

Dichlortris(dimethylamino)phosphoran als Dehydratisierungsreagenz zur Darstellung von *N*-geschützten Aminosäureamiden¹⁾

Rolf Appel* und Ernst Hiester

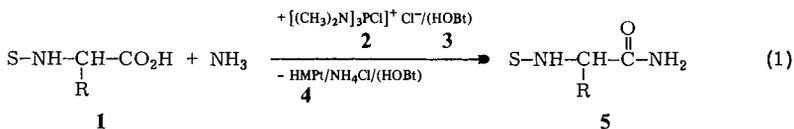
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 26. August 1982

Dichlorotrīs(dimethylamino)phosphorane as a Dehydratisation Reagent for the Preparation of *N*-Protected Amino Acid Amides¹⁾

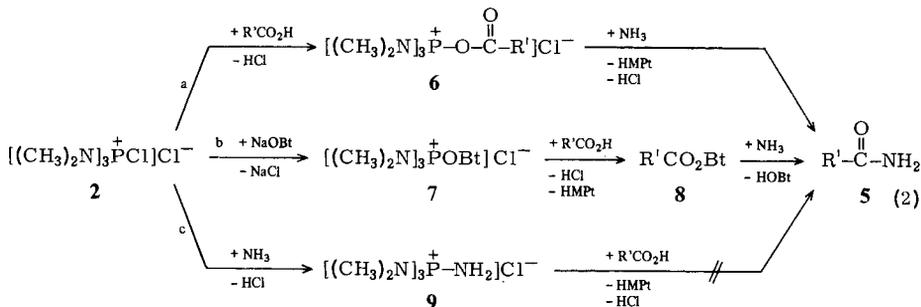
Besides for the synthesis of peptides and activated esters dichlorotrīs(dimethylamino)phosphorane (**2**) now proved to be an excellent reagent for the preparation of *N*-protected amino acid amides.

Nachdem sich Dichlorotrīs(dimethylamino)phosphoran (**2**) in Kombination mit 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (**3**) bei Synthesen von Peptiden^{2,3,4)} und Aktivestern⁵⁾ als ausgezeichnetes Kondensationsreagenz erwiesen hat, gelang es nun, das Reagenz auch bei der Darstellung von Aminosäureamiden aus *N*-geschützten Aminosäuren gemäß Gleichung (1) erfolgreich einzusetzen.



Der Zusatz von HOBt ist bei der Synthese von Aminosäureamiden im Gegensatz zur Peptidsynthese nicht erforderlich, da auch ohne 1-Hydroxybenzotriazol die Amide racemisierungsfrei und mit hohen Ausbeuten gebildet werden.

Bei der Umsetzung wird in die Lösung von *N*-geschützter Aminosäure und Dichlortris(dimethylamino)phosphoran (**2**) in Methylenchlorid oder Methylenchlorid/DMF bei -20°C gasförmiges Ammoniak im Überschuß geleitet oder NH_3 wird – in DMF gelöst – zuge tropft. Die funktionellen Gruppen der *N*-geschützten Hydroxyaminosäuren Serin und Threonin sowie die phenolische OH-Gruppe im Tyrosin werden nicht angegriffen und können daher ungeschützt bleiben.



Tab. 1. Präparative und analytische Daten der dargestellten Aminosäureamide

Nr.	Aminosäureamid	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	(Lit.)	$[\alpha]_D^{25}$ [Grad]	Lit. [Grad]
1	Z-Gly-NH ₂	81	135–136	(137–138.5) ⁸⁾		
2	Z-Ala-NH ₂	80	129–131	(133) ⁹⁾	-0.95 (c = 1.17, EtOH)	-1.8 (20°C, c = 1, EtOH) ⁹⁾
3	Z-Val-NH ₂	87.5	197–203	(212) ¹⁰⁾	+23.9 (c = 0.96, DMF)	+22.6 (20°C, c = 1, DMF) ¹⁰⁾
4	Z-Leu-NH ₂	73	120–122	(122–123) ¹¹⁾	-11.7 (c = 2.54, EtOH)	-12.2 (25°C, c = 2.5, EtOH) ¹¹⁾
5	Z-Ileu-NH ₂	87	210–212	(246) ¹²⁾	+21.07 (c = 1.12, H ₂ O)	+21.2 (20°C, c = 1 H ₂ O) ¹²⁾
6	H-Ileu-NH ₂ ·HCl	95	240–244	(132) ¹³⁾	+13.1 (c = 3.92, EtOH)	+14.4 (26°C, c = 5, EtOH) ¹³⁾
7	Z-Ser-NH ₂	92	116–118			
7	Boc-Thr-NH ₂	81	Öl			
7	H-Thr-NH ₂ ·HCl	98	229–232	(230–233) ¹⁴⁾	+4.36 (c = 1.67, MeOH)	+3.1 (22°C, c = 1.5, MeOH) ¹⁴⁾
8	Boc-Met-NH ₂	94	112–114			
8	H-Met-NH ₂	92	43–44	(40–45) ¹⁵⁾	-6.53 (c = 1.19, MeOH)	-28 (22°C, c = 2, DMF) ¹⁵⁾
9	Z-Pro-NH ₂	95	90–91	(90–91) ¹⁶⁾	-31.8 (c = 1.12, EtOH)	-35 (20°C, c = 1, EtOH) ¹⁶⁾
10	Z-Phe-NH ₂	88	154–157	(164–165) ¹⁷⁾	-5 (c = 1.2, MeOH)	-6.8 (18°C, c = 1, MeOH) ¹⁷⁾
11	Z-Trp-NH ₂	81	184–186	(187–188) ¹⁸⁾		
11	H-Trp-NH ₂ ·HCl	93	248–250	(257–260) ¹⁸⁾		
12	Boc-Tyr-NH ₂	80	Öl			
12	H-Tyr-NH ₂ ·HCl	80	237–240	(238–239) ¹⁹⁾	+24.5 (c = 1.68, H ₂ O)	+24 (26°C, c = 1.6, H ₂ O) ¹⁸⁾
					+29.8 (c = 0.74, 80proz. EtOH)	+28.8 (20°C, c = 0.74, 80proz. EtOH) ¹⁹⁾

a) Drehwerte wurden bei 19–20°C gemessen.

Bei der Amidsynthese ohne HOBt-Zusatz (Reaktionsweg a) muß eine direkte Aktivierung der Carboxylfunktion der Aminosäure angenommen werden, obwohl kein Acyloxyphosphoniumsalz **6** isoliert oder nachgewiesen werden kann.

Mit 1-Hydroxybenzotriazol nimmt der Reaktionsverlauf den Weg b. Das Dichlorphosphoran **2** reagiert mit HOBt zu (Benzotriazolyl oxy)tris(dimethylamino)phosphonium-chlorid⁶⁾ (**7**), das die *N*-geschützte Aminosäure unter Bildung eines Benzotriazolylesters⁷⁾ **8** aktiviert. Der Ester wird mit NH₃ zum entsprechenden Amid ammonolysiert.

Eine Amidbildung über **9** als Zwischenprodukt kann ausgeschlossen werden, da bei der Umsetzung von Aminotris(dimethylamino)phosphonium-chlorid (**9**) mit *N*-geschützten Aminosäuren keine Reaktion festzustellen ist (Gl. 2c).

Tab. 1 gibt eine Übersicht der präparativen und analytischen Daten der dargestellten Aminosäureamide, die alle ohne Zusatz von HOBt synthetisiert wurden.

Wir danken dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korrigiert): Gerät der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz. – Drehwerte: Polarimeter 241 der Fa. Perkin-Elmer (thermostatisiertes 10-cm-Rohr).

Dichlortris(dimethylamino)phosphoran (**2**) wird aus Phosgen und Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPT) in CH₂Cl₂ bei 0°C nach Lit.⁵⁾ hergestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von N-geschützten Aminosäureamiden 5: Zu einer Lösung von 10 mmol *N*-geschützter Aminosäure **1** in wasserfreiem Metylenchlorid oder Metylenchlorid/Dimethylformamid (1:1) gibt man bei –20°C 12 mmol **2**, gelöst in 10 ml CH₂Cl₂ (wasserfrei). Dann wird gasförmiges Ammoniak eingeleitet, oder eine Lösung von NH₃ im DMF zugetropft. Nach 30 min Rühren bei –20°C und 4 h bei Raumtemp. wird das ausgefallene NH₄Cl abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (wasserfrei) gewaschen. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingengt und der Rückstand im Falle der Derivate Nr. 1–5, 10 und 11 mit Wasser digeriert und nach Trocknen umkristallisiert. Eine wäßrige Aufarbeitung der Derivate Nr. 6–9 und 12 ist ungeeignet. Die teilweise Wasserlöslichkeit führt zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Daher werden die Filtrate nach Abtrennen des NH₄Cl zur Trockne eingengt, die Rückstände in Essigester/Methanol (5:1) aufgenommen und durch Chromatographie an SiO₂ (Laufmittel Essigsäure-ethyl-ester/Methanol 5:1) gereinigt.

1) 13. Mitteilung über phosphororganische Peptidknüpfungsreagenzien; 12. Mitteil.: siehe Lit.⁴⁾.

2) R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **112**, 1057 (1979).

3) R. Appel und L. Willms, Chem. Ber. **112**, 1064 (1979).

4) R. Appel und E. Hiestler, Chem. Ber. **114**, 2649 (1981).

5) R. Appel und U. Gläsel, Chem. Ber. **113**, 3511 (1980).

6) B. Castro, I. R. Dormoy, G. Evin und C. Selve, Tetrahedron Lett. **1975**, 1219; Synthesis **11**, 751 (1976).

7) W. König und R. Geiger, Chem. Ber. **103**, 788 (1970).

8) M. Bodanszky, M. A. Ondetti, C. A. Birkhimer und P. L. Thomas, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4452 (1964).

9) M. Matuso, Y. Kawazoe, M. Sato, M. Ohnishi und T. Tatsumo, Chem. Pharm. Bull. **18**, 1788 (1970).

10) E. Wunsch, G. Wendelberger und A. Högel, Chem. Ber. **104**, 2430 (1971).

- 11) *F. Weygand* und *W. Steglich*, *Chem. Ber.* **93**, 2983 (1960).
- 12) *E. L. Smith*, *D. H. Spackmann* und *W. J. Polglase*, *J. Biol. Chem.* **199**, 801 (1952).
- 13) *R. W. Hanson* und *H. N. Rydn*, *J. Chem. Soc.* **1964**, 836.
- 14) *J. K. Chang*, *H. Sievertson*, *B. Curri* und *K. Falkers*, *J. Med. Chem.* **14**, 484 (1971).
- 15) *E. Sandrin* und *R. M. Boissonnas*, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1637 (1963).
- 16) *K. Inaue*, *K. Namba* und *H. Otsuka*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44**, 1689 (1971).
- 17) *G. W. Kenner*, *J. H. Mendive* und *R. C. Speppard*, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 761.
- 18) *E. L. Smith* und *W. J. Polglase*, *J. Biol. Chem.* **180**, 1209 (1949).
- 19) *G. Losse*, *H. J. Hebel* und *C. Köster*, *J. Prakt. Chem.* **8**, 339 (1959).

[316/82]