

## Die Alkaloide der Indol-Gruppe

Von Dr. BERNHARD WITKOP.

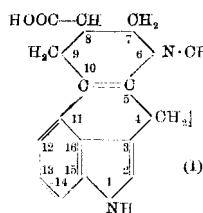
Chemisches Laboratorium

der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München

Obwohl über ein halbes Jahrhundert vergangen ist, seitdem R. Neumeister<sup>1)</sup> zum ersten Male von einer neuen, bei der tryptischen Spaltung von Eiweiß entstehenden Aminosäure als Tryptophan spricht, hat diese Verbindung auch nach ihrer Reindarstellung durch F. G. Hopkins u. S. W. Cole<sup>2)</sup> sowie nach der konstitutionsaufklärenden Synthese<sup>3)</sup> nicht an Interesse verloren. Untersuchungen bis in die jüngste Zeit lassen die physiologische Bedeutung des Tryptophans und seiner Abbauprodukte immer deutlicher werden. Es scheint, daß Tryptophan für viele lebende Organismen bei der Aufrechterhaltung des Hämoglobin-Gehaltes schon in so kleinen Mengen, die mit der Ernährung nichts zu tun haben, eine Rolle spielt, daß es fast als Reizstoff bezeichnet werden kann<sup>4)</sup>. Die Produkte des bakteriellen Abbaus: Tryptophol<sup>5)</sup>, Tryptamin<sup>6)</sup>, Indolyllessigsäure<sup>7)</sup>, Indolylmilchsäure<sup>8)</sup> usw., haben, zum Teil erst längere Zeit nach ihrer Entdeckung, hohe pharmakologische Bedeutung gewonnen. Das Gesetz der Umkehrung der physiologischen Wirkung, das die Brücke zwischen Allopathie und Homöopathie bildet, gilt auch oft im pflanzenphysiologischen Bereich; doch ist die Hemmung, die  $\beta$ -Indolyl-essigsäure oder Heteroauxin bei gewissen Pflanzen auf das Wachstum ausübt<sup>9)</sup>, nicht in diesem Sinne zu verstehen:  $\beta$ -Indolyl-essigsäure ist nämlich kein Wuchsstoff, sondern aktiviert nur das Wachstum, d. h., die Wirkung des Auxins verstärkt sich in seiner Anwesenheit<sup>10)</sup>. Der Abbau zu Indol, den racemisches Tryptophan durch *Bacterium Coli* erfährt, ist so spezifisch, daß hierbei vorwiegend das natürliche l-Tryptophan angegriffen wird. S. Majima hat darauf eine Darstellung des d-Tryptophans gegründet<sup>11)</sup>.

Verglichen mit anderen Aminosäuren ist Tryptophan nur selten in synthetische Peptide eingebaut worden<sup>12)</sup>. Das hängt mit seiner Säureempfindlichkeit und schweren Handhabung zusammen. Auch die Auffindung verbesserter Peptid-Synthesen<sup>13)</sup> hat hier nichts geändert. Jedoch verwenden sehr geschickte Synthetiker aus dem Pflanzenreich das Tryptophan, nachdem es zuvor phytochemisch abgeändert worden ist, zum Aufbau hochwirksamer Verbindungen peptid-artigen Charakters. Diese synthetischen Leistungen werden von gewissen Pilzen vollbracht, wie ja überhaupt die biochemischen Leistungen der Pilze mannigfaltig und bewundernswert sind<sup>14)</sup>.

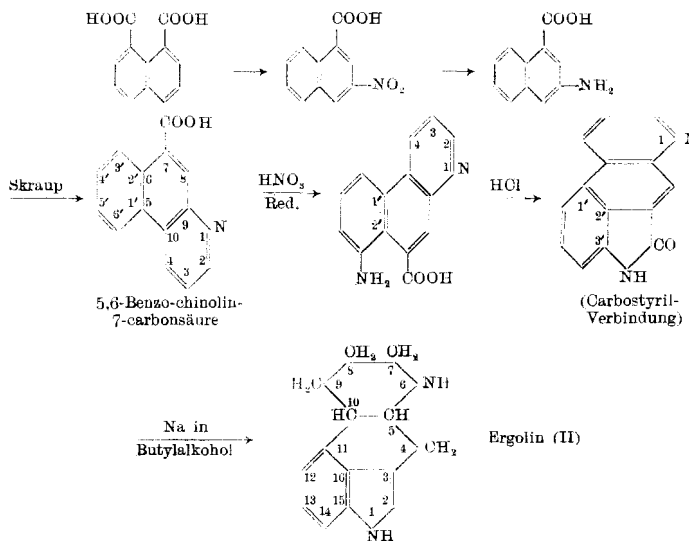
Der Pilz *Claviceps purpurea* enthält in seinem Sklerotium, dem Mutterkorn (*Secale cornutum*), eine Reihe von spezifischen Alkaloiden, die charakteristischerweise von einer Vielfalt biogener Amine (Tyramin, Histamin, Agmatin usw.) begleitet sein können. Das wichtigste Alkaloid ist das Ergotamin  $C_{33}H_{35}O_5N_5$ . Es hat sich als peptid-artige Verbindung herausgestellt, deren Hydrolyse neben bekannten Eiweißbruchstücken (Phenylalanin, d-Prolin) sowie Fragmenten, die von Aminosäuren abgelöst werden können (2-Amino-propylalkohol, Brenztraubensäure, Isobutyryl-ameisensäure) eine neue Säure lieferte, die auch für die anderen Begleit-Alkaloide der charakteristische Bestandteil ist. Jacobs nannte diese Säure Lysergin-



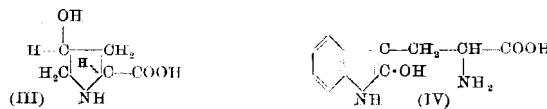
Jacobs nannte diese Säure Lysergin-

Inhalt: Eiweißartige Indol-Alkaloide — Eserin — Sterin-Alkaloide — Harmala-Alkaloide — Alkaloide mit Indol- und Isochinolin-Ring — Alkaloide der Harmen-Reihe mit 3 Stickstoff-Atomen — Strychnos-Alkaloide — Calycanthin — Übersicht.

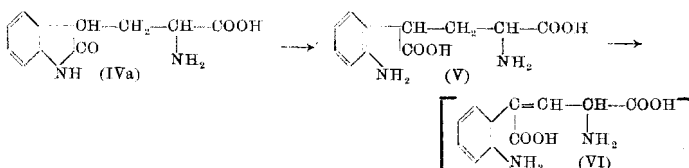
säure  $C_{10}H_{10}O_2N_2$ . Die Konstitutionsformel<sup>15)</sup> (I) zeigt es als ein dehydriertes 6-Methyl-8-carboxy-ergolin. Der Stammkörper der Reihe, das Ergolin (II) zeigt, besonders in der gegenseitigen Anordnung der beiden Stickstoff-Atome, die Verwandtschaft zum Tryptophan. Seine Synthese führte über folgende Stufen<sup>16)</sup>:



Zeigt die Lyserginsäure schon eine komplizierte und weitgehende Abwandlung der Tryptophan-Molekel, so ist die Veränderung, die das Tryptophan im Stoffwechsel eines höheren Pilzes, nämlich des grünen Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*), erfährt, nur gering. Das von F. Lynen u. U. Wieland<sup>17)</sup> kristallisierte Nebengift des Knollenblätterpilzes, das Phalloidin, zeigt peptid-artigen Charakter und steht gegenüber den Mutterkornalkaloiden den Eiweißabbauprodukten näher, während letzteres durch die Lyserginsäure noch eine gewisse Verknüpfung mit den Alkaloiden zeigt. Die Hydrolyse des Phalloidins<sup>18)</sup> ergab neben bekannten Aminosäuren (l-Alanin und l-Cystein) das in der Natur noch nicht aufgefundene l-Oxy-prolin (b) (III) und das schon lange gesuchte und in physiologischen Zusammenhängen des öfteren diskutierte l- $\alpha$ -Oxy-tryptophan (IV).



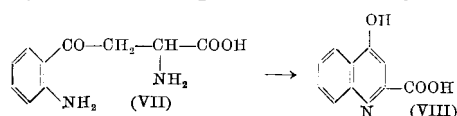
Seine Auffindung führte zur erneuten Prüfung der von Kotake<sup>19)</sup> aufgestellten Reaktionsfolge beim Übergang des Tryptophans in



Kynurensäure. In diesem Übergang ist  $\alpha$ -Oxy-tryptophan (IVa) die erste Abbaustufe. Die Öffnung des Lactam-Ringes führt zu einer Aminosäure mit diazotierbarer und demnach aromatisch gebundener Amino-Gruppe (V). Nach Butenandt<sup>20)</sup> ist die alte

- <sup>1)</sup> Z. Biol. **26**, 329 [1890].
- <sup>2)</sup> A. Ellinger u. Cl. Flainand, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 5029 [1907].
- <sup>3)</sup> T. Hamada, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **258** [1936]; vgl. The rôle of proteins in nutrition, C. L. A. Schmidt: The Chemistry of Amino Acids and Proteins, Springfield-Baltimore (USA.) 1938, S. 978.
- <sup>4)</sup> F. Ehrlich, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 883 [1912].
- <sup>5)</sup> Bei d. Fäulnis v. Tryptophan: A. J. Evans u. Laidlaw, Proc. Roy. Soc. [London] **26**, 343 [1910]; Synthetisch: A. J. Evans, J. chem. Soc. [London] **99**, 270 [1911]; R. Majima u. T. Hoshino, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2042 [1925].
- <sup>6)</sup> F. Kogl, ebenda **58** (A), 16 [1925].
- <sup>7)</sup> Vgl. A. Ellinger: Vom Tryptophan ableitbare biochemisch wichtige Verbindungen, in: Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitsmeth., **1**, 7, 779. Berlin-Wien 1923.
- <sup>8)</sup> M. S. Murda, Current Sci. **8**, 362 [1939] (Chem. Ztbl. **1940** II, 2907); Th. Solacolu u. D. Constantinesco, O. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **124**, 492 [1940].
- <sup>9)</sup> H. v. Gutenberg, Naturwiss. **30**, 109 [1942].
- <sup>10)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **43**, 250 [1936].
- <sup>11)</sup> E. Abderhalden: Methoden zur Synthese von Polypeptiden, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitsmeth., **1**, 7, 827. Berlin-Wien 1923.
- <sup>12)</sup> M. Bergmann, Naturwiss. **20**, 420 [1932].
- <sup>13)</sup> N. N. Ivanoff u. E. S. Zwetkoff, Annu. Rev. Biochem. **5**, 585 [1936]; H. Raistrick, ebenda **9**, 571 [1940]. Über Pils-Inhaltstoffe mit Sulfonamid-Wirkung vgl. Die Mycologie, J. Focke, J. Kimig u. A. Lemke, Klin. Wschr. **22**, 321 [1943]. Über Penicillin, Penicillamin vgl. Nature **151**, 107 [1943]; Naturwiss. **31**, 345 [1943]; Klin. Wschr. **22**, 505 [1943].
- <sup>14)</sup> W. A. Jacobs u. R. G. Gould, J. biol. Chemistry **130**, 399 [1939].
- <sup>15)</sup> W. A. Jacobs u. R. G. Gould, ebenda **120**, 141 [1937].
- <sup>16)</sup> Liebigs Ann. Chem. **533**, 93 [1937].
- <sup>17)</sup> H. Wieland u. B. Witkop, ebenda **543**, 171 [1940].
- <sup>18)</sup> Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol. **37**, 245 [1935].
- <sup>19)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, Naturwiss. **30**, 51 [1942]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **279**, 27 [1943].

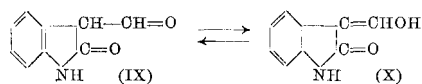
Formulierung des Kynurenins (VI) durch die neue Strukturformel (VII) einer o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure zu ersetzen.



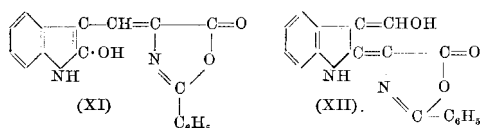
Der Beweis wurde durch die Synthese des d,l-Kynurenins erbracht, welches auch physiologisch wirksam ist; wie natürliches Kynurenin<sup>21)</sup> und seine Vorstufe  $\alpha$ -Oxy-tryptophan<sup>22)</sup> bewirkt es die Augenausfärbung bei Mehlmoten und löst so im Organismus die Bildung von Farbstoffen aus, deren Klasse E. Becker als Ommire und Ommatine bezeichnet<sup>23)</sup>.

Aus dem Kynurenin (VII) bildet sich die Kynurensäure (VIII), die ihren Namen nur noch aus historischen Gründen trägt, denn ihr Vorkommen ist nicht nur im Harn von Hunden, sondern auch in dem von Ratten, Katzen, Hühnern, ja sogar des Menschen bestätigt worden<sup>24)</sup>.

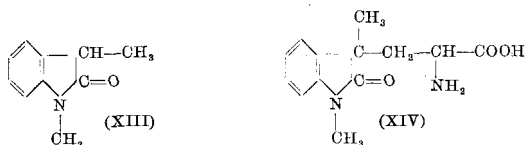
Die besonderen Tautomerieverhältnisse in der Oxindol-Reihe haben die Synthese des  $\alpha$ -Oxy-tryptophans bis heute noch nicht zustande kommen lassen. Versuche, den Aufbau nach der Azlacton-Methode vorzunehmen<sup>25, 26)</sup>, scheiterten daran, daß  $\beta$ -Oxindol-aldehyd (IX) vorwiegend in der Oxymethylen-Form (X) vorliegt<sup>27)</sup>. Das rote Kondensationsprodukt mit Hippursäure hat, wie



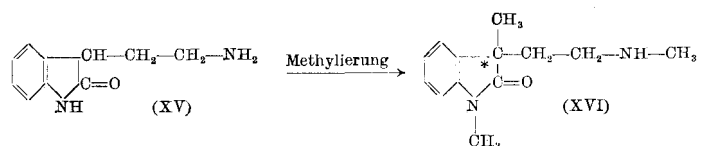
L. Horner<sup>28)</sup> fand, nicht Formel (XI) sondern die eines Isatin-Derivates (XII), von dem kein Weg zur Aminosäure weiterführt.



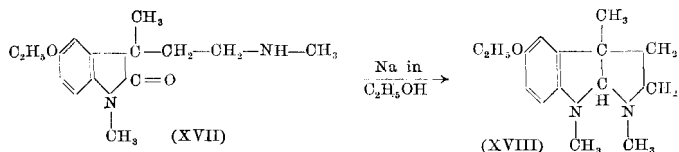
Nur durch Fixierung der beweglichen Wasserstoff-Atome in 1- und 3-Stellung des Oxindols, also vom 1,3-Dimethyl-oxindol (XIII) aus, gelang P. Julian u. J. Pikt<sup>29)</sup> die Synthese des 1,3-Dimethyl-oxy-tryptophans (XIV).



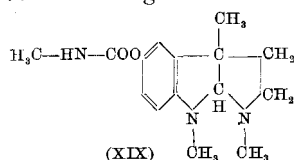
Zu den Alkaloiden der Calabarböhne bildet das Oxytryptophan die Brücke. Ein Verlauf der Eserin-Synthese in der Pflanze, ausgehend vom Oxy-tryptamin (XV), dem



biogenen Amin des  $\alpha$ -Oxy-tryptophans, zur Stufe (XVI) führend, ist nicht unwahrscheinlich. In Anlehnung an Verbindung (XVI) ist das Äthoxy-Derivat (XVII), das 1,3-Dimethyl-5-äthoxyindol-äthyl-methylamin, dargestellt worden<sup>30)</sup>.



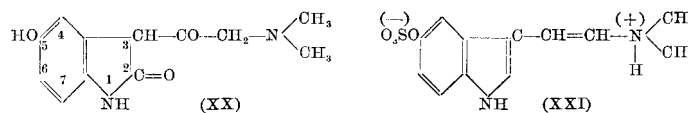
Mittels d-Campfersulfonsäure gelang die Überführung in die reine 1-Verbindung, die nach Reduktion und anschließender Abspaltung der Äthyl-Gruppe mittels Aluminiumchlorid in verblüffend glatter Reaktion 1-Eserolin ergab, das sich mit



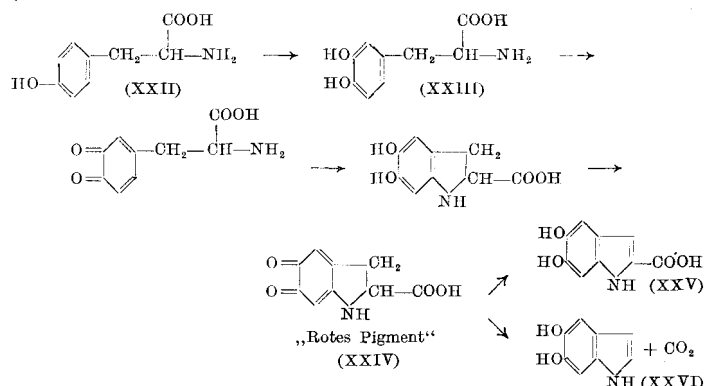
dem aus Eserin (XIX) gewonnenen als identisch erwies und sich nach der schon lange bekannten Vorschrift von Polonovski u. Nitzberg<sup>31)</sup> mittels Methylcyanat in Eserin verwandeln ließ.

Das Hauptgift des grünen Kuollenblätterpilzes, das von H. Wieland u. R. Hallermayer<sup>32)</sup> kristallisierte Amanitin ( $C_{39}H_{45}O_{12}N_7S$ ), ist wie Phalloidin und Ergotamin ein peptidartig aufgebautes Toxin von hoher physiologischer Wirkung. Die gewöhnliche Hydrolyse hat den interessantesten Bestandteil der Molekel noch nicht auffinden lassen, weil er durch Säure zerstört wird. Diese Säureempfindlichkeit, die prachtvoll blaue Hopkins-Cole-Reaktion und die Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Phalloidin und Amanitin lassen vermuten, daß in diesem noch nicht gefaßten Bestandteil ein Indol-Derivat vorliegt, dessen Benzol-Kern möglicherweise durch OH oder SH substituiert ist<sup>32a)</sup>.

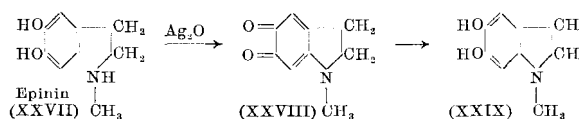
Vom Oxytryptophan aus läßt sich über ein Abbauprodukt (XX) des Bufothionins (XXI)<sup>33)</sup> eine Verknüpfung mit den Krötenbasen herstellen<sup>34)</sup>.



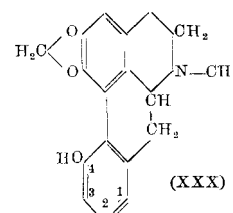
Die Regel, daß die Natur nur 5-Oxy-indol-Körper (Eserin, Bufotenin) und 6-Oxy-indol-Körper (Harmalin, Harmalin) kennt, wird in der Dihydro-indol-Reihe durchbrochen. Zwar stellen Brucin sowie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Colubrin noch 5,6-substituierte Dihydroindole dar, jedoch ist Vomisin in 7-Stellung substituiert. Sieht man aber von einer Heranziehung dieser in jeder Beziehung exzeptionellen Alkaloide ab, so lassen sich aus der Substitutionsregelmäßigkeit Schlüsse ableiten, die die biologische Synthese des Indols und seiner Derivate beleuchten. Wie Raper<sup>35)</sup> gezeigt hat, ist es möglich, auf enzymatischem Wege (Oxydation mit Tyrosinase) Tyrosin (XXII) in Dioxiphenylalanin (XXIII) überzuführen. Bei weitergehender Einwirkung entstehen dann 5,6-Dioxindol-2-carbonsäure (XXV) sowie 5,6-Dioxindol (XXVI), die über ein sog. „Rotes Pigment“ (XXIV) geformt werden. Zur selben Dioxindol-carbonsäure ge-



langen Dulière u. Raper<sup>36)</sup>, wenn sie 3,4-Dioxy-phenylalanin mit feuchtem Silberoxyd behandeln. Genau so geht Epinin (XXVII) in 5,6-Dioxy-N-methyl-indol (XXIX) über<sup>37)</sup>.



Die große Zahl der Alkaloide der Isochinolin-Reihe und der ihr nahestehenden Alkaloide (Protopin, Corycavin, Narcein usw.) läßt sich bezüglich der Stellung ihrer Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppen durchweg aus einem Tyrosin-Rest (Cotarnin, Anhalamin, Pellotin usw.) oder durch Zusammentritt zweier Tyrosin-Reste aufbauen<sup>38)</sup>. Nur das Pukatein (XXX)<sup>38a)</sup> macht eine Ausnahme. Aus Tyrosin entstanden, müßte seine Hydroxyl-Gruppe in 3-Stellung stehen, wie es beim Laurelin der Fall ist. Diese eine Ausnahme vermag aber am allgemeinen Bild nichts zu ändern; darnach ist es wahrscheinlicher, daß Tyrosin-Reste zum Aufbau der hierher gehörigen Alkaloide dienen, als daß sich die Bildung ihrer Ringsysteme aus aliphatischen Verbindungen (Pentosen, Hexosen usw.) im Zusammenwirken mit Ammoniak vollzieht, obwohl letztere Bildungsweise bei anderen Heterocyclen sicher dem physiologischen Wege nahe kommt; so führt die Einwirkung von Zinkhydroxyd-Ammoniak auf Traubenzucker in glatter Reaktion zu



<sup>21)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, Naturwiss. **28**, 63 [1940].

<sup>22)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, ebenda **28**, 447 [1940].

<sup>23)</sup> Ebenda **29**, 327 [1941]; vgl. a. diese Ztschr. **54**, 243 [1941].

<sup>24)</sup> K. Ichihara u. S. Goto, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **243**, 256 [1936].

<sup>25)</sup> H. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2370 [1923].

<sup>26)</sup> B. Wilkop, Diss., Univ. München 1940.

<sup>27)</sup> Ch. Gräbner u. A. Mahal, Helv. chim. Acta **6**, 467 [1923].

<sup>28)</sup> Liebigs Ann. Chem. **548**, 117 [1941]. <sup>29)</sup> J. Amer. chem. Soc. **57**, 2026 [1935].

<sup>30)</sup> Ebenda **57**, 755 [1935]. <sup>31)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] **19**, 33 [1916].

<sup>32)</sup> Liebigs Ann. Chem. **548**, 1 [1941]. <sup>32a)</sup> C. Schöpf, diese Ztschr. **50**, 801 [1937].

<sup>33)</sup> H. Wieland u. Th. Wieland, Liebigs Ann. Chem. **528**, 237 [1937].

<sup>34)</sup> Vgl. d. zusammenfassende Darst. „Die Krötengifte“, H. Behringer, diese Ztschr. **56**, 83 [1943].

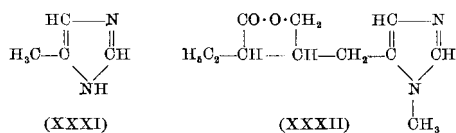
<sup>35)</sup> Biochemic. Journ. **20**, 735 [1926]; **21**, 89 [1927].

<sup>36)</sup> Burton, J. chem. Soc. [London] **1932**, 546.

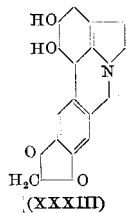
<sup>37)</sup> G. Barger, IX. Int. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Madrid **1934**, t. IV, sect. III, A u. B, S. 97.

<sup>38a)</sup> G. Barger u. E. Schlüter, Helv. chim. Acta **15**, 381 [1932].

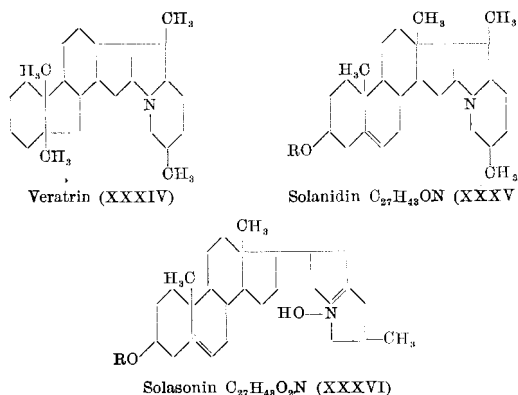
Methylimidazol (XXXI)<sup>39</sup>, ein Weg, wie ihn ähnlich die süd-amerikanische Jaborandipflanze wohl zur Synthese des Pilocarpins (XXXII) beschreitet.



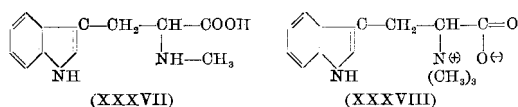
Man kann das Lycorin<sup>40</sup> (XXXIII) als Derivat eines hydrierten Indols auffassen; dabei erkennt man es als Vertreter eines hydrierten 5,6-Dioxy-indols, eine weitere Stütze für eine biologische Bildungsweise aus Tyrosin auf dem von Raper gefundenen Wege.



Wie aus der Übersicht (Tab. 1, S. 271) hervorgeht, findet sich das Lycorin in den Narzissen, die zu den Monocotyledonen zählen. Das ist deshalb bemerkenswert, weil zwischen Monocotyledonen und Dicotyledonen nicht nur eine botanische Abgrenzung besteht. Die Stoffwechselprodukte zeigen durchweg andere Aufbau- prinzipien, wie sich nicht nur beim Lycorin, sondern auch bei Vertretern von Liliaceen erkennen läßt, z. B. beim Colchicin aus der Herbstzeitlose und bei den Veratrum-Alkaloiden Cevin, Jervin, Protoveratrin usw. Letztere gehören zu den sog. Sterin-Alkaloiden.



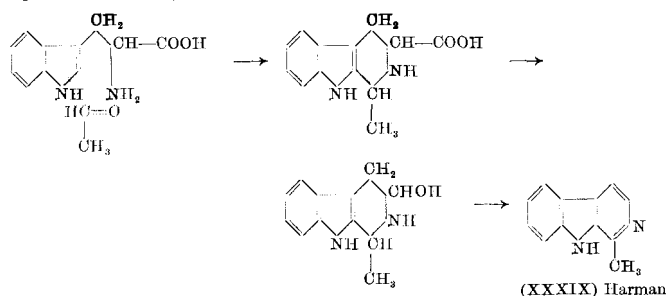
Wie der Vergleich der vorgeschlagenen Formeln von Veratrin (XXXIV)<sup>41</sup>, Solanidin<sup>42</sup> (XXXV) und Solanin (XXXVI)<sup>43</sup> zeigt, scheint das Indolizin-Ringgerüst ein charakteristisches Aufbauelement dieser Körperklasse zu sein.



Auch Methyl-Derivate des intakten Tryptophans sind in der Natur aufgefunden worden: Abrin<sup>44</sup>, aus dem Samen von *Abrus praecatorius* isoliert, erwies sich als ein N-Methyl-tryptophan (XXXVII)<sup>45</sup>. Zuvor schon wurde das Trimethylbetain des Tryptophans, das Hypaphorin (XXXVIII), aus einem japanischen Baum isoliert<sup>46</sup>.

#### Die Alkaloide der Harman-Reihe.

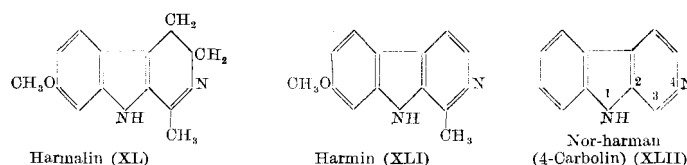
Eine einfache Reaktion des Tryptophans war berufen, das Tor zu einer neuen, sehr wichtigen Körperklasse zu öffnen. Hopkins u. Cole<sup>47</sup> fanden, daß bei der Oxydation von Tryptophan



<sup>39</sup> A. Windaus, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 799 [1907].  
<sup>40</sup> H. Kondo u. H. Katsura, ebenda **73**, 1424 [1940].  
<sup>41</sup> W. A. Jacobs, J. biol. Chemistry **141**, 260 [1941].  
<sup>42</sup> V. Prelog u. S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta **25**, 1306 [1942].  
<sup>43</sup> L. H. Briggs, R. P. Newbold u. N. E. Stace, J. chem. Soc. [London] **1942**, 3.  
<sup>44</sup> N. Ghatak u. R. Kaul, J. Indian. chem. Soc. **9**, 383 [1932]; Chem. Ztbl. **1932** 11, 3730.  
<sup>45</sup> T. Hoshino, Liebigs Ann. Chem. **520**, 81 [1935].  
<sup>46</sup> P. van Romburgh u. G. Barger, J. chem. Soc. [London] **99**, 2068 [1911].  
<sup>47</sup> J. Physiology **29**, 451 [1903].

mit Eisen(III)-chlorid ein kristallisierter Körper entsteht, der ein Kohlenstoff-Atom mehr enthält als das Ausgangsmaterial. Robinson konnte zeigen, daß dabei Harman (XXXIX), ein Abbauprodukt der Harmala-Alkaloide, entstanden war, und stellte eine Theorie seiner Bildung aus Tryptophan allein unter Einwirkung von Eisen(III)-chlorid auf<sup>48</sup>. Zwei Jahre später führte Robinson<sup>49</sup> die Synthese aus, die aus Tryptophan und Acetaldehyd (der auch gemäß Robinsons Theorie<sup>50</sup> über die Entstehung der Alkaloide durch Alanin ersetzt werden kann<sup>51</sup>), zum Harman führt.

Damit begann das Studium der großen, mit dem Harman verknüpften Körperklasse, zu dem zunächst das abwechslungsreiche chemische Verhalten dieser Verbindungen mit einem schwach basischen Indol-Stickstoff und basischem tertiären Stickstoff ausregte. Dann kamen die Synthesen der natürlichen Vertreter der Harman-Reihe: 1927 synthetisierte R. Robinson<sup>52</sup> Harmalin (XL), einen Inhaltsstoff der turkestanischen

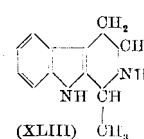


Steppenraute, indem er an die Pionierarbeit O. Fischers<sup>53</sup> auf diesem Gebiet anknüpfte. Neue synthetische Methoden in der Harman-Reihe wurden angeregt, als sich die pharmakologische Bedeutung des Harmins (XLI) herausstellte, das ein dehydriertes Harmalin ist und sich mit diesem in der Steppenraute (*Peganum Harmala*) findet; 1928 erkannten F. Elger<sup>54</sup> sowie O. Wolfes u. K. Rumpf<sup>55</sup>, daß Harmin mit dem Inhaltsstoff einer anderen Pflanze (*Banisteria Caapi*), nämlich mit Banisterin (auch Yagein oder Telepathin genannt) identisch ist. Im gleichen Jahre erschien eine Arbeit von Lewin<sup>56</sup>, die von Erfolgen der Anwendung dieses Alkaloids bei Kopfgrüppe (Parkinsonismus) berichtet. E. Späth u. E. Lederer<sup>57</sup> arbeiteten daraufhin neue Synthesen von Harmin, Harmalin, Harman und anderen 4-Carbolinen (XLII) aus. Im gleichen Jahre führten S. Akabori u. K. Saito<sup>58</sup> die Synthese von Harman und Harmin durch, indem sie ebenfalls Methoxy-tryptamin mit Acetaldehyd, jedoch in verd. wäßriger Schwefelsäure reagieren ließen, womit bereits eine Annäherung an die im folgenden besprochene Synthese von Harman-Derivaten unter physiologischen Bedingungen vorliegt.

Die pharmakologischen Untersuchungen der Alkaloide der Harman-Gruppe liegen hauptsächlich in den Arbeiten von J. A. Gunn vor<sup>59</sup>. Daraus erkennt man ihre mannigfaltigen Wirkungen: Die Toxizität gegen Protozoen, ihre antihelminthische Wirkung, die Fähigkeit, die Muskelstarre bei postencephalitischem Parkinsonismus zu vermindern<sup>60</sup>, die von der Dosierung abhängende Wirkung auf den Blutdruck und schließlich Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung bei der Hydrierung (Harmin—Harmalin—Tetrahydro-harmin<sup>61</sup>), bei der Entfernung der Methoxyl-Gruppe (Harman, Harmalan) und beim Ersatz der Methoxyl- durch die Hydroxyl-Gruppe (Harmol, Harmalol)<sup>61</sup>.

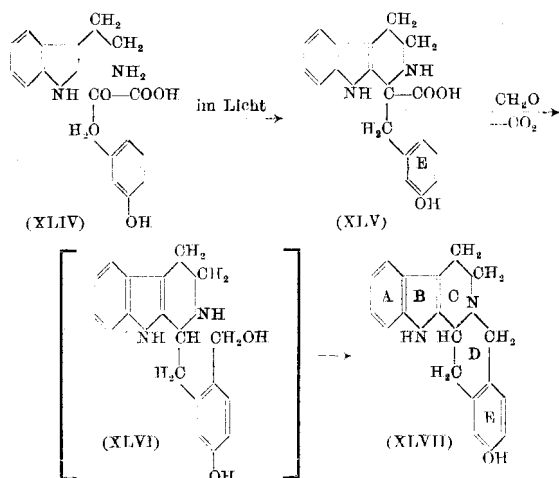
#### Die Alkaloide mit Indol- und Isochinolin-Ring.

Anknüpfend an die von C. Schöpf 1932 begonnenen Synthesen von Naturstoffen unter physiologischen Bedingungen<sup>62</sup> bauen G. Hahn u. H. Ludewig<sup>63</sup> das Tetrahydro-harman (XLIII) auf unter Bedingungen, wie sie auch in der Pflanze möglich sind: Tryptamin und Acetaldehyd werden bei 25° in verd. wäßriger Lösung bei pH 5,2—6,2 kondensiert. Ersatz des Acetaldehyds (eines Abbauprodukts des Alanins) durch m-Oxy-phenyl-brenztrauben-säure (XLIV) (ein Abbauprodukt eines Oxy-phenylalanins) führt unter denselben Bedingungen in 87%ig. Ausbeute zu der Verbindung (XLV)<sup>64</sup>, die in saurer Lösung leicht die Carboxyl-Gruppe abstößt. Das bewegliche Para-Wasserstoff-Atom am Benzol-Kern E



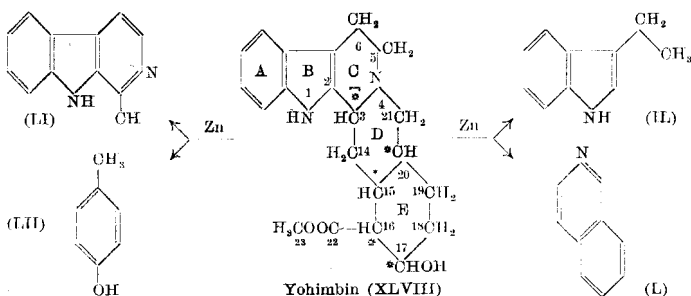
<sup>48</sup> J. chem. Soc. [London] **115**, 968 [1919].  
<sup>49</sup> Ebenda **119**, 1616 [1921].  
<sup>50</sup> Ebenda **115**, 970 [1919].  
<sup>51</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 106 [1914].  
<sup>52</sup> Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **266**, 188 [1928].  
<sup>53</sup> Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **129**, 133 [1928].  
<sup>54</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 120, 2102 [1930].  
<sup>55</sup> Ebenda **63**, 2245 [1930].  
<sup>56</sup> The harmin-group of alkaloids, Heffter's Handb. d. exp. Pharmacologie, Ergänzungs- werk, Bd. 4, S. 184. Berlin 1937.  
<sup>57</sup> J. A. Gunn, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **3**, 1 [1930].  
<sup>58</sup> J. A. Gunn, ebenda **4**, 33 [1931].  
<sup>59</sup> Vgl. die Zusammenfassung diese Ztschr. **50**, 787, 797 [1937].  
<sup>60</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 2031 [1934].  
<sup>61</sup> G. Hahn u. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. **520**, 123 [1935].

lagert sich leicht an Formaldehyd an. Über die hypothetische Zwischenverbindung (XLVI)<sup>66)</sup> bildet sich durch Schließung des Ringes D der Körper (XLVII).



In dieser Verbindung liegt das Ringgerüst des Yohimbins vor. Yohimbine wurde 1896 von *L. Spiegel*<sup>66)</sup> aus der Rinde einer in Westafrika einheimischen Rubiacee, der *Corynanthe Yohimbe* Schumann, isoliert.

In der Familie der Rubiaceen finden sich noch andere wichtige Drogen, z. B. Emetin, Cephaelin, die China-Alkaloide usw. Es kommt nicht oft in der Natur vor, daß ein kompliziertes Alkaloid in mehreren Pflanzenfamilien beheimatet ist. Yohimbine macht eine Ausnahme; es findet sich auch in den Apocynaceen, jener wichtigen Pflanzenfamilie, die in den südlichen Breiten in über tausend Arten gedeiht, worunter sich viele Lianen, auch kautschukliefernde, finden, zu der die unentbehrlichen Strophanthus-Glykoside und schließlich die interessanten Kurchi-Alkaloide<sup>67)</sup> (Conessin  $C_{24}H_{40}N_2$ , Holarrhenin  $C_{24}H_{38}ON_2$ ) zählen, die große medizinische Bedeutung in der Bekämpfung der Amöbenruhr besitzen. Yohimbine wurde schon 1882 von *O. Hesse*<sup>68)</sup> aus Quebracho-Rinde isoliert und Quebrachine genannt. Daß Quebrachine mit Yohimbine identisch ist, stellten erst mühsame chemische und pharmakologische Untersuchungen von *E. Fournier*<sup>69)</sup>, *G. Hahn*<sup>70)</sup>, *K. Warnat*<sup>71)</sup>, *Raymond-Hamet*<sup>72)</sup> u. a. klar. Dieses Vorkommen in zwei ganz getrennten Pflanzenfamilien findet sich z. B. noch beim Harmin, dessen Auffindung in *Peganum Harmala* (Zygophyllaceae) und als Banisterin (Malpighiaceae) schon erwähnt wurde, ferner beim Spartein, das sich sowohl unter den Papaveraceen als auch bei den Leguminosen findet.



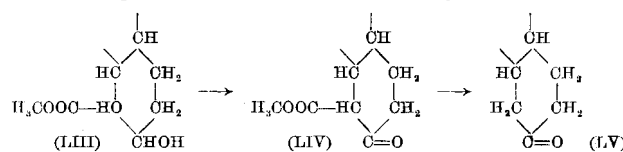
Das Yohimbine ist, wie aus (XLVIII) ersichtlich ist, eine Esterbase mit einem schwach basischen Imino-Stickstoff (Stellung 1) und einem basischen tertiären Stickstoff (Stellung 4). Die Verseifung des Methylrestes (Stellung 23) führt zur Yohimboensäure. Die gewöhnlichen Methoden der Konstitutionsaufklärung bei Alkaloiden, wie erschöpfende Methylierung oder v. Braunscher Abbau, führen beim Yohimbine nicht weiter<sup>73)</sup>. Dagegen läßt die Zinkstaub-Destillation die Bausteine des Yohimbins klar erkennen.

Die heterocyclischen Ringe C und D sind es, welche alle Reaktionen des Yohimbins; die unter Dehydrierung vor sich gehen, so abwechslungsreich gestalten. Aromatisiert sich Ring C, so entsteht ein Körper der Harman-Reihe, aromatisiert sich Ring D, so entsteht ein Isochinolin-Derivat. Hier liegt der Schlüssel zur Erklärung der Zinkstaub-Destilla-

tion<sup>74, 75)</sup>, der Selen-Dehydrierung<sup>76, 77)</sup> und der Dehydrierung des Yohimbins mit Bleitetraacetat<sup>78)</sup>.

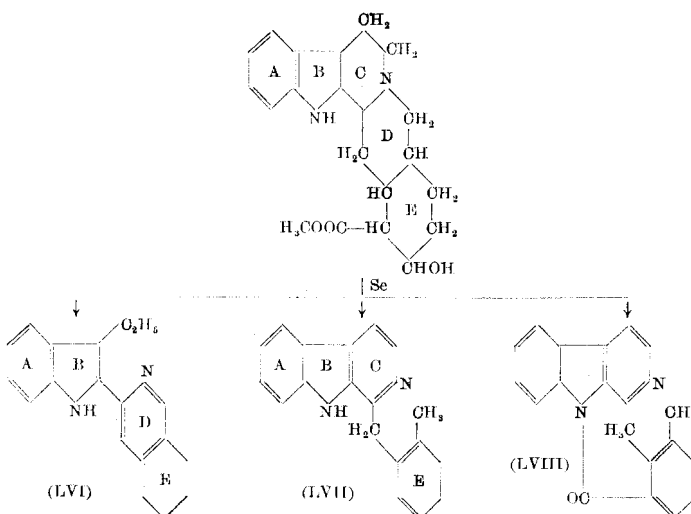
I. Die Zinkstaub-Destillation gibt im Falle der Aromatisierung des Ringes D Isochinolin<sup>74)</sup> (I) und  $\beta$ -Äthylindol (II)<sup>79)</sup>, im Falle der Aromatisierung des Ringes C Harman (LI)<sup>74)</sup> und p-Kresol (LII)<sup>75)</sup>.

Durch die Isolierung des p-Kresols ist die bisher noch nicht geklärte Stellung der sekundären alkoholischen Hydroxyl-Gruppe im Yohimbine festgelegt, u. zw. am C-Atom 17, wie dies *G. Hahn* bereits in seinen synthetischen Arbeiten zum Aufbau des Yohimbol-Gerüsts vermutete. Einen weiteren Beweis für die Stellung der Hydroxyl-Gruppe lieferte die Dehydrierung des Yohimbins nach *Oppenauer*.

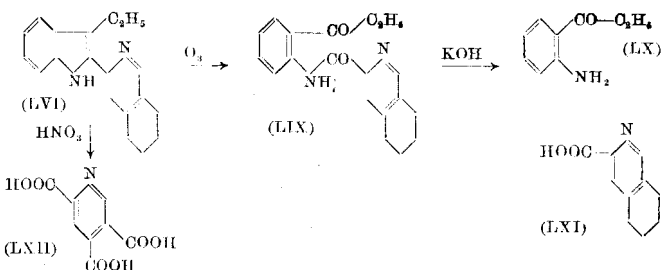


Diese wertvolle Methode zur Darstellung empfindlicher Keto-Verbindungen ist bis jetzt ein Privileg der Sterin-Chemie gewesen<sup>80)</sup>. Daß sie aber auch bei stickstoff-haltigen Naturkörpern Wertvolles zu leisten vermag, zeigt ihre Anwendung beim Yohimbine. Unter Verwendung von Aluminiumphenolat als Katalysator, Cyclohexanon als Acceptor und Xylol als Solvens erhält man aus Yohimbine (LIII) in 90 %ig. Ausbeute die Ketobase Yohimboic (LV). Der Keto-ester (LIV) ist unter den Reaktionsbedingungen nicht faßbar, sondern spaltet nach Art eines  $\beta$ -Keto-carbonsäureesters sowohl seine Methyl- wie Carboxyl-Gruppe ab.

II. Die Selen-Dehydrierung liefert beim Yohimbine 3 Dehydrierungsprodukte (LVI), (LVII), (LVIII). In der Haupt-



sache aromatisiert sich Ring D, und Ring C ist zur Öffnung gezwungen. In schöner Beweisführung hat *C. Scholz* die Konstitution dieses  $\alpha$ -[ $\beta'$ -Tetrahydro-iso-chinoly]- $\beta$ -äthylindols (oder Tetrahydro-iso-yobyrins, wie man es nennen könnte) (LVI) klargestellt. Bei der Ozonisation entsteht Verbindung (LIX), die bei der Hydrolyse o-Amino-propio-



phenon (LX) und eine Bz-Tetrahydro-iso-chinolin-carbonsäure (LXI) ergibt. Die Oxydation mit Salpetersäure liefert Berberonsäure (LXII).

Das zweite Dehydrierungsprodukt, Yobyrin (LVII), entsteht durch Aromatisierung des Ringes C und Öffnung des Ringes D: man erhält ein Harman-Derivat. Die Methylen-

<sup>66)</sup> *O. Hahn* u. *A. Hansel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2192 [1938].

<sup>67)</sup> Chemiker-Ztg. **20**, 970 [1896]; **21**, 833 [1897]; **23**, 59, 84 [1899].

<sup>68)</sup> *A. Bertho*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **277**, 237 [1939].

<sup>69)</sup> Liebigs Ann. Chem. **211**, 249 [1882].

<sup>70)</sup> Bull. Sci. Pharmacol. **21**, 7 [1914].

<sup>71)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1681 [1927]; **65**, 714 [1932].

<sup>72)</sup> Ebenda **61**, 1408 [1931].

<sup>73)</sup> O. R. Hebl, Science Acad. Sci. **137**, 142 [1928].

<sup>74)</sup> *G. Schomer*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **265**, 509 [1927].

<sup>75)</sup> *Winterstein* u. *Waller*, Helv. chim. Acta **10**, 577 [1927].

<sup>76)</sup> *B. Wilkop*, Liebigs Ann. Chem. **554**, 83 [1943].

<sup>77)</sup> *Mendlik* u. *Wibaut*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **50**, 91 [1931].

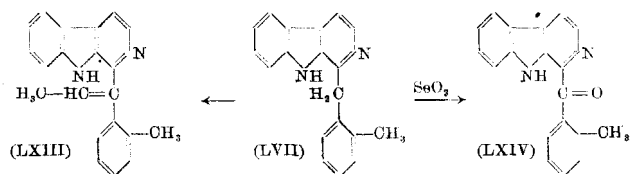
<sup>78)</sup> *C. Scholz*, Helv. chim. Acta **18**, 923 [1935].

<sup>79)</sup> *G. Hahn*, F. Kappes u. *H. Ludwig*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 686 [1934].

<sup>80)</sup> *C. Scholz*, Diss., E. T. H. Zürich 1934, 44.

<sup>81)</sup> Vgl. die Zusammenfassung v. *Th. Berst*, diese Ztschr. **53**, 266 [1940].

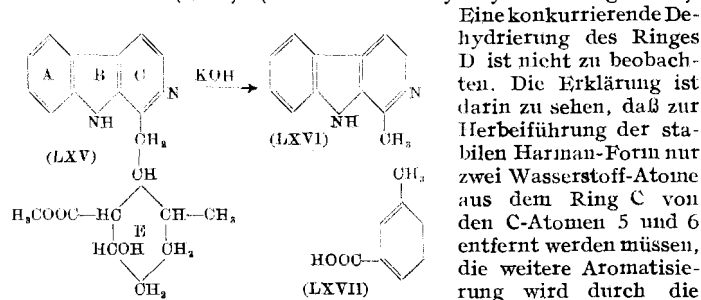
Brücke zwischen Ring C und E trägt Wasserstoff-Atome, die durch die Nachbarschaft des tertiären Stickstoffs beweglich geworden sind. Wie  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Picolin kondensiert sich Yobyrin mit Aldehyden z. B. zu Äthyliden-yobyrin (LXIII) oder wird



von Selenioxyd zum gelben Keton Yobyron (LXIV) oxidiert, in welchem die Carbonyl-Gruppe durch die orthoständige Methyl-Gruppe eine ausgesprochene sterische Hinderung erfährt und so nicht durch Keton-Reagentien nachweisbar ist.

Das dritte Dehydrierungsprodukt wurde früher „Ketoyobyrin“ genannt. Bei der Alkali-Schmelze gibt es Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoesäure). Für seine Struktur wird die Formulierung als Hemellityl-norharman (LVIII) vorgeschlagen.

III. Die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Yohimbin läßt eine neue Wirkungsart dieses wichtigen Dehydrierungsmittels<sup>81)</sup> erkennen. Es kann nämlich wie Zink- und Selenstaub auch ring-spaltend bei Heterocyclen wirken. Eigenartig ist, daß hierbei nur Ring C aromatisiert wird: Man erhält Hexahydro-oxy-yobyrin-carbonsäure (LXV) (früher Tetradehydroyohimbin genannt).



21 vom tertiären Stickstoff bewirkt. Zu einer Aromatisierung des Ringes D kann es gar nicht kommen, weil hier vorher mindestens 4 Wasserstoff-Atome weggenommen werden müßten. Den Konstitutionsbeweis für Verbindung (LXV) liefert die Kali-Schmelze<sup>78)</sup>, die Harman (LXVI) und m-Toluylsäure (LXVII) entstehen läßt, sowie der Nachweis der aktiven Methylen-Brücke mit Selenioxyd.

Die Untersuchung der UV-Absorptionsspektren bei diesen Verbindungen der Harman-Reihe (Harmin, Harmalin, Norharman, Yobyrin und Derivate) hat zu neuen Anschauungen über die Tautomerie-Verhältnisse bei substituierten Indol- und Harman-Derivaten geführt und außerdem weiteres Beweismaterial für die Konstitution des Yobyrins und seiner Derivate geliefert<sup>82)</sup>.

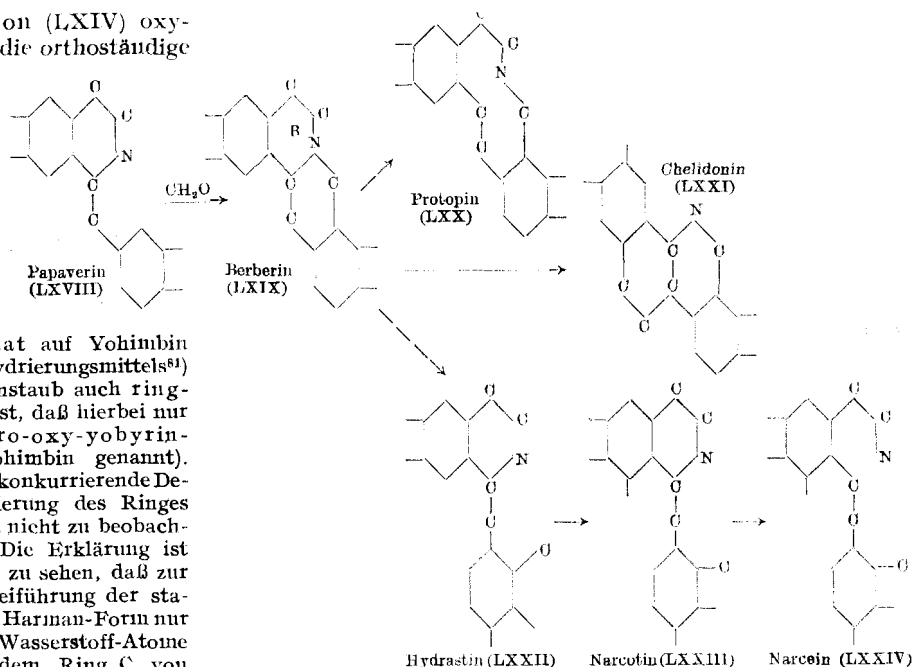
Die Zahl der Isomeren des Yohimbins ist ungewöhnlich groß. Über sie unterrichtet die Aufstellung in der Tabelle am Schluß dieser Ausführungen. Die Ergebnisse der Oppenauer-Dehydrierung beim Allo-yohimbin und Yohimben lassen vermuten, daß auch die übrigen Nebenalkaloide sich vom Yohimbin nur sterisch, nicht aber durch eine andere Anordnung der funktionellen Gruppen ( $\text{OH}$  und  $\text{COOH}$ ) unterscheiden.

In den Variationen, welche die Natur bei den Alkaloiden zur Erzielung ihrer eindrucksvollen Vielfalt anwendet, lassen sich gewisse Prinzipien einer „Harmonielehre“ nicht verkennen: Öffnung am Stickstoff, ringschließende Formaldehyd-Kondensation, neue Ringschlüsse nach erfolgter Drehung eines Teiles der Molekel sind Elemente dieser Modulationen. So kommt aus dem Papaverin-Skelett (LXVIII) das Berberin-Skelett (LXIX) zustande. Durch verschiedene Ringspaltungen gelangt man weiter zum Zehnerring des Protopins (LXX), zum Chelidonin (LXXI) (Öffnung des Ringes B beim Berberin, Drehung der Molekel um eine Mittelachse und neuer Ringschluß), zum Hydrastin-Skelett (LXXII) und davon weiter zum Narcotin (LXXIII) (Eintritt einer Hydroxyl-Gruppe) und Narcein (LXXIV) (erneute Ringsprengung)<sup>83, 79)</sup>.

Ähnliche Gesichtspunkte werden Beziehungen aufdecken, durch die das Yohimbin mit weiteren Nebenalkaloiden verknüpft ist. Über diese Nebenalkaloide (Aspidospermin, Quebrachamin usw.) unterrichtet die Tabelle (S. 271).

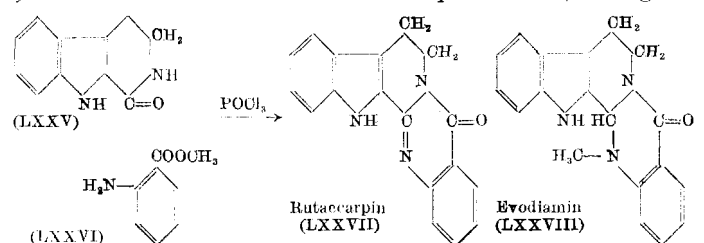
Eine besondere Bedeutung erhält die Gruppe dieser Alkaloide, die sich aus einem Indol- und einem Isochinolin-Ring aufbauen, dadurch, daß die wirksamsten Alkaloide, die man kennt, die von H. Wieland u. Mitarb. kristallisierten Alkaloide aus Calebassencurare<sup>84)</sup>, sich hier einfügen<sup>85)</sup>.

Das unterscheidende Charakteristikum dieser Alkaloide besteht darin, daß sie sämtlich quartäre Ammoniumbasen sind. Abgesehen von den Betainen finden sich in der Natur Basen des quaternären Stickstoffs selten: Tetramethylammoniumhydroxyd = Tetramin (aus Seecanemonen)<sup>86a)</sup>, Candicin<sup>86b)</sup>, Solasonin<sup>43)</sup> sind einige wenige Fälle.



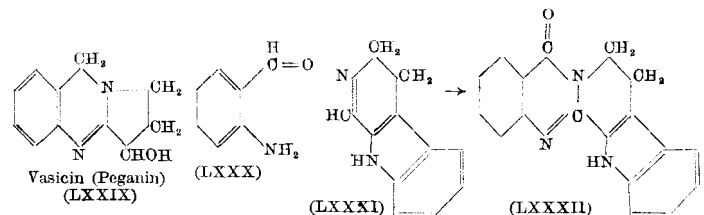
#### Alkaloide der Harman-Reihe mit 3 Stickstoff-Atomen.

Evodiamin ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ ) (LXXVIII) und Rutaecarpin ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ ) (LXXVII) wurden 1916 von Y. Asahina u. S. Mayeda aus der Rutaceae Evodia rutaecarpa isoliert<sup>86)</sup>. Die glatte



Synthese des Rutaecarpins aus 3-Keto-tetrahydro-norharman (LXXV) und Anthranilsäure<sup>87)</sup> beweist seine Konstitution.

Nach C. Schöpf<sup>88)</sup> stehen die beiden Alkaloide biogenetisch dem Vasicin (Peganin) (LXXIX)<sup>89)</sup>, auch einem Inhaltsstoff der



Steppenraute, nahe, wie die Schreibweise des Rutaecarpins (LXXVII) und seine dem Vasicin analoge Synthese unter physiologischen Bedingungen erkennen läßt, wobei o-Amino-benzaldehyd (LXXX) und Dihydronorharman (LXXXI) die Bausteine bilden.

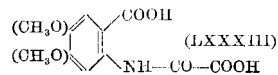
#### Die Strychnos-Alkaloide.

Die komplizierteste Struktur, die bei den Alkaloiden gefunden wurde, weisen die Inhaltsstoffe von Strychnos nux vomica auf. Die Beziehung zum Tryptophan

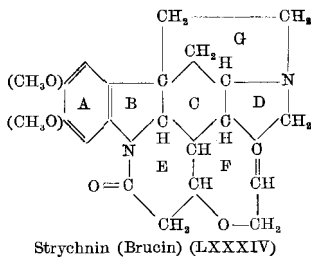
<sup>81)</sup> Vgl. die Zusammenfassung über Dehydrierungen mit Bleitetraacetat von R. Criegee, diese Ztschr. 53, 321 [1940].  
<sup>82)</sup> F. Pruckner u. B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. 554, 127 [1948].  
<sup>83)</sup> F. v. Bruchhausen u. H. W. Bersch, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2520 [1930].

<sup>84)</sup> Vgl. diese Ztschr. 55, 85 [1942].  
<sup>85)</sup> H. Wieland u. B. Witkop, unveröffentlicht.  
<sup>86a)</sup> D. Ackermann, F. Holz u. H. Reinwein, Z. Biol. 79, 113 [1923].  
<sup>86b)</sup> Reti, Rev. Soc. Argentina Biol. 9, 344 [1933].  
<sup>87)</sup> J. pharmac. Soc. Japan 1916, Nr. 416.  
<sup>88)</sup> R. Asahina, R. H. F. Manske u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1927, 1708.  
<sup>89)</sup> Diese Ztschr. 50, 800 [1937].  
<sup>90)</sup> E. Späth, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 699 [1935]; 69, 759 [1936].

wird durch ein Produkt der Alkali-Schmelze des Strychnins offenkundig: *M. Kotake*<sup>90)</sup> und *G. R. Clemo*<sup>91)</sup> erhielten dabei Tryptamin. Eine Verknüpfung mit dem Yohimbins stellte *E. Späth*<sup>92)</sup> her; der Indol-Ring des Yohimbins und der Dihydro-indol-Ring des Strychnins fanden sich nach der Oxydation als N-Oxalyl-anthranilsäure (LXXXIII) wieder,

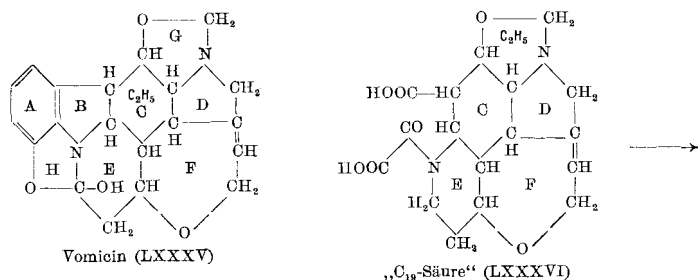


beim Brucin als 4,5-Dimethoxy-N-oxalyl-anthranilsäure. Daß auch der restliche Teil der Molekel sowohl chemisch als auch stereochemisch bei Brucin und Strychnin identisch ist, bewiesen *H. Leuchs* u. *H. Schulte-Overberg*<sup>93)</sup>. Das Ergebnis eines halben Jahrhunderts mühsamer Forscherarbeit an der Strychnin-Molekel, an die sich vor allem die Namen *J. Tafel*, *H. Leuchs*, *W. H. Perkin* und *R. Robinson*<sup>94)</sup> drückt, *R. Robinson*<sup>94)</sup> in Formulierung (LXXXIV) aus.

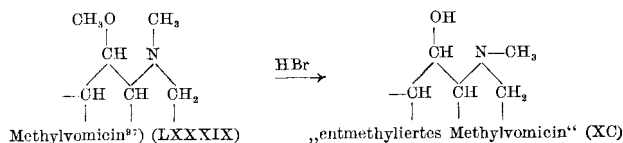


Man erkennt es darin als ein trisubstituiertes Dihydro-indol-Derivat, in welchem die gegenseitige Lage der beiden Stickstoff-Atome den Zusammenhang mit dem Tryptophan durchblicken läßt.

Wie oft ein unersteiglicher Berg durch Traversierung von Nachbargipfeln zugänglich wird, so kann die Abklärung der Konstitution von Nebenalkaloiden für die Erforschung des Hauptalkaloids von größter Bedeutung sein; das von *E. Gmelin*<sup>95)</sup> in den Restlaugen der Strychnin-Gewinnung aufgefundene Alkaloid Vomycin wurde von *H. Wieland* untersucht und weitgehend aufgeklärt. Das schöne Ergebnis dieser mühevollen Arbeit besteht in einem Einblick in die Verknüpfung der Ringe C, D und E, wie er ähnlich beim Strychnin noch nicht gelungen ist.



Vomycin (LXXXV)<sup>96)</sup> unterscheidet sich vom Strychnin durch den bei Naturprodukten neuartigen N-Methylen-oxido-Ring G, durch ein phenolisches Hydroxyl am aromatischen Kern, das sich zu einer Benzoxazolin-Gruppierung an das Lactam-carbonyl addiert, und durch eine Äthyl-Gruppe (oder 2 Methyl-Gruppen), deren Stellung noch nicht in allen Teilen gesichert ist. Die Haftstelle der



N-Methylen-Brücke im Ring G ist deshalb zu dem einzig möglichen sekundären Hydroxyl im Ring C formuliert, weil das „entmethylierte Methylvomycin“ (XC) sich mehr wie ein sekundärer als ein tertiärer Alkohol verhält und demgemäß keine große Neigung zur Wasserabspaltung besitzt.

Die Oxydation des Vomicydins<sup>98)</sup> ergibt über eine Säure C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (LXXXVI) die Base C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>98, 99)</sup> (LXXXVII). Die C<sub>16</sub>-Base liefert bei der Palladium-Dehydrierung ein schön kristallisiertes Dehydrierungsprodukt, das sehr beständige Vomipyrin (LXXXVIII), in dem ein neuartiges aromatisches Ringsystem vorliegt. Die Synthese des Grundkörpers, des 5,6-(N)-Pyrro-chinolins, wurde von *H. Wieland* u. *L. Horner*<sup>100)</sup> durchgeführt. Vor allem durch das Absorptionsspektrum ist Vomipyrin als Derivat dieses Pyrro-chinolins gekennzeichnet. Das Vomipyrin selbst konnte noch nicht synthetisiert werden, da die fragliche Stellung der Äthyl-Gruppe (oder zweier Methyl-Gruppen) noch unsicher ist<sup>101)</sup>. Jedoch auch so hat das Vomipyrin einen tiefen Einblick in die verwickelte Struktur der Strychnosalkaloide gegeben<sup>101a)</sup>.

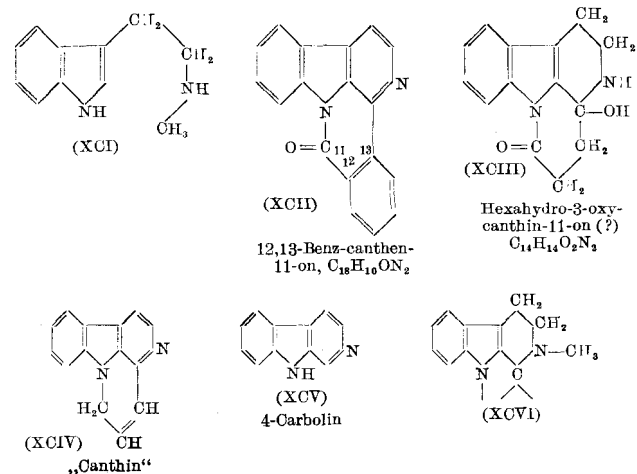
### Calycanthin.

Wohl die interessanteste Umwandlung erfährt das Tryptophan im Zellgeschehen des Gewürznelkenstrauches (*Calycanthus floridus*) zu der Pflanzenbase Calycanthin C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>. Aus den Samen wurde es 1888 von *R. Eccles*<sup>120)</sup> zuerst isoliert. Um so erstaunlicher ist es, daß ein so kompliziertes Alkaloid auch noch in einer anderen Pflanzenfamilie heimisch ist: *R. H. F. Manske*<sup>121)</sup> isolierte es 1929 aus dem in Asien heimischen Strauch *Meratia praecox* (Compositae).

Auffallend ist, daß das Alkaloid sauerstoff-frei ist. Von sauerstoff-freien Pflanzenbasen seien in diesem Zusammenhang neben den bekannteren wie Nicotin C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, Coniin C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N, Spartein C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>, Harman C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> noch genannt die Curare-Alkaloide C<sub>20</sub>N<sub>21</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>, das Quebrachamin C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>, Sempervirin C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, Conessin C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>, Daucin C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub><sup>101b)</sup> (aus der Mohrrübe), Ormosin C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub><sup>101c)</sup>, Calycanthidin C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub><sup>126)</sup>.

Die Aufstellung der Summenformel C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub> bereitete erhebliche Schwierigkeiten<sup>126)</sup>. Man sollte glauben, daß die Preglsche Mikromethode für jede Substanz anwendbar ist. Beim Calycanthin wurde wiederholt und von verschiedenen namhaften Analytikern immer 1,7% zu wenig Kohlenstoff gefunden, so daß der Prozentgehalt für Kohlenstoff aus dem Fehlbetrag der Summe der C-, H- und N-Werte gegen 100% errechnet werden mußte.

Die ersten Einblicke in den Aufbau der Molekel gaben Arbeiten von *Manske*<sup>121)</sup>. Den Zusammenhang mit dem Tryptophan vermittelte die Auffindung von N-Methyl-tryptamin (XCI) beim alkalischen Abbau (Natronkalk 300°), das auch in Form der Kondensationsprodukte (XCII) und (XCIII)



beim Schmelzen von Calycanthin mit Phthalsäureanhydrid (bei 230°) oder Bernsteinsäureanhydrid erhalten werden konnte, welche man von einem hypothetischen Grundkörper „Canthin“ (XCIV) ableiten kann. Die Selen-Dehydrierung (300°) ergab neben anderen Verbindungen 4-Carbolin (Norharman) (XCV). Diese Ergebnisse führten *Manske* zur Annahme einer Teilformel (XCVI) für das Calycanthin.

*G. Barger* (1878—1939), dessen Lebensarbeit zum großen Teil den Alkaloiden der Indol-Gruppe gewidmet war (Yohim-

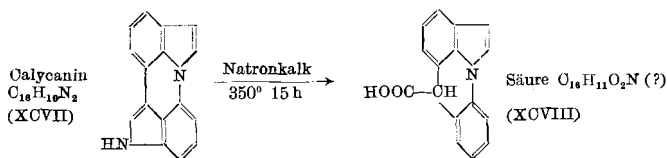
<sup>90)</sup> Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **12**, 99 [1936]. <sup>91)</sup> J. chem. Soc. [London] **1936**, 1695.  
<sup>92)</sup> *E. Späth* u. *H. Bretschneider*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2997 [1930].  
<sup>93)</sup> Ebenda **66**, 951 [1933]. <sup>94)</sup> J. chem. Soc. [London] **1939**, 603.  
<sup>95)</sup> Vgl. Liebigs Ann. Chem. **489**, 193 [1928].  
<sup>96)</sup> Neueste Formel nach *H. Wieland* u. *R. Huisgen*: Diss. *R. Huisgen*, Univ. München, 1943.  
<sup>97)</sup> *H. Wieland* u. *O. Müller*, Liebigs Ann. Chem. **545**, 59 [1940].

<sup>98)</sup> *H. Wieland* u. *L. Horner*, ebenda **528**, 73 [1937].  
<sup>99)</sup> *H. Wieland* u. *L. Horner*, ebenda **545**, 112 [1940].  
<sup>100)</sup> Ebenda **536**, 89 [1938]. <sup>101)</sup> *L. Horner*, ebenda **540**, 73 [1939].  
<sup>101a)</sup> Vor kurzem berichtete *R. Huisgen* in der Münchener Chemischen Gesellschaft über die Konstitution des Vomicydins. Danach lassen neue Einblicke in das Vomipyrin seine Synthese aussichtsreich erscheinen.  
<sup>101b)</sup> *A. Pictet* u. *G. Court*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3771 [1907].  
<sup>101c)</sup> *K. Heß* u. *F. Merck*, ebenda **52**, 1976 [1919].

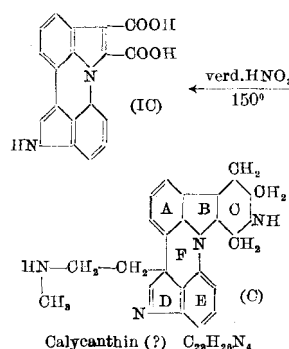


bin<sup>101d</sup>), Eserin<sup>101e</sup>), Hypaphorin<sup>48</sup>), Ergotin<sup>102</sup>) ist beim Studium des Calycanthins<sup>126</sup>), des bemerkenswertesten Vertreters der Reihe, vom Tode überrascht worden. Was man über die Konstitution dieses Alkaloids Näheres weiß, ist dieser letzten Arbeit zu verdanken.

Das bedeutendste Abbauprodukt, das sich unter den verschiedensten, durchweg sehr rigorosen Bedingungen aus Calycanthin bildet, ist das Calycanin (XCVII). Dieses merkwürdige Kondensationsprodukt zweier Indol-Kerne schmilzt bei 297° und ist so beständig, daß es sich unzersetzt über Natronkalk destillieren und sich unverändert mit rauchender Salpetersäure abrauchen läßt, erst bei 350° wird es von Alkali zur Säure (XCVIII) abgebaut. Mit verd. Salpetersäure im Rohr bei 150°



geht Calycanthin in eine Dicarbonsäure über, für welche Formel (IC) vorgeschlagen wird. Auf diese und andere Abbauprodukte stützt sich die diskutierte Formel des Calycanthins (C), in welcher vor allem die Lage der 6 Doppel-



bindungen noch unsicher ist.

<sup>101d</sup>) Helv. chim. Acta 16, 1343 [1933].

<sup>101e</sup>) J. chem. Soc. [London] 123, 758 [1923]; 125, 1373 [1924].

<sup>101f</sup>) A. Cushing, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 15, 487 [1922].

<sup>101g</sup>) Raymond-Hamet, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 135, 111 [1941].

<sup>102</sup>) J. chem. Soc. [London] 113, 235 [1918].

<sup>103</sup>) Schweiz. Apotheker-Ztg. 60, 341 [1922]; vgl. auch A. Stoll u. A. Hofmann, Helv. chim. Acta 26, 944, 1570, 1602 [1943].

<sup>104</sup>) J. biol. Chemistry 119, 141 [1937]; 141, 51 [1941].

<sup>105</sup>) J. chem. Soc. [London] 1935, 122.

<sup>106</sup>) Ebenda 127, 249 [1925]; 1932, 298.

<sup>107</sup>) Bull. Soc. chim. France [4] 17, 244 [1915].

<sup>108</sup>) Mh. Chem. 40, 351 [1919]; 41, 401 [1920].

<sup>109</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 707 [1927].

<sup>110</sup>) Ebenda 60, 1118 [1927].

<sup>111</sup>) Merck's Jber. 1928, 20.

<sup>112</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1638 [1930].

<sup>113</sup>) Ebenda 67, 15 [1934].

<sup>114</sup>) Ebenda 11, 2189 [1878].

<sup>115</sup>) Liebigs Ann. Chem. 211, 249 [1882].

<sup>116</sup>) J. chem. Soc. [London] 105, 2738 [1914].

<sup>117</sup>) Ebenda 125, 1444 [1924].

<sup>118</sup>) J. pharmac. Soc. Japan 43, 56 [1928]; Chem. Ztbl. 1928 II, 55.

<sup>119</sup>) Ebenda 52, 63 [1932]; Chem. Ztbl. 1932 II, 2823.

<sup>120</sup>) Proc. Amer. Pharmac. Assoc. 84, 382 [1888].

<sup>121</sup>) J. Amer. chem. Soc. 51, 1836 [1929]; Canad. J. Res. 4, 275 [1931], 16, 432 [1938].

<sup>122</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2131 [1925].

<sup>123</sup>) Helv. chim. Acta 14, 997 [1931].

<sup>124</sup>) Liebigs Ann. Chem. 547, 140, 156 [1941].

<sup>125</sup>) G. Barger, J. Madinaveitia u. P. Streuli, J. chem. Soc. [London] 1939, 510.

<sup>126</sup>) G. Barger, A. Jacob u. J. Madinaveitia, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 57, 548 [1938].

<sup>127</sup>) H. Hartmann u. E. Schlittler, Helv. chim. Acta 22, 547 [1939].

<sup>128</sup>) V. Deulofeu, J. De Langhe, R. Labriola u. V. Carcano, J. chem. Soc. [London] 1940, 1051.

<sup>129</sup>) B. Witkop, Unveröffentlicht.

<sup>130</sup>) Bull. Soc. chim. France [4] 53, 1084 [1933].

<sup>131</sup>) J. chem. Soc. [London] 135, 2759 [1932].

<sup>132</sup>) C. R. Acad. Sci. 93, 593 [1881].

<sup>133</sup>) Ebenda, 212, 135 [1941].

<sup>134</sup>) Ebenda, 203, 1938 [1936].

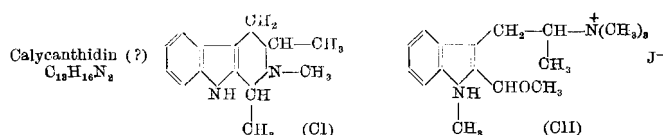
<sup>135</sup>) Bull. Sciences Pharmacol. 46, 327 [1939].

<sup>136</sup>) Raymond-Hamet, ebenda, 44, 54 [1943].

<sup>137</sup>) Pharm. J. 13, 641 [1883]; ferner Ch. W. Moore, J. chem. Soc. [London] 99, 1231 [1911].

Daraus ist auch zu verstehen, warum unter energischen Bedingungen aus den Ringen E und F Chinolin entstehen kann.

Diese Kondensation zweier Molekeln Tryptophan bzw. N-Methyl-tryptamin ist in der Tat einzigartig. Einen kleinen Einblick in eine Stufe dieses Aufbaus gewährt die Betrachtung des Nebenalkaloids Calycanthidin, für welches Formel (CI)



in Betracht gezogen wird<sup>128</sup>). Offenbar ist die Bildung des Harman-Ringes die Primär-Reaktion. Bei der Anlagerung von Methyljodid unter besonderen Bedingungen beobachtet man Ringöffnung und Auftreten eines Derivats einer Pseudobase (CII).

Die physiologische Wirkung des Calycanthins ist beim Frosch strychnin-artig. Die letale Dosis ist 10 mg/kg Kaninchen. Der Tod tritt durch Atemlähmung ein<sup>101f</sup>). Neuerdings ist auch seine blutdrucksenkende Wirkung Gegenstand der Untersuchung geworden<sup>101g</sup>).

Eingeg. 15. April 1943. [A. 15.]

Tabelle 1. Alkaloide der Indol-Gruppe.

Pflanzenfamilien	Inhaltsstoffe	Literatur (im Auszug)
Fungi:	Claviceps purpurea ..... Ergotamin(in) C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (Secale cornutum) ..... Ergosin(in) C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (Hypocreaeae) ..... Ergotoxin <sup>14</sup> -Gruppe Amanita phalloides ..... Ergobasin(in) C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (Agaricaceae) ..... Phalloidin C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S Amanitin C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	A. Stoll <sup>102</sup> , Jacobs <sup>15</sup> A. Stoll <sup>103</sup> Barger u. Ewins <sup>102</sup> , A. Stoll <sup>103</sup> A. Stoll <sup>103</sup> Lynen u. U. Wieland <sup>107</sup> , Wieland <sup>108</sup> Wieland <sup>109</sup>
Monocotyledonae:	Narcissus poeticus ..... Lycorin C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N (Amaryllidaceae) ..... Cevadin C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> N Veratrum album ..... Veratrin C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> O <sub>2</sub> N (Liliaceae)	Kondo <sup>100</sup> Jacobs <sup>104</sup> Blount <sup>106</sup> } Derivate des Indolizins (?)
Leguminosae:	Calabar-Bohne ..... Physostigmin C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (Physostigma venenosum) ..... Geneserin C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Physovenin C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Barger u. Steadman, Robinson <sup>106</sup> Polonovsky u. Nitzberg <sup>107</sup>
Zygophyllaceae:	Steppenraute ..... Harmin C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> (Peganum Harmala) ..... Harmalin C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> Harmalol C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> Peganin (Vasicin) C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>	O. Fischer <sup>63</sup> Perkin, Robinson <sup>62</sup> Späth <sup>89</sup> (Indolizin-Derivat) Späth <sup>108</sup>
Symplocaceae:	Lotu-Rinde	
Rubiaceae:	Arariba rubra	Harman C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>
Malpighiaceae:	Banisteria Caapi	Harmin C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>
Rubiaceae:	Pausinystalia yohimbe ..... Yohimbin Corynanthe yohimbe ..... Iso-yohimbin Corynanthe africana ..... Allo-yohimbin (Pseudocinchona africana) vgl. 186	Spiegel <sup>100</sup> Hahn u. Brandenburg <sup>109</sup> Hahn u. Brandenburg <sup>109</sup> , Warnat <sup>110</sup> , Heinemann <sup>113, 75</sup> Hahn u. Brandenburg <sup>109, 75</sup> Lüllig u. Kreitmair <sup>111</sup> , Hahn u. Schuch <sup>112</sup> Heinemann <sup>113</sup> Hahn u. Schuch <sup>112</sup> Heinemann <sup>113</sup> Fourneau <sup>69</sup> Fourneau <sup>69</sup> , Hahn <sup>70</sup> , Warnat <sup>11</sup>
Apocynaceae:	Aspidosperma Quebracho blanco ..... Yohimbin Vallesia glabra ..... Aspidospermin C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Aspidospermatin C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Quebrachamin C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> Picalima nitida ..... Akumamin C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (und 6 Nebenalkaloide) Ourouparia rhyneophylla ..... Rhyneophyllin C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Uncaria Kawakamii ..... Hanadamin C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Remijia Purdieana ..... Cinchonamin C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> Ourouparia formosana ..... Formosarin C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Mitragnyne macrophylla ..... Mitrinermin C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Adina rubrostipulata ..... (Rubradinin)	Fraude <sup>114</sup> , O. Hesse <sup>115</sup> , Ewins <sup>116</sup> , Schlittler <sup>117</sup> , Deulofeu <sup>121</sup> Field (Stedman) <sup>117</sup> Henry <sup>121</sup> Kondo <sup>110</sup> Kondo <sup>110</sup> A. Maude <sup>122</sup> Raymond-Hamet <sup>120</sup> Raymond-Hamet <sup>124</sup> Raymond-Hamet <sup>125</sup>
Rutaceae:	Evodia rutaecarpa ..... Evodiamin C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>2</sub> Rutaecarpin C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>2</sub>	Asahina <sup>86</sup> , Robinson <sup>87</sup> , Schöpf <sup>88</sup>
Calycanthaceae:	Gewürznelkenstrauch	Calycanthin C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub>
Compositae:	Meratia praecox ..... Calycanthidin C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> Meratia praecox	Eccles <sup>120</sup> , Manske <sup>121</sup> , Späth <sup>122</sup> , Barger <sup>123</sup> Barger <sup>126</sup>
Loganiaceae:	Strychnos nuxvomica ..... Strychnin C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Brucin C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> α-Colubrin } C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> β-Colubrin } (Pseudostychnin C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ) Vomelin C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Pelletier u. Caventou, Tafel Leuchs, Perkin, Robinson <sup>94</sup> Warnat <sup>123</sup> Gmelin <sup>95</sup> , Wieland <sup>96</sup>
Loganiaceae:	Strychnos toxifera ..... C-Curarin I (und andere Strychnos-Arten) ..... C-Curarin III } C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> <sup>+</sup> Toxiferin I } C-Curarin II } C-Dihydrotoxiferin I } C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> <sup>+</sup> C-Toxiferin II } vgl. 184	Wieland <sup>124, 64, 65</sup>
Loganiaceae:	Gelber Jasmin ..... Gelsemin C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (Gelsemium sempervirens) ..... Sempervirin C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	Gerrard <sup>127</sup> , Witkop <sup>129</sup> v. Hasenfratz <sup>120</sup>