

γ -Methylseleno- α -amino-buttersäure: In eine Suspension von 34 g Natrium-methylselenid in 150 ccm Toluol werden bei 30° 30 g Aminobutyrolacton einge-tragen. Nach Abklingen der ersten Reaktion wird 30 Min. auf 160° erhitzt, nach dem Abkühlen in 50 ccm Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Das „Selenmethionin“ fällt in feinen Krystalschuppen aus; Ausb. 19 g. Aus Methanol + Wasser umkrystallisiert: Schmp. 164° (Zers.).

$C_6H_{11}O_2NSe$ (196.3) Ber. C 31.05 H 5.60 N 7.14 Gef. C 30.68 H 5.65 N 7.06.

γ -Äthylmercapto- α -amino-buttersäure: Das Äthylhomologe des Methionins wurde genau wie das Methionin aus Natriumäthylmercaptid und Aminobutyrolacton hergestellt; Schmp. 257° (Zers.).

48. Hans Plieninger: Eine Synthese des Tryptophans.

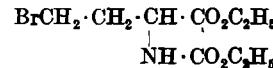
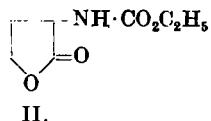
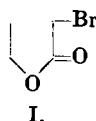
[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.-G., Ludwigshafen.]

(Eingegangen am 23. Januar 1950.)

Es wird ein Verfahren beschrieben, *d,l*-Tryptophan aus Butyrolacton über das α -Amino- γ -butyrolacton herzustellen.

Es gibt eine Reihe guter Synthesen für Tryptophan, die einerseits vom Indol (bzw. Gramin¹) ausgehen, andererseits Acrolein als Ausgangsstoff haben²). Wir gingen vom α -Brom- γ -butyrolacton (I) aus, das aus γ -Butyrolacton gut zugänglich ist³).

α -Brom-butyrolacton (I) wird mit Ammoniak behandelt und das Reaktionsprodukt in alkalischem Medium mit Chlorkohlensäureester umgesetzt. Beim Ansäuern erhält man in guter Ausbeute α -Carbäthoxyamino-butyrolacton (II). Durch Einwirkung von alkoholischer Bromwasserstoffssäure wird daraus γ -Brom- α -carbäthoxyamino-buttersäureäthylester (III) erhalten. Eine ähnliche Aufspaltung ist bereits beim Benzoylamino-butyrolacton beschrieben⁴); sie ist jedoch beim vorliegenden Urethan bedeutend einfacher und mit besseren Ausbeuten durchzuführen.



Der Halogenester III lässt sich durch Einwirkung von Natriumacetessigester in α -Acetyl- α '-carbäthoxyamino-adipinsäureester (IV) verwandeln, der ein nicht destillierbares Öl darstellt. Behandelt man diesen Ester mit einer Phenyl-diazoniumchlorid-Lösung, so erhält man nach F. Japp und R. Klinge-

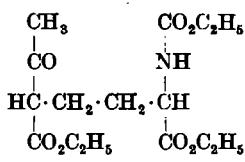
¹⁾ N. F. Albertson u. B. F. Tullar sowie H. R. Snyder u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **66**, 350 [1944], **67**, 36 [1945], **67**, 502 [1945], **68**, 2105 [1946].

²⁾ O. A. Moe u. D. T. Warner, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2763 [1948].

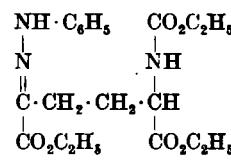
³⁾ I. E. Livak, E. C. Britton, J. C. Vander Weele u. M. F. Murray, Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 2218 [1945]; vergl. die vorstehende Arbeit.

⁴⁾ H. R. Snyder, J. H. Andreen, G. W. Cannon u. C. F. Peters, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2082 [1942].

mann⁵) das Phenylhydrazon des α -Keto- α' -carbäthoxyamino-adipinsäureesters (V), das zwar nicht zur Krystallisation zu bringen ist, dessen Konstitution jedoch durch die weiteren Umsetzungen gesichert ist.

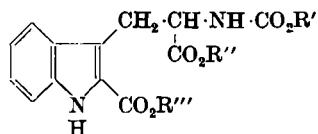


IV.



V.

Durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure wird das Phenylhydrazon nach E. Fischer zum Indol-Derivat VI umgelagert.

VI: $\text{R}' = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{C}_2\text{H}_5$.VII: $\text{R}' = \text{R}''' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{H}$.VIII: $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$.IX: $\text{R}' = \text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}''' = \text{H}$.

In diesem Tricarbonsäureester reagieren die Carboxygruppen außerordentlich verschieden. So lässt sich R'' schonend allein verseifen, wobei man VII erhält. Verseift man energisch, so kommt man zu VIII. Die Verseifung des Urethans gelingt erst bei stundenlangem Erhitzen mit Alkalien.

VIII lässt sich unter milden Bedingungen zu IX verestern. Die Propionsäure ist demnach weitaus am reaktionsfähigsten, was mit den Ergebnissen von B. Hegedüs⁶) übereinstimmt.

Nach vielen vergeblichen Versuchen gelang die Kohlendioxyd-Abspaltung aus IX durch Erhitzen mit Resorcin auf 230–240°. Dieses Verfahren ist, wenigstens in unserem Fall, dem Erhitzen mit Chinolin mit oder ohne Katalysator vorzuziehen. Auch aus Skatolcarbonsäure erhält man auf diese Weise glatt Skatol.

Die Hydrolyse des Urethans zu Tryptophan gelingt durch langes Erhitzen mit Alkali in guter Ausbeute.

Beschreibung der Versuche.

α -Carbäthoxyamino-butyrolacton (II): 1 Mol Brombutyrolacton wird in der 5-fachen Gewichtsmenge konz. wäsr. Ammoniak aufgelöst und bei Zimmertemperatur 24 Stdn. stehengelassen. Dann wird mit 2 Mol Natriumhydroxyd versetzt und das Ammoniak vollständig verdampft. Man tropft bei 10–20° unter kräftigem Rühren 1.2 Mol Chlorkohlensäureester ein, wobei durch Zufügen von Natriumhydroxyd stets für alkal. Reaktion gesorgt wird. Nach kurzem Stehenlassen wird angesäuert und i. Vak. vollständig eingedampft. Der Rückstand wird mit warmem Chloroform ausgezogen, in dem sich ausschließlich das Lacton löst. Die Chloroform-Lösung wird mit kalz. Natriumcarbonat getrocknet und neutralisiert; beim Eindampfen hinterlässt sie ein Öl, das bei längerem Stehen krystallisiert. Schmp. 58°, Sdp.₈ 178°; Ausb. 70% d. Theorie.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ (173.1) Ber. C 48.55 H 6.36 N 8.10 Gef. C 48.30 H 6.40 N 8.08.

⁵) B. 20, 2942 [1887].

⁶) Helv. chim. Acta 29, 1499, 1507 [1946].

γ -Brom- α -carbäthoxyamino-buttersäure-äthylester (III): 125 g Carbäthoxyamino-butyrolacton (II) werden in 500 ccm bei 0° gesätt. alkohol. Bromwasserstoffsäure bei 0° aufgelöst und bei nicht über 10° 24 Stdn. stehengelassen. Wegen deutlicher Reaktionswärme ist Kühlung notwendig. Sodann wird in Chloroform gegossen und mit Wasser und Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms bleibt ein Öl zurück, das sich nicht ohne Zersetzung destillieren lässt; Ausb. 80% d.Theorie.

$C_{15}H_{16}O_4NBr$ (281.0) Ber. Br 28.40 Gef. Br 29.06.

α -Acetyl- α' -carbäthoxyamino-adipinsäure-diäthylester (IV): 141 g γ -Brom- α -carbäthoxyamino-buttersäure-äthylester (III) werden in 100 ccm absolut. Alkohol gelöst und mit 0.5 Mol Natriumacetessigester in 300 ccm absolut. Alkohol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; es scheidet sich Natriumbromid ab. Der Alkohol wird abgedampft und der Rückstand mit Eis und etwas Salzsäure versetzt. Der Ester wird mit Chloroform ausgezogen, das mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wird. Nach dem Verdampfen des Chloroforms, zuletzt i. Vak., bleiben 130 g Öl zurück, das sich nicht ohne Zersetzung destillieren lässt.

$C_{15}H_{22}O_4N$ (331.2) Ber. C 54.30 H 7.55 N 4.23 Gef. C 54.60 H 7.61 N 4.47.

β -[2-Carbäthoxy-indolyl-(3)]- α -carbäthoxyamino-propionsäure-äthylester (VI): 191 g des rohen Acetessigester-Derivates IV in 1000 ccm Alkohol werden bei 0° mit 52 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Wasser versetzt. Dazu kommt unter starkem Rühren eine Diazoniumchlorid-Lösung, die aus 55 g Anilin in 290 ccm Wasser und 145 ccm konz. Salzsäure bei 0° mit 40.5 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser bereitet worden war.

Das Gemisch färbt sich tiefgelb und wird 30 Min. stehengelassen. Dann wird mit viel Wasser verdünnt und kongosauer gemacht. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther aufgenommen und der wäsr. Anteil nochmals ausgeäthert. Der Äther-Rückstand (das rohe Phenylhydrazon V) wird mit 1.5 l 11-proz. alkohol. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wird teilweise abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Nach längerem Stehen, besonders beim Impfen, krystallisiert das Öl. Nach Umkristallieren aus Äther + Petroläther ist der Schmp. 130–131°; Ausb. 120 g.

$C_{19}H_{24}O_6N_2$ (376.2) Ber. C 60.61 H 6.38 N 7.44 Gef. C 60.64 H 6.43 N 7.70.

β -[2-Carbäthoxy-indolyl-(3)]- α -carbäthoxyamino-propionsäure (VII): 3 g des Tricarbonsäureesters VI werden mit einem Überschuß alkohol. Alkalis 3 Min. auf 40–50° erwärmt. Es wird auf Eis gegossen und vom Ausgangsmaterial durch Ausäthern abgetrennt. Beim Ansäuern der wäsr. Lösung fällt ein Öl aus, das sehr schnell krystallisiert; Schmp. 200° nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 206–207°. Ausb. 80% d. Theorie.

$C_{17}H_{20}O_6N_2$ (348.2) Ber. C 58.61 H 5.74 N 8.02 Gef. C 58.67 H 5.75 N 8.05.

β -[2-Carboxy-indolyl-(3)]- α -carbäthoxyamino-propionsäure (VIII): 3.8 g des Tricarbonsäureesters VI werden mit 20 ccm Alkohol, 20 ccm Wasser und 1 g Natriumhydroxyd im offenen Kolben auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt.

Beim Ansäuern der verd. Lösung fällt ein Öl aus, das nach längerem Stehen krystallisiert. Nach dem Umlösen aus Alkohol und Wasser Schmp. 225°; Ausb. 80% d.Theorie.

$C_{15}H_{16}O_6N_2$ (320.2) Ber. C 56.20 H 5.00 N 8.74 Gef. C 55.75 H 5.36 N 8.82.

β -[2-Carboxy-indolyl-(3)]- α -carbäthoxyamino-propionsäure-äthylester (IX): 3 g der obigen Dicarbonsäure VIII werden mit 5 ccm 0.5-proz. alkohol. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es wird in Wasser gegossen, wobei die Monocarbonsäure IX in schönen Nadeln krystallisiert. Schmp. 190–192° (aus Wasser + Alkohol 1:1), Misch-Schmp. mit VII 175°; Ausb. 90% d.Theorie.

$C_{17}H_{20}O_6N_2$ (348.2) Ber. C 58.61 H 5.74 N 8.02 Gef. C 58.36 H 5.81 N 8.03.

β -[Indolyl-(3)]- α -carbäthoxyamino-propionsäure-äthylester: 3.5 g der Carbonsäure IX werden mit 15 g Resorcin im Metallbad auf 235° erhitzt. Es tritt lebhafte Kohlendioxyd-Entwicklung ein. Nach 10 Min. ist hiervon die ber. Menge in Freiheit gesetzt. Die Schmelze wird in Wasser gegossen und mit Äther versetzt, die Ätherlösung mit Natronlauge gewaschen und eingedampft. Es bleibt ein Öl zurück, das beim Reiben

krystallisiert; Schmp. 95–96°. Ausb. 75% d.Theorie. Die Verbindung ist identisch mit einem aus *d,l*-Tryptophan hergestellten Vergleichspräparat von *N*-Carbäthoxy-tryptophan-äthylester.

d,l-Tryptophan: 3 g *N*-Carbäthoxy-tryptophan-äthylester, 10 ccm 2 n NaOH und 10 ccm Alkohol werden auf dem Wasserbad erhitzt, bis der Alkohol verdampft ist. Es wird noch 1 g Natriumhydroxyd zugegeben und im siedenden Wasserbad 5 Stdn. erwärmt.

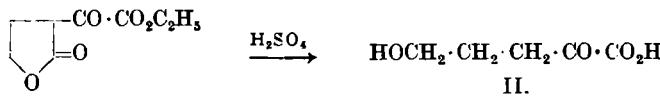
Beim Neutralisieren mit Eisessig und Zugabe von 10 ccm Alkohol fallen 1.3 g Tryptophan aus; Schmp. 262–263° (Zers.).

49. Hans Plieninger: Eine Synthese der δ -Oxy- α -amino-valeriansäure und ihre Überführung in Prolin.

[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.-G., Ludwigshafen.]
(Eingegangen am 23. Januar 1950.)

Die Kondensation des γ -Butyrolactons mit Oxalester führt zum Butyrolacton- α -glyoxylsäure-äthylester. Durch Säurespaltung erhält man δ -Oxy- α -keto-valeriansäure. Die reduzierende Aminierung gibt δ -Oxy- α -amino-valeriansäure, aus der *d,l*-Prolin mit guter Ausbeute hergestellt werden kann.

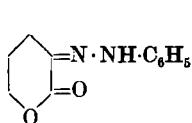
Kondensiert man Butyrolacton mit Oxalester unter Einwirkung von Natrium, so bildet sich durch Esterkondensation Butyrolacton- α -glyoxylsäure-äthylester (I).



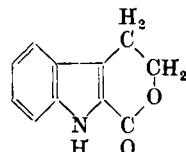
I.

Dieser spaltet als Derivat der Oxalessigsäure unter dem Einfluß von verd. Schwefelsäure Kohlendioxyd ab unter gleichzeitiger Verseifung. Man erhält eine Lösung der δ -Oxy- α -keto-valeriansäure (II).

Die Isolierung der reinen Säure gelang bisher nicht, doch läßt sich aus der Lösung das Phenylhydrazon des α -Keto- δ -valerolactons (III) in sehr guter Ausbeute abscheiden. Das zuerst entstehende ölige Phenylhydrazon wird unter dem Einfluß starker Salzsäure fest.



III.



IV.

Die Struktur des Lactons wurde erhärtet durch Umlagerung nach E. Fischer in das Indol-Derivat IV.

Durch reduzierende Aminierung der rohen δ -Oxy- α -keto-valeriansäure (II) oder durch reduktive Spaltung ihres Phenylhydrazons kommt man zur δ -Oxy-