

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 473–474 (1987)

S-Carboxymethyl-L-cystein-(R)- und (S)-sulfoxid**S-Carboxymethyl-L-cysteine (R)- and (S)-Sulfoxide**

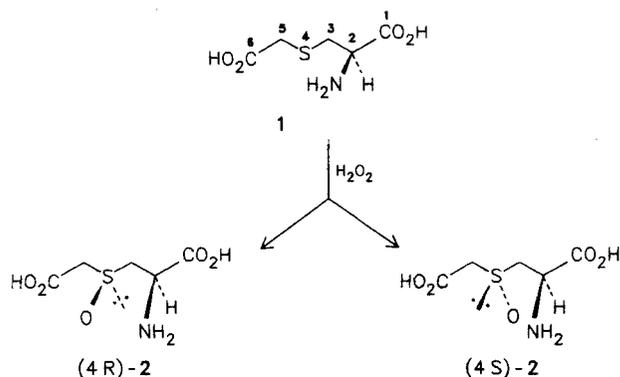
Claus O. Meese

Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Auerbachstr. 112, 7000 Stuttgart 50
Eingegangen am 26. Januar 1987

S-Carboxymethyl-L-cystein (**1**), das als Mucolytikum im therapeutischen Einsatz ist (Mucodyne[®], Mucolax[®]) und auch bei der Metabolisierung von Halogenethanen als intermediäres Cystein-Konjugat auftritt, wird im Humanorganismus zum Teil in ein S-Oxid **2** (S-Carboxymethyl-L-cystein-S-oxid, 3-Carboxymethylsulfanyl-L-alanin) übergeführt^{1, 2}), wobei das Ausmaß der Sulfoxidation von **1**, wie auch bei zahlreichen anderen schwefelhaltigen Arzneimitteln, erhebliche genetisch determinierte Variation aufweist.^{3, 4}) Obgleich dieser im Zusammenhang mit genetischem Polymorphismus und damit verknüpften analytischen und stereochemischen Aspekten wichtige Metabolit **2** in der Literatur mehrfach erwähnt worden ist^{1–5}), ist seine chemische Synthese bisher nicht beschrieben worden. Im folgenden soll daher über die einfache Darstellung von **2** und die Trennung der epimeren Sulfoxide (4R)-**2** und (4S)-**2** berichtet werden.

Die milde Oxidation von **1** mit H₂O₂ führt in 70 % Ausbeute zu einem 1:1-Gemisch der isomeren S-Oxide **2**. Fraktionierte Kristallisation aus siedendem Wasser liefert zunächst (+)-(4R)-**2**, dessen absolute Konfiguration am asymmetrischen S-Atom durch Röntgenstrukturanalyse bekannt ist⁵). Bei weiterer Fraktionierung wird das Diastereoisomer (–)-(4S)-**2** rein erhalten. Die so gewonnenen epimeren S-Oxide sind frei von **1** oder Sulfon⁶), ihre Identität ist durch Elementaranalyse, FAB-Massenspektren und ¹³C-FT-NMR-Spektren belegt (s. Exp. Teil). Letztere Methode erlaubt auch die Abschätzung der Diastereomerenreinheit (d. e. >> 89 %), wobei die Zuordnung der C-Resonanzsignale durch die SEFT-Pulssequenz^{7, 8}) und den signifikanten Signalintensitätsverlust infolge langsamen H/D-Austausches an C-5 bestätigt wird.

Herrn Dr. W. D. Lehmann, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, wird für die FAB-Massenspektren, der Robert-Bosch-Stiftung, Stuttgart, für Unterstützung gedankt.



Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Electrothermal. – Elementaranalysen: Inst. f. Org. Chemie, Univ. Stuttgart. – FAB-MS: VG ZAB-1F, pos. Ionen, Glycerin/HCl-Matrix. – ^{13}C -FT-NMR: Bruker WP-80 (20.1 MHz), protonen-breitbandentkoppelt; δ -Werte bez. auf int. Acetonitril (CH_3CN ; $\delta = 1.30$ ppm); Lösungsm. 0.5 N DCl/D $_2$ O; Konz. 0.22 mmol · ml $^{-1}$. – Polarimetrie: Jasco DIP 360. – DC: Merck Kieselgel 60 F 254, Alufolien 5 × 7.5 cm; Fließmittel n-Butanol/Essigsäure/Wasser (3 + 1 + 1); Sprühreagens 2 % Ninhydrin/EtOH (140°).

S-Carboxymethyl-L-cystein-(4R)-sulfoxid ((+)-(4R)-2)

17.9 g (0.1 mol) S-Carboxymethyl-L-cystein (Fluka Nr. 21905) in 67 ml dest. Wasser wurden bei Raumtemp. unter Rühren durch portionsweisen Zusatz von 8.4 g (0.1 mol) NaHCO $_3$ in Lösung gebracht. Nach der CO $_2$ -Entwicklung wurde auf 4° gekühlt, mit 20 ml 30 proz. wässriger H $_2$ O $_2$ -Lösung versetzt, 4 d bei gleicher Temp. belassen und anschließend mit 20 ml 5 N HCl versetzt. Nach 24 h bei 4° wurden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Schmp. 173–175° (Zers.), Ausb. 70 % (13.7 g). Nach dem ^{13}C -NMR-Spektrum frei von Verunreinigungen, die Diastereomeren von **2** liegen als 1:1-Gemisch vor. $[\alpha]_D^{25} = +28.2$ ($c = 1.0$, 1 N HCl).

10 g 1:1-Gemisch **2** wurden kurz in 175 ml Wasser gekocht (längeres Erhitzen bewirkt Gelbfärbung), rasch heiß filtriert und 2 d bei Raumtemp. belassen. Die feinfaserigen farblosen Krist. von (4R)-**2** wurden abgetrennt, die Mutterlauge wurde unverdünnt zur Kristallisation bei 4° belassen (s. u.). Die Kristallfraktion von (4R)-**2** wurde anschließend aus 150 ml Wasser, das daraus gewonnene Produkt dann erneut aus 130 ml Wasser umkristallisiert. Trocknen i. Vak. gab farblose Nadeln. Ausb. 1.6 g (32 %) Schmp. 184–186° (Zers.). C $_5$ H $_9$ NO $_3$ S (195.2) Ber. C 30.8 H 4.65 N 7.2 S 16.4 Gef. C 30.7 H 4.61 N 7.2 S 16.4. – DC: R $_f = 0.12$ (gelber Fleck mit dem Ninhydrin-Reagens; **1**: R $_f = 0.29$, violetter Fleck). – $[\alpha]_D^{25} = +63.7$ ($c = 1.0$, 1 N HCl). – ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 169.7 (C-1), 168.7 (C-6; nach 24 h reduzierte Signalintensität), 56.2 (C-5; nach 24 h verschwunden), 50.3 (C-3), 49.2 (C-2). – FAB-MS: m/z 196 ((M+H) $^+$).

S-Carboxymethyl-L-cystein-(4S)-sulfoxid ((-)-(4S)-2)

Aus der Mutterlauge der ersten Umkristallisation von **2** [1:1-Gemisch] (s. o.) schieden sich nach einigen Std. bei 4° derbe, blaßgelbe Prismen von reinem (^{13}C -NMR) (4S)-**2** ab, die nach 48 h isoliert, mit wenig Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wurden (1.99 g, 40 %); eine farblose analytische Probe wurde aus siedendem Wasser (1 ml/200 mg Subst.) unter Zusatz von Aktivkohle erhalten. Schmp. 153–156° (Zers.). C $_5$ H $_9$ NO $_3$ S (195.2) Ber. C 30.8 H 4.65 N 7.2 S 16.4 Gef. C 30.9 H 4.68 N 7.2 S 16.5. – DC: R $_f = 0.12$. $[\alpha]_D^{25} = -4.2$ ($c = 1.0$, 1 N HCl). – ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 169.8 (C-1), 168.7 (C-6; nach 24 h reduzierte Signalintensität), 55.7 (C-5; nach 24 h verschwunden), 49.9 (C-3), 48.7 (C-2). – FAB-MS: m/z 196 ((M+H) $^+$).

Literatur

- 1 R. H. Waring, *Xenobiotica* **8**, 265 (1978).
- 2 R. H. Waring und S. C. Mitchell, *Drug Metab. Dispos.* **10**, 61 (1982).
- 3 R. H. Waring, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* **5**, 49 (1980).
- 4 S. C. Mitchell, R. H. Waring, C. S. Haley, J. R. Idle und R. L. Smith, *Br. J. Clin. Pharmac.* **18**, 507 (1984); *C. A.* **102**, 17076b (1985).
- 5 J. A. Staffa, C. Zervos, A. D. Mighell und C. R. Hubbard, *Acta Cryst.* **B32**, 3132 (1976).
- 6 C. Zervos und E. Adams, *Int. J. Pept. Protein Res.* **10**, 1 (1977).
- 7 C. LeCocq und J.-Y. Lallemand, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 150.
- 8 D. W. Brown, T. T. Nakashima und D. L. Rabenstein, *J. Magn. Reson.* **45**, 302 (1981).