



УДК 577.112.343

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 эфирата трехфтористого 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: эфират трехфтористого 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].

¹ Статья посвящается памяти академика РАН Иванова Вадима Тихоновича.

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

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

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 методике 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].

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 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 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 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (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 BF_3 также при использовании жестких условий (кипячение при температуре кипения спирта) [15]. Мы не обнаружили в литературе иных сведений об использовании BF_3 или его производных для получения тре-

Таблица 1. Взаимодействие производных аминокислот с *трет*-бутанолом в присутствии системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ – MgSO_4

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 F_{254} 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-коллиндина) 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/Hex); 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, Bu¹), 1.87–1.96 (м, 1H, H β), 2.14–2.37 (м, 3H, H β , 2H γ), 4.26 (ддд, J 4.64, 8.17, 9.47, 1H, H α), 5.09 (д, J 12.5, 1H, PhCH₂), 5.12 (д, J 12.5, 1H, PhCH₂), 5.26 (уш. с., 1H, NH), 5.55 (д, J 8.06, 1H, NH α), 5.99 (уш. с., 1H, NH), 7.29–7.39 (м, 5H, PhCH₂). 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/Hex), $R_f = 0.42$ (1 : 2 v/v EtOAc/Hex). Спектр ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; J , Гц): 1.25 (м, 3H, H β), 1.38 (с, 9H, Bu¹), 3.94 (п, J 7.4, 1H, H α),

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/HeP), *R_f* = 0.47 (1 : 2 v/v EtOAc/HeP). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃; *J*, Гц): 1.45 (с, 9H, Bu^t), 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)-OH этерифицировали трет-бутанолом по общей методике. Полученный неочищенный γ-метилловый α-трет-бутиловый эфир подвергли 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^t), 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-Nⁱⁿ-формил-L-триптофана (V) (выход 0.86 г, 42%). *R_f* = 0.54 (1 : 1 v/v EtOAc/HeP), *R_f* = 0.4 (1 : 2 v/v EtOAc/HeP). 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^t), 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-О-трет-бутил-L-серина (VI) (выход 0.87 г, 56%). *R_f* = 0.7 (1 : 1 v/v EtOAc/HeP), *R_f* = 0.38 (1 : 2 v/v EtOAc/HeP). Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃; *J*, Гц): 1.12 (с, 9H, Bu^t), 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 трифтористого 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