

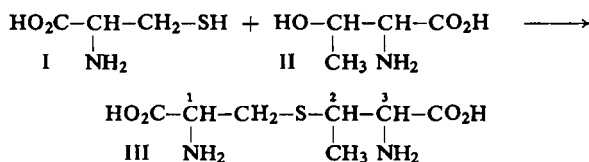
## ALFONS SCHÖBERL und HEINZ GRÄFJE

Notiz über eine einfache Synthese des  $\beta$ -Methyl-lanthionins

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

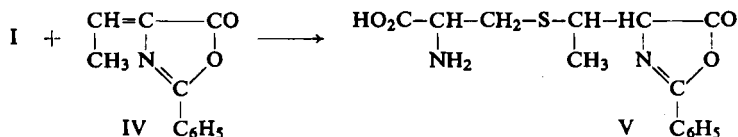
(Eingegangen am 6. März 1961)

Im Zusammenhang mit umfangreicheren Untersuchungen über Fragen des Hefestoffwechsels interessierte die Darstellung von  $\beta$ -Methyl-lanthionin (III). Diese Aminosäure soll in Bäckerhefe enthalten sein<sup>1)</sup>. Ein von diesem Hefe-Methyl-lanthionin verschiedenes Diastereomer wurde als Baustein einiger toxischer Peptide ermittelt<sup>2)</sup>. Die biochemische Bildung des  $\beta$ -Methyl-lanthionins (III) läßt sich formal als eine *S*-Alkylierung von Cystein (I) durch Threonin (II) auffassen:



Die beiden in der Natur aufgefundenen Diastereomeren des  $\beta$ -Methyl-lanthionins besitzen *L*-Konfiguration am asymmetrischen C-Atom 1 (siehe III) und *D*-Konfiguration am C-Atom 3. Unbekannt ist noch die Konfiguration am C-Atom 2, wodurch sich beide unterscheiden.

Da sich Derivate des Cysteins zweckmäßig durch Addition von Thiolen an  $\alpha$ -Acetaminocrotylsäure gewinnen lassen<sup>3)</sup>, lag der Versuch nahe, das Azlacton der  $\alpha$ -Benzamino-crotylsäure (IV)<sup>4)</sup> mit *L*-Cystein umzusetzen. In der Tat läßt sich die Reaktion schon bei etwa 20° glatt durchführen; unter diesen schonenden Bedingungen dauerte sie allerdings 40–60 Stdn.



Das Addukt V wurde nicht näher untersucht, sondern sofort sauer zum gesuchten  $\beta$ -Methyl-lanthionin (III) verseift.

Das Drehungsvermögen unseres Diastereoisomergemisches wurde zu +27.4° bestimmt. Das aus Bakterienpeptiden isolierte und *meso*-Methyl-lanthionin genannte Diastereoisomere hat die Drehung von -34.7°. Das Hefe-Methyl-lanthionin hat die Drehung von +37.6°. Es ist möglich, daß unser Gemisch beide Naturstoffe enthält. Zur Charakterisierung wurde das Reaktionsprodukt auch mit 2.4-Dinitro-fluorbenzol umgesetzt.

1) P. F. DOWNEY und S. BLACK, J. biol. Chemistry **228**, 171 [1957].

2) R. G. BENEDICT, W. DVONCH, O. L. SHOTWELL, F. G. PRIDHAM und L. A. LINDENFELSER, Antibiotics and Chemotherapy **2**, 591 [1952]; G. ALDERTON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2391 [1953]; G. G. F. NEWTON, E. P. ABRAHAM und N. J. BERRIDGE, Nature [London] **171**, 606 [1953].

3) A. SCHÖBERL und A. WAGNER, in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 432, 440, 450, 452; G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

4) R. PFLEGER und M. v. STRANDTMANN, Chem. Ber. **90**, 1455 [1957].

Für sachliche und personelle Unterstützung dieser Untersuchungen haben wir der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem BUNDESMINISTERIUM FÜR ATOMKERNENERGIE UND WASSERWIRTSCHAFT zu danken.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*$\beta$ -Methyl-lanthonin (III)*: Eine Suspension von 12 g (0.1 Mol) *L*-Cystein<sup>5)</sup> und 22 g (0.12 Mol)  *$\alpha$ -Benzamino-crotonsäure-azlacton<sup>4)</sup>* in einer Mischung von 100 ccm Tetrahydrofuran und 200 ccm Wasser wurde unter N<sub>2</sub> bis zum Verschwinden der SH-Reaktion geschüttelt. Anschließend wurde nach dem Abdestillieren des Tetrahydrofurans nach Zugabe von 220 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung der Benzoesäure aus dem abgekühlten Hydrolysat engte man i. Vak. zur Trockne ein, löste den Rückstand in 50 ccm Methanol und fällte die Aminosäure mit einer Mischung aus 15 ccm Pyridin und 30 ccm Chloroform. Der entstehende Niederschlag wurde bei 0° abgesaugt. Die entfärbte wäßrige Lösung dieser Fällung wurde nochmals nach Zugabe von Methanol und konz. Salzsäure zur Trockne verdampft. Wiederum erfolgte dann Lösen des Rückstandes, diesmal in 50 ccm Äthanol und Fällung mit 12 ccm Pyridin. Der Niederschlag wurde zur Reinigung mit Chloroform extrahiert. Ausb. 12 g (55% d. Th.). Schmp. 224° (Zers. ab 205°)<sup>6)</sup>. *R<sub>F</sub>*-Werte: 0.16 (Butanol/Eisessig/H<sub>2</sub>O = 2 : 1 : 1), 0.26 (Phenol/Wasser = 8 : 2), 0.24 (Pyridin/Wasser = 7 : 3).  $[\alpha]_D^{20}$ : +27.4° (*c* = 0.475, in *n* HCl).

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (222.2) Ber. C 37.82 H 6.35 N 12.60 S 14.42

Gef. C 37.84 H 6.76 N 12.78 S 14.06

*Bis-DNP- $\beta$ -methyl-lanthonin*: 2.2 g (0.1 Mol)  *$\beta$ -Methyl-lanthonin*, 4.0 g 2,4-Dinitrofluorbenzol und 5 g NaHCO<sub>3</sub> wurden mit 30 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol unter Rühren auf 40° erwärmt. Nach dem Ausäthern von überschüss. Dinitrofluorbenzol wurde mit konz. Salzsäure angesäuert. Die dabei entstehende gelbe Fällung löste man wieder in der Hitze in 2 *n* Essigsäure. Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag aus, der im Eisschrank allmählich kristallisierte. Schmp. 120—126°.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S (554.4) Ber. N 15.16 S 5.78 Gef. N 15.10 S 5.61

5) Stiftung der Fa. PHARMAZELL, Aschaffener Zellstoffwerke AG, Raubling/Obb.

6) Bestimmt unter dem Heitzschmikroskop nach KOFLER.

© Verlag Chemie, GmbH, 1961 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Wilhelm Merx, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3 · Fernsprecher Sammelnummer 3635 · Fernschreiber 04—63 516 chemieverl wnh. Telegramm-Adresse: Chemieverlag Weinheimbergstr.

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Die Herstellung einzelner fotomechanischer Vervielfältigungen zum innerbetrieblichen oder beruflichen Gebrauch ist nur nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens 1958 und des Zusatzabkommens 1960 erlaubt. Nähere Auskunft hierüber wird auf Wunsch vom Verlag erteilt. — Preis jährlich DM 190. — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 16.—. Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, Frankfurt/M., Haus der Chemie, Karlstraße 21, mitgeteilt. — Zahlungen an: Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Postscheckkonten: Frankfurt a. M. Nr. 1453 14, Berlin-West Nr. 74 30, Wien 108750, Zürich VIII 470 55, Stockholm 741 37. — Banken: Dresdner Bank AG., Mannheim, P 2, 10/13, Volksbank eGmbH., Deutsche Bank AG., Weinheim/Bergstr., Hardy & Co. GmbH., Berlin W 30, Konto Nr. 820 26 — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. — Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krobs, Weinheim/Bergstr.