

## TETRACYCLISCHE $\alpha$ -AMINO-INDOLINE<sup>1</sup>

### EINE NEUE VERBINDUNGSKLASSE MIT RING-KETTEN-TAUTOMERIE SOWIE DIE SYNTHESE EINES MODIFIZIERTEN C-CURARINS-III

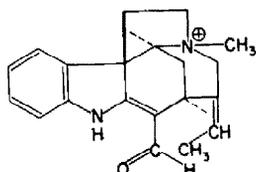
von HELMUT FRITZ und O. FISCHER

Institut für Organische Chemie der Universität, Frankfurt am Main

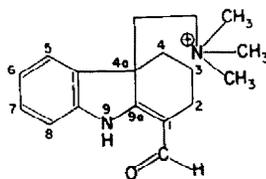
(Received 19 March 1964)

**Zusammenfassung**—Es wird die Synthese einer Verbindung (II) beschrieben, die mit dem Alkaloid C-Curarin-III (I) aus Calebassencurare in den wesentlichen Konstitutionsmerkmalen übereinstimmt. Als Zwischenprodukte wurden tetracyclische  $\alpha$ -Amino-indoline dargestellt, die in saurer Lösung eine Ringöffnung erleiden, im alkalischen Medium aber wieder cyclisieren. Eines dieser neuen Amine, das 1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-iminoäthano-carbazol (XII), wurde als Echibolin bezeichnet, da es das Grundgerüst des Alkaloids Echitamin darstellt.

DAS C-Curarin-III (I), dessen Konstitution durch Synthese aus einem Strychnin-Derivat bewiesen werden konnte,<sup>2</sup> ist wegen seiner Verknüpfung<sup>3</sup> mit C-Toxiferin-II, C-Curarin-I und C-Dihydrotoxiferin, den drei Hauptalkaloiden des Calebassencurare, von besonderem Interesse.



I



II

Zum Studium der Verknüpfungsreaktionen und der Möglichkeiten einer Total-synthese des C-Curarins-III hatten wir uns die Aufgabe gestellt, die Verbindung II, das 1-Formyl-4a[2-trimethylammonio-äthyl]-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol, darzustellen, welches bereits sehr weitgehend mit C-Curarin-III übereinstimmt. Es sollte dabei insbesondere geprüft werden, ob sich eine Formylgruppe ebenso leicht nach Vilsmeier in eine stickstoffhaltige Verbindung vom Typ III in die 1-Stellung einführen lässt wie beim 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazol (IV), das durch doppelte Formylierung in den Aldehyd V überführbar ist.<sup>4</sup>

Es ist uns gelungen, die gewünschte Verbindung II über neue heterocyclische

<sup>1</sup> Synthetische Versuche in der Reihe der Indolalkaloide III; als 2. Mitteilung soll gelten: H. Fritz, A. Krekel und H. Meyer, *Liebigs Ann.* **664**, 188 (1963); als 1. Mitteilung: H. Fritz, *Chem. Ber.* **92**, 1809 (1959).

<sup>2</sup> H. Fritz, E. Besch und Th. Wieland, *Angew. Chem.* **71**, 126 (1959); *Liebigs Ann.* **663**, 150 (1963).

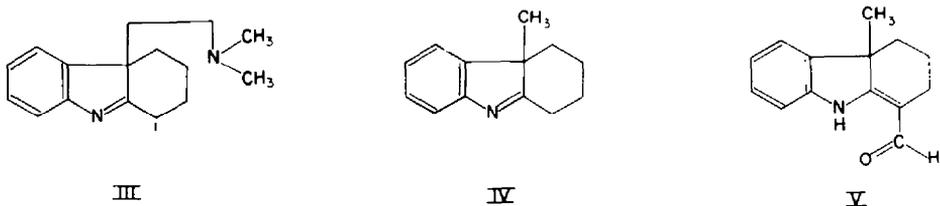
<sup>3a</sup> H. Volz und Th. Wieland, *Liebigs Ann.* **604**, 1 (1957);

<sup>3b</sup> H. Fritz und Th. Wieland, *Ibid.* **611**, 277 (1958);

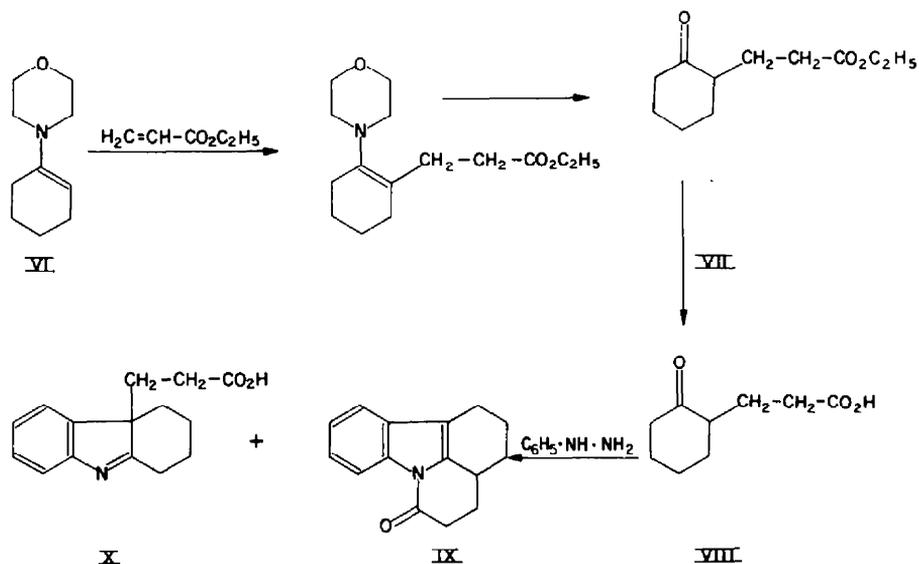
<sup>3c</sup> A. Zürcher, O. Ceder and V. Boekelheide, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1500 (1958);

<sup>4</sup> W. v. Philipsborn, K. Bernauer, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **42**, 461 (1959).

<sup>4</sup> H. Fritz, *Chem. Ber.* **92**, 1809 (1959).



Amine, die zu Ring-Ketten-Tautomerie befähigt sind, zu synthetisieren. Als Ausgangssubstanz verwenden wir das schon bekannte<sup>5</sup> 4a[2-Carboxy-äthyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazol (X), für dessen Darstellung Cyclohexanon-propionsäure (VIII) benötigt wird, die nach der Originalvorschrift<sup>5</sup> allerdings nicht leicht zugänglich ist. Diese Säure lässt sich jedoch in guten Ausbeuten erhalten, wenn man an N- $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-morpholin<sup>6</sup> (VI) Acrylsäureäthylester anlagert<sup>7</sup> und den erhaltenen Cyclohexanon-propionsäureäthylester (VII) verseift. Durch Umsatz der Cyclohexanon-propionsäure (VIII) mit Phenylhydrazin und Erhitzen des gebildeten Phenylhydrazons mit verd. Schwefelsäure entstehen die beiden Verbindungen IX und X, die sich leicht trennen lassen.<sup>5</sup> Der von uns beschriebene Syntheseweg zur Darstellung von X sieht daher wie folgt aus:



#### Abbau der Carbazolenin-propionsäure X zum Amin XII

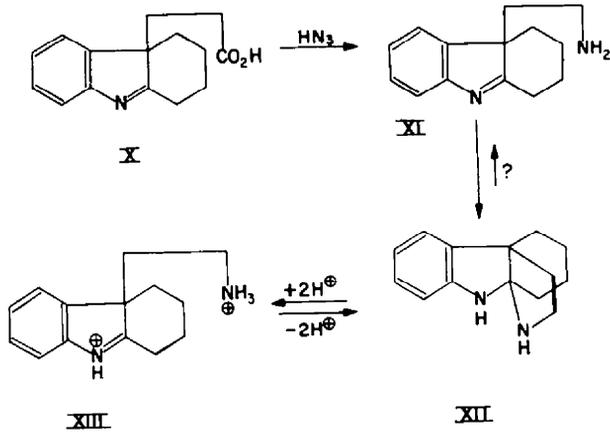
Beim Schmidtschen Abbau liefert X ein Amin, dem in neutraler und alkalischer Lösung die Konstitution eines 1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-iminoäthano-carbazols (XII) zuzuschreiben ist, während seine Salze (XIII) sich von der tautomeren Form XI ableiten; XII und XI sind Ring-Ketten-Tautomere.

Die reversible pH-Abhängigkeit der Konstitution des neuenamins lässt sich einwandfrei durch UV-Spektroskopie nachweisen. Im neutralen Medium, z.B. in

<sup>5</sup> H. T. Openshaw und R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 941 (1937).

<sup>6</sup> S. Hünig, E. Benzing und E. Lücke, *Chem. Ber.* 90, 2833 (1957).

<sup>7</sup> analog zu: G. Stork und H. K. Landesman, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5128, (1956); L. Birkofer und C.—D. Barnikel, *Chem. Ber.* 91, 1996 (1958).



Methanol oder Cyclohexan, zeigt es ein Indolinspektrum, wie es für die Konstitution XII zu erwarten ist, während sein UV-Spektrum im sauren Milieu praktisch mit dem Spektrum des am Stickstoff protonierten 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazols (XIV) übereinstimmt, wodurch die Struktur XIII bewiesen wird (Abb. 1 und 2).

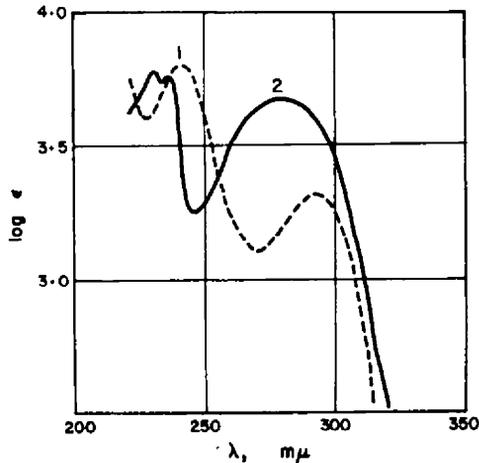
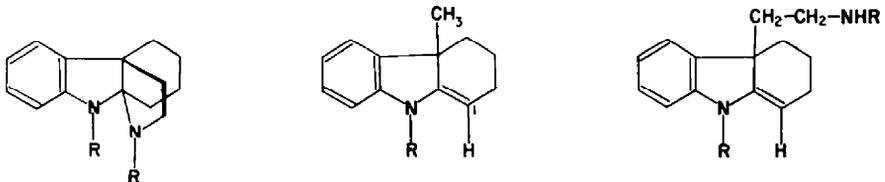


ABB. 1. UV-Spektren von 1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-iminoäthano-carbazol (= Echibolin, XII)

- 1: 0,658 mg in 25 ccm Methanol (in n-Hexan praktisch gleicher Kurvenverlauf).  
 2: 0,628 mg in 25 ccm 0.1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90 Vol. % Methanol enthaltend).

Durch NMR-Spektroskopie lässt sich zeigen, dass auch die Diacylderivate desamins, XV und XVI, eine tetracyclische Struktur besitzen:



**XV**:  $\text{R} = \text{CH}_3 - \text{CO} -$   
**XVI**:  $\text{R} = \text{Tosyl}$

**XVII**:  $\text{R} = \text{CH}_3 - \text{CO} -$   
**XVIII**:  $\text{Tosyl}$

**XIX**:  $\text{R} = \text{CH}_3 - \text{CO} -$   
**XX**:  $\text{R} = \text{Tosyl}$

Sowohl die zum Vergleich hergestellte N-Acetyl-Verbindung XVII als auch das N-Tosyl-Derivat XVIII weisen in ihren NMR-Spektren ein Triplett auf, das jeweils dem olefinischen Proton in der Position 1 zuzuordnen ist. Im NMR-Spektrum von XVII (in  $\text{CCl}_4$ ) liegt dieses Signal bei  $4,65\tau$ , im Spektrum von XVIII in ( $\text{CDCl}_3$ ) bei  $4,00\tau$  (bezogen auf Tetramethylsilan als innerem Standard). Falls die beiden Diacyl-Derivate des neuenamins die offenen Strukturen XIX und XX hätten, müssten sie

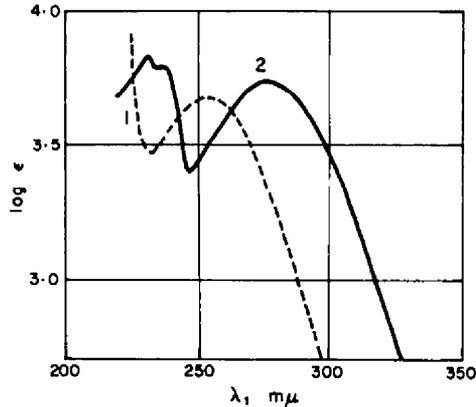
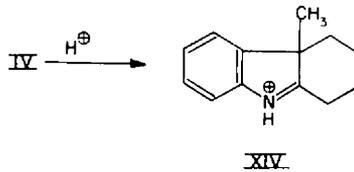


ABB. 2. UV-Spektren von 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazol (IV).

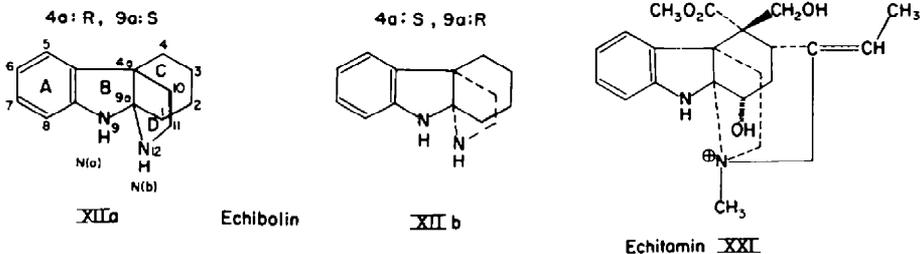
1: 0,572 mg in 25 ccm Methanol.

2: 0,532 mg in 0·1N HCl (90 Vol. % Methanol enthaltend)



ebenfalls das Signal des olefinischen Protons in der gleichen Region zeigen. In ihren NMR-Spektren fehlt ein derartiges Signal vollständig, was die Konstitutionen XV und XVI beweist. Auch die IR-Spektren sind nur mit den Strukturen XV und XVI vereinbar, da keine NH-Bande nachweisbar ist. Dieser letzte Befund zeigt ausserdem, dass die beiden Diacyl-Derivate auch im festen Zustand als Abkömmlinge des tetracyclischen  $\alpha$ -Amino-indolins XII zu formulieren sind.

Für das Amin XII, das 1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-imino-äthano-carbazol, schlagen wir den Trivialnamen Echibolin vor, da XIIb das bisher unbekannte Grundgerüst

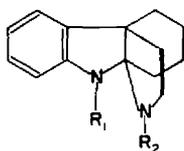


des Alkaloids Echitamin (XXI)<sup>8</sup> darstellt. Die vier Ringe des Echibolins (XII) bezeichnen wir mit A bis D und numerieren das neue Ringsystem wie es in Formel XIIa<sup>9</sup> angegeben ist. Die kettentautomere Form XI des Echibolins, von der sich die Salze XIII ableiten, bezeichnen wir als chano-Echibolin.<sup>10</sup>

Die leichte Ringöffnung, die das Echibolin bereits in 0·1N mineral-saurer Lösung erleidet, ist bei anderen  $\alpha$ -Amino-indolinen noch nicht beobachtet worden. Eserin,<sup>11</sup> Folicanthin<sup>11</sup> und auch Calycanthin,<sup>11,12</sup> das ebenfalls eine Dihydroamidinstruktur enthält, lagern in saurer Lösung ein Proton an den b-Stickstoff an, wobei das Indolinspektrum, welches diese Substanzen im UV zeigen, lediglich um etwa 10 m $\mu$  hypsochrom verschoben wird. Eine Ringöffnung findet dabei offensichtlich nicht statt. Diese hypsochrome Verschiebung des Indolinspektrums in saurer Lösung ist bisher immer als Charakteristikum der Gruppierung Ph-N-C-N angesehen worden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen zeigen dieses Verhalten normalerweise aber nur Dihydroamidine vom Typ des Eserins, welche am Dihydroamidin-C-Atom noch ein H tragen: Ph-N-CH-N.<sup>13</sup> Eine sehr bemerkenswerte Ausnahme bildet die Echitamin-Base, die in saurer Lösung unter Ringschluss in das quartäre Echitamin der Formel XXI<sup>8</sup> übergeht. Eine Erklärung dafür wird weiter unten gegeben.

#### Darstellung des N(b)-Dimethyl-chano-echibolins (III)

Um zur Verbindung III zu gelangen, haben wir zunächst versucht, den a-Stickstoff des Echibolins durch einen Acylrest zu schützen. Dieses Acylderivat sollte dann am b-Stickstoff dimethyliert werden. Im Laufe dieses Vorhabens wurden neben den Verbindungen XV und XVI die Substanzen XXII bis XXVI synthetisiert. Ein ausschliesslich am a-Stickstoff acyliertes Echibolinderivat liess sich nicht erhalten, da die Acylierungsmittel stets an beiden Stickstoffatomen angreifen und bei allen untersuchten Diacylderivaten der am a-Stickstoff befindliche Rest viel leichter hydrolytisch abgespalten wird, so dass auf diese Weise nur N(b)-Monoacyl-echiboline zugänglich sind.



- XXII: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = Tosyl  
 XXIII: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = Acetyl  
 XXIV: R<sub>1</sub> = Tosyl; R<sub>2</sub> = Acetyl  
 XXV: R<sub>1</sub> = Acetyl; R<sub>2</sub> = Tosyl  
 XXVI: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = Formyl

<sup>8</sup>A. J. Birch, H. Hodson, B. Moore und G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc.* 62 (1961); <sup>9</sup>J.-A. Hamilton, T. A. Hamor, J. Monteath Robertson und G. A. Sim, *Ibid.* 63 (1961); <sup>10</sup>H. Manohar und R. Ramaseshan, *Tetrahedron letters* 1961, No. 22, 814 (1961).

<sup>9</sup> Als Registrierformel für das Racemat XII und alle Derivate wird in dieser Arbeit, wegen der besseren Übersichtlichkeit, XIIa verwendet. Obwohl XII zwei Asymmetriezentren hat, gibt es nur zwei Stereoisomere, nämlich die Antipoden XIIa und XIIb, da eine *trans*-Angliederung des Pyrrolidin-Ringes nicht möglich ist.

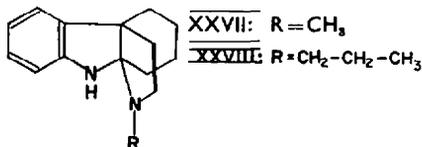
<sup>10</sup> Das Präfix "chano" drückt bekanntlich eine Ringöffnung aus.

<sup>11</sup> H. F. Hodson und G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* 1877 (1957); J. E. Saxton, W. G. Bardsley und G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc.* 148 (1962); I. J. Grant, T.-A. Hamor, J. Monteath Robertson und G. A. Sim, *Ibid.* 148 (1962).

<sup>12</sup> Röntgenographischer Strukturbeweis für Calycanthin: T.-A. Hamor, J. M. Robertson, H. N. Shrivastava und J. V. Silverton, *Proc. Chem. Soc.* 78 (1960).

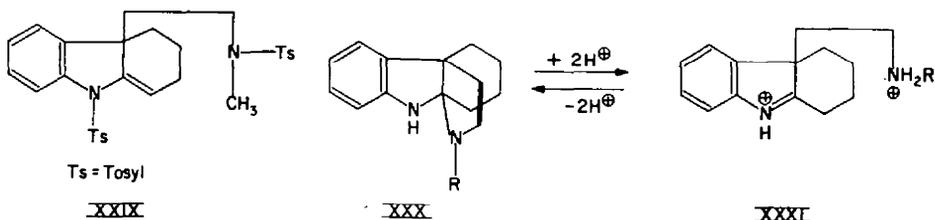
<sup>13</sup> Das konstitutionelle Verhalten einer Reihe von  $\alpha$ -Amino-indolinen, in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen pH-Werten, wird von uns z. Zt. eingehend untersucht.

Wir haben daher die direkte Methylierung des Echibolins (XII) untersucht und gefunden, dass es in Benzol mit Methyljodid glatt zum N(b)-Methyl-Derivat reagiert, welches als Hydrojodid auskristallisiert. Beim Auflösen des Salzes in Wasser erhält man auf Zugabe von Natronlauge kristallines N(b)-Methyl-echibolin (XXVII).



Zu N(b)-Mono-alkyl-Derivaten gelangt man auch, wenn man Echibolin in Benzol-Methanol (10:1) in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit 1,5 Moll. des Alkylhalogenids 24 Stdn. auf 110° erhitzt. Nach diesem Verfahren wurde z.B. die Verbindung XXVIII dargestellt.

Dass bei diesen Alkylierungen der a-Stickstoff nicht reagiert, geht daraus hervor, dass dieser in den genannten Monoalkylderivaten noch acylierbar ist, wobei unter Ringöffnung zum chano-Echibolin-System (XI) Diacylderivate des Typs XXIX gebildet werden. Die N(a)-Acylierung ist klar aus den UV-Spektren ersichtlich, da

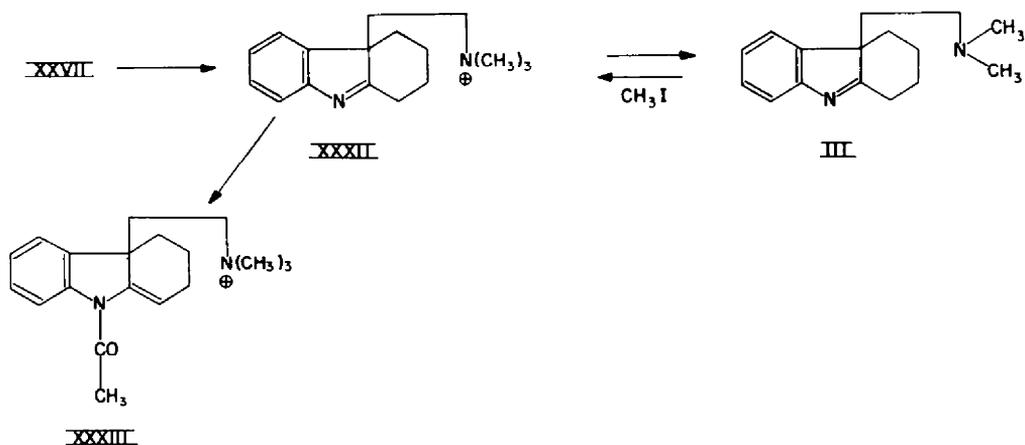


diese mit den Spektren der entsprechenden Acylderivate des 4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazols (IV) übereinstimmen; die Anwesenheit von zwei Acylresten folgt aus den Elementaranalysen.

In neutraler und alkalischer Lösung zeigen die N(b)-Alkylechiboline XXVII und XXVIII im Ultravioletten ein Indolinspektrum, in 0.1N mineral-saurer Lösung dagegen das Spektrum eines Indoleniniumkations, wodurch der Konstitutionswechsel  $\text{XXX} \rightleftharpoons \text{XXXI}$  angezeigt wird. Sie verhalten sich demnach wie das unsubstituierte Echibolin (UV-Spektren Abbild. 1), indem sie schon in schwach saurer Lösung eine Ringöffnung erfahren und im alkalischen Milieu recyclieren.

Die direkte Methylierung des N(b)-Methyl-echibolins (XXVII) zum N(b)-Dimethyl-derivat III, welches für die Formylierung nach Vilsmeier benötigt wird, stößt auf Schwierigkeiten. III ist jedoch in guten Ausbeuten erhältlich, wenn man zunächst das N(b)-Trimetho-Salz XXXII herstellt und dieses durch Erhitzen in einer Mischung aus Pyridin und Dimethylamin desmethyliert.

Das Salz XXXII entsteht aus N(b)-Methyl-echibolin (XXVII) durch Methylierung mit Methyljodid in absol. Tetrahydrofuran bereits bei Raumtemp.; nach etwa 20 Stunden sind davon rund 50% d.Th. auskristallisiert. Die Konstitution XXXII ergibt sich aus folgenden Befunden: Auf Zugabe von Lauge wird aus der Lösung des Salzes keine tertiäre Base gefällt. Die UV-Spektren (Abbild. 3) beweisen die Anwesenheit des chano-Echibolin-Systems, denn in neutraler, alkalischer und saurer Lösung



entspricht der Kurvenverlauf dem des 4a-Methyl-carbazolenins (IV) (Abbild. 2). Im NMR-Spektrum des Chlorids (in  $\text{D}_2\text{O}$ ) liegt bei  $6,83\tau$  (bezogen auf  $\text{DOH} = 5,10\tau$ ) ein Singulett, das 9 äquivalente Protonen von drei N-Methylgruppen anzeigt, daneben erscheint kein zusätzliches N-Methyl-Signal. Die Verbindung ist demnach ausschliesslich am b-Stickstoff methyliert; dies lässt sich ausserdem durch die Darstellung des N(a)-Acetylderivats XXXIII belegen.

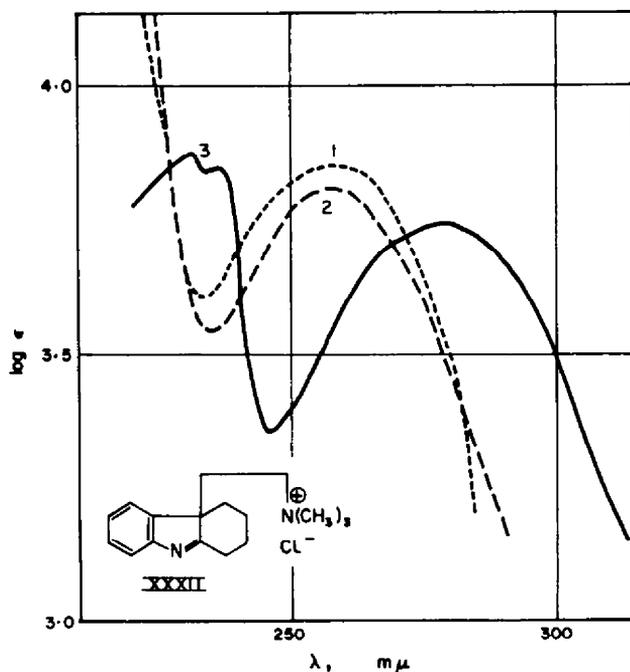
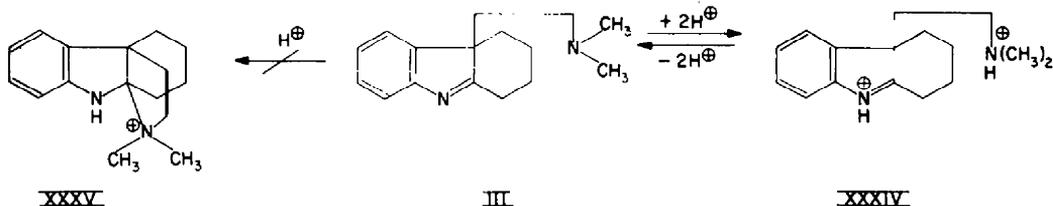


ABB. 3. UV-Spektren von XXXII.

- 1: 0,572 mg in 25 ccm 0·1N NaOH (90 Vol. % Methanol enthaltend).
- 2: 0,509 mg in 25 ccm Methanol.
- 3: 0,610 mg in 0·1N HCl (90 Vol. % Methanol enthaltend).

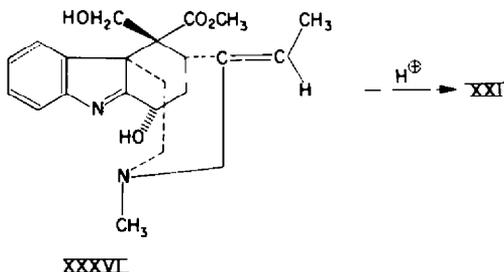
Die Konstitution III für das Desmethylierungsprodukt von XXXII folgt eindeutig aus den UV- und NMR-Spektren sowie aus den korrekten Werten der Elementaranalyse. Die UV-Spektren stimmen bei allen pH-Werten und in allen Lösungsmitteln mit den Absorptionskurven des Salzes XXXII überein, woraus hervorgeht, daß das N(b)-Dimethylderivat III in alkalischer und neutraler Lösung unverändert die Konstitution III besitzt und in saurer Lösung das Dikation XXXIV bildet.



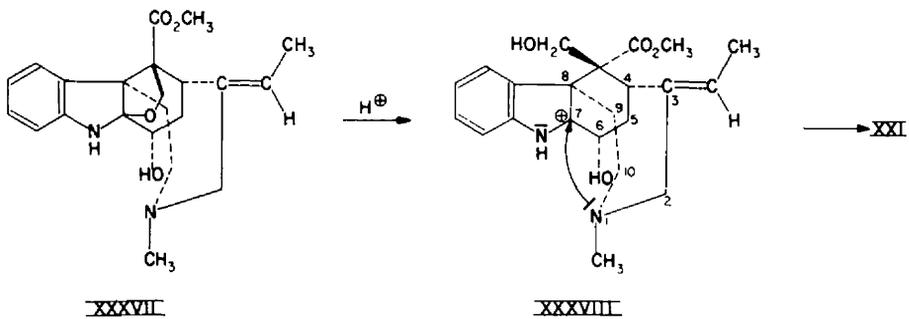
Im NMR-Spektrum von III (in  $\text{CCl}_4$ ) tritt bei  $8,05\tau$  (relativ zu TMS) das 6-Protonen-Singulett der beiden äquivalenten N-Methylgruppen auf. Durch Methylierung lässt sich III wieder in das N(b)-Trimetho-Salz XXXII zurückverwandeln (gleiche IR-Spektren).

#### Zum Übergang der Echitaminbase in Echitamin

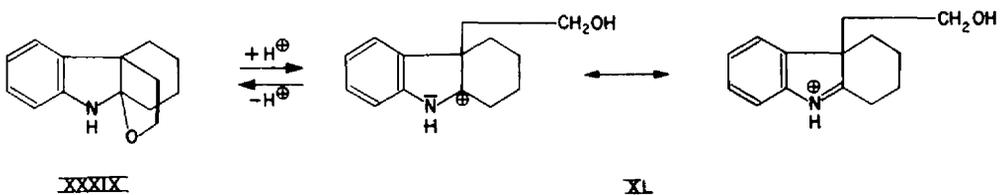
Beim Übergang der Echitaminbase in Echitamin-chlorid (XXI) ist das Zwischenprodukt XXXVI<sup>8a</sup> diskutiert worden.



Obwohl unser N(b)-Dimethyl-Derivat III, an dessen Konstitution es keinen Zweifel geben kann, diesem Zwischenprodukt im Grundgerüst entspricht, findet kein analoger Ringschluss III  $\rightarrow$  XXXV beim Ansäuern statt, auch nicht bei längerem Erhitzen von III in saurer Lösung. Da die Struktur des Echitamin-bromids und des Jodids durch zwei Röntgenstrukturanalysen<sup>8b,c</sup> eindeutig gesichert erscheint, fällt es zunächst schwer, für das von III abweichende Verhalten der Echitaminbase eine Erklärung zu geben. Berücksichtigt man jedoch den speziellen Bau des Echitamins, so lässt sich die in saurer Lösung erfolgende Ringschlussreaktion als eine Art "Mittlerer-Ring-Effekt" wie folgt plausibel machen: Der Echitaminbase kommt auf Grund ihres UV-Spektrums zweifellos eine Carbinolamin-Struktur zu. Am wahrscheinlichsten dafür dürfte auch unserer Ansicht nach die von Birch und Mitarbeiter<sup>8a</sup> in Erwägung gezogene Konstitution XXXVII sein. Den in saurer Lösung erfolgenden Uebergang der Echitaminbase in Echitamin interpretieren wir auf der Basis der Struktur XXXVII durch das Formelschema XXXVII  $\rightarrow$  XXXVIII  $\rightarrow$  XXI:



Die Öffnung des fünfgliedrigen Tetrahydrofuranrings der Base in saurer Lösung (XXXVII  $\rightarrow$  XXXVIII) findet eine Parallele im gleichen Verhalten der von uns synthetisierten Verbindung XXXIX, welche die pH-abhängigen Konstitutionsänderungen XXXIX  $\rightleftharpoons$  XL zeigt:<sup>14</sup>

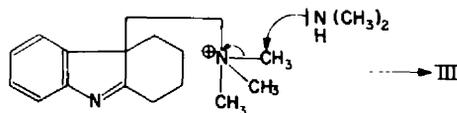


Dass sich der tertiäre b-Stickstoff der Echitaminbase über sein freies Elektronenpaar an das positivierte C-Atom von XXXVIII anlagert, statt unter Aufnahme eines weiteren Protons ein Dikation vom Typ XXXIV zu bilden, hat seine Ursache in der Ringspannung des in XXXVIII markierten Rings, der aus 10 Gliedern besteht und den b-Stickstoff enthält, vor allem aber in der Konstellation dieses Ringsystems. In einer günstigen Konstellation von XXXVII gelangt der b-Stickstoff fast auf Bindungsabstand an das Carbinolamin-C-Atom heran, so dass beim Ansäuern der transannulare Ringschluss zwischen den Positionen 1 und 7, der zudem die Spannung des Ringsystems mindert, begünstigt ist.

#### Zum Mechanismus der Reaktion XXXII $\rightarrow$ III

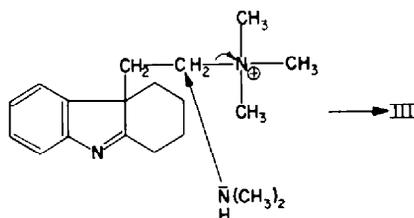
Es gibt theoretisch drei Möglichkeiten, durch die beim Umsatz des Salzes XXXII mit Pyridin-Dimethylamin das N(b)-Dimethyl-Derivat III entstehen könnte.

##### 1. Eine Desmethylierung

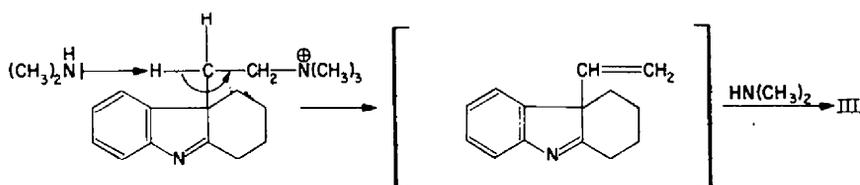


<sup>14</sup> Über die Darstellung der Substanz XXXIX und ihre Eigenschaften werden wir an anderer Stelle berichten.

## 2. Eine Substitution des ganzen Trimethylammonium-Restes durch Dimethylamin



## 3. Hofmannscher Abbau und anschließende Anlagerung von Dimethylamin an das intermediär gebildete Olefin



Obwohl die Mechanismen 2 und 3 von Anfang an als wenig wahrscheinlich angesehen wurden, sollten sie doch berücksichtigt werden. Um eine Entscheidung zwischen dem Mechanismus 1 einerseits und den Mechanismen 2 und 3 andererseits zu treffen, wurde unter den Reaktionsbedingungen, die zur Bildung der Substanz III führten, das Trimetho-Salz XXXII in Pyridin in Gegenwart von *Diäthylamin* an Stelle von Dimethylamin umgesetzt. Falls nach 2 oder 3 das zugesetzte Amin angelagert wird, hätte ein Carbazoleninderivat gebildet werden müssen, welches eine Diäthylamino-Funktion besitzt. Der Umsatz mit Diäthylamin<sup>15</sup> lieferte ausschliesslich das N(b)-Dimethylderivat III. Demnach findet eine echte Desmethylierung nach Mechanismus 1 statt, die Möglichkeiten 2 und 3 können ausgeschlossen werden.

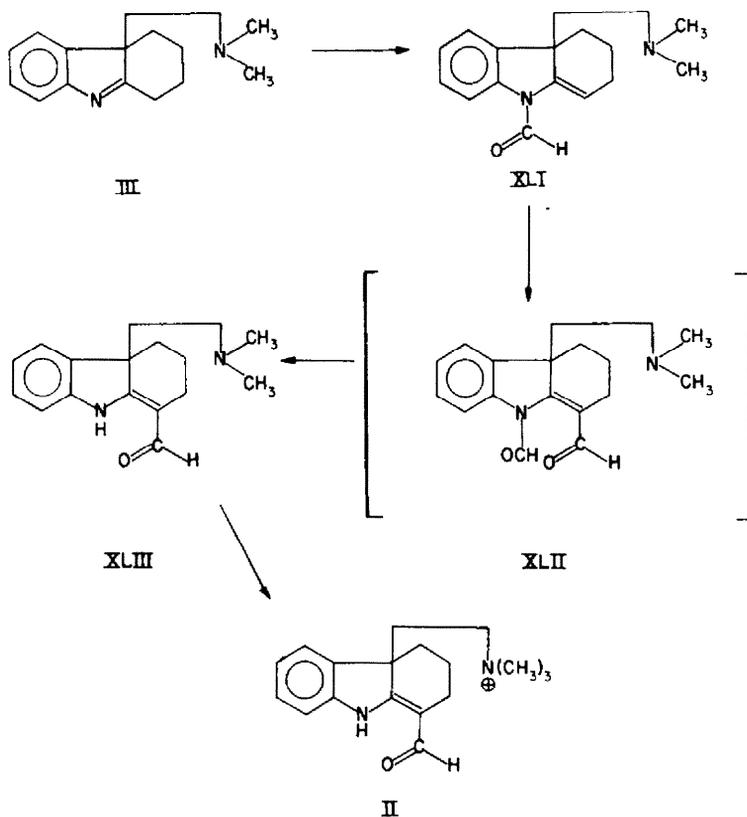
### Darstellung der Endprodukte XLIII und II

Beim Umsatz von N(b)-Dimethyl-chano-echibolin (III) mit Phosphoroxchlorid-Dimethylformamid wird zunächst das N-Formyl-Derivat XLI gebildet, welches das gleiche UV-Spektrum wie N-Formyl-4a-methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol (XLIV) besitzt.<sup>4</sup>

Neben dem N-Formyl-Derivat XLI lässt sich nach der ersten Formylierung von III bereits in geringer Menge die Verbindung XLIII isolieren, welche die Aldehydfunktion in der gewünschten Position 1 trägt. Um XLIII in guten Ausbeuten zu erhalten, ist es erforderlich, das nach der ersten Formylierung gewonnene XLI zu isolieren und erneut mit Phosphoroxchlorid-Dimethylformamid umzusetzen. Dabei entsteht als nicht isoliertes Zwischenprodukt das Diformyl-Derivat XLII, dessen N-Formylrest bei der Aufarbeitung unter Bildung von XLIII hydrolytisch abgespalten wird. Dass als Zwischenprodukt XLII auftritt, sehen wir dadurch als bewiesen an, dass sich nach der Formylierung des N-Formyl-4a-methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazols (XLIV) bei vorsichtiger Aufarbeitung das Diformyl-Derivat XLV<sup>16</sup> isolieren

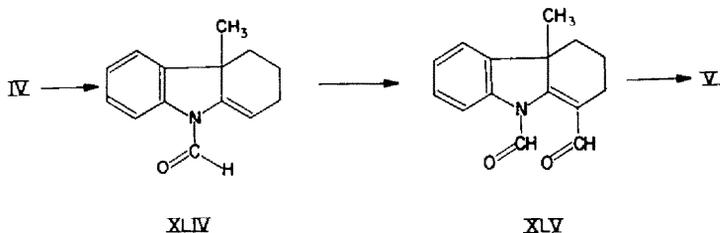
<sup>15</sup> Wie Herr cand. chem G. Heydenreich in unserem Laboratorium gefunden hat, lässt sich die Desmethylierung auch durch Erhitzen mit einer Mischung aus Pyridin und Piperidin erzielen.

<sup>16</sup> Siehe 1; 2. Mitteilung.



lässt, dessen N-Formylrest in schwach sauren oder basischen Medien bereits bei Raumtemperatur leicht abgespalten wird, wobei die Verbindung V entsteht.

Das 1-Formyl-[2-dimethylamino-äthyl]-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol (XLIII) ist die gewünschte, dem Nor-C-Curarin-III in den wichtigsten Strukturzügen entsprechende Verbindung. Es ist eine gelbliche, kristalline Substanz, die praktisch das gleiche



UV-Spektrum wie Nor-C-Curarin-III<sup>2</sup> besitzt und wie dieses und C-Curarin-III selbst, eine intensive dunkelgrüne Farbreaktion mit  $\text{FeCl}_3$  in methanol. Lösung gibt. Bei der Aufnahme ihres IR-Spektrums in KBr kann man, wie beim C-Curarin-III,<sup>2</sup> zwei verschiedene Absorptionskurven erhalten (Abbild. 4a und 4b). Ob es sich hierbei um eine Tautomerieerscheinung oder um eine Kristallstrukturänderung im KBr-Pressling handelt, ist noch nicht eindeutig geklärt.

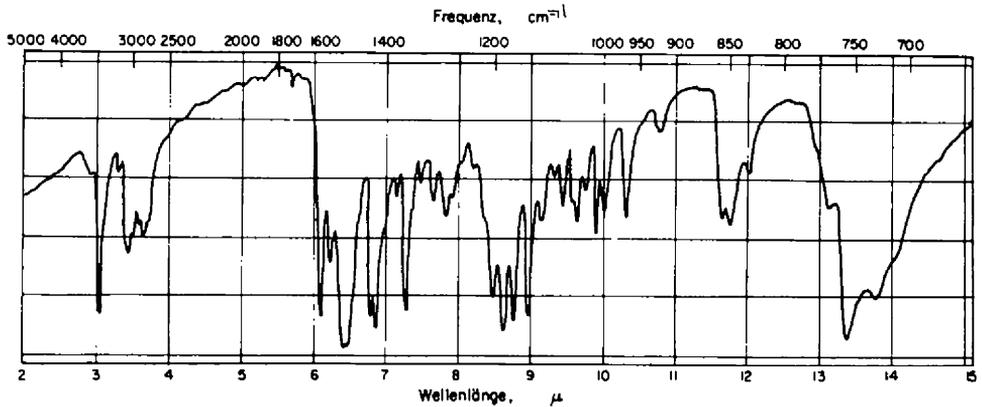


ABB. 4a. IR-Spektrum (Form I) in KBr von 1-Formyl-4a[2-dimethylamino-äthyl]-2,3,4,4a-tetrahydrocarbazol (XLIII).

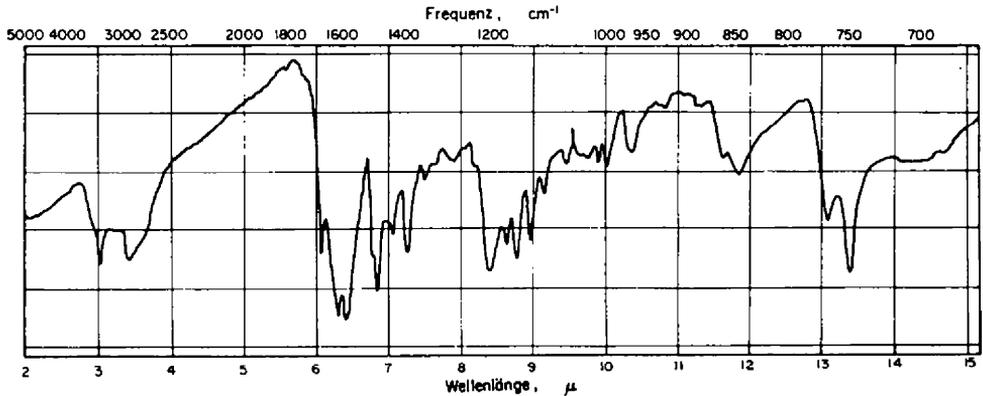


ABB. 4b. IR-Spektrum (Form II) in KBr von 1-Formyl-4a[2-dimethylamino-äthyl]-2,3,4,4a-tetrahydrocarbazol (XLIII).

Beim Umsatz von XLIII mit Methyljodid in absol. Tetrahydrofuran erhält man das dem C-Curarin-III (I) analoge N(b)-Trimetho-Salz (II), dessen UV-Spektrum praktisch mit dem des Alkaloids in neutraler Lösung identisch ist (Abbild. 5). Eine deutliche bathochrome Verschiebung des UV-Spektrums von II erfolgt, wie bei IV,<sup>17</sup> erst in 1N Lauge, während beim C-Curarin-III zur Erreichung der maximalen Verschiebung bereits 0.01N Lauge genügt. Dieser Unterschied im bathochromen Verhalten von II, im Vergleich zu C-Curarin-III, ist darauf zurückzuführen, dass in II, wegen der Beweglichkeit der den b-Stickstoff enthaltenden Seitenkette, das quartäre Zentrum weiter vom a-Stickstoff entfernt ist als im C-Curarin-III. Das am a-Stickstoff befindliche Proton erfährt daher durch den positiven b-Stickstoff im C-Curarin-III eine stärkere Abstossung als in II, wodurch es im Alkaloid schon in schwach basischer Lösung ablösbar ist.

Durch die Darstellung der Verbindung XLIII ist gezeigt, dass sich in die Position 1 von 1,2,3,4-Tetrahydro-4aH-carbazolen, die über einen tertiären b-Stickstoff in

<sup>17</sup> Siehe 1; 1.Mitteilung

Tryptamin-Stellung verfügen, eine Aldehydfunktion, bei Beachtung gewisser Vorsichtsmassnahmen, durch doppelte Formylierung<sup>4</sup> nach Vilsmeier einführen lässt. Dieses Ergebnis legt es nahe, bei Synthesen von Substanzen der Strychninreihe, die mit C-Curarin-III verwandt sind, erst die Grundgerüste aufzubauen und anschliessend eine Aldehydfunktion in die 1-Stellung einzuführen. Neben diesem Resultat sind durch die Synthesen der Verbindungen II und XLIII zwei Substanzen zugänglich gemacht worden, mit deren Hilfe über die Mechanismen der Reaktionen durch die C-Curarin-III mit den eingangs erwähnten drei Hauptalkaloiden des Calebassen-curare verknüpft ist, möglicherweise weitere Aufschlüsse erhalten werden können. Derartige Versuche werden z.Zt. von uns unternommen.

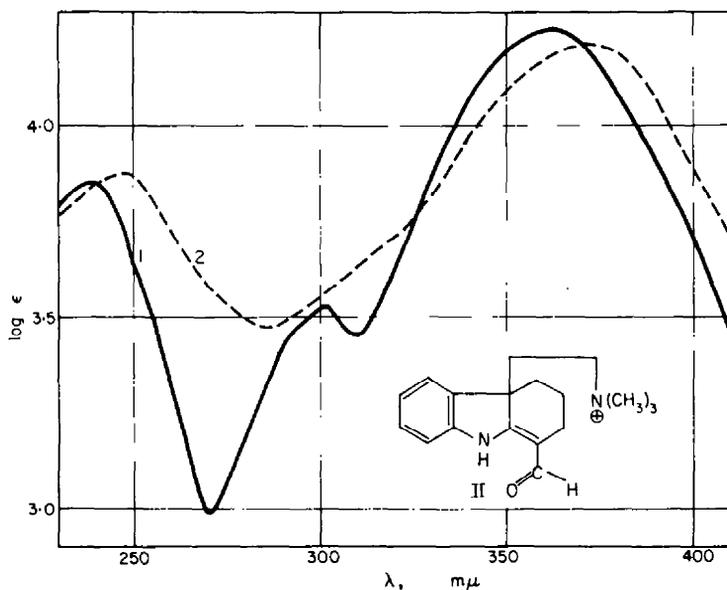


Abb. 5. UV-Spektren von 4a[2-Trimethylammonio-äthyl]-1-formyl-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol-chlorid (II).

1: 0,354 mg in 25 ccm Methanol.

2: 0,346 mg in 25 ccm 1N NaOH.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*

##### Cyclohexanonpropionsäureäthylester (VII)

Eine Mischung aus 30,8 g N- $\Delta^1$ -Cyclohexenyl-morpholin,<sup>6</sup> 27 g Acrylsäureäthylester und 30 ccm absol. 1,4-Dioxan wird 16 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschliessend in Eiswasser gegossen und mit halbkonz. Salzsäure bis pH 3 angesäuert. Dabei scheidet sich ein weisses Öl ab, das sich an der Luft langsam hellrot färbt. Man lässt den Ansatz nach dem Ansäuern eine halbe Stunde bei Raumtemp. stehen und äthert danach aus. Die ätherische Lösung wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. VII: Sdp.<sub>13</sub>:148°, Sdp.<sub>16</sub>:156°. Ausbeute 72% d.Th.

##### Cyclohexanonpropionsäure (VIII)

Verbindung VII (10 g) werden mit 60 ccm konz. Salzsäure 4 Stunden am Rückfluss zum Sieden

\* Sämtliche Substanzen wurden, soweit nicht anders vermerkt, vor der Analyse bei 50° i. Hochvak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

erhitzt. Anschliessend destilliert man die Salzsäure i. Vak. vollständig ab. Die zurückbleibende kristalline Säure kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 58°. Ausbeute 73% d.Th.

4a[2-Carboxy-äthyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazol (X)

Cyclohexanonpropionsäure (VIII; 27.5 g) wird mit 17.5 g reinem, frisch destilliertem Phenylhydrazin vermischt und 30 Min. auf 100° erhitzt. Das sich bei der Reaktion unter Schäumen bildende Wasser destilliert man dabei laufend i. Vak. ab. Das braune, ölige Phenylhydrazon versetzt man in einer Portion mit 300 ccm bis zum Sieden erhitzter 20 proz. Schwefelsäure und schüttelt den Ansatz ohne zusätzliches Erhitzen kräftigst durch. Nach dem Erkalten des Ansatzes wird die schwefelsaure Lösung von dem gebildeten grünen Öl, dem Lactam IX, abdekantiert und mit Ammoniak bis zu einem pH-Wert von 5 bis 6 versetzt, wobei die Säure X ausfällt. Umkrist. aus Äthanol. Schmp. 226°. Ausbeute 70% d.Th.

1,2,3,4-Tetrahydro-4a,9a-iminoäthano-carbazol (Echibolin, XII)

In einem Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Tropftrichter und einem Gasableitungsrohr versehen ist, löst man 10 g X in 20 ccm konz. Schwefelsäure auf, indem man die vorgelegte Schwefelsäure auf 0° kühlt und die Substanz langsam portionsweise einträgt. Zur Kontrolle der Stickstoffabspaltung verbindet man jetzt das Gasableitungsrohr mit einer Waschflasche, die mit Schwefelsäure gefüllt ist. Darauf lässt man unter Kühlung auf 5 bis 10° in 1 Std. 50 ccm einer 4,5 proz. Stickstoffwasserstoffsäure (in  $\text{CHCl}_3$ ) zutropfen. Unter ständigem Rühren steigert man im Laufe von 2 Stunden die Badtemperatur auf 40° und rührt so lange weiter, bis keine Stickstoffentwicklung mehr stattfindet (gewöhnlich 10 bis 14 Stdn.). Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung giesst man den Ansatz auf gestossenes Eis und trennt die Chloroformschicht ab. Aus der schwefelsauren Lösung wird die Base durch Zugabe von 15 proz. Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Chloroforms i. Vak. hinterbleibt eine gelbbraune kristalline Rohbase, die aus Methanol-Wasser oder Cyclohexan umkristallisiert wird. Schmp. 125°. Ausbeute 80% d.Th. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$  (214,3); Ber. C, 78,46; H, 8,47; N, 13,08; Gef. C, 78,04; H, 8,61; N, 12,92%).

N(a).N(b)-Diacetyl-echibolin (XV)

Echibolin (XII; 5 g) wird in 120 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 80 ccm Acetanhydrid versetzt. Man erhitzt den Ansatz 3 Stdn. auf 100° und dampft anschliessend i. Vak. bis zur Trockne ein. Der dunkelbraune Rückstand wird mit Cyclohexan ausgekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 75% d.Th. der Diacetylverbindung aus. Umkrist. aus Cyclohexan liefert farblose Kristalle vom Schmp. 140°. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$  (298,4); Ber. C, 72,45; H, 7,43; N, 9,39; Gef. C, 72,72; H, 7,32; N, 9,54%).

N(a).N(b)-Ditosyl-echibolin (XVI)

Echibolin (XII; 21.4 g) wird in 100 ccm absol. Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 42 g *p*-Toluolsulfochlorid in 100 ccm absol. Pyridin unter Rühren tropfenweise versetzt. Man rührt nach dem Zutropfen eine Stde. bei Raumtemp. und erhitzt den Ansatz danach eine halbe Stunde auf 70°. Anschliessend wird das Pyridin i. Vak. vollständig abgedampft. Die trockene, schwarzbraune, hygroskopische Masse wird pulverisiert, mit Seesand 1:1 gemischt und im Soxhlet mit Cyclohexan extrahiert. Aus der Cyclohexanlösung kristallisiert das Ditosylamin als feinnadlige hellgelbe Substanz aus. Ausbeute 65% d.Th. Umkrist. aus Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle ergibt rein weisse Kristalle vom Schmp. 88°. ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (522,6); Ber. N, 5,36; Gef. N, 5,09%).

N-Acetyl-4a-methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol (XVII)

Dargestellt durch Acetylierung von IV in Pyridin-Acetanhydrid. Weisse Kristalle; Schmp. 102°.

N-Tosyl-4a-methyl-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol (XVIII)

4a-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-carbazol (IV; 2 g) und 2,1 g *p*-Toluolsulfochlorid werden in 50 ccm Pyridin 1 Stde. auf 65° erhitzt. Das Pyridin wird anschliessend i. Vak. vollständig entfernt und die feste schwarze Masse mit kaltem Cyclohexan ausgewaschen. Der Rückstand wird mit Cyclohexan ausgekocht. Beim Abkühlen kristallisieren prismatische Kristalle aus, die aus *n*-Butanol

umkristallisiert werden. Ausbeute 72% d.Th. Schmp. 134°. ( $C_{30}H_{21}NO_2S$  (339,4): Ber. C, 70,77; H, 6,23; N, 4,13; Gef. C, 71,43; H, 6,27; N, 4,19%).

#### N(b)-Tosyl-echibolin (XXII)

Ditosyl-echibolin (XVI; 6 g) wird in einer Mischung aus 15 ccm konz. Schwefelsäure und 6 ccm Eisessig unter Zugabe von 0,2 g  $ZnCl_2$  1 Stde. auf 120° erhitzt. Danach wird mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und das Monotosylderivat ausgeäthert. Umkrist. aus Cyclohexan. Weisse Kristalle; Schmp. 153°. Ausbeute 62% d.Th. ( $C_{21}H_{21}N_2SO_2$  (368,5): Ber. C, 68,44; H, 6,56; N, 7,60; Gef. C, 69,19; H, 6,64; N, 7,14%).

#### N(b)-Acetyl-echibolin (XXIII)

Diacetyl-echibolin (XV; 20 g) wird in einer Mischung aus 100 ccm Methanol und 100 ccm 2N HCl gelöst. Man lässt den Ansatz 6 Tage bei Raumtemp. stehen und macht ihn dann mit 2N Natronlauge schwach alkalisch. Das Monoacetylderivat kristallisiert im Laufe einiger Stunden in hellbraunen Nadeln aus. Durch Umkrist. aus Methanol-Wasser erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 176°. Ausbeute 81% d.Th. ( $C_{16}H_{20}N_2O$  (256,3): Ber. C, 74,97; H, 7,86; N, 10,94; Gef. C, 75,05; H, 7,80; N, 10,86%).

#### N(a)-Tosyl-N(b)-acetyl-echibolin (XXIV)

N(b)-Acetylechibolin (XXIII; 2,5 g) wird in 50 ccm absol. Pyridin gelöst. Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss lässt man 2,1 g *p*-Toluolsulfochlorid, in 25 ccm absol. Pyridin gelöst, zutropfen. Man erhitzt den Ansatz 3 Stdn. auf 60° und dampft anschliessend das Pyridin i. Vak. ab. Der dunkle Rückstand wird mehrfach mit Cyclohexan ausgekocht. Aus den Cyclohexanlösungen kristallisieren derbe Kristalle von XXIII in einer Ausbeute von 65% d.Th. aus, die nach dem Umkrist. aus Cyclohexan einen Schmp. von 171° haben. ( $C_{23}H_{26}N_2SO_2$  (410,5): Ber. C, 67,29; H, 6,39; N, 6,83; Gef. C, 67,33; H, 6,39; N, 7,00%).

#### N(a)-Acetyl-N(b)-Tosyl-echibolin (XXV)

N(b)-Tosyl-echibolin (XXII; 3,6 g) wird in 75 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt. Den Ansatz erhitzt man 2 Stdn. auf 100° und dampft ihn danach i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Cyclohexan extrahiert. Beim Abkühlen kristallisiert XXII in einer Ausbeute von 70% d.Th. aus. Umkrist. aus Cyclohexan. Schmp. 126°. ( $C_{33}H_{26}N_2O_2S$  (410,5): Ber. C, 67,29; H, 6,39; N, 6,83; Gef. C, 67,24; H, 6,24; N, 7,00%).

#### N(b)-Formyl-echibolin (XXVI)

Unter Feuchtigkeitsausschluss, Rühren und Kühlen auf +10° werden zu 25 ccm Dimethylformamid 5,1 g  $POCl_3$  zutropft. Anschliessend fügt man 2,1 g XII, gelöst in 15 ccm Dimethylformamid, tropfenweise zu und erwärmt den Ansatz 2 Stdn. auf 45°. Nach dem Abkühlen wird die Lösung unter Rühren auf gestossenes Eis getropft, wobei man gleichzeitig 6N Natronlauge zufügt, und zwar so, dass der pH-Wert ständig im Bereich von 9 bis 10 bleibt. Die Suspension wird daraufhin rasch auf 50° erwärmt, dann sofort abgekühlt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit  $Na_2SO_4$  wird der Äther abgedampft, und der Rückstand mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Man erhält gelbliche Kristalle vom Schmp. 112°; Ausbeute 42% d.Th. ( $C_{18}H_{18}N_2O$  (242,3): Ber. C, 74,35; H, 7,49; N, 11,56; Gef. C, 74,48; H, 7,76; N, 10,91%).

#### N(b)-Methyl echibolin (XXVII)

Echibolin (XII; 5 g) wird in 50 ccm absol. Benzol gelöst und mit 2,5 ccm Methyljodid versetzt. Man erhitzt den Ansatz zum Sieden unter Rückfluss, bis sich das kristalline Jodid abgeschieden hat (etwa 1 Stde.). Das abgetrennte Salz wird getrocknet, in 150 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und mit 2N Natronlauge alkalisch gemacht. Die methylierte Base scheidet sich in einigen Stunden in einer Ausbeute von etwa 65% d.Th. kristallin aus. Sie wird gewaschen und ohne zu trocknen aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Schmp. 96–97°. ( $C_{18}H_{20}N_2$  (228,3): Ber. C, 78,90; H, 8,83; N, 12,27; (N)CH<sub>3</sub>, 6,58; Gef. C, 78,68; H, 8,44; N, 12,04; (N)CH<sub>3</sub>, 6,65%).

**N(b)-Propyl-echibolin (XXVIII)**

Echibolin (5 g) wird in einer Mischung aus 30 ccm absol. Benzol und 4 ccm absol. Methanol gelöst, mit 2,50 ccm Propyljodid und 6 g fein pulverisiertem  $K_2CO_3$  versetzt und 24 Stdn. im Bombenrohr unter ständigem maschinellen Schütteln auf  $100^\circ$  erhitzt. Anschliessend wird vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat eingeeignet und der ölige Rückstand destilliert. Sdp.<sub>0,015</sub>:  $122^\circ$ ; hellgelbes Öl. ( $C_{17}H_{24}N_2$  (256,4): Ber. C, 79,63; H, 9,44; N, 10,93; Gef. C, 80,09; H, 8,82; N, 11,08%).

**N(a).N(b)-Ditosyl-N(b)-methyl-chano-echibolin (XXIX)**

N(b)-Methyl-echibolin (2,3 g) wird in 20 ccm absol. Pyridin gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss mit der Lösung von 2 g *p*-Toluolsulfochlorid in 10 ccm Pyridin versetzt. Man erhitzt die dunkelrote Reaktionslösung drei Stunden auf  $80^\circ$  und entfernt anschliessend das Pyridin möglichst vollständig i. Vak. Der dunkelbraune Rückstand wird mehrfach mit Cyclohexan ausgekocht, aus dem beim Abkühlen die Ditosylverbindung auskristallisiert. Nach Umkrist. aus Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp.  $188^\circ$ . Ausbeute 32% d.Th. ( $C_{19}H_{22}N_2S_2O_4$  (536,7): Ber. C, 64,90; H, 6,00; N, 5,22; Gef. C, 65,06; H, 6,12; N, 5,34%).

**N(b)-Trimetho-chano-echibolinium-chlorid (XXXII)**

Man löst 10 g XXVII in 600 ccm absol. Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und filtriert gegebenenfalls von ungelösten Flocken ab. Dann versetzt man die klare Lösung mit 5 ccm Methyljodid und lässt den Ansatz etwa 18 bis 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die nach dieser Zeit in etwa 48 Proz. Ausbeute ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit absol. Tetrahydrofuran gewaschen und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Das Trimethojodid wird in Wasser gelöst und mit dem Anionenaustauscher Dowex-2 in das Chlorid überführt. Die wässrige Lösung dampft man i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand nach gründlichem Trocknen über  $P_2O_5$  aus Methanol-Äther um. Schmp. des Chlorids  $244^\circ$  (Z). ( $C_{17}H_{22}N_2Cl$  (292,8): Ber. C, 69,72; H, 8,60; N, 9,57; Cl, 12,10; Gef. C, 69,36; H, 8,52; N, 9,70; Cl, 12,90%).

Aus der Tetrahydrofuran-Mutterlauge, aus der man das Trimethojodid abgetrennt hat (s. oben) kristallisiert gewöhnlich nach wenigen Minuten das Hydrojodid des N(b)-Methyl-echibolins aus, welches die bei der Methylierung entstehende Jodwasserstoffsäure bindet. Sowohl dieses Salz als auch die restliche Mutterlauge kann wieder auf XXVII aufgearbeitet werden.

**N(a)-Acetyl-N(b)-trimetho-chano-echibolinium-chlorid (XXXIII)**

Trimetho-chlorid (XXXII; 100 mg) wird in einer Mischung aus 30 ccm absol. Pyridin und 15 ccm Acetanhydrid so lange auf  $100^\circ$  erhitzt, bis alles Salz in Lösung gegangen ist. Anschliessend erhitzt man noch eine weitere Stunde. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Äther versetzt, worauf das Acetylderivat auskristallisiert. Umkrist. aus Methanol-Äther. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. um  $250^\circ$  (Z). ( $C_{19}H_{27}N_2OCl \cdot 1/2H_2O$  (343,9): Ber. C, 66,35; H, 8,21; N, 8,15; Gef. C, 66,83; H, 7,91; N, 8,46%).

**N(b)-Dimethyl-chano-echibolin (III)**

(a) *Entmethylierung mit Pyridin/Dimethylamin.* 10 g N(b)-Trimetho-chano-echiboliniumchlorid (XXXII-chlorid) oder Jodid werden in 500 ccm absol. Pyridin aufgeschlämmt und unter Kühlung mit 40 g frisch destilliertem, wasserfreiem, flüssigem Dimethylamin versetzt. Der Ansatz wird im Autoklaven unter starkem Rühren 48 Stunden auf  $100^\circ$  erhitzt. Anschliessend wird die dunkelbraune Reaktionslösung i. Vak. bei etwa  $45^\circ$  eingedampft. Den Rückstand löst man in 2N Salzsäure, filtriert, macht mit 2N Natronlauge alkalisch und äthert erschöpfend aus. Die ätherische Lösung trocknet man mit  $Na_2SO_4$  und dampft nach der Filtration ein. Man erhält so ein dunkelbraunes Öl, das i. Vak. destilliert wird. Sdp.<sub>0,02</sub>:  $123-125^\circ$ . Ausbeute 65 bis 70% d.Th. III ist ein hellgelbes Öl, welches beim Abkühlen auf  $-10^\circ$  kristallisiert. Schmp.  $20-22^\circ$ . ( $C_{16}H_{22}N_2$  (242,4): Ber. C, 79,29; H, 9,15; N, 11,56; Gef. C, 78,60; H, 8,75; N, 11,51%).

(b) *Entmethylierung mit Pyridin/Piperidin.*<sup>15</sup> 10 g N(b)-Trimetho-chano-echibolinium-jodid (XXXII-jodid) werden in einer Mischung aus 180 ccm Pyridin und 80 ccm Piperidin aufgeschlämmt und 20 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Anschliessend dampft man i. Vak. bei  $45-50^\circ$  weitgehend ein, nimmt den öligen Rückstand in absol. Äther auf, dampft den Äther ab und lässt das zunächst ölig zurückbleibende III im Eisschrank kristallisieren. Ausbeute 98% d.Th.

**1-Formyl-4a[2-dimethylamino-äthyl]-2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol (XLIII)**

*Formylierung von III zum N(a)-Formyl-Derivat XLI.* Unter Köhlen auf  $+5^\circ$ , Rühren und Feuchtigkeitsausschluss, werden zu 8 ccm  $\text{POCl}_3$ , 30 ccm Dimethylformamid getropft. Anschliessend tropft man eine Lösung von 6 g III, gelöst in 20 ccm Dimethylformamid, zu. Der Ansatz wird drei Stdn. auf  $60^\circ$  erhitzt, dann abgekühlt und unter starkem Rühren auf gestossenes Eis getropft. Gleichzeitig gibt man etwa 4N Natronlauge zu, und zwar so, dass der pH-Wert der Eismischung stets zwischen 9 und 10 bleibt. Am Ende des Eintropfens wird der Ansatz mit Wasser verdünnt, um ausgefallenes Natriumphosphat wieder in Lösung zu bringen. Man äthert die alkalische Lösung zunächst gründlich aus und extrahiert danach mehrmals mit Methylenechlorid. Der Ätherauszug und der Methylenechloridextrakt werden getrennt aufgearbeitet. Beide Lösungen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und i. Vak. von den Lösungsmitteln befreit. Der Methylenechloridextrakt enthält nach dem gründlichen Abdampfen des Lösungsmittels bereits etwa 150 mg vom Aldehyd XLIII, der eine intensive dunkelgrüne Farbreaktion mit methanol.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung gibt. Der ätherische Auszug enthält das rohe N(a)-Formylderivat XLI, ein dunkelbraunes Öl, welches über  $\text{P}_2\text{O}_5$  i. Vak. getrocknet wird und für die zweite Formylierung ohne weitere Reinigung verwendet wird.

*2. Formylierung von XLI zum Aldehyd XLIII.* Unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluss und Köhlen auf  $+5^\circ$  werden 25 ccm Dimethylformamid in 6 ccm  $\text{POCl}_3$  langsam eingetropft. Unter gleichen Bedingungen fügt man dazu tropfenweise eine Lösung von 5,5 g des oben erhaltenen N(a)-Formyl-Derivats XLI in 30 ccm Dimethylformamid. Man erwärmt danach den Ansatz 5 Stdn. auf  $35^\circ$ . Nach dem Abkühlen tropft man die dunkle Lösung unter starkem Rühren und gleichzeitiger Zugabe einer 4N Natronlauge auf gestossenes Eis und achtet dabei darauf, dass der pH-Wert auf etwa 12 bleibt. Der alkalische Ansatz wird noch etwas mit Wasser verdünnt, rasch auf  $60^\circ$  erhitzt, dann sofort durch Zufügen von Eis gekühlt und ausgeäthert. Nach der Extraktion mit Äther wird gründlich mit Methylenechlorid extrahiert. Beide Extrakte werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Der Ätherextrakt enthält die nicht umgesetzte N(a)-Formyl-Verbindung XLI, die für einen neuen Ansatz wieder benutzt werden kann. Der Methylenechloridextrakt wird i. Vak. eingedampft und dabei bis auf  $70^\circ$  erhitzt, um extrahiertes Dimethylformamid restlos zu entfernen. Den braunen Rückstand trocknet man i. Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$ , wobei er gewöhnlich kristallisiert; Rohausbeute an XLIII 20 bis 25% d.Th. Zur Reinigung löst man den rohen Aldehyd XLIII in Methanol-Essigester (20:80) und filtriert die Lösung durch eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Akt.-Stufe I, annähernd neutral, Fa. Giuliani, Ludwigshafen/Rhein). Die klare Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält gelbliche Kristalle vom Schmp.  $114-115^\circ$ , die eine intensive dunkelgrüne Farbreaktion mit methanol.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung geben. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  (270,4); Ber. C, 75,52; H, 8,20; N, 10,36; Gef. C, 74,98; H, 8,24; N, 9,94).

**1-Formyl-4a[trimethylammonio-äthyl]2,3,4,4a-tetrahydro-carbazol-jodid (II)**

Man löst 100 mg des Aldehyds XLIII in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran und fügt einige Tropfen Methyljodid bei Raumtemp. zu. Die Methylierung findet dabei sofort statt, und das Methojodid II fällt kristallin aus. Die Kristalle werden abgetrennt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausbeute fast quantitativ. Umkrist. aus Methanol-Äther.

Eine bei  $60^\circ$  im Hochvak. getrocknete Analysenprobe enthält noch ein Mol Kristallwasser: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (430,3): Ber. C, 50,23; H, 6,23; N, 6,51; Gef. C, 50,47; H, 6,28; N, 6,31%).

Eine bei  $100^\circ$  im Hochvakuum getrocknete Probe ist wasserfrei: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{OJ}$  (412,3): Ber. C, 52,43; H, 6,11; N, 6,79; Gef. C, 52,34; H, 6,33; N, 6,06%).

Durch Ionenaustausch mit einem Anionenaustauscher lässt sich leicht das Chlorid des quartären Aldehyds erhalten, welches nach dem gründlichen Trocknen aus Methanol-Äther umkristallisierbar ist.

Diese Arbeit ist durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sehr gefördert worden, wofür wir diesen beiden Gremien unseren verbindlichsten Dank aussprechen.