

Nield, Russel und Zimmerli⁸⁾ oder B. P. Müller⁹⁾ mit Acetylchlorid ebenfalls den von uns gemessenen Extinktionswert ($\epsilon = 0.60 \times 10^5 \text{ l Mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Es müssen hier 2 verschiedene Verbindungen vorliegen, deren Untersuchung wir noch durchführen. Die Annahme, daß es sich um ein Acetylierungsprodukt der OH-Gruppe handelt, trifft nicht zu, da Vitamin-D-Acetat genau wie Vitamin-D-Alkohol die hohe Extinktion erst bei Zugabe von Acetylchlorid gibt. Möglicherweise reagiert SbCl_5 zunächst mit CH_3COCl , wobei $(\text{CH}_3\text{CO})^{\oplus} \text{SbCl}_4^{\ominus}$ entsteht, dessen Kation sich mit Vitamin D unter Freisetzung von SbCl_5 verbindet, wobei die neue Verbindung einen Komplex mit SbCl_5 eingeht. Auch bei Cholesterin fanden wir, daß eine Farbreaktion des Antimonpentachlorids nur bei Zugabe von Acetylchlorid eintrat, dagegen nicht oder nur sehr langsam bei Verwendung von Essigsäureanhydrid.

Die von uns verwendeten Eichkurven sind in der Abbild. 5 (s.S. 323) zusammengestellt, wobei die Vitamin-A-Kurve durch Extrapolation der Extinktion gewonnen wurde.

Die Durchführung der Versuche mit Eisen(III)-chlorid erfolgte in entsprechender Weise. Die von B. Nassi¹⁸⁾ angegebene Methode zur Bestimmung von Vitamin A mit Eisen(III)-chlorid dürfte an der Verwendung der 40-proz. Lösung von Phenylendiamin in Chloroform scheitern, da Eisen(III)-chlorid schon mit Phenylendiamin allein, wie zu erwarten war, reagiert und der gebildete Farbkomplex die Bestimmungsreaktion stören kann.

55. Jan Thesing und Felix Schülde: Notiz über die präparative Darstellung von Heteroauxin und Tryptamin*)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 22. Dezember 1951)

Heteroauxin und Tryptamin lassen sich aus dem über quartäre Salze des Gramins bequem erhältlichen β -Indolyl-acetonitril in über 90-proz. bzw. über 80-proz. Ausbeute (bez. auf Gramin) darstellen.

Für die Gewinnung des Wuchsstoffes Heteroauxin (β -Indolyl-essigsäure, IV) sind eine größere Anzahl von Darstellungsmethoden¹⁾ bekanntgeworden, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen.

Die eine Gruppe von Heteroauxin-Synthesen geht von den Phenylhydrazonen von β -Formyl-propionsäure^{2,3)}, β -Formyl-propionitril⁴⁾ oder α -Keto-glutarsäure⁵⁾ aus, die durch die E. Fischersche Indolsynthese unmittelbar in Heteroauxin (IV) oder in leicht in IV überführbare Indol-Derivate übergehen. Der Nachteil dieser Synthesen liegt einmal in der schweren Zugänglichkeit der als Ausgangsmaterial dienenden Carbonylverbindungen, zum anderen in den verhältnismäßig schlechten Ausbeuten beim Indolringschluß.

Die andere Gruppe von Verfahren zur Darstellung von Heteroauxin geht vom Indol aus, in dessen reaktionsfähige β -Stellung der Essigsäurerest eingeführt wird. So liefert β -Indolyl-magnesiumjodid in etwa 50-proz. Ausbeute mit Chlor-acetonitril⁶⁾ oder Äthylenoxyd⁷⁾ Reaktionsprodukte, die bei der anschließenden Verseifung bzw. Oxydation in

¹⁸⁾ Bull. Soc. ital. biol. sperm. 15, 1157 [1940].

*) Hrn. Prof. C. Schöpf danken wir für die Anregung zu dieser Untersuchung.

¹⁾ Vergl. a. die zusammenfassende Darstellung von R. H. Harradence u. F. Lions, Journ. Proc. Roy. Soc. New South Wales 72, 221 [1939], zit. nach C. 1939 II, 395.

²⁾ R. W. Jackson u. R. H. Manske, Canad. Journ. Research 13 B, 170 [1935], zit. nach C. 1936 I, 4005.

³⁾ S. W. Fox u. M. W. Bullock, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 2754, 5155 [1951].

⁴⁾ J. Tanaka, Journ. pharm. Soc. Japan 60, 75 [1940], zit. nach C. 1940 II, 902.

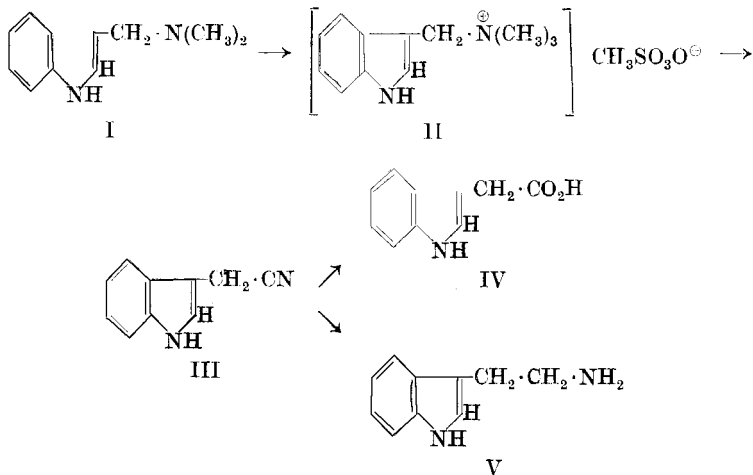
⁵⁾ Amer. Pat. 2248155 (C. 1942 II, 1509); J. Tanaka, Journ. pharm. Soc. Japan 60, 17 [1940], zit. nach C. 1940 II, 901.

⁶⁾ R. Majima u. T. Hoshino, B. 58, 2042 [1925].

⁷⁾ B. Oddo u. F. Cambieri, Gazz. chim. Ital. 69, 19 [1939], zit. nach C. 1939 II, 84.

Heteroauxin übergehen. Nach Jackson und Manske²⁾ erhält man β -Indolyl-essigester bei der Umsetzung von Indol mit Diazoessigester. Im größeren Maßstab ist Heteroauxin (IV) aus Indol, Formaldehyd und Kaliumcyanid in wäßrig-alkoholischem Medium bei 150⁰ und 9–10 atm⁸⁾ oder aus Gramin(I)⁹⁾ und Natriumcyanid im Autoklaven¹⁰⁾ bei 200⁰ zugänglich geworden. Die beste bisher beschriebene Heteroauxin-Synthese stammt von H. R. Snyder und F. J. Pilgrim¹¹⁾, die in Anlehnung an das letztgenannte Verfahren Gramin (I) mit Natriumcyanid 80 Stdn. in wäßrigem Alkohol zum Sieden erhitzten und neben 80% Heteroauxin (IV) 20% β -Indolyl-acetamid erhielten. Diese Methode, die nach Verseifung des β -Indolyl-acetamids IV in 88-proz. Ausbeute liefert, hat jedoch den Nachteil, daß sie eine sehr lange Reaktionsdauer erfordert.

Man kann nun Heteroauxin (IV) in wesentlich kürzerer Zeit darstellen, wenn man Gramin (I) zuerst nach dem kürzlich beschriebenen Verfahren¹²⁾ durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Tetrahydrofuran bei Anwesenheit von Essigsäure in das reine quartäre Salz, das Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (II) überführt. Dieses läßt sich als Rohprodukt in wäßriger Lösung mit Natriumcyanid leicht und quantitativ in β -Indolyl-acetonitril (III) überführen, das nach den Angaben von Majima und Hoshino⁶⁾ mit 20-proz. Kalilauge zu Heteroauxin (IV) verseift wird¹³⁾. Die von den genannten Autoren bei der Verseifung von III erhaltene Ausbeute von 84% ließ sich durch Aufarbeitung der Mutterlauge auf 94% steigern.



Auch für die Gewinnung des Tryptamins (V) ist in der Literatur kein präparativ befriedigendes Verfahren angegeben.

⁸⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 679283 (C. 1939 II, 3195).

⁹⁾ Gramin ist nach H. Kühn u. O. Stein, B. 70, 567 [1937], in praktisch quantitativer Ausbeute aus Indol, Formaldehyd und Dimethylamin zugänglich.

¹⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 722809 (C. 1943 I, 567).

¹¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 70, 3770 [1948].

¹²⁾ C. Schöpf u. J. Thesing, Angew. Chem. 63, 377 [1951].

¹³⁾ H. R. Snyder, C. W. Smith u. J. M. Stewart, Journ. Amer. chem. Soc. 66, 200 [1944], haben IV auf dem gleichen Weg dargestellt. Sie verwandten jedoch unreines¹²⁾ Gramin-jodmethylat und erhielten daher IV nur in 46-proz. Ausbeute. Unsere Methode unterscheidet sich von der der genannten Autoren dadurch, daß wir das reine quartäre Salz des Gramins verwenden.

Während ein Teil der beschriebenen Tryptamin-Synthesen von schwer zugänglichen Ausgangsprodukten ausgeht, sind andere Darstellungsmethoden langwierig und unergiebig^{14,15}). Die bisher brauchbarsten Synthesen bestehen in der Cyclisierung des γ -Amino-butyr-aldehyd-phenylhydrazons¹⁵) und in der Reduktion des aus β -Indolyl-magnesiumjodid und Chlor-acetonitril erhältlichen β -Indolyl-acetonitrils (III) mit Natrium und Alkohol⁶).

Die erwähnte bequeme Darstellungsmethode des β -Indolyl-acetonitrils (III) läßt sich nun auch für die Darstellung von Tryptamin (V) ausnützen. Während jedoch die Reduktion von III mit Natrium und Alkohol nur mit 65-proz. Rohausbeute gelingt⁶), läßt sich das Nitril III durch katalytische Hydrierung in methanolischer Ammoniak-Lösung mit Raney-Nickel¹⁶) bei Zimmertemperatur und 90 atm Wasserstoffdruck in 90-proz. Reinausbeute in Tryptamin überführen¹⁷).

Beschreibung der Versuche

Gramin (I) wurde nach H. Kühn und O. Stein⁹) dargestellt. Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (II) wurde nach C. Schöpf und J. Thesing¹²) in 98-proz. Rohausbeute mit dem Roh-Schmp. 147–148° erhalten.

β -Indolyl-acetonitril (III): Die Lösung von 30.0 g (0.1 Mol) rohem Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (II) und 15.0 g (0.3 Mol) Natriumcyanid in 300 ccm Wasser wurde 1 Stde. auf 65–70° erwärmt. Die Lösung trübte sich; es schied sich ein farbloses Öl aus. Nach dem Abkühlen wurde mit Natriumsulfat gesättigt und mit 400 ccm Äther ausgezogen, der dann nach dem Abdampfen 15.6 g (100%) eines gelblichen Öls hinterließ, das bei der Destillation i. Hochvak. ohne Vorlauf in 94-proz. Ausbeute bei 157°/0.2 Torr konstant überging¹⁸).

Das Pikrat des β -Indolyl-acetonitrils fällt aus absol. Alkohol in 87-proz. Ausbeute in Form einheitlicher orangefarbiger Nadeln vom Schmp. 127–128°; Majima und Hoshino⁶) geben den gleichen Schmelzpunkt an.

Heteroauxin (IV): 1.56 g (0.01 Mol) des rohen β -Indolyl-acetonitrils wurden mit 23 ccm 20-proz. wäbr. Kalilauge 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt, von Spuren amorpher Substanz abfiltriert und mit konz. Salzsäure bei 15° auf pH 1 gebracht. Nach ½ stdtg. Stehenlassen bei 0° wurde das in farblosen Kristallen ausgefallene Heteroauxin abgesaugt, mit 15 ccm eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet; Rohausb. 1.50 g (85.8% d. Th.) vom Schmp. 164–165° (Zers.). Die Verbindung zeigte keine Schmp.-Erniedrigung mit nach Snyder u. Pilgrim¹¹) aus Gramin und Natriumcyanid dargestelltem Heteroauxin vom Schmp. 165–166° (Zers.).

Durch Ausäthern der mit Natriumchlorid gesätt. wäbr. Mutterlauge mit 3 mal 40 ccm Äther und Umkristallisieren des Ätherrückstandes aus Wasser wurden weitere 0.15 g (8.6% d. Th.) Heteroauxin vom Schmp. 163–164° erhalten.

Tryptamin (V): Die Lösung von 15.0 g (0.963 Mol) reinem β -Indolyl-acetonitril (Sdp._{0.2} 157°) in 350 ccm absol., bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol

¹⁴) S. Keimatsu, S. Sugasawa u. G. Kasuja, Journ. pharm. Soc. Japan 48, 105 [1928], zit. nach C. 1928 II, 1882; R. H. F. Manske, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1202 [1929], Canad. Journ. Research 4, 591 [1931], zit. nach C. 1931 II, 2738; M. Wada, Biochem. Ztschr. 260, 47 [1933]; T. Hoshino u. K. Shimodaira, A. 520, 26 [1935].

¹⁵) A. J. Ewins, Journ. chem. Soc. London 99, 270 [1911]; C. Schöpf u. H. Steuer, A. 558, 132 [1947].

¹⁶) Engl. Pat. 282083 (C. 1929 I, 1046).

¹⁷) P. L. Julian u. H. C. Printy, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 3206 [1949], haben 1-Methyl-tryptamin durch katalytische Hydrierung von β -[1-Methyl-indolyl]-acetonitril mit Raney-Nickel nach der Methode von M. L. A. Fluchaire u. F. Chambret, Bull. Soc. chim. France [5] 11, 22 [1944], dargestellt.

¹⁸) R. Majima u. T. Hoshino⁶) geben für β -Indolyl-acetonitril den Sdp._{0.2} 160° an.

wurde b. Ggw. von aus 55 g Nickel-Aluminium-Legierung dargestelltem Raney-Nickel¹⁹⁾ in einem Hochdruckautoklaven mit magnetischer Rührung bei Zimmertemperatur und 90 atm Wasserstoffdruck hydriert. Innerhalb von 30 Min. hatte die Lösung die berechnete Wasserstoffmenge (4.4 l, entspr. einem Druckabfall auf 84 atm) aufgenommen. Mehr Wasserstoff wurde bei Zimmertemperatur nicht aufgenommen. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung blieben 15.8 g (103% d.Th.)²⁰⁾ eines farblosen, zähflüssigen Öls, das beim Reiben mit dem Glasstab sofort kristallisierte. Das rohe Tryptamin schmolz bei 112° (Sintern ab 105°). Bei der Destillation i. Hochvak. gingen bei 137°/0.15 Torr 14.2 g (90% d.Th.) reines Tryptamin vom Schmp. 116–117° über. Mischproben der Base, ihres Hydrochlorids vom Schmp. 246° und ihres Pikrats vom Schmp. 243° mit den gleichen, aus γ -Amino-butrylaldehyd-phenylhydrazon nach A. J. Ewins¹⁵⁾ und C. Schöpf und H. Steuer¹⁵⁾ dargestellten Verbindungen vom gleichen Schmelzpunkt ergaben keine Schmp.-Erniedrigungen.

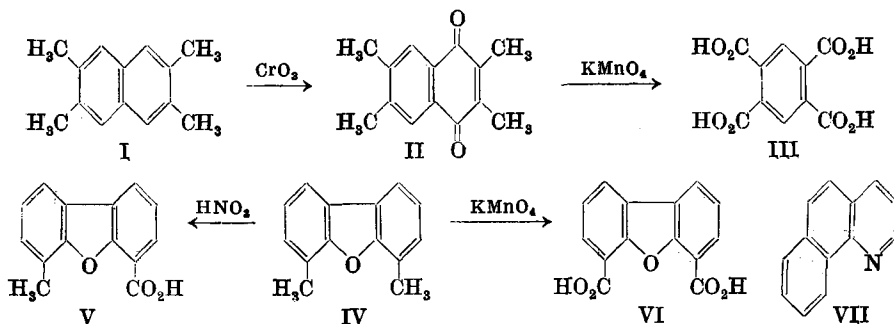
Für die Erzielung einer guten Ausbeute an Tryptamin ist die Anwendung einer großen Menge von alkohol. Ammoniak wesentlich. Verwendet man weniger, so entsteht sekundäres Amin als Nebenprodukt. Führt man die Hydrierung bei 100° durch, so entsteht neben Tryptamin auch noch 2.3-Dihydro-tryptamin, dessen Dipikrat bei 175–176° schmilzt. Die Methode der Hydrierung von Nitrilen b.Ggw. von Natriumhydroxyd¹⁷⁾ wurde von uns beim β -Indolyl-acetonitril noch nicht versucht.

56. Otto Kruber und Armin Raeithel: Zur Kenntnis des Steinkohlenteer-Anthracenöls

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Gesellschaft für Teerverwertung m.b.H.,
Duisburg-Meiderich]
(Eingegangen am 22. Dezember 1951)

Es wurden einige bisher im Anthracenöl noch nicht nachgewiesene Stoffe ermittelt, und zwar 2.3.6.7-Tetramethyl-naphthalin, 1.2.3.4-Tetrahydro-anthracen, 1.8-Dimethyl-diphenyloxyd unter den neutralen, 7.8-Benzo-chinolin und 9.10-Dihydro-acridin unter den basischen Bestandteilen.

Wiederholt wurde schon darauf hingewiesen, daß das Anthracenöl, die letzte und auch umfangreichste Fraktion des Steinkohlenteers, nur recht lückenhaft bekannt ist. Entfernt man daraus in herkömmlicher Weise, soweit es möglich ist, die festen Bestandteile (Diphenyloxyd, Fluoren, Phenanthren,



Anthracen, Carbazol usw.), welche beim Abkühlen das Festwerden des Öles verursachen, so erhält man ein ziemlich kältebeständiges Öl, welches bei

¹⁹⁾ Vergl. Neuere Methoden der präp. organ. Chemie, Verlag Chemie, Berlin 1943, S. 77.

²⁰⁾ Das Rohprodukt enthält als Verunreinigung etwas kolloidales Nickel.