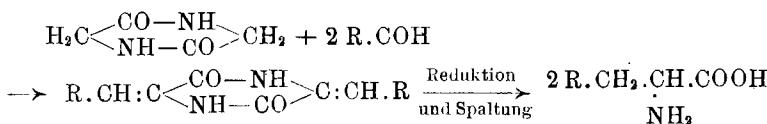


14 Takaoki Sasaki: Über die Kondensation von Glycin-anhydrid mit Aldehyden. Eine neue Synthese von *d,l*-Phenylalanin und *d,l*-Tyrosin.

(Eingegangen am 3. November 1920.)

Bei Gelegenheit fand ich, daß Glycin-anhydrid, mit einer gesättigten Soda-Lösung unter Zusatz von wäßriger Pikrinsäure-Lösung gekocht, eine schöne tief rote Farbenreaktion zeigt. Da diese Reaktion auch vielen anderen, bewegliche Wasserstoffatome enthaltenden Verbindungen¹⁾, die sich meist mit aromatischen Aldehyden kuppeln lassen, zukommt, versuchte ich, Glycin-anhydrid mit Aldehyden zu kondensieren. Die Kondensation verlief auch ganz glatt. Das krystallinische Reaktionsprodukt war leicht zu isolieren. Durch Reduktion und Spaltung konnte ich daraus die entsprechende α -Amino säure leicht und in guter Ausbeute gewinnen.

Die Methode ist einigermaßen verwandt mit der bekannten Erlenmeyerschen Synthese aus Hippursäure und Aldehyden, da Glycin-anhydrid (2.5-Diketo-piperazin) als ein Glykokoll-Derivat zu betrachten ist, in welchem die Aminogruppe — statt durch die Benzoylgruppe — durch die eigene Glycylgruppe substituiert erscheint. Die bei der Kondensation mit Aldehyden entstehenden 3.6-Dialkyliden-2.5-diketo-piperazine lassen sich durch Reduktion in die Anhydride entsprechender Amino-säuren und dann oder praktisch gleichzeitig durch die hydrolytische Spaltung in die Amino-säuren selbst umwandeln. Die Spaltung geht dabei bedeutend leichter als die Entfernung der Benzoylgruppe von statt:



Aus diesem Grunde läßt sich die Methode auch mit großem Vorteil zur Synthese von Amino-säuren mit einem gegen hydrolysierende Mittel empfindlichen Kern verwenden. So konnten wir auf diesem Wege z. B. Dioxyphenyl-alanin usw. mit Leichtigkeit und in guter Ausbeute gewinnen.

Da die Ausbeute bei der neuen Synthese meist vortrefflich ist, so glaube ich, daß die Methode einer weiteren Verallgemeinerung fähig sein wird. In dieser Mitteilung berichte ich zunächst über die

¹⁾ Eine diesbezügliche zusammenfassende Darstellung soll demnächst publiziert werden.

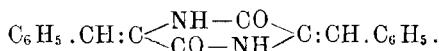
Synthesen des *d,l*-Phenyl-alanins und *d,l*-Tyrosins. Letztere kann man entweder mittels Anisaldehyds oder *p*-Oxy-benzaldehyds bewerkstelligen. Trotz Verwendung von Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat werden die beiden Iminogruppen zwischen Benzal- und Carbonylgruppe nicht acetyliert, was aber auf Grund theoretischer Überlegungen nicht befremdlich erscheinen kann. Dagegen werden selbstverständlich die Hydroxylgruppen bei der Verwendung von *p*-Oxy-benzaldehyd acetyliert. Beim Arbeiten mit nur einem Molekül Aldehyd konnte ich kein Monobenzalderivat gewinnen, sondern es bildete sich — aber in entsprechend geringerer Ausbeute — wiederum das Dibenzalderivat.

Glycin-anhydrid ist dank der direkten Darstellungsmethode aus Glykokollester-Chlorhydrat nach E. Fischer¹⁾ in letzter Zeit ein verhältnismäßig leicht zugängliches Material geworden. Das Glykokol-ester-Chlorhydrat stellte ich meist aus den hier in Japan billigen Seidenabfällen dar, z. T. auch nach der Methode von V. Auger²⁾, wobei ich jedoch, statt aus dem Gemisch von Glykokollester-Chlorhydrat und anorganischen Salzen mittelst des Kupfersalzes freies Glykokoll darzustellen, das Glykokollester-Chlorhydrat durch heißen Alkohol von der Hauptmenge der anorganischen Salze ohne Schwierigkeit trennen und hiernach durch einmaliges Umkristallisieren rein und in recht guter Ausbeute³⁾ gewinnen konnte.

Auch von biologischem Interesse dürfte es werden, daß sich auf dem neuen Wege andere Amino-säuren aus dem Glykokoll-anhydrid, also dem Anhydrid der Amino-säure der niedrigsten Stufe, synthetisch aufbauen lassen, wenn auch bis jetzt keine Tatsache in der Biologie vorliegt, die darauf hindeutete, daß sich im Zusammenhange mit den Lebenserscheinungen ähnliche Synthesen vollziehen.

Versuche.

Kondensation von Glycin-anhydrid mit Benzaldehyd zu 3.6-Dibenzal-2.5-diketo-piperazin,



11.4 g Glycin-anhydrid, aus Alkohol umkristallisiert und fein pulverisiert, wurden, mit 26.5 g Benzaldehyd, 33.0 g wasserfreiem Natriumacetat und 51 g Essigsäure-anhydrid versetzt, 8 Stdn. im Ölbad auf 120—130° erhitzt. Die nach dem Erkalten völlig erstarrte

¹⁾ B. 39, 2930 [1906].

²⁾ Bl. [8] 21, 5 [1899]; C. 1899, I 420.

³⁾ 112 g Glykokollester-Chlorhydrat aus 95 g Monochlor-essigsäure, mithin 81 % der Theorie.

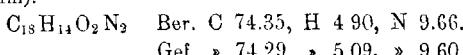
Reaktionsmasse wurde mit warmem Wasser digeriert und nach dem Erkalten dekantiert. Sodann wurde die zurückgebliebene harzartige Masse mit 95-proz. Alkohol behandelt. Die ausgeschiedenen gelben Krystalle wogen, nach Absaugen und sorgfältigem Waschen mit Alkohol, trocken 18.0 g. Die Ausbeute betrug somit 62 % der Theorie.

Die so gewonnene Substanz zeigt schon denselben Schmelzpunkt wie nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und lässt sich zur weiteren Synthese ohne weiteres gebrauchen.

Die schwach gelblichen, schuppig aussehenden Krystalle zersetzen sich, rasch erhitzt, bei 298—300°. Sie sind in Wasser, Äther, kaltem Alkohol kaum, in heißem Alkohol sehr wenig und in siedendem Eisessig wenig löslich.

Die aus Eisessig umkristallisierte Substanz wurde zur Analyse im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1622 g Sbst.: 0.4418 g CO₂, 0.0738 g H₂O. — 0.1352 g Sbst.: 11.7 ccm N (28.5°, 741 mm).



Reduktion und Spaltung des 3,6-Dibenzal-2,5-diketo-piperazins unter Bildung von *d,l*- β -Phenyl- α -alanin,
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{,CH}_2\text{.CH}(\text{NH}_2)\text{.COOH}$.

7.3 g Dibenzal-diketo piperazin wurden mit 50 ccm Jodwasserstoffsaure (D. 1.7) und 5 g rotem Phosphor versetzt und 8 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Das unter Zusatz von Wasser abfiltrierte Filtrat wurde unter vermindertem Druck bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgelöst, die Lösung von neuem (bis auf ca. 50 ccm) eingeeigt und sodann mit Natronlauge neutralisiert. Der zuerst ausgeschiedene, schwach bräunlich gelb gefärbte Niederschlag wog trocken 5.7 g. Aus der Mutterlauge ließen sich noch 2.7 g Substanz gewinnen. Die Ausbeute an Rohprodukt ist also fast quantitativ. Die aus siedendem Wasser unter Zusatz von wenig Tierkohle umkristallisierte Substanz wog trocken 6.9 g, entsprach mithin 83 % der Theorie. Die atlasglänzenden Blättchen zersetzen sich, rasch erhitzt, bei 263—264° (unkorr.) unter Gasbildung.

Die Substanz zeigt alle chemischen und physikalischen Eigenschaften des *d,l*-Phenyl-alanins. Auch der bei Gelegenheit aus der Substanz dargestellte Chloracetylkörper wies den Schmp. (130—131°) und die sonstigen Eigenschaften des schon bekannten Chloracetyl-*d,l*-phenyl-alanins auf.

Zur Analyse wurde das Phenyl-alanin noch einmal aus siedendem Wasser umkristallisiert und dann im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1464 g Sbst.: 0.3503 g CO₂, 0.0876 g H₂O. — 0.1358 g Sbst.: 10.4 ccm N (28.5°, 741 mm).

C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.42, H 6.72, N 8.49.
Gef. » 65.26, » 6.69, » 8.50.

Reduktion von 3,6-Dibenzal-2,5-diketo-piperazin zu [*d,l*-Phenyl-alanin]-anhydrid (3,6-Dibenzyl-2,5-diketo-piperazin).

2 g Dibenzal-diketo piperazin wurden in 120 ccm siedendem Eisessig eingetragen und darauf 5 g Zinkstaub portionsweise hinzugefügt. Das Gemisch wurde 12 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht und sodann heiß filtriert. Nach dem Erkalten schied sich reichlich eine weiße Krystallmasse aus, welche nach dem Absaugen sorgfältig mit kaltem Wasser gewaschen und noch einmal aus siedendem Eisessig umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 1.7 g. Aus der Mutterlauge ließen sich noch 0.3 g Substanz gewinnen. Die Gesamtausbeute betrug mithin 88 % der Theorie.

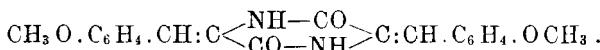
Die Substanz schmilzt bei 290—291°. Durch katalytische Reduktion nach Willstätter wurde aus dem Dibenzal-diketo-piperazin dasselbe Reaktionsprodukt (identifiziert durch Mischprobe) erhalten. Die Methode ist jedoch bei dieser Reduktion wegen der Schwerlöslichkeit des Ausgangsmaterials und des Reduktionsproduktes in kaltem Eisessig und sonstigen Lösungsmitteln nicht bequem.

Zur Analyse wurde die Substanz aus viel siedendem Alkohol umkristallisiert und im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1340 g Sbst.: 0.3604 g CO₂, 0.0765 g H₂O. — 0.1378 g Sbst.: 11.8 ccm N (30°, 738 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 73.43, H 6.17, N 9.52.
Gef. » 73.35, » 6.39, » 9.55.

Kondensation von Glycin-anhydrid mit Anisaldehyd zu 3,6-Dianisal-2,5-diketo-piperazin,



5.7 g Glycin-anhydrid und 17 g Anisaldehyd wurden, mit 16.5 g trocknem Natriumacetat und 25 g Essigsäure-anhydrid gemischt, 6 Stdn. im Ölbad auf 120—130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die völlig erstarrte Reaktionsmasse mit warmem Wasser digeriert. Die ungelöste, schwach bräunlich gelbe Krystallmasse wurde dann scharf abgesaugt und sorgfältig mit Alkohol gewaschen. Die trockne Substanz wog 9.5 g, entsprechend 54 % der Theorie.

Die Substanz ist schon fast rein und für alle weiteren Zwecke ohne weiteres zu gebrauchen. Sie zersetzt sich über 300°, ist etwas

in siedendem Eisessig, sehr schwer in Benzol, Aceton, Essigäther, kaum in kaltem Alkohol, Äther und Petroläther löslich.

Zur Analyse wurde die Substanz aus siedendem Eisessig umkristallisiert und dann bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1833 g Sbst.: 0.4586 g CO₂, 0.0888 g H₂O. — 0.1268 g Sbst.: 9.5 ccm N (29.5°, 739 mm,

C₂₀H₁₈O₄N₂. Ber. C 68.54, H 5.18, N 8.23.
Gef. » 68.24, » 5.42, » 8.22.

d,l Tyrosin, HO.C₆H₄.CH₂.CH(NH₂).COOH, aus 3.6-Dianisal-2.5-diketo-piperazin.

5 g Dianisal-diketo-piperazin wurden mit 50 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1.7) unter Zusatz von 5 g rotem Phosphor am Rückflußkühler 3 Stdn. und dann, von neuem mit 6 g Phosphor versetzt, noch weitere 5 Stdn. gekocht. Die gesamte Reaktionsmasse wurde nach dem Zusatz von viel Wasser abfiltriert und sodann unter verminderter Druck bis zur Trockne abdestilliert. Das Abdestillieren unter Zusatz von Wasser wurde noch einmal wiederholt. Schließlich wurde der Rückstand in warmem Wasser aufgelöst und noch warm filtriert. Nach dem Erkalten wurde das Filtrat mit Natronlauge neutralisiert. Die dabei ausgeschiedene Substanz wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet; sie wog dann 4.5 g (ca. 90 % der Theorie).

Die Substanz zeigte die Millonsche Reaktion und hatte alle chemischen und physikalischen Eigenschaften des *d,l* Tyrosins. Sie war schon beinahe rein, wurde aber zur Analyse noch einmal aus siedendem Wasser umkristallisiert. Schließlich wurden die so erhaltenen Krystallnadeln noch bei 100° in vacuo getrocknet.

0.1200 g Sbst.: 0.2613 g CO₂, 0.0652 g H₂O. — 0.1232 g Sbst.: 8.6 ccm N (28.5°, 742 mm).

C₉H₁₁O₃N. Ber. C 59.64, H 6.18, N 7.73.
Gef. » 59.39, » 6.08, » 7.75.

Kondensation von Glycin-anhydrid mit *p*-Oxy-benzaldehyd zu 3.6-Bis-[*p*-acetoxy-benzal]-2.5-diketo-piperazin.

5.7 g Glycin-anhydrid wurden, mit 15.3 g *p*-Oxy-benzaldehyd gut gemischt und mit 15 g trocknem Natriumacetat und 30 g Essigsäure-anhydrid versetzt, 6 Stdn. im Ölbad auf 120—130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die feste Reaktionsmasse mit warmem Wasser digeriert, nach Erkalten scharf abgesaugt und zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol sorgfältig gewaschen. Die Ausbeute an den schönen gelben Krystallen betrug 12.5 g, entsprach mithin 62 % der Theorie.

Die Substanz zersetzt sich über 300° und ist nur wenig löslich in heißem Eisessig, kaum löslich in Wasser und sonstigen organischen Lösungsmitteln.

Zur Analyse wurden 1.5 g Substanz aus ca. 600 ccm siedendem Eisessig umkristallisiert. Die schwach gelben, feinen Schuppen wurden bei 100° in vacuo getrocknet.

0.1465 g Sbst.: 0.3481 g CO₂, 0.0579 g H₂O. 0.1240 g Sbst.: 7.6 ccm N (28.5°, 745 mm).

C₂₂H₁₈O₆N₂. Ber. C 65.00, H 4.47, N 6.90.
Gef. 64.80, 4.42, » 6.93.

d,l-Tyrosin aus 3.6-Bis-[*p*-acetoxy-benzal]-2.5 diketopiperazin.

3 g des Kondensationsproduktes wurden, mit 40 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1.7) und 4 g rotem Phosphor versetzt, 8 Std. am Rückflußkühler gekocht. Die sodann unter Zusatz von Wasser abfiltrierte Lösung wurde unter vermindertem Druck vollständig eingedampft. Nach dem Auflösen des Rückstandes in Wasser wurde das Abdestillieren noch einmal wiederholt. Der letzte Rückstand wurde in wenig Wasser aufgelöst und mit verdünnter Natronlauge genau neutralisiert. Die ausgeschiedene Substanz wurde aus siedendem Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2.5 g oder 92.5 % der Theorie.

Die kurzen Krystallnadeln zeigten alle physikalischen und chemischen Eigenschaften des *d,l*-Tyrosins.

0.1036 g Sbst. (bei 100° in vacuo getr.): 0.2259 g CO₂, 0.0595 g H₂O.
— 0.2016 g Sbst.: 11.1 ccm ^{1/10}NH₃

C₉H₁₁O₃N. Ber. C 59.64, H 6.12, N 7.73.
Gef. » 59.46, » 6.43, » 7.71.

Tokio, Sasaki-Laboratorium, September 1920.

15. Takaoki Sasaki und Tokudji Hashimoto: Über die Kondensation einiger Dipeptid-anhydride mit Benzaldehyd.

(Eingegangen am 3. November 1920.)

Wie in der voranstehenden Mitteilung gezeigt wurde, lässt sich Glycinanhydrid glatt mit Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung kondensieren; es blieb nun noch die weitere Frage zu beantworten, wie es sich mit Dipeptid-anhydriden, welche als eine Komponente eine Glycylgruppe in sich schließen, verhalten würde. Die in dieser Richtung angestellten Versuche lehrten alsbald, daß sich bei Gegenwart von Natriumacetat und Acetanhydrid *d,l*-Alanyl-glycin-anhydrid, *d,l* Leucyl-glycin-anhydrid und Glycyl-*l*-tyrosin-anhydrid ebenfalls