

Friedländer beschriebenen Eigenschaften des antiken Purpurs und färbt seidenes Tuch in charakteristisch rötlicher Purpurfarbe. Diese Farbe unterscheidet sich deutlich von der des zum Vergleich dargestellten blauen 5.5'-Dibrom-indigos.

0.0794 g Sbst.: 0.0713 g AgBr. —  $C_{16}H_6O_2N_2Br_2$ . Ber. Br 38.06. Gef. Br 38.21.

5.5'.6.6'-Tetrabrom-indigo,  $(Br_2C_8H_3ON)_2$ .

In gleicher Weise wie oben mit Ozon behandelt, gab die 5.6-Dibrom-indol-3-carbonsäure den 5.5'.6.6'-Tetrabrom-indigo, der gleiches Tuch in einem etwas weniger rötlichen Ton färbte.

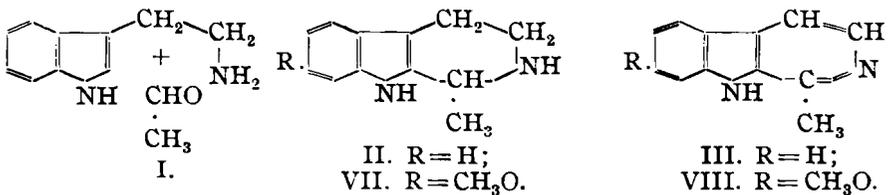
Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan; Forschungsanstalt für Physik und Chemie, Tokio.

### 342. Shiro Akabori und Kojiro Saito: Synthetische Versuche in der Indol-Gruppe, VIII.: Synthese von Harman und Harmin.

(Eingegangen am 7. August 1930.)

Die chemische Konstitution von Harman und Harmin ist durch die glänzenden Arbeiten von W. H. Perkin, R. Robinson und ihrer Mitarbeiter endgültig aufgeklärt<sup>1)</sup> und auch die völlige Synthese beider Alkaloide von ihnen vollkommen ausgeführt worden<sup>2)</sup>. Während unsere Experimente, die unten mitgeteilt werden, noch im Gange waren, berichteten nun neuerdings Späth und Lederer<sup>3)</sup> über eine einfache Synthese von Harmalin, Harmin und Harman, die im Ringschluß von Acetyl- $\beta$ -[ $\beta$ -indolyl]-äthylamin bzw. Acetyl- $\beta$ -[6-methoxy- $\beta$ -indolyl]-äthylamin mit Phosphorpentoxyd und darauffolgender Dehydrierung durch Erhitzen mit Palladiummohr bei 200° besteht.

Als Ausgangsmaterialien unserer Synthese wurden auch  $\beta$ -[ $\beta$ -Indolyl]-äthylamin und  $\beta$ -[6-Methoxy- $\beta$ -indolyl]-äthylamin angewandt.  $\beta$ -[ $\beta$ -Indolyl]-äthylamin wurde nach Majima und Hoshino<sup>4)</sup> dargestellt. Von diesem Amin aus gelangten wir nach den Reaktionsstufen I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III zum Harman.



Tetrahydro-harman (II) wurde nach Tatsui<sup>5)</sup> durch Kondensation von  $\beta$ -[ $\beta$ -Indolyl]-äthylamin (I) mit Acetaldehyd dargestellt (Tatsui

<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London 1912—1924.

<sup>2)</sup> Manske, Perkin und Robinson, Journ. chem. Soc. London 1927, 1.

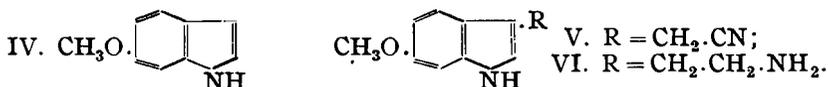
<sup>3)</sup> B. 63, 120 [1930].

<sup>4)</sup> B. 58, 2042 [1925].

<sup>5)</sup> Journ. pharmac. Soc. Japan 48, 92 [1928]; C. 1928, II 668.

hatte Paraldehyd angewandt). Bei der Kondensation beeinflußt die Acidität der wäßrigen Lösung die Ausbeute stark. Die Dehydrierung von Tetrahydro-harman zu Harman (III) gelang durch 5-stdg. Kochen in wäßriger Lösung mit Maleinsäure und Palladium<sup>6)</sup>.

Die Synthese von Harmin wurde in analoger Weise wie die von Harman ausgeführt. Die wichtigste Base in der Synthese, nämlich das  $\beta$ -[ $\beta$ -6-Methoxy-indolyl]-äthylamin, das Späth und Lederer in unreinem Zustand erhalten hatten, haben wir auch nach der Methode von Majima und Hoshino bekommen, wobei statt des Indols das 6-Methoxy-indol (IV) angewandt wurde.



[ $\beta$ -6-Methoxy-indolyl]-acetonitril (V) wurde durch Versetzen von [ $\beta$ -6-Methoxy-indolyl]-magnesiumjodid mit Chlor-acetonitril gewonnen (Ausbeute 52%). Das Nitril wurde wie gewöhnlich mit Natrium und Alkohol zum Amin VI reduziert (Ausbeute 50%). Das Amin schmolz in reinem Zustande bei  $142.5-143.5^\circ$  (nach Späth und Lederer  $112-130^\circ$ ). Nach dem scharfen Schmelzpunkt unseres Präparats glauben wir, daß es ganz rein ist.

Die Synthese von Tetrahydro-harmin (VII) und die nachfolgende Dehydrierung zu Harmin (VIII) wurden nach denselben Methoden wie bei den methoxyl-freien Basen ausgeführt.

Die Ausbeute bei der Ringschließung ist ca. 85% und die bei der Dehydrierung ca. 70%. Synthetisches Harmin schmolz bei  $259-259.5^\circ$ , und die Mischprobe mit natürlichem Harmin zeigte keine Herabsetzung des Schmelzpunkts.

### Beschreibung der Versuche.

#### Tetrahydro-harman.

5 g  $\beta$ -[ $\beta$ -Indolyl]-äthylamin wurden unter Zusatz von 16 ccm 2-n. Schwefelsäure in 100 ccm Wasser gelöst und dieser Lösung 100 ccm 10-proz. wäßrige Lösung von Acetaldehyd hinzugefügt. Die Lösung wurde nunmehr im Ölbad langsam erhitzt, bis dessen Temperatur  $110^\circ$  erreichte, auf der die Lösung 20 Min. gehalten wurde. Nach dem Erkalten wurde sie mit überschüssiger wäßriger Lösung von Natriumcarbonat versetzt, wobei sich ein krystallinisches Pulver ausschied. Dieses wurde in verd. Chlorwasserstoffsäure gelöst, filtriert, wieder mit Natriumhydroxyd versetzt und wiederholt ausgeäthert. Beim Abdestillieren des Äthers blieb Tetrahydro-harman als krystallinische Masse zurück. Ausbeute 5.0 g = 86% d. Th. Schmp.  $175-177^\circ$ . Nach dem Entfärben durch Tierkohle wurde aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Farblose Prismen, die bei  $179-180^\circ$  schmolzen, was mit der Angabe von Tatsui<sup>7)</sup> gut übereinstimmt.

4.324 mg Subst.: 12.327 mg  $\text{CO}_2$ , 3.004 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.344 mg Subst.: 0.425 ccm N ( $14.2^\circ$ , 766.6 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$ . Ber. C 77.37, H 7.58, N 15.05. Gef. C 77.40, H 7.77, N 14.92.

Chloroplatinat. 8.962 mg Subst.: 2.232 mg Pt.

$(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2)_2$ ,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ . Ber. Pt 24.96. Gef. Pt 24.91.

<sup>6)</sup> vergl. Akabori und Suzuki, Bull. chem. Soc. Japan 4, 200 [1929]; C. 1929, II 2033.

<sup>7)</sup> loc. cit.

## Harman.

0.5 g Tetrahydro-harman und 0.6 g Maleinsäure, in 10 ccm Wasser gelöst, wurden mit 0.1 g Palladiumschwarz 5 Stdn. gekocht und heiß filtriert<sup>8)</sup>. Nach dem Erkalten wurde mit Natriumhydroxyd stark alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit viel Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine fast farblose, krystallinische Masse zurück, die 0.5 g betrug und bei 234–235° schmolz. Aus Benzol krystallisiert sie in hellgelben Prismen, die bei 235–236° schmelzen.

3.676 mg Sbst.: 10.680 mg CO<sub>2</sub>, 1.991 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 79.08, H 5.53. Gef. C 79.22, H 6.06.

Die vom Harman befreite wäßrige Lösung wurde mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äther oftmals extrahiert. Beim Abdampfen des Äthers blieben 0.6 g Bernsteinsäure zurück, die bei 186–187° schmolz.

## [β-6-Methoxy-indoly]-acetonitril.

Dem aus 2.4 g Magnesium, 15.6 g Methyljodid und 30 ccm Äther dargestellten Grignard-Reagens wurden unter Eiskühlung 11.7 g in 80 ccm Äther gelösten 6-Methoxy-indols zugesetzt, wobei die Lösung zwei Schichten bildete. Nach 1-stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur und nachfolgendem 1/2-stdg. Aufkochen wurde das [6-Methoxy-indoly]-magnesiumjodid wieder mit Eis abgekühlt und mit 6.1 g Chlor-acetonitril versetzt. Das in Äther unlösliche, klebrige Reaktionsprodukt wurde noch kurze Zeit umgerührt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Eis gut abgekühlt und durch Zufügen von 100 ccm mit Wasser gesättigten Äthers, dann von 11 g in 50 ccm Wasser gelösten Ammoniumchlorids zersetzt. Die ätherische Schicht wurde von der wäßrigen abgetrennt und nach dem Abdestillieren des Äthers mit Wasserdampf destilliert, um das unveränderte Chlor-acetonitril zu verjagen. Der harzige Rückstand wurde mit 250 ccm heißem Benzol aufgenommen, mit 15 g Tierkohle gekocht und filtriert. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die Benzol-Lösung auf etwa 50 ccm eingengt. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert das [β-6-Methoxy-indoly]-acetonitril in glänzenden Blättern aus. Ausbeute 7.4 g, 52% d. Th. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol besteht das Nitril aus weißen, seidenglänzenden Blättern, die bei 113–114° schmelzen.

4.982, 4.220 mg Sbst.: 12.984, 11.006 mg CO<sub>2</sub>, 2.234, 2.089 mg H<sub>2</sub>O. — 3.94 mg Sbst.: 0.513 ccm N (14.5°, 749.7 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 70.93, H 5.42, N 15.06. Gef. C 71.08, 71.13, H 5.03, 5.54, N 15.25.

## β-[β-6-Methoxy-indoly]-äthylamin.

Zur schwach siedenden Lösung von 6.1 g [β-6-Methoxy-indoly]-acetonitril in 100 ccm absol. Alkohol wurden im Verlauf von 20 Min. 6 g Natrium gegeben und bis zum völligen Verschwinden des Natriums gekocht. Gegen Ende der Reaktion färbt sich die Lösung dunkelrot. Nach Zusatz von 100 ccm Wasser wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand 2-mal mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 20 ccm 2-n. Chlorwasserstoffsäure und dann mit 10 ccm Wasser geschüttelt. Die wäßrige

<sup>8)</sup> Akabori und Suzuki, loc. cit.

Lösung wurde mit überschüssigem Natriumhydroxyd versetzt und wieder mit Äther aufgenommen. Diese ätherische Lösung hinterließ beim Abdestillieren des Äthers eine krystallinische Masse, die 3,8 g betrug und bei 131–133° schmolz. Die Base, die durch Kochen mit Tierkohle in verd. Essigsäure-Lösung entfärbt und mit Alkali wieder freigemacht wurde, krystallisierte aus verd. Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 142,5–143,5°. Im Hochvakuum ist sie auch unzersetzt destillierbar.

3,589 mg Stbst.: 9,160 mg CO<sub>2</sub>, 2,411 mg H<sub>2</sub>O. — 4,50 mg Stbst.: 0,573 ccm N (15°, 750,3 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 69,43, H 7,37, N 14,74. Gef. C 69,61, H 7,52, N 14,90.

#### Tetrahydro-harmin.

1,2 g β-[β-6-Methoxy-indolyl]-äthylamin wurden unter Zusatz von 2-n. Schwefelsäure in 20 ccm Wasser gelöst, mit geringem Überschuß der Säure schwach sauer gemacht und mit 20 ccm 10-proz. wäßriger Lösung von Acetaldehyd vermischt. Die ganze Lösung wurde in einem Ölbad langsam erhitzt, bis die Badtemperatur 110° erreicht hatte, bei der sie dann 20 Min. gehalten wurde. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit konz. Lösung von Natriumhydroxyd stark alkalisch gemacht, wobei sich Tetrahydro-harmin als hellbraunes, krystallinisches Pulver ausschied. Die Base wurde in verd. Essigsäure gelöst, durch Kochen mit wenig Tierkohle entfärbt und wieder mit überschüssigem Alkali niedergeschlagen. Dabei erhielten wir eine fast farblose, krystallinische Base, die 1,15 g betrug. Ausbeute 85% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol schmolz sie bei 196–196,5°.

3,958 mg Stbst.: 10,441 mg CO<sub>2</sub>, 2,697 mg H<sub>2</sub>O. — 3,88 mg Stbst.: 0,429 ccm N (13°, 757,1 mm). — 3,656 mg Stbst.: 3,981 mg Ag J (Zeisel-Pregl).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 72,17, H 7,46, N 12,96, CH<sub>3</sub>O 14,35.

Gef. „ 71,98, „ 7,63, „ 13,15, „ 14,39.

#### Harmin.

0,216 g Tetrahydro-harmin und 0,232 g Maleinsäure wurden in 5,3 ccm Wasser gelöst und mit 0,05 g Palladiumschwarz 4 Stdn. gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Palladiums wurde die Lösung mit überschüssigem Natriumhydroxyd versetzt. Die ausgeschiedene Base schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 259–259,5°. Mischprobe mit natürlichem Harmin gab keine Herabsetzung des Schmelzpunktes. Ausbeute 0,15 g, 70% d. Th. Beim wiederholten Extrahieren des angesäuerten wäßrigen Filtrats gewannen wir 0,2 g Bernsteinsäure, die bei 183,5–184,5° schmolz.

3,525 mg Stbst.: 9,483 mg CO<sub>2</sub>, 1,871 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 73,55, H 5,66. Gef. C 73,37, H 5,94.

Zum Schluß möchten wir Hrn. Prof. Rikō Majima für seine überaus freundliche Leitung bei den Versuchen und Hrn. Shinji Numano für seine Hilfe bei den Experimenten herzlich danken.

Chem. Institut, Universität, Sendai (Japan).