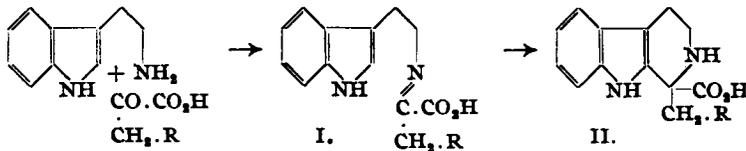


355. Georg Hahn und Albert Hansel: Kondensation von Tryptamin mit α -Ketonsäuren, α -Keto-dicarbonensäuren und α,α' -Diketo-dicarbonensäuren.

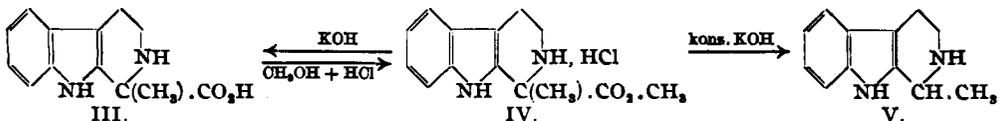
[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 6. September 1938.)

Bei der Kondensation von Tryptamin mit α -Ketonsäuren war bisher kein exakter Beweis dafür erbracht worden, daß der Ringschluß zum 4-Carbolin-System bereits bei den primär erhaltenen Säuren eingetreten war. Es wäre nämlich durchaus möglich, daß in diesen Carbonsäuren Typen der Formel I vorlägen, die erst beim Behandeln mit alkohol. Salzsäure in das



Carbolinsystem II übergangen. In dem aus Tryptamin und Brenztraubensäure erhaltenen Kondensationsprodukt III lag nun aber eine Substanz vor, an der sich diese Frage in experimentell einfacher Weise beantworten ließ. Während nämlich alle bisher untersuchten 4-Carbolin-3-carbonsäuren mit alkohol. Salzsäure Kohlensäure abspalten und in die Tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrate übergehen, liefert die mit Brenztraubensäure erhaltene Säure — wie schon H. Werner¹⁾ beobachtete — unter diesen Bedingungen in normaler Reaktion ein Esterchlorhydrat, dem mit Sicherheit die Formel IV



eines Tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3)-esters zuzuschreiben ist, da er bei der Verseifung mit kochender alkohol. Kalilauge unter Kohlendioxydabspaltung in das bekannte Tetrahydro-harman (V) übergeht. Wenn nun der Carbolinringschluß erst bei der Behandlung mit alkohol. Salzsäure eingetreten wäre, müßte die durch vorsichtige Verseifung des Esters IV erhaltene Säure verschieden sein von dem primär erhaltenen Kondensationsprodukt. Kocht man aber den Ester nur kurze Zeit mit alkohol. Kalilauge, so kann man neben dem schon entstandenen Tetrahydroharman eine beträchtliche Menge einer Säure fassen, die sich als mit dem primären Kondensationsprodukt identisch erweist. Damit ist an einem Beispiel erwiesen, daß den aus Tryptamin und α -Ketonsäuren unter physiologischen Bedingungen erhaltenen Säuren tatsächlich bereits das 4-Carbolin-System zugrunde liegt, wie das bisher aus ihrer Beständigkeit gegen Säuren und Alkalien und einigen anderen Eigenschaften geschlossen worden war.

G. Hahn und H. Werner¹⁾ hatten die Beobachtung gemacht, daß die in schönen Krystallen sich ausscheidenden 4-Carbolin-3-carbonsäuren

¹⁾ G. Hahn u. H. Werner, A. 520, 132 [1935].

Tafel

pH	ccm Puffer	Art des Puffers	Lichtversuch		Ausbeute		Dunkelversuch		
			Stdn.	davon bestrahlt Stdn.	mg	%	Stdn.	mg	%
4.1	7.5	Acetat	18	4	85	24.2	18	50	14.1
4.7	7.5	„	19 ¹ / ₂	5	67	19.5	19 ¹ / ₂	39	11.1
5.3	7.5	„	24	7	17	4.9	24	—	—
5.9	7.5	„	24	10	22	6.3	24	—	—
6.4	7.5	Phosphat	24	10	29	8.3	24	—	—
7	7.5	„	19	5	74	21	20	53	15.1

besonders stark an der Seite des Kondensationsgefäßes erschienen, die dem Sonnenlicht zugekehrt war. Um den möglichen Einfluß des Lichtes auf die Kondensation von Tryptamin mit α -Ketonsäuren kennen zu lernen, haben wir daher Tryptamin und 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure bei verschiedenen p_H-Werten einmal im Dunkeln, einmal unter Bestrahlung mit einer Quarz-Quecksilberlampe kondensiert. Da es unlediglich darauf ankam, die reaktionsfördernde Wirkung des Lichtes zu zeigen, führten wir die Bestrahlungsversuche in offenen Schalen durch, die einfach unter die Lampe gestellt wurden, wobei selbstverständlich eine Reihe von Nebenreaktionen hauptsächlich oxydativer Art die Ausbeute beeinträchtigten. Wie aus Tafel 1 aber deutlich ersichtlich ist, werden in den ersten Stunden im bestrahlten Versuch bereits wesentliche Mengen der entsprechenden 4-Carbolin-carbonsäure-(3) gebildet, während der Dunkelversuch entweder gar nichts oder nur geringe Mengen an Kondensationsprodukt liefert. Interessanterweise zeigte sich, daß auch im Lichtversuch die beiden, schon von G. Hahn und H. Werner beobachteten Maxima — eines im stärker sauren Gebiet und eines in der Nähe des Neutralpunktes — zu beobachten sind.

Wie G. Hahn und H. Werner¹⁾ angaben, führte die Kondensation von Tryptamin mit α -Ketonsäuren unter anderen als den sogenannten physiologischen Bedingungen zu harzigen, öligen Abscheidungen, aus denen damals keine definierten Produkte isoliert werden konnten. Insbesondere traten diese öligen Abscheidungen ein, wenn man die gepufferten Lösungen der beiden Komponenten auf höhere Temperaturen erhitzte, oder auch ihre alkoholischen Lösungen zum Sieden brachte. Es zeigte sich nun überraschenderweise, daß man die Kondensationsprodukte viel rascher und in gleich guter Ausbeute erhalten kann, wenn man die Komponenten bei p_H 1, also in wesentlich stärker saurem Medium erhitzt. Zwar fällt die Säure auch hier mit öligen Verunreinigungen aus; aber diese können mit Methanol leicht entfernt werden. Auch bei 25° und p_H 1 kommen — allerdings erst nach 24 Tgn. — 58% d. Th. an Kondensationsprodukt. Der Temperatureinfluß äußert sich nun, wie aus Tafel 2 hervorgeht, in einer starken Abkürzung der Reaktionszeit.

Bei 35° erhält man nach 22 Tgn. 68%, bei 55° dagegen schon nach 48 Stdn. 54.3% an 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3). Überraschend war das Ergebnis bei 100°, wo neben der Kondensation gleichzeitig Decarboxylierung zum Tetrahydro-4-carbolin-

1.

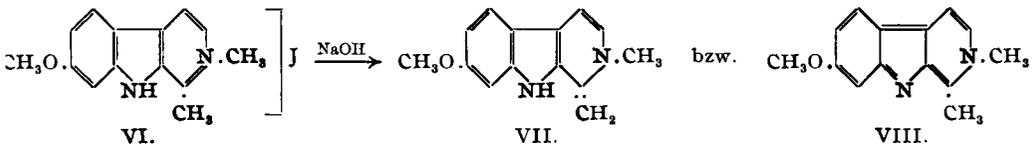
Lichtversuch		Ausbeute		Dunkelversuch			Lichtversuch	Dunkelversuch		
Stdn.	davon bestrahlt Stdn.	mg	%	Stdn.	mg	%		Stdn.	mg	%
42	15	159	45.2	42	107	30.4	Zersetz.	65	120	34.1
42 ¹ / ₂	14	109	31	42 ¹ / ₂	83	23.3	„	65	112	31.8
47	16 ¹ / ₂	66	18.5	47	52	14.8	„	66	70	19.9
47	16	Zers.	—	47	36	10.2	„	67	50	14.2
47	16	„	—	47	31	8.8	„	67	44	12.5
42	14	117	33.3	42	88	25	„	65	108	30.7

chlorhydrat eintrat, das sich in derben, farblosen Krystallen direkt aus der heißen Lösung abschied. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Kondensation von Tryptamin mit α -Ketonsäuren nicht auf die früher allein angewandten milden Bedingungen beschränkt ist, sondern daß auch hier die Anwendung gewöhnlicher chemischer Bedingungen eine starke Abkürzung der Reaktionszeiten mit sich bringt. Interessanterweise ist hier die Decarboxylierung auch schon mit wäßriger Salzsäure eingetreten. Zur Erklärung des Mechanismus dieser Decarboxylierung haben G. Hahn und K. Stiehl²⁾ einen Bindungswechsel diskutiert, wie er von R. Robinson und Mitarbeitern³⁾

Tafel 2.

PH	T	Zeit Stdn.	Ausbeute an Säure		Ausbeute an Chlorhydrat	
			mg	%	mg	%
1	25°	576	185	58	—	—
1	35°	528	219	68	—	—
1	45°	74	208	65.2	—	—
1	55°	48	175	54.3	—	—
1	70°	24	115	35.7	—	—
1	100°	48	32	10	310	41

und R. Konowalowa und A. Orechhoff⁴⁾ am Harminjodmethylat VI beobachtet wurde, das bei der Behandlung mit warmer 10-proz. Natronlauge unter Jodwasserstoffabspaltung in VII bzw. VIII übergeht. Dieser Bindungswechsel ist mit einer tiefen Verfärbung verbunden.



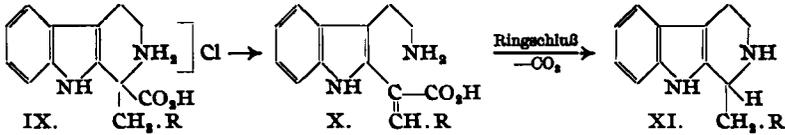
Bei den Tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäuren würde unter Ringöffnung gemäß IX \rightarrow X HCl zu X abgespalten, das dann spontan Kohlendioxyd verliert,

²⁾ B. 69, 2627 [1936].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 125, 657 [1924].

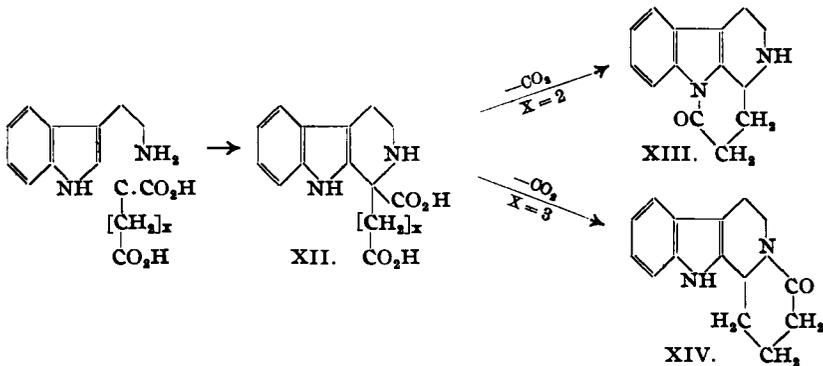
⁴⁾ Arch. Pharmaz. 272, 748 [1934].

sofern R ein anderer Rest als Wasserstoff ist. Durch Anlagerung des Amins an die Doppelbindung würde dann das Endprodukt XI gebildet. Auch



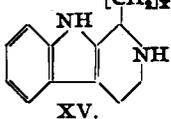
hier tritt eine tiefe Verfärbung der Reaktionslösung auf. Wir fanden nun, daß die Decarboxylierung auch erfolgt, wenn man die Carbolin-carbonsäure-(3) bei gewöhnlicher Temperatur mit 12-n. Salzsäure stehen läßt. Hierbei tritt die gleiche Verfärbung auf, wie sie auch mit methylalkohol. Salzsäure in der Wärme zu beobachten ist. In wäßriger Lösung scheint sich somit die Decarboxylierung in der gleichen Weise zu vollziehen.

Es war nun weiter wünschenswert, die so glatt verlaufende α -Keto-säure-Kondensation mit Tryptamin hinsichtlich der Verwendbarkeit von α -Keto-dicarbonsäuren und α, α' -Diketo-dicarbonsäuren zu studieren. Tryptamin mußte beispielsweise mit α -Keto-dicarbonsäuren geeigneter Ketten-



länge nach erfolgter Kondensation zur 4-Carbolincarbonsäure (XII) durch Wasseraustritt mit entweder dem Indolimidwasserstoff oder dem Carbolinimidwasserstoff in cyclische Säureimide XIII und XIV überführbar sein, in denen an das Carbolinsystem noch ein weiterer Sechsring angegliedert war.

Mit α, α' -Diketo-dicarbonsäuren dagegen konnte man nach der Entfernung der Carboxylgruppen Di-4-carbolin-Systeme des Typs XV erwarten.



Als Beispiel einer α -Keto-dicarbonsäure haben wir zunächst die α -Keto-glutarsäure herangezogen, weil sie aus Bernsteinsäureester und Oxalsäureester nach E. E. Blaise und H. Gault⁵⁾ ziemlich leicht zugänglich ist. Die zur Synthese vom Typ XIV notwendige α -Keto-adipinsäure

ist dagegen nur in sehr schlechter Ausbeute erhältlich, weil bei der analogen Umsetzung von Oxalester mit Glutarsäureester der Ringschluß zum Cyclopentandion-dicarbonsäureester die Hauptreaktion ist.

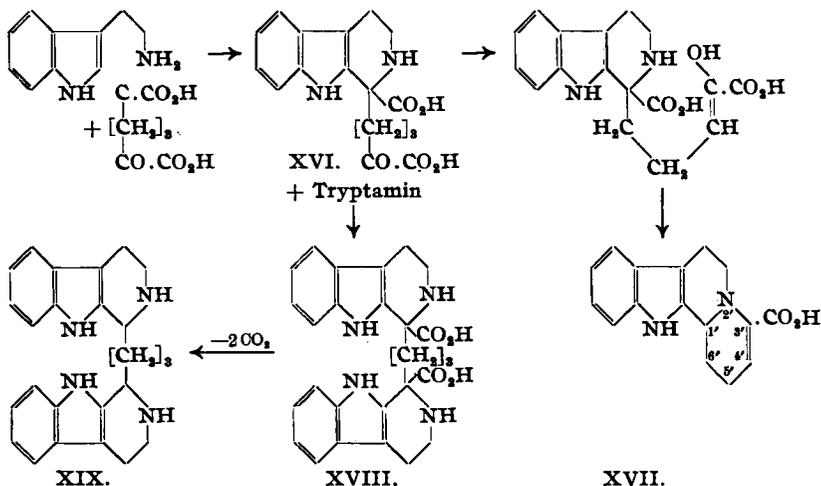
⁵⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **147**, 199 [1908].

Es zeigte sich, daß die α -Keto-glutarsäure schon unter den sogenannten physiologischen Bedingungen in nur geringer Abhängigkeit vom p_H der Lösung in rund 50-proz. Ausbeute die Säure I mit $x = 2$ liefert, die als 3-[ω -Carboxy-äthyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) zu bezeichnen ist. Wie bei allen bisher erhaltenen 4-Carbolin-3-carbonsäuren — mit Ausnahme der aus Brenztraubensäure — tritt auch hier beim Behandeln mit alkohol. Salzsäure in der Wärme Decarboxylierung des tertiären Carboxyls ein. Darüber hinaus findet unter denselben Bedingungen eine Wasserabspaltung statt, die zur Bildung des Säureamids XIII führt. Daß das erhaltene, gut krystallisierende Chlorhydrat von XIII diese Konstitution haben muß, ergibt sich aus zwei Überlegungen. Erstens zwingt die größere Tendenz zur Bildung eines Sechsrings statt eines Fünfrings zur Annahme, daß der Wasseraustritt mit dem Indolimidwasserstoff erfolgt ist; zweitens würde ein zum Carbolinstickstoff hin angegliedertes Säureamid kein so beständiges Chlorhydrat zu bilden vermögen, als es das erhaltene ist. Nach allen bisherigen Erfahrungen bilden sich nämlich an der Indolimid-Gruppe keine beständigen Chlorhydrate.

Die α, α' -Diketo-dicarbonensäuren sind eine Körperklasse, die noch schwerer zugänglich ist als die Monoketodicarbonensäuren. Bekannt sind nur die α, α' -Diketo-pimelinsäure und ihr γ -ständig methylosubstituiertes Homologes, die durch Kondensation von Oxalessigester mit Formaldehyd bzw. Acetaldehyd und Verseifung des entstehenden Tetracarbonensäureesters mit Salzsäure nach H. Gault⁶⁾ erhalten werden können. Zum Studium des Verlaufes der Kondensation haben wir uns deshalb auf die α, α' -Diketo-pimelinsäure beschränkt, um so mehr, als sich die Systeme XV, von $x = 4$ an aufwärts, besser analog der Bischler-Napieralsky-Synthese gewinnen lassen, wie in der folgenden Abhandlung mit H. F. Gudjons gezeigt ist. Die Kondensation der α, α' -Diketo-pimelinsäure mit Tryptamin läßt sich je nach dem Mol.-Verhältnis der angewendeten Komponenten und in starker Abhängigkeit von der Konzentration in zwei Richtungen lenken. Die wahrscheinlich primär sich bildende Säure XVI setzt sich in verdünnter Lösung mit besonders großer Geschwindigkeit zu XVII um, so daß selbst, wenn das Mol.-Verhältnis von Tryptamin zur Diketodicarbonensäure 2:1 beträgt, XVII das Hauptprodukt ist. Will man XIX erhalten, so gelingt das nur, wenn man 2 Mol. Tryptamin auf 1 Mol. Diketo-dicarbonensäure in konzentrierter Lösung zur Reaktion bringt. Beide Reaktionen verlaufen hier unter physiologischen Bedingungen so langsam und wahrscheinlich auch nur bis zu den Säuren des Typs XVI und XVIII, so daß hier die günstigsten Bedingungen eine Temperatur von 45° und ein p_H 1 sind, eine Acidität, die gerade die wäßrige Lösung der Komponenten besitzt. Die Decarboxylierung der tertiären Carboxyle tritt hier in beiden Fällen viel leichter ein als in den bisher bekannten Beispielen. Es war jedenfalls nicht möglich, die primär sicher entstandenen Carbolincarbonensäuren XVI und XVIII zu fassen. XIX ist eine gut krystallisierende zweisäurige Base, die ein gut krystallisiertes Dichlorhydrat und Pikrat bildet. Sie ist gegen Brom in Chloroform und gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung beständig, während sich die Doppelbindung in der Säure XVII durch augenblickliche Entfärbung der genannten Reagenzien zu

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 1, 78 [1907],

erkennen gibt. Leitet man Chlorwasserstoff in die äthylalkohol. Aufschlammung der Säure XVII, so fällt nach vorübergehendem Inlöslichwerden ein gut krystallisierendes Säurechlorhydrat aus, das beim Versetzen mit Wasser in der Kälte zur Ausgangssäure zurückhydrolysiert wird. Bei längerem Einleiten von Chlorwasserstoff in der Wärme entsteht das Esterchlorhydrat,



dessen schwach basischer Charakter an der ebenfalls in Wasser leicht eintretenden Hydrolyse zu erkennen ist. Sowohl das Säure- als das Esterchlorhydrat ist daher zur Analyse ungeeignet, wogegen die freie Säure und ihr Ester sehr gut rein zu erhaltende Substanzen sind.

Mit α, α' -Diketo-dicarbonsäuren lassen sich somit interessante neue Ringsysteme der 4-Carbolin-Reihe bilden, was im Hinblick auf die noch ausstehende Totalsynthese des Alkaloids Yohimbin von gewisser richtunggebender Bedeutung ist. Aber die α, α' -Diketo-dicarbonsäuren sind so schwer zugängliche Substanzen, daß hieran eine ausgedehntere Verwendbarkeit scheidet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Gewährung von Mitteln dankbar.

Beschreibung der Versuche.

Verseifung des 3-Methyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3)-methylester-chlorhydrates.

292 mg nach G. Hahn und Mitarbeitern⁷⁾ dargestelltes Methylesterchlorhydrat wurden mit 15 ccm Äthanol und 1 ccm Kalilauge (1 : 1) 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, zur Trockne gedampft und mit Wasser verdünnt. Es fielen 90 mg (46.5% d. Th.) Tetrahydroharman als farblose Nadeln vom Schmp. 179—180° aus. (Identifizierung s. weiter unten.)

⁷⁾ G. Hahn, O. Schales, L. Baerwald u. H. Werner, A. 520, 109 [1935].

Das Filtrat wurde zum Aussalzen des Kaliumsalzes der 3-Methyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) mit festem KOH versetzt und eingengt, bis sich das Salz ölig abschied. Dieses wurde in wenig Wasser mit Eisessig angesäuert. Die Säure wurde so in farblosen Krystallen vom Zers.-Pkt. 220° in einer Ausbeute von 40 mg (16.8% d. Th.) erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit 3-Methyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) zeigte keine Depression.

200 mg Methylesterchlorhydrat wurden, wie oben ausgeführt, verseift, jedoch 6 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, hierauf zur Trockne gedampft, mit Wasser verdünnt und die farblosen Nadeln des Tetrahydroharmans abgesaugt. Erhalten 130 mg (98% d. Th.). Durch Lösen in Methanol, Einleiten von Chlorwasserstoff und Fällen mit Essigester wurde das Chlorhydrat hergestellt, das in feinen farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 265° herauskam und mit nach S. Akabori⁸⁾ und G. Tatsui⁹⁾ dargestelltem Tetrahydroharman-chlorhydrat keine Schmelzpunktsdepression gab.

Kondensation von Tryptamin-chlorhydrat mit 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure.

Untersuchung des Lichteinflusses.

Je $\frac{1}{1000}$ Mol (196 mg) Tryptamin-chlorhydrat¹⁰⁾ wurden in 1.5 ccm Puffer, bzw. $\frac{1}{1000}$ Mol (210 mg) 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure⁷⁾ in 6 ccm Puffer unter Erwärmung gelöst. Nach Erkalten wurden die beiden Lösungen vereinigt und von je zwei Ansätzen des gleichen p_H -Wertes der eine in einer Krystallisierschale von 4.7 cm \varnothing in 30 ccm Entfernung vom Brenner einer Analysenquarzlampe (Original Hanau) bei etwa 25° mit ultraviolettem Licht bestrahlt. In Zeitabständen wurde die Ausbeute an 3-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) bestimmt. Der andere Ansatz wurde im Dunkeln aufbewahrt. Nach ungefähr 17-stdg. Bestrahlung mit ultraviolettem Licht trat durch Oxydation Zersetzung ein, was sich durch Abscheidung dunkler Schmierer anzeigte und ein weiteres Verfolgen des Versuches unmöglich machte. Der Lichteinfluß auf diese Kondensation ergibt sich aus Tafel 1.

Kondensation von Tryptamin-chlorhydrat mit *m*-Oxy-phenyl-brenztraubensäure unter unphysiologischen Bedingungen. Kondensation bei 25°.

196 mg (1 M.M.) Tryptaminchlorhydrat und 180 mg (1 M.M.) *m*-Oxy-phenyl-brenztraubensäure wurden in je 2 ccm Wasser gelöst, die Lösungen vereinigt (p_H 1) und im Thermostaten bei 25° stengelassen. Schon nach 1 Stde. trat Trübung der klaren Lösung ein. Nach 24 Tgn. wurde die ausgefallene 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) abgesaugt. Ausb. 185 mg (58% d. Th.). Zers.-Pkt. 219° bis 220°. Aus viel Methanol konnte die Säure in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 225—226° erhalten werden, deren Mischschmelzpunkt mit nach G. Hahn und H. Werner⁶⁾ dargestellter Säure keine Depression ergab.

⁸⁾ B. 63, 2246 [1930].

⁹⁾ C. 1928 II, 668.

¹⁰⁾ R. Majima u. T. Nostrinio, B. 58, 2043, 2045 [1925].

Aus der wäßr. Mutterlauge fiel bei weiterem Stehenlassen nichts mehr aus. Sie wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und der amorphe, schwach gelbe Körper abgesaugt. Ausb. 25 mg. Hieraus konnte durch Lösen in Methanol, Einleiten von Chlorwasserstoff und Fällen mit Essigester neben Ammoniumsalz Tryptamin-chlorhydrat vom Zers.-Pkt. 248—249° erhalten werden. Die ammoniakal. Lösung wurde auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Es blieben 60 mg eines schwach braungefärbten Körpers zurück, der zum überwiegenden Teil aus Ammoniumsalz bestand.

In genau der gleichen Weise wurde der Versuch bei 35°, 45°, 55°, 70° ausgeführt (s. Tafel 2). Der Versuch bei 100° verlief in anderer Richtung. Es entstand als Hauptprodukt 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat.

3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat.

490 mg ($\frac{1}{400}$ Mol) Tryptamin-chlorhydrat und 450 mg ($\frac{1}{400}$ Mol) *m*-Oxy-phenyl-brenztraubensäure wurden in je 5 ccm Wasser heiß gelöst. Nach dem Erkalten wurden die Lösungen vereinigt und ins Wasserbad von 100° gebracht. Nach 4—5 Stdn. begann die Abscheidung sehr schöner, derber, farbloser Krystalle des 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrates. Nach 48 Stdn. wurde heiß abgesaugt. Ausb. 278 mg (35.5% d. Th.). Zers.-Pkt. 245—246°. Beim Erkalten schieden sich 80 mg (10% d. Th.) einer schwach gelben Substanz vom Zers.-Pkt. 215° bis 220° ab, die durch Kochen mit methylalkohol. Salzsäure in die farblosen Nadeln des 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrats übergeführt werden konnten. Sie war also die entsprechende Carbolincarbonsäure. Die wäßr. Mutterlauge wurde mit Ammoniak gerade alkalisch gemacht. Es fiel eine farblose, teilweise krystalline Substanz aus, die zum allergrößten Teil aus Ammoniumsalz bestand. Jedoch konnten durch Lösen in Methanol, Einleiten von Chlorwasserstoff und fraktioniertes Fällen mit Essigester 30 mg eines bei 245—246° schmelzenden Chlorhydrats gewonnen werden, dessen Base bei 218—220° unt. Zers. schmolz und mit 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin keine Depression des Schmelzpunktes ergab.

Gesamte Ausbeute an Chlorhydrat 310 mg (41% d. Th.).

Das Chlorhydrat war schwer löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und praktisch unlöslich in Benzol, Äther und Essigester. Aus Methanol umkrystallisiert, zersetzten sich die farblosen Nadeln bei 248—249°.

Zur Analyse wurde 7 Stdn. bei 12 mm/100° über P₂O₅ getrocknet.

5.285 mg Sbst.: 13.285 mg CO₂, 2.930 mg H₂O.

C₁₈H₁₉ON₂Cl (314.6). Ber. C 68.65, H 6.08. Gef. C 68.65, H 6.21.

3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

500 mg des voranstehenden Chlorhydrats wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit 2-*n*.Soda gerade alkalisch gemacht. Es fiel ein farbloser voluminöser Niederschlag aus, der allmählich krystallin wurde. Ausb. 420 mg (90% d. Th.). Die Base war leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Essigester, Aceton, Äther und unlöslich in Wasser, auch in der

Hitze. Aus Methanol erhält man 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin in derben, farblosen Krystallen, die bei 220—221° unt. Zers. schmelzen.

Zur Analyse wurde 6 Stdn. im Vak. bei 100° über P₂O₅ getrocknet.

4.810 mg Sbst.: 13.662 mg CO₂, 2.830 mg H₂O.

C₁₈H₁₈ON₂ (278.14). Ber. C 77.65, H 6.52. Gef. C 77.46, H 6.58.

Pikrat: Eine Probe der Base wurde in Methanol gelöst und mit einer konz. methylalkohol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich rote Nadeln aus, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 198—220° unt. Zers. schmolzen.

Jodmethylat: Eine Probe der Base wurde in Methanol gelöst und mit Methyljodid versetzt. Schon nach einem Tage schieden sich farblose Drusen ab, die sich, aus Methanol umkrystallisiert, bei 197—198° zersetzten.

Einwirkung von konz. Salzsäure auf 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3).

160 mg der nach G. Hahn und H. Werner (l. c.) dargestellten Carbonsäure wurden mit 20 ccm 12-*n*.HCl übergossen und über Nacht bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen. Es trat allmählich Umwandlung ein, was an der schwachen Gasentwicklung, an der Verfärbung der Lösung nach Violett und der Abscheidung feiner farbloser Nadeln zu erkennen war. Ausb. 160 mg = 100%. Das Produkt war jedoch sehr unrein und mußte aus Methanol umkrystallisiert werden. Der Zers.-Pkt. lag dann bei 245—247°, der dem decarboxylierten Chlorhydrat entspricht. Ausb. 99 mg (62% d. Th.).

Freie Base: 160 mg Chlorhydrat wurden in 20 ccm Wasser unter Zusatz von einem Tropfen Salzsäure gelöst und mit 2-*n*.Soda gerade alkalisch gemacht. Es fiel ein voluminöser Niederschlag, der allmählich krystallin wurde. Ausb. 110 mg (77% d. Th.). Die derben farblosen Krystalle aus Methanol schmolzen bei 218—220° unt. Zers.; der Mischschmelzpunkt mit 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin zeigte keine Depression.

Pikrat: Eine Probe obiger Base wurde in Methanol gelöst und methylalkohol. Pikrinsäure zugegeben. Die roten Nadeln aus Methanol schmolzen bei 196—197° unt. Zers.; der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat von 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin gab keine Depression.

3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) aus Tryptamin-chlorhydrat und 3.4-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure unter unphysiologischen Bedingungen.

196 mg (1 M.M.) Tryptamin-chlorhydrat und 224 mg (1 M.M.) 3.4-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure⁵⁾ wurden in 4 ccm Wasser aufgeschlämmt (p_H 1). Nach 7-stdg. Kochen wurde über Nacht stehengelassen. Die Säure blieb auch beim Erhitzen als Bodenkörper zurück. Unter dem Mikroskop erkannte man jedoch an der Krystallform, daß eine Umwandlung vor sich ging. Es wurde abgesaugt und die nicht umgesetzte Ausgangssäure mit Methanol herausgelöst. Ausb. 160 mg (43% d. Th.). Zers.-Pkt. 230—232°. Durch Überführung der Säure in das 3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat nach G. Hahn und Mitarbb. wurde die Säure identifiziert.

3-[ω -Carboxy-äthyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3)
aus Tryptamin-chlorhydrat und α -Keto-glutarsäure.

196 mg (1 M.M.) Tryptamin-chlorhydrat und 146 mg (1 M.M.) α -Keto-glutarsäure wurden in je 2 ccm Puffer gelöst, die Lösungen vereinigt und in den Thermostaten bei 25° eingehängt. Schon nach 8 Stdn. trat Trübung der Lösung ein, und allmählich schieden sich farblose Krystalle ab. Die 3-[ω -Carboxy-äthyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3) war in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Man löste sie deshalb in konz. Ammoniak, engte die Lösung etwas ein und säuerte mit Eisessig an. Die Säure kam dann in farblosen Krystallen heraus und zeigte nach 3-maligem Umkrystallisieren den konstant bleibenden Zers.-Pkt. von 190°. Die p_H -Abhängigkeit der Kondensation zeigt Tafel 3.

Zur Analyse wurde bei 56°/18 mm über P_2O_5 12 Stdn. getrocknet.

4.225 mg Sbst.: 9.740 mg CO_2 , 2.140 mg H_2O .

$C_{15}H_{16}O_4N_2$ (288.13). Ber. C 62.47, H 5.60. Gef. C 62.87, H 5.67.

Tafel 3.

p_H	ccm Puffer	Art des Puffers	Ausbeute nach 8 Stdn.	Ausbeute nach 2 Tgn.		Ausbeute nach 8 Tgn.		Ausbeute nach 17 Tgn.	
				mg	%	mg	%	mg	%
3.8	4	Acetat	Trübung	43	15	130	45.2	142	49.2
4.1	4	„	„	42	14.6	134	46.5	150	52.1
4.7	4	„	„	40	13.9	135	46.8	155	53.7
5.3	4	„	„	42	14.6	131	45.4	151	52.4
5.9	4	„	„	33	11.5	118	40.9	142	49.2
6.4	4	Phosphat	„	28	10	97	33.7	120	41.6

Amid der 3-[ω -Carboxy-äthyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-carbonsäure-(3).

Chlorhydrat: 1 g Säure wurde in 16 ccm Methanol aufgeschlämmt und 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad Chlorwasserstoff eingeleitet. Es trat fast sofort Verfärbung und Lösung ein, nach einiger Zeit Abscheidung von derben farblosen Krystallen. Erhalten 600 mg, aus der Mutterlauge durch Einengen und Fällern mit Essigester noch weitere 60 mg. Gesamtausbeute 660 mg (72.5% d. Th.). Das Chlorhydrat war in Methanol, Äthanol und Wasser leicht löslich, in Äther schwer und in Essigester unlöslich. Aus Methanol und Essigester konnte es umkrystallisiert werden. Der Zersetzungspunkt lag dann bei 285°.

Zur Analyse wurde 12 Stdn. bei 100°/18 mm über P_2O_5 getrocknet.

4.858 mg Sbst.: 11.405 mg CO_2 , 2.510 mg H_2O .

$C_{14}H_{16}ON_2Cl$ (262.6). Ber. C 63.98, H 5.76. Gef. C 64.02, H 5.78.

Freie Base: 130 mg obigen Chlorhydrates wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 2-n.Soda die Base gefällt. Ausb. 91 mg (80% d. Th.). Sie ist in Methanol, Äthanol, Chloroform leicht löslich, in Wasser unlöslich und wird aus Methanol und Wasser in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 149° erhalten.

3.3'-Trimethylen-bis-[3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat].

392 mg Tryptamin-chlorhydrat (2 M.M.) und 181 mg α, α' -Diketo-pimelinsäure (1 M.M.) wurden in je 1 ccm Wasser gelöst und im Thermostaten bei 45° stehengelassen. Nach 2 bis 3 Stdn. schied sich unter Kohlendioxydentwicklung ein Öl ab, das nach 24 Stdn. zu krystallisieren begann. Nach 65 Stdn. wurde abgesaugt und das etwas schmierige Produkt mit 3 ccm Äthanol digeriert. Ausb. 237 mg. Aus der alkohol. Lösung wurden noch 15 mg des Chlorhydrates erhalten, aus der wäßr. Mutterlauge nach 8-tägig. Stehenlassen weitere 22 mg. Gesamtausbeute 274 mg (60% d. Th.).

Das Chlorhydrat war in Wasser, Methanol und Äthanol leicht löslich, in Aceton, Chloroform schwer, und in Essigester und Äther unlöslich. Aus Methanol konnte es in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 278—279° erhalten werden.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.010 mg Sbst.: 9.64 mg CO₂, 2.36 mg H₂O. — 4.182 mg Sbst.: 2.67 mg AgCl.
— 3.006 mg Sbst.: 0.336 ccm N (24°, 756 mm).

C₂₆H₃₆N₄Cl₂ (457.14). Ber. C 65.63, H 6.61, N 12.54, Cl 15.51.

Gef. „ 65.56, „ 6.88, „ 12.87, „ 15.79.

Freie Base: 144 mg Chlorhydrat wurden in 30 ccm Wasser gelöst und mit 2-n.Soda gerade alkalisch gemacht. Die Base fiel als farblos amorpher Körper aus. Ausb. 114 mg (94.5% d. Th.). Sie war in Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton und Chloroform leicht löslich, in Äther schwer und in Wasser und Petroläther unlöslich. Aus Essigester unter Zusatz von Petroläther umkrystallisiert, wurde sie in farblosen verdrusten Nadeln vom Zers.-Pkt. 201—202° erhalten.

Zur Analyse wurde 6 Stdn. bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

3.810 mg Sbst.: 10.897 mg CO₂, 2.496 mg H₂O.

C₂₅H₂₈N₄ (384.23). Ber. C 78.08, H 7.34. Gef. C 78.00, H 7.33.

Pikrat: Durch Lösen der Base in Methanol und Versetzen mit methylalkohol. Pikrinsäurelösung konnte ihr Pikrat erhalten werden, das aus Eisessig in derben, roten Krystallen herauskam und bei 232—233° unt. Zers. schmolz.

3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3').

196 mg Tryptamin-chlorhydrat (1 M.M.) und 188 mg α, α' -Diketo-pimelinsäure⁸⁾ (1 M.M.) wurden in je 2 ccm Wasser gelöst und im Thermostaten bei 45° aufbewahrt. Nach 2 bis 3 Stdn. begann sich unter Kohlendioxyd-Entwicklung ein Öl abzuscheiden, das allmählich in die schwach gelben Krystalle der 3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3') überging. Nach 65 Stdn. wurde abgesaugt und mit 1 ccm Äthanol digeriert. Ausb. 156 mg (58% d. Th.). Aus der alkohol. Lösung wurden noch 5 mg des durch Kondensation von 2 Mol. Tryptamin-chlorhydrat mit einem Mol. Diketo-pimelinsäure entstandenen 3.3'-Trimethylen-bis-[3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrates] erhalten. Aus der wäßr. Mutterlauge wurde noch unverändertes Tryptamin-chlorhydrat zurückgewonnen. Den Einfluß der Menge des Lösungsmittels auf diese Kondensation zeigt Tafel 4, die die eben beschriebenen Versuchsbedingungen wiedergibt, mit dem einzigen Unterschied, daß die Lösungsmittelmenge variiert wurde.

Tafel 4.

ccm Lösung	1	2	4	6	10	20
Ausbeute in mg (%) noch ölig	124 (46.5)	156 (58)	163 (61)	154 (57)	124 (46.5)	

Die Säure war leicht löslich in Sodalösung, konz. Ammoniak, Natronlauge, Methanol, Äthanol, schwer löslich in Wasser, Petroläther und Essigester. Ihre wäßr. Lösung reagierte sauer, entfärbte Bromwasser und schwefelsaure Permanganatlösung. Auf Zusatz von Salzsäure zu den alkalischen Lösungen fiel sie wieder aus. Aus Methanol wurde sie in farblosen Rhomboedern vom Zers.-Pkt. 196—197° erhalten.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.864 mg Sbst.: 12.690 mg CO₂, 2.640 mg H₂O. — 3.308 mg Sbst.: 0.293 ccm N (19.5°, 759 mm).

C₁₆H₁₆O₂N₂ (268). Ber. C 71.64, H 5.97, N 10.45. Gef. C 71.15, H 6.07, N 10.33.

Säurechlorhydrat: 268 mg Säure wurden in 20 ccm Methanol aufgeschlämmt und bei gewöhnlicher Temperatur Chlorwasserstoff eingeleitet, bis nach vorübergehendem Inlösunggehen wieder Krystallabscheidung eintrat. Ausb. 280 mg (92% d. Th.). Das Chlorhydrat war leicht löslich in Methanol, Äthanol, Wasser, unlöslich in Essigester und Äther; es wurde aus Methanol in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 244—246° erhalten, die indessen, wie aus den Analysendaten hervorging, schon einen Teil der Salzsäure verloren hatten. Löste man das Chlorhydrat in Wasser, so erhielt man bei längerem Stehenlassen, schneller beim Erwärmen, die freie Säure vom Zers.-Pkt. 196—197° zurück. Ihr Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssäure zeigte keine Depression.

3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3')-äthylester-chlorhydrat.

500 mg 3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3') wurden in 40 ccm Äthanol aufgeschlämmt und Chlorwasserstoff bei gewöhnlicher Temperatur eingeleitet. Es trat zuerst Lösung und hierauf wieder Krystallabscheidung ein (Säurechlorhydrat). Weiteres Einleiten bewirkte wieder vollständiges Inlösunggehen. Im Vak. wurde nun bei möglichst niedriger Temperatur der Alkohol abgedampft, wobei eine schwach gelbe krystalline Substanz zurückblieb. Ausb. 470 mg (76% d. Th.).

Das Esterchlorhydrat war leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Chloroform, Aceton, unlöslich in Essigester, Äther, Petroläther und konnte aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen Essigester in schwach gelben Nadeln vom Zers.-Pkt. 134—135° erhalten werden. Beim Lösen in Wasser trat sofort Hydrolyse zum freien Ester ein. Auch beim Umkrystallisieren wurde schon eine nur in den Analysenergebnissen merkbliche Menge Salzsäure abhydrolysiert.

3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3')-äthylester.

500 mg voranstehenden Chlorhydrates wurden unter Zusatz von einem Tropfen verd. Salzsäure in 30 ccm Wasser gelöst und die Base mit 2-n.Soda als farbloser amorpher Körper gefällt. Ausb. 350 mg (85% d. Th.). Der Ester war unlöslich in Wasser, Petroläther, leicht löslich in Methanol, Äthanol,

Äther, Essigester, Aceton, Benzol, Chloroform und wurde aus Äthanol und Wasser in schönen, farblosen verdrusteten Nadeln vom Zers.-Pkt. 147° erhalten. Ein Pikrat konnte nicht dargestellt werden.

Zur Analyse wurde bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

3.920 mg Sbst.: 10.47 mg CO₂, 2.34 mg H₂O.

C₁₆H₂₀O₂N₂ (296.16). Ber. C 72.97, H 6.81. Gef. C 72.80, H 6.68.

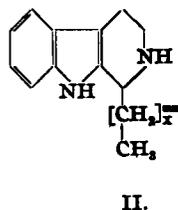
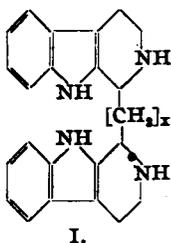
Verseifung: 300 mg des Esters wurden mit einer Lösung von 5 ccm Äthanol und 2 ccm Kalilauge (1:1) 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Auf dem Wasserbad wurde hierauf soweit eingeeengt, bis sich das Kaliumsalz der Säure als rotes Öl abschied. Es wurde in Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert, worauf sich die charakteristischen Rhomben der Säure vom Zers.-Pkt. 196° bis 197° abschieden. Ausb. 190 mg (67% d. Th.).

Der Mischschmelzpunkt mit reiner 3.4.5.6.5'.6'-Hexahydro-[benzo-(1'.2':3.4)-4-carbolin]-carbonsäure-(3') zeigte keine Depression.

356. Georg Hahn und Hans Friedel Gudjons: Synthese von 3-Alkyl-4-carbolinen und 3,3'-Polymethylen-di-4-carbolinen.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 6. September 1938.)

Aus der voranstehenden Arbeit mit A. Hansel geht hervor, daß die Polymethylen-di-4-carboline der allgemeinen Formel I aus Tryptamin und



α, α' -Diketo-dicarbonsäuren zwar erhalten werden können, daß aber eine allgemeinere Anwendbarkeit an der Schwierigkeit der Beschaffung der erforderlichen α, α' -Diketo-dicarbonsäuren scheitert. Da die Systeme I aber in pharmakologischer Hinsicht ein gewisses Interesse beanspruchen, war es wünschenswert, einen ergebnisreicheren Weg zu ihrer Darstellung zu finden. Das gleiche gilt für die ebenfalls interessierenden Systeme der Formel II, für deren Gewinnung nach der Ketonsäurekondensation α -Ketonsäuren mit langer aliphatischer Kette notwendig wären, deren Darstellung auf Schwierigkeiten stößt. Es lag nun nahe, die in der Isochinolinreihe so erfolgreiche und von G. Hahn und H. Ludewig¹⁾ bereits auf Tryptamin übertragene Bischler-Napieralskische Synthese zur Anwendung zu bringen, also Tryptamin mit Säuren der allgemeinen Formel CO₂H·[CH₂]_x·CO₂H bzw. CH₃·[CH₂]_x·CO₂H zu den Mono- und Diamiden III und VI zu kondensieren

¹⁾ B. 67, 2031 [1934].