

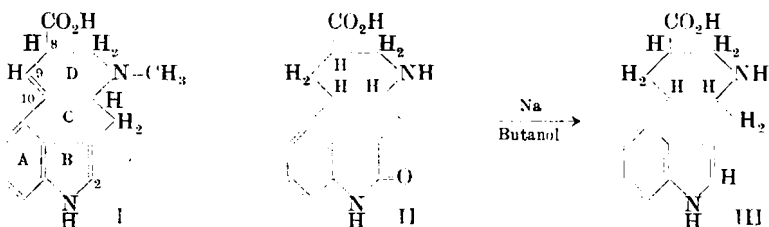
63. Hans Plieninger: Modellsubstanzen für die Lysergsäure, II. Mitteilung*)

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

(Eingegangen am 14. November 1952)

Um für die Synthese der Lysergsäure oder ihrer Abkömmlinge Erfahrungen zu sammeln, wurde versucht von der 3-Stellung entsprechender Indol-Derivate zu der 4-Stellung einen 6-Ring zu schließen. In diesem Zusammenhang wurde die α -Methylamino- β -[2-methylindolyl-(3)]-propionsäure (Dimethyltryptophan) synthetisiert.

Die Lysergsäure (I), der wirksame Bestandteil der Mutterkorn-Alkaloide, besitzt ein tetracyclisches Ringsystem, das in seinen Ringen A und B einem

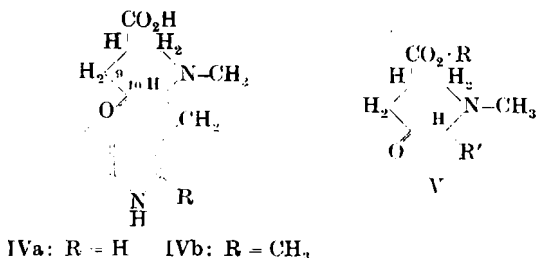


Indol-Derivat und in den Ringen A, C und D einem hydrierten Benzochinolin-Abkömmling entspricht.

Die Synthese der Dihydrolysergsäure durch W. A. Jacobs und F. C. Uhle¹⁾, ebenso wie der Verbesserungsvorschlag von A. Stoll und I. Rutschmann²⁾ gehen in der letzten Stufe von einem Naphthostyryl-Derivat (bei Stoll II) aus, das durch Natrium in Butanol zu einem Gemisch der stereoisomeren Nor-dihydrolysergsäuren (III) reduziert wird.

Diese Reaktion verläuft mit sehr schlechten Ausbeuten, so daß es bis heute keine glatte Synthesemöglichkeit für das komplizierte Gerüst der Lysergsäure gibt.

Nach einem Vorschlag von R. Kallischnigg aus unserem Laboratorium sollte die Cyclisierung der Piperidonecarbonsäure IVa direkt zur Lysergsäure



führen, wobei man in einem Reaktionsgang auch die Doppelbindung in 9.10 erhält, deren Einführung in das System der Dihydrolysergsäure bisher noch nicht gelungen ist.

*) I. Mitteil.: Chem. Ber. **86**, 25 [1953].

¹⁾ J. org. Chemistry **10**, 176 [1945].

²⁾ Helv. chim. Acta **33**, 67 [1950].

Eine Reihe ähnlicher Ringschlüsse sind aus der Phenanthren-Reihe bekannt^{3,4)}, wobei Fluorwasserstoff oder Bromwasserstoff als Kondensationsmittel dient. Eine solche Lysergsäure-Synthese ist besonders deswegen bestechend, weil man hierbei von Derivaten des Tryptophans ausgeht und die Natur möglicherweise ähnliche Wege verfolgt.

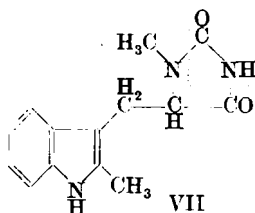
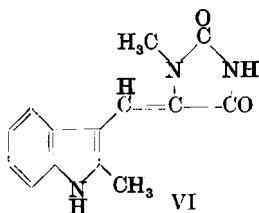
Wir haben unsere Bemühungen zuerst auf die Synthese einer homologen Lysergsäure gerichtet, die am C²-Atom des Indol-Anteils methylsubstituiert ist. Diese 2-Stellung ist besonders reaktionsfreudig; sie würde zweifellos leichter mit der Ketogruppe reagieren als der nicht aktivierte Benzolring.

Die Synthese von Piperidonestern der allgemeinen Formel V haben wir kürzlich beschrieben⁵⁾. Eine Übertragung dieser Reaktion auf α -Methylamino- β -[2-methyl-indolyl-(3)]-propionsäure(Dimethyltryptophan) als Aminosäure-Komponente ließ die gesuchte Ausgangsverbindung IVb für die Cyclisierung erwarten, indem der Indolyl-(3)-methyl-Rest als Substituent R' eintritt.

Dieses Dimethyltryptophan war noch nicht bekannt. Wir haben es auf dem folgenden, für die α -Methylamino- β -[indolyl-(3)]-propionsäure (*N*-Methyl-tryptophan) bekannten Weg synthetisiert.

2-Methyl-indol-aldehyd-(3) stellten wir uns nach dem Gattermannschen Verfahren in seiner Modifikation mit Zinkcyanid-Chlorwasserstoff in ausgezeichneter Ausbeute her.

Die Kondensation mit *N*-Methyl-hydantoin führt zu der Verbindung VI, woraus durch katalytische Hydrierung VII erhalten wurde.



Durch alkalische Verseifung wurde das gesuchte Dimethyltryptophan in guter Ausbeute erhalten. Man kann durch Hydrierung von VI in wäßrig-alkalischem Medium bei höherer Temperatur die beiden letzten Reaktionen zweckmäßig in einem Gang vereinigen.

Die Veresterung des Dimethyltryptophans konnten wir am besten mit Phosphoroxychlorid in Alkohol durchführen. Dieses Verfahren liefert Ausbeuten von 80–90%, während man mit alkohol. Chlorwasserstoff allein nur 50% erhält. Der Ester wurde als schön krist. Oxalat isoliert. Die Kondensation des Dimethyltryptophanesters mit Formylbernsteinsäureester zu VIII, dem ersten Schritt der geplanten Piperidon-Synthese, ließ sich durchführen, jedoch erhielt man kein kristallisiertes Kondensationsprodukt, und auch die Destillation im Hochvakuum war nicht durchführbar.

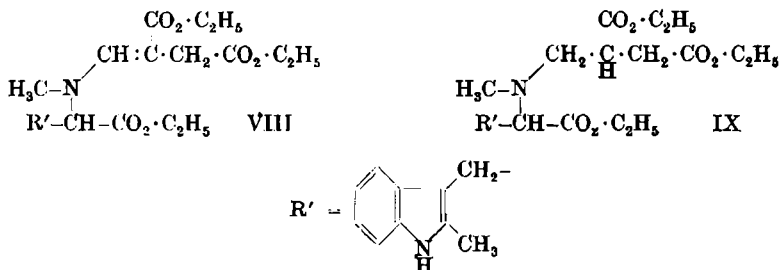
Die Hydrierung des Produktes an der „Enamin“-Doppelbindung zu IX, die wir bei anderen Aminosäure-Komponenten durchführen konnten⁵⁾, stieß

³⁾ J. Colonge u. F. Colomb, Bull. Soc. chim. France 1951, 285.

⁴⁾ R. A. Barnes, H. P. Hirshler u. B. R. Bluhstein, J. Amer. chem. Soc. 74, 32 [1952].

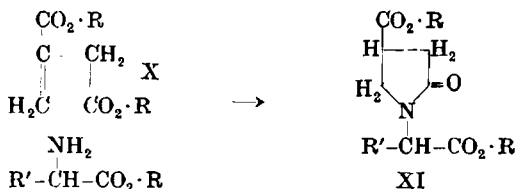
⁵⁾ H. Plieninger, Chem. Ber. 86, 25 [1953].

auf unerwartete Schwierigkeiten. Mit Platinosyd in Eisessig wird der Indolring angegriffen und mit Raney-Nickel bei 150° erfolgt überhaupt keine Reaktion. Man kann Dimethyltryptophan als Oxalat zurückgewinnen. Offensichtlich ist die „Enamin“-Doppelbindung schwerer zu hydrieren als der Indolring.



Wir suchten nun nach anderen Wegen, um zu den gesättigten Verbindungen vom Typ IX ohne Hydrierung zu gelangen.

Die Anlagerung von Itaconsäureester(X) an Dimethyltryptophanester könnte zu einer solchen Verbindung führen. Wie wir fanden, reagieren gewöhnliche Aminosäureester bei 100° mit Itaconester. Man erhält jedoch unter Alkohol-Abspaltung Pyrrolidone der Formel XI. Diese Reaktion haben wir mit Glykolltester und Tryptophanester durchgeführt.



Dieselben Verbindungen erhält man auch, wenn man Aminosäureester mit Formylbernsteinsäureester kondensiert und hydriert. Da nach der Kondensation bzw. Hydrierung der Stickstoff noch sekundär ist, erfolgt Pyrrolidon-Bildung unter Alkoholaustritt.

Bei den *N*-Methyl-aminosäuren ist diese Pyrrolidon-Bildung ausgeschlossen, und tatsächlich reagiert Sarkosinester in der gewünschten Weise. Das Reaktionsprodukt (IX R' = H) kristallisiert als Oxalat und ist identisch mit dem aus Sarkosinester + Formylbernsteinsäureester und nachträglicher Hydrierung hergestellten Produkt⁵⁾.

Eine Übertragung dieser Reaktion auf den Dimethyltryptophanester scheiterte an dessen Reaktionsträgheit. Wendet man Natriumäthylat als Kondensationsmittel an, so muß man mit einer Reaktion der Vinylgruppe des Itaconesters mit der NH-Gruppe des Indols rechnen, so daß auch diese Möglichkeit hier ausscheidet.

Weiterhin haben wir noch untersucht, ob sich derartige „Enamine“ unter Bedingungen reduzieren lassen, die den Indolring intakt lassen. Die Reaktion mit Natrium in feuchtem Äther lieferte interessante Ergebnisse. Behandelt man das Kondensationsprodukt aus Formylbernsteinsäureester und einem Aminosäureester mit Natrium in feuchtem Äther bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat, so wird die Doppelbindung quantitativ hydriert.

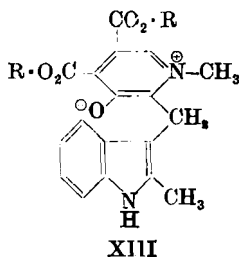
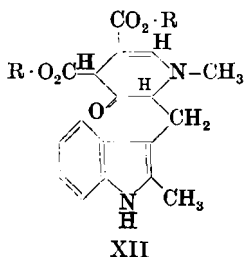
Man geht hierbei so vor, daß man Natrium-Metall unter Rühren in eine Lösung der Substanz in Äther, die mit Wasser unterschichtet ist, einträgt. Hierbei tritt keine heftige Reaktion ein, wie man sie erwarten könnte, sondern das Natrium geht ruhig in Lösung. Bei dieser Reduktionsmethode werden Carbäthoxygruppen nicht angegriffen.

Man erhält jedoch unter Alkohol-Abspaltung wieder die Pyrrolidon-Abkömmlinge XI. Auch das Kondensationsprodukt aus Tryptophanester und Formylbernsteinsäureester kann man auf diese Weise hydrieren.

Überraschenderweise kann man die „Enamine“, hergestellt aus den *N*-Methyl-aminosäuren, nicht auf diese Weise hydrieren. Man erhält das Ausgangsmaterial zurück.

Offensichtlich wird mit Natrium in Äther die C=N-Bindung hydriert, aber nicht die C=C-Bindung.

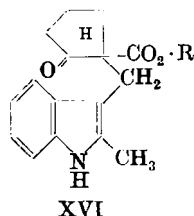
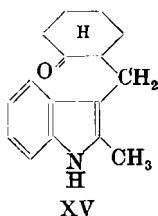
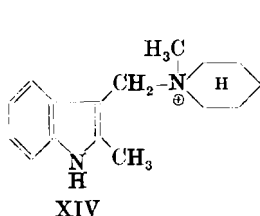
Wie wir sahen, scheiterten unsere Versuche einer Synthese von IV b, dem Ausgangsprodukt der geplanten Cyclisierung, an der Hydrierung der Doppelbindung bei VIII. Wir haben nun das Kondensationsprodukt aus Dimethyltryptophanester und Formylbernsteinsäureester ohne Hydrierung einer Kondensation mit Natriumstaub unterworfen und gelangten zu einem Ketodicarbonsäureester XII.



Diese Verbindung, die anfangs glatt in Natronlauge löslich ist und deren Analyse gut stimmt, obwohl sie amorph ist, verändert sich beim Stehen an der Luft. Die Verbindung verliert ihre Löslichkeit in Laugen und wird offensichtlich unter Dehydrierung in ein Pyridinium-Derivat XIII verwandelt.

Die Hydrierung der Doppelbindung gelang uns nicht, ebensowenig die Ketonspaltung, die zu tiefblauen Lösungen führt, aus denen kein kristallisiertes Material erhalten werden konnte.

Nachdem es sich gezeigt hatte, daß die Synthese der Verbindung IV b außerordentliche Schwierigkeiten macht, haben wir dann eine einfachere

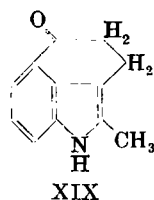
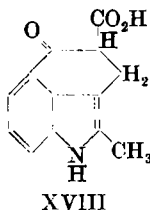
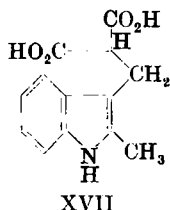


Modell-Verbindung (XV) hergestellt, um zu prüfen, ob eine derartige Cyclisierung in der Indol-Reihe überhaupt möglich ist. Die Cyclisierung gelang auch hier nicht.

Die Synthese nahm den folgenden Verlauf: 2-Methyl-3-piperidinomethyl-indol wird mit Dimethylsulfat in das quartäre Salz (XIV) umgesetzt, das bekanntlich⁶⁾ als C-Alkylierungsmittel Anwendung finden kann. Die Umsetzung mit dem Natriumsalz der Cyclohexanon-carbonsäure-(2) führte direkt zu der Verbindung XV. Die Verwendung des Natriumsalzes statt des sonst üblichen Esters bietet den Vorteil, daß während der Umsetzung sogleich Decarboxylierung eintritt⁷⁾. Es ist uns nämlich, wenigstens in saurem Medium, nicht gelungen, aus dem ebenfalls hergestellten Ketosäureester XVI das entsprechende Keton herzustellen.

Wir haben nun mit dem Keton XV, das durch ein schön krist. Oxim charakterisiert wurde, eine Reihe von Cyclisierungsversuchen unternommen. Obwohl weder mit konz. Schwefelsäure noch mit Fluorwasserstoff oder Bromwasserstoff-Eisessig eine Zersetzung des Ketons stattfand, gelang es uns nicht, die gewünschte Verbindung zu erhalten; wir erhielten das Ausgangsmaterial zurück.

Endlich haben wir noch versucht, die β -[2-Methyl-indolyl-(3)]- α -carboxy-propionsäure (XVII) zu der Ketosäure XVIII oder unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu dem Keton XIX zu cyclisieren, von dessen Homologem seit der eleganten Umlagerungsreaktion von C. A. Grob und J. Voltz⁸⁾ bekannt ist, daß es energetisch besonders begünstigt ist, aber auch hier gelang die Cyclisierung nicht.



Als Kondensationsmittel versuchten wir Polyphosphorsäure bei 100°, Fluorwasserstoff bei 20° und konz. Schwefelsäure. In zahlreichen anderen Fällen führen diese Mittel in glatter Reaktion zu Ketonen⁹⁾, während bei uns keinerlei Cyclisierung beobachtet wurde. Mit Polyphosphorsäure tritt Decarboxylierung zu der entsprechenden Propionsäure ein und mit Fluorwasserstoff wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Indolgerüst die 4-Stellung offenbar für derartige Ringschluß-Reaktionen ungeeignet ist. Vielleicht kann man annehmen, daß im Indol nur der Fünfring kationischen Substitutionsreaktionen zugänglich ist, während der Benzolring vielleicht infolge des immerhin schwach basischen Indol-Stickstoffs nicht genügend polarisiert werden kann.

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

2-Methyl-3-formyl-indol: 11.9 g α -Methyl-indol werden in 200 cm absol. Äther aufgelöst und 24 g gut getrocknetes Zinkcyanid in fein gepulverter Form hinzugegeben. Unter Rühren und Kühlen wird Chlorwasserstoff eingeleitet. Zuerst wird die Temperatur auf 0° gehalten und später 3 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Der

⁶⁾ H. R. Snyder u. C. W. Smith, J. Amer. chem. Soc. **66**, 200, 350 [1944]; A. F. Albertson, S. Archer u. C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. **67**, 36 [1945].

⁷⁾ Den Vorschlag der Verwendung des Natriumsalzes der Ketocarbonsäure verdanke ich einer Anregung von Hrn. Prof. C. Schöpf.

⁸⁾ Helv. chim. Acta **33**, 1796 [1950].

⁹⁾ W. S. Johnson, Org. Reactions II, 114 [1944].

¹⁰⁾ Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium, Leitung Dr. F. Fischer, durchgeführt. Für die Unterstützung bei zahlreichen Versuchen danke ich Frau I. Horn und Frau A. Lutz.

ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit etwas Äther nachgewaschen. Das so erhaltene „Aldimin-hydrochlorid“ wird in 100 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit Soda-Lösung auf neutrales p_H gebracht. Schließlich wird die Mischung noch mit Alkohol auf dem Wasserbad erwärmt und filtriert. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisieren 10.5 g des Aldehyds vom Schmp. 189–193° aus.

Kondensationsprodukt aus 2-Methyl-3-formyl-indol und *N*-Methyl-hydantoin (VI): 19 g 2-Methyl-indol-aldehyd-(3) und 14 g Methylhydantoin werden mit 45 ccm Piperidin im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 3 Stdn. wird mit 300 ccm Wasser versetzt und mit Salzsäure neutralisiert. Es fällt ein grünlich-gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und in wenig Alkohol aufgeschlämmt wird. Die Mischung wird auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich das Kondensationsprodukt in krist. Form abscheidet; Ausb. 16 g, Schmp. 240–242°.

$C_{14}H_{13}O_2N_3$ (255.3) Ber. C 65.87 H 5.09 N 14.46 Gef. C 65.68 H 5.28 N 15.96

Hydrierung von VI zu VII: 5 g des Kondensationsproduktes VI werden in 50 ccm 2*n* NaOH aufgelöst und mit 5 g Raney-Nickel bei 50° unter 100 atü Wasserstoff hydriert. Nach 5 Stdn. wird abgekühlt und der Autoklaveninhalt filtriert. Beim Ansäuern fällt ein farbloses Öl aus. Das Wasser wird abgegossen, die Masse nochmals mit Wasser gewaschen und dann in wenig Alkohol gelöst. Es scheiden sich Kristalle vom Schmp. 183–185° aus, die aus Alkohol umgelöst werden.

$C_{14}H_{15}O_2N_3$ (257.3) Ber. C 65.35 H 5.88 N 16.34 Gef. C 65.38 H 6.00 N 16.21

α -Methylamino- β -[2-methyl-indolyl-(3)]-propionsäure: 52 g des Kondensationsproduktes VI werden in 300 ccm Wasser aufgeschlämmt und eine Lösung von 24 g Natriumhydroxyd in 100 ccm Wasser zugegeben. Nach Zugabe von 30 g Raney-Nickel wird die Lösung in einem Schüttelautoklaven unter 150 atü Wasserstoff 3 Stdn. auf 100° und weitere 3 Stdn. auf 130° erhitzt. Der Autoklaveninhalt wird filtriert, wobei man eine farblose Lösung des Dimethyltryptophans erhält, aus der beim Ansäuern mit Essigsäure auf p_H 7 die farblose Verbindung ausfällt. Die Verbindung löst sich in verd. Salzsäure oder Lauge. Durch Umfällen wird sie rein erhalten, da sie in der Wärme ebenso schwer löslich ist wie in der Kälte; Ausb. 25 g, Schmp. 242°.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.13 H 7.00 N 11.95

Dimethyltryptophan-äthylester-oxalat: 17.5 g Dimethyltryptophan werden in 175 ccm absol. Äthanol gelöst und im Verlauf von 30–40 Min. 35 ccm Phosphoroxychlorid zugetropft. Anschließend wird noch 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Der Alkohol wird nun i. Vak. zum größten Teil abdestilliert, der Rückstand mit Eisstücken und Kaliumcarbonat versetzt und die ausgefallene Esterbase 3 mal mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand in 30 ccm Alkohol aufgelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 7 g wasserfreier Oxalsäure in 30 ccm Alkohol, wobei das Oxalat sogleich ausfällt. Aus Alkohol Prismen vom Schmp. 203°; Ausb. 16 g.

$(C_{13}H_{16}O_2N_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ (610.8) Ber. C 62.97 H 6.94 N 9.18 Gef. C 62.96 H 6.94 N 9.31

Kondensationsprodukt aus Dimethyltryptophanester und Formylbernsteinsäure-diäthylester (VIII): 15 g Dimethyltryptophanester-oxalat werden in 250 ccm Alkohol aufgeschlämmt, mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat und 15 g Formylbernsteinsäureester 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Versetzen mit Eis wird ausgeäthert, die Äther-Lösung 2 mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers verbleiben 22 g eines Öles, das eine kleine Menge Formylbernsteinsäureester hartnäckig zurückhält.

$C_{24}H_{32}O_6N_2$ (444.5) Ber. C 64.84 H 7.34 N 6.38 Gef. C 62.41 H 7.41 N 5.19

Kondensationsprodukt aus Glykokollester und Itaconsäureester (XI; $R=C_2H_5$, $R'=H$): 31 g Glykokoll-äthylester und 32 g Itaconsäure-diäthylester (X ; $R=C_2H_5$) werden 3 Tage auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Ein wenig ausgeschiedene feste Substanz wird abfiltriert. Bei der Destillation unter 2 Torr erhält man,

neben einem Vorlauf von 20 g, 37 g öliges Pyrrolidon XI, welches zwischen 160 und 170° destilliert.

$C_{11}H_{17}O_5N$ (243.2) Ber. C 54.31 H 7.05 N 5.76 $2OC_2H_5$ 37.04
Gef. C 54.51 H 7.09 N 5.73 OC_2H_5 37.30

Kondensationsprodukt aus Tryptophan-äthylester mit Itaconsäure-diäthylester: 9.8 g Tryptophan-äthylester, aus dem Hydrochlorid mittels Kaliumcarbonat und Ätherextraktion gewonnen, werden mit 18.6 g Itaconsäureester auf dem Ölbad 6 Stdn. auf 140° erhitzt, bis die alkalische Reaktion verschwunden ist. Der Rückstand wird in Äther gelöst; mit verd. Salzsäure werden alle basischen Anteile extrahiert. Die Äther-Lösung wird nun mit Soda-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und vollständig eingedampft. Zuletzt wird in gutem Vakuum auf 100° erhitzt, um flüchtige Bestandteile zu entfernen; es bleibt ein Sirup zurück.

$C_{20}H_{24}O_5N_2$ (372.4) Ber. C 64.50 H 6.50 N 7.52 Gef. C 64.44 H 6.38 N 7.23

Kondensation von Sarkosinester mit Itaconsäureester: Zu 20 g Itaconsäureester werden 11 g Sarkosinester und eine kleine Menge Kaliumäthylat in Alkohol gegeben. Die Mischung bleibt 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nun wird Äther zugesetzt, 2 mal mit verd. Salzsäure ausgezogen, der wäßr. Anteil sodaalkalisch gemacht und die ölig ausfallende Base 3 mal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers bleiben 6.5 g zurück, die bei 120°/0.5 Torr destilliert werden.

$C_{14}H_{25}O_6N$ (303.3) Ber. C 55.43 H 8.31 N 4.62 Gef. C 55.32 H 8.30 N 4.68

Die Base wird in Äther gelöst und mit der ber. Menge Oxalsäure versetzt. Es fällt ein krist. Niederschlag aus, der aus Alkohol umkristallisiert wird; Schmp. 92–93°.

$C_{14}H_{25}O_6N \cdot C_2H_2O_4$ (393.4) Ber. C 48.97 H 6.94 N 3.57 Gef. C 49.22 H 6.93 N 3.90

Reduktion des Kondensationsproduktes aus Glykokollester und Formylbernsteinsäureester mit Natrium (XI: $R=C_2H_5$, $R'=H$): 40 g Glykokollester werden in 200 ccm Äther gelöst und mit 80 g Formylbernsteinsäureester versetzt. Nach 2stdg. Stehen werden weitere 200 ccm Äther zugegeben und die Mischung in einen Rührkolben mit einer Suspension von 168 g Natriumhydrogencarbonat in 500 ccm Wasser übergeführt. Bei 0° werden 46 g Natrium in kleinen Anteilen zugegeben. Nachdem alles Natrium aufgelöst ist, wird mit Wasser versetzt und die Ätherschicht abgetrennt. Diese wird nun nochmals mit verd. Säure extrahiert, um Ausgangsmaterial zu entfernen, und nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand wird bei 150–156°/0.4 Torr destilliert; Ausb. 50 g.

$C_{11}H_{17}O_5N$ (243.2) Ber. C 54.31 H 7.05 N 5.76 Gef. C 54.22 H 7.21 N 5.18

Reduktion des Kondensationsproduktes aus Formylbernsteinsäureester und Tryptophanester mit Natrium: 10 g des Kondensationsproduktes werden in 80 ccm Äther gelöst und mit 100 ccm Wasser unterschichtet, in dem 11 g Natriumhydrogencarbonat gelöst waren. In diese Mischung werden unter Rühren und Eiskühlung langsam 3 g Natrium in Stücken eingetragen. Das Natrium geht in gelinder Reaktion unter Wasserstoff-Entwicklung in Lösung. Wenn alles Natrium aufgelöst ist, wird die Äther-Lösung mit Wasser und verd. Salzsäure extrahiert, wobei die gesamte Substanz im Äther bleibt. Der Äther wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei ein klares, hellbraunes Öl erhalten wird.

$C_{20}H_{24}O_5N_2$ (372.4) Ber. C 64.50 H 6.50 N 7.52 Gef. C 63.14 H 6.68 N 7.37

Cyclisierung des Kondensationsproduktes von Dimethyltryptophanester und Formylbernsteinsäureester zu XII: 8 g des Kondensationsproduktes, welches durch Destillation mit Toluol nochmals scharf getrocknet war, wird in 40 ccm Benzol gelöst und zu 0.36 g fein gepulvertem Natrium in 30 ccm Benzol gegeben. Es tritt Wasserstoff-Entwicklung auf. In einer Stickstoffatmosphäre wird 1 Stde. zum Sieden erhitzt, wobei sich der größte Teil des Natriums auflöst. Schließlich wird 1 ccm Alkohol zugesetzt und noch 1 Stde. erwärmt. Nun wird mit 1 ccm Eisessig neutralisiert, wobei eine Gallerte ausfällt. Mit Wasser wird der Benzol-Lösung alles anorganische Material entzogen und darauf nach Zusatz von etwas Äther mit stark verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Das Gemisch von Benzol- und Äther-Lösung

wird in der Kälte mit wenig 2*n*NaOH extrahiert, worin die Hauptmenge des Reaktionsproduktes löslich ist. Es wird beim Ansäuern als nicht kristallisierbares Harz isoliert, welches wiederum in Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers bleiben 3.5 g eines schaumigen Harzes zurück, das anfangs noch glatt in Natronlauge löslich ist, seine Löslichkeit aber beim Stehen weitgehend verliert. Diese Verbindung XII gibt mit Eisen(III)-chlorid eine starke Färbung.

$C_{22}H_{26}O_5N_2$ (398.5) Ber. C 66.34 H 6.58 N 7.03 Gef. C 66.33 H 6.73 N 7.01

2-[2-Methyl-skatyl]-cyclopentanon-carbonsäure-(2)-äthylester (XVI; $R = C_2H_5$): 4.5 g 2-Methyl-3-piperidinomethyl-indol werden in 25 ccm Alkohol aufgeschlämmt und mit 2 ccm Dimethylsulfat methyliert. Nach 1 Stde. ist alles aufgelöst. Gleichzeitig wird folgender Ansatz bereitet: Zu einer Lösung von 3.1 g Cyclopentanon-carbonsäureester in 25 ccm Alkohol wird eine Natriumäthylat-Lösung aus 0.5 g Natrium in 10 ccm Alkohol gegeben. Ein Natriumsalz fällt aus, das sich aber bei Zugabe von weiterem Alkohol wieder auflöst.

Nun wird die methylierte Mannich-Base zugegeben und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, dann mit Eisessig neutralisiert und der Alkohol vollständig verdampft. Bei Zugabe von etwas Wasser fällt ein Öl aus, das mit Äther aufgenommen wird. Die Äther-Lösung wird mit verd. Säure und Soda-Lösung ausgeschüttelt und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 5 g XVI zurück, die nach 3 täg. Stehen kristallisieren. Aus wenig Alkohol Nadeln vom Schmp. 108 bis 110°.

$C_{18}H_{21}O_3N$ (299.4) Ber. C 72.22 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.08 H 6.64 N 4.63

2-[2-Methyl-skatyl]-cyclohexanon (XV): 11.5 g 2-Methyl-3-piperidinomethyl-indol werden in 60 ccm Alkohol aufgeschlämmt und langsam unter Schütteln mit 5 ccm Dimethylsulfat versetzt; nach 1 Stde. hat sich die Substanz aufgelöst.

Diese Lösung (XIV) wird in eine Lösung von 8 g cyclohexanoncarbonsaurem Natrium in Wasser gegeben, welches zusätzlich 2 g Natriumhydroxyd enthält (das Natriumsalz wird aus dem Ester durch Verseifen mit 5-proz. Natronlauge erhalten). Beim Zusammengeben fällt ein fein krist. Niederschlag aus. Ohne Berücksichtigung des Niederschlages wird auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt, wobei noch keine Kohlendioxyd-Entwicklung beobachtet wird. Beim Ansäuern mit Eisessig wird eine große Menge Kohlendioxyd entbunden und beim Erwärmen auf dem Wasserbad scheidet sich ein Öl ab. Nach dem Abkühlen wird ausgeäthert, die Äther-Lösung mit verd. Säure und Soda-Lösung ausgeschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es verbleiben als Rückstand 7 g heller Sirup von XV.

$C_{16}H_{19}ON$ (241.3) Ber. C 79.73 H 7.94 N 5.81 Gef. C 79.38 H 7.97 N 5.76

Oxim: 1 g des Ketons XV wird in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 g Kaliumcarbonat in wenig Wasser unter Rückfluß gekocht. Beim Versetzen mit Wasser trübt sich die Lösung, und nach einiger Zeit fällt ein Niederschlag aus, der undeutlich kristallin ist. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man schöne Kristalle vom Schmp. 179–181°.

$C_{16}H_{20}ON_2$ (256.2) Ber. N 10.92 Gef. N 10.17

Versuch der Cyclisierung von XV: 6 g des Ketons XV werden unter Kühlen mit etwa 30 ccm wasserfreier Fluorwasserstoffsäure übergossen. Nach dem Durchmischen wird diese Lösung 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen, wobei der Fluorwasserstoff zum großen Teil verdampft. Der Rückstand wird mit Soda-Lösung versetzt und nach dem Eintreten alkal. Reaktion ausgeäthert. Der Äther wird mit verd. Salzsäure und Soda-Lösung ausgeschüttelt und nach dem Trocknen verdampft. Es bleibt das Ausgangsmaterial XV zurück.

$C_{16}H_{19}ON$ Gef. C 78.21 H 7.70 N 5.49

β -[2-Methyl-indolyl-(3)]- α -carboxy-propionsäure (XVII): 32 g 2-Methyl-3-piperidinomethyl-indol werden in 250 ccm Methanol aufgeschlämmt und mit 14 ccm Dimethylsulfat methyliert. Nach 1 Stde. wird dieses Reaktionsgemisch in eine Lösung von 27 g Natriummalonester gegeben. Beim Erhitzen auf dem Wasser-

bad fällt Kaliummethosulfat aus, welches abgesaugt wird. Es wird mit Eisessig neutralisiert, mit 100 ccm Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird mit verd. Salzsäure und Soda-Lösung extrahiert, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft.

Der zurückbleibende rohe Ester wird mit 22 g Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst und auf dem Wasserbad verseift. Bei Zugabe von 250 ccm Alkohol fällt das Natriumsalz der Malonsäure schön kristallisiert aus. Nach kurzem Stehen wird abgesaugt und das Natriumsalz in Wasser aufgelöst. Beim Ansäuern mit 20-proz. Salzsäure bleibt die Malonsäure wegen ihrer guten Löslichkeit im Wasser; durch erschöpfende Extraktion mit Äther kann sie abgetrennt werden. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man einen krist. Rückstand (XVII), der aus möglichst wenig Wasser umkristallisiert wird.

$C_{14}H_{13}O_4N$ (247.3) Ber. C 63.15 H 5.29 N 5.76 Gef. C 63.48 H 5.37 N 6.16

64. Rudolf Pummerer und Irmgard Veit: Über Dehydronaphthole und ein Diurethan des 1-Methyl-naphthols-(2); XII. Mitteil. über die Oxydation der Phenole*)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 8. Oktober 1952)

Die Konstitution des Dehydromethylnaphthols (II) als eines Chinoläthers wurde endgültig durch Darstellung eines Monohydrazons mit Dinitrophenylhydrazin bewiesen. Die Verbindung entsteht nicht nur durch Dehydrierung von Methylnaphthol, sondern auch durch Einwirkung von Quecksilber auf 1-Methyl-naphthochinol-(1.2)-chlorid, wobei eigentlich das entsprechende Diketoäthan zu erwarten wäre, wenn nicht eben zwischen Aroxyl und Ketomethyl Mesomerie bestünde.

Die Zersetzung von Dehydromethylnaphthol verläuft nach dem 1919 aufgestellten Schema durch „Heterodien-Synthese“, wie wir heute sagen, aus 2 Moll. Naphthochinol-(2)-methid-(1), was durch Zersetzung in kochendem Phenylisocyanat neuerdings bestätigt werden konnte. Einige neue Dehydronaphthole wie Dehydro-1-chlor-naphthol-(2) wurden dargestellt, und es wurde gezeigt, daß alle schon kalt mit Acetylchlorid reagieren. Aus dem 4-Chlor-1-[1-chlor-2-naphthoxy]-naphthol-(2) entsteht durch Dehydrierung ein gemischtes 1-Acetal des 4-Chlor-naphthochinons-(1.2).

1.) Konstitution des Dehydromethylnaphthols

Nach den in der Einleitung zur XI. Mitteil. *) entwickelten Gedanken sind auch für das Dehydro-1-methyl-naphthol-(2) im undissoziierten Zustand 3 Formeln möglich (Peroxyd, Chinoläther (II), Diketoäthan), im dissoziierten Zustand die Formel des Aroxyls mit einwertigem Sauerstoff (Ia) und die des α -Ketomethyls (Ib) mit einem dreiwertigen Kohlenstoff, die zueinander im Verhältnis der Mesomerie stehen und aus deren Kombination sich die drei genannten dimolekularen Formeln ergeben.

In den ersten Arbeiten mit E. Cherbuliez¹⁾ war die dimolekulare Substanz als Chinoläther (II) angesprochen worden, weil sie Kaliumpermanganat

*) J. Veit, Dissertat. Erlangen, 1952; XI. Mitteil.: Chem. Ber. 85, 535 [1952].

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2957 [1914], 52, 1372 [1919].