Eine rationelle Synthese von *N*-Trifluoroacetylaminosäuren

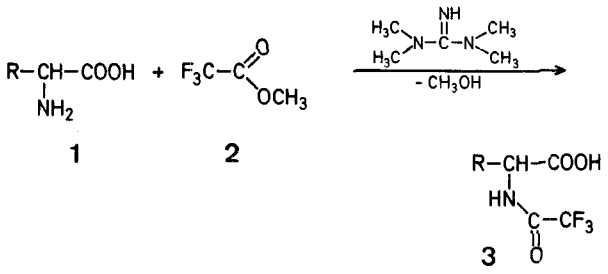
Wolfgang Steglich*, Sabine Hinze

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Max-Planck-Straße, D-5300 Bonn

Zur Trifluoroacetylierung von Aminosäuren wurde bisher meist Trifluoroessigsäureanhydrid verwendet[1, 2, 3]. Dieses Verfahren ist unrationell, da die Trifluoroessigsäure dabei nur zur Hälfte ausgenützt wird. Das gleiche gilt für Trifluoroessigsäure-äthylthioester[4] und Trifluoroessigsäure-phenylester[5], zu deren Herstellung Trifluoroessigsäureanhydrid erforderlich ist. Der direkt aus Trifluoroessigsäure zugängliche Trifluoroessigsäure-methylester[6] wurde bisher nur zur Trifluoroacetylierung von Aminosäure- und Peptidestern eingesetzt[7].

Heruntergeladen von: Rice University. Urheberrechtlich geschützt.

Wie wir fanden, können auch Aminosäuren (**1**) mit Trifluoroessigsäure-methylester (**2**) acyliert werden, wenn man sie in überschüssigem Ester mit 1.5 Moläquivalenten 1,1,3,3-Tetramethylguanidin[8] rührt. Bei einigen Aminosäuren wie Leucin, Prolin, Methionin und Tryptophan tritt dabei starke Wärmeentwicklung auf (Rückflußkühler!), und die Aminosäure geht innerhalb weniger Minuten in Lösung.



Sind sowohl die Aminosäure als auch das entstehende Tetramethylguanidinium-Salz der *N*-Trifluoroacetylaminosäure schwerlöslich, wie beim Asparagin, so lassen sich durch längeres Rühren gute Ausbeuten erzielen. Nach beendeter Umsetzung ist der überschüssige Trifluoroessigsäure-methylester auf Grund seines niedrigen Siedepunktes von 43° leicht zurückzugewinnen.

Die in der Tabelle angegebenen Ausbeuten an reinen *N*-Trifluoroacetylaminosäuren wurden nicht optimiert. In allen Fällen stimmten die optischen Drehungen mit den Literaturwerten überein.

Die Reaktionsbedingungen können in weiten Grenzen variiert werden. So läßt sich die Umsetzung schwerlöslicher Aminosäuren durch Erwärmen beschleunigen, ohne daß die optische Reinheit der Produkte beeinträchtigt wird. L-Valin kann auch durch Rühren mit äquivalenten Mengen Trifluoroessigsäure-methylester und Triäthylamin in Tetrahydrofuran acyliert werden, wobei bis zur völligen Auflösung der Aminosäure allerdings 7 Tage erforderlich sind[9].

Tabelle. *N*-Trifluoroacetylaminosäuren (**3**)

N-Trifluoroacetyl-Derivat von	Reaktionszeit	Reinigung[a]	Ausbeute (%)	F	$[\alpha]_D^{20}$ ($c=1$)	Literatur
L-Alanin	90 min	A (90°/0.015 torr)	73	66°	−61.0° (in Wasser)	F: 66–68°[2] $[\alpha]_D^{18}$: −60.7° ($c=2$, in Wasser)
L-Asparagin	24 h	B (Äthanol/wenig Petroläther)	73	163–164°	−22.8° (in Methanol)[b]	F: 164–165°[4]
L-Glutaminsäure	40 h	B (Wasser)	74	190°	−20.5° (in Wasser)	F: 192°[1] $[\alpha]_D^{20}$: −23.8° ($c=2.5$, in Wasser)
Glycin	35 min	A (90°/0.3 torr)	94	118–119°		F: 118°[5]
L-Leucin	10 min	B (Benzol)	86	72°	−40.0° (in Wasser)	F: 71–73°[2] $[\alpha]_D^{20}$: −39.4° ($c=2$, in Wasser)
L-Lysin[c] ($N^{\alpha,\varepsilon}$-bisacyliert)	5 h	B (Chloroform/Äthanol/Petroläther)	85	93–94°	−6.4° (in Äthanol)	F: 116–118°[3] $[\alpha]_D^{20}$: −6.0° ($c=2$, in Äthanol)
L-Methionin	10 min	keine	100	68°	−24.3° (in Wasser)	F: 69–71°[10] $[\alpha]_D^{25}$: −22.7° ($c=2$, in Wasser)
DL-Phenylalanin	10 min	B (Toluol)	97	115–116°		
L-Prolin	10 min[d]	A (120°/0.01 torr)	93	47–48°	−60.9° (in Benzol)	F: 46–48°[11] $[\alpha]_D^{14}$: −60.3° ($c=1$, in Benzol)
L-Serin	10 min	keine	90	Sirup	−5.0° (in Äthanol)	$[\alpha]_D^{22}$: −4.0° (in Äthanol)[12]
L-Tryptophan	10 min	B (Äthanol/Wasser)	72	160–161°	+1.7° (in Äthanol)	F: 160°[5] $[\alpha]_D^{24}$: +1.8° ($c=2$, in Äthanol)
L-Tyrosin	20 h	B (Äthanol/Toluol)	46[e]	189–190°	+44.4° (in Wasser mit 1 Äquiv. NaOH)	F: 192.5–193.5°[13] $[\alpha]_D^{25}$: +45.0° ($c=0.5$ in Wasser mit 1 Äquiv. NaOH)
L-Valin	48 h	A (75°/0.3 torr)	94	87°	−16.1° (in Wasser)	F: 86–87°[2,5] $[\alpha]_D^{24}$: −16.0° (in Wasser)[5]

[a] A: Sublimation; B: Umkristallisation.

[b] $[\alpha]_{546}^{20}$.

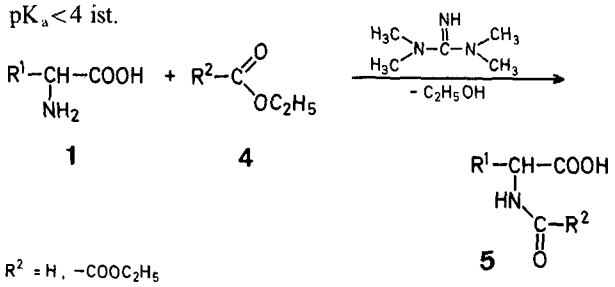
[c] Aus Lysin-monohydrochlorid, 5 Moläquiv. Trifluoroessigsäure-methylester und 3 Moläquiv. 1,1,3,3-Tetramethylguanidin; Dicyclohexylammoniumsalz: Ausb. 60%, F: 144–145° (aus Äthanol/Wasser);
$C_{22}H_{35}F_6N_3O_4$ (529.5) ber. C 50.87 H 6.79 N 8.09
gef. 50.40 6.79 8.04

[d] Aminosäure bereits nach 30 sec vollständig gelöst!

[e] Rohausbeute 85%, F: 186°.

Heruntergeladen von: Rice University. Urheberrechtlich geschützt.

Die große Reaktivität des Trifluoroessigsäure-methylesters gegenüber Salzen von Aminosäuren findet sich abgeschwächt auch bei Estern der Ameisen- und Oxalsäure. So liefert L-Valin mit Ameisensäure-äthylester/Tetramethylguanidin in 48 h 73% *N*-Formyl-L-valin, und L-Prolin bzw. L-Tryptophan ergeben mit Oxalsäure-diäthylester etwa 60% der *N*-Äthoxalyl-Derivate. Da Essigsäure-methylester/Tetramethylguanidin mit Aminosäuren selbst bei längerem Erwärmen nicht reagiert, scheint die Reaktion auf Ester sterisch nicht gehinderter Carbonsäuren beschränkt zu sein, deren $pK_a < 4$ ist.



1 **4** **5**

$R^2 = H, -COOC_2H_5$

Trifluoroacetylierung von Aminosäuren mit Trifluoroessigsäure-methylester; Allgemeine Vorschrift:
Die feingepulverte Aminosäure (10 mmol) wird in einem mit Magnetrührer und Rückflußkühler versehenen Kolben in Trifluoroessigsäure-methylester (6.4 g, 50 mmol) suspendiert. Nach Zugabe von 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (1.7 g, 15 mmol) setzt bei Leu, Met, Phe, Pro, Ser und Try eine heftige Reaktion ein, die bei größeren Ansätzen durch tropfenweise Zugabe der Base und evtl. Kühlung kontrolliert werden kann. Bei Ala, Gly und Val ist der Reaktionsverlauf wesentlich ruhiger, und man rührt so lange, bis klare Lösung eintritt. Im Falle von Glu, Lys und Tyr bleibt auch nach beendeter Reaktion eine milchige Trübung bestehen. Beim Asn wandelt sich die Aminosäure allmählich in das Tetramethylguanidinium-Salz der *N*-Trifluoroacetylaminosäure um. Nach Abdestillieren des überschüssigen Trifluoroessigsäure-methylesters (Kp: 43°) wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Man schüttelt fünfmal mit je 100 ml Essigester aus, trocknet die Extrakte über $MgSO_4$ und dampft i. Vak. ein. Die Rohprodukte werden durch Sublimation im Hochvakuum oder Umkristallisation gereinigt.

***N*-Formyl-L-valin**
Feingepulvertes L-Valin (1.2 g, 10 mmol) und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (1.7 g, 15 mmol) werden in Ameisensäure-äthylester (3.8 ml, 50 mmol) gerührt, bis nach 48 h klare Lösung eintritt. Aufarbeitung nach der allgemeinen Vorschrift ergibt das Produkt; Ausbeute: 1.10 g (73%); F: 149–150°; $[\alpha]_D^{20}$: +14.7° ($c = 1$, in Äthanol). Dicyclohexylammoniumsalz: F: 209°, $[\alpha]_D^{20}$: −5.4° ($c = 1$, in Äthanol); Lit.[14] F: 208–209°, $[\alpha]_D^{21-25}$: −5.4° ($c = 1$, in Äthanol).

***N*-Äthoxalyl-L-prolin (Dicyclohexylammoniumsalz):**
L-Prolin (1.2 g, 10 mmol) und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (1.7 ml, 15 mmol) werden in Oxalsäure-diäthylester (7.4 g, 50 mmol) gerührt, bis nach 2 h klare Lösung eintritt. Man schüttelt die Lösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und etwas Wasser aus, wäscht die wäßrigen Extrakte mit Essigester und säuert sie danach mit Salzsäure an. Extraktion mit Essigester, Trocknen der Extrakte über $MgSO_4$ und Eindampfen i. Vak. liefert ein Öl, das mit überschüssigem Dicyclohexylamin versetzt wird. Dicyclohexylammoniumsalz: aus Essigester/Petroläther weiße Kristalle, die nochmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden; Ausbeute: 2.5 g (63%), F: 147°, $[\alpha]_D^{20}$: −49.1° ($c = 1$, in Wasser).

$C_9H_{15}NO_5 \cdot C_{12}H_{23}N$	ber.	C 63.62	H 9.15	N 7.06
(398.5)	gef.	63.13	8.59	6.93

***N*-Äthoxalyl-L-tryptophan:**
L-Tryptophan (1.0 g, 5 mmol) und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (0.9 ml, 8 mmol) werden in Oxalsäure-diäthylester (3.7 g, 25 mmol) 24 h gerührt. Die klare Lösung wird wie beim vorigen Beispiel aufgearbeitet; Rohausbeute: 1.4 g; rotbraune Kristalle. Zur Analyse zweimal aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert: Ausbeute: 0.9 g (60%), bräunliche Kristalle, F: 167–168°, $[\alpha]_D^{20}$: +17.0° ($c = 1$, in Äthanol).

$C_{15}H_{16}N_2O_5$	ber.	C 59.21	H 5.30	N 9.20
(304.4)	gef.	59.03	5.59	9.13

Wir danken dem ERP-Sondervermögen für die Förderung dieser Arbeit.

Eingang: 26. November 1975

(Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.)

[1] F. Weygand, E. Leising, *Chem. Ber.* **87**, 248 (1954).
[2] F. Weygand, R. Geiger, *Chem. Ber.* **89**, 647 (1956).
[3] H. R. Kricheldorf, M. Fehrle, *Synthesis* **1974**, 420.
[4] E. E. Schallenberg, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2779 (1955).
[5] F. Weygand, A. Röpsch, *Chem. Ber.* **92**, 2095 (1959).
[6] E. Gryszkiewicz-Trochimowski, A. Sporzynski, J. Wnuk, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **66**, 425 (1947).
[7] F. Weygand, R. Geiger, *Chem. Ber.* **92**, 2099 (1959).
[8] Diese Base wurde bereits zur Herstellung von BOC-Aminosäuren aus Aminosäuren und *t*-Butyloxycarbonyl-azid in DMF benützt:
A. Ali, F. Fahrenholz, B. Weinstein, *Angew. Chem.* **84**, 259 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 289 (1972).
[9] J. Lepschy, unveröffentlichter Versuch.
[10] W. S. Fones, M. Lee, *J. Biol. Chem.* **210**, 227 (1954).
[11] F. Weygand, P. Klinke, I. Eigen, *Chem. Ber.* **90**, 1896 (1957).
[12] F. Weygand, H. Rinno, *Chem. Ber.* **92**, 517 (1959).
[13] H. J. Shine, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 97 (1952).
[14] E. Klieger, E. Schröder, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **640**, 157 (1961).

Heruntergeladen von: Rice University. Urheberrechtlich geschützt.