

107. K. H. Slotta und K.-H. Soremba: Synthesen thyroxin-ähnlicher Substanzen aus Diphenyläther.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 1. Februar 1936.)

Die Konstitution des Thyroxins¹⁾ hat zwar schon mehrfach²⁾ dazu angeregt, Derivate des Diphenyläthers herzustellen, aber es ist bisher noch nicht versucht worden, aus Diphenyläther thyroxin-ähnliche Substanzen aufzubauen, die ebenso wie das Schilddrüsen-Hormon selbst aliphatisch-aromatischen Charakter haben. Da die wirksamen Substanzen der Schilddrüse, Thyroxin und Dijod-thyrosin, Amino-säuren sind, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, vom Diphenyläther aus, der als Nebenprodukt bei der technischen Phenol-Gewinnung ein leicht zugängliches Ausgangsmaterial ist, zur Synthese thyroxin-ähnlicher Verbindungen vorzudringen. Eine Ähnlichkeit der Wirksamkeit kann nur auf einer Ähnlichkeit der Konstitution beruhen, und diese ist außer durch den Jod-Gehalt zunächst gegeben durch das Diphenyläther-Skelett und durch die Amino-säure-Gruppe, die infolge ihres amphoteren Charakters wohl sicher den unbedingt notwendigen Schlüssel darstellt, der dem Thyroxin und ähnlichen Stoffen den Eingang in den Organismus ermöglicht. Vorweg sei genommen, daß die Wirkung des Thyroxins außerordentlich eng mit dem chemischen Bau des Moleküls verknüpft ist: denn eine Substanz wie etwa Diphenylätheralanin mit einem Jodatom zeigt, wie die Untersuchung ergab, nicht einmal andeutungsweise thyroxin-ähnliche Eigenschaften, obgleich die konstitutionelle Verwandtschaft ja sehr deutlich ist.

Wie wir kürzlich dargelegt haben³⁾, ist für uns der *p*-Phenoxy-benzaldehyd ein leicht zugänglicher Stoff geworden, und wir haben zunächst durch Umwandlung der Aldehydgruppe das entsprechende Äthylamin-, Glykokoll-, und Alanin-Derivat dargestellt. Es ist in den letzten Jahren gezeigt worden, wie leicht man aus aromatischen Aldehyden die wegen ihrer sympathomimetischen Wirkung interessierenden Phenyl-äthylamine herstellen kann⁴⁾. So ließ sich auch das β -[*p*-Phenoxy-phenyl]-äthylamin (IV) durch elektrolytische Reduktion des entsprechenden Nitro-styrols (III) leicht gewinnen. Wichtiger war uns die Synthese des Glykokolls mit dem Diphenyläther-Rest: nach dem von Bergs⁵⁾ angegebenen Verfahren, das sich mit dem von Bucherer und Lieb⁶⁾ deckt und dessen Reaktions-Mechanismus Slotta und Mitarbeiter gaben⁷⁾, wurde der Diphenyl-ätheraldehyd (II, 1) mit Kaliumcyanid und Ammoniumcarbonat zu dem entsprechenden Hydantoin (V) umgesetzt. Die Verseifung des Hydantoins mit Kalilauge führte zu der [*p*-Phenoxy-phenyl]-amino-essigsäure (VI). Die Ausbeuten sind bei beiden Stufen nicht besonders gut, doch die Einfachheit des Verfahrens gleicht diesen Nachteil etwas aus.

¹⁾ Ch. R. Harington, Biochem. Journ. **21**, 169—181 [1927] u. vorhergehend. Arbeiten.

²⁾ G. Lock, Monatsh. Chem. **55**, 167 [1930]; R. Q. Brewster u. Fr. Strain, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 117 [1934] u. a. m.

³⁾ K. H. Slotta u. K. H. Soremba, B. **68**, 2059 [1935].

⁴⁾ K. H. Slotta u. G. Szyszka, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 339 [1933].

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 566094 [1932]; C. **1933** I, 1018.

⁶⁾ H. Th. Bucherer u. V. A. Lieb, Journ. prakt. Chem. [2] **141**, 5 [1934].

⁷⁾ K. H. Slotta, R. Behnisch u. G. Szyszka, B. **67**, 1529 [1934].

Die β -[*p*-Phenoxy-phenyl]- α -amino-propionsäure (IX), also ein Alanin mit dem Rest des Diphenyläthers oder, vom Thyroxin aus gesehen, ein Desjod-desoxy-thyroxin, war wegen ihrer Ähnlichkeit mit Thyroxin, weil sie den biologisch viel wichtigeren Alanin-Rest enthält, und weil sie sich, wie später gezeigt wird, weiter substituieren läßt, besonders interessant. Zumal neuerdings behauptet wird⁸⁾, daß die eigentliche stoffwechsel-steigernde Komponente in der Schilddrüse das Thyronin (Desjod-thyroxin) und nicht das Thyroxin sein soll. Wir stellten sie aus dem Diphenylätheraldehyd (II,1) auf dem unübertroffenen Wege dar, den Erlenmeyer⁹⁾ angegeben und Harington¹⁰⁾ verbessert hat. Durch Kondensation des Aldehydes entsteht das gelbe Azlacton VII, 1, das mit verd. Alkalien zur farblosen [Benzoyl-amino]-zimtsäure VIII, 1 aufgespalten wird. Die Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor ergibt unter gleichzeitiger Abspaltung des Benzoylrestes die gesuchte Aminosäure IX. Die Ausbeuten sind in allen drei Stufen gut. Auf demselben Wege gelangten wir von dem *p*-[4'-Jod-phenoxy]-benzaldehyd³⁾ (II, 2) zu der jod-haltigen Aminosäure X und von dem *p*-[4'-Nitro-phenoxy]-benzaldehyd³⁾ zu der β -[*p*-(4'-Amino-phenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure (XI), deren Löslichkeit in heißem Wasser bemerkenswert ist, und deren sonstige Eigenschaften mit einer kürzlich dargestellten¹¹⁾, optisch aktiven Aminosäure derselben Konstitution bestens übereinstimmen. Diese Darstellung ist besonders einfach, da die Reduktion der Nitrogruppe gleichzeitig mit der Hydrierung der Zimtsäure-Doppelbindung stattfindet.

Der direkten Jodierung wurden das Diphenyläther-glykokoll (VI) und das Diphenyläther-alanin (IX) unterzogen, dabei wurden mit Jodchlorid in halbkonz. Eisessig jodhaltige Aminosäuren erhalten (andere nicht erfolgreiche Methoden s. Versuchs-Teil!). Das jodierte Diphenyläther-alanin enthält ein Jodatom, und seine Eigenschaften stimmen mit denen der β -[*p*-(4'-Jod - phenoxy) - phenyl]- α -amino - propionsäure (X) überein, die Schmp. sind die gleichen, und die Misch-Schmp. zeigen keine Depression. Wenn diese Übereinstimmung auch kein exakter Beweis für die Stellung des Jodatoms ist, so ist doch anzunehmen, daß auch hier die Jodierung in der noch unbesetzten *p*-Stellung zu der Diphenyläther-Bindung erfolgt.

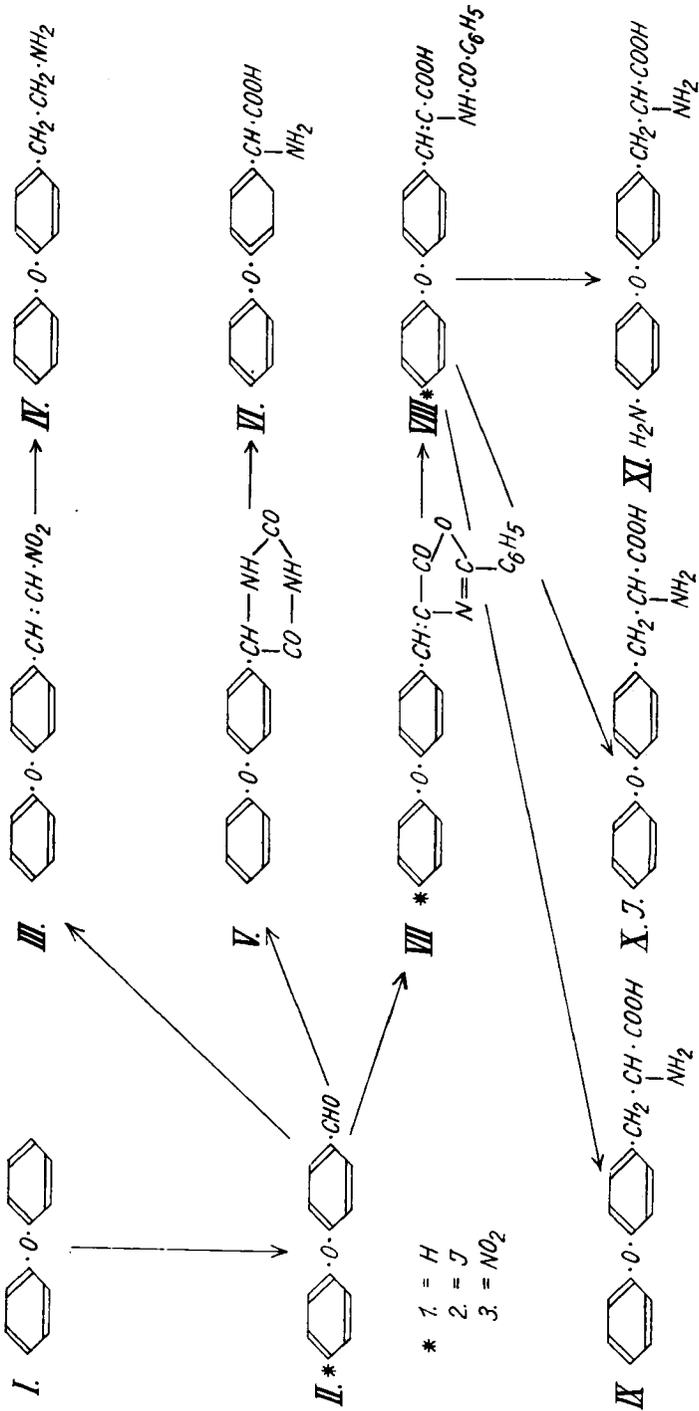
Die pharmakologische Prüfung der Substanzen (IV, VI, IX, X und XI), die wir dem Entgegenkommen der I.-G. Farben A.-G. verdanken, ergab weder im Stoffwechsel-Versuch eine markante Veränderung im Grundumsatz der Versuchs-Tiere (Ratten), noch konnte bei Axolotln das für Thyroxin-Wirkung spezifische Auftreten einer Metamorphose festgestellt werden. Daraus ergibt sich, daß im Sinne des eingangs ausgeführten Prinzips eine weitere Angleichung an die Konstitution des Thyroxins angestrebt werden muß.

⁸⁾ H. Paal, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **177**, 367 [1935].

⁹⁾ E. Erlenmeyer jun., A. **337**, 205 [1904].

¹⁰⁾ Ch. R. Harington u. M. Cartney, Biochem. Journ. **21**, 852 [1927].

¹¹⁾ Ch. R. Harington, A. Canzanelli u. St. Randall, Biochem. Journ. **28**, 68 [1934].



Beschreibung der Versuche.1) β -[*p*-Phenoxy-phenyl]-äthylamin (IV).

a) *p*-Phenoxy- ω -nitro-styrol (III): 20 g Diphenyläther-aldehyd (II) mit 8 ccm Nitro-methan, in 40 ccm Äthanol gelöst, wurden bei 0° unter intensivem Rühren auf eine ebenfalls auf 0° abgekühlte Lösung von 9 g reinem Kaliumhydroxyd in 9 ccm Wasser und 15 ccm Methanol so eingetropt, daß pro Sekunde ein Tropfen fiel. Nach 15 Min. wurde die Lösung in eine Kältemischung von 100 ccm konz. Salzsäure und Eis getropft; dabei darf die Temperatur nicht —10° übersteigen. Dabei fiel das Nitro-styrol gelblich grün aus und ballte sich zu einem teigigen Klumpen zusammen. Dieser wurde herausgehoben und mit Wasser tüchtig durchgearbeitet. Aus Äthanol umkrystallisiert, wurden gelbe, starke Blättchen erhalten, Schmp. 102°. Ausbeute 12 g (= 50% d. Th.).

0.0302 g Sbst.: 0.0773 g CO₂, 0.0116 g H₂O.

C₁₄H₁₁O₃N. Ber. C 69.58, H 3.07. Gef. C 69.81, H 3.30.

Es ist bei der Darstellung des Styrols sorgfältig darauf zu achten, daß der angewandte Aldehyd rein ist, da sonst beim Fällen des Styrols mit Salzsäure ölige, gelbraune Schmierer entstehen, die durch Umlösen nicht mehr zu entfernen sind.

b) β -[*p*-Phenoxy-phenyl]-äthylamin-Hydrochlorid: 5 g Nitro-styrol wurden in 100 ccm Äthanol gelöst und mit 100 ccm Essigester und 50 ccm konz. Salzsäure langsam unter Umrühren versetzt, so daß das Styrol möglichst fein zur Abscheidung gelangte. Dann wurde elektrolytisch mit 5 Amp./75 Volt 4 Stdn. bei 20° und 1 Stde. bei 40° reduziert. Allmählich ging das gesamte Nitro-styrol in Lösung, und am Ende der Reduktion war die anfangs gelbe Kathoden-Flüssigkeit entfärbt. Sie wurde bei Unterdruck zur Trockne gedampft und das zurückbleibende Hydrochlorid aus Äthanol unter Zusatz von Essigester umgelöst. Ausbeute 3.2 g (= 62% d. Th.). Schmp. 209—210°. Weiße Blättchen.

C₁₄H₁₆ONCl. Ber. N 5.66. Gef. N 5.54.

2) [*p*-Phenoxy-phenyl]-amino-essigsäure (VI).

a) 5-[*p*-Phenoxy-phenyl]-hydantoin (V): In 30 ccm Äthanol wurden 10 g Diphenyläther-aldehyd gelöst und mit einer Lösung von 4 g Kaliumcyanid und 5 g Ammoniumcarbonat in 25 ccm Wasser vermischt. Dann wurde im Autoklaven bei 10—12 Atm. Kohlensäure-Druck 21 Stdn. auf 80° erhitzt. Die im Autoklaven erkaltete, krystalline, gelbliche Masse ist in heißem Wasser nur schwer löslich, krystallisiert aber daraus in glänzenden, fast farblosen Blättchen. Zur Reinigung wurde das Hydantoin in wenig heißem Äthanol gelöst, mit Tietkohle aufgekocht und mit Wasser gefällt. Auf diese Weise wurde ein fast farbloses Produkt erhalten. In Alkalien leicht löslich, unlöslich in Säuren. Schmp. 203—204°. Ausbeute etwa 6 g (= 58—60% d. Th.).

C₁₅H₁₃O₃N₂. Ber. C 67.13, H 4.51, N 10.45.

Gef. „ 67.29, „ 4.71, „ 10.20.

b) Verseifung des Hydantoins zu [*p*-Phenoxy-phenyl]-amino-essigsäure: 2 g reines Hydantoin wurden mit 20 ccm einer 21-proz. Kalilauge 14 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wurde mit Wasser ver-

dünnt und mit konz. Salzsäure versetzt. Dabei fiel das Hydrochlorid der Amino-säure aus; es wurde zur Gewinnung der freien Amino-säure in verd. heißer Salzsäure gelöst und mit konz. Natriumacetat-Lösung versetzt. Weiße Blättchen, Schmp. 242°.

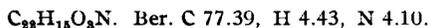


Hydrochlorid: Weiße Blättchen, Schmp. 218—220° unt. Zers.



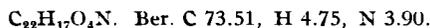
3) Desjod-desoxy-thyroxin.

a) Azlacton des Diphenyläther-aldehyds (VII, 1): 20 g Hippur-säure wurden mit 10 g frisch geschmolzenem und fein zerriebenem Natriumacetat gut vermischt. Das Gemisch wurde in einem Rundkolben mit 20 g Diphenyläther-aldehyd verrührt, 35 g Essigsäure-anhydrid zugegeben und unter gelegentlichem Rühren 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Reaktionsmasse kanariengelb wurde. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser aufgeschlämmt und nach 1 Stde. abgesogen, gründlich mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Rohprodukt 30 g. Durch Umlösen aus Eisessig wurden schöne, kanariengelbe Krystalle erhalten, deren Farbton etwas schwankte, je nach der Art des Abkühlens. Schmp. 158°. Ausbeute 30 g (= 84.8% d. Th.).



Gef. ,, 77.62, ,, 4.48, ,, 4.27.

b) *p*-Phenoxy-[benzoyl-amino]-zimtsäure (VIII, 1): 25 g Azlacton (VII, 1) wurden in 150 ccm Verseifungs-Lauge (70% Äthanol mit 1% Natriumhydroxyd) 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde noch in der Wärme so lange verd. Salzsäure zugegeben, bis eine Trübung bestehen blieb. Beim Abkühlen krystallisierte die Zimtsäure in weißen Nadeln aus. Zum Umkrystallisieren wurde in heißem Äthanol gelöst und bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Ausbeute quantitativ. Feine, farblose Nadeln. Schmp. 188—189°.



Gef. ,, 73.50, ,, 5.00, ,, 3.93.

c) β -[*p*-Phenoxy-phenyl]- α -amino-propionsäure (IX): 10 g [Benzoyl-amino]-zimtsäure VIII, 1 wurden mit 10 g rotem Phosphor vermengt und mit 100 g eines Gemisches aus gleichen Teilen Jodwasserstoffsäure ($d = 1.7$, Sdp. 127°) und Essigsäure-anhydrid 1.5—2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reduktion wurde heiß vom Phosphor durch eine Glasfritte abgesaugt und bei Unterdruck zur Trockne eingedampft. Dann wurde mit Wasser aufgenommen und nochmals eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure gelöst und filtriert. Beim Abkühlen schieden sich Benzoesäure und Hydrojodid aus; es wurde abgesogen und mit Äther zur Entfernung der Benzoesäure gewaschen. Das Filtrat wurde mit Äther ausgeschüttelt und mit Ammoniak neutralisiert, wobei ein Teil der Amino-säure ausfiel, die im Ammoniak-Überschuß löslich ist. Zur Darstellung reiner Amino-säure wurde das Hydrojodid oder der aus dem Filtrat erhaltene Anteil in heißer verd. Salzsäure gelöst, filtriert und solange mit heißer konz. Natriumacetat-Lösung versetzt, bis Kongo-Papier nicht mehr gebläut wurde. Die Amino-säure schied sich in weißen Flocken ab, die sich gut zu Boden setzten. Ausbeute

5—6 g (= 70—72% d. Th.) Desjod-desoxy-throxin. Schmp. 247°, (um einen scharfen Schmp. zu erhalten, wurde hier, wie auch bei allen, noch zu besprechenden Amino-säuren, bis etwa 230° schnell erhitzt, von da ab dann die Temperatur langsam gesteigert).

$C_{15}H_{15}O_3N$. Ber. N 5.44. Gef. N 5.48.

Desjod-desoxy-thyroxin bildet mit Säuren und Alkalien Salze, die in kaltem Wasser wenig, in heißem leicht löslich sind. Das Hydrochlorid ist in Äthanol löslich und wurde daraus mit Äther in Form von schönen, glänzenden Blättchen gefällt. Schmp. 218—220° unt. Zers.

$C_{15}H_{16}O_3NCl$. Ber. N 4.77, Cl 12.08. Gef. N 4.53, Cl 12.27, 12.23.

4) β -[*p*-(4'-Jod-phenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure (X).

a) Azlacton des *p*-(4'-Jod-phenoxy)-benzaldehyds⁸⁾ (VII, 2): Wie unter 3a) angegeben, wurde aus 19.38g Jod-aldehyd und 11 g Hippursäure das Azlacton dargestellt. Aus Eiessig starke, gelbe Krystalle. Schmp. 158—159°. Ausbeute 20 g (=70% d. Th.).

$C_{22}H_{14}O_3NJ$. Ber. N 2.99, J 27.18. Gef. N 3.14, J 26.97.

b) *p*-[4'-Jod-phenoxy]- α -[benzoyl-amino]-zimtsäure (VIII, 2): Aus 17 g Azlacton wurden durch Verseifung wie unter 3b) 17 g Jod-zimtsäure (VIII, 2) erhalten. Schm. 222—223°. Weiße Nadeln aus Äthanol-Wasser. Ausbeute 16—17 g (= 96,9% d. Th.).

$C_{22}H_{16}O_4NJ$. Ber. N 2.88, J 26.17. Gef. N 2.69, J 25.81.

c) β -[*p*-(4'-Jod-phenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure (X): 4.85 g jodierte Zimtsäure (VIII, 2) wurden mit 5 g Phosphor und 40 g Jodwasserstoff-Essigsäure-anhydrid-Gemisch durch 1-stdg. Kochen reduziert. Aufarbeitung erfolgte wie unter 3 c). Diese jod-haltige Amino-säure ist schwerer löslich in Salzsäure als das jod-freie Desoxy-desjod-thyroxin (IX). Die Reduktion darf nicht über 1 Stde. dauern, da sonst auch das Jod herausgespalten wird. Schmp. 249—250°.

$C_{15}H_{14}O_3NJ$. Ber. N 3.65. Gef. N 3.93.

5) β -[*p*-(4'-Amino-phenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure (XI).

a) Azlacton des *p*-[4'-Nitro-phenoxy]-benzaldehyds (VII, 3): 4.86 g Nitro-aldehyd wurden mit 4 g Hippursäure wie unter 3a) zu dem Nitro-azlacton umgesetzt. Das Reaktionsprodukt ist etwas verschmiert, wird aber durch Umlösen aus Eisessig krystallin. Ausbeute 6.2 g (= 81.6% d. Th.). Gelbe Nadeln vom Schmp. 177°.

$C_{22}H_{14}O_5N_2$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.33.

b) *p*-[4'-Nitro-phenoxy]- α -[benzoyl-amino]-zimtsäure (VIII, 3): Aus dem Nitro-azlacton wurde die Zimtsäure durch Verseifung wie unter 3b) in Form von weißen, feinen Nadeln erhalten. Schmp. 210°. Ausbeute aus 5.5 g Nitro-azlacton 5.2 g Zimtsäure (= 89.8% d. Th.)

$C_{22}H_{16}O_6N_2$. Ber. N 6.93. Gef. N 7.05.

c) β -[*p*-(4'-Amino-phenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure (XI): Aus 5 g Nitro-zimtsäure (VII, 3) wurden durch Reduktion wie unter 3c) 2.1 g der Amino-säure (XI) erhalten; sie ist in heißem Wasser löslich und scheidet sich beim Abkühlen in Form von schmutzig-weißen Kügelchen

ab, bei ganz vorsichtigem Arbeiten erhält man langgestreckte, doppelbrechende Krystalle. Schmp. 239—240°. Ausbeute 2.1 g (= 62% d. Th.).



Hydrochlorid: Weißes Pulver mit schwach grauem Schimmer, löslich in Äthanol, aus dem es mit Äther gefällt wurde. Leicht löslich im Wasser. Schmp. 270—275° unter starker Zersetzung.

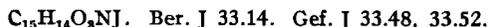


6) Jodierung des Diphenyläther-glykokolls (VI).

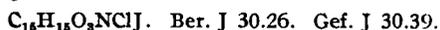
0.6 g Hydrochlorid der [*p*-Phenoxy-phenyl]-amino-essigsäure wurden in 200 ccm halbkonz. Eisessig gelöst und dazu eine Lösung von 1 g Jodchlorid in 10 ccm Eisessig gegeben. Nach 2-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade wurde bei Unterdruck zur Trockne gedampft und der Rückstand in verd. heißer Salzsäure gelöst. Mit konz. Natriumacetat-Lösung wurde die jodierte Amino-säure gefällt; es waren 0.2 g vom Schmp. 238—240°. Beim Erhitzen mit einem Gemenge von Sublimat, Calciumoxyd und Calciumcarbonat im Glühröhrchen erhält man einen starken, gelben Beschlag.

7) Jodierung des Diphenyläther-alanins (IX).

Bei der Jodierung erwiesen sich folgende Wege erfolglos: 1.) Jod in Natronlauge; 2) Jod-Jodkalium in konz. Ammoniak; 3) Jodchlorid in 2-*n*. Salzsäure; bei allen Verfahren konnte das Ausgangs-Material zurückgewonnen werden. Die Jodierung konnte auf folgende Weise erreicht werden: 0.87 g Hydrochlorid des Diphenyläther-alanins wurden in 100 ccm 2-*n*. Essigsäure aufgeschwemmt und 5 ccm Eisessig zugefügt. Nach Zugabe von 0.87 g Jodchlorid in 6 ccm Eisessig und 2-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade wurde abgekühlt, wobei eine weiß-gelbe Masse ausfiel; sie wurde abgesogen, in heißer verd. Salzsäure gelöst und mit konz. Natriumacetat-Lösung versetzt. Nach 2-maligem Umlösen konnte eine farblose Amino-säure erhalten werden. Schmp. 249—250°. Misch-Schmp. mit Desjod-desoxy-thyroxin 238—240°. Misch-Schmp. mit β -[*p*-(4'-Jod-phenoxy)-phenyl]- α -aminopropionsäure 249—250°.



Hydrochlorid: Weiße Blättchen mit einem schwach gelblichen Schimmer, löslich in Äthanol. Schmp. 235—240° unt. Zers.



Wir danken ergebenst der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die unserer Arbeit gewährte Unterstützung und in gleichem Maße der Fa. von Heyden, Radebeul für die Überlassung von Ausgangsmaterial.