

Synthese des 2.4.5.-Trimethoxyphenylalanins.

VON TIBOR SZEKI und ELISABETH LAKOS.

In letzterer Zeit gewannen die Polyoxyphenylalanine — besonders von biologischem Standpunkte — eine erhöhte Bedeutung. Es wurde nämlich experimentell festgestellt, dass sich gewisse Pigmente aus diesen Aminosäuren durch Einwirkung von speziellen Fermenten (Tyrosinase, Dopaoxydase) bilden. Es ist besonders das 3.4.-Dioxyphenylalanin zu dieser Umsetzung fähig, während diejenigen Trioxyphenylalanine, deren Benzolkerne die Hydroxylgruppen in vicinaler Stellung (2.3.4.; 3.4.5.) tragen, zur charakteristischen Reaktion auf das Pigmentbildungsferment nicht befähigt sind.¹⁾

Da das Oxyhydrochinon und dessen solche Derivate, in denen die Hydroxylgruppen frei sind, schon von dem Luft-sauerstoff sehr leicht ihre Farbe ändern, hofften wir, dass das 2.4.5.-Trioxyphenylalanin zur Pigmentbildung sehr befähigt sei. Deshalb versuchten wir diese Aminosäure zu synthetisieren.

Zur Darstellung der Phenylalanine werden besonders drei Synthesen herangezogen. Die eine, von ERLMAYER JUN. stammende,²⁾ Synthese kann folgenderweise kurz geschildert werden: Man geht von dem inneren Anhydrid der α -Benzoylamino- β -phenylacrylsäure (II) aus, die durch Kondensation eines aromatischen Aldehyds mit Hyppursäure gewonnen werden kann. Dieses Kondensationsprodukt übergeht durch Einwirkung von Laugen in die α -Benzoylaminozimtsäure (V) bzw. deren Derivate. Die ungesättigte Kette kann nun mittels Reduktion gesättigt (VI), weiterhin die Benzoylgruppe abgespalten

¹⁾ Helv. Chim. Acta VII. 363 (1924).

²⁾ Ann. d. Chem. 275, 1 (1893); 307, 70 (1899); 337, 207 (1904).

werden, wobei man leicht zum Alaninderivate gelangt. Phenylalanin,³⁾ Tyrosin,⁴⁾ Tryptophan,⁵⁾ usw. wurden eben auf diesem Wege synthetisiert.

Das zweite Verfahren wurde auf Grund den von H. L. WHEELER und CH. HOFFMANN gemachten Beobachtungen⁶⁾ von FR. SCHAAF und A. LABOUCHÉRE⁷⁾ ausgearbeitet. Nach dieser Methode werden Methylaether der Oxyaldehyde mit Hydantoin kondensiert und das so gewonnene Benzalhydantoin mit Natriumamalgam reduziert, worauf die entsprechende Benzylverbindung entsteht. Nun wird der Hydantoinring dieses Reduktionsproduktes mittels Barythhydrat aufgespalten und in dem so erhaltenen Polymethoxyphenylalanin die Hydroxylgruppen mit Jodwasserstoffsäure frei gemacht.

Schliesslich können Phenylalanine am einfachsten mit der eleganten Methode SASAKI-S⁸⁾ dargestellt werden. Man kondensiert einen aromatischen Aldehyd mit Glycinanhydrid, wobei man zum 3.6-Diarylidien-2.5-diketopiperazin gelangt. Letzteres kann in einer Phase reduziert und auch gleich aufgespalten werden und liefert dabei die Alaninverbindung.

Wir wollten zuerst mit der von ERLÉNMYER JUN. ausgearbeiteten Methode von Asarylaldehyd und Hyppursäure ausgehend zum 2.4.5-Trioxyphe nylalanin gelangen; Dieser Reaktionsverlauf führte jedoch nur bis zum N-Benzoylderivat des Trimethoxyphenylalanins (VI) (Formulierung siehe unten); alle Versuche, die wir zwecks Abspaltung der Benzoylgruppe durchführten, endeten mit negativem Erfolge. Es ist höchst wahrscheinlich, dass hier die asymmetrischen Methoxygruppen, welche sich im Asarylreste befinden, ein sterisches Hindernis verursachen. Als Nebenprodukte wurden bei diesem Synthesenversuch 2.4.5-Trimethoxyphenylbrenztraubensäure (III) und 2.4.5-Trimethoxyphenylessigsäure (IV) gewonnen.

³⁾ Ann. d. Chem. 275, 15 (1893); B. 30, 2978 (1897).

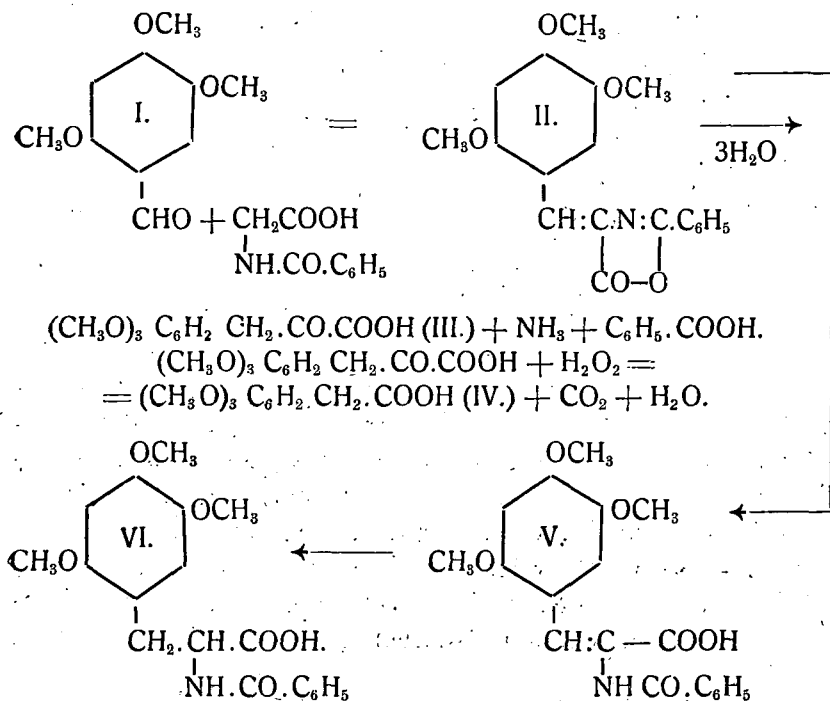
⁴⁾ B. 30, 2981 (1897); 32, 3640 (1899).

⁵⁾ B. 40, 3029 (1907).

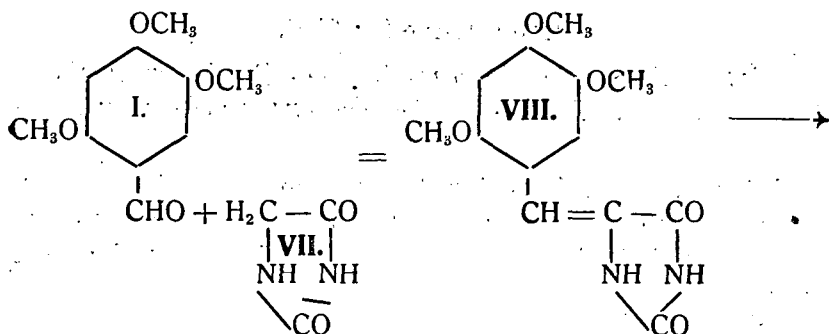
⁶⁾ Am. 45, 368 (1911); C. (1911) I. 1857.

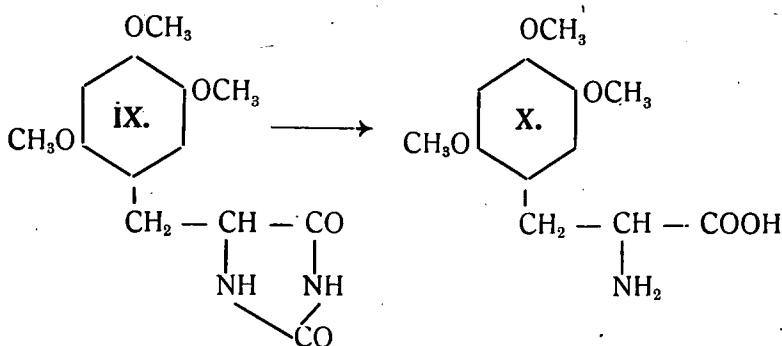
⁷⁾ Helv. Chim. Acta VII. 357 (1924).

⁸⁾ B. 54. 163 (1921).



Ein besseres Ergebnis war von der oben erwähnten zweiten Methode zu erwarten; sie führte auch tatsächlich zum 2.4.5.-Trimethoxyphenylalanin. (X) Wir kondensierten Trimethoxybenzaldehyd (I) mit Hydantoin (VII), in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Essigsäureanhydrid. Das so gewonnene Asaryliden-hydantoin (VIII) wurde zuerst hydriert (IX), dann mit Barythydrat gespalten, wobei gleich die Aminosäure (X) entstand.





Die Verbindung kann auch als 2.5-Dimethoxytyrosin-methyläther betrachtet werden und ist isomer mit denjenigen Aminosäuren, die durch FR. SCHAAF und A. LABOUCHÉRE⁹⁾ aus Trimethylgallusaldehyd und 2.3.4.-Trimethoxybenzaldehyd gewonnen wurden. Den amphoteren Charakter dieses Körpers beweist seine Löslichkeit in Säuren und Alkalien, seine Tyrosin-Art aber kann durch Aminosäurereaktionen und seinem charakteristischen Esterchlorhydrat bewiesen werden.

Es gelang uns leider nicht die freie Trioxyverbindung darzustellen, da die Trimethoxyverbindung auf Einwirkung von Jodwasserstoffsäure — auch bei vorsichtigster Behandlung — verharzt.

Die Untersuchungen wurden mit Hilfe der materiellen Unterstützung des „Ungarischen Naturwissenschaftlichen Landesfond“-es ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle danken.

Experimenteller Teil.

Inneres Anhydrid der α -Benzoylamino- β -(2.4.5.-trimethoxyphenyl)-acrylsäure. 2 Phenyl-4-2.4.5.-trimethoxy-benzyliden-oxazolone (5) (II).

5 g Asarylaldehyd, 5 g Hyppursäure und 2.5 g wasserfreies Natriumazetat werden miteinander innig verrieben und mit 13 ccm Essigsäure-anhydrid unter häufigem Umrühren auf

⁹⁾ Loc. cit.

dem Wasserbade vier Stunden erhitzt. Es tritt orangegelbe Färbung ein und noch bevor eine vollständige Lösung eingetreten ist scheidet sich das Kondensationsprodukt aus und das Gemisch ballt sich zu einem Kuchen zusammen. Nach dem Erkalten versetzt man den Krystallbrei mit viel Wasser und saugt nach mehrstündigem Stehen die Flüssigkeit ab. Die mit Wasser mehrmals ausgekochten Kristalle wurden nach dem Trocknen aus siedendem Benzol oder Methylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 6 g. Die Verbindung bildet hellgelbe Kristalle, die bei 210° nach vorheriger Sinterung schmelzen.

0.1880 g Subst.: 0.4637 g CO_2 0.0862 g H_2O .—
 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 67.25 H 5.01 Gef. 67.26, H 5.09

α -Benzoylamino- β -2.4.5.-trimethoxyphenyl acrylsäure (V)

5 g des vorstehend beschriebenen Anhydrids werden wiederholt mit 5 prozentiger Kalilauge so lange gekocht, bis Alles gelöst ist. Nach Erkalten und Filterieren säuert man die farblose Lösung an. Die ausgefallene Säure ist nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol analysenrein. Schmp. 204° .

0.1923 g Subst.: 0.4494 g CO_2 — 0.0923 g H_2O .—
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 63.86, H 5.32, Gef. C 63.73, H 5.33.—

β -Asaryl- α -benzoylamino-propionsäure (VI)

Zur Reduktion werden 8.2 g Acrylsäure in 150 ccm 5 prozentiger Kalilauge gelöst und unter kräftigem Umrühren im Verlauf von zwei Stunden 150 g 4 prozentiges Natriumamalgam eingetragen. Jetzt wird die farblos gewordene Flüssigkeit vom Quecksilber abgegossen, 100 ccm 25 prozentige Kalilauge hinzugefügt, aufgeköcht und nach dem Filtrieren mit Salzsäure neutralisiert. Das Reaktionsprodukt scheidet sich zunächst als ölige Masse aus, die aber rasch kristallinisch erstarrt. Ausbeute 5.2 g. Aus verdünntem Methylalkohol scheidet es sich in feinen weissen Nadelchen aus, welche bei 191° schmelzen.

0.1946 g Subst.: 0.4519 g CO_2 , 0.1062 g H_2O .—
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 63.50 H 5.84. Gef. C 63.44, H 6.06.—

2. 4. 5.-Trimethoxyphenyl-brenztraubensäure (III.)

5 g Anhydrid werden mit 20 ccm 15 proz.-iger Natronlauge am Rückflusskühler so lange gekocht, bis die Ammoniakentwicklung aufgehört hat. Man säuert die noch heisse Flüssigkeit an und bläst die Benzoesäure mit Wasserdämpfen ab. Aus dem eingeeengten Filtrat scheidet sich — nach dem Erkalten — das Rohprodukt in gelblichen Kristallen aus. Geringe Mengen von Benzoesäure lassen sich mit nicht zu viel Aether entfernen. Ausbeute 4.3 g. Kristallisiert aus Alkohol, Schmp 145.^o

0.1847 g Subst.: 0.3832 g CO₂, 0.0902 g H₂O. —
 C₁₂H₁₄O₆ Ber. C 56.60, H 5.50, Gef. C 56.58, H 5.42. —

2. 4. 5.-Trimethoxyphenyl-essigsäure (IV.)

3 g Anhydrid werden mit 40 ccm Natronlauge von 10% am Rückflusskühler 5 Stunden gekocht. Dann lässt man das braunlich-grüne Reaktionsgemisch stark abkühlen und zersetzt die gebildete Ketonsäure mit 20 ccm 10 volumprozentigem Wasserstoffsperoxyd. Nach eintägigem Stehen säuert man die Flüssigkeit mit Salzsäure an, wobei ein reichlicher weisser Niederschlag entsteht. Jetzt wird die Benzoesäure mit Dampfstrom abgeblasen, der Rückstand noch heiss filtriert und später die Phenylfettsäure mit Aether extrahiert. Das nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückgebliebene Rohprodukt enthält noch Benzoesäure, welche durch wiederholte Wasserdampfdestillation entfernt wurde. Das Rohprodukt ist schmutzig-rot gefärbt und wiegt 1 g. Zur Analyse wurde es mehrmals aus Ligroin umkristallisiert. Weisse feine Kristalle, welche bei 104^o schmelzen. Sie sind in den üblichen organischen Lösungsmitteln, auch in siedendem Wasser, leicht löslich.

0.1011 g Subst.: 0.2152 g CO₂, 0.0556 g H₂O.
 C₁₁H₁₄O₅ Ber. C 58.07, H 6.16, Gef. C 58.39, H 5.23.

2. 4. 5.-Trimethoxybenzal-hydantoin (VIII.)

8.4 g Asarylaldehyd, 4.2 g Hydantoin und 6 g geschmolzenes Natriumazetat werden miteinander zerrieben, darauf 8 ccm Eisessig und 3.5 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch in einem mit Rückflusskühler versehenem

Koiben 3 Stunden auf 140°—160° erhitzt. Die Ausgangsmaterialien lösen sich anfangs auf und nach einer Stunde beginnen sich aus der Lösung rötlich gelbe Kristalle auszuschcheiden. Nach zwei Stunden vermehren sich die Kristalle nicht mehr. Hierauf giesst man das heisse Reaktionsprodukt in Wasser und saugt die Flüssigkeit von dem ausgeschiedenen gelben Niederschlag ab. Ausbeute an Rohprodukt 10.9 g = 91.8% der Theorie.

Aus Alkohol kristallisiert das Produkt in hellgelben, meist konzentrisch gruppierten Prismen, welche bei 274° nach vorheriger Sinterung unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung löst sich ziemlich schlecht in Alkohol und Eisessig; sie ist unlöslich in Benzol, Ligroin und Methylalkohol. Von konzentrierter Schwefelsäure werden die Kristalle mit dunkelroter Farbe aufgenommen.

0.1745 g Subst.: 0.3578 g CO₂, 0.0810 g H₂O — 0.1674 g
 Subst.: 0.3430 g CO₂, 0.0751 g H₂O — 0.1790 g Subst.: 15.6
 ccm N (19°, 762 mm)

C₁₃H₁₄O₅N₂ Ber. C 56.09, H 5.07, N 10.07
 Gef. C 55.94, 55.90 H 5.19, 5.02, N 10.05

Gleicher Weise lässt sich Hydantoinsäure mit Asarylaldehyd zu derselben Verbindung kondensieren. Das so erhaltene Asaryliden-hydantoin besitzt aber eine dunkler gelbe Farbe und schmilzt mit 2—3 Graden niedriger, als obiges Produkt. Bei der Reaktion bildet sich also aus Hydantoinsäure unter Wasseraustritt zuerst Hydantoin, welches dann als solches in der Reaktion Teil nimmt. Die Farben- und Schmelzpunktdifferenzen können auf stereoisomere Gründe zurückgeführt werden.

0.1318 g Subst.: 0.2710 g CO₂, 0.0663 g H₂O —
 Gef. C 56.07 H 5.62

Die Hydantoinverbindung nimmt durch Addition nur ein Bromatom auf. Zwecks Bromierung wurden 2.5 g der Hydantoinverbindung in 60—70 ccm Eisessig gelöst und allmählich ein Gemisch von 0.5 ccm Brom und 2 ccm Eisessig — unter Kühlen — zugegeben. Aus der dunkelrot gewordenen Flüssigkeit scheiden sich nach 24 Stunden sehr wenige Mikrokristalle aus. Jetzt giesst man die Lösung in Wasser und kristallisiert den

ausgeschiedenen, rosagefärbten Niederschlag mehrmals aus siedendem Alkohol um. Die reinen, rötlich gelben Krystalle schmelzen bei 254° unter lebhaftem Aufschäumen und vor- heriger Zersetzung.

0.1738 g Sbst.: 0.0909 g Ag Br. 0.1573 g Sbst.: 0.0816 g Ag Br. —
 $C_{13}H_{15}O_6N_2Br$ Ber. Br 22.26 Gef. 22.25, 22.08

2. 4. 5.-Trimethoxybenzyl-hydantoin (IX)

Zur Reduktion werden 11 g 2. 4. 5.-Trimethoxybenzalhy- dantoin in 100 ccm Wasser suspendiert und unter kräftigem Umschütteln in Verlauf von 2 Stunden 170 g 4 prozentiges Natriumamalgam eingetragen. Sobald die Reduktion eingetre- ten und das gelbe Ausgangsmaterial in Lösung gegangen war, wurde während der Hydrierung die Basizität der Flüssigkeit von Zeit zu Zeit mit Essigsäure abgestumpft. Nach Beendigung der Operation wird die fast farblos gewordene Lösung vom Queck- silber abgossen und mit Salzsäure neutralisiert. Nach einigem Stehen scheidet sich das Reduktionsprodukt in schwach gelb- lich gefärbten Kristallen aus. Ausbeute: 7,8 g = 73% der Theo- rie. Durch Einengen der Mutterlauge können noch 0,29 g ge- wonnen werden.

Die Verbindung wird aus siedendem Alkohol, nach Zugabe von etwas Knochenkohle, kristallisiert. Weiße Kristalle mit schwach grünlichem Stich. Sie schmelzen bei 234° .

0,2096 g Sbst.: 0,4276 g CO_2 , 0,1086 g H_2O . — 0,1801 g Sbst.:
 16 ccm N (22° ; 767,5 mm)
 $C_{13}H_{16}O_5N_2$ Ber. C 55.68; H 5.75; N 10.00
 Gef. C 55.64; H 5.79; N 10.14

dl-2. 4. 5.-Trimethoxyphenyl-alanin (X)

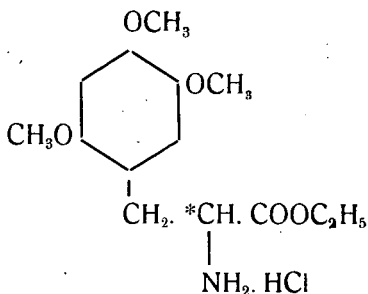
5 g Trimethoxybenzalhydantoin, 50 g krist. Baryum- hydroxyd und 100 ccm Wasser werden in einem mit Rückfluss- kühler versehenen Kolben erhitzt. Wie es die Entwicklung des Ammoniaks zeigte, beginnt die Hydrolyse nur nach einigen Stunden. Die vollständige Sprengung des Hydantoinringes er- folgt nur nach 10 tägigem Kochen. Man kocht das Gemisch nun

ohne Kühler noch zwei Stunden lang und kühlt jetzt rasch ab, damit sich das überschüssige Baryumhydroxyd ausscheide. Die entstandene Alaninverbindung ist in einer kalt gestättigten Barytlaug leicht löslich, bleibt also in der Mutterlauge zurück. Man trennt die Lösung von dem ausgeschiedenen Baryumhydroxyd und dem gebildeten Baryumcarbonat durch Filtrieren und wäscht einige Male mit Wasser nach. Der grösste Teil des in Lösung gebliebenen Baryhydrats wurde mit Kohlensäure gefällt, und schliesslich die letzten Reste nach neuerlichem Filtrieren mit Schwefelsäure als Baryumsulfat entfernt. Die vom Baryumsulfat getrennte Lösung wurde von der überschüssigen Schwefelsäure mit basischem Bleicarbonat befreit und das letztere durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entfernt. Hierauf wird die klare Lösung eingeeengt, wobei sich die Aminosäure in sehr kleinen, weissen Kristallen ausscheidet. Sie wird aus wässrigem (1 : 1) Alkohol umkristallisiert. Schmp 217° unter Zersetzung.

0.1582 g Sbst. : 0.3252 g CO₂, 0.986 g H₂O, — 0.2014 g Sbst. :
10.1 ccm N (24°, 765.2 mm).

C₁₂H₁₇O₅N Ber. C 56.41. H 6.72. N 5.50
Gef. C 56.09. H 6.95. N 5.66

dl-2.4.5.-Trimethoxyphenylalanin-aethylesterchlorhydrat.



Asarylalanin wurde mit der 4—5-fachen Menge abs. Alkohols zusammengeschüttelt und in das Gemisch — ohne zu kühlen — bis zur Sättigung trockenes Salzsäuregas geleitet. Die Aminosäure ging dabei in Lösung. Man verdünnte die Lösung mit dem gleichen Volumen abs. Alkohols und kochte hierauf

eine Stunde lang am Rückflusskühler. Nach einigem Stehen scheidet sich das salzsaure Salz des Esters in Form feiner, weisser, seidenglänzender Kristalle aus, welche aus siedendem Alkohol kristallisieren. Mit wenig Aether gewaschen und im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet sind die Kristalle analysenrein zu erhalten. Schmp 181.^o

0,2468 g Subst.: 0,1112 g AgCl.—

$C_{14}H_{22}O_5$ NCl Ber. Cl 11.14 — Gef. Cl 11.09.—

666 - 1334 125 elm

