

Über N-(α -Aminoacyl)-sulfonamide, 2. Mitt.

Von

K. Hohenlohe-Oehringen und L. Call

Aus dem Institut für Organ. und Pharm. Chemie, Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. Januar 1968)

Es wird über die Synthese von N-(α -Aminoacyl)-p-toluolsulfonamiden und N-(α -Aminoacyl)-methansulfonamiden berichtet, deren Acylreste sich von L-Tyrosin, D,L- α -Methyl-tyrosin und D,L-3,4-Dihydroxy-phenylalanin ableiten.

The synthesis of N-(α -aminoacyl)-p-toluenesulfonamides and N-(α -aminoacyl)-methanesulfonamides containing the acyl groups of L-tyrosine, D,L- α -methyltyrosine and D,L-3,4-dihydroxy-phenylalanine is described.

Aus den in der 1. Mitt.¹ angestellten Überlegungen haben wir von p-Toluolsulfonamid und Methansulfonamid N-Acyl-Derivate hergestellt, deren Acylreste sich von L-Tyrosin, D,L- α -Methyl-tyrosin und D,L-3,4-Dihydroxyphenylalanin („DOPA“) ableiten.

Die Synthese durchläuft die folgenden Stufen, wie sie aus Formelübersicht 1 der vorangehenden Mitt. ersichtlich sind:

1) Einführung einer Amino-Schutzgruppe² in die an der phenolischen Hydroxylgruppe benzylierten Aminosäuren (Versuch 1). Als Amino-Schutzgruppe wurden der *t*-Butoxycarbonyl-Rest³ und der Carbobenzyoxy-Rest⁴ verwendet.

2) Überführung der N,O-geschützten Aminosäuren I in ein carboxyl-aktiviertes Derivat⁵ II. Verwendet wurden die p-Nitrophenylester⁶, die

¹ Mh. Chem. **99**, 1289 (1968).

² R. A. Boissonas, Adv. org. chem. **3**, 159ff. (1963).

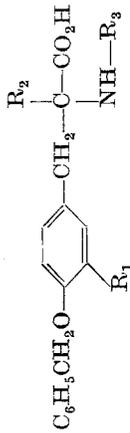
³ G. W. Anderson und A. C. McGregor, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 6180 (1957).

⁴ M. Bergmann und L. Zervas, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

⁵ Th. Wieland, Angew. Chem. **75**, 539 (1963).

⁶ M. Bodanszky und V. du Vigneaud, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5688 (1959).

Tabelle 1. N,O-geschützte Aminosäuren I (Vers. 1)



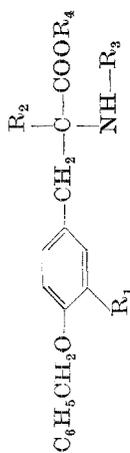
Nr.	R ₁ ^a	R ₂	R ₃ ^b	Schmp. ^c	[α] _D ²⁰	Löslichkeit ^d			Ausb., ^e %	Summenformel	Analysewerte		IR-Banden ^f
						Ä	Ac	Ee			A	W	
Ia ⁹	H	H	BOC	ölig	---	mg	g	g	w	n	90 g	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅	
Ib ¹⁰	H	H	Z	115—116 (Ac/PÄ)	+ 10 ^h	mg	g	g	w	n	80	C ₂₄ H ₂₉ NO ₅	
Ic	H	CH ₃	Z	150—152 (A/W)	rac.	w	g	mg	w	n	78	C ₂₅ H ₂₅ NO ₅	C 71,59 71,46 H 6,01 5,88 2,98; 5,81; 6,00; 6,20
Id	BzO	H	BOC	144—145 (Ac/PÄ)	rac.	w	g	g	w	n	77	C ₂₈ H ₃₁ NO ₆	C 70,42 71,65 ⁱ H 6,55 7,27 N 2,94 2,92 2,99; 5,78; 5,91
Ie	BzO	H	Z	138—141 (A)	rac.	w	g	mg	w	n	85	C ₃₁ H ₂₉ NO ₆	C 72,79 73,00 H 5,70 5,75 N 2,74 2,81 3,00; 5,75; 5,90

⁹ R. Schwyzer, P. Sieber und H. Koppeler, Helv. chim. acta **42**, 2622 (1959).

¹⁰ E. Wünsch, G. Fries und A. Zwick, Chem. Ber. **91**, 542 (1958).

^a Bz = Benzyl; ^b BOC = *t*-Butoxycarbonyl, Z = Carbobenzoxy-Rest; ^c Schmp. des Analysenmusters in °C, darunter Lösungsmittel, aus dem umkristallisiert wurde; ^d Ä = Äther, Ac = Aceton, Ee = Essigester, A = Äthanol, PÄ = Petroläther (40—60), W = Wasser; ^e g = gut, mg = mittelmäßig, w = wenig, n = nicht; ^f in KBr; ^g nicht krist. Rohprodukt; ^h c = 0,5 in Eisessig; ⁱ Die C,H-Bestimmung lieferte in drei Parallelbestimmungen drei gut miteinander übereinstimmende Werte. Die Struktur von Id ist durch IR-Spektrum und zahlreiche, in guter Ausbeute erhaltene, richtig analysierte Folgeprodukte gesichert.

Tabelle 2. N,O-geschützte carboxyl-aktivierte Derivate II (Vers. 2)



Nr.	R ₁ ^a	R ₂	R ₃ ^b	R ₄ ^c	Schmp. ^d	[α] _D ²⁰	Löslichkeiten ^e			Ausb., ^f %	Summenformel	Analysenwerte		IR-Banden ^g	
							A	Ac	Et			Ber.	Gef.		
IIa	H	H	BOC	CM	88--90 (A/PÄ)	---10 ^h	mg	g	w	n	79	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅	C 67,29 H 6,39 N 6,83	67,26 6,39 6,84	2,89; 5,67; 5,84
IIb ^h	H	H	Z	NP	148--150 (A)	---9,6 ⁱ	w	g	w	n	81	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₇		3,00; 5,69; 5,90; 6,55	
IIc	H	CH ₃	Z	NP	128--129 (A)	rac.	w	g	w	n	75	C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₇	C 68,89 H 5,22 N 5,19	68,27 5,31 5,43	3,00; 5,69; 5,90; 6,60
II d	BzO	H	BOC	NP	135 (A)	rac.	w	g	w	n	74	C ₃₄ H ₃₄ N ₂ O ₈	C 68,20 H 5,72 N 4,69	68,23 5,79 4,76	3,00; 5,64; 5,93; 6,54
II e	BzO	H	Z	NP	137--139 (A)	rac.	w	g	w	n	90	C ₃₇ H ₃₂ N ₂ O ₈	C 70,24 H 5,10 N 4,43	70,22 5,05 4,51	3,03; 5,69; 5,91; 6,54

^a Bz = Benzyl; ^b BOC = *t*-Butoxycarbonyl, Z = Carbobenzyloxy-Rest; ^c NP = *p*-Nitrophenyl-Rest, CM = Cyanmethyl-Rest; ^d Schmp. des Analysenmusters in °C, darunter Lösungsmittel, aus dem umkristallisiert wurde; ^e A = Äther, Ac = Aceton, Et = Essigester, A = Äthanol, W = Wasser; ^f g = gut, mg = mäßig, w = wenig, n = nicht; ^g τ an Rohprodukt; ^h II a in CHCl₃, alle anderen in KBr; ⁱ c = 0,8 in Essigester; ^j c = 1 in DMF.

Tabelle 3



Nr.	R ₁ ^a	R ₂	R ₃ ^b	R ₄ ^c	Schmp. ^d	[α] _D ²⁰	L.ösligkeiten ^e			Ausb., ^f %	Summenformel	Analysenwerte		IR-Bandens		
							A	Ac	Et			Ber.	Gef.			
IIIa	H	H	BOC	T	135–136 (Et/P \dot{A})	—	w	g	g	w	n	33	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₆ S	C 64,10 H 6,15 N 5,35 S 6,11	64,00 5,98 5,53 6,20	3,01; 3,10; 5,75; 5,90; 7,48; 8,00
IIIb	H	H	BOC	M	143 (\dot{A} /P \dot{A})	—	w	g	g	w	n	53	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₆ S	C 58,92 H 6,29 N 6,24 S 7,15	59,12 6,18 6,34 7,18	3,02; 5,81; 5,93; 7,50; 8,52
IIIc	H	H	Z	T	125–127 (\dot{A})	+ 10 ⁿ	w	g	g	mg	n	79	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₆ S	C 66,64 H 5,41 N 5,01 S 5,74	66,81 5,39 5,09 5,88	3,00; 5,80; 5,90; 7,43; 8,50
IIId	H	H	Z	M	137–138 (\dot{A}) ¹	+ 15 ^k	w	g	g	w	n	77	C ₃₅ H ₂₆ N ₂ O ₆ S	C 62,22 H 5,43 N 5,80 S 6,65	62,56 5,44 5,77 6,79	3,01; 3,10; 5,85; 7,50; 8,78
IIIe	H	CH ₃	Z	T	169–172 (Ac– \dot{A})	rac. \rightarrow	w	g	g	w	n	88	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₆ S	C 67,11 H 5,63 N 4,89 S 5,60	66,66 5,65 5,04 5,56	3,00; 5,81; 7,45; 8,59

Nr.	R ₁ ^a	R ₂	R ₃ ^b	R ₄ ^c	Schmp. ^d	$[\alpha]_D^{20}$	Löslichkeitene	Ausb., ^f	Summenformel	Analysenwerte	IR-Bandens	
							<i>A Ac Ee A W</i>	%		Ber.	Gef.	
III f	H	CH ₃	Z	M	178—180 (Ac/ <i>A</i>)	rac.	<i>w g g w n</i>	89	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₆ S	C 62,69 H 5,68 N 5,64 S 6,45	62,71 5,71 5,78 6,57	2,96; 3,10; 5,83; 7,45; 8,65
III g	BzO	H	BOC	T	141—143 (<i>A</i>)	rac.	<i>w g g w n</i>	79	C ₃₅ H ₃₈ N ₂ O ₇ S	C 66,65 H 6,07 N 4,44 S 5,08	66,52 6,07 4,47 5,27	3,00; 5,80; 5,90; 7,43; 8,50
III h	BzO	H	BOC	M	159—161 (Ac)	rac.	<i>w g g w n</i>	65	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₇ S	C 62,80 H 6,18 N 5,05 S 5,78	62,91 6,03 5,23 5,89	3,00; 3,08; 5,88; 7,42; 8,55
III i	BzO	H	Z	T	175—177 (<i>A</i>)	rac.	<i>w mg mg w n</i>	89	C ₃₈ H ₃₆ N ₂ O ₇ S	C 68,64 H 5,46 N 4,21 S 4,82	68,77 5,28 4,40 4,67	3,09; 5,86; 5,97; 7,49; 8,52
III k	BzO	H	Z	M	115—117 (<i>A</i>) ¹	rac.	<i>w g g w n</i>	72	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₇ S	C 65,28 H 5,48 N 4,76 S 5,44	65,38 5,57 4,88 5,47	3,12; 5,85; 5,88; 7,50; 8,80

^a Bz = Benzyl; ^b BOC = *t*-Butoxycarbonyl, Z = Carboxybenzoxy; ^c T = *p*-Tolyl, M = Methyl; ^d Schmp. der Analysesubstanz, darunter Lösungsmittel, aus dem umkristallisiert wurde; ^e A = Äther, Ac = Aceton, Ee = Essigester, A = Äthanol, W = Wasser; ^f g = gut, mg = mittelgut *w* = wenig, *n* = nicht; ^f Ausb. an Rohmaterial; ^g in KBr; ^h c = 1/DMF; ⁱ Umwandlung bei 131; ^k c = 2/DMF; ¹ in heißem A sehr leicht löslich.

durch Veresterung der Säuren I mit p-Nitrophenol in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid erhalten wurden, sowie Cyanmethylester⁷, die durch Reaktion von I mit Chloracetonitril/Triäthylamin dargestellt wurden (Vers. 2).

3) Kupplung der N,O-geschützten, carboxyl-aktivierten Derivate II mit p-Toluolsulfonamid-Na bzw. Methansulfonamid-Na zu den Kupplungs-Produkten III (Vers. 3).

4) Abnahme der Schutzgruppen von III. Bei Verwendung des BOC-Restes als Amino-Schutzgruppe wurde dieser zuerst, und zwar mit 2 Mol-äquivalenten HCl in Eisessig bei Raumtemp.⁸, abgenommen (Vers. 4). Die so erhaltenen O-benzylierten Ampholyten IV wurden anschließend unter hydrierender Spaltung der Benzyläther-Gruppierung in die Endprodukte V übergeführt (Vers. 5). Bei Verwendung des Carbobenzoxy-Restes als Amino-Schutzgruppe wurden alle Schutzgruppen gleichzeitig durch Hydrierung abgenommen (Vers. 5).

In den Tab. 1—5 sind die physikalischen Eigenschaften (Schmp., Drehwert, Löslichkeiten, Analysendaten, IR-Spektren) sowie die Ausbeuten der Verbindungsklassen I—V angeführt.

Ein Vergleich bezüglich der Amino-Schutzgruppe ergibt, daß die Ausbeuten an den Endprodukten, bezogen auf eingesetzte O-geschützte Aminosäure, bei Verwendung des Carbobenzoxy-Restes stets deutlich größer waren als bei Verwendung des *t*-Butoxycarbonyl-Restes. Dies erklärt sich vor allem daraus, daß im Falle der Carbobenzoxy-Aminoschutzgruppe diese gleichzeitig mit der Benzylgruppierung als O-Schutzgruppe abgenommen werden kann, so daß sich die Synthese um insgesamt zwei Stufen gegenüber der Variante mit dem *t*-Butoxycarbonyl-Rest verkürzt.

Den Firmen Hoffmann-La Roche, Basel und Wien, danken wir für vielfältige Unterstützung dieser Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider, der diese Arbeit ermöglicht und gefördert hat, danken wir dafür herzlich.

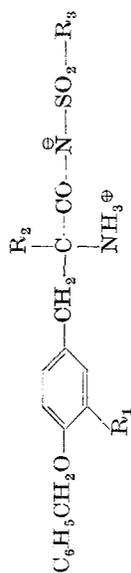
Die Mikroanalysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

⁷ R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin und H. Kägi, Helv. chim. Acta **38**, 80 (1955).

⁸ L. A. Carpino, C. A. Giza und B. A. Carpino, J. Amer. chem. Soc. **81**, 955 (1959).

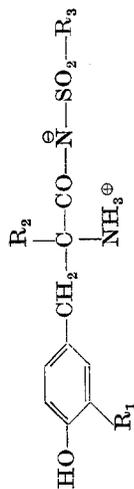
Tabelle 4. O-geschützte N-(α -Aminoacyl)-sulfonamide IV

(Vers. 4)



Nr.	R ₁ ^a	R ₂	R ₃ ^b	Schmp. ^c	[α] _D ²⁰	Löslichkeit ^d			Ausb., ^e %	Summenformel	Analysewerte		IR-Banden ^f		
						A	E	S			Ber.	Gef.			
IV ^a	H	H	T	270 (DMF/A)	—	n	w	w	g	n	90	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	C 65,10 H 5,70 N 6,60 S 7,55	64,92 5,87 6,70 7,65	2,97; 6,16; 8,05; 8,18; 8,75
IV ^b	H	H	M	217—219 (DMF/A)	—	n	w	w	g	w	89	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	C 58,58 H 5,78 N 8,03 S 9,20	58,38 5,67 8,02 9,21	2,95; 6,11; 6,20; 8,05; 9,00
IV ^c	BzO	H	T	230—233 (DMF/A)	rac.	n	n	n	g	n	82	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₅ S	C 67,89 H 5,70 N 5,28 S 6,04	67,40 5,45 5,44 6,09	2,93; 6,13; 7,55; 8,80
· HCl				188—192 (A/Ä)		n	w	w	g	w	93	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O ₅ S	C 63,53 H 5,51 N 4,94 Cl 6,25	63,49 5,44 5,00 6,35	2,95; 3,10; 5,80; 8,60
IV ^d	BzO	H	M	199—201 (DMF/A)	rac.	n	w	w	g	w	75	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	C 63,42 H 5,76 N 6,16 S 7,06	63,56 5,72 5,91 6,93	2,95; 6,25; 7,95; 8,80
· HCl				202—207 (A/Ä)		n	g	g	g	w	93	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ S	C 58,70 H 5,54 N 5,71 S 6,53	58,64 5,76 5,64 6,64	2,95; 3,13; 5,81; 7,50; 8,70

^a Bz = Benzyl; ^b T = p-Tolyl, M = Methyl; ^c Schmp. bzw. Zersp. der Analysesubstanz; ^d A = Äther, E = Ethanol, S = Eisessig, DMF = Dimethylformamid, W = Wasser; ^e an Rohmaterial; ^f in KBr.

Tabelle 5. N-(α -Aminoacyl)-sulfonamide V

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃ ^a	Schmp. ^b	[α] _D ²⁰	Löslichkeiten ^c						Ausb., ^d %	Summenformel	Analysenwerte		IR-Banden ^e
						A	E	S	D	M	F			W	Ber.	
V a	H	H	T	250 (W)	-9 ^f	n	w	g	sg	w	70 ^g 84 ^h	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	C 57,47 H 5,43 N 8,38 S 9,59	57,56 5,30 8,39 9,40	2,95; 3,20— 3,40; 6,17; 8,15; 8,76	
V b	H	H	M	175 ⁱ (W)	+1 ^k	n	g	g	sg	sg	78	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S · 0,70 H ₂ O	C 44,34 H 5,64 N 10,35 S 11,84 W 4,66	44 61 5,91 10,31 11,65 4,84	2,94; 3,10— 3,30; 6,10; 6,25; 8,00	
V c	H	CH ₃	T	263—265 (W)	rac.	n	w	g	g	w	78	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	C 58,61 H 5,79 N 8,04 S 9,20	58,63 5,50 8,25 9,25	3,00—3,50; 6,25; 8,85	

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃ ^a	Schmp. ^b	$[\alpha]_D^{20}$	Löslichkeiten ^c	Ausb., ^d	Summenformel	Analysenwerte	IR-Banden ^e
						<i>A</i> <i>Es</i> <i>DMF</i> <i>W</i>	%		Ber. Gef.	
V d	H	CH ₃	<i>M</i>	165 (<i>W</i>) ¹	rac.	<i>n g g g</i>	58	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S · H ₂ O	C 45,50 45,64 H 6,25 6,28 N 9,65 9,66 S 11,04 11,08 W 6,21 6,57	2,89; 3,10— 3,40; 6,20; 9,00
V e	OH	H	<i>T</i>	226—228 (<i>W</i>)	rac.	<i>n g g g</i>	76 ^g 76 ^h	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	C 54,84 55,00 H 5,18 5,12 N 7,99 7,80 S 9,15 9,17	2,90 -3,05; 6,20; 7,40; 8,85
V f	OH	H	<i>M</i>	175 (<i>W</i>) ¹	rac.	<i>n g g g</i>	79 ^g 79 ^h	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₅ S · H ₂ O	C 41,10 41,05 H 5,52 5,75 N 9,58 9,62 S 10,96 11,02 W 6,17 6,45	2,85; 2,91; 3,02; 3,12; 3,32; 6,08; 6,20; 7,65 9,00

^a *T* = p-Tolyl, *M* = Methyl; ^b Schmp. der Analysesubstanz, darunter Lösungsmittel, aus dem umkristallisiert wurde; ^c *A* = Äther, *A* = Äthanol, *Es* = Eisessig, *DMF* = Dimethylformamid, *W* = Wasser; ^d an Rohprodukt; ^e in KBr; ^e = 1/*DMF*; ^g aus III unter gleichzeitiger, hydrierender Abnahme aller Schutzgruppen; ^h aus IV durch Hydrierung; ⁱ Zersetzungspunkt; ^k *c* = 1/*W*; ¹ Zersetzungspunkt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: *N,O*-geschützte Aminosäuren I

a) *N-t*-Butoxycarbonyl-aminosäuren: Ia, Id, vgl.¹, u. zw. Vers. 1

Ungefähr 30 mMol *O*-geschützte Aminosäure wurden mit 1 Moläquivalent NaOH in 100 ml 50proz. wäßrigem Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1,3 Moläquivalenten *t*-Butoxycarbonyl-azid⁸ und 1,3 Moläquivalenten Triäthylamin 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde unter Eiskühlung mit 1*n*-Citronensäure auf pH 3 angesäuert und dreimal unter Innen-Eiskühlung mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden ggf. filtriert, wobei als Rückstand nicht umgesetzte *O*-geschützte Aminosäure zurückgewonnen werden konnte, neutralgewaschen, getrocknet und im Vak. bei 40° eingengt. Das zurückbleibende farblose Öl wurde mit Äther—*PÄ* zur Kristallisation gebracht und nach Kühlen im Eisbad filtriert. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter eingesetzt. Im Fall von Ia wurde nach 1stdg. Rühren noch 0,4 Moläquivalente NaOH, in wenig Wasser gelöst, zugegeben und die alkalische Lösung nach beendeter Reaktion und Verdünnen mit Wasser mit Äther extrahiert; Ia wurde nicht kristallisiert.

b) *N*-Carbobenzoxy-aminosäuren: Ib, Ic, Ie

30—50 mMol *O*-geschützte Aminosäure wurden mit 1,0 Moläquivalenten NaOH in 300 ml Wasser gelöst, wobei jedoch meist keine klare Lösung erhalten wurde. Im Verlaufe von 30 Min. wurden unter Rühren 1,2 Moläquivalente Carbobenzoxychlorid¹¹ und in gleichem Maße eine Lösung von 1,2 Moläquivalenten NaOH in 25 ml Wasser zugetropft, so daß die Reaktionsmischung stets schwach alkalisch blieb. Anschließend wurde noch weitere 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde unter Eiskühlung und heftigem Umschütteln mit verd. HCl angesäuert und dreimal mit je 200 ml CHCl₃ (im Falle von Ib mit Essigester) extrahiert, die vereinigten org. Phasen nötigenfalls filtriert, wodurch nicht umgesetzte, *O*-geschützte Aminosäure zurückgewonnen werden kann, neutralgewaschen, getrocknet und im Vak. bei 40° eingengt. Der meist kristalline Rückstand wurde in sied. Äthanol gelöst, mit Wasser bis zur Trübung versetzt, nach dem Erkalten und Kühlen im Eisbad filtriert und mit eiskaltem 50proz.-wäßrigem Äthanol gewaschen (Tab. 1). Meist wurde jedoch auf eine Kristallisation der *N*-Carbobenzoxy-Aminosäuren verzichtet und das ölige oder kristalline Rohprodukt ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Versuch 2: *N,O*-geschützte, carboxyl-aktivierte Aminosäure-Derivate II

a) Cyanmethylester: IIa, vgl.¹, Vers. 14

Die nicht kristallisierte Säure Ia wurde in 100 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 1,2 Moläquivalenten Chloracetonitril und 1,2 Moläquivalenten Triäthylamin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Triäthylamin-hydrochlorid abdekantiert, die org. Phase mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vak. bei 40° eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit Äther—*PÄ* kristallisiert.

¹¹ Houben-Weyl, Meth. der organ. Chemie VIII, 102 (1952).

b) *p*-Nitrophenylester: IIb, IIc, IId, IIe, vgl.¹, Vers. 2

Ungefähr 20 mMol N,O-geschützte Aminosäure (I) wurden zusammen mit 1,2 Moläquivalenten *p*-Nitrophenol in etwa 250 ml trockenem Essigester — nötigenfalls unter leichtem Erwärmen — gelöst, auf 0° gekühlt und nach Zugabe einer gekühlten Lösung von 1,0 Moläquivalenten N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Essigester 3 Stdn bei 0° stehengelassen, wobei sofort N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff ausfiel. Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. wurde filtriert, der Rückstand mit Essigester mehrmals ausgewaschen, die vereinigten Filtrate im Vak. bei 40° eingengt und der meist kristalline Rückstand in etwa 150 ml sied. Äthanol gelöst. Nach dem Erkalten und Kühlen im Eisbad wurde filtriert.

Im Falle von IIb wurde wegen der Schwerlöslichkeit dieses Esters in Essigester der Rückstand der Filtration vom Harnstoff mehrmals mit CHCl₃ digeriert, worin der Ester IIb mittelgut, der Harnstoff fast nicht löslich ist. Die CHCl₃-Phasen wurden mit der Essigesterphase vereinigt und eingedampft (Tab. 2).

Versuch 4: N,O-geschützte N-(α -Aminoacyl)-sulfonamide III, vgl. die Vers. 3, 6, 15, 17, 19 und 22¹

Ungefähr 20 mMol N,O-geschütztes, carboxyl-aktiviertes Aminosäure-Derivat II wurden in 50 ml absol. DMF gelöst und nach Zugabe von 2 Moläquivalenten Sulfonamid-natrium — ggf. unter mechanischem Rühren — 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde die rot gefärbte Lösung auf Eis gegossen, unter Eiskühlung mit 1*n*-Citronensäure IIIa, IIIb, IIIg, IIIh bzw. mit verd. HCl IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIi, IIIk angesäuert, dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, bis die wäßrige Phase gelb gefärbt ist, getrocknet und im Vak. bei 40° eingengt. Der ölige oder kristalline Rückstand wurde im Falle der N-BOC-Verbindungen IIIa, IIIb, IIIg, IIIh mit Äther—P \bar{A} kristallisiert, im Falle der N-Carbobenzoxy-Verbindungen IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIi, IIIk in sied. Äthanol gelöst, nach dem Erkalten und Kühlen im Eisbad filtriert und mit absol. Äther gewaschen, bis das Filtrat mit NaOH keine Gelbfärbung mehr zeigt (Tab. 3).

Versuch 4: Abnahme der BOC-Schutzgruppe von IIIa, IIIb, IIIg, IIIh, vgl. die Versuche 4, 5, 7, 8¹

Ungefähr 15 mMol der N-(O-Benzyl-N-*t*-Butoxycarbonyl- α -aminoacyl)-sulfonamide III wurden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst, nach dem Abkühlen auf Raumtemp. mit 2 Moläquivalenten HCl in Eisessig versetzt und 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die eingetretene Kristallisation wurde durch vorsichtige, portionsweise Zugabe von absol. Äther vermehrt und filtriert. Die mit Äther essigsäurefrei gewaschenen Hydrochloride wurden in 50 ml 1*n*-NaOH unter leichtem Erwärmen gelöst und unter Eiskühlung mit Essigsäure angesäuert. Das ggf. nach Anreiben erhaltene Kristallinat wurde nach Kühlen im Eisbad filtriert und mit Wasser, Äthanol und zuletzt Äther gewaschen (Tab. 4).

Versuch 5: N-(α -Aminoacyl)-sulfonamide V

Ungefähr 20 mMol der N-(O-Benzyl-N-carbobenzoxy- α -aminoacyl)-sulfonamide III bzw. der N-(O-Benzyl- α -aminoacyl)-sulfonamide IV wurden in

250 ml Eisessig gelöst oder suspendiert und nach Zugabe von 2 bis 3 g 5proz. Pd-Kohle bei 60—70° unter H_2 bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1,2 Mol, nach etwa einer Stunde) mechanisch gerührt. Nach Abfiltrieren der noch heißen Lösung vom Katalysator wurde im Vak. bei 60° eingeeengt und der harzige, meist schwach braun gefärbte Rückstand in heißem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten und ggf. Anreiben wurde filtriert. Infolge der außerordentlich guten Löslichkeit von Vb in Wasser wurde hier folgendermaßen aufgearbeitet: Nach dem Eindampfen der Eisessig-Lösung wurde mehrmals mit wenig Wasser aufgenommen und im Vak. bei 70° eingedampft, bis kein Geruch nach Essigsäure mehr festzustellen war. Dann wurde der Rückstand zweimal mit Alkohol digeriert, filtriert und wieder im Vak. eingedampft. Zum Schluß wurde zur Zerstörung des hierbei gebildeten Alkohol-Solvats mit Wasser aufgenommen, filtriert und im Vak. bei nicht mehr als 40° bis auf 15 ml eingedampft. Die schwach braune Lösung wurde im Exsiccator über KOH/ H_2SO_4 zur Trockene eingedampft (Tab. 5).