

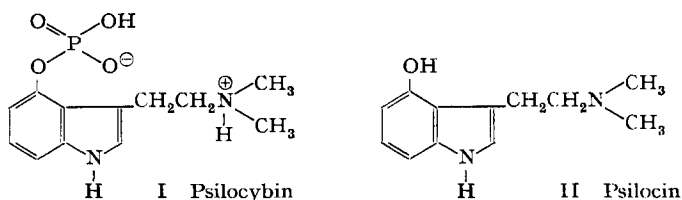
226. Abwandlungsprodukte von Psilocybin und Psilocin

2. Mitteilung über synthetische Indolverbindungen¹⁾

von F. Troxler, F. Seemann und A. Hofmann

(25. VIII. 59)

Vor kurzem ist es gelungen, die psychotropen Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen der Gattungen *Psilocybe* und *Stropharia* in kristallisierter Form zu isolieren²⁾⁴⁾⁵⁾, ihre Struktur aufzuklären und durch die Synthese zu sichern³⁾⁴⁾⁵⁾. Der für die Wirkung vor allem massgebende Inhaltsstoff ist das Psilocybin, welches die Konstitution I = 4-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin besitzt. Es wird von einem meistens nur in sehr kleiner Menge vorhandenen zweiten Wirkstoff, dem Psilocin (II = 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin), begleitet.



Die interessanten psychotropen Wirkungen⁶⁾ der beiden neuen Naturstoffe veranlassten uns, diese chemisch abzuwandeln, um damit Einblick in den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischen Eigenschaften in dieser Verbindungsklasse zu gewinnen. Diese Untersuchung schien um so mehr gerechtfertigt, als es sich dabei um Hydroxytryptamin-Derivate handelt, eine Stoffgruppe, in die auch das Serotonin (5-Hydroxytryptamin) gehört, das eine wichtige Stellung im neuro-hormonalen Geschehen einzunehmen scheint und das gegenwärtig einen Schwerpunkt der biochemischen Forschung bildet.

Psilocybin und Psilocin sind die ersten in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen mit einer Hydroxylfunktion in 4-Stellung. Solche Indolderivate sind bisher chemisch-präparativ wenig bearbeitet worden. Mit dem Psilocybin wurde zudem das erste natürlich vorkommende phosphorhaltige Indolderivat isoliert, womit der An-

¹⁾ 1. Mitt.: A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER & A. HOFMANN, *Helv.* **38**, 1452 (1955).

²⁾ A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK & H. KOBEL, *Experientia* **14**, 107 (1958).

³⁾ A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA & F. TROXLER, *Experientia* **14**, 397 (1958).

⁴⁾ A. HOFMANN & F. TROXLER, *Experientia* **15**, 101 (1959).

⁵⁾ A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA & F. TROXLER, *Helv.* **42**, 1557 (1959).

⁶⁾ H. WEIDMANN, M. TAESCHLER & H. KONZETT, *Experientia* **14**, 378 (1958); J. DELAY, J. THULLIER, H. MAKAJIMA & M. C. DURANDIN, *C. r. Soc. biol.* **153**, 244 (1959); J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE & P. J. NICOLAS-CHARLES, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **247**, 1235 (1958); J. DELAY, TH. LEMPERIÈRE, P. J. NICOLAS-CHARLES & A.-M. QUÉTIN, *Ann. médico-psychol.* **117**, 891, 899 (1959); W. RÜMMELE & F. GNIRSS, Untersuchungen mit Psilocybin, einer psychotropen Substanz aus *Psilocybe mexicana* (im Druck).

stoss zur Herstellung und pharmakologischen Prüfung verwandter phosphorylierter Hydroxyindol-Derivate gegeben war.

Die nachstehend beschriebene synthetische Abwandlung von Psilocybin und Psilocin erfolgte nach folgendem Plan:

1. Herstellung der mit Psilocin stellungsisomeren Verbindungen, d. h. des 6- und des 7-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamins.

Eines der Stellungsisomeren des Psilocins, nämlich das 5-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin war bereits bekannt. Es ist dies das erstmals aus dem Hautsekret von Kröten isolierte Bufotenin⁷⁾.

2. Herstellung der mit Psilocybin stellungsisomeren Verbindungen, d. h. des 5-, des 6- und des 7-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamins.

3. Herstellung des in der Seitenkette um eine CH₂-Gruppe ärmeren Analogens des Psilocins und seiner Stellungsisomeren, d. h. der in der 4-, 5-, 6- und 7-Stellung hydroxylierten Gramine.

Synthese weiterer dem Psilocin nahestehender Abwandlungsprodukte des 4-Hydroxyindols, nämlich von:

4. Psilocin-Derivaten mit anderen Substituenten am ω -N-Atom. Der am ω -N-Atom unsubstituierte Grundkörper der Reihe, das 4-Hydroxytryptamin, war bereits bekannt¹⁾;

5. Psilocin-Derivaten mit einem Substituenten am Indol-Stickstoff;

6. Psilocin-Derivaten mit verlängerter, methyl-substituierter oder hydroxylierter Seitenkette;

7. Phosphorsäure-estern von einigen unter 4. bis 6. angeführten Derivaten;

8. Psilocin-Äthern und -Estern mit anderen Säuren als Phosphorsäure;

9. Isomeren des Psilocins mit der Dimethylaminoäthyl-Seitenkette in der 1- und in der 2-Stellung.

Die nach diesem Arbeitsplan synthetisierten Verbindungen sind in den Tab. 1-9 zusammengestellt.

Die hier beschriebenen Abwandlungsprodukte von Psilocybin und Psilocin sind in der Pharmakologischen Abteilung der SANDOZ AG., Basel (Leitung Dr. A. CERLETTI), in Prüfung. Über die Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet.

Methodischer Teil

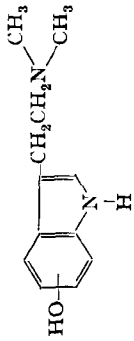
In den nachfolgenden Abschnitten wird in teilweiser Abweichung von der Gruppierung in den Tab. 1-9 jeweils die Synthese derjenigen Abwandlungsprodukte zusammengefasst, die sich nach dem gleichen Verfahren herstellen liessen.

A. Synthese von ω -N,N-disubstituierten Tryptaminen durch Reduktion der entsprechenden Indolyl-(3)-glyoxylsäureamide. – In diese Synthese-Gruppe fallen die beiden bisher noch nicht bekannten¹¹⁾ Stellungsisomeren des Psilocins, nämlich 6-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vf) und 7-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vg), ferner der Methyläther Vc des Psilocins und die beiden Psilocin-Homologen Vh und Vi, die in der Seitenkette anstelle der Dimethyl-

⁷⁾ H. WIELAND, W. KONZ & H. MITTASCH, Liebigs Ann. Chem. **513**, 1 (1934).

¹¹⁾ S. SZARA & J. AXELROD teilen in Experientia **15**, 216 (1959) mit, dass sie Vf durch Totalsynthese hergestellt haben, geben aber keinerlei experimentelle Einzelheiten und keine Eigenschaften der Verbindung bekannt.

Tabelle 1. Die 4 stellungsisomeren Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamine, $C_{12}H_{16}ON_2$ (204,3)

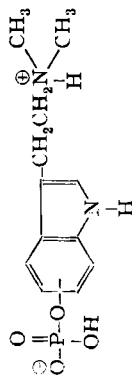


Abchnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	Verbindung	UV.-Spektrum (Fig. 1) λ max. $\log \epsilon$	Charakteristische Kristallisation Smp. ⁸⁾	Farbreaktionen KELLER ⁹⁾ VAN URK ¹⁰⁾
	Fussnote ⁴⁾ ⁶⁾	II	4-Hydroxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin (= Psilocin)	222 4,63 268 3,77 285 3,67 294 3,64 (260) 3,72	aus Essigester Prismen 173–176°	olivgrün, wird grau graublau
	Fussnote ¹⁾ ⁷⁾		5-Hydroxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin (= Bufotenin)	225 4,35 280 3,83 (303) 3,71	aus Aceton oder Essig- ester massive Prismen 138–140°	rötlich, wird blau blau
A	7	V f	6-Hydroxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin	222 4,50 275 3,63 296,5 3,70 (264) 3,53	aus Methanol/Äther Prismen 165–166°	olivbraun grünblau
A	8	V g	7-Hydroxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin	219 4,65 269 3,79 282 3,69 292,5 3,58 (261,5) 3,73	aus Methanol/Äther schiffchenförmige Platten 185–188°	grauviolett grün

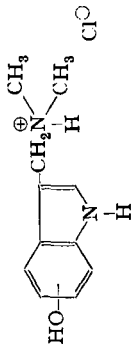
⁸⁾ Alle Smp. sind im Röhrchen bestimmt und, mit Ausnahme derjenigen über 250°, korrigiert.

⁹⁾ Die KELLER'sche Farbreaktion wurde, soweit nichts anderes bemerkt, in der folgenden Weise ausgeführt: 0,2 mg Substanz löste man in 1 ml Eisessig, der 0,5⁰/₁₀₀ Fe+++ enthält, unterschichtete mit 1 ml konz. Schwefelsäure und schüttelte dann durch.

¹⁰⁾ Die VAN URK'sche Farbreaktion wurde in der folgenden Weise ausgeführt: 1 mg Substanz löste man in 1 ml Alkohol, mischte mit 2 ml VAN URK-Reagenz (0,5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd, 100 ml Wasser, 100 g konz. Schwefelsäure) und belichtete 10 Min. unter der Quarzlampe.

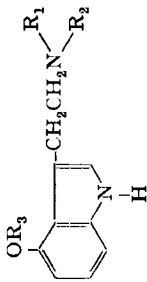
Tabelle 2. Die 4 stellungsisomeren Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamine, $C_{18}H_{17}O_4N_2P$ (284,3)

Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	Verbindung	U.V.-Spektrum (Fig. 2) λ max. $\log \epsilon$	Charakteristische Kristallisation Smp. θ)	Farbreaktionen	
						KELLER ^{b)}	VAN URK ^{d)}
	Fussnote ^{a) b)}	1	4-Phosphoryloxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin (= Psilocybin)	219,5 4,57 268 3,74 288,5 3,54 (280) 3,67	aus Methanol 6eckige Platten 219-222°	rotviolett	rosabraun, sehr schwach
H	60	XLVIa	5-Phosphoryloxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin	221 4,57 275 3,76 (287) 3,74 (297) 3,60	aus Methanol 237-242°	weinrot	rosa
H	61	XLVIb	6-Phosphoryloxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin	219,5 4,53 281 3,68 (272) 3,66 (289) 3,64	aus Methanol massive Prismen 233-235°	violettstichig weinrot	violettstichig dunkelblau
H	62	XLVIc	7-Phosphoryloxy- ω -N,N- dimethyl-tryptamin	215,5 4,64 267 3,77 287 3,62 (278) 3,74	aus Wasser 229-231°	rotviolett, dann braunviolett	negativ

Tabelle 3. Hydrochloride der 4 stellungsisomeren Hydroxygramine, $C_{11}H_{14}ON_2$, HCl (226,7)

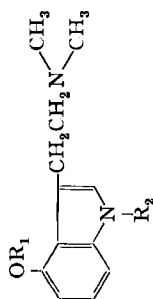
Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	Verbindung	Charakteristische Kristallisation Smp. 8)	Farbreaktionen KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
C	23	XIIIa	4-Hydroxygramin- hydrochlorid	aus Methanol/Äther gerade abgeschnittene Prismen 187–189°	grünstichig blau, dann blau	lachsrosa
C	24	XIIIb	5-Hydroxygramin- hydrochlorid	aus Chloroform Polyeder 197–198°	rosa, dann braunviolett	sehr schwach violett
C	25	XIIIc	6-Hydroxygramin- hydrochlorid	aus Essigester massive Prismen 184–185°	violettschig grau	schwach grünlich
C	26	XIII d	7-Hydroxygramin- hydrochlorid	aus Methanol schiefwinklige Platten 178–180°	rosa	schwach grünlich-blau

Tabelle 4. Am ω-N-substituierte Derivate von 4-Hydroxy- und 4-Benzoyloxy-tryptamin



Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel Mol.-Gev.	Charakteristische Kristallisation Smp. ⁸⁾	Farbreaktionen	
								KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
B	Fussnote 1)		H	H	H	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂ (176,3) (C ₁₀ H ₁₂ ON ₂) ₂ , C ₃ H ₂ O ₄ (442,5)	amorph aus Methanol Plättchen 269–270°	olivgrün dann graublau	blau
B	21	Xa	CH ₃	H	H	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ (190,3) (C ₁₁ H ₁₄ ON ₂) ₂ , C ₃ H ₂ O ₄ (470,5)	amorph aus Meth./Aceton Prismen und Platten 150–152°	olivgrün, dann grau	blau
B	22	Xb	C ₂ H ₅	H	H	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ (204,3) (C ₁₂ H ₁₆ ON ₂) ₂ , C ₃ H ₂ O ₄ (498,6)	amorph aus Meth./Aceton kleine Prismen 218–222°	olivgrün, dann grau	blau
A	11	Vh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ (232,3)	aus Essigester 104–106°	grünblau	violett
A	14	Vi	R ₁ = C ₅ H ₁₀ (R ₂)	H	H	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ (244,3)	aus Essigester 182–183°	grün	schwach violett
B	Fussnote 1)	IXa	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ (266,3)	aus Chloroform Platten 117–120°	olivgrün	blau
B	19	IXa	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ ON ₂ (280,3)	aus Äther massive 4eckige Platten 105–106°	braun	blau
B	20	IXb	C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ (294,4)	aus Äther Nadeln 96–97°	braun	blau
A	10	Vd	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ (322,4)	aus Essigester oder Benzol 100–101°	braun	blau
A	13	Vc	R ₁ = C ₅ H ₁₀ (R ₂)	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ (334,4)	aus Essigester 126–128°	braun	blau

Tabelle 5. Am Indol-Stickstoff substituierte Derivate von 4-Hydroxy- und 4-Benzoyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin



Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	R ₁	R ₂	Bruttoformel Mol.-Gew.	Charakteristische Kristallisation Smp. ⁸⁾	Farbreaktionen	
							KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
D	29	XVIa	H	CH ₃	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂ (218,3)	aus Methanol unregelmässige Platten 125–127°	grau	grün
D	30	XVIb	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ (294,4)	aus Benzol massive unregelmässige Prismen 112–118°	resedagrün, dann olivgrün	schwach, grünstichig blau
D	32	XVIII	H	COCH ₃	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ (246,3)	aus Methanol Stäbchen 178–185°	schwach grauoliv, dann violettgrau	sehr schwach gelbgrünlich
D	27	XV a	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ (308,4)	aus Äther/Petroläther Stäbchen 62–67°	grünlich, dann schwach braun	schwach braun
D	28	XV b	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₂₈ ON ₂ (384,5)	aus Benzol/Petroläther Nadeln 87–88°	grünlich, dann schwach braun	schwach braun
D	31	XVII	CH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂ (336,4)	amorph	schwach braun	schwach grün

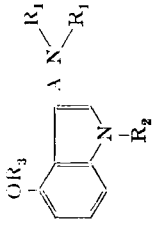
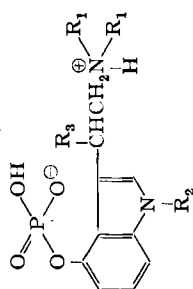


Tabelle 6. Derivate von 4-Hydroxy- und 4-Benzoyloxy-tryptamin mit verlängelter methylsubstituierter oder Hydroxylgruppen tragender Seitenkette

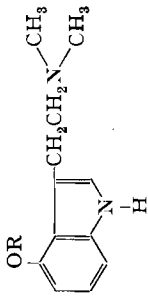
Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	R ₁	R ₂	R ₃	A	Brutto- formel Mol.-Gew.	Charakteristische Kristallisation Smp. 8)	Farbreaktionen	
									KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
F	40	XXXI	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ (190,2)	aus Chloroform Prismen 125–126°	grün, dann grau	stumpf blau
E	35	XXVI	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (218,3)	aus Chloroform Blättchen 196–199°	schmutzig grün, dann blau	blau- violett
E	37	XXVII	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (218,3)	aus Essigester 4eckige abgeschrägte Tafeln 138–139°	graublau	blaugrün, dann violett
F	46	XXXXVIII	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (218,3)	aus Äther/Petroläther zugespitzte Prismen 169–170°	grün, dann grau	olivbraun
G	48	XLIV	CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (220,3)	aus Methanol feine Nadelchen 180–181°	olivgrün bis olivbraun	braunlila
G	52	XLII	CH ₃	CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (234,3)	aus Methanol/Äther 161–165°	braun- orange	oliv
F	39	XXX	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ (280,4)	aus Chloroform Nadeln 148–149°	olivbraun	blau
E	34	XXIV	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (308,4)	aus Benzol Prismen und Nadeln 84–86°	olivgrün	blau
E	37	XXV	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ (308,4)	aus Benzol/Petroläther 126°	gelbgrün	violett- stichig blau
F	45	XXXVII	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ (308,4)	amorph	gelbstichig grün	hellgrün
G	47	XLIII	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (310,4)	aus Benzol/Petroläther 147–150°	hellbraun	schwach grünlich
G	51	XLI	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (324,4)	aus Methanol/Äther Nadeln 126–129°	hellorange	Spur grünlich

Tabelle 7. Phosphorsäureester von einigen Verbindungen der Tabellen 4-6



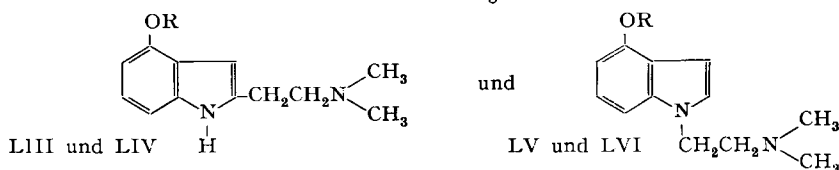
Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel Mol.-Gew.	Charakteristische Kristallisation Smp. 8)	Farbreaktionen	
								KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
H	63	XLVIId	C ₂ H ₆	H	H	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₂ P (312,3)	aus Methanol 260–263°	blauviolett	rosabraun
H	64	XLVIe		H	H	C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N ₂ P (324,3)	aus Methanol Prismen 260–262°	violett	schwach braunorange
H	65	XLVIIf	CH ₃	CH ₃	H	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N ₂ P (298,3)	aus Methanol 255–257°	wird allmählich hellblau-grün	negativ
H	66	XLVIg	CH ₃	CH ₃	OH	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N ₂ P (314,3)	aus Methanol 219–221°	schwach orange (0,7 mg Substanz)	negativ

Tabelle 8. Ester und Ather des Psilocins



Abschnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	Formel- Nummer	R	Bruttoformel Mol.-Gew.	Charakteristische Kristallisation Smp. ⁸⁾	Farbreaktionen	
						KELLER ⁹⁾	VAN ÜRK ¹⁰⁾
	Fussnote ^{4) 5)}		$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (294,4)	aus Benzol Nadeln 121–123°	olivbraun	blau
A	6	Vc	CH_3	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (218,3)	aus Benzol verzwilligte Platten 89–92°	olivbraun	blau
I	67	XLVIIIa	COCH_3	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (246,3)	aus Essigester Prismen 92–95°	grün, dann violett	negativ
I	68	XLVIIIb	COC_6H_5	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ (308,4)	aus Essigester Gekckige Platten 109–111°	braunstichig violett	negativ
I	69	XLVIIIc	$\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3(\text{p})$	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (358,4)	aus Chloroform Prismen 139–141°	braunviolett, dann violett	negativ
I	70	XLVIIIId	SO_3H	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ (284,3)	aus Methanol Nadeln 251–252°	blau	intensiv blauviolett
I	71	XLVIIIe	CONHCH_3	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_3$ (261,3)	aus Chloroform kleine Prismen 141–145°	braunviolett	negativ, nach längerem Stehen am Licht lila

Tabelle 9. 4-Hydroxy- und 4-Benzoyloxy-indol-Derivate mit Dimethylaminoäthyl-Seitenkette in 2- und 1-Stellung



Ab-schnitt im method. Teil	Nr. im exp. Teil	For- mel- Nr.	R	Brutto- formel Mol.-Gew.	Charakteristische Kristallisation Smp. ⁸⁾	Farbreaktionen	
						KELLER ⁹⁾	VAN URK ¹⁰⁾
K	77	LIV	H	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ (204,3)	aus Essigester Kristall-Drusen 173–176°	dunkelblau	blau-violett
K	76	LIII	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ (294,4)	aus Benzol ab- geschrägte Prismen 90–92°	dunkelblau	blau
K	79	LVI	H	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ (204,3)	aus Äther massive Prismen 108–110°	schwach resedagrün	violett-blau
K	78	LV	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ (294,4)	aus Äther/Petroläther Stäbchen 70–71°	intensiv blau	violett-blau

amino-Gruppe eine Diäthylamino- bzw. eine Piperidino-Gruppe tragen. Alle diese Verbindungen waren auf dem bereits für die Synthese von Psilocin benützten Weg ⁴⁾⁵⁾¹²⁾ leicht zugänglich durch Kondensation der Indole III mit Oxalylchlorid, Umsetzung der gebildeten Indolyl-(3)-glyoxylsäurechloride mit Dialkylamin oder Piperidin zu den Amidinen IVa–d, bzw. zum Piperidin IVe, Reduktion der Säureamide IV mit LiAlH₄ zu den Aminen Va–e und hydrogenolytische Entbenzylierung von Va, Vb, Vd und Ve zu den Hydroxy- ω -N,N-dialkyl-tryptaminen Vf–i.

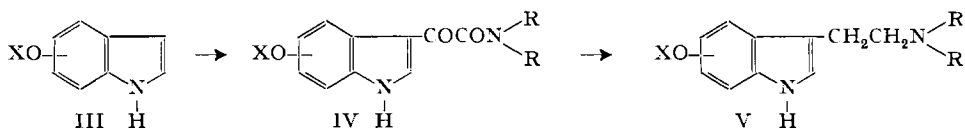
Die Reduktion von IV zu V erfolgte nach den Angaben von BRUTCHER & VANDERWERFF ¹³⁾ mit einem grossen Überschuss an LiAlH₄ in siedendem Dioxan. Die Verbindung IVb erwies sich dabei als ganz besonders schwer reduzierbar; auch nach 24-stündiger Reaktionsdauer war noch mehr als die Hälfte des Ausgangsmaterials unverändert. Unter den gleichen Bedingungen wurden IVa und IVc–e glatt zu den entsprechenden Basen Va, bzw. Vc–e, reduziert.

Mit der Darstellung von Vf und Vg sind nunmehr alle 4 stellungsisomeren Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamine bekannt. Ihre Eigenschaften sind in der Tab. 1 zusammengefasst. Fig. 1 zeigt die in Methanol aufgenommenen UV.-Spektren dieser

¹²⁾ Vgl. M. E. SPEETER & W. C. ANTHONY, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6208 (1954).

¹³⁾ F. V. BRUTCHER & W. D. VANDERWERFF, J. org. Chemistry **23**, 146 (1958).

vier Verbindungen. Die Eigenschaften von Vc sind aus Tab. 8, diejenigen von Vd, Ve, Vh und Vi aus Tab. 4 ersichtlich.



- | | | |
|----|-------------------|-------------------------------|
| a) | XO = 6-Benzyloxy- | R = CH ₃ |
| b) | 7-Benzyloxy- | CH ₃ |
| c) | 4-Methoxy- | CH ₃ |
| d) | 4-Benzyloxy- | C ₂ H ₅ |
| e) | 4-Benzyloxy- | |
| f) | 6-Hydroxy- | CH ₃ |
| g) | 7-Hydroxy- | CH ₃ |
| h) | 4-Hydroxy- | C ₂ H ₅ |
| i) | 4-Hydroxy- | |

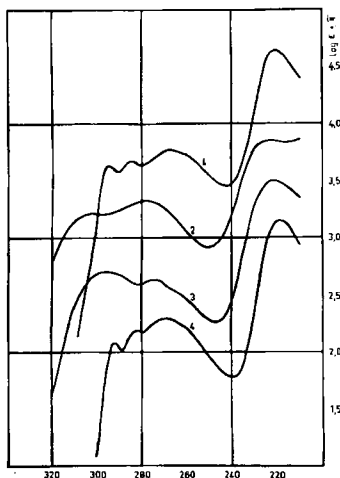
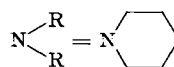
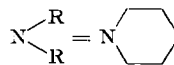


Fig. 1. UV-Spektren in Methanol

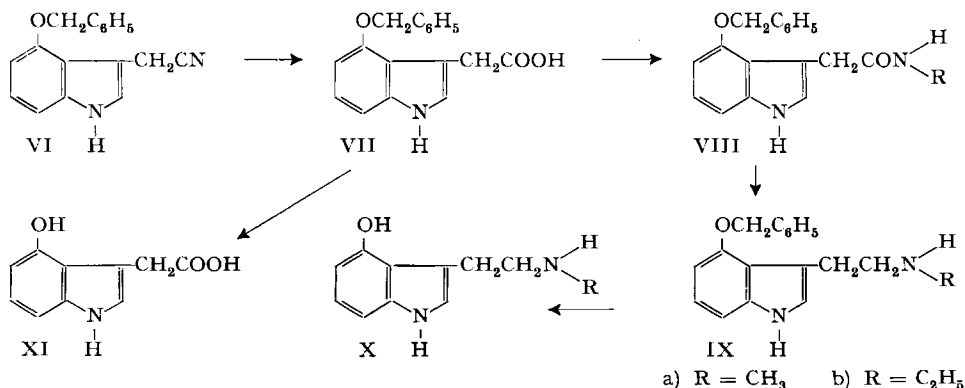
- Kurve 1 ($\pi=0$): 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocin, II)
 Kurve 2 ($\pi=0,5$): 5-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Bufotenin)
 Kurve 3 ($\pi=1$): 6-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vf)
 Kurve 4 ($\pi=1,5$): 7-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vg)

B. Synthese der am ω -N-Atom monosubstituierten 4-Hydroxytryptamine durch Reduktion der entsprechenden 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure-monoalkylamide und anschliessende Abspaltung der Benzyl-Gruppe.

– Für die Synthese dieser Verbindungen eignete sich der für die Darstellung der disubstituierten Tryptamine beschrittene Weg nicht, da die Reduktion der Indolyl-(3)-glyoxylsäure-monoalkylamide mit LiAlH₄ zu den Monoalkyltryptaminen nur mit sehr schlechter Ausbeute verläuft. Wir haben deshalb das von uns bereits früher beschriebene 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril¹⁾ (VI) mit wässrig-alkoholischer Kalilauge zur 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (VII) verseift, VII mit PCl₅ nach

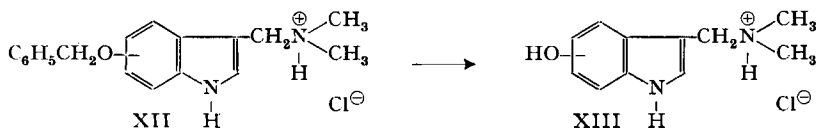
SHAW & WOLLEY¹⁴⁾ in vorzüglicher Ausbeute ins Säurechlorid übergeführt und dieses mit Monomethyl- und Monoäthylamin zu den Monoalkylamiden VIIIa und VIIIb umgesetzt. Die Reduktion der Säureamide VIII zu den Monoalkyltryptaminen IX gelang in mässiger Ausbeute durch mehrstündiges Erwärmen in Tetrahydro-furan mit einem grossen Überschuss an LiAlH₄ auf 42–45°. Bei niedrigerer Reaktionstemperatur blieb die Säureamid-Gruppe grösstenteils unverändert, bei höheren Temperaturen dagegen wurde auch die Benzyläther-Gruppe gespalten.

Präparativ erwies es sich aber als vorteilhafter, die Benzyläther IXa und IXb zu isolieren und dann durch katalytische Reduktion in die 4-Hydroxy- ω -N-monoalkyl-tryptamine Xa und Xb überzuführen. Die Eigenschaften der vier Verbindungen sind in Tab. 4 zusammengestellt.



Durch Entbenzylierung von VII haben wir ausserdem die bis anhin noch nicht bekannte 4-Hydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (XI) hergestellt.

C. Synthese der 4 stellungsisomeren Hydroxygramine durch Entbenzylierung ihrer Benzyläther. – Diese bisher noch nicht beschriebenen Verbindungen waren durch reduktive Entbenzylierung der entsprechenden, bereits bekannten Benzyloxygramine¹⁵⁾ leicht zugänglich. Die Gramine werden unter den Bedingungen der katalytischen Reduktion leicht zu Skatolen gespalten, was sich vermeiden liess, wenn sie in Form ihrer Hydrochloride XII entbenzyliert wurden. Es wurde dabei nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die vorzüglich kristallisierenden Hydrochloride der Hydroxygramine XIII wurden in sehr guter Ausbeute erhalten.



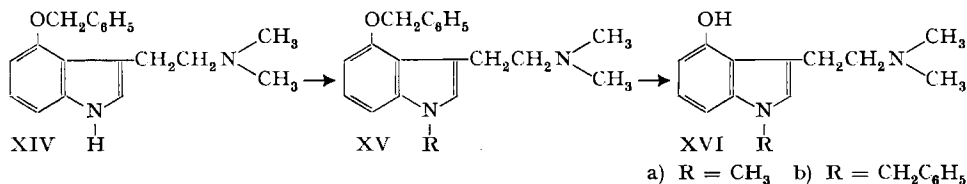
- a) Benzyloxy-, bzw. Hydroxy-Gruppe in 4-Stellung
- b) Benzyloxy-, bzw. Hydroxy-Gruppe in 5-Stellung
- c) Benzyloxy-, bzw. Hydroxy-Gruppe in 6-Stellung
- d) Benzyloxy-, bzw. Hydroxy-Gruppe in 7-Stellung

Die Eigenschaften der Verbindungen XIIIa–d sind in der Tab. 3 zusammengefasst.

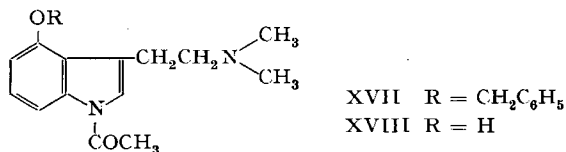
¹⁴⁾ E. SHAW & D. W. WOOLLEY, J. biol. Chemistry **203**, 979 (1953).

¹⁵⁾ 4-Benzyloxy-, 5-Benzyloxy- und 6-Benzyloxy-gramin: Fussnote 1). 7-Benzyloxy-gramin: A. EK & B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5579 (1954).

D. Synthese der am Indol-Stickstoff substituierten Derivate des Psilocins. – 1-Methyl- und 1-Benzyl-psilocin-benzyläther (XVa) bzw. (XVb) waren leicht zugänglich durch Alkylieren von Psilocin-benzyläther (XIV) in flüssigem Ammoniak mit Kalium- oder Natriumamid und Methyljodid bzw. Benzylbromid¹⁶⁾. Als Nebenreaktion erfolgte in ganz geringem Umfang Quaternisierung des ω -Stickstoffs. Anschliessende hydrogenolytische Spaltung der Benzyläther-Gruppe lieferte die Verbindungen XVI a und b. Wie schon PLIENINGER¹⁷⁾ am Beispiel des 1-Benzylindols beobachtet hat, wird dabei die am Indol-Stickstoff sitzende Benzylgruppe nicht abgespalten.



Acetylierung von XIV am Indol-Stickstoff führte zu XVII. Diese Reaktion gelang in mässiger Ausbeute durch mehrstündiges Kochen einer Lösung von XIV in Acetanhydrid in Gegenwart von geschmolzenem Natriumacetat. Beim Versuch, die Acetylierung mit Keten in Benzol und Triäthylamin als Katalysator¹⁸⁾ durchzuführen, wurde dagegen nur Ausgangsmaterial zurückerhalten. Aus XVII war 1-Acetyl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVIII) durch katalytische Entbenzylierung leicht zugänglich. Die Eigenschaften von XV–XVIII sind in Tab. 5 zusammengestellt.



E. Synthese von Derivaten des Psilocins mit verlängerter oder methyl-substituierter Seitenkette unter Verwendung von 4-Benzylxyindolyl-magnesiumjodid als Zwischenprodukt. – 3-(3'-Dimethylaminopropyl)-4-hydroxy-indol (XXVI) und 3-(2'-Dimethylaminopropyl)-4-hydroxy-indol (XXVII) haben wir auf nebenstehendem Weg hergestellt.

Aus 4-Benzylxyindol wurde mit Methylmagnesiumjodid das GRIGNARD-Salz XIX bereitet und dieses nach der Methode von SALWAY¹⁹⁾ mit β - bzw. α -Chlorpropionylchlorid zu XX bzw. XXI umgesetzt. Die nach mehrstündigem Stehenlassen mit alkoholischer Dimethylamin-Lösung bei Raumtemperatur gebildeten Dimethylaminopropionyl-Verbindungen XXII, bzw. XXIII, lieferten beim Reduzieren mit LiAlH₄ in siedendem Dioxan die Dimethylaminopropyl-Derivate XXIV, bzw. XXV. Verlängerte Reaktionsdauer führte ausserdem zu einer teilweisen Spaltung der Benzyläther-Gruppe. Die freien Hydroxy-Verbindungen, XXVI bzw. XXVII,

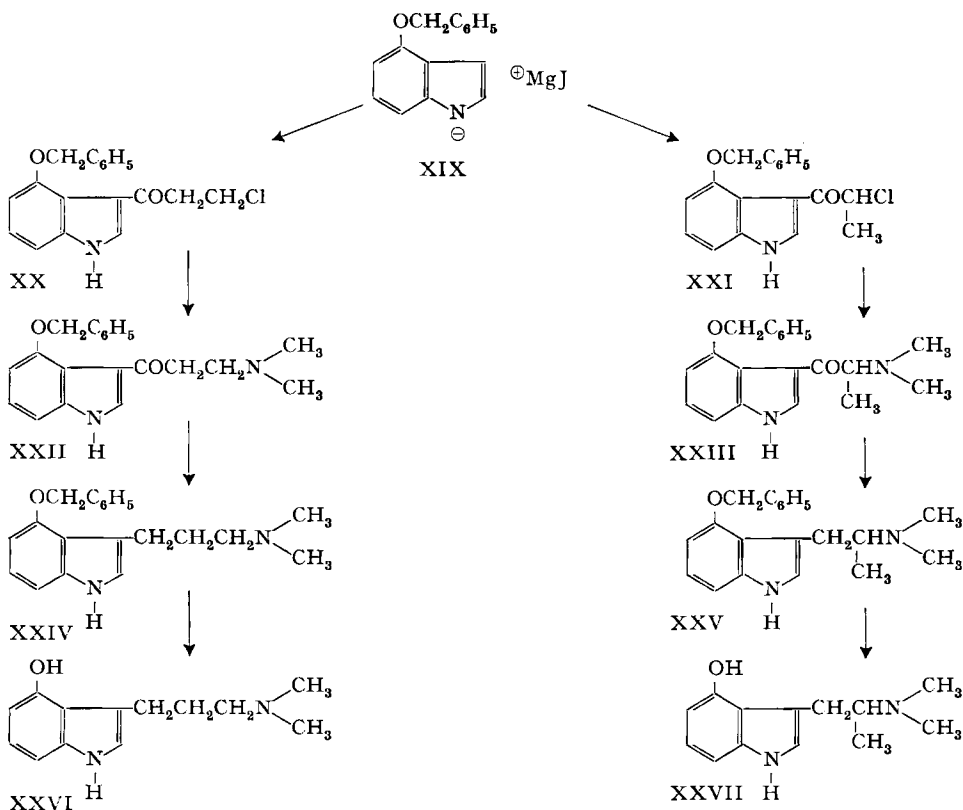
¹⁶⁾ F. TROXLER & A. HOFMANN, *Helv.* **40**, 1721 (1957).

¹⁷⁾ H. PLIENINGER, *Chem. Ber.* **87**, 127 (1954).

¹⁸⁾ F. TROXLER & A. HOFMANN, *Helv.* **40**, 1706 (1957).

¹⁹⁾ A. H. SALWAY, *J. chem. Soc.* **103**, 351 (1913).

wurden jedoch vorteilhafter durch katalytisch-reduktive Entbenzylierung der zuvor isolierten Benzyläther XXIV, bzw. XXV, hergestellt. Die Eigenschaften von XXIV bis XXVII finden sich in Tab. 6.

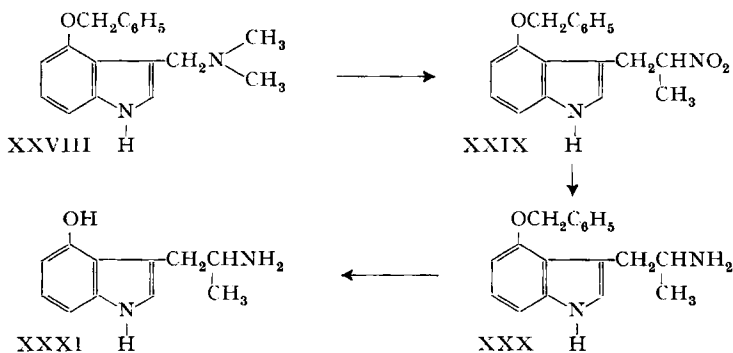


F. Synthese von Derivaten des 4-Hydroxytryptamins und Psilocins mit methylsubstituierter Seitenkette unter Verwendung von MANNICH-Basen des 4-Benzyloxyindols als Zwischenprodukte. – Für die Bereitung des am ω -N-Atom unsubstituierten 3-(2'-Aminopropyl)-4-hydroxy-indols (XXXI) kochten wir das bereits früher hergestellte 4-Benzyloxygramin (XXVIII)¹⁾ mit überschüssigem Nitroäthan im Stickstoffstrom in Anlehnung an die Vorschrift von SNYDER & KATZ²⁰⁾, setzten als Protonenacceptor jedoch nicht festes Natriumhydroxyd, sondern eine kleine Menge Natrium hinzu, wodurch die Bildung von Dialkylierungsprodukt weitgehend unterbunden wurde. Das 3-(2'-Nitropropyl)-4-benzyloxy-indol (XXIX) reduzierten wir mit RANEY-Nickel W 6²¹⁾ und einer Spur Platinchlorwasserstoffsäure in ammoniak-gesättigter Methanol-Lösung zur Aminoverbindung XXX. Katalytische Entbenzylierung führte schliesslich in glatter Reaktion zum gesuchten 3-(2'-Aminopropyl)-4-hydroxy-indol (XXXI).

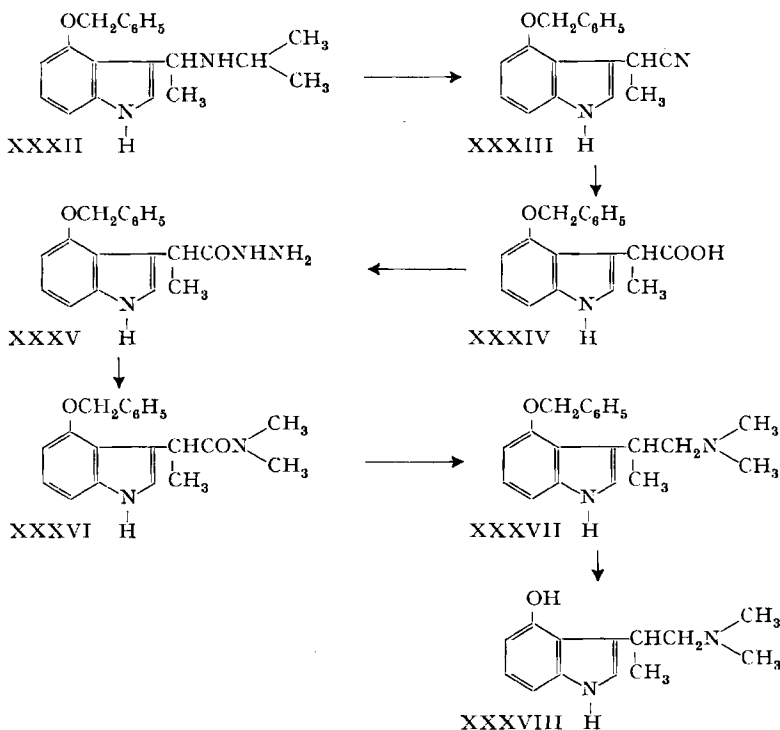
²⁰⁾ H. R. SNYDER & I. KATZ, J. Amer. chem. Soc. **69**, 3140 (1947).

²¹⁾ H. ADKINS & H. R. BILLICA, J. Amer. chem. Soc. **70**, 695 (1948).

Für die Darstellung von 3-[1'-Dimethylaminopropyl-(2')]-4-hydroxy-indol (XXXVIII) setzten wir zunächst 4-Benzyloxyindol¹⁾ nach SNYDER & MATTESON²²⁾ mit Acetaldehyd und Isopropylamin zu 3-(1'-Isopropylamino-äthyl)-4-benzyloxy-



indol (XXXII) um, das sich in wässrig-alkoholischer Lösung mit Natriumcyanid in das 2-[4'-Benzyloxy-indolyl-(3')]-propionitril (XXXIII) überführen liess. Die durch Verseifen mit wässrig-alkoholischer Kalilauge erhaltene Carbonsäure XXXIV wurde mit Diazomethan verestert, und der Ester durch Kochen mit wasserfreiem Hydrazin in das 2-[4'-Benzyloxy-indolyl-(3')]-propionsäurehydrazid (XXXV) über-

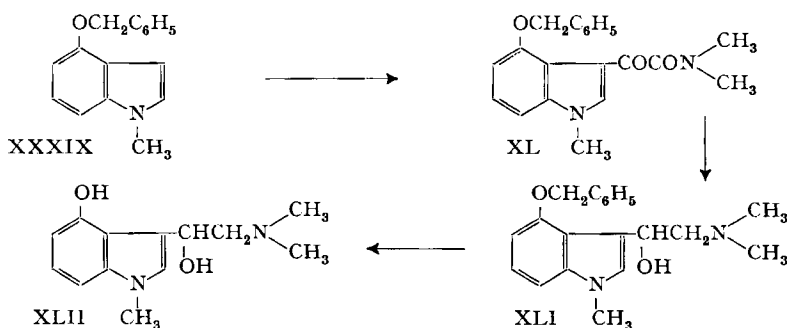


²²⁾ H. R. SNYDER & D. S. MATTESON, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2217 (1957).

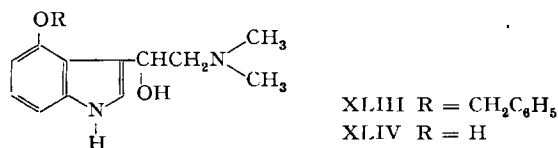
geführt. Aus diesem bereiteten wir nach der von uns früher¹⁾ angegebenen Vorschrift über das Azid das Dimethylamid XXXVI, dessen Reduktion mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran bei 40° das nicht kristallisierbare 3-[1'-Dimethylaminopropyl-(2')]-4-benzyloxy-indol (XXXVII) lieferte. Durch hydrogenolytische Entbenzylierung gewann man daraus schliesslich XXXVIII.

Die Eigenschaften von XXX, XXXI, XXXVII und XXXVIII sind in Tab. 6 zusammengefasst.

G. Synthese von Derivaten des Psilocins mit Hydroxylgruppen tragender Seitenkette. – Als Zwischenprodukt für die Herstellung des in der Seitenkette eine Hydroxylgruppe tragenden 1-Methyl-3-(2'-dimethylamino-1'-hydroxyäthyl)-4-hydroxy-indols (XLII) bereiteten wir aus 1-Methyl-4-benzyloxy-indol (XXXIX) mit Oxalylchlorid und Dimethylamin das 1-Methyl-4-benzyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (XL). Dessen Reduktion mit LiAlH_4 in siedendem Dioxan führte in Übereinstimmung mit analogen Literaturangaben²³⁾ ausschliesslich zur Hydroxyverbindung XLI, aus der durch katalytisch-reduktive Entbenzylierung XLII erhalten wurde.



Überraschenderweise liess sich auch das am Indol-Stickstoff unsubstituierte 4-Benzyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid mit LiAlH_4 unter milden Bedingungen partiell zur Hydroxystufe XLIII reduzieren. In Tetrahydrofuran erhielten wir ein Gemisch von XLIII mit Psilocin-benzyläther (XIV), während in siedendem Dioxan vollständige Reduktion zu XIV erfolgte. Durch katalytische Entbenzylierung wurde aus XLIII die freie 4-Hydroxy-Verbindung XLIV hergestellt. Die Eigenschaften von XLI-XLIV finden sich in Tab. 6.

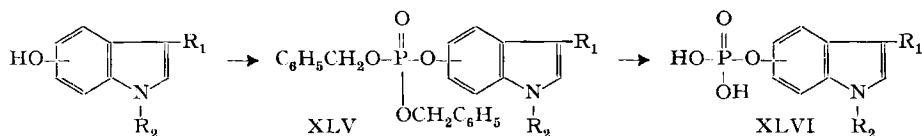


H. Phosphorylierung von Hydroxyindol-Verbindungen. – Für die Herstellung der Phosphorsäureester XLVIa–g bedienen wir uns des Verfahrens von ATHERTON, OPENSHAW & TODD²⁴⁾, das schon früher³⁾⁵⁾ für die Synthese von Psilocybin ver-

²³⁾ US Pat. 2 825 734 (1955/1958).

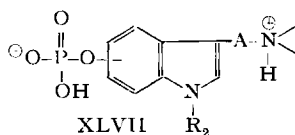
²⁴⁾ F. R. ATHERTON, H. T. OPENSHAW & A. R. TODD, J. chem. Soc. 1945, 382.

wendet wurde und das in der Umsetzung des Hydroxyindol-Derivates mit Dibenzylphosphorylchlorid in Gegenwart von Alkali-alkoholat zum entsprechenden Dibenzylphosphorsäure-ester XLV und anschliessende katalytische Abspaltung der beiden Benzylgruppen besteht.



	Phosphoryloxy-, bzw. Dibenzyl-phosphoryloxy- Gruppe in Stellung	R ₁	R ₂
a)	5	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
b)	6	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
c)	7	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H
d)	4	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	H
e)	4	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ (piperidine ring)	H
f)	4	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃
g)	4	$\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃

Die IR.-Spektren von XLVIa–g zeigen durch eine ausgeprägte Bande bei 2350 cm⁻¹, dass alle Verbindungen weitgehend in der zwitterionischen Form XLVII vorliegen. Immerhin deutet die markante Abnahme der Löslichkeiten in Wasser und Methanol vom 4-Phosphoryloxy- über die 5- und 6-Isomeren zum 7-Phosphoryloxy-*ω*-N,N-dimethyl-tryptamin auf Abschwächung des salzartigen Charakters in dieser Reihenfolge.



Mit der Darstellung von XLVIa–c sind nunmehr alle 4 stellungsisomeren Phosphoryloxy-*ω*-N,N-dimethyl-tryptamine bekannt. Ihre wichtigsten Eigenschaften sind in der Tab. 2 zusammengestellt. Fig. 2 zeigt die in Wasser aufgenommenen UV.-Spektren der vier Verbindungen.

Die Eigenschaften von XLVI d–g sind aus Tab. 7 ersichtlich.

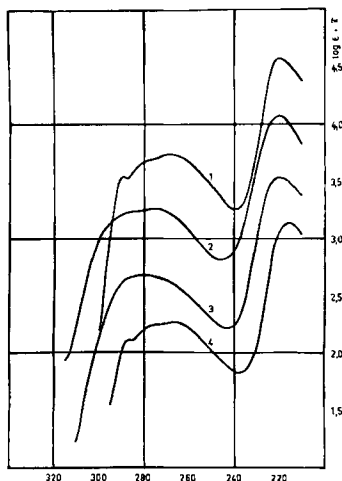


Fig. 2. UV.-Spektren in Wasser

Kurve 1 ($\pi=0$): 4-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocybin, I)

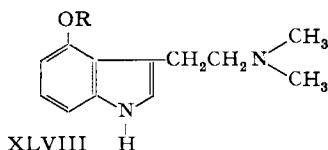
Kurve 2 ($\pi=0,5$): 5-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVI a)

Kurve 3 ($\pi=1$): 6-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVI b)

Kurve 4 ($\pi=1,5$): 7-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVI c)

I. Herstellung von Estern des Psilocins. – Zur Abklärung der Frage nach der Bedeutung des Säurerestes für die pharmakologische Wirkung von Psilocybin stellten wir verschiedene weitere Ester von 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin her. Die Umsetzung seines Natriumsalzes mit Acetylchlorid, Benzoylchlorid, p-Toluolsulfochlorid und Chlorsulfonsäure in Dimethoxyäthan-Lösung führte in allen Fällen in glatter Reaktion zu den entsprechenden Estern XLVIII a–d.

- a) R = COCH₃
- b) R = COC₆H₅
- c) R = SO₂C₆H₄CH₃(p)
- d) R = SO₃H
- e) R = CONHCH₃



Der Schwefelsäureester XLVIII d schliesst sich in seinen Eigenschaften vollständig dem Psilocybin an. Er weist einen hohen Schmelzpunkt auf, ist leicht wasserlöslich, schwer löslich in Methanol und unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln.

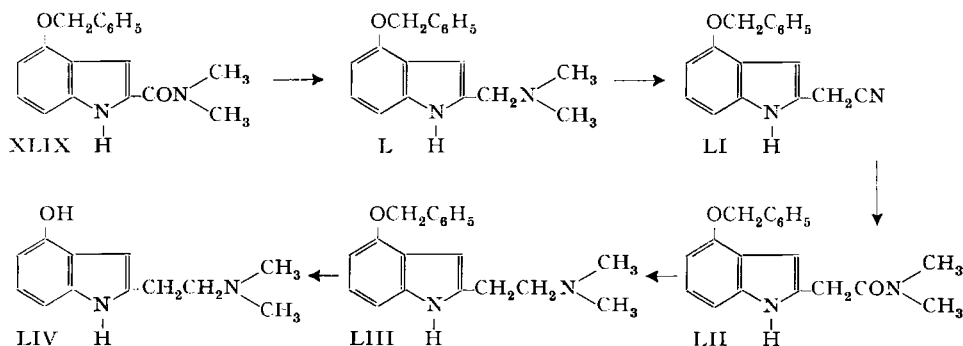
Schliesslich haben wir durch Addition von Methylisocyanat an Psilocin in Gegenwart von Triäthylamin den Carbaminsäureester XLVIII e synthetisiert. Die Ausbeute war nur klein, wahrscheinlich infolge Bildung von Nebenprodukten durch Anlagerung von Isocyanat an die 1- oder 2-Stellung des Indol-Gerüsts.

Die wichtigsten Eigenschaften von XLVIII a–e sind in Tab. 8 zusammengestellt.

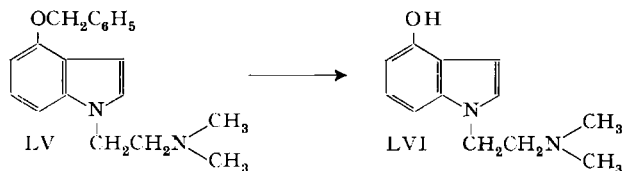
K. Synthese der Isomeren von Psilocin mit der Dimethylaminoäthyl-Seitenkette in 2- oder 1-Stellung des Indol-Gerüsts. – Für die Substitution der 2-Stellung von 4-Benzoyloxyindol mit einer Dimethylaminoäthyl-Seitenkette wurde ausgehend von der 4-Benzoyloxy-indolyl-(2)-carbonsäure¹⁾ und in Anlehnung an das von SCHINDLER in der Reihe des 5-Benzoyloxyindols verwendete Verfahren²⁵⁾ über das Säurechlorid das Dimethylamid XLIX dargestellt. Diese Verbindung liess sich mit LiAlH₄ zum 4-Benzoyloxy-2-dimethylaminomethyl-indol (L)

²⁵⁾ W. SCHINDLER, Helv. 40, 1130 (1957); vgl. H. R. SNYDER & P. L. COOK, J. Amer. chem. Soc. 78, 969 (1956).

reduzieren. Nach Quaternisierung, Verkochen mit Natriumcyanid und Verseifen des erhaltenen Nitrils LI mit Kalilauge erhielt man die Carbonsäure. Da diese sehr leicht Kohlensäure abspaltete, wurde sie ohne Isolierung direkt über das Säurechlorid ins



Dimethylamid LII übergeführt, dieses mit LiAlH_4 zur 2-Dimethylaminoäthyl-Verbindung LIII reduziert und diese zu LIV entbenzyliert.



Die Darstellung des 1-(2'-Dimethylaminoäthyl)-4-hydroxy-indols (LVI) gelang durch Alkylieren von 4-Benzyloxyindol mit Kaliumamid und Dimethylaminoäthylbromid und katalytische Entbenzylierung des Benzyläthers LV.

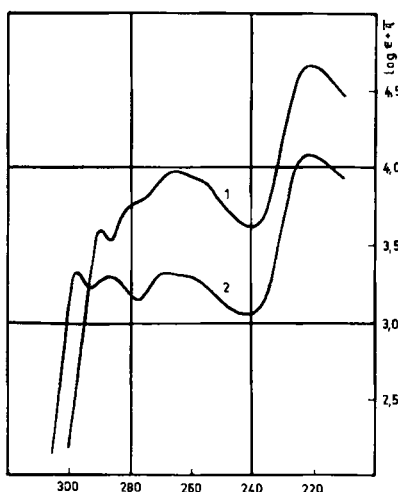


Fig. 3. UV-Spektren in Methanol

Kurve 1: 2-Dimethylaminoäthyl-4-hydroxy-indol (LIV)
 Kurve 2: 1-Dimethylaminoäthyl-4-hydroxy-indol (LVI)

Die Ausbeute an LV war allerdings nur gering, da in Übereinstimmung mit früheren Erfahrungen¹⁶⁾ der Indolstickstoff mit Alkylbromiden in flüssigem Ammoniak nicht oder nur sehr schlecht alkyliert wird. Um Umsetzung zu erzielen, verdünnten wir die Lösung in flüssigem Ammoniak mit Äther, verdampften den ersteren und hielten die verbleibende ätherische Lösung noch einige Zeit unter Rückfluss. Beweisend für die 1-Stellung der Dimethylaminoäthyl-Gruppe in LV ist das Fehlen der NH-Bande zwischen 3000 und 3500 cm^{-1} im IR.-Spektrum.

In Tab. 9 sind die wichtigsten Eigenschaften der Verbindungen LIII–LVI zusammengefasst.

Fig. 3 zeigt die in Methanol aufgenommenen UV.-Spektren von LIV und LVI.

Experimenteller Teil ⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁶⁾

Herrn F. KOHLER danken wir für tüchtige experimentelle Mitarbeit und Herrn G. BORMANN für die Bereitstellung von Ausgangsmaterialien.

A. Synthese von ω -N,N-disubstituierten Tryptaminen.

1. *6-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (IVa)*. In eine Lösung von 10 g 6-Benzoyloxyindol¹⁾ in 250 ml abs. Äther tropfte man bei 0° bis 5° 10 ml Oxalylchlorid, liess noch 30 Min. bei 5–10° stehen und filtrierte das ausgeschiedene 6-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid ab. Das mit Äther gewaschene rohe Chlorid wurde unter Rühren bei Raumtemperatur in 50 ml 33-proz. wässrige Dimethylamin-Lösung eingetragen. Nach 1 Std. wurde IVa abgenutscht, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und hierauf aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Prismen vom Smp. 202–204°. Ausbeute 11 g (77% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (322,4)	Ber. C 70,8 Gef. „ 70,9	H 5,6 „ 5,6	O 14,9 „ 14,3	N 8,7% „ 8,7%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------

2. *7-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (IVb)*. Aus 7-Benzoyloxyindol²⁷⁾ nach 1. Das Chlorid wurde jedoch nicht isoliert, sondern in die ätherische Suspension eine Lösung von wasserfreiem Dimethylamin und Äther eingetragen. Aus Benzol Stäbchen. Smp. 209–212°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (322,4)	Ber. C 70,8 Gef. „ 70,9	H 5,6 „ 5,4	O 14,9 „ 14,9	N 8,7% „ 8,4%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------

3. *4-Methoxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (IVc)*. Aus 4-Methoxyindol²⁸⁾ nach 2. Aus Benzol/Methanol Prismen. Smp. 183–184°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ (246,2)	Ber. C 63,4 Gef. „ 63,8	H 5,7 „ 5,9	O 19,5 „ 19,8	N 11,4% „ 11,5%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

4. *6-Benzoyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Va)*. Zu einer Lösung von 7,3 g LiAlH_4 in 145 ml Dioxan gab man 5,75 g IVa in 145 ml des gleichen Lösungsmittels und rührte 15 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde zuerst durch Eintropfen von Methanol der Komplex und überschüssiges Reduktionsmittel zerstört, hierauf gesättigte Natriumsulfat-Lösung hinzugefügt, filtriert, und das Filtrat zwischen Äther und Weinsäurelösung ausgeschüttelt. Man erhielt 4,5 g in üblicher Weise freigesetztes basisches Reaktionsprodukt, das in benzolischer Lösung durch eine kurze Aluminiumoxydsäule filtriert und hierauf aus Benzol kristallisiert wurde. Smp. 87–88°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (294,4)	Ber. C 77,5 Gef. „ 77,1	H 7,5 „ 7,2	O 5,4 „ 5,5	N 9,5% „ 10,1%
--	----------------------------	----------------	----------------	-------------------

5. *7-Benzoyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vb)*. Durch Reduktion von 2,93 g IVb mit 1,5 g LiAlH_4 in 100 ml siedendem Dioxan. Nach 24-stündiger Reaktionsdauer konnten 1,3 g basisches Reduktionsprodukt isoliert werden. Aus Äther schiffchenförmige Plättchen. Smp. 102–103°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (294,4)	Ber. C 77,5 Gef. „ 77,2	H 7,5 „ 7,3	O 5,4 „ 5,7	N 9,5% „ 9,7%
--	----------------------------	----------------	----------------	------------------

²⁶⁾ Unter «Palladium-Katalysator» ist im ganzen Experimentellen Teil ein Katalysator von 5% Palladium auf Aluminiumoxyd-Träger zu verstehen.

²⁷⁾ A. EK & B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5579 (1954).

²⁸⁾ K. G. BLAIKIE & W. H. PERKIN, J. chem. Soc. **125**, 296 (1924); G. PAPPALARDO & T. VITALI, Gazz. chim. ital. **88**, 564 (1958).

6. *4-Methoxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vc)*. Aus IVc nach 4. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{13}H_{18}ON_2$ (218,3)	Ber. C 71,5 Gef. ,, 71,6	H 8,3 ,, 8,5	O 7,3 ,, 7,4	N 12,8% ,, 12,8%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------

7. *6-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vf)*. Eine Lösung von 4 g Va in 150 ml Methanol schüttelte man mit 3 g Palladium-Katalysator und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 2,7 g Vb erhalten. Eigenschaften siehe Tab. 1.

$C_{12}H_{16}ON_2$ (204,3)	Ber. C 70,6 Gef. ,, 70,5	H 7,9 ,, 8,1	O 7,8 ,, 8,1	N 13,7% ,, 13,2%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------

8. *7-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Vg)*. Durch Entbenzylieren von Vb nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 1.

$C_{12}H_{16}ON_2$ (204,3)	Ber. C 70,6 Gef. ,, 70,6	H 7,9 ,, 7,7	O 7,8 ,, 8,5	N 13,7% ,, 13,6%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------

9. *4-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-diäthylamid (IVd)*. Aus 4-Benzoyloxyindol¹⁾ und Oxalylchlorid und anschließender Umsetzung mit wasserfreiem Diäthylamin nach 2. Aus Essigester Kristalle. Smp. 131–132°. KELLER'sche Farbreaktion: grün; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{21}H_{22}O_3N_2$ (348,4)	Ber. C 72,4 Gef. C 72,4	H 5,8 H 6,3	N 8,0% N 8,1%
------------------------------	----------------------------	----------------	------------------

10. *4-Benzoyloxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (Vd)*. Durch Reduktion von IVd mit $LiAlH_4$ nach Abschnitt 4. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{21}H_{26}ON_2$ (322,4)	Ber. C 78,2 Gef. ,, 77,7	H 8,1 ,, 7,9	O 5,0 ,, 5,0	N 8,7% ,, 8,8%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	-------------------

11. *4-Hydroxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (Vh)*. Durch Entbenzylieren von Vd nach 7. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum bei 170–180°/0,001 Torr destilliert und das Destillat aus Essigester kristallisiert. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{14}H_{20}ON_2$ (232,3)	Ber. C 72,4 Gef. ,, 72,3	H 8,7 ,, 8,7	O 6,9 ,, 7,1	N 12,1% ,, 12,6%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------

12. *4-Benzoyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-piperidid (IVe)*. Aus 4-Benzoyloxyindol¹⁾, Oxalylchlorid und Piperidin nach 2. Aus Alkohol oder Essigester, Smp. 191–193°.

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (362,4)	Ber. C 72,9 Gef. ,, 73,1	H 6,1 ,, 6,2	O 13,2 ,, 13,3	N 7,7% ,, 7,9%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------

13. *4-Benzoyloxy-3-piperidinoäthyl-indol (Ve)*. Durch Reduktion von IVe mit $LiAlH_4$ nach 4. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{22}H_{28}ON_2$ (334,4)	Ber. C 79,0 Gef. ,, 79,2	H 7,8 ,, 7,8	O 4,8 ,, 5,1	N 8,4% ,, 8,4%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	-------------------

14. *4-Hydroxy-3-piperidinoäthyl-indol (Vi)*. Durch Entbenzylieren von Ve nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{15}H_{20}ON_2$ (244,3)	Ber. C 73,7 Gef. C 73,4	H 8,3 H 8,0	N 11,5% N 11,4%
----------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

B. Synthese von am ω -Stickstoff-Atom monosubstituierten Derivaten des 4-Hydroxytryptamins.

15. *4-Benzoyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (VII)*. 5,8 g 4-Benzoyloxy-indolyl-(3)-acetonitril¹⁾ und 12 g KOH wurden in 36 ml Alkohol und 28 ml Wasser 15 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf 15 ml Eisessig zugesetzt, die Lösung durch Talk filtriert und die rohe Carbonsäure durch Zusatz von 150 ml Wasser gefällt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung kochte man kurz mit 10 ml Methanol auf und filtrierte nach Abkühlen auf Raumtemperatur ab. Man erhielt so 4,5 g (72,5%) leicht gelbliches Kristallpulver. Aus wässrigem Methanol gelbliche Prismen und Platten vom Smp. 186–189°.

$C_{17}H_{15}O_3N$ (281,3)	Ber. C 72,6 Gef. ,, 72,5	H 5,4 ,, 5,4	O 17,1 ,, 16,9	N 5,0% ,, 5,2%
-------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------

16. *4-Hydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (XI)*. VII wurde in Methanol-Lösung in üblicher Weise mit Palladium-Katalysator entbenzyliert. Die Verbindung konnte aus keinem Lösungsmittel

kristallisiert werden. Im Papierchromatogramm im System Wasser/wassergesättigtes n-Butanol zeigte sie Rf 0,36 (aufsteigend, blauer Fleck bei Entwicklung mit p-Dimethylamino-benzaldehyd/HCl-Gas).

$C_{10}H_9O_3N$ (191,2) Ber. C 62,8 H 4,8 N 7,3% Gef. C 63,3 H 5,2 N 8,0%

17. *4-Benzoyloxy-indolyl-(β)-essigsäure-monomethylamid (VIIIa)*. 1,76 g VII und 1,48 g PCl_5 rührte man unter Eiskühlung in 50 ml abs. Äther bis alles in Lösung gegangen war, tropfte hierauf ein Gemisch von 5 ml wasserfreiem Monomethylamin und 10 ml Äther hinzu, hielt noch 30 Min. bei Raumtemperatur und schüttelte dann mit Wasser aus. Die in beiden Phasen unlösliche kristallisierte Zwischenschicht wurde abfiltriert und mit dem durch Verdampfen der getrockneten Ätherphase gewonnenen Rückstand vereinigt. Aus Benzol 6eckige Platten vom Smp. 150–153°. Ausbeute: 1,58 g (86%).

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 73,5 H 6,2 O 10,9 N 9,5%
(294,3) Gef. „ 73,2 „ 6,1 „ 10,8 „ 9,7%

18. *4-Benzoyloxy-indolyl-(β)-essigsäure-monoäthylamid (VIIIb)*. Aus VII und Monoäthylamin nach 17. Aus Benzol abgeschrägte Prismen. Smp. 155–156°.

$C_{19}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 74,0 H 6,5 O 10,4 N 9,1%
(308,4) Gef. „ 74,4 „ 6,7 „ 10,1 „ 8,9%

19. *4-Benzoyloxy- ω -N-monomethyl-tryptamin (IXa)*. Zu einer Lösung von 1,55 g VIIIa in 40 ml Tetrahydro-furan tropfte man 1,35 g $LiAlH_4$ in 30 ml des gleichen Lösungsmittels und rührte 17 Std. bei einer Badtemperatur von 42°. Das in üblicher Weise isolierte basische Reduktionsprodukt wurde aus Äther umkristallisiert. Ausbeute an IXa: 0,6 g (41%). Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{18}H_{20}ON_2$ Ber. C 77,1 H 7,2 O 5,7 N 10,0%
(280,4) Gef. „ 77,1 „ 7,1 „ 5,9 „ 10,4%

20. *4-Benzoyloxy- ω -N-monoäthyl-tryptamin (IXb)*. Aus VIIIb nach 19. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$C_{19}H_{22}ON_2$ Ber. C 77,5 H 7,5 O 5,4 N 9,5%
(294,4) Gef. „ 77,4 „ 7,5 „ 5,8 „ 9,7%

21. *4-Hydroxy- ω -N-monomethyl-tryptamin (Xa)*. Eine Lösung von 340 mg IXa in 10 ml Methanol wurde mit 150 mg Palladium-Katalysator entbenzyliert. Es wurden 230 mg farbloses Öl erhalten, das aus keinem Lösungsmittel kristallisiert werden konnte.

Oxalat: Die Lösung der Base in 2 ml Methanol versetzt man mit 80 mg Oxalsäure, worauf das Oxalat in Form kleiner Kristall-Lösungsmittel-haltiger Prismen und Platten auskristallisierte. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$(C_{11}H_{14}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ (470,5) Ber. C 61,3 H 6,4 N 11,9% Gef. C 60,9 N 6,2 N 12,0%

22. *4-Hydroxy- ω -N-monoäthyl-tryptamin (Xb)*. Aus IXb nach 21. Eigenschaften siehe Tab. 4.

$(C_{12}H_{16}ON_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ Ber. C 62,6 H 6,9 O 19,3 N 11,2%
(498,6) Gef. „ 62,7 „ 7,3 „ 19,8 „ 10,7%

C. Synthese der Hydroxygramin-hydrochloride

23. *4-Hydroxygramin-hydrochlorid (XIIIa)*. Eine Lösung von 1,82 g 4-Benzoyloxygramin¹) in 40 ml Methanol und 6,5 ml n. HCl wurde mit 1 g Palladium-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme. Die übliche Aufarbeitung lieferte 1,2 g XIIIa. Eigenschaften siehe Tab. 3.

$C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl$ Ber. C 58,3 H 6,7 N 12,4 Cl 15,6%
(226,7) Gef. „ 57,8 „ 7,0 „ 12,3 „ 15,7%

24. *5-Hydroxygramin-hydrochlorid (XIIIb)*. Aus 5-Benzoyloxygramin¹) nach 23. Eigenschaften siehe Tab. 3.

$C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl$ Ber. C 58,3 H 6,7 O 7,1 N 12,4 Cl 15,6%
(226,7) Gef. „ 58,7 „ 6,7 „ 7,1 „ 13,0 „ 15,6%

25. *6-Hydroxygramin-hydrochlorid (XIIIc)*. Aus 6-Benzoyloxygramin¹) nach 23. Eigenschaften siehe Tab. 3.

$C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl$ Ber. C 58,3 H 6,7 O 7,1 Cl 15,6%
(226,7) Gef. „ 58,2 „ 6,9 „ 7,8 „ 16,0%

26. 7-Hydroxygramin-hydrochlorid (XIII d). Aus 7-Benzylxygramin²⁷⁾ nach 23. Eigenschaften siehe Tab. 3.

$C_{11}H_{14}ON_2$, HCl	Ber. C 58,3	H 6,7	O 7,1	Cl 15,6%
(226,7)	Gef. „ 58,7	„ 6,7	„ 7,5	„ 15,7%

D. Synthese der am Indol-Stickstoff substituierten Derivate des Psilocins

27. 1-Methyl-4-benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVa). In 200 ml flüssigem Ammoniak löste man 0,9 g Kalium, oxydierte durch Zusatz einer Spur Ferrinitrat zu Kaliumamid, fügte 3,1 g 4-Benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin⁵⁾ und nach 30 Min. ein Gemisch von 3,4 g Methyljodid und 5 ml abs. Äther hinzu, verdampfte nach weiteren 15 Min. das Ammoniak und chromatographierte das durch Ausschütteln zwischen Wasser und Chloroform und Verdampfen des letzteren gewonnene Rohprodukt an einer Säule von 120 g Aluminiumoxyd. XVa wurde mit Benzol und Benzol + 0,1% Alkohol ins Filtrat gewaschen (2,6 g; 80%). Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{20}H_{24}ON_2$ (308,4)	Ber. C 77,9	H 7,8	N 9,1%	Gef. C 78,3	H 8,0	N 9,2%
----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

28. 1-Benzyl-4-benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVb). Aus 4-Benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin⁵⁾ mit Kaliumamid und Benzylbromid analog 27. Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{26}H_{28}ON_2$ (384,5)	Ber. C 81,2	H 7,3	O 4,2	N 7,3%
	Gef. „ 81,6	„ 7,2	„ 4,2	„ 7,6%

29. 1-Methyl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVIa). Durch Entbenzylieren von XVa nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{13}H_{18}ON_2$ (218,3)	Ber. C 71,5	H 8,3	N 12,8%	Gef. C 71,1	H 8,5	N 13,3%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

30. 1-Benzyl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVIb). Durch Entbenzylieren von XVb nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{19}H_{22}ON_2$ (294,4)	Ber. C 77,5	H 7,5	O 5,4	N 9,5%
	Gef. „ 77,7	„ 7,7	„ 5,3	„ 9,6%

31. 1-Acetyl-4-benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVII). 2 g 4-Benzylxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin und 2 g geschmolzenes Natriumacetat löste man in 60 ml heissem Essigsäureanhydrid, destillierte davon 10 ml ab und kochte die verbleibende Lösung 24 Std. unter Rückfluss. Hierauf wurde zur Sirupkonsistenz eingedampft, der Rückstand zweimal mit Alkohol abgeraucht und dann zwischen eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen der Chloroformlösung verblieben 2,3 g braunes Öl, das an einer Säule von 75 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. XVII wurde mit Benzol, dem 0,1% Alkohol zugesetzt war, ins Filtrat gewaschen (0,65 g; 28,4%). Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{21}H_{24}O_2N_2$ (336,4)	Ber. C 75,0	H 7,2	O 9,5	N 8,3%
	Gef. „ 74,9	„ 7,2	„ 9,8	„ 8,3%

32. 1-Acetyl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XVIII). Durch Entbenzylieren von XVII nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 5.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,3)	Ber. C 68,3	H 7,4	O 13,0	N 11,4%
	Gef. „ 67,1	„ 7,0	„ 13,0	„ 11,1%

E. Synthese von Derivaten des Psilocins mit verlängerter oder methylsubstituierter Seitenkette unter Verwendung von 4-Benzylxyindolyl-magnesiumjodid als Zwischenprodukt

33. 3-(β -Dimethylamino-propionyl)-4-benzylxy-indol (XXII). Aus 4,8 g Magnesium-Spänen und 14,5 ml Methyljodid wurde in 300 ml abs. Äther das GRIGNARD-Salz gebildet und anschließend unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 22,3 g 4-Benzylxyindol in 250 ml Äther eingetropt. Man erhitzte nun 1½ Std. zum Sieden und fügte dann bei 0° tropfenweise eine Lösung von 25,4 g β -Chlorpropionylchlorid in 200 ml Äther hinzu. Das Gemisch wurde nun 30 Min. bei 0° und 2 Std. bei Raumtemperatur gehalten und hierauf unter Eiskühlung langsam mit 150 ml 33-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung versetzt. Man liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gab dann 250 ml 20-proz. Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und schüttelte mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden schliesslich sechsmal mit je 100 ml n. Weinsäurelösung ausgeschüttelt, und die in üblicher Weise freigesetzten und isolierten

basischen Reaktionsprodukte aus Aceton umkristallisiert. Würfel, Smp. 131–132°. KELLER'sche Farbreaktion: dunkelblau; VAN URK'sche Farbreaktion: hellblau, violettstichig.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 74,5 H 6,9 O 9,9 N 8,7%
(322,4) Gef. „ 74,7 „ 6,8 „ 10,0 „ 9,0%

34. 3-(3'-Dimethylamino-propyl)-4-benzyloxy-indol (XXIV). Durch Reduktion von 1,52 g XXII mit 1,9 g $LiAlH_4$ in 150 ml siedendem Dioxan während 24 Std. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{20}H_{24}ON_2$ Ber. C 77,9 H 7,8 O 5,2 N 9,1%
(308,4) Gef. „ 77,9 „ 7,6 „ 5,3 „ 9,1%

35. 3-(3'-Dimethylamino-propyl)-4-hydroxy-indol (XXVI). Durch katalytische Entbenzylierung von XXIV nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{13}H_{18}ON_2$ Ber. C 71,5 H 8,3 O 7,3 N 12,8%
(218,3) Gef. „ 71,4 „ 8,7 „ 7,4 „ 12,7%

36. 3-(α -Dimethylamino-propionyl)-4-benzyloxy-indol (XXIII). Aus 4-Benzyloxyindol und α -Chlorpropionylchlorid analog 33. Aus Essigester und Aceton Drusen. Smp. 140–142°. KELLER'sche Farbreaktion: blau; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 74,5 H 6,9 O 9,9 N 8,7%
(322,4) Gef. „ 74,3 „ 6,6 „ 9,9 „ 8,9%

37. 3-(2'-Dimethylamino-propyl)-4-benzyloxy-indol (XXV) und 3-(2'-Dimethylamino-propyl)-4-hydroxy-indol (XXVII). Reduzierte man XXIII mit $LiAlH_4$ analog 34, liess das Reduktionsmittel jedoch 36 Std. einwirken, so wurde unter teilweiser Abspaltung der Benzylgruppe neben XXV auch XXVII gebildet. Die beiden Verbindungen liessen sich durch Chromatographie an der 50-fachen Menge Aluminiumoxyd trennen. XXV wurde mit alkoholfreiem Benzol ins Filtrat gewaschen. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{20}H_{24}ON_2$ Ber. C 77,9 H 7,8 O 5,2 N 9,1%
(308,4) Gef. „ 77,8 „ 7,9 „ 5,5 „ 8,9%

XXVII wurde erst mit Benzol, dem 0,4% Methanol zugesetzt waren, eluiert. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{13}H_{18}ON_2$ Ber. C 71,5 H 8,3 O 7,3 N 12,8%
(218,3) Gef. „ 71,9 „ 8,2 „ 7,1 „ 12,6%

XXVII konnte auch durch katalytische Entbenzylierung von XXV nach 7 erhalten werden.

F. Synthese von Derivaten des 4-Hydroxytryptamins mit methylsubstituierter Seitenkette unter Verwendung von MANNICH-Basen des 4-Benzyloxyindols als Zwischenprodukt

38. 3-(2'-Nitropropyl)-4-benzyloxy-indol (XXIX). Zu einer Lösung von 0,45 g Na in 150 ml Nitroäthan fügte man 27,5 g 4-Benzyloxygramin¹⁾ und kochte unter Durchleiten von Stickstoff $6\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss. Hierauf wurde filtriert, das Filtrat mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Aus Chloroform 18 g (60%) gelbe schiffchenförmige Platten vom Smp. 108–109°.

$C_{18}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 69,7 H 5,9 O 15,5 N 9,0%
(310,3) Gef. „ 69,3 „ 5,9 „ 15,4 „ 9,0%

39. 3-(2'-Aminopropyl)-4-benzyloxy-indol (XXX). Eine Lösung von 15,4 g XXIX in 400 ml 16-proz. methanolischem Ammoniak schüttelte man mit RANEY-Nickel W 6 aus 10 g Legierung, 1 ml 1-proz. Platinchlorwasserstoffsäure und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme, filtrierte hierauf, engte das spontan kristallisierende Filtrat im Vakuum auf 100–150 ml ein und nutschte nach dem Erkalten das in Nadeln auskristallisierte XXX ab. Eine weitere Menge an kristallisiertem XXX gewann man durch Ausschütteln des Filtrates zwischen Chloroform und verdünnter NaOH-Lösung und Verdünnen der getrockneten und eingengten Chloroformphase mit Petroläther. Ausbeute 11,7 g (84%). Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{18}H_{20}ON_2$ Ber. C 77,1 H 7,2 O 5,7 N 10,0%
(280,4) Gef. „ 76,9 „ 7,2 „ 5,9 „ 9,9%

40. 3-(2'-Aminopropyl)-4-hydroxy-indol (XXXI). Durch katalytische Entbenzylierung von XXX nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{11}H_{14}ON_2$ (190,2)	Ber. C 69,4 Gef. „ 69,2	H 7,4 „ 7,8	O 8,4 „ 8,6	N 14,7% „ 14,6%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

41. 3-(1'-Isopropylaminoäthyl)-4-benzyloxy-indol (XXXII). Eine Lösung von 22,3 g 4-Benzyl-oxy-indol in 90 ml Eisessig versetzte man bei 5–10° tropfenweise mit 6,5 g Isopropylamin und hierauf bei 2–4° mit einem Gemisch von 4,9 g Acetaldehyd und 20 ml Benzol und liess 5 Tage bei 5° stehen. Nun wurde 1 l Wasser zugefügt, durch eine Talkschiicht filtriert, das Filtrat alkalisch gestellt, die ausgefallene MANNICH-Base abfiltriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum bei 50° getrocknet und hierauf aus Benzol unter Petroläther-Zusatz umkristallisiert. Prismen von Smp. 140–142°. Ausbeute 12 g (39%).

$C_{20}H_{24}ON_2$ (308,4)	Ber. C 77,9 Gef. „ 78,0	H 7,8 „ 7,7	O 5,2 „ 5,1	N 9,1% „ 8,9%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	------------------

42. 2-[4'-Benzyloxy-indolyl-(3')]-propionitril (XXXIII). Zu einer Lösung von 15,5 g Natriumcyanid in 155 ml Wasser fügte man eine solche von 9,7g XXXII in 230 ml Alkohol und rührte das Gemisch 20 Std. bei 85°. Hierauf wurde zwischen Chloroform und Weinsäurelösung ausgeschüttelt, und das beim Verdampfen der getrockneten Chloroformlösung verbleibende neutrale Reaktionsprodukt aus Benzol/Petroläther kristallisiert. 7,4 g (85%) kurze, massive Prismen, Smp. 99–100°.

$C_{18}H_{16}ON_2$ (276,3)	Ber. C 78,2 Gef. „ 78,1	H 5,8 „ 5,6	O 5,8 „ 5,8	N 10,1% „ 9,9%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	-------------------

43. 2-[4'-Benzyloxy-indolyl-(3')]-propionsäure-hydrazid (XXXV). 7,2 g XXXIII wurden in 42 ml Alkohol und 32 ml Wasser mit 14 g KOH 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf versetzte man mit 19 ml Eisessig, filtrierte durch eine Talknutsche, verdünnte das Filtrat mit 500 ml Wasser und schüttelte die schmierig ausgefallene Carbonsäure mit Chloroform aus. Das durch Verdampfen des Chloroforms gewonnene Rohprodukt schüttelte man nochmals zwischen verdünnter NaOH und Chloroform aus, löste die in üblicher Weise isolierte reine Carbonsäure in 80 ml Methanol, veresterte mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung, verdampfte zur Trockne und kochte den Trockenrückstand 2 Std. mit 18 ml wasserfreiem Hydrazin unter Rückfluss. Nach Verdünnen mit 55 ml Wasser kristallisierte das Hydrazid XXXV in Platten vom Smp. 179–180°. Ausbeute 2,45 g (30,4%).

$C_{18}H_{19}O_2N_3$ (309,4)	Ber. C 69,9 Gef. C 70,0	H 6,2 H 6,2	O 10,3% O 10,7%
------------------------------	----------------------------	----------------	--------------------

44. 2-[4'-Benzyloxy-indolyl-(3')]-propionsäure-dimethylamid (XXXVI). Eine Lösung von 2,5 g XXXV in 45 ml Dioxan versetzte man mit 8,6 ml n. NaNO₂-Lösung und tropfte dann unter Rühren bei 0–5° 10,3 ml n. HCl hinzu, verdünnte nach 15 Min. mit 90 ml Wasser und schüttelte mit Äther aus. Zu der über Pottasche getrockneten Ätherlösung fügte man unter Rühren und Eiskühlung ein Gemisch von 10 g wasserfreiem Dimethylamin und 50 ml Äther, liess noch 3 Std. bei Raumtemperatur stehen und schüttelte dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Beim Verdampfen der über Pottasche getrockneten Ätherlösung kristallisierte das Dimethylamid XXXVI in Prismen vom Smp. 148–150°. Ausbeute 2,2 g (84%).

$C_{20}H_{22}O_2N_2$ (322,4)	Ber. C 74,5 Gef. „ 74,8	H 6,9 „ 6,9	O 9,9 „ 10,2	N 8,7% „ 8,8%
---------------------------------	----------------------------	----------------	-----------------	------------------

45. 3-[1'-Dimethylamino-propyl-(2')]-4-benzyloxy-indol (XXXVII). Reduktion von 1,6 g XXXVI mit 2,5 g LiAlH₄ in 160 ml Äther und 30 ml Tetrahydro-furan bei 40° lieferte 1,4 g basische Reduktionsprodukte, die wir an einer Säule von 30 g Aluminiumoxyd chromatographierten. Das reine XXXVII wurde mit Benzol ins Filtrat gewaschen. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{20}H_{24}ON_2$ (308,4)	Ber. C 77,9 Gef. C 75,9	H 7,8 H 7,6	N 9,1% N 8,9%
----------------------------	----------------------------	----------------	------------------

46. 3-[1'-Dimethylamino-propyl-(2')]-4-hydroxy-indol (XXXVIII). Durch Entbenzylierung von XXXVII mit Palladium nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$C_{13}H_{18}ON_2$ (218,3)	Ber. C 71,5 Gef. „ 71,7	H 8,3 „ 8,1	O 7,3 „ 7,6	N 12,8% „ 13,0%
-------------------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------

G. Synthese von Derivaten des Psilocins mit Hydroxylgruppen tragender Seitenkette

47. 3-(2'-Dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-benzyloxy-indol (XLIII). Zu einer Lösung von 5,2 g LiAlH₄ in 145 ml Tetrahydro-furan tropfte man unter Rühren 10,4 g 4-Benzyl-oxy-indolyl-

(3)-glyoxylsäure-dimethylamid in 145 ml des gleichen Lösungsmittels, fügte noch 0,5 g LiAlH_4 hinzu und rührte 6 Std. unter Rückfluss. Die durch übliche Aufarbeitung gewonnenen 8,1 g basischen Reduktionsprodukte wurden an einer Säule von 160 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit Benzol und Benzol + 0,4% Alkohol 4-Benzoyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin und hierauf mit Benzol + $\frac{1}{2}$ -1% Alkohol XLIII ins Filtrat gewaschen wurde. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (310,4)	Ber. C 73,5 Gef. „ 73,8	H 7,1 „ 7,0	O 10,3 „ 10,0	N 9,0% „ 8,6%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------

48. 3-(2'-Dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-hydroxy-indol (XLIV). Durch katalytische Entbenzylierung von XLIII mit Palladium nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (220,3)	Ber. C 65,4 Gef. „ 65,2	H 7,3 „ 7,0	O 14,5 „ 14,6	N 12,7% „ 12,5%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

49. 1-Methyl-4-benzyloxy-indol (XXXIX). In 500 ml flüssigem Ammoniak löste man 2,2 g Na, oxydierte durch Zufügen einer Spur Ferrinitrat zu Natriumamid und setzte 10 g 4-Benzoyloxy-indol hinzu. Nach 15 Min. wurde die dunkelbraune Lösung mit einem Gemisch von 18 g Methyljodid und 10 ml abs. Äther versetzt und nach weiteren 15 Min. das Ammoniak verdampft. Den Trockenrückstand schüttelte man zwischen Wasser und Äther aus und versetzte die im Vakuum stark eingeeengte Ätherlösung vorsichtig mit Petroläther, wobei XXXIX in Octaedern vom Smp. 78–79° auskristallisierte.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}$ (237,3)	Ber. C 81,0 Gef. „ 80,6	H 6,4 „ 6,5	O 6,7 „ 6,7	N 5,9% „ 5,8%
--	----------------------------	----------------	----------------	------------------

50. 1-Methyl-4-benzyloxy-indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (XL). Aus XXXIX, Oxalylchlorid und Dimethylamin nach 2. Aus Benzol uncharakteristische Kristalle. Smp. 165 bis 167°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ (336,4)	Ber. C 71,4 Gef. „ 71,4	H 6,0 „ 6,0	O 14,3 „ 14,2	N 8,3% „ 8,0%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------

51. 1-Methyl-3-(2'-dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-benzyloxy-indol (XLI). Durch Reduktion von 6,5 g XL mit 8,2 g LiAlH_4 in 330 ml siedendem Dioxan während 15 Std. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (324,4)	Ber. C 74,0 Gef. „ 74,1	H 7,5 „ 7,3	O 9,9 „ 9,6	N 8,6% „ 8,5%
---	----------------------------	----------------	----------------	------------------

52. 1-Methyl-3-(2'-dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-hydroxy-indol (XLII). Durch Entbenzylierung von XLI nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 6.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (234,3)	Ber. C 66,6 Gef. „ 66,2	H 7,7 „ 7,6	O 13,7 „ 13,4	N 12,0% „ 11,9%
---	----------------------------	----------------	------------------	--------------------

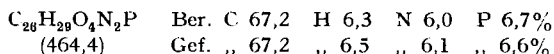
H. Phosphorylierung von Hydroxyindol-Verbindungen

53. 5-Dibenzylphosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVa). Zu einer Lösung von 14 g Na in 2 l tert. Amylalkohol gab man unter Rühren 112,5 g 5-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin und rührte $1\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur. Nun versetzte man mit Dibenzylphosphorylchlorid (dargestellt aus 168 g Dibenzylphosphit nach ATHERTON, OPENSHAW & TODD²⁴), das in 1,4 l Tetrachlorkohlenstoff gelöst war, und rührte weitere 12 Std. Hierauf wurde das ausgefallene Kochsalz abfiltriert, mit Amylalkohol gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Trockenrückstand konnte nicht kristallisiert werden. Beim Verreiben mit Alkohol/Benzol bildete er ein amorphes Pulver, das ab 140° zusammensinterte. Ausbeute 75%. KELLERsche Farbreaktion: lilaviolett; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

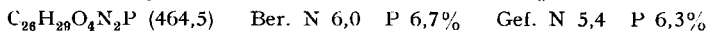
$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{P}$ (464,5)	Ber. N 6,0 Gef. N 5,9	P 6,7% P 6,4%
--	--------------------------	------------------

In analoger Weise wurden auch die nachstehend beschriebenen Dibenzylphosphorsäureester hergestellt. Soweit sie sich kristallisieren liessen, haben wir die Aufarbeitung wie folgt abgeändert: Das ausgeschiedene Kochsalz wurde schon nach 2 Std. abfiltriert und das Filtrat über Nacht in der Kälte stehengelassen, worauf der auskristallisierte Dibenzylphosphorsäureester abgetrennt und die Mutterlauge zur Gewinnung weiterer Mengen des Dibenzylesters in Chloroform, dem 10% Alkohol zugesetzt waren, an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde.

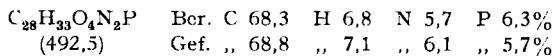
54. 6-Dibenzylphosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVb). Kristallisiert aus Alkohol. Smp. 240–242°. KELLER'sche Farbreaktion: violett; VAN URK'sche Farbreaktion: schwach blau.



55. 7-Dibenzylphosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVc). Amorph. KELLER'sche Farbreaktion: violettstichig blau; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

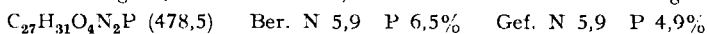


56. 4-Dibenzylphosphoryloxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (XLVd). Kristallisiert aus Alkohol. Smp. 210–212°. KELLER'sche Farbreaktion: blaviolett; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.

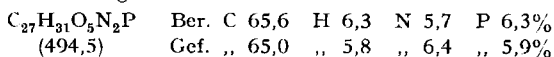


57. 4-Dibenzylphosphoryloxy-3-piperidinoäthyl-indol (XLVe). Amorph. KELLER'sche Farbreaktion: violett; VAN URK'sche Farbreaktion: schwach rosa.

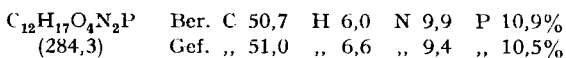
58. 1-Methyl-4-dibenzylphosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVf). Amorph. KELLER'sche Farbreaktion: blaugrün, wird dunkelblau; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.



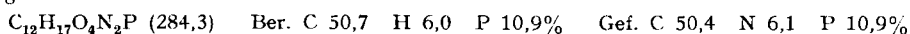
59. 1-Methyl-3-(2'-dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-dibenzylphosphoryloxy-indol (XLVg). Kristallisiert aus Methanol/Benzol. Smp. 183–186°. KELLER'sche Farbreaktion: schwach grün; VAN URK'sche Farbreaktion: negativ.



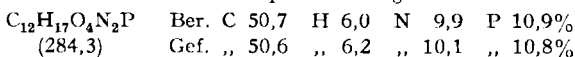
60. 5-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIa). Eine Lösung von 28,2 g XLVa in 1 l Methanol schüttelte man mit 25 g Palladium-Katalysator und Wasserstoff bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme, filtrierte und engte das Filtrat im Vakuum ein, wobei XLVIa in uncharakteristischen Prismen auskristallisierte. Ausbeute: 14 g (81%). Eigenschaften siehe Tab. 2. UV.-Spektrum: Fig. 2.



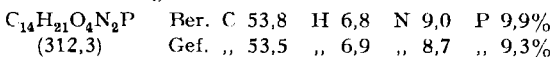
61. 6-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIb). Durch Entbenzylieren von XLVb in der 1000-fachen Menge Methanol nach 60. Eigenschaften siehe Tab. 2. UV.-Spektrum: Fig. 2.



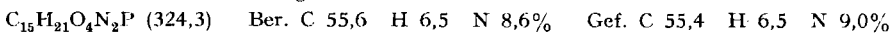
62. 7-Phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIc). Durch Entbenzylierung von XLVc in der ca. 100-fachen Menge Methanol nach 60. XLVI kristallisierte während der Reaktion vollständig aus. Eigenschaften siehe Tab. 2. UV.-Spektrum: Fig. 2.



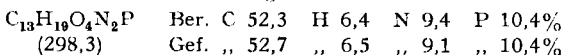
63. 4-Phosphoryloxy- ω -N,N-diäthyl-tryptamin (XLVI d). Durch Entbenzylieren von XLVd in 100 Teilen Methanol nach 60. Eigenschaften siehe Tab. 7.



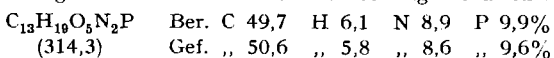
64. 4-Phosphoryloxy-3-piperidinoäthyl-indol (XLVI e). Durch Entbenzylieren von XLVe in 100 Teilen Methanol nach 60. Eigenschaften siehe Tab. 7.



65. 1-Methyl-4-phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVI f). Durch Entbenzylieren von XLVf in 100 Teilen Methanol nach 60. Eigenschaften siehe Tab. 7.



66. 1-Methyl-3-(2'-dimethylamino-1'-hydroxy-äthyl)-4-phosphoryloxy-indol (XLVI g). Durch Entbenzylieren von XLVg in 30 Teilen Methanol nach 60. Eigenschaften siehe Tab. 7.



I. Herstellung von Estern des Psilocins

67. *4-Acetoxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIIIa)*. Eine Lösung von 408 mg II in 2 ml n. NaOH wurde unter Stickstoff zur Trockne verdampft, der Rückstand im Vakuum bei 90° getrocknet, in 5 ml Dimethoxyäthan aufgenommen und mit einer Lösung von 190 mg frisch destilliertem Acetylchlorid in 5 ml Dimethoxyäthan versetzt. Nachdem man das Gemisch 4 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt hatte, wurde zwischen verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Chloroform verteilt, die Chloroformphase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft, und der Rückstand an einer Säule von 15 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol, dem 1/2% Alkohol zugesetzt war, wurden 400 mg Öl ins Filtrat gewaschen, das aus einem Gemisch von Essigester/Äther kristallisierte. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,3) Ber. C 68,3 H 7,4 O 13,0% Gef. C 68,2 H 7,5 O 13,5%

68. *4-Benzoyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIIIb)*. Aus II und Benzoylchlorid nach 67. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{19}H_{20}O_2N_2$ Ber. C 74,0 H 6,5 O 10,4 N 9,1%
(308,4) Gef. „ 74,1 „ 6,5 „ 10,3 „ 9,2%

69. *4-Tosyloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (XLVIIIc)*. Aus II und p-Toluolsulfochlorid nach 67. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{19}H_{22}O_3N_2S$ Ber. C 63,7 H 6,2 N 7,8 S 9,0%
(358,4) Gef. „ 63,7 „ 6,2 „ 7,9 „ 9,1%

70. *4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin-O-sulfat (XLVIII d)*. Aus II und Chlorsulfonsäure nach 67. Das Rohprodukt wurde in wassergesättigtem n-Butanol an einer Säule von Cellulosepulver chromatographiert. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{12}H_{16}O_4N_2S$ Ber. C 50,7 H 5,7 O 22,5 N 9,9 S 11,3%
(284,3) Gef. „ 50,4 „ 5,7 „ 22,7 „ 10,0 „ 11,0%

71. *4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin-methylcarbammat (XLVIII e)*. Eine Lösung von 500 mg II in 8 ml Chloroform versetzte man mit 0,2 ml Triäthylamin und 1,5 ml Methylisocyanat, hielt das Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur, verdampfte zur Trockne und chromatographierte den Rückstand an 15 g Aluminiumoxyd. Das Methylcarbammat wurde mit abs. Chloroform ins Filtrat gewaschen und kristallisierte aus diesem Lösungsmittel auf Petroläther-Zusatz. Eigenschaften siehe Tab. 8.

$C_{14}H_{19}O_2N_3$ Ber. C 64,3 H 7,3 O 12,3 N 16,1%
(261,3) Gef. „ 64,4 „ 7,2 „ 11,8 „ 16,3%

K. Synthese von Stellungsisomeren des Psilocins mit der Dimethylaminoäthyl-Seitenkette in 2- oder in 1-Stellung des Indol-Gerüsts

72. *4-Benzoyloxy-indolyl-(2)-carbonsäure-dimethylamid (XLIX)*. In eine Suspension von 23,3 g 4-Benzoyloxy-indolyl-(2)-carbonsäure¹ in 600 ml Benzol tropfte man bei Raumtemperatur unter Rühren und im Stickstoffstrom 25 ml Thionylchlorid, erhitze anschließend 2 Std. zum Sieden und destillierte dann 250 ml Benzol ab. Den Rückstand versetzte man unter Eiskühlung und Rühren mit einer 15-proz. benzolischen Lösung von Dimethylamin, fügte nach 1 Std. 200 ml Wasser hinzu und rührte noch 30 Min. Der Niederschlag wurde nun abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit dem durch Verdampfen der Benzol-Phase gewonnenen Material vereinigt. Umkristallisation aus Alkohol lieferte Nadeln vom Smp. 197–199°. Ausbeute 22,6 g (88%). KELLER'sche Farbreaktion: dunkelblau; VAN URK'sche Farbreaktion: sehr schwach blau.

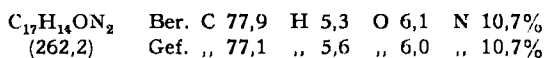
$C_{18}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 73,5 H 6,3 O 10,7 N 9,5%
(294,3) Gef. „ 73,7 „ 6,0 „ 10,7 „ 9,6%

73. *2-Dimethylaminomethyl-4-benzyloxy-indol (L)*. Durch Reduktion von 22,1 g XLIX mit 10 g LiAlH₄ in 700 ml siedendem Dioxan während 15 Std. Aus Benzol Drusen. Smp. 117–120°. Ausbeute 13,3 g (62,5%). KELLER'sche Farbreaktion: blaugrün, nach 10 Min. grün; VAN URK'sche Farbreaktion: lila.

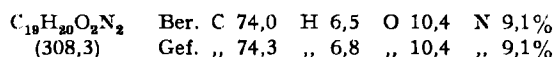
$C_{18}H_{20}ON_2$ Ber. C 77,1 H 7,1 O 5,7 N 10,0%
(280,3) Gef. „ 77,4 „ 7,0 „ 5,7 „ 9,8%

74. *4-Benzoyloxy-indolyl-(2)-acetomitril (LI)*. 7,9 g L wurden durch Eintragen in überschüssiges Methyljodid quaternisiert und hierauf das im Hochvakuum bei 40° getrocknete Jodmethylat mit

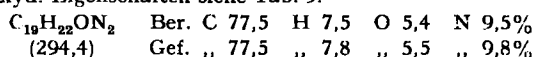
11,9 g Natriumcyanid in 350 ml Wasser 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus Methanol/Benzol uncharakteristisches Kristallisat. Smp. 162–164°. Ausbeute: 3,75 g (51%). KELLER'sche Farb-reaktion: blau; VAN URK'sche Farbreaktion: hellblau.



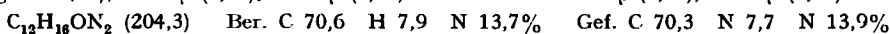
75. 4-Benzoyloxy-indolyl-(2)-essigsäure-dimethylamid (LII). 8,8 g LI kochte man mit 20 g KOH in 44 ml Wasser und 62 ml Alkohol 22 Std. unter Rückfluss, verdampfte zur Trockne, löste in Wasser und schüttelte einmal mit Chloroform aus. Die wässrige Lösung säuerte man unter Eiskühlung an, schüttelte rasch mit Äther aus, der im Eisbad über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft wurde. Man versetzte nun mit 8,5 g PCl_5 , rührte 1 Std. unter Eiskühlung und tropfte hierauf bei dieser Temperatur überschüssige 15-proz. benzolische Dimethylaminlösung hinzu. Nach 15 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase zur Trockne verdampft und der Rückstand an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert. LII wurde mit Chloroform ins Filtrat gewaschen und aus Aceton-Essigester umkristallisiert. Smp. 147–148°. Ausbeute: 2,6 g (25%). KELLER'sche Farbreaktion: dunkelblau; VAN URK'sche Farbreaktion: dunkelblau.



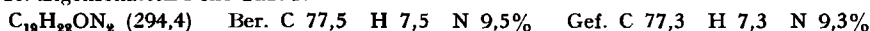
76. 2-(2'-Dimethylamino-äthyl)-4-benzoyloxy-indol (LIII). Durch Reduktion von LII mit LiAlH_4 nach 73. Das ölige Rohprodukt chromatographierte man in Chloroform an der 50fachen Menge Aluminiumoxyd. Eigenschaften siehe Tab. 9.



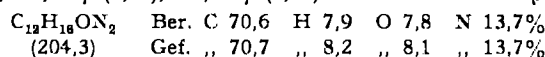
77. 2-(2'-Dimethylamino-äthyl)-4-hydroxy-indol (LIV). Durch katalytische Entbenzylierung von LIII nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 9. UV.-Spektrum: Fig. 3. Maxima bei 221,5 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,66$), 266 $\text{m}\mu$ (3,97), 290 $\text{m}\mu$ (3,59). Schulter bei 258 $\text{m}\mu$ (3,92), 281 $\text{m}\mu$ (3,74).



78. 1-(2'-Dimethylamino-äthyl)-4-benzoyloxy-indol (LV). 520 mg Kalium gelöst in 100 ml flüssigem Ammoniak oxydierte man durch Zusatz einer Spur Ferrinitrat zu Kaliumamid, versetzte mit 2,23 g 4-Benzoyloxyindol¹⁾ und fügte nach 15 Min. eine Lösung von Dimethylamino-äthylbromid (frisch freigesetzt aus 3,5 g Hydrobromid) in 100 ml abs. Äther hinzu, liess den Ammoniak langsam verdampfen und erwärmte die verbleibende trübe ätherische Lösung noch 30 Min. unter Rückfluss. Die in üblicher Weise isolierten basischen Reaktionsprodukte (1,1 g) wurden an einer Säule von 25 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei LV mit Chloroform ins Filtrat gewaschen und hierauf aus einem Gemisch von Äther und Petroläther kristallisiert wurde. Eigenschaften siehe Tab. 9.



79. 1-(2'-Dimethylamino-äthyl)-4-hydroxy-indol (LVI). Durch katalytische Entbenzylierung von LV nach 7. Eigenschaften siehe Tab. 9. UV.-Spektrum: Fig. 3. Maxima bei 222 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,59$), 268 $\text{m}\mu$ (3,81), 287,5 $\text{m}\mu$ (3,79), 296,5 $\text{m}\mu$ (3,82). Schulter bei 252 $\text{m}\mu$ (3,66), 260 $\text{m}\mu$ (3,79).



Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt und die UV.-Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. LEMANN) aufgenommen.

SUMMARY

Various modifications were made in the molecular structure of the natural psychotropic substances psilocybin (I) and psilocin (II) to obtain an insight into the relationship between structure and psychotropic action of this group of substances. A description is given of the synthesis and properties of the position isomers of I and II with a phosphoryloxy or hydroxy group in position 5, 6 or 7, of the four isomeric hydroxygramines, and of a series of further derivatives of 4-hydroxy-indole

in which the structure of II was systematically modified, *i. e.* psilocin derivatives with other substitution at the ω -nitrogen; derivatives of II substituted at the indole nitrogen; psilocin derivatives with one additional methylene group in the side-chain or with a methyl-substituted or hydroxylated side-chain; phosphoric acid esters of some derivatives of II; esters of II with organic carbonic and sulfonic acids, with methylcarbaminic and with sulfuric acid; position isomers of psilocin with the dimethylaminoethyl side-chain in position 1 or 2.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel

227. Über die Bestimmung von Porengrössen

von A. Guyer jr., B. Böhlen und A. Guyer

(26. VIII. 59)

Zur Charakterisierung von Adsorptionsmitteln, Katalysatoren sowie porösen Stoffen im allgemeinen gehört u. a. die Messung der Porengrösse, der Porengrössenverteilung wie auch die Bestimmung des Porenvolumens. Für das Gebiet von Poren mit Radien zwischen 15 und 200 Å wird allgemein die Methode der Stickstoff-Tieftemperatur-Adsorption verwendet. Aus den Adsorptionsisothermen können einerseits die spezifische Oberfläche, anderseits nach den Methoden von FOSTER, SHULL oder BARRETT die Porengrössenverteilungen ermittelt werden. Für Poren, die in der Grössenordnung von 200–20000 Å liegen, eignet sich besonders die Eindring- oder Penetrationsmethode unter Verwendung von Quecksilber. RITTER & DRAKE¹⁾ haben sich in einer ausführlichen Publikation mit dieser Methode befasst und sie eingehend diskutiert. Die Methode ermöglicht die Bestimmung der Porengrössenverteilung und des Porenvolumens. Es wird dabei das Verhalten nicht benetzender Flüssigkeiten in Poren ausgenützt. Die Oberflächenspannung setzt dem Eindringen der Flüssigkeit in die Poren einen Widerstand entgegen. Um diesen überwinden zu können, muss ein äusserer Druck angewandt werden. Im Gleichgewichtsfalle ist der von aussen auf die Porenquerschnittsfläche wirkende Druck der längs der Randlinie der Kapillare bzw. Pore wirkenden Kraft, hervorgerufen durch die Oberflächenspannung, gleichzusetzen. WASHBURN²⁾ fasste diese Beziehung in nachfolgender Gleichung zusammen:

$$r = -2 \sigma \cos \Theta / p \cdot k$$

$$r = \text{Porenradius (Å)}$$

$$\sigma = \text{Oberflächenspannung des Quecksilbers (Dyn/cm)}$$

$$\Theta = \text{Benetzungswinkel}$$

$$p = \text{Druck (kg/cm}^2\text{)}$$

$$k = \text{Proportionalitätskonstante}$$

Diese Beziehung gilt streng nur für zylinderförmige Poren. Bei kreisrunder Porenquerschnittsfläche $r^2\pi$ und dementsprechend einer Randlinie $2r\pi$ errechnet sich ein Formfaktor von $2/r$. Vorausgesetzt, dass die Porenquerschnittsform unabhängig von

¹⁾ H. I. RITTER & L. C. DRAKE, Ind. Eng. Chemistry Anal. Ed. **17**, 782 (1945).

²⁾ E. W. WASHBURN, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. **7**, 115–116 (1921); E. W. WASHBURN & E. W. BUNTING, J. Am. Ceram. Soc. **4**, 983–989 (1922).