

[Chlortris(dimethylamino)phosphonium]-chlorosulfit, ein schonendes Kondensationsmittel bei Peptidsynthesen¹⁾

Rolf Appel*, Ursula Gläsel und Volker Ingo Gläsel

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 28. Oktober 1980

[Chlorotris(dimethylamino)phosphonium] Chlorosulfite, a Versatile and Mild Condensation Reagent for the Synthesis of Peptides¹⁾

The title compound **5**, which can be easily obtained from hexamethylphosphoric triamide (**1**) and thionyl chloride by catalysis of dimethylformamide, is successfully applied as a mild condensation reagent for the synthesis of peptides.

Dichlortris(dimethylamino)phosphoran (**2**)²⁾ und seine Salz-Abkömmlinge³⁾ wurden wiederholt als schonendes Dehydratisierungsreagenz, z. B. für die Darstellung *N*-geschützter Aminosäure-Aktivester, eingesetzt. **2** wurde u. a. bislang durch Phosgenierung von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) (**1**) erhalten (Gl. (1)).

Versuche, Phosgen-Gas durch das leichter zu handhabende und auch weniger giftige Thionylchlorid (**3**) zu ersetzen, zeigten, daß auch unter energischeren Bedingungen zwischen **1** und **3** keine Umsetzung eintritt⁴⁾. Erst bei Zugabe katalytischer Mengen Dimethylformamid beobachtet man eine Reaktion von **1** und **3**. Hierbei entsteht jedoch nicht das gewünschte **2**, sondern das salzartige Addukt [Chlortris(dimethylamino)phosphonium]-chlorosulfit (**5**) (Gl. (2b)).

Neben der korrekten Elementaranalyse sprechen Leitfähigkeitsmessungen, ³¹P-NMR- und IR-Daten und auch die chemischen Eigenschaften für die vorgeschlagene Konstitution. Beispielsweise oxidiert Chlor **5** erwartungsgemäß zu **2** und Sulfurylchlorid (Gl. (2c)).

Als die die P = O-Bindung in **1** spaltende Zwischenstufe muß das aus **3** und DMF gebildete Salz **4**⁵⁾ angesehen werden. Vergleichbare Addukte von DMF sind mit den Säurehalogeniden Phosgen und Phosphoroxotrichlorid bekannt, die sowohl zur Chlorierung und Dehydratisierung als auch zur Übertragung des Formylrestes eingesetzt werden^{6,7)}. Eine Chlorierung von Phosphanoxiden mit **4** ist uns nicht bekannt.

Nach Gleichung (2b) reichen zur Erzeugung von **5** katalytische Mengen DMF aus, da dieses wieder freigesetzt wird. Allerdings muß bei dieser Reaktionsführung eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit in Kauf genommen werden.

In Ausweitung unserer bisherigen Untersuchungen über phosphororganische Peptidknüpfungsreagentien⁸⁾ lag es nahe, auch die leicht zugängliche Titelverbindung **5** als Dehydratisierungsreagenz zu testen. Ein präparativer Vorteil scheint uns vor allem die gegenüber **2** geringere Hydrolyseanfälligkeit.

Wie bei anderen Kondensationsreagentien⁹⁾ empfiehlt sich auch bei der Peptidsynthese mit **5** der Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), wobei HOBt das Chlorphosphoniumsalz **5** intermediär zum (Benzotriazolyl)oxytris(dimethylamino)phosphoniumchlorid (**7**) substituiert. Eine konkurrierende Bildung des entsprechenden Phosphoniumchlorosulfits **6** konnte durch Fällung mit Ether und Analyse des nicht umkristallisierten Fällungsproduktes, das nur Spuren Schwefel enthält, ausgeschlossen werden.

Chem. Ber. 114 (1981)

(CDCl₃): δ = 37.59 (d, ²J(P-N-C) = 5.1 Hz). – IR (CH₂Cl₂): 2930 s, 1480 s, 1450 s, 1300 s, 1250 Sch, 1160s, 1110 s, 1060 s, 1000 s, 780 w, 650 s, 530 s, 440 cm⁻¹ w.

C₆H₁₈Cl₂N₃O₂PS (298.2) Ber. C 24.71 H 6.09 Cl 23.78 N 14.09 P 10.39 S 10.75
Gef. C 24.70 H 6.20 Cl 23.79 N 14.16 P 10.39 S 10.17

Chlorierung von 5: In eine Lösung von 29.8 g (100 mmol) **5** in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0°C bis zur Sättigung Chlor eingeleitet, 1 h bei 0°C gerührt und **2** mit wasserfreiem Ether ausgefällt. Die Kristalle werden unter Schutzgas abfiltriert und mit Ether gewaschen, Ausb. 18.7 g (80%). Ionisches Cl: ber. 30.3%, gef. 30.4%. Das Filtrat wird fraktioniert destilliert, wobei 7.56 g (56%) Sulfurylchlorid bei 68–75°C erhalten werden.

Umsetzung von 5 mit dem Natriumsalz von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt): 2.98 g (10.0 mmol) **5** und 1.57 g (10.0 mmol) Natriumsalz von HOBt werden bei 0°C in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan 8 h gerührt. Anschließend wird von ausgefallenem Natriumchlorid unter Schutzgas abfiltriert und mit wasserfreiem Ether gefällt. Man erhält **7** als Öl. – ³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 40.8, s.

Tab. 1. Präparative und analytische Daten der mit **5**/HOBt dargestellten Peptidderivate

Nr.	Peptidderivat	Ausbeute [%] (Lit.)	Schmp. [°C] (Lit.)
1	Z-Pro-Gly-OBzl ^{a)}	93 (89)	88–89 (88–89) ⁸⁾
2	Z-Pro-Gly-OBzl	95 (95)	88–89 (88–89) ⁸⁾
3	Z-Thr-Ser-OMe	68 (62)	135–136 (136–137) ¹⁰⁾
4	Z-Ser-Gly-OEt	88 (84)	96–98 (98–100) ¹¹⁾
5	Z-Trp-Gly-OMe	84 (74)	155–157 (156–158) ¹²⁾
6	Z-Asn-Leu-OMe	84 (85)	173–175 (176) ⁹⁾
7	Z-Gln-Gly-OEt	93 (82)	155–158 (158–159) ¹⁰⁾
8	Z-Ser-Gln-Gly-OEt	76 (78)	163–166 (165–167) ¹⁰⁾
9	Z-Phe-Tyr-OMe	79 (63)	136–139 (139–141) ¹³⁾
10	Z-Phe-His-OMe	78 (50)	116–119 (119) ¹⁴⁾
11	Z-Gln-His-OMe	58 (84)	175–177 (195) ¹⁵⁾

Nr.	[α] _D [grad]	[α] _D [grad] Lit.
1	–57.9 (22°C, c = 1, EtOH)	–56.9 (22°C, c = 1, EtOH) ⁸⁾
2	–58.3 (22°C, c = 1, EtOH)	–56.9 (22°C, c = 1, EtOH) ⁸⁾
3	+11.5 (20°C, c = 1, DMF) ^{b)}	+10.5 (21°C, c = 2.2, DMF) ¹⁰⁾
4	–5.5 (25°C, c = 1, EtOH)	–5.5 (25°C, c = 1, EtOH) ¹¹⁾
5	–12.5 (22°C, c = 2.6, HAc) ^{c)}	–11.0 (22°C, c = 3, HAc) ¹²⁾
6	–27.5 (23°C, c = 2, MeOH)	–26.3 (23°C, c = 2, MeOH) ⁹⁾
7	–4.4 (22°C, c = 1.3, DMF) ^{b)}	–4.5 (22°C, c = 1.4, DMF) ¹⁰⁾
8	–0.8 (21°C, c = 2.1, DMF) ^{b)}	–1.0 (21°C, c = 2.1, DMF) ¹⁰⁾
9	–14.7 (20°C, c = 1, MeOH)	–15.0 (–, –, MeOH) ¹³⁾
10	–	–
11	–34.5 (20°C, c = 1.2, 1 N HCl)	–35.6 (27°C, c = 1.2, 1 N HCl) ¹⁵⁾

a) Ohne HOBt-Zusatz. – b) DMF = Dimethylformamid. – c) HAc = Essigsäure.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Peptidsynthese mit 5: Die Suspension von 10.0 mmol *N*-geschützter Aminosäure, 10.0 mmol Aminosäureester-Salz und 10.0 mmol HOBt in 20–30 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei –20°C mit 32.0 mmol *N*-Ethylmorpholin versetzt. Dann werden langsam 11.0 mmol **5** in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft. Nach 2 h Rühren bei –20°C und langsamem Auftauen im Eisbad (ca. 6 h) wird über Nacht bei Raumtemp. nachgerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen.

men, die Lösung mit 1 N HCl, danach mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand entsprechend umkristallisiert.

Das Peptidderivat Nr. 6 (Tab. 1) wird in DMF dargestellt und direkt aus der Reaktionslösung mit Wasser ausgefällt. Die Peptidderivate Nr. 7 und 8 werden in Tetrahydrofuran bzw. in Acetonitril dargestellt, die in beiden Fällen erhaltenen gelartigen Niederschläge werden aus Methanol/Wasser bzw. aus Ethanol umkristallisiert. Das Peptidderivat Nr. 9 wird in DMF dargestellt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Bei Nr. 10 entfällt das Waschen mit 1 N HCl. Zur Darstellung von Nr. 11 wird der Aminosäureester aus dem Salz mit Dichlormethan/Ammoniak freigesetzt, nach Abfiltrieren des Ammoniumchlorids wird wie oben beschrieben, jedoch mit dem Natriumsalz von HOBt gearbeitet. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen wird der gelartige Niederschlag abgesaugt, in Methanol gelöst und durch Filtrieren vom Natriumchlorid befreit. Das Peptidderivat Nr. 11 wird mit Ether ausgefällt.

-
- 1) 11. Mitteilung über phosphororganische Peptidknüpfungsreagentien; 10. Mittel.: R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **114**, 858 (1981).
 - 2) R. Appel und U. Gläsel, Chem. Ber. **113**, 3511 (1980).
 - 3) B. Castro, J.-R. Dormoy, B. Dourtoglou, G. Evin, C. Selve und J.-C. Ziegler, Synthesis **1976**, 751.
 - 4) J. F. Normant und H. Deshayes, Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, 2854.
 - 5) G. Ferré und A. Palomo, Tetrahedron Lett. **1969**, 2161.
 - 6) H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid und H. Zollinger, Helv. Chim. Acta **42**, 1653 (1959).
 - 7) H. Eilingsfeld, M. Seefelder und H. Weidinger, Angew. Chem. **72**, 836 (1960).
 - 8) R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **112**, 1057 (1979).
 - 9) W. König und R. Geiger, Chem. Ber. **103**, 788 (1970).
 - 10) H. C. Beyerman und J. S. Bontekoe, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **83**, 255 (1964).
 - 11) T. Mukaiyama, R. Matsueda und M. Suzuki, Tetrahedron Lett. **1970**, 1901.
 - 12) R. Geiger, K. Sturm und W. Siedel, Chem. Ber. **96**, 1080 (1963).
 - 13) H. Yajima, K. Kawasaki, Y. Kinomura, T. Oskima, S. Kimoto und M. Okamoto, Chem. Pharm. Bull. **16**, 1342 (1968).
 - 14) D. Determann, H.-J. Torff und O. Zipp, Liebigs Ann. Chem. **670**, 141 (1963).
 - 15) P. G. Katsouyannis, M. Tilak, J. Ginos und K. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5862 (1971).

[351/80]