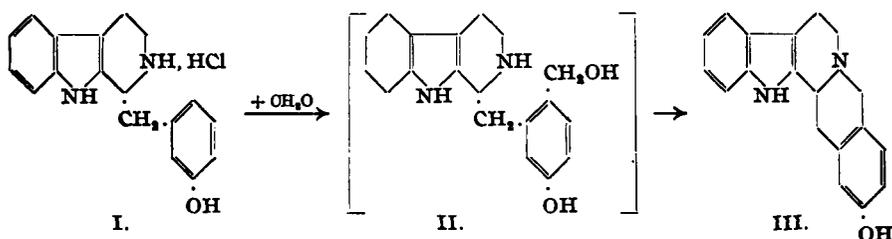


358. Georg Hahn und Albert Hansel: Synthese von 5.6.3.14-Tetrahydro-yobyrinen.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 6. September 1938.)

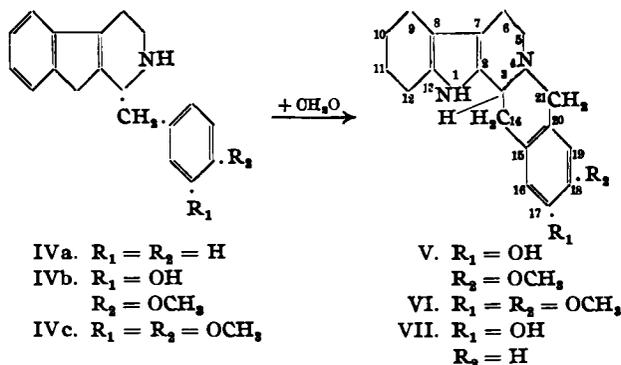
G. Hahn und H. Werner¹⁾ hatten beim Aufbau des Yohimbingerüstes gefunden, daß 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat I mit Formaldehyd außerordentlich leicht im Sinne folgenden Schemas in das Hexadehydro-yohimbol III überging:



Als Zwischenprodukt glaubten die genannten Autoren das Chlorhydrat von II gefaßt zu haben. Wie wir nun fanden, beruht diese Annahme auf einem Irrtum. Führt man das Hexadehydro-yohimbol nämlich in sein Chlorhydrat über, so erweist sich dieses — wie sich jetzt herausstellte — als völlig identisch mit dem vermeintlichen Zwischenprodukt II. Der Irrtum erklärt sich durch 1 Mol. Krystallwasser, mit dem das aus wäßriger Lösung gebildete Chlorhydrat behaftet ist, während das aus alkoholischer Salzsäure dargestellte wasserfrei erhalten wird. Damals wurde das Wasser, das sich nicht leicht her austrocknen läßt, als chemisch gebunden betrachtet. Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob der Eingriff des Formaldehyds primär an dem sekundären Carbolinstickstoff einsetzt, um dann mit einem aufgelockerten Kernwasserstoffatom des angegliederten Benzolringes unter weiterem Wasseraustritt das Yobyrinsystem zu bilden, oder ob der Formaldehyd zuerst an einem aufgelockerten Kernwasserstoff angreift, um dann erst nach dem Carbolinstickstoff hin die Brücke zu schlagen. Für die letztere Auffassung sprach schon die von Hahn und Werner gemachte Beobachtung, daß das 3-[4-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat unter gleichen Bedingungen nicht mit Formaldehyd reagierte, was nur dann verständlich ist, wenn man den ersten Angriff an dem zur phenolischen Hydroxylgruppe *p*-ständigen Wasserstoffatom annimmt. Um diese Auffassung zu erhärten, insbesondere, um festzustellen, ob die stark herabgeminderte Auflockerung des *p*-ständigen Wasserstoffatoms bei veräthertem Hydroxyl noch ausreichen würde, um mit dem Formaldehyd in Reaktion zu treten, wurden 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrate herangezogen, bei denen *p*-ständig zu dem am Ringschluß beteiligten Wasserstoffatom sich einmal Wasserstoff (IVa), dann Hydroxyl (IVb), schließlich Methoxyl (IVc) befand. Aus entsprechenden Erfahrungen über die auflockernde Wirkung von Substituenten im Benzol fand zwischen Formaldehyd und den unsubstituierten 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydraten keine Reaktion statt. 3-[4-Oxy-3-methoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat kon-

¹⁾ A. 520, 130 [1935].

densierte sich indessen, wie zu erwarten war, zu dem entsprechenden 5.6.3.14-Tetrahydro-yobyrin V. Daß mit dem 3-[3-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat und Formaldehyd unter physiologischen Bedingungen das Hexadehydro-yohimbol VII gebildet wird, hat Werner, l. c., schon gezeigt. Die Methylierung dieser Oxygruppe führt, wie am Beispiel des 3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrates gezeigt werden konnte, zu keiner Beeinträchtigung der Kondensationsfähigkeit.



Dies war insofern nicht überraschend, als G. Hahn und H. J. Schuls (s. eine voranstehende Abhandlg.) fanden, daß beim Tetrahydro-papaverin mit Formaldehyd unter physiologischen Bedingungen glatt der Ringschluß zum Norcoralydin eintritt. Bemerkenswert ist, daß bei dem von G. Hahn und H. Werner untersuchten 3-[*p*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat kein in *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe durch Oxymethyl substituiertes Einwirkungsprodukt erhalten wurde. E. Späth und E. Kruta²⁾ konnten nämlich zeigen, daß die Formaldehyd-Einwirkung auf Papaverolin zu dem in der Natur vorkommenden Palmatin mit 3.4-Stellung der Hydroxylgruppen führt, der Formaldehyd also in *o*-Stellung zum Hydroxyl eingegriffen hat.

Ein besonderes Augenmerk richteten wir bei den erhaltenen Tetrahydro-yobyrintypen auf das Vorliegen von Isomeren. G. Hahn und W. Kley³⁾ hatten nämlich bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Tetrahydro-papaverin zwei isomere Norcoralydine erhalten, die in einem bisher noch ungeklärten Isomerieverhältnis stehen. Ein analoges, ineinander umwandelbares Isomerenpaar erhielten auch Hahn und Schuls (l. c.) bei der Einwirkung von Acetaldehyd auf Tetrahydropapaverin, ferner H. W. Bersch und W. Seufert⁴⁾ beim Tetrahydro-berberin und beim Canadin. Da es nicht ausgeschlossen war, daß die Isomerie der Coralydine und Norcoralydine, die zwar verschiedene Reihen von Salzen bilden, aber ineinander umwandelbar sind, auf die lange gesuchten beiden stereoisomeren Formen des tertiären Stickstoffs zurückzuführen sein könnten, wäre es wünschenswert gewesen, auch in der Reihe der analog gebauten Tetrahydroyobyriene ein solches Isomerieverhältnis zu finden. Der Carbolinstickstoff ist hier genau so wie bei den Coralydinen und Norcoralydinen zwei hydrierten Ringsystemen gemeinsam

²⁾ Monatsh. Chem. **50**, 341 [1928].

³⁾ B. **70**, 685 [1937].

⁴⁾ B. **70**, 1121 [1937].

und könnte durch ein Hindurchschwingen des Stickstoffkernes durch die Grundfläche der Stickstoffpyramide im Sinne der Meisenheimerschen Vorstellung das Auftreten enantiomorpher Formen veranlassen. Die genaue Untersuchung der erhaltenen Tetrahydroxybyrine sowohl als auch ihrer Chlorhydrate lieferte jedoch keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz solcher Isomerenpaare. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Isomerie der Norcoralydine und Coralydine, die von Awe⁵⁾ auch bei Berberintypen festgestellt worden ist, eine für das Berbinsystem charakteristische Eigenschaft ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Gewährung von Mitteln dankbar.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Formaldehyd auf 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat.

Einfluß der Formaldehydmenge: 314 mg (1 M.M.) 3-[*m*-Oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat wurden in 6 ccm Acetatpuffer (p_H 4.2) und 2 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 0.028 ccm 40-proz. Formaldehyd (1 M.M.) versetzt. Am nächsten Morgen hatte sich das Kondensationsprodukt krystallin abgeschieden. Ausb. 214 mg (62.3% d. Th.). Die farblosen Nadeln aus Methanol des Hexadehydro-yohimbol-chlorhydrates schmolzen bei 277—278° (Zers.). Der gleiche Versuch wurde noch mit 2, 3, 4 und 8 M.M. Formaldehyd ausgeführt und führte immer zu demselben Produkt. Nur stieg bei größerem Überschuß von Formaldehyd die Ausbeute auf 65—67%, und die Abscheidung trat früher ein. Aus den Mutterlaugen wurden noch, nachdem bei längerem Stehenlassen nichts mehr ausgefallen war, mit Soda die Basen gefällt und hieraus noch geringe Mengen Ausgangsmaterial vom Zers.-Pkt. 245—246° erhalten.

Hexadehydro-yohimbol-chlorhydrat.

4.8 g nach G. Hahn und H. Werner (l. c.) dargestellten Hexadehydro-yohimbols wurden in 250 ccm Methanol gelöst und in die noch warme Lösung Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Erkalten wurden graue Krystalle des Chlorhydrates abgesaugt. Ausb. 1.95 g vom Zers.-Pkt. 277—278°. Durch Einengen der alkohol. Mutterlauge schieden sich noch 1.9 g eines schwach gelben krystallinen Chlorhydrates ab, das ebenfalls bei 277—278° unt. Zers. schmolz. Gesamtausbeute 3.85 g (72.5% d. Th.). Beide Chlorhydrate unterschieden sich nur durch ihre Farbe. Sie waren beide leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol und fielen aus ihren alkohol. Lösungen auf Zusatz von Essigester oder Äther wieder aus. In überschüss. Natronlauge lösten sie sich ebenfalls und wurden durch Ansäuern wieder ausgefällt. Umkrystallisiert werden konnten sie aus Methanol oder Äthanol. Der Mischschmelzpunkt beider Chlorhydrate zeigte keine Depression.

Zur Analyse wurde das gelbliche Chlorhydrat bei 100°/12 mm über P_2O_5 getrocknet.

4.612 mg Sbst.: 11.815 mg CO_2 , 2.390 mg H_2O .

$C_{19}H_{16}ON_2Cl$ (326.6). Ber. C 69.81, H 5.86. Gef. C 69.86, H 5.80.

⁵⁾ W. Awe u. H. Unger, B. **70**, 473 [1937].

Freie Base: 300 mg des gelblichen Chlorhydrates wurden in 100 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und die erkaltete Lösung mit Ammoniak gerade alkalisch gemacht. Ausb. 225 mg (85% d. Th.). Rötlich amorphe Base, die aus Methanol in schwach rötlichen Krystallen vom Zers.-Pkt. 265—267° herauskam. Der Mischschmelzpunkt mit Hexadehydroyohimbol zeigte keine Depression.

Die Zersetzungspunkte von Hexahydro-yohimbol-chlorhydrat und des vermeintlichen von G. Hahn und H. Werner dargestellten 3-[3-Oxy-6-oxy-methyl-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrats liegen bei 277—278°, und ihr Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. Beide geben, in Methanol gelöst, mit methylalkohol. Pikrinsäure ein Pikrat, dessen gelbe Nadeln aus Methanol bei 229° (Zers.) schmelzen, und deren Mischschmelzpunkt keine Depression zeigt.

3-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

344 mg 3-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ wurden in 10 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und nach Erkalten die Base mit 2-n. Soda gefällt. Die schwach bräunliche Fällung wurde allmählich krystallin. Ausb. 275 mg (90% d. Th.). Die Base war leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform, schwer löslich in Benzol, Äther, Petroläther und unlöslich in Wasser. Aus Methanol wurden kleine, farblose druse Nadeln erhalten, die bei 210—211° unt. Zers. schmolzen.

Zur Analyse wurde bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

3.740 mg Sbst.: 10.135 mg CO₂, 2.176 mg H₂O.

C₁₉H₂₀O₂N₂ (308.16). Ber. C 73.99, H 6.54. Gef. C 73.90, H 6.51.

Pikrat: Die Base lieferte mit Pikrinsäure in Methanol braune, 6-seitige Plättchen, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 134—136° unt. Zers. schmolzen.

17-Methoxy-18-oxy-5.6.3.14-tetrahydro-yobyrin.

344 mg 3-[3-Methoxy-4-oxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ wurden unter Erwärmen in 13 ccm Wasser gelöst und nach dem Erkalten mit 0.2 ccm Formalin versetzt. Erst nach 24 Stdn. trat Abscheidung von schwach braunen Krystallen ein. Nach 5 Tagen Ausb. 255 mg (72% d. Th.). Das 17-Methoxy-18-oxy-5.6.3.14-tetrahydro-yobyrin-chlorhydrat ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester und schwer löslich in Wasser und Benzol. Aus Essigester erhält man es in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 254—256°.

Zur Analyse wurde bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

5.025 mg Sbst.: 12.400 mg CO₂, 2.670 mg H₂O.

C₂₀H₂₁O₂N₂Cl (356.6). Ber. C 67.30, H 5.94. Gef. C 67.29, H 5.95.

17-Methoxy-18-oxy-3.14-dihydro-yobyrin.

Aus 150 mg des voranstehenden Chlorhydrates wurde durch Lösen in 25 ccm Wasser und Versetzen mit 2-n. Soda die Base schwach gelb voluminös gefällt; sie wurde allmählich krystallin. Ausb. 126 mg (94% d. Th.). Sie ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Essigester und unlöslich in

⁶⁾ G. Hahn, O. Schales, L. Bärwald u. H. Werner, A. 520, 109 [1935].

Wasser. Aus Methanol bildet sie feine lange schwachgelbe Nadeln, die bei 224—225° unt. Zers. schmolzen.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkrystallisiert und bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.782 mg Subst.: 12.460 mg CO₂, 2.804 mg H₂O.

(C₂₀H₂₀O₂N₂) + 1 H₂O (338.16). Ber. C 70.97, H 6.56. Gef. C 71.06, H 6.56.

Pikrat: Beim Stehenlassen der Methanol-Lösungen der Base und Pikrinsäure schieden sich gelbe Nadelbüschel ab, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 185—186° unt. Zers. schmolzen.

3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

Eine Lösung von 359 mg 3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ in 10 ccm Wasser wurde mit 2-n. Soda gerade alkalisch gemacht. Die farblos voluminös ausgefallene Base wurde über Nacht krystallin. Ausb. 320 mg (100% d. Th.). Die Base war leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Äther, Chloroform, Benzol, Essigester und unlöslich in Petroläther und Wasser. Sie wurde umkrystallisiert, indem man sie in Essigester löste und bis zur beginnenden Trübung Petroläther (60°) zusetzte. Nach einigem Stehenlassen schieden sich derbe, farblose Krystalle ab, die bei 98° unt. Zers. schmolzen.

Zur Analyse wurde bei 60°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.668 mg Subst.: 12.695 mg CO₂, 2.890 mg H₂O.

C₂₀H₂₂O₂N₂ (322.17). Ber. C 74.49, H 6.88. Gef. C 74.17, H 6.92.

Pikrat: Die Base lieferte mit Pikrinsäure in Methanol gelbe 6-seitige Prismen, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 134—135° unt. Zers. schmolzen.

Jodmethylat: Nach achttägigem Stehenlassen mit Jodmethyl in Methanol wurden farblose Nadelbüschel erhalten. Aus Methanol umkrystallisiert, zersetzten sie sich bei 176°.

17.18-Dimethoxy-5.6.3.14-tetrahydro-yobyrin-chlorhydrat.

100 mg 3-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ wurden unter Erwärmen in 5 ccm Wasser gelöst. Nach dem Erkalten wurden 0.2 ccm Formalin zugegeben und bei gewöhnlicher Temperatur stehen lassen. Nach 2—3 Stdn. begann sich die Lösung zu trüben, und allmählich schieden sich schwach gelbe Drusen ab. (Der p_H-Wert der Lösung lag bei ungefähr 4.) Nach 7 Tagen Ausb. 50 mg, nach weiteren 12 Tgn. noch 10 mg. Ausb. 60 mg (57% d. Th.). Aus der Mutterlauge konnte noch unverändertes Ausgangsprodukt erhalten werden.

Ein Versuch in Acetatpuffer von p_H 5.3 lieferte nur ein dunkles, nicht krystallines Produkt, aus dem nur nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol unter Zusatz von Chlorwasserstoff ganz geringe Mengen an 17.18-Dimethoxy-5.6.3.14-tetrahydro-yobyrin-chlorhydrat erhalten werden konnten. Phosphatpuffer von p_H 6.4 fällte sofort die Base des Ausgangsproduktes.

Das Kondensationsprodukt war leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Benzol, Petroläther, Wasser, unlöslich in Essigester, Äther und kam aus Methanol unter Zusatz von Chlorwasserstoff in farblosen Drusen vom Schmp. 254—255° (Zers.) nach Sintern bei 250°.

Zur Analyse wurde bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.961 mg Sbst.: 12.330 mg CO₂, 2.740 mg H₂O.

C₂₂H₂₃O₂N₂Cl (370.6). Ber. C 67.99, H 6.25. Gef. C 67.78, H 6.18.

17.18-Dimethoxy-5.6.3.14-tetrahydro-yobyrin.

100 mg des voranstehenden Chlorhydrates wurden unter Erwärmen in 20 ccm Wasser gelöst und noch warm mit 2-n. Soda gerade alkalisch gemacht. Die Base fiel schon teilweise krystallin und schwach gelbgefärbt aus. Ausb. 80 mg (90% d. Th.). Sie war leicht löslich in Chloroform, schwer löslich in Methanol, Äthanol, Benzol, Äther und unlöslich in Wasser. Aus Chloroform wurde sie in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 249—250° erhalten.

Zur Analyse wurde bei 100°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

5.401 mg Sbst.: 14.850 mg CO₂, 3.110 mg H₂O.

C₂₁H₂₂O₂N₂ (334.17). Ber. C 75.41, H 6.63. Gef. C 74.98, H 6.44.

Pikrat: Die Base lieferte mit Pikrinsäure in Chloroform allmählich rote Drusen, die nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 173—174° unt. Zers. schmolzen.

3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin.

150 mg 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ wurden in 20 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und die Base nach Erkalten mit 2-n. Soda gefällt. Die voluminöse farblose Fällung wurde allmählich krystallin. Ausb. 120 mg (92% d. Th.). Die Base war leicht löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform, Benzol, Aceton, schwer löslich in Äther, Petroläther und unlöslich in Wasser. Aus Äthanol und Wasser wurde sie in farblosen Nadeln erhalten, die bei 120—121° unt. Zers. schmolzen.

Zur Analyse wurde bei 80°/12 mm über P₂O₅ getrocknet.

4.500 mg Sbst.: 13.595 mg CO₂, 2.775 mg H₂O.

C₁₈H₁₈N₂ (262.16). Ber. C 82.42, H 6.92. Gef. C 82.39, H 6.90.

Pikrat: Die Base lieferte mit Pikrinsäure in Methanol vierkantige Stäbchen, die, aus Methanol umkrystallisiert, bei 180° unt. Zers. schmolzen.

Einwirkung von Formaldehyd auf 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat.

298 mg 3-Benzyl-3.4.5.6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat⁶⁾ wurden unter Erwärmen in 4 ccm Wasser gelöst und nach Erkalten mit 0.2 ccm Formalin versetzt. Nach 5 Tagen wurden die ausgefallenen derben Krystalle abgesaugt. Ausb. 225 mg. Das Chlorhydrat ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, schwer löslich in Wasser, Äther und Essigester. Aus Methanol umkrystallisiert, schmolzen die farblosen Nadelbüschel bei 270—272° unt. Zers. Der Mischschmelzpunkt, mit dem Ausgangsmaterial, zeigte keine Depression. Aus der wäbr. Mutterlauge konnten noch weitere geringe Mengen des Ausgangsmaterials erhalten werden.

Auch die freie Base und das Pikrat erwiesen sich nach Krystallform, Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit den entspr. Verbindungen des Ausgangsmaterials.