

CCA-1575

YU ISSN 0011-1643

UDC 547.583.5

Note

Reaktionen mit *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren.III¹. Synthese von Aminosäure-estern

J. Matijević-Sosa, B. Zorc und I. Butula

Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, 41000 Zagreb,
Kroatien, Jugoslawien

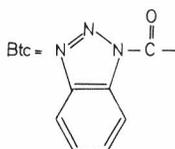
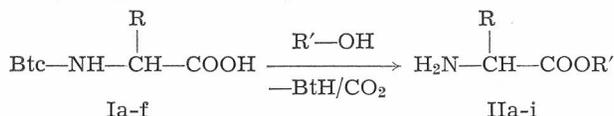
Eingegangen am 26. September 1984

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-aminosäuren (**Ia-f**) reagieren mit Alkoholen unter Abspaltung von Benzotriazol und Kohlendioxid zu den entsprechenden Aminosäure-Estern. (**IIa-i**).

Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur und wird durch Zugabe von Triethylamin beschleunigt.

Die Umsetzung von *N*-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-(Btc)-aminosäuren² mit Aminoverbindungen führte nicht wie erwartet^{3,4} zu Hydantoinensäuren, sondern, unter Abspaltung von Benzotriazol und Kohlendioxid zu Amiden der Aminosäuren bzw. Dipeptiden. Nach dieser Reaktion, deren Mechanismus noch nicht geklärt ist, wurden auch durch Umsetzung mit Aminosäuren die terminal freien Di- und Tripeptide hergestellt.¹

Es zeigte sich jetzt, dass die *N*-Btc-Aminosäuren in analogen Reaktionen auch mit Alkoholen unter Bildung von Aminosäure-estern reagieren:



BtH = benzotriazol

Die Reaktion wird durch Zugabe von Triethylamin (TEA) beschleunigt und verläuft bei Raumtemperatur mit primären Alkoholen, wie die Dünnschichtchromatographie zeigt, fast quantitativ (die sekundären Alkohole reagieren wesentlich langsamer und unvollkommen, die tertiären überhaupt nicht). Trotzdem sind zum Teil, der Isolationschwierigkeiten wegen, die Aus-

TABELLE

Aminosäureester (IIa-i) hergestellt durch Umsetzung von N-Btc-aminosäuren mit Methanol bzw. Benzylalkohol bei Raumtemperatur in Ggw. von Triethylamin

Umgesetzte N-Btc-Aminosäure (Ia-f)	Alkohol (R'-OH)	Allgemeine Vorschrift	Reaktionszeit/h	Produkt (IIa-i)	Ausbeute/%	Schmp./°C	
						Gef.	Lit.
Btc-L-Phe-OH (Ia)	Methanol	A	4	H-L-Phe-OMe · HCl (IIa)	78	156—158	159—160 ⁶
Btc-L-Tyr-OH (Ib)	"	A	2	H-L-Tyr-OMe (IIb)	87	132—134	135—136 ⁷
Btc-L-Glu-OH (Ic)	"	A	24	H-L-Glu- α -OMe (IIc)	93	140—142	149—150 ⁸
Btc-L-Phe-OH (Ia)	Benzylalkohol	B	24	H-L-Phe-OBz · HCl (IIc)	78	202—204	203 ⁹
Btc-L-Tyr-OH (Ib)	"	B	24	H-L-Tyr-OBz · HCl (IIe)	77	187—190	189—191 ¹⁰
Btc-D,L-Phe-OH (Id)	"	B	24	H-D,L-Phe-OBz · HCl (IIe)	75	180—183	187—188 ¹¹
Btc-L-Leu-OH (Ie)	"	B	48	H-L-Leu-OBz · HCl (IIg)	65	124—126	128 ⁹
Btc-L-Glu-OH (Ic)	"	B	24	H-L-Glu- α -OBz (IIh)	67	141—143	147—148 ¹²
Btc-L-Asp-OH (If)	"	B	22	H-L-Asp- α -OBz (IIi)	52	169—171	173—174 ¹³

beuten mässig (siehe Tabelle). Wie der Vergleich der optischen Drehwerte von hergestellten Estern **II** mit den Literaturwerten zeigt, verläuft die Reaktion ohne merkliche Recemisierung.

Obwohl die Aminosäure-estern in Princip einfacher synthetisiert werden können⁵, kann die hier beschriebene Herstellungsmethode in einigen Fällen (z. B. bei der Gewinnung von α -monoester der Glutamin- und Asparaginsäure) vorteilhaft verwendet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren (KBr) wurden mit einem Perkin-Elmer Gerät 457, die optischen Drehwerte mit dem photoelektrischen Polarimeter OPTON bestimmt. Die DC erfolgte auf Fertigplatten Kieselgel 60-F 254 der Fa. Merck in Chloroform/Methanol 10:1 oder in Butanol/Essigsäure/Wasser 4:1:1. Das Anfarben erfolgte durch Ninhydrin oder in der Jodkammer. Für die Säulenchromatographie diente Kieselgel (0,2—0,5 mm) der Fa. Merck.

Die verwendeten N-Btc-Aminosäuren **Ia-e** wurden nach Vorschrift² und If analog dieser Vorschrift hergestellt. Die Lösungsmittel waren wasserfrei.

N-(1-Benzotriazolylcarbonyl)-L-asparaginsäure (**If**)

Eine Lösung von 0,27 g (1,5 mmol) 1-Benzotriazolylcarbonylchlorid¹⁶ in 20 ml Dioxan wird unter Rühren zu einer Suspension von 0,40 g (3,0 mmol) L-Asparaginsäure gegeben und die Mischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Asparaginsäurehydrochlorid wird abgenutscht, das Filtrat i. V. eingedampft und 2 mal mit Benzol nachgedampft. Der halb feste Rückstand (0,39 g, 93%) der sich schwer kristallisieren lässt wird ohne weitere Reinigung zur Synthese verwendet. Eine Probe zeigt nach Aufschlännen in Benzol einen Schmp. von 96—98°. IR: $\nu_{\max} = 3700\text{—}2110, 1760\text{—}1700, 1510, 750\text{ cm}^{-1}$.

Herstellung von Methylestern **IIa-c**

Allgemeine Vorschrift A: N-Btc-aminosäure (**Ia-c**) (cca 1,5 mmol) wird in 20 ml Methanol gelöst, mit 1 ml Triäthylamin versetzt und so lange bei Raumtemperatur zu reagieren gelassen bis im DC die Ausgangsubstanz nicht mehr festzustellen ist. Nach Abdampfen im Vakuum wird in einzelnen wie folgt aufgearbeitet:

L-Phenylalanin-methylester Hydrochlorid (**IIa**)

Der ölige Rückstand wird in 15 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zwecks Entfernung des Benzotriazols 3 mal mit 10 ml eiskalter 1%ige Natronlauge extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird in Ether gelöst, von kleiner Menge entstandenen Diketopiperazin abfiltriert, und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid **IIa** übergeführt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 3,5^\circ$ (c 1,6; H_2O) Lit.⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4,5^\circ$ (c 4,0; H_2O)
IR: $\nu_{\max} = 3300\text{—}2500, 1750, 1585, 1245, 745, 705\text{ cm}^{-1}$.

L-Tyrosin-methylester (**IIb**)

Der Rückstand wird auf einer Säule mittels Chloroform/Methanol (9,5:0,5) chromatographiert. Zuerst wird Benzotriazol eluiert und dann ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) der Ester **IIb**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 23,7^\circ$ (c 1,13; MeOH). Lit.⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 25,7^\circ$ (c 4,96; MeOH).
IR: $\nu_{\max} = 3700\text{—}2200, 1740, 1595, 1510, 1240, 840\text{ cm}^{-1}$.

L-Glutaminsäure- α -methylester (IIc)

Der Rückstand wird wie oben chromatografiert. Mit Chloroform/Methanol (8 : 2) wird zuerst das Benzotriazol und dann mit reinem Methanol der Ester IIc eluiert. $[\alpha]_D^{20} + 26,3^\circ$ (c 1,02 MeOH). Lit.⁸ $[\alpha]_D^{25} + 29,7^\circ$ (c 1,02; MeOH).

IR: $\nu_{\max} = 3750\text{--}2750, 1740, 1700\text{--}1540, 1410\text{ cm}^{-1}$.

Herstellung von Benzylestern (II*d-i*)-Allgemeine Vorschrift B

N-Btc-aminosäure (ca 1,5 mmol) wird in 20 ml Aceton, 5 ml Benzylalkohol und 1 ml Triethylamin gelöst und die Lösung bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Beendigung der Reaktion werden Aceton und Triethylamin in Vakuum entfernt und der Rückstand wie in einzeln beschrieben aufgearbeitet:

L-Phenylalanin-benzylester Hydrochlorid (II*d*)

Der Rückstand wird in Ether gelöst und in die Lösung wird Chlorwasserstoff eingeleitet. Die ausgefallenen Hydrochloride (II*d* und BTH · HCl) werden abgenußt im Ethylacetat suspendiert und mit eiskalter 1%ige Natronlange extrahiert. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, abgedampft, der Rückstand im Ether gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff das II*d* ausgefällt.

$[\alpha]_D^{20} - 22^\circ$ (c 1,0; 0,1 M HCl). Lit.⁹ $[\alpha]_D^{25} - 22,5^\circ$ (c 1,01; 0,1 M HCl).

IR: $\nu_{\max} = 3250\text{--}2000, 1735, 1600, 1480, 1225, 735, 695\text{ cm}^{-1}$.

L-Tyrosin-benzylester Hydrochlorid (II*e*)

Aus dem verbliebenen Öl werden zuerst die Hydrochloride von Benzylalkohol wie oben getrennt und dann durch Kristallisation aus Ethanol/Ether das Ester Hydrochlorid II*e* gewonnen (BTH · HCl bleibt in der Mutterlauge).

$[\alpha]_D^{20} - 23,7^\circ$ (c 0,78; 0,1 M HCl). Lit.⁹ $[\alpha]_D^{25} - 23,3^\circ$ (c 0,97; 0,1 M HCl).

IR: $\nu_{\max} = 3500\text{--}2200, 1740, 1600, 1500, 1240, 840, 755, 705\text{ cm}^{-1}$.

D,L-Phenylglycin-benzylester Hydrochlorid (II*f*)

Es wird wie unter II*e* aufgearbeitet.

IR: $\nu_{\max} = 3200\text{--}2300, 1745, 1590, 1510, 1235, 755, 705\text{ cm}^{-1}$.

L-Leucin-benzylester Hydrochlorid (II*g*)

Der Rückstand wird in Ether gelöst und das Benzotriazol Hydrochlorid durch Einleiten von Chlorwasserstoff ausgefällt (Leucin-benzylester Hydrochlorid ist in Ether und meistens org. Lsgm, gut löslich). Nach Abfiltrieren wird das Ether entfernt und das II*g* durch Chromatographieren von Benzylalkohol getrennt: mit Chloroform wird zuerst Benzylalkohol und dann mit CHCl₃/MeOH (9 : 1) das Ester Hydrochlorid eluiert. II*g* lässt sich am besten aus Cyclohexan umkristallisieren.

$[\alpha]_D^{20} - 6,4^\circ$ (c 1,9; 0,1 M HCl). Lit.⁹ $[\alpha]_D^{25} - 6,6^\circ$ (c 2,06; 0,1 M HCl).

IR: $\nu_{\max} = 3300\text{--}2400, 1760, 1590, 1520, 1225, 755, 705\text{ cm}^{-1}$.

L-Glutaminsäure- α -benzylester (II*h*)

Der Rückstand wird auf einer Säule chromatographiert. Mit Aceton wird Benzylalkohol und Benzotriazol und dann mit Aceton/Methanol (8 : 2) der Ester II*h* eluiert. Das Produkt wird aus wässrigen Ethanol umkristallisiert.

$[\alpha]_D^{20} + 10,0^\circ$ (c 1,0; 0,1 M HCl). Lit.¹⁴ $[\alpha]_D^{20} + 12,0^\circ$ (c 2,7; 0,1 M HCl).

IR: $\nu_{\max} = 3300\text{--}2000, 1755, 1620\text{--}1500, 1395, 1225, 740, 690\text{ cm}^{-1}$.

L-Asparaginsäure- α -benzylester (III)

Durch Chromatographie wie oben werden Benzylalkohol, Benzotriazol und Ester III getrennt. Das Produkt wird aus Wasser kristallisiert.

$[\alpha]_D^{20} - 13.9^\circ$ (c 0,8; 1 M HCl). Lit.¹⁵ $[\alpha]_D^{18} - 15.4^\circ$ (c 5; 1 M HCl).

IR: $\nu_{\max} = 3300-2000, 1750, 1630-1500, 1405, 1220, 755, 705 \text{ cm}^{-1}$.

LITERATUR

1. I. Butula, B. Zorc und M. Ljubić, *Synthesis* **1983** 327.
2. I. Butula, B. Zorc und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **54** (1981) 435.
3. B. Zorc und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **54** (1981) 441.
4. I. Butula, V. Vela und B. Ivezić, *Croat. Chem. Acta* **51** (1978) 339.
5. K.-H. Dreimer in Houben Weyl, *Methoden der organischen Chemie* (Herausgeber, Eugen Müller), Band **XV/1**, s. 314—404, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.
6. A. W. Schrecker und Y. L. Hartwell, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 3827.
7. E. Fischer und W. Schrauth, *Ann. Chem.* **354** (1907) 34.
8. E. Klieger, und H. Gibian, *Ann. Chem.* **655** (1962) 195.
9. B. F. Erlanger und R. M. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 5781.
10. Si Oh Li und R. E. Eakin, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 1866.
11. G. Losse, R. Wagner, P. Neuland und J. Rateitschak, *Chem. Ber.* **91** (1958) 2410.
13. P. Cordopatis und D. Theodoropoulos, *Experientia* **31** 1255.
13. P. Cordopatis und D. Theodoropoulos, *Experientia* **31** 1255.
14. C. Coutsogeorgopoulos und L. Zervas, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1885.
15. P. M. Bryant, R. H. Moore, P. J. Pimlott und G. T. Young, *J. Chem. Soc.* 1959, 3868.
16. I. Butula, M. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **49** (1977) 837.

SAŽETAK

Reakcije s N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiselinama. III. Sinteza estera aminokiselina

J. Matijević-Sosa, B. Zorc i I. Butula

N-(1-benzotriazolilkarbonil)-aminokiseline, **I**, reagiraju s alkoholima uz otcjepljenje benzotriazola i ugljik(IV)-oksida, dajući estere aminokiselina. Reakcija se odvija pri sobnoj temperaturi, a ubrzava se dodatkom trietilamina.