

Punkt 3: Untere Kontrollwerte:

4 Auftr. je 0,004 cm³ mit 60 γ Na⁺ = 240 γ Na⁺
 2 Auftr. je 0,004 cm³ mit 76,2 γ K⁺ = 152,4 γ K⁺
 1 Auftr. je 0,004 cm³ mit 3,0 γ Mg⁺⁺ = 3,0 γ Mg⁺⁺
 1 Auftr. je 0,004 cm³ mit 4,0 γ Ca⁺⁺ = 4,0 γ Ca⁺⁺

Tabelle 2.

γ	mg/l	mVal	Mittelwert in mVal	Abweichung vom Mittel- wert in %
Na ⁺ 276,1	5 522	240,1	238,3	± 0,76
272,0	5 440	236,6		
K ⁺ 160,0	3 200	81,8	81,05	± 0,9
157,0	3 140	80,3		
Mg ⁺⁺ 3,4	68	5,6	5,45	± 2,75
3,2	64	5,3		
Ca ⁺⁺ 5,9	118,0	5,9	5,8	± 1,7
5,7	113,8	5,7		
Summe:			330,60	

Herrn Dr. H. Süllmann verdanken wir viele Hinweise und Diskussionen.

SUMMARY.

A paperchromatographic method for the separation and determination of Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺ in serum and urine is described.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

306. Strukturchemische Untersuchungen an Derivaten des Phenylalanins

von K. U. Steiner¹⁾ und E. Sorkin.

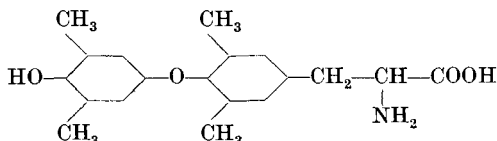
(13. X. 52.)

Die Frage nach der Funktion der Halogenatome im Thyroxin und im 3,5-Dijodid-tyrosin hat bereits zu zahlreichen experimentellen Untersuchungen Anlass gegeben^{2a)}. So lassen sich z. B. im Thyroxin die Jodatome teilweise oder ganz durch Brom- oder Chloratome ersetzen, wobei im Kaulquappen- und Axolotl-Test die charakteristischen Wirkungen des Thyroxins – wenn auch in vermindertem Ausmass – erhalten bleiben^{2b)}. Den Jodatomen könnte daher möglicherweise auch raumerfüllende Funktion zukommen.

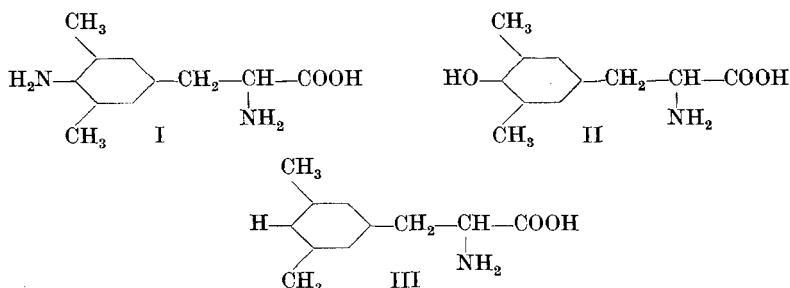
¹⁾ Auszug aus der Diss. K. U. Steiner, Basel 1951.

²⁾ Zusammenfassungen: a) C. Harington, Fortschr. der Chemie organ. Naturstoffe 2, 103 (1939); b) C. Niemann, *ibid.* 7, 168 (1949).

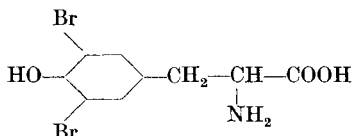
Auf Grund der bekannten Ähnlichkeit zwischen den isosteren Methyl- und Halogengruppen¹⁾ schien uns als Beitrag zur Lösung dieser Frage die Synthese eines Methyl-isosteren des Thyroxins interessant. Die Synthese dieser Verbindung



gelang bisher noch nicht²⁾, doch konnten wir in Vorversuchen die partiell ähnlichen Verbindungen I–III herstellen.



Nach *Harington & Barger* u. a.³⁾ ist 3,5-Dijodtyrosin als biologische Vorstufe des Thyroxins aufzufassen. Es war daher an eine antagonistische Wirkung der Verbindungen I, II und III zu denken, ähnlich der von *Abelin & Kipfer*⁴⁾ sowie *Pattoni*⁵⁾ an der Ratte gefundenen Wirkung⁶⁾ von 3,5-Dibrom-tyrosin.



Die Synthese der Verbindung I, des 3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanin, erfolgte ausgehend von Mesitylen (IV) über die folgenden Stufen.

Mesitylen (IV) wurde mit rauchender Salpetersäure⁷⁾ und Acetanhydrid in Nitromesitylen (V) übergeführt, welches mit Chromylchlorid zum 3,5-Dimethyl-4-nitrobenzaldehyd (VI) aufoxydiert

¹⁾ *H. Erlenmeyer*, *Bl. Soc. Chim. Biol.* **30**, 792 (1948).

²⁾ Die Verknüpfung zur Ätherbrücke gelang bisher nicht nach den bekannten Methoden. Vgl. *C. Harington*, loc. cit.; *C. Niemann*, loc. cit.

³⁾ *C. R. Harington & G. Barger*, *Bioch. J.* **21**, 169 (1927); s. a. *C. Niemann & C. R. Harington*, loc. cit.

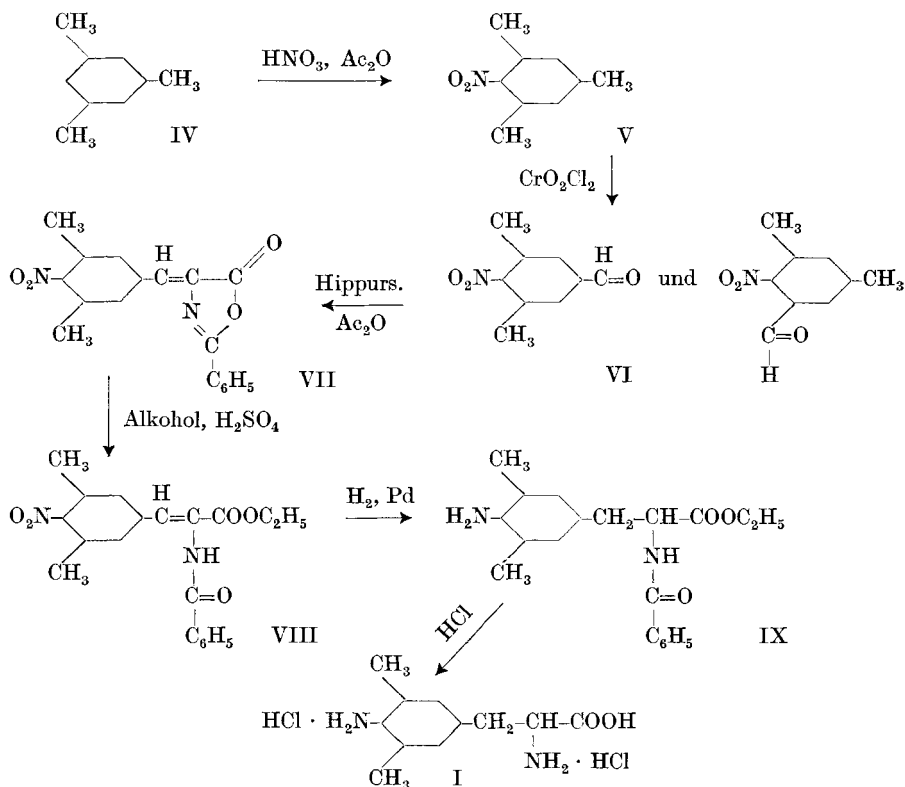
⁴⁾ *I. Abelin & H. Kipfer*, *Arch. internat. Pharmacodyn.* **82**, 99 (1950).

⁵⁾ *M. Pattoni*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **24**, 765 (1948).

⁶⁾ *S. B. Barker* u. Mitarb., *J. pharmacol. exp. Therap.* **99**, 202 (1950).

⁷⁾ Vgl. *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, 449 (1943).

wurde; dessen Struktur wurde nach der von *H. Schmitz*¹⁾ beschriebenen Methode bewiesen.



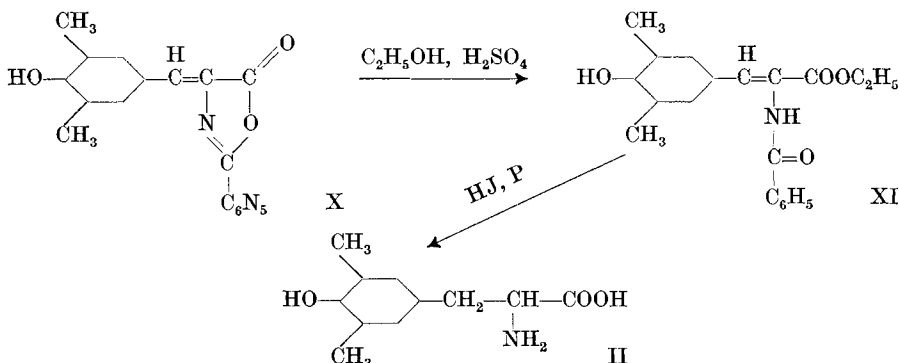
Die Kondensation des Aldehyds VI mit Hippursäure nach *Erlenmeyer* lieferte das Azlacton VII. Durch Umsetzung mit abs. Alkohol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure wurde aus dem Azlacton der 3,5-Dimethyl-4-nitro- α -benzoylamino-zimtsäureester (VIII) gewonnen. Letzterer liess sich durch katalytische Hydrierung mit 5-proz. Pd-Tierkohle in alkoholischer Lösung in den hydrierten Aminoester IX überführen, der bei der Verseifung mit konz. Salzsäure das DL-3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanin (I) als Dihydrochlorid ergab.

DL-3,5-Dimethyl-tyrosin (II) wurde bereits früher von *Schmalzfuss & Peschke*²⁾ synthetisiert, jedoch konnten wir keine Angaben über die biologische Aktivität finden. Die Verbindung wurde nach den Angaben dieser Autoren hergestellt, in Abänderung der Vorschrift wurde jedoch das Azlacton X mit abs. Alkohol in Gegenwart von

¹⁾ *H. Schmitz*, A. **191**, 162 (1878). Über Einzelheiten s. Diss. *K. U. Steiner*, Basel 1951.

²⁾ *H. Schmalzfuss & W. Peschke*, B. **62**, 2591 (1929).

konz. Schwefelsäure zum 3,5-Dimethyl-4-oxy- α -benzoylaminozimtsäure-äthylester (XI) umgesetzt.



Dieser Ester gab beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure das gesuchte DL-3,5-Dimethyl-tyrosin (II) mit dem von *Schmalzfuss & Peschke*¹⁾ beschriebenen Eigenschaften.

Zur Synthese des DL-3,5-Dimethyl-phenylalanin (III) gingen wir wiederum vom Mesitylen aus. Wie sich zeigte, verlaufen die Reaktionen, insbesondere die Oxydation einer CH_3 -Gruppe zum Aldehyd, bedeutend besser mit jodierten Präparaten. Das Jodatom lässt sich in der letzten Stufe der Reaktionsfolge mittels Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor wieder abspalten.

Mesitylen (IV) wurde mit Jodsäure und elementarem Jod in essigsaurer Lösung in Jodmesitylen übergeführt²⁾. Die Oxydation mit Braunstein in schwefelsaurer Lösung lieferte in guter Ausbeute den gewünschten 3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd (XIII), der durch Überführen in das Semicarbazon und das Acetal charakterisiert wurde. Er wurde nun mit Hippursäure und Acetanhydrid zum Azlacton XIV kondensiert.

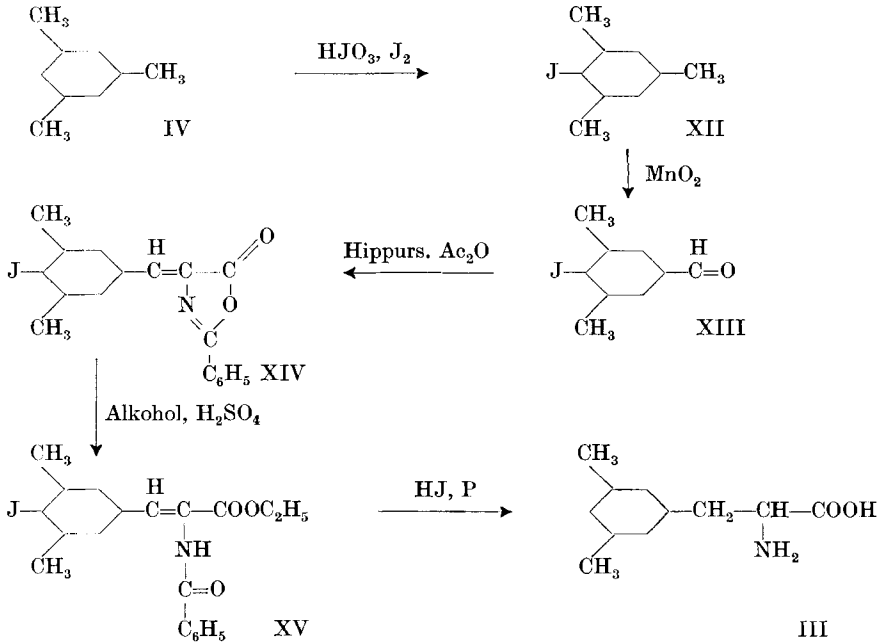
Das Azlacton ergab, umgesetzt mit abs. Alkohol und konz. Schwefelsäure, den entsprechenden Zimtsäureester XV. Aus diesem Ester erhält man mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor in einer Stufe unter Verseifung des Esters, Entacylierung, Reduktion der Doppelbindung und Jodabspaltung das DL-3,5-Dimethylphenylalanin (III). Diese Verbindung kann auch direkt aus Mesitylen durch Oxydation zum Aldehyd und Azlactonsynthese bereitet werden. Die Ausbeuten sind dann jedoch schlechter.

Die biologische Auswertung der Verbindungen I, II und III wurde in verdankenswerter Weise von Herrn Dr. *H. Aebi* am Medizinisch-chemischen Institut der Universität Bern (Leitung Prof. Dr. *I. Abelin*) durchgeführt.

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Vgl. *A. Klages & C. Liecke, J. pr.* **61**, 311 (1900).

Die Verbindungen I, II und III zeigten im Kaulquappentest sowohl in 30-fachem wie sechsfachem Überschuss gegenüber Thyroxin keine antagonistische Beeinflussung der durch Thyroxin bewirkten Froschmetamorphose.



An weiblichen Ratten, die subkutan während 10 Tagen mit den Verbindungen I, II und III behandelt wurden, konnten mit 1,0 mg pro Tier keine Thyroxin-ähnlichen Wirkungen, das sind u. a. hyperthyreotische Erscheinungen, wie Verminderung des Herz kreatins, festgestellt werden.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes grosses Interesse.

Experimenteller Teil¹⁾.

Zur Darstellung von 3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanin (I).

3,5-Dimethyl-4-nitro-benzaldehyd (VI). 16 g Nitromesitylen²⁾ (V) wurden in 48 g Schwefelkohlenstoff gelöst. Unter Rühren liess man 30 g Chromylchlorid, gelöst in 114 g Schwefelkohlenstoff, innerhalb 20 Min. zutropfen. Durch Einstellen des Gefässes in kaltes Wasser wurde eine zu heftige Reaktion vermieden. Nach 3—4 Std. wurde der Kolben aus dem Wasser genommen. Nach 5 Tagen war die Abscheidung der entstandenen Additionsverbindung praktisch vollständig. Das hygroskopische Produkt wurde rasch filtriert, 2—3mal mit Schwefelkohlenstoff gewaschen und in einem grösseren Rundkolben vorsichtig am Vakuum auf dem Wasserbad unter dauerndem Schütteln während ca. 30 Min. getrocknet.

¹⁾ Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

²⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, 449 (1943).

Zur Isolierung des freien Aldehyds wurde die Additionsverbindung in kleinen Portionen unter Schütteln in 1 Liter Wasser eingetragen. Die Zersetzung trat momentan ein. Der Aldehyd wurde mit Äther extrahiert und die getrockneten Ätherauszüge nach dem Einengen auf ca. 20–30 cm³ einige Std. mit 60 cm³ konz. Natriumhydrogensulfidlösung geschüttelt. Die sich abscheidenden feinen Kristalle (8,8 g) wurden scharf abgesaugt und mit Äther gewaschen.

6 g der Hydrogensulfidverbindung wurden mit 60 cm³ 10-proz. Schwefelsäure 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das sich abscheidende Öl wurde mit Äther aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers verblieb ein Öl, das bei 0° erstarrte. Man erhielt 3,4 g eines zwischen 36–80° schmelzenden Produktes, das aus einem Gemisch von 3,5-Dimethyl-2-nitro- und 3,5-Dimethyl-4-nitro-benzaldehyd bestand.

Zur Trennung¹⁾ der beiden Isomeren wurde das Gemisch in Ligroin unter Zusatz von etwas Dioxan in der Hitze gelöst. Die sich in der Kälte abscheidenden Kristalle bestehen vorwiegend aus dem höher schmelzenden 3,5-Dimethyl-2-nitro-benzaldehyd²⁾. Durch 3–4maliges Wiederholen der Operation konnte dieser rein erhalten werden: flache, farblose Prismen vom Smp. 100–102°. Ausbeute 0,8 g (5% d.Th.).

3,970 mg Subst. gaben 8,81 mg CO₂ und 1,74 mg H₂O
 4,470 mg Subst. gaben 0,293 cm³ N₂ (21°, 739 mm)
 C₉H₉O₃N Ber. C 60,33 H 5,06 N 7,82%
 Gef. „ 60,56 „ 4,90 „ 7,40%

Die Mutterlauge wurde stark eingengt und das ölige Aldehydgemisch durch Ausfrieren bei –10° zur Kristallisation gebracht. Die gut getrockneten Kristalle wurden bei 36–40° Badtemperatur/0,1 mm sublimiert. Nach dreimaliger Sublimation wurde der Aldehyd VI rein erhalten. Grobe, farblose Kristalle, die bei 42–44° schmolzen. Ausbeute 1,9 g (11% d.Th.).

3,838 mg Subst. gaben 8,49 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O
 C₉H₉O₃N Ber. C 60,33 H 5,06% Gef. C 60,37 H 4,90%

Semicarbazon: Aus Alkohol Nadeln vom Smp. 210–211°.

4,095 mg Subst. gaben 7,54 mg CO₂ und 1,80 mg H₂O
 4,200 mg Subst. gaben 0,879 cm³ N₂ (21°, 743 mm)
 C₁₀H₁₂O₃N₄ Ber. C 50,84 H 5,12 N 23,72%
 Gef. „ 50,55 „ 4,92 „ 23,77%

Azlacton VII aus 3,5-Dimethyl-4-nitro-benzaldehyd. 1 g 3,5-Dimethyl-4-nitro-benzaldehyd (VI) wurde mit 1,5 g geschmolzenem Natriumacetat und 1 g Hippursäure fein verrieben und dann mit 4 cm³ Acetanhydrid und 4 cm³ Eisessig übergossen. Das Gemisch wurde 20 Min. im Wasserbad bei 60–65° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde der Kristallbrei scharf abgesaugt, mit kaltem und heissem Wasser sowie etwas Äther gewaschen. Man erhielt 1,2 g (70% d.Th.) eines ziemlich reinen Produktes. Das aus Benzol in Form gelber Nadeln kristallisierende Azlacton schmolz bei 209–211°.

4,898 mg Subst. gaben 12,08 mg CO₂ und 1,96 mg H₂O
 6,300 mg Subst. gaben 0,510 cm³ N₂ (27°, 740 mm)
 C₁₈H₁₄O₄N₂ Ber. C 67,07 H 4,38 N 8,69%
 Gef. „ 67,30 „ 4,48 „ 8,97%

3,5-Dimethyl-4-nitro- α -benzoylamino-zimtsäureäthylester (VIII). 1000 mg Azlacton VII wurden mit 7 cm³ abs. Alkohol und 0,5 cm³ konz. Schwefelsäure 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 50 cm³ Eis-

¹⁾ Es erwies sich in der Folge als vorteilhaft, die Trennung der Isomeren erst nach der Hippursäurekondensation vorzunehmen, da das aus 3,5-Dimethyl-4-nitro-benzaldehyd entstandene Azlacton in Benzol schwer löslich ist, während die isomere o-Verbindung praktisch vollständig in der Mutterlauge verbleibt.

²⁾ Über den Konstitutionsbeweis siehe Diss. K. U. Steiner, Basel 1951.

wasser gegossen und einige Std. stehengelassen. Ausbeute 910 mg (80% d. Th.). Aus Benzol gelbliche Kristalle vom Smp. 136—138°.

4,511 mg Subst. gaben 10,76 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O

C₂₀H₂₀O₃N₂ Ber. C 65,21 H 5,47% Gef. C 65,10 H 5,28%

β - (3,5-Dimethyl-4-amino-phenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (IX). 2 g Nitroester VIII wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst, mit 0,7 g 5-proz. Pd-Tierkohle versetzt und bei 40° hydriert. Nach 6 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung beendet. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der auskristallisierende Ester wurde durch Umlösen aus Alkohol oder Benzol gereinigt. Farblose Kristalle vom Smp. 122—124°. Ausbeute 1,50 g (80% d. Th.).

4,068 mg Subst. gaben 10,51 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O

5,100 mg Subst. gaben 0,383 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₂₀H₂₄O₃N₂ Ber. C 70,56 H 7,11 N 8,23%
Gef. „ 70,50 „ 7,07 „ 8,49%

DL-3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanin (I). 700 mg β -(3,5-Dimethyl-4-aminophenyl)- α -benzoylamino-propionsäure-äthylester (IX) wurden mit 10 cm³ konz. Salzsäure 3½ Std. zum Sieden erhitzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Die zurückbleibenden Kristalle wurden in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Diese Operation wurde noch einmal wiederholt. Die Kristalle wurden hierauf in wenig Wasser gelöst und die Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der wässrige Teil wurde wieder zur Trockene eingedampft. Die zurückbleibenden Kristalle wurden in Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser gelöst, die Lösung eingengt und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach längerem Reiben mit einem Glasstab kristallisierte das Dihydrochlorid des 3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanins (I) aus. Durch Stehenlassen bei -10° erfolgt vermehrte Abscheidung. Schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 218—223°.

3,799 mg Subst. gaben 6,569 mg CO₂ und 2,229 mg H₂O

4,200 mg Subst. gaben 0,365 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₁₁H₁₈O₂N₂Cl₂ Ber. C 46,98 H 6,45 N 9,97%
Gef. „ 47,19 „ 6,57 „ 9,79%

Die Aminosäure zeigt die Ninhydrinreaktion. Die freie Base ist schwierig und nur unter grossen Verlusten zu reinigen und bräunt sich rasch an der Luft. Sie ist in Wasser sehr leicht löslich und kann aus Alkohol umkristallisiert werden.

Zur Darstellung von 3,5-Dimethyl-tyrosin (II).

3,5-Dimethyl-4-oxy- α -benzoylamino-zimtsäure-äthylester (XI). 0,5 g Azlacton X¹⁾ wurden mit 32 cm³ abs. Alkohol und 2 cm³ konz. Schwefelsäure übergossen und 90 Min. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 300 cm³ Eiswasser gegossen. Die Emulsion wurde über Nacht stehengelassen, worauf sich der Ester flockig abschied. Aus Chloroform-Petroläther Rhomboeder vom Smp. 149—150°. In anderen Versuchen wurde auch der Smp. 128° gefunden. Dieses Produkt erstarrte bei höheren Temperaturen wieder, um dann erneut bei 148° zu schmelzen. Ausbeute 430 mg (75% d. Th.).

4,318 mg Subst. gaben 11,15 mg CO₂ und 2,36 mg H₂O

6,34 mg Subst. gaben 0,232 cm³ N₂ (26°, 741 mm)

C₂₀H₂₁O₄N Ber. C 70,78 H 6,24 N 4,13%
Gef. „ 70,47 „ 6,12 „ 4,07%

DL-3,5-Dimethyl-tyrosin (II)¹⁾. 1,5 g 3,5-Dimethyl-4-oxy- α -benzoylamino-zimtsäureester (XI) wurden mit 5 cm³ Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) und 1 g rotem Phosphor versetzt und 90 Min. im Ölbad bei 135—145° Badtemperatur erhitzt. Das Reaktions-

¹⁾ H. Schmalzfuss & W. Peschke, loc. cit.

gemischt wurde noch heiss durch eine Glasfritte filtriert und zweimal mit heissem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bei maximal 50° Badtemperatur zur Trockene eingedampft und das Verdampfen des Wassers nach jeweiliger Zugabe von einigen cm³ Wasser und einigen Tropfen Salzsäure zweimal wiederholt. Die zurückbleibenden gelblichen Kristalle wurden in wenig heissem Wasser gelöst und nach dem Abkühlen dreimal ausgeäthert. Die wässrige Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und wieder zur Trockene eingedampft. Die verbleibenden Kristalle wurden einige Male aus wenig Wasser umkristallisiert; Smp. 250—253° (unter Zers.). Bei 200—220° wurde eine Modifikationsänderung beobachtet. Die ursprünglich kurzen Prismen gingen ohne zu schmelzen in lange, feine Nadeln über. Ausbeute 480 mg (52% d.Th.).

3,443 mg Subst. gaben 7,94 mg CO₂ und 2,24 mg H₂O

4,380 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N₂ (20°, 740 mm)

C₁₁H₁₅O₃N Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69%

Gef. „ 62,92 „ 7,28 „ 6,55%

Zur Darstellung von 3,5-Dimethyl-phenylalanin (III).

3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd (XIII). In einem Dreihalsrundkolben mit Rührer und Thermometer wurden zu einem Gemisch von 160 cm³ Wasser und 149 cm³ konz. Schwefelsäure 25 g Jodmesitylen¹⁾ gegeben, kräftig gerührt und auf einem Wasserbad auf 60—65° erhitzt. Dann wurden 0,5 g Kupfersulfat hinzugefügt, innerhalb 6 Std. 18 g fein gepulverter Braunstein eingetragen und insgesamt 24 Std. bei 60—65° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde ausgeäthert, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Eindampfdruckstand wurde mit 150—200 cm³ einer gesättigten Natriumbisulfatlösung über Nacht geschüttelt. Der entstandene Kristallbrei wurde filtriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute 19,2 g (52% d.Th.)²⁾.

22,1 g der Aldehydbisulfatverbindung wurden mit einem Gemisch von 150 cm³ Alkohol, 50 cm³ Wasser und 10 cm³ konz. Schwefelsäure 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung ist dann fast klar. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung bei niedriger Temperatur im Vakuum eingedampft. Die dabei erhaltenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausbeute 13 g (80% d.Th.), Smp. 62—65°. Die Verbindung liess sich aus Methanol umkristallisieren. Zur Analyse wurde bei 65°/0,1 mm sublimiert. Der 3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd schmilzt bei 65—66°.

4,339 mg Subst. gaben 6,61 mg CO₂ und 1,54 mg H₂O

C₉H₉OJ Ber. C 41,56 H 3,49% Gef. C 41,58 H 3,97%

Semicarbazon: Nadeln aus verdünntem Alkohol vom Smp. 228° im zugeschmolzenen Röhrchen (unter teilweiser Sublimation).

2,858 mg Subst. gaben 3,96 mg CO₂ und 1,02 mg H₂O

C₁₀H₁₂ON₃J Ber. C 37,87 H 3,81% Gef. C 37,82 H 3,92%

3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd-diäthylacetal. 4 g 3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd (XIII) wurden mit 2,52 g Orthoameisensäure-äthylester, 40 mg Ammoniumchlorid und 4 cm³ abs. Alkohol 10 Min. auf dem Wasserbad gekocht. Hierauf wurde der Alkohol und der entstandene Ameisensäureester im Vakuum auf dem Wasserbad abgedampft, das zurückbleibende Öl mit Äther versetzt, mit Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 123—124°/0,6 mm. Ausbeute 4,3 g (90% d.Th.).

4,814 mg Subst. gaben 8,30 mg CO₂ und 2,48 mg H₂O

5,389 mg Subst. verbrauchten 4,80 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₃H₁₈O₂J Ber. C 46,86 H 5,45 J 38,09%

Gef. „ 47,05 „ 5,76 „ 37,67%

¹⁾ A. Klages & C. Liecke, loc. cit.

²⁾ Aus dem Filtrat können durch Ausäthern 7—8 g unverbrauchtes Jodmesitylen zurückgewonnen werden.

Azlacton XIV aus 3,5-Dimethyl-4-jod-benzaldehyd. 1 g Aldehyd XIII wurde mit 1 g geschmolzenem Natriumacetat und 0,69 g Hippursäure fein verrieben, mit 3,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde scharf abgesaugt, der Filtrerrückstand zweimal mit kaltem und zweimal mit heissem Wasser digeriert und schliesslich noch mit Äther gewaschen. Ausbeuten 1,1—1,15 g eines bei 183—185° schmelzenden Produktes (70—75% d.Th.). Aus Chloroform-Alkohol oder Chloroform-Äther gelbe Nadeln vom Smp. 187—189°.

4,670 mg Subst. gaben 9,22 mg CO₂ und 1,48 mg H₂O

5,820 mg Subst. gaben 0,181 cm³ N₂ (21°, 721 mm)

C₁₈H₁₄O₂NJ Ber. C 53,61 H 3,50 N 3,47%
Gef. „ 53,88 „ 3,55 „ 3,43%

3,5-Dimethyl-4-jod- α -benzoylaminozimtsäure-äthylester (XV). 1,9 g rohes Azlacton XIV vom Smp. 183—185° wurden mit 127 cm³ abs. Alkohol und 7 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und 90 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Die gelbliche Lösung wurde nach dem Erkalten in 500 cm³ Eiswasser gegossen und einige Std. stehengelassen. Ausbeute 75—80% d.Th. Aus Alkohol oder Alkohol-Isopropyläther farblose Nadeln vom Smp. 170—171°.

4,460 mg Subst. gaben 8,70 mg CO₂ und 1,72 mg H₂O

4,096 mg Subst. verbrauchten 0,274 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₂₀H₂₀O₃NJ Ber. C 53,46 H 4,49 J 28,25%
Gef. „ 53,23 „ 4,32 „ 28,32%

DL-3,5-Dimethyl-phenylalanin (III). 2,5 g Jodester XV wurden mit 1,2 g rotem Phosphor und 7 cm³ Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) bei einer Badtemperatur von 140—150° erhitzt. Nach 2½—3 Std. wurde das Gemisch mit etwas Wasser versetzt und noch heiss durch eine Glasfritte filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft, mit etwas Wasser versetzt und wiederum eingedampft. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Operation wurden die Kristalle mit wenig Wasser unter Zusatz von 2—3 Tropfen konz. Salzsäure in Lösung gebracht und nach dem Erkalten 2—3mal mit Äther extrahiert. Der wässrige Teil wurde zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit konz. Natriumacetatlösung versetzt, bis Kongopapier gerade nicht mehr gebläut wurde. Die Aminosäure fällt in langen, verfilzten Nadeln aus. Ausbeute 540—560 mg (50—52% d.Th.). Die Verbindung schmolz nach dem Umkristallisieren bei 202—206°. Aus anderen Ansätzen wurden Kristalle vom Smp. 220—225° erhalten. Mischproben verschiedener Präparate ergaben keine Smp.-Depression.

4,210 mg Subst. gaben 10,52 mg CO₂ und 3,06 mg H₂O

5,550 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (20°, 737 mm)

C₁₁H₁₅O₂N Ber. C 68,37 H 7,82 N 7,25%
Gef. „ 68,19 „ 8,13 „ 7,29%

Die Verbindung zeigt die Ninhydrinreaktion. Sie ist in heissem Wasser leicht löslich, in kaltem Wasser und Alkohol schwer und in Aceton sehr schwer löslich.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der chemischen Anstalt (E. Thommen).

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen von drei sich vom Phenylalanin ableitenden Aminosäuren DL-3,5-Dimethyl-4-amino-phenylalanin, DL-3,5-Dimethyltyrosin und DL-3,5-Dimethyl-phenylalanin beschrieben. Die Verbindungen zeigten in den untersuchten Konzentrationen weder Thyroxin-ähnliche noch antagonistische Wirkungen.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.