

dem Abkühlen abgepumpt, nichtflüchtige aus CCl_4 oder Petroläther umkristallisiert. – Alle Produkte wurden durch Massen- und NMR-Spektroskopie identifiziert.

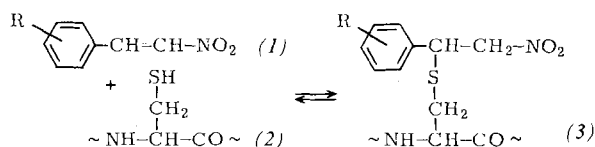
Eingegangen am 24. Juli 1975 [Z 304]

- [1] A. V. Kirsanov, Zh. Obshch. Khim. 22, 88 (1952).
 [2] C. E. Brion u. N. L. Paddock, J. Chem. Soc. A 1968, 388.
 [3] V. Mark, C. Dungan, M. Crutchfield u. J. R. Van Wazer, Top. Phosphorus Chem. 5, 227 (1961).

2-Nitro-1-phenyläthyl, eine neue Schutz- und chiroptische Reportergruppe für Cysteinpeptide

Von Günther Jung, Hassanein Fouad und Gerhard Heusel^[*]

Die aus Benzaldehyden und Nitroalkanen leicht zugänglichen farbigen β -Nitrostyrole (1) addieren unter milden Bedingungen die Thiolgruppe von Cystein, Cysteinderivaten und Cysteinpeptiden (2). Die resultierenden Sulfide (3) lassen sich für die Synthese von Cysteinpeptiden verwenden. Dies wurde durch zwei neue Glutathionsynthesen mit *N*-tert-Butoxycarbonyl-S-(2-nitro-1-phenyläthyl)-L-cystein (Boc-Cys-Npe)-OH bewiesen.



Der Npe-(2-Nitro-1-phenyläthyl)-Rest in (3), R = H, ist gegenüber den Reagentien zur acidolytischen Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl- und Benzoyloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen stabil. Aus (3) läßt sich die Thiolgruppe unter milden alkalischen Bedingungen freisetzen, ohne daß Methyl- und Benzylestergruppen abgespalten werden. Aus Glutathion oder Cystein bilden sich die Sulfide (3) mit 3,4-Dimethoxy- β -nitrostyrol in guten Ausbeuten in Methanol/Wasser unter *N*-Methylmorpholin-Katalyse bei pH = 7–8. Freie Aminogruppen reagieren unter diesen Bedingungen nicht mit β -Nitrostyrolen. Sowohl die Addition als auch die Deblockierung lassen sich anhand ausgeprägter Absorptionsmaxima bei 300–500 nm verfolgen. Die Geschwindigkeit der Addition und die Stabilität der Additionsprodukte können in weiten Grenzen durch die Substituenten am Benzolring beeinflusst werden.

Die Addukte (3) eignen sich für chiroptische Untersuchungen, da bei der Addition ein neues Asymmetriezentrum entsteht. Sämtliche Addukte zeichnen sich durch günstig liegende Cotton-Effekte hoher molarer Elliptizität im Bereich der Phenyl- und Nitrochromophore aus. Die CD-Spektren der durch Kristallisation trennbaren diastereomeren Addukte des *N*-Acetyl-L-cysteins an β -Nitrostyrol zeigen nahezu spiegelbildliche Cotton-Effekte im langwelligen Bereich (Abb. 1). Untersuchungen analoger Addukte deuten auf eine oft überraschend hohe Stereoselektivität der Addition hin. So führt z. B. die Addition von 3,4-Dimethoxy- β -nitrostyrol an L-Glutathion oder an *N*-Acetyl-L-cystein ausschließlich zu Produkten, die am neuen Asymmetriezentrum – verglichen mit demjenigen des L-Cystein-Addukts – entgegengesetzte Chiralität besitzen

(Abb. 1). Die chiroptische Verfolgung der Reaktion von β -Nitrostyrolen mit SH-Gruppen von Enzymen sollte somit Aussagen über die Topologie der Umgebung reaktionsfähiger Thiolgruppen erlauben. Die Anwendungsbreite der aufgezeigten Additionen läßt sich beträchtlich erweitern, da über entsprechend substituierte Aldehyde lipophile, hydrophile, farbige oder polymer gebundene β -Nitrostyrole auf einfache Weise darstellbar sind, die auch bei der Isolierung und Chromatographie von Cysteinpeptiden Anwendung finden können.

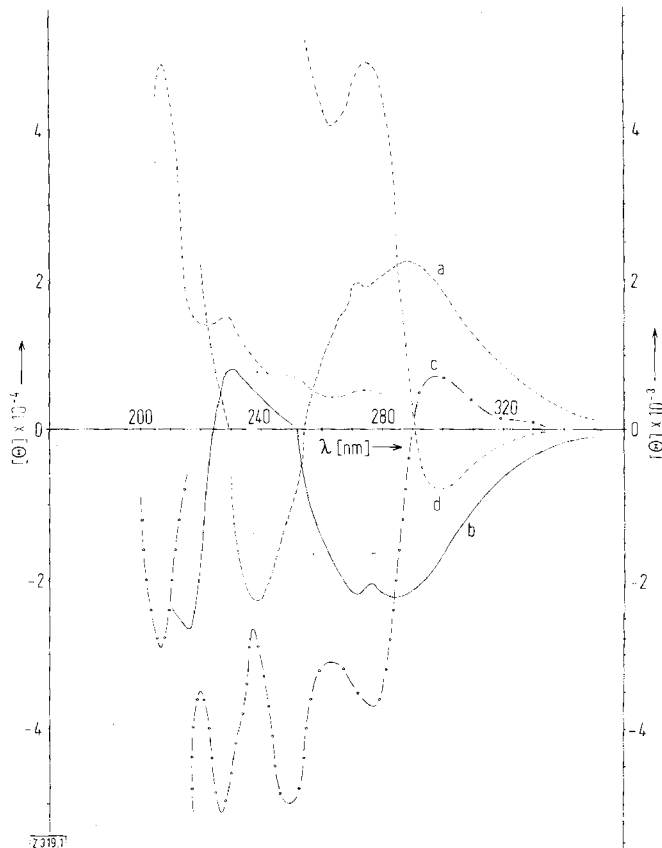


Abb. 1. Circulardichroismus der diastereomeren Addukte von *N*-Acetyl-L-cystein an β -Nitrostyrol (a, b; 25°C, 5×10^{-3} M in 95proz. Äthanol) sowie von L-Cystein (c) und L-Glutathion (d) an 3,4-Dimethoxy- β -nitrostyrol (25°C, 2×10^{-3} M in 0.1 N HCl). Der kürzerwellige Teil bezieht sich auf die linke Ordinate, der längerwellige Teil auf die rechte Ordinate.

N-tert-Butoxycarbonyl-S-(2-nitro-1-phenyläthyl)-L-cystein

Zu 0.1 mol *N*-tert-Butoxycarbonyl-L-cystein^[1] und 0.1 mol β -Nitrostyrol in 100 ml wasserfreiem N_2 -gesättigtem Äthanol werden unter Rühren 10 ml *N*-Methylmorpholin gegeben. Nach 2 min fällt das farblose *N*-Methylmorpholinium-Salz des Addukts aus. Nach 10 min wird auf 0°C abgekühlt, abgesaugt und mit Äther gewaschen (Ausb. 70%, Fp = 131–133°C). Die *S*- und *N*-geschützte Säure läßt sich durch Essigester-Extraktion einer angesäuerten wäßrigen Lösung des Salzes freisetzen und aus Essigester-Petroläther (30–50) umkristallisieren; Fp = 74–77°C; $R_f = 0.85$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:45:6:24).

Eingegangen am 12. September 1975,
 in gekürzter Form am 22. September 1975 [Z 319]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 102-96-5 / L-Glutathion: 70-18-8 / *N*-Acetyl-L-cystein: 616-91-1.

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dipl.-Chem. H. Fouad und Dipl.-Chem. G. Heusel
 Chemisches Institut der Universität
 74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

[1] H. Zahn u. K. Hammerström, Chem. Ber. 102, 1048 (1969).