

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 228–235 (1978)

Klaus Rehse, Hildegard Schulte-Sienbeck⁺ und Rainhard Horowski

Neuropsychotrope Aktivität von reserpinanalogen 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und dem Department für Neuropharmakologie der Schering AG, Berlin.

(Eingegangen am 22. März 1977)

8 Trimethoxyphenylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline werden synthetisiert. Ihre neuropsychotrope Aktivität wird in einem Maus-Screen und einigen Interaktionstesten geprüft. Dabei wird für die aktivsten Verbindungen 5d und 5e hinsichtlich der ZNS-Wirkung ein reserpinartiges Profil gefunden. Die antihypertensive Wirkung von 5e ist gering.

Neuropsychotropic Activity of 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolines Structurally Related to Reserpine

Eight (Trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines were synthesized. Their neuropsychotropic activities were investigated using mice and some interaction tests. In the central nervous systems an activity profile similar to that of reserpine was found for the most active compounds 5d and 5e. Compound 5e is mildly antihypertensive in rats.

Im Zusammenhang mit starken neuralen Aktivitäten bei dopaminanalogen 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen, über die wir kürzlich berichtet haben¹⁾, sollte der Einfluß einer dritten Methoxygruppe im Dopaminteil des Moleküls untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurden 8 dem Reserpin strukturell ähnliche trimethoxyphenylsubstituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline dargestellt und ihre Wirkung auf das ZNS und den Blutdruck tierexperimentell geprüft. Das Syntheschema für 5a–h ist in Abb. 1 zusammengefaßt.

Zur Darstellung der Acylverbindungen 5a–c wird 1 direkt mit den entsprechenden Säurechloriden umgesetzt. Die erhaltenen Verbindungen sind IR-spektroskopisch durch Amidbanden zwischen 1640 (5c) und 1610 cm^{-1} charakterisiert. Im Kernresonanzspektrum werden die Protonen an C-1 bzw. C-2 nach 4,9 bis 4,8 bzw. 3,9–3,8 ppm gegenüber 3,9 bzw. 3,0 ppm bei 1 zu tiefem Feld verschoben.

+ Auszug aus der Dissertation H. Schulte-Sienbeck, F.U. Berlin 1975.

1 K. Rehse, H. Schulte-Sienbeck, R. Schmiechen und R. Horowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 11 (1978).

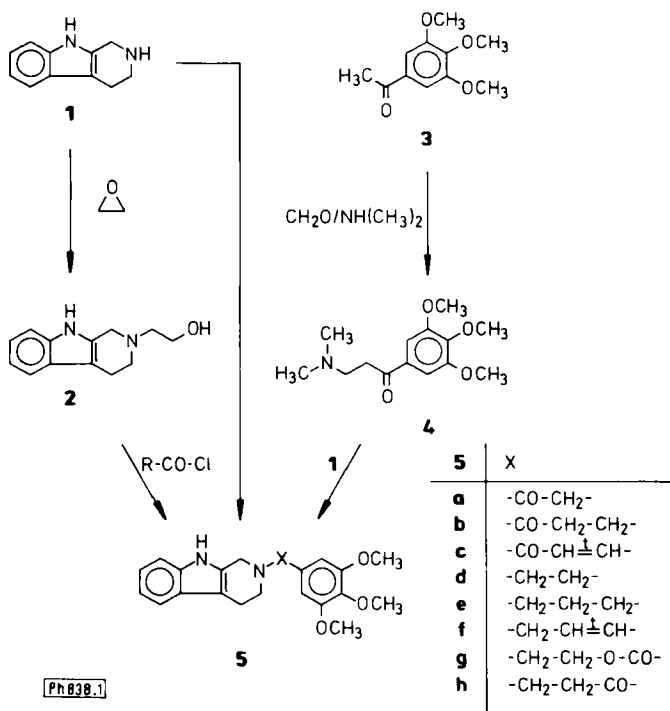


Abb. 1: Synthese von reserpinanalogen 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen

Die olefinischen Protonen von **5c** werden bei 7,7 bzw. 6,9 ppm ($J = 16$ Hz) transständig gefunden.

5d–f werden aus **5a–c** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten. Die vollständige Reduktion wird IR-spektroskopisch durch das Fehlen der Amidbanden gesehen. Die Seitenkettenprotonen von **5f** werden als ABX₂-Spektrum gefunden. Die Kopplungskonstante $J_{AB} = 16$ Hz konnte durch ein Doppelresonanzexperiment bestimmt werden. Der massenspektrometrische Abbau von **5d–f** weist charakteristische Unterschiede auf. Während der Basispeak von **5d** mit $m/e = 185$ den Verlust der Seitenkette durch Oniumspaltung anzeigt, beobachtet man bei **5e** hauptsächlich Verlust eines Wasserstoffatoms im C-Ring durch Oniumspaltung, woraus dann durch Oniumfolgewanderung der Basispeak $m/e = 171$ gebildet wird. Bei **5f** hingegen wird der Basispeak $m/e = 143$ durch Retro-Diels-Alder-Spaltung erhalten.

Das literaturbekannte **5g**^{2,3)} wurde von uns in alternativer Synthese durch Umsetzung von **1** mit Äthylenoxid und anschließende Acylierung mit Trimethoxyben-

2 G. Frangatos, G. Kohan und F. L. Chubb, Can. J. Chem. **38**, 1082 (1960).

3 R. A. Robinson, US 2852520 (1958) ref.: C. A. **53**, 4317 b.

zoylchlorid erhalten. **5h** ließ sich durch Umsetzung von **1** mit **3** und Formaldehyd nicht gewinnen. Hier führte die Umaminierung von **4⁴⁾** mit **1** unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure in absol. Xylol zum Erfolg. Im NMR-Spektrum werden neben den üblichen Protonen des Carbolingerüsts die Protonen der Seitenkette als A_2B_2 -System ($\nu_A = 3,2$ ppm, $\nu_B = 3,0$ ppm, $J_{AB} = 7$ Hz) gefunden. Im Massenspektrum fällt die geringe Intensität des Molpeaks (m/e 394) auf. Das Molekül wird in **1** [$m/e = 172$ (100)] und Trimethoxyphenylvinylketon [$m/e = 222$ (40)] zerlegt.

Die im modifizierten Maus-Screen nach *Irwin*⁵⁾ und *Campbell*⁶⁾ und vier Interaktionstesten erhaltenen Ergebnisse für **5a–h** sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Als Vergleichssubstanz diente Reserpin. Die höchste Aktivität wird bei reiner Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder drei C-Atomen zwischen β -Carbolinteil und Trimethoxyphenylrest gefunden (**5d, e**). Modifikation der Kette durch Esterfunktion (**5g**), Carboonylfunktion (**5h**) bzw. Amidbildung (**5a–c**) geht stets mit mehr oder weniger starker Wirkungsverminderung einher.

Die aktivsten Verbindungen **5d** und **5e** zeigen ein dem Reserpin sehr ähnliches Profil, wenn auch erst bei einer um zwei Größenordnungen höheren Dosierung. Bei etwa gleicher Toxizität ist daher die Wirkungsbreite durchweg geringer. Die bei Reserpin besonders deutlich beeinflussten Parameter Ptosis, verminderte Motorik, verminderter Tonus und hypotoner Gang werden auch bei **5d** und **5e** am stärksten verändert. Parameter, die beim Reserpin weniger stark modifiziert werden wie Hypothermie und Katalepsie, werden auch bei **5d** und **5e** weniger stark beeinflusst. Die Wirkungsbreite ist hier sowohl bei **5d** wie **5e** als auch bei Reserpin um drei Einheiten geringer.

Ähnliches ergab auch der Vergleich im Anti-Morphin-Test. Hier fällt allerdings auf, daß **5d** und **5e** im Gegensatz zu Reserpin auch das Straub-Phänomen aufheben. Ferner erweist sich **5e** im Anti-Elektroschock-Test im Gegensatz zu Reserpin als deutlich antikonvulsiv. Auch die bei **5e** beobachtete Hyperämisierung der Haut fehlt bei Reserpin. Die Wirkungsdauer von allen Substanzen ist wesentlich geringer als bei Reserpin.

Auf die beim Reserpin therapeutisch so wichtige antihypertensive Komponente wurde bei **5e** geprüft. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Man erkennt eine milde blutdrucksenkende Wirkung, die bereits in einem Dosisbereich einsetzt, in dem noch keine neuropharmakologischen Wirkungen beobachtet werden. Die antihypertensive Wirkung setzt im Gegensatz zu Reserpin kurz nach Applikation ein. Das Ausmaß ist jedoch wesentlich geringer als beim Reserpin.

4 E. Haggett und S. Archer, J. Am. Chem. Soc. 71, 2255 (1949).

5 S. Irwin, Psychopharmacologia 13, 222 (1968).

6 D. E. S. Campbell und W. Richter, Acta Pharmacol. Toxicol. 25, 345 (1967).

Tab. 1: Neuropsychotrope Aktivitäten von 5a–h im Vergleich zum Reserpin

Substanz Nr.	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	Reserpin
Prosis	–	2,5	–	>7 (12,5>800)	6	4,5	2	3	1,2
starke Prosis	–	–	–	3,5	2,5	2,5	–	–	9
verminderte Motorik	–	3	>4 (200>166)	7	6	4,5	2	3	>12,5 (0,1–0,2>800)
Hypothermie	–	1,5	2,5	4	4,5	4	2	2,5	9,5
Katalepsie	0,5	–	0,5	2,5	1	1	2,5	1,5	5
Tonus vermindert	0,5	1,5	4	4,5	5,5	2,5	–	3	8,5
Gang hypoton	4,5 (25–100–800)	>3 (200>800)	4	7,5	6,5 (12,5–25–400) (25–50>800)	>5,5 (25–200)	3	>5,5 (25–50>800)	10
Anti-Morphin									
Tonus	–	–	–	4,5	2,5	–	2	0,5	6,5
Straub	–	–	–	4,5	3,5	–	nur 25	0,5	–
Mydriasis	–	–	–	2,5	0,5	–	–	0,5	8,5
Anti-Writhing	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Anti-MeS	clonisch 1,5	ton. nur 100 clon. nur 100	–	clonisch 1	clonisch 4,5	–	clonisch nur 25	clonisch 3,5	clonisch 1,5
Anti-Oxotremorin									
Wirkungs- maximum	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	30 min 4h	4 24 h
Besonderheiten	–	–	–	–	Haut gerötet 5,5	–	–	–	Tremor 13 Miosis 9

Tab. 2: Systolischer Blutdruck in % des Ausgangswertes bei wachen, hypertonen Ratten nach Applikation von **5e** oder Reserpin

Zeit p. appl./min.	15	30	45	60	75	90	120	150	180	210	240
Kontrolle	98	97	100	99	97	96	97	97	98	93	100
5e (4 mg/kg)	90	91	92	94	101	101	98	89	88	90	89
5e (20 mg/kg)	86	89	94	93	96	96	90	91	89	91	92
Reserpin (0,5 mg/kg)	105	99	99	99	95	92	76	75	74	76	74

Insgesamt scheint sich daher ein vom Reserpin etwas differenter Wirkungsmechanismus abzuzeichnen. Über biochemische Untersuchungen zur Klärung dieses Problems werden wir in Kürze berichten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen. Der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie danken wir für die Anfertigung der Spektren und Durchführung der Elementaranalysen.

Frau Dr. G. Mannesmann und Herrn Dr. B. Müller, Schering AG., danken wir für die Prüfungen von **5e** auf antihypertensive Wirkung.

Experimenteller Teil

a) Chemischer Teil

2-(3,4,5-Trimethoxyphenacyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (5a)

Eine Lösung von 2,2 g (0,013 mol) **1** in 200 ml gereinigtem Chloroform wird mit 3 g K_2CO_3 versetzt und unter Rühren langsam eine Lösung von 3,6 g (0,015 mol) 3,4,5-Trimethoxyphenacylchlorid in 30 ml Chloroform zugegeben. Das Filtrat wird mit 1proz. NaOH, mit Wasser, mit 1proz. HCl und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird einmal aus Benzol, dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 3,3 g **5a**. Weiße Kristalle, Schmp.: 176°, Ausb.: 68 % d. Th. — $C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380,45) Ber.: C 69,46 H 6,36 N 7,36; Gef.: C 69,60 H 6,55 N 7,29. — IR (KBr): 3380, 3210, 2930, 1625, 1580, 1500, 1455, 1415, 1325, 1230, 1220, 990, 790, 740 cm^{-1} . — 1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$): δ (ppm) = 8,9 (s, 1H austb., N-H), 7,6–7,0 (m, 4H, C-5 bis C-8), 6,5 (s, 2H, arom.,), 4,8 (s, 2H, C-1), 3,8 (s, 9H, OCH_3), 3,8 (t, 2H, C-3), 3,6 (s, 2H, $CO-CH_2$ -), 2,7 (t, 2H, C-4). — MS (70 eV): m/e = 380 (38 %, M^+), 212 (15), 208 (23), 199 (19), 193 (15), 181 (61), 171 (60), 170 (54), 169 (46), 168 (28), 156 (25), 144 (30), 143 (100), 115 (32).

2-[3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (5b)

11,9 g (0,05 mol) 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure und 2 g (0,05 mol) NaOH werden in 20 ml Wasser gelöst, etwa 1 g Raney-Nickel zugegeben, um bei Raumtemp. in ca. 20 h vollständig zu hydrieren. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird mit verd. HCl angesäuert und das ausgefallene

Produkt gewaschen. Man erhält 11,2 g Dihydro-3,4,5-trimethoxyzimtsäure. Aus dieser wird analog ⁷⁾ das Säurechlorid hergestellt.

Die Synthese von **5b** verläuft analog der Synthese von **5a**: 3,42 g (0,02 mol) **1**, 3 g Na₂CO₃, 7,7 g Dihydro-3,4,5-trimethoxycinnamoylchlorid, 300 ml Chloroform. Weiße Kristalle (Benzol), Schmp.: 148°. Ausb.: 65 % d. Th. – C₂₃H₂₆N₂O₄ (394,5) Ber.: C 70,03 H 6,64 N 7,10; Gef.: C 69,98 H 6,58 N 6,98. – IR (KBr): 3250, 2930, 2845, 1630, 1610, 1580, 1500, 1455, 1445, 1410, 1330, 1300, 1240, 1205, 1120, 1140, 1000, 810, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 8,6 (s, 1H, austb., N-H), 7,6–7,0 (m, 4H, C-5-8), 6,5 (s, 2H, arom.), 4,8 (s, 2H, C-1), 3,8 (s, 9H, OCH₃), 3,8 (t, 2H, C-3), 3,1–2,6 (m, 6H, C-4 und CO-CH₂-CH₂-), – MS (70 eV): m/e = 394 (65 %, M⁺), 213 (69), 181 (30), 171 (100), 143 (67), 78 (63).

2-[3,4,5-Trimethoxycinnamoyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**5c**)

2,2 g (0,015 mol) **1** werden durch Erwärmen in 300 ml trockenem Benzol gelöst, 5 g trockenes Na₂CO₃ zugegeben und unter Rühren eine Lösung von 3,3 g (0,013 mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 50 ml Benzol langsam zugetropft. Anschließend werden nochmals 2,5 g Na₂CO₃ zugefügt und die Mischung wird 5 h am Rückfluß gekocht. Danach wird filtriert und die Lösung etwa auf die Hälfte eingengt. Hieraus scheiden sich allmählich helle Kristalle ab. Der Rückstand der Filtration wird in 150 ml Wasser suspendiert, mit HCl angesäuert, bei 50° 1/2 h gerührt, filtriert und der ungelöste Rest mit Wasser gewaschen. Dieser wird zusammen mit den aus der Lösung erhaltenen Kristallen einmal aus Benzol, dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 4,1 g **5c**. Weiße Kristalle, Schmp.: 198°, Ausb.: 81 % d. Th. – C₂₃H₂₄N₂O₄ (392,5) Ber.: C 70,39 H 6,16 N 7,14; Gef.: C 70,01 H 6,18 N 7,11. – IR (KBr): 3230, 2925, 1640, 1580, 1500, 1440, 1410, 1335, 1310, 1260, 1240, 1205, 1120, 1050, 1000, 960, 810, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 8,8 (s, 1H, austb., N-H), 7,6–7,0 (m, 4H, C-5-8), 6,77 (s, 2H, arom.), 7,7 (d(AB), J = 16 Hz, 1H, =CH-Br), 6,9 (d(AB), J = 16 Hz, 1H, CO-CH=), 4,9 (s, 2H, C-1), 3,9 (t, 2H, C-3), 3,85 (s, 9H, OCH₃), 2,85 (t, 2H, C-4). – MS (70 eV): m/e = 392 (56 %, M⁺), 222 (94), 194 (28), 191 (50), 179 (66), 171 (100), 168 (75), 143 (63).

2-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-äthyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**5d**)

1,9 g **5a** werden mit 1,5 g LiAlH₄ in 200 ml THF in 2 h zu **5d** reduziert. Die Base wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp.: 172°, Ausb.: 88 % d. Th. – C₂₂H₂₆N₂O₃ (366,5) Ber.: C 72,11 H 7,15 N 7,64; Gef.: C 72,27 H 7,25 N 7,65. – IR (KBr): 3380, 3140, 3070, 2950, 2935, 2900, 2825, 1580, 1500, 1455, 1445, 1410, 1325, 1300, 1230, 1175, 1120, 1000, 820, 800, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/D₂O): δ (ppm) = 8,4 (s, 1H, austb., N-H), 7,55–6,95 (m, 4H, C-5-8), 6,4 (s, 2H, arom.), 3,8 (s, 9H, OCH₃), 3,65 (s, 2H, C-1), 3,1–2,7 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2,8 (s, 4H, C-3,4). – MS (70 eV): m/e = 366 (8 %, M⁺), 185 (100), 156 (70), 144 (11), 143 (22), 131,5 (m*).

2-[3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (**5e**)

Eine Lösung von 3 g **5b** in 50 ml THF wird zu einer Mischung von 2,5 g LiAlH₄ in 200 ml trockenem Äther zugetropft, 3 h am Rückfluß gekocht. Das überschüssige LiAlH₄ wird mit Eiswasser zerstört. Es wird noch 1 h bei Raumtemp. weitergerührt, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält eine hellgelbe, ölige Flüssigkeit, die mit einigen Tropfen Äther über Nacht kristallin wird. Um das Hydrochlorid der Base zu erhalten, muß die äthanolische Lösung der Base

7 C. Weygand und G. Hilgetag, Organische Experimentierkunst, 4. Aufl., S. 249, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1970.

mit ätherischer Salzsäure versetzt werden. Base: Weiße Kristalle, Schmp.: 105°, Ausb.: 87 % d. Th. – $C_{23}H_{28}N_2O_3$ (380,5) Ber.: N 7,36; Gef.: N 7,33. – IR (KBr): 3380, 3150, 2940, 2750, 1580, 1500, 1460, 1450, 1440, 1420, 1320, 1230, 1120, 1000, 820, 740, 660 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$): δ (ppm) = 8,4 (s, 1H, austb., N-H), 7,6–7,0 (m, 4H, C-5-8), 6,4 (s, 2H, arom.), 3,8 (s, 9H, OCH_3), 3,6 (s, 2H, C-1), 3,0–2,4 (m, 4H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Ar), 2,8 (s, 4H, C-3 und C-4), 2,2–1,6 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -Ar). – Hydrochlorid: Weiße Kristalle, Schmp.: 240°. – $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ (416,9) Ber.: C 66,26 H 7,01 N 6,72; Gef.: C 66,35 H 7,10 N 6,81.

2-[3,4,5-Trimethoxycinnamyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin (5f)

1,4 g 5c in 120 ml THF werden analog der Herstellung von 5e zur Mischung von 1 g $LiAlH_4$ und 100 ml Äther zugetropft und weiterverarbeitet. (Reaktionszeit: 2 h). Die Base wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp.: 175°, Ausb.: 82 % d. Th. – $C_{23}H_{26}N_2O_3$ (378,5) Ber.: C 72,99 H 6,92 N 7,40; Gef.: C 72,82 H 6,94 N 7,32. – IR (KBr): 3380, 2930, 2890, 2830, 1580, 1500, 1450, 1410, 1325, 1235, 1120, 985, 955, 810, 780, 730, 725, 650 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$): δ (ppm) = 8,0 (s, 1H, austb., N-H), 7,6–7,0 (m, 4H, C-5 und C-8), 6,65 (s, 2H, arom.), 6,5 und 6,3 (AB-Teil eines ABX_2 -Systems, $J = 16$ Hz, 2H, =CH-Ar und C-CH=), 3,8 (s, 9H, OCH_3), 3,65 (s, 2H, C-1), 3,4 (m, 2H, X-Teil des ABX_2 -Systems, N- CH_2 -), 2,9 (s, 4H, C-3 und C-4). – MS (70 eV): $m/e = 378$ (17 %, M^+), 208 (12), 184 (13), 176 (19), 171 (28), 168 (22), 156 (11), 143 (100), 115 (15), 107 (16).

2-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-äthyl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-hydrochlorid (5g)

6,9 g (0,04 mol) 1, 6,1 g (0,03 mol) β -Dimethylamino-3,4,5-trimethoxy-propiphenonhydrochlorid⁴⁾ und 50 mg p-Toluolsulfonsäure werden gemischt und in 50 ml absol. Xylol unter Rühren 4 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und der Rückstand mit wenig Xylol nachgewaschen. Er besteht aus 4,3 g $1 \cdot HCl$. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der braune Rückstand in ca. 50 ml Äthanol aufgenommen und mit äthanolischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Über Nacht bilden sich Kristalle, die, einmal aus Äthanol und zweimal aus Methanol umkristallisiert, 5g rein ergeben. Weiße Kristalle, Schmp.: 215°, Ausb.: 46 % d. Th. – $C_{23}H_{27}ClN_2O_4$ (430,9) Ber.: C 64,11 H 6,32 N 6,50; Gef.: C 64,00 H 6,26 N 6,62. – IR (KBr): 3300, 3000, 2930, 2915, 2660, 2550, 1665, 1580, 1500, 1450, 1405, 1360, 1330, 1230, 1160, 1120, 990, 740, 640 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$): δ (ppm) = 8,2 (s, 1H, austb., N-H), 7,5–6,9 (m, 6H, arom.), 3,90 und 3,85 (s, 9H, OCH_3), 3,6 (s, 2H, C-1), 3,2 und 3,0 (A_2B_2 -System, 4H, $J_{AB} = 7$ Hz, N- CH_2 und CH_2 -CO), 2,8 (s, 4H, C-3,4). – MS (70 eV): $m/e = 394$ ($17 \cdot 10^{-4}$ %, M^+), 222 (40), 207 (12), 195 (20), 179 (11), 172 (28), 151 (16), 143 (100), 115 (16), 55 (20).

2-(1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinyl-2)-äthyl-3,4,5-trimethoxybenzoat (5h)

In der von Rohrmann⁸⁾ angegebenen Weise werden 700 mg Äthylenoxid und 2 g 1, in 30 ml absol. Methanol gelöst und über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Produkt roh zur Esterbildung eingesetzt (Ausbeute: 2,5 g $\hat{=}$ 100 % d. Th.).

0,65 g 2-(2-Hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin werden zu 7 ml trockenem Pyridin gegeben, die Mischung wird auf -10° in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und 1,4 g 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-chlorid über einen Zeitraum von 3 h in kleinen Mengen zugegeben. Dabei geht die Substanz in Lösung, und es bildet sich wenig weißer Niederschlag. Die Mischung wird 12 h im Kühlschrank aufbewahrt, um sich dann langsam auf Raumtemp. zu erwärmen. Nach ins-

8 E. Rohrmann und H. A. Shoule, J. Am Chem. Soc. 66, 1641 (1941).

gesamt 4 d Reaktionszeit wird das Gemisch in 350 ml Eiswasser gegossen, dem 3 ml 10 N NH_3 zugegeben sind. Über Nacht bildet sich ein gut abfiltrierbarer Niederschlag. Dieser wird in Chlороform gelöst, zweimal mit 1proz. HCl, einmal mit 10 proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Weiße, nadelförmige Kristalle, Schmp. 151^{o2}). – $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (410,5) Ber.: N 6,82; Gef.: N 6,79. – IR (KBr): 3380, 2930, 2950, 2830, 1710, 1585, 1500, 1460, 1410, 1335, 1220, 1170, 1120, 990, 855, 765, 755, 740 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): δ (ppm) = 8,2 (s, 1H, austb.) N-H, 7,6–7,1 (m, 6H, aromat.), 4,6 (t, J = 6 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CO}$), 3,8 (s, 2H, C-1), 3,02 (t, J = 6 Hz, 2H, N- CH_2), 3,1–2,8 (m, 4H, C-3 und C-4). – MS (70 eV): m/e = 410 (17 %, M^+), 212 (10), 197 (13), 195 (10), 185 (25), 171 (55), 156 (31), 144 (15), 143 (100), 42 (13).

b) Tierexperimenteller Teil

Die Prüfung der Substanzen auf neuropharmakologische Wirkung erfolgte wie kürzlich angegeben¹⁾.

Prüfung auf antihypertensive Wirkung

Es wurden 18 männliche Wistar-SH-Ratten der Okamoto Aoki-Linie mit genetisch fixiertem arteriellen Hochdruck verwendet.

Se wurde in physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 10 % Äthanol gelöst und den Tieren in Dosen von 4 und 20 mg/kg Körpergewicht mit der Schlundsonde appliziert. Der Blutdruck wurde nach dem Prinzip von *Riva-Rocci* indirekt am Rattenschwanz gemessen.