



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

212 739

Int.Cl.³

3(51) C 07 F 9/44

C 07 C103/52

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F/ 2466 105

(22) 27.12.82

(44) 22.08.84

(71) MARTIN-LUTHER-UNI HALLE-WITTENBERG; HALLE, DD

(72) ISSLEIB, KURT, PROF. DR. SC. NAT. DIPL.-CHEM.; BALSZUWEIT, ARNO, DR. DIPL.-CHEM.;
DOEPFER, KLAUS-PETER, DR. DIPL.-CHEM.; DD;

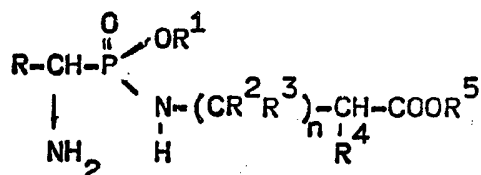
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FREIEN PHOSPHA HOCH C-PEPTIDEN UND DEREN DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von freien Phospha^C-Peptiden und deren Derivaten der allgemeinen Formel I. Durch Umsetzung von Z-geschützten α -Aminoalkanphosphonsäuremonosilylethern mit Isocyanatofettsäureestern wobei durch nachfolgende Hydrogenolyse und Solvolyse entsprechende Derivate erhalten werden. In der Formel I bedeuten R Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl R¹ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl, Trialkylsilyl, Alkalimetall R² Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl R³ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl R⁴ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, ω -Carboxyalkyl, ω -Carboxamidoalkyl, β -Hydroxyalkyl, ω -Aminoalkyl R⁵ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Trialkylsilyl, Alkalimetall Die Verbindungen der Formel I sind zur Verwendung als Antibiotika und zum Vorratsschutz geeignet. Formel I

Verfahren zur Herstellung von freien Phospho^C-Peptiden und deren Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von freien Phospho^C-Peptiden und deren Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der

- R Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R¹ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl, Trialkylsilyl
- R² Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R³ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R⁴ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, ω-Carboxyalkyl, ω-Carboxamidoalkyl, β-Hydroxyalkyl, ω-Aminoalkyl
- R⁵ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Trialkylsilyl, Alkalimetall

n 0,1,2 bedeuten.

Die Verbindungen besitzen antibiotische Eigenschaften gegen grampositive und gramnegative Erreger. Im Falle der N-terminalen Aminophosphonsäurepeptide sind die antibiotischen Eigenschaften bekannt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Phospha^C-Peptidester der allgemeinen Formel I ($R^1 = \text{Ethyl}$, $n = 0$, $R^5 = \text{Ethyl}$) wurden durch Reaktion der Phthalimido-geschützten Phosphonsäuremonoesterchloride mit Aminosäureestern in Gegenwart von Triethylamin hergestellt. Die freien Peptide ($R^1 = R^5 = H$, $n = 0, 1, 2$) können jedoch auf diese Weise nicht hergestellt werden, weil die Schutzgruppen R^1 und R^5 nur unter drastischen Bedingungen bei gleichzeitigem P-N-Bindungsbruch entfernt werden können. (K. Yamauchi, M. Kinoshita und M. Imoto, Bull.Chem.Soc.Jpn. 45, 2528 u. 2531 1972). Der hauptsächlichste Nachteil dieser Methode besteht in der Darstellung der Phosphonsäuremonoesterchloride und der Instabilität der freien Aminosäurealkylester.

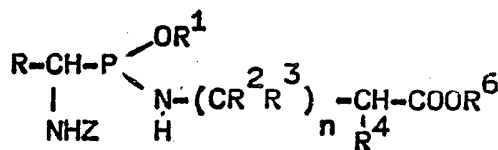
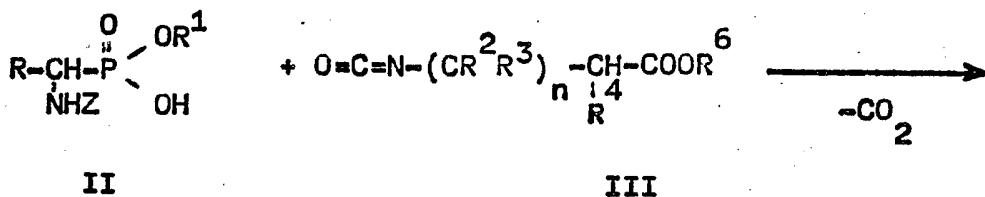
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist eine einfache Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche die Herstellung freier Peptide in wenigen Verfahrensschritten bei nahezu quantitativer Ausbeute ermöglicht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Phospha^C-Peptiden und deren Derivaten der allgemeinen Formel I, unter Verwendung leicht zugänglicher; beständiger Ausgangsstoffe. Es wurde gefunden, daß durch Umsetzung von Z-geschützten α -Aminoalkanphosphonsäuremonotrialkylsilylestern der Formel II mit Isocyanatofettsäureestern der Formel III in sehr guten Ausbeuten Verbindungen der Formel IV resultieren.

Gleichung 1



in der
 $\text{R}, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, n$ die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben,
 R^1 Trialkylsilyl, R^6 Alkyl von C_1 bis C_4 und Z-Benzoyloxycarbonyl
 bedeuten. Erforderlichenfalls werden die resultierenden Ver-
 bindungen durch katalytische Hydrierung, Entalkylierung der
 Carboxyalkylgruppe und neutrale Solvolyse durch Wasser oder
 niedere Alkohole von C_1 bis C_4 in die freien Phospho^C-Peptide
 bzw. ihre Derivate überführt.

Die Umsetzung von Z-geschütztem α -Aminophosphonsäuremonosilyl-
 ester und Isocyanatofettsäureester kann ohne Lösungsmittel,
 vorzugsweise aber in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie
 Toluol oder in einem tertiären Amin wie Pyridin, durchgeführt
 werden. Die Reaktionen verlaufen ohne Lösungsmittel stark
 exotherm und erfordern zur besseren Temperaturkontrolle die
 Verwendung eines Lösungsmittels.

Die Temperatur kann über einen weiten Bereich variiert werden.
 Im allgemeinen wird jedoch eine Reaktionstemperatur von
 $50-110^\circ\text{C}$ bevorzugt. Die Reaktionsdauer beträgt 0,5-1,5 Stunden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

α -Aminoethanphosphonylglycin

7.5 mMol (2.48 g) Z- α -Aminoethanphosphonsäuremonosilylester werden in 20 ml Toluol oder Pyridin gelöst und anschließend mit 7.5 mMol (0,97 g) Isocyanatoessigester unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt. Geringe Erwärmung und CO₂-Entwicklung zeigen den Reaktionsbeginn an. Man erwärmt dann auf 55-60°C (Pyridin) bzw. 110°C (Toluol), bis sich kein Gas mehr bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum bis 40°C abdestilliert. Zur resultierenden öligen Substanz (ca. 95 % Reinheit) gibt man bis zur Auflösung absolutes Tetrahydrofuran. Zwecks schonender Dealkylierung der Carbonsäureestergruppierung werden 7.5 mMol Trimethyliodsilan zugetropft. Nachrühren unter geringer Erwärmung auf dem Wasserbad komplettiert die Umsetzung. Der Z-geschützte bissilylierte Phospho^C-Dipeptidester wird in dieser THF-Lösung mit 0,5 g Palladium auf Aktivkohle (ca. 10% Pd) bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme hydriert. Zu dieser Lösung wird dann tropfenweise Methanol in äquimolaren Mengen, gerade ausreichend zur Hydrolyse der Silylestergruppen, gegeben. Das freie α -Aminoethanphosphonylglycin fällt analysenrein aus der Mutterlauge aus und wird im Vakuum unter Feuchtigkeitsausschluß von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 1.23 g = 90 % d.Th.; Schmp. (Z): 275-78°C

C₄H₁₁N₂O₄P MG 182.12 ³¹P: 24 ppm

Analysen P ber.: 17.01 % IR: 940;1235;1725;3080; 3300 (cm⁻¹)
P gef.: 17,25 % 3300 (cm⁻¹)

Beispiel 2

α -Aminomethanphosphonyl-Asparaginsäure

Analog Beispiel 1 werden aus 2.38 g Z- α -Aminomethanphosphonsäuremonosilylester und 1.61 g α -Isocyanatobernsteinsäurediethylester das Phospha^C-Peptid erhalten.

Ausbeute: 1.51 g = 89.4 % d.Th.; Schmp.: 282-84°C (Z)

$C_5H_{11}N_2O_6P$ MG 226.06 ³¹P: 24 ppm

Analysen P ber.: 13.70 % IR: 940; 1230; 1735; 1740;
P gef.: 13.78 % 3080; 3300 (cm⁻¹)

Beispiel 3

α -Aminoethanphosphonyl-Lysin

Analog Beispiel 1 werden aus 2.48 g Z- α -Aminoethanphosphonsäuremonosilylester und 2.5 g α -Isocyanato-Z-aminocarbonsäureethylester das Phospha-C-Peptid erhalten

Ausbeute: 1,61 g = 90 % d.Th. Schmp.: 272-75°C (Z.)

$C_7H_{18}N_3O_4P$ MG 239.13 ³¹P: 24.1. ppm

Analysen P ber.: 12.94 % IR: 940,1230;1735;3080;3300(cm⁻¹)
P gef.: 13.05 %

Beispiel 4

α -Aminoethanphosphonyl-Serin

Analog Beispiel 1 werden aus 2.48 g Z- α -Aminoethanphosphonsäuremonosilylester und 1.78 g α -Isocyanato- ω -benzyloxypropionsäureethylester das Phospha^C-Peptid erhalten

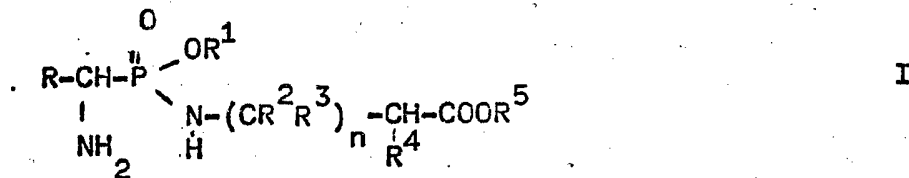
Ausbeute: 1.44 g = 90.5 % d.Th. Schmp.: 280-82°C (Z.)

$C_5H_{13}N_2O_5P$ MG 212.05 ³¹P: 24.4 ppm

Analysen P ber.: 14.06 % IR: 940;1230,1735;3080;
P gef.: 14.45% 3300(cm⁻¹)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von freien Phospho^C-Peptiden und deren Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

- R Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R¹ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, Trialkylsilyl, Alkalimetall
- R² Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R³ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Aryl, substituierte Aryl, Heteroaryl, substituierte Heteroaryl
- R⁴ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, ω-Carboxalkyl, ω-Carboxamidoalkyl, β-Hydroxyalkyl, ω-Aminoalkyl
- R⁵ Wasserstoff, Alkyl von C₁ bis C₆, substituierte Alkyl, Trialkylsilyl, Alkalimetall
- n 0,1,2

bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß Z-geschützte α-Amino-alkanphosphonsäuremonosilylester der allgemeinen Formel II mit Isocyanatofettsäureestern der allgemeinen Formel III zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden, wobei in den Formeln II, III und IV R, R², R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, während R¹ Trialkylsilyl, R⁵ Alkyl

24.66.10 5

- 7 -

Von C₁ bis C₄ und Z = Benzyloxycarbonyl bedeuten, die durch katalytische Hydrierung, Entalkylierung der Carboxylalkylgruppe und neutrale Solvolyse mit Wasser oder niederen Alkoholen von C₁ bis C₄ in die freien Phospha^C-Peptide bzw. ihre Derivate überführt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Reaktionsmedium entweder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder tertiäre Amine, wie Pyridin verwendet werden.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

