

## 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.

# Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden: $\beta$ -Lactam-Grundgerüst mit Aminomethylphosphonsäure\*

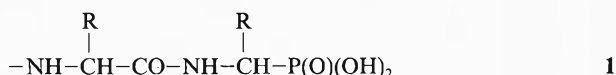
Janusz Rachoń\*\*

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, 80-952 Gdąnsk, Polen

### Abstract

Syntheses of  $\beta$ -lactams containing aminomethylphosphonate involving the Ugi-reaction of diethylisocyanmethylphosphonate **4** with carbonyl compounds **2** and  $\beta$ -alanine are reported.

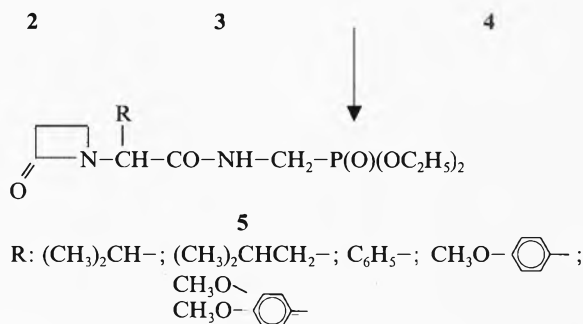
Zahlreiche neuere Veröffentlichungen kennzeichnen das zunehmende Interesse an Phosphonanaloga von Peptiden. Diese heterodeten Peptide des Typs **1** aus Aminocarbonsäuren und 1-Aminoalkylphosphonsäuren können die Aktivität von Antibiotika steigern, z. B. von Penicilin- und Cephalosporin-Antibiotika sowie von D-Cycloserin [2].



Sie besitzen ausserdem antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Mikroorganismen [2].

In der Fortführung unserer Untersuchungen über die präparative Bedeutung von Isocyanalkylphosphonsäuren untersuche ich zurzeit die Verwendbarkeit von Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester bei der Synthese von  $\beta$ -Lactamen nach der Ugi-Vierkomponenten-Kondensation [3].

Ich habe festgestellt, dass sich zur Synthese von  $\beta$ -Lactamen, die Aminoalkylphosphonsäuren enthalten, auch das Ugi-Syntheseprinzip heranziehen lässt.



So reagieren  $\beta$ -Alanin **3** mit Carbonylverbindungen **2** und Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester **4** unter Bildung von  $\beta$ -Lactamen **5**. Hierbei spielt  $\beta$ -Alanin gleichzeitig die Rolle der Amin- und Carbonsäurekomponente.

Die so zugänglichen Verbindungen **5** verdienen Beachtung im Hinblick auf die mögliche biologische Wirkung oder als Synthesezwischenstufen bei Pharmaca oder Pflanzenschutzmitteln.

### Experimenteller Teil

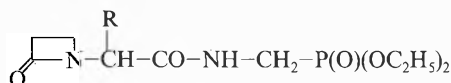
Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester **4** wurde nach [4] hergestellt. (R,S) N-[ $\alpha$ -(2-Oxo-1-azetidiny)-acyl]-aminomethylphosphonsäure-diethylester **5**. Allgemeine Vorschrift.



Die Suspension von 1,78 g (20 mMol) feingepulvertem  $\beta$ -Alanin in 30 ml Methanol wird mit 20 mMol Aldehyd (Isobutyraldehyd, Isovalerylaldehyd, Benzaldehyd, p-Anisaldehyd, Veratrumaldehyd) und 3,54 g (20 mMol) Isocyanmethylphosphonsäure-diethylester versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur und 30 Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird auf eine Säule (60 x 2 cm) mit Kieselgel (MN-Kieselgel 60; 35-70 mesh ASTM)

\* Eingegangen am 14. Februar 1984.

XI. Mitteilung über Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden. X. Mitteilung [1].

\*\* Dr. J. Rachoń, Instytut Chemii i Technologii Organicznej oraz Żywnościowej Politechniki Gdańskiej, ul. Maja-kowskiego 11/12 80-952 Gdąnsk, Polen.

Tabelle 1: (R,S)N-[ $\alpha$ -(2-Oxo-1-azetidiny)-acyl]-aminomethylphosphonsäure-diethylester 5

R	Ausbeute % d.Th.	Smp. °C	H-NMR (CDCl <sub>3</sub> /TMS) $\delta$ [ppm]
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	86	69-70	0,9 (d, 6H, J <sub>H-H</sub> = 7 Hz, CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>3</sub> ); 1,25 (t, 6H, J <sub>H-H</sub> = 7 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 1,85-2,55 (m, 1H, C-CH-C); 2,70-3,75 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,80 (d-d, 2H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, J <sub>P-C-H</sub> = 16 Hz, CH <sub>2</sub> P); 3,95-4,50 (m, 5H, CH-CO, P-O-CH <sub>2</sub> ); 8,50 (t, 1H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, NH)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	48	62-63	0,9 (d, 6H, J <sub>H-H</sub> = 7 Hz, CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>3</sub> ); 1,25 (t, 6H, J <sub>H-H</sub> = 7 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 1,35-2,50 (m, 3H, CH-CH <sub>2</sub> ); 2,70-3,60 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,70 (d-d, 2H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, J <sub>P-C-H</sub> = 16 Hz, CH <sub>2</sub> P); 3,90-4,70 (m, 5H, CH-CO, P-O-CH <sub>2</sub> ); 7,75 (t, 1H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, NH)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	62	107-108	1,15 (t, 3H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 1,25 (t, 3H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 2,65-3,45 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,50-4,35 (m, 6H, CH <sub>2</sub> P, P-O-CH <sub>2</sub> ); 5,55 (s, 1H, CH-CO); 7,20-7,65 (m, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NH)
CH <sub>3</sub> O- 	60	Öl	1,15 (t, 3H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 1,25 (t, 3H, J <sub>H-H</sub> = 6 Hz, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 2,65-3,40 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,45-4,50 (m, 6H, CH <sub>2</sub> P, P-O-CH <sub>2</sub> ); 3,72 (s, 3H, CH <sub>3</sub> O); 5,55 (s, 1H, CH-CO); 6,60-7,50 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,80 (bs, 1H, NH)
CH <sub>3</sub> O-  CH <sub>3</sub> O-	56	Öl	0,95-1,50 (m, 6H, P-O-C-CH <sub>3</sub> ); 2,65-3,40 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 3,45-4,50 (m, 6H, CH <sub>2</sub> P, P-O-CH <sub>2</sub> ); 3,75 (s, 6H, CH <sub>3</sub> O); 5,50 (s, 1H, CH-CO); 6,60-7,00 (m, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ); 8,25 (bs, 1H, NH)

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 1760-1750; CO-NH 1680, 1580-1520; P=O 1260-1250; P-O-C 1040-1030 cm<sup>-1</sup>.

gegeben. Mit Benzol eluiert man zunächst Verunreinigungen und dann mit Benzol/Aceton (5/1) das Produkt 5. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Ich danke der Polnische Akademie der Wissenschaften (Projekt MR. I 12) für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Literatur

- 1 J. Rachoň: *Synthesis* 1984.
- 2 a) F.R. Atherton et al.: German Patent (DBP) 2602193 (1976), Hoffmann-La Roche; C.A. 85, 143525 (1976).  
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).
- 3 c) Y. Okada, S. Iguchi, M. Mimura und M. Yagyu: *Chem. Pharm. Bull.* 28, 1320 (1980).  
d) M.M. Campbell, N.I. Carruthers und S.J. Mickel: *Tetrahedron* 38, 2513 (1982).
- 4 e) F.R. Atherton, M.J. Hall, C.H. Hassall, R.W. Lambert, W.J. Lloyd, A.V. Lord, P.S. Ringrose und D. Westmacott: *Antimicrob. Agents Chemother.* 24, 522 (1983).
- 5 I. Ugi: *Angew. Chem.* 94, 826 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21, 810 (1982).
- 6 J. Rachoň, U. Schöllkopf und T. Wintel: *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 709.