

SYNTHESE VON 6-NITRO-2-AMINOCAPRONSÄURE ALS VERKAPPTES LYSINDERIVAT  
FÜR PEPTIDSYNTHESEN

Ernst Bayer und Karlheinz Schmidt

Chemisches Institut der Universität Tübingen, Germany

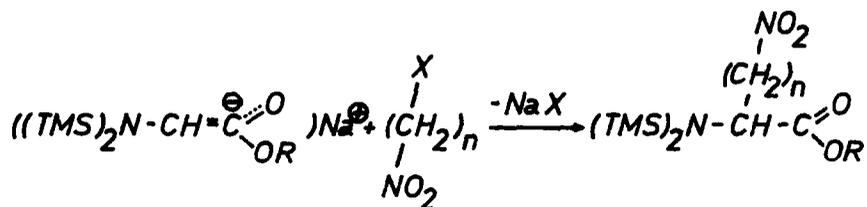
(Received in Germany 3 April 1973; received in UK for publication 25 April 1973)

Als Schutzgruppen für  $\omega$ -Aminogruppen enthaltende Aminosäuren bei Peptidsynthesen (Ornithin, Lysin) werden vorwiegend Acylgruppen verwandt. Diese Schutzgruppen zeigen im Verlauf von stufenweisen Synthesen, wie z. B. dem Festkörperverfahren oftmals zu geringe Stabilität <sup>1)</sup> oder sind nachher unvollständig zu entfernen <sup>2)</sup>. In dieser Arbeit wird daher die Synthese von 6-Nitro-2-amino-capronsäure beschrieben, die als "verkapptes Lysin" <sup>3)</sup> prinzipiell bei Peptidsynthesen anwendbar wäre. Die Nitrogruppe ist bei allen Bedingungen einer stufenweisen Peptidsynthese beständig und läßt sich durch Reduktion bzw. katalytische Hydrierung in die Aminogruppe und damit in das Lysinderivat überführen.

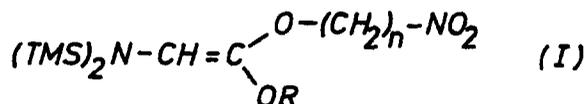
$\omega$ -Nitro-2-aminocarbonsäuren sind als Zwischenprodukte bei der Synthese des Ferrichroms beschrieben worden <sup>3) 4)</sup>. Diese Darstellungen verlaufen jedoch über viele Stufen und sind so aufwendig, daß eine allgemeine Verwendung der  $\omega$ -Nitroaminosäurederivate in der Peptidsynthese nicht in Frage kommt. Wir haben daher nach einer einfacheren Darstellungsmethode gesucht, und fanden in der C-Nitroalkylierung der N,N-Bis-(trimethylsilyl)-Derivate <sup>+</sup> von Glycinestern einen bequemen Zugang zu dieser Verbindungsklasse.

---

<sup>+</sup> Als Abkürzungen werden gebraucht: TMS für Trimethylsilyl und Boc für t-Butyloxycarbonyl.



Die Reaktion verläuft analog einer von RÜHLMANN beschriebenen Aminosäuresynthese <sup>5)</sup>, wobei sich die Nebenreaktionen zu Bis-(trimethylsilyl)-aminoketenacetalen (I) durch geeignete Reaktionsbedingungen unterdrücken lassen. Am besten bewährt haben sich Methyl- und Trimethylsilylester, während z. B. Cyclohexylester wesentlich geringere Ausbeuten liefern.



Als Natriumdonator wird Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid verwendet, das durch Umsetzung von Hexamethyldisilazan mit Natriumamid in einfacher Weise erhältlich ist <sup>6)</sup>.

Die  $\omega$ -Nitro- $\alpha$ -halogenalkane sind erhältlich durch Umsetzung der entsprechenden  $\alpha, \omega$ -Dihalogenalkane mit Silbernitrit in weniger als dem halben normalen Verhältnis <sup>7)</sup>.

Durch Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppen mit verdünnter wässriger oder ätherischer Salzsäure gewinnt man die D, L- $\omega$ -Nitro- $\alpha$ -aminocaprinsäure, die nach Acetylierung und Racemattrennung mittels Nierenacylase als Lysinderivat mit einem verkappten " $\omega$ -Aminoschutz" für die Peptidsynthese zur Verfügung steht.

Darstellungsvorschrift:

1-Nitro-4-brombutan (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NBr)

18 g (0,85 Mol) frisch hergestelltes, trockenes, fein pulverisiertes Silbernitrat wird in kleinen Portionen innerhalb von drei Stunden zu 54 g (0,25 Mol) 1,4-Dibrombutan zugesetzt.

Anschließend wird 48 Stunden bei Zimmertemperatur kräftig gerührt. Man filtriert und destilliert, wobei sich drei Fraktionen ergeben. Die am höchsten siedende Fraktion (KP. : 100 - 120° C/10 mm) wird anschließend im Vakuum über eine 70 cm Drehbandkolonne rektifiziert, wobei man 15 g (30 %) reines Endprodukt erhält. Kp. : 190° C/8 mm.

Elementaranalyse:	C	H	N	Br
gef:	26,2	4,2	7,8	43,7
ber:	26,3	4,4	7,7	43,9

2-N,N-Bis(TMS)amino-6-nitrocapronsäureTMSester ( $C_{15}H_{36}O_4N_2Si_3$ ).

Man löst 14,7 g (0,05 Mol) N,N-Bis(TMS)glycinTMSester<sup>5)</sup> in 50 ml absolutem Äther, kühlt auf  $-10^{\circ}C$  ab und setzt unter kräftigem Rühren 10 g (0,055 Mol) Natrium-Bis(TMS)amid in 100 ml Äther zu. Man läßt ca. 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich die Lösung schwach gelb verfärbt, und tropft dann 10 g (0,05 Mol) 1-Nitro-4-brombutan zu. Anschließend wird das Gemisch 15 Stunden am Rückfluß gekocht. Von entstandenem Natriumbromid wird abfiltriert, und das Filtrat an einer Drehbandkolonne im Vakuum destilliert. Ausbeute 7,9 g (41 %). Kp.:  $112^{\circ}C/10$  mm.

Elementaranalyse:	C	H	N
gef:	45,7	9,1	6,8
ber:	45,9	9,2	7,1

D-6-Nitro-2-aminocapronsäure ( $C_6H_{12}O_4N_2$ )

Ausgehend von N,N-bis(TMS)amino-6-nitrocapronsäure werden zunächst die O-TMS und N-TMS Bindungen mit verdünnter Salzsäure gespalten, und die entstandene D,L-Nitroaminosäure mit Acetanhydrid acetyliert. Anschließend werden 4,3 g (0,02 Mol) der D,L-2-N-Acetylamino-6-nitrocapronsäure in 200 ml Wasser gelöst und mit konzentrierter wässriger Amoniaklösung auf pH 8 eingestellt. Nach Zusatz von 100 ml Nierenacylase<sup>8)</sup> wird eine Stunde auf  $45^{\circ}C$  erhitzt. Danach säuert man mit Eisessig an und dampft zur Trockene ein. Den Rückstand versetzt man mehrere Male mit Äthanol zur Entfernung der D-Acetylamino-säure, wäscht mit Äther nach und trocknet. Die Umkristallisation erfolgt aus Wasser/Äthanol. Ausbeute 1,1 g (48 % d. Th.), Fp.:  $176^{\circ}C$  (zers.).

$\alpha_D$ : +24,7° ( $\alpha = 10$  cm: 0,5 prozentig in 1NHCl)

Elementaranalyse:	C	H	N
gef:	41,7	6,8	15,6
ber:	41,9	6,8	15,8

Aus der 6-Nitro-aminocapronsäure lässt sich nach der pH-Stat-Methode von Schnabel<sup>9)</sup> mit

BOC-Fluorid das BOC-Derivat herstellen.

Literatur:

- 1) J. M. Stewart und J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, W. H. Freeman Comp. San Francisco, 1969, p. 20.
- 2) M. Ohno und C. B. Anfinsen, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 5994 (1967)
- 3) S. J. Rogers und J. B. Neilands, *Biochemistry* 2, 6 (1963).
- 4) B. Maurer und W. Keller-Schierlein, *Helv. chim. Acta* 52, 388 (1969).
- 5) K. Rühlmann und G. Kuhrt, *Angew. Chemie* 80, 797 (1968).
- 6) J. Hils, V. Hagen, H. Ludwig und K. Rühlmann, *Ber.* 99, 776 (1966).
- 7) T. S. Work, *J. Chem. Soc. (London)* 1946, 196.
- 8) E. Negelein und H. Brömel, *Biochem. Z.* 300, 225 (1939).
- 9) E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke, I. Ugi, *Proc. 9th Europ. Peptide Symp. S. 92*, North Holland Publ. Comp., Amsterdam 1968.