

HANS PLIENINGER, MAX HÖBEL und VOLKER LIEDE

**Synthese des 4-Dimethylallyl-tryptophans
sowie der Tryptophan-essigsäure-(4)**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 27. Dezember 1962)

4-Dimethylallyl-tryptophan wird über 4-Formyl-indol und 4-Dimethylallyl-indol synthetisiert. Die Darstellung des 4-Formyl-indols wird wesentlich vereinfacht. Tryptophan-essigsäure-(4) ist eine labile Verbindung, die im Mikromaßstab aus 4-Cyanmethyl-indol dargestellt wird.

Die Ergot- und Clavin-Alkaloide werden von *Claviceps*-Pilzen aus Tryptophan einerseits und Mevalonsäure andererseits gebildet, wobei letztere wahrscheinlich über Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallylpyrophosphat eingebaut wird¹⁾. Für die weiteren Umwandlungen dieser Reaktionskomponenten lassen sich zwei ziemlich verschiedene Reaktionswege diskutieren, die im einzelnen besprochen werden sollen, wenn über den Einbau radioaktiv markierter Zwischenprodukte berichtet wird. Bei dem einen Weg wird 4-Dimethylallyl-tryptophan durchlaufen, eine Verbindung, deren Synthese im folgenden beschrieben wird.

Man geht von 4-Formyl-indol (I) aus, das bisher durch Oxydation des 4-Hydroxymethyl-indols gewonnen worden war²⁾. Bei größeren Ansätzen gingen die Ausbeuten nach diesem Verfahren merklich zurück. Durch Verwendung von aktivem Mangandioxyd statt Kaliumpermanganat ließ sich die Ausbeute verbessern und reproduzierbar gestalten. Dennoch ist die Darstellung aus dem als Ausgangsmaterial in Frage kommenden 4-Cyan-indol³⁾ immer noch zeitraubend und verlustreich, weshalb wir nach einem direkteren Weg suchten. Bei der Reduktion mit Lithiumtriäthoxyaluminiumhydrid, die es in vielen Fällen erlaubt, Nitrile in die entsprechenden Aldehyde zu verwandeln⁴⁾, konnte nur 8% des erwarteten Aldehyds isoliert werden. In der Hauptsache entsteht hierbei das noch nicht beschriebene 4-Aminomethyl-indol vom Schmp. 127°. Dieses wurde durch ein Benzoylderivat charakterisiert.

Bessere Ergebnisse erzielten wir bei der katalytischen Hydrierung des 4-Cyan-indols bei Gegenwart von aldehydabfangenden Reagenzien⁵⁾. Der Zusatz von Semicarbazid

1) Eine Literaturzusammenfassung findet sich in Liebigs Ann. Chem. **642**, 214 [1961]; weitere neuere Arbeiten bestätigen diesen Reaktionsweg: S. BHATTACHARJI, A. J. BIRCH, A. BRACK, A. HOFMANN, H. KOBEL, D. C. C. SMITH, HERCHEL SMITH und J. WINTER, J. chem. Soc. [London] **1962**, 421, sowie: ROSS M. BAXTER, S. I. KANDEL und A. OKANY, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2997 [1962].

Anm. b. d. Korr.: Eine ausgezeichnete Zusammenfassung ist der Artikel von K. WINKLER und G. GRÖGER, Pharmazie **17**, 658 [1962].

2) E. HARDEGGER und H. CORRODI, Helv. chim. Acta **37**, 1826 [1954].

3) Dieses stellt man am besten aus 4-Brom-indol-carbonsäure-(2) her, die man nach H. PLIENINGER, Chem. Ber. **88**, 370 [1955], gewinnt.

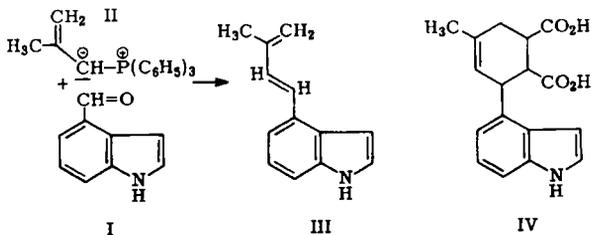
4) H. C. BROWN, C. J. SHOAF und C. P. GARG, Tetrahedron Letters [London] **1959**, Heft Nr. 3, S. 9.

5) H. PLIENINGER und G. WERST, Chem. Ber. **88**, 1956 [1955].

führt in guter Ausbeute zu dem Semicarbazon des Aldehyds. Dieses ließ sich aber nur in etwa 40-proz. Ausbeute mit Brenztraubensäure zum freien Aldehyd spalten. Der Zusatz von *N,N'*-Diphenyl-diaminoäthan (Dianilinoäthan) in Methanol führte zu keinem kristallisierten Tetrahydroimidazolderivat. Die Reaktion war aber dennoch unter Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff zu dem erwarteten Aldehydderivat abgelaufen, denn die Umsetzung der Reaktionslösung mit Semicarbazid ergab das Semicarbazon des 4-Formyl-indols in 60-proz. Ausbeute. Die saure Hydrolyse des rohen Tetrahydroimidazolderivates ergab aber nur unreinen Aldehyd im Gemisch mit Ausgangsmaterial und 4-Aminomethyl-indol.

Gute Ausbeuten an Aldehyd erhielten wir erst, als wir zum Abfangen der Aldiminstufe die von A. GIRARD⁶⁾ zur Abtrennung von Carbonylverbindungen verwendeten Hydrazinderivate einsetzten. A. GAIFFE und R. PALLAUD⁷⁾ haben unabhängig von uns auch gefunden, daß sich die „Girard-Reagenzien“ zum Abfangen der Aldimine bei der Hydrierung von Nitrilen eignen. Im Unterschied zu den französischen Chemikern haben wir drucklos gearbeitet und bessere Ausbeuten erzielt. Einige Stichproben ergaben das folgende Resultat: Benzaldehyd aus Benzonitril: 60% Ausbeute; Phenylacetaldehyd aus Benzylcyanid: 45% Ausbeute; Indolyl-(3)-acetaldehyd aus Indolylacetonitril: 45% Ausbeute. Bemerkenswert ist, daß die Reaktion nach Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff aufhört, selbst wenn die Reaktionsprodukte nicht aus der Lösung auskristallisieren. Dies ist ein Vorteil gegenüber der „Dianilinoäthan-Methode“⁴⁵⁾. So ist es uns gelungen, mit dem Reagens P und T von Girard den Indolyl-(4)-aldehyd aus dem Nitril in 72-proz. Ausbeute darzustellen.

Das 4-Formyl-indol wurde nun in einer Wittig-Reaktion mit Methallyl-triphenylphosphoniumylid (II) in einem solchen Molverhältnis umgesetzt, daß kein Aldehyd mehr nachweisbar war (1.3–1.5 Mol Ylid pro Mol Aldehyd). Die Ylidsuspension in Äther wurde hierbei dem in Tetrahydrofuran gelösten Aldehyd zugetropft. Es entsteht neben Triphenylphosphinoxid ein sirupöses Öl, das beim Stehenlassen infolge Polymerisation bald hochviskos wird.

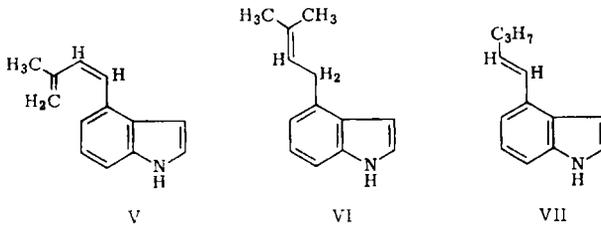


Zum Beweis, daß im Reaktionsgefäß tatsächlich das Dien III vorliegt, dessen Polymerisationsneigung verständlich ist, haben wir das Öl direkt nach der Herstellung mit Maleinsäureanhydrid umgesetzt und nach Verseifung in 85-proz. Ausbeute das kristallisierte Addukt IV erhalten. Die schnelle Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid

⁶⁾ A. GIRARD und G. SANDULESCO, *Helv. chim. Acta* **19**, 1095 [1936].

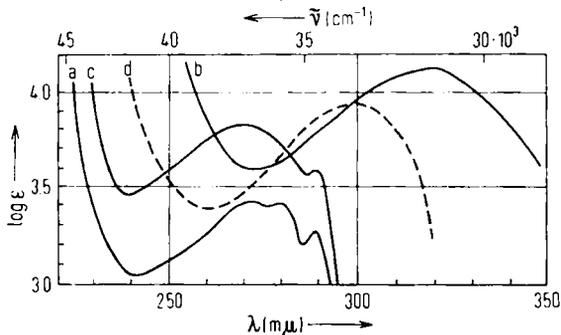
⁷⁾ C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **253**, 134 [1961].

und die bisherigen Erfahrungen bei Wittig-Reaktionen⁸⁾ lassen die Formel III (in der die dem Indolring benachbarte Doppelbindung transoid ist) sehr viel wahrscheinlicher erscheinen als V.



Das UV-Spektrum des Diens (Kurve b der Abbild.) zeigt ein Maximum bei 319 m μ und ein Minimum bei 267 m μ ; die Werte sind gegenüber Indol (Max. 271 m μ und 279 m μ ; Min. 238 m μ) wesentlich nach längeren Wellen verschoben, wie es wegen der Konjugation des Indolgerüsts mit dem Dien zu erwarten war.

Als beste Methode zur Reduktion des Diens III zum Olefin VI erwies sich die Umsetzung in flüssigem Ammoniak bei -70° unter Zusatz von tert.-Butanol als Protonenquelle. Im allgemeinen wird hierbei eine isolierte Doppelbindung wie bei VI nicht weiter angegriffen⁹⁾. Die erhaltene Verbindung zeigt nach Chromatographie an Aluminiumoxyd ein fast reines Indolspektrum (Kurve c der Abbild.). (Bei Ansätzen, die noch etwas Dien enthielten (sichtbar im UV), kann man dieses mit Maleinsäureanhydrid aus dem Reaktionsgemisch entfernen.)



UV-Spektrum (in Methanol) von

a = Indol (wegen der Übersichtlichkeit um 0.5 Einheiten nach unten verschoben); b = Indolyl-(4)-isopren (III); c = 4-Dimethylallyl-indol (VI); d = Indolyl-(4)-penten (VII)

Das chromatographisch gereinigte, etwas sauerstoffempfindliche Reaktionsprodukt kristallisiert beim Aufbewahren in der Kälte (Schmp. 22–23°). Das IR-Spektrum gibt keinen Aufschluß darüber, ob die Doppelbindung in der Seitenkette vorhanden ist. Auch die Mikrohydrierung verlief schleppend und gab keine guten Werte, wahrscheinlich infolge der starken Verzweigung an der Doppelbindung.

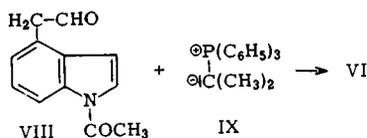
⁸⁾ G. WITTIG, *Experientia* [Basel] 12, 41 [1956]; s. a. U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem.* 71, 260 [1959].

⁹⁾ Siehe eine Ausnahme bei H. GREENFIELD, R. A. FRIEDEL und M. ORCHIN, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1258 [1954].

Den schlüssigsten Beweis für das Vorhandensein und die Lage der Doppelbindung liefert die Ozon-Spaltung. Aceton konnte hierbei in 66-proz. Ausbeute als Dinitrophenylhydrazon isoliert werden. Die geringe Verschiebung der Banden im UV-Spektrum kann nicht auf eine zum Indolkern konjugierte Doppelbindung zurückgeführt werden. Wir haben ebenfalls mit Hilfe einer Wittig-Reaktion das Indolylpenten VII dargestellt. Hier ist das Hauptmaximum um 30 m μ nach längeren Wellen verschoben (Kurve d der Abbild.).

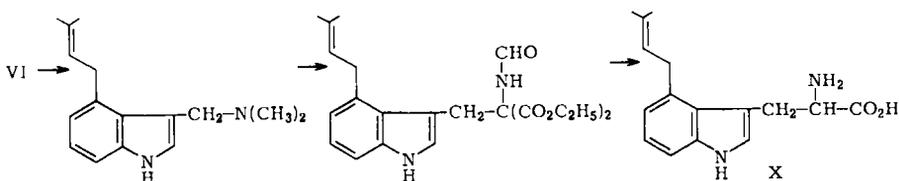
Auch das Protonenresonanzspektrum ist mit der angenommenen Struktur in guter Übereinstimmung: Eine Signalgruppe mit τ -Werten bei 2.9, 3.3 und 3.6 entspricht den aromatischen Wasserstoffatomen am Indolkern¹⁰⁾, ein schwaches Triplett bei 4.6 läßt sich auf den olefinischen Wasserstoff der Seitenkette zurückführen, während ein Dublett bei 6.5 den allylischen Wasserstoffatomen zugeordnet werden kann. Die an der Doppelbindung gelegenen Methylgruppen geben, wie erwartet, eine Signalgruppe bei 8.3. Auch die durch Integration der Flächen ermittelten Werte sprechen für Dimethylallylindol.

Wir haben das 4-Dimethylallyl-indol noch auf einem anderen Weg, nämlich durch Kondensation von [*N*-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd (VIII) mit Isopropyl-triphenyl-



phosphoniumylid (IX) aufgebaut. Hier sollte das gesuchte Indolderivat in einem Schritt aus einem Ausgangsmaterial herstellbar sein, dessen Darstellung einfach ist¹¹⁾ und durch Reinigung über die Hydrogensulfidverbindung verbessert werden konnte.

Trotz vieler Versuche konnte die gesuchte Verbindung nur in einer Ausbeute von etwa 2% gewonnen werden. Offenbar wird der gegen Alkali empfindliche Aldehyd unter dem Einfluß des stark alkalischen Ylids in der Hauptsache zu Polymeren kondensiert. Die kleine, durch Chromatographie gereinigte Menge, 4-Dimethylallyl-indol, wurde als Pikrat zur Kristallisation gebracht. Im Schmelzpunkt und IR-Spektrum stimmt dieses Pikrat mit demjenigen überein, das aus dem auf anderem Wege dargestellten 4-Dimethylallyl-indol gewonnen war.



Die Überführung des 4-Dimethylallyl-indols in das entsprechende Tryptophan X bereitete keine Schwierigkeiten. Wir hielten uns an die Vorschrift von H. HELLMANN¹²⁾,

¹⁰⁾ L. A. COHEN, J. W. DALY, H. KNY und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2185 [1960].

¹¹⁾ H. PLIENINGER und K. SUHR, Chem. Ber. **89**, 270 [1956]; **90**, 1980 [1957] und K. SUHR, Dissertat. Univ. Heidelberg 1956.

¹²⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **284**, 163 [1949].

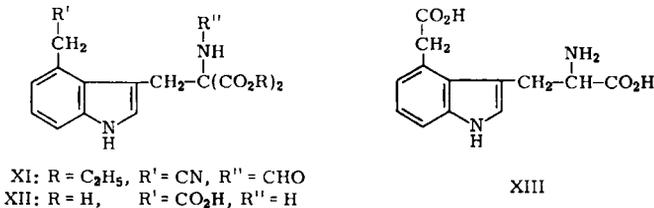
der Formylaminomalonester verwendet. Die Formylgruppe läßt sich bedeutend schonender abhydrolysieren als die früher verwendete Acetylgruppe. Dadurch wird die alkalische Behandlung verkürzt und die Gefahr einer Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zum Indolkern verringert.

Das 4-Dimethylallyl-tryptophan (X) ist eine in Wasser schwer lösliche Aminosäure vom Schmp. 210° (Zers.). Sie läßt sich aus Wasser/Dimethylformamid umkristallisieren. Beigemengtes Natriumacetat wird von der Verbindung hartnäckig mitgeschleppt. Das UV-Spektrum und insbesondere die Ozonolyse zeigen, daß die Doppelbindung vorhanden und an der richtigen Stelle ist. Die Gesamtausbeute über 6 Stufen aus 4-Cyanindol beträgt 30%.

Bevor der Nachweis erbracht worden war, daß Mevalonsäure die 5 Kohlenstoffatome liefert, die zum Aufbau der Clavin-Alkaloide aus Tryptophan noch notwendig sind, hatten wir die Möglichkeit diskutiert, daß Tryptophan-essigsäure-(4) als Vorstufe dieser Alkaloide in Frage kommen könnte¹³⁾. Es wird hiermit die Synthese dieser Verbindung im Mikromaßstab beschrieben, die es erlaubt, die Verbindung in radioaktiver Form darzustellen, um sie als Vorstufe der Clavin-Alkaloide prüfen zu können.

Aus 4-Cyanmethyl-indol¹¹⁾ wird mit Formaldehyd und Dimethylamin 3-Dimethylaminomethyl-4-cyanmethyl-indol dargestellt. Bei der Umsetzung mit Formylaminomalonester erhält man den Ester XI. Die alkalische Verseifung des Nitrils gelingt erst unter energischen Bedingungen bei 140° im Autoklaven. Die Isolierung der entstandenen substituierten Malonsäure XII erwies sich als sehr schwierig. Erst die Fällung der Malonsäure als Bleisalz und die nachträgliche Entbleiung mit H₂S führte zu einem reinen kristallisierten Produkt. Die Reinheit der Verbindung wurde mit Hilfe der Elektrophorese und der Papierchromatographie geprüft. Es zeigte sich, daß stets eine geringe Beimengung der Monocarbonsäure XIII anwesend war.

Die Decarboxylierung wurde schließlich in Dekalin bei 110° vorgenommen, wobei unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet werden muß. Das Endprodukt, die Tryptophan-essigsäure-(4) (XIII), fiel hierbei als amorphes Pulver an, das sich oberhalb von 206° zersetzte. Die Verbindung ließ sich bisher nicht zur Kristallisation bringen; in wäßriger Lösung zersetzte sie sich schon bei Raumtemperatur unter Bildung gelber Produkte, die im UV-Licht stark fluoreszieren und mit Ninhydrin keine violette Farbe mehr geben. Es dürfte sich um ein resonanzfähiges System handeln, das nicht mehr den Charakter einer Aminosäure hat.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit herzlich gedankt.

¹³⁾ M. HÖBEL, Diplomarb. Univ. Heidelberg 1957.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Formyl-indol (1): 2 g *4-Hydroxymethyl-indol*²⁾ werden in 250 ccm Aceton mit 20 g aktivem Mangandioxyd¹⁴⁾ mehrere Stunden gerührt. Der nach Filtrieren und Abdampfen des Acetons verbleibende rohe *Indolyl-(4)-aldehyd* wird mit ca. 2 ccm kaltem Äther gewaschen. Ausb. 1.4 g (70% d. Th.), Schmp. 141–143°.

Reduktion von 4-Cyan-indol mit Lithiumtriäthoxyaluminiumhydrid: Zu einer Aufschlammung von 1.4 g *Lithiumalanat* in 40 ccm Tetrahydrofuran gibt man tropfenweise unter intensivem Schütteln 6.5 ccm *Äthanol* und tropft diese Suspension zu einer Lösung von 2.5 g *4-Cyan-indol* in 20 ccm Tetrahydrofuran. Nach anfänglicher Wasserstoffentwicklung entsteht eine gelbe, oft schleimige Suspension, die 15 Stdn. bei 20° gerührt wird. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit 20 ccm verd. Schwefelsäure extrahiert man dreimal mit Äther und schüttelt die Ätherauszüge mehrere Stdn. mit 40-proz. Natriumhydrogensulfatlösung, bis praktisch kein Aldehyd mehr nachweisbar ist. Die in der Sulfitlauge lösliche Additionsverbindung wird anschließend mit konz. Natronlauge zersetzt, der Aldehyd in Äther ausgeschüttelt und aufgearbeitet. Ausb. 0.2 g (8%), Schmp. 140°.

Aus der nach Abtrennen der Hydrogensulfatphase erhaltenen aldehydfreien Ätherlösung werden 0.9 g (36%) Cyanindol zurückgewonnen.

Die bei der anfänglichen Hydrolyse anfallende schwefelsaure Lösung versetzt man mit 30-proz. Natronlauge und äthert mehrmals aus. Beim Aufarbeiten der Ätherlösung wird das *4-Aminomethyl-indol* in Kristallen vom Schmp. 120° erhalten. Es sublimiert i. Hochvak. bei 120° zu schönen Nadeln, die bei 127° schmelzen. Ausb. 1.0 g (39% d. Th.).

$C_9H_{10}N_2$ (146.2) Ber. N 19.17 Gef. N 19.05

N-Benzoylderivat: Man schüttelt 300 mg *4-Aminomethyl-indol* mit 1 g *Benzoylchlorid* und konz. Natronlauge. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Farblose Nadeln vom Schmp. 149° (aus Benzol).

4-Formyl-indol durch katalytische Hydrierung von 4-Cyan-indol

a) In einer Schüttelente werden 5 g (35 mMol) *4-Cyan-indol* in 100 ccm Methanol und 10 g Eisessig gelöst. Man gibt 7.5 g (45 mMol) Girard-Reagens T zu und hydriert mit Raney-Nickel als Katalysator ca. 5 Stdn. Nach Aufnahme von 850 ccm (35 mMol) *Wasserstoff* hört die Wasserstoffaufnahme praktisch auf. Der Katalysator wird abgesaugt und die klare Lösung i. Vak. auf ca. 30 ccm eingeengt. Man gibt 150 ccm Wasser zu und extrahiert zweimal mit je 70 ccm Äther, um Ausgangsmaterial zu entfernen.

Je ein Drittel der wäßrigen Phase wird im Schütteltrichter mit 150 ccm Äther überschichtet und mit 25 ccm eiskalter 40-proz. Schwefelsäure zunächst tropfenweise umgesetzt. Den freigesetzten Aldehyd schüttelt man sofort in den Äther aus und trennt diesen nach mehrmaligem Schütteln nach etwa 3 Min. ab. Die drei wäßrigen Phasen werden vereinigt und mit frischem Äther 1–2 Stdn. auf der Schüttelmaschine geschüttelt, bis sämtlicher gebildeter Aldehyd extrahiert ist (Probe mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin).

Die vereinigten Ätherauszüge (ca. 700 ccm) werden mit Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers kristallisiert der *Indolyl-(4)-aldehyd* aus. Ausb. 3.7 g (72% d. Th.), Schmp. 142–144°.

b) 2 g *4-Cyan-indol* werden mit 3.5 g Girard-Reagens P und 3.5 g Eisessig in 60 ccm Methanol in der Wärme gelöst und mit Raney-Nickel hydriert. Der während der Hydrierung

¹⁴⁾ Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 178 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

ausgeschiedene Niederschlag wird zusammen mit dem Katalysator abgesaugt und mit 250 ccm Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) ausgekocht.

Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 3.7 g kristallisiertes Hydrazon (80%). Es wird aus Methanol umkristallisiert und im Soxhlet extrahiert. Die Substanz schmilzt erst weit über 300° und verbrennt nur unvollkommen, weshalb keine guten Analysenwerte erhalten werden konnten.

Man löst das Hydrazon in 100 ccm Wasser und hydrolysiert in drei Portionen mit je 10 g Oxalsäure, wobei man den freigesetzten Aldehyd in Äther aufnimmt. Die Ätherauszüge hinterlassen nach dem Trocknen und Verdampfen 1.45 g *Indolyl-(4)-aldehyd* vom Schmp. 142°. Ausb. 71% d. Th. (bez. auf Cyanindol).

Benzaldehyd: 1.7 g *Benzonitril* werden mit 2.6 g Girard-Reagens T und 3 g Eisessig in 50 ccm Methanol 5 Stdn. hydriert und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Die Zersetzung erfolgt mit 50 ccm 40-proz. Schwefelsäure. Ausb. 1.05 g *Benzaldehyd* (60% d. Th.), n_D^{20} 1.5426.

Phenylacetaldehyd: 2 g *Benzylcyanid* werden mit 3 g Girard-Reagens T und 3.5 g Eisessig in 50 ccm Methanol gelöst und, wie oben beschrieben, hydriert und aufgearbeitet. Die wäßrige Lösung wird mit Natriumcarbonat neutralisiert. Auf Zusatz von 50 ccm 10-proz. Oxalsäure zur ausgeätherten Hydrazonlösung tritt nur langsam Spaltung ein; bessere Ergebnisse werden mit 60 ccm 40-proz. Schwefelsäure erzielt. Ausb. 0.9 g *Phenylacetaldehyd* (45% d. Th.), n_D^{20} 1.5272.

Indolyl-(3)-acetaldehyd: 1.1 g *Indolyl-(3)-acetonitril* werden mit 0.9 g Girard-Reagens T und 1.1 g Eisessig in 30 ccm Methanol, wie oben beschrieben, hydriert. Die Hydrazonlösung wird mit 80 ccm 10-proz. Oxalsäure in 15 Min. zersetzt und ausgeäthert. Ausb. 0.5 g *Indolyl-(3)-acetaldehyd* (45% d. Th.).

Der Aldehyd wurde als Semicarbazon vom Schmp. 146–148° charakterisiert.

Methallyl-triphenyl-phosphoniumchlorid: 50 g (0.55 Mol) frisch dest. *Methallylchlorid* und 100 g (0.38 Mol) *Triphenylphosphin* werden mit 50 ccm Benzol 3 Tage unter Rückfluß gekocht. Die gebildeten Kristalle werden mit Benzol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. ca. 100 g, Schmp. 218°.

$C_{22}H_{22}PCl$ (352.8) Ber. Cl 10.05 Gef. Cl 10.10

2-Methyl-4-[indolyl-(4)]-butadien-(1.3) (Indolyl-(4)-isopren) (III): 25 g (71 mMol) *Methallyltriphenyl-phosphoniumchlorid* suspendiert man in einem 250-ccm-Kolben unter Reinststickstoffatmosphäre in 70 ccm absol. Äther, gibt unter Rühren langsam 50 ccm (51 mMol) 1*n* äther. *Phenyllithium*-Lösung zu, wobei der Äther ins Sieden gerät, und läßt 1–2 Stdn. weiterrühren; aus der tiefroten Ylidlösung kann sich nach einiger Zeit ein orangefarbener Niederschlag abscheiden. Die Suspension überführt man unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß in einen mit Stickstoff gefüllten Schlifftrichter mit Druckausgleich.

Die Olefinierungsreaktion wird in einem 500-ccm-Kolben mit magnetischer Rührung vorgenommen. Man löst 5.0 g (35 mMol) *4-Formylindol* in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran und läßt unter Rühren die Ylidsuspension aus dem Tropftrichter langsam zutropfen. Die Lösung färbt sich dunkel und scheidet bald einen gelben, flockigen Niederschlag aus, der sich bei zu rascher Ylidzugabe zu einer Schmiere zusammenballen kann. Man gibt so lange Ylid zu, bis eine Tüpfelprobe nach 10 Min. mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin kein Hydrazon mehr bildet, in der Regel einen 1.3–1.5fachen molaren Überschuß. Nach Zusatz von zwei Spatelspitzen Hydrochinon wird die Lösung 16 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt; die Farbe hellt sich auf, und der Niederschlag wird hellgelb und pulverig.

Zur Aufarbeitung gibt man langsam 100 ccm Wasser zu, schüttelt gut durch, bis sich der Niederschlag gelöst hat, und trennt die wäßrige Schicht, notfalls nach Zugabe von peroxyd-

freiem Äther, ab. Sie wird mehrmals mit insgesamt 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wäscht man mehrmals mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und setzt nochmals etwas Hydrochinon zu. Nach dem Abdestillieren des Äthers i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das sich in 30 ccm peroxydfreiem Äther, der etwas Petroläther (Sdp. 40°) enthält, glatt löst. Beim Kühlen auf -70° und Anreiben fällt ein Teil des entstandenen Triphenylphosphinoxids aus (2–4 g), während das gebildete *Indolyl-(4)-isopren* in Lösung bleibt. (Bei Schmierbildung weniger kühlen oder etwas Äther zusetzen.)

Die stabilisierte Ätherlösung des Diens ist bei tiefer Temperatur einige Tage haltbar, wird aber am besten sogleich weiterverarbeitet.

1-Methyl-3-[indolyl-(4)]-cyclohexen-(1)-dicarbonsäure-(4.5) (IV): Man löst einen Teil des oben erhaltenen *Diens* in Benzol und erwärmt ihn mit einem Überschuß an *Maleinsäureanhydrid* 30 Min. auf $60-70^{\circ}$. Die Lösung färbt sich hierbei rotbraun, ein Niederschlag tritt nicht auf. Das Benzol wird i. Vak. destilliert, der Rückstand so weit als möglich in 2n NaOH gelöst und durch Ausschütteln mit Äther Triphenylphosphinoxid entfernt. Zur wäßrigen Phase gibt man tropfenweise konz. Salzsäure, wobei sich ein harziger Niederschlag bildet, der beim Anreiben und längerem Stehenlassen kristallisiert. Die Rohausbeute an *IV* beträgt 75–80% d. Th., bez. auf den bei der Olefinierung eingesetzten Aldehyd.

Zur Reinigung kann man die Säure in Natriumcarbonatlösung lösen und mit Mineralsäure wieder ausfällen oder im Soxhlet mit Äther extrahieren. Schmp. $220-221^{\circ}$.

$C_{17}H_{17}NO_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.73 N 4.68 Gef. C 68.18 H 5.76 N 4.69

2-Methyl-4-[indolyl-(4)]-buten-(2) (4-Dimethylallyl-indol) (VI): In einen 500-ccm-Kolben kondensiert man 250 ccm Ammoniak aus der Bombe und gibt das aus 5 g Indolyl-(4)-aldehyd erhaltene *Indolyl-(4)-isopren* (35 mMol) in 60 ccm absol. Äther sowie 50 ccm absol. tert.-Butanol zu. Die gelbe Lösung wird bei -70° unter Rühren portionsweise mit 10 g (400 mMol) Natrium versetzt (PH_3 -Entwicklung!). Die anfänglich nur kurzzeitige Blaufärbung bleibt gegen Ende etwa 15 Min. bestehen. Nach 1 Stde. läßt man langsam auf Raumtemperatur kommen, gibt vorsichtig tropfenweise Methanol, nach Beendigung der heftigen Reaktion vorsichtig 50 ccm 40-proz. Ammoniumsulfatlösung und schließlich 200 ccm Äther zu. Die Ätherauszüge werden mit verd. Schwefelsäure und Wasser neutralgewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers i. Vak. bleibt das *4-Dimethylallyl-indol* als gelbliches Öl zurück; es kann an neutralem Aluminiumoxyd mit Äther chromatographiert werden. Da das Olefin mit Luftsauerstoff unter Rotfärbung reagiert, wird es am besten unter Stickstoff bei -20° aufbewahrt, wobei es zu Kristallen vom Schmp. $22-23^{\circ}$ erstarrt. Ausb. 5.4 g (88% d. Th., bez. auf den in die Olefinierung eingesetzten Indolylaldehyd).

$C_{13}H_{15}N$ (185.3) Ber. C 84.26 H 8.16 N 7.56 Gef. C 84.84 H 8.46 N 6.98

Ozonisierung des 4-Dimethylallyl-indols (VI): 172 mg *VI* werden in 100 ccm Methanol p. a. bei -70° ozonisiert, bis die Lösung blau bleibt. Man überführt in eine Schüttelente, gibt etwas Palladium-Kohle zu, läßt auf Raumtemperatur kommen und spült die Ente vor der Hydrierung mehrere Min. mit Wasserstoff. Jetzt schüttelt man bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das gebildete *Aceton* zusammen mit dem Methanol in eine tiefgekühlte Vorlage überdestilliert. Das Destillat gibt man zu 130 ccm einer 0.3-proz. schwefelsauren 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung und verdünnt mit 500 ccm Wasser. Nach 24 Stdn. bei 0° wird das gebildete Dinitrophenylhydrazon abgesaugt und getrocknet. Ausb. 146 mg (66% d. Th.).

Papierchromatographie: Das Papier (Schleicher & Schüll 2043 bgl) wird mit einer Lösung von Dimethylformamid/Aceton (1:1) getränkt und gut abgepreßt. Nachdem das Aceton verdunstet

ist, trägt man das Hydrazon als methanolische Lösung auf, läßt das Methanol abdunsten und entwickelt mit Dekalin auf- oder absteigend. Das aus Dimethylallyl-indol erhaltene Dinitrophenylhydrazon ist, wie das Vergleichschromatogramm mit authent. Aceton-dinitrophenylhydrazon zeigt, praktisch reines Aceton-dinitrophenylhydrazon; andeutungsweise sind auch Spuren weiterer Dinitrophenylhydrazone zu erkennen.

Zur Anfärbung der gelben Flecke kann man mit 10-proz. Natronlauge besprühen.

1-[Indolyl-(4)]-penten-(1) (VII): 4 g (10 mMol) *n*-Butyl-triphenyl-phosphoniumbromid, dargestellt durch Erhitzen von Triphenylphosphin und *n*-Butylbromid, werden in Äther mit 7 ccm (8.8 mMol) 1.25 *n* Phenyllithium-Lösung zum Ylid umgesetzt. Diese Lösung tropft man zu 0.6 g (4 mMol) *Indolyl-(4)-aldehyd* in Tetrahydrofuran, bis sich der Aldehyd umgesetzt hat. Nach 16 Stdn. arbeitet man mit Wasser und Äther auf und erhält ein Öl, das an neutralem Aluminiumoxyd mit Äther chromatographiert wird.

Im einzelnen wurde die Reaktion, wie oben beschrieben, durchgeführt. Ausb. 0.6 g (80% d. Th.) eines farblosen Öles.

Pikrat: Man setzt der konz. ätherischen Lösung des Öles tropfenweise mit Pikrinsäure und Wasser gesättigten Äther zu, wobei sich orangefarbene Kristalle abscheiden. Aus Methanol Schmp. 146—147°.

$C_{19}H_{18}N_4O_7$ (414.4) Ber. C 55.07 H 4.38 N 13.52 Gef. C 56.47 H 4.78 N 13.89

[N-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd (VIII): 8 g *5-Acetamino-1,4-dihydro-naphthalin*¹¹⁾ werden in einem Gemisch von 100 ccm Eisessig und 200 ccm Essigester bei 0° ozonisiert, bis in einer nachgeschalteten Kaliumjodid-Falle starke Jodausscheidung einsetzt. (Zuerst vorhandener Bodensatz löst sich im Lauf der Reaktion auf.) Die klare Lösung wird unter Zusatz von 5-proz. Palladium-Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (90% d. Th.) hydriert. Die hydrierte Lösung wird zur Umwandlung in das Indolderivat mit 50 ccm Wasser und 20 ccm eines sauren Ionenaustauschers (Dowex 50) bei 60° während einer halben Stunde gerührt. Der Austauscher wird abgetrennt und die essigsäure wäbr. Phase durch Eintragen von etwas Kochsalz abgeschieden. Die Essigester-Phase, die den Aldehyd enthält, wird mit 40-proz. Natriumhydrogensulfidlösung so lange geschüttelt, bis in der Essigesterlösung praktisch kein Aldehyd mehr mit fuchsinschwefiger Säure nachweisbar ist. Der ausgefallene farblose pulverige Niederschlag wird mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet. In dieser Form kann der Aldehyd aufbewahrt werden.

Spaltung der Hydrogensulfidverbindung: 1.2 g der Additionsverbindung werden in 70 ccm Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf 0° überschichtet man mit peroxydfreiem Äther und gibt in kleinen Portionen kalte, konz. Natriumcarbonatlösung zu, wobei man die jeweils auftretende Trübung in den Äther schüttelt. Die vereinigten und über Magnesiumsulfat getrockneten Ätherauszüge werden i. Vak. auf 20 ccm eingengt, wobei der Aldehyd nach dem Anreiben auskristallisiert. Ausb. 0.6 g (75% d. Th.), Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Äther 72° (früher¹¹⁾ wurde ein Schmp. von 65—67° gefunden).

Das aus dem Aldehyd gewonnene Semicarbazon und 2,4-Dinitro-phenylhydrazon war mit den früher dargestellten Derivaten des Aldehyds identisch. Gesamtausbeute an krist. Aldehyd etwa 20% d. Th.

Darstellung von Dimethylallyl-indol (VI) aus [N-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd: 11 g (28.5 mMol) *Isopropyl-triphenylphosphoniumbromid* (entspr. IX) werden unter Stickstoff in 50 ccm Tetrahydrofuran suspendiert und nach Versetzen mit 22.2 ccm (24 mMol) 1.075 *n* Butyllithium-Lösung etwa 1 Stde. gerührt. Das Salz geht hierbei größtenteils in Lösung.

Unter heftigem Rühren läßt man innerhalb 1 Min. 4.5 g (22.5 mMol) *[N-Acetyl-indolyl-(4)]-acetaldehyd* in 50 ccm Tetrahydrofuran zuffießen, wobei kurz nach dem Zusatz Entfärbung

eintritt und sich ein gelber, flockiger Niederschlag bildet. Die Reaktionsmischung wird zunächst 20 Stdn. bei 20° gerührt, dann 4 Stdn. bei 65° (Rückfluß) erhitzt, ohne daß sich ihr Aussehen ändert.

Aus dem Filtrat fallen bei Zusatz von Äther und mehrmaligem Waschen mit Wasser und verd. Salzsäure harzige Bestandteile aus. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels etwas braunes Öl, dessen flüchtige Bestandteile mit Wasserdampf abdestilliert werden. Aus dem trüben Destillat (500 ccm) können durch mehrmaliges Extrahieren mit Petroläther wenige Tropfen einer gelblichen Flüssigkeit gewonnen werden.

Anschließende Chromatographie an Aluminiumoxyd (nach BROCKMANN) mit Äther/Petroläther (5:2) ergibt eine Fraktion, die mit Ehrlichs Reagens unter starker Rotfärbung reagiert. Ausb. ca. 100 mg (2.5% d. Th.).

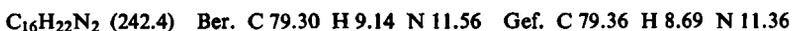
Pikrat: Setzt man der konz. ätherischen Lösung der erhaltenen Indolverbindung tropfenweise mit Pikrinsäure und Wasser gesättigten Äther zu, so scheiden sich aus der zunächst schwarzbraunen Lösung orangefarbene Kristalle aus, die, aus Methanol mehrmals umkristallisiert, bei 143–145° schmelzen. Ausb. 220 mg.

4-Dimethylallyl-gramin: 2.1 ccm (18 mMol) 40-proz. Dimethylamin-Lösung werden unter Kühlung mit 2.5 ccm Eisessig versetzt. Zu der auf ca. –5° gekühlten Lösung gibt man 1.36 ccm (18 mMol) 40-proz. Formaldehyd-Lösung. Die noch kalte Mischung überführt man in ein Schliffreagensglas mit Schliffstopfen, in das man zuvor 3.2 g (17 mMol) 4-Dimethylallyl-indol eingewogen hat, wäscht mit einigen Tropfen Wasser nach und schüttelt die Emulsion etwa 10 Min. heftig, bis eine völlig klare Lösung entsteht. Dann läßt man 3–4 Stdn. bei Raumtemperatur stehen.

Man gibt Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zu und extrahiert alle Neutralstoffe mit Äther. Die in der wäßrigen Phase als Hydrochlorid gelöste Base wird mit 40-proz. Natronlauge in Freiheit gesetzt. Sie scheidet sich zunächst ölig ab, kristallisiert aber beim Anreiben.

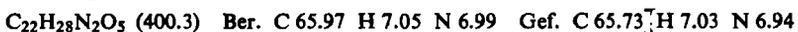
Nach mehrstündigem Stehenlassen in der Kälte wird das 4-Dimethylallyl-gramin abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Aus Benzol/Hexan (1:1) in farblose Kristalle, Schmp. 106°. Ausb. 3.5 g (83% d. Th.).

Mit gleichem Erfolg kann bei sonst gleichbleibender Durchführung anstelle der 40-proz. auch 8.5-proz. Formaldehyd-Lösung verwendet werden.



[4-Dimethylallyl-skatyl]-formaminomalonsäure-diäthylester: In einem 25-ccm-Zweihalskolben, der durch eine Kapillare mit trockenem Stickstoff gespült wird, erhitzt man eine Suspension von 90 mg gepulvertem Natriumhydroxyd in 7 ccm absol. Toluol im Ölbad auf 100°. Dazu gibt man 1.3 g 4-Dimethylallyl-gramin und 1.3 g Formaminomalonsäure-diäthylester und steigert die Temperatur auf 130°. Wenn die Dimethylaminentwicklung beendet ist, in der Regel nach 2–3 Stdn., erhitzt man noch eine weitere Stunde und läßt dann abkühlen.

Nach 24 Stdn. bei –20° hat sich die Hauptmenge des gebildeten Esters kristallin abgeschieden. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Toluol gewaschen und getrocknet; zur Entfernung des Natriumhydroxyds wäscht man anschließend mit 5 ccm Wasser. Der Ester kann aus Wasser unter Zusatz von Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 1.25 g (60% d. Th.), Schmp. 124°.



Je geringer die Ausbeuten an kristallisiertem Ester sind, desto mehr Dimethylallyl-tryptophan läßt sich durch Verseifung des aus der Toluolmutterlauge isolierten, nicht kristallisierenden Harzes sowie des alkalischen Waschwassers erhalten.

Ozonisierung: 101 mg [4-Dimethylallyl-skatyl]-formaminomalonester p. a. wurden in 50 ccm Methanol p. a. ozonisiert und, wie oben beschrieben, auf Aceton-dinitrophenylhydrazon verarbeitet. Ausb. 52.5 mg (86% d. Th.). Die Substanz wurde durch Papierchromatographie identifiziert.

4-Dimethylallyl-tryptophan (X): 0.8 g krist. [4-Dimethylallyl-skatyl]-formaminomalonester werden mit 0.5 g Natriumhydroxyd in 4 ccm Wasser und 1 ccm Äthanol zunächst auf 120° erhitzt. Wenn die Lösung klar geworden ist, läßt man den Alkohol abdampfen und kocht die Restlösung weiter 7 Stdn. bei 130–140° unter Rückfluß. Dann gibt man 1.5 cmm Eisessig zu und erhitzt nochmals 4 Stdn. zum Sieden, wobei sich die Aminosäure bereits teilweise kristallin abscheidet. Nach dem Abkühlen bringt man mit verd. Natronlauge auf pH 6–7 und filtriert das ausgefallene 4-Dimethylallyl-tryptophan ab. Dieses kann aus 50 ccm kochendem Wasser umkristallisiert werden, dem man portionsweise so viel Dimethylformamid zusetzt, daß sich die Kristalle in der Hitze gerade lösen. Beim Abkühlen scheidet sich die Aminosäure in farblosen, schuppigen Kristallen ab, die bei 210° unter Zersetzung schmelzen. Rohausb. 0.51 g (94% d. Th.).

Es ergaben sich ungenaue und unterschiedliche Werte bei der Analyse, obwohl sie mit einer dreimal nach dem obengenannten Verfahren umkristallisierten Probe ausgeführt wurde; andere Lösungsmittel sind wegen der geringen Löslichkeit der Aminosäure ungeeignet. Die besten Werte wurden nach zweitägigem Trocknen bei 100° i. Vak. erhalten.

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272.4) Ber. C 70.56 H 7.40 N 10.28 Gef. C 70.18 H 7.03 N 10.54

Ozonisierung: 78.4 mg 4-Dimethylallyl-tryptophan p. a. wurden in 50 ccm Methanol p. a. ozonisiert und, wie oben beschrieben, auf Aceton-dinitrophenylhydrazon verarbeitet. Ausb. 46.5 mg (68% d. Th.). Die Substanz wurde durch Papierchromatographie als Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon identifiziert.

3-Dimethylaminomethyl-4-cyanmethyl-indol: Zu 0.082 ccm einer 33-proz. wäßrigen Dimethylamin-Lösung (0.6 mMol) werden unter guter Eiskühlung 0.084 ccm Eisessig (1.4 mMol) und 0.065 ccm einer 23-proz. Formaldehyd-Lösung (0.5 mMol) gegeben. In die farblose Mischung trägt man in kleinen Anteilen 86 mg (0.55 mMol) 4-Cyanmethyl-indol⁽¹¹⁾ ein und bringt es unter Umschwenken, zuletzt im Wasserbad von 35°, in Lösung. Nach etwa 45 Min. ist die Substanz gelöst. Die gelb gefärbte Lösung bleibt bei Raumtemperatur etwa 18 Stdn. stehen. Nach dem Zusatz von 1 ccm 10-proz. Essigsäure wird die Probe mit ca. 3 ccm Äther überschichtet. Durch Einleiten von gereinigtem Stickstoff durchmischt man die beiden Phasen und pipettiert anschließend den Äther ab; dieser enthält das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial. Insgesamt wird dreimal ausgeäthert.

Die mit Eis gekühlte essigsäure Phase wird bis zur deutlich alkalischen Reaktion tropfenweise mit kalter 2*n* NaOH versetzt. Die Mannich-Base fällt als gelbbraunes Öl an, das durch Anreiben zur Kristallisation gebracht wird. Nach 1/2 Stde. wird die Substanz durch Zentrifugieren sedimentiert und nach dem Abpipettieren der Mutterlauge i. Vak. über Silicagel getrocknet. Anschließend äthert man die Mutterlauge aus und dampft den Äther im Wasserbad bei 25° unter Stickstoff bis auf etwa 0.2–0.3 ccm ein. Mit einer Pipette wird dieser Rest in das Zentrifugenglas, welches das weitgehend trockene Rohprodukt enthält, übergeführt. Nach dem Abdampfen des Äthers versetzt man den Rückstand mit 5 ccm Wasser und suspendiert ihn durch Einleiten von Stickstoff. Abermals wird zentrifugiert und die Waschflüssigkeit abpipettiert. Die Mannich-Base muß nach dieser Methode drei- bis viermal mit Wasser gewaschen werden. Das über Silicagel getrocknete Rohprodukt ist schwach gelb und wird ohne weitere Reinigung verwendet. Ausb. 91 mg (85% d. Th., bez. auf CH₂O), Schmp. 89.5–91°. Aus sehr wenig Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 91–92°.

$C_{13}H_{15}N_3$ (213.2) Ber. C 73.24 H 7.04 N 19.72 Gef. C 72.98 H 6.98 N 19.85

[4-Cyanmethyl-skatyl]-formylaminomalonsäure-diäthylester (XI): In einem Zentrifugenglas werden 91 mg (0.43 mMol) 3-Dimethylaminomethyl-4-cyanmethyl-indol mit 108 mg (0.53 mMol) Formylaminomalonester und etwa 4 g pulverisiertem Natriumhydroxyd vermischt. Dann fügt man 1 ccm trockenes Toluol zu und erwärmt unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß auf ca. 90°. Nach dem Abklingen der Dimethylaminentwicklung steigert man die Temperatur vorsichtig auf 110–115°. Insgesamt wird etwa 2 Stdn. erwärmt. Während des Abkühlens scheidet sich die Substanz kristallin ab; die Mutterlauge wird abpipettiert und die Substanz dreimal mit je 1.5 ccm kaltem Toluol und dreimal mit wenig Wasser gewaschen und zentrifugiert.

Zur Reinigung des Präparates versetzt man den noch feuchten Rückstand mit je 1.6 ccm 90-proz. Äthanol und erwärmt im Zentrifugenglas unter Rückfluß. Durch Abkühlen mit Eis wird zur Kristallisation gebracht und die Mutterlauge abpipettiert. Der Vorgang muß dreimal wiederholt werden. Ausb. 105 mg (78% d. Th.), Schmp. 173–174°.

$C_{19}H_{21}N_3O_5$ (371.3) Ber. C 61.64 H 5.66 N 11.32 Gef. C 61.57 H 5.63 N 11.27

[4-Carboxymethyl-skatyl]-amino-malonsäure (XII): Man löst den in dem letzten Versuch dargestellten [4-Cyanmethyl-skatyl]-formylaminomalonsäure-diäthylester (0.37 mMol) in wenig Aceton und überführt die farblose Lösung in einen kleinen Autoklaven aus V2A-Stahl. Das Aceton wird bei 40° abgedampft, der Rückstand mit 3 ccm 2.5*n* NaOH versetzt und unter Schütteln 4 Stdn. in einem Ölbad auf 140° erhitzt.

Anschließend wird die gelbbraune Lösung in Eisessig auf pH 6 gebracht, in ein Zentrifugenglas filtriert und tropfenweise mit einer wäßrigen Lösung von 530 mg Bleiacetat versetzt. Die graue Bleiverbindung wird so lange unter häufigem Zentrifugieren mit Wasser gewaschen, bis in der Waschflüssigkeit weder Blei- noch Natriumionen nachgewiesen werden können. Schließlich wird zweimal mit kaltem Äthanol gewaschen.

Die noch feuchte Bleiverbindung wird in 6 ccm Wasser suspendiert und bei 30–40° durch Einleiten von H₂S (Magnetrührer!) entbleit. Nach 20 Min. wird zentrifugiert, die flüssige Phase rasch in einen 50-ccm-Kolben übergeführt und eingefroren. Den Bleisulfid-Niederschlag wäscht man dreimal mit je 2.5 ccm Wasser. Die abpipettierte Waschflüssigkeit wird sofort in denselben Kolben gebracht und ebenfalls eingefroren. Anschließend wird das gelöste H₂S zusammen mit dem Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Ausb. 82 mg (71.5% d. Th.), Schmp. 195°.

Die Reinheit dieser Verbindung wurde mit Hilfe der Papierelektrophorese überprüft. Gearbeitet wurde bei Raumtemperatur mit dem Papierelektrophoresegerät „Elphor“ von Bender & Hobein und mit Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043 n Mgl. Als Puffer wurde eine Lösung von $n/100$ Essigsäure und $n/100$ Natriumacetat verwendet.

Unter diesen Bedingungen unterscheiden sich die Wanderungsgeschwindigkeiten der beiden Verbindungen beträchtlich. Innerhalb von 2 Stdn. wanderte die Tricarbonensäure 7.4 cm, die Dicarbonensäure jedoch nur 3.8 cm. Die Startlinie war 7.0 cm von dem Ende des Papierstreifens entfernt.

Tryptophan-essigsäure-(4) (XIII): 81 mg feingepulvertes XII werden in 4.5 ccm Dekalin unter Durchperlen von Stickstoff langsam auf 110° erhitzt. Nach 2 Stdn. ist die Decarboxylierung beendet (Ba(OH)₂-Lösung). Nach dem Abkühlen wird zentrifugiert und der amorphe Rückstand dreimal mit niedrigsiedendem Petroläther gewaschen. Ausb. 60 mg (86% d. Th.), Zers.-P. 206°.

$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.3) Ber. C 59.54 H 5.34 N 10.69 Gef. C 59.46 H 5.52 N 10.62