

445. Venancio Deulofeu: Über Aminosäuren, IX. Mitteil.: Kondensation von Resorcyaldehyd mit Hippursäure und über [2.4-Dioxy-phenyl]-alanin¹⁾.

[Aus d. Instituto de Fisiologia, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentinien.]
(Eingegangen am 18. August 1936.)

[2.4-Dioxy-phenyl]-alanin wurde zuerst von Hirai²⁾ dargestellt durch Kondensation von 2.4-Dimethoxy-benzaldehyd mit Diketo-piperazin, Reduktion und Hydrolyse des Kondensationsproduktes mit Jodwasserstoff, der gleichzeitig entmethylierend wirkte.

Vergeblich versuchte Hirai, Resorcyaldehyd mit Diketo-piperazin oder mit Hydantoin zu kondensieren. Wir können diese Befunde bestätigen; die Verwendung von 2-Thio-hydantoin führte zu keinem besseren Ergebnis, immer entstand ein Sirup, der nicht weiter gereinigt werden konnte.

Dagegen kondensiert sich Resorcyaldehyd leicht mit Hippursäure unter Bildung von zwei Verbindungen. Von einem farblosen Stoff, der als *O*-Acetyl-3-benzamino-umbelliferon erkannt wurde, konnte ein gelber getrennt werden, der das gewöhnlich bei der Kondensation des Aldehyds mit Hippursäure entstehende Azlacton darstellt. Durch milde Hydrolyse verliert das Umbelliferon-Derivat sein Acetyl; durch Hydrolyse mit starkem Alkali wird die Sauerstoffbrücke geöffnet, es entsteht α -Benzamino- β -resorcyal-acrylsäure, die identisch mit dem Hydrolysenprodukt des Azlactons ist.

Die bei der alkalischen Hydrolyse entstehende Säure ist eine *trans*-Säure, weil sich bei der Behandlung der substituierten Acrylsäure mit Acetanhydrid und Natriumacetat praktisch nur das Azlacton bildet; aus einer *cis*-Säure könnte das Azlacton auch entstehen, ohne Zweifel müßte aber gleichzeitig das Umbelliferon-Derivat auftreten wie bei der ursprünglichen Kondensation des Aldehyds mit Hippursäure.

Da das erste Kondensationsprodukt nur in geringer Ausbeute erhalten werden konnte, wurde diese Methode zur Darstellung von [2.4-Dioxy-phenyl]-alanin nicht weiter verfolgt. Im Gegensatz zum Resorcyaldehyd gab 2.4-Dimethoxy-benzaldehyd bei der Kondensation mit Hydantoin und Thiohydantoin krystallisierte Verbindungen. Das durch Reduktion erhaltene [2.4-Dimethoxy-benzyl]-hydantoin lieferte bei der Hydrolyse [2.4-Dimethoxy-phenyl]-alanin³⁾, das, mit Jodwasserstoff entmethyliert, zum [2.4-Dioxy-phenyl]-alanin führte.

Beschreibung der Versuche.*O*-Acetyl-3-benzamino-umbelliferon.

13.5 g Resorcyaldehyd, 16.2 g Hippursäure, 7.5 g geschmolzenes Natriumacetat und 27 ccm Acetanhydrid wurden sorgfältig vermischt und $\frac{1}{2}$ Stde. im Ölbad auf 115—120° erhitzt. Nachdem die Lösung kalt geworden war, fügte man, bevor die Krystallisation begann, 32 ccm Alkohol hinzu. Die Krystallisation erfolgte alsbald und nach 24-stdg. Aufbewahren in der Kälte wurde die Fällung abfiltriert, mit viel warmem Wasser gewaschen und getrocknet. Der gelbe Körper wurde mehrmals aus Essigester umkrystallisiert; schließlich blieben farblose Nadeln, löslich in Eisessig und Alkohol,

¹⁾ VIII. Mitteil.: B. 68, 783 [1936].

²⁾ Biochem. Ztschr. 177, 449 [1926].

³⁾ Deulofeu, Anal. Soc. Españ. Fisica. Quim. 32, 152 [1934].

unlöslich in Wasser; Schmp. 190°. Es handelte sich um *O*-Acetyl-3-benzamino-umbelliferon. Ausbeute 8 g (25% d. Th.). Die Lösung in Schwefelsäure fluoresciert blau.

3.449 mg Sbst.: 0.135 ccm N (22.5°, 754 mm).

$C_{18}H_{18}O_6N$ (323). Ber. N 4.33. Gef. N 4.27.

Durch Abdampfen der Mutterlaugen erhielt man eine gelbe Paste, die in der Kälte mit Essigester extrahiert wurde, in welchem sich die gelbe Substanz auflöste. Durch Abdampfen der Lösung, wiederholte Behandlung und Extraktion mit Essigester blieb schließlich ein gelber Rückstand, der, einige Male aus Eisessig umkrystallisiert, lange, gelbe Nadeln lieferte, die schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser waren und bei 139—140° schmolzen. Es war das Azlacton aus Resorcyaldehyd und Hippursäure.

3.559 mg Sbst.: 0.128 ccm N (23°, 750 mm).

$C_{20}H_{18}O_6N$ (365). Ber. N 3.83. Gef. N 3.98.

3-Benzamino-umbelliferon.

1 g der bei 190° schmelzenden Verbindung wurde mit 3-proz. Natronlauge erhitzt. Nach Ansäuern der erkalteten Lösung mit verd. Salzsäure entstand ein Niederschlag, der abfiltriert, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Er bildete feine, weiße Nadeln, schwer löslich in Alkohol, Eisessig und Essigester und schmolz nach vorherigem Sintern bei 284—285°. Ausbeute 0.75 g (80% d. Th.). In schwefelsaurer Lösung fluoresciert die Verbindung intensiv blau, in alkalischer schwach grün.

2.974 mg Sbst.: 0.132 ccm N (22.5°, 765 mm).

$C_{16}H_{11}O_4N$ (281). Ber. N 4.98. Gef. N 5.02.

Der gleiche Körper wurde durch Hydrolyse mit Schwefelsäure in alkohol. Lösung erhalten, ebenso durch saure Hydrolyse des Rohprodukts der Kondensation von Resorcyaldehyd und Hippursäure. Dieses Umbelliferon-Derivat gab bei der Einwirkung von Acetanhydrid und Natriumacetat die ursprüngliche Verbindung vom Schmp. 190°.

α -Benzamino- β -[2.4-dioxy-phenyl]-acrylsäure.

5 g 3-Benzamino-umbelliferon wurden in 100 ccm 8-proz. Natronlauge gelöst und 15 Min. gekocht. Dann wurde mit Eis gekühlt und durch Zugabe von Salzsäure ein Niederschlag erzeugt, der nach 24-stdg. Stehenlassen bei 0° abfiltriert, getrocknet und öfters aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Man erhielt bei 242° schmelzende, in Eisessig lösliche, in Wasser unlösliche Prismen. Ausbeute 2.8 g (52% d. Th.).

3.407 mg Sbst.: 0.139 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{18}H_{18}O_5N$ (299). Ber. N 4.68. Gef. N 4.61.

Die Hydrolyse des bei 139—140° schmelzenden Azlactons lieferte die gleiche Verbindung.

Azlacton des Resorcyaldehyds.

2 g der vorher genannten Acrylsäure wurden mit Natriumacetat und 5 ccm Acetanhydrid $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 130° erhitzt. Darauf wurde mit Wasser versetzt, der gelbe Niederschlag mit Wasser gut ausgewaschen und verschiedene Male aus Eisessig umkrystallisiert. Die langen, gelben Nadeln

waren löslich in Eisessig und Essigester, schwerer in Alkohol, schmolzen bei 140° und gaben mit der bei der anfangs beschriebenen Kondensation erhaltenen Substanz gemischt, keine Depression.

[2.4-Dimethoxy-benzal]-hydantoin.

7.5 g 2.4-Dimethoxy-benzaldehyd, 5 g Hydantoin, 2.5 g geschmolzenes Natriumacetat und 37 ccm Acetanhydrid wurden 45 Min. im Ölbad auf 125—130° erhitzt. Der durch Zugabe von Wasser erhaltene kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit warmem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 5.5 g (44% d. Th.). Umkrystallisieren aus Eisessig lieferte lange, gelbe Nadeln, löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser, vom Schmp. 233°.

0.0793 g Subst.: 12.90 ccm n_{20}^D -H₂SO₄ (n. Kjeldahl).

C₁₂H₁₂O₄N₂ (248). Ber. N 11.29. Gef. N 11.37.

[2.4-Dimethoxy-benzyl]-hydantoin.

5 g [2.4-Dimethoxy-benzal]-hydantoin wurden durch Zugabe von verd. Natronlauge in 50 ccm Wasser gelöst und dann mit Hilfe von 60 g 3-proz. Natriumamalgam, das in 3 Portionen alle 15 Min. zugefügt wurde, reduziert. Nach 2-stdg. Einwirkung war die Lösung farblos geworden; sie wurde filtriert und mit Salzsäure genau neutralisiert. Sofort entstand ein Niederschlag, der nach 24-stdg. Stehenlassen abfiltriert und getrocknet wurde. Ausbeute 3.5 g (75% d. Th.). Die im Vakuum eingeengte Mutterlauge gab eine weitere Menge unreiner Krystalle. Die Reinigung erfolgte durch Umkrystallisieren aus Wasser; Schmp. 166°, löslich in Alkohol und Eisessig.

0.0924 g Subst.: 14.80 ccm n_{20}^D -H₂SO₄ (n. Kjeldahl).

C₁₂H₁₄O₄N₂ (250). Ber. N 11.20. Gef. N 11.21.

[2.4-Dimethoxy-phenyl]-alanin.

5 g [Dimethoxy-benzyl]-hydantoin wurden mit 150 g Bariumhydroxyd in 250 ccm Wasser bis zum Aufhören der Ammoniak-Entwicklung gekocht. Dann wurde die Lösung mit warmem Wasser verdünnt, das Barium mit Schwefelsäure quantitativ gefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Krystallisation eingeengt und einige Stdn. in der Kälte stehen gelassen. Ausbeute 3 g (66% d. Th.). Aus Wasser umkrystallisiert, wurden hexagonale Tafeln vom Schmp. 241° erhalten, die mit den früher von Deulofeu³⁾ gewonnenen identisch waren.

0.0879 g Subst.: 8.10 ccm n_{20}^D -H₂SO₄ (n. Kjeldahl).

C₁₁H₁₆O₄N (225). Ber. N 6.22. Gef. N 6.45.

[2.4-Dioxy-phenyl]-alanin.

2 g [Dimethoxy-phenyl]-alanin wurden 1½ Stdn. mit 2 g rotem Phosphor, 10 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) und 10 ccm Acetanhydrid gekocht. Die abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum im Wasserstoffstrom eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und wieder zur Trockne gebracht. Nach erneuter Lösung wurde mit Ammoniak genau neutralisiert, mit Kohle entfärbt und filtriert. Durch Verdunsten des Filtrates im Exsiccator erhielt man Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus schweflig-

säure-haltigem Wasser bei 223—224^o schmolzen. Es waren weiße Tafeln mit den charakteristischen, von Hirai²⁾ beschriebenen Eigenschaften.

[2.4 - Dimethoxy - phenyl] - alanin - anhydrid (Bis - [2.4 - dimethoxy-benzoyl]-diketopiperazin).

1 g Bis-dibenzal-diketopiperazin wurde in 50 ccm Eisessig suspendiert und zum Sieden erhitzt. 3 g Zinkstaub wurden während 24 Stdn. langsam zugefügt. Die Lösung wurde allmählich farblos. Das übrig gebliebene Zink wurde abfiltriert und das Anhydrid durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Ausbeute 0.5 g (50% d. Th.). Nach Umkrystallisieren aus Eisessig blieben farblose Tafeln vom Schmp. 209^o, löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser.

0.0918 g Sbst.: 9.10 ccm n_{20}^D -H₂SO₄ (n. Kjeldahl).

C₂₂H₂₄O₆N₂ (414). Ber. N 6.76. Gef. N 6.93.

[2.4-Dimethoxy-benzal]-2-thio-hydantoin.

Aus 7.5 g Aldehyd und 5.5 g Thio-hydantoin nach derselben Methode wie beim Hydantoin. Ausbeute 8.1 g (64% d. Th.). Aus Eisessig umkrystallisiert, erhielt man lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 228^o. Ihre Farbe ist intensiver als die des entsprechenden Hydantoins.

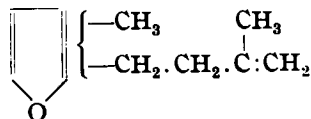
0.0785 g Sbst.: 11.45 ccm n_{20}^D -H₂SO₄ (n. Kjeldahl).

C₁₁H₁₃O₃N₂S (264). Ber. N 10.60. Gef. N 10.21.

446. Heisaburo Kondo und Hideru Suzuki: Über die Konstitution des Perillens.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Laborat. d. Kaiserl. Universität Tokio u. d. Chem. Laborat. d. Frauen-Akademie „Nippon-Joshi-Daigakko“.]
(Eingegangen am 18. September 1936.)

Perillen ist ein Bestandteil des ätherischen Öls der in Zentral-Japan wild wachsenden *Perilla citriodora* Makino, die den Volksnamen „Remonjiso“ führt¹⁾. H. Kondo und S. Yamaguchi haben aus diesem ätherischen Öl neben Citral und einer geringen Menge Sesquiterpen eine Substanz C₁₀H₁₄O isoliert, die den Sdp. 185—186^o, d_4^{20} : 0.9017 und n_D^{20} : 1.47053 hat und die sie „Perillen“ nannten. Es konnte gezeigt werden, daß Perillen einen Furan-Ring und außer den Furan-Doppelbindungen eine Äthylenbindung besitzt. Nebenstehende Konstitutionsformel wurde in Erwägung gezogen. Später hat M. Asano²⁾ durch Reduktion von Elsholtzia-Keton (I) nach der Methode von Wolf α -Isoamyl- β -methyl-furan (II) hergestellt und gefunden, daß es vom Dihydro-perillen verschieden ist. Er vermutete, daß sie Stellungsisomere in bezug auf die Seitenkette sind.



¹⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 446, 236.

²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 454, 999.