

Einfache, schonende Synthese von Aminosäuremethyl- und benzylestern

Simple and Mild Synthesis
of Methyl- and Benzylesters of Amino Acids

U. WEBER

Physiologisch-chemisches Institut,
Universität Tübingen

Herrn Prof. Dr. H. ZAHN zum 60. Geburtstag gewidmet

(Z. Naturforsch. **31b**, 1157–1158 [1976]; eingegangen am 10. Mai 1976)

Amino Acid Benzyl-(methyl-)esters, Synthesis

Methyl- and benzylesters of acid labile amino acids are obtained as their hydrochlorides or BF_3 -complexes by reaction of the N-protected amino acid with benzylalcohol (methanol), DCC, HOBT and pyridine and subsequent cleavage of the N-protection group by HCl in acetic acid or bortrifluoride etherate in acetic acid.

Zur Synthese eines carboxylfreien Modellpeptids aus dem aktiven Zentrum des basischen Trypsin-inhibitors aus Rinderorganen (Kunitz-Inhibitor) der Sequenz Cys-Lys-Ala-Gly-Gly-Cys¹ benötigten



wir Cys(Trt)-OBzl. Die üblichen Veresterungsverfahren^{2,3} mit Benzylalkohol/HCl, Benzylalkohol/

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. U. WEBER, Physiologisch-chemisches Institut der Universität, Hoppe-Seyler-Straße 1, D-7400 Tübingen.

Benzolsulfonsäure usw. waren begleitet von einer mehr oder weniger starken Abspaltung des Tritylrestes.

Wir versuchten daher, das N-geschützte Boc-Cys(Trt) mit Benzylalkohol und DCC zu verestern. Dies gelang allerdings erst, als wir dem Reaktionsansatz HOBT und Pyridin zusetzten.

Boc-Cys(Trt) ließ sich mit Benzylalkohol und DCC unter Zusatz katalytischer Mengen von HOBT und Pyridin praktisch quantitativ zu Boc-Cys(Trt)-OBzl verestern. Ohne Zusatz von HOBT und Pyridin verlief die Umsetzung nur unvollständig. Zugabe von HOBT alleine lieferte ebenfalls nur unvollständige Veresterung, während Pyridin alleine auch schon annähernd quantitative Umsetzung bewirkte. Die besten Ergebnisse erhielten wir bei Zugabe von HOBT und Pyridin.

Boc-Cys(Trt)-OBzl ließ sich mit Bortrifluorid-ätherat in Eisessig^{4,5} praktisch quantitativ in Cys(Trt)-OBzl · BF_3 überführen, wobei nur Spuren des Trityl-Restes mitabgespalten wurden.

Auf dieselbe Weise lassen sich auch andere säurelabile Aminosäuren bzw. Aminosäurederivate, etwa Trp, Tyr(Bzl) und Cys(S-C₃H₇) in den Benzylester überführen. Die Methode ist auch auf die Synthese von Methylestern säurelabiler Aminosäuren bzw. Aminosäurederivate anwendbar. Zur Synthese von Methylestern, die keinen Schwefel enthalten, lassen sich auch hydrogenolytisch abspaltbare N-Schutzgruppen (Z-Rest) verwenden.

Abkürzungen: Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl, Bzl = Benzyl, OBzl = Benzylester, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMF = Dimethylformamid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, S-C₃H₇ = S-Isopropylthio, Trt = Trityl, Z = Benzyloxycarbonyl.

Tabelle. Schmelzpunkte, Ausbeuten, Drehwerte und Analysen der synthetisierten Verbindungen.

	Ausbeute [%]	Schmp. ^a [°C]	$(\alpha)_{578}^{22}$ [°] (c = 1, MeOH)	Summenformel und (Molekulargewicht)	C	H	N	S
Boc-Trp-OBzl	92	136–137 (EE/PÄ)	— 9	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ (394,48)	Ber. 70,03	6,64	7,10	
					Gef. 70,1	6,5	7,0	
Trp-OBzl · HCl ⁷	85	218–220 (H ₂ O)	4,5	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl (330,82)	Ber. 65,35	5,79	8,47	
					Gef. 65,1	5,6	8,3	
Pro-OBzl · HCl ⁸	92	145–148 (MeOH/Ä)	— 45	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ · HCl (241,73)	Ber. 59,63	6,67	5,80	
					Gef. 59,5	6,7	5,6	
Lys(Z)-OBzl · HCl	86	132–134 (MeOH/Ä)	— 2	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ · HCl (406,92)	Ber. 61,99	6,69	6,88	
					Gef. 62,0	6,6	6,7	
Tyr(Bzl)-OBzl · HCl	88	205–207 (MeOH)	— 17	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ · HCl (397,91)	Ber. 69,43	6,08	3,52	
					Gef. 69,5	6,0	3,4	
Cys(Trt)-OBzl · BF ₃	80	115–117 (MeOH/Ä)	— 75	C ₂₉ H ₂₇ NO ₂ S · BF ₃ (521,43)	Ber. 66,80	5,22	2,69	6,15
					Gef. 66,6	5,1	2,4	6,1
Cys(S-C ₃ H ₇)-OBzl · HCl	90	138–140 (MeOH/Ä)	— 45	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ S ₂ · HCl (321,90)	Ber. 48,51	6,26	4,35	19,92
					Gef. 48,3	6,1	4,2	19,5
Cys(S-C ₃ H ₇)-OMe · HCl	90	128–130 (MeOH/Ä)	— 55	C ₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂ · HCl (245,80)	Ber. 34,21	6,56	5,70	26,09
					Gef. 34,2	6,6	5,5	25,8

^a Abkürzungen: Ä = Äther, EE = Essigsäureäthylester, MeOH = Methanol, PÄ = Petroläther.

Allgemeine Synthesevorschrift

20 mMol Boc-Aminosäure⁶ wurden in 10 ml Benzylalkohol (Methanol) evtl. unter Zugabe von Methylenchlorid oder DMF klar gelöst. Die klare Lösung wurde mit 1 ml Pyridin und einer Lösung von 0,68 g (5 mMol) HOBt in 5 ml DMF versetzt, auf 0 °C gekühlt und dann 10 ml 2 N DCC-Lösung in Methylenchlorid zugegeben. Nach 12 h (Methylester 24–48 h) bei Zimmertemperatur wurde das Methylenchlorid i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Essigsäureäthylester versetzt und vom nicht gelösten Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wurde nacheinander mit verd. Zitronensäure-, Kochsalz-, Bikarbonat- und wieder Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand, der bei der Synthese von Benzylestern noch überschüssigen Benzylalkohol enthielt, kristallisierte im allgemeinen nicht (Ausnahme:

Boc-Trp-OBzl). Die öligen Verbindungen waren jedoch alle chromatographisch einheitlich (Laufmittel: Butanol: Eisessig: Wasser 4:1:1 und Butanol: Pyridin: Wasser: Eisessig 30:24:20:6).

Zur Abspaltung des Boc-Restes wurde der ölige Rückstand je nach Empfindlichkeit der eingesetzten Aminosäure entweder mit Bortrifluoridätherat in Eisessig^{4,5} oder mit HCl in Eisessig behandelt. Nach Abdestillieren des Eisessigs wurde das Hydrochlorid bzw. der Bortrifluorid-Komplex aus den in der Tabelle angegebenen Lösungsmitteln kristallisiert. Die Gesamtausbeuten lagen zwischen 80 und 92%. Der Ansatz läßt sich ohne Schwierigkeiten vervielfachen (100–500 mMol).

Wir danken Frau Dr. A. M. FRETZDORFF für die Durchführung der Analysen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

¹ U. WEBER und H. SCHMID, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **356**, 1505 [1975].

² E. SCHRÖDER und K. LÜBKE, *The Peptides* Vol. I, S. 59–63, Academic Press, New York und London 1965.

³ HOUBEN-WEYL-MÜLLER Band 15, Teil 1, *Synthese von Peptiden* (Hrsg. E. WÜNSCH), S. 348–357, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

⁴ J. MEIENHOFER, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 3771 [1970].

⁵ R. G. HISKEY, L. M. BEACHAM, K. G. MATL, J. N. SMITH, E. B. WILLIAMS, A. M. THOMAS und E. T. WOLTERS, J. Org. Chem. **36**, 488 [1971].

⁶ E. SCHNABEL, Liebigs Ann. Chem. **702**, 188 [1967].

⁷ M. WILCHEK und A. PATCHORNIK, J. Org. Chem. **28**, 1874 [1963].

⁸ J. RAMACHANDRAN und C. H. LI, J. Org. Chem. **28**, 173 [1963].