

Krystallen dieses charakteristischen Salzes erfolgte. Die Verbindung schmolz bei 204° bis 205° unter Bläschenbildung und zeigte die erwartete Zusammensetzung.

3.151 mg Sbst.: 7.041 mg CO₂, 1.828 mg H₂O (Pregl). — 6.342 mg Sbst.: 0.185 ccm N (20°, 745 mm) (Pregl). — 2.633 mg Sbst.: 5.713 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₂₂H₂₇O₈N. Ber. C 60.94, H 6.28, N 3.23, CH₃O 28.64.

Gef. „ 60.95, „ 6.49, „ 3.26, „ 28.65.

Das saure Oxalat des Tetrahydro-papaverins, das durch Reduktion von Papaverin erhalten worden war, zeigte die gleichen Eigenschaften. Es schmolz bei 204—205° und gab im Gemisch mit dem Oxalat des synthetischen Tetrahydro-papaverins keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3.094 mg Sbst.: 6.895 mg CO₂, 1.761 mg H₂O (Pregl).

C₂₂H₂₇O₈N. Ber. C 60.94, H 6.28. Gef. C 60.75, H 6.37.

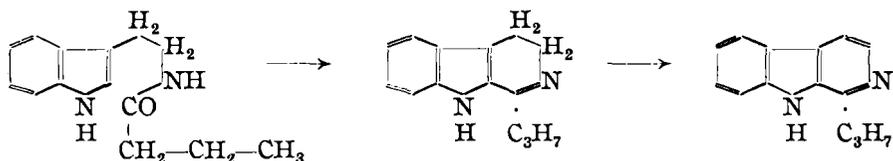
321. Ernst Späth und Edgar Lederer: Synthesen von 4-Carbolinen.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 18. Juli 1930.)

Da das Harmin als Heilmittel gegenwärtig von Interesse ist und andere Derivate des 4-Carbolins nur in sehr geringer Zahl bekannt sind, schien es wichtig, die bei der Synthese des Harmins von uns¹⁾ ausgearbeitete Methode auch zum Aufbau anderer Carboline zu verwenden. Es ist zu erwarten, daß unter den hierbei erhaltenen Verbindungen pharmakologisch bemerkenswerte Stoffe vorhanden sind.

Bei der im Folgenden beschriebenen Synthese von substituierten 4-Carbolinen zeigte sich, daß das beim Harmin ausgearbeitete Verfahren in jedem Fall zum Ziele führte. Ausgangsmaterial ist Tryptamin oder ein substituiertes Tryptamin, das durch Erhitzen mit einer organischen Säure oder ihrem Anhydrid am primären Stickstoff acyliert wird. Das erhaltene *N*-Acylprodukt wird durch Kochen mit Phosphorpentoxyd in Xylol-Lösung zum 5,6-Dihydro-4-carbolin ringgeschlossen und durch darauffolgendes Erhitzen mit Palladium-Mohr zum 4-Carbolin dehydriert. Der allgemeine Gang der Synthese wird durch das folgende Beispiel der Darstellung des 3-*n*-Propyl-4-carbolins erläutert:



Zunächst wurde Tryptamin mit Propionsäure, *n*-Buttersäure Isobuttersäure und Benzoesäure umgesetzt und so die Bildung der entsprechenden *N*-Acyl-tryptamine erzielt. Die daraus durch Ringschluß gebildeten 5,6-Dihydro-4-carboline und die durch Dehydrierung entstandenen 4-Carboline zeigten die folgenden Schmelzpunkte:

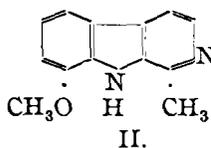
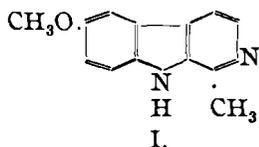
¹⁾ B. 63, 120 [1930].

3-Äthyl-5,6-dihydro-4-carbolin 172—173°, 3-Äthyl-4-carbolin 193—195°, 3-*n*-Propyl-5,6-dihydro-4-carbolin 182—183°, 3-*n*-Propyl-4-carbolin 211—212°, 3-Isopropyl-5,6-dihydro-4-carbolin 178—179°, 3-Isopropyl-4-carbolin 162—163°, 3-Phenyl-5,6-dihydro-4-carbolin 221—222°, 3-Phenyl-4-carbolin 246—247°.

Bemerkenswert ist, daß das Isopropyl-carbolin tiefer schmilzt als sein Dihydro-Derivat, während der umgekehrte Fall die Regel ist.

Analog wurde aus dem am Indol-Stickstoff methylierten *N*-Methyl-tryptamin eine Reihe von Carbolinen erhalten: Das 1-Methyl-harmalan vom Schmp. 91—92° und daraus durch Dehydrierung das bei 102—103° schmelzende 1-Methyl-harman, ferner das ölige 1-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4-carbolin und das bei 124—125° schmelzende 1-Methyl-3-äthyl-4-carbolin.

Ausgehend von 5- und 7-Methoxy-tryptamin wurden Isomere des Harmalins und des Harmins dargestellt. Acetylierung des 5-Methoxy-tryptamins und darauffolgender Ringschluß lieferte das 10-Methoxy-3-methyl-5,6-dihydro-4-carbolin (Schmp. 208—209°) und das 10-Methoxy-3-methyl-4-carbolin (I) (Schmp. 273—274°). Aus dem 7-Methoxy-tryptamin entstand auf dieselbe Weise das bei 182—183° schmelzende 12-Methoxy-harmalan und das bei 239—240° sich verflüssigende 12-Methoxy-harman (II).



Um zu erproben, ob auch andere Kondensationsmittel als Phosphorpentoxyd zur Durchführung des Ringschlusses verwendbar sind, wurden Versuche mit wäßrig-methylalkoholischer Salzsäure, mit absolut-methylalkoholischer Salzsäure und mit Phosphoroxchlorid unternommen. Es zeigte sich aber, daß das Phosphorpentoxyd den aufgezählten Kondensationsmitteln weit überlegen war, da die Ausbeuten auch in den Fällen, wo Reaktion eingetreten war, lange nicht so gut ausfielen wie bei der Verwendung von Phosphorpentoxyd.

Nur die Darstellung des 4-Carbolins verlief nach diesem Verfahren ungünstig. Erhitzt man *N*-Formyl-tryptamin, dessen Gewinnung nicht glatt vor sich geht, mit Phosphorpentoxyd in Xylol, so entsteht überhaupt kein 5,6-Dihydro-4-carbolin. Erst bei der Verwendung von siedendem Tetralin wurde mit einer Ausbeute von etwa 2% Dihydro-4-carbolin erhalten. Ähnliche Erscheinungen haben auch Späth, Berger und Kuntara²⁾ bei Dihydro-isochinolinen, die in der Stellung 1 nicht substituiert sind, beobachtet.

Um diese Schwierigkeiten bei der Gewinnung von 4-Carbolinen, die bei 3 keinen Substituenten tragen, zu umgehen, mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden. Kermack, Perkin und Robinson³⁾ hatten das 4-Carbolin durch Kondensation der Aminosäure Tryptophan mit Formaldehyd und Oxydation des gebildeten Zwischenproduktes mit Chromsäure dargestellt. Diese Autoren geben Ausbeuten von 15% 4-Carbolin an.

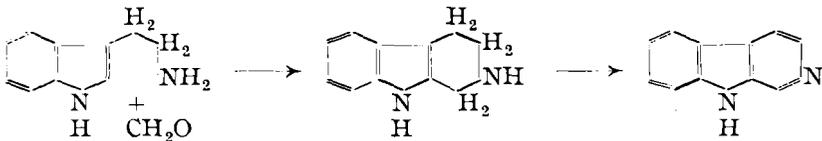
Wir haben nun versucht, an Stelle von Tryptophan das synthetisch leichter zugängliche Tryptamin und andere Stoffe dieser Art zur Anwendung zu bringen. Diese Umsetzungen wurden zunächst in ähnlicher Weise vorgenommen, wie Perkin und Robinson die Synthese von 4-Carbolin und Harman aus Tryptophan gelang. Hierbei wurde

²⁾ B. 63, 134 [1930].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 119, 1620 [1921].

trotz Abänderung der Versuchsbedingungen weder unter Verwendung von Formaldehyd 4-Carbolin, noch mit Acetaldehyd Harman erhalten.

Indes gelang es, die Reaktion so durchzuführen, daß wir Tryptamin oder Abkömmlinge dieser Base mit Formaldehyd unter Bildung eines Tetrahydro-4-carbolins kondensierten und das erhaltene Produkt zum 4-Carbolin dehydrierten, was die folgenden Formeln andeuten.



Wenn man die Kondensation des Tryptamins mit Formaldehyd so vornimmt, wie Kermack, Perkin und Robinson beim Tryptophan beschreiben, so erhält man wohl mäßige Ausbeuten an Tetrahydro-4-carbolin. Wir waren aber schließlich durch systematische Versuche imstande, die Ausbeute an 3.4.5.6-Tetrahydro-4-carbolin bis auf 65% zu steigern. Es erwies sich als zweckmäßig, einen Überschuß an Formaldehyd und zu starke Acidität der Lösung zu vermeiden. Eine kurze Erhitzungsdauer genügt wohl, um die Schiffsche Base aus Tryptamin und Formaldehyd zu bilden, ist aber nicht ausreichend, diese zu Tetrahydro-4-carbolin zu cyclisieren. Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen wurde eine Methode ausgearbeitet, die im experimentellen Teil genauer beschrieben ist und die Synthese von Tetrahydro-4-carbolinen, die bei 3 nur Wasserstoffatome tragen, erlaubt.

Die Dehydrierung der Tetrahydro-4-carboline wurde wie bei den früheren Versuchen mit Dihydro-carbolinen mittels Palladium-Mohr durchgeführt. Nur mußten hierbei tiefere Temperaturen als 200° eingehalten werden, weil sonst häufig höhermolekulare, hochsublimierende Verbindungen entstehen. Bei 160–170° wurden aber aus Tetrahydro-4-carbolin 85% 4-Carbolin erhalten.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit dieser Methode haben wir eine Reihe von 4-Carbolinen dargestellt. Die hierzu verwendeten Tryptamine, und zwar 1-Methyl-tryptamin, 5-Methoxy-tryptamin und 7-Methoxy-tryptamin, haben wir durch Kondensation der entsprechenden Phenylhydrazine mit γ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal in recht guten Ausbeuten erhalten. Das 1-Methyl-tryptamin lieferte mit Formaldehyd in 60–70-proz. Ausbeute 1-Methyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin, das durch Palladium-Mohr in das 1-Methyl-4-carbolin überging.

Ebenso wurden aus 5-Methoxy-tryptamin und 7-Methoxy-tryptamin mit Formaldehyd die entsprechenden Tetrahydro-4-carboline dargestellt.

Mehrere der erhaltenen 4-Carboline zeigen starke, zumeist blaue Fluorescenz.

Beschreibung der Versuche⁴⁾.

3-Äthyl-5.6-dihydro-4-carbolin und 3-Äthyl-4-carbolin.

0.65 g Tryptamin wurden mit 0.4 g Propionsäure durch 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Vertreiben der überschüssigen Säure im Vakuum wurde der Rückstand in 15 ccm heißen Xylols gelöst und unter fortwähren-

⁴⁾ Von Edgar Lederer.

dem Kochen von Zeit zu Zeit kleine Portionen Phosphorpentoxyd eingetragen. Im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stdn. waren 6 g zugegeben worden. Dann wurde abgekühlt, vorsichtig mit Wasser und verd. Salzsäure versetzt und, nachdem die Reaktionsmasse vollkommen in Lösung gegangen war, das Xylol abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde sauer ausgeäthert, um nichtbasische Bestandteile zu entfernen und dann alkalisch extrahiert. Der Auszug wurde bei 0.1 mm und 160–200° Luftbad destilliert, wobei Krystalle, die mit Öl durchsetzt waren, erhalten wurden. Durch Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol resultierten Krystalle, die 0.45 g wogen und bei 172–173° schmolzen.

2.180 mg Sbst.: 6.305 mg CO₂, 1.390 mg H₂O (Pregl). — 2.595 mg Sbst.: 0.320 ccm N (19°, 753 mm) (Pregl).

C₁₃H₁₄N₂. Ber. C 78.74, H 7.12, N 14.16. Gef. C 78.88, H 7.13, N 14.28.

Das in Alkohol schwer lösliche Pikrat schmolz bei 226° unter Aufschäumen.

Zur Dehydrierung des erhaltenen 3-Äthyl-5.6-dihydro-4-carbolins wurde 0.1 g dieser Base mit 0.2 g Palladium-Mohr in einem engen Glasrohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 170° erhitzt. Destillation bei 0.1 mm und 160–180° Luftbad lieferte ein sogleich krystallin erstarrendes Öl. Zweimaliges Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol gab Krystalle, die bei 194–195° schmolzen.

2.580 mg Sbst.: 7.530 mg CO₂, 1.350 mg H₂O (Pregl). — 2.345 mg Sbst.: 0.295 ccm N (21°, 754 mm) (Pregl).

C₁₃H₁₂N₂. Ber. C 79.55, H 6.17, N 14.28. Gef. C 79.60, H 5.85, N 14.49.

3-*n*-Propyl-5.6-dihydro-4-carbolin und 3-*n*-Propyl-4-carbolin.

Die Gewinnung dieser beiden Basen erfolgte ähnlich wie die des 3-Äthyl-dihydro-carbolins und des 3-Äthyl-carbolins. Wir begnügen uns daher mit dem knappen Andeuten der Versuchsbedingungen.

Das aus 0.985 g Tryptamin und 0.8 g *n*-Buttersäure erhaltene *N-n*-Butyryl-tryptamin gab beim Ringschluß 1.01 g Krystalle, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 182–183° schmolzen.

2.540 mg Sbst.: 7.350 mg CO₂, 1.675 mg H₂O (Pregl). — 3.520 mg Sbst.: 0.415 ccm N (22°, 754 mm) (Pregl).

C₁₄H₁₆N₂. Ber. C 79.19, H 7.60, N 13.21. Gef. C 78.92, H 7.38, N 13.53.

Das Pikrat dieser Base schmolz bei 231° unter Zersetzung.

Zur Dehydrierung wurden 50 mg des 3-*n*-Propyl-dihydro-4-carbolins mit 0.1 g Palladium-Mohr im engen Rohr $\frac{3}{4}$ Stdn. auf 180° erhitzt. Durch Sublimation des Reaktionsproduktes wurden 32 mg Krystalle erhalten, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 211–212° schmolzen. Das Chlorhydrat dieser Base zeigt in verd. Lösung sehr starke blaue Fluorescenz.

2.460 mg Sbst.: 7.215 mg CO₂ und 1.530 mg H₂O (Pregl). — 2.105 mg Sbst.: 0.255 ccm N (20°, 753 mm) (Pregl).

C₁₄H₁₄N₂. Ber. C 79.95, H 6.72, N 13.34. Gef. C 79.99, H 6.96, N 13.71.

3-Isopropyl-5.6-dihydro-4-carbolin und 3-Isopropyl-4-carbolin.

Das aus 0.6 g Tryptamin und 0.5 g Isobuttersäure gewonnene *N*-Isobutyryl-tryptamin lieferte beim Ringschluß 0.32 g des bei 178–179° schmelzenden 3-Isopropyl-5.6-dihydro-4-carbolins.

2.250 mg Sbst.: 6.545 mg CO₂, 1.550 mg H₂O (Pregl). — 3.590 mg Sbst.: 0.405 ccm N (19°, 747 mm) (Pregl).

C₁₄H₁₆N₂. Ber. C 79.19, H 7.60, N 13.21. Gef. C 79.33, H 7.71, N 12.96.

Das Pikrat schmolz bei 232–235° unter Schwarzfärbung.

Zur Darstellung des nichthydrierten Carbolins wurden 50 mg 3-Isopropyl-5,6-dihydro-4-carbolin in einem engen Rohr mit 0.1 g Palladium-Mohr auf 180° erhitzt, bis die Base geschmolzen war, dann wurden noch 0.05 g Palladium zugefügt. Nach halbstündigem Erhitzen auf 180–190° wurde das Reaktionsprodukt im Hochvakuum destilliert, wobei unter einem Druck von 0.2 mm und 180–210° Luftbad ein Öl übergang, das beim Behandeln mit wäßrigem Methylalkohol krystallisierte. Durch öfteres Umlösen und nochmalige Hochvakuum-Destillation konnte der Schmelzpunkt auf 162–163° erhöht werden. Die dehydrierte Base schmilzt im Gegensatz zu den anderen Fällen tiefer als die Dihydroverbindung. Der Misch-Schmp. beider Basen zeigte Depression.

2.250 mg Sbst.: 6.595 mg CO₂, 1.340 mg H₂O (Pregl). — 2.025 mg Sbst.: 0.240 ccm N (19°, 747 mm) (Pregl).

C₁₄H₁₄N₂. Ber. C 79.95, H 6.72, N 13.34. Gef. C 79.94, H 6.66, N 13.62.

3-Phenyl-5,6-dihydro-4-carbolin und 3-Phenyl-4-carbolin.

Das aus 0.3 g Tryptamin durch Benzoylieren in Pyridin erhaltliche *N*-Benzoyl-tryptamin, das bei 137–138° schmilzt und das bereits Ewins gewonnen hat, gab beim Ringschluß 0.168 g des bei 221–222° schmelzenden 3-Phenyl-5,6-dihydro-4-carbolins, dessen Pikrat sich bei 240° unter Aufschäumen verflüssigte.

1.825 mg Sbst.: 5.570 mg CO₂, 0.885 mg H₂O (Pregl). — 2.050 mg Sbst.: 0.210 ccm N (19°, 736 mm) (Pregl).

C₁₇H₁₄N₂. Ber. C 82.88, H 5.73, N 11.38. Gef. C 83.24, H 5.43, N 11.60.

Das durch Dehydrierung mit Palladium bei 200° erhaltene 3-Phenyl-4-carbolin wurde durch Hochvakuum-Sublimation und Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol gereinigt und schmolz dann bei 246–247°.

2.560 mg Sbst.: 7.820 mg CO₂, 1.090 mg H₂O (Pregl). — 2.055 mg Sbst.: 0.205 ccm N (18°, 735 mm) (Pregl).

C₁₇H₁₂N₂. Ber. C 83.56, H 4.96, N 11.46. Gef. C 83.31, H 4.76, N 11.32.

1-Methyl-tryptamin.

7 g asymmetrisches Methyl-phenyl-hydrazin wurden mit 10 g γ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal und 10 g wasserfreiem Zinkchlorid drei Stunden auf 180° erhitzt. Die Schmelze wurde in 5-proz. Essigsäure unter Erwärmen gelöst und die erhaltene Flüssigkeit mit Wasser auf 1/2 l verdünnt. Dann wurde in die heiße Lösung H₂S bis zum völligen Ausfällen des Zinks eingeleitet und die Zinksulfid-Fällung mehrfach mit Wasser ausgezogen. Das alkalisierte Filtrat wurde mit Äther erschöpft. Der Auszug wurde im Hochvakuum destilliert und die bei 0.2 mm und 140–170° Luftbad übergehende Flüssigkeit, die 4.86 g wog, gesondert aufgefangen.

Da diese Verbindung beim Behandeln mit verschiedenen Lösungsmitteln nicht krystallisierte, wurde von einem Teil das Pikrat dargestellt. Es fiel zunächst rot aus, wurde aber durch Umlösen aus Alkohol in gelben Krystallen vom Schmp. 180–181° erhalten. In dieser Form wurde die Base analysiert.

2.030 mg Sbst.: 3.785 mg CO₂, 0.770 mg H₂O (Pregl). — 2.310 mg Sbst.: 0.355 ccm N (20°, 747 mm) (Pregl).

C₁₇H₁₇O₇N₃. Ber. C 50.60, H 4.25, N 17.37. Gef. C 50.85, H 4.24, N 17.60.

Das aus dem reinen Pikrat dargestellte 1-Methyl-tryptamin wurde nach der Hochvakuum-Destillation als farbloses Öl gewonnen, das nicht kristallisiert erhalten werden konnte. An der Luft zog es CO_2 an, wobei ein kristallisiertes Carbonat auftrat.

1-Methyl-harmalan und 1-Methyl-harman.

0.3 g 1-Methyl-tryptamin wurden mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid 4 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde mit verd. Sodalösung versetzt, bis der Anhydrid-Überschuß zerstört war und hierauf die Lösung ausgeäthert. Der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde in gewohnter Weise dem Ringschluß mit P_2O_5 unterzogen. Das hierbei erhaltene *N*-Methyl-harmalan ging bei 0.1 mm und 140–180° Luftbad in einer Ausbeute von 0.116 g als langsam erstarrendes Öl über. Umlösen aus Ligroin, Reinigung über das Pikrat und Hochvakuum-Destillation lieferte die reine, bei 91–92° schmelzende Verbindung, deren Pikrat bei 245° unter Aufschäumen schmolz.

2.875 mg Sbst.: 8.330 mg CO_2 , 1.725 mg H_2O (Pregl). — 2.855 mg Sbst.: 0.345 ccm N (18°, 752 mm) (Pregl).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Ber. C 78.74, H 7.12, N 14.16. Gef. C 79.02, H 6.71, N 14.03.

Zur Überführung dieser Base in *N*-Methyl-harman wurden 0.12 g derselben mit 0.2 g Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 180–190° erhitzt. Das bei der anschließenden Destillation bei 0.01 mm und 160–180° Luftbad übergehende Öl, das 0.104 g wog, kristallisierte bald, wurde aber erst über das Pikrat rein (Schmp. 102–103°) erhalten.

2.265 mg Sbst.: 6.585 mg CO_2 , 1.210 mg H_2O (Pregl). — 1.730 mg Sbst.: 0.210 ccm N (17°, 755 mm) (Pregl).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Ber. C 79.55, H 6.17, N 14.28. Gef. C 79.29, H 5.98, N 14.19.

1-Methyl-3-äthyl-5,6-dihydro-4-carbolin und 1-Methyl-3-äthyl-4-carbolin.

0.4 g 1-Methyl-tryptamin wurden mit 0.3 g Propionsäure 4 Stdn. auf 150° erhitzt, der Überschuß der Säure im Vakuum vertrieben und der Rückstand in 20 ccm Xylol dem Ringschluß mit P_2O_5 unterzogen. Das Reaktionsprodukt ging bei 1 mm und 160–200° als Öl (0.22 g) über, das nicht kristallisierte, aber ein bei 195° unter Aufschäumen schmelzendes Pikrat lieferte.

Da die aus dem Pikrat zurückgewonnene Base wieder nicht kristallisierte, wurde das Pikrat analysiert.

2.050 mg Sbst.: 4.115 mg CO_2 , 0.805 mg H_2O (Pregl). — 1.750 mg Sbst.: 0.250 ccm N (21°, 736 mm) (Pregl).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}_5$. Ber. C 54.40, H 4.34, N 15.87. Gef. C 54.75, H 4.39, N 16.06.

25 mg des öligen Dihydroproduktes wurden mit 75 mg Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 200° erhitzt. Bei der Hochvakuum-Destillation wurde eine anfangs ölige, bald aber kristallisierende Verbindung erhalten, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol schöne weiße Blättchen vom Schmp. 124–125° bildete. Die Ausbeute war 22 mg.

1.880 mg Sbst.: 5.510 mg CO_2 , 1.115 mg H_2O (Pregl). — 2.550 mg Sbst.: 0.290 ccm N (21°, 754 mm) (Pregl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Ber. C 79.95, H 6.72, N 13.34. Gef. C 79.93, H 6.64, N 13.10.

5-Methoxy-tryptamin.

5 g *p*-Methoxy-phenylhydrazin, die nach den Angaben von Charrier aus *p*-Anisidin dargestellt worden waren, wurden mit 7 g γ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal und 5 g Zinkchlorid 20 Min. auf 180° erhitzt. Die Reaktion trat unter heftigem Aufschäumen schon während des Steigerns der Temperatur bis auf 180° ein und war, als keine Blasen mehr aufstiegen, zum größten Teil beendet. Die erkaltete Schmelze, die in 300 ccm 5-proz. Essigsäure gelöst worden war, wurde ähnlich wie bei der Darstellung des 1-Methyl-tryptamins aufgearbeitet und gab 2.21 g eines Öles, das nach Abtrennung der nichtbasischen Bestandteile aus Chloroform und Ligroin Krystalle lieferte, die bei 120–121° schmolzen.

2.270 mg Sbst.: 5.800 mg CO₂, 1.450 mg H₂O (Pregl). — 2.110 mg Sbst.: 0.265 ccm N (19°, 746 mm) (Pregl). — 1.460 mg Sbst.: 1.820 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₁H₁₄ON₂. Ber. C 69.43, H 7.42, N 14.74, CH₃O 16.32.
Gef. „ 69.68, „ 7.15, „ 14.41, „ 16.47.

Das Pikrat bildete prachtvoll rubinrote Krystalle, die bei 214–215° unter Aufschäumen schmolzen.

10-Methoxy-harmalan und 10-Methoxy-harman.

0.40 g 5-Methoxy-tryptamin wurden mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid über Nacht stehen gelassen. Nach der Zerstörung des Anhydrid-Überschusses durch wäßrige Sodalösung wurde ausgeäthert. Der Abdampfrückstand der ätherischen Lösung wurde, wie öfter beschrieben, in Xylol-Lösung mit Phosphorpentoxyd gekocht. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes gingen bei 0.3 mm und 190–210° Luftbad 0.26 g weißer Krystalle über, die nach mehrmaligem Umlösen und nochmaliger Hochvakuum-Sublimation bei 208–209° schmolzen.

Das Pikrat schmolz bei 258° unter Schwarzfärbung und Aufschäumen.

2.600 mg Sbst.: 6.970 mg CO₂, 1.520 mg H₂O (Pregl). — 2.425 mg Sbst.: 0.280 ccm N (20°, 747 mm) (Pregl). — 2.040 mg Sbst.: 2.225 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₃H₁₄ON₂. Ber. C 72.85, H 6.59, N 13.08, CH₃O 14.48.
Gef. „ 73.11, „ 6.54, „ 13.22, „ 14.41.

Zur Dehydrierung wurden 50 mg dieser Base mit 0.2 g Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 190–200° erhitzt. Bei 0.3 mm und 230–250° gingen 38 mg weißer Krystalle über, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 273–274° schmolzen.

2.570 mg Sbst.: 6.915 mg CO₂, 1.295 mg H₂O (Pregl). — 2.065 mg Sbst.: 0.235 ccm N (21°, 747 mm) (Pregl). — 1.660 mg Sbst.: 1.870 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₃H₁₂ON₂. Ber. C 73.54, H 5.70, N 13.21, CH₃O 14.62.
Gef. „ 73.38, „ 5.64, „ 12.99, „ 14.88.

7-Methoxy-tryptamin.

4 g nach Charrier dargestelltes *o*-Methoxy-phenylhydrazin wurden mit 5 g γ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal und 4 g wasserfreiem Zinkchlorid im Laufe von 15 Min. auf 180° erhitzt und nachdem die heftige Reaktion abgelaufen war, noch $\frac{1}{2}$ Stde. bei dieser Temperatur belassen. Die weitere Aufarbeitung geschah wie in den früheren Fällen. Bei der Destillation der Rohbase ging bei 0.5 mm und 160–200° ein Öl über, das aus Ligroin

krystallisierte und nach öfterem Umlösen eine bei 135–136° schmelzende Verbindung gab. Ausbeute 1.33 g.

2.695 mg Sbst.: 6.860 mg CO₂, 1.710 mg H₂O (Pregl). — 2.695 mg Sbst.: 0.340 ccm N (20°, 753 mm) (Pregl). — 1.725 mg Sbst.: 2.100 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₁H₁₄ON₂. Ber. C 69.43, H 7.42, N 14.74, CH₃O 16.32.
Gef. „ 69.42, „ 7.10, „ 14.56, „ 16.08.

Aus der alkohol. Lösung der Base krystallisierte durch Pikrinsäure ein rotes Pikrat, das bei 218° unter Aufschäumen und Schwarzfärbung schmolz.

12-Methoxy-harmalan und 12-Methoxy-harman.

Das aus 0.36 g 7-Methoxy-tryptamin erhaltene *N*-Acetylprodukt wurde in der bereits mehrfach beschriebenen Weise in Xylol mit Phosphor-pentoxyd verkocht. Zur Reinigung wurde die erhaltene Base in das Pikrat übergeführt, das bei 290° schwarz wurde, ohne zu schmelzen und aufzuschäumen. Die aus dem Pikrat gewonnene freie Base wurde im Hochvakuum sublimiert und schmolz dann bei 182–183°. Die Ausbeute an der Rohbase betrug 0.13 g.

2.620 mg Sbst.: 7.035 mg CO₂, 1.510 mg H₂O (Pregl). — 1.710 mg Sbst.: 0.195 ccm N (17°, 746 mm) (Pregl). — 2.280 mg Sbst.: 2.525 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₃H₁₄ON₂. Ber. C 72.85, H 6.59, N 13.08, CH₃O 14.48.
Gef. „ 73.23, „ 6.45, „ 13.18, „ 14.63.

33 mg 12-Methoxy-harmalan wurden mit 0.15 g Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 190–200° erhitzt. Die darauffolgende Hochvakuum-Sublimation ergab 30 mg weißer Krystalle, die bei 0.1 mm und 190–200° übergingen. Ihr Schmelzpunkt lag nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 239–240°.

2.410 mg Sbst.: 6.520 mg CO₂, 1.225 mg H₂O (Pregl). — 1.520 mg Sbst.: 0.175 ccm N (24°, 746 mm) (Pregl). — 1.640 mg Sbst.: 1.845 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₃H₁₂ON₂. Ber. C 73.54, H 5.70, N 13.21, CH₃O 14.62.
Gef. „ 73.78, „ 5.69, „ 12.99, „ 14.86.

Versuche zur Darstellung des 5.6-Dihydro-4-carbolins.

Erhitzen von Formyl-tryptamin mit P₂O₅ in Xylol gab keine Spur des gewünschten Dihydro-carbolins, während in Tetralin eine geringe Menge dieser Verbindung gebildet wurde.

0.3 g Tryptamin wurden mit 0.3 g wasser-freier Ameisensäure 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Vertreiben des Säure-Überschusses wurde der Rückstand in 20 ccm Tetralin mit 6 g P₂O₅ dem Ringschluß unterzogen. Die Aufarbeitung gab eine geringe Menge eines Öles, das nach einiger Zeit krystallisierte. Der Schmelzpunkt lag nach 1-maligem Umlösen bei 182–191° nach vorangehendem Sintern und zeigte die Anwesenheit des Dihydro-carbolins an.

3.4.5.6-Tetrahydro-4-carbolin und 4-Carbolin.

0.1 g Tryptamin wurde in 6 ccm verd. Schwefelsäure (2 Vol. H₂SO₄: 250 Vol. H₂O) gelöst, dann 3 Tropfen 40-proz. Formalins zugefügt und die Flüssigkeit eine Minute am Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen der Lösung tritt nun eine schwache Trübung auf, eine Fällung zeigt an, daß zu lange erwärmt worden ist, und beeinträchtigt die Ausbeute. Die alkalisch gemachte Flüssigkeit wird ausgeäthert, der Äther verdampft und der erhaltene Rück-

stand mit 100 ccm der oben angeführten Schwefelsäure $\frac{3}{4}$ Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde alkalisch ausgeäthert und das nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Produkt bei 0.01 mm destilliert. Bei 180 bis 200° Luftbadtemperatur gingen Krystalle über, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 207—208° schmolzen und mit Tetrahydro-4-carbolin, das aus nach Perkin dargestelltem 4-Carbolin durch Reduktion mit Natrium in Amylalkohol erhalten worden war, keine Depression des Schmelzpunktes zeigten. Ausbeute 65%.

Das erhaltene Tetrahydro-4-carbolin ließ sich recht glatt dehydrieren. 30 mg Tetrahydro-4-carbolin wurden mit 0.16 g Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 165° erhitzt. Bei der anschließenden Sublimation gingen bei 0.01 mm und 180—200° Luftbadtemperatur 25 mg Krystalle über, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 197—198° schmolzen und mit Carbolin, das nach Perkin aus Tryptophan dargestellt worden war, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gaben.

ii.

1-Methyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin und 1-Methyl-4-carbolin.

0.20 g 1-Methyl-tryptamin wurden in 12 ccm Schwefelsäure (2:250) gelöst und nach dem Hinzufügen von 7 Tropfen 40-proz. Formalins eine Minute auf 70° erwärmt. Die alkalisierte Lösung wurde ausgeäthert und der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand mit 100 ccm der oben angegebenen Schwefelsäure $\frac{3}{4}$ Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde alkalisch gemacht und der mit Äther erhaltene Auszug bei 0.3 mm destilliert. Bei 140—170° ging ein fast farbloses Öl über, das nach der Reinigung über das Pikrat Ansätze zur Krystallisation zeigte. Die Ausbeute war 0.16 g.

2.985 mg Sbst.: 8.450 mg CO₂, 1.930 mg H₂O (Pregl). — 3.815 mg Sbst.: 0.495 ccm (20°, 741 mm).

C₁₂H₁₄N₂. Ber. C 77.36, H 7.58, N 15.05. Gef. C 77.21, H 7.24, N 14.74.

Zur Durchführung der Dehydrierung wurden 45 mg 1-Methyl-tetrahydro-4-carbolin mit 0.15 g Palladium-Mohr $\frac{1}{2}$ Stde. auf 160° erhitzt. Bei 0.03 mm und 130—170° ging ein farbloses Öl über, das bald krystallisierte. Die erhaltene Base wurde über das Pikrat gereinigt. Aus Äther-Petroläther wurden Krystalle vom Schmp. 108—109° erhalten. Die Ausbeute an Rohprodukt war 38 mg. Das Pikrat schmolz bei 258° unter Aufschäumen und Schwarzfärbung. In verd. salzsaurer Lösung zeigt die Base stark blaue Fluoreszenz.

2.340 mg Sbst.: 6.760 mg CO₂, 1.080 mg H₂O (Pregl). — 1.810 mg Sbst.: 0.245 ccm N (20°, 742 mm) (Pregl).

C₁₂H₁₀N₂. Ber. C 79.08, H 5.54, N 15.38. Gef. C 78.79, H 5.16, N 15.40.

10-Methoxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

0.10 g 5-Methoxy-tryptamin wurde in 6 ccm verd. Schwefelsäure (2:250) gelöst und nach dem Hinzufügen von 3 Tropfen Formalin eine Minute auf ca. 70° erwärmt. Die weitere Aufarbeitung geschah so wie beim 1-Methyl-tetrahydro-4-carbolin. Die Destillation des Endproduktes lieferte bei 0.01 mm und 200—240° Luftbadtemperatur weiße Krystalle, die nach dem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol und nochmaliger Hochvakuum-Sublimation bei 223—224° schmolzen. Ausbeute 0.024 g.

2.530 mg Sbst.: 6.580 mg CO₂, 1.500 mg H₂O (Pregl). — 1.765 mg Sbst.: 0.210 ccm N (19°, 743 mm) (Pregl). — 1.815 mg Sbst.: 2.125 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₂H₁₄ON₂. Ber. C 71.24, H 7.00, N 13.86, CH₃O 15.35.
Gef. „ 70.93, „ 6.63, „ 13.60, „ 15.47.

12-Methoxy-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

Die Darstellung des 12-Methoxy-tetrahydro-4-carbolins erfolgte in derselben Weise, wie bei den vorangehenden Versuchen beschrieben wurde. Aus 0.10 g 7-Methoxy-tryptamin wurden 0.053 g des Tetrahydro-carbolins erhalten, das in reiner Form bei 217—218° schmolz.

Das Pikrat, das trotz mehrfachen UmlöSENS einen roten Stich aufwies, schmolz bei 227—229° unter Aufschäumen.

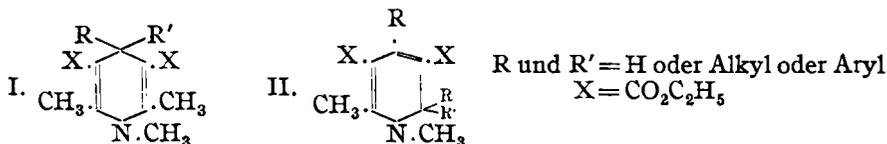
2.110 mg Sbst.: 5.530 mg CO₂, 1.295 mg H₂O (Pregl). — 2.405 mg Sbst.: 0.295 ccm N (20°, 747 mm) (Pregl). — 2.890 mg Sbst.: 3.290 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₂H₁₄ON₂. Ber. C 71.24, H 7.00, N 13.86, CH₃O 15.35.
Gef. „ 71.48, „ 6.87, „ 14.05, „ 15.04.

322. K. v. Auwers: Über Dihydro-pyridin-Derivate und Pyridone.

(Eingegangen am 15. Juli 1930.)

Im Laufe seiner Untersuchungen über Pyridon-methide¹⁾ und Di-pyridyle²⁾ hat Mumm u. a. auch eine Reihe von Dihydro-pyridin-Derivaten dargestellt. Ein Teil dieser Substanzen entspricht nach den Feststellungen Mumm's dem Schema I, ein anderer dem Schema II; bei manchen mußte die Frage nach ihrer Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Gruppe offen gelassen werden.



Da sich beide Gruppen in ihrem spektrochemischen Verhalten deutlich voneinander unterscheiden müssen, schien es möglich, die chemische Struktur-Bestimmung auf optischem Wege nachzuprüfen und in den zweifelhaften Fällen eine Entscheidung herbeizuführen.

Hr. Mumm hatte die Liebenswürdigkeit, eine Auswahl jener Verbindungen für diesen Zweck zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm aufrichtig Dank sage. Einige Substanzen erwiesen sich leider wegen zu starker Färbung als unbrauchbar, und bei der Mehrzahl der übrigen mußte auf die Bestimmung der Dispersion verzichtet werden, da aus demselben Grunde die Linien H_β und H_γ nicht abgelesen werden konnten. Doch genügen die durchgeführten Beobachtungen, um gewisse Schlüsse zu ziehen, wie die folgende Tabelle lehrt. Werte, die für höhere Temperaturen gelten, sind kursiv gedruckt. Für Vergleichszwecke dienen die Werte von EΣ_D²⁰.

¹⁾ B. 56, 2301 [1923]; A. 443, 273 [1925].

²⁾ B. 57, 865 [1924], 59, 1605 [1926].