

EINE VERBESSERTE METHODE ZUR SYNTHESE VON TERT.-BUTYLOXYCARBONYL-
B-BENZYL-L-ASPARAGINSÄURE (BOC-B-BZL-L-ASP)

Kurt P. Polzhofer

Unilever Forschungslaboratorium Hamburg

(Received in Germany 17 April 1969; received in UK for publication 8 May 1969)

Für das Merrifield-Verfahren der Peptidsynthese am Kunstharz (1) werden allgemein tert.-Butyloxycarbonyl (Boc)-Aminosäuren (2) verwendet. Die Synthese von Boc- β -Bzl-L-Asp führte nach den bekannten Darstellungsverfahren (3-6) nur zu unbefriedigenden Ausbeuten. Nach Lit. 5 wird Boc- β -Bzl-L-Asp durch Umsetzung von tert.-Butyl-4-nitrophenyl-carbonat und β -Benzyl-L-asparaginsäure (β -Bzl-L-Asp) (7) mit einer Ausbeute von 27 % erhalten. Mit Hilfe des "Magnesiumoxid-Verfahrens" (3) kann eine Ausbeute von 40 % (6) erzielt werden. Die "pH-Stat-Reaktion" (4) versagt bei der Synthese von Boc- β -Bzl-L-Asp.

Wir synthetisierten Boc- β -Bzl-L-Asp durch mehrtägiges Schütteln einer Suspension von β -Bzl-L-Asp in Dimethylformamid (DMF) mit überschüssigem tert.-Butyloxycarbonylazid (Boc-Azid) (8) und Triäthylamin (TAA). Die Ausbeute an Boc- β -Bzl-L-Asp beträgt nach dieser Methode 75 %.

Analog kann Boc- γ -Bzl-L-Glu (3,5,9) aus tert.-Butyloxycarbonylazid, Triäthylamin und γ -Bzl-L-Glu (10) in DMF mit einer Ausbeute von 71 % synthetisiert werden.

Boc- β -Bzl-L-Asp: Eine Suspension von 36 g (0,16 Mol) β -Bzl-L-Asp (7), 32,4 g (0,32 Mol) TAA und 27,2 g (0,19 Mol) Boc-Azid in 300 ml DMF wurde bei Raumtemperatur 2 Tage geschüttelt. Zur klaren, schwach gelb gefärbten Lösung wurden nochmals 27,2 g (0,19 Mol) Boc-Azid und 16,2 g (0,16 Mol) TAA gegeben, worauf zwei weitere Tage geschüttelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei 1-2 mm Hg und 40°C eingeeengt, mit 280 ml Wasser verdünnt und mit 53 ml 2 n NaOH auf pH 8 eingestellt.

Die alkalische Lösung extrahierte man dreimal mit je 100 ml Diäthyläther, um überschüssiges Boc-Azid zu entfernen. Die wäßrige Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, mit 200 ml Äthyl-

acetat überschichtet und mit 20 %iger Citronensäure-Lösung auf pH 3 gebracht. Nach erneuter Extraktion der sauren Lösung mit zweimal 100 ml Äthylacetat wurden die organischen Phasen vereinigt, dreimal mit je 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand in 250 ml Di-äthyläther gelöst. Bei Zugabe von 1000 ml n-Hexan erhielt man einen Kristallbrei, der abgenutscht, bei 1-2 mm Hg und 35°C getrocknet und aus einem Diäthyläther/n-Hexan-Gemisch umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 38,6 g (75 % d. Th.)

Schmp.: 103°C (Lit. 5: 101°C)

$[\alpha]_D^{22} = + 10,2^\circ$ (2 %ig in Eisessig); nach Lit. 5: $+ 9^\circ \pm 1$
(2 %ig in Eisessig)

Rf (Kieselgel G; Chloroform : Methanol : Eisessig = 90:10:5 (v/v)
= CME) = 0,7

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (323,3) Ber. C 59,43 H 6,55 N 4,33
Gef. C 59,33 H 6,73 N 4,25

Dicyclohexylammoniumsalz: 1 g Boc- β -Bzl-L-Asp wurde in Äthylacetat gelöst und mit der berechneten Menge Dicyclohexylamin versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur dampfte man das Lösungsmittel ab und versetzte mit n-Hexan, worauf das Dicyclohexylammoniumsalz sofort auskristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit n-Hexan nachgewaschen und i. Vak. bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 1,55 g (99,5 % d. Th.)

Schmp.: 130°C

$[\alpha]_D^{23} = + 17,1^\circ$ (1 %ig in Methanol)

Rf (Kieselgel G; CME) = 0,7

Boc- γ -Bzl-L-Glu-Dicyclohexylammoniumsalz: Durchführung der Synthese wie oben.

Ausbeute: 71 % d. Th.

Schmp.: 138-138,5°C (Äthylacetat/n-Hexan); nach Lit. 11: 138-139°C

$[\alpha]_D^{13} = + 11,6^\circ$ (1 %ig in Methanol); nach Lit. 11: $[\alpha]_D^{25} = + 11,9^\circ$
(1 %ig in Methanol)

Rf (Kieselgel G; CME) = 0,8

LITERATUR

1. R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)
2. L.A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. 79, 98 (1957)
3. R. Schwyzer, P. Sieber und H. Kappeler, Helv. Chim. Acta 42, 2622 (1950)
4. E. Schnabel, Liebigs Ann. Chem. 702, 188 (1967)
5. E. Sandrin und R.A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta, 46, 1637 (1963)
6. Eigene Versuchsergebnisse; unveröffentlicht
7. L. Benoiton, Can. J. Chem. 40, 570 (1962)
8. L.A. Carpino, J. Am. Chem. Soc. 79, 4427 (1957)
9. R. Schwyzer, B. Iselin, H. Kappeler, W. Rittel und P. Sieber, U.S. Patent 3 247 182, pat. 19. April 1966
10. St. Guttmann und R.A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta 41, 1852 (1958)
11. E. Schröder und E. Klieger, Liebigs Ann. Chem. 673, 200 (1964)