

jedesmal etwas tiefer liegende Zersetzungspunkte beobachtet —, sind die verzeichneten Kurvenpunkte nicht allzu scharf definiert und etwas schematisch wiedergegeben. Etwas verlässlicher fallen diese Bestimmungen aus, wenn man die abgewogenen Gemische aus benzolischen Lösungen an Stelle von ätherischen eindunstet. Jedenfalls beweist unser Diagramm, daß Read und Steele Recht haben, wenn sie im Falle des Isohydrobenzoinis auf das Vorliegen von Mischkrystallen mit dem Eutektikum von 121—122° schließen.

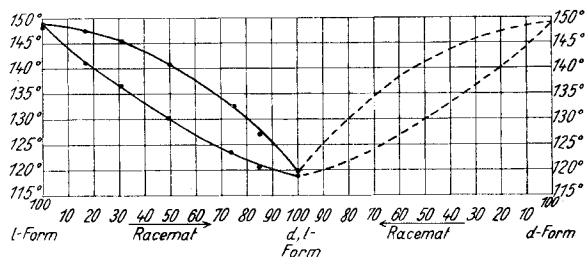


Fig. 1.

Unsere Temperaturangaben stellen sämtlich korrigierte Daten dar.

### 170. Tito H. Guerrero und Venancio Deulofeu: Über Aminosäuren, X. Mittel.: *N*-Methyl- $\alpha$ -amino-säuren. Neue Synthese von *N*-Methyl-[3.4-dioxy-phenyl]-alanin und verwandten Verbindungen<sup>1)</sup>.

[Aus d. Instituto de Fisiologia, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentinien.]

(Eingegangen am 25. Januar 1937.)

Die Möglichkeit, nach der von Deulofeu und Mendivelzúa<sup>2)</sup> beschriebenen Methode *N*-Methyl- $\alpha$ -amino-säuren durch Verwendung von Kreatinin synthetisch aufzubauen, veranlaßte uns dazu, eine neue Synthese des *N*-Methyl-[3.4-dioxy-phenyl]-alanins zu versuchen, einer Verbindung, die zuerst von Heard<sup>3)</sup> durch Methylierung von  $\alpha$ -Acetylamino- $\beta$ -piperonyl-acrylsäure und darauffolgende Reduktion und Hydrolyse der *N*-methylierten Säure erhalten wurde.

Wir gingen aus von dem Kondensationsprodukt des Kreatinins mit Vanillin, welches entweder durch einfaches Zusammenschmelzen des Aldehyds mit Kreatinin<sup>4)</sup> oder durch Kochen mit Piperidin<sup>5)</sup> erhalten werden kann. Wenn die Kondensation durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat ausgeführt wird, entsteht das Acetyl-Derivat der durch Schmelzen erhaltenen Verbindung.

<sup>1)</sup> IX. Mittel.: B. **69**, 2456 [1936].

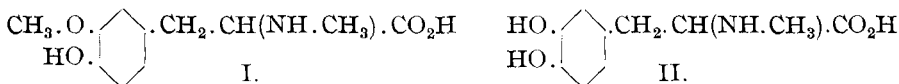
<sup>2)</sup> B. **68**, 783 [1935].

<sup>3)</sup> Biochem. Journ. **27**, 54 [1933].

<sup>4)</sup> Richardson, Welch u. Calvert, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 3075 [1929].

<sup>5)</sup> bezügl. Hydantoin s. Boyd u. Robson, Biochem. Journ. **29**, 542 [1935].

Beide, das nicht acetylierte und das acetylierte Kondensationsprodukt, können durch Natriumamalgam glatt reduziert werden, und wenn das Dihydro-Derivat des ersteren, das 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-kreatinin durch eine konz. Lösung von Bariumhydroxyd hydrolysiert wird, entsteht *N*-Methyl-[3-methoxy-4-oxy-phenyl]-alanin (I). Behandelt man diese Aminosäure mit Jodwasserstoff, so verliert sie ihre *O*-Methylgruppe und wird in *N*-Methyl-[3,4-dioxy-phenyl]-alanin oder *N*-Methyl-dopa (II) umgewandelt.



Die Säure, die wegen ihrer formalen Beziehung zum Adrenalin physiologisches Interesse besitzt, kann in ziemlich guter Ausbeute und in reiner Form nach der beschriebenen Methode erhalten werden.

### Beschreibung der Versuche.

#### 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzal]-kreatinin.

Durch Schmelzen: 4 g Kreatinin und 8 g Vanillin wurden gut vermischt und  $\frac{1}{2}$  Stde. im Ölbad auf  $140^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die geschmolzene Masse mit Äther digeriert, filtriert und mit Alkohol und etwas warmem Wasser gut ausgewaschen. Die unreine Substanz (8.2 g) kann ohne weitere Reinigung zur Reduktion verwendet werden. Sie wurde nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser oder Essigsäure als gelber krystalliner Niederschlag vom Schmp.  $270\text{--}272^\circ$  erhalten. Richardson, Welch und Calvert geben  $267^\circ$  an.

Mit Piperidin: Dieselbe Verb. kann durch 1-stdg. Kochen von 0.5 g Kreatinin und 1 g Vanillin in 3 ccm Piperidin erhalten werden. Nach dem Verdünnen mit warmem Wasser wird die Lösung mit Salzsäure neutralisiert. Beim Aufbewahren an einem kühlen Ort bildet sich ein Niederschlag, der nach dem Umlösen aus Essigsäure bei  $273^\circ$  schmilzt. Beim Mischen mit dem durch Schmelzen erhaltenen Produkt bleibt der Schmelzpunkt unverändert.

#### 5-[3-Methoxy-4-acetoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin.

3 g Kreatinin, 6 g Vanillin, 1.5 g geschmolzenes Natriumacetat und 20 ccm Essigsäure-anhydrid wurden  $\frac{1}{2}$  Stde. auf  $130^\circ$  erhitzt. Das Anhydrid wurde dann mit Wasser zersetzt und das ausgefallene gelbe Kondensationsprodukt filtriert und mit warmem Wasser gut ausgewaschen. Ausbeute 5 g (57%). Es ist ziemlich rein und schmilzt bei  $210^\circ$ . Nach dem Umkrystallisieren aus Essigsäure wird es in Form gelber rhombischer Platten vom Schmp.  $217^\circ$  erhalten. Löslich in Essigsäure, schwer löslich in Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser. Dieselbe Substanz kann durch Acetylieren von 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzal]-kreatinin erhalten werden.

2.805 mg Sbst.: 0.318 ccm N ( $19^\circ$ , 744 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$  (331). Ber. N 12.68. Gef. N 12.46.

## 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-kreatinin.

8.8 g unreines 5-Vanillal-kreatinin wurden in 70 ccm Wasser suspendiert und mit 70 g 3-proz. Natriumamalgam reduziert. Die Reduktion verlief glatt; die erhaltene farblose Lösung wurde mit 2-n. Salzsäure genau neutralisiert, wobei ein farbloser krystalliner Niederschlag ausfiel. Nach 24-stdg. Aufbewahren an einem kühlen Ort wurde filtriert und mit wenig Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wog nach dem Trocknen 6 g (69% Ausb.); es kann zur Hydrolyse verwandt werden. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Kohle bildet es farblose Prismen vom Schmp. 231—233°. Löslich in Essigsäure und Alkohol.

2.751 mg Sbst.: 0.417 ccm N (21°, 748 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N_3$  (249). Ber. N 16.86. Gef. N 16.89.

## 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-2-acetyl-kreatinin.

3 g 5-[3-Methoxy-4-acetoxy-benzal]-2-acetyl-kreatinin wurden auf dieselbe Weise unter Verwendung von Natriumamalgam reduziert und 1.9 g (Ausb. 72%) reduziertes Produkt erhalten. Aus Wasser farblose rhombische Prismen, Schmp. 174°, löslich in Alkohol und Essigsäure.

3.688 mg Sbst.: 0.471 ccm N (19°, 744 mm).

$C_{14}H_{17}O_4N_3$  (291). Ber. N 14.43. Gef. N 14.59.

Wenn diese Substanz 5 Min. gelinde mit 2-n. Salzsäure gekocht wird, verliert sie ihre 2-Acetylgruppe und wird in das schon beschriebene 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-kreatinin, Schmp. 233°, umgewandelt.

*N*-Methyl-[3-methoxy-4-oxy-phenyl]-alanin.

5 g 5-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-kreatinin wurden 12 Stdn. mit 50 g krystallinem Bariumhydroxyd in 75 ccm Wasser zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Lösung mit 500 ccm Wasser verdünnt, das Barium mit Schwefelsäure ausgefällt, das Bariumsulfat durch Zentrifugieren entfernt, mit Wasser ausgewaschen und alle Lösungen vereinigt und im Vak. zu kleinem Volumen eingengt. Hierauf wurde Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion zugesetzt, worauf die Aminosäure auszufallen begann. Nach 24-stdg. Aufbewahren bei 0° wurden die Krystalle filtriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 3 g. Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere 0.45 g erhalten werden (Gesamtausb. 75%). Die Verbindung schmilzt bei 260—262° unter Dunkelfärbung von 220° ab (langsam Erhitzen). Nach 4-maligem Umlösen aus Wasser erhält man farblose rhombische Prismen, löslich in warmem Wasser, sehr schwer löslich in kaltem. Löslich in starken Lösungen von Alkalien und Säuren. Unlöslich in Alkohol. Die reine Aminosäure schmilzt bei 276—278°. Bei langsamem Erhitzen liegt der Schmp. bei 265—267° unter Dunkelfärbung von 235° an.

Die Millonsche Reaktion ist positiv, aber nicht so stark wie beim Tyrosin. Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

3.167 mg Sbst.: 0.173 ccm N (26°, 752 mm).

$C_{11}H_{16}O_4N$  (225). Ber. N 6.22. Gef. N 6.01.

*N*-Methyl-[3.4-dioxy-phenyl]-alanin (*N*-Methyl-dopa).

4 g *N*-Methyl-[3-methoxy-4-oxy-phenyl]-alanin wurden 3 Stdn. im Kohlendioxid-Strom mit 8 g rotem Phosphor und 40 ccm eines Gemisches (1:1) von Essigsäure-anhydrid und Jodwasserstoff (*d* 1.7) gekocht. Nach beendetem Sieden wurde vom Phosphor abfiltriert und mit 50-proz. Essigsäure ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden zu 320 ccm einer 20-proz. Bleiacetat-Lösung hinzugefügt, wobei Bleijodid ausfiel. Dieses wurde zentrifugiert, gut mit Wasser ausgewaschen und die zurückgebliebenen klaren Lösungen mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, wobei das Bleisalz des *N*-Methyl-dopa ausfiel. Dieses wurde durch Zentrifugieren gesammelt, ausgewaschen, in 350 ccm Wasser suspendiert und mit einem Überschuß von Schwefelwasserstoff behandelt. Das Bleisulfid wurde abgetrennt, der Überschuß von Schwefelwasserstoff entfernt und die Lösung mit sehr verdünntem Ammoniak behandelt, bis sie Kongorot nicht mehr blau färbte. Beim Aufbewahren fielen Krystalle von *N*-Methyl-dopa aus. Besser war es, die Lösung im Vak. bis zur beginnenden Krystallisation einzuengen. Dann wurde sie 24 Stdn. bei 0° sich selbst überlassen, die ausgeschiedenen Krystalle filtriert und mit etwas schwefelsäure-haltigem Wasser ausgewaschen. Ausb. 1.7 g (48%). Diese Krystalle schmelzen bei langsamem Erhitzen bei 282° (Dunkelfärbung von 230° an). Bei schnellem Erhitzen bei 292—294° (Dunkelfärbung von 255—260°). Sie können aus Wasser mit etwas Kohle umkrystallisiert werden und sind dann rein; manchmal rhombische Prismen, andere bipyramidal, Schmp. 286—287° (Dunkelfärbung von 240—245°) bei langsamem Erhitzen. Bei schnellem Erhitzen schmelzen sie bei 298—300°. Sie sind farblos, nehmen aber beim Aufbewahren einen rötlichen Ton an.

In reinem Zustand ist die Säure schwer löslich in Wasser, etwa 2 g in 100 ccm siedendem Wasser. Löslich in starken Alkali- und Säurelösungen. Unlöslich in Alkohol. Mit Eisenchlorid gibt sie eine grüne Färbung, die bei Zusatz von Ammoniak in Rotviolett umschlägt. Mit Millons Reagens ist die Rotfärbung nicht so intensiv wie beim Tyrosin. Die Ninhydrin-Reaktion ist positiv.

3.491 mg Sbst.: 0.205 ccm N (22°, 748 mm).

$C_{10}H_{13}O_4N$  (211). Ber. N 6.64. Gef. N 6.48.