

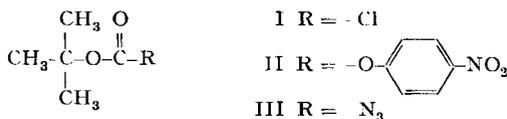
281. Zur Synthese von N-t-Butyloxycarbonyl-aminosäuren

von R. Schwyzer, P. Sieber und H. Kappeler

(13. X. 59)

Als Reagens zur Einführung der t-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (BOC) in Aminosäuren hatten MCKAY & ALBERTSON¹⁾ das sehr unbeständige t-Butyloxycarbonylchlorid (I) und ANDERSON & MCGREGOR²⁾ das t-Butyloxycarbonyl-p-nitrophenol (II) empfohlen. Eine dritte Möglichkeit zur Einführung dieser leicht mittels Säuren abspaltbaren Schutzgruppe besteht in der Überführung von Aminosäureestern in die entsprechenden Isocyanate (mittels Phosgen) und deren Umsatz mit t-Butanol³⁾, gefolgt von Verseifung der Esterfunktion.

Wir hatten die Beobachtung gemacht, dass II wohl sehr leicht mit Estern von Aminosäuren und Peptiden reagiert (vgl. z. B. die Synthese von BOC·Pro-Tyr-Lys-(Tos)·OCH₃³⁾), dass jedoch die Reaktion mit freien Aminosäuren und Peptiden²⁾ (in Gegenwart von Alkali) oft nur unbefriedigende Ausbeuten ergibt. In der Literatur ist neuerdings das t-Butyloxycarbonylazid (III), eine beständige, destillierbare Verbindung, bekannt geworden⁴⁾. Wir haben nun gefunden, dass dieses Reagens sich mit Aminosäuren in wässrig-organischen Lösungsmittelgemischen unter Zusatz von Lauge, Carbonat oder Magnesiumoxyd und auch mit Aminosäureestern in recht guten Ausbeuten zu den entsprechenden N^α-Butyloxycarbonyl-aminosäuren umsetzen lässt, womit die Nachteile der anderen Methoden (Instabilität von I, mangelhafte Ausbeuten bei II) in vielen Fällen umgangen werden können.



Experimenteller Teil

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in der Kapillare bestimmt.

t-Butyloxycarbonyl-L-methionin: 6 g (40 mMol) L-Methionin und 3,2 g (80 mMol) Magnesiumoxyd wurden in einer Reibschale gut vermischt, in 100 ml 50-proz. Dioxan suspendiert und nach einstündigem Rühren mit 11,6 g t-Butyloxycarbonylazid (80 mMol) versetzt. Man liess 20 Std. unter Rühren bei 45–50° reagieren, kühlte die Lösung im Eisbad ab und verdünnte das Reaktionsgemisch mit 400 ml Wasser. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit 300 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterauszüge wurden anschliessend zweimal mit 20 ml 1-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden unter Eiskühlung mit kalter 10-proz. Citronensäurelösung auf pH 5 gestellt, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit je 400 ml Essigester extrahiert. Die organ. Phasen wusch man mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung neutral, trocknete über Na-Sulfat und verdampfte das Lösungsmittel bei 40° im Vakuum. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhielt man 90 g (90%)

¹⁾ F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4686 (1957).

²⁾ G. W. ANDERSON & A. C. MCGREGOR, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6180 (1957).

³⁾ R. SCHWYZER, H. KAPPELER, B. ISELIN, W. RITTEL & H. ZUBER, Helv. **42**, 1702 (1959).

⁴⁾ L. A. CARPINO, C. A. GIZA & B. A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. **81**, 955 (1959); vgl. L. A. CARPINO, *ibid.* **79**, 4427 (1957).

BOC-L-Methionin als gelbes, zähflüssiges Öl. MCKAY & ALBERTSON hatten diese Verbindung ebenfalls als Öl, aber in nur 40-proz. Ausbeute erhalten¹⁾. Zur Analyse wurde eine Probe aus 1-n. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung mit 10-proz. Citronensäure gefällt, mit Essigester ausgezogen und das ölige Präparat 4 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{25} = -21,6^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 0,9242$ in Methanol).

$C_{20}H_{19}O_4NS$ Ber. C 48,17 H 7,68 S 12,86% Gef. C 48,33 H 7,96 S 12,72%

Eine Probe des BOC-L-Methionins, mit 2,5-n. HCl in Essigester gespalten, ergab in quant. Ausbeute L-Methionin-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{25} = +18,2^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 0,9893$ in 1-n. HCl).

t-Butyloxycarbonyl-L-leucin¹⁾²⁾: 131 mg L-Leucin (1 mMol) in 1,3 ml Wasser wurden mit 80 mg Magnesiumoxyd (2 mMol) und einer Lösung von 285 mg *t*-Butyloxycarbonylazid (2 mMol) in 3 ml Dioxan 20 Std. bei 45° gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Wasser wurde mit Essigester extrahiert und die wässrige Lösung bei 0° mit Citronensäure angesäuert, worauf sofort Kristallisation eintrat: 182 mg (73%), Smp. 78–81° (Monohydrat, Smp. 67–72°³⁾, 74–80°⁴⁾; Ausbeuten: 59%²⁾, 72%¹⁾); aus der Mutterlauge konnten noch 19 mg (8%) erhalten werden.

t-Butyloxycarbonyl-L-valin²⁾: 20 g L-Valin, 8,7 g Magnesiumoxyd, 200 ml Wasser und 60 ml Dioxan wurden unter Rühren bei 45° mit einer Lösung von 36 ml *t*-Butyloxycarbonylazid in 200 ml Dioxan versetzt und 22 Std. auf 45° gehalten. Das Dioxan wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Lösung wurde bei 0° mit Citronensäure angesäuert, zweimal mit Essigester extrahiert und dieser neutral gewaschen, getrocknet und verdampft: 25,2 g (68%) farbloses, viskoses Öl, das für weitere Verwendung genügend rein war. ANDERSON & MCGREGOR²⁾ erhielten in 1,4% Ausbeute ein kristallines Derivat, Smp. 77–79°.

t-Butyloxycarbonyl-L-valyl-N^ε-MZ-L-lysin-methylester⁵⁾: Eine Lösung von 9,65 g N^ε-MZ-L-lysin-methylester⁶⁾ in 30 ml Dimethylformamid wurde mit 4,9 g BOC-L-valin in 100 ml Acetonitril versetzt, auf –10° gekühlt und mit einer Lösung von 5,6 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 5 ml Acetonitril versetzt. Nach 2 Std. bei –10° und 10 Std. bei 0° wurden 0,5 ml Eisessig zugegeben, der Dicyclohexylharnstoff abgenutzt und mit eiskaltem Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40° eingengt, der Rückstand in Essigester gelöst und bei 0° mit Citronensäurelösung, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Essigesters wurde das Rohprodukt aus Äthanol-Wasser umkristallisiert: 12,3 g (87%), Smp. 141–142°. Durch nochmaliges Umkristallisieren erhöhte sich der Smp. auf 144–145°.

$C_{32}H_{45}O_8N_5$ (627,7) Ber. C 61,22 H 7,23 N 11,16% Gef. C 61,55 H 7,35 N 11,25%

t-Butyloxycarbonyl-L-phenylalanin²⁾: 165 mg L-Phenylalanin, 1,7 ml Wasser, 80 mg Magnesiumoxyd, 3 ml Dioxan und 285 mg *t*-Butyloxycarbonylazid wurden 20 Std. bei 45° gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und Essigester wurde die wässrige Lösung abgetrennt, bei 0° mit Citronensäure angesäuert, mit Essigester extrahiert, letzterer neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Erhalten wurden 240 mg Öl. Dieses wurde in Chloroform-Essigester (4:1) durch Silicagel filtriert, wobei 210 mg (79%) eines farblosen Öls erhalten wurden, welches wir nicht kristallisieren konnten (Lit. ²⁾): Smp. 79–80°, Ausbeute 73%²⁾.

$C_{14}H_{19}O_4N$ (265,3) Ber. C 63,38 H 7,22 N 5,28% Gef. C 63,13 H 7,19 N 5,35%

N-*t*-Butyloxycarbonyl-O-benzyl-L-tyrosin⁷⁾: 2,71 g O-Benzyltyrosin⁷⁾ (0,01 Mol) wurden mit 80 ml Dioxan und 20 ml 0,5-n. NaOH bei 60° gerührt, bis alles gelöst war. Nach Abkühlen auf 45° wurden 2,85 g *t*-Butyloxycarbonylazid (0,02 Mol) zugegeben und 21 Std. gerührt. Das Dioxan wurde im Vakuum bei 40° verdampft, der Rückstand mit Wasser und Essigester ausgezogen, die wässrige Lösung bei 0° mit Citronensäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen wurde der Essigester im Vakuum verdampft. Das erhaltene Öl (1,5 g, 40%) kristallisierte aus Ligroin, Smp. 108–109°. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther, Smp. 109–110°.

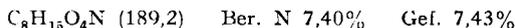
$C_{21}H_{25}O_5N$ (371,42) Ber. C 67,90 H 6,78% Gef. C 67,83 H 6,69%

⁵⁾ MZ- bedeutet p-(p'-Methoxy-phenylazo)-benzyloxycarbonyl-.

⁶⁾ Die Herstellung dieser Verbindung soll später in anderem Zusammenhang beschrieben werden. MZ- bedeutet p-(p'-Methoxy-phenylazo)-benzyloxycarbonyl-.

⁷⁾ E. WÜNSCH, G. FRIES & A. ZWICK, Chem. Ber. **91**, 542 (1958).

t-Butyloxycarbonyl-glycin-methylester: 1,26 g Glycin-methylester-hydrochlorid (0,01 Mol), 10 ml abs. Essigester und 1,38 ml Triäthylamin (0,01 Mol) wurden 20 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 1,67 ml *t*-Butyloxycarbonylazid (0,012 Mol) versetzt und noch 20 Std. bei 25–34° gerührt. Die Mischung wurde mit Essigester und Wasser versetzt, die Essigesterlösung bei 0° mit Citronensäure- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Das zurückgebliebene Öl (1,45 g; 77%) wurde im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert, wobei bei einer Luftbadtemperatur von 55–58° 1,31 g (69%) farbloses Öl übergangen.



Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ ausgeführt.

SUMMARY

The introduction of the *t*-butyloxycarbonyl protecting group into amino-acids by a new method, using the stable *t*-butyloxycarbonyl azide (III), is described. Over previous methods the new procedure offers obvious advantages owing to the stability of the reagent and the resulting good yields.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

282. Reaktionen mit Mikroorganismen

11. Mitteilung¹⁾

Die Reduktion und Oxydation von (±)-*trans*- und (±)-*cis*-Dekalon-(2) mit *Curvularia falcata*

von V. Prelog und H. E. Smith

(13. X. 59)

Wie aus den früheren Mitteilungen²⁾ hervorgeht, reduziert *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN verschiedene Dekalon-(1)- und Dekalon-(2)-Derivate stereospezifisch zu entsprechenden sekundären Alkoholen. Die Dekalone selbst wurden zunächst aus praktischen Gründen nicht untersucht, da die Flüchtigkeit der Edukte und Produkte ihren Nachweis und die Isolierung erschwert. Nachdem wir aber den sterischen Verlauf der Reduktion von zahlreichen Dekalon-Derivaten bestimmt hatten, schien es wünschenswert, auch das Verhalten der einfachen Grundkörper mit nur einer Sauerstoff-Funktion gegenüber *Curvularia falcata* kennenzulernen. In dieser Mitteilung wollen wir die Ergebnisse der Untersuchungen mit racemischen diastereomeren Dekalonen-(2) beschreiben; über die analogen Untersuchungen mit Dekalonen-(1) werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Ein Gemisch von etwa 75% *cis*-Dekalon-(2) und 25% *trans*-Dekalon-(2) wurde durch katalytische Hydrierung von β -Naphthol mit RANEY-Nickel in Wasser und Oxydation der gebildeten stereoisomeren Dekalole-(2) mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure hergestellt. Daraus wurden

¹⁾ 10. Mitt.: Helv. **42**, 1862 (1959).

²⁾ W. ACKLIN, V. PRELOG & D. ZÄCH, Helv. **41**, 1428 (1958); P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2362, 2379 (1958); V. PRELOG & D. ZÄCH¹⁾.