N-Trifluoroacetyl-dipeptide methyl ester 類の合成 (その 1)

富田一郎, 大橋準一, 徳田卓郎, 中島 稔

(京都大学農学部農芸化学科農薬化学研究室)

昭和 40 年 5 月 28 日 受 理

Synthesis of N-Trifluoroacetyl-dipeptide Methyl Esters. Part I.

By Ichiro TOMIDA, Jun-ichi OHASHI, Takuro TOKUDA and Minoru NAKAJIMA

Department of Agricultural Chemistry, Kyoto University

A number of N-trifluoroacetyl-dipeptide methyl esters in which N-terminal aminoacyl substituents are Gly, L-Ala, L-Val, L-Leu, L-Ileu, L-Pro, L-Orn and L-Phe were prepared for the study of the gas-chromatographic separation. Carbobenzoxy-dipeptide methyl esters were prepared from carbobenzoxy-amino acids and amino acid methyl esters by the mixed anhydride procedure. These dipeptide derivatives were decarbobenzoxylated with hydrogen bromide in acetic acid or by catalytic hydrogenation. The products were then trifluoroacetylated with methyl trifluoroacetate in the presence of triethyl amine to yield N-trifluoroacetyl-dipeptide methyl esters.

The dipeptides containing L-Orn were able to be separated gas-chromatographically also in the form of ditrifluoroacetyl derivatives.

The glycyl-amino acid derivatives were prepared also from N-trifluoroacetyl-glycine anhydride and amino acid methyl esters by the procedure of F. Weygand.

(Received May 28, 1965)

アミノ酸のガスクロマトグラフによる分離については、最近多数の報告⁽¹⁻¹¹⁾がなされているが、ジペプチドのガスクロマトグラフによる分離については F. Weygand らの研究だけしかない⁽¹²⁻¹⁴⁾。ジペプチドをガスクロマトグラフで分離するためには、このものを熱に安定な、蒸気圧の高い誘導体に導くことが必要であり、N-TFA-methyl ester はこの条件に最も適する誘導体である。Weygand によって指摘されたように、ジペプチドのガスクロマトグラフによる分離はオリゴペプチドのアミノ酸配列順序決定に対して、有用な補助手段として役立つ可能性がある。著者らはこの方法を再検討するため、まずガスクロマトグラフの標準物質である種々のジペプチドの N-TFA-methyl ester の合成を行った。

数多くの N-TFA-dipeptide の ethyl ester の合成に

については Weygand ら⁽¹⁵⁻¹⁹⁾による、N-TFA-amino acid に関する一連の研究論文に記載されているが、methyl ester については詳細な記載がない⁽⁹⁾。しかもこれら TFA-ester の合成には、主として N-TFA-amino acid ともう一方の amino acid との縮合によって合成している。その後彼らの研究によって明らかになったように、N-TFA-amino acid を用いた合成法では、Azide 法以外の反応では種々の条件でラセミ化の生ずるおそれがあり⁽²⁰⁾、一方、Azide 法は N-TFA-amino acid に対しては満足に適用されない⁽²¹⁾。ラセミ化を起した場合、生成ジペプチドはジアステレオイソマーの混合物となり、ガスクロマトグラムにおいて単一なピークを与えない場合がある。そこで著者らはラセミ化の起らないことが保証されている方法⁽²⁰⁾、すなわちウレタン系の N-保護基をもったアミノ酸を用いてジペプチドを合成し、その後 TFA 基を導入する方法をとった。

L-Ala, L-Val, L-Leu, L-Ileu, L-Pro および L-Phe を N-末端とするジペプチドの合成には、おのおのの N-

本論文で使用した略語

TFA: trifluoroacetyl CbzO: carbobenzoxy

DCC: dicyclohexyl carbodiimide

アミノ酸は慣例に従って略記する。

Cbzo-L-amino acid ともう一方の L-amino acid methyl ester hydrochloride とを主として混酸無水物法 (1, 2 の場合は Phosphazo 法, Azide 法も利用) で縮合して Cbzo-dipeptide methyl ester とし, 臭化水素/酢酸, あるいはパラジウム触媒による接触還元法によって脱 Cbzo 化し, HBr 塩, あるいは遊離の dipeptide methyl ester とする. このものを単離するか, あるいは単離困難な場合は単離することなく, つづいて triethyl amine の存在下, methyl trifluoroacetate とのエステル交換法により TFA 基を導入して^(3,22), 目的の N-TFA-methyl ester (L, L) に導いた.

ジペプチドのうち L-Orn を含むものについては, 未だガスクロマトグラフによる分離は行われていなかったが, N, N^δ-di TFA-化合物として分離することができ. 標準となる L-Orn を含む N, N^δ-diTFA-dipeptide methyl ester は次の系路によって合成した. R. L. M. Syngé⁽²³⁾ に従って, L-Orn を C 末端にもつジペプチドでは, その銅錯合体を経て N^δ-Cbzo-L-ornithine (I) とし, その methyl ester hydrochloride (II) と他の amino acid (たとえば N-Cbzo-L-Val-OH) とを DCC 法で縮合して N^δ-Cbzo-L-valyl-N^δ-Cbzo-L-ornithine methyl ester (III) とし, 以下同様の方法で脱 Cbzo 化および N-TFA 化して N-TFA-L-valyl-N^δ-TFA-ornithine methyl ester (IV) を得る.

第 1 図 N-末端に Orn を含むジペプチドの合成経路

同様に ornithyl-amino acid, たとえば L-Orn-L-Leu の N, N^δ-di TFA-methyl ester は N, N^δ-di Cbzo-ornithine と L-leucine methyl ester とを混酸無水物法で縮合して N, N^δ-di Cbzo-L-ornithyl-L-leucine methyl ester を経て合成した.

N-TFA-glycyl-amino acid methyl ester の合成は, ラセミ化を考慮する必要がないから, Weygand⁽¹⁶⁾ の方法をも利用し, N-TFA-glycine anhydride に L-amino acid methyl ester を作用せしめて合成した.

実験の部

(m. p. の補正は行っていない)

(I) N-Cbzo-dipeptide methyl ester の合成

1. 例. N-Cbzo-glycyl-alanine methyl ester

a) Phosphazo 法: 文献⁽²⁴⁾の方法に従って N-Cbzo-glycine と L-alanine methyl ester より合成. 収量 80%. m. p. 91~92°.

b) 混酸無水物法: 文献^(25,26)の方法に従って合成. 収量 51%. m. p. 90~91°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ (294.30)

計算値: C 57.13, H 6.17, N 9.52%.

分析値: C 57.26, H 6.24, N 9.27%.

c) Azide 法: 文献⁽²⁷⁾の方法に従って N-Cbzo-glycine hydrazide (m. p. 113~114°) と L-alanine methyl ester から合成. 後者は相当する hydrochloride を水に溶解し, 1.2 当量の NH_4OH で中和後エーテルで抽出し⁽²⁸⁾, 乾燥したものを使用. 収量 60%. m. p. 90~91°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ (294.30)

計算値: C 57.13, H 6.17, N 9.52%.

分析値: C 57.24, H 6.21, N 9.57%.

2. N-Cbzo-L-valyl-N^δ-Cbzo-L-ornithine methyl ester

N-Cbzo-L-valine (251 mg, 1m mole), N^δ-Cbzo-L-ornithine methyl ester hydrochloride (Syngé⁽²³⁾ に従って合成) および DCC (1 g, 5 m mole) をメチレンクロライド中で反応させ, 常法⁽²⁹⁾どおり後処理を行い, 酢酸エチル/ヘキサンより再結晶. 収量 70% (360 mg). m. p. 146~9° (文献⁽²³⁾ 155~6°).

3. N-Cbzo-dipeptide (-Gly-X-, -Ala-X-, -Val-X-, -Leu-X-, -Ileu-X-, -Phe-X-, -Pro-X- および -Orn(N^δ-Cbzo)-X-)methyl ester (X はアミノ酸を表わす): 第 1 表参照.

(II) N-TFA-dipeptide methyl ester の合成

1. Dipeptide methyl ester hydrobromide を単離後 TFA 化する方法

L-Leucyl-L-phenylalanine methyl ester hydrobromide: N-Cbzo-L-leucyl-L-phenylalanine methyl ester (3.68 g, 8.7 m mole) に 3 当量の HBr/AcOH (33%) (7.2 g, 27 m mole) を加え, 塩化カルシウム管を付し, 室温に 2 時間放置後, 乾燥エーテルを加えて室温に放置. 結晶析出. 収量 96% (3.00 g). m. p. 174~179°.

第 1 表 N-Cbzo-dipeptide methyl ester 類

化 合 物 Cbzo-A-B-OMe	収量 (%)	m. p. (°C)	施 光 度				元 素 分 析			
			$[\alpha]_D^{20}$ (°)	温度 (°C)	濃度 (c)	溶媒	組 成 式 (分子量)	計算値C 分析値C	H H	N N
-Gly-L-Glu-	65	60~61	-10.0	23	1.3	MeOH	C ₁₇ H ₂₂ O ₇ N ₂ (366.36)	55.73 55.80	6.05 6.22	
-L-Ala-Gly-	56	93	-23.0	21	4.1	MeOH	C ₁₄ H ₁₈ O ₅ N ₂ (294.30)	57.13 57.60	6.17 6.32	9.51 9.26
-L-Ala-L-Ala-	50	105.5	-40.2	21	0.97	MeOH	C ₁₅ H ₂₀ O ₅ N ₂ (308.33)	58.43 58.50	6.54 6.83	
-L-Ala-L-Val-	40	84	-36.3	21	0.95	MeOH	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ (336.38)	60.70 60.83	7.19 7.41	8.03 8.24
-L-Ala-L-Leu-	—	Oil	—	—	—	—	—	—	—	
-L-Ala-L-Glu- -OCH ₃	66	93	-32.0	24	1.0	MeOH	C ₁₈ H ₂₄ O ₇ N ₂ (380.39)	56.83 57.21	6.36 6.46	
-L-Ala-L-Phe-	66	101~102	-4.7	21	0.97	MeOH	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ N ₂ (384.42)	65.61 65.80	6.29 6.39	7.28 7.47
-L-Val-Gly-	45	159~160	-24 ±0.5	20	2.0	MeOH	C ₁₆ H ₂₂ O ₅ N ₂ (322.35)	59.61 59.93	6.88 7.12	
-L-Val-L-Ala-	—	154	-40	26	3.0	MeOH	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ (336.38)	60.70 60.73	7.19 7.22	
-L-Val-L-Leu-	72	101~102	—	—	—	—	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ (378.46)	63.47 63.31	7.99 7.88	
-L-Val-L-Glu- -OCH ₃	64	123	—	—	—	—	C ₂₀ H ₂₈ O ₇ N ₂ (408.44)	58.81 58.89	6.91 6.98	6.86 6.91
-L-Val-L-Phe-	41	139~140	-25 ±1	24	2.0	MeOH	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ (412.47)	66.97 66.67	6.84 6.88	
-L-Val-L-Orn -Cbzo	70	146~149	—	—	—	—	C ₂₇ H ₃₅ O ₇ N ₃ (513.60)	63.14 63.15	6.87 7.06	
-L-Leu-Gly-	77	91.0	-26.4	25	5.0	MeOH	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ (336.38)	60.70 60.74	7.19 7.34	8.33 8.38
-L-Leu-L-Ala-	56	Li ⁽³⁰⁾ 92~94 96~97 Li ^(31,32) 95~96	-26.9 — — -38	25 — — 22	5.0 — — 1	MeOH — — EtOH	— — — C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ (378.46)	— — — 63.47 63.37	— — — 7.99 8.21	
-L-Leu-L-Val-	70	Oil	—	—	—	—	C ₂₁ H ₃₂ O ₅ N ₂ (392.48)	64.26 64.08	8.22 8.20	
-L-Leu-L-Leu-	71	Li ⁽³³⁾ 97.5~98.5	-33.8	22	1	EtOH	—	—	—	
-L-Leu-L-Ileu-	57	60~61	—	—	—	—	C ₂₁ H ₃₂ O ₅ N ₂ (392.48)	64.26 64.11	8.22 8.27	
-L-Leu-L-Glu- -OCH ₃	67	65~67	-15.0	23	1.33	MeOH	C ₂₁ H ₃₀ O ₇ N ₂ (422.47)	59.70 59.90	7.16 7.21	
-L-Leu-L-Phe-	64	92.0	-20 ±1	25.5	2.00	MeOH	C ₂₄ H ₃₀ O ₅ N ₂ (426.50)	67.58 67.87	7.09 7.17	6.57 6.94
-L-Ileu-Gly-	64	122	-24.5~ -25.0	25	2.9	MeOH	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ (336.38)	60.70 60.45	7.19 7.41	
-L-Ileu-L-Ala-	54	173~175	-45.5~ -46.0	24	3.8	MeOH	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ N ₂ (350.40)	61.70 61.48	7.48 7.67	
-L-Ileu-L-Val-	32	129~130	-35.5~ -36.0	25.5	3.0	MeOH	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ (378.46)	63.47 63.18	7.99 8.25	
-L-Ileu-L-Leu-	57	116.0	-40	27	6.0	MeOH	C ₂₁ H ₃₂ O ₅ N ₂ (392.48)	64.26 64.38	8.28 8.30	
-L-Ileu-L-Ileu-	40	121~123	-28 ±1	25.5	2.0	MeOH	C ₂₁ H ₃₂ O ₅ N ₂ (392.48)	64.26 64.35	8.22 8.46	

第 1 表つづき

化 合 物 Cbzo-A-B-OMe	収量 (%)	m. p. (°C)	旋 光 度				元 素 分 析			
			$[\alpha]_D^{25}$ (°)	温度 (°C)	濃度 (c)	溶媒	組 成 式 (分子量)	計算値C 分析値C	H H	N N
-L-Ileu-L-Met-	30	121~122	-33 ±0.5	24	2.7	MeOH	C ₂₀ H ₃₀ O ₅ N ₂ S (410.53)	58.51 58.20	7.38 7.25	
-L-Ileu-L-Phe-	50	147~149	—	—	—	—	—	—	—	
-L-Phe-Gly-	54*	116	—	—	—	—	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ (370.39)	64.85 64.71	5.99 6.02	
-L-Phe-L-Val-	90	109~110	-16	25.5	3.3	MeOH	C ₂₃ H ₂₈ O ₅ N ₂ (412.47)	66.97 66.96	6.84 6.90	
-L-Phe-L-Leu-	86	110	-24	25.5	3.0	MeOH	C ₂₄ H ₃₀ O ₅ N ₂ (426.50)	67.58 67.70	7.09 7.15	
-L-Phe-L-Phe-	43*	146	-22	26	1.0	MeOH	C ₂₇ H ₂₈ O ₅ N ₂ (460.51)	70.42 70.26	6.13 6.21	
-L-Phe-L-Glu- OMe	61	99	+9.2	23	0.76	MeOH	C ₂₄ H ₂₈ O ₇ N ₂ (456.48)	63.14 63.01	6.18 6.12	6.14 6.35
-L-Phe-L-Pro-	96	Oil	—	—	—	—	—	—	—	
-L-Pro-L-Val-	88	Oil	—	—	—	—	—	—	—	
-L-Orn-L-Ala- Cbzo	78	141~143	-22	26	1.14	MeOH	C ₂₅ H ₃₁ O ₇ N ₃ (485.52)	61.84 61.98	6.44 6.54	
-L-Orn-L-Leu Cbzo	61	79~81	—	—	—	MeOH	C ₂₈ H ₃₇ O ₇ N ₃ (527.60)	63.74 63.81	7.07 7.19	

* 印は Phosphazo 法, 他は混酸無水物法による。

第 2 表 N-TFA-dipeptide methyl ester 類

化 合 物 N-TFA-A-B-OMe	収量 (%)	m. p. (°C)	旋 光 度*			元 素 分 析			
			$[\alpha]_D^{25}$ (°)	温度 (°C)	濃度 (c)	組 成 式 (分子量)	計算値C 分析値C	H H	
-L-Ala-Gly-	—	83	—	—	—	C ₈ H ₁₁ O ₄ N ₂ F ₃ (256.19)	37.51 37.66	4.33 4.63	
-L-Ala-L-Ala-	—	135~137	-80.5~ -83	27	6.0	C ₉ H ₁₃ O ₄ N ₂ F ₃ (270.21)	39.97 40.67	4.85 4.70	
-L-Ala-L-Val-	—	95	-111.0	24	2.5	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ F ₃ (298.26)	44.29 44.40	5.75 5.97	
-L-Ala-L-Leu-	—	Oil	—	—	—	—	—	—	
-L-Ala-L-Glu- OMe	—	91	-93.0	24	3.4	C ₁₂ H ₁₇ O ₆ N ₂ F ₃ (342.27)	42.11 42.16 52.14	5.01 4.76 4.98	
-L-Ala-L-Phe	—	127~128	-32.5~ -34.0	24	1.9	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₂ F ₃ (346.30)	52.02	4.95	
-L-Val-Gly	51	167.0	-60.0	24	3.4	C ₁₀ H ₁₅ O ₄ N ₂ F ₃ (284.24)	42.26 42.30	5.32 5.43	
-L-Val-L-Ala	63	152.0~152.5	-75.5~ -76.0	24	3.5	—	—	—	
-L-Val-L-Val-	—	109~110	-66.0~ -66.5	24	4.1	C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N ₂ F ₃ (326.32)	47.85 47.89	6.49 6.59	
-L-Val-L-Leu	—	118	—	—	—	C ₁₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (340.34)	49.41 49.09	6.81 6.78	
-L-Val-L-Ileu-	—	123.0~124.0	-56.5~ -58	24	0.7	C ₁₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (340.34)	49.41 49.42	6.81 6.69	
-L-Val-L-Glu- OMe	—	117	-60~ -61	26	2.9	C ₁₄ H ₂₁ O ₆ N ₂ F ₃ (370.33)	45.41 45.25	5.72 5.72	

第 2 表 つづき

化 合 物 N-TFA-A-B-OMe	収量 (%)	m. p. (°C)	旋 光 度*			元 素 分 析			
			$[\alpha]_D^{25}$ (°)	温度 (°C)	濃度 (c)	組 成 式 (分子量)	計算値 C	H	分析値 C H
-L-Val-L-Orn- TFA	—	159~161	-31 ~-35	24	0.5	C ₁₅ H ₂₁ O ₅ N ₃ F ₆ (437.34)	42.69 41.19	5.24 4.84	
-L-Val-L-Phe-	—	167.5~168.0	—	—	—	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N ₂ F ₃ (374.36)	54.54 54.63	5.65 5.83	
-L-Leu-Gly-	54	72~73	-48.5 ~-49	27	6.2	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ F ₃ (298.26)	44.29 44.59	5.75 5.74	
-L-Leu-L-Ala-	57	109.0	-61.0	21	6.6	C ₁₂ H ₁₉ O ₄ N ₂ F ₃ (312.29)	46.15 46.28	6.14 5.91	
-L-Leu-L-Val-	—	124~125	-54.0	24	6.1	C ₁₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (340.34)	49.41 49.20	6.52 6.86	
-L-Leu-L-Leu-	85	123~126	-60.0~ -61.0	21	6.2	C ₁₆ H ₂₅ O ₄ N ₂ F ₃ (354.37)	50.84 50.89	7.11 6.95	
-L-Leu-L-Ileu-	27	141~143	-46.5~ -47.0	22	5.8	C ₁₅ H ₂₅ O ₄ N ₂ F ₃ (354.37)	50.84 50.73	7.11 6.96	
-L-Leu-L-Glu- OMe	—	Oil	—	—	—	—	—	—	
-L-Leu-L-Phe-	63**	153.5~154.0	-43	27	3.0	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (388.38)	55.66 55.65	5.97 5.89	
-L-Ileu-Gly-	73	175~176	-60.5~ -61.0	21	4.6	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ F ₃ (298.26)	44.29 44.35	5.75 5.41	
-L-Ileu-L-Ala-	98	160~161	-77.0	24	6.7	C ₁₂ H ₁₉ O ₄ N ₂ F ₃ (312.29)	46.15 46.09	6.14 5.99	
-L-Ileu-L-Val-	60	130~132	-69.0	25	6.0	C ₁₄ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (340.34)	49.40 49.45	6.83 6.91	
-L-Ileu-L-Leu-	30**	142~147	—	—	—	C ₁₅ H ₂₅ O ₄ N ₂ F ₃ (354.37)	50.84 49.83	7.11 6.59	
-L-Ileu-L-Ileu-	60**	140~145	-59~ -60	27	10.0	C ₁₅ H ₂₅ O ₄ N ₂ F ₃ (354.37)	50.84 50.95	7.11 7.11	
-L-Ileu-L-Phe-	32**	175.5~176.0	-45.5	27	3.0	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (388.38)	55.66 55.73	5.98 6.33	
-L-Phe-Gly-	83	128.0	+5.0	25	6.5	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N ₂ F ₃ (332.28)	50.61 50.57	4.55 4.57	
-L-Phe-L-Val-	62	127~127.5	≐0	24	3.7	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N ₂ F ₃ (374.36)	54.55 54.46	5.65 5.56	
-L-Phe-L-Leu-	80	132.0	-11.5	25	6.3	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N ₂ F ₃ (388.38)	55.66 55.64	5.97 5.79	
-L-Phe-L-Pro-	—	Oil	—	—	—	—	—	—	
-L-Phe-L-Glu- OMe	—	125	-4.3~ -5.0	27	3.3	C ₁₈ H ₂₁ O ₆ N ₂ F ₃ (418.37)	51.68 51.71	5.06 5.10	
-L-Phe-L-Phe-	98**	179	≐0	21	1.9	C ₂₁ H ₂₁ O ₃ N ₂ F ₃ (406.40)	59.71 59.62	5.01 4.94	
-L-Pro-Gly-***	—	127~127.5	-93~ -93.5	22	2.6	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N ₂ F ₃ (282.22)	42.56 42.90	4.64 4.80	
-L-Pro-L-Val-	—	Oil	—	—	—	—	—	—	
-L-Pro-L-Leu-	—	104.0	-83.0~ -83.5	24	2.5	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₂ F ₃ (338.32)	49.70 49.93	6.26 6.43	
-L-Pro-L-Phe-	—	133~134	—	—	—	C ₁₇ H ₁₉ O ₄ N ₂ F ₃ (372.33)	54.83 54.77	5.14 5.36	
-L-Orn-L-Ala- TFA	—	182~183	-28.1~ -28.3	27	5.1	C ₁₃ H ₁₇ O ₅ N ₃ F ₆ (409.29)	38.15 38.75	4.19 4.07	
-L-Orn-L-Leu- TFA	—	144~145	-33.2~ -34.0	27	9.3	C ₁₆ H ₂₃ O ₅ N ₃ F ₆ (451.37)	42.57 42.77	5.13 5.21	

* 旋光度はすべてメタノールを溶媒として測定。

** 印は相当する dipeptide methyl ester の HBr 塩より出発, 他はこのものを単離せずに行ったもの。

*** 文献⁽³⁴⁾ m. p. 123~5°, $[\alpha]_D^{25} = -68.5$ (c=0.5, テトラヒドロフラン)。

第 3 表 N-TFA-Gly-X-OMe

化 合 物 X	収量 (%)	m. p. (°C)	旋 光 度*			元 素 分 析		
			$[\alpha]_D^{25}$ (°)	温度 (°C)	濃度 (c)	組 成 式 (分子量)	計算値 C 分析値 C	H H
Gly	47	141	—	—	—	$C_7H_9O_4N_2F_3$ (242.16)	34.72 34.66	3.75 3.90
L-Ala	10	127	-52.0	20	6.0	$C_8H_{11}O_4N_2F_3$ (256.19)	37.50 37.44	4.32 4.26
L-Leu	25	93	-35.0	26	8.5	$C_{11}H_{17}O_4N_2F_3$ (298.26)	44.30 44.23	5.75 5.83
L-Val**	17	102~103	-30.0~ -30.5	26	5.0	$C_{10}H_{15}O_4N_2F_3$ (284.24)	42.26 42.38	5.32 5.34
L-Met	17	76	-21.0	26	5.6	$C_{10}H_{15}O_4N_2SF_3$ (316.25)	37.97 38.10	4.78 4.84
L-Glu(-γ-OMe)	—	Oil	—	—	—	$C_{11}H_{15}O_6N_2F_3$ (328.25)	40.25 40.22	4.61 4.67
L-Pro	—	107	+16	26	6.0			
L-Phe	40	107	+19.2~ +19.7	26	7.0	$C_{14}H_{15}O_4N_2F_3$ (332.28)	50.61 50.60	4.55 4.70

* 旋光度はすべてメタノール中で測定.

** 文献⁽³⁴⁾, m. p. 104°, $[\alpha]_D^{25} = -28.0$ (c=2, メタノール) $C_{16}H_{25}N_2O_3Br$ (353.31)

計算値: C 51.48, H 6.75%.

分析値: C 51.25, H 6.93%.

N-TFA-L-leucyl-L-phenylalanine methyl ester :
上記の結晶 (3.00 g, 8.3 m mole) をメタノール (10 ml)
に溶解し, methyl trifluoroacetate (10 ml) および tri-
ethyl amine (10 ml) を加えて 1 夜放置する. 溶媒を減
圧留去し, 酢酸エチルで抽出, 抽出液を水, 0.5 N-HCl
および水で洗浄し, 芒硝で乾燥後濃縮し, *n*-ヘキサンを
加えて結晶化せしめる. 同溶媒系 (*n*-ヘキサン, イソブ
ロピルエーテル, メチレンクロライド) から再結する.
収量 60% (2.14 g).

2. Hydrobromide を単離することなく TFA 誘導 体に導く方法

N-TFA-L-alanyl-glycine methyl ester : N-Cbzo-
L-alanyl-glycine methyl ester (1.50 g, 5 mmole) を
1 と同様に HBr/AcOH で処理し, 反応液にエーテルを
加えて hydrobromide を沈殿析出せしめる. 沈殿は吸湿
性であるため, 傾斜してエーテルを除き, 減圧下に乾燥
する. この油状物を 1 の場合と同様に処理して N-TFA
化する. *n*-ヘキサンから結晶化および再結する. 収量
8% (0.10 g).

3. N-TFA-dipeptide(-Ala-X-, -Val-X-, -Leu -X-, -Ileu-X-, -Phe-X-, -Pro-X- および -Orn-X-) metnhi ester (X はアミノ酸を表わ

す): 第 2 表参照.

4. N-TFA-glycyl-glycine methyl ester : Glycine
methyl ester hydrochloride 600 mg (4.78 m mole) を
 $NH_3/CHCl_3$ 溶液で遊離とし, 過剰のアモニアおよびク
ロロホルムを減圧下に除去する. これを寒剤浴中で -
10° に冷却し, これに 1.0 g (3.18 m mole) の N-TFA-
glycine anhydride (文献⁽¹⁶⁾に従って合成. 収量 82%.
m.p. 157°, 文献⁽¹⁶⁾ m.p. 158°) を加えると, 相当に激し
い反応を起す. 30 分冷却下に放置した後水を加え, エ
ーテルで抽出し, 2 N-HCl, 5% $NaHCO_3$, つづいて水で
洗浄し, 芒硝で乾燥後残分として目的物を得る. トル
エンから再結.

5. N-TFA-glycyl-amino acid methyl ester : 上
記 4 の方法による. 第 3 表参照.

結 論

N-末端に L-Ala, L-Val, L-Leu, L-Ileu, L-Phe,
L-Orn および L-Pro をもつ各種の N-Cbzo-dipeptide
methyl ester (36 種) を主として混酸無水物法に従って
合成し, これより脱 Cbzo 化を経て相当する N-TFA-
dipeptide methyl ester (39 種) を合成した. また別法
により N-TFA-glycyl amino acid methyl ester (8
種) を合成した.

本研究を行うにあたり, アミノ酸の贈与を受けた味の
素株式会社に対し, また元素分析をしていただいた京都

大学農学部農芸化学科農産製造学研究室三井哲夫教授に対し、深甚なる謝意を表します。なお実験の一部を担当していただいた本田建夫, 岩谷 竜の両氏に対し謝意を表します。

- (1) E. Bayer, K-H. Rentler, F. Barn : *Angew. Chem.*, **69**, 640 (1959).
- (2) C. G. Youngs : *Anal. Chem.*, **31**, 1019 (1959).
- (3) F. Weygand, B. Kolb, A. Prox, M. A. Tilak, I. Tomida : *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, **322**, 38 (1960).
- (4) H. A. Saroff, A. Karmen : *Anal. Biochem.*, **1**, 344 (1960).
- (5) Z. Zlatkis, F. O. John, A. P. Kimball : *Anal. Chem.*, **32**, 162 (1960).
- (6) J. Wagner, G. Winkler : *Z. anal. Chem.*, **183**, 1 (1961).
- (7) D. E. Johnson, S. J. Scott, A. Meister : *Anal. Chem.*, **33**, 669 (1961).
- (8) C. Zomzely, G. Marco, E. Emery : *ibid.*, **34**, 1415 (1962).
- (9) G. Losse, A. Losse, J. Stöck : *Z. Naturforsch.*, **17 b**, 785 (1962).
- (10) N. Ikekawa : *J. Biochem. (Japan)*, **54**, 279 (1963).
- (11) P. A. Cruickshank, J. C. Sheehan : *Anal. Chem.*, **36**, 1191 (1964).
- (12) S. Makisumi, H. A. Saroff : *J. Gaschromatography*, **1965**, 22.
- (13) F. Weygand, B. Kolb, P. Kirchner : *Z. anal. Chem.*, **181**, 396 (1961).
- (14) F. Weygand, A. Prox, E. G. Jourgenson, R. Axén, P. Kirchner : *Z. Naturforsch.*, **18 b**, 93 (1963).
- (15) F. Weygand, E. Leising : *Chem. Ber.*, **87**, 248 (1954).
- (16) F. Weygand, M. Reiher : *ibid.*, **88**, 26 (1955).
- (17) F. Weygand, U. Glöckler : *ibid.*, **89**, 653

- (1956).
- (18) F. Weygand, P. Klinke, I. Eigen : *ibid.*, **90**, 1896 (1957).
- (19) F. Weygand, W. Swodenk : *ibid.*, **90**, 639 (1957).
- (20) F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König : *Angew. Chem.*, **75**, 282 (1963); "Peptid Symposium", Pergamon Press, London, p. 97 (1963).
- (21) F. Weygand, W. Swodenk : *Chem. Ber.*, **93**, 1693 (1960).
- (22) F. Weygand, R. Geiger : *ibid.*, **92**, 2099 (1959).
- (23) R. L. M. Synge : *Biochem. J.*, **39**, 363 (1945).
- (24) S. Goldschmidt, H. Lautenschlager : *Ann. d. Chem.*, **580**, 68 (1953).
- (25) J. R. Jr. Vaughan, R. L. Osato : *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 676 (1952).
- (26) R. A. Boissonnas : *Helv. Chim. Acta*, **34**, 874 (1951).
- (27) B. F. Erlanger, E. Brand : *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3508 (1951).
- (28) R. Schwyzer, B. Iselin, H. Kappeler, B. Riniker, W. Rittel, H. Zuber : *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1273 (1958).
- (29) J. C. Sheehan, G. P. Hess : *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1067 (1955).
- (30) R. W. Young, K. H. Wood, R. T. Joyce, G. W. Anderson : *ibid.*, **78**, 2126 (1956).
- (31) M. Bergmann, L. Zervas, L. Fruton, J. S. F. Schneider, H. Schleich : *J. Biol. Chem.*, **109**, 325 (1935).
- (32) W. J. Polglase, E. L. Smith : *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3081 (1949).
- (33) E. L. Smith, D. H. Spackman, W. J. Polglase : *J. Biol. Chem.*, **199**, 801 (1952).
- (34) F. Weygand, A. Prox, M. A. Tilak, D. Hoffter, H. Fritz : *Chem. Ber.*, **97**, 1024 (1964).