

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 5. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Phosphonanaloga von Aminosäuren und Peptiden:* Synthese der Phosphonanaloga von Depsipeptiden mittels der Passerini-Reaktion.

Janusz Rachoń **

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, Gdańsk, Polen

Abstract

Synthesis of phosphorous analogues of tri- and tetra-depsipeptides **4** involving the Passerini reaction of diethylisocyanmethylphosphonate **3** with carbonyl compounds **2** and N-protected glycine **1** is reported.

1-Aminoalkanphosphonsäuren und die sich davon ableitenden Phosphorpeptidanaloga [1] verdienen Beachtung u.a. wegen ihrer biologischen Aktivität [2] und ihrer Fähigkeit zur Bildung von Komplexen mit Metallkationen [3].

In der Fortführung unserer Untersuchungen über die präparative Bedeutung von Isocyanalkanphosphonsäuren [4] beschäftige ich mich zur Zeit mit ihrer Anwendung in der Synthese der Phosphonanaloga von Depsipeptiden, die in der Literatur noch nicht bekannt sind.

Beim Umsetzen von N-geschütztem Glycin oder Glycycloglycin **1** mit Isobutyryl- oder Benzaldehyd und Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester **3** in Acetonitril erhielt ich in guten Ausbeuten Phosphonanaloga von Tri- bzw. Tetradepsipeptidderivaten **4** (Tabelle 1).

Nach den vorliegenden Untersuchungen eignet sich die Passerini-Reaktion bei Verwendung von Carbonsäure-Komponenten **1** (Ac-Gly-OH, TFA-Gly-OH, PHT = Gly-OH, Z-Gly-Gly-OH, TRT-Gly-Gly-OH) [5] in der Kombination mit Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester **3** als Isonitril-Komponenten und Carbonylverbindungen **2** recht gut für die Synthese der Phosphonanaloga von Depsipeptiden.

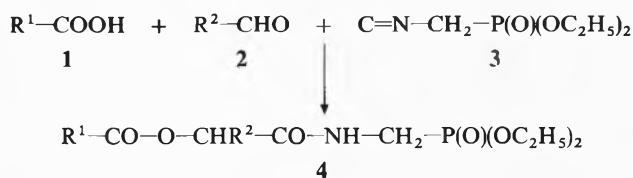
Es ist möglich, Depsipeptid-Derivate einstufig aus einfachen Ausgangsprodukten unter gleichzeitiger Knüpfung je einer Ester- und Amidbindung aufzubauen [6].

Die so zugänglichen Verbindungen **4** verdienen Beachtung im Hinblick auf mögliche biologische Wirkung oder als Synthesezwischenstufen bei Pharmaca oder Pflanzenschutzmitteln.

Eingegangen am 21. März 1983.

* IX. Mitteilung über Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden. VIII. Mitteilung [4].

** Dr. J. Rachoń, Instytut Chemii i Technologii Organicznej oraz Żywnościowej Politechniki Gdańskiej, ul. Majakowskiego 11/12, 80-952 Gdańsk, Polen.



R^1 : $\text{CH}_3\text{CO---NHCH}_2\text{---}$; $\text{CF}_3\text{CO---NHCH}_2\text{---}$; $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO} \end{smallmatrix}\text{N---CH}_2\text{---}$;

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O---CO---NHCH}_2\text{CO---NHCH}_2\text{---}$; $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C---NHCH}_2\text{CO---NHCH}_2\text{---}$

R^2 : $(\text{CH}_3)_2\text{CH---}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{---}$

Tabelle 1: Phosphonanaloga von Depsipeptiden 4 $\text{R}^1\text{---CO---O---CHR}^2\text{---CO---NH---CH}_2\text{---P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$

R^1 *	R^2	Ausbeute % d. Th.	Smp. °C (umkrist. aus)	H-NMR (CDCl_3/TMS) δ [ppm]
Ac-NHCH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	74	95–97 (Essigester/ Hexan)	0,9 (d-d, 6H, CH ₃ —C—CH ₃); 1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 1,85–2,65 (m, 1H, CH); 2,00 (s, 3H, CH ₃ —CO); 3,30–3,85 (m, 2H, CH ₂ —P); 3,85–4,35 (m, 6H, P—O—CH ₂ , N—CH ₂ —CO); 5,00 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, O—CH—CO); 7,15–7,65 (m, 2H, NH)
TFA-NHCH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	75	140–141 (Essigester)	0,9 (d-d, 6H, CH ₃ —C—CH ₃); 1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 1,80–2,50 (m, 1H, CH); 3,35–3,85 (m, 2H, CH ₂ —P); 3,85–4,15 (m, 6H, P—O—CH ₂ , CH ₂ —CO); 5,00 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, O—CH—CO); 7,00–7,15 (m, 1H, NH); 8,15–8,50 (m, 1H, NH)
PHT=NCH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	92	117–118 (Essigester/ Hexan)	0,9 (d-d, 6H, CH ₃ —C—CH ₃); 1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 1,85–2,50 (m, 1H, CH); 3,35–3,85 (m, 2H, CH ₂ —P); 3,95–4,35 (m, 4H, P—O—CH ₂); 4,50 (s, 2H, CH ₂ —CO); 5,05 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, O—CH—CO); 6,35–6,70 (m, 1H, NH); 7,50–8,00 (m, 4H, C ₆ H ₄)
PHT=NCH ₂ —	C ₆ H ₅ —	87	143–144 (Aceton)	1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 3,35–3,85 (m, 2H, CH ₂ —P); 3,95–4,15 (m, 4H, P—O—CH ₂); 4,50 (s, 2H, CH ₂ —CO); 6,15 (s, 1H, OCH—CO); 6,65–7,50 (m, 6H, C ₆ H ₅ , NH); 7,50–8,00 (m, 4H, C ₆ H ₄)
Z-Gly-NHCH ₂ —**	(CH ₃) ₂ CH—	89	137 (Essigester)	0,9 (d-d, 6H, CH ₃ —C—CH ₃); 1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 1,70–2,35 (m, 1H, CH); 3,50–4,35 (m, 10H, CH ₂ —P, CH ₂ —CO, P—O—CH ₂); 4,85 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 4$ Hz, O—CH—CO); 5,05 (s, 2H, CH ₂); 7,35 (s, 5H, C ₆ H ₅); 7,35–7,55 (m, 1H, NH); 8,00–8,50 (m, 2H, NH)
TRT-Gly-NHCH ₂ —	(CH ₃) ₂ CH—	66	102–103 (Benzol)	0,92 (d-d, 6H, CH ₃ —C—CH ₃); 1,25 (t, 6H, $J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, P—O—C—CH ₃); 1,80–2,50 (m, 1H, CH); 2,70 (s, 1H, NH); 3,00 (s, 2H, CH ₂); 3,45–4,40 (m, 8H, CH ₂ —P, CH ₂ —CO, P—O—CH ₂); 5,10 (d, 1H, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, O—CH—CO); 7,05–8,00 (m, 17H, C ₆ H ₅ , NH—CO)

* Die Abkürzungen nach [5] ** H-NMR in DMSO-d₆

Die gefundenen C-, H-, N-Analysenwerte stimmen innerhalb der Fehlergrenze ($\pm 0,3\%$) mit den berechneten Werten überein. Die aufgenommenen IR-Spektren zeigen charakteristische Banden: C=O 1760–16601; C—N 1400; P=O 1230–1220; P—O—C 1050–1030 cm^{-1} .

Experimenteller Teil

Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester **3** wurde nach [7] hergestellt.

Phosphonanaloga von Tri- bzw. Tetra-depsipeptiden **4**. Allgemeine Vorschrift.

In die Lösung von je 10 mMol (1,77 g) Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester und Carbonyl-Komponente (Isobutyraldehyd, Benzaldehyd) in 50 ml Acetonitril wurde unter Umschütteln 10 mMol der Carbonsäure-Komponente (Ac-Gly-OH, TFA-Gly-OH, PHT = Gly-OH, Z-Gly-Gly-OH, TRT-Gly-Gly-OH) bei 10-20°C eingetragen. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 80°C gerührt. Anschliessend wurde sie i. Vak. eingedampft (gegebenenfalls nach Entfernen nicht umgesetzter Carbonsäure durch Eingiessen in Wasser, Aufnehmen in Essigester und Waschen mit KHCO₃-Lösung). Danach wurde der Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Ich danke der Polnischen Akademie der Wissenschaften (Problem MR.I 12) für ihre Unterstützung.

Literatur

1. Zusammenfassungen:

- a) K. Prajer und J. Rachoń: *Z.Chem.* 15, 209 (1975).
- b) D. Redmore in *Topics in Phosphorous Chemistry* (E.J. Griffith und M. Grayson), Bd. 8, John Wiley and Sons. New York 1976.

Neuere Arbeiten:

- c) A. Arendt, M. Hoffmann, A. Kolodziejczyk, A. Sobczak, T. Sokolowska und C. Wasielewski: *Pol.J. Chem.* 53, 447 (1979).
- d) N.E. Jacobsen und P.A. Bartlett: *J.Am.Chem.Soc.* 103, 654 (1981).
- e) J. Szewczyk, B. Lejczak und P. Kafarski: *Experientia* 38, 983 (1982).
- f) B. Lejczak, P. Kararski und J. Szewczyk: *Synthesis* 1982, 412.
2. a) J.W. Huber, W.F. Gilmore und L.W. Robertson: *J.Med.Chem.* 18, 106 (1975).
- b) J.G. Allen, F.R. Atherton, M.J. Hall, C.H. Hassall, S.W. Holmes, R.W. Lambert, L.J. Nisbet und P.S. Ringrose: *Nature* 272, 56 (1978).
- c) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragai, K. Wakisaka, S. Haga, O. Irino, O. Saito und S. Yamabe: *Heterocycles* 1981, 1205.
- d) M.M. Campbell, N.I. Carruthers und S.J. Mickel: *Tetrahedron* 38, 2513 (1982).
3. a) K. Moedritzer: *Synth. Inorg. Met.-Org.Chem.* 3, 75 (1973)
- b) M.J. Kabachnik, T. Ya. Medved, M.N. Dyatlowa und M. V. Rudomino, *Usp.Khim.* 43, 1554 (1974).
4. J. Rachoń: *Chimia* 36, 462 (1982)
5. Die Abkürzungen nach E. Wünsch in Houben-Weyl. *Methoden der organischen Chemie* Bd. 15/1 S.1, Georg Thiem Verlag, Stuttgart, 1974
6. vgl. U. Fetzer und I. Ugi: *Liebigs Ann.Chem.* 659, 184 (1962).
7. J. Rachoń, U. Schöllkopf und T. Wintel: *Liebigs Ann.Chem.* 1981, 709.