

629. R. Konowalowa, N. Proskurnina und A. Orechhoff:
Untersuchungen in der Reihe des Harmins und Harmalins.

**2. Mitteilung¹⁾: Nitro- und Aminoderivate des Harmins und Harmalins,
 O-Alkyläther des Harmols und Harmalols.**

(Aus der Alkaloid-Abteilung des Staatlichen Chemisch-Pharmazeutischen
 Forschungs-Instituts Moskau.)

Eingegangen am 6. November 1934.

In unserer ersten Mitteilung über diesen Gegenstand¹⁾ haben wir die Gesichtspunkte dargelegt, die uns veranlaßt haben, die systematische Durcharbeitung der Harmingruppe in Angriff zu nehmen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir eine Reihe von neuen Derivaten der beiden Alkaloide, und zwar diejenigen, welche durch Abänderungen in der Methoxylgruppe sowie durch Einführung der Nitrogruppe entstanden sind. Von diesen Körpern beanspruchen, als Vorprodukte für die Synthese zahlreicher Abkömmlinge, die Aminoderivate ein besonderes Interesse. Bei der Durchführung unserer Arbeit waren wir zuweilen genötigt, das Harmin durch Oxydation des in der Pflanze in reichlicherer Menge vorkommenden Harmalins darzustellen. Hasenfratz²⁾ hat zwar dazu eine ausgezeichnete Vorschrift gegeben; wir konnten diese aber dahin abändern, daß wir die Chromsäure durch das billigere Kaliumdichromat ersetzten und in schwefelsaurer Lösung arbeiteten, wodurch der Gebrauch von Eisessig vermieden wurde³⁾.

Zum Studium der höheren Alkyläther des Harmols und Harmalols mußte zunächst eine bequeme Methode zur Entmethylierung des Harmins und Harmalins ausgearbeitet werden. O. Fischer⁴⁾ erhitzte zu diesem Zwecke die Alkaloide mit konzentrierter Salzsäure im Rohr auf 140°, eine für die Darstellung größerer Mengen offenbar unbequeme Methode. Der von Perkin und Robinson empfohlene Ersatz der Salzsäure durch Jodwasserstoffsäure ist zu kostspielig.

Wir fanden nun, daß das Harmin sich durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure im offenen Gefäß auf 120° glatt entmethylieren läßt. Da sich aber dabei auch Harminsulfosäure bildet, muß zu ihrer Verseifung das Reaktionsprodukt nachträglich noch mit Salzsäure erhitzt werden. Verwendet man aber an Stelle der Schwefelsäure sirupöse Phosphorsäure⁵⁾ ($d = 1.7$), so erfolgt die Ent-

¹⁾ Konowalowa und Orechhoff, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 748 (1934).

²⁾ Hasenfratz, Ann. Chim. (10) 7, 151 (1927).

³⁾ An dieser Arbeit hat sich Dr. A. Tschegiss beteiligt. Eine bequeme Methode zur Oxydation des Harmalins mit Salpetersäure hat auch Elgasin (Chem. Ztrbl. 1934, II, 282) beschrieben.

⁴⁾ O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18, 400 (1885).

⁵⁾ Die sirupöse Phosphorsäure scheint u. W. für Entalkylierungszwecke noch niemals verwandt worden zu sein.

methylierung bei 120° ebenso glatt — die Sulfonierung bleibt dann natürlich aus — und man erhält das Harmol in einer Ausbeute von etwa 78% der Theorie.

Zur Entmethylierung des Harmalins erwies sich die Schwefelsäure als nicht verwendbar, da durch ihre oxydierende Wirkung ein Teil des Harmalins zu Harmin dehydriert wird und ein Gemisch von Harmol und Harmalol entsteht. Bei Anwendung sirupöser Phosphorsäure dagegen verläuft die Entmethylierung des Harmalins bei 150° leicht und glatt und führt mit einer Ausbeute von rund 80% zum Harmalol.

Die Alkylierung der nunmehr leicht zugänglich gewordenen Phenolbasen wurde in der Regel mit Hilfe der entsprechenden *p*-Toluolsulfosäureester durchgeführt, da bei der Verwendung von Alkylhalogeniden oder -sulfaten eine gleichzeitige Addition am Stickstoff zu befürchten war. Vom Harmol wurde so der Äthyl-, *n*-Propyl-, *n*-Butyl- und Isoamyläther, vom Harmalol der Äthyl- und *n*-Propyläther dargestellt. Da die Prüfung dieser Präparate bei Vogelmalaria ihre völlige Inaktivität gezeigt hatte, wurde diese Reihe von Derivaten nicht weiter ausgebaut⁶⁾.

Die Nitroderivate des Harmins und Harmalins sind von Fritzsche sowie von O. Fischer bereits kurz beschrieben worden. Zur Darstellung des Nitroharmalins läßt Fritzsche verdünnte Salpetersäure auf eine alkoholische Lösung von Harmalin einwirken; später ließ er eine essigsäure Harmalinlösung in Salpetersäure einlaufen. O. Fischer⁷⁾ trägt gepulvertes Harmalin in die 30fache Menge Salpetersäure (*d*=1.15) ein und erzielt eine Ausbeute von 53% an rohem Nitroharmalinnitrat. Wir fanden, daß die Reaktion nach der etwas modifizierten Fritzscheschen Vorschrift in essigsaurer Lösung viel besser verläuft und das Nitroharmalin in einer Ausbeute von 65% liefert.

O. Fischer und Böslers⁷⁾ geben an, daß das Nitroharmalin beim Kochen mit verdünnter Salpetersäure — ohne eine besonders gute Ausbeute zu ergeben — in Nitroharmin übergeht, und empfehlen deshalb, das Nitroharmalin mit Permanganat zu oxydieren und das Nitroharmin dem Braunstein durch Auskochen mit Alkohol zu entziehen. Wir fanden, daß diese Oxydation sich viel bequemer mit Chromsäure durchführen läßt.

Methyliert man das Nitroharmin und -harmalin mit Jodmethyl, so erhält man gelbe, kristallinische Körper, die nicht nur durch Natronlauge, sondern auch durch kaltes Ammoniak — unter Bildung der *N*-methylierten Basen — zerlegt werden. In

⁶⁾ Als unsere Arbeit schon lange beendet war (die Veröffentlichung derselben hat sich durch äußere Gründe verzögert), erschien eine Arbeit von Coulthard, Levene und Pyman (Biochem. Journ. 27, 727; Chem. Ztrbl. 1933, II, 3587), in welcher ebenfalls verschiedene *O*-Alkyläther des Harmols und Harmalols beschrieben wurden.

⁷⁾ O. Fischer und Böslers, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 45, 1930 (1912).

ihrem Verhalten schließen sich also die nitrierten Basen an das Benzylidenharmin an⁶⁾.

Von den Aminoderivaten dieser Gruppe war bisher nur das Aminoharman bekannt, das von O. Fischer⁹⁾ durch Erhitzen des Harmols mit Chlorzink-Ammoniak dargestellt wurde.

Nachdem eine Reihe von Versuchen mit alkalischen Reduktionsmitteln keine günstigen Resultate ergeben hatte, fanden wir, daß Nitroharmin und Harmalin sich recht glatt mittels Eisenpulvers in salzsaurer Lösung zu den Aminokörpern reduzieren lassen.

Das Aminoharmalin stellt einen kristallinen, ziemlich unbeständigen Körper dar, der ein beständiges Mono- und ein unbeständiges Dichlorhydrat gibt; letzteres verliert das zweite Mol Salzsäure bereits beim Liegen im Exsikkator neben festem Kali.

Das in analoger Weise dargestellte Aminoharmin ist ebenfalls kristallinisch und, im allgemeinen, viel beständiger als das Harmalinderivat.

Auf verschiedene Derivate dieser Amine hoffen wir bald noch zurückzukommen.

Experimenteller Teil.

Harmol.

I. Entmethylierung des Harmins mit Schwefelsäure.

5 g Harmin werden in 25 ccm Schwefelsäure ($d = 1.84$) gelöst und im Ölbad 12 Stunden lang auf 120° erhitzt. Zur Verseifung der gebildeten Sulfoäure gibt man 10 ccm Wasser und 15 ccm Salzsäure ($d = 1.19$) hinzu und erhitzt zwei Stunden im Ölbad auf 120° . Der beim Erkalten ausfallende kristallinische Niederschlag wird abgesaugt und mit 10%iger Salzsäure gewaschen. Zur Reinigung löst man in 200 ccm heißem Wasser, kocht mit Tierkohle und fällt das Harmol mit 10%iger Sodalösung aus. Man erhält so ein hellgelbes, feinkristallinisches Produkt in einer Ausbeute von 3.8 g (82% d. Th.).

II. Entmethylierung des Harmins mit Phosphorsäure.

50 g Harminchlorhydrat werden in 100 g Phosphorsäure ($d = 1.7$) gelöst und im offenen Kolben im Ölbad solange auf 150° erhitzt, bis eine herausgenommene Probe mit Natronlauge keinen Niederschlag mehr gibt; dies ist gewöhnlich nach 18 Stunden der Fall. Nach dem Erkalten wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und allmählich mit 100 ccm 20%iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Dabei fällt das Harmolphosphat als hellgelber, kristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt, in 2000 ccm Wasser heiß gelöst und mit 180 ccm 10%iger Sodalösung gefällt wird. Das Harmol fällt dabei in Form eines hellgelben, kristallinischen Niederschlages aus. Ausbeute 42.1 g (69.4% d. Th.). Die vom Harmolphosphat abgesaugte Mutterlauge gibt beim Füllen mit 20%iger Sodalösung noch 5.6 g weniger reines Harmol, so daß die Gesamtausbeute 47.7 g (78.6 d. Th.) beträgt. Für die folgenden Alkylierungsversuche ist das auf diese Weise dargestellte Harmol genügend rein.

⁶⁾ Über die theoretische Bedeutung dieser Tatsachen siehe unsere I. Mitteilung.

⁹⁾ O. Fischer, Chem. Ztrbl. 1901, I, 957.

Harmol = O = Äthyläther.

5 g Harmol werden in einer Natriumäthylatlösung aus 0.57 g Natrium und 50 ccm absolutem Alkohol gelöst, zum Sieden erhitzt und mit 5.5 g *p*-Toluolsulfosäureäthylester versetzt. Nach einstündigem Erhitzen wird der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, die ausgefallene Base abfiltriert, mit Wasser und dann mit Azeton gewaschen; dabei geht die dunkelbraune Farbe in Hellgelb über. Nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol erhält man den Körper in Form eines farblosen Kristallpulvers vom Schmp. 199 bis 200°. Ziemlich schwer löslich in Alkohol, sehr schwer in Äther, Benzol, Azeton und Chloroform.

0.1523 g Sbst.: 16.3 ccm N (8°, 755 mm).

$C_{14}H_{14}N_2O$. Ber.: N 12.39. Gef.: N 12.77.

Harmol = O = *n*-Propyläther.

Diese Base wird in ganz analoger Weise unter Anwendung von 0.74 g Natrium, 60 ccm *n*-Propylalkohol, 6 g Harmol und 7 g *p*-Toluolsulfosäure-*n*-propylester dargestellt und durch Kristallisation aus heißem Alkohol gereinigt. Fast farblose, kleine Kristalle vom Schmp. 203 bis 204°.

0.1504 g Sbst.: 14.8 ccm N (5°, 747 mm).

$C_{16}H_{18}N_2O$. Ber.: N 11.67. Gef.: N 11.76.

Harmol = O = *n*-Butyläther.

In ganz analoger Weise aus 1.15 g Natrium, 100 ccm *n*-Butylalkohol, 10 g Harmol und 12.5 g *p*-Toluolsulfosäure-*n*-butylester. Nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol, farblose Kriställchen vom Schmp. 218 bis 220°.

0.1684 g Sbst.: 15.8 ccm N (9°, 755 mm).

$C_{16}H_{20}N_2O$. Ber.: N 11.03. Gef.: N 11.15.

Harmol = O = Isoamyläther.

In ähnlicher Weise aus 0.85 g Natrium, 70 ccm Isoamylalkohol, 7 g Harmol und 9.4 g *p*-Toluolsulfosäure-isoamylester. Kristallisiert aus heißem Alkohol in fast farblosen Kriställchen vom Schmp. 237 bis 238°.

0.1501 g Sbst.: 13.5 ccm N (7°, 748 mm).

$C_{17}H_{22}N_2O$. Ber.: N 10.45. Gef.: N 10.68.

Harmalol.

Entmethylierung des Harmalins mit Phosphorsäure.

Die dem Harmalin entsprechende Phenolbase — das Harmalol — wurde von O. Fischer¹⁰⁾ durch dreistündiges Erhitzen des Harmalins im Rohr mit konzentrierter Salzsäure auf 150° erhalten. Wir fanden, daß die Entmethylierung sehr leicht und glatt durch Erhitzen mit Phosphorsäure im offenen Gefäß durchführbar ist.

50 g Harmalinchlorhydrat werden in 100 g Phosphorsäure ($d = 1.7$) gelöst und in einem offenen Kolben im Ölbad 12 Stunden lang auf 140° erhitzt, wobei sich die Reaktionsmasse allmählich braun färbt. Nach dem Erkalten wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und allmählich mit 280 ccm 20%iger Natriumkarbonatlösung versetzt. Dabei fällt das Phosphat des Harmalols als orange-gelber, feinkristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt, in 1500 ccm Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht und heiß mit 160 ccm 10%iger Natrium-

¹⁰⁾ O. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 637 (1889).

karbonatlösung gefällt wird. Das Harmol fällt als orangegelber, feinkristallinischer Niederschlag aus. Ausbeute 25.2 g (63% d. Th.).

Die vom Phosphat abgesaugte Mutterlauge gibt beim Fällen mit 20%iger Natriumkarbonatlösung noch 4.5 g weniger reinen Harmalols.

Harmalol-O-Äthyläther.

0.97 g metallisches Natrium werden in 90 ccm absolutem Alkohol gelöst und in diese Lösung 8 g Harmalol eingetragen. Die am Rückflüßkühler siedende Lösung wird mit 9.7 g *p*-Toluolsulfosäure-äthylester versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbade gekocht. Der Alkohol wird nun mit Wasserdampf abgetrieben und die zurückgebliebene Base in sehr verdünnter Salzsäure gelöst. Die mit Tierkohle gereinigte, saure Lösung wird mit 5%iger Natronlauge versetzt, die ausgefallene Base abgesaugt, getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. Nach dreimaligem Umlösen erhält man den Äthyläther in farblosen, kleinen Kriställchen vom Schmp. 247 bis 249°.

0.1495 g Sbst.: 15.7 ccm N (5°, 740 mm).

$C_{14}H_{16}N_2O$. Ber.: N 12.28. Gef.: N 12.44.

Harmalol-O-Propyläther.

Dieser Körper wird in ganz analoger Weise aus 0.28 g Natrium, 25 ccm *n*-Propylalkohol, 2.5 g Harmalol und 2.8 g *p*-Toluolsulfosäure-*n*-propylester dargestellt. Nach dreimaligem Umlösen aus heißem Alkohol erhält man fast farblose Kriställchen vom Schmp. 195 bis 197°.

0.1510 g Sbst.: 14.9 ccm N (5°, 740 mm).

$C_{15}H_{18}N_2O$. Ber.: N 11.57. Gef.: N 11.76.

Nitroharmalin.

50 g Harmalin werden in 500 ccm 10%iger Essigsäure bei Zimmertemperatur gelöst und mit 1500 ccm 27%iger HNO_3 versetzt. Das Harmalinnitrat scheidet sich dabei als gelber, kristallinischer Niederschlag aus. Beim Umschütteln geht er allmählich wieder in Lösung. Nach kurzer Zeit beginnt das Nitroharmalinnitrat in Form eines grünlichgelben, kristallinischen Niederschlages auszuscheiden. Die Reaktion nimmt 30 bis 40 Minuten in Anspruch; die Lösung erwärmt sich ganz schwach. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit 10%iger Salzsäure gewaschen. Das feuchte Nitrat wird im Mörser mit etwas Wasser zu einem dünnen Brei verrieben und mit 25%igem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion gut verrieben. Die Farbe des Niederschlages schlägt dabei von Gelb in Orange um. Die abgesaugte und mit Wasser gut ausgewaschene Base wird getrocknet und aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert (Ausbeute 40 g = 66% d. Th.; Schmp. 126 bis 129°). Die dunkelorangefarbenen Kristalle schmelzen nach nochmaligem Umlösen bei 132° (u. Zers.), während O. Fischer und Bösler 122° angeben.

Nitroharmarin.

40 g Nitroharmalin werden in verdünnter Salzsäure (1600 ccm Wasser, 322 ccm konzentrierter HCl; $d = 1.19$) unter Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. Zu dieser Lösung gibt man allmählich bei 70 bis 80° eine Lösung von 15.5 g Chromsäureanhydrid in 31 ccm Wasser hinzu. Dabei scheidet sich zunächst das schwerlösliche Chromat aus, welches beim Erwärmen auf dem Wasserbade (75 bis 80°) innerhalb 1 bis 1½ Stunde wieder in Lösung geht. Die Lösung nimmt dabei eine rein grüne Farbe an. Ist dieser Punkt erreicht, so wird heiß filtriert. Beim Erkalten scheidet sich das Nitroharmarinchlorhydrat

als grünlicher, feinkristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt und mit 10%iger Salzsäure gewaschen wird.

Das Chlorhydrat ist in heißem Wasser leicht löslich und kristallisiert beim Erkalten in feinen, hellgrünen Nadelchen. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert es in flachen, glänzenden Nadeln.

Zur Darstellung der freien Base wird das Chlorhydrat mit Wasser zu einem dünnen Brei angerieben und mit 25%igem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die Farbe des Niederschlages schlägt dabei in Orange gelb um. Nach gründlichem Verreiben wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Ausbeute 32 g (= 80% d. Th.). Schmelzpunkt des Rohproduktes 196 bis 198°. Zur Reinigung wird es in heißem Alkohol gelöst und mit heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten kommt das Nitroharmalin in orange gelben, glänzenden Nadeln vom Schmp. 204 bis 205° heraus (O. Fischer gibt 204 bis 206° an).

Py = N = Methyl = Nitroharmalin.

30 g Nitroharmalin, 60 ccm Toluol, 60 ccm Nitrobenzol und 25 ccm Jodmethyl werden im Ölbad auf 125 bis 130° erhitzt. Nach kurzer Zeit erstarrt der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei. Nach einstündigem Erhitzen wird abgekühlt, abgesaugt und mit Äther gut ausgewaschen. Das so erhaltene gelbe Jodhydrat wird in 1250 ccm Wasser unter Erwärmen auf 70 bis 80° gelöst und mit Tierkohle gereinigt. Beim Erkalten der heiß filtrierten Lösung scheidet sich das Jodhydrat als hellgelber, kristallinischer Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 42 g (= 91% d. Th.). Das Jodhydrat ist schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser löslich; in Methyl- und Äthylalkohol ist es ebenfalls schwer löslich.

Zur Darstellung des Methyl-Nitroharmalins werden 40 g des Jodhydrats in 600 ccm Wasser gelöst und mit 10%iger Natronlauge oder mit 25%igem Ammoniak alkalisch gemacht, wobei die Base als orange gelber kristallinischer Niederschlag ausfällt. Ausbeute 21 g (= 78% d. Th.). Aus der Mutterlauge lassen sich durch Einengen noch 2.9 g Base gewinnen.

Das Methyl-Nitroharmalin ist sehr schwer löslich in heißem Wasser und in Methyl- und Äthylalkohol, fast unlöslich in Essigester und unlöslich in Benzol, Äther und Ligroin. Zur Analyse wird es aus heißem Alkohol (1 : 250) umgelöst und so in ziegelroten kleinen Kriställchen erhalten. Das Methyl-Nitroharmalin besitzt keinen Schmelzpunkt; bei etwa 250° beginnt es sich dunkel zu färben und zersetzt sich allmählich bis etwa 270°.

0.1829 g Subst.: 25.0 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{14}H_{13}N_3O_3$. Ber.: N 15.49. Gef.: N 15.71.

Py = N = Methyl = Nitroharmalin.

15 g Nitroharmalin, 90 ccm Methylalkohol und 15 ccm Jodmethyl werden fünf Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Das Nitroharmalin geht rasch mit dunkelbrauner Farbe in Lösung und an seiner Stelle erscheint nach einiger Zeit ein dunkelgelber, kristallinischer Niederschlag des Jodhydrats, der nach dem Erkalten abgesaugt wird.

Ausbeute 14.7 g.

Aus der Mutterlauge lassen sich beim teilweisen Eindampfen noch 3.6 g gewinnen.

Zur Reinigung wurde das Jodhydrat aus heißem Alkohol, worin es schwer löslich ist, umkristallisiert und dabei in gelben Nadelchen vom Schmp. 200 bis 205° erhalten. Aus heißem Wasser kristallisiert es in flachen Nadeln.

Beim Versetzen einer wässrigen Jodhydratlösung mit 10%iger Natronlauge oder Ammoniak fällt das Methyl-Nitroharmalin als amorpher, orangegelber Niederschlag aus. Versetzt man aber eine heiße alkoholische Lösung desselben mit Natronlauge oder mit Ammoniak, so fällt die Base in glänzenden gelben Blättchen aus. Das Methyl-Nitroharmalin ist leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Azeton und Benzol, unlöslich in Wasser und Ligroin. Aus heißem Benzol kristallisiert es in gelben Blättchen vom Schmelzpunkt 189 bis 190° aus.

0.1170 g Sbst.: 15.3 ccm N (24°, 746 mm).

$C_{14}H_{15}N_3O_3$. Ber.: N 15.38. Gef.: N 14.74.

Amino-Harmalin.

40 g Nitro-Harmalin werden in 860 ccm 10%iger Salzsäure bei 65 bis 70° gelöst und unter lebhaftem Turbinieren mit 40 g Eisenpulver („Ferrum reductum“ von Kahlbaum) in 5 bis 6 Portionen im Verlaufe von drei Stunden versetzt; die Temperatur wurde dabei auf 70° gehalten. Aus der vom überschüssigen Eisen heiß abgesaugten Lösung schied sich beim Stehen über Nacht ein hellgelber, kristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt und zweimal mit je 10 ccm 10%iger Salzsäure gewaschen wurde. Ausbeute 18 g. Die Mutterlauge wurde im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und gab beim Erkalten noch 20 g desselben Chlorhydrats.

Die Gesamtausbeute beträgt also 38 g (= 87% d. Th.). Das Amino-harmalinchlorhydrat ist schwer löslich in heißem Wasser und Alkohol, unlöslich in Chloroform. Beim Umkristallisieren aus heißem Wasser (1 : 60) wird es in Form eines dunkelorange gelben Kristallpulvers erhalten, das keinen scharfen Schmelzpunkt besitzt, sondern bei höherer Temperatur allmählich verkohlt. Das Salz enthält 1 Mol Kristallwasser.

$C_{13}H_{14}N_3O \cdot HCl + H_2O$. Ber.: H_2O 6.34. Gef.: H_2O 6.33.

0.2364 g u. 0.1818 g Sbst. (lufttrocken): 0.1200 g u. 0.0919 g AgCl.

$C_{13}H_{14}N_3HCl + H_2O$. Ber.: Cl 12.52. Gef.: Cl 12.43, 12.37.

Zur Darstellung des freien Amino-Harmalins wird die wässrige Lösung des Chlorhydrats mit 10%iger Natronlauge oder mit Ammoniak alkalisch gemacht; die Base scheidet sich dabei als hellgelbes Kristallpulver aus. Aus heißem verdünntem Alkohol kristallisiert sie in glänzenden, hellgelben Nadelchen. Nach dreimaligem Umlösen schmilzt die Base bei 209 bis 210°. Das Amino-Harmalin kristallisiert mit 1 Mol Wasser, welches bei 105° abgegeben wird.

$C_{13}H_{15}N_3O + H_2O$. Ber.: H_2O 7.28. Gef.: H_2O 7.47.

0.1189 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 19.2 ccm N (21°, 753 mm).

$C_{13}H_{15}N_3O$. Ber.: N 18.34. Gef.: N 18.57.

Das Amino-Harmalin ist, namentlich in Lösung, ziemlich unbeständig und färbt sich an der Luft rasch dunkel. Beim Eindampfen der alkoholischen Lösungen tritt vollständige Verharzung ein.

Versetzt man eine alkoholische Amino-Harmalinlösung mit 1 Mol Salzsäure, so fällt das orangegelbe Monochlorhydrat aus; gibt man aber einen Überschuß an Salzsäure hinzu, so tritt fast vollständige Entfärbung ein und es fallen hellgelbe Kriställchen eines Dichlorhydrates aus. Dieses Salz ist sehr unbeständig und verliert bereits beim Stehen im Exsikkator über festem Kali ein Mol Salzsäure; seine Farbe geht dabei in Dunkelorange gelb über. Das Salz wurde deshalb in lufttrockenem Zustande analysiert.

0.2357 g Sbst.: 0.2088 g AgCl. — 0.0871 g Sbst.: 11.3 ccm N (25°, 750 mm).

$C_{13}H_{14}N_3O \cdot 2HCl + 1\frac{1}{2}H_2O$. Ber.: N 12.80, Cl 21.71. Gef.: N 14.20, Cl 21.80.

Amino-Harmin.

32 g Nitroharminchlorhydrat werden in 550 ccm 10%iger Salzsäure suspendiert und, unter Rühren mit der Turbine, bei etwa 70° mit 31.5 g Eisenpulver allmählich versetzt. Das Nitroharminsalz geht dabei allmählich in Lösung und an seiner Stelle erscheint das Aminoharminchlorhydrat in Form eines hellgelben, kristallinischen Pulvers, das abgesaugt und mit 10%iger Salzsäure nachgewaschen wird. Ausbeute 24 g.

Das Salz löst sich leicht in Wasser, schwerer in verdünnter Salzsäure und in kaltem Alkohol. Beim Umlösen aus heißem Alkohol erhält man es in Form von gelblichen Nadeln.

Beim Versetzen der wässrigen Lösung des Chlorhydrats mit 10%igem Ammoniak entsteht sofort ein farbloser, kristallinischer Niederschlag der freien Base. Beim Liegen an der Luft nimmt dieselbe rasch eine graue Färbung an. Unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, aus welchem sie langsam in graugelben Nadelchen kristallisiert. Beginnt gegen 209° sich zu verfärben und schmilzt bei 231 bis 232° unter Zersetzung.

$C_{13}H_{12}N_2O$. Ber.: N 18.58. Gef.: N 18.70.

630. Konstanty Hrynakowski und Marja Szmytówna:

Die Schmelzdiagramme der Zweistoffsysteme von Bromural und Veronal mit Salol und Phenazetin.

(Institut für Pharmaz. Chemie der Universität Posen.)

Eingegangen am 21. Dezember 1934.

In der vorliegenden Arbeit werden die Schmelzdiagramme von Zweistoffsystemen besprochen, deren Komponenten pharmakodynamische Eigenschaften besitzen, und zwar die Systeme: 1. Bromural—Salol, 2. Bromural—Phenazetin, 3. Veronal—Salol, 4. Veronal—Phenazetin. Bei den Untersuchungen wurde die thermische Analyse angewandt.

1. Bromural—Salol.

Bromural,



α -Brom-iso-Valerylharnstoff wird als Sedativum angewandt. Sein Schmelzpunkt betrug 144.5°; bei weiterem Erhitzen, bereits 5 bis 10° über dem Schmelzpunkt, zersetzte sich die Schmelze, wobei sie durch ausgeschiedenes Brom braun gefärbt wurde.

Das zu den Untersuchungen benutzte Salol $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ (Antiseptikum) wies den Schmp. 43.0° auf. In Tab. 1 sind die Ergeb-