

digkeit von 180 ccm in der Stunde eingetropft und gleichzeitig 53 l Acetylen und 21 l Kohlensäure-anhydrid eingeleitet. Aus dem gebildeten Teer wurde die zwischen 175—200° übergehende Fraktion als rohes Anilin wiederholt zur Reaktion gebracht. Aus den gesammelten Fraktionen (I.) und (III.) und aus dem bei dem letzten Versuch erhaltenen Teer wurden folgende Substanzen als Hauptprodukte gewonnen: Roh-Benzol 40 g; unverändertes Anilin 746 g (das bei der Reaktion verbrauchte Anilin betrug mithin 254 g); Roh-Indol 83 g (32.7 % vom verbrauchten Anilin); Roh-Carbazol 19 g.

B) Bei einem Versuch, der sich nur in folgenden Punkten: 1000 g Anilin mit einer Geschwindigkeit von 360 ccm in der Stunde eingetröpfelt, 62 l Acetylen und 27 l Kohlensäure-anhydrid pro Stunde eingeleitet, von Versuch (I.) unterschied, erhielten wir Roh-Benzol 22 g; unverändertes Anilin 812 g (also betrug das verbrauchte Anilin 188 g); Roh-Indol 65 g (34% vom verbrauchten Anilin); Roh-Carbazol 9 g. Wie schon erwähnt, bekamen wir immer daneben noch β -Naphthylamin, dessen Menge aber stets gering war und nur annähernd $\frac{1}{5}$ des gebildeten Carbazols betrug.

Die Kosten für diese Untersuchung wurden von dem Physikalischen und chemischen Institut Tokio und auch vom Mitsubishi Bergbau-Institut Omuta, Japan getragen; bei der praktischen Arbeit wurden wir von Hrn. Ichiro Otokozawa von letzterem Institut unterstützt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unsern herzlichsten Dank aussprechen möchten. Hr. Kashichi Ono, der zu Beginn dieser Untersuchung mit uns zusammenarbeitete, war aus persönlichen Gründen gezwungen, später seine Mitarbeit aufzugeben.

Chemisches Institut der Universität Sendai (Japan).

425. Riko Majima: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, I.: Munio Kotake: Eine neue Synthese des *racem.* Tryptophans.

(Eingegangen am 14. Oktober 1922.)

Unter den verschiedenen, durch hydrolytische Spaltung des Eiweißes gebildeten Amino-säuren gewann das 1901 von Cole und Hopkins¹⁾ aufgefundene, von Anfang an physiologisch sehr wichtige Tryptophan neuerdings erhöhtes Interesse durch die Entdeckung, daß es eine der wichtigsten Amino-säuren für die Tier-Ernährung ist²⁾. Seine chemische Synthese aus β -Indol-aldehyd und Hippursäure wurde zuerst von Ellinger und Flamand³⁾ ausgeführt, und damit war

¹⁾ Journ. Physiol. 27, 418 [1901]; Soc. 82, 193.

²⁾ Wilcock und Hopkins, Journ. Physiol. 35, 88 [1906—1907]; Osborne und Mendel, Journ. Biolog. Chem. 20, 351 [1915].

³⁾ B. 40, 3029 [1907].

gleichzeitig seine chemische Konstitution als β -Indolyl-alanin festgestellt.

Es scheint uns nicht ohne Interesse, eine andere synthetische Methode dieser wichtigen, aber ziemlich schwer zugänglichen Aminosäure nochmals zu erforschen; dementsprechend schritten wir, als uns beliebige Mengen Indol, die nach der in der voranstehenden Mitteilung¹⁾ geschilderten Methode dargestellt wurden, zur Verfügung standen, in dieser Richtung weiter.

Bei dieser Untersuchung gelang es uns glücklicherweise, eine neue, leichtere Darstellungsmethode für den β -Indol-aldehyd (I.) aufzufinden. Alessandri und Florence²⁾ hatten schon früher einen Versuch über die Einwirkung von Ameisensäure-ester auf Indolyl-magnesiumhaloid angestellt, wobei sie jedoch nur eine Spur von β -Indol-aldehyd erhalten konnten. Als wir aber für diese Reaktion als Lösungsmittel Anisol statt Äther gebrauchten, haben wir jenen Aldehyd in viel besserer Ausbeute als bei der von Ellinger und Flamand angewandten Reimer-Tiemannschen Reaktion gewonnen; dann ließ sich auch für die beabsichtigte Synthese die Wheeler-Hoffmansche Methode³⁾ für den Aufbau der α -Amino-säuren mit befriedigendem Resultat anwenden.

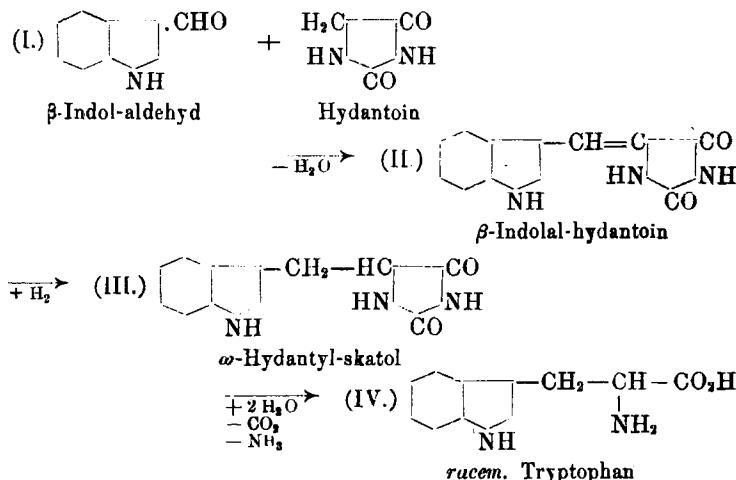
Beim Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid und geschmolzenem essigsauren Natrium kondensierten sich β -Indol-aldehyd und Hydantoin zu Indolal-hydantoin (II.), das eine gelbe, bei 320° schmelzende Substanz bildet. Bei dieser Reaktion führt die Verwendung von Eisessig + Na-Aacetat als Kondensationsmittel, wie dies bei Wheeler und Hoffman geschieht, nicht zum Ziel. Als eines der Nebenprodukte konnten wir den *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd isolieren, und es scheint uns, aus der in gleicher Richtung gehenden Erfahrung, über die sogleich berichtet werden soll, daß nur der zuerst gebildete, am Stickstoff acetylierte Indol-aldehyd zur Kondensation fähig ist. Mit Hilfe dieser Annahme läßt sich wohl auch die Unzulänglichkeit des Eisessig-Zusatzes für die Kondensation genügend erklären. Wahrscheinlich scheidet sich das Indolal-hydantoin ebenfalls zuerst in acetylierter Form ab, die aber beim Lösen in Alkali (zur Reinigung) entacetyliert wird. In Übereinstimmung damit schmilzt das rohe, noch nicht mit Alkali behandelte Indolal-hydantoin erheblich niedriger als die reine Substanz. Das Indolal-hydantoin läßt sich dann in alkalischer Lösung mit Natrium-amalgam glatt zu ω -Hydantyl-skatol (III.) reduzieren, das bei 220—221° schmelzende, farblose Nadeln bildet. Diese

¹⁾ Siehe S. 3854.

²⁾ R. A. L. [5] 24, II, 194 [1915]; Chem. Abstracts 10, 1350 [1916].

³⁾ Am. 45, 368 [1911].

Substanz ist durch Kochen mit gesättigtem Barytwasser leicht zu racem. Tryptophan aufzuspalten. Mithin geht die Reaktion (ziemlich glatt) in folgender Reihenfolge vor sich:



Beschreibung der Versuche.

β-Indol-aldehyd (I.).

2.4 g Magnesiumspäne wurden in 10 ccm Anisol mit einem ganz kleinen Stück Jod aktiviert und dann unter Umrühren 16 g Jodäthyl (ca. 2 Mol.) eingetropft. Nach Ablauf der Reaktion wurde der Kolben mit Eis und Salz gut abgekühlt und unter starkem Umrühren 5.9 g Indol, das in 7—8 ccm Anisol gelöst war, allmählich zugesetzt, wobei sich schon in der Kälte 1.1—1.2 l Äthan-Gas entwickelten¹⁾. Hier besteht ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber der Verwendung von Äther als Lösungsmittel. Im letzteren Fall entwickelt sich in der Kältemischung fast gar kein Gas, und die Reaktion, die erst bei Zimmertemperatur beginnt, kann nur durch Erwärmen zu Ende geführt werden. Der sich in Anisol bildenden, weißen, dicken, sirupösen Masse setzten wir unter fortgesetztem guten Kühlen und Umrühren allmählich 20 ccm Ameisensäure-ester (ca. 5 Mol. auf 1 Mol. Indol) hinzu, wobei der Kolbeninhalt zuerst eine orangefarbene Farbe annahm, die aber nach weiterem Zusatz von Ester wieder verblaßte. Beim Eintropfen eiskalten Wassers und darauf folgenden Ansäuern mit verd. Essigsäure schied sich ein schwach gelb gefärbter Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde aus-

¹⁾ vergl. Oddo, G. 41, I 221 [1911]; C. 1911, I 1852, wo Äther als Lösungsmittel gebraucht worden war

geäthert und der Äther mit Natriumbicarbonat-Lösung durchgeschüttelt, um ihn von der gelösten Essigsäure zu befreien. Der Niederschlag und die im Äther gelöste Substanz wurden von einander getrennt mit Wasserdampf destilliert. Der Niederschlag lieferte hierbei Indol, die in Äther gelöste Substanz daneben auch Anisol. Filtriert man noch heiß den Inhalt der beiden Kolben, nachdem dieser von allen mit Wasserdampf flüchtigen Körpern befreit ist, so krystallisiert beim Erkalten aus dem Filtrat β -Indol-aldehyd in schönen Prismen. Durch wiederholtes Auskochen des harzigen Rückstandes mit heißem Wasser kann noch eine weitere Menge von Krystallen gewonnen werden. Während die aus dem Niederschlag erhaltenen Krystalle, welche die Hauptmenge des Produktes bilden, vollkommen farblos sind, findet man, daß die aus der ätherischen Lösung gewonnenen etwas bräunlich gefärbt sind. Die gesamte Ausbeute betrug 2.2 g, also ca. 40 % der Theorie, wenn man die wieder zurückgewonnenen 1.4 g Indol in Rechnung zieht. Der β -Indol-aldehyd schmilzt bei 193—195°.

0.1508 g Sbst.: 0.4110 g CO₂, 0.0666 g H₂O. — 0.1898 g Sbst.: 15.7 ccm N (13.7°, 756 mm).

C₉H₇ON. Ber. C 74.48, H 4.83, N 9.66.

Gef. » 74.33, » 4.91, » 9.65.

Für diese Reaktion kann man als Lösungsmittel statt Anisol auch Phenetol und als eine der reagierenden Substanzen statt Ameisensäure-äthylester das *N*-[Äthoxy-methylen]-anilin benutzen, aber dadurch verschlechtert sich die Ausbeute an β -Indol-aldehyd etwas. Amyläther wurde für diese Reaktion ebensowenig wie Äthyläther als geeignet befunden.

β -Indolal-hydantoin (II.)¹⁾.

3.5 g β -Indol-aldehyd und 2.9 g Hydantoin wurden mit 5.8 g frisch geschmolzenem essigsaurem Natrium gut gemischt, mit 12 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt und 30 Min. auf 106—108° gehalten. Nach dem Erkalten gibt man Wasser und Äther hinzu und filtriert alles von dem unlöslichen, gelben Rohprodukt ab, das dann mit denselben Lösungsmitteln nacheinander gut gewaschen wird. Es wog 4.1 g und zersetzte sich gegen 280—290°. Zur Reinigung wurde dieses Rohprodukt mit Alkohol ausgekocht, nach dem Erkalten filtriert, der Rückstand in *n*-Natronlauge gelöst und nochmals filtriert. Beim Ansäuern des Filtrates mit Essigsäure schied sich das

¹⁾ An der Darstellung dieser Verbindung beteiligte sich Hr. Dr. Shoichi Terada; von ihm sind auch zuerst die richtigen Arbeitsbedingungen ermittelt worden, aber aus persönlichen Gründen sah er sich gezwungen, bald auf die weitere Mitarbeit zu verzichten.

Kondensationsprodukt als gelber, pulvriger Niederschlag ab, der dann aus Eisessig umkristallisiert wurde. Ausbeute 2.7 g (46.6 % der Theorie). Die Substanz schmilzt gegen 320° und zersetzt sich bei 325°; sie ist unlöslich in Äther, Chloroform und Wasser, schwer löslich in Äthyl- und Amylalkohol. Beim Auflösen in etwas konz. warmer Natronlauge schieden sich beim Erkalten gelbe Prismen aus, die vielleicht aus indolal-hydantoinsaurem Natrium bestehen und beim Ansäuern wieder Indolal-hydantoin liefern. Die Analyse stimmte mit dieser Zusammensetzung überein:

0.1180 g Sbst.: 18.94 ccm N (17.2°, 769.3 mm).

$C_{12}H_{11}O_2N_3$. Ber. N 18.43. Gef. N 18.74.

Aus der ätherischen Waschflüssigkeit des rohen Kondensationsproduktes konnten wir außer unverändertem Indol-aldehyd und wenig Indolal-hydantoin noch *N*-Acetyl- β -indol-aldehyd erhalten, der sich als mit einer von uns durch Acetylieren von β -Indol-aldehyd synthetisch dargestellten Substanz identisch erwies. Aus der alkoholischen Lösung, die bei der Reinigung des rohen Indolal-hydantoin gewonnen wurde, kristallisierte beim Einengen zuerst etwas Indolal-hydantoin und dann eine ganz kleine Menge gelber Nadeln vom Schmp 198–200° aus. Sie sind in Essigester, Aceton und warmem Benzol löslich, in Wasser jedoch unlöslich. Ihre Natur ist wegen Materialmangels noch nicht aufgeklärt.

ω -Hydantyl-skatol (III.).

8.4 g Indolal-hydantoin wurden in einem Gemisch von 46 ccm ca. 20-proz. Natronlauge und 400 ccm Wasser gelöst und mit ca. 350 g 2.5 proz. Natrium-amalgam, das in 2 oder 3 Anteilen zugesetzt wurde, geschüttelt. Nach dem Verschwinden der gelben Farbe, das nach ca. 1 Stde. eintrat, wurde die Lösung mit Salzsäure unter vorsichtigem Vermeiden jeden Überschusses neutralisiert und nach eintätigigem Stehenlassen in der E-Kammer filtriert. Das Rohprodukt wog 6.7 g; beim Umkristallisieren aus Wasser lieferte es 5.75 g (68 % der Theorie) reiner Substanz. Diese bildet farblose, in Eisessig und Aceton leicht lösliche Nadeln, die bei 220–221° schmelzen, in Alkali löslich und aus alkalischer Lösung durch Salzsäure oder Essigsäure fällbar sind. Ebenso wie Tryptophan ist diese Verbindung aus ihrer Lösung in 5-proz. Schwefelsäure durch 10 % Quecksilbersulfat enthaltende 5-proz. Schwefelsäure fällbar und färbt sich auch mit Glyoxylsäure und konz. Schwefelsäure rotviolett. Aber zum Unterschied vom Tryptophan gibt sie keine Färbung mit Bromwasser.

0.1127 g Sbst.: 0.2613 g CO_2 , 0.0510 g H_2O . — 0.1007 g Sbst.: 16.3 ccm N (16.2°, 752.1 mm).

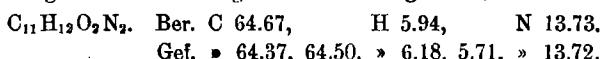
$C_{12}H_{11}O_2N_3$. Ber. C 62.88, H 4.80, N 18.34.

Gef. > 63.22, > 5.08, > 18.58.

racem. Tryptophan (IV.).

5.5 g ω -Hydantyl-skatol wurden mit 50 g Baryt und 95 ccm Wasser 6½ Stdn. auf 108° erhitzt; dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, Kohlensäure eingeleitet, gekocht und das ausgeschiedene Bariumcarbonat abfiltriert. Die Mutterlauge wurde bis auf 400 ccm eingeengt, mit 15 ccm verd. Essigsäure angesäuert und nach dem Impfen mit ω -Hydantyl-skatol über Nacht in die Eiskammer gestellt. Die von der oft auskristallisierenden kleinen Menge des Ausgangsmaterials abfiltrierte Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure versetzt, bis sie 5% davon enthielt. Zu dem Filtrat von dem ausgeschiedenen Bariumsulfat setzte man eine 10-proz. Lösung von Quecksilbersulfat in 5-proz. Schwefelsäure hinzu, wobei sofort ein reichlicher gelber Niederschlag erschien. Trotzdem wurde nochmals über Nacht in der Kälte stehen gelassen und erst dann filtriert. Der mit 5-proz. Schwefelsäure gut gewaschene Niederschlag wurde in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Filtrat vom Quecksilbersulfid wurde mit Bleicarbonat digeriert, um die Schwefelsäure zu entfernen, hiernach wieder filtriert und das Filtrat nochmals mit Schwefelwasserstoff behandelt und filtriert. Nachdem das Filtrat auf dem Wasserbade so weit eingeengt worden war, daß sich Krystallkrusten von Tryptophan auszuscheiden begannen, wurde es eine Nacht in die Eiskammer gestellt und dann filtriert. Das rohe Tryptophan wog 3.5 g und lieferte nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol 2.8 g reiner Substanz. Ausbeute 53% der Theorie. Die Verbindung bildet längliche, sechsseitige, seidenglänzende Blättchen, färbt sich beim Erhitzen von 250° an etwas und schmilzt bei 283—285°. Sie zeigte alle dem Tryptophan eigentümlichen Farbenreaktionen und gab bei der Analyse auch gut mit der Theorie übereinstimmende Resultate.

0.1103 g Sbst.: 0.2603 g CO₂, 0.0634 g H₂O. — 0.1012 g Sbst.: 0.2393 g CO₂, 0.0526 g H₂O. — 0.1776 g Sbst.: 0.62425 g NH₃¹⁾.



Aus der beim Umkristallisieren des rohen Tryptophans aus 50-proz. Alkohol erhaltenen Mutterlauge läßt sich eine bei 207° unter Gasentwicklung schmelzende, in Blättchen kristallisierende Substanz isolieren. Sie ist ziemlich leicht löslich in Alkohol und kann aus Wasser umkristallisiert werden. Sie zeigt keine Farbenreaktion mit Bromwasser, ist leicht löslich in Alkali und aus dieser Lösung durch Säure wieder ausfällbar.

¹⁾ Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, weil der nach Dumas erhaltene Wert immer ein wenig zu klein war.

0.1209 g Sbst.: 0.2588 g CO₂, 0.0629 g H₂O. — 0.1061 g Sbst.: 15.34 ccm N (12°, 762.4 mm).

C₁₂H₁₃O₃N₃. Ber. C 58.30, H 5.31, N 17.00.
Gef. » 58.38, » 5.77, » 17.14.

Diese Substanz enthält mithin 1 Mol. Wasser mehr als das ω -Hydantylskatol; ihre chemische Natur konnte jedoch wegen Materialmangels noch nicht aufgeklärt werden.

Chemisches Institut der Universität Sendai (Japan).

426. Riko Majima: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, II: Munio Kotake: Über den Einfluß von Lösungsmitteln auf die Grignardsche Reaktion.

(Eingegangen am 14. Oktober 1922.)

Wie in der voraustehenden Abhandlung¹⁾ mitgeteilt worden ist, fanden wir einen auffallenden Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktion zwischen Ameisensäure-ester und Indolyl-magnesiumjodid, insofern als man beim Gebrauch von aliphatischen Äthern, wie Äthyl- und Amyläther, als Lösungsmittel fast keinen β -Indol-aldehyd bekam, während man mit Aryl-alkyl-äthern, wie Anisol und Phenetol, jenen Aldehyd in befriedigender Ausbeute erhielt.

Daß auch Aryl-alkyl-äther und tertiäre Amine, ähnlich wie gewöhnlicher Äther, die Bildung von Organomagnesium-Verbindungen beschleunigen, ist schon lange bekannt und besonders von Tschelinzew²⁾ eingehend untersucht worden. Aber bei der praktischen Ausführung der Grignardschen Reaktion wandte man bisher fast immer den gewöhnlichen Äther als Lösungsmittel an³⁾. Daher schien es uns interessant, den Einfluß von Lösungsmitteln auf die Grignardsche Reaktion noch weiter zu erforschen.

Zuerst wurden Versuche über die Einwirkung von verschiedenen einer Carbonylgruppe enthaltenden Reagenzien, wie Kohlensäure-anhydrid, Aceton und Benzaldehyd, auf Indolyl-magnesium-jodid angestellt. Dabei fanden wir, daß alle diese Verbindungen, ebenso wie der oben erwähnte Ameisensäure-ester, in Anisol-Lösung viel bessere Ausbeute an Einwirkungsprodukten geben als in ätherischer Lösung. Dann versuchten wir die Einwirkung von Chlor-

¹⁾ siehe S. 3859.

²⁾ B. 37, 4584 [1904]; 38, 3664 [1905]; 39, 1682, 1686 [1906]; 40, 1487 [1907]; 41, 646 [1908]; C. r. 143, 1237.

³⁾ Tschelinzew, B. 37, 2081 [1904], hat über einige Fälle berichtet, in welchen N-Dimethyl-anilin als Lösungsmittel verwendet wurde.