

# Harman-3-carbonsäure, ein neues Alkaloid aus *Aspidosperma polyneuron*

(Kurze Mitteilung)

Von

L. D. Antonaccio\* und H. Budzikiewicz\*\*

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford (Calif., USA)

(Eingegangen am 6. Juli 1962)

Aus der Stammrinde von *Aspidosperma polyneuron* Müll. Arg. wurde ein glykosidisches Alkaloid isoliert, dessen Aglykon als Harman-3-carbonsäure identifiziert werden konnte. Diese Verbindung ist von biogenetischem Interesse, da sie den ersten Fall darstellt, in dem Tryptophan an Stelle von Tryptamin in ein komplizierteres Alkaloid eingebaut ist.

In der brasilianischen Apocynaceen-Spezies *Aspidosperma polyneuron* Müll. Arg. wurden bisher die folgenden Alkaloide nachgewiesen: Yohimbin(?), Quebrachamin, Aspidospermin<sup>1</sup>, Palosin<sup>2</sup>, Normacusin-B sowie Polyneuridin<sup>3</sup>. In der vorliegenden Arbeit möchten wir über die Isolierung und Charakterisierung eines weiteren, glykosidisch gebundenen Alkaloids, nämlich Harman-3-carbonsäure (I), berichten.

Nach Abscheidung der chloroformlöslichen Basen aus dem rohen Pflanzenextrakt konnte aus der alkalischen wäßrigen Lösung durch Extraktion mit Butanol eine weitere Substanz gewonnen werden, aus der

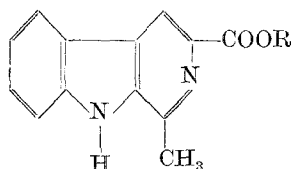
\* Post doctorate fellow am Department of Chemistry, Stanford, als Stipendist der International Cooperation Administration im Programm der US National Academy of Sciences während einer Beurlaubung vom Instituto Nacional de Tecnologia, Rio de Janeiro, Brasilien.

\*\* Post doctorate fellow am Department of Chemistry, Stanford, während eines Studienurlaubs vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien.

<sup>1</sup> J. Schmutz und H. Lehner, *Helv. chim. acta* **42**, 874 (1959).

<sup>2</sup> W. I. Taylor, N. Raab, H. Lehner und J. Schmutz, *Helv. chim. acta* **42**, 2750 (1959).

<sup>3</sup> L. D. Antonaccio, N. A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrüggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 2161 (1962).



- I: R = H  
 II: R = CH<sub>3</sub>  
 III: R = Zuckerrest

nach Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure eine kristalline Verbindung vom Schmp. 252—253° erhalten wurde. Aus der Analyse ließ sich die Summenformel C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> berechnen, die durch massenspektroskopische Bestimmung des Molekulargewichtes (240) bestätigt werden konnte. Das IR-Spektrum zeigte eine Carbonylbande bei 1708 cm<sup>-1</sup>; das NMR-Spektrum<sup>4</sup> wies Signale bei 2,77 (aromatische Methylgruppe), 3,95 (Carbomethoxygruppe), 9,40 (NH) sowie im Gebiet von 7,0—8,7 p. p. m. (aromatische Protonen) auf. Das Massenspektrum zeigte außer dem Molekulation (*m/e* 240) nur ein bedeutendes Fragment, nämlich den Verlust von 58 Masseneinheiten, charakteristisch für eine Carbomethoxygruppe<sup>5</sup>. Das Fehlen weiterer bedeutender Fragmentierungslinien wies auf ein aromatisches System hin. Diese Befunde zusammen mit biogenetischen Überlegungen sprachen für das Vorliegen eines β-Carbolinsystems. Während jedoch das UV-Spektrum, z. B. von Harman, Maxima bei 234, 287 und 347 mμ aufweist<sup>6</sup>, zeigt unsere Verbindung Maxima bei 236, 270 und 303 mμ. Diese starke Verschiebung ist am ehesten vereinbar mit einer Struktur, die die Carboxylgruppe p-ständig zum N<sub>a</sub> des β-Carbolinsystems trägt, eine Stellung, die auch aus biogenetischen Gründen (s. u.) sehr wahrscheinlich ist. Unserer Verbindung wäre somit die Struktur II zuzuschreiben.

II wurde seinerzeit von *Snyder*<sup>7</sup> im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten auf dem Gebiet der Harman-Alkaloide dargestellt. Unsere Verbindung erwies sich tatsächlich als mit dem synthetischen Material<sup>8</sup> identisch (Mischschmp., IR, UV). Es blieb somit nur noch die Frage der Ver-

<sup>4</sup> Zur Messung des NMR-Spektrums wurde die Substanz in CDCl<sub>3</sub> gelöst und Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. Die Signale sind als δ-Werte in p. p. m. (δ = c. p. s./60) gegeben. Wir möchten an dieser Stelle Frau Dr. *L. J. Durham*, Stanford University, für die Aufnahme des Spektrums danken.

<sup>5</sup> Der Verlust von 58 (an Stelle der erwarteten 59) Masseneinheiten beim Abspalten einer Carbomethoxygruppe wurde auch im Spektrum von Eburnamenin (*M. Plat*, *D. D. Manh*, *J. LeMen*, *M.-M. Janot*, *H. Budzikiewicz*, *J. M. Wilson* und *C. Djerassi*, Bull. Soc. Chim. France **1962**, 1082) sowie von Akuammicin (unveröffentlichte Ergebnisse) beobachtet und soll an anderer Stelle diskutiert werden.

<sup>6</sup> „Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids“, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana, USA, 4. Aufl., 1960.

<sup>7</sup> *H. R. Snyder*, *C. H. Hansch*, *L. Katz*, *S. M. Parmerter* und *E. C. Spaeth*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 219 (1948).

<sup>8</sup> Herrn Prof. *Snyder* möchten wir für die Überlassung einer Probe danken.

knüpfung des Aglykons mit dem Zucker offen. Da unter den angewandten Bedingungen (siehe exper. Teil) die Spaltung einer C—N-Bindung nicht anzunehmen ist, bleibt als Verknüpfungsstelle nur die Carboxylgruppe. II wäre demnach ein bei der Hydrolyse mit methanolischer Salzsäure entstandenes Artefakt und dem freien Aglykon somit die Struktur I und dem Alkaloid die Struktur III zuzuschreiben.

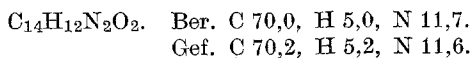
Die Biogenese von I ist durch Kondensation von Tryptophan mit Acetaldehyd oder einem äquivalenten Vorläufer (z. B. Brenztraubensäure) und nachfolgende Dehydrierung leicht erklärlich. I stellt somit unseres Wissens das erste Alkaloid dar (abgesehen von einfachen Derivaten des Tryptophans, wie z. B. Abrin<sup>9</sup>), in das Tryptophan an Stelle von Tryptamin eingebaut ist.

Es ist von Interesse, daß im Säurehydrolysat von Casein I nachgewiesen und seine Entstehung als Artefakt durch Kondensation von Tryptophan mit aus Serin entstandener Brenztraubensäure und nachfolgende Decarboxylierung und Dehydrierung wahrscheinlich gemacht werden konnte<sup>10</sup>.

### Experimenteller Teil

Nach Abtrennung der chloroformlöslichen Basen aus dem rohen Pflanzenextrakt wurden die wäßrigen Mutterlaugen mit n-Butanol extrahiert. Nach Waschen mit wenig Wasser wurde das Lösungsmittel<sup>8</sup> unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand 4 Stdn. mit methanol. HCl (3 Teile MeOH und 1 Teil konz. HCl) unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde die Lösung eingeeengt, mit Wasser verdünnt und zur Abscheidung von harzigen Produkten über Nacht stehengelassen. Die überstehende klare Flüssigkeit wurde dekantiert, mit NH<sub>3</sub> alkalisch gemacht und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert.

Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene rohe  $\beta$ -Carbolin wurde zur Reinigung in sein Pikrat übergeführt, welches in Methanol äußerst schwer löslich ist, und durch Suspension in verd. HCl und Extraktion der Pikrinsäure mit Äther regeneriert. Die wäßrige Phase wurde mit NH<sub>3</sub> alkalisch gemacht, mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt und nach Abdampfen des Lösungsmittels der kristalline Rückstand einige Male aus CH<sub>3</sub>OH umkristallisiert. Schmp. (und Mischschmp. mit einem authentischen Präparat) 252—253°.



$$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \quad 236 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon \ 4,43), \quad 270 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon \ 4,58), \quad 303 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon \ 3,97)$$

Herrn Prof. Dr. *Carl Djerassi*, in dessen Laboratorium die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, möchten wir für sein stetes Interesse danken, desgleichen dem National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases (grant No. A-4257) des US Public Health Service für finanzielle Unterstützung.

<sup>9</sup> N. Ghatak und R. Kaul, J. Indian Chem. Soc. **9**, 383 (1932).

<sup>10</sup> R. Tschesche, H. Jensen und P. N. Rangachari, Chem. Ber. **91**, 1732 (1958).