



УДОБНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ *трет*-БУТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N_α -ЗАЩИЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ ИЗ *трет*-БУТАНОЛА¹

© 2023 г. В. Н. Азев*, #, А. Н. Чулин*, М. В. Молчанов**, А. И. Мирошников***

*Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия, 142290 Пущино, просп. Науки, 6

**ФГБУН “Институт теоретической и экспериментальной биофизики” РАН, Россия, 142290 Пущино, ул. Институтская, 3

***ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 01.12.2022 г.

После доработки 20.12.2022 г.

Принята к публикации 21.12.2022 г.

Разработан новый метод получения третичных бутиловых эфиров N_α -защищенных аминокислот из *трет*-бутанола с использованием безводного сульфата магния и избытка эфира трихлористого бора в качестве конденсирующего агента. Метод позволяет получать третичные бутиловые эфиры с высоким выходом. Изучена устойчивость различных функциональных групп боковых цепей аминокислот к условиям реакции.

Ключевые слова: эфир трихлористого бора, *трет*-бутиловые эфиры аминокислот, защитная группа, кислота Льюиса

DOI: 10.31857/S0132342323030053, **EDN:** PDKPOP

ВВЕДЕНИЕ

Третичные бутиловые эфиры аминокислот находят широкое применение в химическом синтезе пептидов в качестве защитной группы, при этом для их получения до сих пор используются классические методы [1–3], несмотря на развитие альтернативных способов [4].

В одном из классических методов третичные бутиловые эфиры синтезируют, обрабатывая изобутиленом соответствующую аминокислоту или ее производное при катализе минеральными кислотами [5, 6]. Широкому использованию данного метода способствуют доступность исходных веществ и высокие выходы целевых продуктов [7, 8]. В то же время этот процесс считается довольно опасным в осуществлении, поскольку синтез приходится проводить под давлением в герметичном сосуде для предотвращения утечки избытка воспламеняющегося изобутилена.

Однако этот метод был модернизирован, и в новых условиях он стал более безопасным [9].

В описанной методике использовали *трет*-бутанол (5 экв.) в присутствии гетерогенного катализатора, который получали адсорбцией серной кислоты на безводном сульфате магния. В реакцию вступали различные карбоновые кислоты, включая две защищенные аминокислоты, при этом авторы не наблюдали существенного увеличения давления в реакционном аппарате, несмотря на их предположение, что изобутилен оказывается промежуточным продуктом.

Поскольку в указанных условиях не нужно применять жидкий изобутилен, эта методика получения третичных бутиловых эфиров приобрела значительную популярность в лабораторной практике, о чем можно косвенно судить по количеству литературных ссылок на нее. Однако при воспроизведении условий этой методики нам не удалось получить соответствующий эфир, используя N_α -пальмитоилированное производное глутаминовой кислоты в качестве исходного соединения. Более того, мы не смогли воспроизвести заявленный выход для довольно простого субстрата Cbz-Ala-OH. Литературный поиск показал, что для других исходных веществ метод оказался также непригодным [10, 11], а в одном из успешных случаев его практической реализации были изменены условия проведения — увеличено время реакции до нескольких суток [12].

¹ Статья посвящается памяти академика РАН Иванова Вадима Тихоновича.

Сокращения: APCI — химическая ионизация при атмосферном давлении; Fm — 9-флуоренилметил; Нер — гептан; In — индол; Palm — пальмитоил.

Автор для связи: (тел.: +7 (496) 773-54-42; эл. почта: viatcheslav.azev@bibch.ru).

Целью данной работы был поиск альтернативных условий взаимодействия *трет*-бутанола с производными аминокислот, поскольку перечисленные выше экспериментальные факты и литературные сведения свидетельствовали о том, что методика Wright et al. [9] неоптимальна для широкого круга субстратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальную работу проводили, изначально используя в качестве субстрата производное глутамина, т.к. соответствующий продукт реакции (Cbz-Gln-OBu', (I)) – кристаллическое вещество, следовательно, его выход в модифицированных условиях может быть довольно точно установлен.

Варьируя природу дегидратирующего агента, растворителя и кислоты Льюиса, мы обнаружили, что наибольший выход соединения (I) (~60%) может быть достигнут при использовании 3.0–3.5 мольных эквивалентов BF₃ · Et₂O в присутствии сульфатов натрия, магния или кальция в дихлорметане. В выявленных условиях проводили исследование круга субстратов, вступающих в реакцию *трет*-бутирования, при этом особое внимание уделяли возможности протекания побочных реакций алкилирования функциональных групп боковых цепей аминокислот и стабильности защитных групп. Так, было обнаружено, что N_α-Вос-защищенные аминокислоты не подходят в качестве субстратов, поскольку эта защитная группа оказалась нестабильной в условиях реакции. В то же время субстраты с Cbz- или Fmoc-N_α-защитными группами превращались в соответствующие третичные бутиловые эфиры с высокими выходами.

В отношении возможности протекания побочных реакций алкилирования следует отметить, что при проведении экспериментов не было обнаружено свидетельств модификации ароматического кольца флуорена, амидной боковой цепи и атома серы при использовании производных Fmoc-Ala-OH, Cbz-Gln-OH (в противоположность, алкилирование наблюдали в одном из ва-

риантов классических условий [13]) и Cbz-Cys(Bzl)-OH. Защищенное в боковой цепи производное триптофана Cbz-Trp(For)-OBu' также было получено с высоким выходом без признаков образования каких-либо побочных продуктов модификации индольного цикла. В то же время использование производного тирозина, не имеющего защитной группы ароматического кольца, в условиях реакции привело к получению смеси (предположительно) продуктов модификации боковой цепи. Незащищенная же гидроксигруппа в производном Cbz-Ser-OMe вступила в реакцию алкилирования, в результате с высоким выходом был выделен соответствующий простой *трет*-бутиловый эфир. Возможность получения других простых *трет*-бутиловых эфиров в настоящее время изучается. Следует отметить, что γ-защищенное производное глутаминовой кислоты, Palm-Glu(OMe)-OH, оказалось не самым лучшим субстратом в исследуемых условиях, возможно из-за стерических препятствий или гидрофобного окружения реакционного центра, создаваемых остатком пальмитиновой кислоты. Тем не менее именно при масштабировании изученного нами метода удалось синтезировать достаточное количество пальмитоилированного производного (IV), необходимого нам для получения биологически активных пептидов с модифицированными фармакокинетическими свойствами. В табл. 1 представлены субстраты и продукты реакции синтеза третичных бутиловых эфиров аминокислот с использованием разработанного метода.

Известно, что BF₃ · Et₂O (без использования дегидратирующего агента) применялся для получения третичного амидового эфира 4-аминобензойной кислоты из соответствующего спирта в довольно жестких условиях [14]. Следовые количества третичного бутилового эфира бензойной кислоты были выделены из ее реакции с *трет*-бутанолом, промотируемой самим BF₃ также при использовании жестких условий (кипение при температуре кипения спирта) [15]. Мы не обнаружили в литературе иных сведений об использовании BF₃ или его производных для получения тре-

Таблица 1. Взаимодействие производных аминокислот с *трет*-бутанолом в присутствии системы BF₃ · Et₂O–MgSO₄

Субстрат	Продукт	Выход, %
Cbz-Gln-OH	Cbz-Gln-OBu' (I)	58
Fmoc-Ala-OH	Fmoc-Ala-OBu' (II)	51
Cbz-Cys(Bzl)-OH	Cbz-Cys(Bzl)-OBu' (III)	50
Palm-Glu(OMe)-OH	Palm-Glu-OBu' (IV)	25 (на две стадии)
Cbz-Trp(For)-OH	Cbz-Trp(For)-OBu' (V)	42
Cbz-Ser-OMe	Cbz-Ser(Bu')-OMe (VI)	56

тичных эфиров из соответствующих третичных спиртов и карбоновых кислот. В то же время нам не удалось получить соединение (I), используя условия Kadaba et al. [14], возможно, потому что образующийся изобутилен испаряется из реакционной смеси (т. кип. -7°C). И хотя эти условия несколько отличаются от обнаруженных нами, при получении третичных бутиловых эфиров из трет-бутанола, по-видимому, важно проводить реакцию при более низкой температуре. Возможные причины того, почему сульфат магния позволяет проводить этерификацию в более мягких условиях, служат предметом отдельного изучения.

Необходимо также отметить, что у нас нет доводов в пользу того, что механизм этерификации аминокислот трет-бутанолом в присутствии системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}-\text{MgSO}_4$ отличается от предложенного ранее для реагента $\text{H}_2\text{SO}_4-\text{MgSO}_4$ [9], в котором изобутилен постулирован в качестве интермедиата. В литературе описаны реакции образования алкенов при дегидратации третичных спиртов [16] и присоединения алкенов к карбоновым кислотам с образованием эфиров [17], при этом обе реакции протекают в мягких условиях при использовании производных BF_3 .

Таким образом, мы предлагаем альтернативный безопасный метод получения третичных бутиловых эфиров из трет-бутанола. Тщательное изучение круга субстратов, вступающих в реакцию введения третичной бутильной защитной группы, служит предметом последующих исследований, его результаты будут опубликованы позднее, однако предварительные данные свидетельствуют о том, что при использовании новой системы ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}-\text{MgSO}_4$) многие производные аминокислот будут селективно вступать в реакцию этерификации с трет-бутанолом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворители, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, безводный сульфат магния, хлористоводородная кислота — коммерчески доступные продукты (Реахим и Химмед, Россия). При необходимости их подвергали очистке по описанным методикам [18]. Все стандартные производные аминокислот — продукция компаний Reanal (Венгрия) и IRIS Biotech GmbH (Германия). N_α -Пальмитоил- γ -метил-глутамат получали по известной методике [19]. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Avance III (BioSpin, Bruker, Германия) (^1H при 600 МГц, ^{13}C при 125 МГц) и калибровали по сигналам остаточных протонов дейтерированного растворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Orbitrap Elite Hybrid Ion Trap-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific, Германия). ТСХ проводили на пластинах F₂₅₄ Silica Gel G Plates (Part

1.05554.0001; Merck, Германия). Детекцию соединений на пластинах осуществляли с использованием: 1) раствора нингидрина (0.5 г нингидрина, 250 мл бутанола-1, 50 мл уксусной кислоты, 10 мл сим-коллидина) с последующим нагревом; 2) паров иода; 3) УФ-облучения; 4) насыщенного раствора фосфорномолибденовой кислоты в этаноле (~ 12 мас. %) с последующим нагревом.

Общая методика введения трет-бутильной защитной группы. N_α -защищенную аминокислоту (5 ммоль) растворяли или суспендировали в дихлорметане (20 мл) в толстостенном сосуде (100 мл), снабженном закручивающейся крышкой и якорем магнитной мешалки. При необходимости смесь слегка подогревали для растворения исходного вещества. К полученному раствору добавляли третичный бутиловый спирт (5 мл, 52.5 ммоль) и MgSO_4 (4.0–4.3 г). Реакционную смесь охлаждали до температуры от -8 до -10°C и вносили $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 мл, 16.2 ммоль) одной порцией. Сосуд герметично закрывали, перемешивали при температуре от -8 до -10°C в течение 10 мин, а затем 18 ч при комнатной температуре за защитным экраном. Реакционную смесь охлаждали до температуры от -8 до -10°C и медленно выливали на NaHCO_3 (5–7 г). Полученную суспензию перемешивали 10 мин, фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водным K_2CO_3 (2×30 мл), 0.1 М водным HCl (30 мл), водой (2×30 мл) и сушили над безводным MgSO_4 в течение 2 ч. Осушенный раствор фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные фазы упаривали в вакууме, остаток очищали перекристаллизацией (EtOAc/n -гептан) или хроматографией на силикагеле.

Трет-бутиловый эфир N_α -бензилоксикарбонил-L-глутамин (I) (выход 0.98 г, 58%). $R_f = 0.5$ (9 : 1 v/v $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$), $R_f = 0.25$ (4 : 1 v/v EtOAc/Hep); т. пл. $93-96^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -19.5^\circ$ ($c = 0.9$, этанол), (лит: т. пл. $91-93^\circ\text{C}$), $[\alpha]_D^{25} = -19.7^\circ$ ($c = 0.9$, этанол) [13]. Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; J , Гц): 1.46 (с, 9H, Bu^t), 1.87–1.96 (м, 1H, $\text{H}\beta$), 2.14–2.37 (м, 3H, $\text{H}\beta$, 2H γ), 4.26 (ддд, J 4.64, 8.17, 9.47, 1H, $\text{H}\alpha$), 5.09 (д, J 12.5, 1H, PhCH_2), 5.12 (д, J 12.5, 1H, PhCH_2), 5.26 (уш. с., 1H, NH), 5.55 (д, J 8.06, 1H, $\text{NH}\alpha$), 5.99 (уш. с., 1H, NH), 7.29–7.39 (м, 5H, PhCH_2). Спектр ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 177.51, 172.92, 158.70, 136.91, 128.35, 127.71, 127.63, 82.84, 67.64, 55.92, 32.64, 28.45, 28.23.

Трет-бутиловый эфир N_α -флуоренилметилоксикарбонил-L-аланина (II) (выход 0.94 г, 51%). $R_f = 0.73$ (1 : 1 v/v EtOAc/Hep), $R_f = 0.42$ (1 : 2 v/v EtOAc/Hep). Спектр ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; J , Гц): 1.25 (м, 3H, $\text{H}\beta$), 1.38 (с, 9H, Bu^t), 3.94 (п, J 7.4, 1H, $\text{H}\alpha$),

4.12–4.36 (м, 3H, CHCH₂), 7.30–7.36 (м, 2H, HAr), 7.42 (шт, *J* 7.2, 2H, HAr), 7.57–7.79 (м, 3H, NH, HAr), 7.89 (д, *J* 7.4, 2H, HAr). Спектр ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 172.07, 155.77, 143.82, 143.77, 140.70, 127.59, 127.02, 125.19, 125.17, 120.07, 80.26, 65.51, 49.88, 46.63, 27.59, 16.92. HRMS (ESI) *m/z*: найдено *M* 368.1852; вычислено для C₂₂H₂₆NO₄⁺, [*M* + H]⁺ 368.1856.

Трет-бутиловый эфир *N*_α-бензилоксикарбонил-*S*-бензил-L-цистеина (III) (выход 1.01 г, 50%). *R*_f = 0.81 (1 : 1 v/v EtOAc/Нер), *R*_f = 0.47 (1 : 2 v/v EtOAc/Нер). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃; *J*, Гц): 1.45 (с, 9H, Bu'), 2.71–2.92 (м, 2H, Hβ), 3.66–3.76 (м, 2H, SCH₂Ph), 4.26–4.54 (м, 1H, Hα), 5.11 (д, *J* 12.59, 1H, OCH₂Ph), 5.13 (д, *J* 12.59, 1H, OCH₂Ph), 5.22–5.66 (м, 1H, NH), 7.21–7.25 (м, 1H, Ar), 7.26–7.42 (м, 9H, Ar). Спектр ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 169.85, 155.88, 137.94, 136.45, 129.10, 128.70, 128.67, 128.32, 128.25, 127.32, 82.87, 67.12, 54.18, 36.90, 34.02, 28.10. HRMS (ESI) *m/z*: найдено *M*, 424.1548; вычислено для C₂₂H₂₇NNaO₄S⁺ [*M* + Na]⁺ 424.1553.

α-Трет-бутил-*N*_α-пальмитоил-L-глутаминовая кислота (IV). Соединение Palm-Glu(OMe)-ОН этерифицировали трет-бутанолом по общей методике. Полученный неочищенный γ-метилловый α-трет-бутиловый эфир подвергали гидролизу по общей методике [2], смесь продуктов гидролиза очищали методом флэш-хроматографии и получали целевой продукт (IV) (выход 0.55 г, 25% на две стадии). Т. пл. 68–70°C; *R*_f = 0.5 (9 : 1 v/v CHCl₃/MeOH), *R*_f = 0.35 (8 : 1 v/v PhMe/AcOH). Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆; *J*, Гц): 0.85 (шт, *J* 6.81, 3H), 1.16–1.30 (м, 24H), 1.38 (с, 9H, Bu'), 1.44–1.53 (м, 2H), 1.67–1.78 (м, 1H, Hβ), 1.86–1.94 (м, 1H, Hβ), 2.08 (шт, *J* 7.41, 2H), 2.20–2.32 (м, 2H, Hγ), 4.08–4.16 (м, 1H, Hα), 8.03 (д, *J* 7.81, 1H, NH), 12.15 (уш. с, 1H). Спектр ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 173.54, 172.28, 171.05, 80.32, 51.80, 34.95, 31.21, 29.95, 28.94, 28.91, 28.86, 28.69, 28.62, 28.60, 28.46, 27.56, 26.22, 25.17, 21.99, 13.84. HRMS (APCI) *m/z*: найдено *M*, 464.3338; вычислено для C₂₅H₄₇NNaO₅⁺ [*M* + Na]⁺ 464.3346.

Трет-бутиловый эфир *N*_α-бензилоксикарбонил-*N*^{ln}-формил-L-триптофана (V) (выход 0.86 г, 42%). *R*_f = 0.54 (1 : 1 v/v EtOAc/Нер), *R*_f = 0.4 (1 : 2 v/v EtOAc/Нер). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃; *J*, Гц) (*E*- и *Z*-ротамеры наблюдаются при 298 К, как это известно для ацилированных гетероциклических соединений [20]): 1.36 (с, 9H, Bu'), 3.02–3.20 (м, 1H, Hβ), 3.26 (дд, *J* 5.72, 14.88, 1H, Hβ), 4.45–4.70 (м, 1H, Hα), 5.08 (уш. д, *J* 11.92, 1H, PhCH₂), 5.14 (д, *J* 12.19, 1H, PhCH₂), 5.41 (д, *J* 7.52, 1H, NH), 7.13 (уш. с, 0.65 H, In2H (*Z*)); 7.27–7.80 (м, 8.7H, Ar), 8.38 (д, *J* 7.5, 0.65H, In-H (*Z*)), 8.99 (уш. с, 0.65H, для (*Z*)), 9.38 (уш. с, 0.35H, для (*E*)). Спектр ¹³C-

ЯМР (CDCl₃) (для доминирующего изомера (*Z*)): 170.38, 158.97, 155.57, 136.14, 134.06, 131.27, 128.39, 128.06, 128.00, 125.31, 124.39, 119.05, 118.47, 115.97, 109.43, 82.50, 66.77, 54.07, 27.92, 27.75. HRMS (APCI) *m/z*: найдено *M*, 445.1740; вычислено для C₂₄H₂₆N₂NaO₅⁺ [*M* + Na]⁺ 445.1734.

Метилловый эфир *N*_α-бензилоксикарбонил-*O*-трет-бутил-L-серина (VI) (выход 0.87 г, 56%). *R*_f = 0.7 (1 : 1 v/v EtOAc/Нер), *R*_f = 0.38 (1 : 2 v/v EtOAc/Нер). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃; *J*, Гц): 1.12 (с, 9H, Bu'), 3.58 (дд, *J* 3.29, 9.05, 1H, Hβ), 3.63–3.86 (м, 4H, Hβ, OCH₃), 4.27–4.51 (м, 1H, Hα), 5.11 (д, *J* 12.17, 1H, PhCH₂), 5.14 (д, *J* 12.18, 1H, PhCH₂), 5.26–5.79 (м, 1H, NH), 7.27–7.43 (м, 5H, PhCH₂). Спектр ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 171.27, 156.28, 136.49, 128.67, 128.28, 73.57, 67.14, 62.15, 54.82, 52.48, 27.40. HRMS (ESI) *m/z*: найдено *M*, 332.1471; вычислено для C₁₆H₂₃NNaO₅⁺ [*M* + Na]⁺ 332.1468.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый эффективный и безопасный метод получения третичных бутиловых эфиров *N*_α-защищенных аминокислот из трет-бутанола с использованием безводного сульфата магния и избытка эфира трихлористого бора в качестве конденсирующего агента. В реакцию вступают производные аминокислот, содержащие различные заместители при атоме азота и в боковой цепи. Метод пригоден для получения нестандартных защищенных производных, которые находят применение в химическом синтезе пептидов и модификации белков.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность к.ф.-м.н. А.К. Сурину (Институт белка РАН) за помощь в регистрации масс-спектров высокого разрешения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 2019 0101-2019-0014).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Isidro-Llobet A., Álvarez M., Albericio F.* // Chem. Rev. 2009. V. 109. P. 2455–2504.
<https://doi.org/10.1021/cr800323s>
2. *Kohlbau H.-J., Thürmer R., Voelter W.* // Synthesis of Peptides and Peptidomimetics (Houben-Weyl E22a: Methods of Organic Chemistry) / Eds. Goodman M., Felix A.M., Moroder L., Toniolo C. Stuttgart and New York: Georg Thieme Verlag, 2002. P. 193–237.
3. *Thürmer R., Kohlbau H.-J., Voelter W.* // Synthesis of Peptides and Peptidomimetics (Houben-Weyl E22a: Methods of Organic Chemistry) / Eds. Goodman M., Felix A.M., Moroder L., Toniolo C. Stuttgart and New York: Georg Thieme Verlag, 2002. P. 238–259.
4. *Wuts P.G.M.* // Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2014. P. 686–836.
5. *Taschner E., Liberek B., Wasielewski Cz., Biernat J.* // Angew. Chem. 1959. V. 71. P. 743–743.
<https://doi.org/10.1002/ange.19590712307>
6. *Roeske R.W.* // Chem. & Ind. 1959. V. 23. P. 1121–1122.
7. *Roeske R.* // J. Org. Chem. 1963. V. 28. P. 1251–1253.
<https://doi.org/10.1021/jo01040a022>
8. *Anderson G.W., Callahan F.M.* // J. Am. Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 3359–3363.
<https://doi.org/10.1021/ja01498a032>
9. *Wright S.W., Hageman D.L., Wright A.S., McClure L.D.* // Tetrahedron Lett. 1997. V. 38. P. 7345–7348.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01792-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01792-9)
10. *Berridge M.S., Burnazi E.M.* // J. Labelled Cpd. Radiopharm. 2001. V. 44. P. 859–864.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.510>
11. *McDermott T.S., Bhagavatula L., Borchardt T.B., Engstrom K.M., Gandarilla J., Kotecki B.J., Kruger A.W., Rozema M.J., Sheikh A.Y., Wagaw S.H., Wittenberger S.J.* // Org. Proc. Res. Dev. 2009. V. 13. P. 1145–1155.
<https://doi.org/10.1021/op900197r>
12. *Chaleix V., Sol V., Huang Y.-M., Guilloton M., Granet R., Blais J.C., Krausz P.* // Eur. J. Org. Chem. 2003. V. 2003. P. 1486–1493.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200390208>
13. *Schnabel E., Schüssler H.* // Liebigs Ann. Chem. 1965. V. 686. P. 229–238.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19656860127>
14. *Kadaba P.K., Carr M., Tribo M., Triplett J., Glasser A.C.* // J. Pharm. Sci. 1969. V. 58. P. 1422–1423.
<https://doi.org/10.1002/jps.2600581131>
15. *Sowa F.J., Nieuwland J.A.* // J. Am. Chem. Soc. 1936. V. 58. P. 271–272.
<https://doi.org/10.1021/ja01293a022>
16. *Posner G.H., Shulman-Roskes E.M., Oh Ch. Ho, Carry J.-Ch., Green J.V., Clark A.B., Dai H., Anjeh T.E.N.* // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. P. 6489–6492.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80200-P](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80200-P)
17. *Topchiev A.V., Zavgorodnii S.V., Paushkin Ya.M.* // Boron Fluoride and Its Compounds as Catalysts in Organic Chemistry / Eds. Doering W., Barton D.H.R. Pergamon, 1958. P. 205–226.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-009128-0.50011-2>
18. *Armarego W.L.F., Chai C.* // Purification of Laboratory Chemicals, 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2012.
19. *Hueber A., Gimbert Y., Langevin G., Galano J.-M., Guy A., Durand T., Cenac N., Bertrand-Michel J., Tabet J.-C.* // Amino Acids. 2022. V. 54. P. 241–250.
<https://doi.org/10.1007/s00726-021-03109-1>
20. *Benassi R., Folli U., Schenetti L., Taddei F.* // Adv. Het. Chem. 1987. V. 41. P. 75–186.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60161-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60161-0)

Convenient Preparation of *tert*-Butyl Amino Acid Esters from *tert*-Butanol

V. N. Azev*, #, A. N. Chulin*, M. V. Molchanov**, and A. I. Miroshnikov***

#Phone: +7 (496) 773-54-42; e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru

*Branch of Shemyakin and Ovchinnikov Bioorganic Chemistry Institute RAS, prosp. Nauki 6, Puschino, 142290 Russia

**Institute for Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Institutskaya ul. 3, Puschino, 142290 Russia

***Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

A preparation of *tert*-butyl esters of amino acid is described that proceeds from protected amino acids and *tert*-butanol using anhydrous magnesium sulfate and an excess of boron trifluoride diethyl etherate as additional reagents. The method affords *tert*-butyl esters in good yields and a variety of amino acid side chains and substituents tolerate the reaction conditions.

Keywords: boron trifluoride diethyl etherate, *tert*-butyl esters of amino acids, protecting group, Lewis acid