

## Über Einführung und Abspaltung der 2-Nitrophenylsulfenyl-Schutzgruppe bei Aminosäuren und Oligopeptiden

Hans R. KRICHENDORF und Martin FEHRLE

Institut für makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br., D-7800 Freiburg.

Die Gewinnung von Nps-Aminosäuren (4) mittels 2-Nitrobenzolsulfenylchlorid (3) nach dem „Schotten-Baumann-Verfahren“ ist bekannt<sup>1</sup> und ebenso die Abspaltung der Nps-Schutzgruppe mit verschiedenen Reagentien<sup>1-5</sup>. Wir fanden, daß sich Nps-Aminosäuren und -Oligopeptide über Aminosäure(Oligopeptid)-trimethylsilylester (2) im Eintopfverfahren gewinnen lassen (vgl. Lit.<sup>6</sup>). Diese Methode gestattet ohne größeren Aufwand die gleichzeitige Anwesenheit hydrolyse-empfindlicher (Schutz-)Gruppen in den Oligopeptiden und liefert in manchen Fällen (z. B. Glycin, Prolin) auch bessere Ausbeuten als das „Schotten-Baumann-Verfahren“ (Tabelle 1).

Eine selektive Abspaltung der Nps-Gruppe unter schwach sauren Bedingungen ist speziell für Tryptophan enthaltende Oligopeptide beschrieben<sup>5</sup>. Dabei dienen Thiocyanat-Ionen als Katalysator und 2-Methylindol (in großem Überschuß) als Acceptor für den Sulfenyl-Rest. Die beschriebene Verwendung von Ammonium- oder Metall-thiocyanaten engt den Anwendungsbereich dieser Methode jedoch auf wenige, Eisessig oder Wasser enthaltende Lösungsmittelkombinationen ein. Unseren Beobachtungen zufolge ist das leicht zugängliche und lagerbeständige Trimethylsilyl-isothiocyanat<sup>7</sup> als Quelle für Thiocyanat-Ionen bzw. 5 für alle organischen wie anorganischen Lösungsmittel geeignet. Auch zeigen die Versuche von Tabelle 2, daß annähernd geruchlose Mercaptane (7) wie Mercaptoessigsäure-äthylester oder 2-Mercaptoäthanol als Sulfenylgruppen-Acceptoren nicht nur billiger sind, sondern auch bessere Ergebnisse liefern als das 2-Methylindol. Die Kombination Trimethylsilyl-isothiocyanat/Mercaptane ist besonders vorteilhaft für die Abspal-

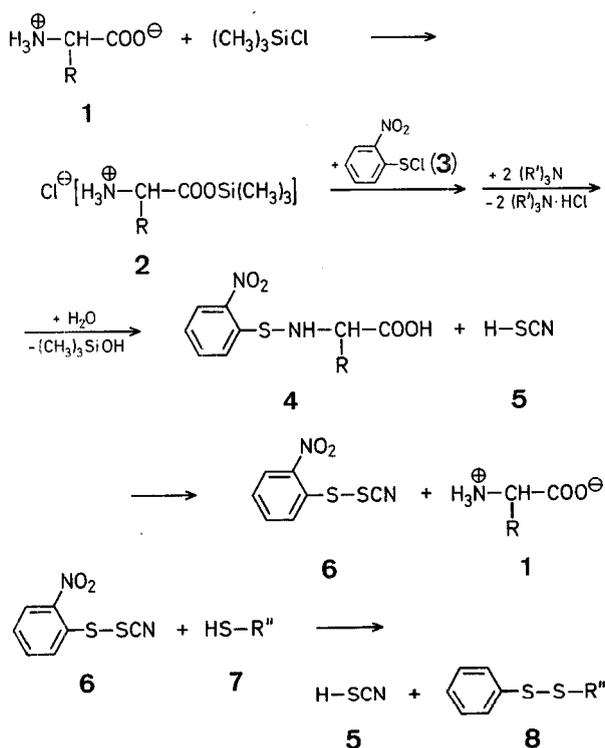


Tabelle 1. Nps-Aminosäuren (4) und -Oligopeptide, die nach dem beschriebenen Silylester-Eintopfverfahren hergestellt wurden

Nps-Derivat von	Ausbeute (%)	F	$[\alpha]_D^{20}$ (c, Lösungsmittel)	Literatur- oder Analysenwerte
Glycin	88	126–128°	—	F: 120–121° <sup>8</sup>
L-Alanin	82	128–130°	–96.6 (2, DMF)	F: 128–130° <sup>1</sup> $[\alpha]_D^{20}$ : –101.8 (c=2, Dimethylformamid)
L-Valin	61	104–106°	–116.0 (2, DMF)	F: 105° <sup>1</sup> $[\alpha]_D^{20}$ : –127.8 (c=2, Dimethylformamid)
L-Phenylalanin	87	132–135°	–49.1 (4, DMF)	F: 134–135° $[\alpha]_D^{20}$ : –47 (c=4, Dimethylformamid)
L-Leucin	78	106–109°	–112.7 (2, DMF)	F: 102–106° <sup>1</sup> $[\alpha]_D^{20}$ : –99.7 (c=2, Dimethylformamid)
L-Prolin-DCHA	95	161–163°	–54.5 (0.7, DMF)	F: 150–154° <sup>1</sup> $[\alpha]_D^{20}$ : –43.2 (c=0.7, Dimethylformamid)
Glycylglycin	88	168–170°	—	F: 171–173° <sup>9</sup>
L-Alanyl-L-Alanin	83	152–155°	–37.1 (2, DMF)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (313.3) ber. C 46.00 H 4.83 N 13.41 gef. 45.81 4.87 13.71

Tabelle 2. Versuche zur Abspaltung der Nps-Gruppe aus 4 mit verschiedenen Katalysatoren in Dioxan bei 60°

Nps-Derivat von	Nps-Akzeptor <sup>a</sup>	Katalysator	Aminosäure oder Oligopeptid Ausbeute (%)
L-Phenylalanin	Imidazol	H—SCN	24
	2-Methylindol		7 <sup>b</sup>
	Mercaptoäthanol		90 <sup>d</sup>
Glycylglycin	Mercaptoäthanol	H—SCN	96
	Diäthylamin		0 <sup>c</sup>
L-Alanyl-L-alanin	2-Methylindol	H—SCN	19
	2-Mercaptoäthanol		69
	Mercaptoessigsäureester		75
	4-Chloro-thiophenol		63
	4-Chloro-thiophenol	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	22

<sup>a</sup> In doppeltmolarer Menge bezüglich des Nps-Derivats eingesetzt.

<sup>b</sup> Nach 48 h waren nochmals 22% ausgefallen.

<sup>c</sup> In der Kälte fiel das Diäthylaminiumsalz des Nps-Glycylglycins aus (F: 90–92° ber. N 14.5 gef. N 14.9).

<sup>d</sup> Das freigesetzte L-Phenylalanin hatte denselben Drehwert wie das für die Einführung der Nps-Gruppe verwendete Ausgangsmaterial.

tung der 2-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe bei Nps-Aminosäure- und -Oligopeptid-Derivaten mit freier Carboxyl-Gruppe in neutralen, organischen Lösungsmitteln, weil dann die freigesetzten Betaine 1 rasch und rein auskristallisieren, während die übrigen organischen Reagenzien, Reaktionsprodukte (5, 8) und Verunreinigungen in Lösung bleiben. Diese Methode zeichnet sich auch durch eine große Selektivität aus.

#### Einführung der 2-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe (2-Nitrophenylthio-Gruppe):

Eine Aminosäure (ein Oligopeptid) (1; 0.1 mol) wird mit Chlorotrimethylsilan (0.1 mol) in einem Gemisch aus trockenem Chloroform (200 ml) und trockenem Acetonitril (40 ml) 2 h gekocht, wobei eine Lösung oder Suspension des Aminosäure-trimethylsilylesterhydrochlorids (2) entsteht. Im Fall von Glycin, L-Alanin und L-Phenylalanin ist diese Umsetzung nicht quantitativ, so daß sich ein Überschuß von ~10% Aminosäure + Chlorotrimethylsilan empfiehlt. Zu der so hergestellten Lösung von 2 gibt man 2-Nitrobenzolsulfenylchlorid (0.1 mol) und läßt dann unter Rühren und Eiskühlung Triäthylamin (0.2 mol) zutropfen. Nach 10 min wird

die Reaktionslösung mit ~5%iger Zitronensäure-Lösung (2 × 50 ml) ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ~1/4 ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt. Durch Kühlen und tropfenweise Zugabe von Petroläther wird die Nps-Aminosäure (4) zur Kristallisation gebraucht. Nps-Glycylglycin kristallisiert schon während des Schüttelns mit Zitronensäure-Lösung aus.

#### Abspaltung der 2-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe:

Eine Nps-Aminosäure (ein Nps-Oligopeptid) (4; 0.1 mol) wird in Dioxan, Äthanol oder Dimethylformamid (200–400 ml) bei 60–100° gelöst, 2-Mercaptoäthanol (0.2 mol) und danach, tropfenweise, Trimethylsilyl-isothiocyanat (0.1 mol) zugegeben. Die Kristallisation der Aminosäure beginnt innerhalb von 5 min und ist meist innerhalb von 30 min beendet. Das auskristallisierte Produkt wird abgenutscht und mit Tetrahydrofuran sowie Diäthyläther gewaschen.

Eingang: 4. März 1974

<sup>1</sup> L. Zervas, D. Borovas, E. Gazis, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3660 (1963).

- <sup>2</sup> R. L. Letsinger et al., *J. Org. Chem.* **29**, 2615 (1964).
- <sup>3</sup> B. Eckström, B. Sjöberg, *Acta chem. scand.* **19**, 1245 (1965).
- <sup>4</sup> W. Kessler, B. Iselin, *Helv. Chim. Acta* **49**, 1330 (1966).
- <sup>5</sup> E. Wünsch, R. Spangenberg, *Chem. Ber.* **105**, 740 (1972).
- <sup>6</sup> H. R. Kricheldorf, *Synthesis* **1970**, 592.
- <sup>7</sup> H. H. Anderson, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 3049 (1947).
- <sup>8</sup> F. Weygand, E. Leisinger, *Chem. Ber.* **87**, 248 (1954).
- <sup>9</sup> P. Lefrancier, E. Bricas, *Bull. Soc. Chim. France* **1969**, 3561.