

SUMMARY

Structural formulas VIII and XI for two novel fragmentation products of 1β , 11α -oxido-3,20-bisethylenedioxy-5 α -pregnane (V) are proposed as a result of a NMR analysis, and confirmed by chemical methods.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung und physikalisches Laboratorium

26. Reduktionen von Estern mit Phenol und Natrium

von **W. Enz**

(22. IV. 60)

In einer Mitteilung über proteinogene Aminoalkohole und Choline¹⁾ haben wir vor Jahren erwähnt, dass es uns gelungen sei, das Reduktionsverfahren von BOUVEAULT-BLANC zu verbessern, so dass nun auch die Aminoalkohole durch Reduktion von Aminosäureestern leicht zugänglich werden, ohne dass die Aminogruppe vorher geschützt zu werden braucht. Dieses Verfahren, das damals nicht mitgeteilt wurde, besteht in der Reduktion der Ester mit Phenol und Natrium, wobei das Phenol in alkoholischer Lösung zur Anwendung gelangt (im folgenden kurz als Phenolmethode bezeichnet).

Wir haben dieses Reduktionsverfahren auf die Äthyl- oder Methyl ester der folgenden Säuren angewandt: Önanthensäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Phenyllessigsäure, Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Glycin, Leucin, Tyrosin, Histidin, Tryptophan und einige andere. Zur Beurteilung der Methode wurden die meisten dieser Ester vergleichsweise auch noch nach BOUVEAULT reduziert.

Das Ergebnis lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Die Phenolmethode ist gegen geringe Wassermengen bedeutend weniger empfindlich als die Methode nach BOUVEAULT. So ergaben sich z. B. bei der Reduktion des Phenyllessigsäure-äthylesters nach BOUVEAULT Ausbeuten an Phenyläthylalkohol von 70% oder auch nur 24%, je nach der Sorgfalt, mit der das Wasser ausgeschossen wurde (siehe experimenteller Teil), während mit der Phenolmethode diese Sorgfalt auf die Ausbeute ohne Einfluss war. Reduktionen des Adipinsäure-diäthylesters mit und ohne Phenol bei direktem Zusatz einer kleinen Wassermenge (10% des Estergewichtes) bestätigten die viel geringere Empfindlichkeit der Phenolmethode gegen Wasser: Nach BOUVEAULT betrug die Ausbeute 17% und unter Verwendung von Phenol 58%.

Bei der Reduktion der Ester von Hydrozimtsäure und Phenyllessigsäure erwies sich neben der Verwendung von Phenol auch noch ein kleiner Zusatz von Chinolin oder Tetrahydrochinolin als günstig, was dann in reproduzierbarer Weise Ausbeuten von 90% ergab, während mit Phenol allein 70–80% erhalten wurden. Bei den übrigen, eingangs erwähnten Estern hingegen erwiesen sich diese Katalysatoren, in allen von uns untersuchten Fällen, nur noch andeutungsweise als günstig.

¹⁾ W. ENZ & H. LEUENBERGER, Helv. 29, 1048 (1946).

Bei den Estern der Önanthensäure, Bernsteinsäure und Adipinsäure bot die Phenolmethode gegenüber der Methode von BOUVEAULT nur noch den Vorteil der geringeren Empfindlichkeit gegen Wasser. Bei sorgfältigstem Wasserausschluss stimmten die Ausbeuten bei beiden Methoden überein: 90% bei der Önanthensäure, etwa 60% bei der Bernsteinsäure und etwas über 70% bei der Adipinsäure. MÜLLER gibt für die Reduktion des Bernsteinsäure-diäthylesters nach BOUVEAULT eine Ausbeute von 54% an²⁾. Da wir anders aufarbeiteten als der erwähnte Autor, geben wir im experimentellen Teil ein Beispiel für eine solche Reduktion.

Bei den aromatischen Estern, von denen wir bei unserer Untersuchung ausgingen, ergab die Phenolmethode, besonders aber die Anwendung von Phenol und Chinolin, deutlich bessere Ausbeuten als die Methode nach BOUVEAULT (s. Tabelle; es handelt sich stets um Durchschnittszahlen von mehreren Reduktionen).

Ester von	Na + Äthanol	Na + Phenol	Na + Phenol + Chinolin*
Hydrozimtsäure .	22% (Ausfallen eines Adduktes)	70%	90%
Zimtsäure	62%	72%	nicht untersucht
Phenyllessigsäure .	70%	75% (max. 80%)	90%

* oder Tetrahydrochinolin.

Ein Sonderfall liegt bei der Hydrozimtsäure vor, wo nach BOUVEAULT nur 22% Phenylpropylalkohol erhalten wurden, zufolge Abscheidung eines Adduktes zwischen Ester und Natriumäthylat, das den Verlauf der Reduktion in grober Weise behinderte.

Da RUPE & LÄUGER³⁾ durch Reduktion des Campholsäure-phenolesters nach BOUVEAULT eine quantitative Ausbeute, mit dem Äthylester dagegen nur 10–15% erhielten, haben wir bei der Phenyllessigsäure auch den Phenolester nach BOUVEAULT reduziert. Die erhaltene Ausbeute entsprach gerade dem Durchschnitt der Ausbeuten der Reduktionen des Äthylesters mit der Phenolmethode. Wir prüften deshalb noch, ob sich der Äthylester mit Phenol bei Gegenwart von Natriumphenolat umestern lasse, was aber nicht der Fall war.

Entschieden überlegen ist die Phenolmethode bei den Aminosäureestern. Nach KARRER u. Mitarb.⁴⁾ liefert die Reduktion nach BOUVEAULT bei ungeschützter Aminogruppe nur geringe Ausbeuten, und selbst beim Acetylleucin-äthylester beträgt die Ausbeute nur etwa 20%. In anderem Zusammenhang haben wir die Äthylester der α -Dimethylamino-buttersäure und der α -Dimethylamino-isobuttersäure nach BOUVEAULT reduziert und dabei beste Ausbeuten von ca. 50% an Aminoalkohol erhalten, wobei diese Ausbeuten nach Umwandlung der Aminoalkohole in die Cholinjodide ausgewertet wurden.

²⁾ A. MÜLLER, Mh. Chem. 49, 27 (1928).

³⁾ H. RUPE & P. LÄUGER, Helv. 3, 275 (1920).

⁴⁾ P. KARRER *et al.*, Helv. 4, 76 (1921); 31, 1617 (1948).

Von den eingangs erwähnten Aminosäureestern haben wir vergleichsweise nach BOUVEAULT nur noch den Leucinester und den Tyrosinester reduziert. Die Reduktion des freien Leucinesters ergab dabei eine Ausbeute von 25% Leucinol und diejenige des Tyrosinäthylester-hydrochlorids eine solche von 30% Tyrosinol, während eine Reduktion des freien Tyrosinesters resultatlos verlief. Mit der Phenolmethode erhielten wir dagegen bei der Reduktion des Tyrosinester-hydrochlorids 60% und bei derjenigen des freien Tyrosinesters 30% Tyrosinol. Andererseits ergab die Reduktion des Glycinesters mit der Phenolmethode 60% Aminoäthanol, gleichgültig ob der freie Ester oder dessen Hydrochlorid reduziert wurde. In den meisten Fällen haben wir das Esterhydrochlorid und nicht den freien Ester reduziert, was sich nach obigen Zahlenangaben offenbar empfiehlt.

Mit der Phenolmethode reduziert ergaben die Äthylester des Glycins, Leucins und Tyrosins gut reproduzierbare Ausbeuten an Aminoalkohol von 60% oder noch etwas darüber.

KARRER⁵⁾ hat bei der Reduktion von Leucin- und Tyrosinester mit Lithiumaluminiumhydrid Ausbeuten von 85 bzw. 65% erhalten.

Die Reduktion von Histidin-methylester-dihydrochlorid ergab nach der Phenolmethode Ausbeuten von 50% an Histidinol-dipikrat, welches einmal aus Wasser umkristallisiert worden war. KARRER⁶⁾ hat durch Reduktion von Dibenzoylhistidin-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid das Monobenzoyl-histidinol mit einer Ausbeute von 44% erhalten.

Mit dem Tryptophan-methylester-hydrochlorid haben wir unter Verwendung von Phenol (stets mit Chinolinzusatz) nur eine kleinere Zahl von Reduktionen durchgeführt und die Aufarbeitung war dabei auch beim letzten Versuch wenig befriedigend (s. exp. Teil), so dass die von uns erreichte Ausbeute an Tryptophanol (als Monopikrat vom Smp. ca. 203° (Zers.) isoliert) von etwas über 30% gewiss nicht die obere erreichbare Grenze darstellt.

Einen Pyrrol-carbonsäureester, der nach einer Mitteilung der Firma HOFFMANN-LA ROCHE nach BOUVEAULT nicht reduzierbar ist, konnten wir mit der Phenolmethode mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 75% reduzieren (s. exp. Teil).

Was die Frage der Racemisierung bei der Reduktion mit Phenol und Natrium betrifft, so haben wir die spezifische Drehung nur beim Tyrosinol-hydrochlorid bestimmt, leider an einem Produkt, dessen Analyse nicht gerade gut stimmte. Trotzdem haben wir einen nur um etwa 10% niedrigeren Wert gefunden als KARRER⁷⁾. Eine Racemisierung fand somit bei der Reduktion mit der Phenolmethode kaum statt.

In Ergänzung unserer früheren Mitteilung¹⁾ beschreiben wir noch das O,O,N-Triacetyltyrosinol vom Smp. 121° (aus Tyrosinol und Essigsäureanhydrid erhalten) und das Dijodtyrosinol-hydrochlorid vom Smp. ca. 213° (Zers.), das sich am besten aus Tyrosinol-hydrochlorid mit Jod und Jodsäure gewinnen liess.

Über die Reduktion von Cysteinester zu Cysteinol soll in einer besonderen Mitteilung berichtet werden.

⁵⁾ P. KARRER *et al.*, *Helv.* 31, 1620 (1948); 32, 1156 (1949).

⁶⁾ P. KARRER *et al.*, *Helv.* 32, 1936 (1949).

⁷⁾ P. KARRER *et al.*, *Helv.* 32, 1157 (1949).

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind korrigiert und im hochevakuierten Röhrchen bestimmt.

Verwendet wurde ein Dreihalskolben mit Rührwerk und Rückflusskühler aus Kupfer, da die Reduktion mit der Phenolmethode viel lebhafter verläuft als diejenige nach BOUVEAULT. Der Kolben war mit einer grossen, mit Phosphorpentoxyd beschickten, Flasche verbunden und wurde stets sorgfältig durch Erhitzen mit der Flamme unter Durchsaugen von trockener Luft getrocknet, was besonders bei den Reduktionen nach BOUVEAULT nötig ist. Das Phenol destillierten wir häufig noch im Stickstoffstrom. Das Natrium wurde unter Petroläther geschält, gewogen und zerschnitten, und nach dem Abgiessen des Petroläthers, ohne Trocknung, auf einmal zugegeben. Bei den Reduktionen nach BOUVEAULT haben wir stets das abs. Äthanol, nach Zugabe von etwas Natrium, in den Kolben hinein destilliert. Wenige Min. nach dem Reaktionsbeginn tauchten wir den Kolben in ein auf 150° vorerwärmtes Ölbad, dessen Temperatur dann so gesteigert wurde, dass die Reaktion möglichst lebhaft und ohne Ausscheidung von Phenolat weiterging.

1. *Reduktion von Hydrozimtsäure-äthylester mit Natrium, Phenol und Chinolin.* Es wurden 10 g Ester, 70 g abs. Äthanol, 1 g Chinolin und 43 g Phenol vereinigt und 13 g Natrium unter kräftigem Rühren auf einmal eingetragen (Mol-Verhältnis Ester:Phenol:Natrium 1:8:10). Zu Beginn milderten wir die Reaktion durch Kühlen des Kolbens mit dem feuchten Schwamm und erhitzen dann im Ölbad von 150°, dessen Temperatur wir bis auf 170° steigerten. Nach 15 Min. war das Natrium verbraucht.

Jetzt destillierten wir das Äthanol ab und unterwarfen den Rückstand der Destillation mit Wasserdampf (Destillat 1500 ml, Ölbad 120°), wobei wir den klaren Vorlauf gesondert auffingen und mit dem schon vorher abdestillierten Äthanol vereinigten. Das Äthanol dieser Lösung verdampften wir bei 30° und vereinigten die zurückbleibende Emulsion mit dem Wasserdampfdestillat, lösten darin 380 g Natriumchlorid und schüttelten mit 300 ml und hierauf noch viermal mit je 150 ml Äther aus. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung des Tetrahydrochinolins und Phenols mit Schwefelsäure und mit Natronlauge ausgeschüttelt und mit Potasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers ergab eine Vakuumdestillation des Rückstandes 6,9 g (90% d. Th.) Phenylpropylalkohol, Sdp. 121–122°/14 Torr.

2. *Reduktion von Bernsteinsäure-diäthylester mit Natrium und Phenol.* 10 g Ester, 100 g abs. Äthanol und 40 g Phenol wurden vereinigt, bis zum beginnenden Sieden erhitzt und unter Rühren mit 16 g Natrium auf einmal versetzt (Mol-Verhältnis Ester:Phenol:Natrium 1:7,5:12). Zwei Min. später erhitzen wir im Ölbad von 150°, dessen Temperatur wir noch bis auf 190° steigerten. Nachdem das Natrium verbraucht war, gaben wir etwas Wasser zu, erhitzen 2½ Std. zum Sieden, um nicht reduzierten Ester zu verseifen, und destillierten im Ölbad das Äthanol ab.

Der Rückstand wurde mit 60 ml konz. Salzsäure angesäuert und das Phenol durch Destillation mit Wasserdampf entfernt (Destillat 600 ml). Durch Zugabe von etwas Soda machten wir nun wieder alkalisch und verdampften im Vakuum unter mässigem Erwärmen zur Trockene, zum Schluss unter Zugabe von etwas abs. Äthanol. Der Rückstand wurde dreimal mit je 50 ml abs. Äthanol unter Rückfluss ausgekocht, die Lösungen wurden filtriert und bei gewöhnlichem Druck destilliert: 3,2 g (62%) Tetramethylenglykol, Sdp. 219–225°.

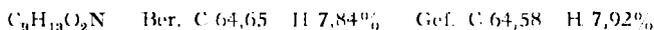
3. *Reduktion von Glycerin-äthylester-hydrochlorid mit Natrium und Phenol.* In das erwärmte Gemisch von 13,5 g Ester-hydrochlorid, 100 g abs. Äthanol und 56 g Phenol wurden unter Rühren 18,4 g Natrium auf einmal eingetragen (Mol-Verhältnis Ester-hydrochlorid:Phenol:Natrium 1:6:8). Nach 2 Min. erhitzen wir im Ölbad von 160°, dessen Temperatur noch bis auf 190° gesteigert wurde. Nach der Reaktion säuerten wir mit 78 g konz. Salzsäure knapp an und destillierten das Phenol mit Wasserdampf ab (Destillat 800 ml). Nach dem Entfärben mit Kohle verdampften wir im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockene, zum Schluss unter Zugabe von abs. Äthanol. Der Rückstand wurde dreimal mit je 100 ml abs. Äthanol unter Rückfluss ausgekocht; die alkoholischen Lösungen wurden eingedampft. Die so erhaltenen 7,7 g rohes Hydrochlorid des Aminoalkohols versetzten wir mit einer Lösung von 3,16 g Natriumhydroxyd in 100 ml abs. Äthanol, filtrierten vom ausgeschiedenen Kochsalz ab, engten die Lösung durch Abdestillieren in einem Erlenmeyer mit Destillationsaufsatz bis auf 10 ml ein und fraktionierten den Rest in einem CLAISEN-Kolben. Erhalten 2,5 g Colamin, Sdp. 163–166°. Aus dem übrigen Destillat konnten mit Chlorwasserstoff noch 1,5 g Hydrochlorid gewonnen werden, entsprechend 0,94 g Colamin. Gesamtausbeute 3,44 g Colamin (58,5%; eine andere Reduktion ergab 63,5%).

4. *Reduktion von L-Leucindihylester mit Natrium, Phenol und Chinolin.* In die erwärmte Lösung von 8 g Ester, 1,5 g Chinolin und 28 g Phenol in 60 g abs. Äthanol wurden unter Rühren 12,5 g Natrium auf einmal eingetragen (Mol-Verhältnis Ester:Phenol:Natrium 1:6:11). Wenig später wurde im Ölbad von 170° erhitzt, dessen Temperatur bis auf 230° gesteigert wurde. Nachdem das Natrium verbraucht war, gaben wir etwas Wasser zu und destillierten mit Wasserdampf (Destillat 3 l; Ölbad 130°). Das Destillat wurde mit Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbad eingedampft. Den Rückstand lösten wir in 200 ml Wasser, versetzten die Lösung im Scheidetrichter mit 20 ml 2N Natronlauge und schüttelten das Tetrahydrochinolin 4mal mit 10 ml Petroläther aus. Die wässrige Lösung wurde nun wieder mit Salzsäure angesäuert, auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

In einem CLAISEN-Kolben vereinigten wir nun das Leucinol-hydrochlorid mit 3 g Natriumhydroxyd und 2 ml Wasser, spülten noch mit 0,5 g Natriumhydroxyd in 1 ml Wasser nach und destillierten im Wasserstrahlvakuum. Das Destillat wurde dann bei gewöhnlichem Druck fraktioniert. Durch Wiederholung der Vakuumdestillation, nach nochmaliger Zugabe von etwas Natronlauge, überzeugten wir uns, dass alles Leucinol übergegangen war. Erhalten 3,98 g Leucinol (67%), Sdp. 196–204° (Hauptmenge 196–200°).

5. *Reduktion von L-Tyrosindihylester-hydrochlorid mit Natrium und Phenol.* Es wurden 15 g Ester-hydrochlorid, 100 g abs. Äthanol und 46 g Phenol vereinigt und in die erwärmte Lösung unter Rühren 18 g Natrium auf einmal eingetragen (Mol-Verhältnis Ester-hydrochlorid:Phenol:Natrium 1:8:13). Nach 2 Min. erhitzen wir im Ölbad von 150° und steigerten dessen Temperatur bis auf 190°. Nachdem das Natrium verbraucht war, gaben wir etwas Wasser zu und hielten 2 Std. unter Rückfluss in gelindem Sieden. Dann wurde mit konz. Salzsäure schwach angesäuert, das Phenol mit Wasserdampf abdestilliert, von 1,5 g Tyrosin abfiltriert, etwas stärker angesäuert, mit Kohle unter Kühlung entfärbt und erneut filtriert (0,5 g Tyrosin neben der Kohle). Jetzt engten wir die Lösung im Vakuum bis zur beginnenden Abscheidung von Kochsalz ein, gaben 7 g wasserfreie Soda zu (Umschlag nach Orange) und verdampften im Vakuum zur Trockene, zum Schluss unter Zugabe von abs. Äthanol. Der Rückstand wurde dreimal mit je 50 ml abs. Äthanol unter Rückfluss ausgekocht, die Lösung durch Abdestillieren stark eingengt, in einen Säbelkolben gebracht und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand destillierten wir im Hochvakuum unter direktem Erhitzen des Kolbens mit der Flamme: 6,2 g (60,5%) gelbliches Öl vom Sdp. 185–190°/1 Torr, welches glasig erstarrte.

Für die Analyse wurde das Tyrosinol noch in Äthanol an Al_2O_3 chromatographiert und dann aus Äthanol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Blattähnliche Kristalle vom Smp. 91,5–92°.

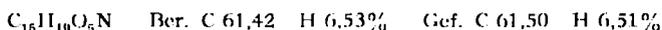


Reines Tyrosinol-hydrochlorid erhielten wir sowohl aus reinem Tyrosinol mit Salzsäure, wobei es noch aus Äthanol unter Zusatz von Äther umkristallisiert wurde, als auch durch Salzsäure-Verseifung von Triacetyltyrosinol, das besonders leicht durch Umkristallisieren zu reinigen ist. Aus Äthanol mit Äther Blättchen vom Smp. 167,0–167,6°.



Bei der Umsetzung einer konz. wässrigen Lösung von Tyrosinol-hydrochlorid mit dem Doppelten der berechneten Menge einer konz. Sodalösung schied sich ein Körper ab, der bei etwa 100° unter Gasentwicklung schmolz, in Äthanol weniger löslich war als Tyrosinol und bei dem es sich vermutlich um ein Hydrat des Tyrosinols handelte.

O,O,N-Triacetyl-tyrosinol. 0,5 g Tyrosinol wurden mit 10 ml Essigsäureanhydrid 4 Std. zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Essigsäureanhydrids entfärbten wir in Methanol mit Kohle und kristallisierten aus Äther durch starkes Einengen um. Feine Nadeln, Smp. 120,5–121°.



Dijodtyrosinol-hydrochlorid. Die Lösung von 2 g mässig reinem Tyrosinol-hydrochlorid in 40 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 0,7 g Jodsäure in 2 ml Wasser und 1,7 g Jod (berechnet 2 g) vereinigt. Nach 2 Std. Schütteln im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur erwärmten wir das Gemisch noch $3\frac{1}{2}$ Std. auf 40° und gegen den Schluss auf 60°. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in 70 ml Wasser von 60° auf-

genommen. Die filtrierte Lösung wurde mit wenigen Tropfen Salzsäure versetzt, mit Eis gekühlt und mit Kohle entfärbt. Im Vakuum engten wir nun auf 13 ml ein und kühlten mit Eis. Das ergab 2,95 g Dijodtyrosinol-hydrochlorid. Für die Analyse wurde noch zweimal aus Wasser unter schonendem Erwärmen und Einengen der Lösung im Vakuum umkristallisiert. Beim Erwärmen der wässrigen Lösung mit Kohle findet leicht Abspaltung von Jod statt. Smp. ca. 213° (nicht korrt.) (Zers.). In Wasser von 18° etwa zehnmal löslicher als Dijodtyrosin -hydrochlorid.

$C_9H_{12}O_2NCl_2$ Ber. C 23,73 H 2,66 N 3,08% Gef. C 23,74 H 2,67 N 3,03%

6. *Reduktion von DL-Histidin-methylester-dihydrochlorid mit Natrium und Phenol.* In die erwärmte Lösung von 10 g Ester-hydrochlorid, 100 g abs. Äthanol und 35 g Phenol wurden unter Rühren 18 g Natrium auf einmal eingetragen (Mol-Verhältnis Ester-hydrochlorid: Phenol: Natrium 1:9:19). Zwei Min. später erhitzen wir im Ölbad von 150° und steigerten seine Temperatur noch bis auf 190°. Nachdem das Natrium verbraucht war, gaben wir etwas Wasser zu und erhitzen 2 Std. unter Rückfluss. Dann wurde mit 78 ml konz. Salzsäure angesäuert und das Phenol mit Wasserdampf abdestilliert. Bei Zugabe von Soda bis fast zur neutralen Reaktion und dann noch einigen Tropfen konz. Ammoniak bis zur schwach basischen Reaktion und Kühlen mit Eis schied sich eine geringe Menge harzartiger Substanz ab, die wir abfiltrierten. Jetzt wurde mit Salzsäure wieder schwach angesäuert, mit Kohle entfärbt und im Vakuum zur Trockene verdampft, zum Schluss unter Zugabe von abs. Äthanol. Der Rückstand wurde dreimal mit je 100 ml abs. Äthanol unter Rückfluss ausgekocht, die alkoholische Lösung nochmals mit etwas Kohle gereinigt und zur Trockene verdampft, zum Schluss im Vakuum.

Für die Herstellung des Pikrates wurde die Lösung dieses Rückstands in 50 ml Wasser in die Lösung von 10 g Pikrinsäure in 450 ml Wasser von 50° gegossen. Nach einigen Std. unter Kühlung mit Eis nutschten wir das stellenweise noch etwas harzartige Pikrat ab, lösten es in 650 ml kochend heissem Wasser, filtrierten und liessen in der Kälte auskristallisieren: 12,1 g Histidinoldipikrat in goldgelben Nadeln; aus dem vorher abfiltrierten harzigen Material liessen sich noch 0,3 g gewinnen. Ausbeute 50%. Nochmals aus Wasser umkristallisiert schmolz das Dipikrat bei 207–208° (Zers.). Eine Analyse wurde nicht gemacht.

Aus dem Dipikrat wurde mit wässriger Salzsäure und durch Ausschütteln der Pikrinsäure mit Äther das Histidinol-dihydrochlorid gewonnen, das aus Methanol unter Zugabe von Äther in rhombischen Tafeln kristallisierte. Smp. 192,5–195,5° unter Abspaltung von Chlorwasserstoff. Der hygroskopische Körper gab erst nach Trocknung im Vakuum unter Durchleiten von trockener Luft stimmende Analysenwerte.

$C_9H_{13}ON_3Cl_2$ Ber. C 33,62 H 6,11% Gef. C 33,80 H 6,20%

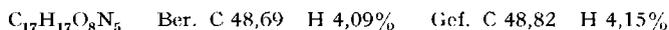
7. *Reduktion von L-Tryptophan-methylester-hydrochlorid mit Natrium, Phenol und Chinolin.* In das erwärmte Gemisch von 11,7 g Ester-hydrochlorid, 90 g abs. Äthanol, 4 g Chinolin und 54 g Phenol wurden unter Rühren 21 g Natrium auf einmal eingetragen. Wenig später erhitzen wir im Ölbad von 150° und steigerten seine Temperatur noch bis auf 180°. Nachdem alles Natrium verbraucht war, destillierten wir das Tetrahydrochinolin mit Wasserdampf ab (Destillat 1 l). Da sich das Tryptophanol-hydrochlorid bei Gegenwart von Salzsäure im Licht rasch dunkel färbt, wurde die Lösung bei rotem Licht in einem Scheidetrichter mit zerstoßenem Eis versetzt, mit 135 ml 25-proz. Salzsäure angesäuert und das Phenol von der wässrigen Lösung abgetrennt. Die phenolische Lösung untersuchten wir nicht.

Die wässrige Lösung machten wir mit Natronlauge neutral auf Lackmus und arbeiteten nun wieder im gewöhnlichen Licht. Von einer flockigen Abscheidung wurde abfiltriert und im Vakuum unter mässigem Erwärmen, zum Schluss unter Zugabe von abs. Äthanol, zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde dreimal mit je 100 ml abs. Äthanol ohne Erwärmen ausgezogen.

Von hier ab empfehlen wir folgendes Verfahren: Die alkoholische Lösung wird im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst, mit einigen Tropfen Ammoniak bis zur schwach basischen Reaktion auf Lackmus versetzt und mit Kohle entfärbt. (Das Entfärben geht in schwach basischer Lösung besser als in neutraler.) Jetzt wird eine Lösung von 7 g Pikrinsäure in 200 ml siedend heissem Wasser zugegeben und das nach dem Erkalten erhaltene Pikrat aus Wasser umkristallisiert.

Wir verfahren folgendermassen: Die alkoholische Lösung wurde auf 80 ml eingedampft und mit 280 ml abs. Äther versetzt, was eine unreine Fällung und, durch Eindampfen der Mutter-

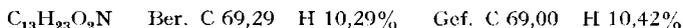
lauge, einen reineren Rückstand ergab. In wässriger Lösung wiederholt mit Kohle entfärbt, durch Versetzen der Lösung in abs. Äthanol mit Essigester von Kochsalz befreit und dann ins Pikrat übergeführt, ergab das Rohprodukt 6,2 g (32%) praktisch reines Tryptophanol-monopikrat. Aus Wasser dunkelrote Nadeln, Smp. ca. 203° (Zers.) nach starkem Sintern.



Die Smp. der Pikrate von Tryptophan und Tryptophanol sind praktisch gleich. Das Pikrat des Tryptophans ist aber gelb und kristallisiert aus Wasser körnig. Der Misch-Smp. beider Pikrate war deutlich erniedrigt.

Neben dem Tryptophanol-monopikrat erhielten wir noch in kleiner Menge einen hellroten Körper vom Smp. ca. 218°, der in Wasser und besonders in Essigester viel schwerer löslich war als das Hauptprodukt und den wir an Hand der Analyse nicht identifizieren konnten.

8. *Reduktion von 1,2-Dimethyl-3-carbäthoxy-4,4-dipropyl-5-oxo-dihydro-pyrrol mit Natrium und Phenol.* In die erwärmte Lösung von 9,95 g Ester, 80 g abs. Äthanol und 30 g Phenol wurden unter Rühren 12 g Natrium auf einmal eingetragen. Wenig später erhitzen wir im Ölbad von 150° und steigerten seine Temperatur noch bis auf 170°. Nachdem das Natrium verbraucht war, gaben wir etwas Wasser zu und entfernten das Äthanol durch Destillation mit Wasserdampf. Der Rückstand wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt (insgesamt 300 ml). Die ätherische Lösung schüttelten wir mit Natronlauge aus und trockneten sie mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der ölige Rückstand im Vakuum destilliert: 6,93 g (82%), Sdp. 195–198°/10 Torr. Das Analysenprodukt (Sdp. 192–193°/8 Torr) kristallisierte beim Stehen.



Der HACO GESELLSCHAFT, Gümligen, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit bestens. Als Mitarbeiter haben mich unterstützt die HH. H. LEUENBERGER, M. FEURER, K. MEIER, W. KÖPPEL und L. RUESCH. Die Analysen sind im Mikrolabor der ETH von den HH. W. MANSER und H. GUBSER ausgeführt worden.

ZUSAMMENFASSUNG

Während Aminosäureester mit ungeschützter Aminogruppe bei der Reduktion nach BOUVEAULT die Aminoalkohole nur mit unbefriedigenden Ausbeuten liefern, wurden durch Reduktion mit Phenol (gelöst in Äthanol) und Natrium Ausbeuten von 50–60% erhalten. Diese Methode eignet sich auch für die Reduktion aromatischer Ester, wobei sich noch ein kleiner Zusatz von Chinolin oder Tetrahydrochinolin bewährt.

St. Gallen, Laboratorium der Kantonschule