

Paul Rambacher

Notiz über eine neue und einfache Synthese von Cystin aus Serin

Aus dem Forschungslaboratorium des Werkes Pharmazell der Aschaffenburg Zellestoffwerke AG, Redenfelden/Obb.

(Eingegangen am 26. Januar 1968)

Bei allen bisher bekannten Cystin-Synthesen¹⁻⁶⁾ stößt die Beschaffung des Ausgangsmaterials, vor allem wenn es in größerer Menge gebraucht wird, auf Schwierigkeiten. Bei der Ringöffnung der 2-Imino-DL-thiazolidin-carbonsäure-(4) ist außerdem die Isolierung des Cystins neben großen Mengen von Neutralsalzen oft problematisch⁷⁾. Sehr einfach gestaltet sich dagegen die Synthese ausgehend von dem heute leicht zugänglichen DL-Serin. Mit Acetanhydrid bildet sich wahrscheinlich das Azlacton **1** der α -Acetamino-acrylsäure, das in statu nascendi Thioessigsäure zum Azlacton **2** des *N,S*-Diacetyl-cysteins anlagert.



Durch saure Hydrolyse kann daraus DL-Cystein erhalten werden, das sich leicht durch Oxydation in inaktives Cystin überführen läßt. Bei Einwirkung von Ammoniak entsteht DL-Acetylcystein und nicht, wie vermutet, das Amid. Das *N*-Acetyl-cystein wurde nicht isoliert, sondern dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Daß die Reaktion über das Azlacton **1** führt, geht auch daraus hervor, daß der Einsatz von L-Serin ebenfalls zu inaktivem Cystin führt.

Das gebildete inaktive Cystin gibt mit alkalischer Plumbitlösung und mit Nitroprussidnatrium bei Gegenwart von Kaliumcyanid die für Cystin charakteristischen Reaktionen. Zur weiteren Identifizierung wurde eine Reihe von Derivaten hergestellt, die sich oft beträchtlich von den entsprechenden optisch aktiven Verbindungen unterscheiden. So kristallisiert die 2-Imino-DL-thiazolidin-carbonsäure-(4) zum Unterschied von der L-Verbindung mit 3 Moll. Kristallwasser. Das *N*-Acetyl-DL-cystein schmilzt um ca. 20° höher als die L-Verbindung, während das DL-Cystein-methylester-hydrochlorid einen ca. 30° niedrigeren Schmelzpunkt als die L-Verbindung hat. Außerdem wurde beobachtet, daß die DL-Verbindungen im allgemeinen schlechter kristallisieren als die L-Verbindungen und bisweilen zu öligem Abscheidungen neigen. Sie sind gegen Luftsauerstoff empfindlicher, sofern sie eine SH-Gruppe tragen und vielfach auch leichter löslich.

Die Analysen wurden dankenswerter Weise von Frau M. Krause und Frau E. Stranzinger ausgeführt.

1) E. Erlenmeyer jr., Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2720 (1903); Liebigs Ann. Chem. **337**, 241 (1904).

2) E. Fischer und K. Raske, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 893 (1908).

3) G. E. Wood und V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry **131**, 267 (1939).

4) H. Behringer, Chem. Ber. **81**, 326 (1948).

5) A. Schöberl und A. Wagner, Naturwissenschaften **34**, 189 (1947).

6) M. W. Farlow, J. biol. Chemistry **176**, 71 (1948); Du Pont (Erf. M. W. Farlow), Amer. Pat. 2406362, C. 1947, 657.

7) H. Behringer und P. Zillikens, Liebigs Ann. Chem. **574**, 140 (1951).

Beschreibung der Versuche

Inaktives Cystin aus DL-Serin: Eine Suspension von 315 g *DL-Serin* in 240 g *Thioessigsäure* und 1 l *Acetanhydrid* wird mit 5 ccm *Pyridin* versetzt. Innerhalb von 30 Min. steigt die Temp. auf 45° an. Nach Erwärmen auf 75° steigt die Temp. in exothermer Reaktion weiter. Unter gelegentlichem Kühlen wird auf 80° gehalten. Nach etwa 1/2 Stde. tritt vollständige Lösung ein. Es wird 4 Stdn. bei 80° nachgerührt. Die honiggelbe Lösung mit dem *Azlacton 2* wird nach Zusatz von soviel konz. *Salzsäure*, daß eine 20proz. Salzsäurelösung entsteht, 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, mit Kohle geklärt, und die Lösung i. Vak. zu einem dicken Sirup eingedampft. Nach Aufnahme mit ca. 1 l Wasser wird mit konz. wäbr. *Ammoniak* schwach ammoniakalisch gestellt und mit 100–110 ccm 35proz. *Wasserstoffperoxid*, unter gelegentlichem Zusatz von etwas Eis, langsam oxydiert, bis der SH-Test negativ ist. Bereits während der Oxydation fällt *Cystin* in feinen, meist jedoch in zu Kugeln vereinigten Nadeln aus. Die Fällung wird durch Einstellen auf pH 4.5 unter Zusatz von Aceton sowie durch Stehenlassen über Nacht vervollständigt. Man erhält 260–280 g praktisch reines, inaktives *Cystin*. Ausb. 72–78%. Zur Reinigung wird das Rohcystin aus verd. Salzsäure umgefällt. Ausb. 90–92%.

Inaktives Cystin aus L-Serin: 21 g *L-Serin* werden mit 15.7 g *Thioessigsäure* und 15 ccm *Acetanhydrid*, wie beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 19 g Rohcystin kugelförmigen Kristallen. Eine Lösung in 2n HCl dreht die Ebene des polarisierten Lichts nicht.

2-Imino-DL-thiazolidin-carbonsäure-(4): Die Umsetzung des *DL-Cystins* erfolgt wie für *L-Cystin* beschrieben^{8,9)}. Man erhält farblose, dünne, glänzende, rechteckige Blättchen vom Schmp. 210–212° (Zers.), deren Ecken abgeschrägt sind. Sie sind löslich in kaltem, leichtlöslich in heißem Wasser.

$C_4H_6N_2O_2S \cdot 3 H_2O$ (200.2)	Ber. N 13.99 S 16.01	3 H ₂ O 27.00
	Gef. N 13.75 S 15.84	H ₂ O 27.12

Das schwerlösliche, hellblaue Kupfer(II)-Salz kristallisiert in zu Büscheln vereinigten Nadeln. Es ist schwerlöslich in kaltem und heißem Wasser, Aceton und Äthanol, löslich in verd. Alkali.

DL-Cysteinhydrochlorid-monohydrat: Die Reduktion des inaktiven *Cystins* erfolgt elektrolitisch, wie für *L-Cystin* beschrieben¹⁰⁾. Ausb. 96–98%. Das *DL-Cysteinhydrochlorid* kristallisiert wie das *L-Cysteinhydrochlorid* mit 1 Mol. Wasser in langgestreckten Prismen, die an den Enden abgeschrägt sind. Es ist leichtlöslich in Wasser und Äthanol, schwerlöslich in kaltem Aceton.

$C_3H_8NO_2S \cdot Cl \cdot H_2O$ (175.6)	Ber. 1 H ₂ O 10.26	Gef. H ₂ O 10.36
---	-------------------------------	-----------------------------

Das wasserfreie *DL-Cysteinhydrochlorid* schmilzt bei 178–180°, das daraus erhaltene *DL-Cystein* kristallisiert aus Äthanol und Wasser in feinen, sechseckigen Blättchen vom Schmp. 222–225° (Zers.).

N-Acetyl-DL-cystein: *DL-Cystein* wird, wie für *L-Cystein* beschrieben, acetyliert¹¹⁾. Aus Wasser sechsstellige Blättchen, aus Äthanol grobe, rautenförmige Platten, Schmp. 128.7 bis 129.4°. (Die *L-Verbindung* schmilzt bei 108–109°.) Es ist leicht löslich in Wasser und Äthanol.

$C_5H_9NO_3S$ (163.2)	Ber. N 8.58 S 19.64 SH 20.26
	Gef. N 8.36 S 19.34 SH 20.08

⁸⁾ J. Mauthner, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **78**, 28 (1912).

⁹⁾ A. Schöberl und R. Hamm, Chem. Ber. **81**, 210 (1948); A. Schöberl, M. Kawohl und R. Hamm, ebenda **84**, 571 (1951).

¹⁰⁾ Aschaffenburg's Zellstoffwerke (Erf. P. Rambacher) Dtsch. Bundes-Pat. 1024518, C. 1958, 11952.

¹¹⁾ T. A. Martin, J. R. Corrigan und C. W. Waller, J. org. Chemistry **30**, 2839 (1965).

2,2-Dimethyl-DL-thiazolidin-carbonsäure-(4)-hydrochlorid: Die Umsetzung des *DL*-Cysteinhydrochlorids mit *Aceton* erfolgt analog der des *L*-Cysteinhydrochlorids^{12,13}. Aus *Aceton* dünne, schiefrige Blättchen, Schmp. 164° (Zers.). Sehr schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in heißem *Aceton*, löslich in *Wasser* unter Aufspaltung des Thiazolidinringes.

$C_6H_{12}NO_2S \cdot Cl$ (197.7) Ber. N 7.08 S 16.22

Gef. N 6.98 S 15.98

DL-Thiazolidin-carbonsäure-(4): *DL*-Cysteinhydrochlorid wird, wie für *L*-Cysteinhydrochlorid beschrieben, mit *Formaldehyd* umgesetzt¹⁴. Farblose, langgestreckte, nadelförmige Prismen vom Schmp. 183—184° (Zers.). Sehr schwer löslich in kaltem, leicht löslich in heißem *Wasser*, unlöslich in *Äthanol* und *Aceton*.

$C_4H_7NO_2S$ (133.2) Ber. N 10.52 S 24.08

Gef. N 10.31 S 23.87

DL-Cystein-methylester-hydrochlorid: Herstellung analog dem *L-Cystein-methylester-hydrochlorid*¹⁵. Die Substanz fällt bisweilen ölig an und kristallisiert schwer. Aus *Methanol* und *Essigester* langgestreckte, prismatische Nadeln mit Schmp. 108.5—109.5°. (Die *L*-Verbindung schmilzt bei 142—142.5°.)

$C_4H_{10}NO_2S \cdot Cl$ (171.7) Ber. N 8.16 S 18.68 SH 19.27

Gef. N 7.98 S 18.51 SH 19.04

¹²⁾ G. E. Woodward und E. F. Schroeder, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1690 (1937).

¹³⁾ F. Micheel und H. Emde, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1724 (1939).

¹⁴⁾ S. Ratner und H. T. Clarke, J. Amer. chem. Soc. **59**, 200 (1937).

¹⁵⁾ Recherches et Propagande Scientifiques, Paris, Brit. Pat. 797 508, C. **1959**, 12940.