

Über substituierte 5-Hydroxy-indole. III¹⁾

**[1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy]-tryptamin
und -tryptophan²⁾**

Von GÜNTER DOMSCHKE und GÜNTHER MÜLLER

Inhaltsübersicht

Ausgehend vom 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol wird eine neue Darstellung des wichtigen Serotoninantagonisten 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptamin beschrieben. Über das substituierte Gramin werden nachfolgend mit Acetamido- bzw. Formamidomalonester die entsprechenden Skatyl-amidomalonester dargestellt, die sich durch Verseifen und Decarboxylieren in das DL-1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptophan überführen lassen.

Einer der wichtigsten synthetischen Antagonisten des 5-Hydroxy-tryptamins (Serotonins) ist das 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptamin (IV), das in der Literatur als Benzyl-Analogon des Serotonins (BAS) bezeichnet wird. Für BAS sind bereits eine Reihe von Darstellungsverfahren bekannt³⁻⁷⁾. Auch das leicht zugängliche⁶⁾⁸⁾ 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indol (I) wurde zur Darstellung von BAS eingesetzt^{5,6)}. Hierbei sind jedoch Stufen mit relativ geringen Ausbeuten eingeschlossen.

I läßt sich mit Dimethylformamid nach VILSMEIER formylieren, wobei der [1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indolyl-(3)]-aldehyd (II) in fast quantitativer Ausbeute gebildet wird. Die zur Charakterisierung dienenden Derivate, das p-Nitrophenylhydrazon und das Oxim, lassen sich in der üblichen Weise darstellen.

¹⁾ II. Mitteil.: G. DOMSCHKE u. H. FÜRST, Chem. Ber. **94**, 2353 (1961).

²⁾ Aus der Diplomarbeit G. MÜLLER, Techn. Univ. Dresden 1962.

³⁾ E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4319, (1955); D. WOOLLEY u. E. N. SHAW, Amer. Pat. 2890223 vom 22. 3. 1956; Chem. Zbl. **1962**, 9078.

⁴⁾ M. SLETZINGER, W. A. GAINES u. W. V. RUYLE, Chem. and Ind. **1957**, 1215.

⁵⁾ Dissertation G. DOMSCHKE, Techn. Hochsch. Dresden 1959.

⁶⁾ A. N. GRINJOW, W. N. ERMAKOWA u. A. P. TERENTJEW, Ber. Akad. Wiss. UdSSR, **121**, 862 (1958); A. P. TERENTJEW, M. N. PREOBRASHENSKAJA u. BAN LUN GE, Chem. Wiss. Ind. (russ.) **4**, 281 (1959).

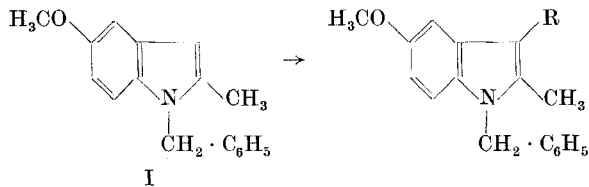
⁷⁾ M. JULIA, J. IGOLEN u. H. IGOLEN, Bull. Soc. chim. France **1962**, 1060.

⁸⁾ G. DOMSCHKE u. H. FÜRST, Chem. Ber. **93**, 2097 (1960).

Bei der Aldolreaktion von II mit Nitromethan und Ammonacetat als Katalysator entsteht das substituierte β -Nitrovinylindol (III). Die Ausbeuten sind erst nach 40 Stunden reproduzierbar und liegen über 70% d. Th. III kristallisiert in zwei Formen, die bei 162–163° (aus Nitromethan) und bei 171–172° (auskristallisierte Schmelze) schmelzen. Sie entsprechen wahrscheinlich der cis- und der trans-Form. Aus Alkohol kristallisieren beide Formen.

III läßt sich mit Lithiumaluminiumhydrid nach dem Extraktionsverfahren in Äther zum BAS (IV) reduzieren. In Suspension sind extrem lange Reaktionszeiten notwendig. Das isolierte Hydrochlorid ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit einem nach SHAW³⁾ dargestellten Produkt.

Bei der katalytischen Reduktion mit RANEY-Nickel konnte unter den verschiedensten Bedingungen kein BAS isoliert werden. Die Versuche wurden zunächst nicht weiter fortgesetzt.



- II: R = CHO
 III: R = CH=CH · NO₂
 IV: R = CH₂ · CH₂ · NH₂ (· HCl)
 V: R = CH₂ · N(CH₃)₂
 VI: R = CH₂ · N(CH₃)₃[⊕]
 VIIa: R = CH₂ · C(COOC₂H₅)₂ · NH · COCH₃
 VIIb: R = CH₂ · C(COOC₂H₅)₂ · NH · CHO
 VIII: R = CH₂ · C(COOH)₂ · NH₂
 IX: R = CH₂ · CH(COOH) · NH₂

Die physiologische Vorstufe des Serotonins ist das 5-Hydroxytryptophan^{9,10)}. Der dem BAS entsprechende Antimetabolit dieser Verbindung, das 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptophan (IX) läßt sich über das substituierte Gramin (V) darstellen.

V wurde bereits von GRINJOW und Mitarbeitern⁶⁾ sowie nach einem anderen Verfahren von DOMSCHKE und FÜRST⁸⁾ synthetisiert. Das beschriebene Verfahren der MANNICH-Reaktion⁶⁾ liefert ein unreines Produkt in wechselnden Ausbeuten, das meist noch unumgesetztes Ausgangsprodukt enthält. Das aus V gebildete Hydrochlorid hat dann oft eine blaue Farbe. In essigsaurer Lösung mit Dioxan als Lösungsvermittler erhält man das gewünschte Gramin in kürzeren Reaktionszeiten sehr rein und mit nahezu quantitativer Ausbeute. Dabei werden äquimolare Mengen der Reaktionspartner umgesetzt. Mit alkoholischer Salzsäure bildet sich ein farbloses Hydrochlorid.

⁹⁾ S. UDENFRIEND, C. T. CLARK u. E. TITUS, *Federat. Proc.* **12**, 282 (1953).

¹⁰⁾ S. UDENFRIEND, C. T. CLARK u. E. TITUS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 501 (1953).

Ist der Wasserstoff am Indol-Stickstoff der Gramine durch Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen ersetzt, so lassen sich nucleophile Substitutionen an der Methylengruppe im allgemeinen erst nach Quaternisierung des Aminstickstoffs durchführen. Dementsprechend gibt auch V mit Acetamidomalonestern und katalytischen Mengen Alkali unter den verschiedensten Bedingungen keine Reaktion. Die unumgesetzten Ausgangsprodukte können in jedem Fall wieder isoliert werden. Auch der Versuch einer intermediären Quarternisierung mit Dimethylsulfat bei der Umsetzung mit Acetamidomalonestern führte nicht zum Ziel.

Setzt man jedoch das reine Methojodid mit dem Natriumsalz des Acetamidomalonesters mehrere Tage bei 120–130° in Dioxan um, so entweicht Trimethylamin, das als Tetramethylammoniumjodid nachgewiesen wurde, und es bildet sich eine gelb-grüne fluoreszierende Lösung mit einem Bodensatz von Natriumjodid. Beim Verdünnen der Dioxanlösung mit Wasser erhält man ein erst nach Tagen erstarrendes grünliches Öl, das sich nur schwer reinigen läßt. Durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid gelingt es, die grün fluoreszierende Verunreinigung abzutrennen; das entstehende gelbliche Öl läßt sich jedoch nicht zur Kristallisation bringen.

Bei der Hochvakuumsublimation erhält man Spuren farbloser Nadeln von scharfem Schmelzpunkt. Auch bei der fraktionierten Kristallisation aus Äther kann man eine fast farblose Substanz erhalten. In allen diesen Fällen handelt es sich um den [1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-acetamidomalonsäurediäthylester (VIIa). In ähnlicher Weise bildet sich mit Formamidomalonestern die Formamidoverbindung VIIb. Sie läßt sich einfacher darstellen und kristallisiert leichter als VIIa.

Der substituierte Acetamidomalonestern läßt sich mit verdünntem wäßrig-alkoholischem Alkali erst beim mehrere Tage langen Erhitzen vollständig verseifen. Mit 70proz. Natronlauge ist die Verseifung dagegen in wenigen Minuten beendet, wenn man in einem offenen Gefäß arbeitet und die Lauge immer weiter einkochen läßt. VIIb läßt sich dagegen mit 2n Natronlauge sehr leicht verseifen, wobei bereits nach 2 Std. völlige Lösung eintritt.

In beiden Fällen entsteht die [1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-amino-malonsäure (VIII), aus VIIa fällt sie in geringerer Ausbeute und unreiner Form an.

VIII läßt sich in Wasser oder verdünnten Säuren decarboxylieren. Das 1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptophan (IX) scheidet sich dabei kristallin bereits aus der heißen Lösung ab. IX enthält 1 Mol Kristallwasser, das hartnäckig zurückgehalten wird und erst im Vakuum bei etwa 150° über Phosphorpentoxid entfernt werden kann. Die Konstitutionen der dargestellten Verbindungen konnten durch Analyse und IR-Spektrum gesichert werden. Die Verbindungen werden pharmakologisch untersucht.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach BOËTUS bestimmt und sind korrigiert.

Die Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Dipl.-Chem. G. VETTER und zum Teil im Mikrochemischen Laboratorium der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Dr. G. GUTBIER ausgeführt.

[1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-indolyl-(3)]-aldehyd (II)

Zu 50 cm³ Dimethylformamid werden unter kräftigem Rühren bei 15° innerhalb 1 Stunde 27 g (0,176 Mol) Phosphoroxychlorid getropft. Anschließend läßt man eine weitere Stunde bei 15° stehen, wobei sich die Lösung gelblich färbt. Unter kräftigem Rühren wird dann eine Lösung von 40 g (0,159 Mol) I in 270 cm³ Dimethylformamid bei 24° innerhalb einer Stunde zugetropft, worauf die Temperatur eine weitere Stunde bei 36° gehalten wird. Die entstandene klare Lösung gießt man auf 250 g Eis und versetzt tropfenweise innerhalb von 20 Minuten unter Rühren mit einer Lösung von 32 g Ätznatron in 200 cm³ Wasser. Meist ist es dabei notwendig, zusätzlich von außen zu kühlen. Nach der Neutralisation erhitzt man zum Sieden und läßt etwa 5 Minuten kochen, wobei sich der Aldehyd als braun-gelbe Öltropfen abscheidet. Nach dem Abkühlen bleibt die Mischung über Nacht stehen, dann saugt man ab. Zur Reinigung wird zunächst mit 350 cm³ Wasser aufgekocht und nach dem Abkühlen bei 25° einige Stunden stehen gelassen. Die Ausbeute an Rohprodukt ist quantitativ. Schmelzpunkt: 106–110°.

Zur weiteren Reinigung kann aus 300 cm³ Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält 35,6 g fast farblose Kristallnadeln vom Schmp. 110,5°, aus der Mutterlauge scheiden sich beim Verdünnen mit Wasser noch 3,5–5 g Aldehyd ab. Gesamtausbeute 90–93% d. Th.

C₁₈H₁₇NO₂ (279,3) ber.: C 77,39; H 6,13; N 5,01;
gef.: C 77,47; H 6,16; N 5,15.

p-Nitrophenylhydrazon: Schmp. 230°. Oxim: Schmp. 166°.

1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-3-(β-nitrovinyl)-indol (III)

Man mischt 8 g (0,029 Mol) II mit 1,6 g Ammonacetat und 50 g (0,82 Mol) Nitromethan. Die Mischung färbt sich nach wenigen Minuten dunkel. Nach 40 Stunden Kochen unter Rückfluß, wobei es günstig ist, den Rückflußkühler locker mit einem Uhrglas zu verschließen, läßt man abkühlen und stellt über Nacht in den Kühlschrank. Die ausgefallenen braunroten Kristalle werden abgessaugt und mit etwas Alkohol gewaschen. Ausbeute 7,3 g (71% d. Th.).

Zur Weiterverarbeitung braucht nicht weiter gereinigt zu werden. III ist gut umkristallisierbar aus Nitromethan, Äthanol, Benzol und Toluol. Schmp. 163° (Nitromethan); 171–172° (auskristallisierte Schmelze).

C₁₉H₁₈N₂O₃ (322,4) ber.: C 70,79; H 5,63; N 8,69;
gef.: C 70,64; H 5,99; N 8,36.

1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptamin (BAS) (IV)

0,76 g (0,02 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 cm³ wasserfreiem Äther gelöst. Man versieht den Reaktionskolben mit einem Durchflußextraktor, in dessen Extraktionshülse sich 2,6 g (0,008 Mol) III befinden und erhitzt unter Rückfluß und sorg-

fältigem Ausschluß von Feuchtigkeit etwa 20 Stunden im Wasserbade. Nach beendeter Reaktion wird die ätherische Lösung auf Zimmertemperatur gebracht und mit 50 ml 20proz. Kalium-Natriumtartrat-Lösung versetzt. Man trennt die ätherische Schicht ab und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit je 60 cm³ Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit 100–150 ml n/10 HCl 30 Minuten geschüttelt, wobei das Hydrochlorid des BAS ausfällt. Man saugt ab und kristallisiert aus Alkohol/Äther um. Schmp. 230°, Ausbeute 1,6 g (63% d. Th.).

C₁₉H₂₃ClN₂O (330,85) ber.: Cl 10,75; N 8,47;
gef.: Cl 10,64; N 8,21.

1-Benzyl-2-methyl-3-dimethylaminomethyl-5-methoxyindol (V)

35 g (0,14 Mol) I werden in 175 cm³ Dioxan in der Wärme gelöst. Man kühlt dann unter Rühren mit Eis, wobei sich I in kleinen Kristallnadeln ausscheidet. Sollte die Mischung durch Erstarren des Dioxans fest werden, so ist dies ohne Belang. 21 g (0,158 Mol) einer wäßrigen 34proz. Dimethylaminlösung werden in einer Eiskochsalzmischung unter 0° gekühlt. Dazu gibt man tropfenweise 21 cm³ Eisessig. Die Temperatur darf + 5° nicht übersteigen. Hierauf werden zu der essigsauen Lösung 13,3 g (12 cm³, 0,155 Mol) auf 0° vorgekühltes 35proz. Formalin gegeben. Nach vollständiger Vermischung läßt man 5 Minuten stehen und gießt dann auf die I-Dioxan-Suspension. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung gerührt. Nach etwa 1 Stunde hat sich das gesamte Indol gelöst. Man läßt über Nacht stehen und gießt dann unter schnellem Rühren in 40° warme, verdünnte Natronlauge (70 g Ätznatron in 2 l Wasser). Bei größeren Ansätzen kann die Wassermenge auch reduziert werden. Man rührt noch etwa 30 Minuten, wobei sich V in Form kleiner Öltropfen abscheidet. Nach einigen Stunden saugt man ab, wäscht mit kaltem Wasser, schlämmt nochmals in etwa 500 cm³ kaltem Wasser auf, saugt ab, wäscht wiederum mit Wasser und trocknet auf Ton oder im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid. Ausbeute 42 g (97,5% d. Th.), Schmp. 83,5–84°. Das erhaltene Produkt ist sehr rein. Der Schmelzpunkt entspricht den Literaturangaben⁶⁾).

[1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-trimethyl-ammoniumjodid (VI)

30 g (0,097 Mol) V werden in 650 cm³ absolutem Alkohol unter Erwärmen gelöst. Die filtrierte Lösung wird durch Eiskühlung auf 0° gebracht. Unter Rühren tropft man jetzt eine Lösung von 42 g (0,3 Mol) Methyljodid in 50 cm³ absolutem Äthanol während 30 Minuten zu. Nach etwa 10 Minuten beginnt sich VI als kleine farblose Kristalle abzuscheiden. Es wird noch 1 Stunde bei 0° gerührt und danach über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Das ausgeschiedene Methojodid wird abgesaugt, mit absolutem Alkohol, danach mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Schmp. etwa 175° (Zers.), Ausbeute 38–39 g (88% d. Th.).

C₂₁H₂₇JN₂O (450,4) ber.: C 56,0; H 6,04; N 6,22;
gef.: C 56,6; H 6,01; N 6,05.

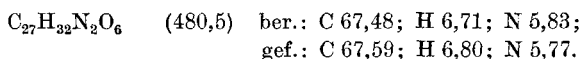
[1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-acetamidomalonsäurediäthylester (VII a)

Man zerstäubt mit einem Dispergiergerät 30 g Natrium in 1 Liter siedendem Dioxan und kocht anschließend weitere 2 Stunden unter Rückfluß. Das benötigte wasserfreie Dioxan wird aus dieser Mischung unter strengem Feuchtigkeitsausschluß direkt in den Reaktionskolben destilliert.

In 80–120 cm³ des so hergestellten Dioxans werden in der Hitze 0,7 g (0,0304 Mol) Natrium mit dem HERSHBERG-Rührer fein zerschlagen. Man läßt auf 92° abkühlen und versetzt mit 6,75 g (0,031 Mol) absolut trockenem Acetamidomalonester¹¹⁾, worauf man bei 92° 20 Stunden und anschließend bei 112° 7 Stunden mit aufgesetztem Rückflußkühler rühren läßt. Jetzt gibt man 13,75 g (0,0305 Mol) VI zu und rührt weitere 24 Stunden bei einer Badtemperatur von 120° und dann noch 70–80 Stunden bei 130°. Alle 24 Stunden wird einige Zeit gereinigter Stickstoff durch die Reaktionsmischung geblasen. Leitet man den mit Trimethylamin beladenen Stickstoff durch eine alkoholische Methyljodidlösung, so fällt Tetramethylammoniumjodid aus.

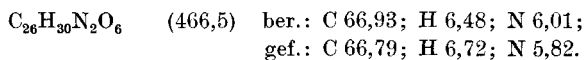
Nach beendeter Umsetzung läßt man erkalten und saugt ab. Man wäscht mit Dioxan nach und engt das stark fluoreszierende Filtrat auf etwa 80 cm³ ein. Unter Rühren wird nun in 800 cm³ Wasser gegossen und anschließend weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt scheidet sich als gelb-grünes klebriges Öl ab. Man läßt 24 Stunden stehen, trennt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Exsikkator über Calciumchlorid. Ist die wäßrige Phase sehr trüb, schüttelt man mit Chloroform aus und erhält nach dem Verdampfen des Lösungsmittels noch einen kleinen Anteil VIIa. Rohausbeute 11,5 g (79% d. Th.).

Zur Reinigung erhitzt man das nach längerer Zeit erstarrende und über Calciumchlorid getrocknete Öl mit 300 cm³ Äther 30 Minuten unter Rückfluß. Man engt auf etwa 100 cm³ ein, saugt vom Ungelösten ab und wäscht mit 100 cm³ Äther nach. Der verbleibende Rückstand wird in einem Durchlaufextraktor mit 30 cm³ Äther extrahiert. Aus dem siedenden, grün-fluoreszierenden Äther kristallisiert das fast farblose VIIa. Es wird nochmals der gleichen Operation unterworfen, worauf man 5 g analysenreine Substanz erhält. Aus den Ätherlösungen wird die verunreinigte Substanz zurückgewonnen. Sie kann ebenfalls zur Verseifung eingesetzt werden. Schmp. der reinen Substanz 130–131°.



[1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-formamidomalonsäurediäthylester (VII b)

Man löst in 70 cm³ wasserfreiem Alkohol 0,43 g (0,0187 Mol) Natrium. Nach Zugabe von 4,06 g (0,02 Mol) Formamidomalonester¹²⁾ und 9,01 g (0,02 Mol) VI wird die entstehende Suspension 80 Stunden unter Rühren auf 70° erhitzt. Unter geringer Aminentwicklung lösen sich die festen Anteile fast auf und die Reaktionsmischung bekommt eine gelb-grüne Fluoreszenz. Dann wird 70 Stunden auf 100° (Badtemperatur) erhitzt, wobei die siedende Mischung klar wird. Anschließend destilliert man den Alkohol bis auf etwa 20 cm³ ab und verdünnt den Rest unter Rühren mit 60 cm³ Wasser und 1 cm³ Essigsäure. Das Reaktionsprodukt scheidet sich als gelbes Öl aus, das bald erstarrt. Die Suspension schüttelt man 4 mal mit je 150 cm³ Äther aus. Der Rückstand wird abgesaugt und nochmals mit 200 cm³ Äther gut gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und auf 50 cm³ eingengt. Den ausgeschiedenen Niederschlag saugt man ab und wäscht ihn mit etwas Äther nach, bis er farblos wird. Anschließend kristallisiert man aus 120 cm³ wasserfreiem Alkohol um, wobei man VII b als schwachgelbe Nadeln erhält. Schmp. 166–167°, Ausbeute 3,3 g (36% d. Th.).



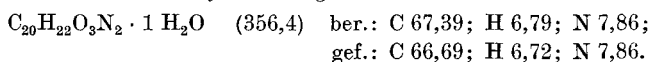
¹¹⁾ M. VIGNAU, Bull. Soc. chim. France **1952**, 638.

¹²⁾ A. GALAT, J. Amer. chem. Soc. **69**, 965 (1947).

DL-1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptophan (IX) aus VIIa

a) Verseifung mit verdünnter Lauge: Man löst 11 g (0,023 Mol) rohen, halbfesten Ester VIIa in 75 cm³ Äthanol und gibt zu einer Lösung von 13,5 g (0,34 Mol) Ätznatron und 45 cm³ Wasser, worauf man 72 Stunden unter Rückfluß kocht. Danach destilliert man das Lösungsmittel völlig ab, zuletzt im Vakuum. Der Rückstand wird mit 300 cm³ Wasser aufgeköcht, dann filtriert man heiß. Das dunkle Filtrat wird zunächst mit verdünnter Salzsäure gerade neutralisiert, dann gibt man weitere 12 cm³ konz. Salzsäure hinzu und verdünnt mit 100 cm³ Wasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit einer Lösung von 10 cm³ Eisessig in 150 cm³ Wasser aufgenommen. Man erhitzt 3 Stunden unter Rückfluß, wobei sich IX unter CO₂-Entwicklung in Form farbloser Kristalle abscheidet. Meist entsteht gleichzeitig ein dunkles Öl, von dem man in der Hitze abfiltriert. Das sogleich erstarrende Öl wird mehrmals mit reichlich 5–10proz. Essigsäure ausgeköcht. Man filtriert jeweils heiß und erhält nach dem Abkühlen und Absaugen auf diese Weise IX als farblose kristalline Substanz, die man über Ätznatron im Vakuum trocknet.

Zur Reinigung kristallisiert man aus verdünnter Essigsäure um. Dazu löst man 0,5 g IX in 120 cm³ 10proz. Essigsäure in der Hitze, kocht mit Aktivkohle und filtriert heiß. Nach dem Abkühlen saugt man ab und trocknet im Vakuum bei 60–100°. Das Produkt enthält 1 Mol Kristallwasser. Schmp. 200° (Zers.), Gesamtausbeute 4,6 g (60% d. Th.). Mit wäbriger oder alkoholischer Ninhydrinlösung erhält man in der Hitze eine tiefblaue Farbe.

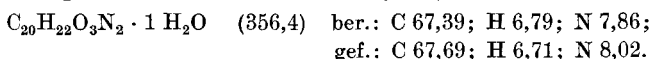


b) Verseifung mit konz. Lauge: Eine Probe (etwa 0,25 g) VIIa wird mit einigen cm³ 70proz. Natronlauge im offenen Reagenzglas erhitzt. Man kocht so lange, bis sich das zunächst ölig abscheidende Reaktionsprodukt in der sich zunehmend konzentrierenden Lauge zusammenballt. Man unterbricht dann etwa 1 Minute später das Erhitzen, gießt heiß von der überschüssigen Lauge ab, nimmt mit etwas Wasser auf und neutralisiert mit Essigsäure. Nach dem Zusatz von 1 cm³ konz. Salzsäure verdünnt man mit Wasser, saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser und decarboxyliert wie oben beschrieben. Ausbeute 60–70% d. Th.

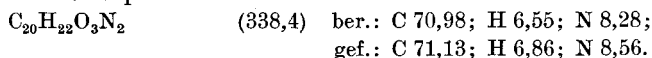
DL-1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-tryptophan (IX) aus VIIb

1,3 g (0,003 Mol) VIIb werden mit 7,75 cm³ 2 n Natronlauge (0,016 Mol) 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die entstandene Lösung neutralisiert man unter Eiskühlung mit Essigsäure und verdünnt mit Wasser. Die ausgefallene [1-Benzyl-2-methyl-5-methoxy-skatyl]-aminomalonsäure (VIII) wird abgesaugt und in 10 cm³ heißer 1 n Natronlauge gelöst. Nachdem die Lösung heiß filtriert wurde, bringt man durch Zugabe von Essigsäure auf pH 5–6, verdünnt mit 30 cm³ 3proz. Essigsäure und kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Unter Decarboxylierung scheidet sich IX größtenteils schon in der Siedehitze aus. Die Weiterverarbeitung und Reinigung erfolgt wie oben.

Schmp. 200° (Zers.), Ausbeute 0,95 g (96% d. Th.).



Nach 16stündigem Trocknen im Vakuum bei etwa 150° erhält man das wasserfreie Produkt. Schmp. wie oben.



Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.
(Direktor: Prof. Dr. habil. R. MAYER).

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Januar 1963.