

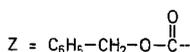
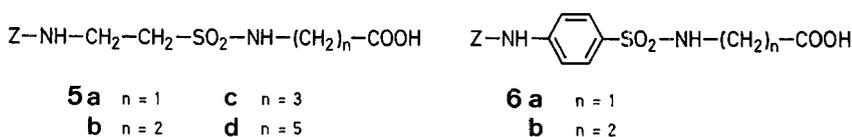
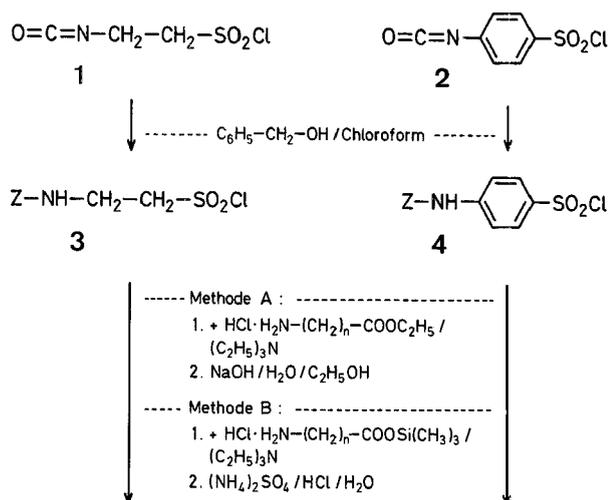
## Synthese von Peptiden des Taurins und der Sulfanilsäure

Hans R. KRICHENDORF, Elmar LEPPERT

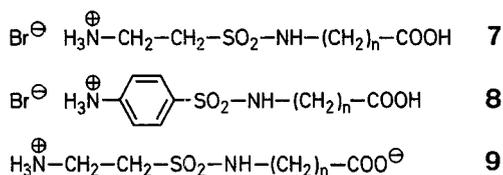
Institut für makromolekulare Chemie der Universität Freiburg  
i. Br., D-78 Freiburg, Stefan-Meier-Straße 31

Die Synthese von Derivaten der Aminosulfonsäuren leidet unter zwei Problemen. Erstens macht die Einführung der für Aminosäuren gebräuchlichen Schutzgruppen sowie die Isolierung *N*-geschützter Aminosulfonsäuren Schwierigkeiten. Zweitens ist die Aktivierung der Sulfonsäure-Gruppe nur in Form des Säurechlorids möglich und diese Aktivierung muß mit Phosphorpentachlorid in der Wärme durchgeführt werden<sup>1,2,3</sup>, eine Prozedur, welche die meisten Schutzgruppen nicht unbeschadet überstehen.

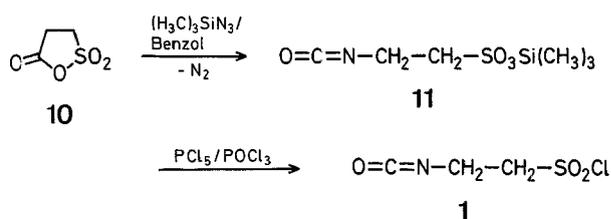
Wir fanden nun einen Syntheseweg für die von Taurin bzw. Sulfanilsäure abgeleiteten Sulfonylchloride **3** und **4** und damit auch einen bequemen Zugang zu Peptiden (**5**, **6**) und anderen Derivaten des Taurins und der Sulfanilsäure. Als Ausgangsverbindungen wählten wir die Isocyanate **1** bzw. **2**, deren Isocyanato-Gruppe elektrophiler ist als die Sulfonylchlorid-Gruppierung; an diese Verbindungen läßt sich Benzylalkohol unter quantitativer Bildung von **3** bzw. **4** addieren (vgl. Lit.<sup>7</sup>). Die Produkte **3** und **4** lassen sich kristallin isolieren, doch liefert im Fall des schlecht kristallisierenden Säurechlorids **3** die direkte Weiterverarbeitung des flüssigen Rohproduktes bessere Gesamtausbeuten an Peptiden. So wurden durch Umsetzung mit Aminosäure-alkylestern (Methode A) oder Aminosäure-trimethylsilylestern (Methode B) nach Hydrolyse der Ester-Gruppe die *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-peptide **5a-d** und **6a, b** erhalten.



Die Benzoyloxycarbonyl-Gruppe (Z) kann, wie bei Peptiden üblich, mit Bromwasserstoff/Eisessig abgespalten werden. Auf diese Weise wurden die Peptid-hydrobromide **7d** und **8b** sowie die Peptide **9b**, **c**, **d** isoliert.



Das als Ausgangsverbindung benötigte 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-chlorid (**1**) läßt sich aus 3-Sulfopropansäure-anhydrid<sup>5</sup> (**10**) gewinnen, indem man zunächst mittels Trimethylsilyl-azid den 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-trimethylsilylester (**11**) herstellt und diesen dann mit Phosphor(V)-chlorid umsetzt<sup>3</sup> (vgl. Lit.<sup>6</sup>).



Die andere Ausgangsverbindung, 4-Isocyanatobenzolsulfonsäure-chlorid (**2**), erhält man durch Reaktion von Sulfanilsäure mit Phosgen<sup>4</sup>.

#### 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-trimethylsilylester (**11**):

3-Sulfopropansäure-anhydrid (**3**; 158.7 g, 1.8 mol) und Trimethylsilyl-azid (230.5 g, 2 mol) werden in trockenem Benzol (1.1 l) bis zur beginnenden Gasentwicklung erwärmt und die exotherm verlaufende Reaktion durch gelegentliches Kühlen mit kaltem Wasser

unter Kontrolle gehalten. Nach dem Abklingen der Reaktion wird die Lösung noch 30 min zum Sieden erhitzt, danach im Vakuum eingedampft und das hydrolyse-empfindliche Produkt durch Destillation isoliert; Ausbeute: 178.5 g (80%); Kp.: 108–110°/0.01 torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4510.

$$\begin{array}{ccc} \text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SSi} & \text{ber.} & \text{C } 32.27 \quad \text{H } 5.87 \quad \text{N } 6.27 \\ (223.3) & \text{gef.} & 32.16 \quad 5.74 \quad 6.59 \end{array}$$

#### 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-chlorid (**1**):

2-Isocyanatoäthansulfonsäure-trimethylsilylester (**11**; 223.3 g, 1.0 mol) wird mit Phosphorylchlorid (100 ml) gemischt und unter Eiskühlung Phosphorpentachlorid (208.3 g, 1.0 mol) in mehreren Portionen zugegeben. Das Phosphorpentachlorid löst sich beim Rühren unter exothermer Reaktion. Wenn der größte Teil gelöst ist, wird das Gemisch 20 min zum Sieden erhitzt, danach im Vakuum eingedampft und das Produkt durch Destillation im Vakuum isoliert; Ausbeute: 110.5 g (65%); Kp.: 98–100°/0.1 torr; n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4948.

$$\begin{array}{ccc} \text{C}_3\text{H}_4\text{ClNO}_3\text{S} & \text{ber.} & \text{C } 21.26 \quad \text{H } 2.38 \quad \text{N } 8.26 \\ (169.6) & \text{gef.} & 20.85 \quad 2.36 \quad 8.53 \end{array}$$

<sup>1</sup>H-N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.0 ppm (s, 4H).

**Tabelle 1.** N-Benzoyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-peptide (**5**, **6**) aus N-Benzoyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-chloriden (**3**, **4**)

Produkt	Methode	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	F <sup>a</sup>	Bruttoformel	Elementaranalyse
<b>5a</b>	A	35 <sup>b</sup>	123–125°	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (316.3)	ber. C 45.56 H 5.09 N 8.85
					gef. 44.92 5.05 8.91
<b>5b</b>	B	83 <sup>b</sup>	140–142°	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (330.4)	ber. C 47.26 H 5.49 N 8.48
					gef. 46.95 5.30 8.35
<b>5c</b>	B	78 <sup>b</sup>	106–108°	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (344.4)	ber. C 48.83 H 5.85 N 8.16
					gef. 48.79 6.59 7.89
<b>5d</b>	B	81 <sup>b</sup>	102–104°	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (372.5)	ber. C 51.60 H 6.50 N 7.52
					gef. 51.01 6.94
<b>6a</b>	A	74 <sup>c</sup>	151–153°	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (364.4)	ber. C 52.74 H 4.43 N 7.69
					gef. 52.73 4.60 7.83
Äthylester von <b>6a</b>	A	95 <sup>c</sup>	84–86°	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (392.4)	ber. C 55.09 H 5.14 N 7.14
					gef. 54.99 5.76 6.89
<b>6b</b>	B	85 <sup>c</sup>	187–189°	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S (378.4)	ber. C 53.96 H 4.79 N 7.40
					gef. 54.08 4.77 7.50

<sup>a</sup> Nach Umkristallisieren.

<sup>b</sup> Bezogen auf 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-chlorid (**1**).

<sup>c</sup> Bezogen auf 4-Benzoyloxycarbonylaminobenzolsulfonsäure-chlorid (**4**).

**Tabelle 2.** Peptide (9) und Peptid-hydrobromide (7, 8) des Taurins und der Sulfanilsäure aus *N*-Benzyloxycarbonyl-peptiden (5, 6) mittels Bromwasserstoff/Eisessig

Produkt	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	F	<sup>1</sup> H-N.M.R. (CF <sub>3</sub> COOH) <sup>b</sup> δ [ppm]	Bruttoformel	Elementaranalyse			
<b>8b</b>	86	184–186°		C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (325.2)	ber. C 33.24	H 4.03	N 8.61	
					gef. 33.00	4.17	8.68	
<b>7d</b>	90	128–130°		C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (319.2)	ber. C 30.10	H 6.00	N 8.78	
					gef. 30.01	5.84	8.91	
<b>9b</b>	67	—	2.91 (m, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.93 (m, 2H)	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (196.2)	ber. C 30.60	H 6.16	N 14.28	
					gef. 30.69	6.24	14.10	
<b>9c</b>	61	—	2.09 (m, 2H); 2.68 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.78 (m, 2H); 3.93 (m, 2H)	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (210.2)	ber. C 34.27	H 6.71	N 13.32	
					gef. 34.11	6.58	13.13	
<b>9d</b>	74	—	1.53 (m, 2H); 1.79 (m, 4H); 2.60 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz); 3.35 (t, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz); 3.79 (m, 2H); 3.93 (m, 2H)	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (238.3)	ber. C 40.32	H 7.61	N 11.76	
					gef. 39.98	7.52	11.47	

<sup>a</sup> Bezogen auf 5 bzw. 6.<sup>b</sup> Gemessen mit Varian HR-220. TMS als interner Standard.**4-Benzyloxycarbonylaminobenzolsulfonsäure-chlorid (4, *N*-Benzyloxycarbonylsulfanilsäure-chlorid):**

4-Isocyanatobenzolsulfonsäure-chlorid (2; 217.6 g, 1.0 mol) wird in trockenem Chloroform (250 ml) mit Benzylalkohol (108.2 g, 1.0 mol) gemischt und die Innentemperatur des exotherm reagierenden Gemisches durch Kühlen mit Eiswasser bei 15–30° gehalten. Die Reaktionslösung wird schließlich ~ 2 d bei Raumtemperatur belassen, bis im I.R.-Spektrum keine Isocyanat-Bande (2270–2280 cm<sup>-1</sup>) mehr zu sehen ist. Dann wird das Produkt durch Kühlen und Zutropfenlassen von Petroläther zur Kristallisation gebracht; Ausbeute: 268 g (82%); F: 112–114°.

C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> S	ber. C 51.62	H 3.71	N 4.30
(325.8)	gef. 51.78	3.99	4.28

**2-Benzoyloxycarbonylaminoäthansulfonsäure-chlorid (3, *N*-Benzyloxycarbonyltauryl-chlorid):**

Die Addition von Benzylalkohol (108.2 g, 1.0 mol) an 2-Isocyanatoäthansulfonsäure-chlorid (1; 169.6 g, 1.0 mol) erfolgt wie im vorstehenden Beispiel beschrieben. Anschließend wird die Chloroform-Lösung mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt und ~ 2 d bei –15 bis –20° gelagert, wobei das Produkt langsam auskristallisiert; Ausbeute: 166 g (66%); F: 36–38°.

C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> S	ber. C 43.25	H 4.36	N 5.04
(277.7)	gef. 43.05	4.59	5.20

Für die Peptid-Synthese wurde das in Chloroform gelöste Rohprodukt direkt weiterverwendet.

***N*-Benzyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-peptide (5, 6); allgemeine Herstellungsvorschriften:**

**Methode A;** mit Aminosäure-alkylester-hydrochloriden: Ein *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-chlorid (0.2 mol) und ein Aminosäure-alkylester-hydrochlorid (0.2 mol) werden in siedendem Dichloromethan (250 ml) gelöst oder suspendiert. Hierzu läßt man unter Rühren Triäthylamin (40.5 g, 0.4 mol) tropfen (exotherme Reaktion). Das Gemisch wird 4 h gekocht, dann mit 1 *N* Salzsäure, 5%iger Kaliumcarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt und der *N*-Benzyloxycarbonyl-peptid-ester durch Zutropfen von Petroläther unter Kühlung zur Kristallisation gebracht oder direkt weiterverarbeitet. Zur Weiterverarbeitung wird das Produkt in Äthanol (200 ml) gelöst, 2 *N* Natronlauge (120 ml) zugegeben und die Lösung im Vakuum zu einem Sirup eingengt. Anschließend wird mit 2 *N* Salzsäure auf pH 1 angesäuert, etwas Ammoniumsulfat in der sauren Lösung aufgelöst und das Produkt mit Tetrahydrofuran (2 × 200 ml) extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrockneten, vereinigten Extrakte werden eingengt und das *Z*-Dipeptid durch Zutropfenlassen von Tetrachloromethan zur Kristallisation gebracht.

Die schlechte Ausbeute an **5a** ist weniger auf eine unvollständige Reaktion als auf die gute Wasserlöslichkeit dieses Produktes zurückzuführen.

**Methode B;** mit Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloriden: Eine Aminocarbonsäure (0.3 mol) wird durch Kochen mit Chlorotrimethylsilan (32.6 g, 0.3 mol) im Gemisch Chloroform/Acetonitril (5:1) in das Trimethylsilylester-hydrochlorid übergeführt<sup>8,9</sup>. Dann gibt man *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosulfonsäure-chlorid (3, 4; 0.25 mol) zu, läßt Triäthylamin (55.7 g, 0.55 mol) zutropfen und erhitzt das Gemisch 4 h zum Sieden. Anschließend wird mit salzsaurer, halbkonzentrierter Ammoniumsulfat-Lösung (200 ml) ausgeschüttelt und diese wäßrige Phase mit Tetrahydrofuran (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei das Produkt meist zu kristallisieren beginnt. Da das Rohprodukt noch geringe Mengen Triäthylamin-hydrochlorid enthält, wird es in heißem Äthylacetat/Tetrahydrofuran (2:1) gelöst, filtriert und mittels Petroläther und Eiskühlung wieder abgeschieden.

Wir danken der BASF AG, Ludwigshafen, sowie der DEGUSSA AG, Hanau, für die Bereitstellung von Chemikalien.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. S. Petersen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 17. September 1975

<sup>1</sup> H. W. Spears, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **26**, 1498 (1961). Beim Nacharbeiten der hier beschriebenen Synthese von *N*-Phthaloyl-taurylchlorid erhielten wir aufgrund unvollständiger Phthaloylierung nie ein sauberes Produkt.

<sup>2</sup> M. Quaedflieg sowie F. Muth, in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., herausgegeben von E. Müller, Band IX, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961, S. 390, 563, 568.

<sup>3</sup> Mit Thionylchlorid oder Phosphorylchlorid ließ sich auch unter Pyridin-Katalyse keine vollständige Umsetzung des Silylesters **11** erreichen.

<sup>4</sup> L. M. Alberino, H. Ulrich, A. A. R. Sayigh, *J. Polym. Sci. [A]* **5**, 3212 (1967).

<sup>5</sup> M. S. Karasch, T. H. Chao, H. C. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 2393 (1940).

<sup>6</sup> H. R. Kricheldorf, *Chem. Ber.* **105**, 3958 (1972).

<sup>7</sup> H. Ulrich, F. A. Stuber, B. Tucker, A. A. R. Sayigh, *J. Org. Chem.* **40**, 802 (1975).