

Zur Konstitution des Folicanthins.

II. Mitteilung über Folicanthin, ein neues Alkaloid aus den Blättern des *Calycanthus floridus* L.¹.

Von

K. Eiter und O. Svierak.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 22. Sept. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Wir hatten vor einiger Zeit¹ über die Auffindung eines neuen Alkaloids in den Blättern des Zier- und Gewürznelkenstrauches *Calycanthus floridus* L. berichtet. Die Alkaloide Calycanthin $C_{23}H_{23}N_4$ und Calycanthidin $C_{13}H_{16}N_2$, welche in den Samen dieser Magnoliaceae enthalten sind, waren bereits Gegenstand eingehender Untersuchungen von englischen² und kanadischen Forschern³.

E. Späth und Mitarbeiter⁴ hatten gleichfalls Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Calycanthins geliefert, zur Aufstellung von Konstitutionsformeln für diesen Naturstoff kam es jedoch nur von *G. Barger* und Mitarbeitern sowie von *R. H. F. Manske* und Mitarbeitern. Die Formel von *R. H. F. Manske* ist mittlerweile⁵ durch Arbeiten der kanadischen Forschergruppe widerrufen worden; diejenige von *G. Barger* scheint auf Grund einer neueren Arbeit von dem einen von uns (*K. E.*)⁶ gleichfalls unzutreffend zu sein.

Aus Gründen, welche wir bereits in unserer ersten Mitteilung erwähnten, war es naheliegend, andere Teile der Pflanze einer genauen Untersuchung bezüglich ihres Alkaloidgehaltes zu unterziehen. Bei der

¹ Mh. Chem. 82, 186 (1951).

² J. chem. Soc. London 1939, 510; Recueil Trav. chim. Pays-Bas 57, 548 (1938).

³ Canad. J. Res., Sect. A 17, 239 (1939) und früher.

⁴ Mh. Chem. 81, 404 (1950) und früher.

⁵ Canad. J. Res., Sect. B 24, 224 (1946).

⁶ Mh. Chem. 83, 915 (1952).

Extraktion von Blättern des *Calycanthus floridus* L., welcher als Zierstrauch in einigen Wiener städtischen Gartenanlagen gepflanzt wird⁷, fiel nach einer im experimentellen Teil näher beschriebenen Aufarbeitung ein gut kristallisierendes Alkaloid vom Schmp. 118 bis 119° an, für das wir den Namen Folicanthin vorgeschlagen haben. Die Ausbeuten an diesem Naturstoff betrugen bis 0,4%, bezogen auf luftgetrocknete Blätter. Die Alkaloidaufarbeitung mußte so erfolgen, daß Folicanthin während der Isolierung mit Mineralsäuren womöglich nicht in Berührung kommt, da schon die Einwirkung von verdünnten Säuren bei Zimmertemperatur die Ausbeute weitgehend absinken läßt. Folicanthin ist also ein säureempfindlicher Naturstoff, der besonders in dem bei der Extraktion anfallenden Stoffgemisch durch Mineralsäuren leicht verändert wird.

Wie wir bereits kurz berichteten, enthält Folicanthin auf Grund der Elementaranalyse nur die Elemente C, H und N, die Bestimmung nach *Zerewitinoff* zeigte die Abwesenheit von aktiven H-Atomen. Die Methylimidbestimmung ergab den für zwei N—CH₃-Gruppen berechneten Wert, C—CH₃-Gruppen waren nach *Kuhn-Roth* nicht nachzuweisen. Die Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* in Bornylamin und Kampfer lieferte Werte, die im Verein mit den bereits angeführten analytischen Daten auf eine Bruttoformel C₁₈H₂₃N₃ hinwiesen. Daß diese Bruttoformel für Folicanthin zutreffend ist, geht darüber hinaus aus den für das Alkaloidpikrat und -pikrolonat gefundenen Analysenwerten hervor. Es zeigte sich, daß das Alkaloid sowohl mit Pikrinsäure als auch Pikrolonsäure nur Verbindungen von der Zusammensetzung 2 Base : 3 Säure eingeht; mit Jodmethyl ist ein gut kristallisierendes Monojodmethyolat darstellbar.

Bei der Hydrierung des Folicanthins, welche sowohl mit Pd-Kohle, als auch mit PtO₂ nach *Adams* erfolgte, wurde kein Wasserstoff aufgenommen, so daß die Anwesenheit reaktiver Doppelbindungen ausgeschlossen werden konnte. Die optische Drehung von Folicanthin zeigt den sehr großen Wert von $\alpha_D^{21,5} = -364,4^\circ$ ($c = 2,043$ in Methanol).

Das im UV. aufgenommene Absorptionsspektrum des Folicanthins ist weitgehend ähnlich dem des *Calycanthins* (Abb. 1), das der eine von uns (*K. E.*)⁸ schon seinerzeit veröffentlicht hatte.

Sowohl von *R. H. F. Manske* als auch von *G. Barger* wurde für das Hauptalkaloid dieser Pflanze, das *Calycanthin*, auf Grund der von ihnen durchgeführten Abbaureaktionen bewiesen, daß es ein Derivat des Indols bzw. der Klasse der Carbolinalkaloide zugehörig ist. Aus genetischen Überlegungen war es nun zumindest als Arbeitshypothese naheliegend, auch das von uns aufgefundene Alkaloid zur Gruppe der

⁷ An dieser Stelle möchten wir dem Stadtgartenamt der Gemeinde Wien für die Überlassung des Pflanzenmaterials bestens danken.

⁸ Mh. Chem. 80, 607 (1949).

Carbolinalkaloide gehörig anzunehmen, da die in einer Pflanze auftretenden Naturstoffe wenigstens bezüglich ihres zyklischen Skeletts meist weitgehende Ähnlichkeit aufweisen.

Die ersten Abbauprobversuche beschäftigten sich nach dem bereits oben Dargelegten damit, die Produkte, welche sich bei der Einwirkung von Mineralsäuren auf das Alkaloid bilden, zu isolieren. Die Hydrolyse des Folicanthins mit Salzsäure bei Zimmertemperatur ergab bei der Aufarbeitung in der Hauptmenge eine ölige Verbindung; daneben konnte

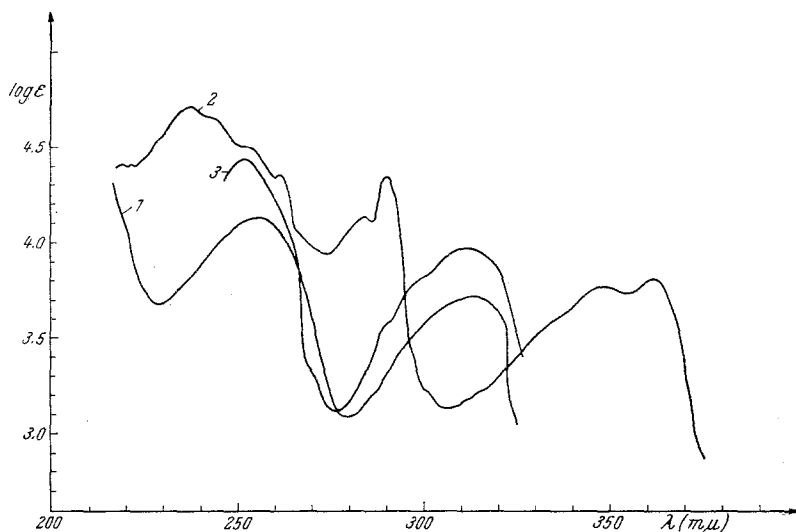


Abb. 1. 1: Folicanthin, 2: Dehydrofolicanthin, 3: Calycanthin.

in stark wechselnder Menge eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 187 bis 188° erhalten werden. Wir wollen an dieser Stelle vorwegnehmen, daß die Substanz vom Schmp. 187 bis 188° als ein sekundäres Oxydationsprodukt der öligen Base erkannt wurde. Die bei der Säurehydrolyse des Folicanthins entstehende ölige Base gibt ein polymorphes chromoisomeres Pikrat mit einem Umwandlungspunkt bei 160 bis 163° und einem Schmp. 174 bis 176°. Ebenso verhält sich das polymorphe, jedoch nicht chromoisomere Pikrolonat. Die Analysen des Pikrats wie auch des Pikrolonats ergaben für die freie Base eine Bruttoformel $C_{12}H_{16}N_2$. Die Verbindung enthält eine $N-CH_3$ -Gruppe und ein nach *Zerevitinoff* in der Kälte bestimmbares aktives H-Atom. Da primäre Aminogruppen bei der Methode nach *Zerevitinoff* in der Kälte nur die für ein aktives H-Atom berechnete Menge Methan ergeben, die Bestimmung primärer Aminogruppen nach *van Slyk* bei der Base $C_{12}H_{16}N_2$ keinen eindeutigen Schluß zuließ, überführten wir die

Base durch Umsatz mit Ameisensäureester in die entsprechende N-Formylverbindung. Durch Reduktion dieser Verbindung mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) erhielten wir eine Substanz der Zusammensetzung $C_{13}H_{18}N_2$; diese besaß zwei $N-CH_3$ -Gruppen, welche eindeutig analytisch bestimmbar waren und ergab bei der *Zerewitinoff*-Bestimmung ein aktives H-Atom. In der ursprünglichen Abbaubase muß daher eine primäre Aminogruppe vorhanden sein.

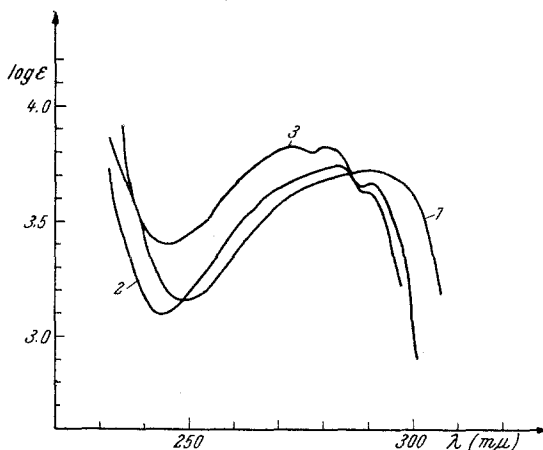


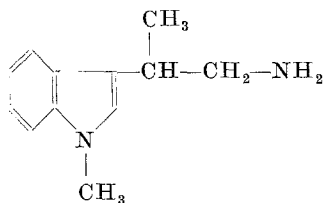
Abb. 2. 1: Abbaubase $C_{12}H_{16}N_2$, 2: Tryptamin, 3: 7-Methyl-tryptamin.

Die Bestimmung von C-Methylgruppen in der Base $C_{12}H_{16}N_2$ ergab nur Werte, die 5 bis 10% der für eine $C-CH_3$ -Gruppe berechneten Menge Essigsäure entsprachen. Der in unserer kurzen Mitteilung angeführte Wert von 7,99% $C-CH_3$ entsprang einem bedauerlichen Irrtum; dieser Wert muß richtig 0,8% lauten. Zu diesem Zeitpunkt unserer Untersuchungen hielten wir das Vorhandensein einer C-Methylgruppe für sehr wahrscheinlich, da *G. Barger* für Calycanthidin, welches gleichfalls nur 10% der für eine $C-CH_3$ -Gruppe berechneten Essigsäuremenge bei der *Kuhn-Roth*-Oxydation ergibt, eine $C-CH_3$ -Gruppe annahm. Aus dem im folgenden noch näher zu besprechenden UR.-Spektrum, welches wir sowohl von der Base $C_{12}H_{16}N_2$, als auch von ähnlich gebauten Modellsubstanzen aufnehmen ließen, war gleichfalls das Vorhandensein einer $C-CH_3$ -Gruppe zu vermuten. Ein von der obigen Base aufgenommenes UV.-Spektrum zeigte weitgehende Ähnlichkeit mit Spektren von Indolderivaten (Abb. 2), im besonderen mit denen des Tryptamins bzw. des von dem einen von uns (*K. E.*)⁴ seinerzeit hergestellten 7-Methyltryptamins.

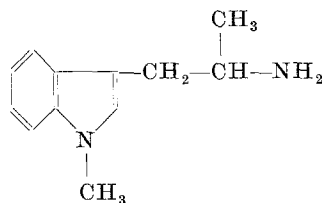
In der Tat ergab die Abbaubase eine sehr starke Fichtenspanreaktion, mit *Ehrlichs* Aldehyd eine positive, aber etwas verzögerte Reaktion,

wie wir sie auch bei Pyrrol-N-methylierten Modells-substanzen des Indols beobachtet haben. Die Reaktion nach *Hopkins-Cole* mit Glyoxylsäure und konz. Schwefelsäure gab gleichfalls den für Indolderivate charakteristischen Farbring. Bei Hydrierungsversuchen der Abbaubase mit Pd-Tierkohle-Katalysator wurde keine Wasserstoffaufnahme beobachtet. Im vorliegenden Molekül können also keine exozyklischen Doppelbindungen vorhanden sein, was ja auch schon aus dem UV.-Spektrum zu ersehen war. Die Base $C_{12}H_{16}N_2$ ist also ein Derivat des 1-Methylindols, welches eine primäre Aminogruppe und möglicherweise eine $C-CH_3$ -Gruppe enthält. Die auf Grund der Annahme einer $C-CH_3$ -Gruppe seinerzeit für die Abbaubase aufgestellte Formel eines 1,7-Dimethyltryptamins konnten wir mittlerweile durch die am synthetischen 7-Methyltryptamin durchgeführte C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* widerlegen; 7-Methyltryptamin gibt nämlich 84% der theoretisch für eine $C-CH_3$ -Gruppe berechneten Menge Essigsäure.

Auf Grund des UR.-Spektrums vermuteten wir daher, daß die Abbaubase ein β -(1-Methylindolyl-3)- β -methyl-äthylamin (I) bzw. die isomere α -Methylverbindung (II) ist. Die zu diesem Zeitpunkt noch schwierige



I



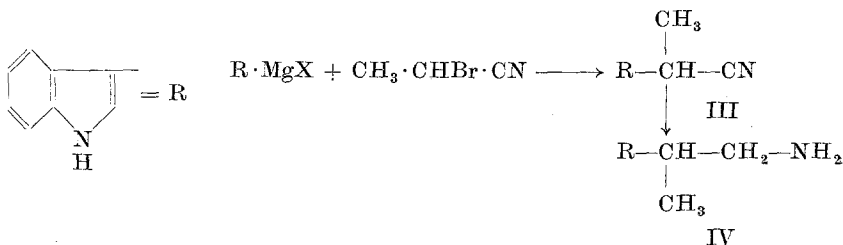
II

Zugänglichkeit der am Pyrrolkern methylierten Derivate des Indols veranlaßte uns vorerst, die Synthese der nicht am Indolstickstoff methylierten Verbindungen zu versuchen, da auch diese Verbindungen im Falle der grundsätzlichen konstitutionellen Übereinstimmung mit der Abbaubase bei der *Kuhn-Roth*-Bestimmung nur maximal 10% des theoretischen Wertes ergeben durften.

Zur Synthese des in der Literatur noch unbekannten β -(Indolyl-3)- β -methyl-äthylamins (IV) brachten wir die *Grignardsche* Verbindung des Indols nach einer Arbeitsvorschrift, wie sie von *R. Mayima* und *T. Hoshino*⁹ zur Darstellung des Homotryptamins angegeben worden war, mit 1-Brompropionitril zur Reaktion. Das hierbei entstehende Nitril III wurde durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in das gesuchte β -(Indolyl-3)- β -methyl-äthylamin (IV) übergeführt. Diese ölige Base zeigte bei der Destillation im Vakuum einen verhältnismäßig tiefen Siedepunkt

⁹ Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2042 (1925).

und bildete auffälligerweise erst nach längerem Kochen mit benzolischer Pikrinsäure ein kristallisiertes Pikrat. Daß diese synthetische Base



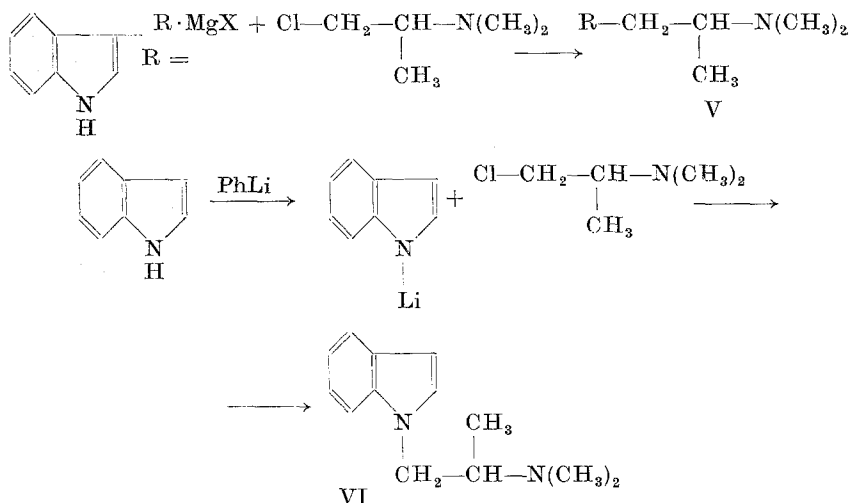
bezüglich der konstitutionellen Verhältnisse in der Seitenkette mit der Abbaubase $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ nicht identisch war, ergab die C-Methylbestimmung; die Base lieferte hierbei 64% der theoretisch zu erwartenden Essigsäuremenge.

Wir gingen nun daran, die isomere Verbindung zu synthetisieren. Zu diesem Zwecke sollte die *Grignard*-Verbindung des Indols mit dem 1-Chlor-2-aminopropan umgesetzt werden. Da diese Verbindung einerseits nur in Form des Hydrochlorids einigermaßen beständig ist, anderseits die *Grignard*-Verbindung wahrscheinlich mit der primären Aminogruppe zur Reaktion kommen würde, zogen wir es vor, für unsere Synthese das bereits beschriebene 1-Chlor-2-dimethylaminopropan zu verwenden. Dieser Syntheseweg konnte eingeschlagen werden, da anzunehmen war, daß sich die entstehende Verbindung V bei der *Kuhn-Roth*-Oxydation nicht von der mit primärer Aminogruppe unterscheiden würde.

Die Darstellung des bereits beschriebenen 1-Chlor-2-dimethylaminopropan haben wir so abgeändert, daß wir den N-Dimethylalaninester mit LAH zum entsprechenden Alaninol reduzierten und den Alkohol mit Thionylchlorid nach *E. M. Schulz* und *J. M. Sprague*¹⁰ chlorierten. Die in Freiheit gesetzte Halogenbase haben wir nicht destilliert zum Einsatz gebracht, da die zitierten Autoren bewiesen, daß bei der Destillation des Halogenamins Umlagerung zum isomeren Amin eintritt.

Bei dem nun folgenden Umsatz von Indolyl-magnesiumjodid mit 1-Chlor-2-dimethylaminopropan in Äther konnten wir trotz mehrstündigem Kochen keine Reaktion erzielen, da mit Eiswasser nur ein zähes, schwer zersetzliches Harz beobachtet wurde, welches bei weiterer Aufarbeitung nur Indol lieferte. Bei Verwendung von Anisol als Lösungsmittel konnte gleichfalls über die vermutliche Additionsverbindung hinaus kein Reaktionsprodukt isoliert werden.

¹⁰ J. Amer. chem. Soc. **70**, 51 (1948).

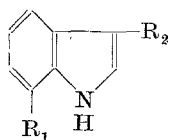


Um den Umsatz trotzdem zu erzwingen, versuchten wir die gleichfalls noch nicht bekannte Lithiumverbindung des Indols herzustellen und mit 1-Chlor-2-dimethylaminopropan reagieren zu lassen. Dies gelang auch bei der Einwirkung der berechneten Menge Phenyllithium auf Indol in ätherischer Lösung; wurde dieses Indolyl-lithium weiter in Äther mit der ätherischen Lösung des 1-Chlor-2-dimethylaminopropans zur Reaktion gebracht, so erfolgte sofort Abscheidung von Lithiumchlorid. Bei der Aufarbeitung erhielten wir eine im Vakuum leicht destillierbare ölige Base VI, welche ein schwerlösliches Pikrat lieferte. Daß der Eintritt der von uns gewünschten Seitenkette am Pyrrolstickstoff erfolgt war, konnte durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs leicht ermittelt werden. Das β -substituierte Indol mußte demnach ein aktives H-Atom besitzen, während die N-substituierte Verbindung *Zerewitinoff*-negativ sein mußte. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs unserer synthetischen Substanz verlief negativ und ergab eindeutig die Abwesenheit von aktiven H-Atomen. Die Indollithiumverbindung reagiert also nicht im Sinne einer *Grignard*-Verbindung unter Umlagerung nach Stellung 3, sondern nur als Pyrrol-N-Metallverbindung. Wir halten diese Reaktion zumindest in der Indolreihe für sehr ausbaufähig, da sie die N-Alkylierung des Pyrrolstickstoffs auch mit kleinen Substanzmengen unter milden Bedingungen erlaubt, während bekanntlich die N-Alkylierung von Indol und seinen Derivaten, sei es durch Umsatz mit Natrium und Jodmethyl, Ameisensäure und Formaldehyd, Kaliumamid und Jodmethyl in flüssigem Ammoniak oder Dimethylsulfat usw., nur in schlechten Ausbeuten, das heißt nur unter Verwendung größerer Ausgangsmengen möglich ist.

Da die Stellung unserer verzweigten Seitenkette im Indolringsystem auf die Bildung von Essigsäure bei der *Kuhn-Roth*-Oxydation kaum von besonderem Einfluß sein wird, glauben wir den Befund, nach welchem das β -(Indolyl-1)- α -methyl-N-dimethyl-äthylamin (VI) 67% der berechneten Essigsäure bei der C—CH₃-Gruppenbestimmung liefert, mit Vorbehalt auch auf das noch nicht dargestellte 3-Isomere (II) übertragen zu können. In der Abbaubase liegt also eine Konstitution der Seitenkette nach Formel (I) oder (II) wahrscheinlich nicht vor.

Das in der Literatur noch unbekannte 1-Äthyltryptamin besitzt die gleiche Bruttoformel wie unsere Abbaubase; über C-Methylbestimmungen von Indol-N-äthylierten Verbindungen liegen gleichfalls noch keine Befunde vor. Wir entschlossen uns daher, das 1-Äthyltryptamin zu synthetisieren. Diese Substanz konnte durch Kondensation von asymmetrischem Phenyl-äthylhydrazin mit γ -Aminobutyraldehyd-diäthylacetal nach *E. Fischer* leicht dargestellt werden. Die so erhaltene Base gab ein bei 180 bis 181° schmelzendes Pikrat, welches im Gemisch mit dem Pikrat der Abbaubase keine eindeutige Schmelzpunktdepression zeigte. Die C—CH₃-Gruppenbestimmung ergab jedoch 59,5% der berechneten Essigsäuremenge. Das UR.-Spektrum der synthetischen Verbindung war von demjenigen der Abbaubase so verschieden, daß die Nichtidentität beider Körper klar erwiesen ist.

Im Zuge der Acylierung unserer Abbaubase C₁₂H₁₆N₂ mit Ameisensäureester und Reduktion der Formylverbindung mit LAH hatten wir als Modellsubstanzen das bereits beschriebene ω -Formyl-7-methyltryptamin VIII, das ω -Acetyl-tryptamin (VII) sowie das von uns erstmalig dargestellte ω -Formyl-homotryptamin (IX) der Reduktion mit LAH unterworfen, wobei die entsprechenden N-Alkylverbindungen in guten Ausbeuten erhalten wurden.



- VII. R₁ = H, R₂ = —CH₂—CH₂—NH·COCH₃
 VIII. R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—CH₂—NH·CHO
 IX. R₁ = H, R₂ = CH₂—CH₂—CH₂—NH·CHO

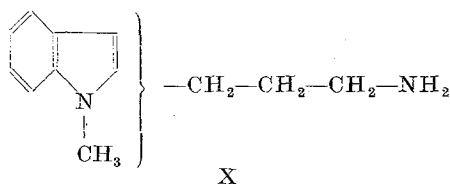
Da diese synthetischen Versuche zu keiner mit dem Abbauprodukt des Naturstoffs identischen Substanz führten, versuchten wir von der analytischen Seite her, weiteren Einblick in die Konstitution der Base C₁₂H₁₆N₂ zu gewinnen. Bei der Hydrolyse des Folicanthins mit Salzsäure fiel, wie schon oben erwähnt wurde, neben der als Hauptprodukt entstehenden öligen Abbaubase in geringer Menge eine im Vakuum höher destillierende bzw. in reinem Zustand sublimierende Substanz an, welche nach den analytischen Befunden die Zusammensetzung C₁₂H₁₆O₂N₂ besitzt. Diese kristallisierte Abbaubase stellt neben

der öligen Base kein Spaltstück des Folicanthinmoleküls dar, es ist vielmehr, wie wir beweisen konnten, ein sekundäres Oxydationsprodukt der Base $C_{12}H_{16}N_2$. Wird nämlich Folicanthin in Wasserstoffatmosphäre der Zinkstaubdestillation unterworfen, so erhält man nur die ölige Abbaubase, während an gasförmigen Reaktionsprodukten Methylamin spurenweise isoliert werden konnte. Läßt man nun die solchermaßen gewonnene O-freie Abbaubase, die mit wenig Zinkstaub verunreinigt ist, mehrere Tage an der Luft stehen, so kann daraus bei der Vakuumdestillation die kristallisierte O-haltige Verbindung vom Schmp. 187 bis 188° gewonnen werden. Dieser Befund ist der strenge Beweis dafür, daß die kristallisierte Abbaubase erst sekundär durch Luftoxydation unter geeigneten Bedingungen aus der Base $C_{12}H_{16}N_2$ entsteht, da die Bildung eines O-haltigen Spaltstückes aus dem O-freien Alkaloid bei der Zinkstaubdestillation im H_2 -Strom unmöglich ist. Da die Ausbeuten an kristallisierter Base äußerst gering waren, konnten wir nur so viel von dieser Substanz erhalten, daß die C-, H- und N-Bestimmungen durchführbar waren.

Beim Versuch, Folicanthin mit Essigsäureanhydrid acetylierend aufzuspalten, erhielten wir eine Verbindung, die einheitlich im Vakuum als viskoses Öl etwas höher als das Alkaloid selbst überdestillierte. Versuche, die Acetylverbindung zur Kristallisation zu bringen, scheiterten. Bei der alkalischen Verseifung dieser Acetylverbindung konnten wir eine Essigsäuremenge erfassen, welche etwas geringer war als die theoretisch für eine Acetylgruppe berechnete, wenn angenommen wird, daß in das Folicanthinmolekül aufspaltend eine Acetylgruppe eintritt. Dieser Stoff scheint für die weitere Bearbeitung des Problems von Bedeutung. Bei dieser Verseifung konnte in Hauptmenge wieder nur die Base $C_{12}H_{16}N_2$ erhalten werden; dies ist interessant, da Folicanthin selbst bei der alkalischen Behandlung keine Veränderung erleidet. Durch die vielstündige alkalische Verseifung entstand aber auch eine etwas größere Menge der Verbindung $C_{12}H_{16}O_2N_2$, die uns in den Stand setzte, den aktiven Wasserstoff, die $N-CH_3$ - und $C-CH_3$ -Gruppen dieser Verbindung zu bestimmen. Es zeigte sich hierbei, daß die kristallisierte Abbaubase eine $N-CH_3$ -Gruppe und zwei aktive H-Atome besitzt; hingegen ließ die *Kuhn-Roth*-Bestimmung eindeutig erkennen, daß C-Methylgruppen im Molekül nicht vorhanden sind. Während bei der Base $C_{12}H_{16}N_2$, wie oben erwähnt, Essigsäurewerte von 5 bis 10% des für eine $C-CH_3$ -Gruppe zu erwartenden Wertes gefunden wurden, ergab die Chromsäureoxydation der kristallisierten Verbindung $C_{12}H_{16}O_2N_2$ jeweils nur den Blindwert. Dieser Befund veranlaßte uns, die Annahme, daß in den Abbaubasen eine C-Methylgruppe vorhanden sei, fallen zu lassen, obwohl aus dem von der Base $C_{12}H_{16}N_2$ aufgenommenen UR.-Spektrum infolge der Intensitätsverstärkung der

CH_3 -Bande bei $7,25\mu$ gegenüber gleichfalls aufgenommenen Modellsubstanzen die Gegenwart einer $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe möglich schien. Wir sind uns dabei wohl der Tatsache bewußt, daß die $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppenbestimmung nach *Kuhn-Roth* in speziellen Fällen versagen kann; auf Grund der an den verschiedenen Modellsubstanzen dieser Stoffklasse durchgeführten Bestimmungen und der auch an diesem Problem gesammelten Erfahrungen glauben wir uns jedoch zu dieser Schlußfolgerung berechtigt. Die von uns seinerzeit¹ vorgeschlagene Konstitution der Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ als 1-Methyl-2-oxy-7-oxymethyltryptamin halten wir nicht mehr für zutreffend, sondern nehmen an, daß die in dieser Substanz vorhandenen O-Atome an die α - und β -C-Atome des Indolskeletts der Base $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ angelagert wurden.

Bei den geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen an ölicher Abbaubase gelang es uns nicht, auf oxydativem Weg ein niedermolekulares definiertes Spaltstück zu erhalten. Abbauprobe, bei denen voraussichtlich homologe N-Methylindole entstanden, führten bei der Schwierigkeit, kleine Mengen solcher Verbindungen in kristallisierte Derivate zu überführen, gleichfalls nicht zum Ziel. Wir glauben aber, für die Abbaubase $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ziemlich sicher eine bestimmte Konstitution X bewiesen zu haben; sie enthält einen N-methylierten Indolring, eine primäre Aminogruppe und keine C-Methylgruppe. Die Abbaubase kann daher nur ein Homoamin sein, dessen ω -Aminopropan-Seitenkette vorerst in den Stellungen 2, 3, 4, 5, 6 und 7 des 1-Methylindols angenommen werden konnte.



Auf Grund des UR.-Spektrums (Abb. 3) konnten die Möglichkeiten eine weitere Einschränkung erfahren. Das UR.-Spektrum¹¹ unserer Abbaubase zeigte bei $13,5\mu$ eine Bande, welche auch bei den Spektren von Modellsubstanzen, und zwar des 1-Methylindols und des 1-Äthyltryptamins deutlich zu erkennen sind. Weiters stießen wir bei Durchsicht der Literatur auf das von *M. M. Janot*, *R. Goutarel* und *J. Bosly*¹² publizierte UR.-Spektrum des Alkaloids Holstiin, das als Indolderivat keine über die Pyrrolverknüpfung hinausgehende Substitution des

¹¹ Herrn Dr. *H. Tschamler* vom I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien möchten wir für die Aufnahme der UR.-Spektren bestens danken.

¹² C. R. Acad. Sci. Paris **232**, 853 (1951).

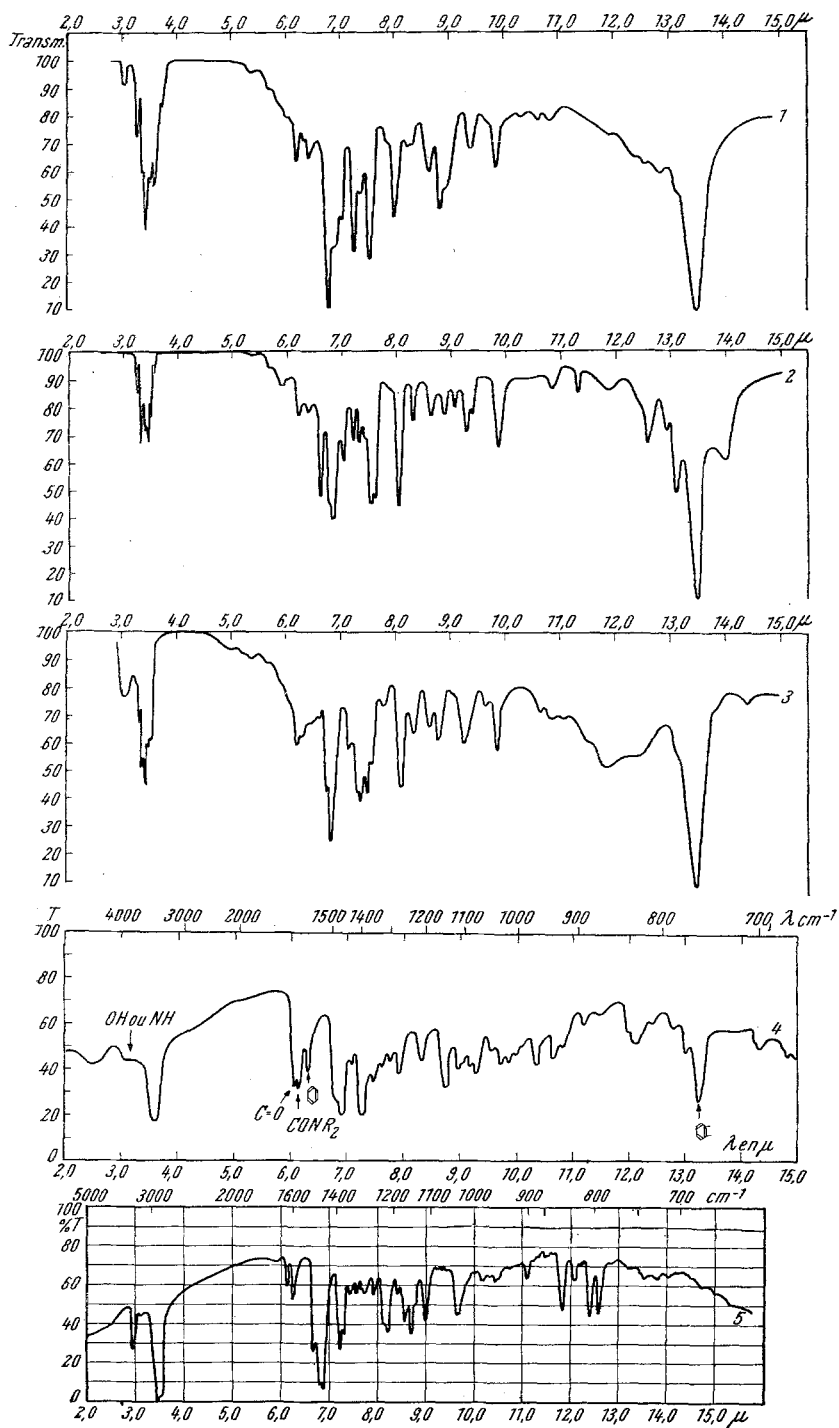
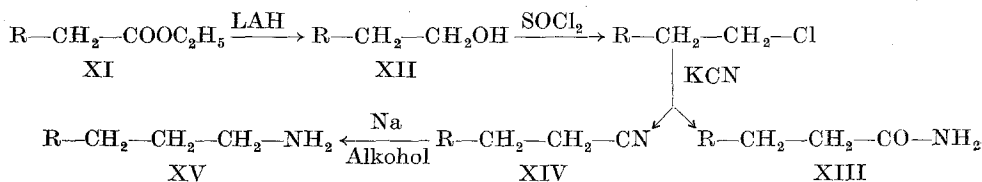
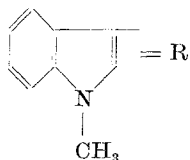


Abb. 3. Ultrarot-Spektren.
 1: Abbaubase $C_{12}H_{16}N_2$; 2: 1-Methylindol; 3: 1-Äthyltryptamin; 4: Holstiin; 5: Ibogain.

Benzolkerns besitzt und gleichfalls die bei zirka $13,5\mu$ auftretende charakteristische Bande des o-substituierten Benzolkerns zeigt. Es steht dies auch in Übereinstimmung mit den von *A. R. H. Cole* und *H. W. Thompson*¹³ angegebenen Frequenzen für einfache o-disubstituierte Benzole. Im Gegensatz dazu besitzt das Spektrum des Ibogains, welches uns Herr Prof. *V. Prelog* von der E. T. H. Zürich in liebenswürdiger Weise übersandte, wofür wir an dieser Stelle bestens danken, einen trisubstituierten Benzolkern, was auf dem Abbauewege bewiesen und durch die bei zirka $12,5\mu$ auftretende Bande auch vorhergesagt werden konnte. Auf Grund dieses Vergleichsmaterials besitzt also unsere Abbaubase $C_{12}H_{16}N_2$ nur einen o-disubstituierten Benzolring, die ω -Aminopropan-Seitenkette kann sich also nur in Stellung 2 oder 3 des 1-Methylindols befinden.

Wir stellten daher das noch unbekannte 1-Methyl-homotryptamin (XV) dar; daß dieser Körper mit der Base $C_{12}H_{16}N_2$ nicht identisch war, wollen wir vorwegnehmen. Der Befund überraschte nicht, da wir bei der bereits bekannten Darstellung der Nor-Verbindung gesehen hatten, daß zum Unterschied von dem aus Benzol oder Alkohol prachtvoll kristallisierenden Pikrat der Abbaubase das Homotryptamin nur aus Wasser ein definiertes Pikrat lieferte. Die Synthese des 1-Methyl-homotryptamins (XV) nahm ihren Ausgang vom 1-Methyl-3-indolyl-essigester XI, welcher aus 1-Methylindol und Diazoessigester hergestellt

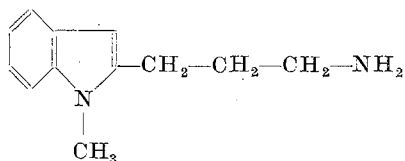


wurde. Dieser Ester ergab nach Reduktion mit LAH das 1-Methylindolyl-3-äthanol (XII), welches in Äther mit Thionylchlorid die halogenierte Verbindung lieferte. Dieses Produkt haben wir wegen seiner Empfindlichkeit als Rohsubstanz weiter verarbeitet. Beim Kochen dieser Chlorverbindung mit alkohol. Kaliumcyanid erhielten wir nach der Aufarbeitung neben dem öligen Nitril (XIV) in geringer Menge das entsprechende Säureamid (XIII). Das Nitril (XIV) haben wir in Alkohol

¹³ Trans. Faraday Soc. 46, 103 (1950).

mit Natrium reduziert und so das 1-Methylhomotryptamin erhalten. Die Verbindung ergab analog dem Homotryptamin nur aus Wasser ein formelreines Pikrat.

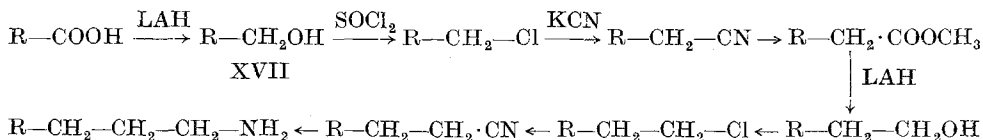
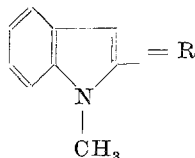
Aus diesem Tatsachenmaterial ergibt sich nun zwingend, daß für die Konstitution der Abbaubase $C_{12}H_{16}N_2$ nur mehr jene Verbindung in Betracht kommt, welche die Seitenkette in Stellung 2 des 1-Methyl-



XVI

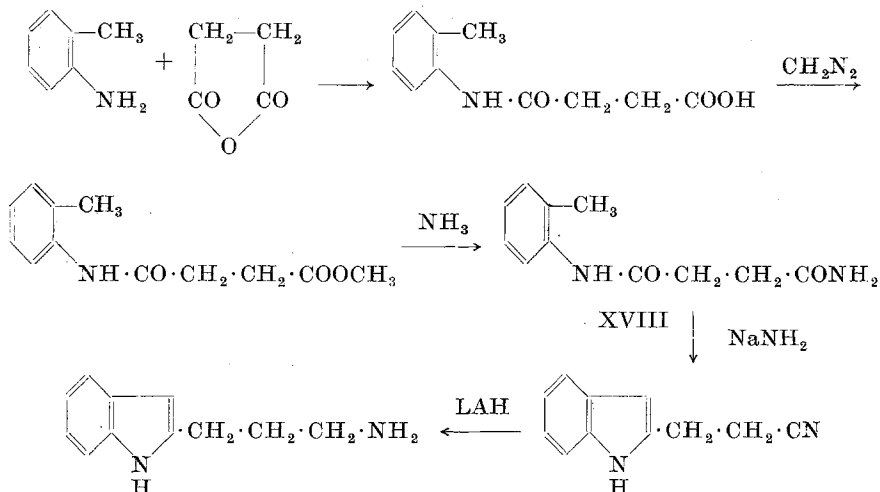
indols abzweigt, also das γ -(1-Methyldolyl-2)-aminopropan (XVI).

Eine Synthese dieser Verbindung, welche von der schon lange bekannten 1-Methyldol-2-carbonsäure ausgehend, nach einer ähnlichen Reaktionsfolge, wie wir sie beim Aufbau des 1-Methylhomotryptamins angewandt haben, erfolgen sollte, führte nicht zum gesuchten Homoamin. Der Alkohol (XVII) ergab nach der Halogenierung und Umsatz mit



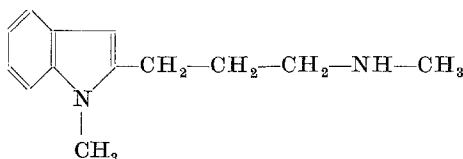
Kaliumcyanid nur undefinierte harzige Produkte; die freie reaktionsfähige β -Stellung dieses Systems dürfte der Grund für dieses unerfreuliche Verhalten sein, das uns trotz großer Variation der Versuchsbedingungen schließlich zwang, diesen Weg abubrechen. In einem Vorversuch sollte die Möglichkeit der Darstellung von α -substituierten Indolen durch Ringschluß des entsprechenden N-Acyl-o-toluidins studiert werden; nach dem auf S. 1466 skizzierten Reaktionsverlauf war das Amid XVIII in guten Ausbeuten darstellbar, es konnte jedoch mit Natriumamid nicht zyklisiert werden. Bei diesen Ringschlußversuchen trat vorwiegend Spaltung des Amids XVIII unter Bildung von Succinimid und o-Toluidin ein.

Bevor wir die Synthesen in dieser äußerst schwierig zugänglichen Gruppe von Indolderivaten fortführen wollten, haben wir versucht, durch einen modifizierten *Hofmannschen* Abbau und einen Abbau nach



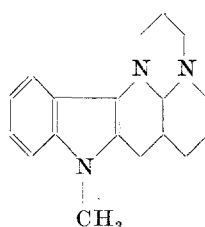
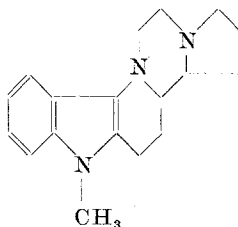
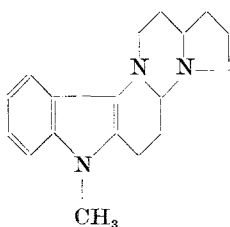
Emde weiteren Aufschluß über die Alkaloidkonstitution zu erhalten. Beim Erhitzen des Folicanthinjodmethyllats mit wäßriger Kalilauge erhielten wir bei der Aufarbeitung als Hauptmenge eine ölige Verbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$, welche identisch war mit der bereits erwähnten N-Methylverbindung der Abbaubase $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$. In geringer Menge konnte ein höher destillierendes, nicht kristallisierendes Öl erfaßt werden, welches kein Pikrat, wohl aber ein gut kristallisierendes Jodmethylat lieferte. Diese Substanz besitzt eine $\text{N}-\text{CH}_3$ -Gruppe, keine OCH_3 - und $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe und keinen aktiven Wasserstoff. Wir haben sowohl die ölige freie Base als auch das quartäre Salz mehrmals analysieren lassen. Auf Grund der Elementaranalyse muß die fragliche Base neben C, H und N noch Sauerstoff enthalten. Unter Berücksichtigung nur dieser Befunde errechnet sich die Bruttoformel mit allem Vorbehalt zu $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$. Die Verbindung zeigt mit Carbonylreagenzien keine Reaktion; über die Sauerstofffunktion können wir zur Zeit noch keine Aussage machen.

Die gleichen Basen wie beim soeben beschriebenen *Hofmannschen* Abbau konnten wir beim Abbau nach *Emde* isolieren. Wir haben bei diesem Abbauversuch sämtliche entstehenden Spaltstücke quantitativ erfaßt. Neben der öligen Abbauverbindung $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (XIX) und der



fraglichen Base $C_{13}H_{18}ON_2$ konnte auch unter Beachtung eventuell entstehender gasförmiger Produkte der dritte Stickstoff der Alkaloidmolekel nicht gefaßt werden. Der abnormale Verlauf des Abbaus des Folicanthin-jodmethyllats nach *Hofmann* und *Emde* ohne Bildung von „Des-Basen“ bzw. deren Hydrierungsprodukten hat unseres Wissens nur ein Pendant in dem kürzlich von *T. Habgood*, *L. Marion*, *H. Schwarz* und *V. Prelog*, *J. B. Patrick* und *B. Witkop*¹⁴ aufgeklärten *Hofmannschen* Abbau des Gelsemin-jodmethyllats.

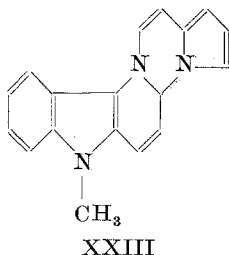
Die beim Calycanthin mit gutem Erfolg von *E. Späth* und Mitarbeitern angewandte Dehydrierung mit Silberacetat wurde auch beim Folicanthin durchgeführt. Bei Einwirkung von überschüssigem Silberacetat konnten wir nur eine Substanz isolieren, die den Schmp. 108 bis 110° zeigt und ein gut kristallisierendes Pikrat gibt. Nach Analysen sowohl der kristallisierten Dehydroverbindung, als auch seines Pikrats besitzt die freie Base die Bruttoformel $C_{18}H_{15}N_3$. Durch die Einwirkung von Silberacetat war es also nur zu einer Dehydrierung des Alkaloids gekommen (Abb. 1). Ebenso wie der Naturstoff selbst bildet Dehydrofolicanthin mit Pikrinsäure eine Verbindung, welche auf die Zusammensetzung 2 Base : 3 Säure hinweist und keine $C-CH_3$ -Gruppe und keinen aktiven Wasserstoff besitzt. Überraschend hingegen war die N-Methylbestimmung, bei der im Gegensatz zum Folicanthin nur eine $N-CH_3$ -Gruppe gefunden wurde. Da im Dehydrofolicanthin noch sämtliche C-Atome des Alkaloids erhalten sind, war ein Wert, der auf zwei $N-CH_3$ -Gruppen stimmt, zu erwarten. Der obige Befund läßt sich nur so erklären, daß bei der Methylimidbestimmung des Folicanthins eine reduktive Aufspaltung des Moleküls unter Bildung einer N-Methyl- oder N-Äthylgruppierung eintritt. Ein derartiges Reaktionsverhalten wurde in der Literatur bei bestimmten Verbindungen bereits beschrieben¹⁵.



Unter Heranziehung der vorstehend erhobenen Befunde kann Folicanthin kaum ein Derivat des β -Carbolins sein. Da bei den verschiedensten

¹⁴ Helv. chim. Acta **35**, 638 (1952).

¹⁵ *F. Pregl* und *H. Roth*, Quantitative organische Mikroanalyse, 5. Aufl., S. 234. 1947.



Abbaureaktionen mit augenfälliger Leichtigkeit γ -(1-Methylindolyl-2)-aminopropan XVI oder sein ω -N-Methylderivat XIX entsteht, kann sich das Alkaloid nur vom Py-Tetrahydro-5-carboline ableiten. Bei Beachtung der gefundenen Spaltprodukte und des Umstandes, daß Folicanthin durch tiefergreifende Reaktion bei der Methylimidbestimmung eine zweite N—CH₃-Gruppe vortäuscht, können für Folicanthin die Konstitutionsformeln XX, XXI und XXII aufgestellt werden. Die Formeln XXI und XXII sind wohl kaum zu diskutieren, da die Öffnung von C—C-Bindungen durch z. B. Salzsäurebehandlung bei Zimmertemperatur sehr unwahrscheinlich ist. Formel XX erklärt das gesamte Reaktionsverhalten am besten. Bei dieser Formulierung sind bei den von uns angewandten Abbaumethoden nur C—N-Bindungen zu lösen. Das Unvermögen, beim *Hofmannschen* oder *Emde*-Abbau den dritten Stickstoff der Alkaloidmolekel zu lokalisieren, wird verständlich, da die bei diesen und auch anderen Abbaureaktionen auftretenden harzigen Rückstände demnach die für ihre Unbeständigkeit bekannten Derivate des Pyrrolidins sein müssen. Dehydrofolicanthin C₁₈H₁₅N₃ besitzt dann die Konstitution XXIII. Folicanthin ist neben dem kürzlich von *E. Gellért*, *Raymond-Hamet* und *E. Schlittler*¹⁶ aufgeklärten Cryptolepin voraussichtlich das zweite in der Natur aufgefundene Alkaloid, welches sich vom 5-Carbolin (δ -Carbolin) ableitet.

Die pharmakologische Austestung des Folicanthins, die von Herrn Dr. *K. H. Ginzel* am pharmakologischen Institut der Universität (Vorstand Prof. Dr. *F. Brücke*) in liebenswürdiger Weise durchgeführt wurde und wofür wir an dieser Stelle bestens danken, erstreckte sich hauptsächlich auf die Bestimmung der Toxizität, der Wirkung auf den Blutdruck, den Meerschweinchenuterus und die Skelettmuskulatur.

Es zeigte sich, daß Folicanthinzitrat (FZ) erst in Dosen von 50 mg/kg i. v. bei der Maus letal wirkt. Folicanthin ist daher als eine Verbindung mittlerer Toxizität anzusprechen. Die gleiche Menge FZ intraperitoneal appliziert, zeigte nur motorische Schwächen der Versuchstiere, von denen sie sich wieder erholten. FZ war in Konzentrationen von 1 : 2000 ohne Effekt am isolierten Meerschweinchenuterus.

¹⁶ Helv. chim. Acta **34**, 642 (1951).

Die Beeinflussung des Blutdruckes, die an der narkotisierten Katze ausgetestet wurde, zeigte bei Verabreichung kleiner Dosen (1 mg/kg) FZ i. v. ein kurz dauerndes Ansteigen des Blutdruckes. Bei 5 mg/kg fiel der Blutdruck, um bei Gaben von 10 mg/kg FZ nach kurzzeitigem Ausbleiben jeder Wirkung eine flüchtige Drucksenkung zu verursachen.

Die Skelettmuskulatur zeigte bei der naharteriellen Injektion von 2 mg FZ keinen Effekt auf die direkte und indirekte Erregbarkeit.

Für die Unterstützung dieser Arbeit möchten wir der Österr. Stickstoffwerke A. G. bestens danken.

Experimenteller Teil¹⁷.

Isolierung des Folicanthins.

300 g eines im Frühsommer geernteten Blattmaterials des *Calycanthus floridus* L. wurden in feingemahlenem Zustand zur Entfettung längere Zeit mit tiefsiedendem Petroläther extrahiert. Das durch Lufttrocknung von Petroläther befreite Blattpulver unterzogen wir nach Durchfeuchtung mit konz. wäßr. Ammoniak nach abermaliger Trocknung der Ätherextraktion. Nach 48 Stdn. war fast alles Alkaloid den Blättern entzogen worden. Der Abdampfrückstand des Extrakts ergab nach Lösen in wenig Methanol und Versetzen mit überschüssiger methanol. Pikrinsäure 2,2 g eines hellgelben Pikrats, das nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol und Aceton den Zersp. 179° zeigte. Dieses Pikrat ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich und zeigt nur in Aceton eine etwas bessere Löslichkeit. Die Ausbeute betrug auf Alkaloid berechnet 0,34%.

$2 \text{ C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 3 \text{ C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 51,88, H 4,43, N 16,80.

Gef. C 51,66, 51,44, H 4,43, 4,39, N 16,49, 16,40.

Das so erhaltene Pikrat wurde im Scheidetrichter mit Äther überschichtet und mit konz. wäßr. Ammoniak zersetzt. Nach Abtrennen der Ätherschicht extrahierte man die wäßr. Phase erneut mit Äther, um nach Vereinigung der beiden ätherischen Lösungen, welche mit wäßr. Alkali pikrinsäurefrei gewaschen wurden, abzudampfen und den Rückstand im Vak. zu destillieren. Folicanthin ging bei 0,1 Torr und 150 bis 170° Luftbadtemp. über. Nach mehrmaliger Vakuumdestillation und Umlösen aus Äther-Petroläther besitzt die Base den Schmp. 118 bis 119°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Ber. C 76,83, H 8,24, N 14,93.

Gef. C 76,88, 76,86, H 8,02, 8,01, N 14,84, 14,70.

$2 \text{ N}-\text{CH}_3$. Ber. 10,69. Gef. 11,00, 11,08.

Mol.-Gew.-Bestimmung nach *Rast* in Bornylamin: Ber. 281,39. Gef. 297.

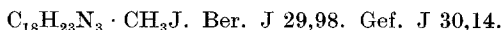
Pikrolonat des Folicanthins. Das in üblicher Weise hergestellte Pikrolonat kristallisiert aus Methanol in gelbgrünen Nadeln vom Schmp. 176° u. Zers.

$2 \text{ C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 3 \text{ C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$. Ber. C 58,48, H 5,21.

Gef. C 58,27, 58,20, H 5,25, 5,29.

¹⁷ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

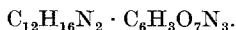
Jodmethylat des Folicanthins. Wird Folicanthin in methanol. Lösung mit überschüssigem Jodmethyl gekocht oder bei Zimmertemp. längere Zeit stehen gelassen, so erhält man nach dem Eindampfen das Jodmethylat in Form weißer Kristalle, die nach öfterem Umlösen aus Methanol den Schmp. 219 bis 220° u. Zers. zeigen.



Abbau von Folicanthin mit Salzsäure.

503 mg Folicanthin wurden in 20 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 10 ml Wasser verdünnt, 4 Tage stehen gelassen und die rotbraune Lösung nach Alkalisieren mit Äther extrahiert. Der Rückstand der ätherischen Lösung ergab bei der Vakuumdestillation bei 0,1 Torr und 100 bis 110° ein farbloses liquides Öl, das 287 mg wog. Bei 140 bis 160° Luftbadtemp. kam sehr wenig einer kristallisierten Verbindung, die blau verfärbt war und rein bei 187 bis 188° schmilzt.

Die Fraktion 100 bis 110° (ölige Abbaubase) gibt in benzolischer Lösung mit Pikrinsäure ein rotes, in Nadeln kristallisierendes Pikrat, welches beim Umlösen aus Methanol eine gelbe, stellenweise mit roten Kristallen durchsetzte Modifikation gibt. Bei der Schmelzpunktsbestimmung nach Kofler erfolgt bei 160 bis 163° Umwandlung, wobei aus der Schmelze neuerlich Kristalle anschießen, die dann endgültig bei 174 bis 176° schmelzen.



Ber. C 51,80, H 4,59, N 16,78.

Gef. C 51,68, 52,23, 52,15, H 4,56, 4,66, 4,64, N 16,80, 17,16.

Die für die weiteren analytischen Bestimmungen benötigte ölige Abbaubase wurde durch Zerlegung des Pikrats gewonnen und jeweils vor den einzelnen Bestimmungen erneut destilliert.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$. 1 N—CH₃: Ber. 7,98. Gef. 7,38.

1 C—CH₃: Ber. 7,98. Gef. 0,80, 0,43.

1 akt. H: Ber. 0,535. Gef. 0,520, 0,505.

Die Fraktion 140 bis 160° (kristallisierte Abbaubase) wurde durch Umlösen aus Methanol und Hochvakuumsublimation gereinigt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 65,43, H 7,32, N 12,72.

Gef. C 65,40, H 7,43, N 12,68.

1 N—CH₃: Ber. 6,83. Gef. 7,14.

2 akt. H: Ber. 0,916. Gef. 0,917, 0,920.

Methylierung der öligen Abbaubase. 285 mg der öligen Abbaubase wurden mit 3 ml Ameisensäuremethylester 3,5 Stdn. in der Bombe auf 100° erhitzt. Der nach Abdampfen des überschüssigen Esters erhaltene Rückstand ergab bei der Destillation bei 0,1 Torr und 160 bis 180° Luftbadtemp. in quantitat. Ausbeute ein farbloses, zähes Öl. Dieses wurde in absol. Äther mit 140 mg LAH reduziert; nach einer üblichen Aufarbeitung erhielt man 240 mg eines bei 0,1 Torr und 90 bis 100° destillierenden Öls.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$. 2 N—CH₃: Ber. 14,86. Gef. 14,91.

1 akt. H: Ber. 0,498. Gef. 0,346.

In alkohol. Lösung gibt die methylierte Base mit Pikrinsäure ein in orange gelben Blättchen kristallisierendes, methanol-schwerlösliches Pikrat vom Schmp. 175 bis 176°.

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 52,90, H 4,91. Gef. C 52,72, H 4,87.

Zinkstaubdestillation des Folicanthins. 50 mg Folicanthin wurden mit der 25fachen Menge Zinkstaub gemischt und im H_2 -Strom unter elektrischer Beheizung auf annähernd 400° erhitzt. In der gekühlten Vorlage sammelten sich 23,5 mg eines roten Öles, das bei der Vakuumdestillation farblos überging und dessen Pikrat sich durch Mischschmp. mit dem Pikrat der öligen Abbau-base $C_{12}H_{16}N_2$ identisch erwies. Aus dem H_2 -Strom konnte durch Einleiten in ätherische Pikrinsäure eine sehr geringe Menge Monomethylamin als Pikrat isoliert werden.

Acetylierung des Folicanthins. 10,5 mg Folicanthin wurden mit 1 ml Essigsäureanhydrid 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Anhydrid im Wasserstrahlvak. abdestilliert und der Rückstand bei 0,1 Torr fraktioniert, wobei von 170 bis 190° Luftbadtemp. 10,8 mg eines viskosen Öles übergingen, das trotz vielfacher Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

$C_{18}H_{24}N_3 \cdot COCH_3$. 1 $COCH_3$: Ber. 13,22. Gef. 11,18.

Verseifung der Acetylverbindung. 240 mg acetylierten Folicanthins wurden mit 2 ml 25%iger methanol. KOH 14 Stdn. am Rückfluß gekocht, das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextrakts ergab bei der Destillation bei 0,1 Torr und 100 bis 110° ein farbloses Öl (Fraktion I) und von 140 bis 160° mit wenig Öl durchsetzte Kristalle (Fraktion II).

Das Pikrat der Fraktion I schmolz nach Umwandlung bei 160 bis 163° von 174 bis 176° und erwies sich identisch mit dem Pikrat der Abbau-base $C_{12}H_{16}N_2$. Fraktion II zeigte nach Umlösen und erneuter Vakuumsublimation den Schmp. 187 bis 188°. Die Substanz war identisch mit der Base $C_{12}H_{16}O_2N_2$.

Hofmannscher Abbau des Folicanthins.

750 mg Folicanthinjodmethyleat wurden mit 1 ml 5%iger wäßr. KOH 1 Std. am Wasserbad erhitzt, das Wasser im Vak. abgedampft und der Rückstand im Ölvak. destilliert. Die abermalige Fraktionierung bei 0,1 Torr ergab von 90 bis 100° Luftbadtemp. 150 mg eines farblosen liquiden Öls, dessen Pikrat bei 175 bis 176° schmolz und identisch war mit dem Pikrat der methylierten Abbau-base $C_{13}H_{18}N_2$.

Von 160 bis 180° ging ein zähes, gelbbraunes Öl in einer Ausbeute von 100 mg über; die Substanz kristallisierte nicht und gab auch kein kristallisiertes Pikrat. Dagegen kristallisierte das Jodmethyleat aus Methanol und zeigte nach öfterem Umlösen den Schmp. 229 bis 230°.

$C_{13}H_{18}ON_2$. Ber. C 71,53, H 8,31, N 12,83. Gef. C 73,78, H 8,48, N 12,58.

$C_{13}H_{18}ON_2 \cdot CH_3J$.

Ber. C 46,67, H 5,87, N 7,77, J 35,23.

Gef. C 47,24, 47,13, H 5,98, 5,91, N 7,98, 7,94, J 34,40, 34,57.

2 NCH_3 : Ber. 8,35. Gef. 8,74.

Abbau des Folicanthins nach Emde.

988 mg Folicanthinjodmethylat wurden in 15 ml Wasser gelöst und in diese Lösung innerhalb von 7 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Durchleiten von Stickstoff 26 g 5%iges Natriumamalgam eingetragen. Das Spülgas wurde in alkohol. Pikrinsäure eingeleitet; nach beendetem Versuch konnte aus dieser Lösung nur reine Pikrinsäure rückgewonnen werden. Die vom Hg dekantierte wäßr. Phase wurde mit Äther extrahiert und der Rückstand der ätherischen Lösung bei 0,1 Torr fraktioniert; hierbei gingen von 90 bis 100° Luftbadtemp. 328 mg eines Öles über, dessen Pikrat sich durch Mischschmp. mit dem Pikrat der methylierten Abbaubase $C_{13}H_{18}N_2$ vom Schmp. 175 bis 176° als identisch erwies. Von 160 bis 180° ging wieder ein zähes Öl über, dessen Jodmethylat bei 229 bis 230° schmolz und identisch war mit dem Jodmethylat der entsprechenden Fraktion des Hofmannschen Abbaus.

Dehydrierung des Folicanthins mit Silberacetat.

In einem geräumigen Kolben, in welchem 1 g Folicanthin in 80 ml 1%iger Essigsäure gelöst war, wurden 6 g Silberacetat eingetragen und 5 Stdn. am Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt. Vom ausgeschiedenen Silber wurde abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit heißer 20%iger Essigsäure ausgezogen, die vereinigten Filtrate mit wäßr. Ammoniak alkalisiert und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Destillation des eingedampften Ätherextraktes bei 0,1 Torr ergibt 136 mg eines zähen hellgelben Öles, das bei 120 bis 130° Luftbadtemp. übergeht. Erst nach langem Stehen begann die Substanz zu kristallisieren und konnte dann aus Isopropyläther und Äther-Petroläther umgelöst werden. Das in feinen weißen, haufenförmigen Nadeln kristallisierende Dehydrofolicanthin schmilzt bei 108 bis 110°.



Ber. C 79,10,

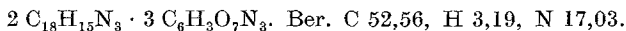
H 5,53,

N 15,37.

Gef. C 79,35, 79,52, H 5,60, 5,56, N 15,50.

1 NCH_3 : Ber. 5,50. Gef. 5,53.

Das Pikrat des Dehydrofolicanthins kristallisiert in hellgelben Nadeln, die in Methanol und Alkohol schwer, in Aceton leicht löslich sind. Schmp. 271° u. Zers.

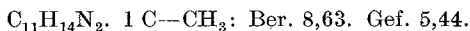


Gef. C 52,66, H 3,44, N 17,37.

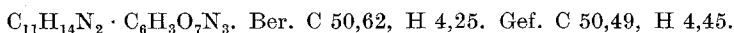
α -(Indolyl-3)-propionitril (III). Zu einer aus 0,38 g Mg, 2,7 g Äthyljodid und 1 g Indol in 7 ml absol. Anisols dargestellten Grignard-Lösung wurden 1,62 g 1-Brom-propionitril in 5 ml Anisol unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Nach $\frac{1}{2}$ stünd. Stehen im Eis und weiterem $\frac{1}{2}$ stünd. Verweilen bei Zimmertemp. wurde noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Wasserbad erhitzt, die Lösung unter Eiskühlung mit 10 ml Eiswasser zersetzt und mit 20 ml 10%iger Essigsäure angesäuert. Nach Abfiltrieren des nicht zum Umsatz gelangten Mg und Ausschütteln des Filtrats mit Äther wurde die ätherische Lösung mit $NaHCO_3$ entsäuert und durch Wasserdampfdestillation das Indol abgetrennt. Nach mehrmaligem Ausziehen des Kolbenrückstandes mit Äther destillierte man den Rückstand der äther. Lösung bei 0,1 Torr; hierbei ging von 130 bis 160° Luftbadtemp. ein gelbes Öl (0,43 g) über.

2-(Indolyl-3)-1-aminopropan (IV). In eine Lösung von 400 mg des obigen Nitrils in 20 ml absol. Äthanols trägt man unter Erhitzen am Wasserbad innerhalb von 15 Min. 1 g met. Na ein. Nach Verbrauch des gesamten Na

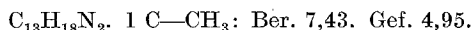
wird die Lösung mit Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert, der Alkohol im Vak. abdestilliert und die zurückbleibende saure Lösung zur Entfernung der nichtbasischen Bestandteile 2mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Alkalisieren zieht man erneut mit Äther aus und destilliert den äther. Extrakt im Vak. bei 0,1 Torr. Von 90 bis 110° Luftbadtemp. gingen 300 mg eines liquiden farblosen Öls über.



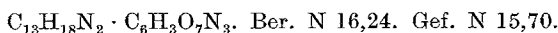
Das zuerst aus Benzol gefällte und aus Methanol umgelöste Pikrat war orangegelb und schmolz bei 224°.



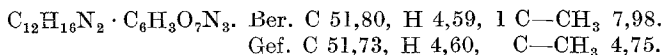
1-(Indolyl-1)- α -methyl-N-dimethyl-äthylamin (VI). 2,4 g Indol wurden in 50 ml absol. Äther gelöst und mit 31,5 ml einer 0,64 n äther. Lösung von Lithiumphenyl versetzt und in N_2 -Atmosphäre 1 Std. zum schwachen Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung tropft man das aus 2 g Dimethyl-alaninol gewonnene 1-Chlor-2-dimethylaminopropan in 20 ml absol. Äther zu und erhitzt die durch das ausgefallene LiCl stark getrübbte Lösung noch $\frac{1}{2}$ Std. Nach dem Zersetzen des überschüssigen Lithiumphenyls mit Wasser schüttelt man mit 2 n HCl aus und gewinnt aus dieser Lösung durch Alkalisieren und Ätherextraktion die basischen Bestandteile. Der Abdampfrückstand der ätherischen Lösung ergab bei der Destillation 340 mg eines zwischen 90 bis 100° Luftbadtemp. bei 0,1 Torr übergehenden Öles.



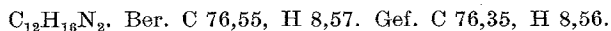
Das in Methanol schwer lösliche Pikrat schmilzt bei 158°.



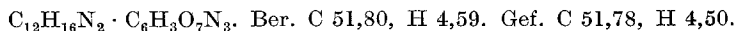
1-Äthyl-tryptamin. 2 g asymmetr. Äthyl-phenylhydrazin, 2,5 g γ -Aminobutyrylacetat und 3 g wasserfr. ZnCl_2 wurden 2 Stdn. im Ölbad auf 180° erhitzt. Nach Abkühlen löst man den dunklen harten Schmelzkuchen in 50%iger Essigsäure, alkalisiert mit NaOH und extrahiert mit Äther. Die ätherische Lösung ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels bei der Destillation bei 0,1 Torr 2,2 g eines zwischen 100 bis 140° Luftbadtemp. übergehenden Öles. Das Pikrat der Verbindung kristallisiert nach Umlösen aus Benzol-Methanol in prachtvollen roten Nadeln vom Schmp. 180 bis 181°.



ω -Äthyl-tryptamin. Zu einer Suspension von 0,36 g LAH in 150 ml absol. Äther tropft man die Lösung von 1,5 g ω -Acetyltryptamin (VII) in 100 ml absol. Äther zu. Nach 12stünd. Kochen am Rückfluß wurde wie üblich aufgearbeitet und 0,33 g ω -Äthyl-tryptamin gewonnen, welches bei 0,1 Torr von 140 bis 165° Luftbadtemp. übergang. 0,9 g des Ausgangsmaterials wurden zurückgewonnen. Nach dem Umlösen aus Äther-Petrol-äther zeigt die Substanz den Schmp. 87 bis 88°.



Das Pikrat kristallisiert aus Methanol in orangefarbenen Blättchen vom Schmp. 186 bis 187°.



ω -Formyl-homotryptamin (IX). 110 mg Homotryptamin wurden mit 4 ml Ameisensäuremethylester im Bombenrohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Esters ergab der Rückstand bei der Destillation im Vak. bei 0,1 Torr 120 mg eines von 170 bis 190° Luftbadtemp. übergehenden zähen Öles.

$C_{12}H_{14}ON_2$. Ber. N 13,85. Gef. N 13,82.

ω -N-Methyl-homotryptamin. 110 mg der Formylverbindung wurden aus einem Kugelrohr zu 80 mg LAH in 100 ml absol. Äther extrahiert. Nach 10stünd. Kochen ergab die übliche Aufarbeitung 75 mg des von 100 bis 110° Luftbadtemp. bei 0,1 Torr übergehenden ω -N-Methyl-homotryptamins. Die Substanz kristallisiert aus Äther-Petroläther und zeigt den Schmp. 87°. Entgegen unseren Erfahrungen zeigt diese N-methylierte Verbindung einen Schmp., der höher liegt als derjenige der Nor-Verbindung.

$C_{12}H_{16}N_2$. Ber. C 76,55, H 8,57. Gef. C 76,45, H 9,20.

7- ω -Dimethyl-tryptamin. 30 mg einer durch Formylierung von 7-Methyl-tryptamin erhaltenen Mischung von Mono- und Diformylverbindung, die wir seinerzeit schon beschrieben haben, wurden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran mit 40 mg LAH versetzt und 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 10 mg einer bei 90 bis 110° Luftbadtemp. und 0,1 Torr übergehenden Substanz, welche beim Abkühlen kristallisierte und den Schmp. 17° besaß. Der in unserer vorläufigen Mitteilung aufscheinende Schmp. 114° entsprang einem Druckfehler. Zwischen 140 bis 170° Luftbadtemp. erhielten wir 15 mg Ausgangsmaterial zurück.

$C_{12}H_{16}N_2$. 1 N—CH₃: Ber. 7,98. Gef. 7,91.

Die Base gibt mit methanol. Pikrinsäure ein rotoranges Pikrat, das nach Reinigung den Schmp. 194 bis 195° zeigt.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 51,80, H 4,59. Gef. C 51,52, H 4,43.

Aus der 1- ω -Diformylverbindung des 7-Methyltryptamins entsteht bei der Reduktion mit LAH also nur das ω -methylierte Produkt, was in Übereinstimmung mit neueren Arbeiten steht, welche gezeigt haben, daß Acylgruppen an einem ringgebundenen Stickstoff durch LAH reduktiv abgespalten werden.

1-Methylindolyl-3-essigsäureäthylester (XI). 4 g 1-Methylindol wurden in einem großen Erlenmeyer-Kolben mit 200 mg „Naturkupfer C“ am Wasserbad erhitzt und ohne weiteres Erwärmen 7 g Diazoessigester langsam so zutropft, daß fortlaufend N₂-Entwicklung beobachtet werden konnte. Nach Beendigung der Hauptreaktion wurde noch 15 Min. erwärmt, mit Äther aufgenommen und vom Kupferpulver abfiltriert. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen Rückstand, der bei der Destillation bei 0,1 Torr 5,04 g des zwischen 130 bis 150° Luftbadtemp. übergehenden Esters ergab.

β -(1-Methylindolyl-3)-äthanol, 1-Methyltryptophol (XII). Zu einer Suspension von 900 mg LAH in 200 ml absol. Äther wurden 4,18 g 1-Methylindolyl-3-essigester in 50 ml absol. Äther zutropft, 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Der Alkohol destillierte zwischen 120 bis 140° Luftbadtemp. bei 0,1 Torr als viskoses, farbloses Öl. Ausbeute 2,45 g.

Zur besseren Charakterisierung des Alkohols wurde sein p-Nitrobenzoat hergestellt, welches, aus Benzol umgelöst, den Schmp. 181 bis 182° zeigt.

$C_{18}H_{16}O_4N_2$. Ber. N 8,64. Gef. N 8,30.

β -(1-Methylindolyl-3)-propionitril (XIV). 953 mg 1-Methyltryptophol wurden in 150 ml absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von 1,2 g frisch destilliertem Thionylchlorid in 20 ml absol. Äther versetzt. Über Nacht schied sich wenig eines dunklen Harzes aus, von welchem abfiltriert wurde; das ätherische Filtrat dampfte man nach Zugabe von wenig Alkohol zur Zerstörung des überschüssigen Thionylchlorids isotherm ein. Der erhaltene dunkelrote Sirup wurde in 6 ml Alkohol gelöst und nach Zugabe von 5 g KCN und 0,3 g KJ in 6 ml Wasser 24 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der durch Absaugen der Hauptmenge des Alkohols im Wasserstrahlvak. erhaltene Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Aus diesem Extrakt schied sich eine weiße kristallisierte Substanz aus, die in einem Falle so rein war, daß nach Imaligem Umlösen aus Methanol das 1-Methylindolyl-3-propionsäureamid XIII schmelzpunktsrein vorlag; Schmp. 191 bis 192°.

$C_{12}H_{14}ON_2$. Ber. N 13,85. Gef. N 13,35.

Die vom Säureamid abfiltrierte Ätherlösung ergibt bei der Destillation im Vak. bei 0,1 Torr das von 130 bis 150° Luftbadtemp. übergehende Nitril als fast farbloses viskoses Öl in einer Ausbeute von 490 mg.

1-Methyl-homotryptamin (XV). In eine absol. alkoh. Lösung von 400 mg des obigen Nitrils wurden unter Erhitzen am Wasserbad 1 g met. Na in Portionen im Laufe von 20 Min. eingetragen. Die mit Salzsäure angesäuerte Lösung wurde durch Absaugen vom Alkohol befreit, die wäßr. Lösung mit Äther zur Entfernung etwaiger nichtbasischer Bestandteile ausgeschüttelt und nach dem Alkalisieren erneut mit Äther ausgezogen. Der Abdampfrückstand dieses Extrakts ergab bei der Destillation 100 mg der von 100 bis 120° Luftbadtemp. und 0,1 Torr destillierenden Base.

Das aus Benzol gefällte schmierige Pikrat des 1-Methyl-homotryptamins kristallisiert nach dem Umlösen aus Wasser in orangeroten Nadeln vom Schmp. 176°.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. C 51,80, H 4,59. Gef. C 51,24, H 4,91.

1-Methyl-2-oxymethylindol (XVII). 10 g 1-Methylindol-2-carbonsäure wurden im Extraktor zu einer Suspension von 2,2 g LAH in 250 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Nachdem alle Säure gelöst worden war, haben wir die Reaktion unterbrochen, das Lösungsmittel abdestilliert und den Rückstand vorsichtig mit Wasser versetzt; nun wurde konz. Lauge zugegeben und mit Äther extrahiert. Der Abdampfrückstand ließ sich bei 0,05 Torr und 120° Luftbadtemp. destillieren, wobei das übergehende Öl sofort kristallin erstarrte. Aus Benzol umgelöst, schmilzt das 1-Methyl-2-oxymethylindol von 108 bis 110°. Ausbeute 86% d. Th.

$C_{10}H_{11}ON$. Ber. C 74,50, H 6,88. Gef. C 74,73, H 6,80.

Mono-o-toluidid der Bernsteinsäure. 1,7 g o-Toluidin und die molar entsprechende Menge Bernsteinsäureanhydrid ergaben beim Erhitzen in absol. benzol. Lösung nach 2 Stdn. beim Abkühlen 0,8 g des Toluidids, welches nach dem Umlösen aus Benzol mit sehr wenig Alkohol den Schmp. 152 bis 153° zeigt.

$C_{12}H_{15}O_3N$. Ber. C 63,75, H 6,32. Gef. C 64,03, H 6,55.

o-Toluidid der Succinamidsäure (XVIII). 0,8 g des obigen Toluidids wurden mit äther. Diazomethanlösung bis zum Verbleib der Gelbfärbung versetzt; das gesamte Säureamid ging hierbei in Lösung. Nach 2stünd. Stehen wurde das überschüssige Diazomethan mit einigen Tropfen Eisessig

zerstört, der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand mit 20 ml konz. Ammoniak versetzt. Das Öl ging alsbald in Lösung, worauf nach kurzer Zeit 0,4 g des in Blättchen kristallisierenden Amids XVIII ausfielen. Nach dem Umlösen aus Benzol mit wenig Aceton schmolz die Verbindung von 185 bis 186°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$. Ber. C 64,06, H 6,84. Gef. C 63,89, H 6,56.

Das auf einem anderen Weg bereits erhaltene o-Toluidid der Succinamidsäure (XVIII) wurde mit dem Schmp. 160° beschrieben¹⁸. Bei der Nacharbeitung dieser Angaben erhielten wir jedoch gleichfalls das Toluidid Schmp. 185–86°, das im Gemisch mit unserem Toluidid keine Schmelzpunkts-Depression zeigte. *G. v. Becki* dürfte verunreinigte Produkte in Händen gehabt haben, da wir auch den Schmp. des N-o-Tolyl-succinimids bei 98–99° fanden; in der Literatur scheint hierfür der Schmp. 75° auf.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

¹⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 320 (1879).