

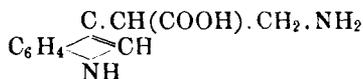
## 513. Alexander Ellinger: Ueber die Constitution der Indolgruppe im Eiweiss.

## II. Mittheilung: Synthese der Indol-Pr-3-propionsäure (Nencki's Skatolessigsäure).

[Aus dem Univ.-Laborat. für med. Chemie und experimentelle Pharmakologie.]

(Eingegangen am 3. August 1905.)

Im vorigen Jahre habe ich gezeigt<sup>1)</sup>, dass die bei der Fäulniss des Tryptophans und weiterhin der Eiweisskörper aufgefundene, von E. und H. Salkowski<sup>2)</sup> entdeckte Säure, welche bis dahin als Skatolcarbonsäure bezeichnet worden war, mit der synthetisch dargestellten Indol-Pr-3-essigsäure identisch ist. Die von Hopkins und Cole<sup>3)</sup> angenommene Formel des Tryptophans musste danach eine Aenderung erleiden, und ich bezeichnete von den vier nunmehr in Betracht kommenden Constitutionsformeln die unter III angeführte:



als die wahrscheinlichste, weil sie die von mir beobachtete<sup>4)</sup> Entstehung der Kynurensäure aus Tryptophan im Thierkörper am einfachsten zu erklären schien. Inzwischen habe ich die Berechtigung meiner Annahme weiter zu prüfen gesucht durch Feststellung der Constitution der sogenannten Skatolessigsäure von Nencki<sup>5)</sup>, für welche die Formeln:



möglich waren.

Gegen die Formel II sprach die mir von Hrn Prof. Hopkins freundlichst mitgetheilte Thatsache, dass die Nencki'sche Säure, obwohl sie durch Mikroorganismen aus dem optisch-activen Tryptophan gewonnen war, sich als optisch-inactiv erwies. Meine eigenen Versuche mit der aus Tryptophan durch anaërobe Fäulniss gewonnenen Säure bestätigten den Befund von Hopkins, und es gelang mir auch nicht, durch Darstellung des Cinchoninsalzes zu einer optisch-activen Substanz zu gelangen.

1) Diese Berichte 3<sup>o</sup>, 1801 [1905].

2) Diese Berichte 13, 189, 2217 [1880].

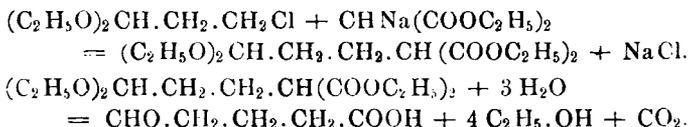
3) Journ. of physiology 27, 418 und 29, 451 [1901 und 1903].

4) loc. cit. und Zeitschr. für physiolog. Chem. 43, 325 [1904].

5) Monatsh. für Chem. 10, 506 [1889].

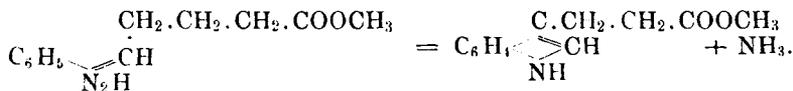
Die Synthese beider Säuren ergab denn auch, dass die Nencki'sche Säure die Constitution I besitzt. Im wesentlichen nach dem gleichen, auf E. Fischer's<sup>1)</sup> Methode basirenden Verfahren, welches bei der Synthese der Indolessigsäure zum Ziel geführt hatte, wurde die Säure II aus dem Phenylhydrazon der von Perkin jun. und Sprankling<sup>2)</sup> bereits dargestellten Aldehydoisobuttersäure, die Säure I aus dem Phenylhydrazon der noch unbekanntem  $\gamma$ -Aldehydobuttersäure erhalten. Die Darstellung der Letzteren erfolgte im Anschluss an die Versuche von Perkin und Sprankling.

Das von A. Wohl<sup>3)</sup> beschriebene  $\beta$ -Chlorpropionacetal wurde mit Natriummalonester zu Propionacetylmalonester condensirt, welcher beim Erhitzen mit Wasser im Rohr auf 190° unter Abspaltung von Alkohol und Kohlensäure  $\gamma$ -Aldehydobuttersäure liefert:



Die Aldehydobuttersäure wurde bisher nur als Syrup erhalten, ebenso wie Perkin und Sprankling nur syrupöse Substanzen gewannen. Die Identität der Säure wurde durch Oxydation zu Glutarsäure mittels ammoniakalischer Silberlösung und durch Analyse der leicht rein gewinnbaren Nitrophenylhydrazinverbindung festgestellt.

Die syrupöse Säure wird mit Phenylhydrazin verrührt und das entstandene Hydrazon ohne weitere Reinigung durch Kochen mit alkoholischer Schwefelsäure nach dem Verfahren von W. Wislicenus<sup>4)</sup> zum Ester der Indolpropionsäure condensirt:



Die aus dem Ester durch Verseifen mit alkoholischem Kali und Ansäuern gewonnene Säure wurde mit Mercurisulfat in schwefelsaurer Lösung gefällt und aus dem mit Schwefelwasserstoff zersetzten Quecksilberniederschlag die Säure durch Ausäthern isolirt. Sie zeigt den Schmelzpunkt und die Krystallform der von Nencki beschriebenen Verbindung, sowie deren charakteristisches Verhalten gegen salpetrige Säure, während in allen genannten Eigenschaften die aus dem Phenyl-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 236, 116 [1888].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. 75, 11 [1899].

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 1796 [1898] und 33, 2760 [1900].

<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 246, 334.

hydrazon der Aldehydoisobuttersäure erhaltene isomere Säure II sich anders verhält.

Nachdem nunmehr die Constitution der Nencki'schen Säure feststeht, bleiben von den zur Discussion gestellten möglichen Constitutionsformeln des Tryptophans nur noch die beiden ersten übrig, und der Uebergang in Kynurensäure muss in anderer Weise erklärt werden als bisher angenommen wurde. Die Discussion dieser Frage, für welche ich durch die Untersuchung des von Hopkins und Cole dargestellten Oxydationsproducts wichtiges Material bereits gewonnen habe, möchte ich verschieben, bis die Resultate, welche bisher nur mit geringen Substanzmengen erhalten wurden, mit grösseren Quantitäten bestätigt sind.

#### Experimentelles<sup>1)</sup>.

##### 1. Synthese der Indol-Pr-3-propionsäure.

10.5 g nach Wohl's<sup>2)</sup> Vorschrift bereitetes  $\beta$ -Chlorpropionacetal wurden mit 10.5 g Malonester und 2.13 g Natrium, welche in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst waren, im Pfungst'schen Autoclaven 4 Stunden auf 130–140° erhitzt. Es erwies sich dabei als zweckmässig, die Verschlusschraube des Autoclaven nicht ganz fest anzuziehen, sodass am Schluss der Operation der Alkohol vollständig entwichen war. Der wenig gefärbte Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet, der Aether auf dem Wasserbade abdestillirt und der Rückstand bei 20 mm Druck fractionirt. Weniger als die Hälfte (ca. 5 g) gingen unter 100° über, ein kleiner Theil zwischen 100° und 165°, etwa 7 g zwischen 165° und 172°; von diesen zeigte die Hauptmenge den constanten Sdp. 170°. Diese Portion wurde noch ein zweites Mal bei 20 mm Druck überdestillirt, und die Analyse der farblosen Flüssigkeit stimmte auf die Formel des Propionacetylmalonesters.

0.2222 g Sbst.: 0.4701 g CO<sub>2</sub>, 0.1694 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 57.92, H 8.96.

Gef. » 57.82, » 8.48.

12 g des Esters wurden in 4 Röhren mit der sechsfachen Menge Wasser auf 180–190° erhitzt. Der Röhreninhalt, der beträchtlichen Druck zeigte und viel Kohlensäure gelöst enthielt, wurde von wenig Schmiere abfiltrirt und bei vermindertem Druck zum Syrup einge-

<sup>1)</sup> Die genauere Beschreibung der Zwischenproducte soll später in der Zeitschr. für physiolog. Chemie erfolgen.

<sup>2)</sup> loc. cit.

dampft. Ein kleiner Theil der Aldehydösäure geht dabei mit den Wasserdämpfen in die Vorlage über.

4.2 g der syrupösen Säure wurden mit 6.5 g Phenylhydrazin verührt und mit 100 ccm 10-procentiger, alkoholischer Schwefelsäure 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Das Reactionsproduct wurde in etwa  $\frac{1}{2}$  L Wasser gegossen. Es schied sich ein braunes, dickes Oel ab, von welchem das Wasser nach mehrstündigem Stehen abgegossen werden konnte. Das Oel wurde mit 50 ccm 10-procentiger, alkoholischer Kalilauge  $\frac{3}{4}$  Stunden gekocht und die verseifte Lösung in  $\frac{1}{2}$  L Wasser gegossen. Beim Ansäuern schied sich eine harzige Substanz ab, die nur einen Theil der gesuchten Säure in sich einschloss. Die Hauptmenge war im Wasser gelöst. Die abfiltrirte Lösung wurde auf einen Gehalt von 5 Procent Schwefelsäure gebracht und mit Mercurisulfat als gelbes Salz gefällt. Nach 24-stündigem Stehen wurde der Quecksilberniederschlag abfiltrirt, mit 5-procentiger Schwefelsäure gewaschen und, in Wasser aufgeschwemmt, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Aus der vom Schwefelquecksilber abfiltrirten Lösung wurde der Schwefelwasserstoff durch Lufteinleiten verdrängt, wobei sich ein wenig Harz abschied. Der Schwefelquecksilberniederschlag wurde wiederholt mit Wasser ausgekocht; hierdurch gingen beträchtliche Quantitäten der Säure in Lösung. Die wässrigen Lösungen wurden mit Aether wiederholt ausgeschüttelt und der Aether abdestillirt. Die Säure blieb etwas gefärbt in ziemlich reinen Krystallen zurück (Ausbeute ca. 1.1 g) und wurde durch zweimaliges Umkrystallisiren aus wenig heissem Wasser in prachtvoll glänzenden, farblosen Täfelchen vom Schmp.  $134^{\circ}$  erhalten.

0.1266 g Sbst.: 0.3240 g  $\text{CO}_2$ , 0.0624 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1622 g Sbst.: 10.6 ccm N ( $21^{\circ}$ , 760 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Ber. C 69.84, H 5.82, N 7.41.

Gef. » 69.79, » 5.48, » 7.44.

In essigsaurer Lösung giebt die Säure, selbst in sehr verdünnten Lösungen, mit Kaliumnitritlösung versetzt, die in charakteristischen Nadeln sich abscheidende Nitroverbindung, welche genau nach den Angaben Nencki's bei  $135^{\circ}$  unter Gasentwicklung schmilzt.

Die Identität der synthetischen Indol-*Pr*-3-propionsäure mit der von Nencki erhaltenen Säure dürfte damit festgestellt sein.

#### Synthese der Indol-*Pr*-3 methylelessigsäure.

Die nach der Vorschrift von Perkin und Sprankling<sup>1)</sup> dargestellte Aldehydoisobuttersäure wurde genau wie die vorher beschriebene isomere Säure behandelt. Der die gesuchte Indolmethylelessigsäure

<sup>1)</sup> loc. cit.. S. 19.

enthaltende Aetherrückstand war, im Gegensatz zu dem oben beschriebenen, nicht krystallinisch, und es gelang auch nur unter grossen Verlusten, die Säure aus heissem Wasser krystallinisch zu erhalten. Sie schied sich immer nur als Oel ab, das erst nach längerem Stehen im Eisschrank zu derben, aus Prismen zusammengesetzten Krystalldrusen erstarrte. Bei dem Umkrystallisiren aus Wasser tritt jedesmal wieder theilweise Zersetzung ein, und ein skatolähnlicher Geruch entwickelt sich. Versuche, aus anderen Lösungsmitteln umzukrystallisiren, hatten noch weniger Erfolg. Die Krystalle wurden analysirt, nachdem sich beim weiteren Umkrystallisiren der Schmelzpunkt von  $107^{\circ}$  nicht mehr geändert hatte.

0.1637 g Sbst.: 0.4204 g  $\text{CO}_2$ , 0.0796 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1386 g Sbst.: 8.8 ccm N ( $23^{\circ}$ , 769 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Ber. C 69.81, H 5.82, N 7.41.

Gef. » 70.04, » 5.42, » 7.49.

Mit Kaliumnitrit gab die reine Säure in essigsaurer Lösung keine krystallisirte Nitrosoverbindung, es schieden sich vielmehr Oeltropfen ab, die sich allmählich zu einer harzigen Substanz zusammenballten.

#### 514. H. Apitzsch: Ueber die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Aetzkali auf Ketone.

[II. Mittheilung aus dem Pharmac.-chem. Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 11. August 1905.)

Vor einiger Zeit habe ich in diesen Berichten<sup>1)</sup> über einen alkalilöslichen, orangerothen Körper von der Zusammensetzung  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{OS}_3$  Mittheilung gemacht, den ich bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff und Aetzkali auf Dibenzylketon erhielt und wegen seines Verhaltens auf Grund der in Gemeinschaft mit F. Metzger<sup>2)</sup> ausgeführten Untersuchung als 1-Keto-2.6-diphenyl-4-thio-3.5-phenedithiol bezeichnete. Nachdem ich bereits auf die Bildung eines analogen Körpers aus Diäthylketon hingewiesen, habe ich nun inzwischen gemeinsam mit Hrn. A. Freymuth das Verhalten dieses und einer Reihe anderer Ketone gegen Schwefelkohlenstoff und Aetzkali näher untersucht und gefunden, dass alle untersuchten Ketone von dem Typus  $\text{R}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{CH}_2.\text{R}$ , wobei R ein H-Atom oder einen aliphatischen oder aromatischen Rest bedeutet, in analoger Weise wie

<sup>1)</sup> Diese Berichte 37, 1599 [1904].

<sup>2)</sup> F. Metzger, Inaug.-Dissertation, Erlangen 1904. II. Ueber ein Einwirkungsproduct von Schwefelkohlenstoff und Aetzkali auf Dibenzylketon.