

Ketazin XVII: Eine wässrige Lösung von 6,5 g (0,039 Mol) II und 1 g Hydrazinhydrat (0,02 Mol) liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Man setzte nun die doppelte Menge Alkohol zu, nutschte die ausgefallenen Kristalle ab und löste sie aus wässrigem Alkohol um: 6,1 g (95%) schwach gelbe, hygroskopische Kristalle vom Smp. 220° (u. Zers.).

$C_3H_{18}O_6N_4S_2$	Ber. C 29,09	H 5,49	N 16,97
	Gef. „ 28,97	„ 6,13	„ 16,40 ¹⁸⁾

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese und Eigenschaften von 4-Amino-3-oxo-butansulfonsäure-(1) und 5-Amino-4-oxo-pentansulfonsäure-(2), Sulfonsäureanaloge der δ -Aminolävulinsäure, werden beschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

225. Über 6-Isotryptaminopurin

von **W. Schindler**.

(5. X. 57.)

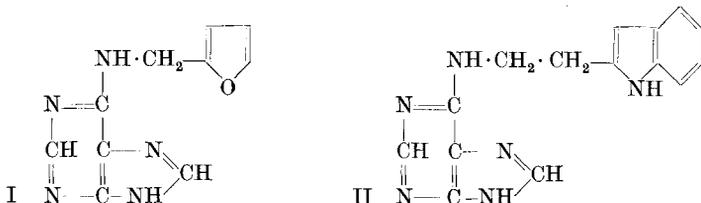
Aus gealterten oder autoklavierten Desoxyribonucleinsäure-Präparaten konnte von *Miller* und Mitarb.¹⁾ ein Faktor isoliert werden, der in Kombination mit β -Indolylessigsäure die Teilungsvorgänge an pflanzlichen Zellen beeinflusst. In Abwesenheit dieses Faktors, der als Kinetin bezeichnet wird, bilden sich Zellen mit 2, 4 oder 8 Zellkernen, ohne dass Zellteilung möglich ist.

Die Konstitution dieses biologisch interessanten Stoffes wurde durch Abbau und Synthese als 6-Furfurylamino-purin²⁾ (I) sichergestellt. Die Frage, ob Kinetin auch für tierische Zellen Bedeutung hat, ist noch nicht restlos geklärt; die bisher vorliegenden Beobachtungen sprechen aber dafür, dass sich die Wirkung auf Zellen pflanzlichen Ursprungs beschränkt. Die biologische Bedeutung von Kinetin macht die Synthese und biologische Prüfung ähnlich gebauter Stoffe, sei es mit dem Ziel der Darstellung von Derivaten mit gleichgesinnter oder antagonistischer Wirkung, zu einem nützlichen und interessanten

¹⁾ *C. O. Miller, F. Skoog, M. H. v. Saltza & F. M. Strong*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1392 (1955).

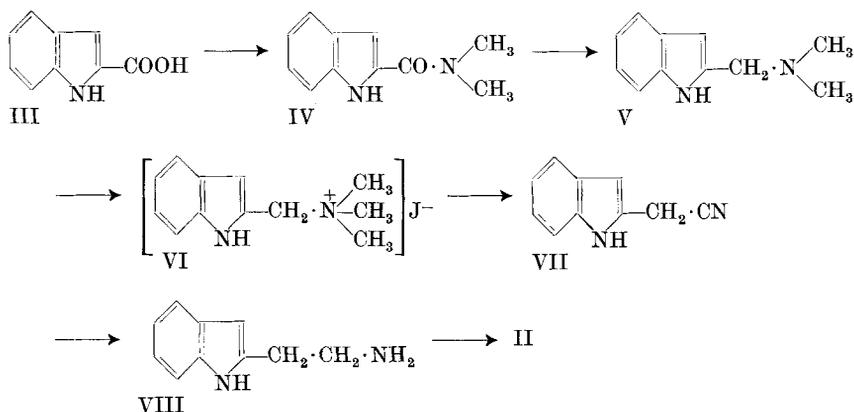
²⁾ *C. O. Miller, F. Skoog, F. S. Okumura & M. H. v. Saltza, F. M. Strong*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2662 (1955).

Problem³). Im folgenden beschreiben wir die Synthese des 6-Isotryptaminopurins⁴) (II), das sowohl die Strukturelemente von Kinetin als auch diejenigen des Isotryptophans⁵), das als Antagonist zu Tryptophan erkannt ist, einschliesst. Das 6-Isotryptaminopurin (II) haben wir aus Isotryptamin und 6-Methylmercaptapurin nach der Methode von *Hitchings*⁶) dargestellt.



Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Isotryptamins⁷) (VIII) diene die nach *R. Robinson*⁸) dargestellte Indol-2-carbonsäure (III), die wir über das Säurechlorid, dessen Isolierung sich erübrigt, mit Dimethylamin in das Indol-2-carbonsäure-dimethylamid (IV) überführten. Durch Einhaltung der im experimentellen Teil beschriebenen Reaktionsbedingungen kann dabei die in der Literatur⁵) angegebene Ausbeute fast verdoppelt werden.

Die anschliessende Reduktion des Indol-2-carbonsäure-dimethylamides (IV) mit Lithiumaluminiumhydrid führt in guter Ausbeute zum 2-Dimethylaminomethyl-indol (V).



³) *H. Lettré & H. Endo*, *Naturwissenschaften* **43**, 84 (1956); *M. W. Bullock et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3693 (1956); **79**, 2251 (1957); *M. Sutherland & B. E. Christensen*, *ibid.* **79**, 2251 (1957); *Ch. G. Skinner, R. G. Ham & D. G. Fitzgerald*, *J. org. Chemistry* **21**, 1330 (1956).

⁴) *J. R. Geigy AG.*, Schweiz. Patentanmeldung vom 2. November 1956.

⁵) *E. C. Kornfeld*, *J. org. Chemistry* **16**, 808 (1951).

⁶) *G. B. Elion, E. Burgi & G. H. Hitchings*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 411 (1952).

⁷) *J. R. Geigy AG.*, Schweiz. Patentanmeldung vom 4. Oktober 1956.

⁸) *R. H. Cornforth & R. Robinson*, *J. chem. Soc.* **1942**, 680.

In Analogie zu 2-Dimethylaminomethyl-5-benzyloxy-indol⁹⁾ muss auch das 2-Dimethylaminomethyl-indol (V) für den Austausch der Dimethylamino-Gruppierung in das Nitril vorerst zu VI quaterniert werden. Das in mässiger Ausbeute erhaltene Nitril VII liess sich mit LiAlH_4 nur in sehr schlechter Ausbeute reduzieren. Zu besserer Ausbeute an Amin VIII gelangt man, wenn man das Indol-2-acetonitril (VII) katalytisch in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert. Durch Umsatz von 6-Methylmercapto-purin mit einem Überschuss an 2- β -Aminoäthyl-indol (VIII) im Rohr bei 135° wird Methylmercaptan abgespalten, und man erhält das 6-Isotryptaminopurin (II) in guter Ausbeute⁶⁾.

Das in Fig. 1 wiedergegebene IR.-Spektrum¹⁰⁾ von II ist mit der angegebenen Struktur verträglich.

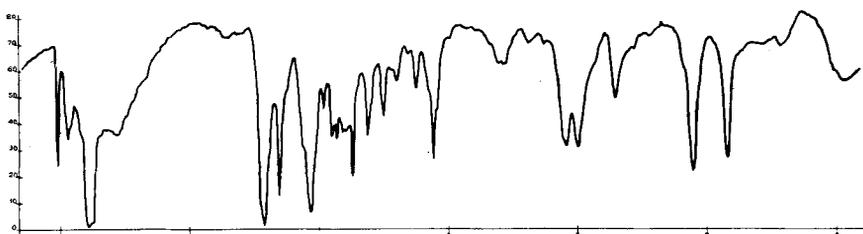


Fig. 1.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.

Indol-2-carbonsäure-dimethylamid (IV). Zu einer Suspension von 31,0 g Indol-2-carbonsäure in 500 ml abs. Benzol werden unter Rühren und Einleiten von Stickstoff 50 ml reinstes Thionylchlorid innerhalb 1 Std. getropft. Darauf wird auf 45° aufgewärmt und 1 ½ Std. bei dieser Temperatur gehalten. Die Säure geht vollständig in Lösung. Um das überschüssige Thionylchlorid zu entfernen, wird im Vakuum auf ca. $\frac{1}{3}$ eingedampft. Man verdünnt mit 250 ml Benzol. Diese benzolische Lösung wird langsam unter Rühren in eine benzolische Lösung von Dimethylamin in Benzol eingetropft. Nach dem Zutropfen wird mit Wasser versetzt, um das ausgeschiedene Dimethylamin-hydrochlorid zu lösen, und abgesaugt. Der Filtrerrückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält 30,4 g (85%) des Dimethylamides vom Smp. 180—182°. Durch Einengen der benzolischen Lösung werden nochmals 1,8 g von gleicher Reinheit erhalten, so dass die Totalausbeute 90% beträgt.

2-Dimethylaminomethyl-indol (V). 25 g (0,65 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden bei 10—15° in 500 ml trockenes Tetrahydro-furan eingerührt. Zu dieser Suspension wird innerhalb 2 Std. eine Lösung von 52 g (0,28 Mol) Indolcarbonsäure-dimethylamid in 500 ml Tetrahydro-furan eingetropft. Die Temperatur steigt auf 45°. Man hält unter starkem Rühren 5 Std. bei dieser Temperatur, kühlt dann auf -10° ab und zersetzt vorsichtig mit Wasser. Vom ausgeschiedenen Lithiumhydroxyd und Aluminiumhydroxyd wird abgesaugt und mit Tetrahydro-furan der Filtrerrückstand gründlich gewaschen. Die vereinigten Tetrahydro-furan-Lösungen werden im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand gibt man 100 ml 2-n. Natronlauge und äthert gründlich aus. Die ätherischen Lösungen werden gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende

⁹⁾ *W. Schindler*, *Helv.* **40**, 1130 (1957).

¹⁰⁾ Ich möchte Herrn Dr. *E. Girod* für diese Aufnahme danken.

Öl wird im Hochvakuum destilliert, wobei die Base bei 118–120°/0,3 Torr übergeht. Ausbeute 41,35 g (87%). Nach einiger Zeit kristallisiert das Öl: Smp. 60–61° (Petroläther).

2-Dimethylaminomethyl-indolmethojodid (VI). 17,4 g 2-Dimethylaminomethyl-indol werden in 100 ml Essigester gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 15,6 g Methyljodid in 50 ml Essigester versetzt. Man rührt eine Std. bei 50° weiter und saugt nach dem Abkühlen das quaternäre Salz ab. Es wird aus abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 161–162°. Ausbeute 30,2 g (96%).

$C_{12}H_{17}N_2J$	Ber. C 45,57	H 5,26	N 8,86%
(316)	Gef. ,, 45,77	,, 5,28	,, 8,81%

Indol-2-acetonitril (VII). 12,64 g (0,04 Mol) quaternäres Salz und 7,8 g (0,12 Mol) Kaliumcyanid werden in 360 ml abs. Methanol unter Einleiten von Stickstoff 18 Std. bei Siedetemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Methanol auf ca. $\frac{1}{4}$ eingedampft und der Rückstand in Wasser gegossen. Man schüttelt erschöpfend mit Äther aus, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, trocknet über Sulfat und dampft ein. Zur Isolierung des gesuchten Indol-2-acetonitrils wird der Rückstand an einer Säule von Aluminiumoxyd nach *Brockmann* chromatographiert, wobei die mit reinem Benzol eluierbaren Fraktionen den gesuchten Stoff enthalten. Die kristallisierenden Fraktionen werden aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 96–98°. Ausbeute 3,18 g (51%).

$C_{10}H_8N_2$	Ber. C 76,92	H 5,14	N 17,95%
(156)	Gef. ,, 76,86	,, 5,10	,, 17,86%

Isotryptamin (VIII). 5,0 g Indol-2-acetonitril werden in 200 ml mit Ammoniak gesättigtem Alkohol gelöst und in Gegenwart von 5,0 g *Raney*-Nickel bei 80–190° unter einem Wasserstoffdruck von 120 Atmosphären hydriert. Die berechnete Wasserstoffmenge ist innerhalb einer $\frac{1}{2}$ Std. aufgenommen. Nach dem Erkalten wird vom Katalysator abgesaugt und der Alkohol im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand kristallisiert auf Zusatz von abs. Äther. Die abgesaugten Kristalle werden aus wenig abs. Äther umkristallisiert. Smp. 100–101°. Ausb. 2,88 g (56%).

$C_{10}H_{12}N_2$	Ber. C 74,97	H 7,55	N 17,49%
(160)	Gef. ,, 74,74	,, 7,31	,, 17,32%

Das mit alkoholischer Salzsäure bereitete *Hydrochlorid* schmilzt bei 220° unter Zersetzung.

$C_{10}H_{13}N_2Cl$	Ber. C 61,07	H 6,62	N 14,25%
(196,5)	Gef. ,, 60,86	,, 6,42	,, 14,08%

6-Isotryptaminopurin (II). 1,66 g (0,01 Mol) 6-Methylmercaptapurin und 3,2 g (0,02 Mol) Isotryptamin werden gut gemischt und in einem Einschlussrohr 17 Std. bei 130–135° gehalten. Beim Öffnen des Rohres entweicht Methylmercaptan. Der Rückstand wird mit Äther angerührt, abgesaugt und gründlich mit abs. Alkohol gewaschen. Der Rückstand wird mit 150 ml 95-proz. Alkohol siedend heiss gelöst, durch eine Spur Kohle filtriert und auf ca. 30 ml eingedampft, wobei das 6-Isotryptaminopurin auskristallisiert. Es wird noch zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 285–286° (Zers.). Ausbeute 1,72 g (62%).

$C_{15}H_{14}N_6$	Ber. C 64,75	H 5,04	N 30,22%
(278)	Gef. ,, 64,66	,, 5,18	,, 29,77%

Ich verdanke die Analysen unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Herr Dr. H. Wagner) und die Hydrierungen Herrn Dr. H. Urwyler. Ferner möchte ich Herrn H. Blattner für wertvolle Mithilfe danken.

SUMMARY.

The synthesis of 6-Isotryptaminopurine, a possible antagonist of Kinetin, is described.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien
der Firma *J. R. Geigy A.G.*, Basel.