

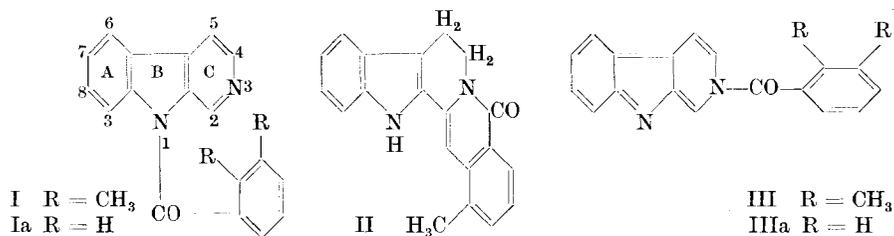
110. Über Acylierung von Norharman.

Über das Ringgerüst des Yohimbins III¹⁾

von R. Speitel²⁾ und E. Schlittler.

(22. XII. 48.)

In zahlreichen Arbeiten (Woodward und Witkop³⁾, Janot und Goutarel⁴⁾, Clemo und Swan⁵⁾, Julian, Karpel, Magnani und Meyer⁶⁾, Raymond-Hamet⁷⁾, Schlittler und Speitel⁸⁾) ist in den letzten Monaten gezeigt worden, dass dem Keto-yobyrin nicht die von Witkop⁹⁾ ursprünglich aufgestellte Formel I, sondern die Konstitution II zukommt. Bevor wir das Keto-yobyrin näher untersucht und in der Folge die Substanz II synthetisiert haben, versuchten wir, Körper vom Typ I aufzubauen, wobei wir feststellten, dass unsere synthetischen Verbindungen ganz andere Eigenschaften besaßen als das Keto-yobyrin.



Als Ausgangsmaterial für die Synthese von I dienten uns Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoesäure). Das Norharman wurde nach der Methode von Harvey, Miller und Robson¹⁰⁾ dargestellt. Dabei verwendeten wir jedoch als Ausgangsmaterial nicht L-Tryptophan, sondern das leichter zugängliche Racemat. Die He-

¹⁾ Zweite Mitteilung: Helv. **31**, 1199 (1948).

²⁾ Diese Arbeit bildet den II. Teil der Dissertation Robert Speitel, Basel 1949.

³⁾ R. B. Woodward und B. Witkop, Am. Soc. **70**, 2409 (1948).

⁴⁾ M. M. Janot und R. Goutarel, Ann. pharmaceut. franç. **6**, 254 (1948).

⁵⁾ G. R. Clemo und G. A. Swan: Hinweis auf eine demnächst im „Journal of the Chemical Society“ erscheinende Arbeit: Nature **162**, 693 (1948).

⁶⁾ P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani und E. W. Meyer, Am. Soc. **70**, 2834 (1948).

⁷⁾ Raymond-Hamet, C. r. **226**, 1379 (1948).

⁸⁾ E. Schlittler und R. Speitel, Helv. **31**, 1199 (1948).

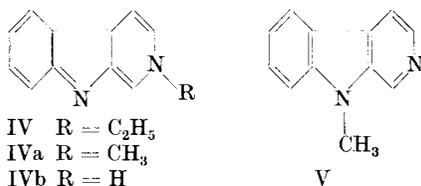
⁹⁾ B. Witkop, A. **554**, 83 (1943).

¹⁰⁾ D. G. Harvey, E. J. Miller und W. Robson, Soc. **1941**, 153.

mellitylsäure wurde nach einer Vorschrift von *Reichstein, Cohen, Ruth und Meldahl*¹⁾ gewonnen.

Durch Einwirkung von Hemellitylsäurechlorid auf Norharman erhielten wir eine Verbindung, die bei 149–150° schmolz, farblos war und basische Eigenschaften besass. Die so erhaltene Substanz war vom Ketoyobyrin sicher grundverschieden.

Ein Hinweis darauf, dass unser synthetisches Produkt wahrscheinlich die Konstitution I besitzt, lieferte sein Absorptionsspektrum, das demjenigen von Benzoylcarbazol²⁾ ähnlich ist. (Vgl. die Ausführungen von *Raymond-Hamet*²⁾ über die Spektren von Keto-yobyrin und Rutaecarpin und von *Pruckner und Witkop*³⁾ über die Ähnlichkeit der UV.-Spektren von Carbazol und Norharman.) Wir haben es vorerst aber nicht gewagt, unserem synthetischen Produkt die Formel I zuzuschreiben, denn trotz der tatsächlich festgestellten Basizität wäre auch eine Formel möglich gewesen, in welcher der Hemellitylsäurerest am Pyridinstickstoff haftet. Bei einer solchen Reaktion müsste das Wasserstoffatom des Indolstickstoffs an den Stickstoff des Pyridins verschoben werden und gleichzeitig müsste eine tiefgreifende Verlagerung der Doppelbindungen eintreten. Solche Umlagerungsreaktionen sind bei Derivaten des Norharman bereits bekannt, denn das Norharmanjodäthylat spaltet bei der Behandlung mit Natronlauge Jodwasserstoff ab und geht dabei in eine Verbindung vom Typus IV über. Dieses 3-Äthyl-norharman⁴⁾⁵⁾ ist intensiv gelb gefärbt, was wahrscheinlich mit der chinoiden Doppelbindungsanordnung zusammenhängt.



Von vorneherein war es deshalb nicht von der Hand zu weisen, dass Norharman mit Hemellitylsäurechlorid in der Formulierung IVb

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

2) *Raymond-Hamet*, *C. r.* **226**, 1379 (1948).

3) *F. Pruckner und B. Witkop*, *A.* **554**, 127 (1943).

4) *N. J. Leonard und R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **7**, 556 (1942). Über die Verhältnisse beim Norharmin (8-Methoxynorharman) vgl. *R. Konowalowa und A. Orechhoff*, *Arch. Pharm.* **272**, 748 (1943).

5) 3-Äthylnorharman: Obwohl die Verbindung nach den neuen Nomenklaturregeln 2-Äthylcarbolin-(2) benannt werden müsste, behalten wir, da in diesem Gebiet die Numerierungen schon mehrmals gewechselt worden sind, die von *Gulland, Robinson, Scott und Thornley* (*Soc.* **1929**, 2924) eingeführte und von *Henry* (*Plant Alkaloids* **1939**, 464) übernommene Numerierung bei, nach der die Verbindung nach ihrer systematischen Bezeichnung 3-Äthyl-β-carbolin oder einfacher 3-Äthylnorharman heisst.

reagieren könnte und wir haben deshalb versucht, die Acylierungsreaktionen des Norharmans abzuklären. Bei den meisten Modellversuchen haben wir dabei Norharman nicht mit Hemellitylsäure, sondern mit Benzoessäure acyliert.

Zunächst musste der Beweis erbracht werden, dass die Acylgruppe tatsächlich an einem Stickstoff und nicht etwa an einem Kohlenstoffatom des Ringsystems haftet. Mit 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge liess sich das Kondensationsprodukt leicht wieder in Norharman und Benzoessäure aufspalten. Die mangelnde Gelbfärbung des Kondensationsproduktes und die leichte Aufspaltbarkeit mit verdünnter alkoholischer Kalilauge sprachen bereits zugunsten einer Acylierung am Indolstickstoff. Den genauen Beweis für diese Hypothese haben wir durch folgende Reaktionsreihe erbracht:

Lässt man auf eine Verbindung des Typs IV Alkyljodid einwirken, so addiert der Indolstickstoff ein Mol Alkyljodid, wie dies *Perkin*, *Robinson* und *Kermack*¹⁾ am Norharmin (8-Methoxynorharman) nachgewiesen haben. Eine Verbindung vom Typ III wird infolgedessen mit Methyljodid ebenfalls ein 1-Jodmethylat liefern, das nach Verseifung der Acylgruppe und Abspaltung von Jodwasserstoff unter Umlagerung der Doppelbindungen in das von *Späth* und *Lederer*²⁾ auf anderem Wege aufgebaute 1-Methylnorharman (V) vom Smp. 108—109° übergehen wird.

Hat jedoch das Einwirkungsprodukt von Benzoylchlorid auf Norharman die Struktur Ia, so wird Methyljodid an den Pyridinstickstoff angelagert und nach der Abspaltung der Acylgruppe und von Jodwasserstoff bildet sich 3-Methylnorharman (IVa).

Zur Durchführung unseres Strukturbeweises haben wir zuerst das noch unbekannte 3-Methylnorharman (IVa) dargestellt. Es schmilzt bei 211—214° (nicht umkrystallisiert; siehe experimentellen Teil). Dann haben wir das Jodmethylat unseres synthetischen Benzoylnorharmans (Smp. 184—185°) mit 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Aus dem erhaltenen Produkt wurde das Jodhydrat hergestellt. Dieses ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Norharman-jodmethylat identisch. Aus diesem Körper wurde durch Behandlung mit Natronlauge Jodwasserstoff abgespalten, und wir erhielten so die Methylbase vom Schmelzpunkt 211—213°, nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem oben angeführten 3-Methylnorharman (IVa) (1-Methylnorharman (V) schmilzt bei 108—109°). Damit ist bewiesen, dass die durch Einwirkung von Hemellitylsäurechlorid, resp. Benzoylchlorid auf Norharman erhaltenen Verbindungen die Formel I resp. Ia besitzen.

¹⁾ *W. H. Perkin, R. Robinson und W. O. Kermack, Soc. 121, 1877 (1922).*

²⁾ *E. Späth und E. Lederer, B. 63, 2102 (1930).*

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt ($\pm 2^\circ$).

Norharman.

3,0 g DL-Tryptophan¹⁾ wurden in 150 cm³ 0,1-n. Natronlauge gelöst, mit 1,3 cm³ Formalin versetzt und in einer Schliffflasche für 17 Stunden auf 37° gehalten. Im Gegensatz zur Vorschrift, die *Harvey, Miller* und *Robson*²⁾ angeben, wurde die entstandene 2,3,4,5-Tetrahydro- β -carbolin-4-carbonsäure nicht isoliert, sondern die Reaktionslösung direkt in 1500 cm³ siedendes Wasser gegeben, bis zum Wiederaufsieden weitererwärmt, dann eine Mischung von 180 cm³ 10-proz. Kaliumdichromatlösung und 36 cm³ Eisessig, die ebenfalls zum Sieden erhitzt worden war, zugegeben. Es wurde nun noch 1 Minute im Sieden gehalten und dann während 15 Minuten erkalten gelassen. In die noch warme Lösung wurde in starkem Strom Schwefeldioxyd eingeleitet, bis alles überschüssige Dichromat zur Chrom(III)-Stufe reduziert war. Darauf wurde die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit 30-proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und 10mal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Diese grosse Äthermenge war notwendig, da das Chrom(III)-hydroxyd trotz der starken Alkalität der Lösung nicht ganz als Chromit in Lösung ging und deshalb eine Emulsion entstand. Die Ätherlösung wurde mit Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Das so erhaltene Produkt war schon ziemlich rein. Es wurde noch einmal aus Benzol umkrystallisiert und ergab 1,9 g weisse, in Lösung stark blauviolett fluoreszierende Prismen vom Smp. 198—200°.

2,3-Dimethylbenzoyl-norharman.

250 mg Norharman wurden in Äther gelöst und unter ständigem Schütteln portionenweise mit 0,5 g 2,3-Dimethylbenzoylchlorid und 300 mg Natriumhydroxyd versetzt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen darauf mit 2-n. Salzsäure ausgezogen. Die wässrige, saure Lösung wurde sodann mit Soda wieder alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen ein Gemisch von 2,3-Dimethylbenzoyl-norharman und von nicht zur Umsetzung gelangtem Norharman, das aus wenig absolutem Alkohol fraktioniert krystallisiert wurde. Die zuerst ausgefallenen Fraktionen bestanden aus 2,3-Dimethylbenzoyl-norharman. Nach zwei weiteren Umkrystallisationen aus absolutem Alkohol schmolzen die Krystalle scharf bei 149—150°. Zur Analyse wurde die Substanz während 48 Stunden im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

4,028 mg Subst. gaben 11,844 mg CO₂ und 1,982 mg H₂O

2,755 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C ₂₀ H ₁₆ ON ₂	Ber. C 79,97	H 5,36	N 9,33%
	Gef. „ 80,24	„ 5,51	„ 9,36%

Benzoyl-norharman.

250 mg Norharman wurden in 3 cm³ reinem Pyridin gelöst, mit 210 mg Benzoylchlorid versetzt und während vier Stunden auf dem schwach siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde am Vakuum zur Trockne eingedampft, 20 cm³ Äther zugesetzt und viermal mit je 15 cm³ ca. 2-proz. Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde mit 10 cm³ Äther gewaschen, dann mit 40 cm³ konzentrierter Sodalösung versetzt und viermal mit je 20 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung

¹⁾ Für die Überlassung dieser Substanz sprechen wir der Firma *Hoffmann-La Roche* unseren besten Dank aus.

²⁾ *D. G. Harvey, E. J. Miller* und *W. Robson*, Soc. **1941**, 153.

wurde abdestilliert und der Rückstand zur Entfernung des noch vorhandenen Pyridins viermal mit je 5 cm³ Toluol im Vakuum abgedampft. Die erhaltenen Krystalle wurden aus Benzol/Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 320 mg. Smp. 127—128°. Zur Analyse wurden die Krystalle während 48 Stunden im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

4,082 mg Subst. gaben 11,900 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

4,054 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C₁₈H₁₂ON₂ Ber. C 79,39 H 4,44 N 10,29%

Gef. „ 79,56 „ 4,00 „ 10,28%

Verseifung von Benzoyl-norharman.

50 mg Benzoylnorharman wurden in einer Lösung von 80 mg Kaliumhydroxyd in 8 cm³ Methanol gelöst und während 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss am Sieden gehalten. Darauf wurde das Methanol abdestilliert, 10 cm³ Äther und 30 cm³ 2-n. Salzsäure zugesetzt. Es wurde noch dreimal mit je 10 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde sodann mit einigen Tropfen konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht und der ausgefallene, flockige Niederschlag in zweimal 20 cm³ Äther aufgenommen. Die getrocknete Ätherlösung wurde abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkrystallisiert. Smp. 200—201°, gemischt mit Norharman 199—201°.

Die ätherische Lösung, in der sich die sauren Bestandteile befinden mussten, wurde nach üblichen Methoden aufgearbeitet und die erhaltenen Krystalle aus Petroläther umkrystallisiert. Sie zeigten einen Smp. von 119—120°, Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure 120—121°.

Norharman-jodmethylat.

100 mg Norharman wurden in 15 cm³ absolutem Äthanol gelöst und mit 500 mg Methyljodid versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen gelassen. (Schon nach 24 Stunden hatten sich Krystalle aus der Lösung ausgeschieden.) Die Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingeeengt und die beim Erkalten abgeschiedenen gelben Krystalle abgenutscht (170 mg). Diese zeigten einen Smp. von 239—241°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol war der Smp. auf 236—237° und nach nochmaligem Umkrystallisieren auf 232—233° gesunken. Eine aus Methanol einmal umkrystallisierte Probe vom Smp. 238—239° wurde zur Analyse 8 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,956 mg Subst. gaben 6,636 mg CO₂ und 1,267 mg H₂O

4,179 mg Subst. gaben 0,330 cm³ N₂ (29°, 738 mm)

5,28 mg Subst. verbrauchten 5,12 cm³ 0,02-n. Thioisulfatlösung (1 cm³ = 0,4231 mg J)

C₁₂H₁₁N₂J Ber. C 46,47 H 3,57 N 9,03 J 40,92%

Gef. „ 45,78 „ 3,58 „ 8,67 „ 41,05%

3-Methyl-norharman.

150 mg Norharman-jodmethylat wurden unter schwachem Erwärmen in 15 cm³ Wasser gelöst und diese Lösung mit 15 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt. Aus der anfänglichen Trübung bildeten sich bald Krystalle, die nach 6 Stunden abgenutscht und mit wenig Eiswasser gewaschen wurden. Da es uns nicht gelang, diese Substanz umzukrystallisieren, wurde das Rohprodukt nach 24-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur analysiert. Die Einwage geschah wegen des darin noch enthaltenen Natriumhydroxyds im Schweinchen.

4,365 mg Subst. gaben 12,350 mg CO₂, 2,230 mg H₂O und 0,074 mg Rückstand
 2,346 mg Subst. gaben 0,296 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₁₂H₁₀N₂ Ber. C 79,09 H 5,53 N 15,38%
 Gef. „ 78,54 „ 5,82 „ 14,28% Rückstand 1,7%

Nimmt man auch für die Stickstoffbestimmung 1,7% Rückstand an, so errechnet man N 14,55%.

Benzoyl-norharman-jodmethylat.

100 mg Benzoyl-norharman wurden in 10 cm³ Benzol gelöst und mit 300 mg Methyljodid versetzt. Man liess die Reaktionslösung während 8 Tagen bei Zimmertemperatur stehen, nutschte dann die gebildeten gelben Krystalle ab und krystallisierte diese aus Methanol um. Schmelzpunkt 184–185°.

Alkalisplaltung von Benzoyl-norharman-jodmethylat.

50 mg Benzoyl-norharman-jodmethylat wurden in einer Lösung von 120 mg Kaliumhydroxyd in 12 cm³ Methanol während 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss am Sieden gehalten. Nachdem dann bis zur sauren Reaktion Jodwasserstoffsäure zugegeben worden war, wurde die Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt und die schon nach kurzem Stehen gebildeten Krystalle abgenutscht. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolzen die gelben Nadeln bei 238–240°. Der Mischschmelzpunkt mit Norharman-jodmethylat (Schmelzpunkt 239–241°) betrug 238–240°.

Die so erhaltenen Krystalle wurden gleich behandelt wie unter 3-Methylnorharman beschrieben und ergaben gelbe Nadeln, die 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet wurden und dann bei 211–213° schmolzen. Gemischt mit 3-Methylnorharman (Schmelzpunkt 211–214°) wurde ein Schmelzpunkt von 209–213° ermittelt.

Die Ultraviolett-Spektren wurden im mikrochemischen Laboratorium der ETH. Zürich aufgenommen.

Die Analysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, teils im mikroanalytischen Laboratorium der Universität Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde bewiesen, dass die Acylierung des Norharmans (β -Carbolin) am Indol- und nicht am Pyridinstickstoff erfolgt.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.