

# Schonende Veresterung von *N*-terminal geschützten Aminosäuren mittels der Vier-Komponenten-Kondensation (4 CC)

Giselher Skorna\* und Ivar Ugi

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,  
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching

Eingegangen am 7. August 1978

### Mild Esterification of *N*-protected Amino Acids via Four-Component Condensation (4 CC)

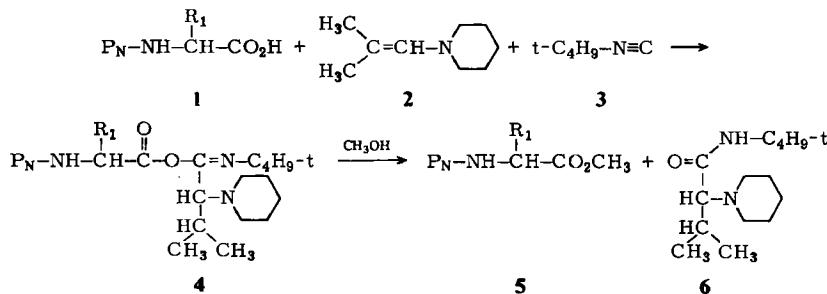
We describe the esterification of *N*-protected amino acid derivatives, e. g. glycine derivatives and Boc-Leu-OH, with methanol or ethanol, respectively, by the action of an enamine and an isocyanide.

Aus den Arbeiten von Steinbrückner und Ugi<sup>1)</sup> ist bekannt, daß sich bei der Verwendung von Enaminen (2) bei der Vier-Komponenten-Kondensation (4 CC) ein anderer Reaktionsverlauf ergibt als bei der 4 CC mit primären Amin-Komponenten. In Gegenwart acylierbarer Lösungsmittel weicht die Reaktion aus durch Übertragung der Acylgruppe auf das Lösungsmittel. So reagieren Piperidinoisobuten, Cyclohexylisocyanid und Benzoësäure in Methanol unter Bildung von  $\alpha$ -Piperidinovaleriansäure-cyclohexylamid und Benzoësäure-methylester<sup>2)</sup>.

Wir fanden, daß sich *N*-geschützte Aminosäuren als Säurekomponenten gemäß Schema A unter schonenden Bedingungen ( $0$ – $20^\circ\text{C}$ ), bei 24 h Reaktionszeit und Methanol als Lösungsmittel glatt in ihre Methylester überführen lassen. Zum gleichen Ergebnis gelangt man, wenn die Reaktion in aprotischem Medium mit molaren Mengen Methanol durchgeführt wird.

Bei Ersatz des Lösungsmittels, z. B. durch Ethanol, können sogar die entsprechenden Ethylester dargestellt werden, während Isopropylalkohol, *tert*-Butylalkohol, Trichlorethanol und 2,4-Dinitrophenol zu keinem Ergebnis führten. Dies dürfte vor allem sterische Gründe haben.

Schema A



Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, daß sich *N*-geschützte Aminosäure-methyl- bzw. -ethylester in guten Ausbeuten nach dieser Methode darstellen lassen. Gegenüber der schonen-

den Veresterung mittels Carbodiimid<sup>3)</sup> hat die vorliegende Methode den Vorteil, daß das Coprodukt als Base besonders leicht von den N-geschützten Aminosäureestern, die Neutralstoffe sind, abtrennbar ist.

Tab.: Darstellung N-geschützter Aminosäureester 5 mittels 4 CC

N-geschützte Aminosäureester Lösungsmittel	Ausb. Schmp.		Analysendaten					
Phthaloylglycin-methylester <sup>a)</sup> CH <sub>3</sub> OH	82% 116°C	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> (219.1)	Ber. C 60.25 H 4.14 N 6.39	Gef. C 59.92 H 4.05 N 6.42				
Hippursäure-methylester <sup>a), b)</sup> CH <sub>3</sub> OH	62%, 65% 80°C, 80°C	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (193.1)	Ber. C 62.14 H 5.74 N 7.26	Gef. C 62.90 H 5.58 N 7.14				
Z-Glycin-methylester <sup>b)</sup> CH <sub>3</sub> OH	82% Öl	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (223.1)	Ber. C 59.16 H 5.88 N 6.28	Gef. C 58.91 H 5.61 N 6.56				
D,L-Boc-Leucin-methylester <sup>b)</sup> CH <sub>3</sub> OH	75% Öl	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> (245.2)	Ber. C 58.73 H 9.46 N 5.71	Gef. C 58.47 H 9.10 N 5.70				
Z-Glycin-methylester <sup>b)</sup> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /mol CH <sub>3</sub> OH	85% Öl	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (223.1)	Ber. C 59.16 H 5.88 N 6.28	Gef. C 59.05 H 5.67 N 6.20				
Z-Glycin-ethylester <sup>b)</sup> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /mol CH <sub>3</sub> OH	61% Öl	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (237.1)	Ber. C 60.73 H 6.38 N 5.90	Gef. C 60.74 H 6.49 N 6.08				
Amid								
α-Piperidinovaleriansäure- <i>tert</i> -butylamid	70% 132°C	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (240.2)	Ber. C 69.93 H 11.75 N 11.66	Gef. C 69.96 H 11.25 N 11.56				
α-Morpholinovaleriansäure- <i>tert</i> -butylamid	85% 100°C	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (242.3)	Ber. C 64.40 H 10.82 N 11.57	Gef. C 63.99 H 10.82 N 11.10				

<sup>a)</sup> Piperidinoisobuten als Enaminkomponente.

<sup>b)</sup> Morpholinoisobuten als Enaminkomponente.

## Experimenteller Teil

Allgemeine Darstellungsmethode für N-geschützte Aminosäureester: In einem 100-ml-Rundkolben gibt man 10 mmol Enamin in 25 ml trockenem Methanol und 10 mmol *tert*-Butylisocyanid (3) vor. Man kühlt mit Eis und tropft unter Rütteln 10 mmol N-geschützte Aminosäure, gelöst in 20 ml Methanol, dazu. Danach läßt man 24 h reagieren. Nach beendeter Reaktion zieht man das Lösungsmittel am Rotavapor ab, nimmt mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf und trennt über eine Säule mit Kieselgel 60. Die erste Fraktion ist der N-geschützte Aminosäure-methylester, die zweite Fraktion besteht aus dem entsprechenden Amid (s. Tab.).

## Literatur

- <sup>1)</sup> C. Steinbrückner und I. Ugi, Chem. Ber. **94**, 2802 (1961).
- <sup>2)</sup> G. Gokel, G. Lüdke und I. Ugi, Isonitrile Chemistry, Kap. 8, I. Ugi, ed., Academic Press, New York 1971; Dissertation C. Steinbrückner, Univ. München 1961.
- <sup>3)</sup> Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Herausg.: E. Wünsch, Bd. 15, 1, S. 328, und Bd. 15, 2, S. 103, Thieme, Stuttgart 1974.