

## Der 2-(Methylthio)äthoxycarbonyl-Rest als Zweistufen-Schutzgruppe für die Aminofunktion in Aminosäuren und Peptiden<sup>1)</sup>

Horst Kunz

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,  
Joh.-Joachim-Becher-Weg 18 – 20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 18. März 1976

Die 2-(Methylthio)äthoxycarbonyl(Mtc)-Gruppe wird als neue Amino-Schutzgruppe für Aminosäuren und Peptide beschrieben. Zu ihrer Einführung eignen sich sowohl das Mtc-*p*-Nitrophenolat als auch das Mtc-Phenolat. Die Mtc-Schutzgruppe ist in mäßig alkalischem oder saurem Medium beständig. Durch zwei unterschiedliche und einfache Reaktionen kann die unempfindliche Mtc-Gruppe in gegenüber Basen sehr empfindliche Schutzgruppen umgewandelt werden und wird deshalb als Zweistufen-Schutzgruppe bezeichnet. Die Methylierung zur 2-(Dimethylsulfonio)äthoxycarbonyl-Schutzgruppe verläuft nicht immer befriedigend, erbringt jedoch oft *N*-geschützte Verbindungen, die sehr gut in Wasser löslich sind. Nahezu quantitativ kann demgegenüber die Mtc-Gruppe zur entsprechenden Sulfon-Verbindung oxidiert werden. Sowohl Sulfon- als auch Sulfonium-Folgeprodukte aus den Mtc-geschützten Verbindungen können unter sehr milden alkalischen Bedingungen gespalten werden.

### The 2-(Methylthio)ethoxycarbonyl Group as an Two Step Amino Protective Function in Peptide Chemistry

The 2-(methylthio)ethoxycarbonyl(Mtc) group is described as a new amino protective function in amino acids and peptides. Both, the Mtc-*p*-nitrophenolate and the Mtc-phenolate are suitable for the introduction of this group. The Mtc-group is stable in moderately alkaline and acidic media. The insensitive Mtc-group can be simply modified by methylation or oxidation to yield base-sensitive functions. Therefore it is denoted as a two step protective group. The methylation to the 2-(dimethylsulphonio)ethoxycarbonyl group occurs satisfactorily only in some cases, but it then gives derivatives which are easily soluble in water. The oxidation of the Mtc-group to the corresponding sulphone compound proceeds virtually quantitatively throughout the series. Both, the sulphone and the sulphonium compounds may be cleaved under mild basic conditions.

Vorausgehende Untersuchungen<sup>2)</sup> ergaben, daß 2-(Phosphonio)äthoxycarbonyl-(Peoc)-Reste als *N*-terminale Schutzgruppen in der Peptidchemie anwendbar sind. Ihre leichte basische, im Sinne eines Eliminierungsprozesses verlaufende Abspaltung bildet zusammen mit ihrer hohen Säurestabilität einen ausgeprägten Kontrast zu den in der Peptidchemie besonders gebräuchlichen Benzylloxycarbonyl- und *tert*-Butylloxycarbonyl-Schutzgruppen. Darüberhinaus bieten die Peoc-Schutzgruppen den Vorteil, daß mit ihnen geschützte Aminosäuren erheblich, teilweise sogar gut in Wasser löslich sind. Das Peoc-Schutzgruppenprinzip ist außerdem dadurch gekennzeichnet, daß seine Eigenschaften, wie Basen-

<sup>1)</sup> H. Kunz, Anmeldg. D. O. S. P 2550058.7 (7. 11. 1975).

<sup>2)</sup> H. Kunz, Chem. Ber. 109, 2670 (1976).

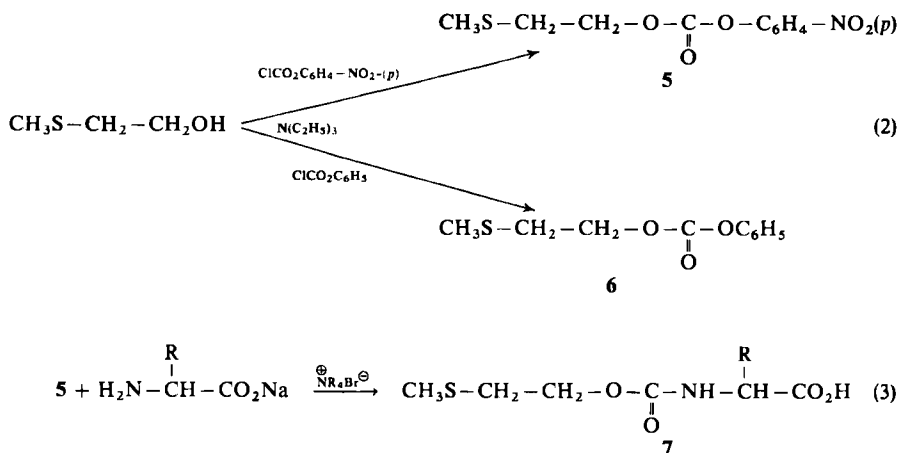


*N*-terminale Seite an. Danach sollte die Aminofunktion der Aminosäuren und Peptide zunächst mit der 2-(Methylthio)äthoxycarbonyl(Mtc)-Gruppe geschützt werden, um diese nach einer Peptidverknüpfung erst vor der Abspaltung, z. B. mit Methyljodid, in die in alkalischem Medium leicht ablösbare 2-(Dimethylsulfonio)äthoxycarbonyl-Schutzgruppe umzuwandeln (Reaktionsschema 1).

Mit dem im Schema (1) wiedergegebenen Verfahren der Zweistufen-Schutzgruppe umgeht man a) den problematischen Gebrauch der gegen nucleophile und basische Reagenzien empfindlichen Sulfonium-Verbindungen; man hat b) den Vorteil, zunächst mit einer gegen nicht zu stark basische und saure Bedingungen unempfindlichen Schutzgruppe, der Mtc-Gruppe, zu arbeiten, die c) erst zur Abspaltung durch eine einfache Reaktion in eine hochempfindliche, mild abspaltbare Gruppe umgewandelt wird.

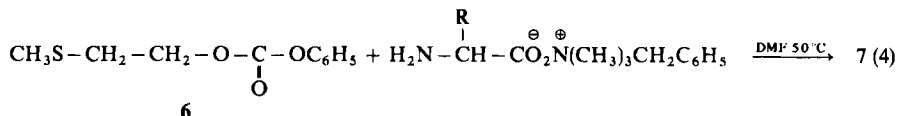
### Die Einführung der Mtc-Schutzgruppe in Aminosäuren

Zur Einführung der Mtc-Schutzgruppe eigneten sich sowohl das [2-(Methylthio)äthyl]-(*p*-nitrophenyl)carbonat (Mtc-ONp, **5**), als auch das [2-(Methylthio)äthyl]phenylcarbonat (Mtc-OPh, **6**), welche beide nach (2) hergestellt werden:



Nach dem ersten Einführungsverfahren (A) setzt man das *p*-Nitrophenylcarbonat **5** mit den Natriumsalzen der Aminosäuren in Acetonitril/Wasser nach (3) um. Dabei erwies sich ein Zusatz äquimolarer Mengen von Tetrabutyl- oder Tetraäthylammonium-bromid als günstig, denn er verhinderte das Ausfallen von Aminosäuresalz beim Zutropfen der Lösung von Mtc-ONp (**5**) in Acetonitril. Zur Isolierung der Mtc-Aminosäuren **7** wird das Reaktionsgemisch i. Vak. von Acetonitril befreit und nach Verdünnen mit Wasser auf pH 6 gebracht. Entstandenes Nitrophenol wird durch mehrmalige Extraktion mit Äther entfernt. Bei dieser Arbeitsweise hat sich gezeigt, daß bei pH-Werten <6 auch merkliche Mengen Mtc-Aminosäure extrahiert werden und damit verloren gehen. Aus der wäßrigen Lösung erhält man nach weiterem Ansäuern die Mtc-Aminosäuren als Öle. Sie werden mit Äther extrahiert und als Dicyclohexylammoniumsalze charakterisiert.

Bei der Variante B verwendet man das Phenylcarbonat **6** als Reagenz. Es reagiert in Dimethylformamid mit den Benzyltrimethylammonium-Salzen der Aminosäuren<sup>4)</sup> bei 50°C glatt nach (4) zu den geschützten Aminosäuren.



Aus Tab. 1 entnimmt man, daß die Aminosäuren, besonders nach Verfahren B, in hohen Ausbeuten geschützt werden können. Die höheren Ausbeuten nach B sind wahrscheinlich auf die leichtere Abtrennbarkeit des Phenols im Vergleich zum *p*-Nitrophenol zurückzuführen.

Tab. 1. Darstellung der Mtc-Aminosäuren nach Gl. (3) und (4)

Amino- säure	% Ausb. Weg		Schmp. <sup>a)</sup> °C	[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup> <sup>a)</sup> (c = 1, Methanol)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse <sup>a)</sup>		
	A	B				C	H	N
Ala <b>7a</b>	53	90	146	-4.1 <sup>b)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (388.6)	Ber. 58.73 Gef. 58.49	9.34 9.12	7.21 7.12
Ser <b>7b</b>	55	—	141	+9.4	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (404.6)	Ber. 56.41 Gef. 56.53	8.97 8.83	6.92 6.81
Pro <b>7c</b>	85	—	138	-31.7	C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (414.6)	Ber. 60.83 Gef. 60.48	9.24 9.17	6.76 6.83
Val <b>7d</b>	79	—	149	-2.0	C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (416.6)	Ber. 60.54 Gef. 60.80	9.68 9.50	6.72 7.02
Ile <b>7e</b>	83	78	130	+0.8, +1.6 <sup>c)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (430.7)	Ber. 61.36 Gef. 61.49	9.83 9.63	6.51 6.73
Leu <b>7f</b>	80	85	144	-8.2 <sup>b)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (430.7)	Ber. 61.36 Gef. 61.19	9.83 9.51	6.51 6.67
Phe <b>7g</b>	72	87	154	+25.0	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (464.7)	Ber. 64.62 Gef. 64.17	8.68 8.51	6.03 5.98
Tyr <b>7h</b>	—	73	96	+27.2	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (480.7)	Ber. 62.47 Gef. 62.66	8.39 8.54	5.83 5.70
Trp <b>7i</b>	65	80	180	+6.1, +6.7 <sup>c)</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (503.7)	Ber. 64.38 Gef. 64.70	8.20 8.11	8.34 8.43

<sup>a)</sup> Dicyclohexylammoniumsalz.

<sup>b)</sup> c = 2, Methanol.

<sup>c)</sup> Nach Verf. B.

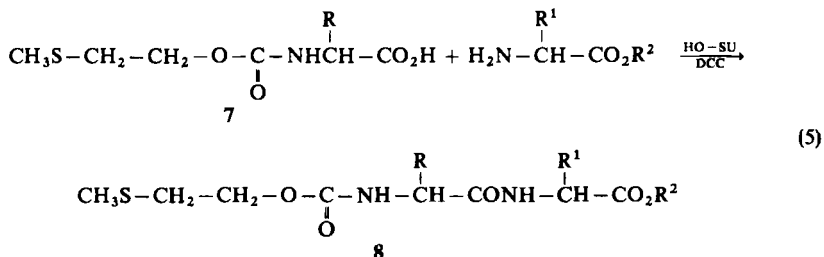
Verfahren B scheint außerdem, trotz der angewandten höheren Temperaturen, mit geringerer Racemisierung verbunden zu sein. Während die Dicyclohexylammoniumsalze von Mtc-Leu-OH und Mtc-Phe-OH, nach beiden Verfahren gewonnen, jeweils den gleichen Drehwert zeigten, lagen die Drehwerte der Salze von Mtc-Ile-OH und Mtc-Trp-OH höher, wenn die Aminosäuren nach Weg B umgesetzt wurden.

### Peptid-Synthesen mit Mtc-Aminosäuren

Die Mtc-Schutzgruppe ermöglicht entsprechend ihrer relativen Unempfindlichkeit die Anwendung zahlreicher Verknüpfungsreaktionen der Peptidsynthese. Als besonders

<sup>4)</sup> Vgl. P. Sieber und B. Iselin, Helv. Chim. Acta **51**, 622 (1968).

geeignet erwies sich wiederum die modifizierte Carbodiimid-Methode von *Wünsch*<sup>5)</sup> und *Weygand*<sup>6)</sup>, nach der ausschließlich verfahren wurde. Nach (5) gibt man zu einer Lösung von Mtc-Aminosäure, Aminosäureester und *N*-Hydroxysuccinimid in Dichlormethan bei 0°C Dicyclohexylcarbodiimid und rührt 12–30 h bei Raumtemperatur. Zur Entfernung überschüssiger Reaktionspartner werden die Dichlormethan-Lösungen mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge sowie mit Wasser ausgeschüttelt und die geschützten Peptidester **8** aus der organischen Phase wie üblich isoliert. Im Gegensatz zu den Mtc-Dipeptid-methylestern, welche als kristallisierte Substanzen charakterisiert werden konnten, fielen die entsprechenden *tert*-Butylester meistens als zähe Öle an.



HO-SU = *N*-Hydroxysuccinimid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

Die Beispiele der nach (5) ausgeführten Synthese finden sich in Tab. 2.

Tab. 2. Darstellung von Mtc-Dipeptid-estern **8** nach Gleichung (5)

Mtc-Dipeptidester	% Ausb.	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
				C	H	N	
Mtc-Phe-Leu-OMe	<b>8a</b>	90	78	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (410.1)	Ber. 58.51 Gef. 58.19	7.37 7.13	6.82 6.64
Mtc-Ile-Phe-OMe	<b>8b</b>	92	104	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (410.1)	Ber. 58.51 Gef. 58.72	7,37 7.53	6.82 6.69
Mtc-Ala-Phe-OMe	<b>8c</b>	86	114	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (368.5)	Ber. 55.42 Gef. 55.48	6.57 6.80	7.60 7.78
Mtc-Pro-Leu-OtBu	<b>8d</b>	88	—	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (402.6)	Ber. 56.59 Gef. 56.70	8.51 8.38	6.96 6.71
Mtc-Leu-Phe-OtBu	<b>8e</b>	78	90	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (452.6)	Ber. 61.03 Gef. 61.09	8.02 8.10	6.19 6.36
Mtc-Ala-Leu-OtBu	<b>8f</b> <sup>a)</sup>	73	—	—	—	—	—
Mtc-Ile-Leu-OtBu	<b>8g</b>	90	—	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (418.6)	Ber. 57.39 Gef. 57.65	9.15 8.99	6.69 6.49

<sup>a)</sup> Charakterisiert nach Abspaltung der Schutzgruppe durch weitere Umsetzung des Dipeptidesters nach Gleichung (6).

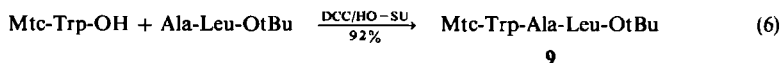
Die Konstitution der geschützten Dipeptidester **8** wurde außerdem durch die IR- und NMR-Spektren gesichert. Die Methylester **8a–c** zeigen im IR-Spektrum (KBr) jeweils drei deutlich getrennte Carbonylfrequenzen bei etwa 1740, 1690 und 1650 cm<sup>-1</sup>, die in dieser Reihenfolge wahrscheinlich der Ester-, der Urethan- und der Amid-Carbonyl-

<sup>5)</sup> E. *Wünsch* und F. *Drees*, Chem. Ber. **99**, 110 (1966).

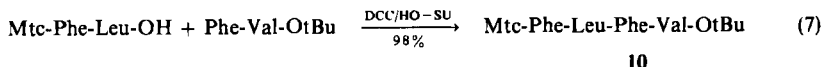
<sup>6)</sup> F. *Weygand*, D. *Hoffmann* und E. *Wünsch*, Z. Naturforsch. Teil B **21**, 426 (1966).

schwingung zuzuordnen sind. In den Spektren der öligen *tert*-Butylester (NaCl) erscheinen zwei breite Banden bei etwa 1725 und 1680  $\text{cm}^{-1}$ . Zur Konstitutionssicherung der Verbindungen **8** sind die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren besonders geeignet. Von den Protonen der Mtc-Schutzgruppe erscheinen die der *S*-Methyl-Gruppe als Singulett bei  $\delta = 2.1$  ppm, die der *S*-Methylen-Gruppe als Triplet bei  $\delta = 2.65$  ppm und die *O*-Methylen-Protonen ebenfalls als Triplet bei  $\delta = 4.15$  ppm. Die Signale liegen z. B. im Falle von Mtc-Ala-Phe-OMe (**8c**) deutlich getrennt von denen der Protonen der Aminosäurereste.

Die Synthese höherer Peptide unter Verwendung von Mtc-Aminosäuren sollte keine Probleme aufwerfen. So ließ sich z. B. Ala-Leu-OtBu, aus **8f**, wie im Abschnitt über die Abspaltung der Mtc-Gruppe näher beschrieben, dargestellt, mit Mtc-Trp-OH (**7**) nach (6) glatt zum Tripeptid **9** umsetzen.



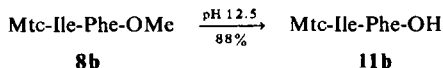
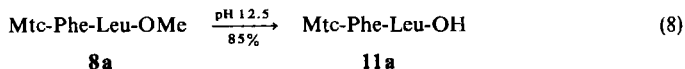
In gleicher Weise gelingt die Verknüpfung größerer Bruchstücke, wie die Synthese von Mtc-Phe-Leu-Phe-Val-OtBu (**10**) aus Mtc-Phe-Leu-OH (siehe nächster Abschnitt) und Phe-Val-OtBu<sup>2)</sup> belegt (Schema 7).



Die Isolierung des Tri- bzw. Tetrapeptidesters erfolgt in der bei den Dipeptiden bewährten Arbeitsweise.

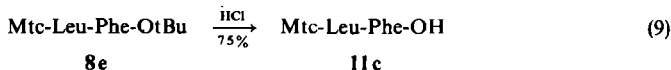
### Reaktionen unter Erhaltung der Mtc-Gruppe

Die Unempfindlichkeit der Mtc-Gruppe gegen Basen und Säuren erlaubt eine einfache Freisetzung der Carboxylgruppe in den *N*-geschützten Peptidestern. Im Falle der Methyl-ester und anderer Ester primärer Alkohole wird man die Verseifung in schwach alkalischem Medium wählen, wobei besonders nach dem pH-stat-Verfahren bei Hydroxylionen-Konzentrationen von 0.01–0.1 mol/Liter in Dioxan/Wasser die Mtc-Dipeptide in guten Ausbeuten nach (8) entstehen.



Auch bei langen Reaktionszeiten wurde unter diesen Bedingungen keine nennenswerte Abspaltung oder Veränderung der Mtc-Schutzgruppe beobachtet.

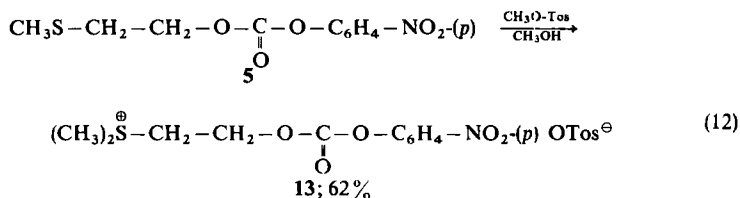
Mtc-Peptid-*tert*-butylester können im Säuren, z. B. mit 2 N Chlorwasserstoff in Äthylacetat<sup>7)</sup> oder einem Gemisch von Dioxan/konz. Salzsäure, bei Raumtemperatur gespalten werden.



<sup>7)</sup> P. M. Hardy, H. N. Rydon und R. C. Thompson, J. C. S. Perkin I 1972, 5.



sible Spaltung der Sulfoniumverbindungen<sup>8)</sup> durch das nucleophile Anion erschwert offenbar die Auffindung optimaler Reaktionsbedingungen für die Methylierung der Mtc-Schutzgruppe, denn auch die isolierten Sulfoniumsalze **12a** und **12b** erleiden allmählich diese Spaltung. Aus **12b** entweicht i. Vak. bei 80°C Methylbromid in merklichen Mengen, die Ätherlöslichkeit des Rückstands nimmt zu, und gleichzeitig stellt man in der Elementaranalyse einen steigenden Kohlenstoffwert fest. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum spiegelt sich diese Veränderung darin wider, daß das Singulett der Methylprotonen des Sulfoniumanteils bei  $\delta = 3.0$  ppm stark abnimmt, während das Signal der S-Methylprotonen der Mtc-Gruppe bei  $\delta = 2.1$  ppm wieder erscheint. Bei reduzierter Nucleophilie des Anions sollte die Stabilität der Sulfoniumsalze zunehmen. Das aus Mtc-Ile-Leu-OtBu (**8g**) und *p*-Toluolsulfonsäure-methylester gewonnene amorphe Sulfoniumsalz blieb nach mehreren Wochen bei Raumtemperatur unverändert. Sogar das Mtc-*p*-nitrophenolat **5** konnte mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester nach (12) in ein stabiles Sulfoniumsalz übergeführt werden.



Die Ausbeuten der Reaktion sind offenbar wegen der geringeren Reaktivität des Sulfonsäureesters noch nicht befriedigend, doch bietet sich hier ein möglicher Weg zu den 2-Sulfonio-äthoxycarbonyl-Schutzgruppen tragenden Aminosäuren bzw. -derivaten, welche sich durch ihre besonders gute Wasserlöslichkeit auszeichnen. Durch Einsatz von Oxoniumsalzen, z. B. Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, sollte sich die Methylierung der Thioätherfunktion weiter verbessern lassen. Entsprechende Versuche sind geplant.

### Die Abspaltung der Mtc-Gruppe nach ihrer Oxidation zur 2-(Methylsulfonyl)-äthoxycarbonyl-Gruppe

Für die Abspaltung der Mtc-Schutzgruppe steht neben dem eben beschriebenen ein anderer, zuverlässigerer Reaktionsweg zur Verfügung. Er führt über die Oxidation der Mtc-Schutzgruppe zum entsprechenden Sulfon, so wie er analog von Rydon und Mitarbb.<sup>9)</sup> im Falle ihrer Schutzgruppe für die Carboxylfunktion (Mte-Gruppe) angewendet wurde. Die Oxidation erfolgt mit Wasserstoffperoxid in Aceton/Wasser unter katalytischer Wirkung von Ammoniummolybdat nach (13).

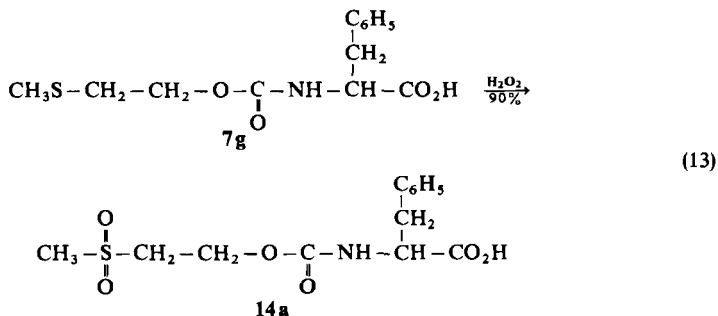
Die 2-(Methylthio)äthoxycarbonyl-Schutzgruppe wird somit in die 2-(Methylsulfonyl)-äthoxycarbonyl(Msc)-Schutzgruppe<sup>10)</sup> umgewandelt. Die Verwendung dieser Schutzgruppe in der Peptidchemie ist, während die eigenen Arbeiten im Gange waren, von Tesser und Balvert-Geers<sup>10)</sup> beschrieben worden. Sie führen diese Gruppe als solche von vorn-

<sup>8)</sup> Vgl. z. B. S. Siegel und A. F. Graefe, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4521 (1953).

<sup>9)</sup> P. M. Hardy, H. N. Rydon und R. C. Thompson, Tetrahedron Lett. **1968**, 2525.

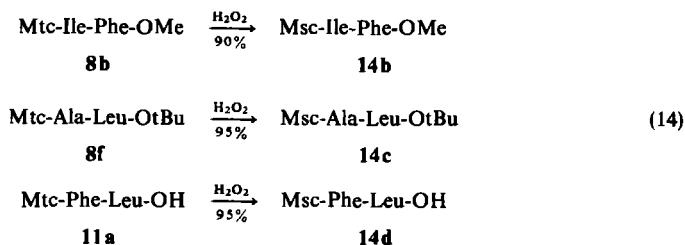
<sup>10)</sup> E. Th. M. Wolters, G. I. Tesser und R. J. F. Nivard, J. Org. Chem. **39**, 3388 (1974); G. I. Tesser, Peptides 1974 (Proc. of the 13<sup>th</sup> European Peptide Symposium), Ed.: Y. Wolman, J. Wiley & Sons, New York und Israel Univ. Press, S. 53; G. I. Tesser und J. C. Balvert-Geers, Int. J. Pept. Protein Res. **7**, 295 (1975); R. Geiger, R. Obermeier und G. I. Tesser, Chem. Ber. **108**, 2758 (1975).





herein in Aminosäuren ein. Die physikalischen Eigenschaften (Schmelzpunkt, opt. Drehung) der nach (13) dargestellten geschützten Aminosäuren Msc-Phe-OH und Msc-Ile-OH stimmen mit den von *Tesser* und *Balvert-Geers*<sup>10)</sup> beobachteten überein.

Wie die in Schema (14) wiedergegebenen Beispiele zeigen, verläuft die Oxidation der Mtc-geschützten Verbindungen nahezu quantitativ.



Insbesondere am Beispiel der Oxidation von **8f** wird der Vorzug dieser Arbeitsweise gegenüber der Methylierung, die mit Methyljodid nur 22% Ausbeute lieferte, deutlich. Außerdem reichen hier wesentlich kürzere Reaktionszeiten aus. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gibt sich die Oxidation der Schutzgruppe durch die charakteristische Verschiebung des Singulets der S-Methylgruppe um  $\Delta\delta = 0.8-0.9$  ppm nach tieferem Feld zu erkennen. Für die Abspaltung der Schutzgruppe genügt es, die nach Abziehen des Acetons i. Vak. gegebenenfalls nach Zugabe von Natriumchlorid ölig ausfallenden Msc-geschützten Verbindungen mit ca. 0.01 N Natriumäthylat in Äthanol oder 0.1 N NaOH in Methanol/Wasser (ca. 10 : 1)<sup>10)</sup> kurze Zeit zu rühren.

2-(Methylsulfonyl)äthoxycarbonyl-Verbindungen verfügen oft über eine beträchtliche Löslichkeit in Wasser. Sie erreichen darin jedoch die Sulfonium-Verbindungen nicht. Schließlich muß darauf hingewiesen werden, daß die Mtc-Schutzgruppe für Verbindungen mit Methionin- und Cystein-Bausteinen ungeeignet ist, da deren funktionelle Gruppen sowohl durch Oxidation als auch durch Methylierung verändert werden.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. L. Horner, danke ich für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Jeol-60-MHz-Gerät, IR-Spektren: Beckman-IR-4220-Spektrophotometer. Optische Drehung: Perkin-Elmer-241-Polarimeter. Schmelzpunkte unkorrigiert.

[2-(Methylthio)äthyl](*p*-nitrophenyl)carbonat (Mtc-ONp, 5): 15 g (74 mmol) Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester und 6.9 g (75 mmol) 2-(Methylthio)äthanol (Riedel de Haën) werden in 150 ml absol. Aceton gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 7.5 g (75 mmol) Triäthylamin in 10 ml absol. Äther tropfenweise versetzt. Nach 20 h wird von ausgefallenem Triäthylaminhydrochlorid abgesaugt und mit absol. Aceton nachgewaschen. Die Filtrate werden i. Vak. eingengt, das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Verrühren mit einer Mischung von 30 ml Methanol und 0.5 ml konz. Salzsäure. Nach dem Abfiltrieren wird das Mtc-ONp (5) aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 17.5 g (92%); Schmp. 56°C. — IR (KBr): 1755 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (257.3) Ber. C 46.70 H 4.31 N 5.45 Gef. C 46.70 H 4.22 N 5.41

[2-(Methylthio)äthyl]phenylcarbonat (Mtc-OPh, 6): Zu einer Lösung von 9.2 g (100 mmol) 2-(Methylthio)äthanol und 15.6 g (100 mmol) Chlorameisensäure-phenylester in 150 ml absol. Äther läßt man unter Rühren und Kühlen mit einem Eisbad 10.1 g (100 mmol) Triäthylamin in 30 ml absol. Äther tropfen. Nach 5 h weiterem Rühren bei Raumtemp. wird das Triäthylaminhydrochlorid abgesaugt. Aus dem Filtrat erhält man durch Destillation 18.6 g (88%) Mtc-OPh (6), Sdp. 92°C/0.005 Torr. — IR (NaCl): 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O).

### *N*-[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]aminosäuren 7, allgemeine Arbeitsvorschriften

**Verfahren A:** 10 mmol Aminosäure werden in einem Gemisch von 6.6 ml 1.5 N NaOH und 10 ml Acetonitril gelöst. Dazu gibt man 3.25 g (10 mmol) Tetrabutylammonium-bromid und tropft unter Rühren eine Lösung von 2.6 g (10 mmol) Mtc-ONp (5) in 25 ml Acetonitril zu. Die klare, gelbe Lösung wird weitere 5 h gerührt und danach i. Vak. vom Acetonitril befreit. Man gibt 40 ml Wasser zu und bringt die Lösung mit 2 N HCl auf pH 6.0–6.5. *p*-Nitrophenol wird durch Extraktion mit Äther, am günstigsten kontinuierlich in einer Kutscher-Stuedel-Apparatur, abgetrennt. Aus der wäbr. Lösung isoliert man durch Ansäuern auf pH 2, Sättigen mit Natriumchlorid und Extrahieren mit Äther die Mtc-Aminosäuren 7, die nach Trocknen der Ätherlösungen und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. als Öle zurückbleiben. Sie werden in die Dicyclohexylammoniumsalze<sup>11)</sup> übergeführt. Resultate s. Tab. 1.

**Verfahren B:** Zu 12.6 g einer 40proz. Lösung von Benzyltrimethylammonium-hydroxid in Methanol (30 mmol) werden 30 mmol Aminosäure und 30 ml Methanol gegeben und unter Rühren und Erwärmen gelöst. Danach wird das Methanol i. Vak. abgezogen und nochmals mit 20 ml Dimethylformamid nachdestilliert (Badtemp. bis 80°C). Das zurückbleibende Triton-B-Salz der Aminosäure wird in 40 ml absol. Dimethylformamid gelöst und bei 55°C mit 6.4 g (30 mmol) Mtc-OPh (6) 6 h gerührt. Danach destilliert man die Hauptmenge des Lösungsmittels i. Vak. ab und nimmt den erkalteten Rest in Wasser auf. Dieses Gemisch wird zur Entfernung von Phenol und unumgesetztem Carbonat mehrfach mit Äther extrahiert. Aus der wäbr. Phase fällt durch Ansäuern und Sättigen mit Natriumchlorid die ölige Mtc-Aminosäure aus. Man verfährt weiterhin wie unter A beschrieben. Ergebnisse s. ebenfalls Tab. 1.

**Mtc-Dipeptidester 8, allgemeine Arbeitsvorschrift:** 20 mmol Mtc-Aminosäure (7) werden in 30 ml absol. Dichlormethan mit 20 mmol Aminosäureester und 4.6 g (40 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid gerührt und bei 0°C mit 4.5 g (22 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man läßt ab Raumtemp. kommen und rührt 20 h weiter. Nach Abkühlen auf 0°C filtriert man den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab. Die Dichlormethanolösung wird mit 1 N HCl (im Falle der *tert*-

<sup>11)</sup> E. Klieger, E. Schreiber und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **640**, 157 (1961).

Butylester 0.5 N HCl), 0.5 N NaOH und Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man die Mtc-Dipeptidester als Öle, die von anhaftendem Dicyclohexylharnstoff durch Aufnehmen in Aceton, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels befreit werden. Die kristallisierenden Vertreter werden aus Äther/Petroläther oder Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ergebnisse s. Tab. 2.

[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]tryptophyl-alanyl-leucin-*tert*-butylester (Mtc-Trp-Ala-Leu-OtBu, **9**): 0.45 g (2 mmol) [2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]tryptophan (**7i**), 0.51 g (2 mmol) Alanyl-leucin-*tert*-butylester, 0.46 g (4 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 0.62 g (3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 15 ml absol. Dichlormethan 40 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren, Ausschütteln des Filtrats mit 0.5 N HCl, 1 N NaOH und Wasser, Trocknen der Dichlormethanlösung mit Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 0.85 g (92%) eines langsam kristallisierenden Öls. Es wird aus Aceton/Äther/Petroläther umgefällt, Schmp. 177°C. — IR (KBr): 1740 (C=O, Ester), 1710 (C=O, Urethan), 1675, 1645 (C=O, Amid), 1530 cm<sup>-1</sup> (Amid II).

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (562.7) Ber. C 59.76 H 7.52 N 9.96 Gef. C 59.61 H 7.35 N 9.69

[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]phenylalanyl-leucyl-phenylalanyl-valin-*tert*-butylester (Mtc-Phe-Leu-Phe-Val-OtBu, **10**): 0.14 g (0.436 mmol) Phenylalanyl-valin-*tert*-butylester<sup>2, 12)</sup> in 15 ml absol. Dichlormethan werden mit 0.18 g (0.45 mmol) [2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]phenylalanyl-leucin (**11a**) (s. u.) und 0.1 g (0.87 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid versetzt. Nach Zugabe von 0.11 g (0.53 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid läßt man 2 d bei Raumtemp. rühren, filtriert und schüttelt das Filtrat je zweimal mit 0.5 N HCl, 0.5 N NaOH und Wasser aus. Aus der Dichlormethanlösung erhält man nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. 0.3 g (98%) des geschützten Tetrapeptidesters, der aus Aceton/Petroläther umgefällt wird. Schmp. 186–190°C.

C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (698.9) Ber. C 63.58 H 7.79 N 8.02 Gef. C 63.48 H 7.89 N 8.29

[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]phenylalanyl-leucin (Mtc-Phe-Leu-OH, **11a**): 3 g (7.3 mmol) Mtc-Phe-Leu-OMe (**8a**) werden in 50 ml Dioxan und 15 ml Wasser gelöst und bei Raumtemp. und einer mittels automatischer Zugabe von 0.2 N NaOH konstant gehaltenen OH-Konzentration von 0.03–0.08 mol/Liter verseift. Die Reaktion wird nach Zugabe eines Äquivalents Lauge abgebrochen, indem man mit 2 N HCl neutralisiert. Dioxan und Wasser werden i. Vak. weitgehend abgezogen, der Rest wird mit 50 ml Wasser aufgenommen und mit 50 ml Äther extrahiert. Nach Ansäuern der wäßr. Phase (pH 2) wird das ausfallende geschützte Dipeptid mit Äther extrahiert. Aus dem Äther gewinnt man 2.45 g (85%) Mtc-Phe-Leu-OH (**11a**), Schmp. 110–111°C (aus Essigester/*n*-Hexan). Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist das Singulett der Estermethylgruppe von **8a** bei δ = 3.68 ppm verschwunden. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.04 ppm (s, S–CH<sub>3</sub>); 2.58 (t, J = 4.5 Hz, S–CH<sub>2</sub>); 4.1 (t, J = 4.5 Hz, O–CH<sub>2</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (396.5) Ber. C 57.55 H 7.12 N 7.07 Gef. C 57.85 H 7.18 N 7.07

In gleicher Weise wird gewonnen:

[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]isoleucyl-phenylalanin (Mtc-Ile-Phe-OH, **11b**): Ausb. 88%; Schmp. 138–139°C.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (396.5) Ber. C 57.55 H 7.12 N 7.07 Gef. C 57.41 H 7.02 N 7.20

[2-(Methylthio)äthoxycarbonyl]leucyl-phenylalanin (Mtc-Leu-Phe-OH, **11c**): 2 g (4 mmol) Mtc-Leu-Phe-OtBu (**8e**) werden mit 100 ml 2 N HCl in Dioxan/Wasser (4:1) 15 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Danach engt man i. Vak. auf 40 ml ein, nimmt mit 50 ml Wasser auf und engt wiederum i. Vak. auf 50 ml ein. Das geschützte Dipeptid geht bei Zugabe von Natriumcarbonat

<sup>12)</sup> E. Wünsch und G. Wendelberger, Chem. Ber. **100**, 160 (1967).

in Lösung, während anfallende Nebenprodukte und unumgesetztes Ausgangsmaterial mit Äther extrahiert werden. Aus der wäßr. Phase erhält man durch Ansäuern, Ausschütteln mit Äther und Abdestillieren des Lösungsmittels 1.2 g (76%) Mtc-Leu-Phe-OH, Schmp. 116°C.

$C_{19}H_{28}N_2O_5S$  (396.5) Ber. C 57.55 H 7.12 N 7.07 Gef. C 57.29 H 7.21 N 6.98

### Die Abspaltung der Mtc-Schutzgruppe

#### 1. Über die Methylierung zur 2-(Dimethylsulfonio)äthoxycarbonyl-Gruppe

*L*-Phenylalanin aus Mtc-Phe-OH (7g): 2 g (7 mmol) 7g werden in 10 ml absol. Methanol/Nitromethan (1:1) mit 5 g (35 mmol) Methyljodid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach fällt man mit absol. Äther das ölige [2-(Dimethylsulfonio)äthoxycarbonyl]-L-phenylalanin-jodid (12a) aus und wäscht es mit absol. Chloroform/Äther (1:1) nach. Das ölige 12a wird i. Vak. getrocknet (2.7 g = 90%) und danach in 5 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren eine Mischung von 4 ml 2 N NaOH und 90 ml Methanol. Nach 5 min wird mit 1 N HJ neutralisiert und i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit je 2 Portionen 20 ml Acetonitril und 50 ml Aceton verrührt, filtriert und schließlich mit 1 ml eiskaltem Wasser gewaschen. Durch Trocknen über  $P_2O_5$  erhält man 1 g (85%) L-Phenylalanin; Schmp. 283°C;  $[\alpha]_D^{22} = -33.2^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser); Ausgangs-Phenylalanin  $[\alpha]_D^{22} = -33.4^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser).

[2-(Dimethylsulfonio)äthoxycarbonyl]phenylalanyl-leucyl-phenylalanyl-valin-tert-butylester-bromid (12b): 0.27 g (0.386 mmol) Mtc-Phe-Leu-Phe-Val-OtBu (10) in 3 ml Methanol werden mit überschüssigem Methylbromid 4 d bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Verdampfen der Hauptmenge des Methylbromids wird mit absol. Äther versetzt. Das kristallin ausfallende Sulfoniumsalz 12b wird abfiltriert und aus Methanol/Äther umgefällt. Ausb. 0.24 g (78%); Schmp. 118–120°C.

$C_{38}H_{57}BrN_4O_7S$  (793.9) Ber. C 57.49 H 7.24 N 7.06 Gef. C 58.35 H 7.26 N 7.43

Aus der Substanz entweicht beim Trocknen i. Hochvak. offensichtlich Methylbromid, so daß der Kohlenstoff- und der Stickstoffwert zu hoch liegen. Nach 5 h Erhitzen i. Hochvak. bei 80°C zeigte dieselbe Probe folgende Analysenwerte: C 61.71 H 7.48 N 7.84.

*Phe-Leu-Phe-Val-OtBu* aus Sulfoniumsalz 12b: 0.2 g (0.25 mmol) Mtc-Phe-Leu-Phe-Val-OtBu-Methobromid 12b werden mit 70 ml 0.05 N NaOH in Methanol/Wasser (9:1) 15 min gerührt. Nach Zugabe von 3 ml 1 N HCl engt man i. Vak. auf 10 ml ein, bringt durch Zugabe von 5proz. Natriumcarbonatlösung auf pH 9–10 und extrahiert den Ester des Tetrapeptids mit Essigester. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert das zurückbleibende Öl beim Verreiben mit Äther. Ausb. 0.14 g (96%); Schmp. 106°C.

$C_{33}H_{48}N_4O_5$  (580.8) Ber. C 68.25 H 8.33 N 9.65 Gef. C 68.13 H 8.31 N 9.38

*Prolyl-leucin-tert-butylester* aus Mtc-Pro-Leu-OtBu (8d): 1.7 g (4.2 mmol) Mtc-Pro-Leu-OtBu werden bei Raumtemp. 2 d mit überschüssigem Methylbromid in 5 ml Methanol und 5 ml Acetonitril umgesetzt. Mit Äther fällt das Sulfoniumsalz als blaßgelbes Öl (0.74 g = 35%). Es wird mit 50 ml 0.01 N NaOH in Methanol/Wasser (9:1) wie oben gespalten und ergibt nach üblicher Aufarbeitung den Dipeptidester als noch etwas wasserhaltiges Kristallisat. Ausb. 0.41 g (34%, bezogen auf Mtc-Pro-Leu-OtBu); Schmp. 43°C.

$C_{15}H_{28}N_2O_3$  (284.4) Ber. C 63.35 H 9.92 N 9.85 Gef. C 62.86 H 9.69 N 9.67

*Alanyl-leucin-tert-butylester* aus Mtc-Ala-Leu-OtBu (8f): 4.5 g (12.4 mmol) Mtc-Ala-Leu-OtBu (8f) läßt man mit 15 ml Methanol und 6 g (42 mmol) Methyljodid 2 d bei Raumtemp. stehen. Mit absol. Äther fallen 1.36 g (22%) des Sulfoniumsalzes als Öl. Diese werden mit 250 ml 0.01 N NaOH in Methanol/Wasser (9:1) wie beschrieben gespalten und ergeben 0.6 g (19%, bezogen auf Mtc-

Ala-Leu-OtBu) des öligen Dipeptidesters, der durch seine Umsetzung mit Mtc-Trp-OH zum Tripeptid-Derivat **9** charakterisiert wird.

[2-(Dimethylsulfonio)äthyl](*p*-nitrophenyl)carbonat-*p*-toluolsulfonat (**13**): 2.57 g (10 mmol) [2-(Methylthio)äthyl](*p*-nitrophenyl)carbonat (**5**) werden in 15 ml Methanol mit 3 g (16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester 12 h unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von 50 ml Äther fällt man das Sulfoniumsalz **13** als Kristallbrei aus und fällt es zweimal aus Methanol/Äther um. Schließlich wäscht man beim Filtrieren mit etwas Aceton nach. Ausb. 2.75 g (62%). Schmp. 158°C (Zers.).

$C_{18}H_{21}NO_8S_2$  (443.5) Ber. C 48.75 H 4.77 N 3.16 Gef. C 48.88 H 4.82 N 3.09

Die Verbindung verändert sich auch bei längerer Lagerung nicht, ebenso wie ein aus Mtc-Ile-Leu-OtBu (**8g**) und *p*-Toluolsulfonsäure-methylester gewonnenes, amorphes Sulfoniumsalz, das laut  $^1H$ -NMR die erwartete Struktur hat, obwohl es bisher noch nicht analytisch rein erhalten werden konnte. —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.42$  (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.35 (s, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.07 (s, S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (m, S-CH<sub>2</sub>-), 4.43 ppm (m, OCH<sub>2</sub>).

## 2. Über die Oxidation zur Msc-Schutzgruppe

[2-(Methylsulfonyl)äthoxycarbonyl]phenylalanin (Msc-Phe-OH, **14a**): 3.3 g (11.7 mmol) Mtc-Phe-OH (**7g**) in 300 ml Aceton werden mit 10 ml 0.05 M Ammoniummolybdatlösung versetzt. Zu diesem Gemisch gibt man bei 0°C unter Rühren langsam 8 g (70 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung und läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren. Danach wird das Aceton i. Vak. abgezogen (Badtemp. 40–45°C) und die restliche Lösung mit 15 ml Wasser verdünnt. Zur Isolierung des Produkts zerstört man überschüssiges Wasserstoffperoxid unter Eiskühlung vorsichtig mit Natriumhydrogensulfidlösung. Die Lösung wird zusätzlich mit Natriumchlorid gesättigt und das ausgefallene Produkt **14a** abfiltriert. Aus dem Filtrat gewinnt man durch Einengen und Extrahieren der Lösung mit Dichlormethan einen weiteren Anteil. Ausb. 3.3 g (90%), Schmp. nach Trocknen im Hochvak. 112°C (Lit.<sup>10</sup> 113°C),  $[\alpha]_D^{25} = -2.53^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol), (Lit.<sup>10</sup>:  $[\alpha]_D^{21} = -2.6^\circ$  unter gleichen Bedingungen).

In gleicher Weise erhält man aus Mtc-Ile-OH (**7e**) das Msc-Ile-OH, Schmp. 92°C (Lit.<sup>10</sup> 94°C),  $[\alpha]_D^{25} = +5.8^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol), (Lit.<sup>10</sup>  $[\alpha]_D^{22} = +5.8^\circ$  unter gleichen Bedingungen).

[2-(Methylsulfonyl)äthoxycarbonyl]isoleucyl-phenylalanin-methylester (Msc-Ile-Phe-OMe, **14b**): 1.2 g (2.9 mmol) Mtc-Ile-Phe-OMe (**8b**) werden in 20 ml Aceton und 10 ml 0.05 M Ammoniummolybdatlösung unter Rühren gelöst und bei 0°C mit 3.25 g (29 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxidlösung langsam versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemp. und zieht danach das Aceton i. Vak. bei 40–50°C Badtemp. ab. Die restliche Mischung wird mit 20 ml Wasser versetzt und mit Natriumchlorid gesättigt. Man schüttelt das Produkt mit Dichlormethan aus, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das zurückbleibende, halb feste Produkt (1.19 g = 92%) wird aus Essigester/*n*-Hexan umgefällt, Schmp. 141°C. — IR (KBr): 1300, 1130  $cm^{-1}$  (—SO<sub>2</sub>—). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.93$  (s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.48 ppm (t,  $J = 3.8$  Hz. —O-CH<sub>2</sub>-).

$C_{20}H_{30}N_2O_7S$  (442.5) Ber. C 54.28 H 6.83 N 6.33 Gef. C 54.39 H 7.06 N 6.40

Alanyl-leucin-*tert*-butylester aus Mtc-Ala-Leu-OtBu (**8f**): Aus 1.22 g (3.5 mmol) Mtc-Ala-Leu-OtBu (**8f**) erhält man wie im vorigen Beispiel die entsprechende Sulfonylverbindung Msc-Ala-Leu-OtBu (**14e**) als nicht kristallisierendes Öl. Ausb. 1.36 g (95%). — IR (NaCl): 1315, 1135  $cm^{-1}$  (—SO<sub>2</sub>—). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.0$  (s, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.38 ppm (t,  $J = 3.8$  Hz, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

Das ölige Msc-Ala-Leu-OtBu wird zerlegt wie von Tesser und Balvert-Geers<sup>10</sup>) beschrieben, indem es mit 100 ml 0.1 N NaOH in Methanol/Wasser (10:1) gerührt wird. Nach Abziehen des

Methanols wird mit Wasser aufgenommen und Ala-Leu-OtBu mit Essigester aus der alkalischen Lösung extrahiert. Man erhält 0.83 g (92%, bezogen auf Mtc-Ala-Leu-OtBu) als Öl. Das IR-Spektrum dieser Substanz stimmt mit dem der über die Sulfoniumverbindung gewonnenen überein.

*[2-(Methylsulfonyl)äthoxycarbonyl]phenylalanyl-leucin* (Msc-Phe-Leu-OH, **14d**): 0.78 g (1.9 mmol) Mtc-Phe-Leu-OH (**11a**) in 20 ml Aceton werden mit 5 ml 0.05 M Ammoniummolybdat-Lösung versetzt. Bei 0°C fügt man unter Rühren langsam 3 g (26 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung zu und läßt über Nacht bei Raumtemp. rühren. Danach wird das Aceton i. Vak. (Badtemp. 40–50°C) abgezogen, die restliche Lösung mit 5 ml Wasser verdünnt, mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und mit Natriumchlorid gesättigt. Das ausgefallene Produkt wird mit Essigester ausgeschüttelt. Das aus dieser Lösung nach Trocknen gewonnene ölige Msc-Phe-Leu-OH **14d** (0.77 g = 95%) wird zur Charakterisierung in das Dicyclohexylammoniumsalz übergeführt; Schmp. 196°C. — IR (KBr): 1290, 1135  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{SO}_2-$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 2.88$  (s,  $\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ), 3.30 (t,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{SO}_2-\text{CH}_2$ ), 4.32 ppm (t,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  (609.8) Ber. C 61.06 H 8.43 N 6.89 Gef. C 60.92 H 8.59 N 7.03

[110/76]