

Für die *Job*-Reihen benötigten wir ein Reagens, das den Thiocarbamat-Rest in formelrichtiger Zusammensetzung enthält. Da Kalium-N,N-Di-n-propyl-dithiocarbamat sehr schwer rein darzustellen war, benutzten wir hierfür den farblosen Zink-Komplex, der, wie die Austauschversuche zeigten, wesentlich weniger stabil ist als die anderen Komplexe. Als Lösungsmittel verwendeten wir für sämtliche Versuche über KMnO_4 destilliertes Aceton. Die *Job*-Reihen erhielten wir durch Mischen von ZnR_2 mit dem entsprechenden Perchlorat, so dass

$$\frac{1}{2} | \text{ZnR}_2 | + | \text{Me}^{2+} | = 10^{-4}$$

Von solchen Mischungen wurde die Absorption bei verschiedenen Wellenlängen gemessen.

Die Konzentration der Lösungen der in Fig. 1 dargestellten Absorptionsspektren beträgt 10^{-4} -m. Über die Ausgangskonzentrationen der in den beschriebenen Austauschversuchen verwendeten Komplexe MeR_n^{n+} orientieren folgende Angaben: $5 \cdot 10^{-5}$ -m. in (2), (3), (4), (5) und (6); $6 \cdot 10^{-5}$ -m. in (7); $2 \cdot 10^{-4}$ -m. in (1), (8) und (9); 10^{-4} -m. in (10).

Das zweite Metallion wurde immer in Form des Perchlorats hinzugegeben. Wo im Text keine spezielle Angabe gemacht ist, wurde das Austauschgleichgewicht mit äquivalenten Mengen untersucht. Die spektrophotometrischen Messungen wurden mit einem Unicam-Spektrophotometer SP 500, die Leitfähigkeitsmessungen mit einem Metrohm-Konduktometer E 182 durchgeführt.

SUMMARY.

The kinetics of exchange reactions with the Zn^{2+} -, Ni^{2+} -, Co^{3+} - and Cu^{2+} -complexes of N,N-Di-n-propyl-dithiocarbamate in acetone have been studied.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

176. Eine neue Synthese von Bufotenin und verwandten Oxy-tryptaminen.

40. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, F. Troxler, J. Peyer und A. Hofmann.

(25. VIII. 55.)

I. Einleitung.

Seit der Identifizierung des im Serum der Säugetiere enthaltenen vasokonstriktorisches Faktors, des Serotonins, als 5-Oxy-tryptamin durch *M. M. Rapport*²⁾ begegnet die Gruppe der Oxy-tryptamine sowohl von pharmakologischer als auch von chemischer Seite wachsendem Interesse. Das N-Dimethyl-Derivat des Serotonins, das 5-Oxy-N,N-dimethyl-tryptamin, ist unter dem Namen Bufotenin als Bestandteil des Krötengiftes schon seit längerer Zeit bekannt³⁾.

¹⁾ 39. Mitteilung, Helv. **38**, 585 (1955).

²⁾ *M. M. Rapport, A. A. Green & I. H. Page*, Science **108**, 329 (1948); *J. biol. Chemistry* **176**, 1243 (1948); *M. M. Rapport*, *J. biol. Chemistry* **180**, 961 (1949). Enteramin [*V. Erspamer & B. Asero*, Nature **169**, 800 (1952)] und Thrombocytin [*M. Rand & G. Reid*, Nature **168**, 385 (1951)] haben sich mit Serotonin identisch erwiesen.

³⁾ *H. Wieland, W. Konz & H. Mittasch*, Liebigs Ann. Chem. **513**, 1 (1934).

Vor kurzem wurde festgestellt, dass zwischen gewissen Lysergsäure-Derivaten und Serotonin interessante pharmakologische Beziehungen bestehen. So vermag das D-Lysergsäure-diäthylamid (L.S.D. 25)¹⁾ in äusserst kleinen Dosen die gefässkontrahierende Wirkung des Serotonins aufzuheben²⁾. Das veranlasste uns, die chemische Bearbeitung der Stoffgruppe der Oxy-tryptamine aufzunehmen.

Unsere Untersuchungen verfolgen ein doppeltes Ziel: Einmal sollten für bekannte Oxy-tryptamine, die bisher verhältnismässig schwer zugänglich waren, rationelle Darstellungsverfahren ausgearbeitet werden. Ferner sollten neue homologe und analoge Verbindungen synthetisiert werden, um einen Einblick in den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung innerhalb dieser Stoffgruppe zu gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit wird eine rationelle Synthese von am Aminostickstoff substituierten 5-Oxy-tryptaminen (ω -N-substituierte Serotonine) angegeben, nach welcher ausser Bufotenin (ω -N,N-Dimethyl-serotonin) noch die folgenden, noch nicht bekannten Verbindungen hergestellt wurden³⁾:

ω -N-Methyl-serotonin
 ω -N-Äthyl-serotonin
 ω -N,N-Diäthyl-serotonin
 ω -N- β -Aminoäthyl-serotonin
 N-[β -(5-Oxy-indolyl-(3)-äthyl)]-piperidin.

Ferner werden zwei Stellungsisomere des Serotonins, das 4- und das 6-Oxy-tryptamin, beschrieben, die in Anlehnung an die Serotonin-Synthese von *K. E. Hamlin & F. E. Fischer*⁴⁾ dargestellt wurden.

Die als Ausgangsmaterial benötigten 4-, 5- und 6-Benzoyloxy-indole (Ib, IIb, IIIb) haben wir unter Verwendung modifizierter Literaturvorschriften⁵⁾ nach dem Verfahren von *A. Reissert*⁶⁾ aufgebaut. Da die UV.- und IR.-Spektren der Oxy-indole Ia, IIa und IIIa noch nicht bekannt waren, haben wir diese in der Literatur

¹⁾ *A. Stoll & A. Hofmann*, *Helv.* **26**, 944 (1943); **38**, 421 (1955).

²⁾ *J. H. Gaddum & K. A. Hameed*, *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 240 (1954).

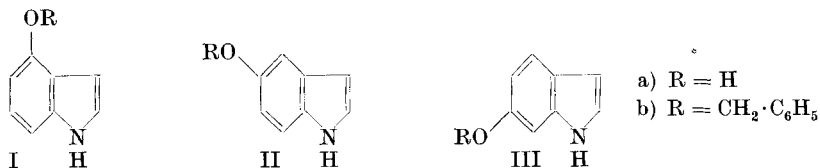
³⁾ Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erhielten wir Kenntnis von der Patentschrift von *M. E. Speeter* (Amer. Patent 2,708,197 vom 10. 5. 55), in der die Herstellung von Hydroxy-indolyl-(3)-alkylaminen durch Reduktion von Benzyloxy-indolyl-(3)-alkanoylaminen beschrieben wird. Die letzteren werden jedoch zum Unterschied von dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verfahren mit Hilfe einer *Grignard*-Reaktion aus den entsprechenden Benzyloxy-indolen gewonnen. Von den von uns dargestellten Substanzen sind in der erwähnten Patentschrift das 5-Oxy- ω -N-methyl-tryptamin in Form des Kreatininsulfat-Doppelsalzes, das N-[β -(5-Oxy-indolyl-(3)-äthyl)]-piperidin als Hydrochlorid und das Bufotenin-kreatininsulfat beschrieben.

⁴⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5007 (1951).

⁵⁾ *H. Burton & J. L. Stoves*, *J. chem. Soc.* **1937**, 402, 1726; vgl. auch *F. Bergel & A. L. Morrison*, *J. chem. Soc.* **1943**, 49.

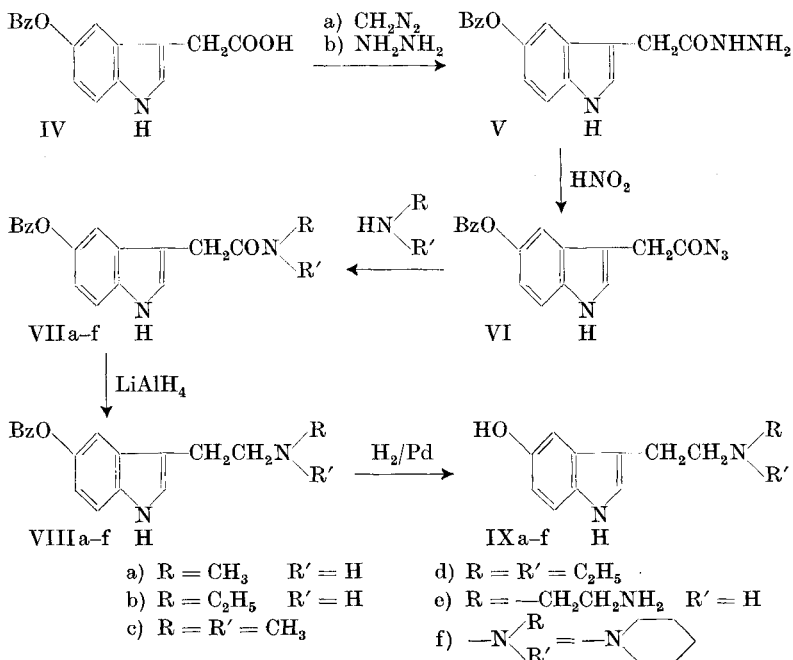
⁶⁾ *Ber. deutsch. chem. Ges.* **30**, 1030 (1897).

bereits beschriebenen Grundkörper¹⁾²⁾³⁾ durch katalytische Abspaltung des Benzylrests aus Ib, IIb und IIIb nochmals hergestellt und die UV.- und IR.-Spektren aufgenommen (Fig. 1 und 2).



II. Synthese von ω -N-substituierten 5-Oxy-tryptaminen.

Die auf allen Stufen in guter Ausbeute verlaufende Synthese geht von der bekannten 5-Benzoyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (IV)⁴⁾ aus:



5-Benzoyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (IV) haben wir ausgehend von *m*-Kresol über 5-Benzoyloxy-indol in Anlehnung an bekannte Verfahren der Literatur hergestellt. Im experimentellen Teil werden nur für diejenigen Stufen, bei denen sich die in der Literatur beschriebene

¹⁾ R. J. S. Beer, Kenneth Clarke, H. G. Khorana & A. Robertson, J. chem. Soc. **1948**, 1605.

²⁾ J. B. Bell jr. & H. G. Lindwall, J. org. Chemistry **13**, 547 (1948).

³⁾ F. Bergel & A. L. Morrison, J. chem. Soc. **1943**, 49.

⁴⁾ A. Ek & B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5579 (1954); C. Mentzer, C. Beaudet & M. Bory, Bull. Soc. chim. France **1953**, 421.

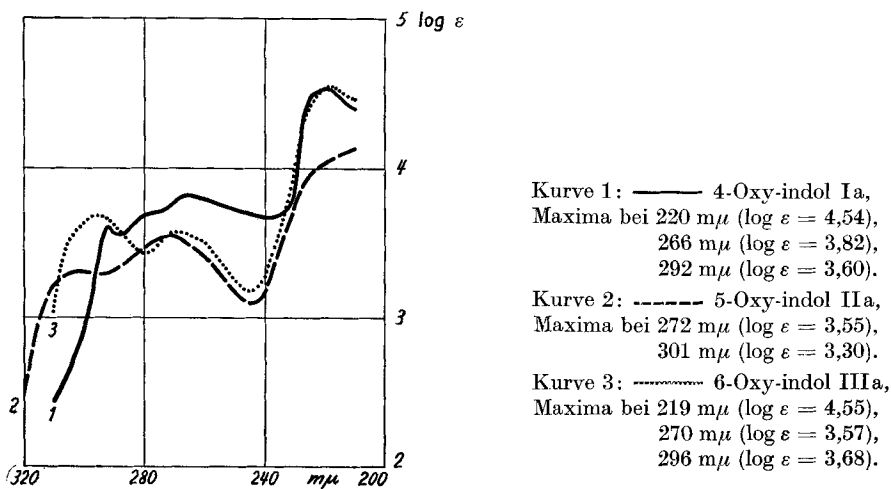


Fig. 1.
UV.-Spektren in Alkohol.

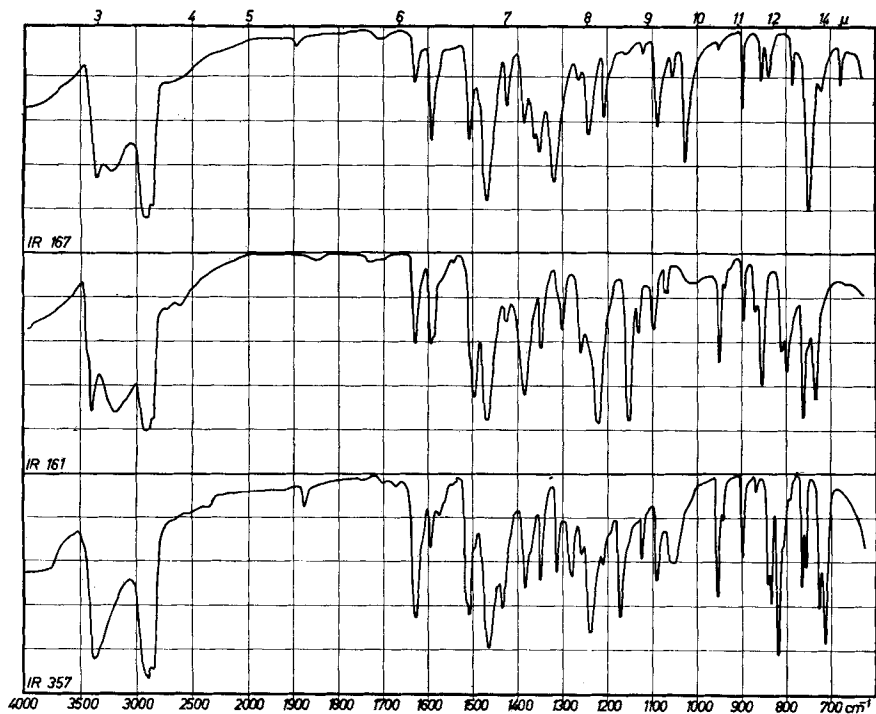
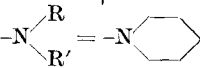


Fig. 2.

IR.-Spektren in Nujol von 4-Oxy-indol (IR 167), 5-Oxy-indol (IR 161) und 6-Oxy-indol (IR 357).

Tabelle 3.

 ω -N-substituierte 5-Oxy-tryptamine IX.

R	R'	Formel Nr.	Fp.	Kristallisation
CH ₃	H	IX a Hydrogenoxalat	amorph 153-156°	4-eckige Platten aus Aceton
C ₂ H ₅	H	IX b Oxalat	amorph 239-240°	— 6-eckige Platten aus Aceton
CH ₃	CH ₃	IX c Hydrogenoxalat	138-140° 89-90°	Prismen aus Essigester Nadeln aus Methanol
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	IX d Oxalat	147-149° 230-232°	Polyeder aus Aceton Nadeln aus Äther
C ₂ H ₄ NH ₂	H	IX e Bis-hydrogenoxalat	amorph 208-209°	— Blättchen aus Wasser
		IX f Oxalat	201-203° 243-247°	kurze Prismen aus Methanol Prismen aus wässrigem Aceton

H. Wieland und Mitarb.¹⁾ haben diesen Bestandteil des Krötensekretes erstmals eindeutig charakterisiert und seine Konstitution als 5-Oxy-N,N-dimethyl-tryptamin sichergestellt. Seither wurde diese Base aus dem Sekret von vielen Krötenarten, wie *Bufo vulgaris*²⁾, *Bufo viridis*²⁾, *Bufo paracnemis*³⁾, *Bufo marinus*³⁾, *Bufo chilensis*⁴⁾, *Bufo crucifer*⁴⁾, *Bufo spinulosus*⁴⁾ und *Bufo arenarum*⁴⁾ isoliert. Bufotenin kommt jedoch nicht nur im Krötensekret vor; in den letzten Jahren wurde es auch in Pflanzen gefunden, so im gelben Knollenblätterpilz (*Amanita mappa*)⁵⁾ und in den Samen einer Leguminose, *Piptadenia peregrina*⁶⁾.

Eine erste, präparativ noch unbefriedigende Synthese von Bufotenin wurde bereits 1935 von T. Hoshino & K. Shimodaira⁷⁾ veröffentlicht. Als Ausgangsmaterial diente 5-Methoxy- oder 5-Äthoxy-indolyl-(3)-essigsäure, die in Form des Esters nach *Bouveault-Blanc* zum entsprechenden Alkohol reduziert wurde, der mit Phosphortribromid 5-Methoxy- bzw. 5-Äthoxy-indolyl-(3)-äthylbromid lieferte. Dieses gab mit Dimethylamin den Bufotenin-äther, der nach Spaltung der Äthergruppe mit Aluminiumchlorid Bufotenin lieferte.

Eine zweite, interessante Synthese wurde vor kurzem von J. Harley-Mason & A. H. Jackson⁸⁾ publiziert, deren letzter Schritt in der Oxydation von 2-(2',5'-Dioxyphenyl)-4-dimethylamino-butylamin mit Kaliumferricyanat besteht, die direkt zu Bufotenin führt. 2-(2',5'-Dioxyphenyl)-4-dimethylamino-butylamin ist aus 2,5-Dimethoxybenzaldehyd durch Synthese in sechs Stufen zugänglich.

In allerletzter Zeit publizierten M. E. Speeter & W. C. Anthony⁹⁾ eine weitere Synthese von Bufotenin, bei der von 5-Benzylxy-indol ausgegangen wird. Dieses wird über

¹⁾ H. Wieland, W. Konz & H. Mittasch, Liebigs Ann. Chem. **513**, 1 (1934).

²⁾ H. Jensen & K. K. Chen, J. biol. Chemistry **116**, 87 (1936).

³⁾ V. Deulofeu & J. R. Mendive, Liebigs Ann. Chem. **534**, 288 (1938).

⁴⁾ V. Deulofeu & E. Duprat, J. biol. Chemistry **153**, 459 (1944).

⁵⁾ Th. Wieland, W. Motzel & H. Merz, Liebigs Ann. Chem. **581**, 10 (1953).

⁶⁾ V. L. Stromberg, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1707 (1954).

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. **520**, 19 (1935); Proc. Imper. Acad. (Japan) **11**, 192 (1935); Bull. chem. Soc. Japan **11**, 221 (1936).

⁸⁾ Chemistry and Ind. **1952**, 954; J. chem. Soc. **1954**, 1165.

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 6208 (1954).

5-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid in das entsprechende Dimethylamid übergeführt und letzteres mit LiAlH_4 zum Bufotenin-benzyläther reduziert. Debenzylierung liefert Bufotenin.

Der Schmelzpunkt des freien Bufotenins wird von den früheren Autoren, soweit ihnen die Kristallisation der Base überhaupt gelang¹⁾²⁾³⁾, mit $146-147^\circ$ angegeben. Der Schmelzpunkt unseres synthetischen Bufotenins liegt dagegen bei $138-140^\circ$ und liess sich durch die verschiedensten Reinigungs-Operationen nicht erhöhen. Der Vergleich mit Bufotenin aus *Amanita mappa*⁴⁾ zeigte aber, dass auch die natürliche, aus Essigester kristallisierte Base den gleichen Smp. wie unser synthetisches Präparat besitzt. Die IR.-Spektren der synthetischen und der natürlichen Base sind vollkommen identisch (Fig. 3). Die beiden Präparate verhalten sich auch papierchromatographisch gleich. Mit dem von *Th. Wieland*⁵⁾ empfohlenen Gemisch von Methyläthylketon/Aceton/Wasser bildet sowohl die natürliche wie die synthetische Verbindung einen langgezogenen Flecken mit zwei deutlichen Maxima mit den R_f -Werten 0,61 und 0,75 (Entwicklung mit p-Dimethylamino-benzaldehyd/HCl-Gas). Bei Verwendung von Phtalsäure-dimethylester als stationäre und von 10-proz. Formamid in Wasser (pH 5,0) als mobile Phase⁶⁾ geben beide Präparate einen scharf umrissenen Flecken mit einem R_f -Wert von 0,68.

Wir haben unser synthetisches Bufotenin weiterhin durch das Hydrogenoxalat vom Smp. $89-90^\circ$ und das Jodmethylat vom Smp. $214-215^\circ$ charakterisiert. Diese Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben der Literatur gut überein²⁾⁷⁾. Da sich das Kreatinin-sulfat-Doppelsalz des Serotonins für dessen Charakterisierung und Abscheidung besonders gut eignet, haben wir auch das Bufotenin-kreatinin-sulfat hergestellt, das gleich wie das entsprechende Serotoninsalz aus wässrigem Aceton leicht und schön kristallisiert. Die bei $147-149^\circ$ schmelzende Verbindung wurde durch ihr IR.-Spektrum (Fig. 3) und ihr UV.-Spektrum (Fig. 4) charakterisiert. Das UV.-Spektrum unseres synthetischen Bufotenins in 0,1-n. NaOH zeigt gegenüber dem Spektrum in 0,1-n. HCl eine Verschiebung des Maximums bei $296\text{ m}\mu$ nach $323\text{ m}\mu$ (Fig. 5), in Übereinstimmung

1) *H. Wieland, W. Konz & H. Mittasch*, Liebigs Ann. Chem. **513**, 1 (1934).

2) *V. L. Stromberg*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1707 (1954).

3) *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6208 (1954).

4) Herrn Prof. *Th. Wieland* sind wir für Überlassung von Bufotenin aus *Amanita mappa* in Form des Pikrats zu grossem Dank verpflichtet. Wir haben daraus die Base durch Chromatographie an Aluminiumoxyd freigesetzt.

5) *Th. Wieland, G. Schmidt & L. Wirth*, Liebigs Ann. Chem. **577**, 215 (1952).

6) Von *A. Stoll & A. Rüeegger* zur Charakterisierung von Mutterkornalkaloiden angewandte Methodik. Helv. **37**, 1725 (1954).

7) *Th. Wieland, W. Motzel & H. Merz*, Liebigs Ann. Chem. **581**, 10 (1953).

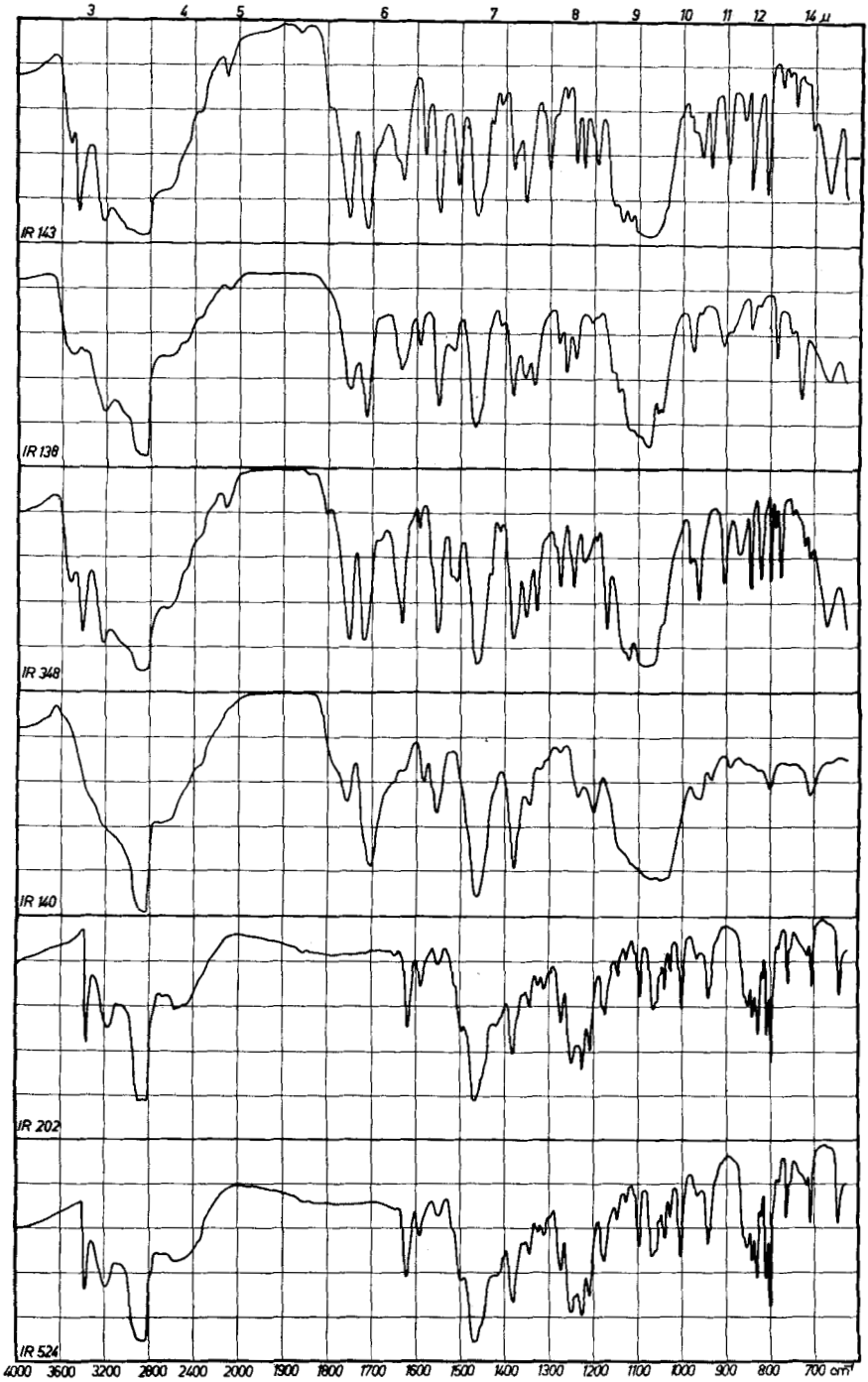


Fig. 3. IR.-Spektren in Nujol von Serotonin-kreatinin-sulfat (IR 143), 4-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat (IR 138), 6-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat (IR 348), Bufotenin-kreatinin-sulfat (IR 140), synth. Bufotenin-Base (IR 202), natürl. Bufotenin-Base (IR 524).

mit den Messungen von *V. L. Stromberg*¹⁾ an seinem aus *Piptadenia peregrina* isolierten Bufotenin-Präparat.

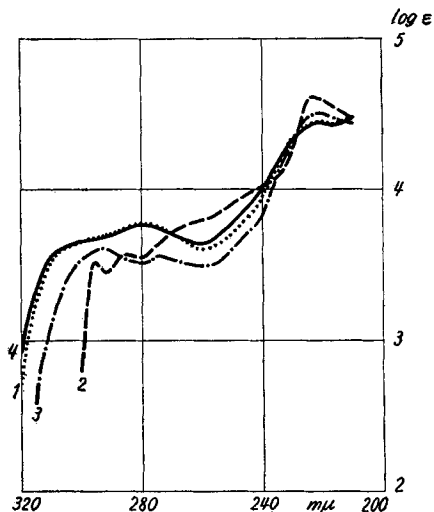


Fig. 4.

UV.-Spektren (in 50-proz. Alkohol) von
 Kurve 1: Serotonin-kreatinin-sulfat,
 Kurve 2: - - - - 4-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat,
 Kurve 3: - · - · 6-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat,
 Kurve 4: ——— Bufotenin-kreatinin-sulfat.

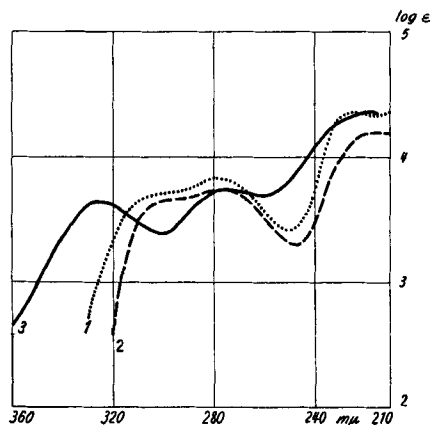


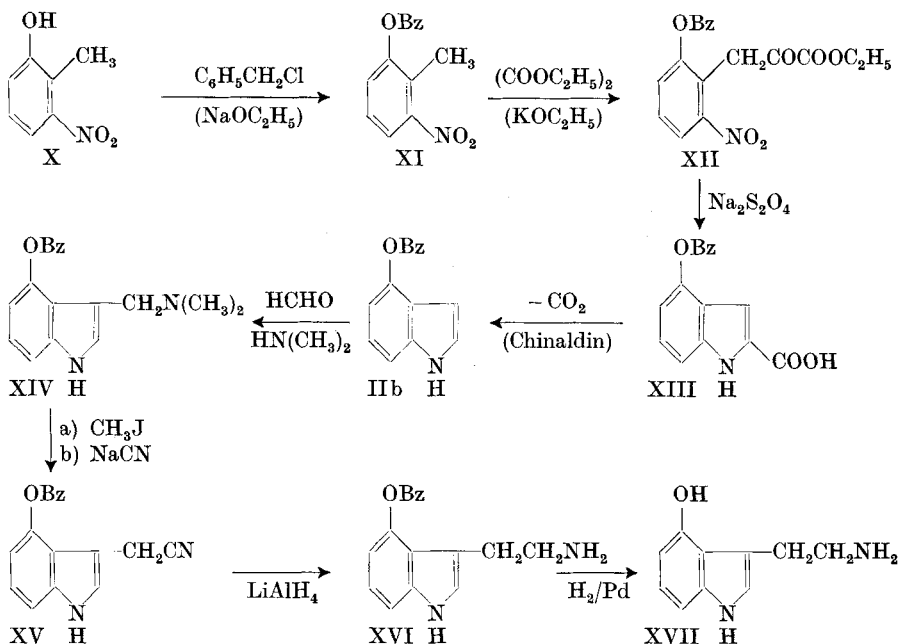
Fig. 5.

UV.-Spektren von Bufotenin.
 Kurve 1: in Alkohol,
 Kurve 2: - - - - in 0,1-n. HCl,
 Kurve 3: ——— in 0,1-n. NaOH.

¹⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1707 (1954).

III. 4-Oxy-tryptamin.

Dieses bisher noch nicht beschriebene Stellungsisomere des Serotonins haben wir auf dem im folgenden Formelschema skizzierten Weg ausgehend von 2-Nitro-6-oxytoluol (X) aufgebaut:



Die Herstellung des als Zwischenprodukt dienenden, in der Literatur noch nicht beschriebenen 4-Benzyloxy-indols (IIb) über die Stufen X bis XIII entspricht der Indol-Synthese von *Reissert*¹⁾, die sich zur Darstellung vieler substituierter Indole schon bewährt hat. Der weitere Aufbau über die *Mannich*-Base (XIV) zum 4-Oxytryptamin (XVII) verlief ähnlich wie die vom 5-Benzyloxy-indol ausgehende Serotonin-Synthese von *K. E. Hamlin & F. E. Fischer*²⁾. Während jedoch diese Autoren die *Mannich*-Base als solche mit Natriumcyanid zum 5-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetamid umsetzen, das dann mit $LiAlH_4$ reduziert wird, haben wir die *Mannich*-Base (XIV) nach *H. R. Snyder* und Mitarb.³⁾ zuerst mit Methyljodid quaternisiert und erst dann mit Natriumcyanid umgesetzt. Man erhält das Nitril XV auf diese Weise mit 60% Ausbeute. Es lässt sich mit $LiAlH_4$ leicht zum 4-Benzyloxy-tryptamin (XVI) reduzieren. Dessen, besonders in Form eines Salzes, glatt verlaufende Entbenzylierung mit Palladium als Katalysator führt zu dem gesuchten 4-Oxytryptamin (XVII).

1) Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 1030 (1897).

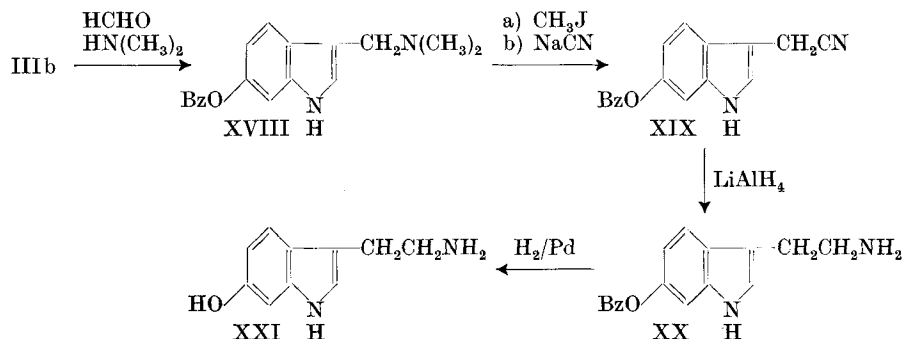
2) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5007 (1951).

3) *H. R. Snyder, C. W. Smith & J. M. Stewart*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 200 (1944).

Das mit Serotonin stellungsisomere 4-Oxy-tryptamin (XVII) liess sich als freie Base nicht kristallisieren; es liefert indessen gut kristallisierende Salze. Das aus Methanol kristallisierte neutrale Oxalat schmilzt bei 269–270°. Das zur Charakterisierung besonders gut geeignete Kreatinin-sulfat-Doppelsalz wird aus wässrigem Aceton in langen Nadeln vom Smp. 250–255° erhalten. In Fig. 3 ist das IR.-Spektrum dieses Doppelsalzes den Spektren der Kreatinin-sulfat-Doppelsalze von Serotonin, Bufotenin und 6-Oxy-tryptamin gegenübergestellt. Fig. 4 zeigt das UV.-Spektrum des 4-Oxy-tryptamin-sulfats in 50-proz. Alkohol.

IV. 6-Oxy-tryptamin.

Auch dieses Stellungsisomere des Serotonins war bisher noch nicht bekannt. Ausgehend vom bekannten 6-Benzyloxy-indol (IIIb) haben wir das 6-Oxy-tryptamin (XXI) analog der Synthese des 4-Oxy-tryptamins über 6-Benzyloxy-gramin (XVIII), 6-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (XIX) und 6-Benzyloxy-tryptamin (XX) aufgebaut.



Die Darstellung von 6-Benzyloxy-indol (IIIb) erfolgte analog derjenigen der 4- und 5-Isomeren nach dem Verfahren von *Reissert*. Die Verbindung ist bereits von *H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾ nach dieser Methode hergestellt worden. Wir beschreiben im experimentellen Teil unsere Arbeitsweise nur insoweit, als sie vom Verfahren der englischen Autoren abweicht und sich diesem gegenüber wesentlich verbessern liess.

Auch 6-Oxy-tryptamin liess sich als Base nicht kristallisieren. Die Verbindung wurde durch das Kreatininsulfat-Doppelsalz, das aus wässrigem Aceton in feinen Nadelchen vom Smp. 212–215° kristallisiert, charakterisiert. Sein IR.-Spektrum ist in Fig. 3 und sein UV.-Spektrum in Fig. 4 wiedergegeben.

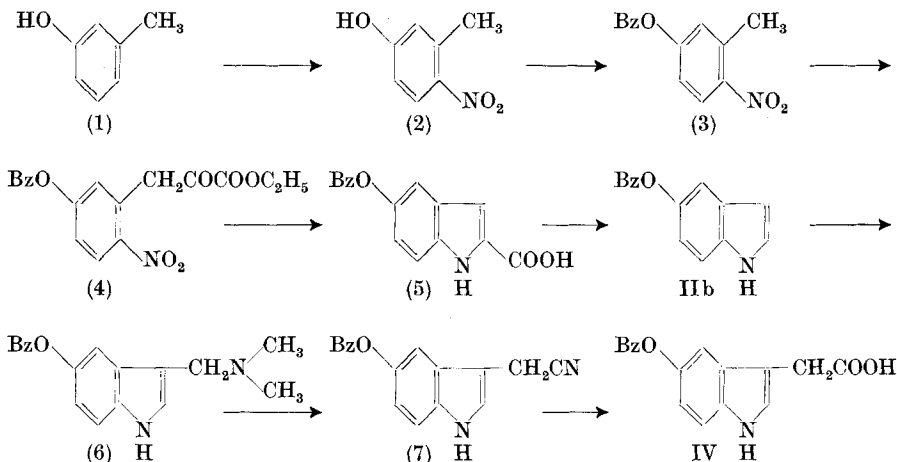
Über die pharmakologischen Wirkungen der neuen Verbindungen wird später an anderer Stelle berichtet.

¹⁾ J. chem. Soc. 1937, 402, 1726.

Experimenteller Teil.

A. Derivate des 5-Oxy-indols und Zwischenprodukte.

Die Herstellung der bekannten 5-Benzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (IV), die als Ausgangsmaterial für die Synthese der ω -N-substituierten 5-Oxy-tryptamine diente, erfolgte in Anlehnung an bekannte Verfahren der Literatur ausgehend vom m-Kresol (1). Die Darstellung des 5-Benzyloxy-indols (IIb), über welches die Synthese führt, und das erstmals von *H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾ nach dem Verfahren der *Reissert*'schen Indol-Synthese hergestellt wurde, konnte in den meisten Stufen wesentlich verbessert werden.



1. 2-Nitro-5-oxy-toluol (2). Bei der direkten Nitrierung von m-Kresol entsteht bekanntlich ein Gemisch von Nitro-m-kresolen, aus dem das gewünschte 2-Nitro-5-oxy-toluol herausfraktioniert werden muss. *H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾ geben eine Ausbeute an dieser Verbindung von 17,5% an. Besser arbeitet man daher nach dem Vorschlag von *C. F. Koelsch*²⁾, indem man m-Kresol vorerst nitrosiert, wobei nur das 2-Nitroso-5-oxy-toluol entsteht, das mit Salpetersäure leicht zum gewünschten 2-Nitro-5-oxy-toluol oxydiert werden kann.

Ausgehend von 54 g m-Kresol erhielten wir über die Nitroso-Verbindung 48 g reines 2-Nitro-5-oxy-toluol vom Smp. 129–130° (63% d. Th.).

2. 2-Nitro-5-benzyloxy-toluol (3). Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte nach der Vorschrift von *H. Burton & J. L. Stoves*. Ausbeute 87% d. Th.

3. 2-Nitro-5-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure (4). Die Vorschrift von *H. Burton & J. L. Stoves* wurde insofern abgeändert, dass auf 1 Mol 2-Nitro-5-benzyloxy-toluol 2 Mol Oxalsäure-diäthylester und 2 Mol Kaliumäthylat angewandt wurden, während die englischen Autoren mit äquimolaren Mengen arbeiteten. Ferner haben wir nicht erwärmt, sondern bei Raumtemperatur gearbeitet. Bei Befolgung der nachstehenden Arbeitsvorschrift erhielten wir eine Ausbeute von 87% gegenüber 41,5%, die *H. Burton & J. L. Stoves* angeben.

Zu einer Lösung von 15,6 g Kalium in 70 cm³ abs. Alkohol und 320 cm³ Äther wurde eine Lösung von 48,6 g 2-Nitro-5-benzyloxy-toluol und 60,0 g Oxalsäure-diäthylester in 100 cm³ Toluol unter Kühlung mit Eiswasser derart zugetropft, dass die Innentemperatur der Reaktionsmischung nicht über 8° stieg. Man liess über Nacht bei 10° und dann noch drei Tage bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss stehen. Hierauf

¹⁾ *J. chem. Soc.* **1937**, 402, 1726; vgl. auch *F. Bergel & A. L. Morrison*, *ibid.* **1943**, 49.

²⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 2019 (1944).

wurde das abgeschiedene Kaliumsalz unter Nachwaschen mit Äther abgenutscht, dann in 700 cm³ Wasser und 120 cm³ 2-n. NaOH aufgenommen und mit 400 cm³ Äther 1 Std. auf der Maschine geschüttelt. Der Äther wurde abgetrennt und die schwach alkalische wässrige Lösung mit weiteren 400 cm³ Äther extrahiert. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung mit konz. HCl schied sich das Brenztraubensäure-Derivat vorerst als dunkelrotes Öl ab, das nach einiger Zeit kristallinisch erstarrte. Das unter Nachwaschen mit Eiswasser abgenutschte und getrocknete Präparat wog 55 g (87%). Smp. 112—113°.

4. 5-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) (5). Die Vorschrift von *H. Burton & J. L. Stoves* für die reduktive Cyclisierung der 2-Nitro-5-benzoyloxy-phenyl-brenztraubensäure zur 5-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) haben wir derart abgeändert, dass wir als Reduktionsmittel nicht Ferrohydroxyd, sondern Natriumhydrosulfit verwendeten.

55 g 2-Nitro-5-benzoyloxy-phenyl-brenztraubensäure wurden in 600 cm³ Wasser und der eben notwendigen Menge 2-n. NaOH (ca. 80 cm³) in Lösung gebracht. Unter gutem mechanischem Rühren wurde Na₂S₂O₄ in kleinen Portionen eingetragen, bis die Reaktionslösung keine Temperatursteigerung mehr anzeigte. Dann liess man langsam 2-n. NaOH zutropfen unter gleichzeitiger Zugabe von Natriumhydrosulfit, bis die Farb-reaktion auf Nitro-phenyl-brenztraubensäure (Tiefrotfärbung einer Probe der Reaktionsflüssigkeit auf Zusatz von überschüssiger NaOH) negativ ausfiel. Verbrauch: 80 cm³ 2-n. NaOH und 70 g Na₂S₂O₄. Anfangstemperatur der Reaktionsflüssigkeit 23°, Endtemperatur 35°. Dauer der Operation ca. 1 Std.

Durch Einrühren von 200 cm³ verd. HCl (1:1) wurde die Indol-carbonsäure ausgefällt. Ausbeute 37 g, Smp. 170—175°. Die so erhaltene Säure wäre für die Decarboxylierung noch nicht rein genug. Sie wurde daher über das schwerlösliche Natriumsalz gereinigt, worauf man dieses durch Aufnehmen in 80-proz. heisser Essigsäure zerlegte, die Lösung filtrierte und daraus die freie Säure durch Verdünnen mit Wasser ausfällte. Die getrocknete Fällung wurde mit 5 Teilen Benzol aufgeköcht, wobei nach dem Erkalten 22,5 g (48,5%) reine Säure vom Smp. 194—196° ungelöst blieben.

5. 5-Benzoyloxy-indol (IIb). *H. Burton & J. L. Stoves* decarboxylierten die 5-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) durch Erhitzen mit Glycerin auf 210° und erzielten eine Ausbeute von 24%. In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschrieb *W. R. Boehme*¹⁾ die Decarboxylierung dieser Indol-carbonsäure durch Erhitzen ohne Lösungsmittel auf 210—220° mit einer Ausbeute von 65%. Wir können seine Angaben nicht bestätigen; wir erhielten jedoch ausgezeichnete Ausbeuten an 5-Benzoyloxy-indol bei Verwendung von Chinaldin als Lösungsmittel, dem etwas Kupferpulver zugesetzt war, bei Einhaltung einer Badtemperatur von 245—250°. Nach diesem Verfahren wurde kristallisiertes 5-Benzoyloxy-indol vom Smp. 103—105° in einer Ausbeute von über 80% d. Th. erhalten.

H. Burton & J. L. Stoves geben für ihr Präparat einen Smp. von 96—97° an; *W. R. Boehme* erhielt ein Präparat mit dem Smp. 94—96°. *H. Burton & M. Loeng*²⁾ beschrieben neben dieser tiefschmelzenden Modifikation noch eine höher schmelzende Kristallform des 5-Benzoyloxy-indols vom Smp. 107°, welcher offenbar unser Präparat entspricht.

C ₁₅ H ₁₃ ON	Ber. C 80,69	H 5,87	N 6,27%
(223,3)	Gef. „ 80,80	„ 5,92	„ 6,09%

6. 5-Oxy-indol (IIa). 5-Benzoyloxy-indol schüttelte man in Methanollösung mit Palladium-Asbest und Wasserstoff, wobei die Wasserstoffaufnahme nach 1,2 Mol. stillstand. Das Rohprodukt kristallisierte man zunächst mehrmals aus Chloroform unter Zusatz von Petroläther um und sublimierte schliesslich die erhaltenen langen Nadeln vom Smp. 107—108° im Hochvakuum bei 90°.

C ₈ H ₇ ON	Ber. C 72,16	H 5,30	O 12,02	N 10,52%
(133,1)	Gef. „ 72,00	„ 5,09	„ 12,03	„ 10,52%

UV.-Spektrum s. Fig. 1, IR.-Spektrum s. Fig. 2.

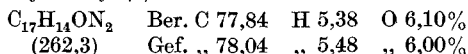
¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 2502 (1953).

²⁾ Chemistry and Ind. **1953**, 1035.

7. 5-Benzyl-oxy-gramin (6) wurde nach *A. Ek & B. Witkop*¹) aus 5-Benzyl-oxy-indol hergestellt. Anstelle von Dioxan/Eisessig verwendeten wir als Lösungsmittel Alkohol/Eisessig im Verhältnis 1:1. Aus 44,6 g 5-Benzyl-oxy-indol wurden 47,9 g (84%) einmal aus Chloroform umkristallisiertes 5-Benzyl-oxy-gramin erhalten. Smp. 138°.

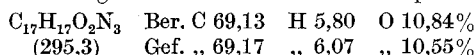
8. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-acetonitril (7). Die Darstellung dieser Verbindung wurde bereits von *M. E. Speeter, R. V. Heinzelmann & D. I. Weisblat*²) ausgehend von 5-Benzyl-oxy-indol über die *Grignard*-Verbindung mit Chlor-acetonitril beschrieben. Die Autoren erhielten das Nitril nur in amorphem Zustand und machen über die erzielte Ausbeute keine Angaben. Die nachstehende Vorschrift für die Herstellung von 5-Benzyl-oxy-indol-(3)-acetonitril, die zur kristallisierten Verbindung führte, lehnt sich an die Methode von *H. R. Snyder* und Mitarb.³) für die Herstellung von Indolyl-(3)-acetonitril an.

30 g 5-Benzyl-oxy-gramin wurden unter energischem Rühren innerhalb 20 Min. in 420 cm³ Methyljodid eingetragen. Nach 15 Std. Stehen bei 5° nutschte man das ausgeschiedene Jodmethylat ab, trocknete kurz bei 50° und erwärmte es dann unter kräftigem Rühren zusammen mit 60 g Natriumcyanid in 1,1 l Wasser 2 Std. auf 80°. Das gebildete 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-acetonitril schüttelte man mit Chloroform aus. Der Eindampfrückstand der getrockneten Chloroform-Lösung, 29,6 g öliges Rohprodukt, wurde in 250 cm³ Äther aufgenommen, wobei 1,5 g dunkle Nebenprodukte ungelöst blieben. Die durch Filtration geklärte Ätherlösung schied nach dem Konzentrieren und Verdünnen mit Petroläther 19,5 g Prismen vom Smp. 75–78° ab. Durch chromatographische Reinigung der Mutterlauge an 40 g Aluminiumoxyd unter Entwicklung des Chromatogramms mit Benzol wurden weitere 4,5 g kristallisierte Verbindung erhalten. Totalausbeute: 24 g (85%) 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-acetonitril.



9. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure (IV). 20 g 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-acetonitril erwärmte man in 140 cm³ Alkohol und 100 cm³ Wasser mit 45 g Kaliumhydroxyd 15 Std. unter Rückfluss. Hierauf fügte man 60 cm³ Eisessig hinzu, klärte durch eine Talknutsche und verdünnte das Filtrat mit 500 cm³ Wasser, wobei die reine Säure in Form von Blättchen ausfiel. Ausbeute 20,6 g. Smp. 138–145°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol stieg der Smp. auf 145–147°. *A. Ek & B. Witkop*¹) geben für ihr Präparat einen Smp. von 149–150°, *C. Mentzer* und Mitarb.⁴) einen solchen von 146° an.

10. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-hydrazid (V). 20,6 g 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure wurden in 50 cm³ Methanol suspendiert und durch Zusatz von überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung verestert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende ölige Methylester wurde in 90 cm³ wasserfreiem Hydrazin aufgenommen und 1 ½ Std. auf 135° erhitzt. Auf Zusatz von 150 cm³ Wasser kristallisierten beim Abkühlen 20,6 g (95%) Hydrazid V in Blättchen vom Smp. 153–154° aus. Umkristallisieren aus wässrigem Methanol erhöhte den Smp. nicht.



11. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-azid (VI). 14,7 g 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-hydrazid löste man in 250 cm³ Dioxan und fügte 50 cm³ n. Natriumnitrit-Lösung hinzu. Bei einer Innentemperatur von 4° wurden im Verlauf von 4 Min. 60 cm³ n. HCl unter kräftigem Rühren zugetropft. Man liess noch 15 Min. bei 4° stehen und verdünnte hierauf mit 500 cm³ Wasser, wobei sich das Azid zum grössten Teil in ölicher Form absonderte. Das Azid wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Eindampfrückstand der getrockneten Ätherlösung ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

¹) *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5579 (1954).

²) *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5514 (1951).

³) *H. R. Snyder, C. W. Smith & J. M. Stewart*, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 200 (1944).

⁴) *C. Mentzer, C. Beaudet & M. Bory*, *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 421.

12. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-dimethylamid (VIIc). Das Gemisch des rohen Azids mit 50 g wasserfreiem Dimethylamin blieb 3 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 5° stehen. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Dimethylamins wurde mit Natriumhydrogencarbonat aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhielt beim Eindampfen 11,7 g öligen Rückstand, der mit Benzol aufgeköcht wurde, wobei 8,2 g kristallisiertes Dimethylamid ungelöst blieben. Beim Umkristallisieren aus Benzol erschien die Substanz in kleinen schiffchenförmigen Platten vom Smp. 138–140°. Weitere 1,0 g reine kristallisierte Verbindung konnte man durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd unter Entwicklung des Chromatogramms mit Benzol + ½% Alkohol gewinnen. Gesamtausbeute 9,2 g (60%).

$C_{19}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 74,00	H 6,54	O 10,38	N 9,09%
(308,4)	Gef. ,, 74,20	,, 6,70	,, 10,60	,, 8,76%

In analoger Weise wurden die folgenden 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-amide dargestellt:

13. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-methylamid (VIIa). Aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-azid und 40-proz. wässrigem Methylamin bei Raumtemperatur. Aus Methanol oder Chloroform kurze Prismen vom Smp. 141–142°.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 73,45	H 6,16	O 10,87	N 9,52%
(294,3)	Gef. ,, 73,49	,, 6,35	,, 10,66	,, 9,51%

14. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-äthylamid (VIIb). Durch Einwirkung von 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-azid auf wasserfreies Äthylamin bei Raumtemperatur. Aus Benzol kurze Prismen vom Smp. 126–128°.

$C_{19}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 74,00	H 6,54	N 9,09%
(308,4)	Gef. ,, 74,12	,, 6,48	,, 9,10%

15. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-diäthylamid (VII d). Reaktionsprodukt von 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-azid und Diäthylamin bei 50°. Aus Äther Nadeln vom Smp. 120–121°.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 74,97	H 7,19	O 9,51	N 8,33%
(336,4)	Gef. ,, 75,11	,, 7,19	,, 9,56	,, 8,43%

16. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-β-aminoäthylamid (VIIe). Ausser nach dem Azid-Verfahren konnte diese Verbindung auch direkt aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-methylester durch Kochen mit Äthylendiamin unter Rückfluss gewonnen werden. Sie ist sehr schwer löslich in Chloroform, Benzol, Methanol und kristallisiert aus einem Chloroform/Methanol-Gemisch nach Zusatz von Petroläther in Platten vom Smp. 137–139°.

$C_{19}H_{21}O_2N_3$	Ber. C 70,56	H 6,55	O 9,90	N 13,00%
(323,4)	Gef. ,, 69,86	,, 6,68	,, 9,84	,, 13,00%

17. 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-piperidid (VII f). Entsteht aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-azid und Piperidin bei 50°. Kristallisiert aus Benzol in Blättchen vom Smp. 129–130°.

$C_{22}H_{24}O_2N_2$	Ber. C 75,83	H 6,94	O 9,18	N 8,04%
(348,4)	Gef. ,, 75,55	,, 6,68	,, 9,05	,, 8,34%

18. 5-Benzyl-oxy-ω-N,N-dimethyl-tryptamin (Bufotenin-benzyläther) (VIII c). 3,65 g 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-dimethylamid gelöst in 80 cm³ Tetrahydrofuran wurden in eine Lösung von 1,26 g LiAlH₄ in 200 cm³ abs. Äther unter Stickstoff im Laufe von 5 Min. eingetropt. Nach Zugabe von weiteren 0,2 g LiAlH₄ hielt man den Ansatz unter intensivem Rühren 1 Std. bei 55°. Nach der üblichen Aufarbeitung (Aufnahme des Rohproduktes in Chloroform, Ausschütteln mit Weinsäurelösung usw.) wurden 3,12 g ölige Base erhalten, die aus Benzol auf Zusatz von Petroläther kristallisierte. Man erhielt so 2,75 g (80%) reinen Bufotenin-benzyläther in Form beidseitig zugespitzter Prismen vom Smp. 87–89°.

$C_{19}H_{22}ON_2$	Ber. C 77,52	H 7,53	O 5,44	N 9,52%
(294,4)	Gef. ,, 77,42	,, 7,28	,, 5,37	,, 9,77%

Hydrogenoxalat: Die Lösung von 1,47 g Base in 5 cm³ Aceton gab man zu einer heissen Lösung von 0,65 g krist. Oxalsäure in 7,5 cm³ Aceton. Beim Erkalten kristallisierte das Salz in feinen Blättchen. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde mit 15 cm³ Äther versetzt. Man erhielt so 1,85 g Bufotenin-benzyläther-hydrogenoxalat vom Smp. 177–178°.

In ganz analoger Weise wurden die folgenden ω -N-substituierten 5-Benzyl-oxy-tryptamine hergestellt:

19. 5-Benzyl-oxy- ω -N-methyl-tryptamin (VIIIa) entsteht aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-methylamid mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran/Äthylmorpholin 1:1 unter Rückfluss (Badtemperatur 90–95°). Aus Äther Platten vom Smp. 84–86°.

C₁₈H₂₀ON₂ Ber. C 77,11 H 7,19 O 5,71 N 9,99%
(280,4) Gef. „ 76,96 „ 7,10 „ 5,88 „ 10,12%

Hydrogenoxalat: Aus Aceton Nadeln vom Smp. 201–203°.

C₁₈H₂₀ON₂·C₂H₂O₄ Ber. C 64,85 H 5,99 O 21,60 N 7,56%
(370,4) Gef. „ 65,12 „ 6,15 „ 21,43 „ 7,33%

20. 5-Benzyl-oxy- ω -N-äthyl-tryptamin (VIIIb) wird aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-äthylamid mit LiAlH₄ in Äthylmorpholin bei 100° gebildet. Aus Petroläther wenig charakteristische Kristalle vom Smp. 59–61°, die in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther sehr leicht löslich sind.

C₁₉H₂₂ON₂ Ber. C 77,52 H 7,53 O 5,44 N 9,52%
(294,4) Gef. „ 77,29 „ 7,52 „ 5,62 „ 9,83%

Hydrogenoxalat: Aus Aceton kurze Nadelchen vom Smp. 187–189°.

C₁₉H₂₂ON₂·C₂H₂O₄ Ber. C 65,61 H 6,29 O 20,81 N 7,29%
(384,4) Gef. „ 65,78 „ 6,30 „ 20,47 „ 7,52%

21. 5-Benzyl-oxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (VIIIc). Durch Reduktion von 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-diäthylamid mit LiAlH₄ in siedendem Äther. Die Base konnte nicht kristallisiert werden.

Hydrogenoxalat: Aus Aceton massive Prismen vom Smp. 162°.

C₂₁H₂₆ON₂·C₂H₂O₄ Ber. C 66,97 H 6,84 O 19,40 N 6,79%
(412,5) Gef. „ 66,98 „ 7,16 „ 19,41 „ 6,85%

22. 5-Benzyl-oxy-N- β -aminoäthyl-tryptamin (VIIIe). Aus 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure- β -aminoäthylamid mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran/Äthylmorpholin 1:1 unter Rückfluss. Die Base konnte nicht kristallisiert werden.

Bis-hydrogenoxalat: Aus Wasser Blättchen vom Smp. 221–222°.

C₁₉H₂₃ON₃·(C₂H₂O₄)₂ Ber. C 56,43 H 5,56 O 29,42 N 8,59%
(489,5) Gef. „ 56,19 „ 5,72 „ 29,94 „ 8,67%

23. N-[β -(5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-äthyl)]-piperidin (VIIIf). Durch Reduktion von 5-Benzyl-oxy-indolyl-(3)-essigsäure-piperidid mit LiAlH₄ in Äther/Tetrahydrofuran 2:1 unter Rückfluss. Aus Benzol Prismen vom Smp. 136–138°.

C₂₂H₂₆ON₂ Ber. C 79,00 H 7,84 O 4,78 N 8,38%
(334,4) Gef. „ 78,75 „ 7,79 „ 4,88 „ 8,74%

24. Bufotenin (IXc). Die Lösung von 3,45 g Bufoteninbenzyläther in 75 cm³ Methanol wurde mit 2 g 5-proz. Palladium-Asbest und Wasserstoff bis zur Sättigung geschüttelt. Es wurden im Laufe von 1½ Std. 305 cm³ (ber. 293 cm³) Wasserstoff aufgenommen. Beim Eindampfen der vom Katalysator abfiltrierten Reaktionslösung hinterblieben 2,4 g öliges Roh-Bufotenin, das aus Essigester spontan kristallisierte und 1,8 g (78%) massive Prismen vom richtigen Smp. 138–140° lieferte. Der Smp. konnte weder durch Umkristallisation aus Essigester oder Aceton, noch durch Sublimation im Hochvakuum bei 130° erhöht werden.

C₁₂H₁₆ON₂ Ber. C 70,56 H 7,90 O 7,83 N 13,72%
(204,3) Gef. „ 70,51 „ 7,77 „ 7,91 „ 13,46%

Keller'sche Farbreaktion: Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. H₂SO₄ rötliche Färbung, die nach 1 bis 2 Sek. nach blau umschlägt.

Das IR.-Spektrum der Base ist in Fig. 3 demjenigen von natürlichem Bufotenin gegenübergestellt. Die beiden Kurven überdecken sich.

Die UV.-Spektren in neutralem, saurem und alkalischem Milieu gibt Fig. 5 wieder. Sie zeigen die folgenden Maxima:

in Alkohol:	bei 225 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 4,35)
	280 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,83)
	303 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,71) (Schulter)
in 0,1-n. HCl:	277 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,74)
	296 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,67)
in 0,1-n. NaOH:	218 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 4,37)
	276 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,74)
	323 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\max}$ 3,65)

Bufotenin-hydrogenoxalat: 1,85 g Bufotenin-benzyläther-hydrogenoxalat wurden in 200 cm^3 Methanol nach Zusatz von 1,5 g 5-proz. Palladium-Asbest mit Wasserstoff geschüttelt. Im Verlauf von 3 Std. wurden 129 cm^3 Wasserstoff aufgenommen (ber. 120 cm^3), worauf vom Katalysator abfiltriert und bei 50° im Vakuum eingeeengt wurde. Beim Verdünnen der stark konzentrierten Methanollösung mit Äther kristallisierte das Bufotenin-hydrogenoxalat in farblosen Nadeln aus. Ausbeute 1,21 g (86%). Smp. 89–90°.

$C_{12}H_{16}ON_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 57,13	H 6,17	O 27,18	N 9,52%
(294,3)	Gef. ,, 57,36	,, 6,40	,, 27,58	,, 9,38%

Bufotenin-jodmethylat: Eine Lösung von 1,1 g Bufotenin in 2 cm^3 Methanol blieb mit 2 cm^3 Methyljodid 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen, worauf man zur Trockne verdampfte und den Rückstand mit wenig Methanol anrieb. Dabei kristallisierten 1,7 g Bufotenin-jodmethylat in derben Prismen vom Smp. 214–215° aus.

$C_{13}H_{19}ON_2J$	Ber. C 45,10	H 5,53	O 4,63	N 8,09%
(346,2)	Gef. ,, 45,09	,, 5,50	,, 4,98	,, 7,78%

Bufotenin-kreatinin-sulfat: 2,9 g Bufotenin-Base und 2,3 g Kreatinin-sulfat löste man unter Aufkochen in 14 cm^3 n. H_2SO_4 und 40 cm^3 Wasser. Beim Verdünnen mit Aceton schied sich das Bufotenin-kreatinin-sulfat in feinen Nadeln (5,3 g) ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton zeigte die Verbindung einen konstanten Smp. von 147–149°. Das Salz ist selbst in kaltem Wasser spielend leicht löslich; es ist sehr hygroskopisch und wurde für die Analyse im Hochvakuum bei 100° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

$C_{16}H_{26}O_6N_5S$	Ber. C 46,25	H 6,07	N 16,86	S 7,72%
(415,5)	Gef. ,, 46,45	,, 6,47	,, 16,50	,, 7,35%

Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt Fig. 3.

Das UV.-Spektrum des Bufotenin-kreatinin-sulfats in 50-proz. Alkohol (Fig. 4) zeigt Maxima bei 221 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,44$) und 278 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,76$). Die Kurve deckt sich erwartungsgemäss praktisch mit derjenigen von Serotonin-kreatinin-sulfat.

In analoger Weise wie Bufotenin wurden die folgenden N-substituierten 5-Oxy-tryptamine durch reduktive Abspaltung des Benzylrestes aus ihren Benzyläthern gewonnen.

25. 5-Oxy- ω -N-methyl-tryptamin (ω -N-Methyl-serotonin) (IXa). Die Base konnte nicht kristallisiert werden. Das kristallisierte Hydrogenoxalat wurde durch Entbenzylierung des 5-Benzyl- ω -N-methyl-tryptamin-hydrogenoxalates gewonnen. Aus Methanol kurze zugespitzte Prismen und Platten vom Smp. 153–156°.

$C_{11}H_{14}ON_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 55,71	H 5,75	O 28,54	N 10,00%
(280,3)	Gef. ,, 55,66	,, 5,86	,, 28,53	,, 9,70%

26. 5-Oxy- ω -N-äthyl-tryptamin (ω -N-Äthyl-serotonin) (IXb). Die Base war nicht kristallisierbar. Ihr neutrales Oxalat erhielt man durch Abspaltung des Benzylrestes aus 5-Benzyl- ω -N-äthyl-tryptamin-hydrogenoxalat in methanolischer Lösung und Kristallisation des Reaktionsproduktes aus Aceton. Aus Wasser/Aceton kurze Prismen vom Smp. 239–240°.

$(C_{12}H_{16}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 62,63	H 6,87	O 19,26	N 11,24%
(498,6)	Gef. ,, 62,42	,, 6,62	,, 19,05	,, 11,49%

27. 5-Oxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (ω -N,N-Diäthyl-serotonin) (IXd). Man spaltete durch katalytische Reduktion aus 5-Benzoyloxy-N,N-diäthyl-tryptaminhydrogenoxalat in methanolischer Lösung den Benzylrest ab und setzte aus dem Reaktionsprodukt die Base mit konz. Ammoniak frei. Aus Aceton/Äther Polyeder und Prismen vom Smp. 147–149°.

$C_{14}H_{20}ON_2$	Ber. C 72,38	H 8,68	O 6,89	N 12,06%
(232,3)	Gef. „ 72,13	„ 8,55	„ 7,25	„ 11,95%

Oxalat: Aus Aceton kristallisierte auch bei Gegenwart von zwei Säure-Äquivalenten nicht das Hydrogenoxalat, sondern das sehr schwer lösliche neutrale Oxalat aus. Umkristallisiert aus Methanol/Äther, Smp. 230–232°.

$(C_{14}H_{20}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ (554,7)	Ber. C 64,96	H 7,63%	Gef. C 64,64	H 7,54%
--	--------------	---------	--------------	---------

28. 5-Oxy- ω -N- β -aminoäthyl-tryptamin (IXe). Das Bis-hydrogenoxalat wurde erhalten durch reduktive Benzylabspaltung aus 5-Benzoyloxy-N- β -aminoäthyl-tryptamin-bis-hydrogenoxalat in Wasser. Aus Wasser nach Zusatz von Aceton Blättchen vom Smp. 208–209°.

$C_{12}H_{17}ON_3(C_2H_2O_4)_2$	Ber. C 48,12	H 5,30	O 36,06	N 10,52%
(399,4)	Gef. „ 47,88	„ 5,55	„ 36,46	„ 10,42%

29. N-[β -(5-Oxy-indolyl)-(3)-äthyl]-piperidin (IXf). Derbe Prismen aus Methanol. Smp. 201–203°. Die Verbindung lässt sich am Hochvakuum bei 160° sublimieren.

$C_{15}H_{20}ON_2$	Ber. C 73,73	H 8,25	O 6,55	N 11,47%
(244,3)	Gef. „ 73,63	„ 8,20	„ 6,64	„ 11,63%

Oxalat: Auch bei Gegenwart von zwei Säure-Äquivalenten kristallisierte aus Aceton nicht das Hydrogenoxalat, sondern das sehr schwer lösliche neutrale Oxalat. Aus Methanol/Äther sternförmig angeordnete zugespitzte Prismen vom Smp. 243–247°.

$(C_{15}H_{20}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 66,41	H 7,32	O 16,59	N 9,68%
(578,7)	Gef. „ 66,18	„ 7,16	„ 16,78	„ 9,60%

B. Derivate des 4-Oxy-indols und Zwischenprodukte.

30. 2-Nitro-6-benzoyloxy-toluol (XI). 30,6 g 2-Nitro-6-oxy-toluol (X)¹ wurden in einer Natriumäthylat-Lösung, die aus 4,6 g Natrium und 150 cm³ abs. Alkohol hergestellt war, gelöst und mit 25,4 g Benzylchlorid 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Um das ausgeschiedene Kochsalz aufzulösen, versetzte man mit Wasser und destillierte den Alkohol und noch vorhandene Reste von Benzylchlorid im Vakuum ab. Das zurückgebliebene Öl wurde mit Äther aufgenommen, worauf man die Ätherlösung zur Entfernung von nicht umgesetzten Nitrokresol mit Natronlauge extrahierte. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wurde nun zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Sdp. 170–176°/0,8 mm (Badtemperatur 195–200°). Das Destillat lieferte beim Umkristallisieren aus 150 cm³ Alkohol 31 g (63,8%) reinen Benzyläther vom Smp. 65–66°.

$C_{14}H_{13}O_3N$	Ber. C 69,12	H 5,39	N 5,76%
(243,2)	Gef. „ 68,89	„ 5,83	„ 6,12%

R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorona & A. Robertson²) geben für diese Verbindung, die sie nach der Kaliumcarbonat-Methode darstellten, einen Smp. von 62° an.

31. 4-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) (XIII). Die Darstellung dieser Verbindung auf dem Weg der Indol-Synthese von Reissert versuchten schon A. Robertson und Mitarb.³), jedoch ohne Erfolg. Nach dem für die Darstellung der isomeren 5-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) von uns ausgearbeiteten Verfahren (vgl. Abschn. 3 und 4 des experimentellen Teils) gelang die Herstellung der 4-Benzoyloxy-indol-carbonsäure-(2) ohne Schwierigkeit. Die als Zwischenprodukt auftretende 6-Benzoyloxy-2-nitro-phenyl-brenztraubensäure wurde in diesem Fall jedoch nicht isoliert, sondern in Lösung direkt weiterverarbeitet.

¹) E. Noelting, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 2020 (1904).

²) J. chem. Soc. **1948**, 1605.

Aus 24,3 g 2-Nitro-6-benzyloxy-toluol wurden 17,0 g (64%) über das Natriumsalz gereinigte 4-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) vom Smp. 240–241° (Zers.) erhalten. Für die Analyse wurde die Substanz nochmals aus Eisessig umkristallisiert, wobei der Smp. auf 241–242° stieg.

$C_{16}H_{13}O_3N$	Ber. C 71,90	H 4,90	N 5,24%
(267,3)	Gef. „ 71,86	„ 5,09	„ 5,46%

32. 4-Benzyloxy-indol (Ib). Die Decarboxylierung der 4-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie bei der 5-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) (vgl. Abschnitt 5). Aus 20 g Ausgangsmaterial wurden 10,4 g (62%) 4-Benzyloxy-indol erhalten. Aus Toluol farblose Nadeln vom Smp. 72–74°.

$C_{15}H_{13}ON$	Ber. C 80,69	H 5,87	N 6,27%
(223,3)	Gef. „ 80,96	„ 5,68	„ 6,51%

33. 4-Oxy-indol (Ia). Entsteht durch reduktive Abspaltung des Benzylrestes aus dem 4-Benzyloxy-indol mit Palladium-Asbest in Methanol. Aus Wasser sechseckige Platten vom Smp. 97–99°. Smp. nach Beer et al.¹⁾ 98°.

C_8H_7ON	Ber. C 72,16	H 5,30	O 12,02	N 10,52%
(133,1)	Gef. „ 72,04	„ 5,14	„ 12,02	„ 10,44%

UV-Spektrum (in Alkohol aufgenommen), s. Fig. 1.

IR.-Spektrum s. Fig. 2.

34. 4-Benzyloxy-gramin (XIV) wurde aus 4-Benzyloxy-indol nach der gleichen Vorschrift wie das 5-Benzyloxy-gramin (vgl. Abschnitt 7) mit einer Ausbeute von 89% d. Th. dargestellt. Aus Chloroform sechseckige Blättchen vom Smp. 194–198°.

$C_{18}H_{20}ON_2$	Ber. C 77,11	H 7,19	N 9,99%
(280,4)	Gef. „ 76,92	„ 7,03	„ 10,05%

35. 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (XV). 4-Benzyloxy-gramin wurde zuerst in das Jodmethylat übergeführt und dann mit Natriumcyanid umgesetzt. Bei Einhaltung der Arbeitsbedingungen, wie sie für die Darstellung des 5-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitrils (vgl. Abschnitt 8) beschrieben wurden, erhielt man XV mit einer Ausbeute von 60% d. Th. 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril kristallisiert aus Benzol in Polyedern vom Smp. 97–100°.

$C_{17}H_{14}ON_2$	Ber. C 77,84	H 5,38	N 10,68%
(262,3)	Gef. „ 78,10	„ 5,28	„ 10,45%

36. 4-Benzyloxy-tryptamin (XVI). Eine Lösung von 5,5 g 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril in 200 cm³ abs. Äther tropfte man innerhalb 5 Min. zu einer Lösung von 1,7 g LiAlH₄ in 200 cm³ Äther, fügte noch weitere 0,9 g LiAlH₄ hinzu und erwärmte unter kräftigem Rühren und unter Stickstoff 1 Stunde am Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 5,3 g Rohprodukt, das beim Umkristallisieren aus Chloroform unter Zusatz von Petroläther 4,5 g (81%) reine Verbindung lieferte. Platten vom Smp. 117–120°.

$C_{17}H_{18}ON_2$	Ber. C 76,66	H 6,81	N 10,52%
(266,3)	Gef. „ 77,00	„ 6,81	„ 10,58%

Hydrogenoxalat: Aus Methanol auf Ätherzusatz, sechseckige Platten vom Smp. 188–189°.

$C_{17}H_{18}ON_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 64,03	H 5,66	N 7,86%
(356,4)	Gef. „ 64,49	„ 5,64	„ 7,56%

37. 4-Oxy-tryptamin (XVII). 3,3 g 4-Benzyloxy-tryptamin-hydrogenoxalat wurden in 270 cm³ Methanol durch Schütteln mit Wasserstoff und 1 g Palladium-Mohr entbenzyliert. Bereits während der Reduktion begann das neutrale Oxalat des 4-Oxy-tryptamins auszukristallisieren. Aus Methanol zu Aggregaten vereinigte Plättchen vom Smp. 269–270°.

$(C_{10}H_{12}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$	Ber. C 59,72	H 5,92	N 12,66%
(442,5)	Gef. „ 59,69	„ 5,94	„ 12,74%

Die aus dem Oxalat freigesetzte Base konnte nicht kristallisiert werden.

¹⁾ J. chem. Soc. 1948, 1605.

Keller'sche Farbreaktion: Olivgrün mit Übergang nach graublau.

4-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat: Aus Wasser beim Verdünnen mit Aceton lange Nadeln vom Smp. 250–255°.

$C_{19}H_{21}O_6N_5S$	Ber. C 43,40	H 5,46	O 24,78	S 8,28%
(387,4)	Gef. ,, 43,28	,, 5,43	,, 24,32	,, 8,29%

Das in Nujol aufgenommene IR.-Spektrum s. Fig. 3.

Das in 50-proz. Alkohol aufgenommene UV.-Spektrum (Fig. 4) zeigt Maxima bei 224 m μ (log ϵ = 4,62), 286 m μ (log ϵ = 3,57) und 295 m μ (log ϵ = 3,52).

C. Derivate des 6-Oxy-indols und Zwischenprodukte.

38. 2-Nitro-4-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure. Die Arbeitsweise war dieselbe, wie wir sie für die Darstellung der 5-Benzyloxy-2-nitro-phenyl-brenztraubensäure angegeben haben (vgl. Abschnitt 3). Aus 121,5 g 2-Nitro-4-benzyloxy-toluol (*H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾) erhielten wir 143 g (91%) rohe 2-Nitro-4-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 133–135° schmolz. *H. Burton & J. L. Stoves* erhielten das Rohprodukt in einer Ausbeute von 36% d. Th. mit dem Smp. 89–90°. *A. Robertson* und Mitarb.²⁾, welche die Verbindung ebenfalls dargestellt haben, geben für ihr aus verdünnter Essigsäure umkristallisiertes Produkt den Smp. 94° an.

39. 6-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2). Es wurde nach der für die Darstellung von 5-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) (Abschnitt 4) ausgearbeiteten Vorschrift verfahren. Nach der Reinigung der Rohsäure über ihr Natriumsalz erhielt man eine Säure vom Smp. 195–197° (Zers.) in einer Ausbeute von 51% d. Th. Nach dem Aufkochen mit Benzol schmolz die dabei ungelöst bleibende Säure bei 199–200° (Zers.) in Übereinstimmung mit den Angaben von *A. Robertson* und Mitarb.²⁾. *H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾ erhielten ein Produkt vom Smp. 185–186° (Zers.).

40. 6-Benzyloxy-indol (IIIb). Die Decarboxylierung der 6-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) erfolgte durch Erhitzen in 2-Benzyl-pyridin als Lösungsmittel unter Zusatz von etwas Kupferpulver bei einer Badtemperatur von 240–245°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Benzol erhielten wir in einer Ausbeute von 46% d. Th. reines kristallisiertes 6-Benzyloxy-indol in Form schneeweisser Blättchen vom Smp. 118–120°.

*H. Burton & J. L. Stoves*¹⁾, welche die 6-Benzyloxy-indol-carbonsäure-(2) durch Erhitzen in Glycerin bei 210° decarboxylierten, erhielten ein Produkt vom Smp. 111–112° in einer Ausbeute von 32% d. Th.

41. 6-Oxy-indol (IIIa) entsteht durch reduktive Abspaltung des Benzylrestes aus 6-Benzyloxy-indol in Methanollösung mit Palladium als Katalysator. Aus Chloroform sechseckige Blättchen vom Smp. 124–126°, in Übereinstimmung mit den Angaben von *A. Robertson* und Mitarb.²⁾ (Smp. 125,5). Besonders vorteilhaft wird die Verbindung durch Sublimation im Hochvakuum bei 105° gereinigt.

C_8H_9ON	Ber. C 72,16	H 5,30	O 12,02	N 10,52%
(133,1)	Gef. ,, 72,25	,, 5,52	,, 11,99	,, 10,45%

UV.-Spektrum s. Fig. 1. IR.-Spektrum (in Nujol aufgenommen) s. Fig. 2.

42. 6-Benzyloxy-gramin (XVIII). Es wurde nach der für die Darstellung von 4- und 5-Benzyloxy-gramin bewährten Vorschrift verfahren (Abschnitte 7 bzw. 34). Aus 10 g 6-Benzyloxy-indol erhielt man 10,6 g (80%) reines, aus Benzol in langen Stäbchen kristallisiertes 6-Benzyloxy-gramin; Smp. 136–138°. Zur Analyse wurde eine Probe am Hochvakuum bei 110° sublimiert.

$C_{18}H_{20}ON_2$	Ber. C 77,11	H 7,19	O 5,71	N 9,99%
(280,4)	Gef. ,, 77,21	,, 7,19	,, 5,91	,, 9,92%

¹⁾ J. chem. Soc. 1937, 402, 1726.

²⁾ R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana & A. Robertson, J. chem. Soc. 1948, 1605.

43. 6-Benzoyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (XIX). 6-Benzoyloxy-gramin wurde vorerst in das Jodmethylat übergeführt und dieses mit wässriger Natriumcyanid-Lösung erwärmt nach der für die Darstellung von 5-Benzoyloxy-indolyl-(3)-acetonitril bewährten Vorschrift (Abschnitt 8). Aus 9,4 g 6-Benzoyloxy-gramin erhielt man 8,9 g Rohprodukt und daraus durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform 6,7 g (75%) schiffchenförmige Blättchen. Smp. 136–137°.

$C_{17}H_{14}ON_2$ Ber. C 77,84 H 5,38 O 6,10 N 10,68%
(262,3) Gef. „ 77,50 „ 5,41 „ 6,01 „ 10,57%

44. 6-Benzoyloxy-tryptamin (XX). 6,05 g 6-Benzoyloxy-indolyl-(3)-acetonitril reduzierte man in 90 cm³ Tetrahydrofuran durch 1½-stündiges Kochen mit einer Lösung von 2,5 g LiAlH₄ in 180 cm³ Äther. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 4,4 g basisches Reaktionsprodukt erhalten (71% d. Th.). Aus Äther feine Nadelchen vom Smp. 92–96°.

$C_{17}H_{18}ON_2$ (266,3) Ber. N 10,52% Gef. N 10,81%

Neutrales Sulfat: Aus Wasser glänzende Blättchen vom Smp. 260–265°.

$(C_{17}H_{18}ON_2)_2 \cdot H_2SO_4$ Ber. C 64,74 H 6,07 O 15,22 S 5,08%
(630,7) Gef. „ 64,74 „ 6,01 „ 15,04 „ 5,15%

45. 6-Oxy-tryptamin (XXI). Die Base konnte nicht kristallisiert werden. So stellte man direkt das wohlkristallisierende Kreatinin-sulfat-Doppelsalz her, das durch Entbenzylierung von 6-Benzoyloxy-tryptamin-sulfat und Versetzen mit 1 Äquivalent neutr. Kreatininsulfat gewonnen wurde.

1,4 g 6-Benzoyloxy-tryptamin-sulfat schüttelte man in 500 cm³ Wasser mit 500 mg Pd-Asbest und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung engte man auf ca. 100 cm³ ein, fügte 0,72 g neutr. Kreatininsulfat hinzu und versetzte die warme Lösung langsam mit 300 cm³ Aceton und hierauf mit 50 cm³ Äther, wobei das 6-Oxy-tryptamin-kreatinin-sulfat in farblosen Nadelchen auskristallisierte. Ausbeute 1,48 g (85%). Smp. 212–215°.

$C_{14}H_{21}O_6N_5S$ Ber. C 43,40 H 5,46 O 24,78 S 8,28%
(387,4) Gef. „ 43,04 „ 5,57 „ 24,80 „ 8,02%

Keller'sche Farbreaktion: Resedagrün bis olivgrün.

Das IR.-Spektrum s. Fig. 3. Das in 50-proz. Alkohol aufgenommene UV.-Spektrum (s. Fig. 4) zeigt Maxima bei 221 m μ (log ϵ = 4,52), 274 m μ (log ϵ = 3,56) und 293 m μ (log ϵ = 3,61).

Zusammenfassung.

Es wird eine rationelle Synthese für das Bufotenin und andere ω -N-substituierte 5-Oxy-tryptamine angegeben. Folgende neue Verbindungen aus der Reihe der Oxy-tryptamine werden beschrieben: 5-Oxy- ω -N-methyl-tryptamin, 5-Oxy- ω -N-äthyl-tryptamin, 5-Oxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin, 5-Oxy- ω -N- β -aminoäthyl-tryptamin, N-[β -(5-Oxy-indolyl-(3))-äthyl]-piperidin, sowie zwei Stellungsisomere des Serotonins, das 4-Oxy-tryptamin und das 6-Oxy-tryptamin.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.