

1.3-Bis(phenylcarbamoyloxy)-4.4.5.5-tetramethyl-imidazolidin (4b) und sein 2-Phenyl-Derivat (4d) sowie 1.3-Bis(cyclohexylcarbamoyloxy)-4.4.5.5-tetramethyl-2-phenyl-imidazolidin (4e) wurden aus 5 mMol **2a** bzw. **3a** und 10 mMol Phenylisocyanant bzw. Cyclohexylisocyanat in Benzol durch Rückflußerhitzen hergestellt; Umkristallisieren aus Äthanol.

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55

[Ph 161]

C.H. Brieskorn und A. Mosandl¹⁾

Reduktiver Abbau der Additionsprodukte aus Glycin und o-Chinonen

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
(Eingegangen am 29. März 1972)

Die Bindungsverhältnisse der Phenolcarbonsäure-Proteide, erstmals isoliert aus den Früchten von Anis und Kümmel, werden durch Strecker-Abbau an den Modellsubstanzen 3-Glycino-4-methylbenzochinon (1,2) und 6-Glycino-Kaffeensäurechinon bewiesen.

Reductive Degradation of the Addition Products from Glycine and o-Quinones.

By Strecker degradation of 6-glycino-4-methylbenzoquinone (1,2) and 6-glycino-caffeic acid quinone we have determined the structure of phenolcarboxylic acid-proteids, isolated from the fruits of caraway and aniseed.

Aus den Früchten von Anis und Kümmel isolierten wir erstmalig²⁾ wasserlösliche Proteide, bei denen die Aminogruppe eines Proteins kernständig mit o-Dihydroxy-phenolcarbonsäuren reagiert haben mußte. Die Bindungsverhältnisse und den Reaktionsmechanismus klärten wir an einer Modellsubstanz, hergestellt aus 4-Methyl-o-benzochinon³⁾ (**1**) und Glycin. Das zunächst entstehende 3-Glycino-4-methylbrenzcatechin (**2**) dürfte durch überschüssiges **1** oxidiert werden, so daß als Reaktionsprodukt 3-Glycino-4-methylbenzochinon (1,2) (**3**) zu erwarten war.

3 in reiner Form darzustellen gelang nicht, da es unter Sauerstoffeinfluß zu einer polymeren Masse verharzte. Dieses Verhalten trifft auch auf den Äthylester von **3** zu, der bei der Addition von Glycinester an **1** in trockenem Äther als braune Sub-

1 A. Mosandl, Teil der Dissertation, Univ. Würzburg 1971.

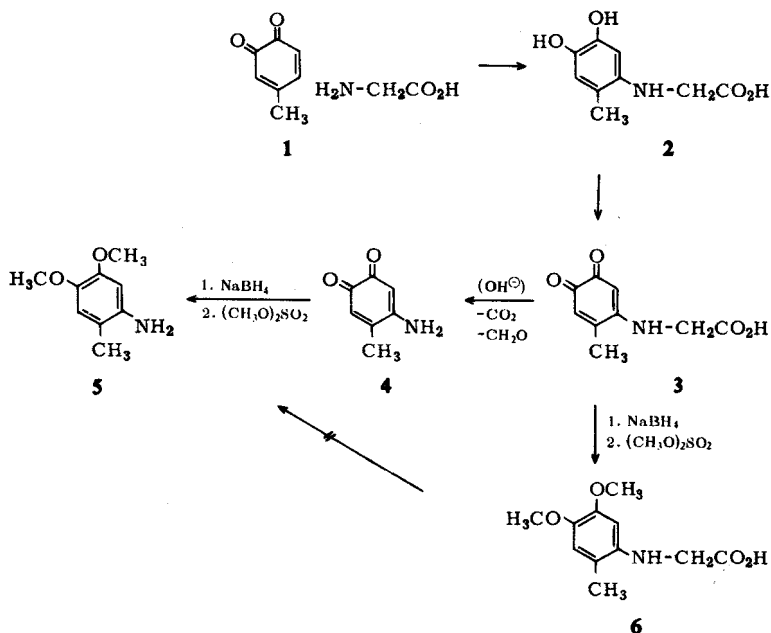
2 C.H. Brieskorn und A. Mosandl, Tetrahedron Letters [London] 1970, 109; Z. Lebensmittel-Unters. u. Forsch. 148, 83 (1972).

3 R. Willstätter und F. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2175 (1911).

stanz ausfällt. Das Entstehen von **3** und seines Äthylesters haben wir indirekt durch ihren reduktiven Abbau bewiesen. **3** wird in alkalischer Lösung mit Natriumborhydrid unter Stickstoff reduziert. Nach Methylierung mit Dimethylsulfat ist das zu erwartende 1-Methyl-3,4-dimethoxy-6-aminobenzol (**5**) mit Äther ausschüttelbar. Zur gaschromatographischen Kennzeichnung zogen wir das synthetisierte Amin sowie sein Mono- und Dimethylderivat heran. Nach dem Mischchromatogramm tritt **5** als einziges Spaltprodukt auf, wenn bei der Aufarbeitung des Reduktionsproduktes ein Überschuß an Methylierungsmittel vermieden wird.

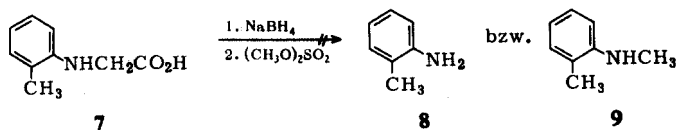
Den Reaktionsmechanismus nehmen wir wie folgt an: **1** setzt sich mit Glycin im Sinne einer nucleophilen 1,4-Addition um. Überschüssiges **1** oxidiert **2** zu **3**. **3** wird in alkalischer Lösung – in Analogie zum Strecker-Abbau – vinyllog fragmentiert. Das dabei entstehende 3-Amino-4-methyl-benzochinon (1,2) (**4**) wird durch Reduktion mit anschließender Methylierung in das 1-Methyl-3,4-dimethoxy-6-aminobenzol (**5**) überführt.

Ein weiterer Beweis für diesen Reaktionsverlauf ist das Auftreten von Formaldehyd im Destillat der neutralisierten und für einige Std. gerührten Lösung von **3**. Der Nachweis erfolgte mit Chromotropsäure.



Bei der Reduktion von **3** mit anschließender Methylierung hätte auch **6** entstehen können, das dann anschließend zu **5** fragmentiert. Um zu zeigen, daß **5** nur aus **3** entstanden sein konnte, war es notwendig, ein substituiertes N-Phenylglycin einer

entsprechenden Behandlung wie bei 3 zu unterwerfen. Als einfaches Derivat wählen wir N-o-Tolylglycin (7).



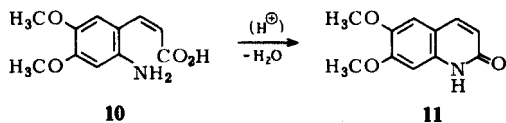
Wirkt Natriumborhydrid in alkalischer Lösung auf 7 ein, so sind, auch nach längerer Einwirkungsdauer, kein o-Toluidin (8), N-Methyl-o-toluidin (9) und Formaldehyd nachweisbar. Die Ausgangsverbindung 7 wird unverändert zurückgewonnen.

Phenoläther sind gegen Natriumborhydrid stabil, so daß 6 – als 3,4-Dimethoxyderivat von 7 – gleiches Verhalten wie 7 aufweisen muß. Es darf daher als gesichert gelten, daß 6 in alkalischer Natriumborhydridlösung nicht zu 5 gespalten wird.

Kaffeesäurechinon, das als weiteres o-Chinon mit Glycin zur Reaktion gebracht werden sollte, konnten wir nicht kristallin erhalten. Bei der chromatographischen Abtrennung der Begleitstoffe aus dem Reaktionsansatz erfolgt immer Reduktion zu Kaffeesäure. Wir führen dieses Verhalten auf den nicht vermeidbaren Säuregehalt der verwendeten Fließmittel zurück.

Wird Kaffeesäureester einer modifizierten Oxidation nach Horner⁴⁾ in Gegenwart von Glycin unterworfen, so fällt Petroläther aus dem unter Stickstoff befindlichen Reaktionsgemisch eine braune, amorphe Substanz aus. Sie wird unter Stickstoff reaktiv gespalten und methyliert. Analog zu 5 sollte 3,4-Dimethoxy-6-aminozimtsäure (10) entstehen. 6-Aminozimtsäure geht unter Ringschluß in Carbostryl über. Die Identifizierung gelang gaschromatographisch mit authentischem 6,7-Dimethoxycarbostryl (11)⁵⁾.

Neben 10 entstehen jedoch durch dessen reaktive Carboxyvinylgruppe mehrere Nebenprodukte, welche eine Isolierung von 11 unmöglich machen.



o-Chinone, gebunden an Proteine, sind auch Bestandteile der erst kürzlich entdeckten Sklerotine⁶⁾. Sie sind für die Festigkeit des Insektenpanzers verantwortlich.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren haben wir Herrn Dr. D. Scheutzw, Organisch-Chemisches Institut der Universität Würzburg, dem Fonds der Chemischen Industrie für Unterstützung durch Sachmittel zu danken.

4 L. Horner und H. Lang, Chem. Ber. 89, 2768 (1956).

5 T. Kametani, O. Umezawa, S. Shibuya, K. Ogasawara, M. Ishiguro und D. Mizuno, Yakugaku Zasshi 83, 851 (1963).

6 P.C.J. Brunet, Endeavour XXVI 98, 68 (1967).

Beschreibung der Versuche

3-Glycino-4-methyl-benzochinon (1,2) (3).

Zu 1,22 g (10 mmol) 4-Methyl-o-benzochinon³⁾, sofort nach der Isolierung in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, werden 0,375 g (5 mmol) Glycin, gelöst in Methanol-Wasser 1 : 1, zutropft. Tetrahydrofuran wird i. Vak. abdestilliert; das verbleibende tiefbraune Öl löst sich in 0,1 n NaOH. Beim Ansäuern der Lösung auf pH 4-5 fällt eine rotbraune Substanz, die auch 4-Methylbrenzcatechin enthält.

1-Methyl-3,4-dimethoxy-6-aminobenzol (5).

15,2 g (100 mmol) 4-Methylbrenzcatechindimethyläther⁷⁾ werden in 40 ml Eisessig gelöst, die Lösung mit Äther auf 100 ml verdünnt. Man tropft 25 ml einer Mischung aus 96proz. Salpetersäure und Eisessig (4 : 3) unter Rühren der Lösung hinzu. Die Temperatur darf dabei 15° nicht übersteigen. Nach Verdunsten des Äthers wird die Nitroverbindung abgesaugt und aus Petroläther kristallisiert. Schmp 120°, Ausb.: 16,1 g (82 %).

5,9 g (30 mmol) Nitroverbindung werden in 100 ml Wasser bei 80 – 90° gerührt. In diese Mischung trägt man 20,9 g (120 mmol) Natriumdithionit in kleinen Anteilen ein. Nach 1 Std. ist das gesamte Reduktionsmittel zugesetzt. Die Lösung wird noch 1 Std. bei 85° im Wasserbad gehalten. Nach dem Filtrieren des ausgefallenen Schwefels extrahiert man nicht reduziertes Ausgangsmaterial aus stark saurer Lösung mit Äther. Durch Ausschütteln der neutralisierten Lösung mit Äther läßt sich 5 isolieren, das aus Petroläther in farblosen Nadeln kristallisiert. Schmp. 108°, Ausbeute: 0,75 g (15 %).

IR/cm 3390, 3305, 3210 (NH-Valenz); 2830 (-OCH₃); 1630, 1610 (-NH-Def.); 1230, 1000 (Phenoläther)

NMR (CDCl₃): 6,66; 6,33 (2H, s, arom. H); 3,83 (6H, s, -OCH₃); 3,21 (2H, s, -NH₂); 2,13 (3H, s, -CH₃)

Alkylierung von 5.

0,167 g (1,0 mmol) 5 werden mit 10 ml 0,1 m ätherischer Dimethylsulfatlösung 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die ätherische Lösung enthält nach dem Filtrieren des Ammoniumsalzes die beiden Alkylderivate neben wenig freiem Amin.

Abbau von 3 zu 5.

0,4 g (2 mmol) 3, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, werden mit 0,76 g (20 mmol) Natriumborhydrid unter Stickstoff reduziert. Die Reaktion ist nach 40 Min. beendet. Nach Zusatz von 20 ml 2 n NaOH und 50 mmol (5 ml) Dimethylsulfat wird hydrolysiert und anschließend aus schwefelsaurer Lösung bei pH = 4 ausgeschüttelt. Die Analyse erfolgte durch GC.

Gerät: Varian Aerograph 1522 c; Säule: SE 30/10 %; Einspritzblock: 250°; Detektor: 250°; Ofen: Temperaturprogramm 80 – 200°/2°/Min.; Trägergas: 25 ml N₂/Min.; Papiervorschub: 12 cm/Std.

7 M. Pailer und P. Bergthaler, Mh. Chem. 99, 103 (1968).

Oxidation von Kaffeesäure.

720 mg (14 mMol) Kaffeesäure (purum, Fluka) gereinigt durch Umkristallisieren aus Aceton/Äther, werden in wasserfreiem Lösungsmittel, wie Dioxan, Äther, Essigester, Tetrahydrofuran, Aceton, Äthanol bzw. Methanol, gelöst, mit 2 g geglühtem Natriumsulfat und 1,92 g aktivem Bleioxid⁸⁾ versetzt und 30 Min. gerührt.

Sorbentien zur DC.

Kieselgel, Cellulose, Polyamid 6 Ac, Aluminiumoxid neutr.

Fließmittel: Chloroform/Äther 66 : 33 und 48 : 2; Chloroform; Chloroform/Methanol 9 : 1; Benzol/Methanol/Eisessig 95 : 3 : 2/90 : 8 : 2; Butanol/Eisessig/Wasser 4 : 1 : 5; 5proz. Essigsäure.

6,7-Dimethoxycarbostyryl (11), abgewandeltes Verfahren nach⁵⁾.

2,23 g (10 mMol) roher 3,4-Dimethoxy-6-aminozimtsäure werden in 12 ml konz. Salzsäure 90 Min. bei 80° erwärmt. Die Hauptmenge der HCl läßt sich mit Benzol am Rotationsverdampfer entfernen. Aktivkohle beseitigt den größten Teil der dunklen Verunreinigungen aus der alkoholischen Lösung. Durch wiederholtes Füllen mit Äther aus alkoholischer Lösung kann 11 weiter gereinigt werden. Nach Filtration über eine Kieselgelsäule kristallisiert 11 aus Benzol/Methanol (9 : 1) in farblosen Nadeln. Schmp. 232°; Ausbeute: 0,86 g (42 %).

IR/cm 3460, 3430 (-NH-Valenz); 2840 (-OCH₃); 1650 (Amid I, Carbonylabsorpt.); 1270, 1255, 1010 (Phenoläther).

NMR (DMSO-d₆): Die Verbindung liegt in diesem Lösungsmittel als 2-Hydroxychinolin vor. 11,53 (1H, s, -OH); 7,78 (1H, d, -CH_a = CH-CO-, J = 8 Hz); 7,20, 6,93 (2H, s, arom. H); 6,37 (1H, d, -CH = CH_b-CO-, J = 8 Hz); 3,83 (6H, s, -OCH₃).

6,7-Dimethoxycarbostyryl aus Kaffeesäureäthylester und Glycinester

2,08 g (10 mMol) Kaffeesäureäthylester, 0,515 g (5 mMol) wasserfreier Glycinester, 7,2 g (30 mMol) Bleioxid⁸⁾ und 15 g Natriumsulfat werden in 70 ml Aceton/Äther (1 : 1) unter Stickstoff gerührt. Nach 60 Min. trennt man den Bleischlamm ab. Petroläther fällt aus der Lösung eine braune, amorphe Substanz. Zur Entfernung nicht umgesetzten Glycinesters wird sie mit Wasser gewaschen.

0,5 g Additionsprodukt werden mit 1,9 g (50 mMol) Natriumborhydrid in 20 ml 0,5 n NaOH unter Stickstoff reduziert. Überschüssiges Borhydrid wird durch Salzsäurezusatz (pH = 5) zerstört. Nach dem Alkalisieren der Lösung veräthert man die phenolischen Gruppen mit Dimethylsulfat. Anschließend wird mit Salzsäure auf pH = 1 eingestellt. Nach 10 Std. neutralisiert man die Lösung, lyophilisiert und extrahiert mit Methanol. Der Rückstand des Methanolauszuges wird gc untersucht.

Gerät: Varian Aerograph 1522 c; Säule: SE 30/10 %; Einspritzblock: 350°; Detektor: 350°; Ofen: Temperaturprogramm 100 – 300°, 4°/Min.; Silylierungsreagens: N, O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid der Firma Serva; Trägergas: 25 ml N₂/Min.; Papiervorschub: 12 cm/Std.

8 R. Kuhn und J. Hammer, Chem. Ber. 83, 413 (1950).