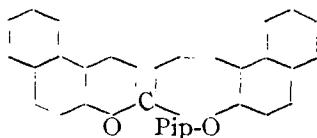
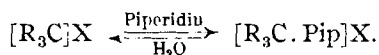


Dieser Befund bildet eine weitere Stütze für die Ansicht, daß in den Farbsalzen keine chinoide Bindungsart angenommen werden darf.

Als Ursache der Farbaufhellung mit Piperidin betrachten wir die Bildung von Piperidinosalzen, derartig, daß sich Piperidin in die koordinative Lücke am Hauptchromophor des Farbiens, z. B. am heteropolaren C-Atom, einlagert. Als Formel für die gelbe Lösung oben genannter *spiro*-Di-naphthopyrane käme also die folgende in Frage:



Der Übergang vom Farbsalz zum farblosen Piperidinosalz erläutern folgende Formeln:



Wir beabsichtigen, diese Untersuchung auf andere Amine und weitere Farbstoffklassen auszudehnen.

290. Ludwig Kalb, Franz Schweizer und Georg Schimpf: Ein neuer Weg zur Darstellung der Indol-3-propionsäure.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akademie d. Wissensch. in München.]

(Eingegangen am 22. Juli 1926.)

A. Ellinger¹⁾ hat die als Grundkörper des Tryptophans wichtige Indol-3-propionsäure durch Anwendung der E. Fischerschen Indol-Synthese²⁾ auf das Phenyl-hydranon der Glutaraldehydsäure dargestellt. Die Verbindung war jedoch auf diese Weise bisher nur schwer zugänglich. Wir konnten die Glutaraldehydsäure mit Erfolg durch die α -Keto-adipinsäure ersetzen. Die dabei zuviel eingeführte Carboxylgruppe wird in späterer Phase wieder eliminiert. Als besonderer Vorteil ergab sich für den neuen Weg, daß es nicht nötig war, von α -Keto-adipinsäure in Substanz auszugehen; man gelangt nämlich sehr glatt direkt zu deren Phenyl-hydranon durch Kupplung von Diazobenzol mit Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester (I), welcher nach W. Dieckmann³⁾ leicht aus Adipinsäure durch intramolekulare Ester-Kondensation erhältlich ist. Diese Kupplung — ein Analogon der Reaktion zwischen Diazobenzol und Methyl-acetessig-ester von F. R. Japp und F. Klingemann⁴⁾ — führt zunächst zum Azo-

¹⁾ B. 38, 2884 [1915].

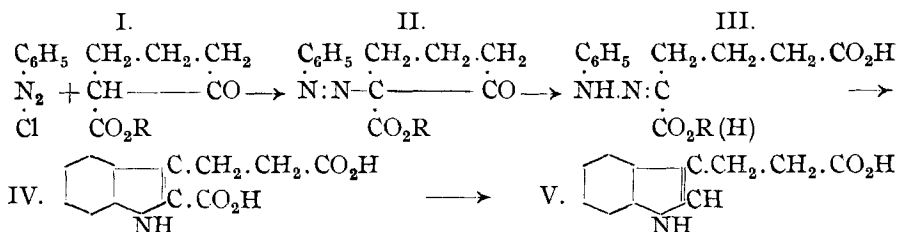
²⁾ Ausführungsform von W. Wislicenus und E. Arnold, A. 246, 334; B. 20, 3395 [1887].

³⁾ B. 27, 102 [1894]; A. 317, 51 [1901]. Die Vorschrift von L. Bouveault, Bl. [3] 21, 1020 [1899], hat Dieckmann (†) neuerdings noch verbessert durch Anwendung von nur 1 Atom Natrium pro 1 Mol. Ester, was die Aufarbeitung sehr erleichtert; vergl. A. Reimann, Dissertat., Heidelberg 1926, S. 27.

⁴⁾ B. 20, 2942 [1887]. Die anders verlaufende Reaktion zwischen Diazobenzol und freier Methyl-acetessigsäure (B. 21, 549 [1888]) hat Dieckmann (l. c.) bereits auf Cyclopentanon-carbonsäure übertragen. In diesem Falle verdrängt der Diazorest bei Erhaltung des Fünfringes die Carboxylgruppe, und es entsteht 1,2-Diketo-pentamethylen-monophenylhydrazon.

körper (II)⁵), einem gelben Öl, welches langsam fest wird und dabei von selbst in das um 1 Mol. H₂O reichere Phenyl-hydrizon des α -Keto-adipinsäure-monoäthylesters (III) übergeht. Rascher erfolgt die Aufspaltung und Umlagerung des Azokörpers durch Natronlauge. In diesem Falle wird gleichzeitig auch die Estergruppe verseift, und man gelangt zu dem bereits durch H. Gault⁶) bekannten Phenyl-hydrizon der Ketosäure selbst (III).

Das Phenyl-hydrizon wird durch Kochen mit alkohol. Schwefelsäure zum Diäthylester der Indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (IV) kondensiert, und nun erfolgt die Abspaltung der am Pyrrol-Kern sitzenden Carboxylgruppe durch einfaches Erhitzen dieser Säure über den Schmelzpunkt. Man erhält so die Indol-3-propionsäure (V) direkt in sehr reinem Zustande und in einer Ausbeute von beispielsweise 32.6 g aus 100 g Cyclo-ester.



Beschreibung der Versuche.

Phenyl-hydrizon der α -Keto-adipinsäure (III).

Man diazotiert 50 g Anilin-Chlorhydrat, stumpft die freie Mineralsäure durch Natriumacetat ab und rührt unter Kühlung 60 g Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester zu. Der Ester verwandelt sich unter vorübergehender Grünfärbung in ein gelbes Öl, das man nach mehrstündigem Weiterrühren des Gemisches in Äther aufnimmt. Man verdampft den Äther wieder und erwärmt den Rückstand mit überschüssiger, 5-proz. Natronlauge einige Stunden auf dem Wasserbade. Die erhaltene, braune Lösung neutralisiert man annähernd, behandelt mit Blutkohle und fällt dann durch weiteren Zusatz von Salzsäure die freie Dicarbonsäure aus. Bräunliches, bald erstarrendes Öl. Ausbeute 72.8% (bezog. auf Cyclo-ester). Aus Essigester und verd. Alkohol umgelöst, gelbe Krystalle vom Schmp. 140–141° (Gault).

Mono-äthylester: Man läßt das Kupplungsgemisch stehen, bis das Öl erstarrt ist, was meist einige Tage dauert. Aus Benzol unter Zusatz von Blutkohle mehrmals umgelöst, farblose Rhomben vom Schmp. 120°. Unlöslich in Petroläther, löslich in verd. Soda (im Gegensatz zum ursprünglichen Azokörper).

0.1062 g Sbst.: 0.2357 g CO₂, 0.0618 g H₂O. — 0.1104 g Sbst.: 10.5 ccm N (28.5°, 719 mm).

C₁₄H₁₈O₄N₂. Ber. C 60.43, H 6.47, N 10.07. Gef. C 60.53, H 6.51, N 10.19.

Indol-2-carbonsäure-3-propionsäure (IV).

Diäthylester: 30 g rohes Phenyl-hydrizon werden mit 300 ccm 20-proz. alkohol. Schwefelsäure 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Man

⁵) Substitutionsprodukte desselben wurden in krystallisierter Form isoliert; siehe die auf S. 1860 folgende Arbeit.

⁶) Bl. [4] 11, 387 [1912].

gießt in Wasser, nimmt das Öl in Äther auf, wäscht die Äther-Lösung mit verd. Soda, trocknet und vertreibt den Äther wieder. Der Ester hinterbleibt als braunes, rasch erstarrendes Öl. Mehrmals aus verd. Alkohol unter Zusatz von Blutkohle umgelöst, farblose Rhomben oder (bei langsamer Krystallisation) Nadeln vom Schmp. 95°. Leicht löslich in Alkohol und Äther. Zur Weiterverarbeitung wurde das nur einmal umgelöste, noch gelbe Produkt verwendet. Ausbeute an solchem 63.4%.

3.87 mg Sbst.: 9.45 mg CO₂, 2.37 mg H₂O.

C₁₆H₁₉O₄N. Ber. C 66.44, H 6.57. Gef. C 66.61, H 6.85.

Dicarbonensäure: Man läßt die Lösung des Esters in 10-proz. alkohol. Natronlauge 12 Std. stehen und zerlegt das ausgeschiedene, isolierte Natriumsalz mit wenig verd. Salzsäure. Ausbeute 93.2%. Aus Wasser unter Zusatz von Blutkohle umgelöst, rechteckige Blättchen oder Büschel feiner Nadeln vom Schmp. 194–195°. Leicht löslich in Äther, Alkohol, Eisessig und heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser, Benzol und Chloroform.

0.1280 g Sbst.: 0.2904 g CO₂, 0.0548 g H₂O. — 0.2058 g Sbst.: 11.3 ccm N (16°, 716 mm).

C₁₂H₁₁O₄N. Ber. C 61.80, H 4.72, N 6.01. Gef. C 61.88, H 4.79, N 6.08.

Indol-3-propionsäure (V).

Man erhitzt die Indol-carbonsäure-propionsäure im Ölbad auf 225° bis 230° und beläßt dabei nach Ablauf der sofort einsetzenden CO₂-Entwicklung noch mindestens 1/2 Stde. Durch Auskochen der Schmelze mit Wasser und Einengen der mit Blutkohle entfärbten Auszüge erhält man die Indol-propionsäure in glänzenden Blättchen (gezahnte Rhomben), die nach einmaligem Umlösen aus Wasser den von Ellinger angegebenen Schmp. 134° zeigen.

291. Ludwig Kalb, Franz Schweizer, Heinrich Zellner und Erich Berthold: Über substituierte Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren und einige jodierte Benzolderivate.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer. Akademie d. Wissensch. in München.]

(Eingegangen am 22. Juli 1926.)

Der Zweck vorliegender Untersuchung war die Synthese substituierter Indol-3-propionsäuren unter Benützung des in voranstehender Arbeit gekennzeichneten neuen Weges. Besonders erstrebten wir dabei im Hinblick auf das Problem des Thyroxins die Darstellung jodierter Derivate. Inzwischen ist jedoch die Konstitution dieses Hormons durch Ch. R. Harington¹⁾ aufgeklärt worden. Wir möchten daher unser synthetisches Material bekanntgeben, trotzdem wir bis jetzt nur die betreffenden Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren erhielten, während deren Decarboxylierung zu den Indol-3-propionsäuren noch nicht gelang.

Die Diazoniumsalze aus *p*-Nitranilin, *p*-Jod-anilin, 3,4,5-Trijod-anilin und 2,6-Dijod-4-amino-anisol wurden mit Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gekuppelt. Von den entstehenden, labilen Azo-estern (A) erhielten wir I, VII und X in krystallisierter Form.

¹⁾ Biochem. Journ. 20, 300 [1926].