

# DIE CHEMIE

(Angewandte Chemie, Neue Folge)

56. Jahrgang, Nr. 39/40, Seiten 265—280, 2. Oktober 1943

## Die Alkaloide der Indol-Gruppe

Von Dr. BERNHARD WITKOP.

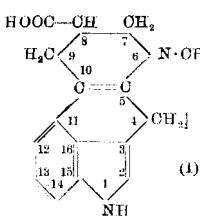
Chemisches Laboratorium

der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München

**O**bwohl 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 Abbau (Tryptophol<sup>5)</sup>, Tryptamin<sup>6)</sup>, Indolylessigsäure<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 das racemische 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-Alkalioide der charakteristische Bestandteil ist. Jacobs nannte diese Säure Lysergin-



bruchstücke (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-Alkalioide der charakteristische Bestandteil ist. Jacobs nannte diese Säure Lysergin-

<sup>1)</sup> Z. Biol. **26**, 329 [1890].

<sup>2)</sup> J. Physiology **27**, 418 [1901].

<sup>3)</sup> A. Ellinger u. Cl. Flanand, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 5029 [1907].

<sup>4)</sup> T. Hamada, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **258** [1936]; vgl. The role of proteins in nutrition, C. L. A. Schmidt: The Biochemistry of Amino Acids and Proteins, Springfield-Baltimore (USA) 1938, S. 978.

<sup>5)</sup> F. Ehrlich, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 883 [1912].

<sup>6)</sup> Bei d. Faulnis v. Tryptophan: A. J. Ewins u. Laird, Proc. Roy. Soc. [London] **26**, 343 [1910]; Synthetisch: A. J. Ewins, J. chem. Soc. [London] **99**, 270 [1911]; R. Majima u. T. Hoshina, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2042 [1925].

<sup>7)</sup> F. Kogl, ebenda **68** (A), 16 [1935].

<sup>8)</sup> Vgl. A. Ellinger: Vom Tryptophan ableitbare biochemisch wichtige Verbindungen, in: Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitsmeth., I, 7, 779. Berlin-Wien 1928.

<sup>9)</sup> M. S. Murdia, 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>10)</sup> H. v. Guttenberg, Naturwiss. **30**, 109 [1942].

<sup>11)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **43**, 250 [1936].

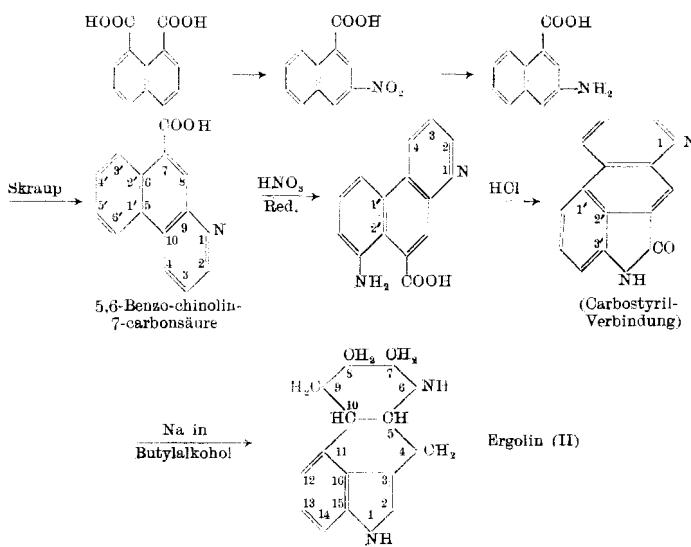
<sup>12)</sup> E. Abderhalden: Methoden zur Synthese von Polypeptiden, Abderhalden's Handb. d. biol. Arbeitsmeth., II, 827. Berlin-Wien 1923.

<sup>13)</sup> M. Bergmann, Naturwiss. **20**, 420 [1932].

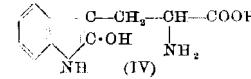
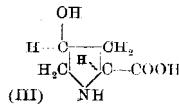
<sup>14)</sup> N. N. Ivanoff u. E. S. Zweckoff, Ann. Rev. Biochem. **5**, 585 [1936]; H. Raistrick, ebenda **9**, 571 [1940]. Über Pilz-Inhaltsstoffe mit Sulfonamid-Wirkung vgl. Die Mycine, J. Vonkennel, J. Kimmig u. A. Lemke, Klin. Wschr. **22**, 321 [1943]. Über Penicillin, Penicillamin vgl. Nature **151**, 107 [1943]; Naturwiss. **31**, 345 [1943]; Klin. Wschr. **22**, 505 [1943].

Inhalt: Eiweißartige Indol-Alkaloide — Eserin — Sterin-Alkaloide — Harmal-Alkaloide — Alkaloide mit Indol- und Isochinolin-Ring — Alkaloide der Harman-Reihe mit 3 Stickstoff-Atomen — Strychnos-Alkaloide — Calycaanthin — Übersicht.

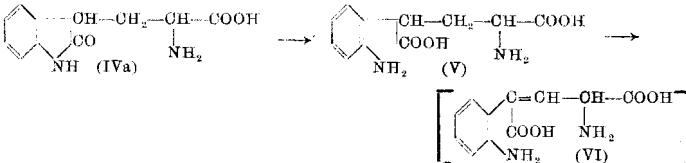
säure  $C_{18}H_{18}O_2N_2$ . Die Konstitutionsformel<sup>15)</sup> (I) zeigt es als ein dehydriertes 6-Methyl-8-carboxy-ergolin. Der Stammkörper der Reihe, das Ergolin (II) zeigt, besonders in der gegenseitigen Anordnung der beiden Stickstoff-Atome, die Verwandtschaft zum Tryptophan. Seine Synthese führte über folgende Stufen<sup>16)</sup>:



Zeigt die Lysergsäure 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 (*Anita 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 Eiweiß-abbauprodukten näher, während letzteres durch die Lysergsäure 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 aufgefunden 1-Oxy-prolin (b) (III) und das schon lange gesuchte und in physiologischen Zusammenhängen des öfteren diskutierte 1- $\alpha$ -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 Butenand<sup>20)</sup> ist die alte

<sup>15)</sup> W. A. Jacobs u. R. G. Gould, J. biol. Chemistry **130**, 399 [1939].

<sup>16)</sup> W. A. Jacobs u. R. G. Gould, ebenda **120**, 141 [1937].

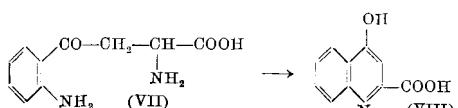
<sup>17)</sup> Liebigs Ann. Chem. **533**, 93 [1937].

<sup>18)</sup> H. Wieland u. B. Witkop, ebenda **543**, 171 [1940].

<sup>19)</sup> Ergebn. Physiol., biol. Chem., exp. Pharmacol. **37**, 245 [1935].

<sup>20)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, Naturwiss. **30**, 51 [1942]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **279**, 27 [1943].

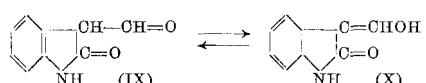
Formulierung des Kynurens (VI) durch die neue Strukturformel (VII) einer o-Amino-phenacyl-amino-essigsäure zu ersetzen.



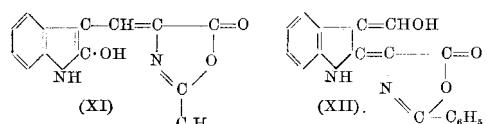
Der Beweis wurde durch die Synthese des d,L-Kynurens erbracht, welches auch physiologisch wirksam ist; wie natürliches Kynurein<sup>21)</sup> und seine Vorstufe  $\alpha$ -Oxy-tryptophan<sup>22)</sup> bewirkt es die Augenausfärbung bei Mehlmotten und löst so im Organismus die Bildung von Farbstoffen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

Aus dem Kynurein (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>

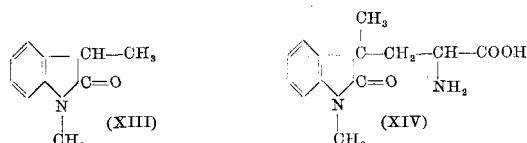
Die besonderen Tautomerieverhältnisse in der Oxindol-Reihe haben die Synthese des  $\alpha$ -Oxy-tryptophans bis heute noch nicht zustande kommen lassen. Versuche, den Aufbau nach der Azlacton-Methode vorzunehmen<sup>25 26)</sup>, scheiterten daran, daß  $\beta$ -Oxindol-aldehyd (IX) vorwiegend in der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



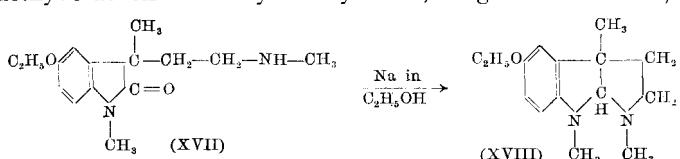
Nur durch Fixierung der beweglichen Wasserstoff-Atome in 1- und 3-Stellung des Oxindols, also vom 1,3-Dimethyl-oxindol (XIII) aus, gelang P. Julian u. J. Pikl<sup>29)</sup> die Synthese des 1,3-Dimethyl-oxy-tryptophans (XIV).



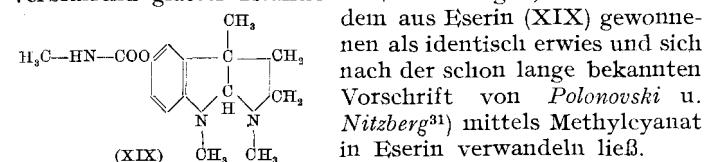
Zu den Alkaloiden der Calabarbohne bildet das Oxy-tryptophan die Brücke. Ein Verlauf der Eserin-Synthese in der Pflanze, ausgehend vom Oxy-tryptamin (XV), dem



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-äthoxy-indol-äthyl-methyl-amin, dargestellt worden<sup>30).</sup>



Mittels d-Camphersulfonsäure 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

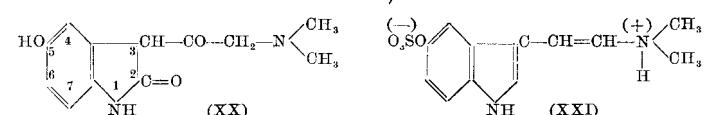


dem aus Eserin (XIX) gewonnenen als identisch erwies und sich nach der schon lange bekannten Vorschrift von Polonovski u. Nitzberg<sup>31)</sup> mittels Methylcyanat in Eserin verwandeln ließ.

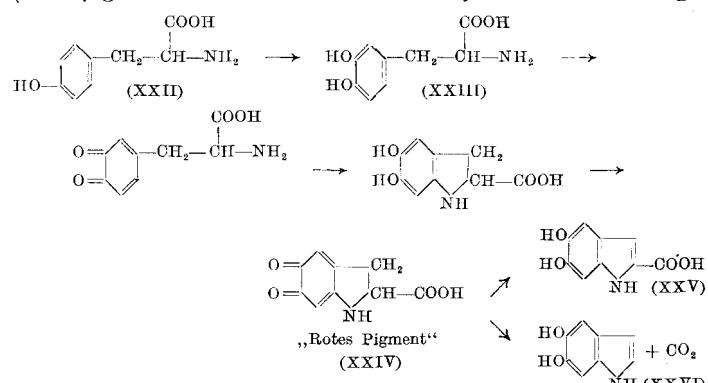
<sup>21)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, Naturwiss. **28**, 63 [1940].  
<sup>22)</sup> A. Butenandt, W. Weidel u. E. Becker, ebenda **28**, 447 [1940].  
<sup>23)</sup> Ebenda **29**, 327 [1941]; vgl. a. diese Ztschr. **54**, 243 [1941].  
<sup>24)</sup> K. Ichihara u. S. Goto, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **243**, 256 [1936].  
<sup>25)</sup> H. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2370 [1923].  
<sup>26)</sup> B. Witkop, Diss., Univ. München 1940.  
<sup>27)</sup> Ch. Grünacher u. A. Mahal, Helv. chim. Acta **6**, 467 [1923].  
<sup>28)</sup> Liebigs Ann. Chem. **548**, 117 [1941].  
<sup>29)</sup> Liebigs Ann. Chem. **57**, 2026 [1935].  
<sup>30)</sup> Ebenda **57**, 755 [1935].  
<sup>31)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] **19**, 33 [1916].

Das Hauptgift des grünen Kuollenblätterpilzes, das von H. Wieland u. R. Hallermayer<sup>32)</sup> kristallisierte Amanitin ( $C_{39}H_{45}O_{12}N_2S$ ), 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>.

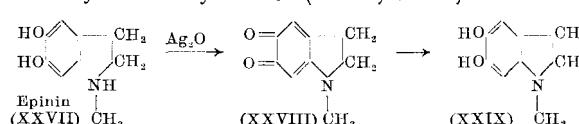
Vom Oxytryptophan aus läßt sich über ein Abbauprodukt (XX) des Bufothionins (XXI)<sup>33)</sup> eine Verknüpfung mit den Krötenbasen herstellen<sup>34).</sup>



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 Vomicin in 7-Stellung substituiert. Sieht man aber von einer Heranziehung dieser in jeder Beziehung exzptionellen Alkalioide ab, so lassen sich aus der Substitutionsregelmäßigkeit Schlußfolgerungen 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 Dioxyphenylalanin (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 Dioxy-indol-carbonsäure ge-



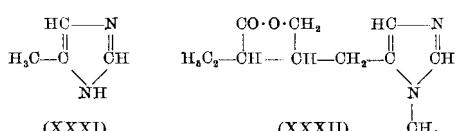
langen Dulière u. Raper<sup>36)</sup>, wenn sie 3,4-Dioxy-phenylalanin mit feuchtem Silberoxyd behandeln. Genau so geht Epinin (XXVII) in 5,6-Dioxy-N-methyl-indol (XXIX) über<sup>37).</sup>



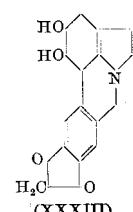
Die große Zahl der Alkalioide der Isochinolin-Reihe und der ihrer nahestehenden Alkalioide (Protopin, Corycavine, Narcein usw.) läßt sich bezüglich der Stellung ihrer Hydroxyl- oder Alkoxy-Gruppen durchweg aus einem Tyrosin-Rest (Cotarnin, Anhalamin, Pelloton usw.) oder durch Zusammentritt zweier Tyrosin-Reste aufbauen<sup>38).</sup> Nur das Pukatein (XXX)<sup>39a)</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 Alkalioide dienen, als daß sich die Bildung ihrer Ringsysteme aus aliphatischen Verbündungen (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>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. **58**, 83 [1943].  
<sup>35)</sup> Biochemic. Journ. **20**, 735 [1926]; **21**, 89 [1927].  
<sup>36)</sup> Ebenda **24**, 239 [1938].  
<sup>37)</sup> Burton, J. chem. Soc. [London] **1932**, 546.  
<sup>38)</sup> G. Barger, IX. Int. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Madrid **1934**, t. IV, sect. III, A u. B, S. 97.  
<sup>39a)</sup> G. Barger u. E. Schlittler, Helv. chim. Acta **15**, 381 [1932].

Methylimidazol (XXXI)<sup>39</sup>), ein Weg, wie ihn ähnlich die südamerikanische Jaborandi pflanze wohl zur Synthese des Pilocarpins (XXXII) beschreitet.



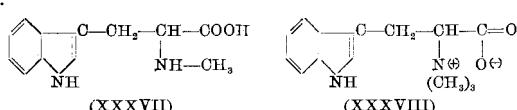
Man kann das Lycorin<sup>40)</sup> (XXXIII) als Derivat eines hydrierten Indols auffassen; dabei erkennt man es als Ver-



(xxxii) Monosacchariden und Disaccharide  
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.

The diagram shows three chemical structures. Structure XXXIV (Veratrin) is a triterpenoid alkaloid with a tricyclic core, two methyl groups at the 2 and 3 positions, and a nitrogen atom at position 1. Structure XXXV (Solanidin) is a triterpenoid with a tricyclic core, a hydroxyl group at the 3-position, and a nitrogen atom at position 1. Structure XXXVI (Solasonin) is a triterpenoid with a tricyclic core, a hydroxyl group at the 3-position, and a nitro group at the 10-position.

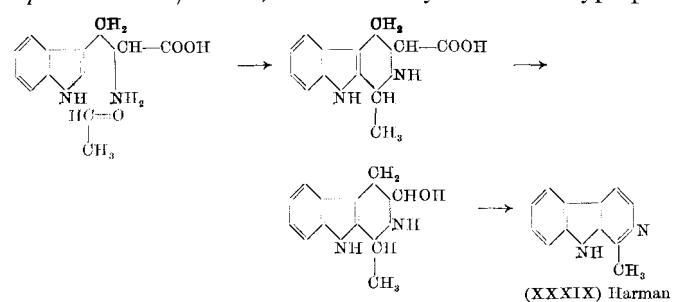
Wie der Vergleich der vorgeschlagenen Formeln von Veratrin (XXXIV<sup>41</sup>), Solanidin<sup>42</sup>) (XXXV) und Sola-sonin (XXXVI<sup>43</sup>) zeigt, scheint das Indolizin-Ringgerüst ein charakteristisches Aufbauelement dieser Körperklasse zu sein.



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

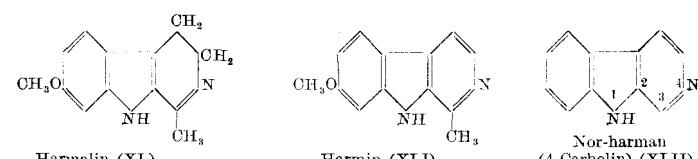
## Die Alkaloide der Harman-Reihe.

Eine einfache Reaktion des Tryptophans war berufen, das Tor zu einer neuen, sehr wichtigen Körperklasse zu öffnen. Hopkins u. Cole<sup>17)</sup> fanden, daß bei der Oxydation von Tryptophan



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 tertiärem Stickstoff auffiel. Dann kamen die Synthesen der natürlichen Vertreter der Harman-Reihe: 1927 synthetisierte R. Robinson<sup>52)</sup> Harmanin (XL), einen Iulahltssstoff der turkestanischen



Steppenraute, indem er an die Pionierarbeit *O. Fischer*<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. Wolfs* 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 Kopfgrippe (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.

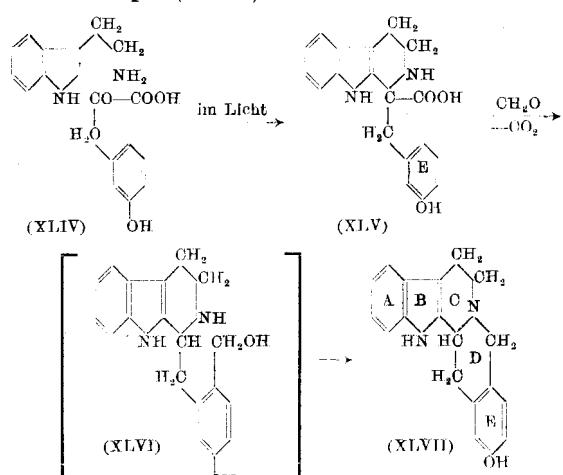
Die pharmakologischen Untersuchungen der Alkaloide der Harman-Gruppe liegen hauptsächlich in den Arbeiten von J. A. Gunn vor<sup>58a</sup>). Daraus erkennt man ihre mannigfaltigen Wirkungen: Die Toxizität gegen Protozoen, ihre antihelminthische Wirkung, die Fähigkeit, die Muskelstarre bei post-encephalitischem Parkinsonismus zu vermindern<sup>59</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>60</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. Ludwig<sup>63)</sup> das Tetrahydro-harman (XI,III) 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 (XI,IV) (ein Abbauprodukt eines Oxy-phenylalanins) führt unter denselben Bedingungen in 87%ig. Ausbeute zu der Verbindung (XI,V)<sup>64)</sup>, die in saurer Lösung leicht die Carboxyl-Gruppe abstößt. Das bewegliche Para-Wasserstoff-Atom am Benzol-Kern E

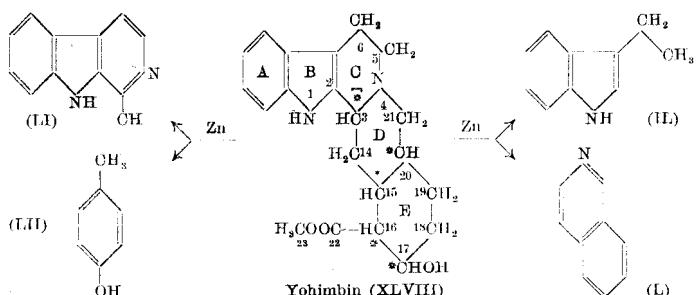
- <sup>48</sup>) J. chem. Soc. [London] **115**, 968 [1919].  
<sup>49</sup>) Ebenda **119**, 1616 [1921].  
<sup>50</sup>) Ebenda **1936**, 1079.  
<sup>51</sup>) Ebenda **115**, 970 [1919].  
<sup>52</sup>) Ebenda **1927**, 1.  
<sup>53</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 106 [1914].  
<sup>54</sup>) Helv. chim. Acta **11**, 163 [1928].  
<sup>55</sup>) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **266**, 188 [1928].  
<sup>56</sup>) Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **129**, 133 [1928].  
<sup>57</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 120, 2102 [1930].  
<sup>58</sup>) Ebenda **63**, 2245 [1930].  
<sup>59</sup>a) The harmiin-group of alkaloids, *Hettler's Handb. d. exp. Pharmacologie*, Ergänzungswerk, Bd. 4, S. 184. Berlin 1937.  
<sup>59</sup>b) Beringer, Dtsch. med. Wschr. **54**, 908 [1928].  
<sup>60</sup>) J. A. Gunn, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **3**, 1 [1930].  
<sup>61</sup>) J. A. Gunn, ebenda **4**, 33 [1931].  
<sup>62</sup>) Vgl. die Zusammenfassung dieser Ztschr. **50**, 787, 797 [1937].  
<sup>63</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 2031 [1934].  
<sup>64</sup>) G. B. Hahn, N. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. **590**, 192 [1925].

lagert sich leicht an Formaldehyd an. Über die hypothetische Zwischenverbindung (XLVI)<sup>65</sup> bildet sich durch Schließung des Ringes D der Körper (XLVII).



In dieser Verbindung liegt das Ringgerüst des Yohimbins vor. Yohimbins 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. Yohimbins 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 Amöbeinruhr besitzen. Yohimbins wurde schon 1882 von O. Hesse<sup>68</sup>) aus Quebracho-Rinde isoliert und Quebrachin genannt. Daß Quebrachin mit Yohimbins identisch ist, stellten erst mühsame chemische und pharmakologische Untersuchungen von E. Fourneau<sup>69</sup>), G. Hahn<sup>70</sup>), K. Warata<sup>71</sup>), Raymond-Hamel<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.



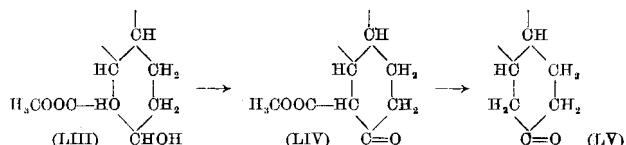
Das Yohimbins ist, wie aus (XLVIII) ersichtlich ist, eine Esterbase mit einem schwach basischen Imino-Stickstoff (Stellung 1) und einem basischen tertiären Stickstoff (Stellung 4). Die Verseifung des Methylesters (Stellung 23) führt zur Yohimboasäure. Die gewöhnlichen Methoden der Konstitutionsaufklärung bei Alkaloiden, wie erschöpfende Methylierung oder v. Braunscher Abbau, führen beim Yohimbins 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>.

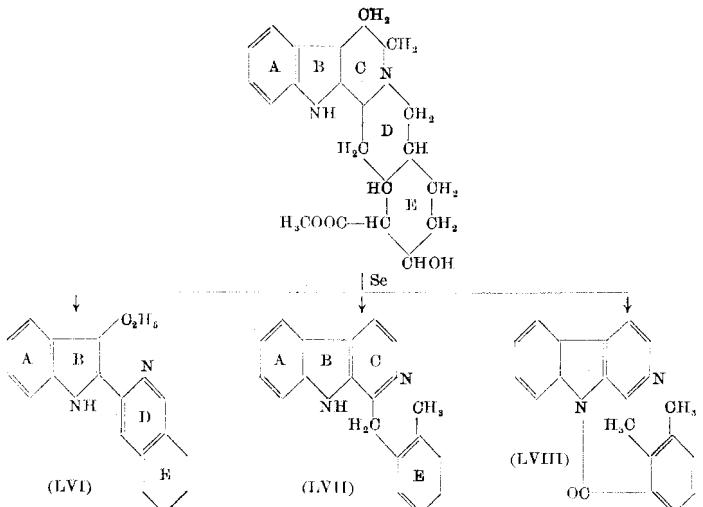
I. Die Zinkstaub-Destillation gibt im Falle der Aromatisierung des Ringes D Isochinolin<sup>74</sup>) (L) und  $\beta$ -Äthylindol (IL)<sup>79</sup>), im Falle der Aromatisierung des Ringes C Harman (II)<sup>74</sup>) und p-Kresol (LII)<sup>75</sup>.

Durch die Isolierung des p-Kresols ist die bisher noch nicht geklärte Stellung der sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe im Yohimbins 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 Hydroxylgruppe lieferte die Dehydrierung des Yohimbins nach Oppenauer.

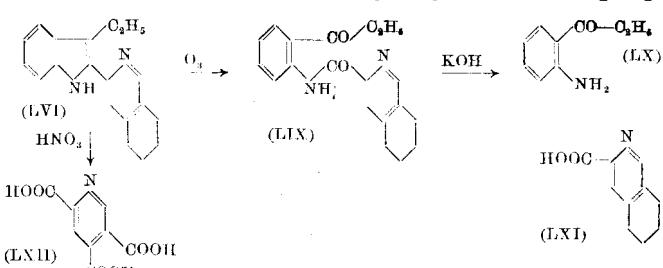


Diese wertvolle Methode zur Darstellung empfindlicher Keto-Verbindungen ist bis jetzt ein Prärogativ der Sterin-Chemie gewesen<sup>80</sup>). Daß sie aber auch bei stickstoff-haltigen Naturkörpern Wertvolles zu leisten vermag, zeigt ihre Anwendung beim Yohimbins. Unter Verwendung von Aluminiumphenolat als Katalysator, Cyclohexanon als Acceptor und Xylool als Solvens erhält man aus Yohimbins (XLV) in 90 %ig. Ausbeute die Ketobase Yohimbon (LV). Der Keto-ester (LV) 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 Yohimbins 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-isochinolyl]- $\beta$ -äthylindols (oder Tetrahydro-iso-yobyrins, wie man es nennen könnte) (LVI) klargelegt. 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>74</sup>) G. Hahn u. A. Hansel, Ber. dtsc. chem. Ges. **71**, 2192 [1938].

<sup>75</sup>) Chemiker-Ztg. **20**, 970 [1896]; **21**, 833 [1897]; **23**, 59, 84 [1899].

<sup>76</sup>) A. Bertho, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. **277**, 237 [1939].

<sup>77</sup>) Liebigs Ann. Chem. **211**, 249 [1882].

<sup>78</sup>) Bull. Soc. Pharmacol. **21**, 7 [1914].

<sup>79</sup>) Ber. dtsc. chem. Ges. **60**, 1681 [1927]; **65**, 714 [1932].

<sup>80</sup>) Ebenda **61**, 1408 [1931].

<sup>81</sup>) G. B. bel. Sächs. Akad. Sci. **187**, 142 [1928].

<sup>82</sup>) G. Scherer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsc. pharmaz. Ges. **265**, 509 [1927].

<sup>74</sup>) Winterstein u. Walter, Helv. chim. Acta **10**, 577 [1927].

<sup>75</sup>) B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. **554**, 83 [1943].

<sup>76</sup>) Mendlik u. Wibaut, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **50**, 91 [1931].

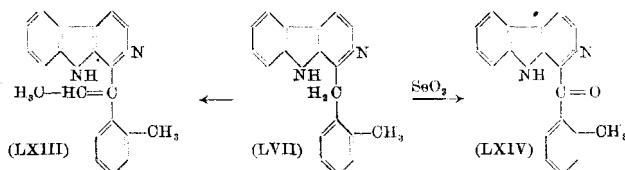
<sup>77</sup>) C. Scholz, Helv. chim. Acta **18**, 923 [1935].

<sup>78</sup>) G. Hahn, E. Kappes u. H. Ludewig, Ber. dtsc. chem. Ges. **67**, 686 [1934].

<sup>79</sup>) C. Scholz, Diss., E. T. H. Zürich 1934, 44.

<sup>80</sup>) Vgl. die Zusammenfassung v. Th. Bersin, diese Ztschr. **53**, 266 [1940].

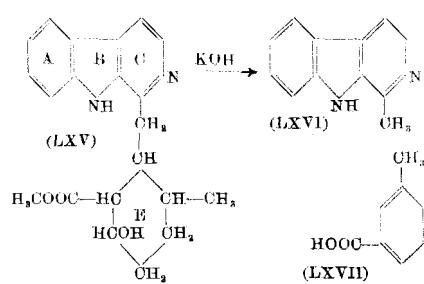
Brücke zwischen Ring C und E trägt Wasserstoff-Atome, die durch die Nachbarschaft des tertiären Stickstoffs beweglich geworden sind. Wie  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Picolin kondensiert sich Yobyrin mit Aldehyden z. B. zu Äthyliden-yobyrin (LXIII) oder wird



von Selendioxyd zum gelben Keton Yobyrone (LXIV) oxydiert, in welchem die Carbonyl-Gruppe durch die orthoständige Methyl-Gruppe eine ausgesprochene sterische Hinderung erfährt und so nicht durch Keton-Reageutien nachweisbar ist.

Das dritte Dehydrierungsprodukt wurde früher „Ketoyobyrin“ genannt. Bei der Alkali-Schmelze gibt es Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoësäure). Für seine Struktur wird die Formulierung als Hemellitoyl-norharman (I.VIII) 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 Selendioxyd.

Die Untersuchung der UV-Absorptionsspektren bei diesen Verbindungen der Harman-Reihe (Harman, Harmalin, Norharman, Yobyrin und Derivaten) 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 Yohimbin lassen vermuten, daß auch die übrigen Nebenalkaloide sich vom Yohimbin nur sterisch, nicht aber durch eine andere Anordnung der funktionellen Gruppen (OH und COOH) unterscheiden.

In den Variationen, welche die Natur bei den Alkaloiden zur Erzielung ihrer eindrucksvollen Vielfalt anwendet, lassen sich gewisse Prinzipien einer „Harmonielehre“ nicht erkennen: Öffnung am Stickstoff, ringschließende Formaldehyd-Kondensation, neue Ringschlüsse nach erfolgter Drehung eines Teiles der Moleköl 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 Moleköl um eine Mittelachse und neuer Ringschluß), zum Hydrastin-Skelett (LXXXII) und davon weiter zum Narcotin (LXXXIII) (Eintritt einer Hydroxyl-Gruppe) und Narcein (LXXXIV) (erneute Ringsprengung)<sup>83, 79)</sup>.

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

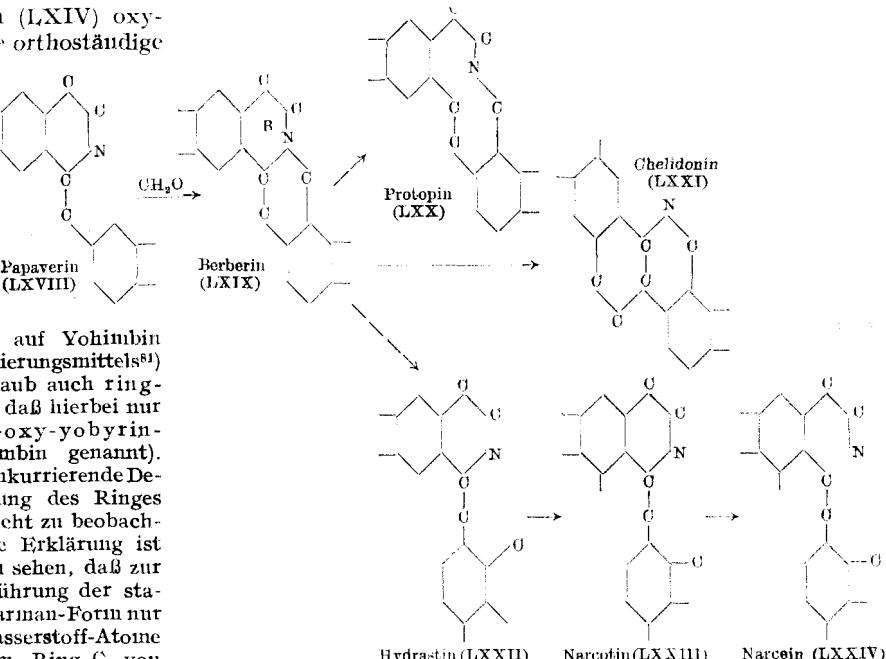
<sup>81)</sup> Vgl. die Zusammenfassung über Dehydrierungen mit Bleitetraacetat von R. Criegee, diese Ztschr. **58**, 321 [1940].

<sup>82)</sup> F. Pruckner u. B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. **554**, 127 [1943].

<sup>83)</sup> F. v. Bruchhausen u. H. W. Bersch, Ber. dtsc. chem. Ges. **63**, 2520 [1930].

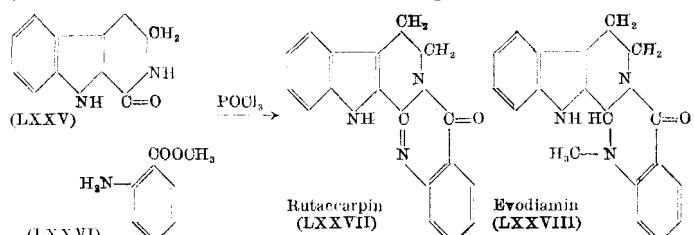
Eine besondere Bedeutung erhält die Gruppe dieser Alkalioide, die sich aus einem Indol- und einem Isochinolin-Ring aufbauen, dadurch, daß die wirksamsten Alkalioide, die man kennt, die von H. Wieland u. Mitarb. kristallisierten Alkalioide aus Calebassencurare<sup>84)</sup>, sich hier einfügen<sup>85)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

Das unterscheidende Charakteristikum dieser Alkalioide 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 Seeanemonen)<sup>85a)</sup>, Candicin<sup>85b)</sup>, Solasonin<sup>43)</sup> sind einige wenige Fälle.



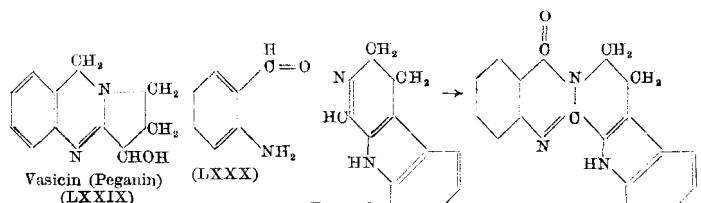
### Alkalioide der Harman-Reihe mit 3 Stickstoff-Atomen.

Evodiamin ( $C_{19}H_{17}ON_3$ ) (LXXVIII) und Rutaeccarpin ( $C_{18}H_{13}ON_3$ ) (LXXVII) wurden 1916 von Y. Asahina u. S. Maeda aus der Rutacee Evodia rutaecarpa isoliert<sup>86)</sup>. Die glatte



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

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



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

### Die Strychnos-Alkalioide.

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

<sup>84)</sup> Vgl. diese Ztschr. **55**, 85 [1942]. <sup>85)</sup> H. Wieland u. B. Witkop, unveröffentlicht.

<sup>85a)</sup> D. Ackermann, F. Holla u. H. Reinwein, Z. Biol. **79**, 113 [1923].

<sup>85b)</sup> Rett., Rev. Soc. Argentina Biol. **9**, 344 [1933].

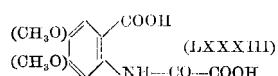
<sup>86)</sup> J. pharmac. Soc. Japan **1916**, Nr. 416.

<sup>87)</sup> R. Asahina, R. H. F. Manske u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1927**, 1708.

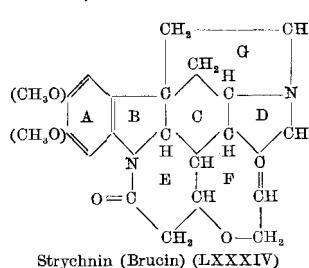
<sup>88)</sup> Diese Ztschr. **50**, 800 [1937].

<sup>89)</sup> E. Späth, Ber. dtsc. 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 Yohimbin 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,

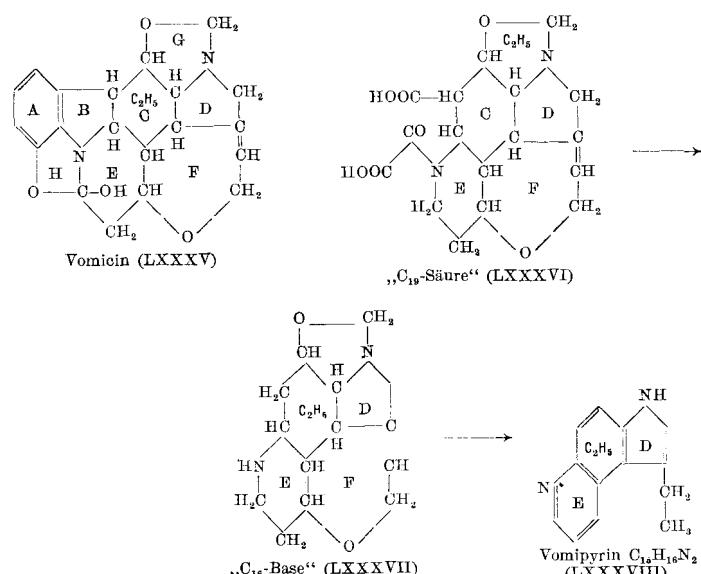


beim Brucin als 4,5-Dimethoxy-N-oxalyl-anthranilsäure. Daß auch der restliche Teil der Molekel sowohl chemisch als auch stereochemisch bei Brucin und Strychnin identisch ist, bewiesen *H. Leuchs* u. *H. Schulte-Overberg*<sup>93)</sup>. Das Ergebnis eines halben Jahrhunderts mühsamer Forscherarbeit an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

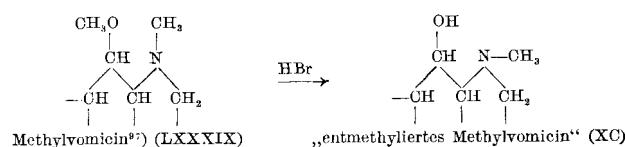


Man erkennt es darin als ein trisubstituiertes Dihydro-indol-Derivat, in welchem die gegenseitige Lage der beiden Stickstoff-Atome den Zusammenhang mit dem Tryptophan durchblicken läßt.

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 Vomicin 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.



Vomicin (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 einzigen möglichen sekundären Hydroxyl im Ring C formuliert, weil das „entmethylierte Methylvomicin“ (XC) sich mehr wie ein sekundärer als ein tertiärer Alkohol verhält und demgemäß keine große Neigung zur Wasserabspaltung besitzt.

<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 **68**, 951 [1933]. <sup>94)</sup> J. chem. Soc. [London] **1939**, 603.  
<sup>95)</sup> Vgl. Liebigs Ann. Chem. **469**, 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].

Die Oxydation des Vomicidius<sup>98)</sup> ergibt über eine Säure  $C_{19}H_{26}O_7N_2$  (LXXXVI) die Base  $C_{16}H_{24}O_2N_2$ <sup>98, 99)</sup> (LXXXVII). Die  $C_{16}$ -Base liefert bei der Palladium-Dehydrierung ein schön kristallisiertes Dehydrierungsprodukt, das sehr beständige Vomipyrrin (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 Vomipyrrin als Derivat dieses Pyrro-chinolins gekennzeichnet. Das Vomipyrrin 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 Vomipyrrin einen tiefen Einblick in die verwickelte Struktur der Strychnosalkaloide gegeben<sup>101a)</sup>.

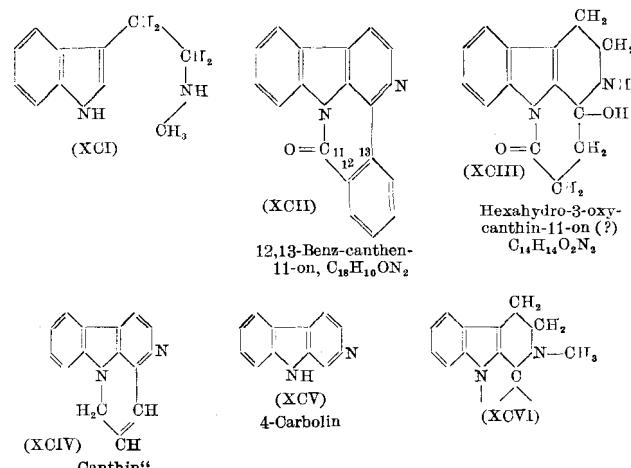
### Calycanthin.

Wohl die interessanteste Umwandlung erfährt das Tryptophan im Zellgeschehen des Gewürznelkenstrauches (Calycanthus floridus) zu der Pflanzenbase Calycanthin  $C_{22}H_{26}N_4$ . 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 bekannten wie Nicotin  $C_{10}H_{14}N_2$ , Coniin  $C_8H_{17}N$ , Spartein  $C_{15}H_{26}N_2$ , Harman  $C_{12}H_{10}N_2$  noch genannt die Curare-Alkaloide  $C_{20}N_{21}N_2^+$ , das Quebrachamin  $C_{19}H_{26}N_2$ , Sempervirin  $C_{19}H_{16}N_2$ , Conessin  $C_{24}H_{40}N_2$ , Daucin  $C_{11}H_{18}N_2^{101b)}$  (aus der Mohrrübe), Ormosin  $C_{20}H_{33}N_3^{101c})$ , Calycanthidin  $C_{13}H_{16}N_2^{101d})$ .

Die Aufstellung der Summenformel  $C_{22}H_{26}N_4$  bereitete erhebliche Schwierigkeiten<sup>122)</sup>. Man sollte glauben, daß die Pregelsche 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>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 **530**, 89 [1938]. <sup>101)</sup> *L. Horner*, ebenda **540**, 73 [1939].

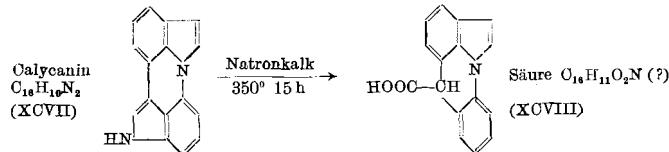
<sup>101a)</sup> Vor kurzem berichtete *R. Huisgen* in der Münchener Chemischen Gesellschaft über die Konstitution des Vomicins. Danach lassen neue Einblicke in das Vomipyrrin seine Synthese aussichtsreich erscheinen.

<sup>101b)</sup> *A. Pictet* u. *G. Court*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3771 [1907].

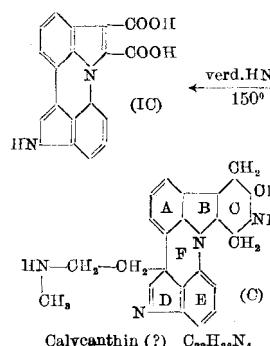
<sup>101c)</sup> *K. Heß* u. *F. Merck*, ebenda **52**, 1976 [1919].

bin<sup>101d</sup>), Eserin<sup>101e</sup>), Hypaphorin<sup>101f</sup>), Ergotinin<sup>102</sup>) ist beim Studium des Calycanthins<sup>125</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. Thér. **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]; **132**, 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. dtsh. chem. Ges. **60**, 707 [1927].

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

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

<sup>112</sup> Ber. dtsh. 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 **48**, 56 [1928]; Chem. Ztrbl. **1928** II, 55.

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

<sup>120</sup> Proc. Amer. Pharmac. Assoc. **34**, 382 [1888].

<sup>121</sup> J. Amer. chem. Soc. **51**, 1836 [1929]; Canad. J. Res. **4**, 275 [1931], **16**, 432 [1933].

<sup>122</sup> Ber. dtsh. 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. Berger, J. Madinaveitia u. P. Streuli, J. chem. Soc. [London] **1939**, 510.

<sup>126</sup> G. Berger, 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. Carcamo, 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**, 1388 [1936].

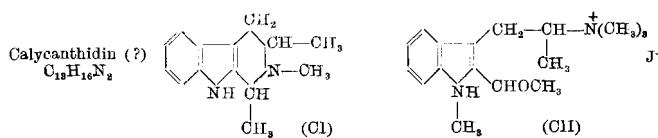
<sup>135</sup> Bull. Sciences Pharmacol. **46**, 327 [1939].

<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**, 1291 [1911].

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

Diese Kondensation zweier Moleküle 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>126</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 ..... (Secale cornutum) (Hypocreaceae) Amanita phalloides ..... (Agaricaceae)	Ergotamin(in) $C_{28}H_{36}O_5N_5$ Ergosin(in) $C_{29}H_{45}O_6N_5$ „Ergotoxin“-Gruppe „Ergobasin“(in) $C_{18}H_{22}O_5N_3$ Phallloidin $C_{39}H_{59}O_9N_7S$ Amanitin $C_{39}H_{45}O_14N_5S$
Monocotyledonae:	Narcissus poeticus ..... (Amaryllidaceae) Veratrum album ..... (Liliaceae)	Lycorin $C_{18}H_{17}O_4N$ Cevadin $C_{22}H_{49}O_9N$ Veratrin $C_{26}H_{51}O_{11}N$
Leguminosae:	Calabar-Bohne ..... (Physostigma venenosum)	Physostigmin $C_{18}H_{21}O_5N_3$ Genesinin $C_{18}H_{21}O_5N_3$ Physosinein $C_{14}H_{18}O_5N_3$
Zygophyllaceae:	Steppenraute ..... (Peganum Harmala)	Harmin $C_{12}H_{12}ON_2$ Harmalin $C_{18}H_{14}ON_2$ Harmalol $C_{12}H_{14}ON_2$ Peganin (Vasicin) $C_{11}H_{12}ON_2$
Symplocaceae:	Lotu-Rinde	Harmalin $C_{12}H_{14}ON_2$
Rubiaceae:	Araribra rubra	Harmalin $C_{12}H_{14}ON_2$
Malpighiaceae:	Banisteria Caapi	Harmalin $C_{12}H_{14}ON_2$
Rubiaceae:	Pausinystalla yohimbe ..... Corynanthe yohimbe ..... Corynanthe africana ..... (Pseudocinchona africana) vgl. <sup>126</sup> )	Yohimbin Iso-yohimbin Allo-yohimbain Yohimben $\alpha$ -Yohimbain $\beta$ -Yohimbain $\gamma$ -Yohimbain $\delta$ -Yohimbain Corynanthin Quebrachin Yohimbin
Apocynaceae:	Aspidosperma Quebracho blanco Vallesia glabra ..... Picralima nitida ..... Ouroouparia rhynchophylla ..... Uncaria Kawakamii ..... Remijia Purdieana ..... Ouroouparia formosana ..... Mitragyne macrophylla ..... Adina rubrostipulata	$C_{21}H_{26}O_8N_2$ Aspidospermin $C_{22}H_{30}O_2N_2$ Aspidospermin $C_{22}H_{28}O_2N_2$ Quebrachamin $C_{19}H_{24}O_2N_2$ Akuanmin $C_{22}H_{28}O_4N_2$ (und 6 Nebenalkalide) Rhynchosphyllin $C_{20}H_{28}O_2N_2$ Handadamin $C_{21}H_{24}O_2N_2$ Cinchonamin $C_{19}H_{24}O_4N_2$ Formosanin $C_{21}H_{26}O_4N_2$ Mitrinermin $C_{21}H_{26}O_4N_2$ (Rubradinin)
Rubiaceae:	Evodia rutaecarpa	Evodiamin $C_{19}H_{17}ON_2$ Rutacearpin $C_{18}H_{16}ON_2$
Calycanthaceae:	Gewürznelkenstrauch	Calycanthin $C_{22}H_{26}N_4$
Compositae:	Meratia praecox	Calycanthidin $C_{18}H_{16}N_2$
Loganiaceae:	Strychnos nux vomica ..... Strychnos toxifera ..... (und andere Strychnos-Arten)	Strychnin $C_{21}H_{22}O_2N_2$ Brucin $C_{22}H_{26}O_4N_2$ $\alpha$ -Colubrin $C_{22}H_{24}O_5N_2$ $\beta$ -Colubrin $C_{22}H_{24}O_5N_2$ (Pseudostrychnin $C_{21}H_{22}O_4N_2$ ) Vomicin $C_{22}H_{24}O_4N_2$
	Gelber Jasmin	Curarin I $C_{20}H_{21}N_2$ Curarin III $C_{20}H_{21}N_2$ Toxiferin I $C_{20}H_{21}N_2$ Curarin II $C_{20}H_{21}N_2$ C-Dihydrotoxiferin I $C_{20}H_{20}N_2$ C-Toxiferin II $C_{20}H_{20}N_2$ vgl. <sup>126</sup> )
	Gelsemin	Gelsemin $C_{20}H_{22}O_2N_2$ Sempervirin $C_{18}H_{16}N_2$