

230. Takaoki Sasaki: Über *d,l*-β-[Furyl-2]-α-alanin.

(Eingegangen am 25. Juni 1921.)

Die Wahrscheinlichkeit, daß in Eiweißstoffen noch unbekannte Aminosäuren bisher unentdeckt geblieben sind, entgeht wohl niemandem, der sich einmal mit Eiweißstoffen beschäftigt hat. Aus diesem Grunde ist die Synthese solcher mutmaßlichen Aminosäuren, sowie das Erforschen der Eigenschaften dieser Säuren und ihrer Derivate ein zwar indirektes, aber doch nicht ganz vergebliches wissenschaftliches Problem, selbst wenn die synthetischen Verbindungen ungünstigenfalls sich niemals mit Naturprodukten identifizieren lassen sollten.

Da das Furfurol bekanntlich zu den Kohlenhydraten in sehr engen Beziehungen steht und deshalb die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Aminosäure mit dem Furankern in der Natur theoretisch nicht von der Hand zu weisen ist, habe ich die synthetische Darstellung des Furyl-alanins vorgenommen. L. Flato¹⁾ will zuerst Furyl-alanin dargestellt haben. Nach seinem ausgezeichneten, biochemisch sehr wertvollen Originalaufsatz ist ihm die Darstellung bis zum Furyl-benzoyl amino-acrylsäure-lactimid nach der Erlenmeyerschen Hippursäure-Methode auch recht gut gelungen; bei der Abspaltung der Benzoylgruppe haben ihm jedoch anscheinend Schwierigkeiten im Wege gestanden. Ob er eine reine Substanz in der Hand gehabt hat, muß deshalb zweifelhaft erscheinen. Er gibt keinen exakten Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt und keine Ausbeute an; auch seine einzige Stickstoff-Bestimmung nach Kjeldahl weicht von der theoretisch berechneten Zahl bedeutend ab.

Ich habe deshalb die Synthese des *d,l*-Furyl-alanins auch nach meiner Glycin-anhydrid-Methode²⁾ in Angriff genommen. Die Kondensation des Glycin-anhydrids mit Furfurol verlief ganz glatt. Da der Furankern gegen Mineralsäuren recht empfindlich ist, mußte ich auf die gleichzeitige Reduktion und Spaltung mit Jodwasserstoffsäure verzichten. Die Reduktion der Furfural- zur Furfuryl-Verbindung läßt sich aber ganz glatt mit Natrium-amalgam bewerkstelligen. Das Reduktionsprodukt spaltet sich ebenfalls völlig glatt durch Kochen mit Barytwasser zur erwünschten Aminosäure auf. Ich ließ fernerhin Naphthalin-β-sulfochlorid und Phenyl-isocyanat auf die Aminosäure einwirken und erhielt die betreffenden Verbindungen.

Bezüglich der Giftwirkung des Furyl-alanins gegenüber dem Kaninchen-Organismus konnte ich auch bei Verwendung der reinen Aminosäure Flato's Angabe bestätigen. Diese biologische Tatsache

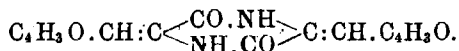
¹⁾ H. 64, 387 [1910]. ²⁾ B. 54, 163 [1921].

macht das Vorkommen des Furyl-alanins wenigstens in Nahrungseiweißstoffen unwahrscheinlich.

Die Synthese war schon vor langer Zeit fertig. Die neueste hochinteressante Arbeit von A. Windaus und O. Dalmer¹⁾ hat mich zu ihrer Veröffentlichung und zugleich zur Anstellung von Versuchen zur biologischen Darstellung von Furyl-äthylamin aus Furyl-alanin veranlaßt. Diese biologischen Versuche sind in unserem Laboratorium im Gang.

Versuche.

Kondensation des Glycin-anhydrids mit Furfurol zu
2.5-Di- α -furfural-3.6-diketo-piperazin,



11.4 g Glycin-anhydrid wurden fein pulverisiert, gut getrocknet, mit 28 g frisch destilliertem Furfurol, 33 g trockenem Natriumacetat und 51 g Essigsäure-anhydrid versetzt und gut gemischt 6 Stdn. auf 120—130° im Ölbad erhitzt. Die nach dem Erkalten ganz erstarrte Reaktionsmasse wurde mit warmem Wasser digeriert, abgesaugt und sorgfältig mit Wasser, dann mit wenig Alkohol gewaschen. Die rohe, dunkel-grünliche Substanz wog trocken 23.2 g. Aus siedendem Eisessig wurde sie unter Zusatz von wenig Tierkohle umkrystallisiert. Die Ausbeute an schönen, gelben Nadeln betrug 22.6 g = 83.7 % der Theorie.

Die Substanz schmilzt bei 289—290° (korr.) unter Zersetzung, ist leicht löslich in Chloroform, heißem Eisessig, löslich in heißem Alkohol, etwas löslich in Aceton, Benzol, Essigäther, kaum löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Petroläther.

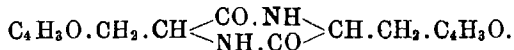
Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus Eisessig umkrystallisiert und dann im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1156 g Sbst.: 0.2623 g CO₂, 0.0417 g H₂O. — 0.1384 g Sbst.: 12.2 ccm N (19°, 746 mm).

C₁₄H₁₀O₄N₂ (270.1). Ber. C 62.20, H 3.73, N 10.37.

Gef. » 61.94, » 4.04, » 10.12.

Reduktion von 2.5-Di- α -furfural-3.6-diketo-piperazin
zu 2.5-Di- α -furfuryl-3.6-diketo-piperazin (β -[Furyl-2]- α -alanin-anhydrid),



3 g Kondensationsprodukt wurden in 500 ccm 95-proz. Alkohol suspendiert und mit 3-proz. Natrium-amalgam unter Neutralisieren mit

¹⁾ B. 53, 2304 [1920].

verd. Schwefelsäure geschüttelt. Die Substanz wurde hierbei allmählich vom Alkohol aufgenommen, und die Lösung entfärbte sich in dem Maße, wie das Amalgam verbraucht wurde. Nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das ausgeschiedene Rohprodukt wog trocken 3.04 g. Die Ausbeute an reiner Substanz betrug nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol 2.9 g = 95.4 % der Theorie.

Das Reduktionsprodukt schmilzt bei 216° (korr.); es ist bedeutend leichter löslich in Alkohol als der Difurfuralkörper, auch löslich in siedendem Wasser, etwas weniger löslich in Chloroform, Aceton, Essigäther, Benzol, unlöslich in Äther, Petroläther.

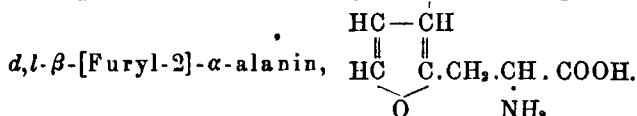
Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus siedendem Alkohol umkrystallisiert und dann im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1056 g Sbst.: 0.2382 g CO₂, 0.0504 g H₂O. — 0.1180 g Sbst.: 10.1 ccm N (12.5°, 759 mm).

C₁₄H₁₄O₄N₂ (274.1). Ber. C 61.28, H 5.15, N 10.22.

Gef. » 61.51, » 5.34, » 10.21.

Aufspaltung des 2.5-Di- α -furfuryl-3.6-diketo-piperazins zu



2 g Furyl-alanin-anhydrid wurden mit 16 g Bariumhydroxyd und 100 ccm Wasser versetzt und 24 Stdn. am Rückfluß-Kühler gekocht. Bei Verwendung der umkrystallisierten reinen Substanz geht keine bemerkbare Ammoniak-Entwicklung von statten. Nach Zusatz von 100 ccm heißem Wasser wurde filtriert und das Barium mit verd. Schwefelsäure quantitativ entfernt. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wurden 2 g Rohprodukt gewonnen. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus 80-proz. Alkohol betrug die Ausbeute an reiner Substanz 1.9 g = 82.6 % der Theorie.

Die Substanz zersetzt sich bei 260° (korr.); sie ist löslich in Wasser, schwer löslich in absol. Alkohol, unlöslich in Aceton, Essigäther, Benzol.

Zur Analyse wurde die Substanz aus 80-proz. Alkohol umkrystallisiert und dann im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1184 g Sbst.: 0.2344 g CO₂, 0.0650 g H₂O. — 0.1370 g Sbst.: 10.6 ccm N (14.5°, 758 2 mm).

C₇H₉O₃N (155.1). Ber. C 54.16, H 5.85, N 9.03.

Gef. » 53.99, » 6.14, » 9.16.

β -[Furyl-2]- α -[N ^{β} -phenyl-ureido]-propionsäure,
 $C_6H_3O.CH_2.CH(COOH).NH.CO.NH.C_6H_5$.

1 g Furyl-alanin wurde mit 0.74 g Phenyl-isocyanat wie üblich¹⁾ behandelt. Die Ausbeute an Rohprodukt war fast quantitativ (1.7 g).

Zur Analyse wurde noch einmal aus sehr verd. Alkohol umkristallisiert. Die reine Substanz zersetzt sich bei 162—163° (korr.).

0.1032 g Sbst. (bei 100° in vacuo getrocknet): 0.2305 g CO₂, 0.0490 g H₂O. — 0.1368 g Sbst.: 12.4 ccm N (16°, 745.4 mm).

C₁₄H₁₁O₄N₂. Ber. C 61.28, H 5.15, N 10.22.

Gef. » 60.92, » 5.31, » 10.50.

β -[Furyl-2]-N- β' -naphthalinsulfonyl- α -alanin,
 $C_4H_3O.CH_2.CH(COOH).NH.SO_2.C_{10}H_7$.

1 g Furyl-alanin wurde mit 1.53 g-Naphthalin- β -sulfochlorid wie üblich behandelt. Dabei ist zu bemerken, daß man beim Ausfällen des Reaktionsproduktes einen Überschuß an Säure vermeiden muß. Die Ausbeute betrug 1.9 g, mithin 83 % der Theorie.

Die Substanz fängt bei 208° an, sich zu bräunen, und zersetzt sich bei 222° völlig.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol umkristallisiert und dann bei 100° in vacuo getrocknet.

0.1046 g Sbst.: 0.2256 g CO₂, 0.0418 g H₂O. — 0.1008 g Sbst.: 3.7 ccm N (14.5°, 751 mm).

C₁₇H₁₅O₃NS. Ber. C 59.10, H 4.34, N 4.56.

Gef. » 58.79, » 4.44, » 4.31.

Tokio, Sasaki-Laboratorium, Mai 1921.

¹⁾ H. Meyer, Analyse usw., 3. Aufl. [1916], S. 777.