

DER 2-(4-PYRIDYL)ETHOXYCARBONYL-(4-Pyoc)-REST - EINE HYDROPHILE, SÄURE- UND  
BASENSTABILE AMINOSCHUTZGRUPPE FÜR DIE PEPTIDSYNTHESE

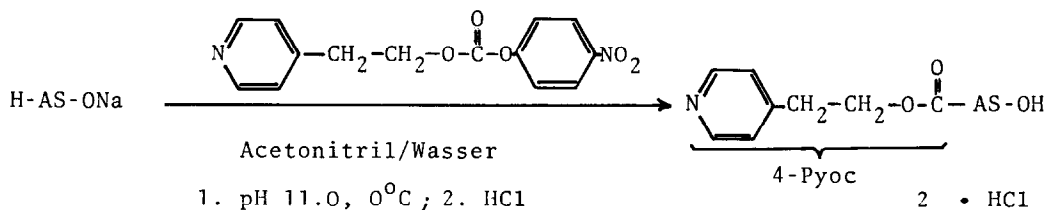
H. Kunz\* und S. Birnbach

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, D-6500 Mainz, Germany

Summary: The title amino blocking function is stable under basic and acidic conditions frequently used in the peptide synthesis. Its hydrophilicity permits an effective peptide synthesis in water. After the easy conversion to the pyridinium form the 4-Pyoc group can be removed by morpholine.

Für die Synthese empfindlicher Glycopeptide benötigt man unter sehr milden Bedingungen selektiv ablösbare Schutzgruppen. Um zu verhindern, daß der labile Schutz vorzeitig verloren geht, arbeiten wir mit Zweistufen-Schutzgruppen. Die in diesem Sinne entwickelte 2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl-(2-Pyoc)-Gruppe<sup>1)</sup> ist vom basischen (pH 13) bis zum stark sauren Milieu stabil. Die 2-Pyoc-Aminosäuren sind wasserlöslich und erlauben eine Peptidsynthese in Wasser. Nachteilig an der 2-Pyoc-Gruppe ist, daß die vor ihrer Ablösung nötige Methylierung zur Pyridiniumform durch die  $\alpha$ -Alkylseitenkette sterisch gehindert ist und Reaktionszeiten bis zu vier Tagen erfordert.

In der hier beschriebenen isomeren 4-Pyoc-Schutzgruppe haben wir diesen Nachteil unter Wahrung des vorteilhaften Prinzips ausgeschaltet. Zur Einführung der Schutzgruppe setzt man 2-(4-Pyridyl)ethyl-p-nitrophenyl-carbonat 1, hergestellt aus Chlorameisensäure-p-nitrophenylester und 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP)<sup>2)</sup> in Dichlormethan durch Zugabe von 2-(4-Pyridyl)ethanol<sup>3)</sup>, mit wäßrigen Aminosäuresalz-Lösungen nach dem pH-stat-Verfahren um. Die Bedingungen (pH 11.0) sind gegenüber der 2-Pyoc-Einführung verändert, da hier keine intramolekulare Katalyse der Acylierung durch den Pyridinstickstoff möglich ist.



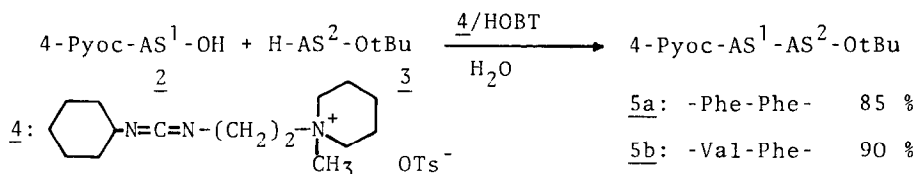
Nach Entfernen des p-Nitrophenols bei pH 6 isoliert man aus den bei pH 1 eingedampften Lösungen die 4-Pyoc-Aminosäuren 2 als Hydrochloride aus dem Rückstand durch Lösen mit Dimethylformamid und Fällen mit Ether ( Tab. 1 ).

Tabelle 1: Synthese der 4-Pyoc-Aminosäuren bzw. ihrer Hydrochloride

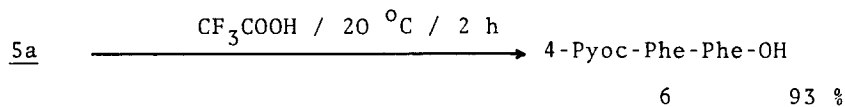
Nr.	AS	Ausbeute (%)	Schmp. u. Zers. (°C) aus Methanol/Ether	$[\alpha]_D^{22}$ ( c = 1, DMF )
<u>2a</u>	Ala (HCl)	75	151-152	- 5.4
<u>2b</u>	Leu (HCl)	76	152	- 9.5
<u>2c</u>	Val (HCl)	80	157-158	+ 5.4
<u>2d</u>	Ser (HCl)	69	145	- 3.7
<u>2e</u>	Thr (HCl)	82	amorph	- 4.4
<u>2f</u>	Phe <sup>a)</sup>	76	210-212	- 29.6
<u>2g</u>	Tyr(Bzl) <sup>a)</sup>	76	212	- 21.4

a) Freies Betain, aus Wasser bei pH ~ 4 .

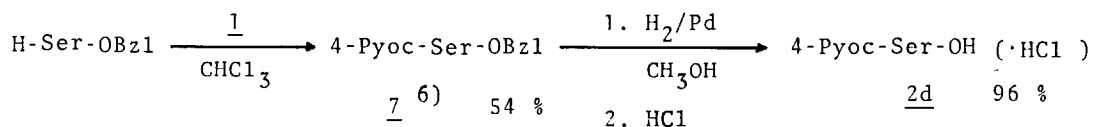
Die Verknüpfung der 4-Pyoc-Aminosäuren 2 mit Aminosäure-tert-butylestern 3 in Wasser mit Hilfe des löslichen Carbodiimids 4 und von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) <sup>4)</sup> ergibt, selbst bei hydrophoben Aminosäuren, in guten Ausbeuten die 4-Pyoc-Dipeptidester 5.



Dank der hohen Säurestabilität des 4-Pyoc-Schutzes kann an den Verbindungen 5 mit Trifluoressigsäure selektiv der tert-Butylester gespalten werden<sup>5)</sup>.

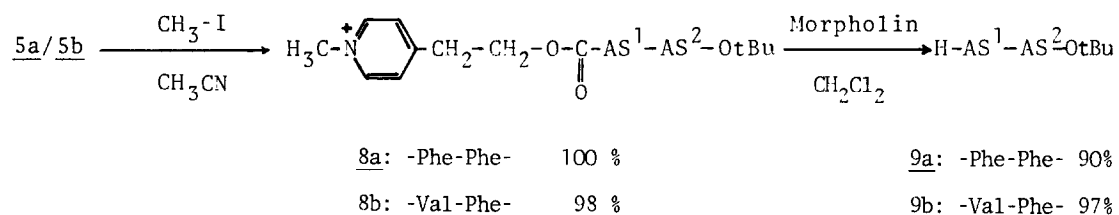


Auch bei der Hydrogenolyse des Benzylesters ist die 4-Pyoc-Gruppe stabil:



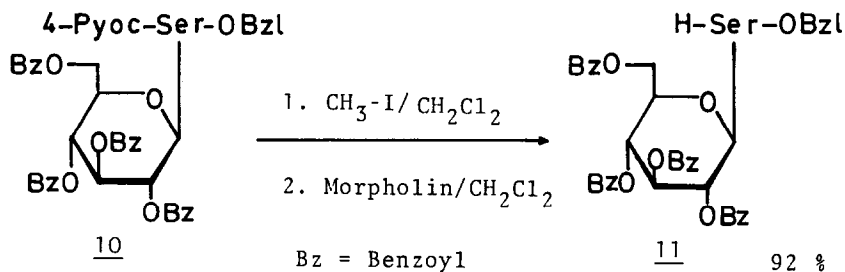
Die vorstehende Reaktionsfolge bietet einen weiteren Zugang zu den 4-Pyoc-Aminosäuren.

Der entscheidende Vorteil der 4-Pyoc-Gruppe zeigt sich bei der zur Abspaltung nötigen Umwandlung in die basenlabile Pyridiniumform. Selbst sterisch anspruchsvolle 4-Pyoc-Dipeptidester, wie 5a und 5b, reagieren mit Methyljodid in Acetonitril bei Raumtemperatur bereits in 2 h quantitativ zu den Salzen 8, welche unter sehr milden Bedingungen, mit Morpholin in Dichlormethan ( 10 % ), zu den freien Dipeptidestern 9 deblockiert werden können.



Diese sehr effektive Aktivierung und schonende Abspaltung der vormals stabilen Schutzgruppe ist besonders bedeutsam bei gezielten Synthesen von empfindlichen, komplexen Molekülen, wie sie z. B. Glycopeptide verkörpern. Die selektive Deblockierung des sehr basenlabilen  $\beta$ -glucosylierten 4-Pyoc-Serinbenzylesters 10, der nach einem modifizierten Silbertriflat-Verfahren<sup>7)</sup> aus 7 und 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid hergestellt wird,

demonstriert diese günstigen Eigenschaften.



Das nahezu quantitativ gebildete, selektiv N-deblockierte Glucosyl-Serin-Derivat 11 wird durch Vergleich mit authentischem Material<sup>8)</sup> identifiziert.

#### Literatur und Anmerkungen

- H.Kunz und R.Barthels, *Angew.Chem.* 95, 799 (1983), *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* 22, 783 (1983).
- G.Höfle, W.Steglich und H.Vorbrüggen, *Angew.Chem.* 90, 602 (1978), *Angew. Chem.Int.,Ed.Engl.* 17, 569 (1978).
- J.Michalski und K.Studniarski, *Chemische Technik* 9, 96 (1957).
- W.König und R.Geiger, *Chem.Ber.* 103, 788 (1970).
- Alle Verbindungen 2,5,6,7,8 und 10 wurden analysenrein gewonnen.  
5: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) von 4-Pyoc: δ = 8.5; 7.2 (je d, J=4Hz, α und β von Pyridyl), 4.2; 3.0 (je t, J=6Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).
- [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = + 6.2 (c=1, CHCl<sub>3</sub>), Schmp. 106 °C.
- J.Banoub und D.R.Bundle, *Can.J.Chem.* 57, 2091 (1979).
- P.Schultheiß-Reimann und H.Kunz, *Angew.Chem.* 95, 64 (1983), *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* 22, 62 (1983).

(Received in Germany 16 March 1984)