

***N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)- α -aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride**

Hans R. Kricheldorf* und Martin Fehrle

Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br.,
D-7800 Freiburg i. Br., Stefan-Meier-Straße 31

Eingegangen am 8. Mai 1974

Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride (-NCAs) (2,5-Oxazolidindione) **1** lassen sich mittels 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Triäthylamin unterhalb 0°C schnell, quantitativ und racemisierungsfrei am Stickstoff sulfonylieren. Vierzehn neue NPS-NCAs (**3a—c**, **e—h**, **k—q**), zum Teil von trifunktionellen Aminosäuren, wurden synthetisiert. Die NPS-NCAs **3a—q**, **6—8** sind lagerbeständig und polymerisieren nicht. Sie werden schon durch geringe Mengen an Trialkylaminen, aber auch durch reines Pyridin im Lauf von Stunden racemisiert. Die Racemisierung wurde kinetisch untersucht, und ihr Verlauf wird diskutiert. Die NPS- α -NCAs **3a—q** eignen sich nicht zur Peptidsynthese in wäßriger Phase (*Schotten-Baumann-Methode*) und geben auch bei der Umsetzung mit Aminosäurealkylestern keine guten Resultate. Durch Umsetzung mit *N*-(Trimethylsilyl)aminosäureestern (**22**) lassen sich jedoch NPS-Dipeptide (**24**) in guten Ausbeuten gewinnen.

***N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)- α -amino Acid *N*-Carboxy Anhydrides (NPS- α -NCAs)**

α -Amino acid *N*-carboxy anhydrides (2,5-oxazolidinediones) **1** undergo substitution at the nitrogen atom rapidly, quantitatively and without racemization upon treatment with 2-nitrobenzenesulfonyl chloride and triethylamine below 0°C. Fourteen new NPS- α -NCAs (**3a—c**, **e—h**, **k—q**), some of them derived from trifunctional amino acids, were synthesized. The NPS- α -NCAs **3a—q**, **6—8** can be stored without decomposition and they do not polymerize. They undergo rapid racemization in the presence of small quantities of trialkylamines or pure pyridine. The racemization is investigated kinetically and the results are discussed. The NPS- α -NCAs **3a—q** are not suitable for peptide synthesis in water-containing systems and give only low yields of NPS-dipeptides upon treatment with amino acid alkyl esters. Good yields of NPS-dipeptides **24** or free dipeptides are obtained by treatment of the NPS- α -NCAs with *N*-(trimethylsilyl)amino acid trimethylsilyl esters **22**.

Die Verwendung von α -Aminosäure-NCAs (2,5-Oxazolidindionen) (**1**) zur schrittweisen Peptidsynthese in wäßrigem Medium ist seit einigen Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen¹⁻⁴). Nachteilig sind dabei durch die Hydroxyl-Ionen verursachte

- 1) R. Hirschmann, R. G. Strachan, H. Schwam, E. F. Schoenewaldt, H. Joshua, B. Barkemeyer, D. F. Veber, I. W. Paleveda, T. A. Jacob, T. E. Beesley und R. G. Denkwalter, J. Org. Chem. **32**, 3415 (1967).
- 2) R. S. Devey, E. F. Schoenewaldt, H. Joshua, W. J. Paleveda jr., H. I. Schwam, H. Barkemeyer, B. H. Arison, D. F. Veber, R. G. Strachan, J. Milkowski, R. G. Denkwalter und R. Hirschmann, J. Org. Chem. **36**, 49 (1971).
- 3) R. Katakai und M. Oya, J. Org. Chem. **37**, 327 (1972).
- 4) H. Blecher und P. Pfaender, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 1263.

Nebenreaktionen^{1, 2)} und die geringe Lagerbeständigkeit dieser Aminosäurederivate. Trotz Vermeidung der Hydrolyse waren Versuche zur Peptidsynthese unter wasserfreien Bedingungen wenig erfolgreich, weil unter den bislang untersuchten Bedingungen ebenfalls störende Nebenreaktionen auftreten⁵⁻⁷⁾.

Wie wir schon von einigen Beispielen, insbesondere β -Aminosäure-NCAs, berichtet haben⁸⁾, lassen sich Aminosäure-NCAs mittels 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid bequem in die NPS-NCAs (**3**, **4**) überführen, die für die Peptidsynthese von Interesse sind, weil der NPS-Rest als leicht abspaltbare Schutzgruppe bekannt ist⁹⁻¹¹⁾. Im folgenden sollen Synthese und Eigenschaften verschiedener NPS- α -Aminosäure-NCAs ausführlicher beschrieben werden.

Synthese von NPS-NCAs

Die Herstellung der NPS- α -NCAs erfolgt aus den Aminosäure-NCAs und 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid unter Zugabe einer aprotischen Base. Da die NPS- α -NCAs gegen Racemisierung empfindlich sind (s. u.), wäre die Verwendung eines schwach basischen tertiärenamins für die Synthese wünschenswert. Versuche mit tertiären Aminen unterschiedlicher Basizität zeigten jedoch, daß mit dem schwach basischen Dimethylanilin und 2,6-Lutidin kein nennenswerter Umsatz zustande kommt und mit dem basischeren *N*-Methylmorpholin ein Umsatz von 80% erst nach mehreren Stunden erreichbar ist. Mit Triäthylamin läßt sich dagegen auch beim *D,L*-Valin-NCA (**1d**) mit seiner sperrigen Seitengruppe nach 30 min ein annähernd vollständiger Umsatz erzielen (Tab. 1). Daher wurde die Synthese der NPS-NCAs in allen Fällen mit Triäthylamin bei -10 bis 0°C durchgeführt, wobei mit Ausnahme von Valin- und α -Aminoisobuttersäure-NCA (**5**) Reaktionszeiten von 10 min ausreichend waren. Unter diesen Bedingungen erfolgt noch keine Racemisierung.

Tab. 1. Synthese von NPS-*D,L*-valin-NCA mit tertiären Aminen unterschiedlicher Basizität

Amin	<i>N,N</i> -Dimethylanilin	2,6-Lutidin	<i>N</i> -Methylmorpholin	Triäthylamin
pK_a -Wert	5.12	6.60	7.38	11.01
% Aminhydrochlorid				
nach 10 min	0	3	30	90
nach 30 min	0	6	40	96

Auf diese Weise konnten die NPS- α -NCAs **3a--d**, **f--q** und **6** sowie in Ergänzung früherer Versuche das NPS- β -NCA **7** isoliert werden. Im Falle von *O*-Benzyl-*L*-serin-(**1s**), *L*-Methionin-(**1r**) und *L*-Leucin-NCA (**1e**) erfolgt zwar ebenfalls eine vollständige

⁵⁾ J. L. Bailey, Nature (London) **164**, 889 (1949); J. Chem. Soc. **1950**, 3461.

⁶⁾ I. P. Greenstein und M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids, Vol. 2, S. 860, J. Wiley and Sons, New York, London 1961.

⁷⁾ H. R. Kricheldorf, Liebigs Ann. Chem. **763**, 17 (1972).

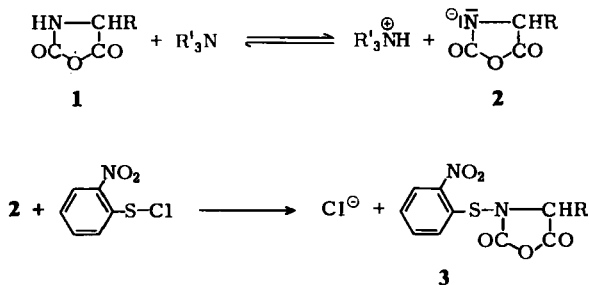
⁸⁾ H. R. Kricheldorf, Angew. Chem. **85**, (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 73 (1973).

⁹⁾ L. Zervas, D. Borovas und E. Gazis, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3660 (1963).

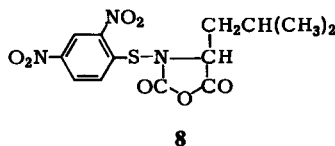
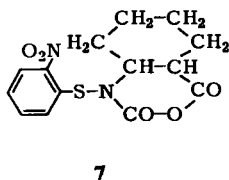
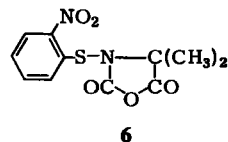
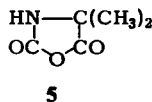
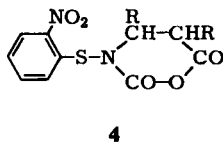
¹⁰⁾ W. Kessler und B. Iselin, Helv. Chim. Acta **49**, 1330 (1966).

¹¹⁾ E. Wünsch und R. Spangenberg, Chem. Ber. **105**, 740 (1972).

Sulfenylierung, doch konnten die entsprechenden NPS- α -NCAs nicht kristallin erhalten werden. Das NPS-Leucin-NCA kristallisierte zwar nach vierzehntägigem Aufbewahren bei 0°C teilweise aus, doch war das Produkt nun racemisiert. Dieser Versuch zeigt, daß eine rasche Isolierung der NPS- α -NCAs nach ihrer Herstellung zur Vermeidung von Racemisierung notwendig ist. Falls die NPS-Gruppe nicht die benötigte Kristallinität ermöglicht, läßt sich eventuell durch andere Sulfenylreste Abhilfe schaffen. So konnte mittels 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid¹²⁾ ein gut kristallisierendes, nicht racemisiertes DNPS-L-Leucin-NCA (**8**) isoliert werden.



1, 3	R	R	
a	-H	k	-CH ₂ C ₆ H ₅ (D, L)
b	-CH ₃ (L)	l	-[CH ₂] ₃ NH-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (L)
c	-CH(CH ₃) ₂ (L)	m	-[CH ₂] ₄ NH-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (L)
d	-CH(CH ₃) ₂ (D, L)	n	-CH ₂ -CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (L)
e	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (L)	o	-[CH ₂] ₂ -CO ₂ CH ₃ (L)
f	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (D, L)	p	-CH ₂ -C ₆ H ₄ OCH ₂ C ₆ H ₅ -(p)(L)
g	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ (L)	q	-CH ₂ -S-CH ₂ C ₆ H ₅ (L)
h	-C ₆ H ₅ (D, L)	r	-[CH ₂] ₂ -S-CH ₃ (L)
i	-CH ₂ C ₆ H ₅ (L)	s	-CH ₂ -O-CH ₂ C ₆ H ₅ (L)



¹²⁾ R. L. Letsinger, I. Fontaine, V. Mahadevan, D. A. Schexnayder und R. E. Leone, J. Org. Chem. **29**, 2615 (1964).

Bei der Umsetzung von *N*⁸-Z-Ornithin-NCA (**11**) und *N*^ε-Z-Lysin-NCA (**1m**) wird nur der NCA-Ring, nicht aber der Urethan-Stickstoff sulfenyliert, selbst nicht durch einen Überschuß an NPS-Chlorid/Triäthylamin analog unseren Resultaten bei der Silylierung von Carbamidsäurederivaten. Cyclische NCAs und cyclische Urethane lassen sich leichter silylieren als lineare Urethane, aber lineare Carbamidsäure-Carbonsäureanhydride lassen sich ebenfalls leichter silylieren als lineare Urethane^{13,14}). Die leichte Sulfenylierbarkeit und Silylierbarkeit von Aminosäure-NCAs ist daher einmal sterisch (leichterer Zutritt von Base und Elektrophil als bei linearen Carbamidsäurederivaten), aber auch elektronisch bedingt (größere NH-Acidität als bei Urethanen). Daß die Sulfenylierung (und Silylierung) der NCAs über das Anion **2** verlaufen muß, wird auch durch die Abhängigkeit von Umsatz und Reaktionsgeschwindigkeit von der Basizität des tertiärenamins deutlich (Tab. 1); ohne Base tritt keine Sulfenylierung ein.

Die Bildung des Anions **2** durch tertiäre Amine als Startreaktion der basisch katalysierten NCA-Polymerisation war längere Zeit Streitobjekt. Die vorliegenden Beobachtungen, unsere Ergebnisse hinsichtlich der basisch katalysierten Polymerisation von Aminosäure-NCAs und -NTAs¹⁵⁻¹⁸) sowie die Resultate von Bamford und Block¹⁹) stimmen nun darin überein, daß das Anion **2** durch tertiäre Amine gebildet werden kann. Die vollständige Sulfenylierung in Gegenwart von Triäthylamin beweist andererseits, daß der Schwefel im NPS-Chlorid wesentlich elektrophiler ist als die Carbonylgruppen der NCAs²⁰), sonst würde Polymerisation der NCAs eintreten.

Die NPS-Gruppe ist ein Substituent mit starkem -I-Effekt und bewirkt daher im IR-Spektrum der α -NCAs eine hypsochrome Verschiebung der C-2-Carbonylbande von 1750 auf 1785 cm⁻¹, während die C-5-Carbonylbande ihre Lage kaum ändert. Im ¹H-NMR-Spektrum der NPS- α -NCAs verschiebt der -I-Effekt das Signal des α -Protons ca. 0.5 ppm nach tieferem Feld.

Racemisierung der NPS- α -NCAs

Da sich schon bei der Synthese der NPS- α -NCAs die Racemisierungsempfindlichkeit dieser Aminosäurederivate bemerkbar machte, und weil die Erhaltung der optischen Reinheit für die Peptidsynthese ein entscheidender Faktor ist, wurde beim NPS-L-Alanin-NCA (**3b**), NPS-L-Phenylalanin-NCA (**3i**) und NPS-L-Valin-NCA (**3c**) die Racemisierung in Gegenwart tertiärer Amine unterschiedlicher Basizität untersucht (Abb. 1, 2). Bei **3b**, **i** und **c** nimmt die sterische Abschirmung des α -C-Atoms in der genannten Reihenfolge, die CH-Acidität dagegen in der Reihenfolge **3c**, **b**, **i** zu. Aus den beobachteten Racemisierungsgeschwindigkeiten (Abb. 1, 2) ergibt sich, daß bei den NPS- α -NCAs die sterischen Effekte über die elektronischen dominieren, während

¹³) H. R. Kricheldorf, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 772.

¹⁴) H. R. Kricheldorf und E. Leppert, Makromol. Chem. **167**, 47 (1973).

¹⁵) H. R. Kricheldorf, K. Böisinger und G. Schwarz, Makromol. Chem. **173**, 43 (1973).

¹⁶) H. R. Kricheldorf und K. Böisinger, Makromol. Chem. **173**, 67 (1973).

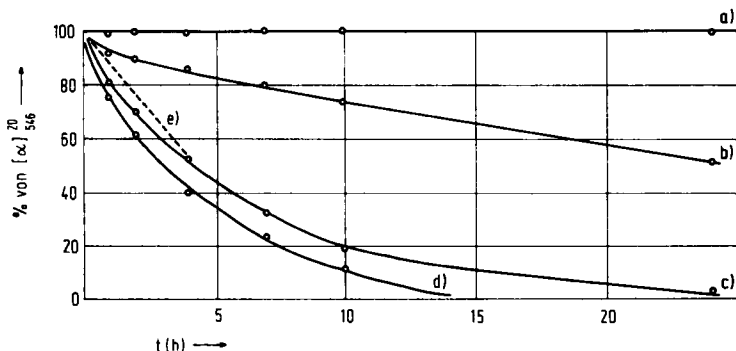
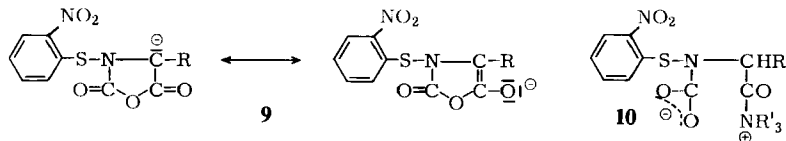
¹⁷) H. R. Kricheldorf, Makromol. Chem. **173**, 13 (1973).

¹⁸) H. R. Kricheldorf, Makromol. Chem., i. Druck.

¹⁹) C. H. Bamford und H. Block, J. Chem. Soc. **1961**, 4989.

²⁰) Die Reaktivität von Sulfenylgruppen gegenüber verschiedenen Nucleophilen läuft allerdings nicht parallel zur Elektrophilie von Acylgruppen.

bei den tertiären Aminen vor allem die Basizität maßgeblich ist. Diese Beobachtungen passen zu einem Mechanismus, bei welchem das α -C-Atom deprotoniert wird (9) und durch Delokalisierung der Ladung eine trigonal planare, d. h. symmetrische, Struktur annehmen kann. Eine Heterolyse des Anhydridringes (10) dürfte dagegen keine Rolle spielen, denn das *N*-Äthyl-diisopropylamin ist aus sterischen Gründen zu einer solchen Quartärisierung gar nicht befähigt.



[CPZZK]

Abb. 1. Racemisierung von NPS-L-Phenylalanin-NCA (3i) 0.1 M in Dioxan bei +20°C durch 0.1 M Lösungen von a) Dimethylanilin ($pK_a = 5.1$) oder Pyridin ($pK_a = 5.2$), b) *N*-Methylmorpholin ($pK_a = 7.4$), c) *N*-Äthyl-diisopropylamin ($pK_a \approx 10.5$), d) Triäthylamin ($pK_a = 11.0$), e) Racemisierung von 3i in reinem Pyridin; die gestrichelte Kurve beruht auf sieben Meßwerten

Der Kurvenverlauf bei der Racemisierung von NPS-L-Valin-NCA (Abb. 2), der nach mehreren Tagen zu stark negativen Drehwerten führt, sowie die schlechten Ausbeuten der resultierenden NPS-D,L-NCAs zeigen, daß die Racemisierung auch von Nebenreaktionen begleitet ist, die im Einzelfall auch zu einer umfangreichen Bildung von Produkten entgegengesetzten Drehsinns führen kann. Die Racemisierung einschließlich der nicht näher untersuchten Nebenreaktionen kann schon durch eine 0.1 M Lösung eines Amins bewirkt werden. In kristallinem Zustand erwiesen sich die NPS- α -NCAs bei +25°C über Monate als beständig, auch bezüglich ihres Drehwertes.

Zu unseren Ergebnissen paßt die Beobachtung von Anderson et al.²¹⁾, die bei der Herstellung gemischter Aminosäure-Kohlensäureanhydride (lineare NCA-Analoga) nicht mit *N*-Methylmorpholin, wohl aber mit Triäthylamin teilweise Racemisierung fanden. Die genannten Autoren machten nicht näher charakterisierte sterische Effekte für den Unterschied zwischen den Aminen verantwortlich, während wir auch in diesem Fall den Basizitätsunterschied für entscheidend halten. Ferner sind NCA-analoga, cyclische Aminosäurederivate (11, 12) als CH-acide Methylenkomponenten für die Kondensation mit Aldehyden schon lange bekannt

²¹⁾ G. W. Anderson, J. F. Zimmermann und F. M. Callahan; J. Amer. Chem. Soc. **88**, 1338 (1966).

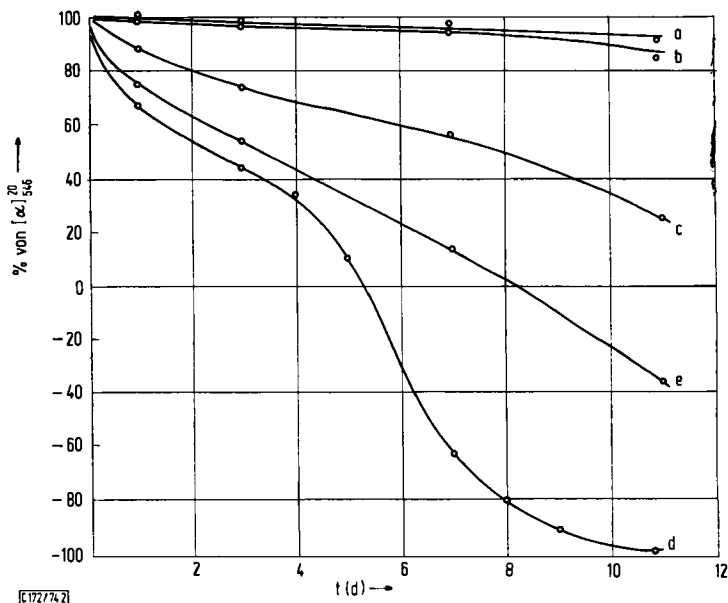
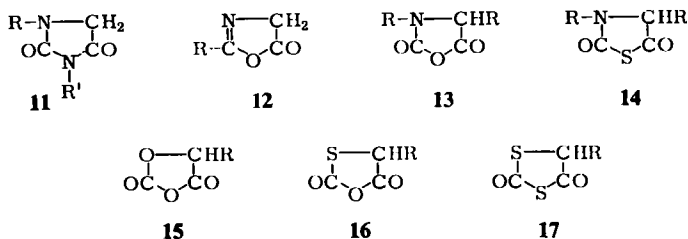


Abb. 2. Racemisierung von NPS-L-Valin-NCA (3c) 0.1 M in Dioxan bei +20°C durch 0.1 M Lösungen von a) Dimethylanilin ($pK_a = 5.1$), b) Pyridin ($pK_a = 5.2$), c) *N*-Methylmorpholin ($pK_a = 7.4$), d) *N*-Äthyl-diisopropylamin ($pK_a \approx 10.5$), e) Triäthylamin ($pK_a = 11.0$)

(Erlenmeyersche Aminosäuresynthese²²). Die Azlactone **12** sind dabei die reaktivsten und meist benutzten Methylenkomponenten; hier kann das α -C-Anion über zwei Doppelbindungen delokalisiert werden, und die Azlactone optisch aktiver Aminosäuren sind auch als besonders racemisierungsempfindlich bekannt^{23, 24}. Bei Kondensationen derartiger Aminosäurederivate sind selbst schwache Basen wie Pyridin oder Piperidinacetat geeignete Katalysatoren. Damit übereinstimmend ließ sich bei der Lösung von NPS-L-Phenylalanin-NCA in reinem Pyridin auch rasche Racemisierung beobachten (e, Abb. 1).

Die Racemisierung der NPS- α -NCAs durch CH-Deprotonierung ist zusammen mit den genannten Literaturergebnissen ferner ein deutlicher Hinweis darauf, daß die basische Polymerisationskatalyse bei NCAs und verwandten Monomeren (**13**–**17**), die nicht über ein acides N-Proton verfügen, durch α -CH-Deprotonierung zustande kommen kann.



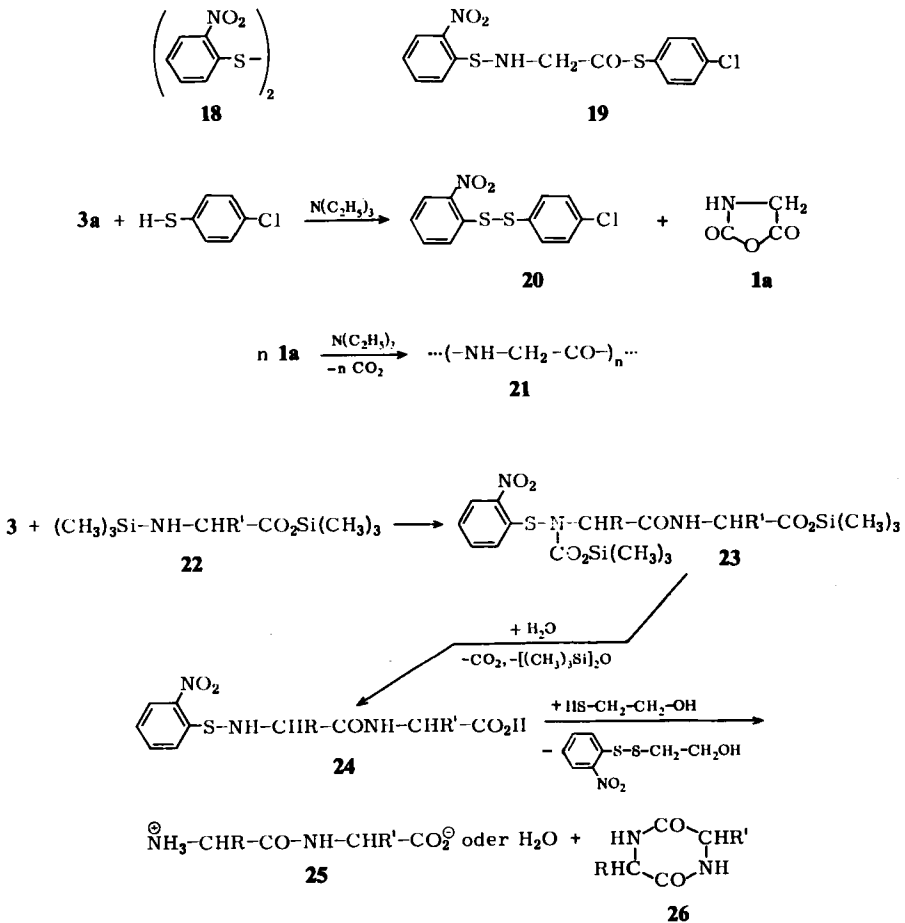
²²) Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkofer, A. Schöberl, A. Wagner und H. Söll, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. XI/2, S. 306, Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

²³) E. Schnabel, Liebigs Ann. Chem. **688**, 238 (1965).

²⁴) J. Kovaes, L. Kisfaludy und M. Q. Ceprini, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 183 (1967).

Peptidsynthese mit NPS- α -NCAs

Zur Peptidsynthese mit NPS-L-Phe-NCA (**3i**) und Glycin oder Glycylglycin wurde zunächst das *Schotten-Baumann*-Verfahren bei 0°C ausprobiert. Das NPS-NCA reagierte zwar in kurzer Zeit vollständig, doch blieb stets ungelöstes Produkt zurück, das hauptsächlich aus Bis(2-nitrophenyl)disulfid (**18**) besteht; aus der wäßrigen Phase ließ sich als Hauptprodukt NPS-L-Phenylalanin isolieren. Auch aus homogener, wäßriger Phase, nämlich aus einem Gemisch Tetraäthylammoniumhydroxid/Dimethylformamid, ließ sich kein NPS-L-Phenylalanyl-glycin isolieren; seine Bildung ebenso wie die von NPS-L-Phenylalanin ließ sich aber dünnschichtchromatographisch nachweisen. Da vom 2-Nitrobenzolsulfenylchlorid bekannt ist²⁵⁾, daß die Hydrolyse und Alkohololyse über anschließende Disproportionierungsreaktionen zum Disulfid **18**



²⁵⁾ N. Kharasch, D. P. McQuarrie und Ch. M. Buess, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2658 (1953). 227*

führt, dürfte die Bildung von **18** aus **3i** durch Hydrolyse der S–N-Bindung zu erklären sein. Die genannten Ergebnisse zeigen daher, daß

1. die Hydrolyse bei NPS- α -NCAs erfolgreich mit der Aminolyse konkurriert und
2. die Sulfenylgruppe erfolgreich mit der C-5-Carbonylgruppe.

Bei der Umsetzung von 4-Chlorthiophenol mit NPS-Glycin-NCA (**3a**) erwies sich die Sulfenylgruppe gegenüber der C-5-Carbonylgruppe ebenfalls als das stärkere Elektrophil. So entstand in Gegenwart von wenig Triäthylamin als Katalysator das Disulfid **20** und aus dem freigesetzten Glycin-NCA (**1a**) durch Polymerisation Polyglycin (**21**), während der NPS-Glycin-4-chlorthiophenylester (**19**) nicht isoliert werden konnte.

Bei der Umsetzung mit Aminen unter wasserfreien Bedingungen ist dagegen die C-5-Carbonylgruppe das bevorzugte Angriffsziel des Nucleophils, wie schon bei der Herstellung von NPS-D,L-Valinamid berichtet⁸⁾. Bei der Umsetzung von **1i** mit Glycin-äthylester ließ sich zwar der NPS-L-Phenylalanyl-glycin-äthylester nicht kristallisieren, doch konnte nach der Verseifung das NPS-L-Phenylalanyl-glycin isoliert werden. Eine bessere Ausbeute lieferte allerdings die analoge Umsetzung mit dem *N*-(Trimethylsilyl)glycin-äthylester, und die Umsetzung von NPS- α -NCAs mit *N*-(Trimethylsilyl)aminosäure-trimethylsilylestern (**22**) ergab meist gute Ausbeuten an NPS-Dipeptiden (**24**, s. Tab. 3) oder freien Dipeptiden (**25**), sofern die NPS-Gruppe direkt abgespalten wurde (s. Tab. 4).

N-Silylierte Amine reagieren also bevorzugt mit der Anhydrid- und kaum mit der Sulfenylgruppe. Dieses Ergebnis ist wohl so zu erklären, daß die Umsetzung einer Sulfenamidgruppe mit einem Silylamin zwar zu einer energieärmeren S–N-Bindung führen würde, gleichzeitig müßte aber eine energiereichere Si–N-Bindung entstehen. Bei der Reaktion eines Carbonsäureanhydrids mit einem Silylamin entsteht neben der stabilen Amidgruppe auch eine relativ zur Si–N-Bindung energiearme Si–O-Bindung. Eine derartige thermodynamische Kontrolle des Reaktionsverlaufs ist in der siliciumorganischen Chemie der Normalfall, weil die neu entstehende Si-Bindung aufgrund der freien d-Orbitale schon weitgehend ausgebildet werden kann, bevor die alte Bindung gelöst wird^{26, 27)}.

Die Verwendung *N*-silylierter Aminosäuren (**22**) zur Peptidsynthese ist aufgrund ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nur im Eintopfverfahren von praktischem Interesse. Die Silylierung von Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin und die direkte Weiterverwendung der Silylderivate **22**, wie sie sich bei anderen Peptidsyntheseverfahren bewährt hat⁷⁾, liefert bei der Umsetzung mit NPS- α -NCAs jedoch nur dann gute Ergebnisse, wenn das Triäthylaminhydrochlorid und überschüssige Silylierungsreagenzien zuvor entfernt werden. Die Alternative dazu ist die Silylierung der Aminosäuren mit *N,O*-Bistrimethylsilylacetamid oder *N*-Methyl-*N*-trimethylsilylacetamid in Dioxan. Die dabei freiwerdenden Acetamide lassen sich allerdings von den NPS-Dipeptiden **24** schlecht abtrennen und erschweren die Kristallisation der ohnehin nicht gut kristallisierenden Reaktionsprodukte (**24**). Günstigere Ergebnisse als bei der Isolierung von NPS-Dipeptiden ergaben sich, wenn die Reaktionslösungen direkt nach der Hydrolyse der Silylderivate **23** zur Abspaltung der NPS-Gruppe eingesetzt

²⁶⁾ L. H. Sommer, Stereochemistry, Mechanism and Silicon, 1. Aufl. McGraw Hill, New York 1965.

²⁷⁾ H. R. Kricheldorf und E. Leppert, Makromol. Chem. **158**, 223 (1972).

wurden, wobei die kürzlich von uns beschriebene Abspaltmethode²⁸⁾ zur Anwendung kam (B, Tab. 4). Auf diese Weise ließen sich aus den NPS- α -NCAs freie Dipeptide **25** ohne Isolierung von Zwischenstufen gewinnen. Ein besonderes Verhalten zeigten dabei einige NPS-Dipeptide mit voluminösen Seitengruppen (R,R'), wie das NPS-L-Phe-L-Phe, NPS-D,L-Val-L-Val oder die NPS- α -Aminoisobutyryl- α -aminoisobuttersäure. In diesen Fällen führte die Abspaltung der NPS-Gruppe zwar bei 40–60°C ebenfalls zu den Dipeptiden, bei 80–100°C entstanden jedoch die entsprechenden 2,5-Dioxopiperazine (z. B. **26**, R = Benzyl, Isopropyl). Da sich Dipeptide mittels verschiedener Silylierungsmittel^{7, 29)} schnell und schonend in 2,5-Dioxopiperazine überführen lassen, eignet sich die Umsetzung von NPS- α -NCAs mit silylierten Aminosäuren **22** vor allem zur Gewinnung freier Dipeptide **25** und 2,5-Dioxopiperazine **26**. Für eine breitere Verwendung in der Peptidsynthese scheinen uns die NPS- α -NCAs im Vergleich zu bekannten Methoden keine besonderen Vorzüge zu bieten.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden je nach ihrer chemischen Struktur durch Kochen und Destillieren über P₄O₁₀, Calciumhydrid oder Natriumdraht getrocknet und gereinigt.

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrischen Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. IR-Spektren: Perkin-Elmer „Infracord“ Md. 137 mittels NaCl-Prismen oder in KBr; ¹H-NMR-Spektren: Varian-HR-220, TMS als interner Standard. Optische Drehungen: 5-cm-Küvetten, Präzisionspolarimeter „Zeiss LEP 370 750“; Viskositätsmessungen: auf +20°C thermostatisiertes Ostwald-Viskosimeter mit 6-mm-Kapillare.

DC-Untersuchungen: Kieselgel-Fertigplatten (Merck) mit Fluoreszenzindikator; die Sichtbarmachung der Flecke erfolgte durch die Eigenfarbe der NPS-Gruppe, mit UV-Licht oder Ninhydrin. Bei der Untersuchung von Gemischen wurden die interessierenden Substanzen stets als reine Vergleichsprodukte mitlaufen gelassen.

NPS-NCAs (allgemeine Vorschrift, s. Tab. 2): Zur Lösung von 0.1 mol eines Aminosäure-NCAs **1** und 0.1 mol 2-Nitrobenzolsulfenylchlorid in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei –10°C rasch die Lösung von 0.1 mol Triäthylamin in 100 ml trockenem Essigester getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 5 min unter Kühlung und anschließend 10 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wird filtriert, das Filtrat rasch i. Vak. eingeengt, das Rohprodukt in warmem Essigester gelöst, die Lösung mit trockener Aktivkohle behandelt und durch Einengen und Kühlen der Lösung sowie durch Zugabe von Petroläther das Produkt zur Kristallisation gebracht.

Die Ansätze zum Vergleich tertiärer Amine unterschiedlicher Basizität (s. Tab. 1) wurden mit 0.05 mol bei 0°C durchgeführt, wobei das Amin rasch zugetropft und die Ansätze anschließend bei +20°C aufbewahrt wurden.

N-(2-Nitrophenylsulfenyl)-*cis*-2-aminocyclohexan-1,*N*-dicarbonsäure-anhydrid (**7**): Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift; Ausb. 81%; Schmp. 170–173°C (Zers.).

C₁₄H₁₄N₂O₅S (322.3) Ber. C 52.16 H 4.38 N 8.69 Gef. C 52.31 H 4.45 N 8.88

N-(2,4-Dinitrophenylsulfenyl)-*l*-leucin-*N*-carbonsäure-anhydrid (**8**): Die Herstellung erfolgte mit 0.1 mol 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid entsprechend der allgemeinen Vorschrift; Ausb. 82%, Schmp. 126–128°C; [α]_D²⁰ = +31.3° (c = 2, Dioxan).

C₁₃H₁₃N₃O₇S (355.3) Ber. C 43.94 H 3.69 N 11.83 Gef. C 44.06 H 3.81 N 11.50

²⁸⁾ H. R. Kricheldorf und M. Fehrlé, *Synthesis* **1974**, 422.

²⁹⁾ L. Birkofer, A. Ritter und P. Neuhausen, *Liebigs Ann. Chem.* **659**, 190 (1962).

Tab. 2. Eigenschaften von *N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)- α -amino-säure-*N*-carbonsäure-anhydriden 3

NPS-NCA von	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	[α] _D ²⁰ <i>c</i> = 2, Dioxan	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
					C	H	N
L-Alanin (3b)	90	170—173	+20.2°	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅ S (268.2)	Ber. 44.77 Gef. 45.04	3.00 3.25	10.44 10.20
L-Valin (3c)	92	152—155	+41.5°	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (296.3)	Ber. 48.64 Gef. 48.43	4.08 4.16	9.45 9.41
L-Isoleucin (3g)	91	109—111	+51.3°	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ S (310.3)	Ber. 50.31 Gef. 50.34	4.55 4.63	9.03 9.15
L-Phenylalanin (3i)	94	151—153	+101°	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (344.3)	Ber. 55.81 Gef. 55.99	3.51 3.55	8.13 8.39
<i>N</i> ^δ -Benzylloxycarbonyl-L-ornithin (3l)	72	142—144	+37.2°	C ₂₀ H ₁₀ N ₃ O ₇ S (445.5)	Ber. 53.93 Gef. 53.77	4.30 4.31	9.43 9.28
<i>N</i> ^ε -Benzylloxycarbonyl-L-lysin (3m)	70	147—149	+50.3°	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₇ S (459.5)	Ber. 54.89 Gef. 54.95	4.60 4.67	9.15 9.14
<i>O</i> -Benzyl-L-tyrosin (3p)	83	187—189	+84.5°	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₆ S (450.5)	Ber. 61.32 Gef. 61.09	4.30 4.04	6.22 6.35
<i>S</i> -Benzyl-L-cystein (3q)	84	110—112	+148.5°	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅ S (358.4)	Ber. 52.29 Gef. 52.13	3.61 3.82	7.17 7.30
β -Benzyl-L-aspartat (3n)	90	132—134	+156.6°	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₇ S (402.4)	Ber. 53.73 Gef. 53.70	3.51 3.62	6.96 7.06
γ -Methyl-L-glutamat (3o)	65	100—102	-27.0°	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₇ S (340.3)	Ber. 45.88 Gef. 45.83	3.55 4.22	8.23 8.29
Glycin (3a)	92	168—170	—	C ₉ H ₆ N ₂ O ₅ S (254.2)	Ber. 42.52 Gef. 42.32	2.38 2.55	11.01 11.21
2-Methylalanin (6)	89	170—173	—	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅ S (282.3)	Ber. 46.80 Gef. 46.80	3.57 3.73	9.92 9.62
<i>D</i> , <i>L</i> -Valin (3d)	80	125—127	—	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (296.3)	Ber. 48.44 Gef. 48.40	4.08 3.82	9.45 9.48
<i>D</i> , <i>L</i> -Leucin (3f)	50	102—104	—	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ S (310.3)	Ber. 50.31 Gef. 50.03	4.55 4.35	9.03 8.82
<i>D</i> , <i>L</i> -Phenylglycin (3h)	55	132—134	—	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅ S (330.3)	Ber. 54.54 Gef. 54.49	3.05 2.95	8.48 8.13
<i>D</i> , <i>L</i> -Phenylalanin (3k)	72	143—145	—	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅ S (344.3)	Ber. 55.81 Gef. 55.65	3.51 3.17	8.13 7.93

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton) vgl. Lit.³⁰⁾: **3b**: $\tau = 8.32$ (d, $J = 7.5$ Hz); 5.14 (q, $J = 7.5$ Hz); 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz); 2.21 (s); 1.68 (d, $J = 8.5$ Hz); 3:1:1:2:1.

3c: $\tau = 8.98$ (d, $J = 7.0$ Hz); 8.80 (d, $J = 7.0$ Hz); 7.41 (m); 5.22 (s); 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz); 2.09 (s); 1.54 (d, $J = 8.5$ Hz); 3:3:1:1:1:2:1.

Racemisierung der NPS-NCAs 3b, i und c (Abb. 1,2): Es wurden 0.1 M Lösungen der NPS- α -NCAs in trockenem Dioxan bei $+20^\circ\text{C}$ und bei 546 nm vermessen.

NPS-L-Phenylalanyl-glycin

a) 0.05 mol Glycin wurden in 200 ml 2 N NaOH vorgelegt und bei 0°C 0.05 mol fein gepulvertes NPS-L-Phenylalanin-NCA (**3i**) zugegeben. **3** setzte sich innerhalb 30 min quantitativ um (IR), doch blieb auch nach mehrstündigem Rühren ein unlösliches Produkt übrig, das nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid + Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle aufgrund von IR-Spektrum und Schmelzpunkt (Vergleich mit gekaufter Reinsubstanz) als Bis(2-nitrophenyl)disulfid (**18**) identifiziert wurde. Durch Ansäuern der wäßrigen Phase mit Citronensäure wurde ebenfalls ein gelbes, festes Produkt erhalten, das sich aufgrund von IR-Spektrum und DC als NPS-Phenylalanin erwies, während kein NPS-Phenylalanyl-glycin identifiziert werden konnte (NPS-Phenylalanin²⁸⁾: $R_F = 0.7$, NPS-Phenylalanyl-glycin: $R_F = 0.46$ in Chloroform/Äthanol 2:1).

Ein Ansatz mit Glycylglycin anstelle von Glycin verlief analog.

b) Zu einer Lösung von 0.05 mol Glycin in einem Gemisch aus 0.05 mol Tetraäthylammoniumhydroxid (2.25 N) und 40 ml Dimethylformamid wurde bei 0°C eine ebenso kalte Lösung von 0.05 mol NPS-Phenylalanin-NCA (**3i**) in 50 ml Dimethylformamid gegeben, der Ansatz noch 30 min bei 0°C gerührt und dann auf ein Gemisch aus 200 g Eis und 100 ml 10proz. Citronensäurelösung gegossen. Das abgeschiedene klebrige Produkt wurde in Essigester aufgenommen und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, doch ließ sich aus der eingeengten Essigesterlösung durch Kühlung und Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff oder Petroläther keine kristalline Substanz erhalten. Mittels DC konnte NPS-Phenylalanin und NPS-Phenylalanyl-glycin nachgewiesen werden.

c) Zu 0.05 mol NPS-L-Phenylalanin-NCA und 0.05 mol Glycin-äthylester-hydrochlorid in 200 ml Chloroform wurde bei 0°C 0.05 mol Triäthylamin getropft, das Gemisch noch 30 min bei 0°C gerührt, dann zweimal mit 100 ml 10proz. Citronensäurelösung ausgeschüttelt und eingeengt. Der verbleibende, sirupöse NPS-L-Phenylalanyl-glycin-äthylester wurde gemäß Lit.⁹⁾ verseift, wobei kristallines NPS-L-Phenylalanyl-glycin erhalten wurde: Ausb. 46%; Schmp. $176-178^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ ($c = 3$, Dimethylformamid⁹⁾); vgl. Tab. 3. Die C-, H-, N-Elementaranalyse stimmte mit den berechneten Werten überein.

d) Zu 0.05 mol NPS-L-Phenylalanin-NCA in 200 ml trockenem Chloroform wurden bei 0°C 0.05 mol *N*-(Trimethylsilyl)glycin-äthylester gegeben. Dann wurde noch 30 min bei 0°C gerührt, danach mit 100 ml 10proz. Citronensäurelösung ausgeschüttelt und wie bei c) zu NPS-L-Phenylalanyl-glycin weiterverarbeitet: Ausb. 57%; Schmp. $169-173^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +24.5^\circ$ ($c = 3$, Dimethylformamid).

NPS-Dipeptide (24), allgemeine Vorschrift (s. Tab. 3).

1) 0.15 mol einer Aminosäure werden in 200 ml trockenem Methylenchlorid mit 0.33 mol (44 ml) Trimethylchlorsilan zum Sieden erhitzt und 0.33 mol (47 ml) Triäthylamin zugetropft. Danach wird mit 400 ml trockenem Essigester verdünnt, mit Eis gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird auf ca. 200 ml eingeengt, die Lösung von 0.1 mol NPS-NCA **3** in 100 ml Tetrahydrofuran zugegeben und das Gemisch nach 15 min für weitere 15 min zum Sieden erhitzt.

³⁰⁾ H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **104**, 3146 (1971).

Tab. 3. NPS-Dipeptide 24, die durch Umsetzung der NPS- α -NCAs 3a, i, g, b und 6 mit *N*-(Trimethylsilyl)amino-säure-trimethylsilylestern 22 gewonnen werden

NPS-Derivat des	Meth.	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> , Lösungsm.)	Literatur oder Analysenwerte	
					C H N	
Glycyl-glycins	I	88	169–171	—	Schmp. 171–173°C ³¹⁾	
Glycyl- β -alanins	I	78	153–155	—	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅ S Ber. 44.14 4.38 14.04 (299.3) Gef. 44.00 4.62 13.78	
L-Phenylalanyl-glycins	I	94	186–189	+30.0° (3, DMF)	Schmp. 188–190°C ⁹⁾	
	II	89	186–188	+29.0° (3, DMF)	$[\alpha]_D^{20} = +32.0^\circ$ (<i>c</i> = 3, DMF)	
L-Isoleucyl-glycins	I	63	187–189	–55.5° (3, Methanol)	Schmp. 190–192°C ⁹⁾	
	II	nicht kristallisiert			$[\alpha]_D^{20} = -57.2^\circ$ (<i>c</i> = 3, Methanol)	
L-Alanyl-L-alanins	I	81	152–155	–38.0°	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₅ S Ber. 46.00 4.83 13.41 (313.3)	
	II	47	146–150	–37.0° (2, DMF)	Gef. 45.91 4.87 13.65	
α -Aminoisobutyryl- α -aminoisobuttersäure	II	50	176–178	—	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₅ S Ber. 49.25 5.61 12.31 (341.4) Gef. 49.05 5.37 12.68	

31) P. Lefrancier und E. Bricas, Bull. Soc. Chim. France 1969, 3561.

Tab. 4. Eigenschaften von Dipeptiden 25, die mittels Trimethylsilylthiocyanat/2-Mercaptoäthanol aus NPS-Dipeptiden 24 freigesetzt wurden

Dipeptide	Methode	Ausb. [%]	[α] _D ²⁰ (c, Lösungs-m.)	Literatur- oder Analysenwerte ^{a)} C H N
Glycyl-glycin ^{b)}	A	96	—	Schmp. 215°C (Zers.) ³²⁾ ; Zers. > 250°C ³³⁾
L-Alanyl-L-alanin ^{b)}	A IIB	69 63	-21.5° (2, H ₂ O)	[α] _D ²⁰ = -21.6° (c = 5, H ₂ O)
D,L-Valyl-glycine)	IB	75	—	Schmp. 247—248°C ³³⁾
D,L-Valyl-L-alanin	IB	71	-56.7° (2, 1 N HCl)	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ Ber. 51.04 8.57 14.88 (188.2) Gef. 50.81 8.23 15.05
L-Isoleucyl-glycin	IIB	75	+91.6° (1.5, H ₂ O)	Schmp. > 240°C (Zers.) ⁹⁾ [α] _D ²⁰ = +100° (c = 1.5, H ₂ O)
L-Phenylalanyl-glycin ^{b)}	A	86	+53.0° (2, 1 N HCl)	Schmp. 258°C (Zers.) ⁹⁾ [α] _D ²⁰ = +98.2° (c = 2, H ₂ O)
L-Phenylalanyl-L-phenyl- alanin ^{b)}	IIB	65	-44.5° (2, Eisessig)	Lit. ³⁴⁾ u. a. enthalten keinen Drehwert
L-Phenylalanyl- β -alanin	IB	77	+41.5° (2, 1 N HCl)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ Ber. 61.00 6.82 11.86 (236.3) Gef. 60.85 6.76 11.62
O-Benzyl-L-tyrosyl-O-benzyl- L-tyrosin	IIB	33	-144.8° (1, DMF)	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₅ Ber. 73.26 6.15 5.34 (524.6) Gef. 73.65 6.22 5.36
α -Aminoisobuteryl- α - aminoisobuttersäure	IIB	59	—	Das IR (KBr) entspricht Lit. ³⁵⁾

a) Auch von den schon in der Literatur beschriebenen Dipeptiden wurden zur Kontrolle C, H, N-Analysen durchgeführt, die mit den berechneten Werten übereinstimmen.

b) Die IR-Spektren waren identisch mit denjenigen gekaufter Reinstoffen (Fluka).

c) Schmp. 240—243°C (Zers.).

32) L. Zervas und D. M. Theodoropoulos, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1359 (1956).

33) N. F. Albertson und F. C. McKay, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5323 (1953).

34) C. F. Most Jr. und H. B. Milne, J. Chromatogr. **34**, 551 (1968) [C. A. **69**, 8326f. (1968)], und zitierte Literatur.

35) M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner und R. C. Sheppard, Tetrahedron **11**, 39 (1960), geben IR- und C, H-, N-Analysendaten, aber keinen Schmp. < 300°C an.

Anschließend wird mit 10proz. Citronensäurelösung und mit Ammoniumsulfatlösung ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das NPS-Dipeptid wird durch Eiskühlung und Zutropfen von Tetrachlorkohlenstoff oder Petroläther zur Kristallisation gebracht.

II) 0.11 mol einer fein gepulverten Aminosäure werden mit 0.23 mol *N,N*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (oder *N*-Methyl-*N*-trimethylsilylacetamid) in 100 ml trockenem Dioxan zum Sieden erhitzt, bis die Aminosäure gelöst ist. Dann wird die Lösung von 0.1 mol NPS-NCA 3 in 300 ml trockenem Essigester zugegeben und nach 15 min für weitere 15 min zum Sieden erhitzt. Danach wird wie unter I aufgearbeitet.

NPS-Glycyl-glycin und öfters auch NPS-L-Phenylalanyl-glycin kristallisieren schon während des Schüttelns mit Citronensäurelösung teilweise aus.

Dipeptide 25, allgemeine Vorschrift (s. Tab. 4).

A) 0.1 mol eines isolierten NPS-Dipeptids 24 werden in ca. 300 ml Dioxan mit 0.2 mol 2-Mercaptoäthanol zum Sieden erhitzt und 0.1 ml Trimethylsilylisothiocyanat zugegeben. Nach 2 h wird mit 50 ml Essigester verdünnt, mit Eis gekühlt, das auskristallisierte Dipeptid abgenutscht und mit Tetrahydrofuran sowie Diäthyläther weiß gewaschen.

B) Die Reaktionslösung eines gemäß I oder II durchgeführten Ansatzes von 0.1 mol NPS-NCA 3 wird nach dem Ausschütteln mit Citronensäurelösung i. Vak. soweit wie möglich eingeengt, der Rückstand in Dioxan aufgenommen und wie bei A weiterverarbeitet. Im Falle von NPS-L-Phenylalanyl-L-phenylalanin und α -Aminoisobutyryl- α -aminoisobuttersäure wurden aus siedendem Dioxan direkt die entsprechenden 2,5-Dioxopiperazine 26 isoliert, während bei +50°C/24 h die Dipeptide erhalten wurden. Im Falle von NPS-D,L-Valyl-L-valin wurde aus siedendem Dioxan ein Gemisch von D,L-Valyl-L-valin und 3,6-Diisopropyl-2,5-dioxopiperazin erhalten, aus welchem das Dipeptid mit warmem salzsaurem Wasser herausgelöst werden konnte.

In Tab. 4 werden für die Dipeptide keine Schmelzpunkte angeführt, weil Dipeptide keine echten, für eine Charakterisierung geeigneten Schmelzpunkte haben. Beim Erhitzen auf 200–300°C erfolgt mehr oder minder rasch eine unkontrollierte Zersetzung zusammen mit der Bildung von 2,5-Dioxopiperazinen. Dementsprechend sind die Literaturangaben oft ungenau oder differieren stark.

L-L-3,6-Dibenzyl-2,5-dioxopiperazin: Ausb. 85% (IIB); Schmp. 295–298°C; $[\alpha]_{546}^{20} = -209^{\circ}$ (-267° ³⁶), $c = 0.132$, Pyridin).

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ (294.4) Ber. 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.38 H 6.13 N 9.42

D,L-L-3,6-Diisopropyl-2,5-dioxopiperazin: Ausb. 51% (IB); Schmp. 293–295°C; $[\alpha]_D^{20} = -54.5^{\circ}$ ($c = 2$, Eisessig).

$C_{10}H_{18}N_2O_3$ (198.3) Ber. C 60.57 H 9.15 N 14.13 Gef. C 60.66 H 9.12 N 14.42

In der Literatur sind die Stereoisomeren D-L³⁷⁾ und D,L-D,L³⁸⁾ bekannt.

3,3,6,6-Tetramethyl-2,5-dioxopiperazin: Ausb. 83% (IB); kein Schmp. <360°C. Lit.³⁹⁾ gibt Sublimation ab 210°C an, aber keinen Schmelzpunkt.

$C_8H_{14}N_2O_2$ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.43 H 8.07 N 16.49

³⁶⁾ I. H. Birkinshaw und Y. S. Mohammed, Biochem. J. **85**, 523 (1962).

³⁷⁾ E. Fischer und H. Scheibler, Liebigs Ann. Chem. **363**, 162 (1908).

³⁸⁾ E. Fischer und J. Schenkel, Liebigs Ann. Chem. **354**, 20 (1907).

³⁹⁾ J. v. Dubsy und W. D. Wensink, Ber. Deut. Chem. Ges. **49**, 1139 (1916).

Polyglycin (21): 0.025 mol NPS-Glycin-NCA (**3a**), 0.03 mol 4-Chlorthiophenol und 0.1 ml Triäthylamin wurden in 200 ml trockenem Dioxan 2 h bei 100°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgefallenen Polyglycin abfiltriert (98% Rohprodukt) und aus dem Filtrat durch Einengen, Kühlen und Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff eine kristalline Substanz erhalten, die aufgrund von IR-Spektrum und Schmp. (98–100°C) als 4-Chlorphenyl-2'-nitrophenyl-disulfid (**20**) identifiziert wurde (s. u.); Ausb. 31%.

Das verunreinigte Polyglycin wurde aus Dichloressigsäure/Methanol umgefällt, worauf das IR-Spektrum mit dem einer Vergleichssubstanz (durch Polymerisation von **1a** erhalten) identisch war; Ausb. 33%; $\eta_{sp}/c = 16.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ($c = 10 \text{ g/Liter}$ in Dichloressigsäure von 99%).

4-Chlorphenyl-2'-nitrophenyl-disulfid (20): Zu 0.025 mol 2-Nitrobenzolsulfenylchlorid und 0.025 mol 4-Chlorthiophenol in 200 ml Tetrahydrofuran wurden 0.025 mol Triäthylamin getropft. Anschließend wurde noch 10 min unter Eiskühlung gerührt, dann vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und eingengt, wobei das Produkt auskristallisierte; Ausb. 83%; Schmp. 103–105°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}_2$ (297.8) Ber. C 48.40 H 2.71 N 4.70 Gef. C 48.23 H 3.00 N 4.61

[172/74]