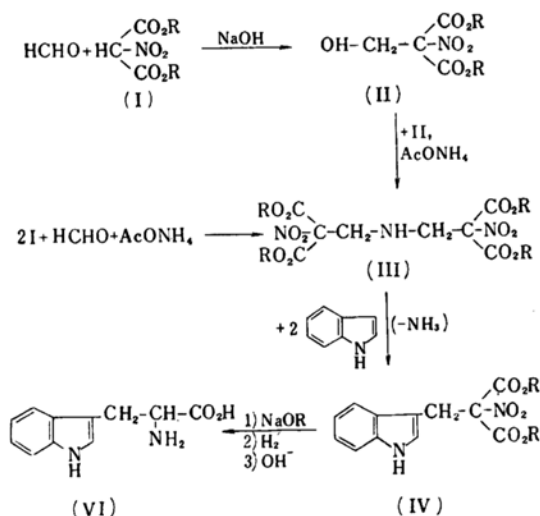


Aminosäure-Synthese aus Nitromalonester. IV¹⁾.
Eine neue Synthese von Tryptophan mit Hilfe der Alkylierung des
*Indols mit 1, 1, 5, 5-Tetracarbaldehyd-1, 5-dinitro-3-azapentans**

Von Tôru OKUDA

(Eingegangen am 25. März 1959)

Seitdem Hopkins und Cole²⁾ zum erstenmal im Jahre 1901 Tryptophan aus dem Caseinhydrolysat isolierten, sind bisher zahlreiche Untersuchungen über die synthetische Darstellung dieser Aminosäure gemacht worden, von denen nur die praktischen im folgenden angeführt seien: (1) Umsetzung von Gramin mit Acylaminomalonestern³⁻⁵⁾, Nitroessigester⁶⁾ bzw. Nitromalonester⁷⁾; (2) Umsetzung von Indol mit Dialkylaminomethyl-acylaminomalonestern⁸⁾; (3) Fischer-Indol-Ringschluß des aus Acetaminomalonester, Acrolein und Phenylhydrazin dargestellten Phenylhydrazons⁹⁾; (4) reduzierende Aminierung von α -Keto- β -(3-indolyl)propionsäure¹⁰⁾; (5) Decarboxylierung von 2-Carboxytryptophan, welches von γ -Butyrolacton¹¹⁾, Acetessigester¹²⁾ bzw. α -Ketoglutarinsäure¹³⁾ abgeleitet wird; (6) Addition von Indol zu α -Acetaminoacrylsäure¹⁴⁾. Es bleibt trotzdem noch die einfachere Synthese dieser Aminosäure in besserer Ausbeute wünschenswert.



* Auszugsweise vorgetragen an der XI. Versammlung der Japanischen Chemischen Gesellschaft, Tokio, 4. April 1958.

1) III. Mitteil.: T. Okuda, Dieses Bulletin, 32, 931 (1959).

2) F. G. Hopkins und S. W. Cole, *Proc. Roy. Soc. (London)*, 68, 21 (1901); *J. Physiol.*, 27, 418 (1902).

Wie das oben angegebene Reaktionsschema zeigt, stellt die vorliegende Arbeit eine neue Synthese des Tryptophans dar, in der, Nitromalonester als Ausgangsstoff dient. In früheren Mitteilungen haben wir über Synthesen von Ornithin¹⁵⁾, Prolin¹⁶⁾, Glutaminsäure- γ -semialdehyd-acetal¹⁶⁾ und Glutaminsäure¹⁷⁾ aus dem gleichen Ester (I) berichtet.

Wie schon zitiert, haben Weisblat und Lyttle ein Verfahren zur Darstellung des Tryptophans mittels Nitromalonesters entdeckt⁷⁾, indem sie zunächst I in siedendem Toluol mit Gramin zur Reaktion brachten und anschließend das Kondensationsprodukt reduzierten und verseiften.

Unsere Synthese geht auch von dem gleichen Nitromalonester (I) aus, aber, wie aus dem Reaktionsschema ersichtlich ist, unterscheidet sich dieser von dem von ihnen entdeckten Verfahren darin, daß bei uns eine bisher unbekannte, neuartige Alkylierungsreaktion mittels 1,1,5,5-Tetracarbaldehyd-1, 5-dinitro-3-azapentans (III), einer Art bis-substituierten Amins, welches durch eine Mannich-Reaktion von Nitromalonester (I), Formaldehyd und Ammoniak gewonnen wird, angewandt ist.

Mannich-Reaktion von Nitromalonester mit Formaldehyd und Ammoniak. — Durch Einwirkung von wässriger Formaldehyd-

3) E. E. Howe, A. T. Zambito, H. R. Snyder und M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 38 (1945).

4) H. Hellmann, *Z. physiol. Chem.*, 284, 163 (1949).

5) N. F. Albertson, S. Archer und C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 36 (1945).

6) D. A. Lyttle und D. I. Weisblat, ebenda, 69, 2118 (1947).

7) D. I. Weisblat und D. A. Lyttle, ebenda, 71, 3079 (1948).

8) A. Butenandt und H. Hellmann, *Z. physiol. Chem.*, 284, 168 (1949).

9) O. A. Moe und D. T. Warner, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2763 (1948).

10) S. Sakurai, *J. Biochem. (Tokio)*, 44, 47 (1957).

11) H. Plieninger, *Chem. Ber.*, 83, 268 (1950).

12) B. Hegedüs, *Helv. Chim. Acta*, 29, 1499 (1946).

13) S. Sakurai und Y. Komachiya, nicht veröffentlicht.

14) H. R. Snyder und J. A. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1257 (1955).

15) S. Akabori, Y. Izumi und T. Okuda, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi)*, 77, 490 (1955).

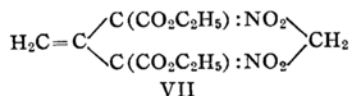
16) T. Okuda, Dieses Bulletin, 30, 358 (1957).

Lösung auf Nitromalonester (I) in Gegenwart einer katalytischen Menge Natronlauge als Kondensationsmittel konnten wir Hydroxymethyl-nitromalonensäure-dimethylester (IIa) als weiße Kristalle vom Schmp. 90~91°C und den Äthylester (IIb) als farblose Flüssigkeit vom Sdp 1 mm. 120~125°C in guten Ausbeuten erhalten. Versuche, α -Carbalkoxy- α -nitro- β -(3-indolyl)-propionsäureester (III) direkt durch Umsetzung von Indol mit Hydroxymethyl-nitromalonester (II) oder mit dessen acetyliertem Derivate darzustellen, waren alle ohne Erfolg, was uns einen andern Weg einschlagen ließ.

Kürzlich haben Feuer und Mitarb.¹⁷⁾ sowie Fränkel und Mitarb.¹⁸⁾ gefunden, daß 2,2-Dinitroalkanole, die aus *gem*-Dinitroparaffinen und Formaldehyd gewonnen wurden, unter Bildung von Bis-(2,2-dinitroalkyl)-aminen mit Ammoniak in wässriger Essigsäure-Lösung kondensieren.

Auch für die Mannich-Reaktion von Hydroxymethyl-nitromalonester (II) mit Ammoniak galten die Bedingungen, unter denen Bis-(2,2-dinitroalkyl)-amine dargestellt wurden. Wenn man also II mit 2 Mol. Ammoniumacetat in Wasser auf etwa 60°C behandelte, so erhielt man leicht das Kondensationsprodukt. Andererseits gelang es uns, auch durch Versetzung von Nitromalonester (I) mit Ammoniumacetat und Formaldehyd das gleiche Mannich-Kondensationsprodukt direkt zu gewinnen.

Im Jahre 1903 erhielten Ulpiani und Mitarb.¹⁹⁾ durch Umsetzung von Ammoniumsalz des *aci*-Nitromalonensäure-diäthylesters mit einem großen Überschuß von Formaldehyd ein kristallinisches Produkt vom Schmp. 46°C, das vermutlich mit dem von uns dargestellten als identisch anzusehen ist. Sie gaben aber aus falschen experimentellen Daten die Formel VII an. Bald darauf wurde diese



auf Grund der ebullioskopischen und kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung derart korrigiert, daß dieser Verbindung statt der Formel VII wohl eher die Formel IIb zukommen sollte²⁰⁾.

Zur endgültigen Entscheidung der

17) H. Feuer, G. B. Bachman und W. May, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5124 (1954).

18) M. B. Fränkel und K. Klager, ebenda, **79**, 2953 (1957).

19) C. Ulpiani und E. Pannain, *Gazz. chim. ital.*, **33I**, 379 (1903).

20) A. Battaglia, ebenda, **38I**, 356 (1908).

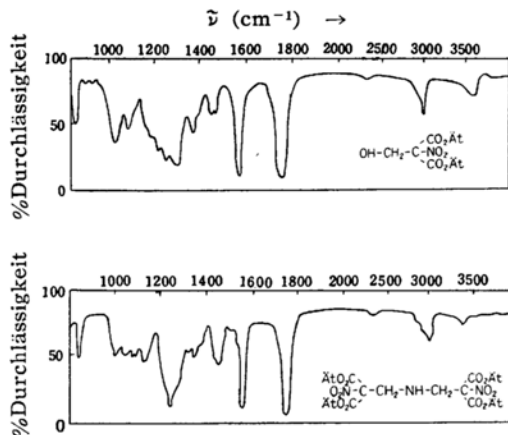


Abbildung 1. IR-Spektren von Hydroxymethyl-nitromalonensäure-diäthylester (IIb) und 1,1,5,5-Tetracarboäthoxy-1,5-dinitro-3-azapentan (IIIb). (in Flüssigkeit)

Konstitution des Kondensationsprodukts, dessen Formel trotz der Battagliaschen Berichtigung im Beilsteins Handbuch mit dem Wort "vielleicht" aufgeschrieben ist²¹⁾, wiederholten wir die Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung nach der Rast-Methode und konnten dabei bestätigen, daß die von Battaglia angegebene Formel III als ein bis-substituierten Amin richtig ist. Die Struktur von III ergibt sich auch aus folgenden Befunden: das Infrarot-Spektrum (Abbildung 1) zeigt lediglich eine NH-Bande (3300 cm^{-1}), aber keine NH_2 -Doppelbande (3300~3500 cm^{-1}).

Alkylierung des Kohlenstoffatoms in β -Stellung von Indol mit 1,1,5,5-Tetracarboäthoxy-1,5-dinitro-3-azapentan. — An der Molekularstruktur von 1,1,5,5-Tetracarboäthoxy-1,5-dinitro-3-azapentan (III) ist anzunehmen, daß durch die Einflüsse der Carboäthoxyl- und Nitro-Gruppen, welche elektronenanziehend wirken können, an beiden Enden des Moleküls die Bindungen zwischen dem mittelständigen Stickstoffatom und den benachbarten Kohlenstoffatomen aufgelockert genug seien, um sich unter gewissen Bedingungen abzuspalten. Es wäre daher denkbar, das Ziel der Substitution eines Wasserstoffatoms von nucleophilen oder potentiell nucleophilen Verbindungen durch Dicarboäthoxy-nitroäthyl-

Gruppe $\left(\begin{matrix} \text{RO}_2\text{C} \\ \text{O}_2\text{N} \\ \text{RO}_2\text{C} \end{matrix} \right) \text{C}-\text{CH}_2-$ mittels dieses bis-substituierten Amins anzustreben.

Es ist wohl bekannt, daß im allgemeinen

21) "Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie", 2. Band, Julius Springer, Berlin (1920), S. 597.

die C-Alkylierungsreaktion von *H*-Aciden Verbindungen mittels tertiärer Mannich-Basen oder quartärer Ammoniumsalze in Anwesenheit von Natriumhydroxyd als Kondensationsmittel mit Erfolg durchgeführt werden kann²²⁾.

Aber bisher ist unseres Wissens keine Literaturangabe über die C-Alkylierungsreaktion mittels sekundärer Aminen bekanntgeworden.

Bei den Vorversuchen beobachteten wir, daß beim Erhitzen von Indol und 1, 1, 5, 5-Tetracarbaldehyd-1, 5-dinitro-3-azapentan (III) in Xylol unter Stickstoff-Strom auf 130~140°C die Entwicklung des Ammoniaks eintrat. Diese und andere Versuche, die hinten beschrieben sind, deuten auf die Umsetzung von 2 Mol. Indol mit 1 Mol. Azapentan (III) unter Abspaltung von 1 Mol. Ammoniak hin (s. das Reaktionsschema).

Beim Arbeiten mit äquivalenten Mengen von beiden Reagenzien war jedoch die Entwicklungsmenge des Ammoniaks ziemlich gering (etwa 50% d. Theorie), was uns zur Bestimmung optimaler Bedingungen auf dieser Reaktionsetappe veranließ. In Tabelle I sind einige typische Versuchsergebnisse mit verschiedenen Molenverhältnissen von Indol zu Azapentan (III) in An- oder Abwesenheit von Kondensationsmitteln zusammengestellt.

TABELLE I. VERGLEICH DER AMMONIAKENTWICKLUNGSMENGE BEI DER ALKYLIERUNG VON INDOL MIT AZAPENTAN UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN

Mol.- Verhältnis von Indol zu III	Lösungs- mittel	Kataly- sator	Reaktions- dauer Std	Ausb. %
2	Xylol	kein	4	45
2	Xylol	K ₂ CO ₃	2	6
2	kein	kein	5	52
5	Xylol	kein	8	89
4	Xylol	kein	6	84

Die Kurven auf Abbild. 2 zeigen Einflüsse von Molenverhältnissen auf die Ammoniakentwicklung ohne Zusatz von einem Katalysator.

Wie aus Tabelle I und Abbild. 2 ersichtlich ist, sind die befriedigenden Ausbeuten (über 80% d. Theorie) durch Verwendung von über 4 Mol. Indol zu 1 Mol. Azapentan (III) erreicht worden^{**}. Hierbei ist auch berichtenswert, daß die Anwesenheit einer

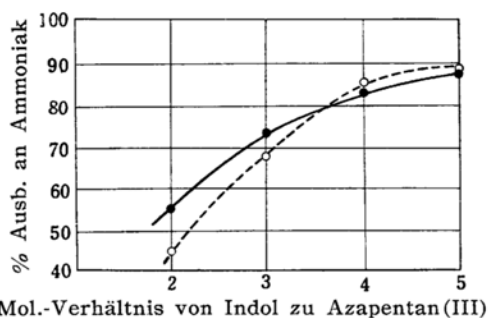


Abb. 2. Einfluß des Molenverhältnisses von Indol zu Azapentan auf die Ammoniakentwicklung.

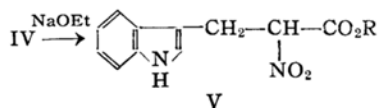
—●— IIIa, ---○--- IIIb

katalytischen Menge Alkali die Entwicklung von Ammoniakgas erheblich verhinderte, während die Abwesenheit des Lösungsmittels wenigstens auf die Gasentwicklung keinen wesentlichen Einfluß ausübte.

Das Kondensationsprodukt (IV) war zwar nicht zur Kristallisation zu bringen, sondern immer als zähflüssiges Öl zu erhalten, dessen Konstitution jedoch durch die weiteren Umsetzungen gesichert wurde.

Eine von den günstigen Voraussetzungen für Gelingen dieser Alkylierungsreaktion scheint die bereits erwähnte Auflockerung der *N*-C-Bindungen im alkylierenden Amin (III) zu sein. Zugleich dürfte dabei eine sterische Assistenz²³⁾ eine Rolle spielen, die dem großen Umfang der Amino-Gruppe zuzuschreiben ist. Auch die Flüchtigkeit des dabei abgespalteten Ammoniaks begünstigt vermutlich den Verlauf der Reaktion; denn das Kondensationsprodukt (IV) ist gegen Alkali sehr empfindlich.

Auch in Gegenwart von Indol wurde die Eliminierung einer Carbalkoxy-Gruppe von IV mit Natriumalkoholat ebenso⁷⁾ bequem



durchgeführt. Bei Zugabe von Eiswasser in das Reaktionsgemisch ging das entstandene Natriumsalz des α -*aci*-Nitro- β -(3-indolyl)propionsäureester (V) in wässrige

22) Vgl. J. H. Brewster und E. L. Eliel, "Organic Reactions", Vol. VII, John Wiley & Sons, Inc., New York (1953), S. 99.

** Unter ähnlichen Bedingungen wurden Phenol und Azapentan zur Reaktion gebracht, wobei heftige Ammoniakgasentwicklung beobachtet wurde. Die Chromatographie einer Probe des Hydrolysats ergab, daß es Tyrosin und wahrscheinlich 2-Oxyphenylalanin enthält. Die Reaktion wurde präparativ nicht weiter untersucht, zeigt aber an, daß sich auch Phenol in *o*- und *p*-Stellung alkylieren läßt.

23) G. L. Shoemaker und R. W. Keown, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6374 (1954).

Schicht über, während das an der Alkylierungsreaktion nicht beteiligte Indol in ätherischer Schicht zurückblieb, womit das Ziel der Trennung von V aus Indol einfach erreicht werden konnte. Der beim Ansäuern der Natriumsalz-Lösung gewonnene, freie Nitroester (V) wurde unter Druck hydriert. Die Gesamtausbeute an Tryptophan, bezogen auf Nitromalonester (I), war 50~60%.

Beschreibung der Versuche

Hydroxymethyl-nitromalonsäure-dimethylester (IIa).—Ein Gemisch von 8.5 g (0.105 Mol, 3.15 g Formaldehyd) 37 proz. Formalin und 17.7 g (0.1 Mol) Nitromalonsäure-dimethylester in 20 ccm Methanol wurde in Gegenwart von 0.5 ccm 1 N NaOH unter gelindem Rühren 2 Stdn auf 40°C erwärmt. Dabei entstand anfangs eine klare gelbliche Lösung, aus der sich im Verlauf der Reaktion weiße Kristalle des Kondensationsproduktes abschied. Nach Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit 200 ccm eisgekühltem Wasser verdünnt und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Man saugte die Kristalle ab, wusch mit wenig kaltem Wasser und trocknete. Die Ausbeute an Hydroxymethyl-nitromalonsäure-dimethylester (IIa) vom Schmp. 83~84°C betrug 20.5 g (nahezu quantitativ). Der durch Umkristallisation aus Methanol-Wasser analysenrein erhaltene Ester schmolz bei 92~93°C.

$C_6H_9O_7N_2$ (207.1) Ber. C 34.37 H 4.38 N 6.76
Gef. C 34.59 H 4.21 N 6.37

Hydroxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester (IIb).—Ein Gemisch von 82.0 g (0.4 Mol) Nitromalonsäure-diäthylester, 34 g (12.6 g Formaldehyd, 0.42 Mol) 37% Formalin in 60 ccm Methanol wurde in Gegenwart von 3 ccm 1 N Natronlauge unter Schüttelung 3 Stdn auf 35~45°C erwärmt. Nach Erkalten und Neutralisierung des als Kondensationsmittel verwendeten Natriumhydroxyds mit Salzsäure wurde die gelblich klare Lösung in 500 ccm Eiswasser gegossen, wobei sich ein Öl ausschied. Die obere wässrige Schicht wurde dreimal mit je 200 ccm Benzol extrahiert. Die Auszüge und das ausgeschiedene Öl wurden vereinigt, die benzolische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und auf Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Benzols destillierte man *i. Vak.* den Rückstand. 83 g Hydroxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester (IIb) wurden als farblose Flüssigkeit vom Sdp_{1 mm}. 120~125°C erhalten. Ausbeute 94%.

$C_8H_{13}O_7N$ (235.2) Ber. C 40.85 H 5.57 N 5.96
Gef. C 40.77 H 5.57 N 5.93
Banden im IR-Spektrum bei: 3554 cm⁻¹ (—OH); 1755 cm⁻¹ (>C=O); 1572 cm⁻¹ (—NO₂) (s. Abbild. 1).

Acetoxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester.—11 g (0.047 Mol) Hydroxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester (IIb) wurden in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure mit 20 ccm Acetanhydrid 30 Min zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches erhielt man durch Vakuumdestillation die acetylierte Verbindung als farblose Flüssigkeit. Sdp_{1 mm}. 123~127°C. Ausbeute 12 g. $C_{10}H_{15}O_8N$ (277.2) Ber. C 43.32 H 5.45 N 5.05
Gef. C 43.32 H 5.74 N 4.84

1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentan (IIIa).—25.4 g (0.2 Mol) Nitromalonsäure-dimethylester (Ia) wurden in einer Lösung von 23.1 g (0.3 Mol) Ammoniumacetat in 120 ccm Wasser auf 40°C gelöst, dann zu dieser Lösung wurden 17 g (6.2 g Formaldehyd, 0.21 Mol) 37% Formalin schnell hinzugefügt. Bald darauf begann sie sich unter Wärmeentwicklung zu trüben. Nach 20 minutigem Erwärmen bei 40°C ließ man das Gemisch im Eisschrank 2-3 Tage stehen, wobei die anfangs ölige Substanz kristallinisch erstarrte. Man saugte die Kristalle ab, wusch mit eiskaltem Wasser und trocknete. Für die Weiterverarbeitung wurde das so erhaltene Präparat ohne besondere Reinigung verwendet. Ausbeute 35~38 g (88~96% d. Theorie) Das aus Äther-Petroläther umkristallisierte 1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentan (IIIa) zeigte den Schmp. 69~71°C.

$C_{12}H_{17}O_{12}N_3$ (395.3)

Ber. C 36.46 H 4.34 N 10.63

Gef. C 36.29 H 4.29 N 10.39

Molekulargewicht (nach Rast): 416.

1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentan (IIIb).—*a)* Aus Hydroxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester (IIb).—Aus 23.5 g (0.1 Mol) Hydroxymethyl-nitromalonsäure-diäthylester (IIb) und 15.2 g (0.2 Mol) Ammoniumacetat in 30 ccm Wasser. Ausbeute 21 g (93% d. Theorie). Schmp. 40~42°C.

$C_{16}H_{25}O_{12}N_3$ (451.4)

Ber. C 42.57 H 5.58 N 9.31

Gef. C 42.57 H 5.50 N 9.30

Molekulargewicht (nach Rast): 427; 470.

b) Aus Nitromalonsäure-diäthylester (Ib).—20.5 g (0.1 Mol) Nitromalonsäure-diäthylester (Ib) wurden in eine Lösung von 13.8 g (0.2 Mol) Ammoniumacetat in 130 ccm warmen Wasser unter Schüttelung gelöst

und mit 10 g (3.7 g Formaldehyd, 0.12 Mol) 37% Formalin versetzt. Dabei schied sich ein schweres Öl unter Wärmeentwicklung ab. Man schüttelte die Reaktionsmischung 30 Min auf 60°C und ließ sie über Nacht im Eisschrank stehen. Gelegentliche Schüttelung oder Reibung mit dem Glasstab förderte die Kristallisation. Die cremefarbigten Kristalle wurden kalt abgesaugt, mit eiskaltem 50 proz. Alkohol nachgewaschen und getrocknet. 21.0~22.5 g (94~100% d. Theorie). Schmp. 30~35°C. Nach Umkristallisierung aus Alkohol- oder Essigsäure-Wasser erhielt man weiße, grobe Kristalle vom Schmp. 42~43°C. $C_{16}H_{25}O_{12}N_3$ (451.4)

Ber. C 42.57 H 5.58 N 9.31

Gef. C 42.76 H 5.63 N 9.32

Banden im IR-Spektrum bei: 3384 cm^{-1} (>NH); 1755 cm^{-1} (>C=O) 1570 cm^{-1} (--NO_2).

Beim Mischschmelzen von den aus Ib und den aus IIb dargestellten Kristallen wurde keine Schmelzpunktniederung beobachtet.

Bestimmung optimaler Bedingung für Alkylierung des Indols mit Azapentan (III).—Da sich bei dieser Alkylierungsreaktion Ammoniakgas entwickelte, wurde seine Menge durch Rücktitrierung mit Natronlauge bestimmt, nachdem es sich in Schwefelsäure absorbieren ließ. Der unten geschilderte Versuch stellt ein typisches Beispiel für solche Bedingungsbestimmung dar.

Zu 4 ccm trockenem Xylol, welches sich im langen 20 ccm-Kolben mit einem Stickstoff-Einleitungsrohrchen und einem Kühler befindet, wurden 395 mg (0.001 Mol) 1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentans (IIIa) und 468 mg (0.004 Mol) Indol gegeben. Der Kolben wurde im Ölbad von 140°C gehalten; während des Erhitzens wurde durch das in die Lösung eintauchendes Glasrohrchen ein lebhafter Strom des mit Calciumchlorid getrockneten Stickstoffs geleitet, welcher zusammen mit dem abgespalteten Ammoniakgas zu verd. Schwefelsäure mit bekannter Normalität geführt wurde. Nach 6 stdg. Kochen wurde die Reaktion abgebrochen. Aliquote der Schwefelsäure-Lösung wurden aufgenommen und mit $n/50$ NaOH rücktitriert. Molzahl des abgespalteten Ammoniaks während der Reaktion war 0.000840. Also 84% der Theorie. Über andere Versuchsergebnisse siehe Tabelle I und Abbild. 2.

α -Nitro- α -carbomethoxy- β -(3-indolyl)propionsäure-methylester (IVa).—3.95 g (0.01 Mol) 1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentan (IIIa) und 5.85 g (0.015 Mol) Indol

wurden in 20 ccm trockenem Xylol gelöst und unter kräftigem Rühren 8 Stdn lang auf 130°C erhitzt. Während des Erhitzens wurde ein lebhafter Strom des Stickstoffs geleitet. Schon bei einer Temperatur von 110°C begann eine Entwicklung des Ammoniaks und war auf dem Siedepunkt von Xylol sehr lebhaft. Nach beendeter Reaktion verdampfte man Xylol unter vermindertem Druck und unterwarf dann den Rückstand einer kontinuierlichen Extraktion mit Petroläther. Nach 36 stdg. Extraktion wurde das hinterbliebene rote Öl in 80 ccm Äther aufgenommen und die ätherische Lösung wurde zweimal mit je 10 ccm 10 proz. Salzsäure, zweimal mit 15 ccm Wasser, dann zweimal mit je 10 ccm 5 proz. Na_2CO_3 und schließlich dreimal mit je 15 ccm Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Öl wurde auf 100°C unter 1 mmHg gehalten. α -Nitro- α -carbomethoxy- β -(3-indolyl)propionsäure-methylester (IVa) war ein visköses rotes Öl, das weder kristallisierbar noch unzersetzt destillierbar war. Ausb. 4.2 g.

$C_{14}H_{14}O_6N_2$ (306.3) Ber. N 9.15 Gef. N 9.64.

α -Nitro- α -carbäthoxy- β -(3-indolyl)propionsäure-äthylester (IVb).—Nach der oben bei der Darstellung von IVa beschriebenen Methode. Zähflüssiges, rotes Öl.

α -Nitro- β -(3-indolyl)propionsäure-methylester (Va).—Der Ester (Va) kann nach dem bekannten Verfahren⁷⁾ aus IVa gewonnen werden. Wir konnten auch aus IIIa den Ester (Va) direkt darstellen, ohne daß man IVa isolierte. Denn bei unsrer Synthese wurde ein Überschuß Indol verwendet und dessen Entfernung nahm zur Gewinnung von IVa, wie bereits erwähnt, viel Zeit in Anspruch.

Eine Lösung von 11 g (0.0279 Mol) rohem 1, 1, 5, 5-Tetracarboxymethoxy-1, 5-dinitro-3-azapentan (IIIa) und 13 g (0.111 Mol) Indol in 50 ccm trockenem Xylol wurden in einen 200 ccm-Vierhalskolben gesetzt, welcher mit Rührer, Einleitungsrohr und Rückflußkühler versehen war. Die Lösung wurde unter kräftigem Rühren und lebhaftem Strom des Stickstoffs 5 Stdn lang auf 130~140°C erhitzt. Nach Erkalten fügte man zum Reaktionsgemisch 50 ccm Äther hinzu, schüttelte die Lösung mit 5 proz. HCl, H_2O , 5 proz. Na_2CO_3 und H_2O aus und trocknete diese über Natriumsulfat. Die getrocknete Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren mit einer Lösung von 1.3 g Natrium in 40 ccm absol. Alkohol im Verlauf von 40

min. tropfenweise versetzt. Nach 5 stdg. Weiterrühren ließ man die Reaktionsmischung im Eisschrank stehen, sodann ließ man 100 ccm eiskaltes Wasser unter kräftigem Rühren hinzufießen, wodurch das Natriumsalz von α -*aci*-Nitro- β -(3-indolyl)propionsäure-methylester in die wässrige Phase überging, während das an der Reaktion nicht beteiligte Indol im organischen Lösungsmittel blieb. Man trennte die beiden Schichten voneinander, extrahierte die organische Schicht dreimal mit je 30 ccm eiskaltem Wasser, und vereinigte die Auszüge mit der wässrigen Schicht. Die wässrige Lösung wurde dann mit wenig Chloroform ausgezogen, mit 100 ccm Äther überschichtet und mit 10 ccm 10proz. HCl unter kräftiger Schüttelung angesäuert, wobei der freie Ester (Va) in Äther überging. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Lösung mit 30 ccm Äther wurde die vereinigte ätherische Lösung zweimal mit je 30 ccm Wasser gewaschen und auf Natriumsulfat getrocknet. Nach der Abdestillation des Äthers erhielt man 11.2 g α -Nitro- β -(3-indolyl)propionsäuremethylester (Va) als ein zähflüssiges rotes Öl. Ein Teil des rohen Produktes wurde *i. Vak.* destilliert und das Destillat erstarrte kristallinisch beim Stehenlassen. Sdp_{0.04 mm}. 160~165°C. Schmp. 44~46°C.

Das Kaliumsalz zersetzte sich unter Aufschäumung bei 218~219°C.

$C_{12}H_{11}O_4N_2K$ (286.3)

Ber. C 50.34 H 3.87 N 9.78

Gef. C 49.27 H 4.11 N 9.69

Banden im IR-Spektrum bei: 3400 cm^{-1} ($>NH$); 3043 cm^{-1} ($=CH-$); 1756 cm^{-1} (Ester C=O); 1550 cm^{-1} ($-NO_2$).

α -Nitro- β -(3-indolyl)propionsäure-äthylester (Vb).—Nach der beim entsprechenden Methylester (Vb) angegebenen oder der früher durch Weisblat⁷⁾ angegebenen Vorschrift wurde Vb dargestellt, das aber bei uns keinesfalls zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Tryptophan (VI) und Tryptophan-äthylester.—11.2 g (0.0452 Mol) α -Nitro- β -(3-indolyl)propionsäure-methylester (Va) in 50 ccm Methanol wurden in Gegenwart von 2 g Nickel-Aluminium-Legierungen dargestellten Raney-Nickel-Katalysatoren in einem Stahlhochdruckautoklav unter mechanischer Schüttelung bei 80~90°C und 100 Atm Wasserstoffdruck hydriert. Innerhalb von 2 Std. nahm die Lösung die berechnete

Menge Wasserstoff auf. Nach Einengen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung blieb ein rotes Öl, welches mit 30 ccm 10proz. Natronlauge auf dem Wasserbade 2 Std. auf 80~90°C erwärmt wurde. Danach gab man der Lösung 20 ccm Alkohol, entfärbte mit Kohle und stellte sie heiß mit Essigsäure auf pH 5.9 ein. Nach 3 tägigem Stehenlassen im Eisschrank wurden weiße Blättchen von DL-Tryptophan (VI) abgesaugt. Die Ausbeute betrug 7.1 g (77% d. Theorie). Es zersetzte sich bei 263~265°C.

$C_{11}H_{12}O_2N_2$ (204.2)

Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72

Gef. C 64.55 H 6.20 N 13.84

Beim Arbeiten mit α -Nitro- β -(3-indolyl)propionsäure-äthylester (Vb) erhielt man Tryptophan in fast gleicher Ausbeute.

$C_{11}H_{12}O_2N_2$ (204.2)

Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72

Gef. C 64.59 H 6.27 N 13.72

Aus rohem Reduktionsprodukt wurde Tryptophan-äthylester-hydrochlorid isoliert. Schmp. 233°C (Zers.) (aus Alkohol-Äther).

$C_{13}H_{17}O_2N_2Cl$ (268.7)

Ber. C 58.10 H 6.38 N 10.43

Gef. C 57.76 H 6.14 N 10.42

Zusammenfassung

1. Es wird eine neue Synthese des Tryptophans aus Nitromalonester in einer Gesamtausbeute von rund 50-Prozent beschrieben.

2. Die Schlüsselreaktion, die auf diese Synthese angewandt ist, ist eine neue Alkylierung des Indols mit 1,1,5,5-Tetracarbäthoxy-1,5-dinitro-3-azapentan, einem bis-substituierten Amin, welches leicht erhältlich ist durch Mannich-Reaktion von Nitromalonester, Ammoniak und Formaldehyd. Die optimale Bedingung für die Alkylierungsreaktion wurde auch untersucht.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. S. Akabori bin ich für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danke ich Herren Dr. S. Sakurai und Dr. Y. Izumi für freundliche Unterstützung.

Institut für Eiweißforschung
der Universität Osaka
Tosabori, Nishi-ku, Osaka