

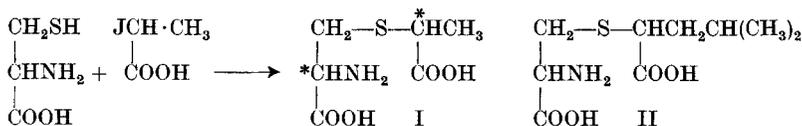
46. Über einige vom L-Cystein sich ableitende Sulfide und Sulfoxyde

von P. Karrer und G. Aman.

(28. I. 50.)

In neuerer Zeit sind verschiedene Sulfoxyde als antibiotisch wirksam befunden worden, so Allicin¹⁾ und Sulforaphen²⁾; Sulfoxyde und Sulfone, die sich von Methionin und Methionin homologen ableiten, können als Antagonisten der Glutaminsäure wirken³⁾. Diese und andere Gründe veranlassten uns, Sulfoxyde von Sulfiden darzustellen, die man aus L-Cystein und α -Halogen-carbonsäuren erhält.

So wurden aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure sowie aus L-Cystein und *l*(-)- α -Brompropionsäure zwei [1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cysteine (I) erhalten. Während beide in bezug auf ihre Cystein-hälfte optisch einheitlich sind (L-Konfiguration), ist die Propionsäurekomponente im ersteren Fall voraussichtlich racemisch, im zweiten Fall vielleicht teilweise racemisch, indem sich nicht bestimmen lässt, ob bei der Kondensationsreaktion teilweise Walden'sche Umkehrung erfolgt. Das aus L-Cystein und *d*, *l*- α -Jodpropionsäure gewonnene [1-Carboxyäthyl-(1)]-L-S-cystein ist daher sehr wahrscheinlich ein Gemisch zweier Diastereomeren, die aus L-Cystein und *l*(-)- α -Brompropionsäure synthetisierte Verbindung kann vielleicht zwei solche Diastereomeren enthalten.



In analoger Weise stellten wir aus L-Cystein und *l*- α -Brom-isocaproensäure [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II) her, für das bezüglich der konfigurativen Einheitlichkeit dasselbe gilt wie für I.

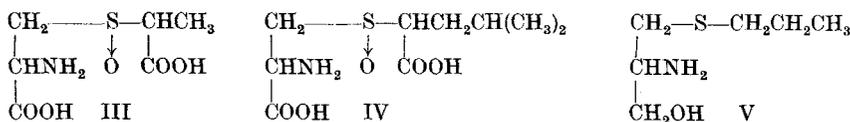
Durch Oxydation mit Hydrogenperoxyd gewann man aus [*d*, *l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I) und [*l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I) sowie aus [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II) die entsprechenden Sulfoxyde III und IV. In ihnen tritt ein neues Asymmetriezentrum auf, die Sulfoxydgruppe. Daher werden die iso-

¹⁾ C. J. Cavallito & J. H. Bailey, Am. Soc. **66**, 1950 (1944); C. J. Cavallito, J. S. Buck & C. M. Suter, Am. Soc. **66**, 1952 (1944).

²⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **31**, 1017 (1948); G. Ivánovics & St. Horváth, Nature **160**, 297 (1947).

³⁾ E. Borek & H. Wuelch, J. Biol. Chem. **177**, 135 (1949).

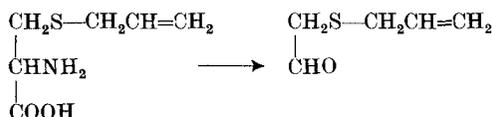
lierten, gut kristallisierten Sulfoxyde III und IV voraussichtlich Mischungen von diastereomeren Formen sein.



Wir versuchten, Verbindung IV durch fraktionierte Kristallisation in die Diastereomeren zu zerlegen. Es gelang auch, Fraktionen mit verschiedenen optischen Drehungen zu isolieren, doch waren diese wahrscheinlich nicht optisch einheitlich.

Schliesslich haben wir noch L-S-Propyl-cysteinol (V) hergestellt, indem wir L-S-Propyl-cystein¹⁾ in den Äthylester überführten und hierauf mit LiAlH₄ reduzierten.

Versuche zur pyrogenen Decarboxylierung des L-S-Propyl-cystein-sulfoxyds¹⁾ in Fluoren bei 115–120° verliefen unbefriedigend. Es fand wohl CO₂-Abspaltung statt, aber das erwartete Amin H₂NCH₂CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃ konnte nicht isoliert werden. Ebenso wenig gelang es uns, L-S-Allyl-cystein durch Erhitzen mit Alloxan in Wasser zum S-Allyl-thioglykolaldehyd abzubauen:



Herr Prof. A. Grumbach, Hygiene-Institut der Universität Zürich, hatte die Freundlichkeit, folgende acht Verbindungen auf entwicklungshemmende Wirkung bei *Pyococcus aureus*, *S. cerevisiae* und *B. Coli* zu prüfen:

- [d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).
- [L-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).
- [L-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II).
- [d,l-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).
- [L-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).
- [L-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (IV).
- DL-Crotylglycin $\text{CH}_3\text{CH=CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$.
- L-Crotylglycin $\text{CH}_3\text{CH=CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$.

Alle diese Substanzen zeigten in den geprüften Dosen keine entwicklungshemmende Wirkung (10 mg Substanz in 1 cm³ aq. dest., davon 0,1 cm³ in Röhren auf Agarplatten bzw. 2,5 mg Substanz in 5 cm³ Anaerobenagar). Nach K. Dittmer, H. L. Goering, J. Goodman & St. J. Cristol²⁾ soll Crotylglycin bei *E. coli* und *S. cerevisiae* schwach antibiotisch wirksam sein.

Für die Durchführung dieser Prüfungen auf antibiotische Wirkung danken wir Herrn Prof. Grumbach bestens.

¹⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. 31, 210 (1948).

²⁾ Am. Soc. 70, 2499 (1948).

Experimenteller Teil.

[*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).

Die Lösung von 2,3 g L-Cysteinhydrochlorid in Wasser wurde mit 0,2-n. Bariumhydroxydlösung (80 cm³) neutralisiert und dazu die mit 85 cm³ 0,2-n. Ba(OH)₂ neutralisierte Lösung von 2,8 g *d,l*- α -Jodpropionsäure bei Zimmertemperatur langsam zugetropft. Das Reaktionsgefäss war mit Stickstoff gefüllt. Die Mischung wurde allmählich sauer, weshalb man von Zeit zu Zeit etwas 0,2-n. Barytlaug, im ganzen ca. 30 cm³, zusetzte. Hierauf engten wir die Flüssigkeit im Vakuum auf ca. die Hälfte ihres Volumens ein, setzten absoluten Alkohol hinzu und liessen über Nacht stehen. Es hatte sich ein farbloser Niederschlag gebildet, der grösstenteils aus dem Bariumsalz des Reaktionsproduktes bestand, während BaJ₂ in der alkoholischen Flüssigkeit gelöst blieb. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, in ca. 180 cm³ Wasser aufgenommen und durch 2-n. H₂SO₄ das Bariumion in der Hitze quantitativ gefällt (ca. 4 cm³ 2-n. H₂SO₄). Nach der Entfernung des Bariumsulfatniederschlag durch Filtration oder Zentrifugieren hat man die Lösung im Vakuum eingengt, bis sich ein Niederschlag zu bilden begann. Dessen Menge vermehrte sich im Laufe der nächsten zwölf Stunden. Er wurde abgenutscht, aus heissem Wasser umkristallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Die Verbindung, das [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein, schmolz unter Zersetzung bei 169—171° (unkorr.).

C ₆ H ₁₁ O ₄ NS	Ber. C 37,3	H 5,69	N 7,25	S 16,58%
	Gef. „ 37,27	„ 5,36	„ 7,42	„ 16,69%

Ausbeute ca. 36% der Theorie.

[*l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein (I).

Zur Darstellung dieser Verbindung kondensierten wir L-Cysteinhydrochlorid mit *l*(-)- α -Brompropionsäure in analoger Weise, wie dies im vorhergehenden Beispiel (unter Verwendung von *d,l*- α -Jodpropionsäure) beschrieben ist. Die einzige Modifikation bestand darin, dass man die Reaktion bei 50° vornahm und nach der Vereinigung der beiden Komponenten das Reaktionsgemisch noch drei Stunden bei dieser Temperatur hielt.

Die verwendete *l*(-)- α -Brompropionsäure haben wir aus L-Alanin und Nitrosylbromid dargestellt¹⁾. Ihre optische Drehung war $[\alpha]_D^{19} = -25^\circ$. In der Literatur¹⁾ werden für die Substanz spezifische Drehungen vom $[\alpha]_D^{17} = -26^\circ$ bis $[\alpha]_D^{25} = -28,1^\circ$ angeführt.

Die Ausbeute an [*l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein betrug, ausgehend von 6,3 g *l*- α -Brompropionsäure und 6 g L-Cystein 1,7 g. Smp. 178—179°. Spezifische Drehung in Wasser $[\alpha]_D^{20} = +74,50^\circ$.

[*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (III).

1,6 g [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein wurden in 16,58 cm³ 0,5-n. Natronlaug unter schwachem Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 1,4 g 30-proz. Wasserstoff-superoxyd versetzt. Die klare Lösung wurde 48 Stunden in den Eisschrank gestellt, filtriert und mit 16,58 cm³ 0,5-n. Salzsäure neutralisiert. Diese Lösung haben wir im Vakuum zum Sirup eingengt, worauf dieser nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Die Verbindung, das [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd, liess sich aus wenig heissem Wasser umkristallisieren und schmolz nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum unter Zersetzung bei 153—154° (unkorr.). Ausbeute 0,9 g, d. h. ca. 52% der Theorie.

C ₆ H ₁₁ O ₅ NS	Ber. C 34,45	H 5,26	N 6,7	S 15,31%
	Gef. „ 34,61	„ 5,19	„ 7,15	„ 15,06%

In gleicher Weise wurde aus [*l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein das entsprechende Sulfoxyd erhalten (aus 0,85 g Sulfid 0,4 g Sulfoxyd).

C ₆ H ₁₁ O ₅ NS	Ber. C 34,45	H 5,26%	Gef. C 34,47	H 5,16%
--	--------------	---------	--------------	---------

¹⁾ E. Fischer, A. 340, 171 (1905); E. Fischer & K. Raske, B. 39, 3995 (1906).

[*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfon.

1 g [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein wurde in 12 cm³ heissem Wasser gelöst, die Lösung schnell auf 15° abgekühlt und 5,8 g 30-proz. Wasserstoffsperoxyd zugegeben. Die Reaktionsmischung blieb 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen; ein Niederschlag schied sich nicht ab. Hierauf haben wir die Lösung im Vakuum zum Sirup eingedampft, der nach einigen Stunden kristallisierte. Die Substanz wurde aus heissem Wasser umkristallisiert. Smp. 160—161° (unkorr., unter Zersetzung). Ausbeute 0,162 g. Nach der Analyse handelt es sich um das Sulfon.

C ₆ H ₁₁ O ₆ NS	Ber. C 32,00	H 4,88	N 6,22	S 14,22%
	Gef. „ 32,06	„ 5,00	„ 6,67	„ 14,09%

[*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein (II).

Die zur Darstellung der vorgenannten Verbindung notwendige *l*- α -Brom-isocaprinsäure stellten wir aus L-Leucin und Nitrosylbromid her¹). Ihre spezifische Drehung (ohne Lösungsmittel) betrug $[\alpha]_D^{18} = -38,91^\circ$.

Die Kondensation des L-Cysteins mit *l*- α -Brom-isocaprinsäure wurde wie diejenige mit α -Brompropionsäure ausgeführt (siehe vorstehend). Die Überführung der α -Bromisocaprinsäure in ihr Bariumsalz musste wegen der geringen Löslichkeit der Säure in Wasser in der Wärme ausgeführt werden.

Das nach Umkristallisation aus Wasser erhaltene [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein schmolz bei 160—162° (unkorr.).

C ₉ H ₁₇ O ₄ NS	Ber. C 45,95	H 7,24	N 5,95	S 13,61%
	Gef. „ 45,68	„ 7,05	„ 6,67	„ 14,00%

$$[\alpha]_D^{18} = -23,56^\circ \text{ (in Wasser + 1 Mol NaOH pro Mol Substanz)}$$

[*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyd (IV).

Das vorbeschriebene Sulfid II wurde in 0,5-n. Natronlauge gelöst, wobei wir pro Mol Sulfid zwei Äquivalente NaOH anwandten. Hierauf oxydierte man mit H₂O₂ in derselben Weise, wie dies bei der Darstellung des [*d,l*-1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cystein-sulfoxyds beschrieben wurde; auch die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte analog. Aus 0,83 g [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein gewannen wir 0,57 g des Sulfoxyds, Smp. 130—132° (unkorr. unter Zersetzung).

C ₉ H ₁₇ O ₅ NS	Ber. C 43,02	H 6,77%	Gef. C 42,88	H 6,86%
	$[\alpha]_D^{18} = +26,81^\circ$	(in Wasser)		

Da dieses Sulfoxyd (infolge der Neubildung eines Asymmetriezentrums der Sulfoxydgruppe) ein Gemisch von Diastereomeren sein kann, haben wir es aus Wasser fraktioniert zu kristallisieren versucht. Dabei wurden Fraktionen von etwas verschiedenen optischen Drehungen erhalten, doch waren sie sehr wahrscheinlich optisch nicht einheitlich.

L-S-Propyl-cysteinol (V).

L-S-Propyl-cystein²) wurde in der für Aminosäuren üblichen Methode³) in den Äthylester übergeführt, den wir ohne Destillation mit LiAlH₄ reduzierten.

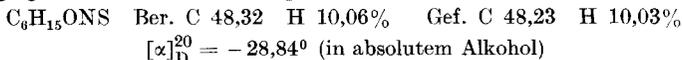
In einem 500 cm³ Rundkolben, versehen mit Rückflusskühler, Rührer (Quecksilberverschluss) und Tropftrichter suspendierte man 3,3 g LiAlH₄ in 180 cm³ absolutem Äther und liess unter Rühren 11 g L-S-Propyl-cystein-äthylester, gelöst in 80 cm³ absolutem Äther, langsam zutropfen. Nachdem man eine weitere halbe Stunde turbiert hatte, wurde der Überschuss an LiAlH₄ durch etwas Essigester zersetzt, hierauf das Reaktionsprodukt durch vorsichtige Zugabe von 7 cm³ H₂O zerlegt, die ätherische Schicht vom

¹) E. Fischer, B. **39**, 2929 (1906).

²) A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **31**, 210 (1948).

³) E. Fischer, B. **34**, 433 (1901).

Niederschlag getrennt und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl haben wir in Chloroform aufgenommen und auch den Niederschlag mit Chloroform ausgewaschen. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, filtriert und eingedampft. Hierauf hat man den öligen Rückstand im Hochvakuum (0,03 mm) in der Kugelröhre destilliert. Das L-S-Propylcysteinol ging bei 88—95° Luftbadtemperatur über. Ausbeute 5,2 g.



Zusammenfassung.

Aus L-Cystein und *d, l*- α -Jodpropionsäure bzw. *l*(-)- α -Brompropionsäure wurden zwei diastereomere [1-Carboxy-äthyl-(1)]-L-S-cysteine und aus L-Cystein und *l*- α -Brom-isocaprionsäure [*l*-1-Carboxy-3-methyl-butyl-(1)]-L-S-cystein hergestellt und aus diesen Verbindungen die entsprechenden Sulfoxyde bereitet. Ausserdem wurde L-S-Propyl-cysteinol synthetisiert.

Die genannten Verbindungen besaßen bei den geprüften Mikroorganismen keine antibiotische Wirkung, ebensowenig DL-Crotylglycin und L-Crotylglycin.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

47. Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen III

von H. v. Babo und B. Prijs.

(26. I. 50.)

In unserer ersten und zweiten Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Darstellung der bis dahin unbekanntenen 2-Nitrothiazolverbindungen. Wir unternahmen nun Versuche, um den Einfluss der Nitrogruppe auf die Reaktivität anderer Substituenten am Thiazolkern zu ermitteln.

Zunächst wurden die Eigenschaften von 2-Brom-5-nitrothiazol (IV)²⁾ untersucht und mit denen des isomeren, noch nicht beschriebenen 2-Nitro-5-bromthiazols (VIII) verglichen.

Zur Darstellung des ersteren nitrierten wir zunächst 2-Aminothiazol (I)³⁾ nach *Ganapathi*²⁾ zu 2-Amino-5-nitrothiazol (II). Hierbei konnte — vor allem bei niedriger Temperatur — ein Nebenprodukt isoliert werden, bei dem es sich nach der Analyse um 2-Nitramino-5-nitrothiazol (III)⁴⁾ handeln dürfte. Es verpufft bei 162°, grössere

¹⁾ B. Prijs, J. Ostertag & H. Erlenmeyer, *Helv.* **30**, 1200, 2110 (1947).

²⁾ K. Ganapathi & A. Venkataraman, *Proc. Ind. Acad. Sci.* **22**, A 343, 362 (1945).

³⁾ 2-Aminothiazol bildet ein bisher in der Literatur nicht beschriebenes Monopikrat vom Smp. 222—223° (siehe Experimenteller Teil).

⁴⁾ Über das homologe 2-Nitramino-4-methyl-5-nitrothiazol mit ähnlichen Eigenschaften berichten E. Ochiai & F. Nagasawa, *J. Pharmac. Soc. Japan* **59**, 43 (1939); *C.* **1941** I, 1805.