

dass das dadurch entstehende Kohlendioxyd für die Bildung der Oxal-essigsäure aus Brenztraubensäure benötigt wird. Es hat sich jedoch gezeigt, dass durch Absorption des entstehenden Kohlendioxyds die Alaninbildung nicht verringert wird, und dass Zusatz von Kohlendioxyd in Abwesenheit von Sauerstoff die Bildung nicht ermöglicht. Im Gegensatz zu *Kritzmann* ist es uns nicht gelungen, als Zwischenprodukt Asparaginsäure oder Glutaminsäure nachzuweisen. Es liessen sich somit keine Anhaltspunkte finden, die darauf hindeuten, dass die Alaninbildung in homogenisierter Leber von Ratten und Meerschweinchen auf der von *Kritzmann* postulierten Reaktionsfolge verläuft.

Zusammenfassung.

1. Homogenisierte Ratten- und Meerschweinchenleber bilden aus Brenztraubensäure und Ammoniumchlorid Alanin.
2. Die Alaninbildung ist von Oxydationsvorgängen abhängig.
3. In Stickstoff- und Kohlendioxydatmosphäre wird aus Brenztraubensäure und Ammoniumchlorid kein Alanin gebildet.
4. Durch Kaliumcyanid und Arsenitrioxyd wird die Alaninbildung stark gehemmt.
5. Es konnten keine Anhaltspunkte gefunden werden, dass Aminodicarbonsäuren als Zwischenprodukte auftreten.
6. Das gebildete Alanin wurde als β -Naphthalinsulfosäure-Verbindung isoliert.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

163. Über das Ringgerüst des Yohimbins II¹⁾.

Keto-yobyrin

von E. Schlittler und R. Speitel.

(25. V. 48.)

Werden Yohimbin (I, R = CH₃) bzw. Yohimboasäure (I, R = H) oder die entsprechenden Isomeren bei 300° mit Selen dehydriert, so entstehen als Hauptabbauprodukte Yobyrin, Tetrahydro-yobyrin und Keto-yobyrin²⁾. Während Tetrahydro-yobyrin³⁾ und Yobyrin⁴⁾ in

¹⁾ Erste Mitteilung: E. Schlittler und Th. Allemann, Helv. **31**, 128 (1948).

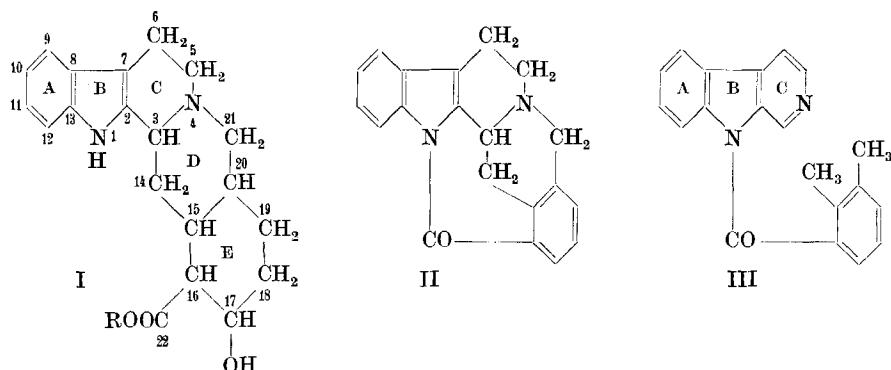
²⁾ F. Mendlik und J. P. Wibaut, R. **48**, 191 (1929); R. **50**, 91 (1931).

³⁾ P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani und E. W. Meyer, Am. Soc. **70**, 180 (1948).

⁴⁾ G. R. Clemo und G. A. Swan, Soc. **1946**, 617.

ihrer Konstitution völlig aufgeklärt und auch synthetisiert worden sind, konnte für die Struktur des Keto-yobyrins noch keine befriedigende Formulierung gefunden werden.

Folgende zwei Formeln sind für Keto-yobyrin vorgeschlagen worden (II, III):



Die Formulierung von Scholz¹⁾ (II) ist durch Witkop²⁾ abgelehnt worden. Aber auch gegen die Witkopsche Formulierung (III) sind Vorbehalte gemacht worden. Aus spektrographischen Gründen hält z. B. Raymond-Hamet³⁾ die Formel (III) für fraglich. Ferner werden beide Formeln durch die dem Keto-yobyrin fehlende Basizität widerlegt. Keto-yobyrin ist selbst in konz. Salzsäure nur sehr schwer löslich, während z. B. Norharman (Ring A, B und C der Formel III) sich in 2-n. Salzsäure sehr leicht löst. Infolgedessen erscheint uns nur eine Formel der Wirklichkeit zu entsprechen, in welcher der Stickstoff in Ring C seine Basizität verloren hat; am leichtesten geschieht dies durch das Eingehen einer Amidbindung.

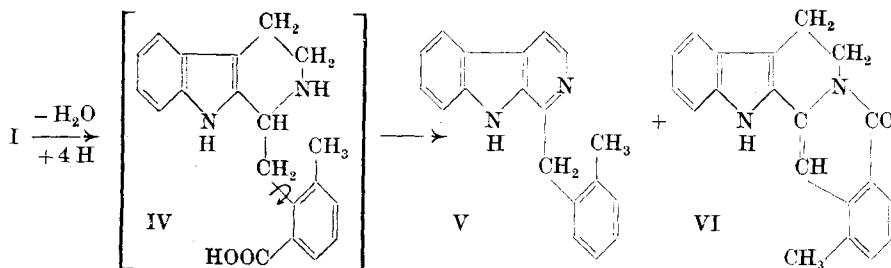
Aus den Formeln für Tetrahydro-yobyrin und Yobyrin geht hervor, dass unter den Bedingungen der Selendehydrierung im ersten Fall die Bindung N₄—C₅, im zweiten Fall die Bindung N₄—C₂₁ aufgerissen wird (vgl. Formel I). Es entsteht dabei das hypothetische Zwischenprodukt IV. Durch Dehydrierung und Decarboxylierung bildet sich daraus Yobyrin (V). Nach Lösen der Bindung N₄—C₂₁ wird aber Ring E um die Achse C₁₄—C₁₅ drehbar, d. h. bei einer Drehung um 180° kommt die Carboxylgruppe C₂₂ in die Nachbarschaft des Stickstoffs in Stellung 4. Wenn auch bei der hohen Temperatur der Selendehydrierung die Geschwindigkeit der Decarboxylierung die Bildung von Yobyrin begünstigt, so darf doch angenommen werden, dass in

¹⁾ G. Barger und C. Scholz, Helv. 16, 1343 (1933).

²⁾ B. Witkop, A. 554, 83 (1943).

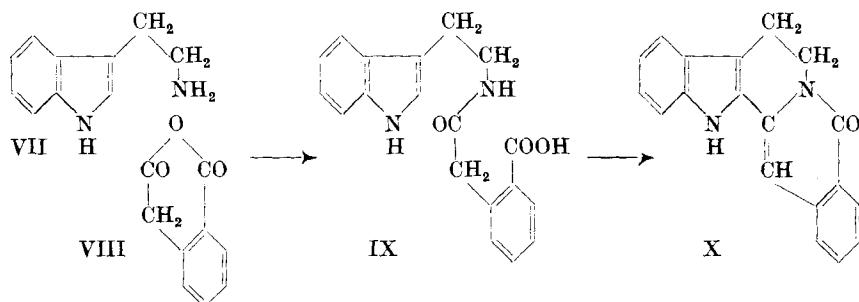
³⁾ Raymond-Hamet, C. r. 221, 387 (1945).

geringem Ausmass die Carboxylgruppe mit dem Stickstoff in Stellung 4 Lactambindung eingeht:



Das entstandene Amid VI zeigt nun dieselbe Summenformel wie das Keto-yobyrin und unter Zugrundedelegung dieser Formulierung sind auch dessen chemische Eigenschaften erklärbar. Insbesondere wird mit dieser Strukturformel auch die Aufspaltung des Keto-yobyrins in Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoësäure) verständlich¹⁾. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus gibt auch eine Erklärung für die Tatsache, dass bei der Selendehydrierung bedeutend weniger Keto-yobyrin gebildet wird als Yobyrin.

Diese neue Keto-yobyrinformel unterscheidet sich nur durch den Mehrgehalt einer Methylgruppe von einem bereits früher von *Clemo* und *Swan*²⁾, sowie *Schlittler* und *Allemann*³⁾ auf folgendem Weg aufgebauten pentacyclischen Amid X:



Wir haben uns nun erneut mit dem Amid X beschäftigt, dessen physikalische Daten, wie Schmelzpunkt, gelbe Farbe, Löslichkeit und Adsorption an Aluminiumhydroxyd denjenigen des Keto-yobyrins sehr ähnlich sind. Die U.V.-Absorptionsspektren der beiden Körper sind sozusagen gleich; beide Spektren zeigen bei 3800–3400 Å und log ε 4,3–4,4 ein breites Maximum und bei 2900 Å ein ausgesprochenes Minimum. Wir haben dann die Verbindung X analog dem

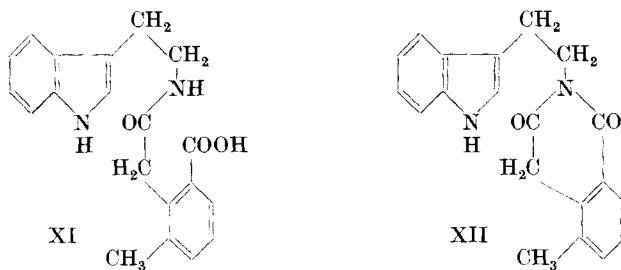
¹⁾ G. Barger und C. Scholz, Helv. **16**, 1343 (1933).

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

³⁾ E. Schlittler und Th. Allemann, Helv. **31**, 128 (1948).

Keto-yobyrin mit Kaliumhydroxyd in Amylalkohol aufgespalten und haben hier, wenn auch nur in geringen Ausbeuten, entsprechend dem Mindergehalt einer Methylgruppe nicht Hemellitylsäure, sondern o-Toluylsäure erhalten. Die Identität der o-Toluylsäure steht fest. Beim zweiten Spaltprodukt handelt es sich um Norharman oder evtl. Dihydro-norharman; analytische Belege für das letztere fehlen uns noch.

Diese Resultate haben uns dazu geführt, die der Formel VI entsprechende Verbindung zu synthetisieren. Es wurde dabei ganz analog wie bei der Synthese der Verbindung X vorgegangen. Als Ausgangsmaterial diente uns wiederum Tryptamin (VII), welches wir in diesem Fall mit 6-Methyl-homophthsäureanhydrid¹⁾ kondensierten. Die Bildung der Amidsäure XI, die einen Schmelzpunkt von 167—169° zeigte, verlief völlig normal. Bei der Behandlung mit Diazomethan entstand ein in Methanol sehr leicht lösliches Öl, das wir nicht zur Krystallisation bringen konnten und bei dem es sich um den Methylester der Amidsäure handeln dürfte. Wurde nach der Methylierung das überschüssige Diazomethan mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure zerstört, so bildete sich eine in Methanol schwer lösliche Neutralverbindung vom Schmelzpunkt 219—221°, die leicht krystallisierte. Die Verbrennungswerte dieser Verbindung weisen auf die Zusammensetzung $C_{20}H_{18}O_2N_2$ hin. Diese Formel unterscheidet sich von der der Amidsäure XI durch Mindergehalt von einer Molekel Wasser, weshalb wir dem Produkt die Konstitution des Imids XII zuschreiben:



Dieses Neutralprodukt haben wir nun wie üblich durch Erhitzen mit $POCl_3$ in die entsprechende pentacyclische Verbindung übergeführt.

Die Identifizierung des synthetischen Produktes mit dem Keto-yobyrin hat uns jedoch einige Schwierigkeiten bereitet. Das Keto-yobyrin aus der Selendehydrierung ist intensiv gelb gefärbt mit einem sehr schwachen grünlichen Stich, während die Farbe des synthetischen Produktes rein gelb ist. Durch chromatographische Reinigung des aus Yohimbin gewonnenen Keto-yobyrins konnten jedoch neben schwach rötlichen auch rein gelbe Fraktionen erhalten werden, die sich

¹⁾ Ziffergebung nach Chem. Abstr.; nach Beilstein: 3-Methyl-homophthsäure-anhydrid.

höchstens noch in der Farbintensität vom synthetischen Lactam unterschieden. Den Schmelzpunkten des Keto-yobyrins ($328-330^{\circ}$), des synthetischen Produktes ($326-328^{\circ}$) und des Gemischen ($325-327^{\circ}$; alle $\pm 2^{\circ}$, Kofler-Block) kommt wegen der Höhe der Temperatur und der gleichzeitig auftretenden Zersetzung keine absolute Beweiskraft zu. Jedoch sind die Absorptionspektren im Ultrarot und im Ultraviolet identisch, so dass alle beobachteten Anzeichen für die Identität der beiden Produkte sprechen¹⁾.

Experimenteller Teil.

Spaltung des Lactams X mit Kaliumhydroxyd in Amylalkohol

0,2 g des Lactams X, das nach Schlittler und Allemann²⁾ aus Tryptamin und Homophtalsäureanhydrid hergestellt worden war, wurden mit 2 g Kaliumhydroxyd in 4 cm³ Amylalkohol in einem Ölbad während 10 Stunden in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit 25 cm³ Wasser versetzt und die stark alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dann angesäuert und die ausfallende organische Säure von der gleichzeitig (durch die Alkalibehandlung aus dem Glas) entstandenen Kieselsäure durch Aufnehmen in Äther getrennt. Der Äther wurde abgedampft; das zurückbleibende braune Öl krystallisierte nach zweitägigem Stehen im Vakuum-exsikkator. Die noch stark mit Öl verunreinigten Krystalle wurden auf Ton gestrichen und, nachdem fast alles Öl adsorbiert worden war, unter Zusatz von Tierkohle aus heißem Wasser umkristallisiert. Sie zeigten einen Schmelzpunkt von 102° . Ein Vergleichspräparat von o-Tolylsäure schmolz ebenfalls bei 102° . Mischschmelzpunkt: 102° .

Die ätherisch-amylalkoholische Phase, die die basischen und neutralen Produkte enthielt, wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Der schwach fluoreszierende Säureauszug wurde zur Entfernung von noch darin gelösten Amylalkohol mit Äther durchgeschüttelt, dann mit 2-n. Natronlauge alkalisch gemacht und die ausfallende Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Pottasche wurde der Äther abdestilliert und die zurückbleibenden Krystalle aus Benzol umkristallisiert. Die feinen, farblosen Nadelchen beginnen bei ca. 120° schwach zu sublimieren, sintern bei 194° und schmelzen bei $195-197^{\circ}$ ($\pm 2^{\circ}$, Kofler-Block). Eine zweite Umlkristallisation kam wegen der geringen Menge der Base nicht in Frage. Norharman, das nach Harvey, Miller und Robson³⁾ aus D,L-Tryptophan⁴⁾ und Formaldehyd gewonnen wurde, zeigte, aus Benzol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von $196-197^{\circ}$ ($\pm 2^{\circ}$). Mischschmelzpunkt: Einzelne Krystalle schmolzen von $194-196^{\circ}$, andere erst bei $200-202^{\circ}$. Die so entstandene Schmelzmasse schmolz nach Erstarren bei $196-198^{\circ}$. Neben diesen Spaltprodukten wurde jedoch der grösste Teil des angesetzten Lactams unverändert zurückgewonnen.

6-Methyl-homophthaloyl-tryptamid (XI).

2,7 g Tryptamin wurden mit 2,7 g 6-Methyl-homophtalsäure-anhydrid (aus o-Tolylchlorid⁵⁾ über 4-Methylindanon⁶⁾ dargestellt⁷⁾) in einem Mörser innig verrieben; sodann

¹⁾ Nach einer privaten Mitteilung von Prof. Woodward, gelang es ihm zusammen mit B. Witkop, die Konstitution des Keto-yobyrins durch Abbau festzulegen. Eine entsprechende Publikation wird in einem der nächsten Hefte der Am. Soc. erscheinen.

²⁾ E. Schlittler und Th. Allemann, Helv. **31**, 128 (1948).

³⁾ D. G. Harvey, E. J. Miller und W. Robson, Soc. **1941**, 153.

⁴⁾ Für die freundliche Überlassung dieser Substanz sprechen wir der Firma Hoffmann-La Roche in Basel unseren besten Dank aus.

⁵⁾ T. Reichstein, A. Cohen, M. Ruth und H. F. Meldahl, Helv. **19**, 412 (1936).

⁶⁾ Pl. A. Plattner und J. Wyss, Helv. **23**, 907 (1940).

⁷⁾ D. Mercer und A. Robertson, Soc. **1936**, 288.

wurde das Substanzgemisch mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen und unter häufigem Umschwenken 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Dabei schied sich ein gelbliches Öl aus. Das Benzol wurde abgegossen, gut mit eiskalter 2-n. Natronlauge ausgeschüttelt und das Öl in der gleichen Lauge gelöst. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden unter Vermeidung jeglicher Erwärmung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das ausfallende, klebrige Kondensationsprodukt sofort in Chloroform aufgenommen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die schwach gelblichen Krystalle bei 167—169°. Ausbeute: 2,11 g. Das Produkt wurde 16 Stunden bei 50° im Hochvakuum über Phosphorperoxyd getrocknet und analysiert:

4,222 mg Subst. gaben 11,07 mg CO ₂ und 2,27 mg H ₂ O
4,501 mg Subst. gaben 0,343 cm ³ N ₂ (25°, 737 mm)
C ₂₀ H ₂₀ O ₃ N ₂ Ber. C 71,41 H 5,99 N 8,33%
Gef. „ 71,55 „ 6,02 „ 8,47%

Methylierung der Amidsäure XI.

Die krystallisierte Amidsäure wurde in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung vorsichtig mit einem Überschuss an frisch bereiteter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und darauf im Vakuum vollständig von den Lösungsmitteln befreit. Das entstandene Öl, das in Methanol sehr gut löslich war, konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

6-Methyl-homophtal-tryptimid (XII).

Wurde die noch Diazomethan enthaltende Reaktionslösung aus 1,91 g Amidsäure XI zur Beseitigung des Überschusses an diesem Reagens mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert, so schieden sich schwerlösliche Krystalle aus, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol, wobei die Lösung immer auf einen Drittel ihres Volumens eingeeigt wurde, einen Schmelzpunkt von 219—221° zeigten. Ausbeute = 1,4 g.

Zur Analyse wurde die Substanz während 18 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

4,152 mg Subst. gaben 11,48 mg CO ₂ und 2,12 mg H ₂ O
4,612 mg Subst. gaben 0,360 cm ³ N ₂ (23°, 738 mm)
C ₂₀ H ₁₈ O ₂ N ₂ Ber. C 75,43 H 5,70 N 8,81%
Gef. „ 75,46 „ 5,71 „ 8,73%

Ringchluss zum Lactam VI.

1,44 g 6-Methyl-homophtal-tryptimid wurden mit 63 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt und während 1 Stunde auf dem Asbestdrahtnetz am Rückflussküller in schwachem Sieden gehalten. Die entstandene, dunkle Lösung wurde im Vakuum auf 2—3 cm³ eingeeigt und unter guter Kühlung und ständigem Rühren langsam mit 75 cm³ Wasser versetzt. Die entstandene Aufschlemnung wurde 30 Minuten stehen gelassen und abgekocht. Der Niederschlag wurde heiß in 75 cm³ Eisessig gelöst, kurz mit etwas Tierkohle aufgekocht, filtriert und mit etwas Eisessig nachgewaschen, die stark fluoreszierende Lösung im Babo-Trichter auf 15 cm³ eingeeigt und 36 Stunden stehen gelassen. Die olivgrünen Krystalle wurden abgenutscht, mit wenig Eisessig und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Rohausbeute betrug 490 mg. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen auf 5 cm³ und Auskristallisierenlassen noch weitere 60 mg gewonnen werden. Trotz weiteren Einengens schieden sich aber nun keine Krystalle mehr ab. Durch Wasserzugabe zur Mutterlauge wurden 480 mg eines flockigen, amorphen Produktes erhalten, das jedoch nicht krystallisiert werden konnte. Die erhaltenen Krystalle wurden viermal (das erstmal unter Zusatz von Tierkohle) aus absolutem Alkohol umkristallisiert, indem die gesättigte Lösung immer auf die Hälfte eingeeigt wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte auf dem Kofler-Block einen Schmelzpunkt von 326—328° (±2°) unter Zersetzung. Keto-yobyrin schmolz nach peinlichster Reinigung durch Umkristallisieren aus

absolutem Alkohol, Chromatographie und erneute Umkristallisation aus absolutem Alkohol bei 328—330°. Gemischt mit dem Lactam VI wurde ein Schmelzpunkt von 325—327° ermittelt.

Zur Analyse wurde das Lactam während 12 Stunden bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

3,808 mg Subst. gaben 11,13 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O
4,076 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₂₀H₁₆ON₂ Ber. C 79,98 H 5,37 N 9,32%
Gef. „ 79,75 „ 5,17 „ 9,31%

Die Ultraviolettspektren wurden im mikrochemischen Laboratorium der ETH, die Infrarotspektren in der physikalischen Anstalt der Universität Basel aufgenommen.

Zusammenfassung.

Für das Keto-yobyrin, ein Selendehydrationsprodukt des Yohimbins, wird eine neue Konstitutionsformel vorgeschlagen, die sich genetisch leicht erklären lässt. Der Beweis für die Richtigkeit der neuen Formel wird durch die Synthese des Keto-yobyrins erbracht.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

164. Zur Kenntnis der Triterpene.

130. Mitteilung¹⁾.

Herstellung von Δ^{12,13}-2,7-Dioxy-oleanen, ausgehend von Sumaresinolsäure

von B. Bischof und O. Jeger.

(2. VI. 48.)

Vor einigen Jahren wurde in unserem Laboratorium bewiesen, dass in der im Sumatra-benzoeharz vorkommenden Sumaresinolsäure eine 7-Oxy-oleanolsäure (I) vorliegt²⁾. Wir haben nun nach einem mehrmals beschriebenen Verfahren, welches in den nachfolgenden Formelbildern erläutert wird, die Carboxylgruppe der Sumaresinolsäure in eine Methylgruppe umgewandelt und so das Δ^{12,13}-2,7-Dioxy-oleanen (V) hergestellt. Das Diol V ist mit keinem der in der Literatur bekannten pentacyclischen Triterpendiole C₃₀H₅₀O₂ identisch. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° liefert V, ähnlich wie die Sumaresinolsäure²⁾, das 2-Monoacetat VI, das bei der vorsichtigen Oxydation mit Chromsäure in das Δ^{12,13}-2-Acetoxy-7-keto-oleanen (VII) überging.

¹⁾ 129. Mitt. Helv. **31**, 1159 (1948).

²⁾ L. Ruzicka, O. Jeger, A. Grob und H. Hösli, Helv. **26**, 2283 (1943); L. Ruzicka, J. Norymberski und O. Jeger, Helv. **28**, 380 (1945).