

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

96. Jahrg. Nr. 2

S. 377 — 638

HANS BEHRINGER und PETER DUESBERG

Über Synthesen mit vinylogen Säurehalogeniden, IV¹⁾

Synthese des DL-β-[Indolyl-(5)]-alanins (Isotryptophans)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 18. Juli 1962)

Die Synthese des *racem.* β-[Indolyl-(5)]-alanins (VII) mit Hilfe der einstufigen Azlactonsynthese aus 4-Äthoxymethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (VIII) und Indolin (II, R = H) wird beschrieben.

Neben verschiedenen im Kern substituierten Derivaten des Tryptophans, welche als vermutliche Zwischenstufen der biologischen Umwandlungen oder als mögliche Stoffwechsel-Antagonisten dargestellt wurden, kennt man bisher nur ein einziges Isomeres; die Alanin-Seitenkette greift hier in α-Stellung am *Indolrest* an²⁾. Mit Hilfe unserer bereits mehrfach benutzten, einstufigen Azlactonsynthese³⁾ haben wir ein racem. Isotryptophan synthetisiert, das den Alaninrest im *Benzolring* trägt.

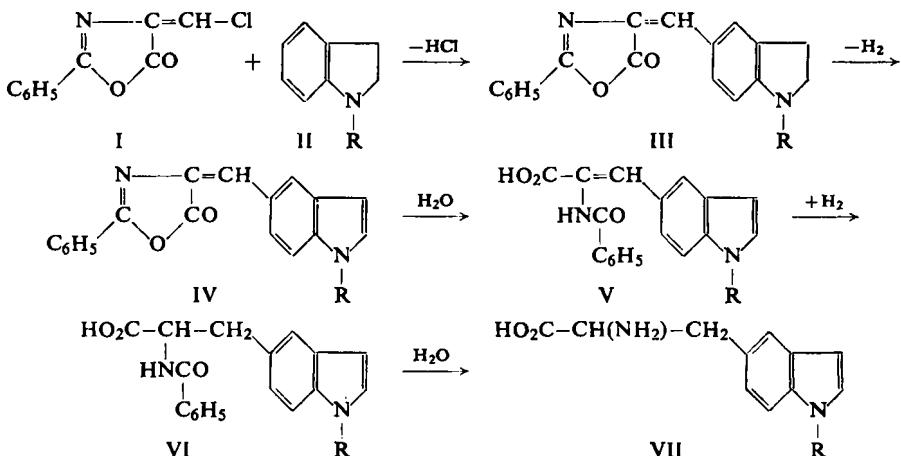
Wie Dimethylanilin mit 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (I) in Gegenwart von Triäthylamin in *p*-Stellung substituiert wird³⁾, sollte auch *N*-Methyl- oder *N*-Benzyl-indolin (II, R = -CH₃ bzw. -H₂C—C₆H₅) zu 4-[(*N*-Methyl- bzw. (*N*-Benzyl-indolinyl-(5))-methylen]-2-phenyl-oxazolon-(5) (III, R = -CH₃ bzw. -H₂C—C₆H₅) reagieren. Nach der Dehydrierung von III zu den Indolderivaten (IV, R = -CH₃ bzw. -H₂C—C₆H₅) müßte deren alkalische Verseifung die entsprechenden Acrylsäuren (V, R = -CH₃ bzw. -H₂C—C₆H₅) und deren katalytische Hydrierung die zugehörigen Benzoylaminosäuren (VI, R = CH₃ bzw. -H₂C—C₆H₅) liefern. Im Falle des *N*-Benzylderivats (V bzw. VI, R = H₂C—C₆H₅) hätte eventuell gleichzeitig der Benzylrest am Stickstoff hydrogenolytisch entfernt werden können.

¹⁾ III. Mitteil.: H. BEHRINGER, E. DILLINGER, H. SUTER und K. KOHL, Chem. Ber. 91, 2773 [1958].

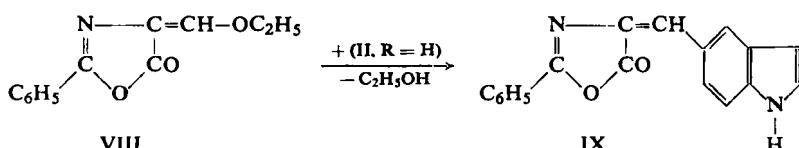
²⁾ E. C. KORNFELD, J. org. Chemistry 16, 806 [1951]; R. SNYDER und P. COOK, J. Amer. chem. Soc. 78, 969 [1955].

³⁾ II. Mitteil. H. BEHRINGER und H. TAUL, Chem. Ber. 90, 1389 [1957].

Alkalische Verseifung der Benzoylaminosäure sollte dann das Isotryptophan VII ($R = H$) bzw. sein *N*-Methylderivat VII ($R = CH_3$) liefern.



Ein orientierender Versuch, *N*-Methyl-indolin (II, R = CH₃) mit dem Chlor-methylen-oxazolon I ohne oder in Gegenwart von Triäthylamin umzusetzen, lieferte das erwartete Kondensationsprodukt III, R = CH₃. Das einfacher — aus Hippur-säure und Orthoameisensäure-äthylester — zugängliche 4-Äthoxymethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (VIII) reagiert spontan ebenfalls mit Indolin (II, R = H) und liefert das gewünschte Kupplungsprodukt IX in mehr als 80 % d. Th. in großer Reinheit.

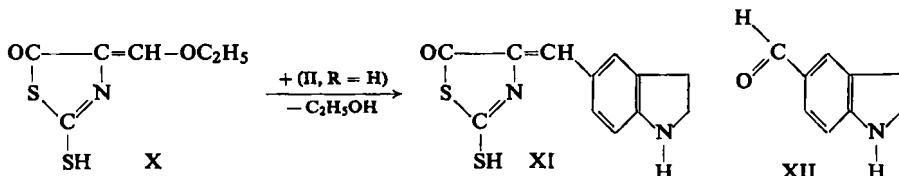


Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach ZEREWITINOFF und die Übereinstimmung der UV- wie auch der IR-Spektren der Kondensationsprodukte von Indolin und seinem *N*-Methylderivat (bis auf die durch die *N*-Methylgruppe bewirkten Veränderungen) schließen eine Verknüpfung des Methylen-phenyl-oxazolon-Restes über den Ringstickstoff des Indolins aus. Die in Analogie zur *p*-Stellung der Methylen-azlacton-Gruppe im Kondensationsprodukt mit Dimethylanilin angenommene 5-Stellung im Indolin steht in Einklang mit einer bei 850/cm liegenden starken Bande im IR-Spektrum, welche für asymmetrische Trisubstitution im Benzolkern charakteristisch sein soll⁴⁾. Diese Bande verschwindet erwartungsgemäß bei der nachfolgenden Aromatisierung zum Indolderivat.

Die hohe Reaktionsbereitschaft des Indolins und seines *N*-Methylderivats gegenüber vinylogenen Säureabkömmlingen konnten wir noch an einem weiteren Beispiel feststellen: 4-Äthoxy-methylen-2-mercaptop-1,3-thiazolon-(5) (X) reagiert lebhaft zu dem analog formulierten Kondensationsprodukt (XI). Dagegen erhielt man Indolin-aldehyd-(5) (XII) nach VILSMAYER nur in 26-proz. Ausbeute.

⁴⁾ L. J. BELLAMY, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, S. 78, John Wiley & Sons, New York 1959.

Die Dehydrierung des Indolins IX zu IV, R = H gelang praktisch quantitativ mit Palladium-Mohr in siedendem Xylo. IV, R = H wurde mit verdünnter Kalilauge in Wasser/Dioxan zur N-Benzoylamin-acrylsäure (V, R = H) verseift; ihre katalytische



Hydrierung bereitete gewisse Schwierigkeiten und gelang nur mit Raney-Nickel, das mit Palladium-Kohle aktiviert worden war. Die Verseifung von VI, R = H zu β -[Indolyl-(5)-alanin (VII, R = H) erforderte mehrtägiges Kochen mit Barytlauge in Stickstoffatmosphäre. Die freie Aminosäure gibt Ninhydrin- und Fichtenspan-Reaktion, bildet schwerlösliche Kupfer(II)- und Quecksilber(II)-Salze und zeigt die bekannte Säureempfindlichkeit der Indolderivate. In reinem Zustand ist sie gut haltbar.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS der CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für Sachbeihilfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁵⁾

1. 4-[Indolyl-(5)-methylene]-2-phenyl-oxazolon-(5) (IX): 17.4 g (0.08 Mol) 4-Äthoxymethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (VIII) wurden mit 4–5 ccm Tetrahydrofuran angesteigt und mit 9.50 g (0.08 Mol) Indolin vermischt. Unter spontaner Erwärmung und Gelbfärbung tritt sofort Reaktion ein. Anschließend wurde das Kondensationsprodukt abgenutscht und mit Äther gewaschen. Aus Benzol hellgelbe Tafeln vom Schmp. 205–207°. Ausb. 18.7 g (80% d. Th.).

C₁₈H₁₄N₂O₂ (290.3) Ber. C 74.50 H 4.86 N 9.70 Gef. C 74.69 H 4.83 N 10.11
Mol.-Gew. 296 (RAST), 290 (ZEREWITINOFF)

2. 4-[(*N*-methyl-indolyl-(5))-methylene]-2-phenyl-oxazolon-(5) (III, R = CH₃)

a) *N*-Methyl-indolin: Zu 24 g (0.20 Mol) Indolin in verd. Natronlauge (3 g NaOH in 50 ccm Wasser) wurden unter Rühren gleichzeitig 35.6 g (0.25 Mol) Methyljodid und eine Lösung von 9 g NaOH in 100 ccm Wasser getropft. Das *Methylindolin* wurde ausgeäthert und i. Vak. destilliert. Sdp.₁₁ 90–92°. Ausb. 18 g (67% d. Th.). n_D²⁰ 1.5715.

C₉H₁₁N (133.2) Ber. C 81.18 H 8.34 Gef. C 81.04 H 8.35

Im IR-Spektrum keine vNH-Bande.

b) Beim Verreiben von 4.0 g (0.02 Mol) *Chlormethylenoxazolon I* mit 2.6 g (0.02 Mol) *Methylindolin* trat Rotfärbung und schwache Erwärmung auf. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser behandelt, abfiltriert und chloridfrei gewaschen. Aus Tetrahydrofuran grobe, goldgelbe Kristalle vom Schmp. 204°. Ausb. 4.5 g (68% d. Th.).

C₁₉H₁₆N₂O₂ (304.4) Ber. C 74.94 H 5.30 N 9.22 Gef. C 74.72 H 5.40 N 9.43

c) Die Darstellung kann auch mittels 4-Äthoxymethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) und *N*-Methyl-indolin unter den in 1. angegebenen Bedingungen erfolgen. Ausb. etwa 80% d. Th.

3. 2-Mercapto-4-[indolyl-(5)-methylene]-1,3-thiazolon-(5) (XI): Indolin und Mercapto-äthoxymethylen-thiazolon lieferten bei der Umsetzung, wie unter 1. beschrieben, in rund 60-proz. Ausb. ein hellrotes Kondensationsprodukt, das aus Dimethylformamid gelbe Säulen vom Zers.-P. 237–238° gab.

C₁₂H₁₀N₂OS₂ (262.2) Ber. N 10.60 Gef. N 10.49

⁵⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

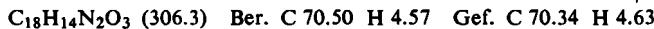
4. *Indolin-aldehyd-(5) (XII)*: 20 g (0.17 Mol) *Indolin* wurden mit 56 g (0.34 Mol) *Phosphoroxychlorid* und 27 g (0.34 Mol) Dimethylformamid nach VILSMAYER zur Reaktion gebracht. Umsetzung und Aufarbeitung folgten der von R. M. SILVERSTEIN und Mitarbb.⁶⁾ beschriebenen Synthese von Pyrrol-aldehyd-(2). Das erhaltene Produkt wurde i. Vak. bei 0.5/1 Torr destilliert (Sdp. 108–112°) und einmal aus Äther/Cyclohexan umkristallisiert. 6.3 g (26% d. Th.) blaßrote Nadeln vom Schmp. 59–60°.



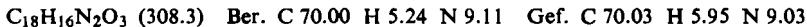
Die Fuchsinschweifligsäure-Reaktion auf Aldehyde war positiv, jedoch konnte kein Thiosemicarbazone erhalten werden.

5. 4-[*Indolyl-(5)-methylen*]-2-phenyl-oxazolon-(5) (*IV, R = H*): 30 g (0.105 Mol) *IX* wurden unter Erwärmung in 300 ccm Xylo gelöst und mit 1.5 g Palladium-Mohr 1–2 Tage unter Rückfluß gerührt (Chloranil erwies sich als Dehydrierungsmittel ungeeignet). Der Fortgang der Reaktion ließ sich durch Schmp.-Bestimmung kleiner Proben kontrollieren. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die heiße Lösung abfiltriert. Beim Abkühlen schied sich das reine Dehydrierungsprodukt in blaßgelben Nadeln aus: 25 g (84% d. Th.), Schmp. 169.5–171°.

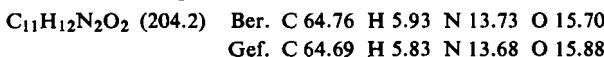
6. *a-N-Benzoylamino-β-[indolyl-(5)]-acrylsäure (V, R = H)*: 14.4 g (50 mMol) *IV (R = H)* wurden in wäßr. Dioxanlösung, welche 3.0 g (55 mMol) KOH enthielt, durch einstdg. Kochen oder durch kurzes Erhitzen und Stehenlassen über Nacht verseift. Ein Teil des Di-oxans wurde i. Vak. abgezogen und die Säure durch vorsichtigen Zusatz von verd. Salzsäure abgeschieden. 13.1 g (86% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 233–236°.



7. *N-Benzoyl-β-[indolyl-(5)]-alanin (VI, R = H)*: 3.5 g (10 mMol) *V (R = H)* wurden in 100 ccm 1-proz. Kalilauge gelöst, mit Raney-Nickel unter Zusatz von Palladium-Kohle in der Schüttelbirne hydriert. Nach 1/2 Stde. hatte die Lösung die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Lösung angesäuert und das abgeschiedene Produkt aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. 3.2 g (92% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 184–186°.



8. *β-[Indolyl-(5)]-alanin (VII, R = H)*: 2.0 g (7.5 mMol) *VI (R = H)* wurden mit einer Lösung von 10 g Bariumhydroxyd in 160 ccm Wasser 5 Tage unter Lampenstickstoff gekocht. Durch Einleiten von Kohlendioxyd und nachfolgenden Zusatz von verd. Schwefelsäure (pH 4–5) entfernt man Ba(OH)₂ und dampft das schwachsaure Filtrat i. Vak. ein. Aus dem trocknen Rückstand wurde die Benzoësäure mit Benzol und Äther herausgelöst (drei mal wiederholt) und die freie Aminosäure aus Methanol/Wasser umkristallisiert. 1.2 g (78% d. Th.) sternförmige Kristalle vom Schmp. 213–215°.



R_F-Wert im Lösungsmittelsystem 4 Tle. Äthylacetat, 3 Tle. Pyridin, 3 Tle. Wasser nach 2 Stdn. 0.702.

Unter den gleichen Bedingungen zeigt *DL-Tryptophan* den *R_F-Wert* 0.615.

Die Aminosäure gibt positive Fichtenspan-Reaktion (freie β-Stellung im Indol), positive Ninhydrin-Reaktion und schwerlösliche Quecksilber(II) und Kupfer(II)-salze.

⁶⁾ R. M. SILVERSTEIN, E. E. RYSKIEWICZ, C. WILLARD und R. C. KOEHLER, J. org. Chemistry, 20, 670 [1955].