

im  $\text{CO}_2$ -Strom nach Zelinsky (l. c.). Das gelbe Sublimat wird aus Benzol-Eisessig umkrystallisiert. Es ist identisch mit dem auf dem oben angegebenen Wege gewonnenen 5-Phenyl-1,2,3,4-dibenzpyren.

3.403 mg Sbst.: 11.843 mg  $\text{CO}_2$ , 1.480 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 48.30 mg Sbst.: 168.13 mg  $\text{CO}_2$ , 21.20 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{18}$  (378.14). Ber. C 95.20, H 4.80. Gef. C 94.91, 94.94, H 4.87, 4.91.

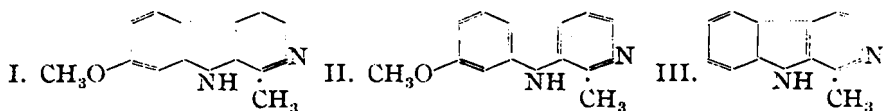
Für die Ausführung der hier angegebenen Mikro-Elementaranalysen bin ich Hrn. Dr.-Ing. M. Boëtius zu Dank verpflichtet.

### 15. Ernst Späth und Edgar Lederer: Synthese der Harmala-Alkaloide: Harmalin, Harmin und Harman.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 25. November 1929.)

Die in der turkestanischen Steppenraute (*Peganum harmala*) vorkommenden Alkaloide Harmalin und Harmin wurden zuerst von Goebel<sup>1)</sup> und Fritzsche<sup>2)</sup> isoliert und untersucht. Später hat sich Otto Fischer<sup>3)</sup> in mehreren Arbeiten mit der Konstitution dieser Basen beschäftigt, ohne eine vollständige Lösung dieses Problems erreichen zu können. Erst W. H. Perkin jun. gelang es, im Vereine mit seinen Mitarbeitern<sup>4)</sup> strenge Beweise für die Struktur des Harmalins (I) und Harmins (II) zu erbringen.



Schon Otto Fischer hatte durch Ersatz der Methoxygruppe des Harmins durch Wasserstoff eine Base erhalten, die er Harman (III) nannte und als Stammsubstanz der Harmala-Alkaloide auffaßte. Späth<sup>5)</sup> hat dann gezeigt, daß auch das Harman als Naturprodukt vorkommt und mit den von O. Hesse isolierten Pflanzenbasen Aribin und Loturin identisch ist.

Die physiologische Wirkung der Harmala-Alkaloide war zwar untersucht, aber nicht völlig erkannt worden. Erst 1928 fand Lewin<sup>6)</sup>, daß das in der südamerikanischen Liane *Banisteria Caapi* vorkommende Banisterin, auch Yagein oder Telepathin genannt, bei der Behandlung der Kopfgrippe (Parkinsonismus) sehr wertvolle Dienste leistet. Zur

<sup>1)</sup> A. **38**, 363 [1841].

<sup>2)</sup> A. **64**, 360 [1847], **68**, 351 [1848], **72**, 306 [1849], **88**, 327 [1853], **92**, 330 [1854].

<sup>3)</sup> B. **18**, 400 [1885], **22**, 637 [1889], **30**, 2481 [1897]; C. **1901**, I 959; B. **38**, 320 [1905], **45**, 1934 [1912], **47**, 106 [1914].

<sup>4)</sup> Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **101**, 1775 [1912], **103**, 1973 [1913], **115**, 933, 967 [1919]. — Kermack, Perkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **119**, 1602 [1921], **121**, 1872 [1922]. — Lawson, Perkin und Robinson, Journ. chem. Soc. London **125**, 626 [1924]. — Nishikawa, Perkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **125**, 657 [1924]. — Manske, Perkin u. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1927**, 1.

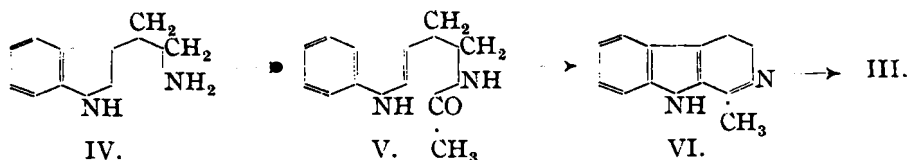
<sup>5)</sup> Monatsh. Chem. **40**, 351 [1919], **41**, 401 [1920].

<sup>6)</sup> Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **129**, 133 [1928].

gleichen Zeit erkannten F. Elger<sup>7)</sup> und O. Wolfes und K. Rumpf<sup>8)</sup>, daß Harmin mit Banisterin identisch ist, was mit Rücksicht auf die gegenwärtig schwierige Beschaffung des Banisterins von ziemlicher Bedeutung ist. Seither sind mehrere Arbeiten über die guten Erfolge, die mit der Harmin-Therapie bei Parkinsonismus erzielt wurden, erschienen, so daß das Harmin auch vom Standpunkt des Chemikers erhöhtes Interesse für sich in Anspruch nehmen darf.

Die von Manske, W. H. Perkin jun. und Robinson<sup>9)</sup> angegebene Synthese des Harmins verläuft kompliziert und dürfte bei der Darstellung größerer Mengen dieser Base beträchtliche Schwierigkeiten bereiten. Wir teilen im Folgenden eine Synthese der Harmala-Alkaloide mit, die in ihrer Durchführung recht einfach ist und in ihren letzten Stufen möglicherweise denselben Weg geht, den die Pflanze beim Aufbau dieser Alkaloide beschreitet.

Als Vorversuche wurden zunächst die Synthesen des Dihydroharmans (Harmalans, VI) und des Harmans (III) in der folgenden Weise angestrebt:



Ausgangsmaterial war das 3-[β-Amino-äthyl]-indol (Tryptamin, IV), das nach Ewins<sup>10)</sup> aus Phenyl-hydrazin und γ-Amino-*n*-butyraldehydiäthylacetal leicht dargestellt werden kann. Wenn man das Rohprodukt nicht durch Umkrystallisieren, sondern durch Hochvakuum-Destillation reinigt, gelingt es, die Ausbeute, die Ewins mit 45% angibt, auf 75% zu steigern. Der Ringschluß dieses Amins zum Harman (III), in Analogie zu früheren Versuchen Perkins, durch Einwirkung von Acetaldehyd und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure gelang unerwarteter Weise nicht, obgleich Tryptophan bei derselben Behandlung unter Harman-Bildung reagiert. Es scheint demnach, daß die Anwesenheit der Carboxylgruppe im Tryptophan bei dieser Reaktion eine entscheidende Rolle spielt.

Daher wurde der Weg beschritten, der durch die Formeln V und VI der oben angegebenen Reaktionsfolge erläutert wird. Tryptamin liefert durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid leicht das *N*-Acetyltryptamin (V), das bei 77° schmilzt. Kocht man dieses Acetylprodukt mit Xylol bei Anwesenheit von Phosphorpentoxyd, so verliert es Wasser unter Ringschluß zu Dihydroharman (Harmalan, VI). Die Ausbeute an dieser Base war 56% der berechneten. Der Schmelzpunkt des Dihydroharmans lag bei 182° in Übereinstimmung mit den Angaben, die Manske, Perkin und Robinson<sup>11)</sup> über diese auf anderem Wege erhaltene Verbindung gemacht haben. Zur Überführung des Harmalans in das

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta **11**, 162 [1928].

<sup>8)</sup> Arch. Pharmaz./Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **266**, 188 [1928].

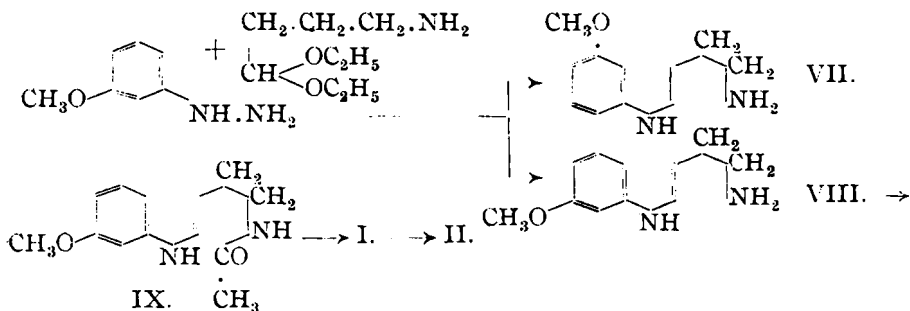
<sup>9)</sup> Journ. chem. Soc. London **1927**, I.

<sup>10)</sup> Journ. chem. Soc. London **99**, 270 [1911].

<sup>11)</sup> Journ. chem. Soc. London **1927**, 11.

Harman war die Abspaltung von zwei Wasserstoffatomen erforderlich. Diese Reaktion kann nach den Angaben der Literatur durch Oxydationsmittel erreicht werden. So erzielten wir bei Verwendung von Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung eine Ausbeute von 55% Harman. Besser verlief aber die Dehydrierung, als wir Dihydro-harman mit Palladium-Mohr  $\frac{1}{2}$  Stde. auf  $200^{\circ}$  erhitzten, wobei 89% an Harman vom Schmp.  $237^{\circ}$  erhalten wurden.

Die gleiche Reaktionsfolge wurde nun auf das [3-Methoxy-phenyl]-hydrazin angewandt und hierbei die Synthesen von Harmalin und Harmin erreicht:



Das [3-Methoxy-phenyl]-hydrazin war nach den Angaben von Kermack, W. H. Perkin und Robinson<sup>12)</sup> leicht zugänglich. Dieses Hydrazin wurde mit der äquimolekularen Menge  $\gamma$ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal und wasser-freiem Zinkchlorid 1 Stde. auf  $180^{\circ}$  erhitzt, wobei deutliche Reaktion unter Abspaltung von Ammoniak und Alkohol eintrat. Nach Entfernung der nicht-basischen Bestandteile des Reaktionsproduktes wurde das rohe Amin im Hochvakuum destilliert und hierbei eine ziemlich konstant siedende Fraktion in 38-proz. Ausbeute erhalten. Dieses Produkt krystallisierte allmählich, stellte aber wahrscheinlich ein Gemenge der beiden isomeren Verbindungen VII und VIII vor, deren Trennung nicht ohne weiteres gelang. Erst durch Behandlung des Basen-Gemisches mit Essigsäure-anhydrid wurde ein Gemisch von Acetylverbindungen erhalten, das in ätherischer Lösung einen bei  $136^{\circ}$  schmelzenden reinen Stoff abschied. Diese Verbindung ist das Acetylprodukt von der Formel IX, da es gelang, daraus Harmalin zu erhalten. Erhitzt man nämlich diese Acetylverbindung in Xylol mit Phosphorpentoxyd, so entsteht in 78-proz. Ausbeute Harmalin. Das von uns erhaltene, durch Umlösen und Hochvakuum-Sublimation gereinigte Harmalin schmolz im Vakuum-Röhrchen bei  $250\text{--}251^{\circ}$  unter Braunfärbung und Bläschenbildung, während die früheren Bearbeiter dieses Stoffes Schmelzpunkte um  $240^{\circ}$  angeben. Als wir natürliches Harmalin, das uns die Firma Merck zur Verfügung stellte, im Hochvakuum sublimierten, bekamen wir gleichfalls eine bei  $250\text{--}251^{\circ}$  schmelzende Base, die im Gemisch mit unserem synthetischen Harmalin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

Die Dehydrierung des Harmalins zum Harmin haben Manske, Perkin und Robinson durch Chromsäure nur mit mäßiger Ausbeute er-

<sup>12)</sup> Journ. chem. Soc. London, **119**, 1640 [1921].

zielt. Besser gelang uns diese Reaktion durch katalytische Abspaltung der beiden Wasserstoffatome. Als wir synthetisches Harmalin mit Palladium-Mohr  $\frac{1}{2}$  Stde. auf  $200^{\circ}$  erhitzen, gewannen wir 94 % an Harmin. Es schmolz im Vakuum-Röhrchen bei  $264-265^{\circ}$  und zeigte im Gemisch mit natürlichem Harmin keine Herabsetzung des Schmelzpunktes.

Natürliches Harmalin hat in verdünnt-salzsaurer Lösung eine grüne. Harmin eine stark blaue Fluoreszenz; dieselben Erscheinungen konnten wir auch an unseren synthetischen Basen beobachten.

Das bei der Acetylierung des Gemisches der beiden Basen VII und VIII erhaltene amorphe Acetylprodukt, aus dem die Verbindung IX so gut wie möglich abgetrennt worden war, wurde ebenfalls mit Phosphor-pent-oxyd einem Ringschluß unterzogen und hierbei eine wahrscheinlich dem Harmalin isomere Verbindung gewonnen.

Wir beobachteten, daß der Ringschluß der acylierten [Amino-äthyl]-indole zu den entsprechenden Dihydro-harmanen auch durch andere Kondensationsmittel durchgeführt werden kann. So erhielten wir zum Beispiel aus dem *N*-Acetyl-6-methoxy-tryptamin durch Kochen mit 20-proz. wäßrig-methylalkoholischer Salzsäure in recht guter Ausbeute Harmalin.

Die von uns aufgefundene Synthese von harman-ähnlichen Verbindungen hat jedenfalls allgemeine Bedeutung. Wir werden demnächst über Versuche berichten, welche die weitere Darstellung derartiger Basen zum Gegenstand haben.

### Beschreibung der Versuche.

#### Synthese von Harmalan und Harman.

Acetyl-tryptamin: Zur Darstellung dieser Verbindung wurde 1 g Tryptamin mit 3 ccm Essigsäure-anhydrid bei Zimmer-Temperatur über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit 50 ccm kalten Wassers und verd. Soda-Lösung versetzt, nach dem Verschwinden des Anhydrid-Geruches mit viel Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Produkt ging bei 0.2 mm und  $180-210^{\circ}$  Luftbad-Temperatur als schwach gelbes Öl über. Aus Äther-Petroläther erhielten wir weiße Krystalle vom Schmp.  $77^{\circ}$ . Ausbeute 85 %.

4.120 mg Sbst.: 10.735 mg  $\text{CO}_2$ , 2.680 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (Pregl). — 2.780 mg Sbst.: 0.345 ccm N ( $23^{\circ}$ , 744 mm) (Pregl).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ . Ber. C 71.30, H 6.93, N 13.86. Gef. C 71.06, H 7.28, N 14.01.

Harmalan: 0.395 g Acetyl-tryptamin wurden in 25 ccm heißen Xylols gelöst und zu der in schwachem Sieden erhaltenen Lösung im Laufe von  $\frac{3}{4}$  Stdn. 5 g Phosphor-pent-oxyd in kleineren Portionen zugefügt. Insgesamt wurde 1 Stde. erhitzt. Dann wurde das Xylol abfiltriert, der Rückstand mit Äther gewaschen, mit Wasser und verd. Salzsäure versetzt und erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden war. Nun wurde sauer mit Äther ausgeschüttelt, um geringe Mengen nicht-basischer Stoffe zu entfernen. Dann wurde stark alkalisiert und mit reichlich Äther aufgenommen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wurde bei 0.01 mm und  $175-180^{\circ}$  Luftbad-Temperatur sublimiert. Hierbei gingen 0.20 g weißer Krystalle über, die bei  $168-175^{\circ}$  schmolzen. Durch Lösen in heißem Methylalkohol und Versetzen mit Wasser erhielten wir reines

Harmalan vom Vak.-Schmp. 181–182°. Manske, Perkin und Robinson finden für diese Verbindung den Schmp. 182°. Auch die Analysen stimmen auf die erwartete Verbindung.

3.580 mg Sbst.: 10.305 mg CO<sub>2</sub>, 2.120 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 2.790 mg Sbst.: 0.370 ccm N (19°, 753 mm) (Pregl).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 78.26, H 6.52, N 15.22. Gef. C 78.51, H 6.62, N 15.36.

Harman: 0.042 g Harmalan (Dihydro-harman) wurden mit 0.19 g Palladium-Mohr gut vermischt in einem engen Glasrohr 1½ Stde. auf 195–200° erhitzt. Bei 0.3 mm und einer Luftbad-Temperatur von 160–180° gingen 0.037 g fast reines Harman über, das durch Umlösen aus Methylalkohol-Wasser leicht völlig rein erhalten werden konnte. Schmp. im Vakuum-Röhrchen 236–237°. Das Gemisch dieser Base mit Harman, das nach Kermack, Perkin und Robinson dargestellt worden war, schmolz gleichfalls bei 236–237°.

2.890 mg Sbst.: 8.410 mg CO<sub>2</sub>, 1.405 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 2.680 mg Sbst.: 0.365 ccm N (22°, 747 mm) (Pregl).

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 79.12, H 5.50, N 15.39. Gef. C 79.37, H 5.44, N 15.50.

### Synthese von Harmalin und Harmin.

6-Methoxy-tryptamin: 5.9 g frisch destilliertes [3-Methoxyphenyl]-hydrazin wurden mit 6.9 g  $\gamma$ -Amino-*n*-butyraldehyd-diäthylacetal und 5.2 g gepulvertem, wasser-freiem Zinkchlorid in einem 250 ccm Rundkolben zunächst 10 Min. auf 130–150° erhitzt. Hierbei trat eine flüchtige Verbindung auf, vermutlich Äthylalkohol. Nun wurde die Temperatur ½ Stde. auf 150–160° und schließlich 20 Min. auf 180° gehalten. Bei 180° fand starkes Aufschäumen und Entwicklung von Ammoniak statt. Die braune, amorphe Schmelze wurde nun in 200 ccm 5-proz. Essigsäure unter Erwärmen gelöst. Nach dem Hinzufügen von 300 ccm heißen Wassers wurde Schwefelwasserstoff bis zum völligen Ausfällen des Zinks eingeleitet, der Niederschlag abgenutscht und mit heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde nach starkem Alkalisieren in einen Schliff-Extraktor gefüllt und mit reinem Äther völlig ausgezogen. Der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde bei 0.02 mm destilliert. Ein Vorlauf, der verworfen wurde, ging bei 120–140° Luftbad-Temperatur über. Die Hauptmenge destillierte bei 0.02 mm und 180–210° (Luftbad) als schwach bräunliches Öl über, das 3.1 g wog und nach einigen Tagen zu krystallisieren begann. Umlösen dieses Rohproduktes aus Äther gab wohl Krystalle, dieselben schmolzen aber unscharf zwischen 112° und 130° und stellten ein schwer trennbares Gemisch mehrerer Stoffe dar. Die Abtrennung der für uns wichtigen Basen-Komponente gelang erst über das Acetylprodukt.

Zur Acetylierung wurde das gesamte Basen-Gemisch (3.1 g) in 15 ccm Essigsäure-anhydrid bei Zimmer-Temperatur gelöst und 4 Stdn. stehen gelassen. Dann wurden 100 ccm Wasser und verd. Soda-Lösung hinzugefügt, wobei das zunächst ölig ausgeschiedene Reaktionsprodukt zum Teil krystallisierte. Die wäßrige Lösung wurde nun mit Äther erschöpfend ausgezogen, die ausgeschiedene Fällung in wenig heißem Methylalkohol gelöst, diese Lösung mit viel Äther versetzt und durch Ausschütteln mit Wasser vom Methylalkohol befreit. Die filtrierte ätherischen Lösungen wurden auf 150 ccm eingengt, wobei anfangs etwas Öl ausfiel, das aber nach einigem

Kratzen und Stehenlassen krystallinisch wurde. Nach 2-tägigem Stehen wurde abgesaugt und die erhaltene Fällung aus wäßrigem Methylalkohol umgelöst. Die Ausbeute war 1.21 g, das sind 30% der berechneten Menge. Der Schmelzpunkt der reinen Verbindung lag bei 136°. Sie stellt das *N*-Acetyl-6-methoxy-tryptamin (IX) vor.

3.320 mg Subst.: 8.675 mg CO<sub>2</sub>, 2.230 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 4.640 mg Subst.: 0.505 ccm N (23°, 739 mm) (Pregl). — 4.240 mg Subst.: 4.260 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 67.24, H 6.90, N 12.07, CH<sub>3</sub>O 13.36.

Gef. „ 67.20, „ 7.09, „ 12.17, „ 13.27.

Harmalin: 0.200 g reines *N*-Acetyl-6-methoxy-tryptamin (IX) wurden mit 10 ccm wasser-freiem Xylol erhitzt, bis völlige Lösung eingetreten war. Dann wurde unter weiterem gelinden Kochen im Laufe von  $\frac{3}{4}$  Stdn. 1.5 g Phosphorpentoxyd in kleinen Portionen eingetragen. Das Xylol wurde vorsichtig abgossen, der feste Rückstand mit Äther versetzt, dann Wasser und verd. Salzsäure zugefügt, bis eine klare Lösung entstanden war. Die erhaltene saure Lösung wurde nun zur Entfernung nicht-basischer Bestandteile mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Hierauf wurde stark alkalisch gemacht und mit Äther sogleich ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde auf etwa 5 ccm eingengt, wobei das Harmalin auskrystallisierte. Das Rohprodukt war bereits rein und schmolz im Vakuum-Röhrchen bei 249–250°. Die Ausbeute war 0.144 g, das sind 78% der berechneten Menge. Umlösen aus Methylalkohol und Wasser oder Hochvakuum-Sublimation lieferte ein bei 250–251° schmelzendes Produkt. Der Misch-Schmelzpunkt mit Harmalin Merck, das auf dieselbe Weise gereinigt worden war und den gleichen Schmelzpunkt zeigte, ergab keine Depression.

2.740 mg Subst.: 7.310 mg CO<sub>2</sub>, 1.665 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 2.910 mg Subst.: 0.340 ccm N (21°, 739 mm) (Pregl). — 3.225 mg Subst.: 3.480 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 72.90, H 6.54, N 13.08, CH<sub>3</sub>O 14.48.

Gef. „ 72.76, „ 6.78, „ 13.19, „ 14.26.

Harmin: 0.0415 g synthetisches Harmalin wurden mit 0.17 g Palladium-Mohr vermischt und  $\frac{1}{2}$  Stde. in einem engen Glasröhrchen auf 200° erhitzt. Das gebildete Harmin wurde hierauf bei 0.01 mm und 190–200° Luftbad-Temperatur übergetrieben. Die Ausbeute an dieser Base war 0.039 g, das sind 94% der berechneten Menge. Die rohe Verbindung war schon fast rein und schmolz bei 261–262°. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol und Wasser lag der Schmelzpunkt bei 264–265°. Harmin Merck schmolz allein wie im Gemisch mit unserem synthetischen Alkaloid gleichfalls bei 264–265°.

3.780 mg Subst.: 10.190 mg CO<sub>2</sub>, 2.005 mg H<sub>2</sub>O (Pregl). — 2.950 mg Subst.: 0.345 ccm N (23°, 744 mm) (Pregl). — 2.230 mg Subst.: 2.440 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 73.58, H 5.66, N 13.21, CH<sub>3</sub>O 14.62.

Gef. „ 73.52, „ 5.92, „ 13.20, „ 14.46.