

HANS-JOACHIM TEUBER, OTTO GLOSAUER und UDO HOCHMUTH

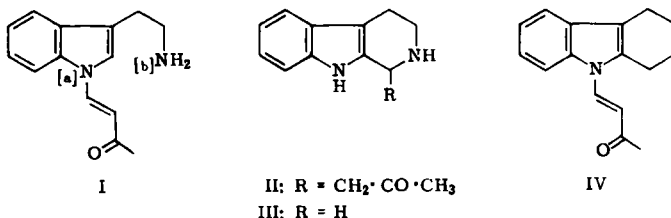
Ein neues Kondensationsprodukt aus Tryptamin und Acetessigaldehyd¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 29. März 1963)

Tryptamin reagiert mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal in Gegenwart von konz. Salzsäure nicht unter Ringschluß, sondern unter Substitution am Indolstickstoff, wobei das Indolobutenon I entsteht.

Indole, deren β -Stellung durch einen Alkylrest blockiert ist, reagieren, wie wir zeigen konnten²⁾, mit Hydroxymethylen-ketonen in Gegenwart von konz. Salzsäure unter Substitution am Stickstoff, wobei *N*-Indolo-butenone entstehen. Tryptamin liefert bei der analogen Umsetzung mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal, $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, unter intensiver Gelbfärbung das relativ schwerlösliche Hydrochlorid des 3- $[\beta$ -Amino-äthyl]-1-[3-oxo-buten-(1)-yl]-indols (I)³⁾.



I unterscheidet sich von der in neutralem Medium gebildeten, bereits bekannten Verbindung II⁴⁾ außer durch das Absorptionsspektrum (Abbild.), das z. B. demjenigen des Tetrahydrocarbazol-Derivats IV ähnelt²⁾, durch die positive Fichtenspan- und Ehrlich-Reaktion (freie Indol- α -Stellung)⁵⁾ sowie durch Reaktionen, die für die Anwesenheit einer primären Aminogruppe sprechen. So liefert I ein Harnstoff-, Phenylharnstoff- und *N*-Acetyl-Derivat, gibt jedoch keine Reaktion auf sekundäre Amine, etwa mit Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd⁶⁾. Durch die Jodoformprobe und die Kupplung mit geeigneten Diazoniumsalzen erweist sich I als Methylketon; es bildet ein Oxim und ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

¹⁾ IV. Mitteil. über Synthese von Heterocyclen mit Hydroxymethylen-ketonen; III. Mitteil.: H.-J. TEUBER, D. CORNELIUS und H. PFAFF, Chem. Ber. 96, 2617 [1963].

²⁾ Vgl. III. Mitteil.: H.-J. TEUBER, D. CORNELIUS und H. PFAFF, l. c. ¹⁾.

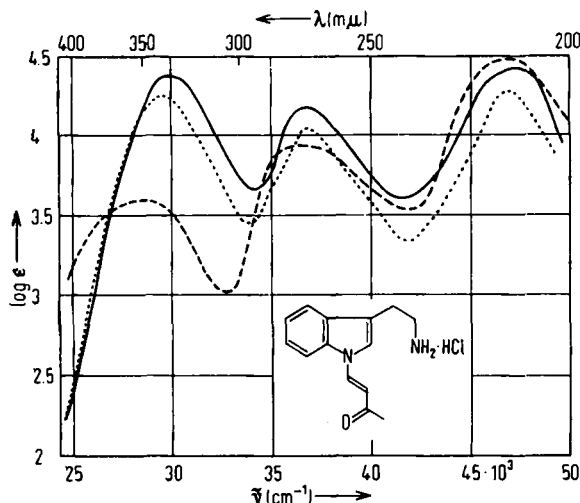
³⁾ Vgl. I. Mitteil.: H.-J. TEUBER, Angew. Chem. 74, 161 [1962].

⁴⁾ L. H. GROVES und G. A. SWAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 650.

⁵⁾ Vgl. etwa K. T. POTTS und SIR R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1955, 2675.

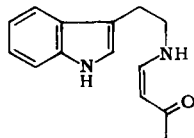
⁶⁾ F. FEIGL, Tüpfelanalyse, 4. Aufl., Bd. II, S. 264, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M. 1960.

Da die Kondensation in stark saurer Lösung erfolgt und da unser Produkt gelb und nicht farblos ist, entsteht somit nicht die mit I isomere, hypothetische Verbindung V⁷⁾, die als Vorstufe bei der Bildung von II anzunehmen ist und zu II weiterreagieren sollte.

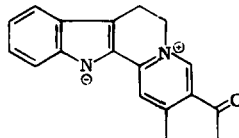


Absorptionsspektrum von 3-[β -Amino-äthyl]-1-[3-oxo-buten-(1)-yl]-indol-hydrochlorid in Methanol (—), in $2n$ H_2SO_4 (·····), in $9n$ H_2SO_4 (---)

I wurde als Hydrochlorid und Pikrat sowie als freie Base isoliert. Diese, obwohl kristallin, ist instabil. Sowohl beim Aufbewahren als auch in Lösung wandelt sie sich allmählich um. Wir nehmen an, daß unter dem Einfluß der basischen Aminogruppe der Butenonrest, ähnlich wie durch verdünnte Alkalilaugen²⁾, abgespalten wird, wobei er, zumindest teilweise, an N_b gebunden werden könnte (Bildung von V[?])⁸⁾.



V



VI

Auch beim Stehenlassen von I in methanolischer Salzsäure sowie beim Kochen von I mit Methylal in Eisessig wird die ungesättigte Seitenkette eliminiert. Das freigesetzte Tryptamin geht im letztgenannten Fall in Tetrahydronorharman (III) über, während sich Acetessigaldehyd zu 1.3.5-Triacetyl-benzol kondensiert.

Formel I wird durch das IR-Spektrum gestützt. Die Absorptionen des I-Hydrochlorids bei 1621 und 1597/cm lassen das Indolyl-(1)-keton als vinyloges Säureamid erscheinen, während eine mittelstarke Bande bei 1684/cm in Übereinstimmung mit der

⁷⁾ V ist noch nicht beschrieben, nur in einer Kurzmitteilung von R. N. SCHÜT (Chem. and Ind. 1960, 1246) erwähnt, der diese Verbindung mit Hilfe von Acetessigaldehyd-natrium aus Tryptamin in ölgiger Form erhalten haben will.

⁸⁾ IR-Banden der $1/2$ Jahr alten, harzigen Base bei 1642 und 1546/cm deuten bis zum gewissen Grade auf eine solche Umwandlung hin.

Oxim- und 2,4-Dinitro-phenylhydrazon-Bildung darauf hindeutet, daß die Carbonylfunktion ihren Keton-Charakter bewahrt hat, der geringen Basizität des Indolstickstoffs entsprechend. Weitere Absorptionen, insbesondere eine intensive bei 1250/cm (8μ) zentrierte Doppelbande sowie eine Zwillingsbande bei 963 und 945/cm ($\sim 10.5 \mu$) stimmen mit unseren Befunden, z. B. an IV, überein.

Daß Tryptamin, von dem bisher nur Reaktionen des Stickstoffatoms der Seitenkette mit Aldehyden oder Ketonen bekannt waren, auch am Indolstickstoff⁹⁾ zu reagieren vermag, ist im Hinblick auf Beobachtungen in der Alkaloid-Chemie nicht unerwartet. Die Umsetzung läßt sich in diesem Zusammenhang als Modellreaktion werten, zumal die zugesetzte Säuremenge gelegentlich bis zur Größenordnung von 1 Äquivalent reduziert werden kann (vgl. Versuchsteil).

Über ein aus Tryptamin und zwei Molekülen Acetessigaldehyd gebildetes, tetracyclisches Kondensationsprodukt VI wird gesondert berichtet.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, danken wir für die gewährten Beihilfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁰⁾

3-[β -Amino-äthyl]-1-[3-oxo-buten-(1)-yl]-indol-hydrochlorid (entsprech. I): 4.5 g *Tryptamin-hydrochlorid* werden in einer Reibschale mit 3 ccm 12*n* HCl angeteigt und mit 10 ccm *Acetessigaldehyd-dimethylacetal* verrührt (intensive Gelbfärbung). Nach 5–10 Min. werden weitere 2 ccm Säure zugesetzt, worauf das Gemisch beim Verreiben alsbald kristallin erstarrt. Kurzes Abpressen auf Ton, Umkristallisieren aus Äthanol (Zusatz von Aktivkohle), Absaugen und Waschen mit Äther liefern blaßgelbe Nadeln, *3-[β -Amino-äthyl]-1-[3-oxo-buten-(1)-yl]-indol-hydrochlorid* (entsprech. I), vom Schmp. 193–194° (Zers.). Leicht löslich in Wasser, Eisessig, Pyridin, mäßig in Äthanol mit hellgelber Farbe. Die Lösungen in konz. Säuren sind bräunlichrot. Positive Halochromie und Solvatochromie. Keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid. Kein Verlust bei 70° i. Hochvak. Ausb. nach Umkristallisieren aus Äthanol 70% d. Th.

| | | | | |
|--------------------------------------|--------|---------|--------|----------------|
| $C_{14}H_{16}N_2O \cdot HCl$ (264.7) | Ber. | C 63.50 | H 6.47 | N 10.58 |
| | Gef.*) | C 63.04 | H 6.61 | N 10.48, 10.46 |
| | | 63.12 | 6.57 | 10.33 |
| | | 63.50 | 6.77 | 10.58 |

*) Chargen aus verschiedenen Ansätzen.

UV-Spektrum (Abbild.): λ_{max} (log ϵ) 335 (4.38), 273 (4.18), 211 $m\mu$ (4.43) (in Methanol); 340 (4.26), 272 (4.06), 216 $m\mu$ (4.26) (in 2*n* H₂SO₄); 350 (3.61), 272 (3.94), 216 $m\mu$ (4.47) (in viertelkonz. H₂SO₄); 324 (4.01), 276 (3.91), 232 $m\mu$ (3.93) (in Dioxan).

IR-Spektrum: 3378 (m), 2985 und 2915 (s, Doppelbande), 1684 (m), 1621 (ss), 1597 (s), 1567 (s), 1468 (ss), 1403 (m), 1353 und 1328 (m, Doppelbande, CH₃), 1259 und 1244 (ss, Doppelbande, COCH₃), mittelstarke Doppelbanden bei 1017 und 1004 sowie 963 und 945, Triplett (s) um 740/cm.

⁹⁾ Von anderen Indolen her sind Umsetzungen am Stickstoff nur mit Formaldehyd (Amino- oder Hydroxymethylierung) sowie gelegentlich mit 1,4-Dicarbonylverbindungen bekannt: Vgl. H. HELLMANN und G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, S. 74, Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1960; F. TROXLER und A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* **40**, 1706 [1957]; SIR R. ROBINSON und J. E. SAXTON, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 3136.

¹⁰⁾ Schmelzpunkte unkorrigiert. Zur Aufnahme der UV- und IR-Spektren (KBr-Preßling) dienten das selbstregistrierende Spektralphotometer DK 1 der Firma Beckman Instruments bzw. das Gerät von Perkin-Elmer, Modell 21.

Das I-Hydrochlorid gibt eine positive Jodoform- und Beilstein-Probe. Fichtenspanreaktion blauviolett. Ehrlich-Reaktion: 1 mg Hydrochlorid in 10 ccm Wasser wird mit 5 ccm 2-proz. Äthanol. *p*-Dimethylamino-benzaldehydlösung und tropfenweise mit 25-proz. Salzsäure versetzt: Rotfärbung, die sich auf Zusatz von Natriumnitritlösung vertieft. Die wäbr. Lösung des I-Hydrochlorids gibt mit Echtblausalzlösung und wenig 2*n* NaOH einen violetten, äthanol-löslichen Niederschlag. Blindversuch mit Tryptamin-hydrochlorid negativ.

Auch *halbkonz. Salzsäure* ist als Kondensationsmittel wirksam.

*Kondensation in neutraler Lösung*¹¹⁾: 5.0 g (33 mMol) Tryptamin, in 16 ccm 2*n* H₂SO₄/200 ccm Wasser gelöst, werden mit 10 g Acetessigaldehyd-dimethylacetal aufgekocht und 1/2 Stde. bei 70–80° belassen. Aus dem tiefbraunen Gemisch kristallisiert beim Erkalten gelbbraunes, stickstoffreies, nadelförmiges *1.3.5-Triacetyl-benzol* (1.3 g) vom Schmp. 161–163° (aus 80-proz. Äthanol).

C₁₂H₁₂O₃ (204.2) Ber. C 70.65 H 5.95 Gef. C 70.80 H 6.01

Nach Abfiltrieren der Nadeln wird das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das ausgeschiedene braune Öl 3 mal mit je 150 ccm Chloroform extrahiert. Der nach Trocknen des Auszugs mit Natriumsulfat und Eindampfen erhaltene Rückstand wird in 20 ccm 2*n* HCl gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat gefällt und mit Chloroform extrahiert; nach dem Trocknen wird diese Lösung über Cellulosepulver („Ederol“ Nr. 221) filtriert. Das i. Vak. eingedampfte Eluat liefert ein gelbes Öl, von dem 500 mg in 25 ccm Methanol gelöst und mit 10 ccm 8-proz. wäbr. *Kaliumcyanat*lösung versetzt werden. Nach Erhitzen (10 Min.) und Abdestillieren des Methanols farblose Prismen vom Schmp. 204–207° (Zers.) (3 mal aus Methanol). Positive Fichtenspanreaktion, Kupplungsreaktion mit Echtblausalz. Es handelt sich um das auch aus I erhältliche *Harnstoffderivat* (s. unten).

C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.40 H 6.32 N 15.49 Gef. C 66.36 H 6.64 N 15.44

Freie Base (I): Beim Alkalisieren der wäbr. Lösung des *I-Hydrochlorids* mit 2*n* NaOH scheiden sich hellbraune Flocken ab, die wiederholt mit Wasser gewaschen und dann abfiltriert werden. Aufnahmen in Chloroform, Filtrieren der Lösung über Aktivkohle, Einengen i. Vak. und Stehenlassen ergeben nach 1 Woche gelbbraune Prismen (etwa 30%) vom Zers.-P. 103–107° (aus Aceton/Benzol, 1:1); löslich in Aceton und Dioxan, sehr schwer löslich in Äther oder Benzol. Mit konz. Schwefelsäure Tiefrotfärbung.

C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.65 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.89 H 7.32 N 12.38, 12.42

Im Verlauf von mehreren Monaten wandelten sich die Kristalle in ein zähes, braunes Harz um.

Pikrat: Aus *I-Hydrochlorid* in wäbr., natriumacetatgepufferter Lösung mit wäbr. *Pikrinsäure* als Niederschlag, der, 3 mal aus Äthanol umgelöst, gelbe Nadeln vom Schmp. 202–206° (Dunkelfärbung) bildet. Kein Verlust bei 80° i. Hochvak.

C₁₄H₁₆N₂O · C₆H₃N₃O₇ (457.4) Ber. C 52.51 H 4.19 N 15.31
Gef. C 52.80 H 4.31 N 15.27

Harnstoffderivat: 265 mg *I-Hydrochlorid*, in 5 ccm Wasser gelöst und mit der Lösung von 0.5 g *Kaliumcyanat* in 20 ccm Wasser versetzt, liefern nach Aufkochen 160 mg farblose Prismen vom Zers.-P. 206–208° (5 mal aus Methanol).

C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.40 H 6.32 N 15.49
Gef. C 66.49 H 6.39 N 15.43
66.27 6.74 15.33
66.59 6.62 15.45

¹¹⁾ In Analogie zu einer Vorschrift von E. SPÄTH und E. LEDERER, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2102 [1930].

Phenylharnstoffderivat: 530 mg (2 mMol) *I-Hydrochlorid* werden in Wasser gelöst und mit überschüss. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die abgeschiedene Base (I) wird mit 10 ccm Chloroform extrahiert, der Auszug mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den harzigen Rückstand nimmt man in 10 ccm Benzol auf und läßt ihn mit 0.5 ccm *Phenylisocyanat* 24 Stdn. stehen. Farblose Prismen (370 mg) vom Zers.-P. 220—222° (3 mal aus Äthanol).

$C_{21}H_{21}N_3O_2$ (347.4) Ber. C 72.60 H 6.09 N 12.09 Gef. C 73.18 H 6.26 N 12.46

N-Acetyl-Derivat: 265 mg (1.0 mMol) *I-Hydrochlorid*, gelöst in 10 ccm frisch dest., über KOH getrocknetem Pyridin, werden unter Feuchtigkeitsausschluß und Kühlen nach und nach mit 200 mg (2.5 mMol) *Acetylchlorid* versetzt. Man läßt 3 Tage verschlossen stehen, saugt das gebildete Pyridin-hydrochlorid ab und verdünnt mit Wasser. Der abgeschiedene Niederschlag (140 mg) bildet nach 3 maligem Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol und Trocknen bei 55°/12 Torr farblose, in heißem Wasser lösliche Nadeln vom Schmp. 154—155° (Gelbbraunfärbung).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.3) Ber. C 71.08 H 6.72 N 10.37 Gef. C 70.99 H 6.90 N 10.48

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus der wäbr. Lösung des *I-Hydrochlorids* mit *2,4-Dinitrophenylhydrazin* in 2*n* HCl dunkelrote Prismen, die oberhalb 260° schmelzen. Verlust bei 100° i. Hochvak. 5.7, 5.4, 5.1%; ber. für 1.5 H₂O 5.8%.

$C_{20}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$ (448.8) Ber. C 54.00 H 4.76 N 18.89
Gef. C 53.65, 53.82 H 5.31, 4.94 N 19.08

265 mg *I-Hydrochlorid* liefern mit 200 mg *Phenylhydrazin-hydrochlorid*, gelöst in 5 ccm Äthanol/1 ccm Wasser, nach 15—30 Min. bei 80—100° und 2wöchigem Stehenlassen kein schwerlösliches Reaktionsprodukt (Abspaltung des Butenonrestes?).

Oxim: 265 mg (1.0 mMol) *I-Hydrochlorid*, in 2 ccm Wasser gelöst und mit 700 mg (10 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* sowie 600 mg (4.5 mMol) kristallinem Natriumacetat in 2.5 ccm Wasser versetzt, liefern nach 10 Min. bei 100° blaßgelbe Nadeln (180 mg) vom Zers.-P. 196—198° (2 mal aus Wasser, dann aus Äthanol, lufttrocken). Beilstein-Probe positiv.

$C_{14}H_{17}N_3O \cdot HCl + 1.5H_2O$ (306.8) Ber. C 54.80 H 6.89 N 13.70
Gef. C 54.60 H 6.21 N 13.38

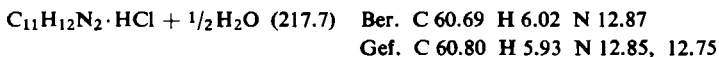
Versuch zur Reduktion mit Natriumborhydrid: 265 mg *I-Hydrochlorid* in 10 ccm 90-proz. Äthanol werden anteilweise mit insgesamt 0.5 g *Natriumborhydrid* versetzt. Nach 2 Tagen wird vom Natriumchlorid abfiltriert und nach Zusatz von 10 ccm Wasser mit Äther extrahiert. Trocknen und Eindampfen der Ätherphase ergeben einen farblosen, teilweise kristallinen Rückstand, der mit konz. Schwefelsäure nur noch eine blaßgelbe Halochromie zeigt.

Einwirkung von methanol. Salzsäure, Rückbildung von Tryptamin: 5.3 g *I-Hydrochlorid*, in 75 ccm absol. Methanol annähernd gelöst, werden nach Filtrieren und Zusetzen von bei 20° gesätt. *methanol. Salzsäure* 2 Tage stehengelassen. Ätherzugabe fällt ein dunkles Harz, das mit 10-proz. Natronlauge durchgearbeitet, mit Wasser gewaschen und in Äthanol gelöst wird. Benzolzusatz führt über Nacht zur Abscheidung rotbrauner Nadeln vom Zers.-P. 145—146° (aus Äthanol/Benzol). Aufnehmen in Äthanol und Einleiten von Chlorwasserstoff bei 0° ergibt ein fast farbloses Hydrochlorid (0.9 g). Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 244—246° (Lit.-Schmp.¹²⁾ für *Tryptamin-hydrochlorid* 248°). Fichtenspan- und Ehrlich-Reaktion positiv. — Variieren der Versuchsbedingungen, z. B. Erhitzen oder längeres Stehenlassen, führt zu keinem anderen Ergebnis.

¹²⁾ R. H. F. MANSKE, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1202 [1929].

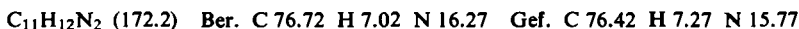
Umsetzung mit Methylal, Bildung von Tetrahydronorharman (III): 4.80 g *I-Hydrochlorid* werden in 200 ccm Eisessig mit 1.75 g *Methylal* 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird i. Vak. auf 10 ccm eingengt und kalt stengelassen, wobei eine braune Substanz auskristallisiert, die abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und aus 30 Tln. Äthanol zu $\frac{4}{5}$ umkristallisiert wird: Hellgelbe Nadeln, die nach dem Chromatogramm (aufsteigend in n-Butanol/Wasser/Eisessig, 4 : 2 : 1) aus zwei Komponenten bestehen, von denen die eine im UV-Licht hellgelb fluoresziert, die andere nach Besprühen mit Fluorescein die Fluoreszenz löscht.

Zur Trennung wird Cellulosepulver („Ederol“ Nr. 221, Säule 30×1.5 cm), nach Auswaschen mit 94-proz. wäbr. n-Butanol, mit 100 mg Substanz, die in 50 ccm dieser Butanol/Wasser-Mischung gelöst sind, beschickt und dann mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert. Durch Tüpfeln auf Papier (Trocknen, UV-Licht) läßt sich die Trennung der beiden Komponenten verfolgen. Die zuerst eluierte, beim Besprühen mit Fluorescein fluoreszenzlöschende Substanz kristallisiert in farblosen Tafeln, die, chromatographisch einheitlich, eine positive Beilstein-Probe zeigen, keine Jodoformreaktion geben und nicht mit Echtblausalz/Alkali kuppeln. Keine Fichtenspanreaktion. Violettfärbung mit Nitroprussidnatrium/Acetaldehyd (Test auf sek. Amine⁶). Zers. unter Rotbraunfärbung bei 254–256°. Ausb. etwa 80% d. Th. Analyse des lufttrockenen *Tetrahydronorharman-hydrochlorids* (entsprech. III):

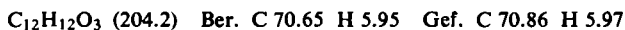


Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 244–249° (Zers., Lit¹³): 249–251°).

Freie Base (III): Aus der wäbr. Lösung von *III-Hydrochlorid* und *Natriumhydrogencarbonat* nach Ausziehen mit Chloroform als Oktaeder vom Schmp. 203–205° (3mal aus Benzol). Lit.¹³): Schmp. 204°.



Der zweite, später eluierte, fluoreszierende Komponente kristallisiert in blaßgelben, stickstofffreien Nadeln; leicht löslich in Eisessig, schwer in Wasser, Äthanol oder Äther. Schmp. und Misch-Schmp. mit *1.3.5-Triacetyl-benzol* 162–163°.



Die beiden Komponenten lassen sich auch gut durch kontinuierliche Papier-Elektrophorese bei pH 6.5 (40 mA/1000 V) trennen.

¹³) J. N. ASHLEY und SIR R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1928, 1376.