

20. Über die Reaktion von 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin mit Formaldehyd¹⁾

2. Mitteilung über Indole, Indolenine und Indoline²⁾

von **Karl Bernauer**

(1. XII. 62)

Die Lage der zentralen Doppelbindungen der Toxiferine ist definitiv erst kürzlich durch NMR.-Spektroskopie und chemische Abbaureaktionen bewiesen worden³⁾. In der vorangehenden Mitteilung ist die von 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (III) ausgehende Synthese der Modellverbindung I mit dem Chromophor der Toxiferine beschrieben. Nachstehend wird über Arbeiten berichtet, die sich aus Versuchen zur Synthese der Verbindung II ergaben. II hätte das gleiche Gerüst wie I, aber eine andere Anordnung der zentralen Doppelbindungen, und zwar eine solche, wie sie für die Toxiferine als Alternative zur Diskussion gestanden hat³⁾.

In der Hoffnung, die gewünschte Modellverbindung II könnte nach dem auf der Formelseite skizzierten Schema aus zwei Molekeln der Verbindung III und zwei Molekeln Formaldehyd entstehen, wurde die Reaktion von III mit Formaldehyd studiert.

Zunächst wurde die Einwirkung von 38-proz. Formaldehydlösung auf III in siedendem Methanol oder Äthanol untersucht. In beiden Fällen entsteht ein Gemisch von mindestens sechs Verbindungen, von welchen durch Chromatographie vier, nämlich 1 α -Hydroxymethyl-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin⁴⁾ (IV), 1 β -Hydroxymethyl-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (V), 1,9-Methylenoxymethylen-4a-methyl-9a-hydroxy-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-carbazol (VI) und 1-Methylen-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (VII), in reiner Form isoliert werden konnten. Es zeigte sich bald, dass durch die Wahl geeigneter Bedingungen ein selektiverer Reaktionsablauf erreicht werden kann⁵⁾. So wird bei der Umsetzung von III mit Paraformaldehyd in abs. Dioxan zur Hauptsache Verbindung IV gebildet, in Dioxan mit 38-proz. Formaldehydlösung überwiegend VI neben wenig VII. Verbindung V ist durch Hydrolyse von VI gut erhältlich. Eine Verbindung der Konstitution II konnte nicht gefasst werden⁶⁾. Versuche, die Verbindungen IV und V

¹⁾ Vom Verfasser auszugsweise an der Sommertagung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 23. 9. 61 in Biel vorgetragen.

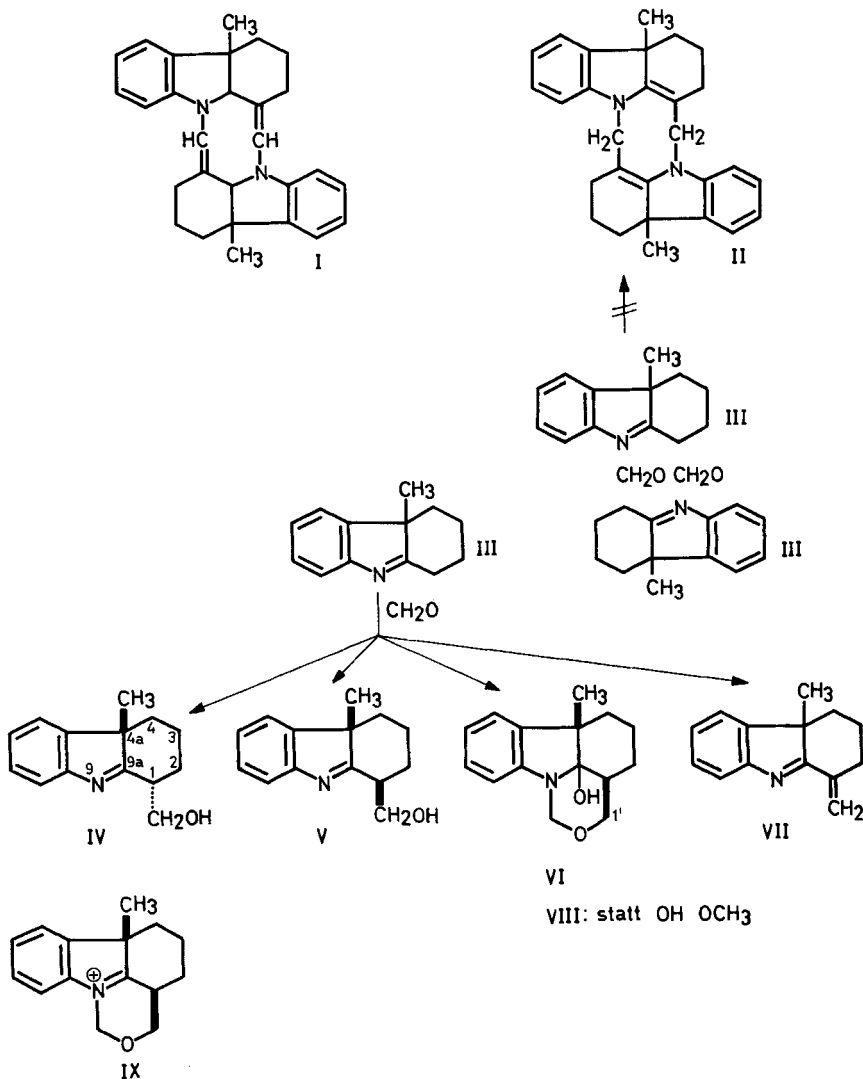
²⁾ 1. Mitteilung *Helv. 46*, 197 (1963).

³⁾ W. ARNOLD, M. HESSE, H. HILTEBRAND, A. MELERA, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv. 44*, 620 (1961).

⁴⁾ Nomenklatur in Anlehnung an die α , β -Konvention bei den Steroiden. Bezugsatom ist das an C-4a haftende Methyl-C-atom.

⁵⁾ Deshalb wird darauf verzichtet, die Methanol- und Äthanolansätze mit ihrer komplizierten Aufarbeitung im experimentellen Teil zu beschreiben.

⁶⁾ II ist, wie aus der IR.-spektroskopischen Kontrolle aller in Frage kommenden Chromatographiefraktionen (Bande bei ca. 6 μ) hervorgeht, auch nicht unter den nicht in reiner Form isolierten Reaktionsprodukten vorhanden.



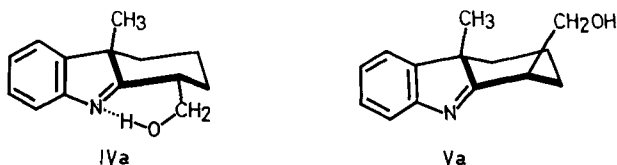
durch Selbstkondensation in II umzuwandeln, führten nicht zum Erfolg. Über die Reaktionen der Verbindung VII wird in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Konstitution und Konfiguration der Verbindungen IV, V und VI ergeben sich aus folgenden Befunden:

IV und V geben die UV.-Spektren von Indoleninen (λ_{max} in Äthanol 254 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,85$) resp. 258 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,85$)). Im Infrarot weisen die Verbindungen intensive Banden bei 6,34 resp. 6,36 μ auf (KBr), die der CN-Doppelbindung zuzuordnen sind. Aufschlussreich ist der Vergleich der Regionen der OH-Valenzschwingung. IV zeigt in Methylchlorid eine konzentrationsunabhängige OH-Bande bei 2,88 μ , welche für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung spricht. V zeigt

in Methylchlorid eine scharfe OH-Bande bei $2,77 \mu$ und eine zweite, relativ breite Bande bei $3,1 \mu$. Das IR.-Spektrum von V ist im OH-Bereich ausgesprochen konzentrationsabhängig. Bei einer Konzentration von ca. 1% (g/ml) und einer Schichtdicke von 0,2 mm sind beide Banden stark ausgeprägt; bei einer Konzentration von 0,2% (g/ml) und einer Schichtdicke von 1,0 mm ist die Bande bei $2,77 \mu$ praktisch unverändert, die bei $3,1 \mu$ hingegen nur noch angedeutet. Hieraus folgt eindeutig, dass V eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung eingeht.

Modellbetrachtungen erlauben, wie die Stereoformeln IVa und Va illustrieren, anhand der geschilderten IR.-spektroskopischen Befunde die Konfigurationszuteilung.



Eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen OH und N ist nur bei der 1α -Hydroxymethylverbindung (Stereoformel IVa), bei dieser aber sehr gut möglich, und zwar bei günstigster Konstellation (Ring C in Sesselform, CH_3 axial, CH_2OH äquatorial). Bei Verbindung V ist eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausgeschlossen, gleichgültig, ob Ring C in Sessel- oder Wannenform vorliegt. Hingegen ist eine Beteiligung der aus der «Molekelebene» herausragenden $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe an einer intermolekularen Brückenbindung plausibel.

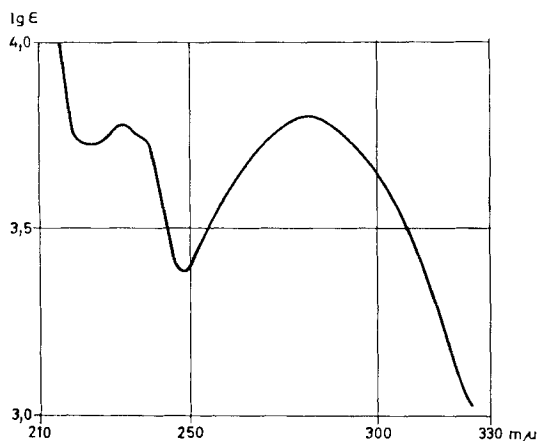
Mit der Konfigurationszuteilung sind auch die Smp. und das chromatographische Verhalten beider Hydroxymethylverbindungen in Einklang: IV schmilzt bei $97\text{--}99^\circ$ und wandert im Dünnschichtchromatogramm (Äther auf Kieselgel) 1,7 mal weiter als das (unscharf) ab 138° schmelzende V. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang noch, dass V beim Belichten⁷⁾ in benzolischer Lösung mit Tageslicht in IV übergeht⁸⁾.

Verbindung VI wird durch siedendes Wasser zu Formaldehyd und V hydrolysiert. Umgekehrt entsteht VI leicht bei der Einwirkung von Formaldehyd auf V (nicht aber aus Formaldehyd und IV). In abs. methanolischer Salzsäure geht VI in den Methyläther VIII über. Das IR.-Spektrum der Verbindung VI (KBr) zeigt die OH-Bande bei $2,92 \mu$, die «Indolinbande» bei $6,23 \mu$. Das UV.-Spektrum (Äthanol) ist das eines Indolins mit Maxima bei $246 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,96$) und $294 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,45$). Auf Zusatz von alkoholischer Natronlauge oder von Natriummethylat ändert sich das UV.-Spektrum nicht, auf Zusatz von Säure geht es in das in der Figur gezeigte, völlig andere Spektrum über. (Beim Neutralisieren erhält man das Indolin-Spektrum

⁷⁾ Herr Dr. CERUTTI (Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich), dem auch an dieser Stelle für seine Hilfe gedankt sei, hat Verbindung V in Benzol mit dem PHILIPS-Hochdruckstrahler 93110E belichtet. Nach 4 Std. sind ca. 70% der eingesetzten Verbindung in IV umgewandelt. IV wird, wie ein Gegenversuch zeigte, beim Belichten nicht verändert.

⁸⁾ Auf diese Reaktion, unseres Wissens die erste Photoepimerisation einer SCHIFF'schen Base – formal analog der Epimerisierung der 17-Ketosteroide –, wird in einer späteren Mitteilung näher eingegangen werden.

zurück.) – Der Äther VIII gibt im IR. (KBr) keine OH-Bande, die «Indolinbande» liegt bei $6,25 \mu$; die äthanolische Lösung des Äthers weist UV.-Maxima bei $244 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,99$) und $292 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,46$) auf. Das NMR.-Spektrum⁹⁾ der Verbindung VI ist im Einklang mit der angegebenen Strukturformel. Es zeigt ein Multiplett bei 6,5 bis 7,3 ppm (4 aromatische H), ein bei 4,92 ppm zentriertes Quartett (2 Protonen an der Gruppierung $>N-CH_2-O-$, ein bei 2,44 ppm zentriertes Dublett ($J = 1,5$ Hz) für das O-ständige Proton (1 H)¹⁰⁾ und das Signal der Methylgruppe bei 1,06 ppm. Die Protonen an den C-Atomen 1 bis 4 liefern eine breite, nicht analysierbare Bande von 1,0 bis 2,4 ppm (gef. für diese + Protonen der Methylgruppe 10 H). Ein bei 3,72 ppm zentriertes Multiplett (2 H) ist den beiden Protonen an C-1' zuzuordnen (AB-Teil eines AB-X-Spektrums).



UV.-Spektrum der Verbindung VI

(MG = 245,31) in Methanol + wenig 0,1N methanol. HCl ($c = 1,81 \cdot 10^{-5} M$)

Durch die Korrelation mit 1 β -Hydroxymethyl-4 α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (V) ist in Verbindung VI die Konfiguration der Zentren an C-1 und C-4a festgelegt. Offen ist zunächst noch die Frage, ob die Hydroxylgruppe an C-9a α - oder β -Konfiguration besitzt. Ein Vergleich der Modelle ergibt eindeutig, dass eine Verbindung mit β -OH (Stereoformel VIa) thermodynamisch bedeutend stabiler sein muss als eine solche mit α -OH (Stereoformel VIb). In VIa ist der fünfgliedrige Ring B mit den beiden sechsgliedrigen Ringen C und D *cis*-verknüpft; die sechsgliedrigen Ringe C und D sind ihrerseits *trans*-verknüpft; der Ligand an C-1 ist äquatorial. In VIb sind hingegen die Verknüpfungen wie folgt: B/C und B/D *trans*, C/D *cis*. Die Liganden an C-1 und C-4a sind in VIb koaxial, wenn Ring C in Sesselform ist.

Käme der Verbindung VI die thermodynamisch ungünstigere Stereostruktur VIb zu, so sollte unter Bedingungen, unter welchen das Kation IX gebildet wird, in An-

⁹⁾ 60 MHz, in $CDCl_3$, interner Standard Tetramethylsilan (0 ppm), Integration bezogen auf die aromatischen Protonen.

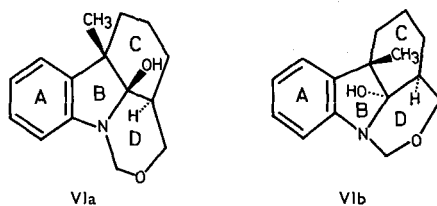
¹⁰⁾ Der Grund der Aufspaltung des Signals ist nicht bekannt. Auf Zusatz von Trifluoressigsäure zur Messlösung erscheint das Signal bei 2,74 ppm, und zwar ohne Aufspaltung.

wesenheit von Wasser wenigstens teilweise eine Verbindung der Struktur VIa entstehen¹¹⁾. Folgende Versuche erlauben eine Prüfung dieser Frage:

1. die säurekatalysierte Hydrolyse des Methyläthers VIII in Dioxan-Wasser zu Verbindung VI und

2. die säurekatalysierte Hydrolyse der Verbindung VI in Dioxan-Wasser bis zu einem Umsatz von ca. 50%.

In beiden Versuchen wird nur *eine* Verbindung der Konstitution VI, nämlich die oben beschriebene, gefunden. Dieser kann darnach mit grosser Wahrscheinlichkeit die Stereoformel VIa zugeordnet werden. Als Produkt der Formaldehydabspaltung entsteht in beiden Fällen neben der β -Hydroxymethylverbindung V auch die α -Hydroxymethylverbindung IV. Dieser Unterschied gegenüber der früher erwähnten Hydrolyse *ohne* Säurezusatz beruht wahrscheinlich darauf, dass die Säurehydrolyse teilweise über eine Anhydroverbindung mit 1,9a-Doppelbindung abläuft.



Die Konstitution der Verbindung VII schliesslich folgt aus der Molekulargewichtsbestimmung (gef. 194 und 200, ber. 197,28) und aus den spektroskopischen Daten. Im IR.-Spektrum (KBr) wird keine NH-Bande gefunden; die CN-Doppelbindungsbande liegt bei $6,42 \mu$, also ähnlich wie bei den Indolinen IV und V; eine starke Bande bei $11,25 \mu$ kann der wagging-Schwingung der Vinylprotonen zugeordnet werden. Das UV.-Maximum (äthanolische Lösung) ist mit $\lambda_{max} = 273 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,28$) um $15 \text{ m}\mu$ längerwellig als das von Verbindung V, wodurch sich die Konjugation der CC-Doppelbindung mit dem Indoleninchromophor manifestiert. Das NMR.-Spektrum⁹⁾ zeigt ein kompliziertes Multipllett bei 7,2 bis 7,8 ppm (4 aromatische H), ein Signal der Protonen der Methylgruppe bei 1,22 ppm und ein nicht analysierbares Multipllett für die Protonen an C-2 bis C-4 von 1,1 bis 3,0 ppm (gef. 9 H für diese Protonen + Protonen der Methylgruppe). Für die beiden Protonen der Methylengruppe findet man zwei Signale mit Feinstruktur bei 5,18 ppm (1 H) und 5,57 (1 H). Ähnliche Unterschiede in der chemischen Verschiebung zweier Vinylprotonen wurden bei Derivaten der 2-Methylacrylsäure gefunden¹²⁾.

Der Verfasser dankt Herrn Professor H. SCHMID, Zürich, für viele wertvolle Anregungen, den Herren Dres. W. VON PHILIPSBORN und C. VON PLANTA für die Aufnahme und Diskussion der NMR.-Spektren. Die Analysen wurden teils im Mikroanalytischen Laboratorium des Chemischen Instituts der Universität Zürich (Leitung H. FROHOFER), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG. (Leitung Dr. A. DIRSCHERL), die spektroskopischen Messungen und die Molekulargewichtsbestimmungen in der Physikalisch-Chemischen Abteilung der Firma (Leitung Dr. M. KOFLER) ausgeführt.

¹¹⁾ Nach dem Modell des Indoleninium-Ions IX ist der Angriff von OH^\ominus an C-9a von beiden Seiten etwa gleich gut möglich.

¹²⁾ Siehe NMR Spectra Catalog, Varian Associates, 1962.

Experimenteller Teil¹³⁾

1. *1a-Hydroxymethyl-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (IV)*: Man erhitzt die Mischung von 20 g 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin, 10 g Paraformaldehyd und 200 ml abs. Dioxan 44 Std. in einem Wasserbad von 65–70°. Man filtriert dann vom Ungelösten ab und wäscht mit Dioxan nach. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Den Rückstand zieht man mit Benzol aus. Der lösliche Anteil wird mit Benzol an 300 g Aluminiumoxid (BROCKMANN, Akt. III) chromatographiert:

Fraktion	1	2	3	4	5	6	7
ml	200	200	200	400	500	500	1000
g Eluat	1,2	7,4	2,1	2,5	2,0	0,6	0,8

Aus den Fraktionen 3–7 (zus. 8,0 g) erhält man durch 3maliges Umkristallisieren aus Äther, gefolgt von einer Umkristallisation aus Methanol-Wasser, 6,5 g Substanz vom Smp. 96–99° (28%). Zur Analyse wird bei 56°/0,001 Torr über P₂O₅ getrocknet. UV.- und IR.-Daten im theoretischen Teil. Die Substanz gibt keine Reaktion mit Cer(IV)-sulfat-Lösung.

C ₁₄ H ₁₇ ON	Ber. C 78,10	H 7,96	N 6,51	O 7,43%
(215,28)	Gef. „ 78,16	„ 8,06	„ 6,34	„ 7,18%

2. *1,9-Methylenoxymethylen-4a-methyl-9a-hydroxy-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-carbazol (VI) und 1-Methylen-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (VII) aus 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin (III)*: 10 g 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenin werden mit 100 ml 38-proz. Formaldehydlösung und 100 ml Dioxan 2½ Std. in einem Wasserbad von 65–70° erwärmt. Im Dünnschichtchromatogramm findet man nach dieser Zeit kein Ausgangsmaterial mehr. Man engt im Vakuum zur Sirupkonsistenz ein und verteilt den Rückstand zwischen 200 ml ges. Kochsalzlösung und 200 ml Methylenchlorid. Nach Trennung der Phasen schüttelt man die wässrige Lösung noch 3mal mit Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Lösungen werden nach Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man mit Benzol an 200 g Aluminiumoxid (BROCKMANN, Akt. III):

Fraktion	1	2	3	4	5	6	7
ml	100	100	200	200	200	400	400
g Eluat	—	1,5	7,9	2,0	0,9	0,9	0,3

Die Fraktionen 2–4 werden zusammen aus Äther-Petroläther kristallisiert, wobei man 4,2 g Substanz vom Smp. 122–124°¹⁴⁾ erhält. Aus der Mutterlauge werden weitere 2,5 g Substanz vom Smp. 117–122° gewonnen. Beide Kristallisate werden zusammen noch 2mal aus Äther umgelöst: 5,5 g Substanz vom Smp. 123–124° (47%). Zur Analyse trocknet man 8 Std. bei 56°/0,001 Torr über P₂O₅. Die Substanz gibt auf Papier eine karminrote Cer(IV)-sulfat-Reaktion. Spektroskopische Daten im theoretischen Teil.

C₁₅H₁₉O₂N (245,31) Ber. C 73,44 H 7,81 N 5,71% Gef. C 73,43 H 8,07 N 5,24; 5,33%

Die Mutterlauge und die Fraktionen 1, 5, 6 und 7 werden zusammen an 130 g Aluminiumoxid (BROCKMANN, Akt. II) chromatographiert; man eluiert zunächst mit Benzol-Leichtbenzin 1:1 und steigert allmählich den Benzolgehalt auf 100%, sodann setzt man dem Benzol wachsende Mengen Äther zu. Es werden insgesamt 25 Fraktionen à 170 ml aufgefangen. Aus den Fraktionen 6–19 gewinnt man noch 1 g der Verbindung VI. Aus den Fraktionen 18–24 (Äther-Benzol 1:9 bis 3:7) erhält man durch Kristallisation aus Petroläther (Kp. 40–45°) 0,7 g Substanz VII vom Smp. 97–99°. Zur Analyse wird 15 Std. bei 50°/12 Torr über P₂O₅ und Paraffin getrocknet. Spektroskopische Daten im theor. Teil.

C ₂₇ H ₃₀ N ₂	Ber. C 85,23	H 7,66	N 7,10	%
(197,28)	Gef. „ 84,90; 84,96	„ 7,33; 7,70	„ 7,31; 7,33%	

¹³⁾ Smp., wenn nichts anderes vermerkt, mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt. Apparat bis 20° unter den Smp. vorgeheizt. Cer(IV)-sulfat-Reaktion nach H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 33, 512 (1950).

¹⁴⁾ Die hier angegebenen Smp. beziehen sich auf bei 56° getrocknete Substanzen. Die frisch aus Äther oder Äther-Petroläther kristallisierte Verbindung XIII schmilzt zuerst ab ca. 62° und wandelt sich dann in die hochschmelzende Form um.

3. *1β-Hydroxymethyl-4 a-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-carbazolenin (V)*: 2 g der Verbindung VI werden im Stickstoffstrom unter Rühren am absteigenden Kühler mit 40 ml Wasser zum Sieden erhitzt, wobei man das abdestillierende Wasser laufend ersetzt. Nach 2 Std. sind 250 ml Wasser übergegangen, und im Destillierkolben ist die Hydroxymethylverbindung V teilweise auskristallisiert. Man kühlt mit Eis und saugt ab. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator: 1,2 g (65%) farblosere Kristalle vom Smp. 138–144°¹⁵⁾. Zur Analyse wird noch je 1mal aus Benzol und abs. Äther umgelöst und bei 56°/0,001 Torr über P₂O₅ getrocknet:

C ₁₄ H ₁₇ ON	Ber. C 78,10	H 7,96	N 6,51	O 7,43%
(215,28)	Gef. „ 78,00	„ 8,23	„ 6,77	„ 7,37%

In einem zweiten Versuch mit 230 mg der Verbindung VI wird das Wasserdampfdestillat in eine Lösung von 410 mg *p*-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid in 10 ml Wasser geleitet, die mit Eiswasser gekühlt wird. Man saugt nach Überdestillieren von 50 ml Wasser von dem ausgeschiedenen Formaldehyd-*p*-nitrophenylhydrazon ab und wäscht mit wenig Eiswasser nach. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator erhält man 115,6 mg Substanz vom Smp. 165–175°. Nach je einer Umkristallisation aus Methylenchlorid und Benzol schmilzt die Substanz bei 179–182° und gibt mit authentischen Formaldehyd-*p*-nitrophenylhydrazon keine Smp.-Erniedrigung. Aufarbeitung des Destillationsrückstandes wie oben liefert 115 mg *1β*-Hydroxymethyl-Verbindung vom Smp. 138–144°.

4. *1,9-Methylenoxymethylen-4 a-methyl-9 a-hydroxy-1, 2, 3, 4, 4a, 9 a-hexahydro-carbazol (VI) aus 1β-Hydroxymethyl-4 a-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-carbazolenin (V)*: Man erwärmt in einem Wasserbad von 65–70° während 2½ Std. die Mischung von 100 mg der *1β*-Hydroxymethylverbindung V, 1 ml 38-proz. Formaldehydlösung und 1 ml Dioxan. Anschließend dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand zieht man mehrfach mit heissem Benzol, dann mehrfach mit Äther aus. Die Lösungen filtriert man zur Entfernung von polymerem Formaldehyd über 10 g Aluminiumoxid (BROCKMANN, Akt. III) und wäscht mit Äther nach. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert: 70 mg Substanz vom Smp. 116–120°. Durch Umkristallisation aus Äther erhält man reine Substanz vom Smp. 121–124°.

5. *Umsetzung von 1α-Hydroxymethyl-4 a-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-carbazolenin mit Formaldehyd*: Die Mischung von 200 mg *1α*-Hydroxymethylverbindung IV, 2 ml 38-proz. wässriger Formaldehydlösung und 2 ml Dioxan wird in einem Wasserbad von 65–70° erwärmt. Von Zeit zu Zeit entnimmt man Proben, die im Vakuum eingedampft und dann mit Benzol-Äther ausgezogen werden. Die Auszüge werden im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Äther) auf ihren Gehalt an Verbindung VI geprüft. – Nach 67 Min. findet man neben viel Ausgangsmaterial eine Substanz, die fast mit der Lösungsmittelfront läuft und eine orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion gibt, aber keine Verbindung VI. Nach 18½ Std. ist Verbindung VI höchstens in Spuren vorhanden.

6. *1,9-Methylenoxymethylen-4 a-methyl-9 a-methoxy-1, 2, 3, 4, 4 a, 9 a-hexahydro-carbazol (VIII)*: 1,0 g der Verbindung VI wird in 15 ml 0,1 N abs. methanolischer Salzsäure gelöst und 10 Min. bei 22° belassen, wobei die Lösung eine gelbe Farbe annimmt. Dann wird durch Zugabe von wenig Pyridin neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand verteilt man zwischen Äther und Wasser, die Wasserphase wird noch 2mal ausgeäthert. Die Ätherlösungen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (0,8 g) chromatographiert man mit Äther-Petroläther 2:8 an 300 g Kieselgel (MERCK). Den Äthergehalt steigert man allmählich auf 60%. Es werden 25 Fraktionen à 100 ml aufgefangen. Die Fraktionen 7–12, die nach dünn-schichtchromatographischer Kontrolle den Methyläther VIII enthalten, werden zusammengefasst (0,3 g) und aus Äther-Petroläther kristallisiert. Man erhält so 250 mg sehr gut ausgebildeter farblosere Prismen vom Smp. 125–127°. Zur Analyse wird 20 Std. bei 60°/12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	Ber. C 74,10	H 8,16	N 5,40	O 12,34%
(259,34)	Gef. „ 74,42	„ 6,20	„ 5,50	„ 12,58%

7. *Partielle Hydrolyse des 1,9-Methylenoxymethylen-4 a-methyl-9 a-methoxy-1, 2, 3, 4, 4 a, 9 a-hexahydro-carbazols (VIII)*: 65 mg der Verbindung VIII werden in 2 ml Dioxan + 1 ml Wasser gelöst

¹⁵⁾ Im zugeschmolzenen Röhrchen mit dem Apparat nach Dr. TOTTOLI bestimmt. Apparat auf 100° vorgeheizt.

und mit 0,2 ml 1N Salzsäure versetzt. Nach 5 Min. bei Zimmertemperatur macht man mit konz. Ammoniak alkalisch und dampft i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird i.V. eingedampft. Im Dünnschichtchromatogramm des Rückstandes (Äther auf Kieselgel) findet man folgende Flecke:

Rf-Wert	Cer(IV)-sulfat-R.	Jodplatinat-R.	Verbindung
0,80	rot	+	VIII
0,70	rot	+	VI
0,61	schwach orange	+	? (Spuren)
0,31	—	+	IV
0,10	—	+	V

Die Verbindungen IV, V, VI und VIII werden durch mitlaufende Vergleichssubstanzen identifiziert. — Schliesslich wird der gesamte Rückstand der Benzollösung an 15 g Kieselgel (MERCK) chromatographiert, wobei nacheinander mit Äther-Petroläther, Äther, Äther-Methanol und Methanol eluiert wird. Insgesamt werden 50 Fraktionen aufgefangen, die nochmals durch Dünnschichtchromatogramme geprüft werden. Dabei werden ausser den Substanzen VI und VIII keine Verbindungen mit positiver Cer(IV)-sulfat-Reaktion gefunden.

8. *Partielle Hydrolyse des 1,9-Methylenoxymethylen-4a-methyl-9a-hydroxy-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-carbazols (VI)*: 109 mg der Verbindung VI werden in 4 ml Dioxan + 2 ml Wasser gelöst und mit 0,4 ml 1N Salzsäure versetzt. Nach 5 Min. bei Zimmertemperatur macht man mit konz. Ammoniak alkalisch und dampft i.V. zur Trockne ein. Im Dünnschichtchromatogramm des Benzolauszugs (wie unter 7 angegeben) findet man nur die Verbindungen IV, V und VI. Auch bei einer Feinauftrennung durch Chromatographie an 20 g Kieselgel (MERCK) findet man ausser Verbindung VI keine Substanz mit positiver Cer(IV)-sulfat-Reaktion.

SUMMARY

Preparation and elucidation of structure as well as configuration are described for the following condensation products of 4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenine (III) with formaldehyde: 1 α -hydroxymethyl-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenine (IV), 1 β -hydroxymethyl-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenine (V), 1,9-methylenoxymethylene-4a-methyl-9a-hydroxy-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-carbazol (VI) and 1-methylene-4a-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-carbazolenine (VII).

Chemisches Institut der Universität, Zürich, und
Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel