

COSTIN D. NENITZESCU und DAN RĂILEANU

Synthesen des Heteroauxins, des Tryptamins und des Serotonins*)

Aus dem Organisch-Chemischen Forschungslaboratorium der Akademie der R.V.R., Bukarest

(Eingegangen am 15. März 1958)

Die Kondensation des 1-Acetyl-indoxyls (I) mit Cyanessigsäure führt unter bestimmten Bedingungen zu [1-Acetyl-indolyl-(3)]-acetonitril (II). Aus diesem entsteht durch alkalische Verseifung Heteroauxin (III) und durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, unter gleichzeitiger Abspaltung der *N*-Acetylgruppe, Tryptamin (IV). Das aus 2-Chlor-5-amino-benzoesäure leicht zugängliche 1-Acetyl-5-benzyloxy-indoxyl (XI) wurde durch analoge Behandlung in Serotonin (XIV) umgewandelt.

Für die synthetische Gewinnung des *Heteroauxins* (Indolyl-(3)-essigsäure, III), des *Tryptamins* (Indolyl-(3)-äthylamin, IV) und des *Serotonins* (5-Hydroxy-tryptamin, XIV) sind zahlreiche Verfahren bekannt geworden, auf welche in Anbetracht früherer Literaturzusammenstellungen¹⁾ hier nicht näher eingegangen werden soll. Es sei nur erwähnt, daß die große Mehrzahl dieser Verfahren entweder auf der Einführung einer Seitenkette in Indol selbst bzw. in 5-Hydroxy-indol-äther oder auf der Anwendung der E. FISCHERSchen Indolringsynthese beruhen. Im letzteren Falle werden als Ausgangsmaterialien Phenylhydrazone von Carbonylverbindungen verwendet, in welchen die Seitenkette des Endproduktes schon vorgebildet ist. Auf die Nachteile, nämlich auf die schwere Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien und die geringen Ausbeuten, welche einigen dieser Verfahren eigen sind, ist in der Literatur schon hingewiesen worden²⁾.

Eine neue, einfache Synthesemöglichkeit für β -substituierte Indolderivate schien in der Kondensation der Carbonylgruppe des Indoxyls mit reaktionsfähigen Methylengruppen gegeben. Die ausgeführten Vorversuche scheiterten jedoch an der großen Veränderlichkeit des Indoxyls. Dagegen zeigte das aus Anthranilsäure leicht zu erhaltende 1-Acetyl-indoxyl (I) die für die weitere Verarbeitung erforderliche Beständigkeit.

Die Kondensation des 1-Acetyl-indoxyls mit Cyanessigsäure gelingt mit befriedigender Ausbeute, wenn für die kontinuierliche Entfernung des Wassers durch azeotrope Destillation gesorgt wird. Als Katalysator wurde Ammoniumacetat verwendet, und als Lösungsmittel diente ein Gemisch von Xylol und Phenol, in welchem sämtliche Reagenzien homogen löslich sind. Das so erhaltene [1-Acetyl-indolyl-(3)]-acetonitril (II) geht durch alkalische Verseifung in Indolyl-(3)-essigsäure (III) über. Bei der Reaktion von II mit Lithiumaluminiumhydrid wird gleichzeitig die *N*-Acetylgruppe

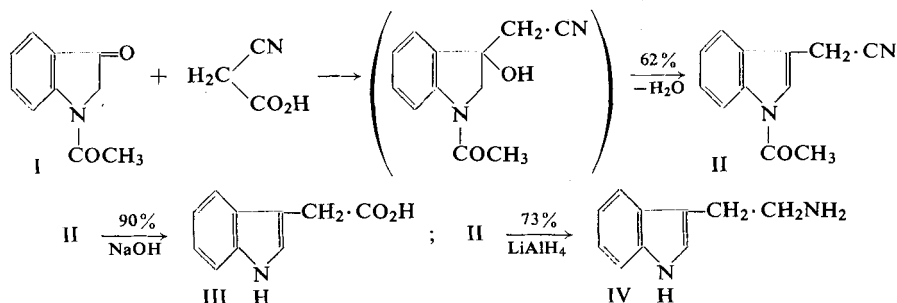
*) Auszugsweise vorgetragen auf der Vortragstagung der HANS-FISCHER-GESELLSCHAFT in München am 19. und 20. 9. 1957; vgl. *Angew. Chem.* **70**, 56 [1958].

¹⁾ Literatur über *Heteroauxin* und *Tryptamin*: J. THESING und F. SCHÜLDE, *Chem. Ber.* **85**, 324 [1952]; W. E. NOLAND und P. J. HARTMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3227 [1954]; D. A. LITTLE und D. I. WEISBLAT, ebenda **77**, 5747 [1955].

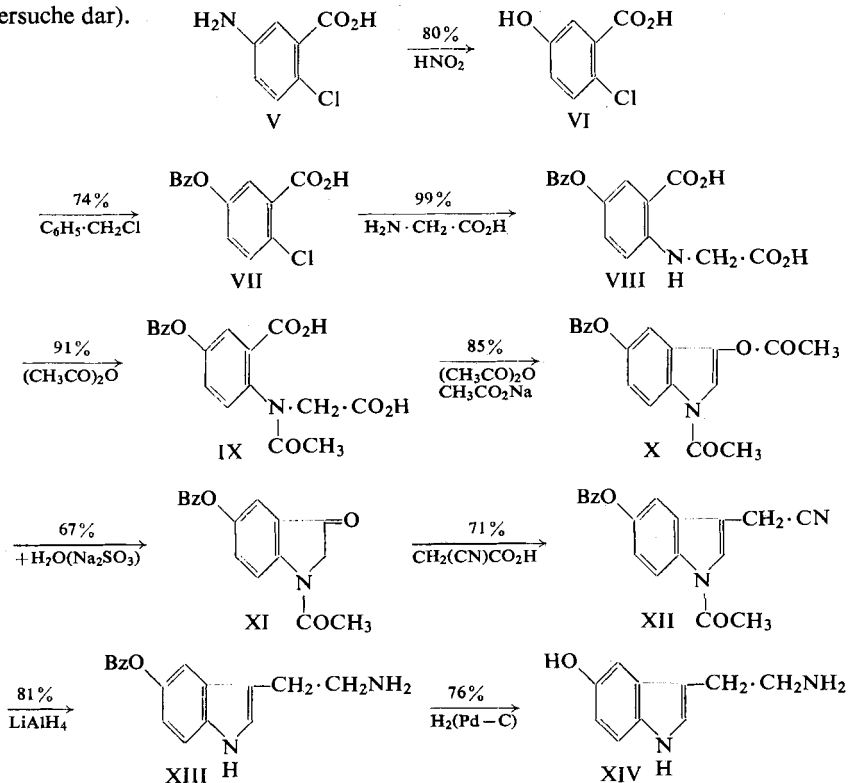
Literatur über *Serotonin*: R. JUSTONI und R. PESSINA, *Farmaco [Pavia]* **10**, 356 [1955].

²⁾ S. dazu J. THESING und F. SCHÜLDE l. c.¹⁾

abgespalten, und es entsteht direkt Tryptamin (IV). Eine ähnliche Abspaltung von *N*-Acetylgruppen haben schon V. M. MIĆOVIĆ und M. L. MIHAILOVIĆ³⁾ beim *N*-Acetyl-indol und beim *N*-Acetyl-pyrrol beobachtet.



Für die Synthese des Serotonins diente als Ausgangsmaterial die leicht zugängliche 2-Chlor-5-amino-benzoesäure⁴⁾ (V). Die verschiedenen Stufen des Verfahrens sind im folgenden Schema dargestellt (die Ausbeuteangaben stellen Mittelwerte mehrerer Versuche dar).



³⁾ J. org. Chemistry **18**, 1190 [1953].

⁴⁾ H. E. FIERZ-DAVID und L. BLANGÉY, „Farbenchemie“, Springer-Verlag, Wien 1946, 6. Aufl., S. 162.

Ein anderer Weg von XII zu XIII führt über das [5-Benzyloxy-indolyl-(3)]-acetamid, welches aus XII mittels Wasserstoffperoxyds und Natronlauge leicht darstellbar ist. Die Reduktion dieses Amids zu XIII mit Lithiumaluminiumhydrid sowie die katalytische Hydrierung von XIII zu XIV sind schon bekannt⁵⁾.

Herrn Dr. J. E. THUILLIER, aus dem LABORATOIRE DE BIOLOGIE DE LA CLINIQUE DES MALADIES MENTALES in Paris, möchten wir unseren besten Dank aussprechen für die Ausführung von physiologischen Versuchen, welche die Gleichwertigkeit des erhaltenen Serotonins mit einem authent. Vergleichspräparat erwiesen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Acetyl-indoxyl (I): 80 g frisch geschmolzenes und pulverisiertes Natriumacetat werden in 500 ccm kräftig gerührtes Acetanhydrid eingetragen und mit 100 g (0.42 Mol) *N-Acetyl-phenylglycin-o-carbonsäure*⁶⁾ (Schmp. 211°) möglichst rasch versetzt. Das Gemisch wird 5 Min. im Sieden erhalten, wobei starke CO₂-Entwicklung stattfindet. Anschließend wird das überschüssige Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 750 ccm Wasser kurze Zeit unter starkem Rühren bis zum Sieden erwärmt. Nach dem Erkalten wird das abgenutzte, rohe, *1,3-Diacetyl-indoxyl* (etwa 85 g Trockensubstanz) in eine auf 70° erwärmte Lösung von 120 g Na₂SO₃·7H₂O in 1.6 l Wasser eingetragen und bei dieser Temperatur kräftig gerührt. Nach etwa 1 Stde. erstarrt das anfänglich geschmolzene Diacetyl-indoxyl zu einem gelben Kristallbrei von I, worauf das Rühren noch 1/2 Stde. fortgesetzt wird. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70° getrocknet; Schmp. 138°⁷⁾; Ausb. 44 g (60% d. Th.).

Oxim: Schmp. 177° (Zers.) (aus 50-proz. Äthanol).

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.13 H 5.30 N 14.74 Gef. C 62.80 H 5.45 N 14.80

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 202° (Zers.) (aus Pyridin).

C₁₆H₁₃N₅O₅ (355.3) Ber. C 54.07 H 3.70 N 19.73 Gef. C 53.95 H 3.97 N 19.87

[1-Acetyl-indolyl-(3)]-acetonitril (II): Es werden 4 g Ammoniumacetat in 75 g Phenol unter Erwärmen aufgelöst, dann die warme Schmelze mit 15 g *Cyanessigsäure*, 50 ccm Xylol und 15 g *1-Acetyl-indoxyl* (roh) (0.086 Mol) versetzt und in einem mit Wasserabscheider⁸⁾ versehenen Rundkolben zum Sieden erwärmt, bis sich kein Wasser mehr ansammelt (5 Stdn.). Das nach dem Abtreiben der Lösungsmittel mit Wasserdampf zurückbleibende Öl erstarrt beim Aufbewahren über Nacht zu einer braunen Kristallmasse (20 g), welche ohne gereinigt zu werden auf Heteroauxin verarbeitet werden kann. Nach Umlösen aus Äthanol/Wasser, Ausb. 10.5 g (62% d. Th.), Schmp. 110–111°; aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert, Schmp. 112°.

C₁₂H₁₀N₂O (198.2) Ber. C 72.69 H 5.09 N 14.14 Gef. C 72.55 H 5.29 N 14.08

Indolyl-(3)-essigsäure (Heteroauxin) (III): 20 g II (roh) werden mit 300 ccm 30-proz Natronlauge bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung (6–7 Stdn.) zum Sieden erhitzt

⁵⁾ A. EK und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5579 [1954].

⁶⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK, Dtsch. Reichs-Pat. 122 473 v. 8. 8. 1900; P. FRIEDLÄNDER, Fortschr. Teerfarben-Fabrikat. **6**, 544 [1900–1902].

⁷⁾ FARBENFABRIKEN FR. BAYER & CO., Dtsch. Reichs-Pat. 108 761 v. 4. 3. 1899; P. FRIEDLÄNDER, Fortschr. Teerfarben-Fabrikat. **5**, 941 [1897–1900].

⁸⁾ C. WEYGAND, Organisch-chemische Experimentierkunst, J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1948, 2. Aufl., S. 59. Die zum Auffüllen des Wasserabscheiders nötige Xylolmenge ist besonders hinzuzufügen.

und anschließend mit A-Kohle entfärbt. Nach Verdünnen mit 500 ccm Wasser wird bei 15–20° mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Nach 2stdg. Stehenlassen bei 0° werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, getrocknet und durch Aufnehmen in Äther von unlöslichen Verunreinigungen getrennt. Ausb. 13.5 g (90 % d. Th., auf I bezogen); Schmp. 164–165° (Zers.).

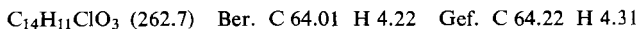
Indolyl-(3)-äthylamin (Tryptamin) (IV): Ein Extraktionsapparat, bestehend aus Erlenmeyerkolben, Metallkühler und angehängtem Frittentiegel⁹⁾, wird mit 1.2 g (6.1 mMol) *II* (rein), 1.0 g (26 mMol) Lithiumaluminiumhydrid und 80 ccm absol. Äther beschickt, in der Weise, daß die Substanz im Frittentiegel und das Reduktionsmittel im Kolben eingeführt werden. Nach dem Auflösen der Substanz wird die Lösung noch 1 Stde. im Sieden erhalten, dann gekühlt, successive mit 1 ccm Wasser, 1 ccm 15-proz. Natronlauge und 3 ccm Wasser versetzt und 20 Min. geschüttelt. Die vom anorganischen Niederschlag filtrierte äther. Lösung wird mit einer Lösung von 1 g krist. Oxalsäure in 5 ccm Äthanol versetzt, worauf beinahe reines *Tryptamin-hydrogenoxalat* ausfällt; Ausb. 1.1 g (73 % d. Th.); Schmp. 147° (aus Oxalsäure-haltigem Äthanol, mit Äther umgefällt).



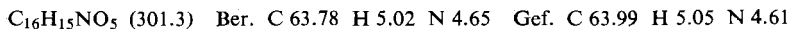
Pikrat: Ausb. 80 % d. Th. (auf II bezogen); Schmp. 242° (Zers.) (aus Aceton/Wasser).

2-Chlor-5-hydroxy-benzoessäure (VI): 20 g (0.12 Mol) *2-Chlor-5-amino-benzoessäure (V)* werden in 800 ccm 12.5-proz. Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst, nach dem Abkühlen mit 8 g (0.12 Mol) *Natriumnitrit* diazotiert und in 1 l Wasser von 80° eingetragen. Beim Abdampfen des äther. Auszugs verbleiben 16 g (80 % d. Th.) *VI*; Schmp. 172°¹⁰⁾.

2-Chlor-5-benzyloxy-benzoessäure (VII): 34 g (0.2 Mol) *VI* werden in eine Lösung von 8 g (0.2 Mol) Natriumhydroxyd, 100 ccm Wasser und 300 ccm Äthanol eingetragen, nach erfolgter Lösung mit 70 ccm (0.6 Mol) *Benzylchlorid* versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Darauf läßt man unter fortgesetztem Sieden innerhalb weiterer 2 Stdn. 200 ccm 17-proz. Natronlauge zutropfen und kocht schließlich noch 1 Stde. Die homogen gewordene Lösung wird durch Abdampfen vom Alkohol befreit, mit 600 ccm Wasser versetzt, zweimal mit Benzol ausgezogen, mit A-Kohle behandelt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die erhaltenen Kristalle werden aus einem Gemisch von 200 ccm Äthanol und 100 ccm Wasser umgelöst (–10°). Ausb. 38 g (74 % d. Th.); Schmp. 122° (aus Äthanol).



p-Benzyloxy-phenylglycin-o-carbonsäure (VIII): 5 g *VII* und 2.5 g *Glykokoll* werden in einer Lösung von 2.5 g Kaliumhydroxyd und 2.5 g Kaliumcarbonat in 40 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und unter Zugabe von wenig Naturkupfer C 4 Stdn. zum Sieden erwärmt. Nach Abfiltrieren des Katalysators gibt man 400 ccm Wasser zu und säuert mit konz. Salzsäure an. Ausb. 5.7 g (99 % d. Th.); Schmp. 200° (Zers.). Die Substanz erleidet beim Erwärmen Decarboxylierung und ist daher bei Zimmertemperatur i. Vak. zu trocknen. Durch (verlustreiche) Reinigung aus Äthanol unter Wasserzusatz steigt der Schmp. auf 221° (Zers.).



N-Acetyl-p-benzyloxy-phenylglycin-o-carbonsäure (IX): 15 g (48 mMol) *VIII* (roh) werden in einer Lösung von 27 g (96 mMol) $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ in 300 ccm Wasser aufgenommen, unter heftigem Schütteln tropfenweise mit 5.7 g (60 mMol) *Acetanhydrid* versetzt, darauf 1 Stde. weiter geschüttelt und unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren

⁹⁾ I. c.⁸⁾, S. 48.

¹⁰⁾ W. I. MINAJEW und K. M. RIPPER, J. russ. physik.-chem. Ges. **54**, 673 [1922–1923]; C. **1924** I, 905.

Reaktion angesäuert. Das sich abscheidende Öl kristallisiert im Verlauf von einigen Tagen. Ausb. 15.5 g (91 % d. Th.); Schmp. 110° (unter vorherigem Sintern).

1.3-Diacetyl-5-benzyloxy-indoxyl (X): 5 g (15 mMol) *IX* werden mit 25 ccm Acetanhydrid und 7 g frisch geschmolzenem Natriumacetat im wesentlichen nach der Vorschrift für die Darstellung von *I* behandelt. Ausb. 4 g (85 % d. Th.); Schmp. 110° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{17}NO_4$ (323.3) Ber. C 70.57 H 5.30 N 4.33 Gef. C 70.19 H 5.36 N 4.36

1-Acetyl-5-benzyloxy-indoxyl (XI): In eine auf 60° erwärmte Lösung von 9.0 g $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$ (36 mMol) in 180 ccm Wasser werden 180 ccm Äthanol eingetragen und, nach Erreichen der Siedetemperatur, 6 g (19 mMol) *X* hinzugefügt. Es entsteht eine homogene Lösung, welche 1 Stde. zum Sieden erwärmt und dann bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird. Bis zum nächsten Tage scheiden sich 3.5 g (67 % d. Th.) *XI* ab; Schmp. 170° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{15}NO_3$ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.38 N 4.98 Gef. C 72.41 H 5.34 N 4.88

[1-Acetyl-5-benzyloxy-indolyl-(3)]-acetonitril (XII): Die homogene Schmelze von 22.5 g Phenol und 1.2 g Ammoniumacetat wird mit 4.5 g (53 mMol) *Cyanessigsäure*, 13.5 ccm Xylol und 1.5 g (5.3 mMol) *XI* versetzt und nach der Vorschrift für die Darstellung von *II* verarbeitet. Ausb. 1.25 g (77 % d. Th.); nach dem Reinigen aus Isopropylalkohol Ausb. 1.15 g (71 % d. Th.); Schmp. 136°.

$C_{19}H_{16}N_2O_2$ (304.3) Ber. C 74.98 H 5.30 N 9.21 Gef. C 74.59 H 5.34 N 8.99

[5-Benzyloxy-indolyl-(3)]-äthylamin (5-Benzyloxy-tryptamin) (XIII): 0.92 g (3 mMol) *XII* und 0.5 g (13 mMol) Lithiumaluminiumhydrid werden nach der für die Darstellung von *IV* angegebenen Vorschrift verarbeitet. Durch Behandlung der bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen äther. Lösung mit einer Lösung von 1 g krist. Oxalsäure in 5 ccm Äthanol scheidet sich das *neutrale Oxalat* von *XIII* aus; Ausb. (roh, Schmp. 156°) 0.76 g (81 % d. Th.); nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 162° (Zers.).

$(C_{17}H_{18}N_2O)_2 \cdot (CO_2H)_2$ (622.7) Ber. N 8.98 Gef. N 8.96

Saures Oxalat: Schmp. 197° (Zers.) (aus Dioxan).

$C_{17}H_{18}N_2C \cdot (CO_2H)_2$ (356.4) Ber. N 7.86 Gef. N 7.80

Hydrochlorid: Aus der äther. Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff ausgeschieden; Ausb. 0.72 g (79 % d. Th.); Schmp. 265° (aus Äthanol/Äther) (Lit.⁵⁾: Schmp. 265°.

[5-Hydroxy-indolyl-(3)]-äthylamin (Serotonin) (XIV): 0.2 g *XIII* (*neutrales Oxalat*) werden in 15 ccm absol. Äthanol gelöst und nach Zugabe einer alkohol. Lösung von 0.1 g wasserfreier Oxalsäure mit 0.1 g 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators werden mit absol. Äther die farblosen Kristalle des *sauren Oxalats des Serotonins* gefällt; Ausb. 0.13 g (76 % d. Th.); Schmp. 198° (Zers.) (aus absol. Äthanol/Äther).

$C_{10}H_{12}N_2O \cdot (CO_2H)_2$ (266.2) Ber. C 54.13 H 5.30 N 10.52 Gef. C 54.53 H 5.56 N 10.45

[5-Benzyloxy-indolyl-(3)]-acetamid: 1 g (3.3 mMol) *XII* wird in 50 ccm Aceton gelöst und mit 40 ccm 2-proz. Natronlauge und 10 ccm 30-proz. Perhydrol versetzt. Es entsteht eine klare Lösung, welche, nach 24stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur, 5 Min. zum Sieden erwärmt wird. Anschließend wird das Aceton i. Vak. entfernt. Beim Abkühlen scheiden sich die farblosen Kristalle des Amids ab; Ausb. 0.56 g (61 % d. Th.), Schmp. 148°; aus Methanol/Benzol Schmp. 156°⁵⁾.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280.3) Ber. N 9.99 Gef. N 9.88

Die Reduktion des [5-Benzyloxy-indolyl-(3)]-acetamids zum Amin (*XIII*) ist bekannt⁵⁾.