NOTIZEN

**Darstellung von Gramin-[^{14}C],
 β -Indolylessigsäure-[^{14}C] und *dl*-Tryptophan-[^{14}C]
über Formaldehyd-[^{14}C]**

Darstellung von Aldehyden aus Carbonsäuren. V. Mitt.

Von Friedr. Weygand und Hanswerner Linden

Chemisches Institut der Universität Tübingen

(Z. Naturforschg. **9b**, 682—683 [1954]; eingeg. am 20. Sept. 1954)

Kürzlich haben wir darüber berichtet¹, daß CO_2 unter definierten Bedingungen mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in Ausbeuten bis zu 65% zu Formaldehyd im mMol-Maßstab reduziert werden kann. Dadurch wird erstmals hochradioaktiver Formaldehyd leicht zugänglich.

Inzwischen haben wir Vorschriften für die Darstellung von Gramin-[^{14}C] (= 3-Indolylmethyl-[^{14}C]-dimethylamin), β -Indolylessigsäure-[2- ^{14}C] und *dl*-Tryptophan-[3- ^{14}C] der Aktivität 1 mC/mMol ausgearbeitet, da diese Verbindungen für biochemische Versuche von großem Interesse sind und von verschiedenen Instituten benötigt wurden.

Es zeigte sich, daß das als Lösungsmittel verwendete Tetrahydrofuran beim Arbeiten im mMol-Maßstab die Mannich-Kondensation mit Indol und Dimethylamin unter den üblichen Reaktionsbedingungen² stört. Das Tetrahydrofuran wurde daher im Hochvakuum (Vorlage mit flüssigem Stickstoff gekühlt) bei 0° abgezogen, wobei die dazu benötigte Zeit in die Reduktionszeit¹ einbezogen wurde. Der resultierende, den Formaldehyd enthaltende Trockenkomplex wurde sodann bei -70° mit etwas Methanol zerlegt, worauf die Kondensation ausführbar war. Die Li- und Al-Salze störten nicht. Auf das eingesetzte Bariumcarbonat (2 mMol der Aktivität 1,05 mC/mMol) berechnet, erhielten wir Gramin in einer Ausbeute von 43—45% in mehreren Versuchen, β -Indolylessigsäure in einer Ausbeute von 75%, ber. auf Gramin und *dl*-Tryptophan in einer Ausbeute von 69%, ber. auf Gramin (ohne Aufarbeitung der Mutterlaugen). Die Herstellung der genannten Verbindungen mit noch höherer Aktivität, z. B. 10 mC/mMol, ist ohne weiteres möglich. Diese Aktivität könnte für pflanzenphysiologische Versuche mit β -Indolylessigsäure notwendig sein, da sie in äußerst geringen Konzentrationen ihre Wirkungen entfaltet.

Die gleichen Verbindungen, aber schwach radioaktiv markiert, wurden bereits von Heidelberger³ aus Formaldehyd, aus Methanol- ^{14}C durch Dehydrierung dargestellt, gewonnen.

Beschreibung der Versuche

3-Indolylmethyl-[^{14}C]-dimethylamin
(= Gramin). Aus 396,2 mg $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (Aktivität 2 mC)

¹ F. Weygand u. H. Linden, Angew. Chem. **66**, 174 [1954].

² H. Kühn u. O. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 567 [1937]; H. R. Snyder u. C. W. Smith, J. Amer. chem. Soc. **66**, 200 [1944].

wurde mit Schwefelsäure in einer Hochvakuumapparatur das CO_2 frei gemacht und mit Hilfe von flüssigem Stickstoff auf eine Lösung kondensiert, die 90 mg Lithiumaluminiumhydrid (85-proz. nach der Menge an Wasserstoff, die durch Glykol in Tetrahydrofuran frei gemacht wird) in 9 ccm abs. Tetrahydrofuran enthielt. Als Reaktionsgefäß diente ein Kölbchen von 50 ccm Inhalt, das über ein abnehmbares Zwischenstück mit sehr weitem Hahn an die Hochvakuum-Apparatur angeschlossen war.

Nach dem Auftauen des Reaktionsgemisches an der Luft wurde das samt Verbindungsstück abgenommene Kölbchen in Eiswasser gebracht und genau $\frac{1}{4}$ Stde. unter gelegentlichem Umschütteln darin gelassen. Aus dem wieder an die Hochvakuum-Apparatur gebrachten Kölbchen wurde das Tetrahydrofuran im Hochvakuum abdestilliert (Vorlage mit flüssigem Stickstoff gekühlt; das Kölbchen beschlägt sich mit einer Eisschicht). Dauer etwa 22 Minuten. Gesamte Reaktionsdauer also etwa 37 Min.

Nach dem Einlassen von Luft oder Stickstoff in die Apparatur wurde das Kölbchen abgenommen, auf -80° abgekühlt und vorsichtig mit 1,0 ccm Methanol zur Zerlegung des Trockenkomplexes versetzt. Nun wurde eine bei 0° bereitete Mischung von 1,2 ccm wäßrigem Dimethylamin (= 428 mg Dimethylamin = 9,5 mMol) in 5 ccm Eisessig sowie 1 ccm Wasser zugesetzt. Das verschlossene Gefäß wurde 1 Min. geschüttelt. Nach der Zugabe von 234 mg Indol (2 mMol) wurde 20 Stdn. lang geschüttelt oder stehen gelassen unter gelegentlichem Umschütteln. Nun wurde unter Kühlung mit Eis mit 4 g Natriumhydroxyd in 40 ccm Wasser alkalisch gemacht und über Nacht in den Eisschrank gesetzt. Die ausgeschiedene krümelige Masse wurde durch die Fritte eines Extraktionsrohres filtriert und 3-mal mit je 10—15 ccm Wasser gewaschen (die Filtrate, die Methanol- ^{14}C und Natriumformiat- ^{14}C enthalten, können auf diese Verbindungen hin aufgearbeitet werden).

Die organischen Verbindungen wurden sodann mit 40 ccm Tetrahydrofuran extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der braune Rückstand in 50 ccm Petroläther (60—90°) durch Erhitzen aufgenommen. Es hinterblieb eine braune Schmiere, die hochradioaktiv war und vermutlich Di-(β -indolyl)-methan-[^{14}C] enthält. Aus dem Petroläther kristallisierten nach dem Einengen auf etwa 30 ccm und stehenlassen im Eisschrank über Nacht zunächst 117 mg Gramin-[^{14}C] aus. Nach dem Einengen der Mutterlaugen auf 3 ccm erhielt man noch 38 mg; Schmp. 129° bzw. 124—126° (Mikroschmp.). Gesamtausbeute 155 mg = 44,6%, ber. auf das eingesetzte $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$.

β -Indolylessigsäure-[2- ^{14}C]. Die Darstellung aus Gramin erfolgte nach einer etwas abgeänderten Vorschrift von Snyder und Pilgrim⁴. 128 mg Gramin-[^{14}C] (0,74 mMol) und 181 mg (3,7 mMol) Na-

³ C. Heidelberger, J. biol. Chemistry **179**, 139 [1949].

⁴ H. R. Snyder u. F. J. Pilgrim, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3770 [1948].

triumcyanid wurden mit 2 ccm Äthanol und 0,5 ccm Wasser 95 Stdn. lang unter magnet. Rühren unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand mit 0,1 g NaOH in 0,5 ccm Wasser versetzt, worauf noch 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht wurde. Unter Eiskühlung wurde sodann mit 1 ccm konz. Salzsäure vorsichtig versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der abgesaugt wurde. Der beim Eindampfen der Mutterlauge hinterbleibende feste Rückstand wurde mit dem abgesaugten Niederschlag zusammen bei 70° getrocknet und mit Dichloräthylen siedend aus einem Extraktionsrohr mit Glasfritte extrahiert. Die Lösung wurde auf etwa 10 ccm eingengt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Nach dem Absaugen und Waschen mit etwas Dichloräthylen lagen 98 mg (75,4% d. Th.) β -Indolylessigsäure-[2- ^{14}C] vor. Mikroschmp. 167–168°. In der Mutterlauge ist noch β -Indolylessigsäure enthalten, auf deren Gewinnung zunächst verzichtet wurde.

Skatyl-[methylen- ^{14}C]-formaminomalonsäure-diäthylester: 155 mg Gramin-[^{14}C], 272 mg Formaminomalonsäure-diäthylester⁵ und etwa 10 mg gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 2,5 ccm abs. Xylol unter Einleiten von Stickstoff 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die im Eisschrank über Nacht auskristallisierte Verbindung wurde abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Ausbeute 284 mg (97,5% d. Th.), Mikroschmp. 167–169°. Nach dem Umkristallisieren aus 2 ccm Xylol, Waschen mit Petroläther und Trocknen bei 60° im Vakuum über Paraffin lagen noch 264 mg (90,5% d. Th.), Mikroschmp. 177°, vor.

d,l-Tryptophan-[3- ^{14}C]. 256 mg Skatyl-[methylen- ^{14}C]-formaminomalonsäure-diäthylester wurden mit 1,6 ccm Natronlauge (aus 2,3 g Natriumhydroxyd und 22 ccm Wasser bereitet) 6 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad (120–130°) erhitzt, nach Zugabe von 0,3 ccm Eisessig wurde noch 2 Stdn. bei 130° gehalten. Nach dem Stehen im Eisschrank saugte man das Tryptophan ab und wusch es mit wenig eiskaltem Wasser. Es wurde aus wenig Eisessig unter Zugabe von Benzol (zur klar filtrierten Lösung) umkristallisiert und in der Pistole getrocknet. Ausb. 119 mg. Mikroschmp. 235° (Zers.). Weitere Umkristallisation aus sied. Wasser + Alkohol.

⁵ H. Hellmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 163 [1949]. Herrn Dr. Hellmann danken wir bestens für die Überlassung dieser Verbindung.

Notiz zur Stereochemie des Meteloidins

Von Alex Heusner

Wissenschaftliche Abteilung

der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.
(Z. Naturforsch. 9b, 683–684 [1954]; eingegangen am 9. Aug. 1954)

Der bis vor kurzem noch unbekannte räumliche Bau des Alkaloids Meteloidin (3,6,7-Trioxo-tropan-3-tiglin-säureester) ist durch eine soeben erschienene Arbeit von Fodor und Mitarbb.¹ in den wichtigsten Punkten aufgeklärt worden. Die ungarischen Autoren haben aus Teloidin, dem Verseifungsprodukt des Alkaloids, ein

¹ G. Fodor, J. Tóth u. I. Vincze, Helv. chim. Acta 37, 907 [1954].

quartäres Lactonjodid dargestellt, dem sie Formel (I) zuschreiben, womit für die *cis*-Glykolgruppierung des Fünfringes β -Stellung (*cis* zur Stickstoffbrücke) nachgewiesen ist².

Die angeführten experimentellen Belege sichern die Konstitution des Lactons im Sinne von (I) weitgehend. Es erscheint jedoch, worauf auch Fodor und Mitarbb.¹ hinweisen, wünschenswert, noch die α -Stellung der 3-Oxygruppe (*trans* zur Stickstoffbrücke) zu beweisen, um mit absoluter Sicherheit auszuschließen, daß der Lactonringschluß etwa unter Einbeziehung dieser Hydroxylgruppe erfolgt ist.

Wir haben in der letzten Zeit gleichfalls Versuche zur Stereochemie des Meteloidins angestellt, von denen im Folgenden diejenigen aufgeführt seien, die die noch fragliche Stellung der 3-Oxygruppe zum Gegenstand hatten.

Bei diesen Versuchen wurde Pseudoteloidin-acetonid (II)^{3,4} durch alkalische Permanganat-Oxydation seiner 3-Acetylverbindung³ zu Nor-pseudoteloidin-acetonid (III) entmethyliert (aus Benzol lange farblose Nadeln vom Schmp. 177,5–179,5°). Umsetzung von (III) mit *p*-Nitrobenzaldehyd in Chlorbenzol⁵ ergab in über 90-proz. Ausbeute das 2-(*p*-Nitrophenyl)-tetrahydrooxazin des Nor-pseudoteloidin-acetonids (IV) (aus Isopropyläther farblose Blöcke vom Schmp. 134–135°). Aus dieser Reaktion, die für Pseudoteloidin *cis*-Stellung von 3-Oxygruppe und Stickstoffbrücke beweist, folgt zwangsläufig für seine 3-epimere Verbindung Teloidin *trans*-Stellung dieser Gruppen. Damit ist einerseits gezeigt, daß Teloidin der gleichen sterischen Reihe (3 α) wie Tropin angehört, und andererseits erfahren die Versuche von Fodor und Mitarbb.¹ über die räumliche Anordnung der Substituenten im Fünfring ihre letzte Ergänzung. Die Konfiguration von Meteloidin als Ester des 3 α , 6 β , 7 β -Trioxytropans (vgl. I) erscheint somit gesichert.

² *Cis*-Stellung dieser beiden Hydroxylgruppen untereinander hatte sich bereits aus der Totalsynthese ergeben: C. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. 558, 109 [1947].

³ J. C. Sheehan u. E. R. Bissell, J. org. Chem. 19, 270 [1954].

⁴ A. Heusner, Chem. Ber. 87, 1032 [1954].

⁵ Dieses Verfahren ist in der Tropanreihe erstmals von E. Hardegger u. H. Ott (Helv. chim. Acta 36, 1186 [1953]) zur Aufklärung der Konfiguration des Pseudotropans angewandt worden.