

Synthese von Aminosäure-alkenylestern

Kurt Geckeler und Ernst Bayer*

Lehrstuhl für Organische Chemie, Universität Tübingen,
D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

Eingegangen am 3. Dezember 1973

Synthese und Eigenschaften der Aminosäure-alkenylester 1–7 werden beschrieben. Die Darstellung der Vinylester 1–6 erfolgt durch Austausch mit Vinylacetat unter Natriumtetrachloropalladat(II)-Katalyse. Allylester werden durch Veresterung der *N*-geschützten Aminosäure mit Allylalkohol dargestellt. Die Ausbeuten liegen zwischen 60 und 90%.

Synthesis of Amino Acid Alkenyl Esters

The synthesis and the properties of the amino acid alkenyl esters 1–7 are described. The vinyl esters 1–6 are prepared by a exchange reaction with vinyl acetate by sodium tetrachloropalladate(II) catalysis. Allyl esters are prepared by esterification of the *N*-protected amino acids with allyl alcohol. The yields are between 60 and 90%.

Alkenylester von Aminosäuren sind in mehrfacher Hinsicht von Interesse. Sie können zur Synthese von Peptiden nach der Methode der aktivierten Ester verwendet werden, da durch die ungesättigte Gruppe die Carboxylfunktion aktiviert ist^{1,2}). Außerdem eignen sie sich gut zur radikalischen Copolymerisation. Dadurch wird bei der Aminosäure eine makromolekulare Carboxylschutzgruppe eingeführt. Solche Copolymere können dann als polymere Träger zur Synthese von Polypeptiden dienen³). Der Vorteil liegt hierbei darin, daß die Verknüpfung der ersten Aminosäure nicht an einem Polymer erfolgen muß und dadurch Schwierigkeiten in dieser ersten Anknüpfung bei Trägersynthesen nicht auftreten. Als Ausgangsverbindungen zur Synthese wurden *N*-geschützte Derivate der Aminosäuren eingesetzt, da zur Vermeidung von Nebenreaktionen ein Schutz der Aminogruppe erforderlich ist. Diese Schutzgruppen können nach der Reaktion mit einem geeigneten Reagens leicht wieder abgespalten werden.

Im Hinblick auf die Verwendung für Trägersynthesen von Peptiden wurden die Aminosäure-vinylester 1–6 und der Aminosäure-allylester 7 als Monomere synthetisiert. Allylester von Aminosäuren sind bisher nicht beschrieben worden und bei den Vinylestern liegt lediglich eine kurze Notiz über das Glycinderivat 3 vor¹).

Die Darstellung der *N*-geschützten Aminosäurederivate erfolgte durch Umsetzung der Aminosäuren mit *tert*-Butoxycarbonylazid⁴), Trifluoressigsäureanhydrid⁵) oder Benzyloxycarbonylchlorid⁶).

¹) F. Weygand und W. Steglich, *Angew. Chem.* 73, 757 (1961).

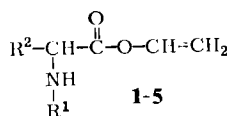
²) H.-D. Jakubke, *Z. Chem.* 6, 52 (1966).

³) K. Geckeler, Dissertation Univ. Tübingen 1973.

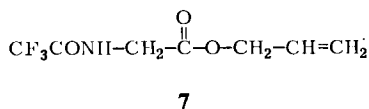
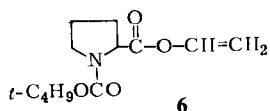
⁴) E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem.* 702, 188 (1967).

⁵) F. Weygand und E. Csendes, *Angew. Chem.* 64, 136 (1952).

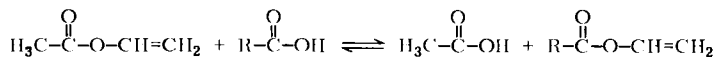
⁶) J. Ramachandran und C. H. Li, *J. Org. Chem.* 27, 4006 (1962).



	R ¹	R ²
1	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OCO	CH ₃
2	C ₆ H ₅ CH ₂ OCO	TosHN-C(NH)-NH-[CH ₂] ₃ -
3	CF ₃ CO	H
4	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OCO	C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂
5	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OCO	C ₆ H ₅ CH ₂



Zur Einführung der Vinylgruppe in die Carboxylfunktion wurde die unter schonenden Bedingungen verlaufende Vinylaustauschreaktion mit Vinylacetat⁷⁾ angewandt:



R = Aminosäure-Rest

Zur Katalyse dieser Umvinylierung wurden meist Quecksilbersalze verwendet⁸⁾. Die dabei auftretenden Nebenreaktionen, besonders die Äthylidendiesterbildung, vermindern jedoch die Ausbeuten beträchtlich. Daher wurden in jüngerer Zeit als Katalysatoren Platin- oder besonders Palladiumkomplexe eingesetzt⁹⁾. In dieser Arbeit wurde Natrium-tetrachloropalladat(II) verwendet. Die dabei erhaltenen Ausbeuten liegen zwischen 60 und 90% und sind wesentlich höher als bei der ebenfalls untersuchten Anwendung von Quecksilbersalzen.

Zur Darstellung der Allylester von Aminosäuren ist die direkte Veresterung mit Allylalkohol vorteilhafter. Als aktivierendes Veresterungsreagens hat sich hierbei 1,1'-Carbonyldiimidazol¹⁰⁾ als zweckmäßig erwiesen. Die Einführung der ungesättigten Gruppen wurde jeweils IR-spektroskopisch kontrolliert.

Alle dargestellten Alkenylester sind polymerisationsfähig. Die Copolymerisationsfähigkeit wurde durch definierte Copolymerisationsbedingungen und Untersuchung der Polymeren überprüft¹¹⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

⁷⁾ R. Adelman, J. Org. Chem. **14**, 1057 (1949).

⁸⁾ Alexander Wacker Gesellschaft für elektrochemische Industrie GmbH (Erf. W. O. Herrmann und W. Haehnel), D. B. P. 753 039 (14. Juli 1952) [C. A. **47**, 11 228 h (1953)].

⁹⁾ A. Salbe, J. Smidt, R. Jira und H. Prigge, Chem. Ber. **102**, 2939 (1969).

¹⁰⁾ H. A. Staab und A. Mannschreck, Chem. Ber. **95**, 1284 (1962).

¹¹⁾ K. Geckeler und E. Bayer, Makromol. Chem., im Druck.

Experimenteller Teil

Die Elementaranalysen wurden mit einer vollautomatischen Anlage mit selbstintegrierender Wärmeleitfähigkeitsmeßmethodik zur Simultanbestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff durchgeführt¹²⁾. Soweit nicht anders angegeben, haben alle verwendeten Aminosäuren L-Konfiguration.

*Natrium-tetrachloropalladat(II)*¹³⁾: Zu einer wäßrigen Lösung von 885 mg Palladium(II)-chlorid werden 585 mg Natriumchlorid gegeben. Durch langsames Eindampfen der Lösung erhält man den Komplex in quantitat. Ausb. als braune, hygroskopische Kristalle.

Darstellung der geschützten Aminosäuren: Die Einführung der *tert*-Butoxycarbonylgruppe zum Schutz der Aminogruppe erfolgte nach der pH-Stat-Methode von *Schnabel*⁴⁾. *tert*-Butoxycarbonylazid wurde nach *Carpino*¹⁴⁾ hergestellt.

Das Arginderivat wurde nach Literaturvorschrift⁶⁾ synthetisiert.

Die Trifluoracetylgruppe als Aminoschutzgruppe beim Glycin wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid⁵⁾ eingeführt.

Die analytischen Daten dieser geschützten Aminosäuren stimmen mit den Literaturwerten überein.

Darstellung der Vinylester von Aminosäuren (allgemeine Methode): 10 mmol der geschützten Aminosäure werden zu einer Lösung von 35 mg Natrium-tetrachloropalladat(II) in 17 ml Vinylacetat gegeben und 3 d bei 35°C gerührt. [Bei Aminosäurederivaten mit mehreren geschützten Seitengruppen ist gegebenenfalls zur Beseitigung von Löslichkeitsschwierigkeiten ein Zusatz von Essigester oder Dimethylformamid zu empfehlen.] Dann wird der Katalysator durch Schütteln mit 220 mg Aktivkohle entfernt (10 min). Nach dem Abfiltrieren der Aktivkohle werden das Vinylacetat und die gebildete Essigsäure i. Wasserstrahlvak. und anschließend i. Hochvak. abgezogen.

Tab. Physikalische Konstanten und Analysen der Verbindungen 1–6

Nr.	Verbindung	% Ausb. (Schmp.)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	N
1	<i>tert</i> -Butoxycarbonylalanin-vinylester	80 (Öl)	C ₉ H ₁₇ NO ₄ (203.2)	Ber. 53.19 Gef. 53.02	8.43 8.26	6.89 6.75
2	<i>N</i> α-Benzoyloxycarbonyl- <i>N</i> ε-tosylargininvinylester *)	58 (Öl)	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₆ S (488.5)	Ber. 56.54 Gef. 52.32	5.78 6.42	11.47 12.29
3	Trifluoracetyl-glycin-vinylester	69 (40°C)	C ₆ H ₆ F ₃ NO ₃ (197.1)	Ber. 36.56 Gef. 37.06	3.07 3.75	7.11 6.77
4	<i>O</i> -Benzyl- <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl-DL-serinvinylester	84 (Öl)	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅ (321.4)	Ber. 63.53 Gef. 63.17	7.21 7.21	4.36 4.30
5	<i>tert</i> -Butoxycarbonylphenylalanin-vinylester	90 (Öl)	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ (291.3)	Ber. 65.95 Gef. 65.48	7.27 7.13	4.81 4.84
6	<i>tert</i> -Butoxycarbonylprolin-vinylester	64 (Öl)	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ (241.3)	Ber. 59.73 Gef. 59.45	7.94 8.19	5.81 5.90

*) Geringe Reste von Dimethylformamid ließen sich hier nicht entfernen.

¹²⁾ J. T. Clerk, R. Dohner, W. Sauter und W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2369 (1963).

¹³⁾ G. Brauer, *Handbuch der präparativen anorganischen Chemie*, Bd. 2, S. 1378, Ferdinand Emke Verlag, Stuttgart 1962.

¹⁴⁾ L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 4427 (1957).

Die Umsetzung der Aminosäure mit Vinylacetat wird in derselben Weise wiederholt und nach dem Abziehen der Lösungsmittel wird der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man läßt die Lösung durch eine Säule (1.5×20 cm) mit Aluminiumoxid (neutral) laufen, wäscht mit Essigester nach und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel bleibt der Vinylester als gelbes Öl zurück.

Die Analysen und Ausbeuten sind in der Tab. wiedergegeben. Die Konstitution der Verbindungen wurde außerdem durch IR- und Massenspektren belegt.

N-Trifluoracetyl-glycin-allylester (7) (allgemeines Verfahren für Aminosäure-allylester): 10 mmol *N*-Trifluoracetyl-glycin werden in 15 ml Tetrahydrofuran mit 10 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol aktiviert. Nach Beendigung der Kohlendioxidentwicklung werden 10 ml Allylalkohol zugegeben, 30 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und 12 h bei 20°C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 50 ml Diäthyläther aufgenommen und dreimal mit 25 ml Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther i. Vak. verdampft. Schmp. 41°C, Ausb. 73%.

$C_7H_8F_3NO_3$ (211.2) Ber. C 39.82 H 3.82 N 6.63 Gef. C 40.05 H 3.63 N 6.74

[465/73]