

111. Ernst Späth und Karl Eiter: Eine neue Synthese des 3-Carbolins (Norharmans) und des 5-Carbolins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 20. Mai 1940.)

Im Bestreben, den cyclischen Grundkörper der Harmalaalkaloide, das Norharman (3-Carolin, β -Carolin, Pyridino-[3'.4':2,3]-indol) zu synthetisieren, ließen vor etwa 15 Jahren L. Lawson, W. H. Perkin jun. und R. Robinson¹⁾ *o*-Phenylendiamin auf 3-Halogenpyridin einwirken, in der Hoffnung, daß sich hierbei eine ähnliche Reaktion abspielen werde, wie bei der Darstellung des 2-Carbolins. Bei der Gewinnung dieser Base hatten sie nämlich *o*-Phenylendiamin mit 2-Chlor-pyridin zum *N*- α -Pyridyl-*o*-phenylendiamin kondensiert, diese Verbindung durch Natriumnitrit in verd. salzsaurer Lösung in das 1- α -Pyridyl-benzotriazol überführt und diesen Stoff sodann durch Schmelzen mit Zinkchlorid in das 2-Carolin vom Schmp. 210° umgewandelt. Dieses Verfahren versagte nach den Angaben der genannten Autoren vollständig bei der Anwendung von β -Halogenpyridin, was sie durch die bekannte geringe Reaktionsfähigkeit des β -ständigen Halogenatoms des Pyridinkernes erklärten. Die englischen Autoren versuchten nun Derivate des β -Aminopyridins mit *o*-Chlor-nitrobenzol zur Reaktion zu bringen. Doch auch die Umsetzung dieser Verbindungen konnte nicht erfolgreich beendet werden.

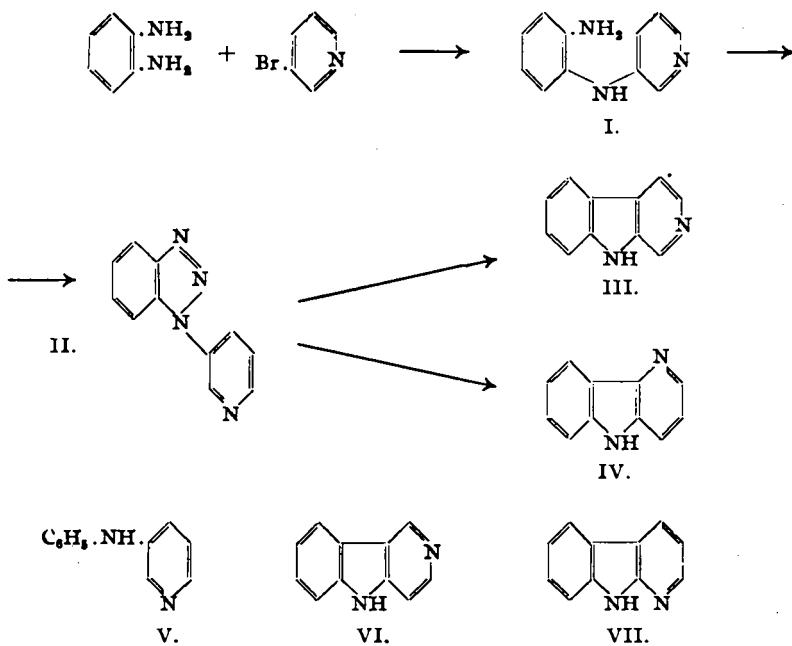
Wir haben diese Versuche aufgenommen, da hier eine Reaktion vorliegt, die einen Weg zur Synthese der verschiedensten Abkömmlinge der pharmakologisch interessanten Harmalaalkaloide öffnet.

Während W. H. Perkin jun. und seine Mitarbeiter die Einwirkung der Halogenpyridine auf *o*-Phenylendiamin ohne Lösungsmittel vollzogen und hierbei im Falle der β -Halogenverbindungen Mißerfolge hatten, kamen wir zum Ziele, als wir eine 25-proz. wäßrige Lösung von *o*-Phenylendiamin bei Anwesenheit einer geringen Menge von Kupfersulfat mit β -Brompyridin durch Erhitzen auf 155° im evakuierten Rohr umsetzten. Auf diese Weise wurde mit einer Ausbeute von 34% das bei 125.5—126° schmelzende *N*- β -Pyridyl-*o*-phenylendiamin (Formel I) gewonnen. Dieser Stoff ging durch Behandeln mit salpetriger Säure in fast quantitativer Ausbeute in das bei 136.5—137° schmelzende 1- β -Pyridyl-benzotriazol (II) über. Der unter N_2 -Entwicklung stattfindende Ringschluß des Triazols zum 3- oder 5-Carolin wurde auf verschiedene Weise versucht. Zunächst waren wir bemüht, ähnlich wie C. Graebe und F. Ullmann²⁾ aus 1-Phenyl-benzotriazol Carbazol erhalten hatten, unser Triazol durch bloßes Erhitzen auf höhere Temperatur zur Carbolinbildung zu veranlassen. Das im Hochvakuum eingeschmolzene 1- β -Pyridyl-benzotriazol wurde in Heizbädern auf immer höhere Temperaturen gebracht. Aus einem Versuch, bei dem 8 Stdn. auf 351° erhitzt wurde, konnte tatsächlich eine kleine Menge einer bei 198.5° schmelzenden Base erhalten werden, die mit Norharman identisch war. Als aber die eingesetzte Menge vergrößert wurde und die Einwirkung etwas länger wähnte, war reichliche Verkohlung eingetreten; es konnte bei diesem Versuch kein Norharman isoliert werden, hingegen eine carbolinartige Verbindung vom Schmp. 212—213°. Am besten erwies sich indes das Schmelzen des Triazols mit Zinkchlorid, wobei unter

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **125**, 626 [1924].

²⁾ A. **291**, 16 [1896].

N_2 -Entwicklung rasche Umsetzung erfolgte. Aus dem Reaktionsgemisch isolierten wir β -Anilino-pyridin (V) vom Schmp. 142°, Norharman (III) und eine bei 214—215° schmelzende Base, welche die gleiche Zusammensetzung besitzt wie das Norharman. Das β -Anilino-pyridin konnten wir synthetisch gewinnen, indem wir Jodbenzol auf β -Amino-pyridin zur Einwirkung brachten. Es war mit der Verbindung, die bei der Erhitzung des Triazols mit $ZnCl_2$ auftrat, identisch. Dieser Stoff verdankt seine Entstehung einer Reaktion, über die man sich wohl mancherlei Vorstellungen machen kann, deren genauere Untersuchung aber außerhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit lag. Die Base vom Schmp. 214—215° war identisch mit der Verbindung, die wir durch



längeres Erhitzen des Triazols für sich erhalten hatten. Von den bekannten Carbolinen schmilzt das 2-Carbolin (VII) nach den Angaben von W. H. Perkin jun. und Mitarbeiter¹⁾ bei 210°, also ähnlich wie die von uns erhaltene Base. Da es nicht ganz ausgeschlossen war, daß bei der $ZnCl_2$ -Schmelze des 1- β -Pyridylbenzotriazols durch eine Umlagerung das 2-Carbolin gebildet wird, haben wir diese Verbindung nach dem Verfahren von W. H. Perkin jun. dargestellt und mit der vorliegenden Base vom Schmp. 214—215° verglichen. Sie zeigte im Gemisch eine starke Schmelzpunktsdepression, so daß eine mögliche Identität ausgeschlossen werden konnte. Das 4-Carbolin (VI) ist gleichfalls beschrieben, sein Schmelzpunkt liegt bei 225°; es kann mit der untersuchten Base gleichfalls nicht identisch sein. Entsprechend der durchgeführten Synthese ist hierbei außer dem 3-Carbolin (Norharman) noch das 5-Carbolin (IV) zu erwarten. Daher muß man wohl annehmen, daß die von uns erhaltene Verbindung vom Schmp. 214—215° 5-Carbolin (Formel IV) vorstellt. Dieser Stoff war bisher noch nicht bekannt. Wir werden versuchen, ihn auch

auf anderem Wege zu gewinnen, um so einen neuen Beweis für die angenommene Konstitution zu erbringen.

Die verschiedenen Bezeichnungsweisen der Carboiline haben eine gewisse Verwirrung auf dem Gebiet der Nomenklatur dieser Klasse von Verbindungen herbeigeführt. In der vorliegenden Abhandlung haben wir die Vorschläge von J. M. Gulland, R. Robinson, J. Scott und S. Thornley⁸⁾ zur Anwendung gebracht, die auch im Generalregister (Formelregister) des Chemischen Zentralblattes 1930—1934 sowie in der neuesten Auflage von Th. A. Henry „The Plant Alkaloids“ benutzt werden.

Beschreibung der Versuche.

N-β-Pyridyl-*o*-phenylendiamin.

3 g β-Brompyridin wurden mit 4.4 g *o*-Phenyldiamin, 18 ccm Wasser und 0.2 g CuSO₄ im evakuierten Bombenrohr 9 Stdn. auf 155° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen und der beim Verdampfen des Äthers zurückbleibende dunkle Sirup im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Nach Abtrennung des Vorlaufes ging die erwartete Verbindung bei 160—190° als gelbliches Öl über. Nun wurde die letztere Fraktion nochmals bei 0.01 mm und 170° Luftbad übergetrieben und so 1.58 g des rohen *N*-β-Pyridyl-*o*-phenylendiamins erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Methylalkohol, Einengen dieser Lösung auf ein kleines Volumen, Versetzen mit Äther und Fällen mit Petroläther. Durch mehrmaliges Umlösen wurden Krystalle vom Schmp. 125.5—126° erhalten. Die Ausbeute an diesem reinsten Produkt war 0.954 g. Die erhaltenen Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand neuerlich fraktioniert. So konnten noch 0.258 g der ziemlich reinen Verbindung gewonnen werden. Die Ausbeute an *N*-β-Pyridyl-*o*-phenylendiamin war 1.212 g, das sind 34% der berechneten Menge.

3.173 mg Sbst.: 8.320 mg CO₂, 1.710 mg H₂O.

C₁₁H₁₁N₃. Ber. C 71.30, H 5.98. Gef. C 71.51, H 6.03.

Diese Verbindung krystallisiert in farblosen, harten, glänzenden Krystallchen, die in Methylalkohol und Chloroform leicht, in Äther schwer und in Petroläther sehr schwer löslich sind.

1-β-Pyridyl-benzotriazol.

0.5 g *N*-β-Pyridyl-*o*-phenylendiamin wurden in 7.5 ccm 10-proz. Salzsäure gelöst und dann tropfenweise unter Kühlung mit 1.9 ccm 10-proz. Natriumnitritlösung versetzt. Jeder einfallende Tropfen der Natriumnitritlösung verursachte eine Gelbfärbung, die in Dunkelrot überging. Das Ganze wurde über Nacht im verschlossenen Schliffgefäß stehengelassen. Nach 20 Min. begann das Chlorhydrat des 1-β-Pyridyl-benzotriazols in strahligen Gruppen auszukristallisieren. Am Ende der Umsetzung wurde die Krystallmasse abgesaugt, in heißem Wasser gelöst und mit NH₃ die freie Base gefällt. Sie bildete eine weiße voluminöse Krystallmasse, die durch Sublimation im

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 1929, 2926.

Hochvakuum leicht gereinigt werden konnte. Bei 0.01 mm und 135° Luftbadtemperatur sublimierte die Triazolbase in schönen glänzenden Krystallen. Der Schmelzpunkt lag bei 136.5—137°. Die Mutterlaugen wurden gleichfalls mit NH₃ versetzt und die hierbei erhaltene bräunliche Fällung durch Sublimation im Hochvakuum auf eine zweite Fraktion des Triazols verarbeitet. Die Ausbeute an 1-β-Pyridylbenzotriazol war fast die berechnete.

2.863 mg Sbst.: 7.060 mg CO₂, 1.080 mg H₂O.

C₁₁H₈N₄. Ber. C 67.31, H 4.11. Gef. C 67.25, H 4.20.

Norharman (3-Carbolin) und 5-Carbolin.

Zuerst wurde das Norharman durch thermische Zersetzung des Triazols erhalten.

0.02 g 1-β-Pyridyl-benzotriazol wurden im Hochvakuum in ein Rohr sublimiert, das an beiden Seiten Capillaren besaß, die im Vakuum abgeschmolzen wurden. Nun wurde 8 Stdn. im siedenden Anthracen erhitzt. Der Rohrinhalt wurde im Hochvakuum fraktioniert, wobei ein Teil bei 0.01 mm und 100—110° (Luftbad), der zweite bei 125—140° überging. Das höher übergehende Produkt wurde nochmals sublimiert. Der bei 140° sublimierende Anteil hatte den Schmp. 175—185° und wog 0.0043 g. Der Vorlauf schmolz bei 155—170°. Das höher schmelzende Gemisch wurde aus wenig Benzol umgelöst und gab so Krystalle, die bei 198.5° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit Norharman gab keine Erniedrigung.

Im Bestreben, die Ausbeute an Norharman bei dieser Reaktion zu verbessern, haben wir 0.1 g des Triazols im siedenden Anthracenbad 12 Stdn. auf 351° erhitzt. Das Reaktionsprodukt war dunkel, anscheinend weitgehend zersetzt und gab bei der Sublimation im Hochvakuum 0.0125 g gelber Krystalle, die nach dem Umlösen aus Benzol bei 212—213° schmolzen. Norharman konnten wir bei diesem Versuch nicht isolieren.

Am besten kamen wir zum Ziele, als wir das Triazol kurze Zeit mit Zinkchlorid schmolzen.

0.1 g 1-β-Pyridyl-benzotriazol wurde in einem mit Watte verstopften Reagensglas mit 1 g wasserfreiem Zinkchlorid auf 320° erhitzt, bis keine N₂-Entwicklung mehr eintrat, was nach etwa 15 Min. erreicht war. Das flüssige Reaktionsgemisch färbte sich unter Blasenwerfen dunkel. Das Ganze wurde mit heißer, etwa 50-proz. Essigsäure gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und im Extraktor mit Äther ausgezogen. Der Rückstand, der beim Verdampfen der ätherischen Lösung auftrat, wurde bei 0.01 mm fraktioniert. Bei 90—110° (Luftbad) destillierte ein farbloses Öl, bei 110—145° gingen Krystalle über und ein Öl, das sogleich krystallinisch erstarrte. Das Gewicht des gesamten Destillates war 0.0638 g, der Vorlauf wog 0.035 g, das höher übergehende Produkt 0.0288 g. Der Vorlauf, der krystallisierte und bei 95—105° schmolz, wurde durch mehrmaliges Umlösen aus Äther-Petroläther und Hochvakuumdestillation gereinigt und schmolz dann bei 142°.

4.232 mg Sbst.: 12.045 mg CO₂, 2.290 mg H₂O.

C₁₁H₁₀N₂. Ber. C 77.60, H 5.92. Gef. C 77.62, H 6.05.

Diese Verbindung war identisch mit dem β-Anilino-pyridin, das wir in der folgenden Weise darstellen konnten: 0.5 g β-Amino-pyridin, 1.08 g

Jodbenzol, 0.37 g wasserfreies K_2CO_3 und 0.01 g Naturkupfer C wurden in einem evakuierten Bombenrohr eingeschmolzen und im siedenden *p*-Toluidin 15 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Versetzen mit verd. Kalilauge mit reichlich Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 12-proz. wäßriger Salzsäure behandelt, um die basischen Bestandteile herauszuholen. Die saure wäßrige Flüssigkeit wurde nach dem Hinzufügen von überschüssiger Kalilauge mehrfach mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösung hinterblieb ein rotbrauner Sirup, der bald krystallisierte. Bei 0.01 mm wurde das Reaktionsprodukt fraktioniert. Zuerst kam ein Vorlauf von β -Amino-pyridin und bei 110—120° (Luftbad) destillierte das β -Anilino-pyridin. Es wurde in wenig Methylalkohol gelöst, die Lösung stark eingeengt, mit Äther versetzt und etwas Petroläther hinzugefügt. Durch nochmaliges Umlösen und Hochvakuumsublimation wurde der Schmelzpunkt auf 142° gebracht. Der Mischschmelzpunkt mit der bei 142° schmelzenden Verbindung, die wir bei der $ZnCl_2$ -Schmelze des 1- β -Pyridyl-benzotriazols erhalten hatten, zeigte keine Erniedrigung. Die Ausbeute an dieser Base war 0.18 g.

Die bei 110—145° übergehende Fraktion wurde noch einmal im Hochvakuum übergetrieben und dann unter Druck aus Äther umgelöst. Es kristallisierten strahlenförmige, weiße Nadeln aus, die von der Mutterlauge getrennt und mit Äther gewaschen wurden. So erhielten wir 0.0082 g Norharman vom Schmp. 198.5°. Der Mischschmelzpunkt mit Norharman, das wir aus Tryptophan nach den Angaben von W. O. Kermack, W. H. Perkin jun. und R. Robinson⁴⁾ bereitet hatten, gab keine Erniedrigung, was im Verein mit dem Ergebnis der Elementaranalyse die Identität dieser beiden Basen beweist.

3.650 mg Sbst.: 10.555 mg CO_2 , 1.600 mg H_2O .
 $C_{11}H_8N_2$. Ber. C 78.53, H 4.79. Gef. C 78.86, H 4.90.

Die Mutterlauge vom Norharman wurde eingedampft und der erhaltene Rückstand im Hochvakuum sublimiert. Es traten gelbe Krystalle auf, die durch Umlösen aus Benzol fast farblos wurden und bei 214—215° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt dieser Verbindung mit Norharman zeigte eine starke Depression. Die Elementaranalyse stimmte fast auf die Werte, die man für eine Verbindung von der Formel eines Carbolins berechnen kann.

2.167 mg Sbst.: 6.285 mg CO_2 , 1.010 mg H_2O .
 $C_{11}H_8N_2$. Ber. C 78.53, H 4.79. Gef. C 79.10, H 5.21.

Zum Vergleich mit dem α -Carolin, das von Perkin und Robinson¹⁾ dargestellt und als eine bei 210° schmelzende Verbindung beschrieben worden ist, wurde dieser Stoff nach den Angaben dieser Autoren synthetisiert. Der Schmelzpunkt lag 5—6° höher als ihn die englischen Chemiker angegeben hatten. Farblose Nadeln, die in neutralem Medium eine starke blaue Fluoreszenz aufwiesen. Der Mischschmelzpunkt mit der bei 214—215° schmelzenden Base, die bei der vorstehend beschriebenen Zinkchloridkondensation erhalten worden war, zeigte eine deutliche Erniedrigung, wodurch die Nichtidentität beider Stoffe bewiesen ist.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **119**, 1602 [1921].