

278. Willy Logemann, Luigi Almirante, Lorenzo Caprio und
 Alberto Meli: Vereinfachte Rauwolfia-Alkaloid-Modelle, I. Mitteil.:
 Über Tetrahydro-4-carbolin- und Hexadehydro-yohimban-Derivate

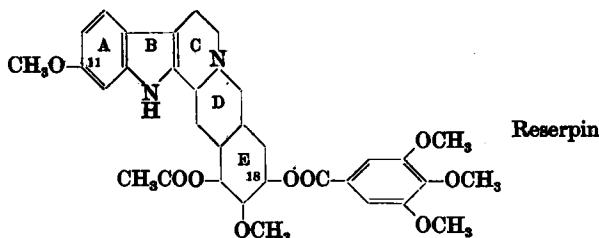
[Aus dem Istituto Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche, Milano]
(Eingegangen am 14. September 1955)

Eine Gruppe der wirksamen Alkaloide aus *Rauwolfia*-Arten lässt sich in seiner Strukturformel auf das Yohimban zurückführen. Es werden eine Reihe von Verbindungen synthetisiert, die dieses Ringsystem vorgebildet enthalten.

Bei der ersten Gruppe von Substanzen ist der Ring D geöffnet. Sie weisen keine besonderen pharmakologischen Eigenschaften auf.

Die zweite Gruppe leitet sich vom 15.16.17.18.19.20-Hexadehydro-yohimban ab. Sie zeigen eine ausgesprochene sympatholytische Wirkung und setzen den Blutdruck herab, eine Aktivität, die für das Rauwolfia-Alkaloid-Gemisch charakteristisch ist.

In jüngster Zeit haben die Alkaloide aus *Rauwolfia*-Arten ein erhöhtes Interesse gefunden, weil sie das Krankheitsbild der Hypertonie günstig beeinflussen. Inzwischen sind über 20 Verbindungen aus dieser Droge isoliert worden, unter denen das Reserpin¹⁾ am besten untersucht worden ist.



Die pharmakologische Untersuchung durch H. J. Bein²⁾ und J. D. Achelis und G. Kroneberg³⁾ führte zu dem Resultat, daß das Reserpin sowohl hypnotisch-sedative Eigenschaften besitzt als auch den Blutdruck für längere Zeit herabsetzt. Es weist dagegen keine sympathicolytische Wirkung auf, sondern verstärkt die Adrenalinwirkung, läßt aber den Acetylcholin-Effekt unbeeinflußt.

In dem Alkaloid-Gemisch befinden sich aber auch Verbindungen, die in die Gruppe der Sympathicolytika gehören. So hat man ja auch das Yohimbin in kleinen Mengen aus der Droge isolieren können^{4).}

Das Grundskelett des Reserpins, das Yohimban, ist schon von verschiedenen Seiten synthetisiert worden⁵⁾. Sehr viel schwieriger wird es sein, die funktionellen Gruppen einzubauen. Aus diesem Grunde haben wir versucht, ob nicht einfacher gebaute Bruchstücke oder abgewandelte Verbindungen-

¹⁾ J. M. Müller, E. Schlittler u. H. J. Bein, *Experientia* [Basel] 8, 338 [1952].

²⁾ Experientia [Basel] 9, 107 [1953]. ³⁾ Arzneimittel-Forsch. 5, 204 [1955].

⁴⁾ F. E. Bader, D. F. Dickel, u. E. Schlittler, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1695 [1954].

⁵⁾ E. E. van Tamelen u. M. Shamma, J. Amer. chem. Soc. **76**, 950 [1954]; G. A. Bader, D. F. Bicker & E. Schmitz, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1635 [1954].

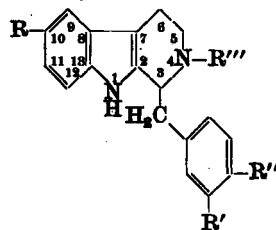
Stork u. R. K. Hill, ebenda 76, 949 [1954].

schon die pharmakologische Wirkung der *Rauwolfia*-Alkaloide zeigen. Hinweise dafür, welche Gruppen man zweckmäßigerweise weglassen kann, findet man schon in der Literatur.

So ist die OCH_3 -Gruppe an C-Atom 11 des Reserpins ohne größeren Einfluß auf die Aktivität. Denn I. H. Slater, R. C. Rathbun, F. G. Henderson und N. Neuss⁶⁾ isolierten aus *Rauwolfia canescens* Linn. das Recanescine, das keine OCH_3 -Gruppe am C-Atom 11 besitzt. Die pharmakologische Wirkung ähnelt aber dem Reserpin.

Eine weitere Frage ist, ob die OH-Gruppe am C-Atom 18 des Reserpins mit Trimethoxy-benzoësäure verestert sein muß. Da in Rescinnamine, das von E. Haack, A. Popelak, H. Spingler und F. Kaiser⁷⁾ und auch von M. W. Klohs, M. D. Draper und F. Keller⁸⁾ isoliert worden ist, eine andere Säurekomponente, nämlich Trimethoxy-zimtsäure auftritt, ohne daß die pharmakologische Wirkung verändert wird, besteht die Möglichkeit, daß auch andere einfachere Säuren zur Veresterung geeignet sind.

Wir haben für unsere Versuche den allgemeinen Synthesegang gewählt, den Hahn und Mitarb.⁹⁾ für die Herstellung von 15.16.17.18.19.20-Hexadehydro-yohimban-Derivaten ausgearbeitet haben*).



I⁰): R=R''=R'''=H; R'=OH

II: R=R''=H; R'=O·CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5); R'''=CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5)

III⁰): R=R'''=H; R'=OCH₃; R''=OH

IV: R=H; R'=OCH₃; R''=O·CO·CH₃; R'''=COCH₃

V: R=H; R'=OCH₃; R''=O·CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5); R'''=CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5)

VI: R=H; R'=OCH₃; R''=O·CO·[CH₂]₁₆·CH₃; R'''=CO·[CH₂]₁₆·CH₃

VII: R=R'=OCH₃; R''=OH; R'''=H

VIII: R=R'=OCH₃; R''=O·CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5); R'''=CO· $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$ (3.4.5)

Von diesen Verbindungen, Derivaten des 3-Benzyl-4-carbolins, sind insbesondere I, II, V und VIII pharmakologisch untersucht worden. Am anästhesierten Kaninchen beobachtet man nur eine schnell vorübergehende blutdrucksenkende Wirkung bei einer Dosierung von 10–20 mg/kg, so daß diesen Substanzen keine besondere Bedeutung zuzukommen scheint.

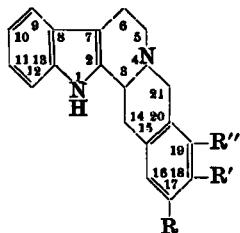
⁶⁾ Proc. Soc. exp. Biol. Med. 88, 293 [1955]. ⁷⁾ Naturwissenschaften 41, 214 [1954].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 2843 [1954].

⁹⁾ a) G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales u. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. 520 107 [1935]; b) G. Hahn u. H. Werner, ebenda 520, 123 [1935]; c) G. Hahn u. A. Hansel, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2192 [1938].

* Hahn und Mitarb. bezeichnen diese Verbindungen teilweise als Yobyrinderivate. Nachdem B. Witkop (Liebigs Ann. Chem. 554, 83 [1943]) nachgewiesen hat, daß im Yobyrin der Ring D geöffnet ist, kann man diesen Namen nicht mehr aufrecht erhalten. Die von G. R. Clemo und G. A. Swan (J. chem. Soc. [London] 1946, 617) gewählte Bezeichnung 7.8-Benzo-1.2-[2'.3'-indolo]-3.4.6.9-tetrahydro-pyridocoline scheint uns recht umständlich, weswegen wir die Bezeichnung Hexadehydro-yohimban vorziehen.

Ferner haben wir Substanzen untersucht, in denen der Ring D geschlossen ist. Für den Ringschluß haben wir Formaldehyd angewandt, eine Methode, wie sie schon von Hahn und Mitarb.⁹⁾ beschrieben worden ist.



- IX⁹⁾: R=OCH₃; R'=OH; R''=H
 X: R=OCH₃; R'=O·CO·CH₃; R''=H
 XI: R=OCH₃; R'=O·CO·CH₂·CH₃; R''=H
 XII: R=OCH₃; R'=O·CO·[CH₂]₂·CH₃; R''=H
 XIII: R=OCH₃; R'=O·CH₂·C₆H₅; R''=H
 XIV: R=R'=R''=OCH₃

Die Wirkung dieser Substanzen auf den Blutdruck ist sowohl am Kaninchen als auch am anästhetisierten Hunde geprüft worden. Die Dosis hat in allen Fällen 10–15 mg/kg betragen. Die Verbindung IX zeigt sowohl beim Hunde als auch beim Kaninchen ein starkes Abfallen des arteriellen Blutdruckes. Nach 2 Stdn. beträgt der Abfall noch 20–25%. Gleichzeitig beobachtet man eine Verringerung und dann ein Verschwinden des Carotissinus-Reflexes und eine Umkehr der Adrenalinwirkung.

Die Substanz XI ruft eine analoge Aktion hervor, aber die Blutdrucksenkung ist sehr viel anhaltender. Auch nach 5 Stdn. beträgt sie noch 20–30%.

Die Substanzen XIII und XIV dagegen zeigen keine oder nur eine sehr schwache Wirkung.

Eine sympathicolytische Wirkung von 17-Oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban hat schon Raymond-Hamet¹⁰⁾ an einer von Hahn hergestellten Substanz beobachtet; eine blutdrucksenkende Wirkung wird aber nicht beschrieben.

Wir danken den Herren C. Cervini, G. Valzelli und I. Battarra für ihre experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

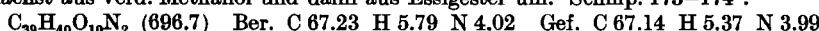
4-[3,4,5-Trimethoxy-benzoyl]-3-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzoxyloxy)-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (II): 2 g 3-[3-Oxy-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (I), hergestellt nach l. c.^{9b}), wurden mit 6 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylechlorid in 30 ccm wasserfreiem Pyridin unter Eiskühlung versetzt. Man ließ 60 Stdn. bei Zimmertemp. stehen und goß dann in Eiswasser. Den ausgefallenen Niederschlag kristallisierte man zunächst aus verd. Alkohol und dann aus Essigester. Schmp. 130–132°.



4-Acetyl-3-[3-methoxy-4-acetoxy-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (IV): 2 g 3-[4-Oxy-3-methoxy-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (III), hergestellt nach l. c.^{9a}), wurden mit 20 ccm wasserfreiem Pyridin und 20 ccm Acetanhydrid behandelt. Man erhitzte 30 Min. auf dem Wasserbade und ließ 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Dann goß man in Eiswasser und kristallisierte den Niederschlag aus verd. Alkohol um. Schmp. 185–186°.



4-[3,4,5-Trimethoxy-benzoyl]-3-[3-methoxy-4-(3,4,5-trimethoxy-benzoxyloxy)-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (V): 2 g von III wurden mit 6 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylechlorid in 30 ccm wasserfreiem Pyridin eine Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen. Man goß auf Eis und kristallisierte den Niederschlag zunächst aus verd. Methanol und dann aus Essigester um. Schmp. 173–174°.



¹⁰⁾ Bull. Acad. Méd. 121, 274 [1939].

4-Stearoyl-3-[3-methoxy-4-stearoyloxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin (VI): 2 g Hydrochlorid von III wurden in 35 ccm Pyridin gelöst und mit 4 g Stearoylchlorid versetzt. Man erwärmt schwach bis zur Lösung und ließ 12 Stdn. stehen, dann erhitzte man erneut, um die vollkommen festgewordene Masse zu lösen.

Nach weiterem 12stdg. Stehenlassen bei Zimmertemp. goß man in Eiswasser und kristallisierte den Niederschlag wiederholt aus Methanol um. Schmp. 90–91°.

$C_{55}H_{88}O_4N_2$ (841.3) Ber. C 78.52 H 10.54 Gef. C 78.98 H 10.47

10-Methoxy-3-[4-oxy-3-methoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin (VII): 8.5 g 5-Methoxy-tryptamin-hydrochlorid wurden zu 8.5 g 4-Oxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure, gelöst in 350 ccm Wasser, hinzugegeben. Man erwärmt auf 100° und beließ 48 Stdn. bei dieser Temperatur. Dann wurde abgekühlt und filtriert. Das Hydrochlorid schmolz bei 257–259°. Um die Base in Freiheit zu setzen, wurde aus ammoniakhaltigem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 196–197° nach erneutem Umkristallisieren aus Alkohol.

$C_{20}H_{22}O_3N_2$ (338.4) Ber. N 8.28 Gef. N 8.78

4-[3.4.5-Trimethoxy-benzoyl]-10-methoxy-3-[3-methoxy-4-(3.4.5-trimethoxy-benzoyloxy)-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin (VIII): 2 g von VII wurden in wasserfreiem Pyridin gelöst und 6 g 3.4.5-Trimethoxy-benzoylchlorid unter leichtem Erwärmen hinzugegeben. Nach 6stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. goß man auf Eis und kristallisierte den abgeschiedenen Niederschlag aus Methanol um. Nach weiterem Kristallisieren aus Essigester schmolz die Substanz bei 195–196°. Die Analyse dieses Produktes gab keine konstanten Werte. Fast alle diese Substanzen ließen sich schwer verbrennen und gaben nicht immer gute Analysenwerte. Zur Charakterisierung dieser Substanz wurde daher das UV-Spektrum aufgenommen, es war identisch mit dem Spektrum von V.

17-Methoxy-18-acetoxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (X): 1.5 g 17-Methoxy-18-oxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (IX), nach l.c.^{9c}) hergestellt, wurden in Pyridin gelöst und mit 1.5 g Acetanhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht goß man auf Eis und kristallisierte den Niederschlag einige Male aus Alkohol um. Schmp. 140–142°.

$C_{22}H_{22}O_3N_2$ (362.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.33

17-Methoxy-18-propionyloxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (XI): 7 g von IX wurden in 400 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und 7 ccm Propionsäure-anhydrid hinzugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht goß man auf Eis. Nach einigen Stunden wurde die Substanz fest. Sie wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 184–185°.

$C_{23}H_{24}O_3N_2$ (376.4) Ber. N 7.44 Gef. N 7.30

17-Methoxy-18-butyryloxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (XII): 3 g von IX wurden in 20 ccm Pyridin gelöst und mit 1.2 ccm Butyrylchlorid 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Stehenlassen bei Zimmertemp. über Nacht wurde auf Eis gegossen. Das ausgefallene Hydrochlorid (Schmp. 237–240°) wurde aus Alkohol unter Hinzufügen von Ammoniak umkristallisiert. Die so erhaltene freie Base hatte einen Schmp. von 97–100°.

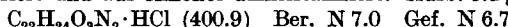
$C_{24}H_{26}O_3N_2$ (390.5) Ber. N 7.18 Gef. N 6.48

17-Methoxy-18-benzyloxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (XIII): 3 g von IX wurden in einer Lösung von 0.52 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 1.2 g Benzylchlorid versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthylenglykol umkristallisiert. Schmp. 264–265°.

$C_{27}H_{26}O_2N_2$ (410.5) Ber. N 6.83 Gef. N 6.0

17.18.19-Trimethoxy-15.16.17.18.19.20-hexadehydro-yohimban (XIV): 5 g 3-[3.4.5-Trimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-carbolin-hydrochlorid, hergestellt nach l. c.^{9a}), wurden in der Wärme in 400 ccm Wasser unter Hinzufügen von

einigen Tropfen verd. Salzsäure gelöst. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Natriumacetat auf p_{H} 4.5 gebracht. Dann wurden 2.1 ccm Formaldehydlösung (40-proz.) hinzugegeben. Nach 10tägigem Aufbewahren bei Zimmertemp. wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3.4 g; Schmp. 245°.



Die freie Base erhielt man durch Lösen des Salzes in Wasser und Ausfällen der Base mit 10-proz. Ammoniak. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 157°.



279. Hans Plieninger und Gerhard Werst: Zur Darstellung von Aldehyd-Derivaten aus Nitrilen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 21. September 1955)

Durch katalytische Hydrierung von Nitrilen in Gegenwart von Semicarbazid wird eine Reihe von Aldehyd-semicarbazonen dargestellt. Die Möglichkeiten zur Spaltung werden untersucht. Die Hydrierung der Nitrile in Gegenwart von Dianilinoäthan lässt Tetrahydroimidazol-Derivate entstehen, die besonders leicht gespalten werden können. Der empfindliche Indolyl-(3)-acetaldehyd konnte so auf einfache Weise gewonnen werden.

Die gute Zugänglichkeit von Nitrilen und deren leichte Reduzierbarkeit über das Aldimin zum Amin hat schon öfter zu Versuchen Veranlassung gegeben, die Aldiminstufe abzufangen und durch deren Hydrolyse Aldehyde zu gewinnen.

H. Brunner und A. Rapin¹⁾ sowie C. Paal und J. Gerum²⁾ fanden bei der katalytischen Hydrierung von Nitrilen nebeneinander Aldehyd, primäres und sekundäres Amin. H. Rupe³⁾ zeigte, daß bei aromatischen Nitrilen oft Aldehyde in Ausbeuten bis zu 50% zu fassen sind, bei aliphatischen Nitrilen jedoch keine brauchbaren Mengen gebildet werden. Auf die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid⁴⁾ und Lithiumaluminiumhydrid⁵⁾, die in manchen Fällen Aldehyde liefert, soll nicht näher eingegangen werden.

Wir haben die Untersuchung der Gewinnung von Aldehyden aus Nitrilen aufgegriffen, insbesondere um empfindliche Aldehyde der Indolreihe darzustellen, die wir für Alkaloidsynthesen benötigen.

Zuerst untersuchten wir die Möglichkeit der direkten Gewinnung von Aldiminen oder Aldehyden bei der partiellen Hydrierung von Nitrilen. Bei einfachen aliphatischen Nitrilen, wie dem Butyronitril, wird das erste Mol. Wasserstoff bedeutend schneller aufgenommen als das zweite. In Übereinstimmung damit ließ sich hier nach Aufnahme eines Mol. Wasserstoff bei Gegenwart von Raney-Nickel in verd. Essigsäure Butyraldehyd in 30-proz. Ausbeute aus dem Reaktionsprodukt destillieren. Beim Benzylcyanid dagegen erhielten wir nur Gemische von prim. und sek. Amin neben Ausgangsnitril.

¹⁾ Schweiz. Wschr. Chem. Pharmaz. Lausanne **46**, 455 [1908].

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1553 [1909].

³⁾ H. Rupe u. E. Hodel, Helv. chim. Acta **6**, 865 [1923].

⁴⁾ H. Stephen, J. chem. Soc. [London] **127**, 1874 [1925].

⁵⁾ L. I. Smith u. E. R. Rogier, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4047 [1951].