

## HORST BAGANZ und GÜNTER DRANSCH

## Reaktionen mit L-Cystinderivaten, I

## Chlorierende Spaltung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 16. November 1959)

Durch chlorierende Spaltung des *N,N'*-Dibenzoyl-cystin-diäthylesters wird das entsprechende Sulfenylchlorid erhalten, daß sich durch Anlagerung von Äthylen und anschließende Oxydation als  $\beta$ -Carbäthoxy- $\beta$ -benzoylamino- $\beta'$ -chlor-diäthylsulfon charakterisieren ließ. Wurde dagegen Cystin-diäthylester-hydrochlorid chlorierend gespalten, so entstand in guter Ausbeute L(-)- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäureester.

In die Reihe der aliphatischen Sulfensäurederivate, die in den letzten Jahren besonders von H. BRINTZINGER<sup>1)</sup> bearbeitet wurden, gelangt man durch Chlorierung von Disulfiden bei Ausschluß von Feuchtigkeit und Alkohol. Der *S*-Chlor-carbobenzoxycystein-methylester ist als sehr unbeständige Verbindung von H. EMDE<sup>2)</sup> aus Carbobenzoxycystein-methylester und Chlorsuccinimid dargestellt worden. Die Chlorierung von *N,N'*-Dibenzoyl-cystin-diäthylester in völlig wasserfreiem Chloroform bei  $-20^\circ$  liefert eine gelbrote Lösung, wie sie für Schwefelchloride charakteristisch ist. Zum Nachweis für die Bildung des Schwefelchlorids ließ man unverzüglich bei  $-20^\circ$  Äthylen durch die Lösung perlen. Wegen der hautreizenden Eigenschaften wurde auf die Identifizierung des entstandenen  $\beta$ -Chlorthioäthers verzichtet und stattdessen die Thioverbindung nach H. BÖHME<sup>3)</sup> mit Phthalmonopersäure oxydiert. Durch Isolierung und Charakterisierung des  $\beta$ -Carbäthoxy- $\beta$ -benzoylamino- $\beta'$ -chlor-diäthylsulfons konnte die Bildung des entsprechenden Sulfenylchlorids eindeutig bewiesen werden. Eine Isolierung des Schwefelchlorids selbst war nicht möglich, da es sich bereits nach 1 Stde. bei  $0^\circ$  in der Lösung zersetzte. Reaktionen mit Ammoniak bzw. Dibutylamin führten zu keinem Ergebnis.

Um einen Einblick in den Zerfallsmechanismus der *S*-Chlor-cystein-Derivate zu erhalten, wurde in die Lösung von L-Cystin-diäthylester-hydrochlorid in Chloroform bei  $0^\circ$  ein Überschuß an Chlor eingeleitet. Es war naheliegend daran zu denken, daß sich durch  $\beta$ -Eliminierung intermediär das Hydrochlorid des  $\alpha$ -Amino-acrylsäureesters bildet, das sich sofort durch Chlorwasserstoffanlagerung zu  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäureester stabilisiert. Diese Annahme erwies sich aber als falsch, denn es wurde ein optisch aktives L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-äthylester-hydrochlorid erhalten. Den entsprechenden Methylester, den E. FISCHER<sup>4)</sup> aus L-Serin-methylester

1) H. BRINTZINGER, K. PFANNSTIEL, H. KODDEBUSCH und K. E. KLING, Chem. Ber. 83, 87 [1950].

2) H. EMDE, Dtsch. Bundes-Pat. 804 572; C. A. 46, 529 [1952].

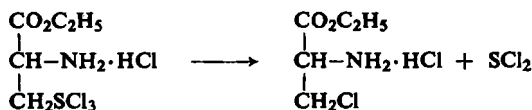
3) Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 379 [1937].

4) E. FISCHER und K. RASKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3717 [1907].

-hydrochlorid und Phosphorpentachlorid bereitete, erhielten wir durch Umsetzung von L-Cystin-dimethylester-hydrochlorid mit Chlor.

Es ist bekannt, daß die linksdrehende  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure<sup>4)</sup> der L-Reihe angehört. Zum Vergleich wurde L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-hydrochlorid mittels saurer Hydrolyse in das Hydrochlorid der  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure übergeführt. Die daraus hergestellte freie Aminosäure zeigte genau dieselbe Linksdrehung wie die beschriebene Verbindung. Es ist also somit aus dem L-Cystin ohne Konfigurationswechsel die L(-)- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure entstanden.

Eine  $\beta$ -Eliminierung und anschließende Chlorwasserstoffanlagerung hätte zur Racemisierung führen müssen. Wir nehmen daher an, daß sich bei Chlorüberschuß primär ein Alkylschwefeltrichlorid bildet, das beim Erwärmen unter Abspaltung von Schwefelchlorid zerfällt.



Beim Erhitzen von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure in wäßriger Lösung mit Bariumhydroxyd wurde ein Öl erhalten, das im Papierchromatogramm den  $R_F$ -Wert des reinen Serins zeigt.

Die L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäureester-hydrochloride scheinen für die Synthesen optisch aktiver Aminosäuren interessant zu sein; ebenfalls zur Herstellung von L-Cycloserin falls dieses wie D-Cycloserin pharmakologisch wirksam ist.

Entsprechende Untersuchungen sind zur Zeit im Gang.

Der Fa. DR. KADE PHARMAZEUTISCHE FABRIK, Berlin, und dem FONDS DER CHEMIE möchten wir für die Förderung der Arbeit unseren besten Dank sagen.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**$\beta$ -Carbäthoxy- $\beta$ -benzoylamino- $\beta'$ -chlor-diäthylsulfon:** In die Lösung von 20 g (0.04 Mol) N,N'-Dibenzoyl-cystin-diäthylester in 180 ccm Chloroform wurde bei  $-20^\circ$  40 Min. ein mäßiger Chlor-Strom eingeleitet. Anschließend wurde sofort Äthylen durchgeleitet, wobei sich die Lösung auf  $10^\circ$  erwärmte und der Geruch nach Chlor und Schwefelchlorid einem anderen scharfen Geruch wich. Das Chloroform wurde i. Vak. abgetrieben. Es blieb ein Öl zurück, das, mit Äther gewaschen, im Eisschrank zu einem Kristallbrei erstarrte. Dieser wurde in Äther suspendiert, die Suspension auf  $-10^\circ$  abgekühlt und 100 ccm einer  $-10^\circ$  kalten äther. Lösung von Phthalmonopersäure zugegeben. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur schied sich langsam Phthalsäure ab. Zwei Tage später wurde der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 21 g (77% d. Th.)  $\beta$ -Carbäthoxy- $\beta$ -benzoylamino- $\beta'$ -chlor-diäthylsulfon vom Schmp.  $145^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$  (347.8) Ber. C 48.33 H 5.21 Cl 10.20 N 4.03 S 9.22  
Gef. C 48.03 H 5.45 Cl 10.06 N 4.20 S 9.09

**L- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-äthylester-hydrochlorid:** In eine Suspension von 10 g (0.03 Mol) L-Cystin-diäthylester-hydrochlorid in 150 ccm wasserfreiem Chloroform wurde bei  $0^\circ$  45 Min. lang ein kräftiger Strom trockenen Chlors eingeleitet. Während dem löste sich das Ausgangsprodukt unter Gelbfärbung auf. Die Lösung blieb zwei Tage stehen, wobei

sie sich blutrot färbte und auf Raumtemperatur erwärmte. Durch Zusatz von Äther fiel *L*- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-äthylester-hydrochlorid aus. Schmp. 141° (aus Tetrahydrofuran). Ausb. 9 g (80% d. Th.).

$C_5H_{11}ClNO_2$  (188.1) Ber. C 31.95 H 5.87 Cl 37.73 N 7.45

Gef. C 32.14 H 6.10 Cl 37.68 N 7.17

*L*- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-hydrochlorid wurde analog aus 20 g (0.06 Mol) *L*-Cystin-dimethylester-hydrochlorid in 300 ccm Chloroform bei  $-5^\circ$  durch 60 Min. langes Einleiten von Chlor dargestellt. Die Suspension blieb 36 Stdn. feuchtigkeitsgeschützt stehen und erwärmte sich dabei auf Raumtemperatur. Das vom Chloroform abfiltrierte Reaktionsprodukt wurde aus Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol durch Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 156° (Lit.<sup>4)</sup>: Schmp. 156°). Ausb. 18 g (89% d. Th.).

*L*- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure: Entsprechend den Angaben von E. FISCHER<sup>4)</sup> wurde das *L*- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-methylester-hydrochlorid mit 20-proz. Salzsäure verseift und durch Zugabe der berechneten Menge Ammoniak die freie Aminosäure hergestellt, die sich ab 160° bräunt und bei höherer Temperatur zersetzt.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.7^\circ$  ( $c = 7.36$ , in Wasser) (Lit.<sup>4)</sup>:  $-15.46^\circ$ ).

Hydrolyse: Die Lösung von 7 g *L*- $\alpha$ -Amino- $\beta$ -chlor-propionsäure-hydrochlorid in 100 ccm Wasser wurde mit 10 g Bariumhydroxyd 1 Stde. gekocht. Anschließend wurde filtriert und die Bariumionen mit Schwefelsäure gefällt. Das Filtrat vom Bariumsulfat wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Äthanol gefällt. Obwohl man keinen festen Stoff erhielt, ergab die Papierchromatographie des Öls und des vergleichsweise mitlaufenden Serins den gleichen  $R_F$ -Wert.

## HORST BAGANZ und GÜNTER DRANSCH

### Reaktionen mit *L*-Cystinderivaten, II<sup>1)</sup>

### Oxydierend-chlorierende Spaltung und Darstellung von Sultam-onen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 16. November 1959)

Durch oxydierend-chlorierende Spaltung von acylierten Cystinestern wurden die entsprechenden Sulfochloride erhalten und daraus durch Reaktion mit Ammoniak und Hydrazin die entsprechenden Sulfonamide bzw. Hydrazide dargestellt. 2-Carbäthoxy-2-benzoylamino-äthansulfonamid und 2-Carbäthoxy-2-carbobenzoxymino-äthansulfonamid wurden mittels 1 *n* NaOH zu Propan-sultam-onen cyclisiert.

Im Jahre 1955 berichteten verschiedene amerikanische Arbeitskreise<sup>2)</sup> über Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese des Cycloserins. In diesem Antibioticum, das gegen eine große Anzahl von Mikroorganismen wirksam ist, liegt das D-4-Amino-

1) I. Mitteil.: H. BAGANZ und G. DRANSCH, Chem. Ber. 93, 782 [1960], vorstehend.

2) R. P. BUHS, J. PUTTER, R. ORMOND, I. E. LYONS und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 77, 2344 [1955]; CH. H. STAMMER, A. W. WILSON, F. W. HOLLY und K. FOLKERS, ebenda 77, 2346 [1955].