

ÜBER DIE SYNTHESE DES BUFOTENIN-METHYL-ÄTHERS
(5-METHOXY-N-DIMETHYL-TRYPTAMIN)
UND BUFOTENINS.⁽¹⁾
(SYNTHESEN IN DER INDOL-GRUPPE. XV.)⁽²⁾

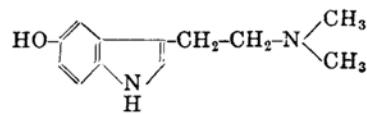
Von Toshio HOSHINO und Kenya SHIMODAIRA.

Eingegangen am 4. November 1935. Ausgegeben am 28. März 1936.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese von Eseräthol haben wir in der vorigen Mitteilung über die Synthese des Bufotenins (5-Oxy-N-dimethyl-tryptamin) berichtet, die von dem Äthyl-äther ausging, der aus 5-Äthoxy-indolyl-3-äthyl- β -bromid und Dimethylamin erhalten worden war. Diesmal haben wir ganz analoger Weise den Methyl-äther von Bufotenin (5-Methoxy - N - dimethyl - tryptamin) hergestellt, und daraus wieder das Bufotenin erhalten.

Herr Dr. R.H. Manske (Canada) hat uns jüngst (3. Oktober 1935, Ottawa) freundlicherweise darauf aufmerksam gemacht, dass wir seine beiden schönen Abhandlungen⁽³⁾ übersehen hatten (Wir möchten ihm hiermit für seine Mitteilung bestens danken). In diesen Abhandlungen berichtete er über die Isolierung von N-Monomethyl-tryptamin (4 g.), N-Dimethyl-tryptamin (1 g.), Trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid (12.1 g.), neben regeneriertem Tryptamin (15.1 g.), aus dem Reaktionsgemisch von Tryptamin (32 g.) und Jodmethyl, ferner über die Darstellung von N-Dimethyl-tryptamin durch Vakuumdestillation von Trimethyl- β -3-indolyl-äthylchlorid, das aus das Jodid erhalten wird.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese von Eserin versuchten wir die Monomethylierung von Tryptamin. Zuerst⁽⁴⁾ liessen wir auf das Amin (1 g.) Jodmethyl reagieren und konnten dabei nur regeneriertes Amin und Trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid isolieren. Dann probierten wir das Verfahren von Decker und Becker und isolierten dabei 3-Phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin und 3-Phenyl-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-jodmethyle (Herr Dr. Manske schreibt in seiner Abhandlung, dass er in diesem Falle als Hauptprodukt "a neutral cherry-red resin" erhalten hat).



(1) Wieland, Konz u. Mittasch, *Ann.*, **513** (1934), 1.
 (2) Hoshino u. Shimodaira, *Ann.*, **520** (1935), 19; *Proc. Imp. Acad. Japan*, **11** (1935), 227.
 (3) Manske, *Can. J. Research*, **1931**, 275, 592.
 (4) Hoshino u. Kotake, *Ann.*, **516** (1935), 76.

Schliesslich⁽⁵⁾ ist es uns gelungen nach dem Verfahren von Hinsberg die Monomethylierung von Tryptamin, sowie 5-Äthoxy-tryptamin durchzuführen und dadurch das *dl*-Eseräthol zu synthetisieren. Gleichzeitig⁽²⁾ haben wir aus Indolyl-3-äthyl- β -bromid sowie 5-Äthoxy-indolyl-3-äthyl- β -bromid und Methylamin bzw. Dimethylamin das *N*-Methyl- bzw. *N*-Dimethyl-tryptamin sowie 5-Äthoxy-*N*-methyl bzw. 5-Äthoxy-*N*-dimethyl-tryptamin (Bufotenin-äthyläther) dargestellt, wie bereits oben erwähnt wurde.

N-Methyl-tryptamin: Manske Schmp. 90°, Pikrat Schmp. 191°; Hoshino und Kobayashi Schmp. 89-90°, Pikrat 190-191°. *N*-Dimethyl-tryptamin: Manske Schmp. 47°, Pikrat Schmp. 168°; Hoshino und Shimodaira Schmp. 49-50°, Pikrat (Mono-) Schmp. 170-171°. Trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid: Manske Schmp. 197°; Hoshino und Kotake 216-117°.

Das Trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid bzw. 5-Methoxy-trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid haben wir einfach durch Kochen der alkoholischer Lösung von Tryptamin bzw. 5-Methoxy-tryptamin mit einem Überschusse von Jodmethyl bei Anwesenheit von überschüssigem Natriumcarbonat in sehr guter Ausbeute (über 90-Proz.) erhalten, während Wieland, Konz und Mittasch⁽¹⁾ zur Vorsicht Talliumäthylat statt Natriumcarbonat anwandten.

Aus dem 5-Methoxy-trimethyl- β -3-indolyl-äthylammonium-jodid haben wir nach dem Verfahren von Manske das 5-Methoxy-*N*-dimethyl-tryptamin (Bufotenin-methyläther) dargestellt.

Der Stiftung des verstorbenen Herrn Tejima zur Förderung der technischen Ausbildung sind wir für die Unterstützung bei dieser Arbeit zu grossem Dank verpflichtet. Auch möchten wir Herrn Prof. R. Majima für seine Anregungen unseren besten Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche.

Die Synthese des 5-Methoxy-tryptophols.⁽²⁾ 5-Methoxy-indolyl-(3)-essigsäure. 30 g. 5-Methoxy-indolyl-3-acetonitril⁽¹⁾ (siedet bei 221°/4 mm.) werden mit Kaliumhydroxyd in Methanol-Wasser-Lösung so lange gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwickelt wird, d.h. etwa 20 Stunden lang. Nach dem Abdestillieren des Methanols nimmt man das unveränderte Nitril mit Äther auf und macht die wässrige Schicht mit Salzsäure sauer, wobei sich anfangs eine ölige Substanz ausscheidet, die beim Stehen bald krystallinisch wird (Blättchen). Die Menge betrug ca. 28 g., der Schmp. lag bei 146-147° (Gef.: N, 7.03. Ber. für $C_{11}H_{11}O_3N$ (205): N, 6.83%).

Äthylester. Eine Lösung von 24 g. der Säure in 80 g. absolutem Alkohol wird mit HCl fast gesättigt und 1/2 Stunde lang gekocht. Der Alkohol wird in Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Öl in Vakuum destilliert. Die bei 202-203°/4 mm. (23 g.) übergehende Fraktion krystallisiert aus Äther

(5) Hoshino u. Kobayashi, *Ann.*, **520** (1935), 11; *Proc. Imp. Acad. Japan*, **11** (1935), 227.

in schönen farblosen Tafeln vom Schmp. 97-98° (Gef.: N, 6.32. Ber. für $C_{13}H_{15}O_3N$ (233): N, 6.03%).

Reduktion. 23 g. des Esters werden in 350 c.c. absolutem Alkohol auf dem Ölbad auf 120° erhitzt und mit 21 g. Natrium in kleinen Stückchen versetzt. Dann wird die Temperatur allmählich auf 150° gesteigert. Nach dem Verschwinden des Natriums wird etwas Wasser zugegeben, der Alkohol in Vakuum abdestilliert und nach dem Zusatz von Wasser ausgeäthert. Aus der alkalischen Lösung werden beim Ansäuern mit Salzsäure 5-Methoxy-indolyl-3-essigsäure zurückgehalten in unserem Falle 9 g. Die mit Natrium-sulfat getrocknete ätherische Lösung hinterliess nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein schwach braun gefärbtes Öl, das bei 194°/4 mm. schwach gelb gefärbt überging. Ausbeute 5.5 g. Pikrat: aus Benzol wurden schöne, rot gefärbte Nadeln vom Schmp. 117-118° erhalten (Gef.: N, 13.22. Ber. für $C_{11}H_{13}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (420): N, 13.34%).

5-Methoxy-indolyl-3-äthyl-β-bromid. 2 g. 5-Methoxy-tryptophol werden in 100 c.c. absolutem Äther bei Zimmertemperatur mit 1 g. Phosphor-tribromid, gelöst in absolutem Äther, allmählich vermischt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde von der harzigen Ausscheidung abgegossen, mit Wasser und Bicarbonatlösung gewaschen und mit Kaliumcarbonate getrocknet. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein fast farbloses Öl, das schon bei kurzem Erhitzen auf dem Wasserbade schwarz wird. Ausbeute 1.3 g.

5-Methoxy-N-dimethyl-tryptamin (Bufotenin-methyläther). 1.0 g. rohes Bromid, gelöst in 4 c.c. Methanol, wird mit 4 c.c. einer 33-proz. Dimethylamin-Lösung im Einschlussrohr im siedenden Wasserbade 15 Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit viel verdünnter Salzsäure vermischt und durch Ausschütteln mit Äther gewaschen. Die salzsaure Schicht wird mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand in Vakuum destilliert. Sdp. 208-210° (Bad) bei 4 mm. Ausbeute 0.5 g. Die Substanz krystallisiert aus Äther-Petroläther. Schöne farblose Prismen vom Schmp. 66-67° (Gef.: N, 12.71. Ber. für $C_{13}H_{15}ON_2$ (218): N, 12.85%).

Monopikrat. Aus Benzol-Aceton schöne gelb gefärbte Tafeln vom Schmp. 176-177° (Gef.: N, 15.69. Ber. für $C_{13}H_{18}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (447): N, 15.66%).

Krystallisiert man das Pikrat aus Methanol um, so nimmt es 1 Mol Methanol auf (Gef.: N, 14.60. Ber.: N, 14.61%).

Das Dipikrat konnten wir in diesem Falle nicht isolieren.

Jodmethylat. Aus dem Gemisch von absolutem Alkohol und Äther schöne farblose Prismen vom Schmp. 183°. Das aus natürlichen Bufotenin erhaltene *O*-Methyl-bufotenin-jodmethylat schmilzt nach der Angabe von Wieland⁽¹⁾ und seinen Mitarbeitern bei 183-184° und das aus 5-Methoxy-tryptamin synthetisierte bei 182-183°. (Gef.: N, 7.76. Ber. für $C_{14}H_{21}ON_2J$ (380): N, 7.78%).

Monopikrat. Aus Methylalkohol-Wasser schöne gelb gefärbte Prismen vom Schmp. 170-171° (Gef.: N, 14.98. Ber. für $C_{14}H_{21}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3$ (461): N, 15.19%).

Dipikrat. Krystallisiert man das gelbe Monopikrat aus Methylalkohol-Wasser mit einem Überschuss von Pikrinsäure um, so erhält man rote Nadeln vom Schmp. 103-104°. Beim Umkrystallisieren des Dipikratis aus Benzol erhält man das gelbe Monopikrat. (Gef.: N, 16.04. Ber. für $C_{14}H_{21}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3 \cdot C_6H_3C_7N_3$ (692): N, 16.24%).

Das Pikrat des Jodmethylates schmilzt nach der Angabe von Wieland und Mitarbeitern⁽¹⁾ bei 84°. Es war vielleicht ein Dipikrat.

Flavianat. Aus Methylalkohol-Wasser schöne rot gefärbte Nadeln vom Zersetzungsp. 242° (Wielands Angabe 233°).

Bufothenin. 0.45 g. Bufothenin-methyläther werden in 10 c.c. Benzol gelöst und mit 1.1 g. Aluminiumchlorid auf dem Wasserbade 15 Stunden lang gekocht wobei sich eine braunrote harzige Substanz am Boden des Kolbens ansetzt. Zum Reaktionsgemisch setzt man verdünnte Salzsäure zu, wodurch die harzige Substanz in Lösung geht, und schüttelt dann mit Äther aus. Aus der Benzol-Äther-Lösung wurde keine Substanz erhalten.

Nach Zugabe von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion wurde durch Ausäthern eine ganz kleine Menge von Ausgangsmaterial zurückgehalten. Die alkalische Lösung wurde nochmals mit Salzsäure sauer und mit Natriumbicarbonat wieder schwach alkalisch gemacht, wobei sich die Lösung trübte. Nach dem erschöpfenden Extrahieren mit peroxydfreiem Äther wurde der schwach gelb gefärbte Äther mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen hinterblieben 0.35 g. einer öligen Substanz.

Dipikrat. Aus Methylalkohol schöne, rot gefärbte Prismen vom Schmp. 177-178°.

Monopikrat. Beim Kochen in Benzol geht das rot gefärbte Dipikrat in ein gelbes über und schmilzt auch bei 177-178°.

Die beiden Pikrate sind jeweils ganz identisch mit den betreffenden Pikraten von Bufothenin, das früher⁽²⁾ aus dem Bufothenin-äthyläther erhalten worden war.

5-Methoxy-trimethyl-β-3-indolyl-äthylammonium-jodid. 1.5 g. 5-Methoxy-tryptamin, gelöst in 30 c.c. absolutem Alkohol, wurden mit 5 g. Jodmethyl vermischt und bei Anwesenheit von 4.5 g. wasserfreiem Natriumcarbonat 5 Stunden lang auf dem Wasserbade gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde heiß abgesaugt, der Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol gekocht und heiß abgesaugt. Wird das gesamte Filtrat eingeengt und stehen gelassen, so scheiden sich schöne, farblose, grosse Nadeln aus. Der Körper schmilzt bei 183° und die Mischprobe mit 5-Methoxy-bufothenin-jodmethylet bei gleichen Temperatur. Die Ausbeute betrug 1.8 g. Nach weiteren Einengen der Mutterlauge wurden noch 0.7 g. erhalten.

Trimethyl-β-3-indolyl-äthylammonium-jodid wurde ganz analogerweise aus Tryptamin, ebenfalls mit guter Ausbeute erhalten.

5-Methoxy-trimethyl-β-3-indolyl-äthylammonium-chlorid. 1.6 g. 5-methoxy-trimethyl-β-3-indolyl-äthylammonium-jodid, gelöst in 20 c.c. absolutem Alkohol, wurden mit 6 g. AgCl am Rückflusskühler 3 Stunden lang erhitzt, heiß abfiltriert, der Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol gekocht und heiß abfiltriert. Engt man das gesamte Filtrat stark ein und lässt über Nacht stehen, so scheiden sich schöne, sehr grosse, farblose Tafeln vom Schmp. 144° aus. Die Menge betrug 0.7 g. Aus der Mutterlauge isolierten wir noch 0.5 g. der gleichen Krystalle. (Gef.: N, 10.13. Ber. für C₁₄H₂₁ON₂Cl (269): N, 10.43%).

Monopikrat schmilzt bei 170-171° und ist identisch mit dem aus 5-Methoxy-bufothenin-jodmethylet erhaltenen (Mischprobe).

5-Methoxy-N-dimethyl-tryptamin aus 5-Methoxy-trimethyl-β-3-indolyl-äthyl-ammonium-chlorid. 0.6 g. 5-Methoxy-trimethyl-β-3-indolyl äthylammonium-chlorid wurden im Hochvakuum auf 240-250° erhitzt, wobei unter Aufschäumen ein gelb gefärbtes Öl überging, während eine rotbraun gefärbte harzige Substanz zurückblieb. Das Öl wurde in einer kleinen Menge von Methylalkohol gelöst und Pikrinsäure zugesetzt. Das gelb gefärbte Pikrat schmolz bei 172° und seine Menge betrug 0.1 g. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmolz es bei 174-175° und die Mischprobe mit dem Pikrat (174-175°) von 5-Methoxy-N-dimethyl-tryptamin ergab keine Erniedrigung.