

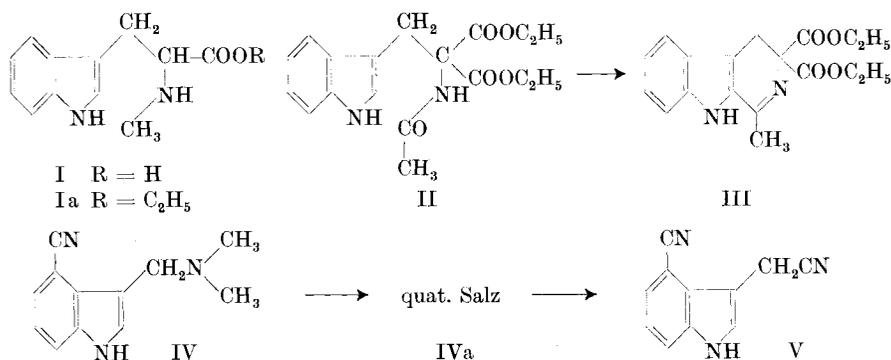
118. Notiz über einige dem Tryptophan nahestehende Verbindungen und über das 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril

von E. Hardegger und H. Corrodi.

(29. III. 56.)

Die im folgenden beschriebenen Verbindungen wurden von uns schon vor einiger Zeit im Zusammenhang mit synthetischen Versuchen zum Aufbau des Ergolin-Gerüsts hergestellt. Die nicht mehr weiter verfolgten Arbeiten befassten sich u. a. mit dem racemischen, noch wenig untersuchten N_{α} -Methyl-tryptophan (I), auch als DL-Abrin bezeichnet, dessen L-Form in den Samen von *Abrus precatorius* L. vorkommt¹⁾; ferner mit den aus dem Formelschema ersichtlichen Umsetzungen des α, α -Dicarbäthoxy-N-acetyl-tryptamins (II) und des 4-Cyan-gramins (IV).

Die Herstellung des DL-Abrins (I) erfolgte zunächst nach E. J. Miller & W. Robson²⁾, später nach der verbesserten Vorschrift von F. F. Blicke & P. E. Norris³⁾ über das Kondensationsprodukt von Indol-3-aldehyd mit 1-Methyl-hydantoin oder nach R. G. Jones & E. C. Kornfeld⁴⁾ aus Oxal-sarkosinester und Gramin-methosulfat. α, α -Dicarbäthoxy-N-acetyl-tryptamin (II), ein Zwischenprodukt der Tryptophansynthese von E. E. Howe, A. J. Zambito, H. R. Snyder & M. Tishler⁵⁾, wurde aus Gramin und Acetamido-malonester, und das 4-Cyan-gramin (IV) bzw. dessen Methiodid nach F. C. Uhle⁶⁾ hergestellt.



¹⁾ Vgl. R. H. F. Manske & H. L. Holmes, *The Alkaloids*, Vol. 2, p. 372. Academic Press, New York 1952.

²⁾ *J. chem. Soc.* **1938**, 1910.

³⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3213 (1954).

⁴⁾ USP. 2621 187 vom 9. Dez. 1952 (*Eli Lilly & Co.*). Nach F. C. Uhle & L. S. Harris. *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 381 (1956), wird zur Synthese des Abrins an Stelle des Oxal-sarkosinesters der N-Acetyl-methylamino-malonester verwendet.

⁵⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 38 (1945).

⁶⁾ F. C. Uhle, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 761 (1949).

Der aus DL-Abrin (I) mit Äthanol und Phosphoroxychlorid bereitete kristallisierte Äthylester Ia wurde als saures Oxalat, Pikrat und Hydrobromid charakterisiert⁷⁾.

Aus dem α, α -Dicarbäthoxy-N-acetyl-tryptamin (II) entstand bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid eine kristallisierte, basische Verbindung $C_{18}H_{20}O_4N_2$. *A. Galat*⁸⁾ erhielt bei der analogen Umsetzung von N-Acetamido-benzyl-malonester mit Phosphoroxychlorid nach *Bischler-Napieralski* das 1-Methyl-3,3-dicarbomethoxy-3,4-dihydro-isochinolin, dessen Konstitution er durch Umwandlung in 1-Methyl-isochinolin bewies. Dies erlaubt, unserer Verbindung $C_{18}H_{20}O_4N_2$ mit Sicherheit die Konstitution III des 1-Methyl-3,3-dicarbäthoxy-3,4-dihydro-harmans zuzuschreiben.

Die Herstellung des kristallisierten 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitrils (V) über quaternäre Salze des 4-Cyan-gramins (IV) entsprach völlig analogen Umsetzungen⁹⁾ des Gramins und erfordert deshalb keinen weiteren Kommentar.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁰⁾.

α -Methylamino- β -3-indolyl-propionsäure-äthylester (Ia aus I). 5 g α -Methylamino- β -3-indolyl-propionsäure wurden in 200 cm³ abs. Äthanol aufgeschlämmt und unter Eiskühlung innert einer halben Std. portionenweise mit 10 g Phosphoroxychlorid versetzt. Nachdem die Mischung noch 20 Min. unter Rückfluss erhitzt worden war, wurden der Alkohol und das Phosphoroxychlorid am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Eis und konzentrierter Pottaschelösung behandelt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge wurden mit Pottasche getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 cm³ Alkohol gelöst und mit der Lösung von 2,5 g wasserfreier Oxalsäure in möglichst wenig Alkohol versetzt. Das saure Oxalat kristallisierte sofort aus. Es wurde aus Äthanol-Essigester umkristallisiert und schmolz bei 167°. Zur Analyse wurde das Produkt 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{16}H_{20}O_6N_2$	Ber. C 57,13	H 5,99	N 8,33%
	Gef. „ 56,90	„ 6,10	„ 8,50%

Die freie Base wurde durch Einleiten von Ammoniak in die ätherische Aufschlämmung des Oxalates erhalten. Sie wurde aus Äthanol umgelöst. Smp. 86–87°. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 68,29	H 7,37	N 11,37%
	Gef. „ 68,57	„ 7,42	„ 11,34%

Pikrat, aus Methanol, Smp. 159–160°. Zur Analyse 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{21}O_9N_5$	Ber. C 50,52	H 4,45%	Gef. C 50,47	H 4,34%
----------------------	--------------	---------	--------------	---------

Das Hydrobromid wurde durch Einleiten von Bromwasserstoff in die ätherische Lösung der Base erhalten. Aus Methanol-Essigester Nadeln vom Smp. 145–146°. Zur Analyse 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{14}H_{19}O_2N_2Br$	Ber. C 51,38	H 5,85	Br. 24,42%
	Gef. „ 51,41	„ 5,80	„ 24,19%

⁷⁾ Über weitere Umsetzungen des DL-Abrinesters vgl. *H. Corrodi*, Diss. ETH. Nr. 2440, Zürich 1955.

⁸⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1738 (1953).

⁹⁾ Vgl. *J. Thesing & F. Schülde*, *Chem. Ber.* **85**, 324 (1952).

¹⁰⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

1-Methyl-3,3-dicarbäthoxy-3,4-dihydro-harman (III aus II). 2 g α,α -Dicarbäthoxy-N-acetyl-tryptamin (II) wurden mit 8 cm³ Phosphoroxchlorid 1¹/₂ Std. unter Rückfluss gekocht. Das Phosphoroxchlorid wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Dabei kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Es wurde aus Methanol umgelöst. Smp. 147—149°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

C₁₈H₂₀O₄N₂ Ber. C 65,84 H 6,14% Gef. C 65,76 H 6,17%

4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril (V aus IVa). 1 g 4-Cyan-gramin-methojodid wurde zu einer Lösung von Kaliumcyanid in 50 cm³ Wasser gegeben. Die Lösung wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einiger Zeit schied sich ein Öl aus, das beim Abkühlen erstarrte. Das 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 164—165°. Das Präparat wurde zur Analyse bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

C₁₁H₇N₃ Ber. C 72,91 H 3,89 N 23,19%
Gef. „ 72,88 „ 3,97 „ 22,91%

Das Dinitril V wurde auch aus dem Methosulfat hergestellt, welches nach 2stündigem Stehen aus einer Lösung von 1,0 g Cyan-gramin, 20 cm³ abs. Äther und 1,5 g Dimethylsulfat auskristallisiert war.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Veresterung von DL-Abrin (I) mit Phosphoroxchlorid und Äthanol führte zum krist. DL-Abrin-äthylester (Ia), der in Form mehrerer Salze charakterisiert wurde.

Aus dem Tryptophanderivat II wurde das 1-Methyl-3,3-dicarbäthoxy-3,4-dihydro-harman (III) nach *Bischler-Napieralski* hergestellt.

Das 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril (V) wurde aus 4-Cyan-gramin (IV) bzw. quaternären Ammoniumsalzen von IV mit Kaliumcyanid erhalten.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

119. Heilmittelchemische Untersuchungen in der heterocyclischen Reihe

14. Mitteilung.

Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidine

von **P. Schmidt** und **J. Druey**.

(29. III. 56.)

Auf Grund der Antimetaboliten-Theorie sind in den letzten Jahren verschiedene Strukturanaloga der Purine hergestellt worden. Einzelne wiesen auch tatsächlich gewisse, als Eingriff in den Purin-Stoffwechsel erklärte Effekte auf, so die Triazolopyrimidine I