

Der Versuch, die Komponenten in alkohol. Lösung miteinander reagieren zu lassen und die gebildete Bromwasserstoffsäure mit Natriumhydrogencarbonat anstatt mit dem oben angewendeten überschüss. Anilin zu binden, führte ausschließlich zu Harzen. Selbst wiederholte Chromatographie der einzelnen Zonen lieferte keinen kristallisierten Stoff.

72. Ulrich Hörlein: Zur Kenntnis der Tetrahydrocarbolin-Verbindungen (I. Mitteil.)

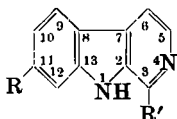
[Aus dem wissenschaftl.-chemischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer A.-G., Werk Elberfeld]

(Eingegangen am 30. Januar 1954)

Es werden eine Anzahl neuer, in 9-Stellung substituierter Tetrahydro- β - und - γ -carboline beschrieben, welche z. Tl. gute Antihistamineigenschaften besitzen.

Bei der Suche nach antihistaminwirksamen Substanzen wurde die Körperklasse der Carboline¹⁾, insbesondere ihre Tetrahydroderivate, eingehend bearbeitet.

Die Carboline sind vor allem bekannt geworden durch die Arbeiten von W. H. Perkin jun. und R. Robinson²⁾ über Harmala-Alkaloide und als Abbauprodukte anderer Alkaloide, wie z. B. des Yohimbins³⁾. Tetrahydro- β - und - γ -carboline wurden zuerst von E.



I: R = R' = H, 4-Carbolin
oder β -Carbolin

III: R = OCH₃, R' = CH₃



II: 5-Carbolin
oder γ -Carbolin

Späth und E. Lederer⁴⁾, G. Tatsui⁵⁾, S. Akabori und K. Saito⁶⁾ einerseits, und von A. H. Cook und K. J. Reed⁷⁾ andererseits erhalten.

Die medizinische Bedeutung der Carboline und ihrer Hydroderivate war bisher gering. Lediglich die Harmala-Alkaloide sollen eine gewisse Wirkung gegen Malaria besitzen⁸⁾ und das Harmin (III) darüber hinaus eine Wirkung gegen Parkinsonismus⁹⁾.

Die chemische Ähnlichkeit der Tetrahydrocarboline (IV u. V) mit dem damals gerade bekannt gewordenen Antihistaminpräparat „Thephorin“ (VI)

¹⁾ Der Name Carbolin wurde von W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 115, [1919] 967, geprägt. Man unterscheidet hiernach zwischen 3-, 4-, 5- und 6-Carbolinen. 4- und 5-Carboline werden auch als β - und γ -Carboline bezeichnet.

²⁾ W. H. Perkin jun., R. Robinson u. Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1912–1927.

³⁾ K. Warnat, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1118 [1927]; E. Winterstein u. M. Walter, Helv. chim. Acta 10, 577 [1927]; G. Barger u. C. Scholz, J. chem. Soc. [London] 1933, 614.

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2109 [1930].

⁵⁾ C. 1928 II, 688.

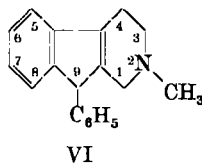
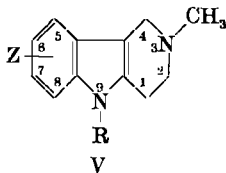
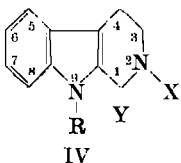
⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2245 [1930].

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1945, 399.

⁸⁾ Winterstein-Trier, Die Alkaloide, 2. Aufl. (1931), S. 379.

⁹⁾ P. Karrer, Lehrb. d. org. Chemie, 11. Aufl. (1950), S. 972.

(saures Tartrat des 2-Methyl-9-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-2-pyridindens¹⁰) ließ ihr Studium besonders lohnend erscheinen. Dabei war im Gegensatz zum Thephorin die Möglichkeit gegeben, den mittelständigen Substituenten R bei der Synthese in verschiedenartigster Weise zu variieren.



- a) R = CH₂·C₆H₅; X = CH₃;
 Y = CH₃
 b) R = H; X = H; Y = CH₃
 c) R = CH₂·CH₂·N(CH₃)₂;
 X = CH₃; Y = CH₃

Substituenten: siehe
 Tabelle der Verbindungen V (S. 468)

Thephorin

Tetrahydro- β -carboline wurden ausgehend von 1-Benzyl-tryptamin aufgebaut, das aus *N,N*-Benzyl-phenyl-hydrazin und γ -Amino-butyracetal nach der Methode von A. J. Ewins¹¹) glatt erhältlich ist. 1-Benzyl-tryptamin¹²) kondensiert mit Acetaldehyd nach S. Akabori und K. Saito⁶) zu 1-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin. Dieses läßt sich in bekannter Weise mit Formaldehyd und Ameisensäure methylieren zu dem gewünschten 1.2-Dimethyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin (IVa).

Ferner wurde das von G. Tatsui⁵) und S. Akabori und K. Saito⁶) beschriebene Tetrahydroharman (IVb) mit Formaldehyd und Ameisensäure zu 1.2-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin methyliert und dieses in Form seiner Natriumverbindung mit Dimethylamino-äthylchlorid in siedendem Xylol zu der Verbindung IVc umgesetzt.

Größere Variationsmöglichkeiten bietet die Reihe der Tetrahydro- γ -carboline, die präparativ einfacher zugänglich ist. In 9-Stellung substituierte 1.2.3.4-Tetrahydro- γ -carboline zeigen z.Tl. ausgeprägte Antihistamineigenschaften¹³). Wirkungslos war hingegen, wie nicht anders erwartet, 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin, die dazugehörige unsubstituierte Stammsubstanz, die A. H. Cook und K. J. Reed⁷) aus Phenylhydrazin und 1-Methylpiperidon-(4) über das Phenylhydrazon erhalten hatten. Ihre Darstellungsvorschrift wurde von V. Boekelheide und C. Ainsworth¹⁴) etwas vereinfacht. Analog¹⁴) wurde eine größere Zahl von in verschiedenartiger Weise 9-substituierten 1.2.3.4-Tetrahydro- γ -carbolinen aus *N*₁-substituierten Phenylhydrazinen und 1-Methylpiperidon-(4) dargestellt¹³), die im Versuchsteil in der Tabelle der Verbindungen V zusammengefaßt sind. Um zu Tetrahydro- γ -

¹⁰) Hersteller: Hoffmann-La Roche; J. T. Plati u. W. Wenner, Amer. Pat. 2470108 u. 2470109 (C. A. 1949, 5808f.).

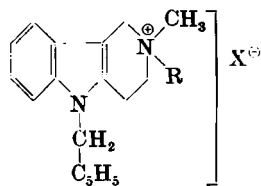
¹¹) J. chem. Soc. [London] 99, 272 [1911].

¹²) Vergl. auch das inzwischen bekannt gewordene Amer. Pat. 2642438 (R. Duschinsky für Hoffmann-La Roche Inc., vom 16. 6. 1953).

¹³) Dtsch. Bundes-Pat. Anm. F 6149 IVc/12p und entspr. Auslandsanmeldungen.

¹⁴) J. Amer. chem. Soc. 72, 2132 [1950].

carbolinen zu gelangen, die in der 9-Stellung basisch alkyliert sind, kann man auch die Natriumverbindung des 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolins in siedendem Toluol oder Xylol mit Alkylamino-alkylhalogeniden reagieren lassen und erhält z. B. bei der Verwendung von Dimethyl- $[\beta$ -chloräthyl]-amin das 3(*N*)-Methyl-9- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin (Vc). Die Verbindung Vs resultiert entsprechend aus der Umsetzung der Natriumverbindung des 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolins mit Diäthyl-carbaminsäurechlorid. Mit Benzylchlorid gelingt diese Substitutionsreaktion nicht oder nur schlecht; es überwiegt hier anscheinend weitgehend die Bildung eines quartären Salzes in der 3-Stellung. Quartäre Salze des 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolins wurden bereits von V. Boekelheide und C. Ainsworth¹²⁾ dargestellt. Selbstverständlich lassen sich auch 9-substituierte Methyltetrahydro- γ -carboline in die quartären Salze VII und VIII überführen.

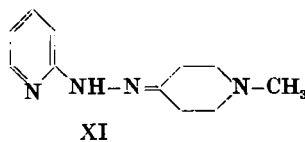
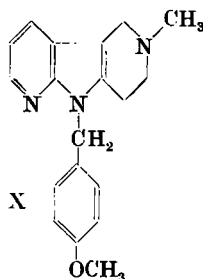
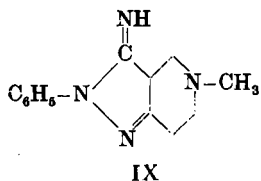


VII: R = CH₂C₆H₅; X = Cl

VIII: R = CH₃; X = OSO₃·CH₃

Die grundsätzliche Darstellungsweise der als Ausgangsmaterial benötigten *N*₁-substituierten Phenylhydrazine ist schon lange beschrieben. In einzelnen Fällen kann man sie durch Einwirkung von reaktionsfähigen Estern auf Phenylhydrazin direkt erhalten, wie z. B. *N,N*-Benzyl-phenyl-hydrazin oder *N,N*-*p*-Chlorbenzyl-phenyl-hydrazin durch Einwirkung von Benzylchlorid bzw. *p*-Chlorbenzylchlorid; meistens nitrosiert man jedoch die entsprechenden sekundären Aniline und reduziert die Nitroverbindungen mit Zinkstaub¹⁵⁾. Die Siedepunkte der bisher noch nicht beschriebenen sekundären Aniline und Hydrazine sind in der letzten Spalte der Tabelle der Verbindungen V verzeichnet.

Bei der Umsetzung des von A. H. Cook und K. J. Reed⁷⁾ beschriebenen 1-Methyl-4-imino-3-cyan-piperidins mit Phenylhydrazin in verdünnt mineral-saurer wäßriger Lösung findet keine Indol- bzw. Tetrahydrocarbolin-Synthese statt, sondern es entsteht eine Verbindung C₁₃H₁₈N₄, die das Phenylhydrazon des 1-Methyl-3-cyan-piperidons-(4), möglicherweise aber auch das Pyrazol-derivat IX sein kann.



Ein Versuch, auch *N,N*-*p*-Methoxybenzyl- α -pyridyl-hydrazin einer Fischer'schen Indolsynthese mit *N*-Methyl-piperidon-(4) unter den Cook-Boekelheide'schen Bedingungen zu unterziehen, führte nicht zu der erhofften Verbindung X, sondern zu XI.

¹⁵⁾ E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **190**, 175 [1878]; O. Eisleb, Dtsch. Reichs-Pat. 530496 (Frdl. 18, 3077).

Die pharmakologische Prüfung der Verbindungen führte Herr Dozent Dr. G. Hecht durch, wofür ihm auch hier herzlich gedankt sei. Er wird seine Ergebnisse an anderer Stelle veröffentlichen.

Die Ausführung der Analysen verdanke ich dem Elberfelder Analytischen Laboratorium II der Farbenfabriken Bayer A. G. unter Leitung von Herrn Dr. Tettweiler.

Die Verbindung Va, das 3(N)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin, wurde inzwischen in Form des naphthalin-1.5-disulfonsauren Salzes von den Farbenfabriken Bayer A. G. als Antihistaminpräparat unter dem Namen „Omeril“ (eingetr. Warenzeichen) in den Handel gebracht.

Beschreibung der Versuche*)

1-Benzyl-tryptamin: 99 g (0.5 Mol) *N,N*-Benzyl-phenyl-hydrazin werden mit 81 g (0.5 Mol) γ -Amino-butyracetal und 80 g wasserfreiem Zinkchlorid auf 180° Innentemperatur unter Rühren erhitzt. Nach 3 Stdn. gießt man die Schmelze aus, läßt sie erkalten und arbeitet sie der Vorschrift von A. J. Ewins¹¹⁾ entsprechend auf. Das rohe 1-Benzyl-tryptamin wird durch Destillation gereinigt. Sdp._{0.2} 194–202°. Ausb. 40 bis 50% d.Theorie.

Mit Maleinsäure erhält man aus dem Destillat ein Maleinat vom Schmp. 161–162°. C₁₇H₁₈N₂·C₄H₄O₄ (366.4) Ber. C 68.84 H 6.05 N 7.65 Gef. C 69.03 H 6.15 N 7.42

1.2-Dimethyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin (IVa): 40 g 1-Benzyl-tryptamin werden in 82 ccm 2*n* HCl und 2.5 l Wasser gelöst und 60 g frisch dest. Acetaldehyd zugegeben. Man heizt allmählich bis zum gelinden Sieden der Mischung (ca. 90–95° Innentemperatur) an und behält diese Temperatur 1½ Stdn. bei. Nach dem Abkühlen scheidet man das rohe 1-Methyl-9-benzyl-tetrahydro- β -carbolin mit Kaliumcarbonat ab und nimmt es in Äther auf. Man trocknet über Kaliumcarbonat und destilliert. Sdp.₃ 230–240°. Ausb. 34% d.Theorie.

27.6 g (0.1 Mol) 1-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin werden in 25 ccm Methanol gelöst und diese Lösung bei ca. 10° Innentemperatur tropfenweise zu 450 ccm 95-proz. Ameisensäure gegeben. Anschließend läßt man 5–6 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann das Reaktionsgemisch auf dem siedenden Wasserbad. Die Rückflußkühlung wird so eingestellt, daß der gebildete Ameisensäure-methylester verdampft und eine Reaktionstemperatur von ca. 90° erreicht wird. Später verdampft man die überschüss. Ameisensäure i. Vak. und arbeitet wie üblich auf. Das gebildete 1.2-Dimethyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin besitzt den Sdp._{0.5} 205–215°. Ausb. 76% d.Theorie. Pikrat, Schmp. 197° aus Eisessig.

C₂₀H₂₂N₂·C₆H₅O₃N₃ (519.5) Ber. C 60.11 H 4.85 N 13.48
Gef. C 60.00 H 4.79 N 13.66

1.2-Dimethyl-9-[β -dimethylamino-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin (IVc): Nach S. Akabori und K. Saito⁶⁾ erhaltenes 1-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin (IVb) wird mit Formaldehyd und Ameisensäure zu 1.2-Dimethyl-tetrahydro- β -carbolin methyliert. Sdp._{1.5} 180–190°. Aus Ligroin: Schmp. 116°; Ausb. 63.5% d.Theorie.

20g (0.1 Mol) 1.2-Dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin werden mit 4.5g fein gepulvertem toluofeuchten Natriumamid in 150 ccm Xylol gekocht. Nach 1–2 Stdn. läßt man eine Xylol-Lösung von 10.8 g Dimethyl-[β -chloräthyl]-amin zutropfen und kocht weitere 1–2 Stdn. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und die Xylol-Lösung mit verd. Salzsäure extrahiert. Aus der salzsauren Lösung scheidet man das Reaktionsprodukt mit verd. Natronlauge wieder aus, nimmt es in Äther auf, trocknet mit Kaliumcarbonat und destilliert. Das gebildete 1.2-Dimethyl-9-[β -dimethylamino-äthyl]-1.2.3.4-tetrahydro- β -carbolin siedet bei 205–215°/1.5 Torr. Ausb. 59% d.Theorie. Das Naphthalin-1.5-disulfonat wird in Methanol gefällt und aus verd. Methanol/Aceton umkristallisiert. Schmp. 265° nach Trocknen bei 100°/3 Torr.

C₁₇H₂₅N₃·C₁₀H₈O₂S₂·H₂O (577.7) Ber. C 56.13 H 6.11 S 11.10
Gef. C 56.06 H 6.33 S 10.94

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sämtliche Salze schmelzen unter Zersetzung.

Die als Ausgangsmaterial benötigten sek. Aniline wurden meist durch Umsetzung der entsprechenden Chloride oder Bromide mit 2 Moll. Anilin ohne Lösungsmittel bei Temperaturen über 100° erhalten. Die meist stark exotherme Reaktion war in kurzer Zeit beendet.

[α -Pyridyl-methyl]-anilin (siehe V f) stellt man zweckmäßigerweise durch Reduktion der Schiffschen Base aus Pyridin- α -aldehyd und Anilin her, z. B. durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel unter Druck.

In anderen Fällen, z. B. bei der Herstellung von Benzyl-*p*-chloranilin (siehe V m) und *p*-Chlorbenzyl-*p*-chloranilin (siehe V w), wurde auch die Reduktion der betr. Schiffschen Basen mit Natriumamalgam und Alkohol mit Erfolg angewandt.

Substitutionsreaktionen mit 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin-natrium: 18.6 g (0.1 Mol) 3(*N*)-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin werden mit 4.5 g fein gepulvertem, toluolfeuchtem Natriumamid in 150 ccm absol. Toluol oder Xylol gekocht. Nach 1–2stdg. Kochen liegt das Natriumsalz der Verbindung vor, das man in gleicher Weise wie das Natriumsalz des 1.2-Dimethyl-tetrahydro- β -carbolins (siehe oben) mit Dimethyl- $[\beta$ -chloräthyl]-amin (siehe V c) oder Diäthyl-carbaminsäurechlorid (siehe V s) umsetzen kann. Ebenso verläuft die Aufarbeitung analog, die Besonderheiten der Isolierung der Reaktionsprodukte sind in der Tabelle verzeichnet.

3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin (V a): Zur Herstellung von 3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin kann man sich mit Vorteil auch folgender vereinfachter Arbeitsweise bedienen:

In eine Lösung von 69 g Natrium in 1.3 l Methanol gießt man 609 g (3 Mol) β , β -Methylimino-dipropionsäure-dimethylester, destilliert dann das Methanol i. Vak ab und erhitzt zuletzt auf 110–120° Außentemperatur bei 3–5 Torr. Das gebildete Natriumsalz des *N*-Methyl-piperidon-(4)-carbonsäure-(3)-methylesters wird in einer kalten Lösung von 900 g konz. Schwefelsäure in 2.5 l Wasser gelöst und diese Lösung 2–3 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht, wobei Verseifung und Decarboxylierung zum *N*-Methyl-piperidon-(4) erfolgt. Dann läßt man eine warme, mit Tierkohle geklärte Lösung von 255 g *N,N*-Benzyl-phenylhydrazin (1.29 Mol) in der äquivalenten Menge stark verdünnter Schwefelsäure (115 g konz. Schwefelsäure in 2.3 l Wasser) schnell einlaufen und das Ganze weitere 3–4 Stdn. kochen. Man bringt das Volumen des Reaktionsgemisches durch Zusatz von Wasser auf ca. 8–9 l und läßt unter Rühren erkalten. Das Sulfat des 3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolins kristallisiert aus und wird mit eiskaltem Wasser gewaschen. Es kann gegebenenfalls aus Wasser umkristallisiert werden. Wegen seines wechselnden Kristallwassergehaltes ist es jedoch zur Charakterisierung des 3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolins weniger geeignet.

Zur Umwandlung des Sulfates in das Naphthalin-1.5-disulfonat löst man es in warmem Methanol und setzt unter Rühren eine filtrierte Lösung von 200 g Naphthalin-disulfonsäure-(1.5) zu. Nach einiger Zeit wird der Kristallbrei abgesaugt, 8–10 mal mit Methanol, 5 mal mit Wasser und 5 mal wieder mit Methanol gewaschen. Schmp. des Naphthalin-1.5-disulfonates: 280°.

(C₁₈H₂₀N₂)₂·C₁₀H₈O₆S₂ (841.0) Ber. C 68.54 H 5.75 N 6.69 S 7.62
Gef. C 68.07 H 5.87 N 6.56 S 7.75

3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin-3-benzylammoniumchlorid (VII): Eine Lösung von 27.6 g (0.1 Mol) 3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin in 250 ccm Aceton wird mit 18 g Benzylchlorid 24 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Erkalten wird das quartäre Salz abgesaugt und aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Schmp. 211–212°. Ausb. 81 % d. Theorie.

C₁₉H₂₀N₂·C₇H₇Cl (402.9) Ber. Cl 8.80 Gef. Cl 8.78

3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin-3-methylammoniummethosulfat (VIII): Eine Lösung von 27.6 g (0.1 Mol) 3(*N*)-Methyl-9-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro- γ -carbolin in 250 ccm Aceton wird mit 14 g Dimethylsulfat versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Dann gibt man 250 ccm Äther hinzu und saugt ab.

Tabelle der Verbindungen V

	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp./Sdp. der Base	Salze	Besonderheiten d. Isolierung	Ausbeute in % d. Th.	Analysen	Sdp. der entsprechenden sek. Anilin- u. Hydrazine (soweit bisher noch nicht beschrieben)
a) $R = CH_2 \cdot C_6H_5$ $Z = H$	$C_{11}H_{20}N_2$ 276.4	Schmp. 95° aus Ligroin Sdp.-0.5 205—212°	Hydrochlorid, Schmp. 235—237° aus Alkohol Naphthalin-1,5-di- sulfonat, Schmp. 280° aus Formamid	Destillation der Roh- base oder Fällung d. Sulfats (s. Versuchs- beschreibung)	69	Base Hydrochlorid Ber. N 10.14 Ber. Cl 11.33 N 8.96 Gef. N 10.16 Gef. Cl 11.30 N 9.17	
b) $R = C_6H_5$ $Z = H$	$C_{18}H_{18}N_2$ 262.3	Schmp. 101.5—102.5° aus Ligroin Sdp.-1.5 214—225°		Destillation der Rohbase	62	Base Ber. C 82.40 H 6.88 N 10.68 Gef. C 82.36 H 6.75 N 10.68	
c) $R = C_6H_4N(CH_3)_2$ $Z = H$	$C_{16}H_{23}N_3$ 257.4	Sdp.-2.5 200—205°	Maleinat, $C_{16}H_{23}N_3 \cdot 2C_6H_4O_6$, Schmp. 164—165° aus Methanol/Äther	Destillation der Rohbase	ca. 70	Maleinat Ber. C 58.88 H 6.38 N 8.59 Gef. C 58.47 H 6.36 N 8.51	
d) $R = C_6H_6$ (n) $Z = H$	$C_{14}H_{22}N_2$ 242.4	Sdp.-1.5 196—204°	Maleinat, Schmp. 148—149° aus Wasser	Destillation der Rohbase	über 60	Maleinat Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.96 H 7.28 N 7.87	
e) $R = C_6H_4 \cdot S \cdot C_6H_5$ $Z = H$	$C_{18}H_{22}N_2S$ 274.4	Sdp.-1 190—206°	Maleinat, Schmp. 138° aus Alkohol/Äther	Destillation der Rohbase	ca. 70	Maleinat Ber. C 61.51 H 6.71 Gef. C 61.51 H 6.76	Hydrazin, Sdp.-s 173—180° sek. Anilin, Sdp.-s 165—175° sek. Anilin, Sdp.-s 168—172°
f) $R = CH_2$ $Z = H$	$C_{18}H_{18}N_3$ 277.4		Hydrochlorid, $C_{18}H_{18}N_3 \cdot 2HCl$, aus Alkohol/Äther Schmp. 140—141°	Hydrochlorid fällt neben Ammoniumchlorid aus der Reaktions- lösung aus	60	Hydrochlorid Ber. N 12.00 Cl 20.24 Gef. N 11.85 Cl 20.15	Hydrazin, Sdp.-s 165—175°
g) $R = CH_2 \cdot C_6H_5$ $Z = OCH_3$ (wahrscheinl. in 7-Stellung)	$C_{20}H_{22}ON_2$ 306.4		Maleinat, Schmp. 169° aus Alkohol/Äther	Aus der Lösung der Rohbase in Aceton/ Methanol (8:2 Vol- teile) wird Naphtha- lin-1,5-disulfonat ge- fällt und in das Ma- leinat verwandelt	ca. 45	Maleinat Ber. C 68.23 H 6.30 N 6.63 Gef. C 68.35 H 6.30 N 6.74	sek. Anilin, Sdp.-s 188—187° Hydrazin, Sdp.-s 192—194°





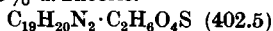
h) R = CH ₂ -C ₆ H ₅ Z = Cl (wahrscheinl. in 7-Stellung)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ Cl 310.8	Schmp. 139—141°	Hydrochlorid, Schmp. 276° aus Wasser Naphthalin-1,5-disul- fonat, Schmp. 209—211° in Methanol gefällt	Hydrochlorid fällt aus der Reaktions- lösung aus	45—55	Naphthalin-1,5-disulfonat Ber. N 6.13 S 7.05 Cl 7.79 Gef. N 5.89 S 6.80 Cl 7.99	sek. Anilin Sdp. ₃ 182—186° Hydrazin, Sdp. ₆ 190—195°
i) R = C ₆ H ₄ -O-C ₂ H ₅ Z = H	C ₁₈ H ₁₇ ON ₂ 268.4	Sdp. _{0.5} 170—180°	Maleinat, Schmp. 141—142° aus Alkohol/Äther	Destillation der Robbase	60—70	Maleinat Ber. C 64.15 H 7.00 N 7.48 Gef. C 63.75 H 7.10 N 7.27	Hydrazin, Sdp. ₆ 196—142°
j) R = C ₆ H ₄ -O-CH(CH ₃) ₂ Z = H	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ 272.4	Sdp. _{0.1} 165—175°	Maleinat, Schmp. 175—176° aus Alkohol Hydrochlorid, Schmp. 172—174° aus Alkohol/Äther	Destillation der Robbase	68	Maleinat Ber. C 64.93 H 7.25 N 7.21 Gef. C 64.86 H 7.06 N 7.25	sek. Anilin, Sdp. ₃ 190—136° Hydrazin, Sdp. ₃ 198—145°
k) R = C ₆ H ₄ -O-C ₄ H ₉ (m) Z = H	C ₁₈ H ₁₇ ON ₂ 266.4		Naphthalin-1,5-di- sulfonat Schmp. 234° aus 85- proz. Alkohol/Aceton	Aus der Lösung der Robbase in Aceton fällt man das Naph- thalin-1,5-disulfonat	68	Naphthalin-1,5-disulfonat Ber. C 64.16 H 7.02 N 6.51 Gef. C 64.14 H 6.70 N 6.70 Ber. S 7.45 Gef. S 7.91	sek. Anilin, Sdp. ₃ 150—158° Hydrazin, Sdp. ₄ 158—163°
l) R = C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ Z = H	C ₁₉ H ₁₉ ON ₂ 266.4		Naphthalin-1,5-di- sulfonat, Schmp. 235—256° aus Alkohol/Aceton	Aus der Lösung der Robbase in Aceton fällt man das Naph- thalin-1,5-disulfonat	60—70	Naphthalin-1,5-disulfonat Ber. C 64.16 H 7.02 N 6.51 Gef. C 63.73 H 6.85 N 6.55 Ber. S 7.45 Gef. S 7.72	sek. Anilin, Sdp. ₃ 145—151° Hydrazin, Sdp. ₃ 148—156°
m) R = CH ₂ -C ₆ H ₅ Z = Cl (in 6-Stellung)	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ Cl 310.8	Sdp. _{0.1} 205—207°	Methansulfonat, Schmp. 196—199° aus Methanol/Äther (in Essigester gefällt)	Destillation der Robbase	65	Methansulfonat Ber. C 59.03 H 5.70 Cl 8.71 Gef. C 58.58 H 5.87 Cl 8.66	Hydrazin, Sdp. ₄ 187—193°
n) R = CH ₂ -C ₆ H ₄ Cl (p) Z = H	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ Cl 310.8	Schmp. 108° aus Ligroin Sdp. ₁ 208—215°		Destillation der Robbase	ca. 70	Base Ber. C 73.42 H 6.16 N 9.01 Cl 11.41 Gef. C 73.40 H 6.14 N 9.05 Cl 11.04	Hydrazin, Sdp. ₂₋₃ 180—185°
o) R =  Z = H	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ 268.4		Hydrochlorid, Schmp. 251° aus Wasser	Hydrochlorid fällt aus der Reaktions- lösung mit aus	59	Hydrochlorid Ber. Cl 11.67 Gef. Cl 11.69	

Tabelle der Verbindungen V

	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp./Sdp. der Base	Salze	Besonderheiten d. Isolierung	Ausbeute in % d. Th.	Analysen	Sdp. der entsprechenden sek. Anilineu. Hydrazine (soweit bisher noch nicht beschrieben)
p) R = CH ₃ .CH ₂ .C ₆ H ₅ Z = H	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ 290.4	Sdp. _{0.5} 172—185°	Hydrochlorid, Schmp. 209—210° aus Alkohol/Äther	Hydrochlorid fällt aus der Reaktions- lösung mit aus	63	Hydrochlorid Ber. C 73.49 H 7.09 N 6.57 Gef. C 73.42 H 6.86 N 6.58	Hydrazin, Sdp. ₆ 178—188°
q) R = C ₂ H ₅ .O.C ₃ H ₇ (n) Z = H	C ₁₇ H ₂₄ ON ₂ 272.4	Sdp. _{0.5} 172—185°	Maleinat, Schmp. 144° aus Alkohol/Äther	Destillation der Rohbase	70	Maleinat Ber. C 64.93 H 7.25 N 7.21 Gef. C 64.51 H 7.23 N 7.46	sek. Anilin, Sdp. ₂₀ 156—162°
r) R = CH ₃ Z = H	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ 200.3	Schmp. 69—70° aus Ligroin Sdp. ₃ 174°	Maleinat, Schmp. 174° aus Alkohol/Äther	Destillation der Rohbase	71	Maleinat Ber. N 8.86 Gef. N 8.58	Hydrazin, Sdp. ₄ 134—142°
s) R = CO.N(C ₂ H ₅) ₂ Z = H	C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ 288.4		Hydrochlorid, Schmp. 202—203° aus Alkohol/Äther	Aus der Lösung der Rohbase in Aceton oder Methanol fällt man das Naphthalin-1.5- disulfonat	73	Naphthalin-1.5-disulfonat Ber. C 61.51 H 6.84 S 7.46 Gef. C 61.45 H 6.18 S 7.36	
t) R = CH ₃ .C ₆ H ₅ Z = Br (wahrscheinl. in 7-Stellung)	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ .Br 355.3		Naphthalin-1.5- disulfonat, Schmp. 222—224°	Hydrochlorid fällt aus der Reaktions- lösung aus	40—45	Naphthalin-1.5-disulfonat Ber. C 57.72 H 4.64 Br 16.00 S 6.42 Gef. C 58.00 H 4.69 Br 15.54 S 6.68	sek. Anilin, Sdp. _{0.1} 160—168° Hydrazin, Sdp. _{0.1} 210—220° u. Z.
u) R = C ₆ H ₄ .O.  Z = H	C ₂₀ H ₂₀ ON ₂ 312.4		Hydrochlorid, Schmp. 209—210° aus Alkohol/Äther	Aus der Lösung der Rohbase in Essig- ester wird das Me- leinat gefällt und die- ses ggf. in das Hydro- chlorid verwandelt	64	Hydrochlorid Ber. C 68.84 H 8.38 Cl 10.16 Gef. C 68.69 H 8.17 Cl 10.38	sek. Anilin, Sdp. ₃ 160—170° Hydrazin, Sdp. ₃ 170—183°
v) R = C ₂ H ₅ .O.C ₆ H ₅ Z = H	C ₂₀ H ₂₂ ON ₂ 306.4	Schmp. 129°	Maleinat, Schmp. 133° aus Alkohol/Äther	Rohbase aus Ligroin umbösen	60—70	Base Ber. C 78.40 H 7.24 Gef. C 77.84 H 7.10	Hydrazin, Sdp. ₆ 180—192°
w) R = CH ₃ .C ₆ H ₄ .Cl(p) Z = Cl (in 6-Stellung)	(¹⁰ H ₁₈ N ₂ Cl ₂) 345.3	Schmp. 123—124° aus Ligroin	Methansulfonat, Schmp. 195—196° aus Alkohol	Hydrochlorid fällt aus der Reaktions- lösung mit aus	72	Methansulfonat Ber. C 54.42 H 5.02 Cl 16.07 N 6.35 Gef. C 54.86 H 5.18 Cl 15.81 N 6.48	Hydrazin-methansulfonat, Schmp. 201°

<p>x) R = CH₂ · C₆H₅ Z = Cl (wahrscheinl. in 5-Stellung)</p>	<p>C₁₉H₁₉N₂Cl 310.8</p>	<p>Schmp. 112° aus Ligroin</p>	<p>Naphthalin-1.5-disulfonat Schmp. ca. 300°</p>	<p>Beim Versetzen der alkohol-salzsäuren Mutterlauge von V h) mit methanol. Naphthalin-1.5-disulfonsäure kristallisiert das Naphthalin-1.5-disulfonat aus</p>	<p>10—20</p>	<p>Naphthalin-1.5-disulfonat Ber. C 63.35 H 5.10 N 6.13 S 7.05 Gef. C 63.33 H 5.22 N 6.01 S 7.22</p>	<p>siehe V h)</p>
<p>y) R = CH₂ · C₆H₅ Z = Br (wahrscheinl. in 5-Stellung)</p>	<p>C₁₉H₁₉N₂Br 355.3</p>	<p>Schmp. 303°</p>	<p>Naphthalin-1.5-disulfonat Schmp. 303°</p>	<p>Beim Versetzen der alkohol-salzsäuren Mutterlauge von V t) mit methanolischer Naphthalin-1.5-disulfonsäure kristallisiert das Naphthalin-1.5-disulfonat aus</p>	<p>ca. 20</p>	<p>Naphthalin-1.5-disulfonat Ber. C 57.72 H 4.64 Br 16.00 S 6.42 Gef. C 58.17 H 4.88 Br 15.95 S 6.56</p>	<p>siehe V t)</p>
<p>z) R = CH₂ · C₆H₄ · Cl (p) Z = Cl (wahrscheinl. in 7-Stellung)</p>	<p>C₁₉H₁₈N₂Cl₂ 345.3</p>	<p>Schmp. 280—292° aus Wasser</p>	<p>Hydrochlorid, Schmp. 280—292° aus Wasser</p>	<p>Hydrochlorid fällt aus der Reaktionslösung mit aus</p>	<p>ca. 55</p>	<p>Hydrochlorid Ber. C 69.78 H 5.02 Cl 27.88 Gef. C 59.54 H 5.12 Cl 27.65</p>	<p>sek. Amin, Sdp.₃ 210° Hydrazin, Sdp._{1.5} 218—222° u. Z.</p>

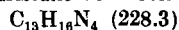
Das quartäre Salz wird aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Schmp. 217—218°. Ausb. 90% d. Theorie.



Ber. C 62.66 H 6.51 N 6.96 S 7.97

Gef. C 62.71 H 6.56 N 6.99 S 7.84

Verbindung C₁₃H₁₆N₄: Die Natriumverbindung des 1-Methyl-4-imino-3-cyan-piperidins, hergestellt aus 69 g (0.5 Mol) β,β'-Methylimino-bis-[propionitril] nach A. H. Cook und K. J. Reed⁷⁾, wird unter Stickstoff von dem als Reaktionsflüssigkeit verwendeten Toluol abgesaugt und mit etwas, über Natrium getrocknetem, Toluol gewaschen. Das Salz trägt man vorsichtig unter Kohlendioxyd in eine Lösung von 250 g konz. Schwefelsäure in 1 l Wasser ein. Nach Beendigung des Eintragens trennt man die wäßrige Schicht ab, gibt 35 g Phenylhydrazin und 100 g 20-proz. Schwefelsäure hinzu und kocht 6—8 Stdn.; die erkaltete Lösung wird mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und das festgewordene Reaktionsprodukt abgesaugt. Durch 2 bis 3maliges Umlösen aus Benzol erhält man Kristalle vom Schmp. 123°.



Ber. C 68.39 H 7.06 N 24.54

Gef. C 68.44 H 6.99 N 24.36

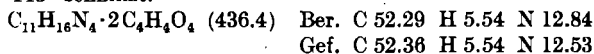
α-Pyridylhydrazon des N-Methyl-piperidons-(4) (XI): α-[p-Methoxybenzylamino]-pyridin (Schmp. 128°) läßt sich in bekannter Weise quantitativ in die Nitrosoverbindung (Schmp. 56—57° aus Ligroin) verwandeln. Diese hat keine basischen Eigenschaften mehr.

Wenn man die Nitrosoverbindung nach E. Fischer¹³⁾ zum Hydrazin reduziert, erhält man in wechselnden, aber beträchtlichen Mengen α-[p-Methoxybenzylamino]-pyridin zurück, das teilweise aus der eingeeinigten äther. Lösung beim Erkalten auskristallisiert. Man setzt etwas Ligroin zu und saugt ab. Das Filtrat wird i. Vak. vollends eingedampft.

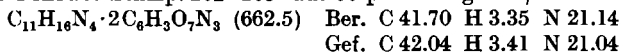
20 g des N.N-p-Methoxybenzyl-α-pyridyl-hydrazin enthaltenden Rückstandes werden in 120 ccm Alkohol gelöst und diese Lösung in der Kälte mit Chlorwasserstoff gesättigt. Dann werden 14 g N-Methyl-piperidon-(4)-Hydrochlorid zugesetzt und das Ganze auf dem Wasserbad langsam angeheizt.

Zum Schluß wird 2—3 Stdn. bei 70 bis 80° Innentemperatur gekocht. Nach dem Erkalten und Zusatz von Aceton saugt

man ab und kristallisiert den Niederschlag, der sich als frei von Ammoniumchlorid erweist, aus Methanol/Aceton um. Ausb. 5 g. Schmp. 224–225°. Aus dem Hydrochlorid erhält man über die Base ein Maleinat, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther bei 142–143° schmilzt.



Analog das Pikrat: Schmp. 202–203° aus 90-proz. Essigsäure/Äther.



73. Hans-G. Boit: Über Imperialin, I. Mitteil.

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 1. Februar 1954)

Imperialin, das Hauptalkaloid von *Fritillaria imperialis*, erweist sich als eine gesättigte, tertiäre Oxyketo-Base der Zusammensetzung $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}$ und gehört wahrscheinlich zur Gruppe der Steroid-Alkamine.

In den Zwiebeln der Kaiserkrone, *Fritillaria imperialis* L. (*Liliaceae*), entdeckte K. Fagner¹⁾ ein herzwirksames Alkaloid, das Imperialin, vom Schmp. 254° und der spezif. Drehung $-35,4^\circ$ (in Chloroform), für welches er die Zusammensetzung $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{N}$ (ungerade Valenzsumme!) ermittelte. Wir haben aus frischen Zwiebeln mit 0,05% Ausbeute ein Alkaloid vom Schmp. 267° und der spezif. Drehung $-38,5^\circ$ isoliert, das offenbar mit dem Fagnerschen Imperialin identisch ist, dessen Analysenwerte jedoch am besten mit der Bruttoformel $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}$ vereinbar sind. Es handelt sich um eine tertiäre, zur Jodmethylat-Bildung befähigte Base ohne OCH_3 - oder $(\text{N})\text{CH}_3$ -Gruppe, die ein *O*-Acetyl-Derivat und ein Oxim liefert und demgemäß, da sich eine Aldehydfunktion nicht nachweisen läßt, eine alkoholische Oxy- und eine Keto-Gruppe besitzt. Durch katalytische Hydrierung in saurer Lösung geht es in eine nicht mehr mit Hydroxylamin reagierende Dihydro-Verbindung, das Dihydro-imperialin, über, das auch bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten wird und zweifellos durch Umwandlung der Oxo-Gruppe in eine sekundäre Oxy-Gruppe entsteht. Die Reduktion des Alkaloids mit Natrium und Alkohol führt zu einer isomeren Dihydro-Verbindung, dem Iso-dihydro-imperialin, in der vermutlich die mit Dihydro-imperialin epimere Alkoholbase vorliegt; eine molekulare Umlagerung findet bei dieser Reaktion wahrscheinlich nicht statt, denn Dihydro-imperialin wird unter den gleichen Bedingungen nicht verändert.

Imperialin enthält mindestens 3 $(\text{C})\text{CH}_3$ -Gruppen und dürfte nach den bisherigen Ergebnissen zu den in der Familie der Liliaceen verbreiteten Steroid-Alkaloiden gehören. Nimmt man das dritte Sauerstoffatom in einer schwer veresterbaren, tertiären Oxy-Gruppe an (eher als in einer Ätherbrücke), so könnte ihm die Konstitution eines Dioxy-keto-solanidans zukommen. Eine

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 3284 [1888].