

184. Synthesen der Phosphono- bzw. Phosphino-Analoga des Pantothensäure-ethylesters und des Phosphono-Analogons des Pantetheins

von Richard Neidlein* und Peter Greulich

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Herrn Kollegen *Emanuel Vogel*, Köln, zum 65. Geburtstag gewidmet

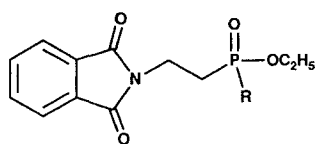
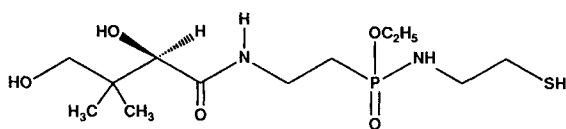
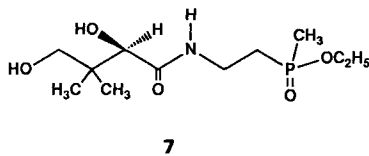
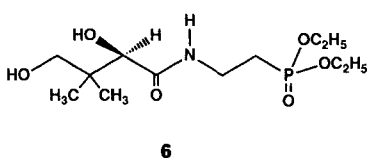
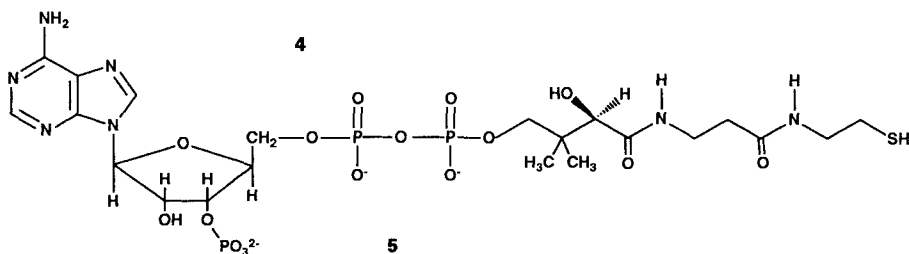
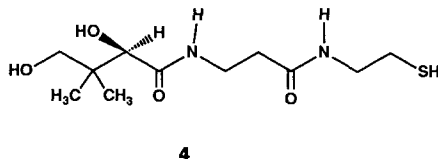
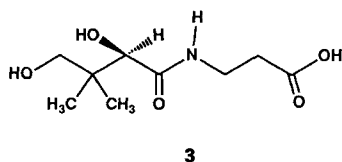
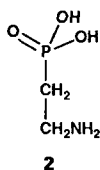
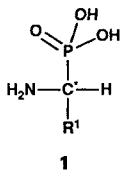
(7. VII. 92)

Syntheses of Phosphonic- and Phosphinic Analogues of Pantothenic Acid Ethyl Ester and of the Phosphonic Analogue of Pantetheine

The replacement of amino acids in peptides by phosphono-analogous (aminoalkyl)phosphonic acids **1**, (2-aminoethyl)phosphonic acid (**2**) and substituted derivatives has been an important aspect of peptides research in the last years. In pantothenic acid (**3**), there is a peptide linkage between (2*R*)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyric acid and the amino group of β -alanine, and in pantetheine (**4**), there is a second peptide linkage between the β -alanine and cysteamine. The synthesis of phosphono and phosphino analogues of pantothenic acid ethyl ester, where the β -alanine is replaced by the diethyl ester of (2-aminoethyl)phosphonic acid and the ethyl ester of (2-aminoethyl)methylphosphonic acid, respectively, and the syntheses of the phosphono analogue of pantetheine, where the β -alanine is replaced by (2-aminoethyl)phosphonic acid, are described.

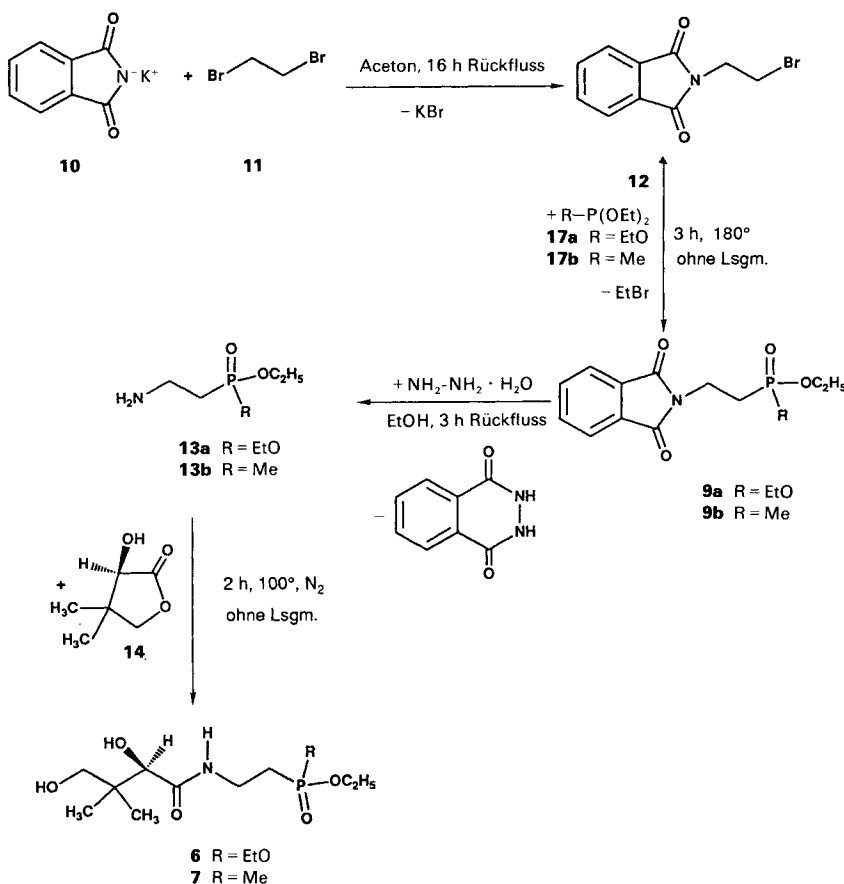
Einleitung. – Bisher sind mehrere phosphororganische Verbindungen synthetisiert worden, die antibakterielle, antibiotische und antivirale Eigenschaften besitzen [1]. Häufig handelt es sich um Verbindungen, die entweder als Phosphono-Analoga natürlicher Phosphate oder als Phosphono- bzw. Phosphino-Analoga von Carbonsäure-Derivaten zu betrachten sind, bei denen also die jeweilige Carboxyl-Gruppe formal durch eine Phosphonyl- oder Phosphinyl-Gruppe ersetzt ist. Im letzteren Falle stehen die Phosphono- und Phosphino-Analoga von Aminosäuren und ihr Einbau in Peptide im Mittelpunkt des Interesses. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden insbesondere Synthesen von Derivaten der (Aminomethyl)phosphonsäure (**1**) und Synthesen von Peptiden, die diese enthalten, durchgeführt [2a–d]. Auch die (2-Aminoethyl)phosphonsäure (**2**), die das Phosphono-Analogon des β -Alanins darstellt, wurde in einige Peptide eingebaut [3]. β -Alanin ist Bestandteil der Pantothensäure (**3**), damit auch des Pantetheins (**4**) und des Coenzym A (**5**). Über Synthese-Methoden von Peptiden, die (2-Aminoethyl)phosphonsäure enthalten, wurde bereits berichtet [3], darüberhinaus auch über eine modifizierte Synthese des erstmals von *Kosolapoff* 1947 [4] synthetisierten (2-Phthalimidoethyl)phosphonsäure-diethylesters (**9a**). 1940 publizierten *Stiller et al.* [5] die Herstellung von Pantothensäure (**3**); einige Jahre später, 1952, beschrieben *Baddiley* und *Thain* [6] die erste rein chemische Synthese von Pantethein (**4**).

In Analogie zu diesen Synthese-Methoden stellten wir die bisher unbekannten Phosphono- und Phosphino-Analoga des Pantothensäure-ethylesters **6** und **7** (*Schema 1*), sowie das Phosphono-Analogon **8** des Pantetheins her (*cf. Schema 3*).



Ergebnisse. – Ausgehend von 1,2-Dibromoethan (**11**) und Kalium-phthalimid (**10**) wurde *N*-(2-Bromoethyl)phthalimid (**12**) in einer von uns [7] modifizierten Synthese (vgl. [8a, b]) durch Erhitzen in Aceton unter Rückfluss in 85% Ausbeute hergestellt (*Schema 1*). Verbindung **12** wurde mit (EtO)₃P (**17a**) bzw. (Diethoxy)(methyl)phosphan (**17b**) zum (2-Phthalimidoethyl)phosphonsäure-diethylester (**9a**) bzw. zum (2-Phthalimidoethyl)-(methyl)phosphinsäure-ethylester (**9b**) umgesetzt, welche jeweils mit Hydrazin-hydrat in EtOH zum (2-Aminoethyl)phosphonsäure-diethylester (**13a**) bzw. zum (2-Aminoethyl)-(methyl)phosphinsäure-ethylester (**13b**) reagierten [3]. Diese wurden schliesslich jeweils mit der äquimolaren Menge (–)-(*R*)-Pantolacton (**14**) durch Erhitzen (3 h) der Edukte

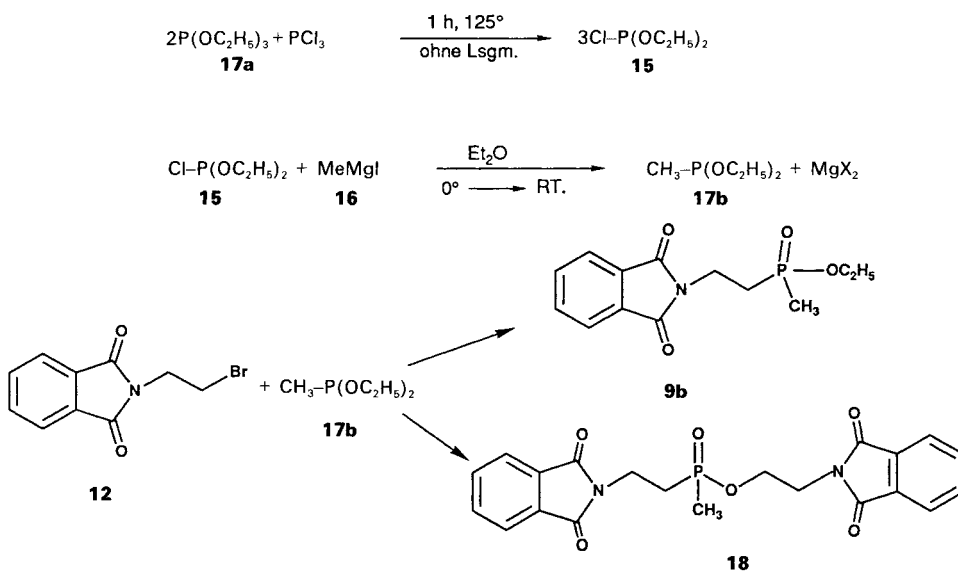
Schema 1



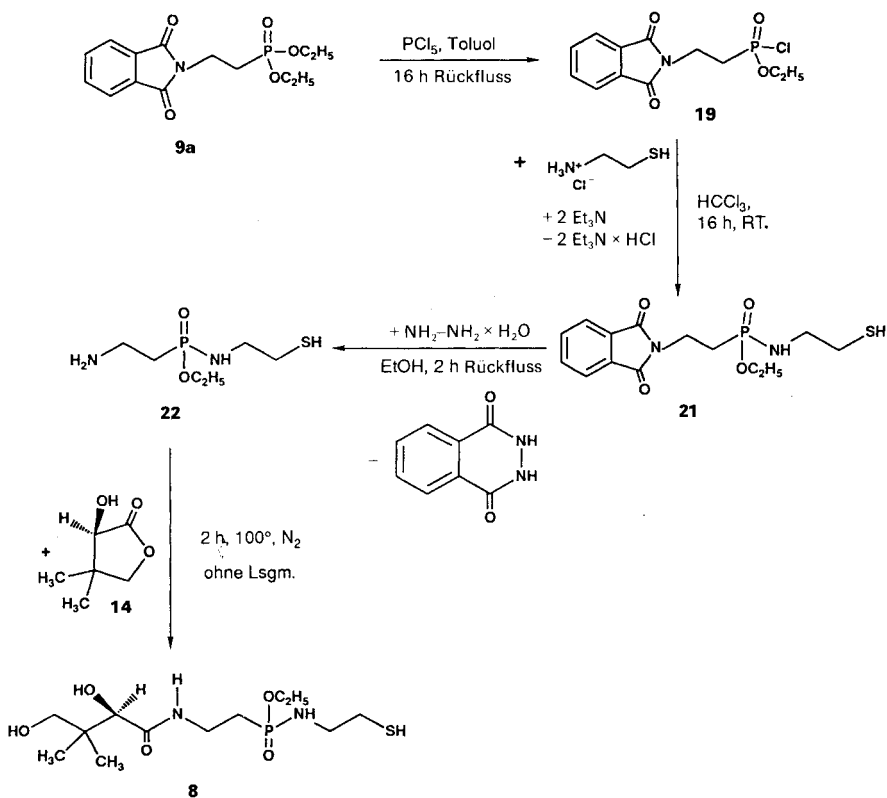
ohne Lösungsmittel unter N_2 auf 100° [5] zum Phosphono-Analogen **6** bzw. zum Phosphino-Analogen **7** des Pantothensäure-ethylesters umgesetzt.

(Diethoxy)(methyl)phosphan (**17b**) wurde aus $(\text{EtO})_3\text{P}$ (**17a**) und PCl_3 in einer zweistufigen Synthese über das (Chloro)(diethoxy)phosphan (**15**) [9] sowie anschliessender Reaktion mit MeMgI (**16**) [10] hergestellt (Schema 2). Darauf wurde **17b** mit *N*-(2-Bromoethyl)phthalimid (**12**) umgesetzt, wobei als Konkurrenzreaktion eine Umesterung des bereits gebildeten Produkts **9b** mit noch nicht umgesetztem **12** zu **18** auftrat. Heizt man hingegen die Reaktionslösung langsam auf 160 – 180° und setzt **17b** nicht in 2–3fachem Überschuss, sondern in äquimolarem Maßstab ein, so wird diese Umesterung zur Hauptreaktion. Das beste Ergebnis für die Synthese von **9b** mit Ausbeuten bis zu 60% wurde dann erzielt, wenn 2 equiv. **17b** mit 1 equiv. **12** eingesetzt wurden und das kalte Eduktgemisch schnell mit dem auf 170° vorgeheizten Ölbad erhitzt wurde; die Umesterung wird

Schema 2



Schema 3



dabei stark zurückgedrängt. Ähnliche Umesterungen bei vergleichbaren Reaktionen wurden bereits 1960 von *Harwood* und *Grisley* [11] beschrieben.

Das Phosphono-Analogon des Pantetheins **8** wurde – ausgehend von (2-Phthalimidoethyl)phosphonsäure-diethylester (**9a**) – wie folgt synthetisiert (*Schema 3*). Zunächst wurde **9a** mit PCl_3 in Toluol als Lösungsmittel in das Phosphonsäure-monoethylester-chlorid **19** übergeführt, welches anschliessend mit Cysteamin-hydrochlorid (**20**) in CHCl_3 und Et_3N als Base zum Phosphonsäure-amid **21** kondensiert wurde. Letzteres wurde nach der üblichen Methode [3] mit Hydrazin-hydrat in EtOH zu **22** umgesetzt, welches schliesslich mit (–)-(R)-Pantolacton (**14**) zum Phosphono-Analogon **8** des Pantetheins [5] reagierte.

Der *BASF AG* und der *Bayer AG*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie* – sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, der *BASF AG* für die kostenlose Lieferung von (–)-(R)-Pantolacton, Frau *N. Duckrau*, Frau *M. Brückner*, Frau *A. Schormann*, Frau *U. Hertle* sowie Herrn Dr. *Th. Eichinger* für die Aufnahme der NMR-Spektren, den Herren *H. Rudy* und *P. Weyrich* für die Aufnahme der Massenspektren und die Anfertigung der Elementaranalysen, der *Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien sowie der *Fa. ICN Biomedicals GmbH*, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Säulenchromatographien (SC) wurden mit Kieselgel der Korngrösse 63–200 μm durchgeführt. DC: mit *Polygram SIL G/UV₂₅₄*-Fertigfolien von *Macherey-Nagel*, Düren. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe (254 nm) oder durch Entwicklung in der Iod-Kammer. Die Lsgm. und Reagentien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt. Schmp. (nicht korrigiert): Schmelzpunktmikroskop der *Fa. Reichert*, Wien. Bestimmung des Drehwerts optisch aktiver Verbindungen: Polarimeter *243B* der Firma *Perkin-Elmer*, Überlingen. IR-Spektren: *Perkin-Elmer*-Gerät 325 (Überlingen). ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: *WM-250* (250,13 MHz für ^1H -NMR und 62,89 MHz für ^{13}C -NMR) der *Fa. Bruker*, Karlsruhe. ^{31}P -NMR-Spektren: *Jeol-FX-90Q* (36,15 MHz). Elementaranalysen: Automatischer Mikroanalysator der *Fa. Heraeus* (Hanau).

N-(2-Bromoethyl)phthalimid (12). Zu einer Lsg. von 250 g (1,33 mol) 1,2-Dibromoethan (**11**) in 500 ml frisch über P_4O_{10} destilliertem Aceton wird 80,35 g (0,434 mol) Kalium-Phthalimid (**10**) gegeben. Diese Suspension wird unter gutem Rühren 16 h unter Rückfluss erhitzt; nach Abkühlen wird das entstandene KBr abfiltriert. Aus dem Filtrat wird zunächst das Aceton über eine 20-cm-Kolonnen bei Normaldruck, anschliessend überschüssiges **11** bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand, der neben **12** noch das Nebenprodukt 1,2-Diphthalimidoethan enthält, wird nach mechanischer Zerkleinerung so oft mit Petrolether 40/60 extrahiert, bis sich kein weiteres Produkt mehr löst. Das 1,2-Diphthalimidoethan ist in Petrolether 40/60 unlöslich. Nach Abdestillieren des Petrolethers bleibt reines **12** zurück, das durch den literaturbekannten Schmp. [8b] charakterisiert wurde. Schmp. + 82°.

(2-Phthalimidoethyl)phosphonsäure-diethylester (9a). Die Reaktion wird, wie in [3] beschrieben, durch Erhitzen (3 h) von 30 g (0,118 mol) **12** und 35 ml $(\text{EtO})_3\text{P}$ (**17a**) (33,6 g, 0,289 mol) in einer Destillationsapparatur auf 180° durchgeführt, wobei ein Überschuss an **17a** die Ausbeute erhöht. Das bernsteinfarbene, zähflüssige Rohprodukt wird durch SC gereinigt (Kieselgel 30 $\times$ 6 cm, AcOEt ; R_f -Wert 0,3). Das resultierende hellgelbe Öl kristallisiert aus Et_2O /Petrolether 40/60 1:1 mit Schmp. + 58°. Ausbeute: 24,6 g (67,1%).

{2-[/(2R)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl]amino}ethyl}phosphonsäure-diethylester (6). Zunächst wird zu einer Lsg. von 2,5 g (8 mmol) **9a** in 30 ml EtOH 0,4 g (8 mmol) Hydrazin-hydrat (99%) gegeben, über Nacht bei RT. gerührt, anschliessend wird 2 h unter Rückfluss erhitzt, wobei das Phthaloyl-hydrazid als schwach gelblicher, voluminöser Niederschlag ausfällt. Nach Filtration wird das Filtrat i. RV. vom Lsgm. befreit und der gelbliche, ölige Rückstand mit 20 ml frisch destilliertem THF aufgenommen. Es wird nochmals 1 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein weiterer Anteil Phthaloyl-hydrazid ausfällt. Dieser wird nach 16 h Stehen bei –20° abfiltriert und das Filtrat i. RV. vom Lsgm. befreit. Zurück bleibt der (2-Aminoethyl)phosphonsäure-diethylester (**13a**) [12] als hellgelbes Öl (1,2 g, 6,62 mmol; 82,8%), der nach MS-Identifizierung und Überprüfung der Reinheit mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie mit 0,86 g (6,62 mmol) optisch reinem (–)-(R)-Pantolacton (**14**; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52$ ($c = 2$,

H₂O) 2 h unter N₂ ohne Lsgm. auf 100° erhitzt wird. Das resultierende hellgelbe, zähflüssige Produkt kann als **6** charakterisiert werden. $[\alpha]_D^{20} = +40,0$ ($c = 2$, EtOH). IR (Film): 3350 (O–H/N–H); 2970, 2930, 2880 (C–H); 1655 (C=O), 1270 (P=O); 1025, 960 (P–O–Alkyl). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,95, 0,97 (2s, (CH₃)₂C, diastereotope Me-Gruppen); 1,33 (*t*, $J = 7,1$, CH₃CH₂); 2,02 (*m*, CH₂PO(OEt)₂); 3,55 (*m*, CH₂OH, CH₂NH (überlagert)); 3,99 (*s*, CHOH); 4,11 (*m*, CH₃CH₂); 4,35 (*s*, OH); 7,51 (*s*, NH). Die Identifizierung der OH- und NH-Protonen erfolgte durch (H/D)-Austausch. ¹³C-NMR (CDCl₃): 16,27 (*d*, ³*J*(P,C) = 5,9, CH₃CH₂); 20,66, 21,15 (2*s*, (CH₃)₂C, diastereotope Me-Gruppen); 25,60 (*d*, ¹*J*(P,C) = 140,8, CH₂CH₂P); 32,88 (*d*, ²*J*(P,C) = 4,6, NHCH₂CH₂); 39,13 (*s*, (CH₃)₂C); 61,98 (*d*, ²*J*(P,C) = 5,7, CH₃CH₂); 70,68 (*s*, CH₂OH); 77,36 (*s*, CHOH); 173,69 (*s*, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): +27,1. MS: 311 (2,3, *M*⁺), 238 (35,6, [*M* – C₄H₉O]⁺), 208 (42,5, [*M* – C₅H₁₁O₂]⁺), 182 (89,2, H₃N⁺–(CH₂)₂PO(OEt)₂). HA-MS: 311,1498 (C₁₂H₂₆NO₆P; ber.: 311,1498).

(Methyl)(2-phthalimidoethyl)phosphinsäure-ethylester (**9b**). Zunächst wird (Chloro)(diethyl)phosphit (**15**) und daraus (Diethoxy)(methyl)phosphan (**17b**) nach [9] [10] hergestellt. In einer Destillationsapparatur mit einer 20-cm-Kolonne werden sodann 12,35 g **17b** (0,091 mol) und 12,7 g **12** (0,05 mol) mit einem auf 170° vorgeheizten Ölbad 3 h erhitzt, bis kein EtBr mehr übergeht. Gegen Ende der Destillation lässt man die Ölbad-Temp. auf 180° steigen. Der bernsteinfarbene Rückstand wird durch SC gereinigt (Kieselgel, 20 × 6 cm, Aceton, *R_f*-Wert 0,25). Das Produkt wird aus Et₂O kristallisiert. Schmp. +74°. Ausbeute 8,35 g (0,03 mol; 60%). IR (KBr): 3095, 3050 (C–H, arom.); 2985, 2950 (C–H, aliph.); 1715 (C=O); 1470, 1443 (C=C, arom.); 1210 (P=O); 1075, 1035 (P–O–Alkyl). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,25 (*t*, $J = 7,8$, CH₃CH₂); 1,58 (*d*, ²*J*(P,H) = 14,1, PCH₃); 2,22 (*m*, NCH₂CH₂P); 3,95 (*m*, NCH₂CH₂P); 4,05 (*m*, CH₃CH₂); 7,75; 7,85 (*m*, arom. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 13,50 (*d*, ¹*J*(P,C) = 93,0, PCH₃); 16,00 (*d*, ³*J*(P,C) = 6,1, CH₃CH₂); 28,11 (*d*, ¹*J*(P,C) = 91,1, NCH₂CH₂P); 31,40 (*s*, NCH₂CH₂P); 60,00 (*d*, ²*J*(P,C) = 6,1, CH₃CH₂); 123,0 (*s*, C(4), C(5) (arom.)); 131,6 (*s*, C(1), C(2) (arom.)); 133,8 (*s*, C(3), C(6) (arom.)); 167,5 (*s*, C=O). MS: 281 (44,6, *M*⁺), 266 (2,3, [*M* – CH₃]⁺), 174 (62,2, [*M* – CH₃P(O)OEt]⁺), 160 (47,6, [*M* – CH₂P(O)(CH₃)OEt]⁺), 108 (100, HP(O)(CH₃)OEt). Anal. ber. für C₁₃H₁₆NO₄P (281,25): C 55,52, H 5,73, N 4,98; gef.: C 55,73, H 5,80, N 5,05.

(Methyl)(2-phthalimidoethyl)phosphinsäure-(2-phthalimidoethyl)ester (**18**). Das bei der oben beschriebenen Synthese von **9b** anfallende Nebenprodukt **18** entsteht in einer Ausbeute von bis zu 75%, wenn man die Reaktion in der folgenden modifizierten Weise durchführt: 17,7 g (130 mmol) **17b** werden mit 20,33 g (80 mmol) **12** in einer Destillationsapparatur mit einer 20-cm-Vigreux-Kolonne langsam (innerhalb 30 bis 45 min) auf 160° erhitzt und 3 h bei dieser Temp. belassen, bis kein EtBr mehr abdestilliert. Danach wird durch SC gereinigt (Kieselgel, 20 × 6 cm, Aceton, *R_f*-Wert 0,4). Ausbeute 12,9 g (30,28 mol, 75,7% d. Th.). Das Rohprodukt wird aus Et₂O umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 125°. IR (KBr): 3470 (C=O-Oberschwingung); 3070, 3030 (C–H, arom.); 2990, 2965, 2930 (C–H, aliph.); 1740 (C=O); 1205 (P=O); 1035, 1025 (P–O–Alkyl). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,53 (*d*, ²*J*(P,H) = 14,1, PCH₃); 2,18 (*m*, NCH₂CH₂P); 3,95 (*m*, NCH₂CH₂POCH₂CH₂N, überlagert); 4,25 (*m*, POCH₂CH₂N); 7,70, 7,85 (2 *m*, arom. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 14,18 (*d*, ¹*J*(P,C) = 92,5, PCH₃); 28,72 (*d*, ¹*J*(P,C) = 90,5, NCH₂CH₂P); 31,64 (*s*, NCH₂CH₂P); 38,64 (*d*, ³*J*(P,C) = 5,3, POCH₂CH₂N); 61,24 (*d*, ²*J*(P,C) = 5,5, POCH₂CH₂N); 123,3 (*s*, C(4), C(5) (arom.)); 132,0 (C(1), C(2) (arom.)); 134,0 (C(3), C(6) (arom.)); 167,7 (*s*, C=O); 168,1 (*s*, C=O). MS: 426 (4,4, *M*⁺); 253 (28,2, [*M* – *N*-Vinylphthalimid]⁺); 173 (100, *N*-Vinylphthalimid). Anal. ber. für C₂₁H₁₉N₂O₆P (426,365): C 59,16, H 4,49, N 6,57; gef.: C 59,07, H 4,48, N 6,34.

{2-[(2*R*)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl]amino}ethyl(methyl)phosphinsäure-ethylester (**7**). Eine Lsg. von **4** (14,2 mmol) (**9b**) und 0,751 g (15 mmol) Hydrazin-hydrat in 20 ml EtOH wird 1 h unter Rückfluss erhitzt, wobei Phthaloyl-hydrazid als voluminöser, leicht gelblicher Niederschlag ausfällt. Nach Abkühlen wird abfiltriert und das Filtrat i. RV. vom Lsgm. befreit. Der Rückstand wird in 20 ml frisch destilliertem THF aufgenommen, nochmals 2 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein weiterer Anteil Phthaloyl-hydrazid ausfällt. Es wird nach Abkühlen auf –20° abfiltriert, das Filtrat wird i. RV. vom Lsgm. befreit und das resultierende, schwach gelbliche Öl ((2-Aminoethyl)(methyl)phosphinsäure-ethylester (**13b**); 1,64 g, 10,85 mmol, 76,3%) nach MS-Identifizierung mit 1,41 g (10,85 mmol) **14** 2 h ohne Lsgm. unter N₂ auf 100° erhitzt. Das hellgelbe, zähflüssige Öl wird durch SC gereinigt (Kieselgel, 20 × 2 cm, EtOH, *R_f*-Wert 0,5). Ausbeute nach der Aufarbeitung: 2,17 g (7,72 mmol; 71,1%). $[\alpha]_D^{20} = +42$ ($c = 2$, EtOH). IR (Film): 3350 (OH/NH); 2970, 2930, 2880 (C–H); 1655 (C=O); 1200 (P=O); 1045 (P–O–Alkyl). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,95 (*s*, (CH₃)₂C); 1,35 (*t*, $J = 7,0$, CH₃CH₂); 1,52 (*d*, ²*J*(P,H) = 5,8, PCH₃); 2,05 (*m*, NCH₂CH₂P); 3,50 (*m*, NCH₂CH₂P, CH₂OH, überlagert); 4,00 (*s*, CHOH–CONH); 4,05 (*m*, CH₃CH₂); 7,65 (*t*, $J = 5,4$, NH). NH- und OH-Protonen wurden durch (H/D)-Austausch identifiziert. ¹³C-NMR (CDCl₃): 13,92 (*d*, ¹*J*(P,C) = 91,5, PCH₃); 16,37 (*d*, ³*J*(P,C) = 6,1, CH₃CH₂); 20,57, 20,89 (2*s*, (CH₃)₂C, diastereotope Me-Gruppen); 31,35 (*d*, ¹*J*(P,C) = 154,0, CH₂CH₂P); 39,10 (*s*, (CH₃)₂C); 60,48 (*d*, ²*J*(P,C) = 6,5, CH₃CH₂); 70,45 (*s*, CH₂OH); 77,00 (*s*, CHOH–CONH); 173,9 (*d*, ⁴*J*(P,H) = 6,0, C=O). ³¹P-NMR (CDCl₃): +50,5. MS: 281 (4,64, *M*⁺); 208 (24,2, [*M* – C₄H₉O]⁺); 152 (45,8, H₃N⁺CH₂CH₂P(O)(CH₃)OEt); 108 (36,5, Methanphosphonigsäure-monoethylester, C₃H₉PO₂); 44 (100, C₂H₄O). HA-MS: 281,1392 (C₁₁H₂₄NO₅P; ber.: 281,1392).

[(2-Mercaptoethyl)amido] (2-phthalimidoethyl)phosphonsäure-ethylester (21). Eine Lsg. von 11,47 g (36,8 mmol) **9a** und 7,7 g PCl_3 in 80 ml H_2O -freiem Toluol wird 16 h unter Rückfluss erhitzt, sodann wird Toluol und entstandenes POCl_3 vom Gemisch abdestilliert. Zurück bleibt ein bräunlicher, klarer, sirupöser Rückstand, der im wesentlichen aus *(2-Phthalimidoethyl)phosphonsäure-monoethylester-chlorid (19)* besteht und aufgrund seiner Hydrolyse-Empfindlichkeit ohne weitere Charakterisierung direkt weiterverarbeitet werden muss. Es wird in 50 ml frisch über P_4O_{10} destilliertem CHCl_3 gelöst und bei 0° zu einer Lsg. von 4,26 g (37,5 mmol) Cysteamin $\cdot \text{HCl}$ (**20**) und 10,6 ml (7,69 g, 76 mmol) Et_3N in 50 ml H_2O -freiem CHCl_3 innerhalb 25 min getropft. Anschliessend wird über Nacht bei RT. gerührt, am nächsten Tag mit 100 ml H_2O , dann mit 100 ml ges. NaHCO_3 -Lsg., sodann nochmals mit 100 ml H_2O ausgeschüttelt und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lsgm. wird i. RV. abgezogen und der braune, zum Teil kristalline Rückstand wird durch SC gereinigt (Kieselgel, 15×6 cm, Aceton, R_f -Wert 0,5). Die Produktfraktion wird aus THF/Petrolether 40/60 1:1 umkristallisiert, das reine Produkt kristallisiert in farblosen Nadeln. Schmp. $+122^\circ$. Ausbeute an reinem Produkt: 8,4 g (24,53 mmol; 67%). IR (KBr): 3200 (N–H); 3050, 3030 (C–H, arom.); 2980, 2935, 2900, 2880 (C–H, aliph.); 2570 (S–H); 1715 (C=O); 1470, 1440, 1405 (C=C, arom.); 1205 (P=O); 1070, 1050 (P–O–Alkyl). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,12 (t, $J = 7,4$, CH_3CH_2); 1,45 (t, $J = 8,8$, SH); 2,20 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 2,69 (q, $J = 8,1$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,20 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 3,45 (br. NH); 3,98 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{P}$, CH_3CH_2 , überlagert); 7,70, 7,85 (2 m, arom.). Die NH- und SH-Protonen wurden durch (H/D)-Austausch identifiziert. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,00 (d, $^3J(\text{P},\text{C}) = 6,2$, CH_3CH_2); 26,62 (d, $^1J(\text{P},\text{C}) = 129,7$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 27,20 (d, $^3J(\text{P},\text{C}) = 4,6$, CH_2SH); 32,30 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 2,4$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 43,80 (s, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$); 59,72 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 6,2$, CH_3CH_2); 123,2 (s, C(4), C(5) (arom.)); 132,0 (s, C(1), C(2) (arom.)); 134,0 (s, C(3), C(6) (arom.)); 168,0 (s, C=O). MS: 342 (4,5, M^+); 266 (100, $[M - \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ (342,35): C 49,12, H 5,59, N 8,18; gef.: C 49,36, H 5,47, N 8,01.

(2-Aminoethyl) [(2-mercaptoethyl)amido] phosphonsäure-ethylester (22). Eine Lsg. von 2,54 g (8,13 mmol) **21** und 0,41 g (8,2 mmol) Hydrazin-hydrat (100%) in 30 ml EtOH wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wird das ausgefallene Phthaloyl-hydrazid abfiltriert und das Filtrat i. RV. vom Lsgm. befreit. Der gelbe, ölige Rückstand wird in 30 ml frisch destilliertem THF gelöst und nochmals 2 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein weiterer Anteil Phthaloyl-hydrazid ausfällt. Nach Abkühlen auf -20° im Eisfach wird filtriert und das Filtrat i. RV. vom Lsgm. befreit. Zurück bleibt ein gelbes Öl (1,60 g, 7,54 mmol; 92,7%), das ohne weitere Aufarbeitung als **22** charakterisiert wird. IR (Film): 3250 (N–H); 2980, 2945, 2875 (C–H, aliph.); 2550 (S–H); 1210 (P=O); 1040 (P–O–Alkyl). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,30 (t, $J = 6,5$, CH_3CH_2); 1,85 (m, SH, CH_2PONH , überlagert); 2,65 (t, $J = 6,9$, CH_2SH); 3,05 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PONHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, überlagert); 3,30 (m, NH_2); 3,70 (m, PONH); 4,05 (m, CH_3CH_2). Die SH- und NH-Protonen wurden durch (H/D)-Austausch identifiziert. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,41 (d, $^3J(\text{P},\text{C}) = 6,3$, CH_3CH_2); 27,12 (s, CH_2SH); 31,01 (d, $^1J(\text{P},\text{C}) = 126,5$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); 36,20 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 4,5$, PONHCH_2); 40,56 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 5,0$, NH_2CH_2); 59,84 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 7,1$, CH_3CH_2). MS: 212 (21,4, M^+); 136 (77,1, $[M - \text{C}_2\text{H}_6\text{NS}]^+$); 44 (100, $\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2^+$). HA-MS: 212,0753 ($\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{OS}$; ber.: 212,0748).

{ 2- [(2R)-2,4-Dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl] amino } ethyl [(2-mercaptoethyl)amido] phosphonsäure-ethylester (8). Verbindung **22** (1 g, 4,71 mmol) wird mit 0,613 g (4,71 mmol) **14** 3 h ohne Lsgm. unter N_2 auf 100° erhitzt. Das resultierende hellgelbe Harz wird durch SC gereinigt (Kieselgel 2×15 cm, Aceton, R_f -Wert 0,15). Ausbeute: 1,1 g (3,21 mmol; 68,2%). IR (Film): 3390, 3340, 3280 (O–H, N–H); 2970, 2940, 2880 (C–H); 2560 (S–H); 1650 (C=O); 1200 (P=O); 1040, 955 (P–O–Alkyl). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93, 0,97 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, diastereotope Me-Gruppen); 1,32 (t, $J = 7,1$, CH_3CH_2); 1,55 (m, SH); 2,00 (m, CH_2PONH); 2,65 (t, $J = 6,4$, CH_2SH); 3,08 (m, PONHCH_2); 3,50 (m, CH_2OH , NHCH_2 , überlagert); 3,80 (m, $\text{CHOH}-\text{CONH}$); 3,99 (s, $\text{CHOH}-\text{CONH}$); 4,05 (m, CH_3CH_2); 4,55 (br., CH_2OH); 7,65 (d, $^2J(\text{P},\text{H}) = 5,3$, PONH). Die OH-, SH- und NH-Protonen wurden durch (H/D)-Austausch identifiziert. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,30 (d, $^3J(\text{P},\text{C}) = 6,0$, CH_3CH_2); 20,70, 21,20 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, diastereotope Me-Gruppen); 26,79 (s, CH_2SH); 27,18 (d, $^1J(\text{P},\text{C}) = 129,7$, CH_2P); 33,26 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 3,8$, NHCH_2); 39,30 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 43,87 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 2,4$, PONHCH_2); 60,27 (d, $^2J(\text{P},\text{C}) = 6,1$, CH_3CH_2); 70,44 (s, CH_2OH); 77,11 (s, $\text{CHOH}-\text{CONH}$); 174,1 (s, C=O). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $+27,1$. MS: 342 (4,2, M^+); 266 (44,5, $[M - \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]^+$); 240 (48,4, $[M - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2]$); 44 (100). HA-MS: 342,1372 ($\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$; ber.: 342,1478).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Issleib, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1987**, 35, 1037.
- [2] a) K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2528; b) K. Yamauchi, M. Kinoshita, M. Imoto, *ibid.* **1975**, 48, 3285; c) W. F. Gilmore, H. A. McBride, *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 965, 1087; d) M. Harriharan, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 470.
- [3] K. Yamauchi, S. Ohtsuki, M. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1158.
- [4] G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2112.
- [5] E. T. Stillier, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1785.
- [6] J. Baddiley, E. M. Thain, *J. Chem. Soc.* **1952**, 800.
- [7] Th. Eichinger, Dissertation Universität Heidelberg, pers. Mitteilung.
- [8] a) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 1137; b) P. J. Salzberg, J. V. Supniewski, *Org. Synth. Coll. Vol. I* **1932**, 119.
- [9] A. E. Lippman, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3217.
- [10] J. A. Miles, T. E. Balthazor, H. L. Nufer, M. T. Beeny, *Org. Prep. Proc. Int.* **1979**, 11, 11.
- [11] H. J. Harwood, D. W. Grisley Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 423.
- [12] H. Zondler, *Chem. Abstr.* **1979**, 91, P91763u.