30 mMol) β -Amino-crotonsäure-äthylester und 4 g (60 mMol) unterphosphoriger Säure in 30 ml Äthanol wurde 12 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Äthanol i. Vak. verblieb ein zähflüssiger Rückstand, der sich nach Zugabe von 15 ml Dioxan in zwei Schichten trennte. Die untere Phase erstarrte nach kurzer Zeit zu Kristallen von Ammoniumhypophosphit. Von der oberen Phase wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand einige Std. i. Vak. auf 50—60° erwärmt. Die so gewonnene flüssige Phosphonigsäure (IX) wurde ohne weitere Reinigung analysiert.

$C_6H_{11}O_4P$ (178,1) Ber.: P 17,39 Gef.: P 17,57

1-Methyl-2-acetyl-äthylen-1-phosphonigsäure (X)

In der vorstehend beschriebenen Weise aus 3 g (30 mMol) 2-Amino-2-pentenon-(4) und 4 g (60 mMol) unterphosphoriger Säure dargestellt. Auch diese Säure ist flüssig.

$C_5H_9O_3P$ (148,1) Ber.: P 20,91 Gef.: P 20,62

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

[Ph 494]

F. Moll

Kondensierte Azetidinone-(2)

2. Mitt.: Die isomeren 3-Phenyl-1-azabicyclo[4,2,0]octanone-(2)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 3. Oktober 1967)

Durch Ringschluß von α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäure wird ein Gemisch der isomeren 3-Phenyl-1-azabicyclo[4,2,0]octanone-(2) erhalten. Die Trennung und die Eigenschaften des cis- und des trans-Isomeres werden beschrieben. Das trans-Isomer entspricht einem bicyclischen Azetidinon-(2), das durch Photolyse eines in einer Bamford-Stevens-Reaktion gewonnenen Diazoketons dargestellt wurde.

A mixture of the isomeric 3-phenyl-1-azabicyclo(4,2,0)octanones-2 has been obtained by ring closure of α -phenyl- α -piperidyl-2-acetic acid. The separation and the nature of the cis- and the trans-isomer are described. The trans-isomer corresponds to a fused azetidinone-2 which has been obtained by photolysis of a diazo ketone prepared in a Bamford Stevens reaction.

In der ersten Mitteilung dieser Reihe wurde die Darstellung von 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) aus Piperidyl-(2)-essigsäure beschrieben¹⁾. Auf dem gleichen

¹⁾ F. Moll, Arch. Pharmaz. 301, 230 (1968).