

- mit *M. Litmanowitsch*: Bemerkungen zur Methodik der Absorptionsspektrographie. *Helv.* **24**, 44.
- 1942 mit *K. Wieland*: Über eine Standardsubstanz für optische Absorptionsmessungen. *Helv. Phys. Acta* **15**, 525.
- 1943 mit *M. Litmanowitsch*: Über Ionenassoziation und Absorptionsspektrum. III. *Helv.* **26**, 771.
- 1944 mit *H. Keller*: Zur Methodik der lichtelektrischen Extinktionsmessung. II. *Helv.* **27**, 702.
- mit *K. Wieland*: Über eine Eichsubstanz für spektrographische Absorptionsmessungen. *Helv.* **27**, 1032.
- mit *H. Keller*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. III. *Helv.* **27**, 1253.
- mit *H. Keller*: Über eine Modifikation der mikro-kryoskopischen Molekulargewichts-Bestimmung nach *Rast*. *Helv.* **27**, 1439.
- mit *J. Brüll*: Über die genaue Ermittlung der Dissoziationskonstanten mittelstarker Säuren mit Hilfe von Indikatoren. *Helv.* **27**, 1721.
- mit *H. Keller*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. IV. *Helv.* **28**, 59.
- 1945 mit *H. Keller*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. V. *Helv.* **28**, 542.
- 1946 mit *R. Pasternak*: Polarographische Untersuchungen an organischen Verbindungen. *Helv.* **29**, 190.
- mit *H. Keller* und *R. Pasternak*: Über die stereoisomeren Dibenzoyläthylene und ihre Dihydroverbindungen. *Helv.* **29**, 512.
- mit *H. Keller* und *M. Hochweber*: Polarographische und spektrographische Untersuchungen an organischen Halogenverbindungen. *Helv.* **29**, 761.
- mit *H. Keller* und *E. Brandenberger*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. VI. *Helv.* **29**, 1466.
- 1947 mit *H. Schmid* und *M. Hochweber*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. VII. *Helv.* **30**, 423.
- mit *H. Schmid* und *M. Hochweber*: Über die Photochemie des Tetrabenzoyläthylen. VIII. *Helv.* **30**, 1135.

27. Über das Ringgerüst des Yohimbins

von E. Schlittler und Th. Allemann.

(17. XII. 47.)

Durch zahlreiche Arbeiten von *G. Barger*¹⁾, *C. Scholz*²⁾, *G. Hahn*³⁾, *B. Witkop*⁴⁾ u. a. darf die Strukturformel des Yohimbins heute als sichergestellt gelten. Die Yohimbinstruktur kann vorläufig aber nur mit Hilfe von Abbaureaktionen bewiesen werden, denn in Anbetracht der sterischen Isomeriemöglichkeiten ist die Synthese des Yohimbin-skeletts (II) nicht leicht. Noch schwieriger ist die Synthese des

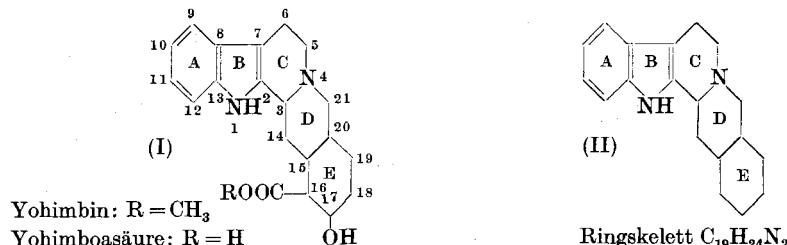
¹⁾ *G. Barger* und *E. Field*, Soc. **107**, 1025 (1915); **123**, 1038 (1923).

²⁾ *C. Scholz*, Helv. **18**, 923' (1935).

³⁾ *G. Hahn*, *E. Kappes* und *H. Ludewig*, B. **67**, 686 (1934).

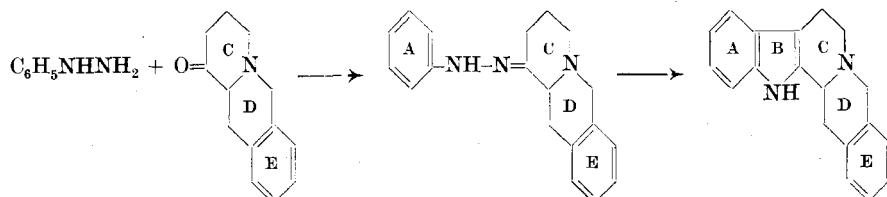
⁴⁾ *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

Yohimbins (I) selbst, denn dieses enthält noch 2 zusätzliche asymmetrische C-Atome (16 und 17):



Bei der Einwirkung von Thalliumhydroxyd auf Yohimboasäure bei 300° im Hochvakuum erhielt *Witkop*¹⁾ eine sauerstofffreie Base der Formel C₁₉H₂₄N₂, die vielleicht das Ringgerüst II des Yohimbins darstellt.

Zur Synthese eines derartigen pentacyclischen Ringsystems sind verschiedene Wege eingeschlagen worden. So haben z.B. *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*²⁾ den Ringkomplex E—D—C aufgebaut und in den Ring C eine Ketogruppe in einer solchen Lage eingebaut, dass ihr Phenylhydrazon durch eine *Fischer*'sche Indolsynthese in ein pentacyclisches Gebilde übergeht:



Häufiger ist man von Verbindungen ausgegangen, in welchen die Ringe A, B und E bereits vorliegen und wo im Verlauf der Synthese dann die beiden Ringe C und D gebildet werden müssen. Bei diesem Syntheseverfahren macht besonders die Einführung des C₂₁-Atoms Schwierigkeiten. Am leichtesten kann diese durch eine Methode vorgenommen werden, die bereits bei Synthesen von berberinartigen Körpern³⁾ verwendet wurde⁴⁾: Es wird zuerst der Ring C nach gebräuchlichen Methoden geschlossen und anschliessend kann, falls Ring E eine phenolische Hydroxylgruppe trägt, C₂₁ unter Umständen in der Form der Oxymethylgruppe eingeführt werden. Das erhaltene Zwischenprodukt III schliesst sofort den Ring D, und man erhält

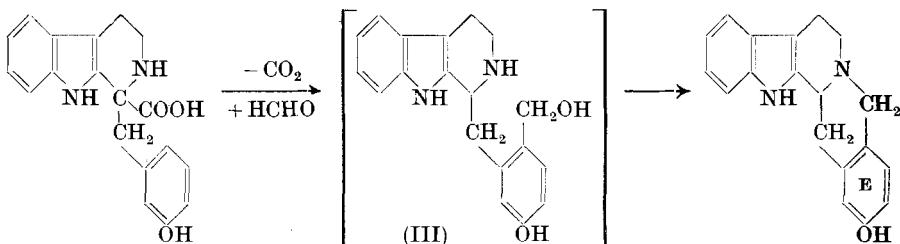
¹⁾ *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

²⁾ *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*, Soc. **1946**, 617.

³⁾ *R. D. Haworth*, *W. H. Perkin* und *J. Rankin*, Soc. **125**, 1686, (1924); *J. S. Buck* und *W. H. Perkin* ibid. p. 1675; vgl. *E. Späth* und *E. Kruta*, M. **50**, 341 (1928).

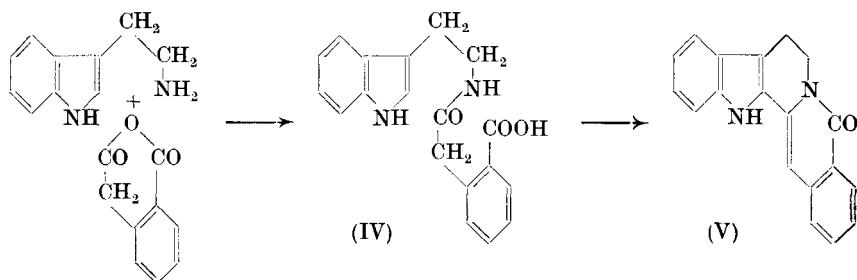
⁴⁾ *G. Hahn* und *H. Werner*, A. **520**, 123 (1935).

das Gerüst II, in welchem Ring E dehydriert ist und am C-Atom 17 eine phenolische Hydroxylgruppe trägt:



Grösser sind die Schwierigkeiten, wenn der aromatische Ring E keine phenolische Hydroxylgruppe in der geeigneten Stellung trägt oder wenn Ring E hydroaromatisch ist. In einem solchen Fall muss das C-Atom 21 von Beginn an am Ring haften.

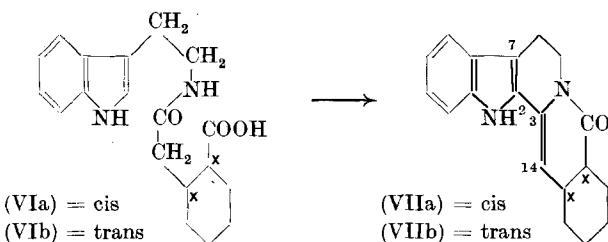
So kondensierte *C. Scholz*¹⁾ Tryptamin mit Homophthalsäure zur Homophhtalaminsäure (IV), später haben dann *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*²⁾ den Methylester der Säure IV durch Kochen mit Phosphor-oxychlorid in Benzol in das Lactam V übergeführt. Dieses entstand jedoch in derart kleiner Ausbeute, dass es nicht mehr weiter untersucht worden ist.



In der vorliegenden Arbeit haben wir die Versuche von *C. Scholz* und *G. R. Clemo* wiederholt, die Homophhtalaminsäure (IV) dabei krystallisiert erhalten und durch Abänderungen der Reaktionsbedingungen das Lactam V in befriedigender Ausbeute dargestellt. Anschliessend wurde auf dem gleichen Weg durch Ringschluss der Kondensationsprodukte aus Tryptamin mit cis- und trans-Hexahydrohomophthalsäure (VIa und VIb) die entsprechenden Lactame (VIIa und VIIb) dargestellt, also Ringgerüste mit hydriertem Ring wie beim Yohimbin:

¹⁾ *C. Scholz*, Helv. **18**, 923 (1935).

²⁾ *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*, Soc. **1946**, 617.



Es wurde dann versucht, die Verbindung VIIa durch Hydrierung der Doppelbindung C₃—C₁₄ und der Lactamgruppierung in das Yohimbingerüst überzuführen. Dabei werden aber zuerst die beiden Doppelbindungen C₇—C₂ und C₃—C₁₄ hydriert. Dann geht die Hydrierung bis zur Aufnahme von 7 Mol Wasserstoff weiter. Man erhält schliesslich ein stark basisches Öl, das anscheinend nicht einheitlich ist. Wir versuchten dann, die freie Carboxylgruppe in der Hexahydrohomophthalaminsäure (VIa und VIb) über den Thiolester, nach V. Prelog¹⁾, in eine CH₂-Gruppe zu verwandeln, denn dann wäre es vielleicht möglich, die Schwierigkeiten der Reduktion der Gruppierung —CO—N= zu umgehen. Dieser Weg scheiterte aber daran, dass es uns nicht gelang, die Säurechloride der entsprechenden Säuren (VIa und VIb) darzustellen.

Experimenteller Teil.

Homophthaloyl-tryptamin (IV).

2 g reinstes Tryptamin²⁾ wurden mit 2 g Homophthalsäureanhydrid³⁾ in einem Mörser innig verrieben, das Substanzgemisch sodann mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen, gut aufgerührt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht; dabei schied sich ein gelbliches Öl aus. Das Benzol wurde abgegossen, gut mit eiskalter 8-proz. Natronlauge ausgeschüttelt und das Öl in der gleichen Lauge gelöst. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden unter Vermeidung jeglicher Erwärmung mit verdünnter Salzsäure stark angesäuert und das ausfallende klebrige Kondensationsprodukt sofort in Chloroform aufgenommen. Im Gegensatz zu den Angaben von C. Scholz (loc. cit.) gelang es uns, das Produkt zu krystallisieren. Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Chloroform schmolzen die farblosen Nadeln bei 143°.

Ausbeute an Krystallen: 2,45 g. Das Produkt wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und analysiert:

3,494 mg Subst. gaben 8,89 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O

3,650 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (21°, 732 mm)

C₁₉H₁₈N₂O₃ Ber. C 70,80 H 5,59 N 8,69%

Gef. „, 69,44 „, 5,64 „, 8,52%

Ringschluss zum Lactam (V).

0,7 g der krystallisierten Säure IV wurden in Methanol gelöst und bei 5° vorsichtig mit einem Überschuss einer frisch bereiteten ätherischen Diazomethanlösung

¹⁾ V. Prelog, J. Norymberski und O. Jeger, Helv. **29**, 360 (1946).

²⁾ A. J. Ewins, Soc. **99**, 272 (1911).

³⁾ W. Dieckmann, B. **47**, 1432 (1914).

versetzt. Nach einer Stunde wurden die Lösungsmittel im Vakuum völlig vertrieben und der zurückgebliebene ölige Ester drei Tage im Vakuumexsikkator aufbewahrt. Ohne weitere Reinigung wurde der Ester mit 10 cm³ Phosphoroxychlorid übergossen und das Reaktionsgemisch eine Stunde im Luftbade unter Rückfluss gekocht. Die rotbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 cm³ Methanol gelöst, mit etwas Tierkohle aufgekocht, filtriert und auf ein kleines Volumen eingeengt. Bald schieden sich gelbe Nadeln aus. Nach viermaliger Umkristallisation aus Methanol schmolzen die gelben Nadeln in Übereinstimmung mit den Befunden von *G. R. Clemo* und *G. A. Swan* (*loc. cit.*) bei 299° (korrig.) unter Zersetzung. Ausbeute: 0,225 g, d. h. 36%, auf die Säure (IV) berechnet.

Cis-hexahydro-homophthaloyl-tryptamin (VIa).

2,2 g Tryptamin wurden mit 2,2 g *cis*-Hexahydro-homophthalsäureanhydrid¹⁾ im Mörser verrieben, mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen, gut aufgerührt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Öl wurde wie die Substanz IV aufgearbeitet und in möglichst wenig Methanol gelöst. Die Krystallisation setzte erst nach einigen Tagen ein und war oft erst nach Wochen beendet. Nach viermaliger Umkristallisation aus absolutem Methanol schmolz die in weissen, mikroskopisch kleinen Nadeln krystallisierende Säure (VIa) bei 175,5°. Ausbeute: 2,1 g. Die Substanz wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und analysiert:

4,348 mg Subst. gaben 11,08 mg CO₂ und 2,80 mg H₂O
3,830 mg Subst. gaben 0,293 cm³ N₂ (24°, 744 mm)

C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	Ber. C 69,50	H 7,37	N 8,53%
Gef. , ,	69,54	7,21	, 8,61%

Ringschluss zum Lactam (VIIa).

0,51 g der Säure VIa wurden in Methanol gelöst und bei 5° vorsichtig mit einem Überschuss einer frisch bereiteten ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach ca. einer Stunde wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der gebildete ölige Ester drei Tage lang im Vakuumexsikkator aufbewahrt. Nun wurde mit 10 cm³ Phosphoroxychlorid übergossen und eine Stunde im Luftbad unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert und die zurückgebliebene braune Masse mit Wasser und Chloroform versetzt. Nach mehrmaligem Ausschütteln wurde die vom Wasser abgetrennte Chloroformschicht mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vertrieben. Da der Rückstand aus Methanol nicht krystallisiert werden konnte, wurde er in Eisessig gelöst, die Lösung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit verdünnter Natronlauge zur vollständigen Ausfällung alkalisch gemacht. Das sich ausscheidende Produkt wurde wiederum in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol kurz mit Tierkohle aufgekocht, abkühlen gelassen und möglichst langsam durch eine 1 cm hohe Säule aufgeschlämpter Tierkohle hindurchgesaugt. Nach dem Einengen der stark entfärbten Lösung schieden sich über Nacht schöne gelbliche, in Drusen angeordnete Krystallnadeln aus. Nach viermaliger Umkristallisation aus absolutem Methanol schmolz das erhaltene Lactam unscharf bei 200—204°.

Ausbeute: 0,197 g, d. h. 43%, auf die Säure VIa berechnet.

¹⁾ *A. Windaus, W. Hückel und G. Revery, B. 56, 91 (1923).*

Das Lactam wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,799 mg Subst. gaben 10,57 mg CO₂, 2,28 mg H₂O und 2,34% Asche

3,420 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (22°, 736 mm) und 2,34% Asche

C₁₉H₂₀N₂O Ber. C 78,03 H 6,90 N 9,59%

Gef.¹⁾ „ 77,75 „ 6,88 „ 8,96%

Trans-hexahydro-homophthaloyl-tryptamin (VIIb).

1,6 g Tryptamin wurden mit 1,6 g trans-Hexahydro-homophthalsäureanhydrid²⁾ in 100 cm³ absolutem Benzol nach der bereits bei VIIa beschriebenen Methode kondensiert. Das Kondensationsprodukt krystallisierte aus Methanol nach einigen Tagen in kurzen durchsichtigen Prismen. Nach dreimaliger Umkristallisation aus absolutem Methanol schmolz die erhaltene Säure bei 157°. Ausbeute: 1,2 g.

Ringschluss zum Lactam (VIIb).

1,1 g der Säure VIIb wurden mit Diazomethan verestert; anschliessend wurde nach der bei VIIa beschriebenen Methode der Ring geschlossen und das erhaltene Lactam aufgearbeitet. Nach viermaliger Umkristallisation aus absolutem Methanol wurden gelbliche Nadeln, die bei 238° unter Zersetzung schmelzen, erhalten.

Ausbeute: 0,21 g, d. h. 46%, auf die Säure VIIb berechnet. Das Produkt wurde während 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,501 mg Subst. gaben 10,060 mg CO₂ und 2,255 mg H₂O

4,059 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (22°, 736 mm)

C₁₉H₂₀N₂O Ber. C 78,03 H 6,90 N 9,59%

Gef. „ 78,41 „ 7,21 „ 10,05%

Hydrierungsversuche.

Eine Lösung von 63 mg des Lactams VIIa wurde in einem Gemisch von 2 Teilen Methanol und 1 Teil 10-proz. Salzsäure mit 30 mg vorhydriertem Platinoxyd bei 15° unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 35 Minuten waren 2,3 Mol Wasserstoff gleichmässig aufgenommen worden, ohne dass sich ein basischer Körper gebildet hatte. Offenbar sind die beiden konjugiert zueinander stehenden Doppelbindungen zwischen den C-Atomen C₃—C₁₄ und C₇—C₂ angegriffen worden.

Nach ca. 10 Stunden kam die Hydrierung bei einer totalen Aufnahme von 7 Mol Wasserstoff zum Stillstand, und es wurde ein stark basisches Öl erhalten, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Das Lactam VIIa wurde auch in Eisessig mit Platinoxyd hydriert. Nach der anfänglich raschen Aufnahme von ca. 2 Mol Wasserstoff verlangsamte sich die Reaktion derart, dass die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach der Aufarbeitung blieb ein neutrauer Körper zurück. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die Doppelbindungen des Ringsystems schon vor der Reduktion der Lactamgruppierung angegriffen worden waren.

Die Analysen wurden in den mikrochemischen Laboratorien der Universität und der CIBA Aktiengesellschaft ausgeführt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ Nach Abzug unverbrenbarer Substanzen.

²⁾ A. Windaus, W. Hückel und G. Revery, B. 56, 91 (1923).