

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ARYL-VINYLSULFONE—REAGENTIEN ZUM SCHUTZ UND NACHWEIS VON THIOLFUNKTIONEN

L. Horner^a; H. Lindel^a

^a Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, Mainz

To cite this Article Horner, L. and Lindel, H.(1983) 'ARYL-VINYLSULFONE—REAGENTIEN ZUM SCHUTZ UND NACHWEIS VON THIOLFUNKTIONEN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 15: 1, 1 — 8

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308073274

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308073274>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ARYL-VINYLSULFONE—REAGENTIEN ZUM SCHUTZ UND NACHWEIS VON THIOLFUNKTIONEN

L. HORNER* und H. LINDEL

*Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,
Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, 6500 Mainz*

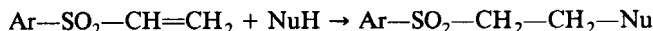
(Received October 25, 1982)

Aryl vinyl sulfones selectively react with thiol groups to acid-stable compounds which easily are cleaved by mild bases to thiol compounds. Ester and amide groups are not attacked under these conditions. Therefore, these compounds are good protecting groups or labels in peptide chemistry. The following aryl vinyl sulfones were investigated: phenyl vinyl sulfone **1**, p-carbomethoxyphenyl vinyl sulfone **15** and the fluorescent 5-dimethylaminonaphthyl 1-vinyl sulfone **5** and 5-methoxynaphthyl-1 vinyl sulfone **10**. The last two compounds are very useful reagents for the quantitative determination of SH-groups in polypeptides such as enzymes.

Aryl-vinylsulfone reagieren selektiv mit Thiolgruppen zu Verbindungen, die säurestabil sind, aus denen aber unter milden basischen Bedingungen die Thiolverbindung wieder freigesetzt werden kann. Ester- und Amidbindungen werden nicht angegriffen, so daß die Anwendung in der Peptidchemie möglich ist. Untersucht werden die Reaktionen von Phenylvinylsulfon **1** sowie p-Carbomethoxyphenylvinylsulfon **15**; 5-Dimethylaminonaphthyl-1-vinylsulfon **5** und 5-Methoxynaphthyl-1-vinylsulfon **10** sind wegen ihrer Fluoreszenz auch als Reagentien zur quantitativen Bestimmung von SH-Gruppen, z.B. in Enzymen, von Bedeutung.

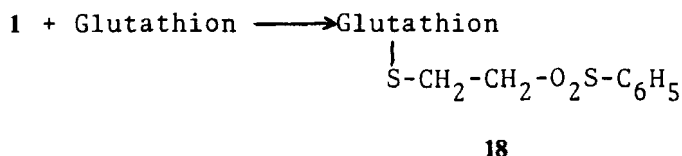
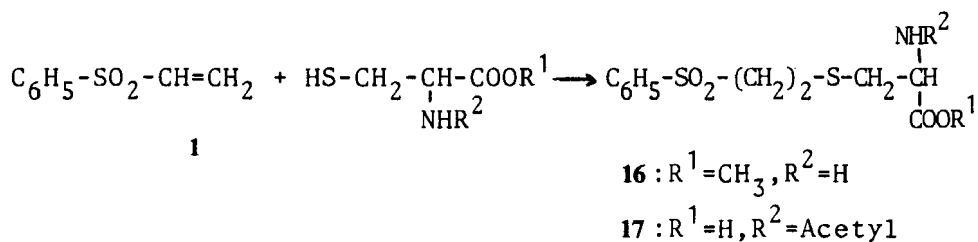
Zur Zeit sind folgende Schutzgruppen für die SH-Funktion bekannt: Benzyl,¹ tert. Butyl,¹ Trityl,^{1,2} Acetamidomethyl,^{1,2} β,β -Diethoxycarbonylethyl,^{3,4} und 2-Nitro-1-phenylethyl.⁵ Im folgenden berichten wir über Versuche mit einigen Arylvinylsulfonen, die selektiv mit der SH-Funktion zu säurestabilen Additionsverbindungen zusammentreten, aber unter milden basischen Bedingungen wieder abgespalten werden können.⁶

Wie bekannt, addieren sich Nucleophile leicht an die polarisierte Doppelbindung der Vinylsulfone:



Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt von der Nucleophilie des angreifenden Agens, dem Lösungsmittel, der Temperatur und dem pH ab.⁷⁻¹⁰ Im schwach alkalischen Medium liegt das Thiol im Gleichgewicht mit seinem Anion, dem Thiolat vor, welches dann als eines der stärksten Nucleophile schneller als Hydroxyl- und Aminogruppen abreagiert. Im Konkurrenzversuch von Phenyl-vinylsulfon **1** mit n-Butylamin/n-Butylmercaptan 1:1:1 findet man ausschließlich das Additionsprodukt mit Butylmercaptan; ebenso reagiert beim Cystein bzw. beim Glutathion nur die SH-Gruppe nach Schema 1.

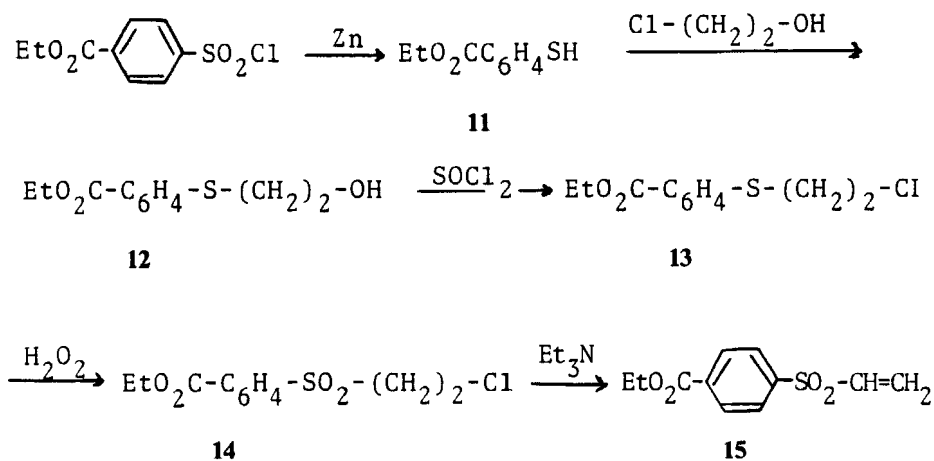
*Herrn Kollegen Paul Schlack in Anerkennung seiner bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Makromolekularen Chemie zum 85. Geburtstag gewidmet.



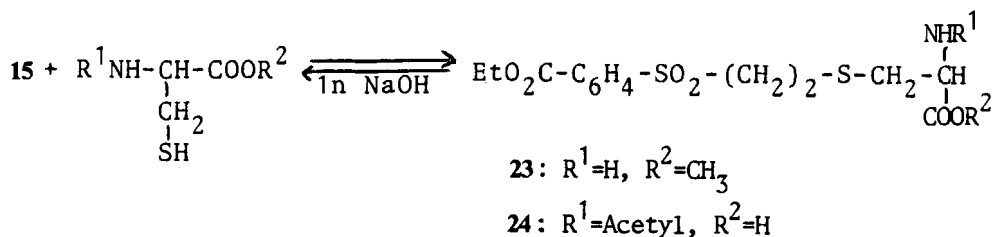
SCHEMA 1

Die β -Phenylsulfonylethylschutzgruppe wird aus den Verbindungen **16**, **17** und **18** mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge racemisierungsfrei bei Raumtemperatur als Phenylvinylsulfon abgespalten. Die vollständige Deblockierung von S-geschütztem Glutathion **18** gelingt in Abhängigkeit von der Konzentration an Natronlauge in folgenden Zeiten (Werte in Klammern): 0,02 n NaOH (10 h); 0,1 n NaOH (2 h); 1 n NaOH (30 min).

Phenylvinylsulfon **1** hat sich als SH-Schutzgruppe auch bei Peptidsynthesen bewährt. Aus S-geschütztem Cysteinmethylester **16** und N-Cbo-Glycin entsteht nach der DCC-Methode sowie anschließender Abspaltung der SH-Schutzgruppe N-Cbo-Glycyl-cysteinmethylester **19**. Wesentlich schneller als Phenylvinylsulfon **1** reagiert p-Carboethoxyphenylvinylsulfon **15**, in welchem die Vinylgruppe durch den elektronenziehenden Substituenten in p-Stellung zusätzlich aktiviert wird. Die Darstellung von **15** wird in Schema 2, seine Anwendung in Schema 3 aufgezeigt.



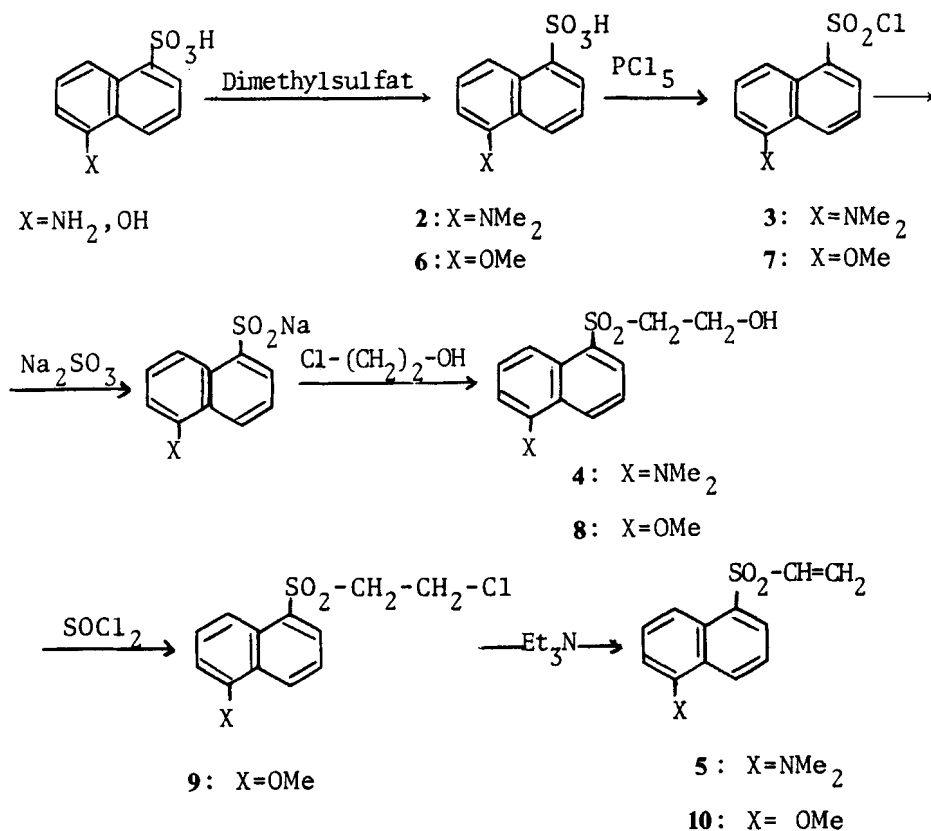
SCHEMA 2



SCHEMA 3

Im Konkurrenzversuch von Phenylvinylsulfon **1** und p-Carboethoxyphenylvinylsulfon **15** mit N-Acetylcystein (1 : 1 : 1) reagiert ausschließlich **15**.

Wegen seiner Fluoreszenz kann das Vinylsulfon **15** auch zur quantitativen Bestimmung von SH-Gruppen verwendet werden. Eine um den Faktor 3 intensivere Fluoreszenz findet man bei Naphthyl-1-vinylsulfonen, die in 5-Stellung einen Elektronendonator als Substituenten tragen. 5-Dimethylaminonaphthyl-1-vinylsulfon **5** und 5-Methoxynaphthyl-1-vinylsulfon **10** wurden auf dem in Schema 4 gezeigten Weg dargestellt.



SCHEMA 4

5-Dimethylaminonaphthyl-1-vinylsulfon **5** und sein Additionsprodukt an Cysteinmethylester **20** fluoreszieren gelb; 5-Methoxynaphthyl-1-vinylsulfon **10** und seine Derivate mit Cysteinmethylester **21**, bzw. Glutathion **22** fluoreszieren blau. Wegen ihrer starken Fluoreszenz können die Vinylsulfone **5** und **10** zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von SH-Gruppen verwendet werden. Bereits bekannt ist 9-Vinylacridin¹² als fluoreszierendes Nachweisreagenz für Mercaptogruppen. Wir zeigten die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der fluoreszierenden Vinylsulfone in der Proteinchemie an den Beispielen Lysozym aus Hühnereiweiß und am Rinderinsulin. Hierüber soll später in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

Der Fraunhofer Gesellschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung der Vinylsulfone. Phenylsulfon **1** wurde nach Literaturvorschrift⁸ hergestellt.

5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonsäure 2. Zu einer Lösung von 140 g (1.67 mol) Natriumhydrogencarbonat und 100 g (0.45 mol) 5-Aminonaphthalin-1-sulfonsäure in 300 ml Wasser werden unter Kühlung 132.1 g (1.05 mol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach 30 min Erwärmen auf 80°C wird mit Salzsäure auf pH 4 eingestellt und die ausgefallene Säure abgesaugt. Ausb. 110 g, quant., Schmp. > 300°C. C₁₂H₁₃NO₃S (251.3). Ber.: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57. Gef.: C, 57.49; H, 5.67; N, 5.73.

5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfochlorid 3. 20 g (0.08 mol) der Verbindung **2** und 17.5 g (0.085 mol) PCl₅ werden unter Feuchtigkeitsausschluß vermengt. Unter Erwärmung verflüssigt sich die Mischung. Nach 2 h Rühren gießt man auf Eis, extrahiert mit Chloroform und chromatographiert nach Abziehen des Lösungsmittels über eine Säule (Kieselgel, Essigester). Orangefarbene Kristalle, Schmp. 69°C, Ausb. 15–17 g, 70–80%. Lit.¹¹ Schmp. 69°C.

(5-Dimethylaminonaphthyl)-1-β-hydroxyethylsulfon 4. In die siedende Lösung von 6 g (0.048 mol) Na₂SO₃ und 7.5 g (0.089 mol) NaHCO₃ in 75 ml Wasser werden anteilweise 11.8 g (0.044 mol) der Verbindung **3** eingetragen. Nach beendeter Zugabe wird noch 5 min erhitzt, filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der fein pulverisierte Rückstand wird in 100 ml absol. 1,2-Dimethoxyethan suspendiert und mit 1 g (3 mmol) Tetraäthylammoniumbromid und 3.5 g (0.044 mol) Ethylenchlorhydrin 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration und Einengen wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Gelbes Öl, Sdp.₁₀-s 170°C, Ausb. 8.6 g, 70%. IR (Film): 3500 cm⁻¹: —OH; 3080 cm⁻¹: Aromat; 2960–2880 cm⁻¹: —CH₂—; 2840–2790 cm⁻¹: —N(CH₃)₂; 1570 cm⁻¹: Aromat; 1460 cm⁻¹: —CH₂—; 1400 cm⁻¹: —C—N; 1310 cm⁻¹: —SO₂—; 1140 cm⁻¹: —SO₂—; 1050 cm⁻¹: C—OH; 800 cm⁻¹: Aromat. C₁₄H₁₇NO₃S (279.4). Ber.: C, 60.19; H, 6.13; N, 5.01. Gef.: C, 59.87; H, 6.19; N, 4.90. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 364 nm; Emissionsmaximum: 520 nm.

(5-Dimethylaminonaphthyl)-1-vinylsulfon 5. Zu einer Lösung von 9.6 g (0.039 mol) der Verbindung **4** in 50 ml absol. Chloroform läßt man unter Eiskühlung 4.7 g (0.04 mol) Thionylchlorid tropfen. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 8.6 g (0.085 mol) Triethylamin in 50 ml absol. Benzol 24 h gerührt. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wird abgesaugt, der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand über eine Säule (Kieselgel, Essigester) chromatographiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 93–94°C, (Benzol/Petrolether), Ausb. 7.9 g, 78%. IR (KBr): 3080 cm⁻¹: Vinyl; 3040 cm⁻¹: Aromat; 2920–2780 cm⁻¹: —N(CH₃)₂; 1560 cm⁻¹: Aromat; 1470 cm⁻¹: Vinyl; 1300 cm⁻¹: —SO₂—; 1130 cm⁻¹: —SO₂—; 790, 720 cm⁻¹: Aromat; 650 cm⁻¹: Vinyl. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 6.9–7.9 (m, 6H, Naphthyl); 5.5–6.3 (m, 3H, —CH=CH₂); 2.7 (s, 6H, —N(CH₃)₂). C₁₄H₁₅NO₂S (261.3). Ber.: C, 64.34; H, 5.79; N, 5.36. Gef.: C, 64.26; H, 5.62; N, 5.08. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 368 nm; Emissionsmaximum: 528 nm.

5-Methoxynaphthalin-1-sulfonsäure 6. 20 g (0.089 mol) 5-Hydroxynaphthalin-1-sulfonsäure, gelöst in 10%iger Natronlauge (7.2 g (0.18 mol) NaOH in 64 ml Wasser), werden unter Kühlung mit 12.6 g (0.1 mol) Dimethylsulfat versetzt. Nach Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfats wird zur Trockene

eingedampft, in Methanol aufgenommen, filtriert, und die Säure mit Ether ausgefällt. Schmp. $> 300^{\circ}\text{C}$, Ausb. 20 g, 95%. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ (238.3). Ber.: C, 55.45; H, 4.23. Gef.: C, 54.99; H, 4.48.

5-Methoxynaphthalin-1-sulfochlorid 7. 10 g (0.042 mol) der Verbindung **6** werden mit 10.3 g (0.05 mol) PCl_5 unter Feuchtigkeitsausschluß vermengt. Unter Erwärmen verflüssigt sich die Mischung. Nach 2 h Rühren gießt man auf Eis und kristallisiert das ausgefallene, rohe Sulfochlorid aus verdünntem Ethanol um. Hellgelbe Kristalle, Schmp. $114\text{--}115^{\circ}\text{C}$, Ausb. 10 g, quant. IR (KBr): 2930 cm^{-1} : $-\text{CH}_3$; 1570 cm^{-1} : Aromat; 1360 cm^{-1} : $-\text{SO}_2\text{Cl}$; 1260 cm^{-1} : $\text{C}-\text{OCH}_3$; 1170 cm^{-1} : $-\text{SO}_2\text{Cl}$; 780 cm^{-1} : Aromat. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_3\text{S}$ (256.7). Ber.: C, 51.47; H, 3.53. Gef.: C, 51.21; H, 3.54.

(5-Methoxynaphthyl)-1- β -hydroxyethylsulfon 8. In eine siedende Lösung von 7.8 g (0.062 mol) Na_2SO_3 und 9.9 g (0.12 mol) NaHCO_3 in 120 ml Wasser werden anteilweise 15 g (0.06 mol) der Verbindung **7** eingetragen. Man erhitzt noch 5 min, filtriert und engt zur Trockene ein. Der fein gemörserte Rückstand wird in 200 ml absol. 1,2-Dimethoxyethan mit 4.8 g (0.06 mol) Ethylenchlorhydrin und 1 g (3 mmol) Tetrabutylammoniumbromid 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird eingengt und über eine Säule (Kieselgel, Essigester) chromatographiert. Schwach gelbes Öl, Ausb. 12.1 g, 75%. IR (Film): 3400 cm^{-1} : $-\text{OH}$; 3050 cm^{-1} : Aromat; 2940 cm^{-1} : $-\text{CH}_2-$, CH_3 ; 1570 cm^{-1} : Aromat; 1460 cm^{-1} : $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$; 1300 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1260 cm^{-1} : $\text{C}-\text{OCH}_3$; 1140 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1060 cm^{-1} : $\text{C}-\text{OH}$; 790 cm^{-1} : Aromat. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (266.3). Ber.: C, 58.63; H, 5.30. Gef.: C, 58.27; H, 5.59. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 340 nm; Emissionsmaximum: 429 nm.

(5-Methoxynaphthyl)-1- β -chloroethylsulfon 9. Zu einer Lösung von 10 g (0.038 mol) der Verbindung **8** in 50 ml absol. Chloroform werden unter Eiskühlung 4.7 g (0.04 mol) Thionylchlorid getropft. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 114°C , Ausb. 7.8 g, 72%. IR(KBr): $2960\text{--}2920\text{ cm}^{-1}$: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$; 1580 cm^{-1} : Aromat; 1460 cm^{-1} : $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$; 1310 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1260 cm^{-1} : $\text{C}-\text{OCH}_3$; 1150 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 790 cm^{-1} : Aromat. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClO}_3\text{S}$ (284.8). Ber.: C, 54.83; H, 4.60. Gef.: C, 54.99; H, 4.57. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 342 nm; Emissionsmaximum: 429 nm.

(5-Methoxynaphthyl)-1-vinylsulfon 10. 5 g (0.018 mol) **9** werden mit 1.9 g (0.019 mol) Triethylamin in 50 ml absol. Benzol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Benzol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 99°C , Ausb. 4.2 g, 95%. IR (KBr): 3090 cm^{-1} : Aromat; 3050 cm^{-1} : Vinyl; 1580 cm^{-1} : Aromat; 1460 cm^{-1} : $-\text{CH}_3$; 1390 cm^{-1} : Vinyl; 1310 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1260 cm^{-1} : $\text{C}-\text{OCH}_3$; 1150 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 990 cm^{-1} : Vinyl; $790, 740\text{ cm}^{-1}$: Aromat; 680 cm^{-1} : Vinyl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.0–8.2 (m, 6H, Naphthyl); 6.3 (m, 3H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.9 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (248.3). Ber.: C, 62.88; H, 4.87. Gef.: C, 62.81; H, 4.94. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 300 nm; Emissionsmaximum: 434 nm.

p-Carboxy-thiophenol 11. Zu einer Suspension von 26 g (0.093 mol) p-Carboxybenzol-sulfochlorid¹³ und 39 g Zinkstaub in 130 ml siedendem Eisessig werden 80 ml konz. Salzsäure getropft. Die Mischung wird solange erhitzt, bis das Zink vollständig in Lösung gegangen ist. Es wird mit Ether extrahiert und nach Waschen mit verd. NaHCO_3 -Lösung und Wasser eingedampft. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.1} $78\text{--}79^{\circ}\text{C}$, Ausb. 10 g, 60%, Lit.¹⁴: Sdp.₂₂ $162\text{--}164^{\circ}\text{C}$. IR(Film): 2980 cm^{-1} : $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; 2560 cm^{-1} : $-\text{SH}$; 1700 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1580 cm^{-1} : Aromat; 1270 cm^{-1} : $\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$; 1100 cm^{-1} : Aromat; 760 cm^{-1} : Aromat.

p-Carboxyphenyl- β -hydroxyethylsulfid 12. 10 g (0.055 mol) der Verbindung **11** werden in 55 ml 1 n NaHCO_3 -Lösung mit 4.4 g (0.055 mol) Ethylenchlorhydrin 5 Tage bei Raumtemp. gerührt. Die heterogene Reaktionsmischung wird mit Ether extrahiert. Der Etherrückstand wird fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 165°C , Ausb. 8.5 g, 68%. IR (Film): 3450 cm^{-1} : $-\text{OH}$; $2980\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$: Alkyl; 1700 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1580 cm^{-1} : Aromat; 1280 cm^{-1} : $\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$; $1050\text{--}1020\text{ cm}^{-1}$: $\text{C}-\text{OH}$; 760 cm^{-1} : Aromat. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (226.3). Ber.: C, 58.39; H, 6.23. Gef.: C, 57.86; H, 6.03.

p-Carboxyphenyl- β -chloroethylsulfid 13. Die Lösung von 5 g (0.022 mol) der Verbindung **12** in 50 ml absol. Chloroform wird mit 2.95 g (0.025 mol) Thionylchlorid 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.01} 132°C , Ausb. 4 g, 75%. IR (Film): $2980\text{--}2960\text{ cm}^{-1}$: Alkyl; 1700 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$; 1580 cm^{-1} : Aromat; 1280 cm^{-1} : $\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$; $1100, 760\text{ cm}^{-1}$: Aromat. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$ (244.7). Ber.: C, 53.99; H, 5.35. Gef.: C, 53.99; H, 5.32.

p-Carbethoxyphenyl- β -chloroethylsulfon **14**. 5 g (0.02 mol) **13** werden in 25 ml Eisessig mit 40 ml 30%igem H_2O_2 90 min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird in Wasser gegossen, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 96–97°C, Ausb. 4.4 g, 79%. IR (KBr): 2980–2960 cm^{-1} : Alkyl; 1700 cm^{-1} : C=O; 1300 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1280 cm^{-1} : C—O— C_2H_5 ; 1150 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1100, 760 cm^{-1} : Aromat. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 8.0 (q, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$); 4.3 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3.6 (2xt, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$); 1.3 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$ (276.7). Ber.: C, 47.74; H, 4.73. Gef.: C, 47.41; H, 4.50.

p-Carbethoxyphenyl-vinylsulfon **15**. 1 g (3.6 mmol) der Verbindung **14** wird in 15 absol. Benzol mit 0.38 g (3.8 mmol) Triethylamin 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Sdp._{0.08} 165°C. Die Substanz erstarrt, Schmp. 63°C; Ausb. 778 mg, 90%. IR (KBr): 3080 cm^{-1} : Vinyl; 3050 cm^{-1} : Aromat; 2980 cm^{-1} : Alkyl; 1710 cm^{-1} : C=O; 1310 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1290 cm^{-1} : Vinyl; 1270 cm^{-1} : C—O— C_2H_5 ; 1150 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1100 cm^{-1} : Aromat; 980 cm^{-1} : Vinyl; 750 cm^{-1} : Aromat; 710 cm^{-1} : Vinyl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 8.4 (q, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$); 6.7 (m, 3H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.6 (q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.5 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (240.3). Ber.: C, 54.99; H, 5.03. Gef.: C, 54.78; H, 4.88. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 326 nm; Emissionsmaximum: 454 nm.

2. Konkurrenzversuche und Darstellung geschützter Mercapto-Verbindungen

Konkurrenzreaktion von Phenylvinylsulfon **1 mit Amin/Mercaptan (1 : 1).** (a) Zu 1.82 g (25 mmol) *n*-Butylamin, 2.25 g (25 mmol) *n*-Butylmercaptan und 0.1 g (1 mmol) Triethylamin in 30 ml Methanol werden unter N_2 4.2 g (25 mmol) der Verbindung **1** in 20 ml Methanol getropft. Nach 2,5 h kann dünnstichtchromatographisch gezeigt werden, daß die Reaktion vollständig ist und sich nur die Additionsverbindung mit dem Mercaptan gebildet hat. Diese kann in 90%iger Ausbeute isoliert werden. Farbloses Öl, Sdp._{0.01} 145°C. (b) Die analoge Reaktion mit *n*-Butylamin/*t*-Butylmercaptan (1 : 1) ergibt nach 24 h die beiden Additionsprodukte im Verhältnis S/N = 55 : 45.

S-(Phenylsulfonylethyl)-cysteinmethylesterhydrochlorid **16**. 8.4 g (50 mmol) Phenylvinylsulfon **1**, 8.55 g (50 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 5.15 g (51 mmol) Triethylamin werden unter N_2 in 50 ml Methanol 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, HCl eingeleitet, eingengt und aus Methanol/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 145–146°C (Zers.), Ausb. 14.9 g, 88%. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}_2$ (339.9). Ber.: C, 42.41; H, 5.34; N, 4.12. Gef.: C, 42.63; H, 5.40; N, 3.80.

N-Acetyl-*S*-(phenylsulfonylethyl)-cystein **17**. 163 mg (1 mmol) *N*-Acetylcystein, 168 mg (1 mmol) Phenylvinylsulfon **1** und 111 mg (1.1 mmol) Triethylamin werden in 10 ml Methanol unter N_2 bei Raumtemp. 3 h gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig verd. Salzsäure verrieben, abgesaugt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 157°C, Ausb. 264 mg, 80%. IR (KBr): 3600–3400 cm^{-1} : OH; 3310 cm^{-1} : NH; 2980–2950 cm^{-1} : Alkyl; 1690 cm^{-1} : C=O (Säure); 1610 cm^{-1} : C=O (Amid); 1310 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 1260 cm^{-1} : C—OH; 1150 cm^{-1} : $-\text{SO}_2-$; 800, 760, 690 cm^{-1} : Aromat. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{S}_2$ (330.4). Ber.: C, 47.26; H, 4.88; N, 4.24. Gef.: C, 46.97; H, 5.11; N, 4.04.

S-(Phenylsulfonylethyl)-glutathion **18**. 1.53 g (5 mmol) Glutathion, 0.84 g (5 mmol) Phenylvinylsulfon und 1.11 g (11 mmol) Triethylamin werden in 30 ml Methanol unter N_2 4 h bei Raumtemp. gerührt. Bei pH 4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 190°C (Zers.), Ausb. 2.1 g, 90%. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$ (475.5). Ber.: C, 45.46; H, 5.30; N, 8.84. Gef.: C, 44.94; H, 5.33; N, 8.91.

N-(Cbo-Glycyl)-*S*-(phenylsulfonylethyl)-cysteinmethylester **19**. Zu einer Lösung von 3.39 g (10 mmol) der Verbindung **16**, 1.01 g (10 mmol) Triethylamin und 2.09 g (10 mmol) Cbo-Glycin in 100 ml absol. Methylchlorid werden bei -10°C 2.06 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei -10°C gerührt. Die organische Phase wird von ausgefallenem Harnstoff abfiltriert, zweimal mit verd. Citronensäurelösung, einmal mit verd. NaHCO_3 -Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende zähflüssige Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Ethanol. Farbloses Pulver, Schmp. 78–79°C (Ethanol), Ausb. 4.93 g, quant. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (494.6). Ber.: C, 53.43; H, 5.30; N, 5.66. Gef.: C, 53.11; H, 5.24; N, 5.38.

S-(5-Dimethylaminonaphthyl-1-sulfonylethyl)-cysteinmethylester **20**. 1 g (3.8 mmol) der Verbindung **5**, 0.66 g (3.8 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 0.4 g (4 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Methanol unter N_2 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abziehen des Methanols wird der Rückstand in

Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Mit HCl wird das Dihydrochlorid hergestellt, das mit Ether ausgefällt und aus Methanol/Ether umkristallisiert wird. Farblose Kristalle, Schmp. 160–161°C (Zers.), Ausb. 1.5 g, 85%. $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4S_2 \cdot H_2O$ (487.6). Ber.: C, 44.34; H, 5.79; N, 5.75. Gef.: C, 44.97; H, 5.32; N, 4.99. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH + Triethylamin): Anregung: 396 nm; Emissionsmaximum: 524 nm.

S-(5-Methoxynaphthyl-1-sulfonylethyl)-cysteinmethylesterhydrochlorid **21**. Die Lösung aus 248 mg (1 mmol) der Verbindung **10**, 171 mg (1 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 111 mg (1.1 mmol) Triethylamin in 10 ml Methanol wird unter N_2 bei Raumtemp. 4 h gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in trockenem Ether aufgenommen und die Verbindung **21** durch Einleiten von HCl als Hydrochlorid gefällt. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 130°C, Ausb. 369 mg, 88%. $C_{17}H_{22}ClNO_5S_2$ (419.9). Ber.: C, 48.62; H, 5.28; N, 3.34. Gef.: C, 48.13; H, 5.23; N, 2.85. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 310 nm; Emissionsmaximum: 431 nm.

S-(5-Methoxynaphthyl-1-sulfonylethyl)-glutathion **22**. 248 mg (1 mmol) der Verbindung **10**, 307 mg (1 mmol) Glutathion und 212 mg (2.1 mmol) Triethylamin werden in 10 ml Methanol unter N_2 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit Salzsäure auf pH 5 gebracht und eingedampft; der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Farbloses Pulver, Schmp. 193°C, Ausb. 522 mg, 94%. $C_{23}H_{29}N_3O_9S_2$ (555.6). Ber.: C, 49.72; H, 5.26; N, 7.56. Gef.: C, 49.58; H, 5.23; N, 7.82. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 320 nm; Emissionsmaximum: 430 nm.

S-(*p*-Carbethoxyphenylsulfonylethyl)-cysteinmethylesterhydrochlorid **23**. Zu 171 mg (1 mmol) Cysteinmethylesterhydrochlorid und 111 mg (1.1 mmol) Triethylamin in 10 ml Methanol werden unter N_2 bei Raumtemp. 240 mg (1 mmol) **15** in 10 ml Methanol zugetropft. Nach 15 min wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Ether aufgenommen, filtriert und getrocknet. Die Additionsverbindung wird durch Einleiten von HCl gefällt und aus Methanol/Ether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 148°C, Ausb. 366 mg, 89%. $C_{15}H_{22}ClNO_6S_2$ (411.9). Ber.: C, 43.74; H, 5.38; N, 3.40. Gef.: C, 43.61; H, 5.32; N, 3.26. Fluoreszenzspektrum (i-PrOH): Anregung: 366 nm; Emissionsmaximum: 425 nm.

N-Acetyl-*S*-(*p*-carbethoxyphenylsulfonylethyl)-cystein **24**. 163 mg (1 mmol) *N*-Acetylcystein, 240 mg (1 mmol) des Vinylsulfons **15** und 111 mg (1.1 mmol) Triethylamin werden in 10 ml Methanol unter N_2 bei Raumtemp. gerührt. Nach 15 min wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit wenig verd. Salzsäure verrieben, abgesaugt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 116°C, Ausb. 314 mg, 78%. IR (KBr): 3500–3200 cm^{-1} : —OH; 3310 cm^{-1} : —NH—; 3050 cm^{-1} : Aromat; 2980–2960 cm^{-1} : Alkyl; 1730 cm^{-1} : C=O (Ester); 1710 cm^{-1} : C=O (Säure); 1640 cm^{-1} : C=O (Amid); 1290 cm^{-1} : —SO₂—; 1150 cm^{-1} : —SO₂—; 1100 cm^{-1} : Aromat; 750 cm^{-1} : Aromat. $C_{16}H_{21}NO_7S_2$ (403.5). Ber.: C, 47.63; H, 5.25; N, 3.47. Gef.: C, 47.60; H, 5.56; N, 3.27. Fluoreszenzspektrum (Aceton): Anregung: 340 nm; Emissionsmaximum: 423 nm.

Konkurrenzreaktion der Verbindung 15 mit Butylamin/Butylmercaptan (1 : 1 : 1). Zu 90 mg (1 mmol) *n*-Butylmercaptan, 72 mg (1 mmol) *n*-Butylamin und 1 mg (0.01 mmol) Triethylamin in 5 ml Methanol werden unter N_2 bei Raumtemp. 240 mg (1 mmol) der Verbindung **15** in 5 ml Methanol zugetropft. **15** reagiert sofort ab. Dünnschichtchromatographisch ist ausschließlich das Additionsprodukt mit *n*-Butylmercaptan erkennbar.

Konkurrenzreaktion der Vinylsulfone 1 und 15 mit N-Acetylcystein (1 : 1 : 1). Zu einer Lösung von 163 mg (1 mmol) *N*-Acetylcystein und 111 mg (1.1 mmol) Triethylamin in 5 ml Methanol läßt man unter N_2 bei Raumtemp. die Lösung von 168 mg (1 mmol) **1** und 240 mg (1 mmol) **15** in 5 ml Methanol zutropfen. Dünnschichtchromatographisch findet man nach beendeter Zugabe ausschließlich das aus **15** und *N*-Acetylcystein entstandene Additionsprodukt **24**. Die Reaktionslösung wird eingedampft, in verd. $NaHCO_3$ -Lösung aufgenommen, mit Chloroform extrahiert, angesäuert, eingengt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 375 mg der Verbindung **24**, 93%, Schmp. 116°C.

3. Deblockierung der SH-geschützten Verbindungen

Abspaltung der Schutzgruppe aus Verbindung 16. Die Lösung von 339 mg (1 mmol) der Verbindung **16** und 101 mg (1 mmol) Triethylamin in 50 ml 0.02 *n* methanolischer NaOH wird 10 h unter N_2 bei Raumtemp. gerührt. Iodometrisch bzw. mit Ellmans Reagenz wird gezeigt, daß die Spaltung quantitativ verlaufen ist. Nach Eindampfen des Ansatzes wird das abgespaltene Vinylsulfon **1** mit Benzol extrahiert. Es werden 155 mg **1**, (92%) rückisoliert. Der Benzolrückstand wird in wenig Methanol aufgenommen, HCl eingeleitet und mit Ether gefällt. Ausb. 165 mg Cysteinmethylesterhydrochlorid, 96%, Schmp. 171–172°C (Zers.).

Abspaltung der Schutzgruppe aus Verbindung 19. Die Lösung von 494 mg (1 mmol) **19** in 20 ml 0.1 n methanolischer NaOH wird unter N₂ bei Raumtemp. gerührt. Die Spaltung ist, wie iodometrisch gezeigt, nach 1.75 h vollständig. Nach Eindampfen zur Trockene, Extraktion mit Benzol und Abziehen des Benzols erhält man 157 mg **1**, (93%) zurück. Der Benzolrückstand wird in Methanol aufgenommen, HCl eingeleitet und der N-Cbo-Glycyl-cysteinmethylester mit Wasser ausgefällt. Ausb. 300 mg, 92%, Schmp. 78°C.

Abspaltung der Schutzgruppe aus Verbindung 22. Die Lösung von 555 mg (1 mmol) der Verbindung **22** in 10 ml 1 n NaOH in Methanol wird unter N₂ bei Raumtemp. gerührt. Nach 10 min gibt man 2 ml Wasser dazu und rührt weitere 20 min. Man neutralisiert mit 8 ml 1 n H₂SO₄, gibt 20 ml Chloroform zu und säuert mit 20 ml 1 n H₂SO₄ an. Das Chloroform wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit wenig Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Abziehen des Chloroforms werden 220 mg des Vinylsulfons **10**, (88%), isoliert. Aus der wäßrigen Phase werden mit einer Lösung von HgSO₄ in verd. H₂SO₄ 787 mg, 96%, des Glutathion-Hg-Salzes ausgefällt. Das Hg-Salz wird in Wasser suspendiert und 1/2 h H₂S eingeleitet. Nach Abfiltrieren vom ausgefallenen HgS und Gefriertrocknen erhält man 245 mg (80%) Glutathion, Schmp. 187–188°C.

Abspaltung der Schutzgruppe aus Verbindung 23. 412 mg (1 mmol) der Verbindung **23** werden unter N₂ mit 10 ml 1 n NaOH in Methanol versetzt. Sobald die Mischung homogen ist (ca. 1 min), ist auch die Schutzgruppe quantitativ abgespalten, wie die Bestimmung der freigesetzten SH-Gruppen mit Ellmans Reagenz ergibt. Nach Einengen zur Trockene wird das abgespaltene Vinylsulfon **15** mit Benzol extrahiert: 230 mg, 96%.

Der Benzolrückstand wird wieder in Methanol aufgenommen, HCl eingeleitet, filtriert und das Cysteinmethylesterhydrochlorid mit Ether ausgefällt. Ausb. 158 mg, 92%. Mit 0.1 n NaOH ist die Reaktion nach 10 min beendet.

Konkurrenzspaltung der Cysteinderivate 17 und 24. Zur Lösung von 330 mg (1 mmol) **17**, 403 mg (1 mmol) **24** und zur Neutralisation 80 mg (2 mmol) NaOH in 5 ml Methanol werden 2 ml 1 n NaOH zugegeben. Dünnschichtchromatographisch kann unmittelbar nach Zugabe an Hand der abgespaltenen Vinylsulfone **1** und **15** gezeigt werden, daß Verbindung **24** vollständig gespalten wurde; aus der Vinylverbindung **17** ist dagegen nur wenig Vinylsulfon **1** freigesetzt worden.

LITERATUR

1. Einen Überblick vermittelt: Houben-Weyl, *Meth. d. org. Chem.*, Bd. XV, 1, 735 ff., Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1971.
2. Neuere Anwendungsbeispiel bei der Totalsynthese von Insulin: B. Kamber, *Z. Naturforsch.*, **36b**, 508 (1981).
3. Th. Wieland und A. Sieber, *Liebigs Ann. Chem.*, **722**, 222 (1969).
4. Th. Wieland und A. Sieber, *Liebigs Ann. Chem.*, **727**, 121 (1969).
5. G. Heusel und G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1173.
6. Hierüber wurde bereits berichtet: (a) in einem Vortrag an der ETH Zürich am 21.6.1982 und (b) auf dem "Tenth International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur" in Bangor, 5.–10. September 1982.
7. S. T. McDowell und C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 343.
8. W. G. Davies, E. W. Hardisty, T. P. Nevell und R. H. Peters, *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 998.
9. W. G. Davies, E. W. Hardisty, T. P. Nevell und R. H. Peters, *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1004.
10. P. De Maria und A. Fini, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2355.
11. G. Weber, *Biochem. J.*, **51**, 155 (1952).
12. Y. Nara und K. Tuzimura, *Agr. Biol. Chem.*, **39**, 7 (1975).
13. L. Horner und R.-E. Schmitt, *Phosphorus and Sulfur*, **5**, 223 (1978).
14. F. B. Kipping, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1506.