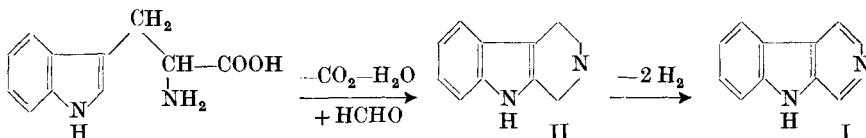


## 71. Über die Konstitution natürlicher und synthetischer quaternärer $\beta$ -Carboline, ihre Absorptionsspektren und die Konstitutionsermittlung ihrer Hydrierungsprodukte

von H. Schwarz und E. Schlittler.

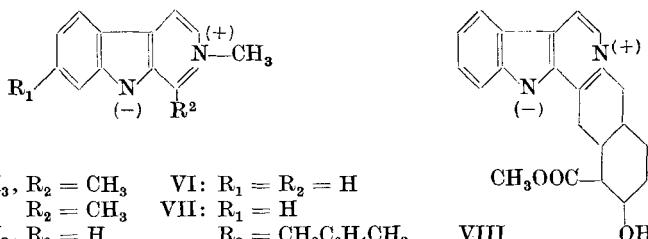
(30. I. 51.)

Unter dem Begriff eines  $\beta$ -Carbolins verstehen wir die Kombination eines Indolringes mit einem Pyridinring (I), wie sie in partiell hydrierter Form in einer grossen Zahl von Indolalkaloiden vorkommt. Die Muttersubstanz aller  $\beta$ -Carboline ist das Tryptophan. Daraus entsteht durch Decarboxylieren, Kondensation des primären Stickstoffs mit Formaldehyd, nachfolgendem Ringschluss und Dehydrieren des resultierenden Tetrahydro-pyridins II das  $\beta$ -Carbolin:



Der tertiäre Pyridinstickstoff des  $\beta$ -Carbolins lässt sich mit Halogenalkyl leicht quaternisieren. Durch Einwirkung von Alkali auf die quaternären Salze erhalten wir die intensiv gelb gefärbten Py-N-alkylierten  $\beta$ -Carboline. Beispiele solcher Verbindungen sind das Py-N-Methylharmin (III)<sup>1,2,3</sup>), ferner die quaternären Derivate des Harmans (IV), Norharmans (VI)<sup>4</sup>), Norharmins (V)<sup>2</sup>), Yobyrins (VII)<sup>5</sup> usw.

Ein analoger Fall liegt dann vor, wenn der Py-Stickstoff zwei Ringen angehört und gleichzeitig quaternär ist. Wie vor kurzem gezeigt werden konnte, besitzt z. B. das Tetrahydro-yohimbin (VIII)



<sup>1)</sup> O. Fischer, B. 30, 2482 (1897).

<sup>2)</sup> W. H. Perkin jun. & R. Robinson, Soc. 115, 933 (1919).

<sup>3)</sup> W. O. Kermack, W. H. Perkin & R. Robinson, Soc. 121, 1872 (1922).

<sup>4)</sup> R. Speitel & E. Schlittler, Helv. 32, 860 (1949).

<sup>5)</sup> P. Karrer & P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).

diese Konstitution<sup>1)</sup> und gehört somit zur gleichen Klasse quaternärer  $\beta$ -Carboline.

In neuerer Zeit sind auch in der Natur dem Tetrahydro-yohimbin nahestehende Alkaloide aufgefunden worden. Das erste Beispiel war das Sempervirin (XXV), dessen Konstitution von *Woodward & Witkop* abgeklärt<sup>2)</sup> und dessen Ind-N-methyl-Kation von *Wooward & McLamore*<sup>3)</sup> synthetisiert wurde. Wir selbst haben gezeigt, dass das Alkaloid Serpentin (XXI) zu dieser Gruppe gehört<sup>4)</sup>. Dasselbe gilt für das von *Siddiqui*<sup>5)</sup> aufgefondene Serpentinin (siehe Fig. 1 und 2) und für das Alstonin XXIV, über dessen Konstitution *Elderfield & Gray* berichtet haben<sup>6)</sup>. Im Cryptolepin<sup>7)</sup> ist soeben der erste Vertreter eines Py-N-alkylierten  $\delta$ -Carbolins aufgefunden worden.

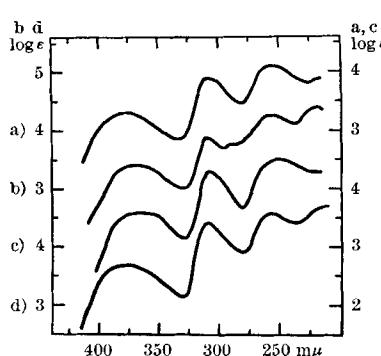


Fig. 1.

- a) N-Methyl-norharman (VI)
  - b) Serpentinin
  - c) Serpentin (XXI)
  - d) N-Methyl-yobyrin (VII)
- Spektren der Salze oder Basen in Alkohol.

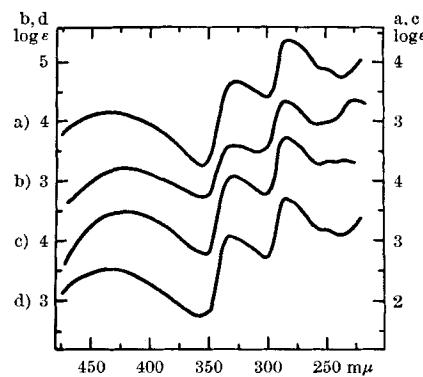


Fig. 2.

- a) N-Methyl-norharman (VI)
  - b) Serpentinin
  - c) Serpentin (XXI)
  - d) N-Methyl-yobyrin (VII)
- Spektren in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge.

Das Prinzip, dass neben farblosen auch farbige, meist gelbe, Indolalkaloide in der gleichen Pflanze auftreten, scheint in der Natur weitverbreitet zu sein. Aus diesem Grunde fanden wir eine allgemeine, zusammenfassende Darstellung ihrer Eigenschaften und ihres chemischen Verhaltens angebracht.

<sup>1)</sup> *H. Schwarz*, Exper. **6**, 330 (1950).

<sup>2)</sup> *R. B. Woodward & B. Witkop*, Am. Soc. **71**, 379 (1949).

<sup>3)</sup> *R. B. Woodward & W. M. McLamore*, ibid.

<sup>4)</sup> *E. Schlüttler & H. Schwarz*, Helv. **33**, 1463 (1950).

<sup>5)</sup> *S. Siddiqui & R. H. Siddiqui*, J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931).

<sup>6)</sup> *R. C. Elderfield & A. P. Gray*, J. Org. Chem. **1951**, im Druck.

<sup>7)</sup> *E. Gellér, Raymond-Hamet & E. Schlüttler*, Helv. **34**, 642 (1951).

### Eigenschaften der quaternären $\beta$ -Carboline.

Die hier beschriebenen Eigenschaften gelten für alle quaternären  $\beta$ -Carboline. Alle bisher dargestellten oder aufgefundenen Basen sind intensiv gelb bis rotorange gefärbt. Ihre Basizität ist etwas grösser als die des Ammoniaks. *Prelog*<sup>1)</sup> gibt für Sempervirin (XXV) ein  $pK \sim 10$  an. Auf gleiche Weise wie *Prelog* titrierten wir Serpentin (XXI), Tetrahydro-yohimbin (VIII) und Alstonin (XXIV) und erhielten  $pK$ -Werte, die zwischen 10,4 und 10,6 schwankten. Dieser Basizität entspricht auch die Tatsache, dass diese Alkaloide durch Ammoniak aus gepufferten Lösungen nicht freigesetzt werden können.

In Alkohol lösen sich die Basen mit gelber Farbe, in absolutem Aceton oder Chloroform hingegen orangerot. Man kann somit annehmen, dass die Farbe mit der Polarität des Lösungsmittels zusammenhängt (vgl. dazu <sup>2)</sup>). Die Spektren in saurer und neutraler alkoholischer Lösung sind gleich. In schwach alkalischem Medium aber tritt eine charakteristische Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen ein (Fig. 1 und 2).

Aus wasserhaltigen Lösungsmitteln kristallisieren die Basen mit 1—3 Mol Kristallwasser, wovon das letzte Mol sehr schwer abgegeben wird. Sempervirin<sup>3)</sup>, Tetrahydroyohimbin<sup>4)</sup>, N-Methyl-norharmin (V)<sup>5)</sup> und N-Methyl-harmin (III)<sup>5)</sup> konnten, wenn auch unter ziemlich drastischen Verhältnissen getrocknet, wasserfrei analysiert werden. Das N-Methyl-yobyrin (VII) konnte von uns nur bis zu  $\frac{1}{4}$  Mol Wassergehalt getrocknet werden. Infolge Zersetzung gelang es nicht, Serpentin<sup>6)</sup> und Alstonin<sup>7)</sup> wasserfrei zu trocknen.

Mit einem Mol Säure bilden die Basen Salze, unter denen sich die Nitrate allgemein durch ihre Schwerlöslichkeit auszeichnen. Die Halogenide bilden sich durch Umsetzung der tertiären  $\beta$ -Carboline mit Halogenalkylen. Die Salze sind viel schwächer gelb gefärbt als die entsprechenden Basen. Sie kristallisieren mit ein bis zwei Mol Kristallwasser und sind nach dem Trocknen stark hygroskopisch.

Durch Anlagern von Halogenalkyl an die quaternären  $\beta$ -Carboline erhalten wir die nur schwach gefärbten Jodmethylate, die die zweite Methylgruppe am Indolstickstoff tragen. An einfachen quaternären  $\beta$ -Carbolinen sind diese Verhältnisse in mehreren Arbeiten untersucht worden<sup>8)9)10)</sup>). Dass die Methylgruppe in den Jodmethylaten tat-

<sup>1)</sup> V. *Prelog*, *Helv.* **31**, 588 (1948).

<sup>2)</sup> R. *Wizinger & B. Cyriax*, *Helv.* **28**, 1018 (1945).

<sup>3)</sup> V. *Prelog*, *Helv.* **31**, 588 (1948); V. *Hasenfratz*, *Bl. [4]* **53**, 1084 (1933).

<sup>4)</sup> G. *Hahn, E. Kappes & H. Ludewig*, *B.* **67**, 686 (1934).

<sup>5)</sup> W. H. *Perkin jun. & R. Robinson*, *Soc.* **115**, 933 (1919).

<sup>6)</sup> E. *Schlittler & H. Schwarz*, *Helv.* **33**, 1463 (1950).

<sup>7)</sup> T. M. *Sharp*, *Soc.* **1934**, 287, 1227.

<sup>8)</sup> W. O. *Kermack, W. H. Perkin & R. Robinson*, *Soc.* **121**, 1872 (1922).

<sup>9)</sup> W. O. *Kermack & R. H. Slater*, *Soc.* **1928**, 789.

<sup>10)</sup> R. *Konowalowa & A. Orechoff*, *Arch. Pharm.* **272**, 748 (1934).

sächlich am Indolstickstoff sitzt, haben wir auch an einem IR.-Spektrum des Serpentinjodmethylyates feststellen können, in welchem keine charakteristische NH-Bande bei  $2,9\text{ m}\mu$  vorhanden ist. Die UV.-Spektren dieser Jodmethylyate sind im Vergleich zu den Salzspektren etwas nach Rot verschoben (Fig. 3). Dies ist eine allgemein beobachtete Erscheinung, wenn der Indolstickstoff durch eine Alkylgruppe substituiert ist.

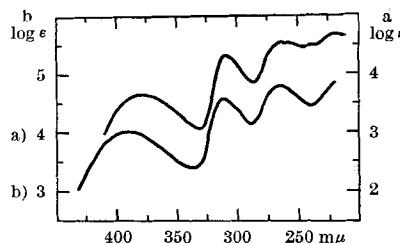


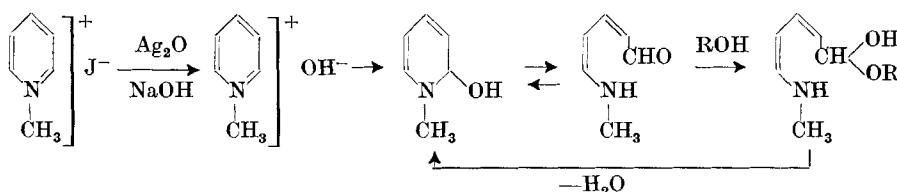
Fig. 3.

a) Serpentinjodmethylyat. b) N-Methyl-yobyrinjodmethylyat<sup>1)</sup>.

Beide Spektren in Alkohol.

### Die Konstitution der quaternären $\beta$ -Carboline.

Die N-Alkyl- $\beta$ -carboline sind Derivate des N-alkylierten Pyridins. Über die Verhältnisse beim Pyridin und beim Chinolin ist sehr viel gearbeitet worden<sup>2)</sup>. Pyridinjodmethylyat, in wässriger Lösung mit NaOH versetzt, gibt zuerst das total dissoziierte Pyridiniumhydroxyd, das sich dann zur Pseudobase umlagert; Leitfähigkeitsmessungen von *Hantzsch & Kalb*<sup>3)</sup> illustrieren diese Verhältnisse wohl am zutreffendsten:



Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, geben die Pseudobasen Alkoholate, die auch als Äther formuliert werden können. Auch gibt es Fälle, in denen sich 2 Mol Pseudobase zu einem dimeren Äther zusammenlagern. Sowohl Äther als Pseudobasen bilden mit Säuren die ursprünglichen Pyridiniumsalze zurück. Die Äther werden oft schon in wässriger Lösung hydrolysiert<sup>3)</sup>. Infolge dieser Instabilität werden die Alkoholate vielfach als Halbacetale der aus den *Schiff'schen* Basen entstandenen Aldehyde formuliert<sup>4)</sup>.

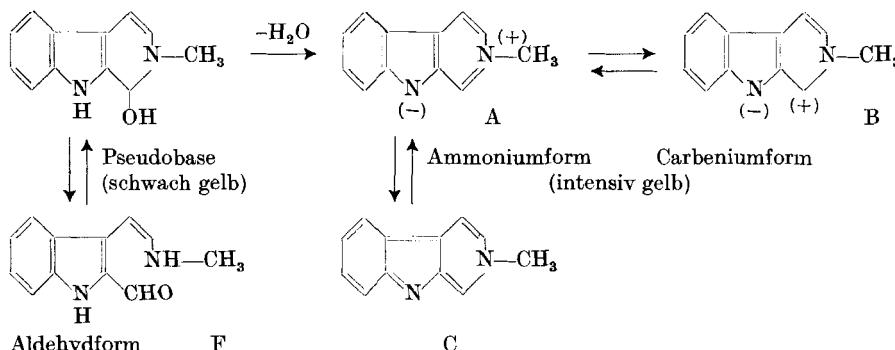
<sup>1)</sup> Spektrum nach *Karrer & Waser*, *Helv.* **32**, 409 (1949).

<sup>2)</sup> *A. Kaufmann & P. Strübin*, *B.* **44**, 680 (1911), mit weiterer Literatur.

<sup>3)</sup> *A. Hantzsch & M. Kalb*, *B.* **32**, 3109 (1899).

<sup>4)</sup> *J. Gadamer*, *Arch. Pharm.* **243**, 12 (1905); **246**, 89 (1908).

Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei den quaternären  $\beta$ -Carbolinen vor. Eine Pseudobase des N-Methylcarbolins hat jedoch eine weitere Umwandlungsmöglichkeit, die den Pyridinpseudobasen fehlt: Sie kann intramolekular ein Mol  $H_2O$  abspalten und in eine dipolare Anhydroniumbase A (Pseudobasenanhidrid) übergehen, zu der B und C weitere mesomere Grenzformen darstellen:



In saurem Medium liegt bei den Alkaloiden dieser Gruppe normale Ammoniumsalzstruktur vor<sup>1)</sup>. Um die Frage der Konstitution in alkalischem Medium abzuklären, haben wir folgende Versuche gemacht: Serpentinhydrochlorid wurde in wässriger Lösung mit Tetramethylammoniumhydroxyd elektrometrisch titriert. Bei  $pH \sim 10$  begann sich die Lösung zu trüben, weitere Zugabe von Tetramethylammoniumhydroxyd vermehrte die Fällung, der  $pH$  blieb aber konstant bei 10 stehen. Der Zerfall des entstandenen Carboliniumhydroxyds tritt also momentan ein. Nach Zugabe von 40% Methanol löste sich der Niederschlag. Die Basizität stieg trotz der Dissoziationsvermindernden Wirkung des Methanols. Wir erhielten denselben Wert des  $pH$ , den wir bei der Titration von Tetradehydroyohimbin bei derselben  $OH^-$ -Konzentration — ohne Methanol — gemessen hatten. Der so gefundene Wert blieb über eine Stunde konstant. Daraus kann geschlossen werden, dass sich weder eine Pseudobase, noch eine Anhydroniumbase gebildet hatte, in welchem Falle der  $pH$  konstant bleiben oder kleiner werden sollte (Neutralkörper). Wir haben somit in alkalischer Lösung die Form C, die mit A und B im Gleichgewicht steht. Bei der Titration bestimmten wir den  $pK$  der Base C.

Einen weiteren Beweis für das Gleichgewicht  $C \rightleftharpoons A$  (B) in alkalischer Lösung stellt die Absorptionsverschiebung in 0,01-n. alkalischer Kalilauge dar. Es muss sich dabei ein bei längeren Wellen absorbierendes chromophores System gebildet haben. Das gleiche zeigt

<sup>1)</sup> P. Karrer & P. Waser (Helv. **32**, 409 (1949)), die die Salze des N-Methyllyobyrins als Derivate einer dimeren Ätherbase geschrieben haben, trugen dieser Tatsache nicht Rechnung. Auch die Formulierung ihres Jodmethylates (Dijodmethylat einer dimeren Ätherbase) dürfte durch die angeführte Literatur widerlegt sein.

der Übergang von schwach gelb (sauer) zu gelborange (alkalisch) beim Überschreiten des Neutralpunktes.

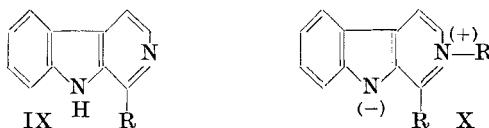
Wir kommen nun zur Frage, in welcher Form die Basen in neutralem Medium vorliegen. In schwach polaren, wasserfreien Lösungsmitteln liegt sicher zum Teil die Anhydroniumbase A vor. Aus dem Spektrum einer alkoholischen Lösung kann man schliessen, dass das chromophore System dasjenige der Salze sein muss. Dafür sind zwei Möglichkeiten vorhanden, entweder Pseudobase<sup>1)</sup> mit eventueller Ätherbildung, oder Anlagerung des Lösungsmittels an den Indolstickstoff unter Bildung einer Wasserstoffbrücke:



Durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhielten wir ein Serpentin, das etwas mehr als ein halbes Mol Alkohol enthielt. Dieses Alkoholat erwies sich als sehr instabil; nach mehrwöchigem Liegen an der Luft war durch Zeisel-Bestimmung kein Alkohol mehr feststellbar<sup>2)</sup> (vgl. ähnliche Verhältnisse beim Cryptolepin<sup>3)</sup>). Basen, die mit Wasser kristallisieren, lassen sich trocknen, wobei sie sich rot färben, welche Farbe nur den Anhydroniumbasen zukommen kann. Diese Tatsachen sprechen für beide Möglichkeiten (D, E), wenn man annimmt, dass die Pseudobasen leicht in die Anhydroform übergehen können. Der Verlauf der Hydrierung (siehe unten) spricht gegen die Pseudobasen, da derartige Dihydropyridine leicht hydrierbar sein müssten. Es gelang uns z. B. nicht, Serpentin in  $C_2H_5OH$  mit  $PtO_2$  zu hydrieren. Trotzdem wollen wir uns nicht für eine der beiden Möglichkeiten (D, E) aussprechen; auch über die mögliche Aldehydform (F) soll hier nicht diskutiert werden.

#### Die Hydrierung tertiärer und quaternärer $\beta$ -Carboline.

Werden  $\beta$ -Carboline vom Typ IX reduziert, so wird beim Arbeiten mit Natrium und Alkohol oder Zinn und Salzsäure der Pyridin-



<sup>1)</sup> Die Pseudobase hat zwar ein vom Ammoniumsalz verschiedenes chromophores System, doch steht sie im Gleichgewicht mit der Aldehydform F, welche ein demjenigen des Salzes sehr ähnliches chromophores System besitzt.

<sup>2)</sup> E. Schlittler & H. Schwarz, Helv. **33**, 1463 (1950).

<sup>3)</sup> E. Gellért, Raymond-Hamet & E. Schlittler, Helv. **34**, 642 (1951).

ring reduziert<sup>1)</sup>), und man erhält Verbindungen, die das Absorptionspektrum des Indols zeigen.

Auch quaternäre  $\beta$ -Carboline sind auf gleiche Weise reduziert worden. *Boekelheide* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> reduzierten einfache quaternäre Carboline. Aus Alstonin (XXIV) wurde das Hexahydro-alstonol erhalten (XX)<sup>3)</sup>. *Clemo & Swan* beschreiben ein Py-Tetrahydro-yobyrin<sup>4)</sup>, und wir selbst haben Serpentin (XXI) zu Tetrahydro-serpentinol (XX) reduziert. Bei allen diesen Verbindungen ist der Pyridinring hydriert worden; die Reduktionsprodukte zeigen die normalen Indolspektren<sup>3)</sup> (Fig. 4).

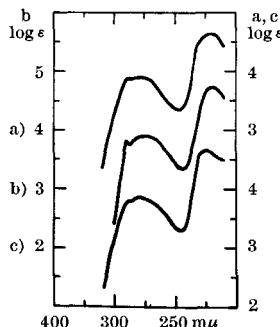


Fig. 4.

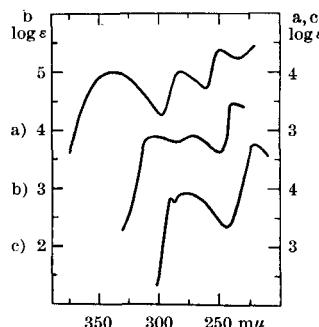


Fig. 5.

- a) Yohimbin<sup>3)</sup>
- b) Yohimbin jodmethylat
- c) Tetrahydro-serpentinol (XX)

- a) Tetrahydro-yobyrin jodmethylat<sup>5)</sup>
- b) Tetrahydro-yobyrin (XVI)<sup>5)</sup><sup>6)</sup>
- c) Yohimbin jodmethylat

Alle Spektren in Alkohol.

Durch Hydrierung in alkalischem Medium (optimaler pH  $\sim 10$ ) mit  $\text{PtO}_2$  wird ebenfalls der Pyridinring reduziert. Die chinoide Struktur der Form C (siehe oben) scheint diesen Verlauf der Hydrierung zu begünstigen. Bis jetzt wurde allerdings nur ein Beispiel erwähnt, nämlich das Tetrahydro-alstonin (XXIII)<sup>3)</sup><sup>7)</sup> Spektrum (siehe <sup>3)</sup>).

Anders verläuft die Reaktion bei der Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig. Diese Hydrierung geht sehr schwer und dauert bis zu 50 Stunden. Verbindungen vom Typ IX und X nehmen dabei je

<sup>1)</sup> *W. H. Perkin jun. & R. Robinson*, Soc. **115**, 933 (1919); *N. J. Asahina, T. Irie & T. Ohta*, J. pharm. Soc. Jap. **1927**, 81; *J. N. Ashley & R. Robinson*, Soc. **1928**, 1376; *W. O. Kermack, W. H. Perkin & R. Robinson*, Soc. **121**, 1872 (1922); *G. Tatsui*, J. pharm. Soc. Jap. **48**, 92 (1928); *H. S. B. Barett, W. H. Perkin jun. & R. Robinson*, Soc. **1929**, 2942.

<sup>2)</sup> *V. Boekelheide & C. Ainsworth*, Am. Soc. **72**, 2132 (1950).

<sup>3)</sup> *N. J. Leonard & R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **7**, 556 (1942) (Mit Spektren).

<sup>4)</sup> *G. R. Clemo & G. A. Swan*, Soc. **1946**, 617.

<sup>5)</sup> Spektren nach *P. Karrer & P. Waser*, Helv. **32**, 409 (1949).

<sup>6)</sup> Gleiche Spektren haben: Decahydro-yobyrin nach <sup>5)</sup> „Hexahydro-yobyrin“ nach *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

<sup>7)</sup> *R. C. Elderfield & A. P. Gray*, J. Org. Chem. **1951**, im Druck.

2 Mol  $H_2$  auf. Die aus **IX** entstehenden Tetrahydroprodukte zeigen ein vom Indol verschiedenes Spektrum (Fig. 5). Dieses besitzt jedoch eine grosse Ähnlichkeit mit demjenigen des Apoharmins (**XI**), was beweist, dass in diesem Fall der Benzolkern hydriert worden ist. So zeigen z. B. Tetrahydro- (**XVI**) und Decahydro-yobyrin (**XVII**), die von verschiedenen Autoren beschrieben worden sind<sup>1)</sup>, das erwartete Spektrum des Apoharmins (**XI**), wobei infolge der Disubstitution im Pyrrolkern bei den Yobyrinderivaten dem Apoharmin gegenüber eine gewisse Verschiebung der Absorption eintritt (Fig. 6, 7).

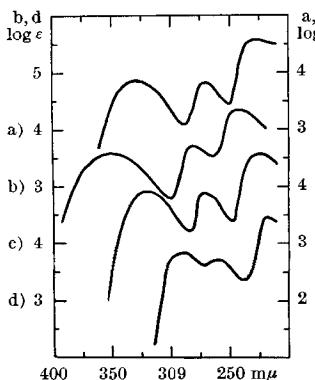


Fig. 6.

- a) N-Methyl-apoharminodmethyletat
- b) N-Methyl-apoharmin (XIII, XIV)
- c) N-Methyl-apoharmin (XII)
- d) Apoharmin (XI)<sup>2)</sup>

Alle Spektren ausser Figur 6b) in Alkohol. Fig. 6b) in 0,01-n. alkoholischer KOH.

Besonders eingehend haben wir die Reduktion von Verbindungen des Typs **X** untersucht. Wir machten die Feststellung, dass die Spektren dieser Hydrierungsprodukte in neutraler oder saurer Lösung demjenigen des N-Methyl-apoharmins (**XIII, XIV**) sehr ähnlich sind (Fig. 6, 8) (auch hier Verschiebung infolge Disubstitution), und in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge ebenso in charakteristischer Weise nach rot verschoben werden (Fig. 6, 8, 9).

Diese Verschiebung ist mit einer „Deblockierung“ des Indolstickstoffs und der damit verbundenen Ausbildung eines starken Chromophors verknüpft. Um dies zu ermöglichen, muss das Doppelbindungssystem zwischen den beiden Stickstoffatomen intakt geblieben sein; denn wäre der Pyridinring reduziert worden, könnte sein Stickstoff nicht mehr am chromophoren System teilhaben.

<sup>1)</sup> *J. P. Wibaut & A. J. P. van Gaster, R. 54, 85 (1935); P. Karrer & P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).*

<sup>2)</sup> Herr Dr. *Raymond-Hamet* war so freundlich, uns eine Probe dieser wertvollen Substanz zur Verfügung zu stellen.

<sup>3)</sup> Spektren nach *P. Karrer & P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).*

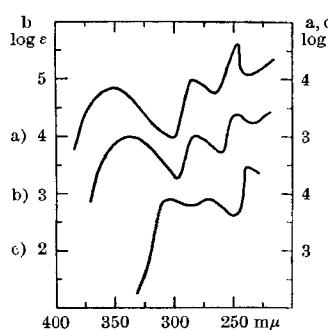


Fig. 7.

- a) N-Methyl-tetrahydro-yobyrinodmethyletat (XIVa)<sup>3)</sup>
- b) N-Methyl-tetrahydro-yobyrin (XIX)<sup>3)</sup>
- c) Tetrahydro-yobyrin (XVI)<sup>3)</sup>

Apharmin (XI) (7-Methyl-1,6-diazainden) ist farblos; unsere Hydrierungsprodukte sind schwach gelb gefärbt. Indole derselben Summenformel und desselben Grundgerüstes, auch quaternäre, sind farblos. Yohimbinjodmethyle hat das gleiche Spektrum wie Yohimbin (Fig. 4) und ist sehr verschieden von dem des Tetrahydro-yohimbinjodmethyle (Fig. 5).

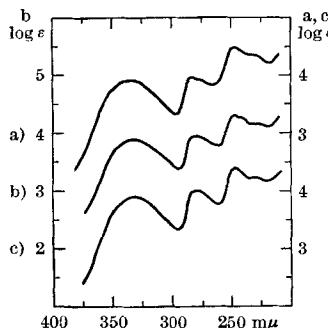


Fig. 8.

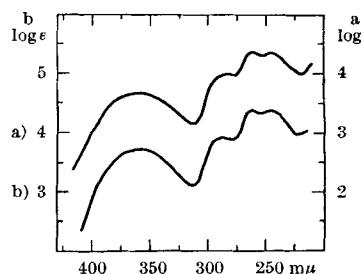


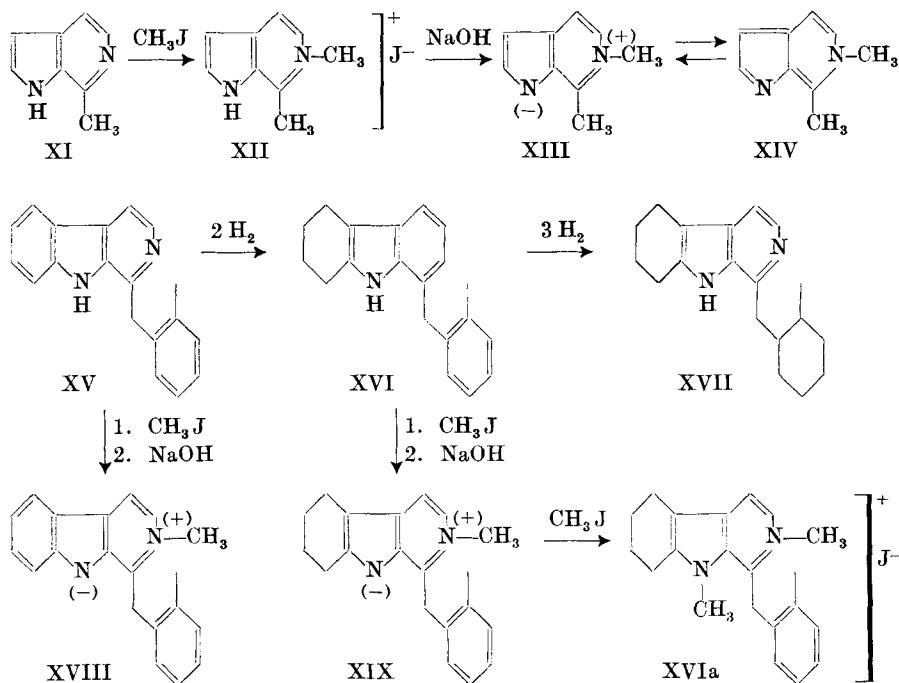
Fig. 9

- a) Tetrahydro-serpentin (XXII)  
 b) Tetrahydro-tetrahydro-yohimbin  
 c) Octahydro-sempervirin (XXVI)

Spektren der Salze oder Basen in Alkohol.

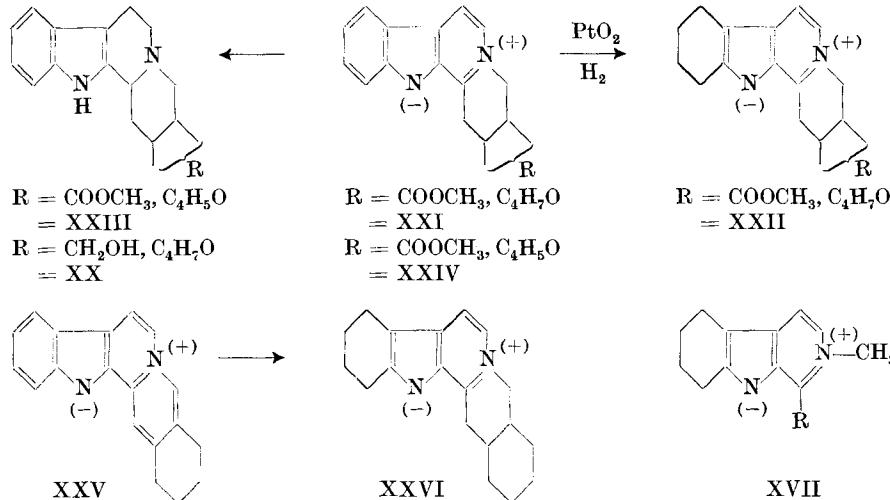
### Spektren der Salze oder Basen in Alkohol.

- a) Tetrahydro-tetrahydro-yohimbin  
 b) Octahydro-sempervirin (XXVI)  
 Spektren in 0,01-n. alkoholischer Kalilauge.



Folgende quaternäre  $\beta$ -Carboline sind von uns mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig hydriert worden, und in jedem Fall sind carbocyclische Ringe unter Erhaltung des 1,6-Diazainden-systems reduziert worden, was an Hand der Absorptionsspektren bewiesen werden konnte (Fig. 8, 9):

Tetrahydro-yohimbin (VIII)  $\rightarrow$  Tetrahydro-tetrahydro-yohimbin  
 Serpentin (XXI)  $\rightarrow$  Tetrahydro-serpentin (XXII)  
 Sempervirin (XXV)  $\rightarrow$  Octahydro-sempervirin (XXVI)



Unsere Hydrierungsprodukte kristallisieren aus feuchtem Aceton mit einem Mol Kristallwasser, das sie beim Trocknen bei Zimmertemperatur nur teilweise abgeben. Durch Trocknen bei  $70^\circ$  im HV. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  kann das Mol Wasser quantitativ entfernt werden. Die resultierenden Basen sind sehr hygroskopisch. In Lösung — besonders in alkoholischer — zersetzen sie sich sehr bald unter Rotfärbung. Aus den stark gefärbten Lösungen können nur noch Harze und zähe Öle isoliert werden.

*Karrer & Waser*<sup>1)</sup> haben Yobyrin (XV) und Yobyrinjodmethylestern mit  $\text{PtO}_2$  in Eisessig hydriert. Aus den veröffentlichten Spektren kann man ohne weiteres ersehen (Fig. 7), dass sie dabei, wie sie vermuten, Benzolringe und nicht das 1,6-Diazainden-system reduziert haben.

Durch die richtige Ausweitung der Spektren dürfte die Konstitution der Hydrierungsprodukte sichergestellt sein. Es sind alles Derivate des quaternären Bz-Tetrahydro-harmans (XXVII). Wir haben uns auch gefragt, ob durch die Hydrierung evtl. Ringe aufgespalten werden könnten. Dabei müssten aber Produkte mit endständigen Methylgruppen entstehen. Nach der Bestimmungsmethode von *Kuhn-Roth* haben wir nie  $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppen fassen können.

<sup>1)</sup> *P. Karrer & P. Waser*, *Helv.* **32**, 409 (1949).

## Experimenteller Teil.

Tetrahydro-yohimbin wurde nach der Methode von *Hahn* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> dargestellt. Da das Esterchlorhydrat nicht auskristallisierte, wurde die methanolische Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in verdünnter Essigsäure aufgenommen. Vom Unlöslichen wurde durch Celit abfiltriert. Das Filtrat wurde zum Sieden erhitzt, bis zur Trübung mit Kaliumnitrat-Lösung versetzt und noch 5 Minuten mit wenig Norit aufgekocht. Nach nochmaligem Filtrieren der heißen Lösung durch Celit wurde ein hellgelbes Filtrat erhalten, aus dem über Nacht 2,5 g Tetrahydro-yohimbinnitrat auskristallisierten (Ansatz 7,0 g Yohimbin). Da die aus einer kleinen Probe dargestellte Base nicht kristallisierte, wurde das Nitrat auf folgende Weise gereinigt. Zu einer Aufschämmung in Wasser wurde NaOH gegeben und die Base in viel Chloroform aufgenommen. Dadurch gelang die Trennung von der unveresterten Tetrahydro-yohimboasäure. Aus den vereinigten Extrakten wurde mit 10-proz. Essigsäure die Base wieder ausgezogen. Durch Fällen mit Kaliumnitrat-Lösung wurden 1,2 g reines Tetrahydro-yohimbinnitrat erhalten. Dieses schmilzt bei 153–155°. Es lässt sich aus schwach nitrathaltigem Wasser umkristallisieren. Es enthält 2 Mol Kristallwasser, von denen es beim Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid ein halbes Mol abgibt. Es wurden von der so getrockneten Substanz folgende Analysenwerte erhalten:

$C_{21}H_{22}O_3N_2$ ,  $HNO_3$ ,  $1\frac{1}{2}H_2O$  Ber. C 57,28 H 5,94 N 9,48%  
Gef. „ 57,14 „ 6,22 „ 9,39 C-CH<sub>3</sub> 0,0%

Eine kleine Probe des Nitrates wurde in Wasser gelöst, mit NaOH konz. die Base ausgefällt und abfiltriert; nach dem Neutralwaschen kristallisierte beim Übergießen mit einem Tropfen Alkohol das Tetrahydro-yohimbin in feinen, gelben Nadeln aus. Es schmilzt bei 253°. Infolge der schon von *Witkop* festgestellten leichten Verseifbarkeit ist es schwierig, reines Tetrahydro-yohimbin herzustellen. Wir benutzten deshalb für unsere weiteren Versuche das Nitrat.

**Py-Tetrahydro-serpentinol.** 1,2 g Serpentinnitrat wurden in 70 cm<sup>3</sup> n-Butylalkohol gelöst und beim Siedepunkt in kleinen Portionen mit insgesamt 6,0 g Natrium versetzt. Die Lösung wurde ständig im Sieden gehalten, bis sich alles Natrium gelöst hatte. Durch sehr rasches Abkühlen wurde verhindert, dass sich die Lösung rot färbte, welche Färbung sich nachher sehr schwer entfernen lässt (vgl. <sup>2)</sup>). Die erkaltete Lösung wurde in 250 cm<sup>3</sup> eisgekühlte, 5-proz. Salzsäure eingegossen. Mit Wasserdampf wurde der Butylalkohol abgetrieben und die wässrige Lösung erkalten gelassen. Mit konz. Natronlauge wurde die Base ausgefällt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es musste sehr viel Chloroform verwendet werden, da das Tetrahydro-serpentinol darin ziemlich schwer löslich ist. Die Extrakte wurden vereinigt und mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms blieben 300 mg eines dunkelgefärbten Rückstandes. Beim Anreiben mit wenig Alkohol kristallisierten 50 mg fast farblose Nadeln vom Smp. 252–260°. Diese Kristalle waren in allen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Pyridin, schwer löslich. Sie kristallisierten aus Pyridin-Alkohol in farblosen Würfeln vom Smp. 272–275°. In Wasser lösten sie sich nicht, wohl aber in verdünnter Essigsäure. Zur Analyse wurde 8 Stunden bei 70° im HV. getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_2N_2$  Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58%  
Gef. „ 73,40 „ 7,79 „ 8,50%

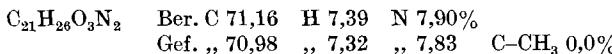
**Bz-Tetrahydro-serpentin.** Siehe *E. Schlittler & H. Schwarz*, Helv. 33, 1463 (1950).

**Bz-Tetrahydro-tetrahydroyohimbin.** 300 mg Tetrahydro-yohimbinnitrat wurden in 20 cm<sup>3</sup> stabilisiertem Eisessig gelöst und 50 mg PtO<sub>2</sub> zugegeben. Nach 5 Stunden waren 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Von dem Platin wurde abfiltriert

<sup>1)</sup> *G. Hahn, E. Kappes & H. Ludewig*, B. 67, 686 (1934).

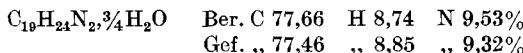
<sup>2)</sup> *N. J. Leonard & R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. 7, 556 (1942).

und der Eisessig im Vakuum zum grössten Teil abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die leicht getrübte Lösung durch Kohle filtriert. Das Filtrat wurde mit NaOH alkalisch gemacht und die ausgefallene Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge wurden mit Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Es blieben 300 mg gelbe, amorphe Base, die beim Anreiben mit Aceton kristallisierte. Ausbeute 200 mg gelbe Nadeln vom Smp. 241—244°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton schmilzt die Base bei 245—247°. Sie wurde zur Analyse bei Zimmertemperatur im HV. getrocknet und sofort analysiert.

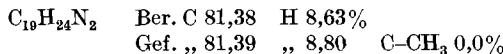


In Lösungsmitteln zersetzt sich die Substanz sehr rasch, wird rot und kann nicht mehr kristallisiert werden. Beim Liegenlassen an der Luft zerfliesst sie nach einigen Tagen.

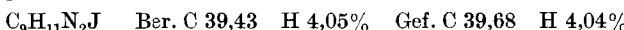
Oktahydro-sempervirin<sup>1)</sup>. 400 mg Sempervirin-nitrat wurden mit 75 mg PtO<sub>2</sub> in stabilisiertem Eisessig hydriert. Das am Anfang schwer lösliche Nitrat ging im Laufe der Hydrierung in Lösung. Nach 50 Stunden blieb die Wasserstoffaufnahme stehen. Es waren 4,25 Mol. verbraucht worden. Die Base wurde wie oben aufgearbeitet. Sie kristallisiert aus Aceton in schwach gelben, sechseckigen Blättchen. Beim Stehenlassen in einem Lösungsmittel zersetzt sie sich sehr rasch unter Braunfärbung. Das entstehende Öl kann nicht mehr kristallisiert werden. Beim Umkristallisieren aus Aceton wurden zwei Fraktionen erhalten, die wahrscheinlich die zwei entstehenden Racemate darstellen. Die eine, schwerer löslich in Aceton, schmilzt bei 207—210°. Die andere, leichter löslich in Aceton, bei 155—160°. Zur Analyse wurde die erste Fraktion 3mal aus Aceton umkristallisiert und bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. Dabei wurde von dem Mol Kristallwasser ungefähr ein Viertel abgegeben.



Durch Trocknen bei 70° im HV. konnte das Kristallwasser quantitativ entfernt werden.



Apoharminjodmethylat. 100 mg Apoharmin wurden in Aceton gelöst und 0,5 cm<sup>3</sup> Methyljodid zugegeben. Nach einigen Minuten begann das Jodmethylat in langen, farblosen Nadeln auszukristallisieren. Nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolzen die Nadeln bei 262—265°. Die Analyse wurde mit der lufttrockenen Substanz ausgeführt.



N-Methyl-apoharmin. 170 mg Jodmethylat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit fester KOH stark alkalisch gemacht. Dabei entstand kein Niederschlag und auch keine Trübung. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Chloroform gab die wässrige Lösung mit Mayer's Reagens keine Trübung mehr. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Pottasche getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand blieben 80 mg weisse Kristalle, die bei 170—180° unter Zersetzung schmolzen. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Aceton wurden weisse, lange Nadeln vom Smp. 180—182° erhalten.

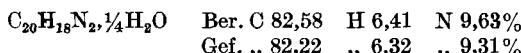
<sup>1)</sup> Schon Forsyth, Marrian & Stevens (Soc. 1945, 579) hatten ein Hydrierungsprodukt des Sempervirins isoliert. Nach ihren Angaben über Smp. (205°) und chemische Eigenschaften scheint es mit dem von uns isolierten Octahydro-sempervirin identisch zu sein. Die genannten Forscher schrieben ihrem Produkt auf Grund einer Analyse die Formel C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub> zu und nahmen an, dass das fünfte aufgenommene Mol H<sub>2</sub> durch Luftsauerstoff wieder wegoxydiert worden sei. Sie berichten auch, dass das Hydrierungsprodukt an der Luft weiterhin Sauerstoff aufnehme. Wir stellen dagegen fest, dass es Wasser aufnimmt und dadurch sein Sauerstoffgehalt zunimmt.

N-Methyl-apoharminjodmethyle. Zur Mutterlauge wurden 0,5 cm<sup>3</sup> Methyljodid gegeben. Nach einigen Minuten begannen sich feine Nadelchen auszuscheiden, die bei 274—275° schmolzen.

N-Methyl-yobyrin. Dieses wurde nach der üblichen Methode<sup>1)</sup> hergestellt. Es kristallisiert in gelben Stäbchen aus Alkohol und schmilzt bei 191—193°. Lufttrocken analysiert enthält es ein halbes Mol Wasser.



Nach dem Trocknen bei 100° im HV. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (13 Stunden) erhielten wir folgende Analysenwerte:



Elektrometrische Titration. Zur Titration wurden 0,05—0,08 g Base in überschüssiger 0,1-n. Salzsäure oder die gleiche Menge eines Salzes in dest. Wasser gelöst. Die Titration wurde mit 0,1-n. Tetramethylammoniumhydroxyd ausgeführt. Die pK-Werte wurden graphisch aus den Halbtitrationswerten abgelesen. In Fällen, in denen sich die Base vor Erreichen dieses Punktes ausschied, wurden bis zu 40% Methanol zugegeben.

	pK	
Yohimbhydrochlorid	7,64	Methanol 40%
Tetrahydro-serpentinnitrat	10,55	
Serpentin	10,50	Methanol 40%
Serpentinnitrat	10,49	Methanol 40%
Tetrahydro-yohimbinnitrat	10,69	
Alstoninsulfat	10,45	Methanol 40%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Labor der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. Gysel). Die UV.-Spektren wurden von Herrn P. Zoller an der Org. chem. Anstalt der Universität Basel auf einem *Beckman*-Photometer, Modell DU, aufgenommen. Die Titrationen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. S. Fallab an der Anorg. chem. Abteilung der Universität Basel ausgeführt.

### Zusammenfassung.

1. Es wird eine Übersicht der Eigenschaften quaternärer  $\beta$ -Carboline gegeben und ihre Konstitution in saurer, neutraler und alkalischer Lösung diskutiert.
2. Die Hydrierung von  $\beta$ -Carbolinen mit naszierendem Wasserstoff sowie die katalytische Hydrierung in alkalischem Medium führt zu Py-Tetrahydroverbindungen, während die Reduktion mit Platin in Eisessig zu Bz-Tetrahydropprodukten führt.
3. Die Konstitution von Tetrahydro-serpentin und Octahydrosempervirin wurde sichergestellt. Es handelt sich um Derivate des quaternären Bz-Tetrahydro-harmans.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> B. Witkop, A. 554, 83 (1943); P. Karrer & P. Waser, Helv. 32, 409 (1949).