

au bain-marie, concentre de moitié et traite par 100 ml d'eau. On reprend le précipité orangé (372 mg) par 100 ml de benzène bouillant, traite au noir animal, concentre le filtrat de moitié et ajoute 5 ml d'alcool. Au refroidissement, 123 mg de produit de départ IX cristallisent, F. 300–303°. La liqueur-mère, concentrée à 10 ml et traitée par 30 ml d'alcool, fournit 173 mg de petites aiguilles ocre, F. 243–245°. Compte tenu de IX récupéré, le rdt se monte à 59,2%. Pour l'analyse, on recristallise dans le mélange benzène/alcool 1:3, *v/v*) et sèche à 100°/0,05 Torr; F. 244–246°.

$C_{20}H_{12}O$ (268,31) Calc. C 89,53 H 4,51% Tr. C 89,62 H 4,64%

Ce travail a bénéficié de l'aide du FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, auquel nous exprimons notre gratitude.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] XIIIe communication: L. CHARDONNENS & H. CHARDONNENS, *Helv. 51*, 1998 (1968).
- [2] L. CHARDONNENS & L. SALAMIN, *Helv. 51*, 1095 (1968).
- [3] H. O. VON WIRTH, O. KÖNIGSTEIN & W. KERN, *Liebigs Ann. Chem. 634*, 84 (1960).
- [4] M. D. BARNETT, G. H. DAUB, F. N. HAYES & D. G. OTT, *J. Amer. chem. Soc. 81*, 4585 (1959).
- [5] W. DEUSCHEL, *Helv. 34*, 2403 (1951).
- [6] A. W. JOHNSON, *J. org. Chemistry 24*, 833 (1959).
- [7] A. MANDELBAUM & M. CAIS, *J. org. Chemistry 26*, 2633 (1961).

121. Synthese von 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-DL-alanin

von A. Langemann und M. Scheer

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

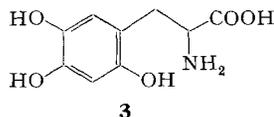
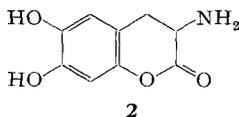
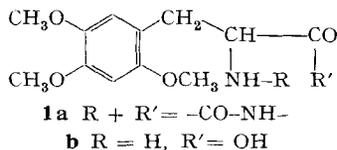
(28. IV. 69)

Summary. Condensation of 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde with hydantoin followed by catalytic hydrogenation gave 5-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-hydantoin, which was converted to 3-amino-3,4-dihydro-6,7-dihydroxycoumarin by treatment with hydrobromic acid. Hydrolysis of the lactone led to 3-(2,4,5-trihydroxyphenyl)-DL-alanine.

Mehrfache Gaben von 2-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-äthylamin, in der biologischen Literatur als «6-Hydroxydopamin» bezeichnet, führen bei verschiedenen Tierarten zu einer selektiven, im Laufe der Zeit reversiblen Zerstörung der sympathischen Nervenendigungen [1]. Die Substanz stellt für die experimentelle Pharmakologie und Biochemie ein wertvolles Hilfsmittel dar, um gewisse Organe einfach und selektiv sympathisch zu denervieren. Es wird auch vermutet, dass das Amin als metabolische Aberration des normalen Stoffwechsels der Katecholamine auftritt [2]. Es war deshalb von Interesse, die dem Amin entsprechende Aminosäure **3**, das 3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-DL-alanin, in die Untersuchungen miteinzubeziehen. Obwohl diese Aminosäure bereits von SWAN [3] hergestellt wurde, sind doch bisher keine experimentellen Angaben erschienen. Wir möchten hier eine einfache Synthese dieser biologisch interessanten Substanz beschreiben.

Ausgehend von 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd [4] erhielt man durch Kondensation mit Hydantoin ein Produkt, das sich quantitativ zum substituierten Hydantoin **1a** katalytisch hydrieren liess. Die weitere Verseifung zur Aminosäure **1b** gelang in

bekannter Weise mit Barytlaug. Bei der Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure bildete sich interessanterweise in stark saurem Milieu das Dihydrocumarin **2**.



Über die pharmakologischen und biochemischen Untersuchungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Wir danken Dr. L.H. CHOPARD-DIT-JEAN für die Bestimmung der IR.-Spektren und Dr. A. DIRSCHERL für die Mikroanalysen.

Experimentelles. – Alle Smp. sind unkorrigiert.

5-(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydantoin. 360 g (1,84 Mol) 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd [4], 280 g (2,79 Mol) Hydantoin, 400 g (4,88 Mol) wasserfreies Natriumacetat, 15 ml Acetanhydrid und 520 ml Eisessig wurden unter Inertgas auf 120° erwärmt und dann noch 3 Std. bei 170° Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 130° liess man langsam 2,5 l Wasser zutropfen. Zur Vervollständigung der Fällung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das feste Material abgenutscht. Nach gründlichem Waschen mit Wasser und Trocknen lagen 435 g (86% d. Th.) orangefarbene Kristalle vom Smp. 265–270° vor. Umlösen aus Dimethylformamid/Eisessig ergab 410 g Produkt vom Smp. 274–275°; nach nochmaligem Umkristallisieren aus Eisessig Smp. 280–282° (Lit. [5]: Smp. 274–276°).

$C_{13}H_{14}N_2O_5$ (278,26) Ber. C 56,11 H 5,07 N 10,07% Gef. C 55,75 H 4,95 N 10,23%

5-(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydantoin (1a). 166 g (0,597 Mol) 5-(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydantoin wurden in 1 l reiner 1N Natronlauge kalt gelöst und in Gegenwart von 20 g 5-proz. Palladiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach ca. 3,5 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab und versetzte das Filtrat mit konz. Salzsäure bis zum Auftreten einer Trübung. Nun wurde die Lösung aufgeköcht und, noch heiss, mit Salzsäure kongosauer gestellt. Man liess über Nacht bei 0° auskristallisieren, filtrierte und erhielt nach dem Trocknen 163,5 g (98%) farblose Kristalle vom Smp. 232–234°. Das Produkt war für die weitere Verarbeitung genügend rein. Zur Analyse kann aus Eisessig oder Dimethylformamid/Äther umkristallisiert werden, Smp. 235° (Lit. [5]: Smp. 234°).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280,28) Ber. C 55,70 H 5,76 N 10,00% Gef. C 55,67 H 5,88 N 10,07%

3-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-DL-alanin (1b). 200 g (0,715 Mol) 5-(2,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydantoin (**1a**) und 450 g (1,43 Mol) Bariumhydroxid-octahydrat wurden mit 3 l Wasser 90 Std. unter Rückfluss gekocht, heiss filtriert, und der Rückstand mit heissem Wasser gut gewaschen. Das klare Filtrat wurde erneut auf 80–90° erhitzt, mit 50-proz. Schwefelsäure auf pH 6,5 gestellt, wiederum abgenutscht und gut nachgewaschen. Das Filtrat engte man im Vakuum auf ca. 250 ml ein, gab 1 l 95-proz. Alkohol zu und filtrierte nach mehrstündigem Stehen bei 0° ab. Nach dem Trocknen lagen 82 g Aminosäure **1b** vom Smp. 240–242° (Zers.) vor. Aus den beiden oben erwähnten Niederschlägen erhielt man durch Auskochen mit Wasser und Aufarbeitung, wie beschrieben, weitere 70 g **1b** vom selben Smp. Nach Umkristallisieren aus Wasser und viel Alkohol lagen 129 g (71%) farblose Kristalle vom Smp. 229–230° (Zers.) (Lit. [5]: Smp. 226°) vor.

$C_{12}H_{17}NO_3$ (255,27) Ber. C 56,46 H 6,71 N 5,49% Gef. C 56,27 H 6,67 N 5,41%

3-Amino-3,4-dihydro-6,7-dihydroxy-cumarin-hydrobromid (**2**). 15,0 g (0,059 Mol) 3-(2,4,5-Tri-methoxyphenyl)-DL-alanin (**1b**) wurden in 75 ml farbloser, 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure unter Inertgas 2,5 Std. g. kocht. Man liess auf 70–80° abkühlen und destillierte die überschüssige Bromwasserstoffsäure am Wasserstrahlvakuum ab. Der Rückstand erstarrte meist kristallin, gelegentlich aber bildete sich ein Schaum. In solchen Fällen gab man 10–20 ml Wasser zu und dampfte erneut langsam zur Trockene ein. Der Rückstand wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei man 16,2 g (100%) eines beigen Produktes mit Smp. 280–283° (Zers.) erhielt, das für die Darstellung von **3** genügend rein war. Aus Methanol-Äther in Gegenwart von SO₂ umkristallisiert, erhält man ein helles mikrokristallines Pulver vom Smp. 284°. IR. (in KBr): 1750 cm⁻¹ (C=O).

C₉H₉NO₄·HBr (276,10) Ber. C 39,15 H 3,65 Br 28,94% Gef. C 39,35 H 4,00 Br 28,74%

3-(2,4,5-Trihydroxyphenyl)-DL-alanin (**3**). In 250 ml sauerstofffreiem Wasser wurden unter Inertgas 27 g rohes 3-Amino-3,4-dihydro-6,7-dihydroxy-cumarin-hydrobromid (**2**) 5 Min. gekocht und danach von einer kleinen Menge schwarzen Rückstandes durch Dicalite filtriert. Das Filtrat wurde unter Luftausschluss im Vakuum auf ca. 100 ml eingengt und mit 25 ml sauerstofffreiem Acetonitril und 27 ml Propylenoxid versetzt. Nach wenigen Minuten begann die Kristallisation, das Gemisch verfärbte sich, und nach ca. 2 Std. war das pH auf 5–6 gestiegen. Nun begaste man mit SO₂ und tropfte sehr langsam unter Rühren 75 ml Acetonitril zu. Am folgenden Tag wurden die schwach gefärbten Kristalle abfiltriert, mit Acetonitril/Wasser 3:1, dann mit Acetonitril allein nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 14,7 g (71%) fast reines **3** vom Smp. 265° (Zers.). Nach Umkristallisieren aus viel SO₂-haltigem Wasser blieb der Smp. unverändert. IR. (in KBr): 1632 cm⁻¹ (C=O).

C₉H₁₁NO₅ (213,19) Ber. C 50,70 H 5,20 N 6,57% Gef. C 50,53 H 5,53 N 6,65%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. THOENEN & J. P. TRANZER, Arch. expt. Pathol. Pharmacol. **261**, 271 (1968).
- [2] J. W. DALY, J. BENIGNI, R. MINNIS, Y. KANAOKA & B. WITKOP, Biochemistry **4**, 2513 (1965).
- [3] G. A. SWAN, Ann. N. Y. Acad. Sci. **100**, 1005 (1963).
- [4] P. K. SHARMA, M. K. MENON & P. C. DANDIYA, J. pharmaceut. Sci. **53**, 1055 (1964).
- [5] M. P. J. M. JANSEN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **50**, 291 (1929).

122. Über neue Bufadienolide aus *Ch'an Su*

Über Krötengifte, 34. Mitteilung¹⁾

von Niklaus Höriger, Horst H. A. Linde und Kuno Meyer

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

(3. V. 69)

Summary. Two new bufadienolides, isolated from *Ch'an Su*, are proved to be 19-oxo-cinobufagin (III) and 19-oxo-cinobufotalin (V), respectively.

Bei der säulenchromatographischen Aufteilung der chloroformlöslichen Bestandteile von *Ch'an Su* lassen sich nach Eindampfen der einzelnen Fraktionen durch Kristallisation etwa ein Dutzend Bufadienolide gewinnen [3]. Die Mutterlaugen der einzelnen Kristallisate enthalten z. T. noch weitere Substanzen, die sich dünn-schichtchromatographisch nachweisen lassen. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über

¹⁾ 33. Mitt. [1], irrtümlicherweise als 32. Mitt. bezeichnet; 32. Mitt. = [2].