

Kurze Mitteilung

Synthese von α -Methyl-homocysteinthiolacton

Johannes Häusler

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

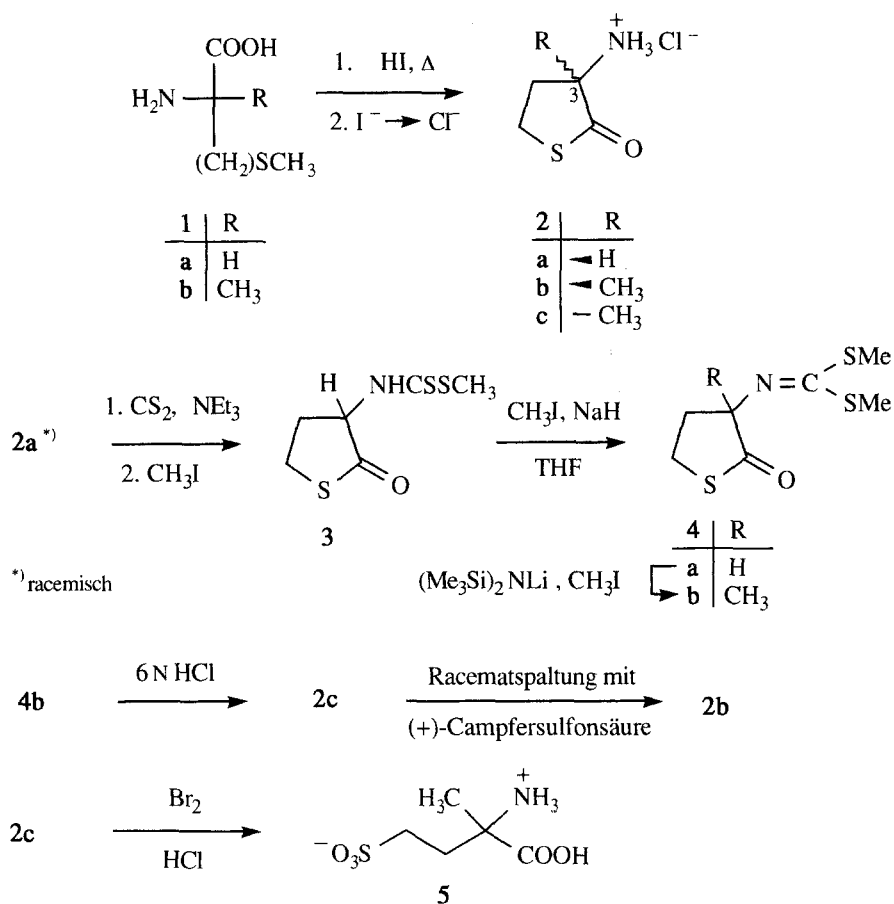
Synthesis of α -Methyl-homocysteinethiolactone (Short Commun.)

Summary. A facile high yield large scale methylation procedure affording **2c** is reported utilizing the N-[bis(methylthio)-methylen-protected derivative **4a** as an intermediate. The optical resolution of racemic **2c** is described leading to (*S*)-**2b**. In addition the thiolactone **2c** undergoes oxidative ring opening by bromine to the corresponding sulphonic acid **5**.

Keywords. Radioprotection; Homocysteine derivatives; α -Substituted α -amino acid.

Unter den Substanzklassen, die biologische Systeme vor toxischen Wirkungen durch ionisierende Strahlung effektiv schützen, verdienen Aminosäuren mit freien Thiolgruppen und deren Derivate großes Interesse [1]. *L*-Homocysteinthiolacton (**2a**), das im Vergleich mit anderen bekannten radioprotektiven Verbindungen deutlich lipophiler ist, scheint spezielle Bedeutung als Protektor des Cerebrums zu erlangen, allerdings dürfte umfangreiche hydrolytische Ringöffnung zum hydrophileren Homocystein, dem eigentlichen Radioprotektor, für die tatsächlich recht niedrig gefundene Konzentration am Wirkort verantwortlich sein [2]. Eine Möglichkeit, unerwünschte Hydrolyse hintanzuhalten, sahen wir in der α -Alkylierung des Homocysteinthiolactons: Im Vergleich mit den unsubstituierten Verbindungen sind α -substituierte α -Aminosäurederivate für die Reaktionsträgheit ihrer Carbonylgruppe bekannt [3]. Zudem gelten α -substituierte α -Aminosäuren bezüglich Reaktionen am tertiären α -Kohlenstoffzentrum als metabolisch inert [4], was hohe Wirkkonzentrationen des Protektors gewährleisten sollte.

(*S*)- α -Methyl-homocysteinthiolacton (**2b**) ließ sich zunächst in Analogie zur Darstellung von Homocysteinthiolacton durch cyclisierende Demethylierung von Methionin in siedender Iodwasserstoffsäure [5] aus (*S*)- α -Methyl-methionin (**1b**) [6] gewinnen (**1b** \rightarrow **2b**); die Ausbeute konnte jedoch nicht über wenige Prozente gesteigert werden. Offenbar ist die hohe sterische Hinderung um das α -Kohlenstoffzentrum für die geringe Cyclisierungsausbeute verantwortlich. Wenn schon nicht präparativ nutzbar, so dient dieser Schritt doch der Zuordnung der Absolutkonfiguration von **2b**.



Schema a und b

Es wurde daher getrachtet, Homocysteinthiolacton direkt zu methylieren. Direkte Methylierung setzt die Blockierung beider aciden Wasserstoffe der Aminfunktion durch inerte Reste voraus. In Hinblick auf deren bequeme Abspaltbarkeit wurde die N-[Bis(methylthio)-methylen-Gruppe gewählt, die sich bereits bei der Darstellung von Glycin-Synthonen bewährt hatte [7]. Ausgehend von racem. Homocysteinthiolacton war in jeweils hohen Ausbeuten über das Dithiocarbamat **3** das gewünschte geschützte Derivat **4a** glatt zugänglich. Auch dessen α -Methylierung nach einer Standardprozedur zu **4b** verlief unproblematisch. Recht vorteilhaft ersetzte in der Folge die hydrolytische Abspaltung des N-[Bis(methylthio)-methylthio]-Restes in **4b** die bislang übliche oxidative Deblockierung mit Perameisensäure [7a]. Die Schutzgruppe wurde dabei als leicht abtrennbares S,S'-Dimethyldithiocarbonat freigesetzt.

Nach Umwandlung des racem. (3*R*,*S*)-Hydrochlorids **2c** in ein diastereomeres Gemisch der entsprechenden Salze mit (+)-(1*S*)-Campher-10-sulfonsäure gelang durch Kristallisieren aus Acetonitril die Abtrennung der reinen schwerer löslichen (3*S*,1*S*)-Salzkombination. Ionenaustausch überführte das Sulfonat zurück in das homochirale Hydrochlorid **2b**. Dieser Befund einer klassischen Racematspaltung ist insofern erwähnenswert, als von den enzymatischen Möglichkeiten zur

Racematspaltung von α -substituierten α -Aminosäuren unseres Wissens lediglich die im vorliegenden Fall nicht anwendbare enantioselektive Hydrolyse von α -substituierten α -Aminosäureamiden beschrieben wurde [8].

Zur Charakterisierung von Produkten der geplanten Radiolyse von **2c** wurde analog zur Darstellung von Cysteinsäure aus Cystin durch Oxidation mit Brom [9] die entsprechende Sulfonsäure **5** dargestellt. Andere in Frage kommende Radiolyseprodukte von **2c** zu synthetisieren, ist beabsichtigt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Heitzschmikroskop nach Kofler. Optische Drehungen: Polarimeter 241 der Fa. Perkin-Elmer. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AM-400WB-Gerät, Lösungsmittel – wenn nicht anders angegeben – D_2O mit $\text{HOD} \equiv 4.90$ ppm als Standard; bei allen weiteren deuterierten Solventien mit Tetramethylsilan als innerem Standard. ^{13}C -Spektren: ein Bruker-AM-400 WB-Spektrometer (100.61 MHz) mit D_2O als Lösungsmittel und Natrium-(3-trimethylsilyl-1-propansulfonat) (DSS) als externer Standard. Zur Dünnschichtchromatographie dienten die Laufmittelsysteme 1-Butanol/Eisessig/Wasser (3 : 1 : 1) (für **2b**, **c** und **5**), bzw. PE/Ethylacetat (4 : 1) (für **3**, **4a** und **b**) jeweils auf Kieselgel 60 (Fa. Merck). Verwendete Abkürzung: PE = Petrolether mit einem Siedebereich um 60°C .

Methyl 2-Oxo-3-thiolandithiocarbamat (3)

Zu einer Suspension von 30.72 g (0.2 mol) racem. Homocysteinethiolacton-Hydrochlorid (Fa. Degussa) in 170 ml Chloroform wurden unter Kühlung mit Wasser 12.5 ml (0.21 mol) Schwefelkohlenstoff und in einigen Portionen 56.0 ml (0.4 mol) Triethylamin zugesetzt. Man rührte bis praktisch alles in Lösung gegangen war und saugte die gelb gefärbte Lösung durch eine Schicht Filterhilfsmittel (Celite 535), um geringe ungelöste Anteile zu entfernen. Abdampfen der Lösung im Rotavapor lieferte einen blaßgelben, kristallinen Rückstand, der mit 80 ml wasserfreiem Acetonitril angerieben und nach Aufbewahren im Kühlschrank abgesaugt, mit wenig frischem Lösungsmittel nachgewaschen und i. Vak. getrocknet wurde. Das Kristallisat (wenig Triethylamin-Hydrochlorid enthaltendes *Triethylammonium 2-oxo-3-thiolandithiocarbamat*, 64.47 g) wurde in 160 ml Chloroform suspendiert und unter Rühren mit 12.5 ml (0.2 mol) Iodmethan versetzt. Nach 30 min wurde die klare Lösung i. Vak. eingengt, der halb feste Rückstand zwischen 200 ml Ethylacetat und Wasser verteilt, und die organ. Phase noch mehrmals mit Wasser und schließlich mit gesättigter Natriumchloridlsg. extrahiert. Nach Trocknen der organ. Phase mit Natriumsulfat und Abdampfen i. Vak. blieben 38.68 g (93%) Öl zurück, das allmählich kristallisierte. Es enthielt ca. 5% **4a** und wurde als solches weiterverwendet.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Chloroform/PE umkristallisiert. Farblose Kristalle mit Schmp. $69\text{--}72^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 1.98$ (cm; 1H, C-CHH-C), 2.64 (s; 3H, S-CH₃), 3.23 (cm, unscharf; 1H, C-CHH-C), 3.30 (cm; 1H, S-CHH), 3.37–3.48 (m; 1H; S-CHH), 5.20 (m, unscharf; CH-NH, 7.45 (s, breit; 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 18.55$ (S-CH₃), 27.50 (S-CH₂), 31.15 (CH₂), 65.22 (C-3), 201.35, 204.69 (CO bzw. CS). $\text{C}_6\text{H}_9\text{NOS}_3$ (207.3). Ber. C 34.76, H 4.38, N 6.76; gef. C 34.98, H 4.27, N 6.66.

3-[Bis(methylthio)methylenamino]-2-thiolanon (4a)

Zu einer Lösung von 21.71 g (0.105 mol) rohem **3** in 100 ml wasserfreiem THF wurden unter Wasserkühlung 9.3 ml Iodmethan (0.15 mol) und 2.78 g (0.116 mol) Natriumhydrid (Fluka Art. Nr. 71615) zugegeben. Nach 10 h Rühren wurde vom Natriumiodid und restlichem Natriumhydrid abgesaugt, mit frischem Lösungsmittel gewaschen, die Lösung i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man schüttelte mehrmals mit Wasser und schließlich mit

ges. Kochsalzlösung aus, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ab. Das zurückbleibende Öl wurde im Kugelrohr destilliert (Hochvak., Luftbadtemp. 120–130 °C) und lieferte 21.62 g (93%) blaßgelbes Öl, das dünn-schichtchromatographisch nur geringe Verunreinigungen aufwies. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.27–2.37 (m, 1H; C(4)HH), 2.39 (s, 3H; S–CH₃), 2.46–2.58 (m, 1H; C(4)HH), 2.57 (s, 3H; S–CH₃), 3.32–3.47 (m, 2H; S–CH₂), 4.56 (dd, *J* = 6.5, 9.2 Hz, 1H; CH–N). ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 14.77, 15.21 (S–CH₃, S–CH₃), 28.88 (S–CH₂), 32.74 (CH₂), 70.33 (C-3), 164.49 (C=N), 204.68 (CO). C₇H₁₁NOS₃ (221.4). Ber. C 37.98, H 5.01, N 6.33; gef. C 38.03, H 4.73, N 6.19.

3-[Bis(methylthio)methylenamino]-3-methyl-2-thiolanon (**4b**)

Zu einer Lösung von 24.86 g (0.112 mol) **4a** in 250 ml wasserfreiem THF wurden unter Argon bei –78 °C 20.1 g (0.12 mol) Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid gelöst in 90 ml THF zugesetzt. Nach 20 min wurden zur orange gefärbten Lsg. 11.2 ml (0.18 mol) Iodmethan zugetropft. Man ließ den Ansatz innerhalb 2 h auf Raumtemp. kommen und dampfte die nun hellgelbe Lösung im Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (300 ml) und Wasser verteilt, die organische Phase rasch mit 0.1 N HCl (100 ml), Wasser und ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abgedampft. Kugelrohrdestillation (Hochvak., Luftbadtemp. 120–130 °C) lieferte 24.01 g (91%) blaßgelbes Öl, das laut Dünnschichtchromatographie nur geringe Verunreinigungen enthielt und als solches weiterverwendet wurde. ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 1.55 (s, 3H, CH₃), 2.23–2.30 (m, 1H, S–CHH), 2.34 (s, breit; 3H, S–CH₃), 2.59 (s, breit; 3H, S–CH₃), 2.66–2.75 (m, 1H, S–CHH), 3.17–3.34 (m; 2H, CH₂), ¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 15.5, 16.20 (S–CH₃, S–CH₃), 21.25 (CH₃), 27.65 (S–CH₂), 37.63 (CH₂), 72.17 (C-3), 159.23 (C=N), 207.94 (CO). C₈H₁₃NOS₃ (235.4). Ber. C 40.82, H 5.57, N 5.95; gef. C 40.41, H 5.12, N 5.75.

Racem. 3-Amino-3-methyl-2-thiolanon-Hydrochlorid (**2c**)

Eine Lösung von 23.94 g (0.102 mol) **4b** in 120 ml 6 N HCl wurde während 5 min unter Rückfluß erhitzt; unter Ausscheidung von S,S'-Dimethyldithiocarbonat trat Trübung ein. Der Ansatz wurde i. Vak. abgedampft, und der zähe Rückstand aus 180 ml wasserfreiem Ethanol/Diethylether (1:2) kristallisiert. Ausbeute 15.71 g (80%) praktisch farblose Kristalle mit Schmp. > 180 °C (Zers.). ¹H-NMR: δ = 1.70 (s, 3H; CH₃), 2.54–2.78 (m; 2H; CH₂), 3.57–3.75 (m, 2H; S–CH₂). ¹³C-NMR: δ = 23.81 (CH₃), 31.86 (C-4), 39.45 (S–CH₂), 69.26 (C-3), 213.09 (CO). C₅H₉NOS·HCl (167.7). Ber. C 35.82, H 6.01, N 8.35; gef. C 36.08, H 5.93, N 8.15.

(3S)-3-Amino-3-methyl-2-thiolanon-Hydrochlorid (**2b**)

a) *Durch Cyclisierung von 1b*: Analog zu Lit. [5] wurden 1.94 g (11.9) mmol **1b** [6] mit frisch dest. Iodwasserstoffsäure umgesetzt. Das nach Abdampfen des Ansatzes im Rotavapor und Anreiben des Rückstandes mit Ethanol-Diethylether (1:5) gewonnene rohe Hydroiodid (ca. 0.6 g) wurde durch Ionenaustausch auf einer Dowex 1-Säule in der Chlorid-Form ins Hydrochlorid **2b** übergeführt. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Ethanol-Ether (1:2) unter Zugabe von Aktivkohle verblieben 139 mg (7%) **2b** als farblose Kristalle vom Schmp. > 190 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ (*c* = 0.85, MeOH).

b) *Durch Spaltung von 2c*: Eine Suspension von 2.70 g (10 mmol) Kalium-(1S)-campher-10-sulfonat und 1.68 g (10 mmol) **2c** in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurde 2 h bei 45 °C gerührt und nach dem Erkalten vom Kaliumchlorid abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft, der feste Rückstand unter Erwärmen in 85 ml Chloroform gelöst und unter Mithilfe von Aktivkohle von unlöslichen Anteilen abgetrennt. Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte 3.61 g Feststoff, der aus heiß gesättigtem wasserfreiem Acetonitril (ca. 120 ml) kristallisiert wurde. Nach langsamem Abkühlen der Lösung und Aufbewahren bei +5 °C für 12 h wurden 1.52 g (3S)-3-Amino-3-methyl-2-thiolanon-(1S)-campher-10-sulfonat in Form farbloser Spieße mit $[\alpha]_D^{20} = +28.9$ (*c* = 1 in MeOH)

erhalten. Eine zweite Kristallisation aus wenig Methanol-Acetonitril verbesserte den Drehwert auf $[\alpha]_D^{20} = +29.5$; Schmp. $> 220^\circ\text{C}$ (Zers.). $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$ (363.5). Ber. C 49.57, H 6.93, N 3.85; gef. C 49.62, H 7.00, N 3.81.

Das entsprechende *Hydrochlorid* **2b** wurde fast quantitativ erhalten durch Ionenaustausch auf einer Dowex 1-Säule in der Chlorid-Form; $[\alpha]_D^{20} = +10.2$ ($c = 1$, MeOH).

Racem. 3-Amino-3-carboxy-1-butansulfonsäure (5)

1.18 g (7 mmol) **2c** wurden analog Lit. [9] mit 0.9 ml (17.5 mmol) Brom umgesetzt. Man erhielt aus Ethanol-Ether (1:1) 0.46 g (33%) farblose Kristalle vom Zersp. $> \text{ca. } 280^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.75$ (s, 3H; CH_3), 2.38–2.57 (m, 2H; CH_2), 3.00–3.25 (m, 2H; S– CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 25.83$ (C-4), 36.09 (C-2), 50.04 (C-1), 63.46 (C-3), 177.47 (CO). $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ (197.2). Ber. C 30.45, H 5.62, N 7.10; gef. C 30.29, H 5.47, N 6.86.

Dank

Dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 6537 C) danken wir für die Bereitstellung eines 400 MHz-Kernresonanzspektrometers (Fa. Bruker).

Literatur

- [1] Übersicht: Roberts J. C. (1992) *Amino Acids* **3**: 25
- [2] Grunbaum Z. A., Kroll K., Greene J. L., Rasey J. S., Krohn K. A. (1990) *Nucl. Med. Biol.* **17**: 473
- [3] Heimgartner H. (1991) *Angew. Chem.* **103**: 271; dort zit. Lit.
- [4] Noall M. W., Riggs T. R., Walker L. M., Christensen H. N. (1957) *Science* **126**: 1002; Ausnahme: z. B. Wilson E. M., Snell E. E. (1962) *J. Biol. Chem.* **237**: 3171
- [5] Baernstein H. D. (1934) *J. Biol. Chem.* **106**: 451
- [6] Durch $\text{Fe}^{3+}/\text{SiO}_2$ -katalysierte Hydrolyse von *(2S,4S)-3-Benzoyl-2-(tertbutyl)-4-methyl-4-(3'-thiabutyl)-1,3-oxazolidin-5-on* [Seebach D., Fadel A. (1985) *Helv. Chim. Acta* **68**: 1243] in 43% gewonnen; $[\alpha]_D^{20} = +17.7$ ($c = 0.7$, 0.2 N HCl)
- [7] (a) Hoppe D., Beckmann L. (1979) *Liebigs Ann. Chem.*: 2066; (b) Oppolzer W., Moretti R., Thomi S. (1989) *Tetrahedron Lett.* **30**: 6009; und dort zit. Lit.
- [8] Kruizinga W. H., Bolster J., Kellogg R. M., Kamphuis J., Boesten W. H. J., Meijer E. M., Schoemaker H. E. (1988) *J. Org. Chem.* **53**: 1826
- [9] Clarke H. T., Inouye J. M. (1931–32) *J. Biol. Chem.* **94**: 541

Eingegangen 26. April 1993. Angenommen 11. Mai 1993