

Untersuchungen über Rauwolfia-Alkaloid-Modelle II*

2-Substituierte Indole, Tetrahydrocarbolin- und
Hexadehydro-yohimban-Derivate

Von

Thomas Nógrádi**

Aus dem Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest

(Eingegangen am 17. Juni 1957)

Es wird über einige im Titel erwähnte Verbindungen berichtet, von welchen das bekannte 17-Methoxy-18-hydroxy-16,17,18,19,20,15-hexadehydro-yohimban ein Vierzigstel der Reserpinwirkung zeigte. Das entsprechende 18-Trimethoxybenzoyloxy-Derivat zeigt eine schwächere Wirkung.

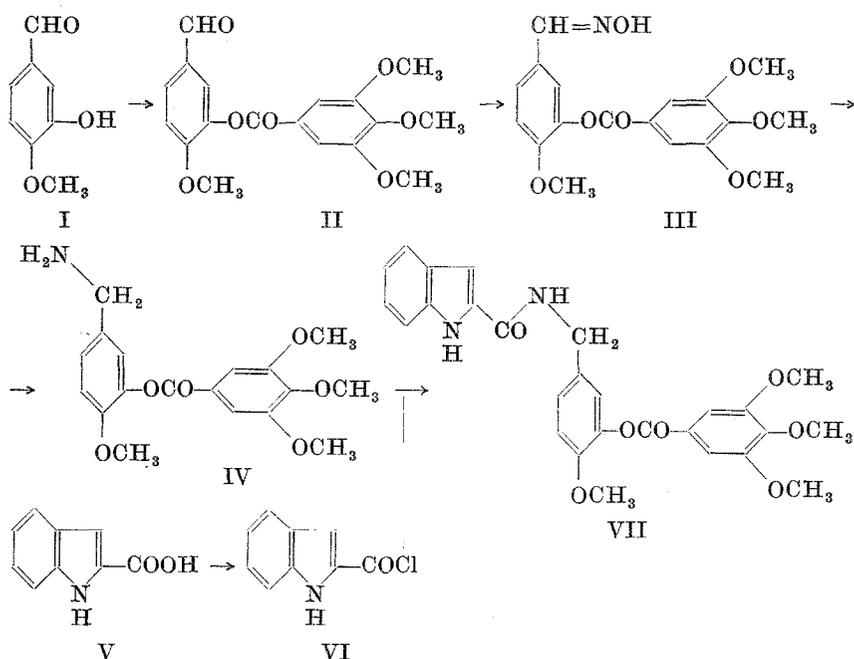
In der I. Mitteilung berichteten wir über einfache Gramin- und Tryptaminderivate, die aber insofern nicht vollberechtigt als Reserpinmodelle zu bezeichnen sind, da sie nicht den E-Ring des Reserpins aufweisen. Darum setzten wir unsere Untersuchungen mit Modellen fort, die diesen in aromatischer Form, allerdings ohne die 16-Carbomethoxygruppe, enthalten. Zuerst synthetisierten wir Verbindungen, die die Ringe C und D nur als eine Kette angedeutet haben.

Ausgehend vom Isovanillin (I), stellten wir dessen Trimethoxybenzoat (II) her, um über das Oxim (III) zu dem Amin (IV) zu kommen. Dieses wurde mit Indol-2-carbonsäure-chlorid (VI) zu dem Amid (VII) umgesetzt. Alle Versuche, dieses zu dem Amin zu reduzieren (auch mit freier Hydroxylgruppe), schlugen aber fehl.

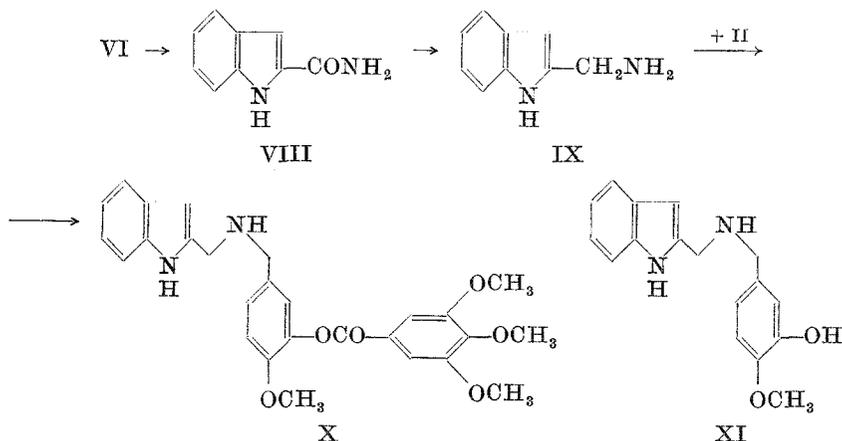
Darum stellten wir das 2-Aminomethyl-indol (IX) her, und kondensierten es reduktiv (ohne die *Schiffschen* Basen zu isolieren) mit Isovanillin (I) zu dem 3'-Hydroxy-4'-methoxy-benzyl-2-aminomethyl-indol (XI) bzw. mit Trimethoxy-benzoyl-isovanillin (II) zu dem [3'-(3'',4'',5''-Trimethoxy-benzoyloxy)-4'-methoxybenzyl]-2-aminomethyl-

* I. Mitt.: Mh. Chem. 88, 768 (1957).

** Derzeitige Anschrift: 4140, Cote St. Catherine Rd. Apt. 6, Montreal, Canada.



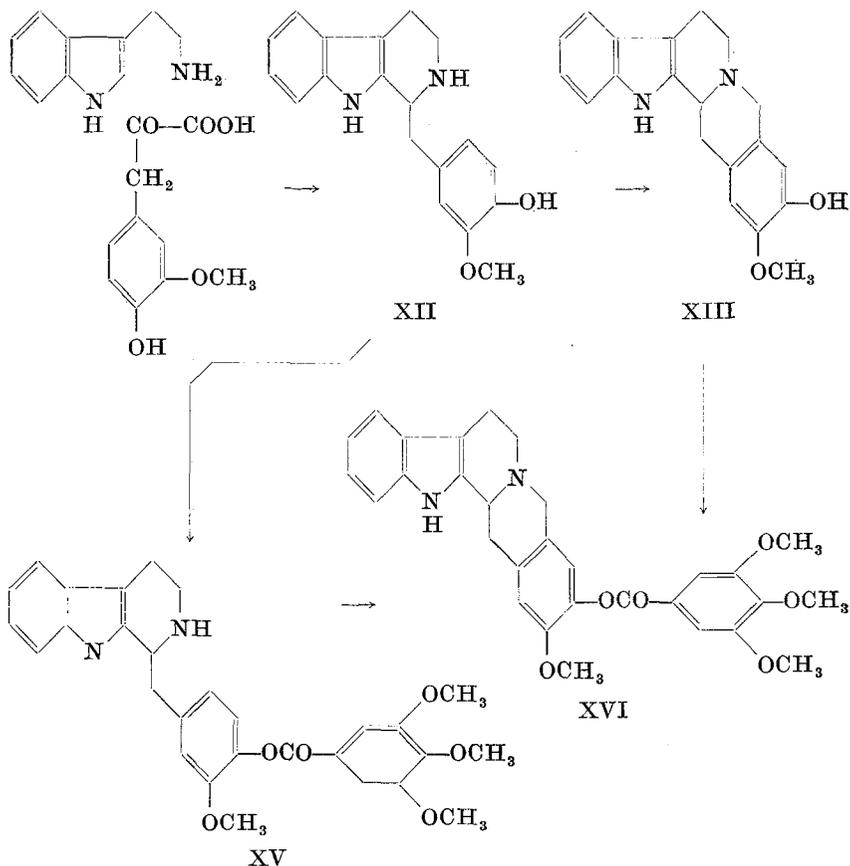
indol (X). Es ist interessant, daß dieselbe reduktive Kondensation mit Tryptamin an Stelle des 2-Aminomethyl-indols nicht stattfindet; man erhält immer nur den betreffenden Isovanyllalkohol neben Tryptamin.



Wir stellten dann nach der Methode von *Hahn* und Mitarb.¹ das bekannte 3-(3'-Methoxy-4'-hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-carbolin

¹ *G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales und H. Werner, Ann. Chem. 520, 107 (1935).*

(XII) aus Tryptamin und 3-Methoxy-4-hydroxy-brenztraubensäure her. Einerseits wurde die Hydroxylgruppe mit Trimethoxybenzoylchlorid zu (XV) verestert, andererseits schlossen wir den Ring D in bekannter



Weise² mit Formaldehyd zum Hexadehydroyoimban (XIII) und veresterten dieses zu (XVI). Das Jodmethylat (XIV) wurde ebenfalls hergestellt. Daß sich bei der Veresterung XII bis XV tatsächlich das O-Acylderivat und nicht das N- oder ON-Diacylderivat (das *Logemann* und *Mitarb.* beschrieben³) bildet, konnte so bewiesen werden, daß XV sich (zwar mit schlechter Ausbeute) mit Formaldehyd zu XVI umsetzen läßt, das mit der aus XIII erhaltenen Verbindung völlig identisch war.

Da wir die Verbindung XIII in Händen hatten, stellten wir nach dem Bekanntwerden der Arbeit von *Logemann* und *Mitarb.*³ (die nach

² G. Hahn und A. Hansel, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2192 (1938).

³ W. Logemann, L. Almirante, L. Caprio und A. Meli, Chem. Ber. 88, 1952 (1955).

Abschluß unserer diesbezüglichen Untersuchungen erschien) zusätzlich noch das von ihnen als wirksam gefundene Propionat XVII her, um sie in unserer pharmakologischen Versuchsanordnung zu untersuchen. Ihre chemischen Befunde konnten wir bestätigen.

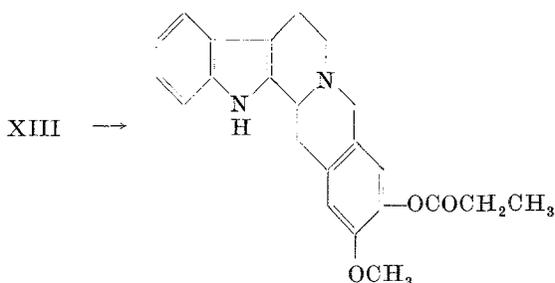


Tabelle 1

Nr.	Verbindung	Narkosepotenzierung, in Reserpinwirkung ausgedrückt	Blutdrucksenkung	Bemerkung
IV.	3',4',5'-Trimethoxybenzoyl-isovanillylamin · HCl	—	—	
VII.	Indol-2-carbonsäure-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-isovanillylamid . .	—	—	
X.	[3'-(3'',4'',5''-Trimethoxybenzoyloxy)-4'-methoxybenzyl]-2-aminomethylindol	—	—	
XI.	3'-Hydroxy-4'-methoxybenzyl-2-aminomethylindol	—	—	
XII.	3-(3'-Methoxy-4'-hydroxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin · HCl.	—	—	
XIII.	17-Methoxy-18-hydroxy-16,17,18,19-20,15-hexadehydro-yohimban	$\frac{1}{40}$	1 mg — 5 mg + +	
XIV.	17-Methoxy-18-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-hydroxy-16,17,18,19-20,15-hexadehydro-yohimban-jodmethylat	$< \frac{1}{40}$	—	
XV.	3-[3'-Methoxy-4'-(3'',4'',5''-trimethoxybenzoyl-hydroxy)-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin	—	—	
XVI.	17-Methoxy-18-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-hydroxy-16,17,18,19,20-15-hexadehydro-yohimban	$< \frac{1}{40}$	1 mg — 4 mg +	Adrenolytische Wirkung nach 15'
XVII.	17-Methoxy-18-propionyloxy-16,17,18,19,20,15-hexadehydro-yohimban	—	5 mg —	

Die pharmakologischen Ergebnisse (Dr. L. Gyermek) sind in der Tabelle I zusammengefaßt. Nur das 17-Methoxy-18-hydroxy-hexahydro-yohimban (XIII) zeigte eine $1/40$ -Reserpinwirkung im Narkosepotenzierungstest und senkte auch den Blutdruck. Unerwarteterweise zeigte das 18-Trimethoxybenzoat (XVI) eine beträchtlich schwächere Wirkung, ebenso wie das Jodmethylat (XIV). Das Logemannsche Propionat (XVII) war auch unwirksam, was die Narkosepotenzierung betrifft. Bei dem Blutdruckversuch war sie in der von uns maximal angewandten Dose von 5 mg/kg Katze ebenfalls unwirksam, was aber allerdings nur $1/2$ bis $1/4$ der Dose von Logemann und Mitarb. entspricht.

So ist bei einigen Verbindungen ebenfalls eine dem Reserpin qualitativ ähnliche Wirkung vorhanden — wie auch bei einigen in der I. Mitteil. beschriebenen Verbindungen —, die aber in praktischer Hinsicht noch zu gering ist.

Experimenteller Teil

3',4',5'-Trimethoxybenzoyl-isovanillin (II): Zu 4,25 g Isovanillin, in 20 ml absol. Pyridin gelöst, werden 8,0 g (1,2 Mol) Trimethoxybenzoylchlorid in 20 ml absol. Pyridin zugegeben. Die Lösung erwärmt sich stark und Kristallisation beginnt. Über Nacht stengelassen, in 300 ml Eiswasser gegossen, Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet; 8,9 g (92% d. Th.) farblose Kristalle. Aus Butanol oder Äthylacetat umkristallisiert, Schmp. 165 bis 167°.

$C_{18}H_{18}O_7$ (346,3). Ber. C 62,42, H 5,24. Gef. C 62,28, H 5,30.

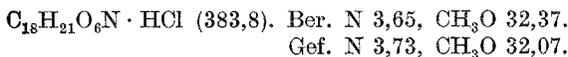
3',4',5'-Trimethoxybenzoyl-isovanillin-oxim (III): 4,8 g Na-Acetat · 3 H₂O werden in 60 ml Äthanol gelöst, 2,2 g Hydroxylamin · HCl in 3 ml Wasser zugegeben, vom NaCl filtriert und zu dieser Hydroxylaminlösung 7,4 g Trimethoxybenzoyl-isovanillin gegeben. Bei Zimmertemp. löst es sich in 1 Std. zum größten Teil auf, aber vor der vollständigen Lösung erstarrt die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei. (In der 14fachen Menge Äthanol findet vollkommene Lösung mit nachheriger Kristallisation statt, die Ausbeuten sind aber geringer.) Über Nacht stengelassen, abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, getrocknet; 6,2 g (80,6% d. Th.) farblose Kristalle. Aus 60 ml Äthanol umkristallisiert, Schmp. 148 bis 149°.

$C_{18}H_{19}O_7N$ (361,3). Ber. C 59,83, H 5,30, N 3,88.
Gef. C 59,60, H 5,35, N 3,73.

3',4',5'-Trimethoxybenzoyl-isovanillylamin (IV): 4,1 g Trimethoxybenzoyl-isovanillin-oxim werden in 100 ml Eisessig gelöst und mit 1 g 10%iger Pd-Kohle hydriert. In 30 Min. beträgt der Verbrauch 750 ml H₂ (ber. 680 ml). Vom Katalysator abfiltriert, im Vak. eingedampft, der feste farblose Rückstand in Wasser gelöst, in der Kälte mit Aktivkohle behandelt und mit NaHCO₃-Lösung alkalisiert. Die ausgeschiedenen Plättchen werden abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet, Ausbeute 3,95 g (80,6% d. Th.), Schmp. 101 bis 103° (Zers.).

Pikrat: Schmp. 222 bis 226°.

HCl-Salz: Aus absol. Äthanol-absol. Äther, aus Butanol umkristallisiert, Schmp. 234 bis 235°.



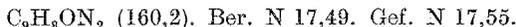
Indol-2-carbonsäure (V): Aus o-Nitrophenyl-brenztraubensäure⁴, nach der Methode von *Conforth* und *Robinson*⁵ bereitet, Schmp. 202 bis 203°. Die Reduktion mit FeSO_4 gibt viel schlechtere Ausbeuten.

Indol-2-carbonsäure-chlorid (VI): Nach *Kermack*, *Perkin* und *Robinson*⁶ hergestellt. Es ist sofort zu verwenden.

Indol-2-carbonsäure - (3',4',5' - trimethoxybenzoyl) - isovanillylamid (VII): 0,55 g Indol-2-carbonsäure-chlorid (VI) werden in 5 ml absol. Chloroform gelöst und zu einer Lösung von 1,0 g Trimethoxybenzoyl-isovanillylamin (IV) in 10 ml absol. Chloroform und 5 ml absol. Pyridin gegeben. Die Lösung erwärmt sich schwach und wird über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen. Sie wird mit 5%iger Salzsäure, Wasser, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und im Vak. eingedampft. Es bleiben 1,7 g eines zähen Öles zurück, das, mit 3 ml Methanol angerieben, in Kristalle zerfällt. Abgesaugt, mit Methanol gewaschen; 0,87 g (61% d. Th.) farblose Kristalle, aus Butanol umgelöst, Schmp. 207 bis 208°.

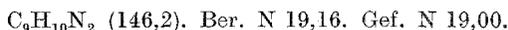


Indol-2-carbonsäure-amid (VIII): 5,5 g Indol-2-carbonsäure-chlorid werden in 10 ml Dioxan gelöst und langsam in 50 ml eisgekühltes konz. Ammoniak gegossen. Es scheiden sich gelbe Kristalle aus. Nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet; 4,35 g (87,0% d. Th.) gelbe Kristalle, aus Butanol umkristallisiert, Schmp. 232 bis 234°.



2-Aminomethyl-indol (IX): 3,2 g Indol-2-carbonsäureamid werden in 70 ml absol. Tetrahydrofuran mit 1,8 g 85%igem LiAlH_4 4 Stdn. lang gekocht, mit 2 ml Wasser kalt zerlegt, nach 1 Std. abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und die Lösung abgedampft. Es bleiben 2,26 g (78% d. Th.) eines Öles zurück, das über Nacht zu einer Kristallmasse erstarrt.

Aus 10 ml Methanol + 30 ml Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert, 1,70 g farblose Nadeln, Schmp. 69 bis 71°.



Pikrat: Aus Methanol rote Kristalle, die bei 165° gelb, bei 180° goldbraun werden und sich bei 220° unscharf zersetzen.

[3'-(3'',4'',5'' - Trimethoxy-benzoyloxy) - 4'-methoxybenzyl] - 2-aminomethyl-indol (X): 0,85 g 2-Aminomethyl-indol (IX) und 2,27 g Trimethoxy-benzoyl-isovanillin (II) werden in 30 ml Dioxan mit 0,4 g 10%iger Pd-Kohle hydriert. In 1 Std. werden 160 ml H_2 verbraucht (ber. 136 ml). Vom Katalysator abfiltriert, im Vak. abgedampft, bleiben 3,6 g (95,5%) eines zähen rötlichen Öles zurück. Aus 10 ml Methanol umkristallisiert, abgesaugt, mit Methanol

⁴ *W. Wislicenus* und *E. Thoma*, Ann. Chem. **436**, 45 (1924).

⁵ *R. H. Conforth* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1942**, 680.

⁶ *W. O. Kermack*, *W. H. Perkin* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1921**, 1602.

gewaschen, aus Äthylacetat, Äthanol und Methanol 3mal umkristallisiert, 0,20 g farblose Kristalle, Schmp. 167 bis 169°.

$C_{27}H_{28}O_6N_2$ (476,5). Ber. C 68,05, H 5,92, N 5,88.

Gef. C 68,30, H 6,00, N 5,51.

3'-Hydroxy-4'-methoxy-benzyl-2-aminomethyl-indol (XI): 0,37 g 2-Amino-methyl-indol (IX) und 0,40 g Isovanillin (I) werden in 20 ml Äthanol mit Pd-Kohle hydriert. In 30 Min. werden 70 ml H_2 (ber. 60 ml) verbraucht und es scheiden sich Kristalle aus. Heiß vom Katalysator abfiltriert, im Vak. eingedampft, 0,67 g (95,5% d. Th.) gelbliche Kristalle, aus Äthanol zweimal umkristallisiert, Schmp. 181 bis 183° (Zers.).

$C_{17}H_{18}O_2N_2$ (282,3). Ber. C 72,32, H 6,43, N 9,92.

Gef. C 72,22, H 6,40, N 10,27.

3-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin·HCl (XII)¹: 3,3 g Tryptamin·HCl und 4,6 g 3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl-brenztraubensäure¹ werden in 160 ml Wasser 15 Stdn. lang gekocht. Über Nacht stehen gelassen, von wenig unreinem Material (0,5 g) filtriert, die Lösung in Eis gekühlt und gekratzt; es scheiden sich langsam fast farblose Kristalle ab. Abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, 4,58 g (78,5% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 244° (Zers.). Aus 1%iger Salzsäure mit Aktivkohle umkristallisiert, Schmp. 248 bis 249° (Zers.).

$C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$ (344,8). Ber. N 8,12. Gef. N 7,96.

Base: Aus dem HCl-Salz in Wasser mit $NaHCO_3$ gefällt, aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 195 bis 196°.

Pikrat: Aus Äthanol-Wasser oder Methanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 210 bis 211°.

17-Methoxy-18-oxy-16,17,18,19,20,15-hexadehydro-yohimban (XIII)²: 1,80 g (XII) werden in 90 ml 2%iger Essigsäure heiß gelöst, mit 1,5 ml 40%iger Formaldehydlösung versetzt und bei Zimmertemp. 4 Tage lang stehen gelassen; es scheiden sich Kristalle ab. Noch 5 Stdn. am Dampfbad erhitzt, über Nacht im Eisschrank aufbewahrt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, Ausbeute 1,75 g (94% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. 254 bis 256°. Aus 1%iger Salzsäure umkristallisiert, ändert sich der Schmp. nicht.

Base: HCl-Salz in verd. Natronlauge gelöst und mit Essigsäure angesäuert; dicker Kristallbrei. Abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus viel Methanol umkristallisiert, Schmp. 229 bis 231°.

$C_{20}H_{20}O_2N_2$ (320,3). Ber. C 74,97, H 6,29, N 8,74.

Gef. C 74,60, H 6,10, N 8,65.

Pikrat: Aus Äthanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 215° (Zers.).

Jodmethylat (XIV): 70 mg Base in 4 ml absol. Aceton gelöst, 0,2 ml CH_3J zugegeben und 15 Min. gekocht. Inzwischen scheiden sich schon grobe Prismen ab. Nach dem Abkühlen abgesaugt, mit absol. Aceton gewaschen, 50 mg gelbliche Kristalle, Schmp. 273° (Zers.).

$C_{21}H_{23}O_2N_2J$ (462,2). Ber. C 55,45, H 5,01. Gef. C 55,11, H 5,13.

3-[3'-Methoxy-4'-(3'',4'',5''-trimethoxy-benzoyloxy)-benzyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (XV): 0,69 g XII und 2,15 g Trimethoxybenzoylchlorid

werden in 40 ml absol. Pyridin unter Stickstoff 5 Tage lang stehen gelassen, im Vak. zur Trockene verdampft, in 30 ml Chloroform gelöst, mit Wasser, 2%iger HCl, 2%iger NaOH-Lösung, Wasser, 2%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet, im Vak. eingedampft, bleiben 0,75 g eines gelben Schaumes zurück.

Dieser wird in 20 ml Benzol gelöst und auf eine Säule von 20 g Al_2O_3 (Brockmann II) adsorbiert. Mit 50 ml Benzol eluiert, die gesamte Benzollösung im Vak. eingedampft, 0,5 g hellgelber Schaum, der in 10 ml Methanol gelöst langsam kristallisiert. Abgesaugt, mit Methanol gewaschen, 0,40 g (38,6% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 190 bis 194°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$ (502,5). Ber. N 5,57, CH_3O 24,70. Gef. N 5,30, CH_3O 24,00.

17-Methoxy-18-(3',4',5'-Trimethoxy-benzoyloxy)-16,17,18,19,20,15-hexahydro-yohimban (XVI): 1,1 g XIII Base werden in 56 ml 0,5%iger NaOH-Lösung warm gelöst, filtriert und nach Abkühlen 1,6 g Trimethoxybenzoylchlorid in 32 ml Äther zugegeben. Nach 10 Min. langem kräftigem Schütteln scheidet sich eine schmierige Substanz ab. Der Äther wird abgehoben, die wäBr. Phase mit Butanol extrahiert, die Butanollösung mit NaHCO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, im Vak. verdampft und der Rückstand mit Äther verrieben. Abgesaugt, mit Äther gewaschen, 0,85 g (48,0% d. Th.) gelbes Pulver, Schmp. 227 bis 230°. Aus Dioxan-Wasser umgelöst, Schmp. 235 bis 237° (Zers.).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$ (514,5). Ber. C 70,02, H 5,88, N 5,44.
Gef. C 70,15, H 5,97, N 5,35.

*17-Methoxy-18-propionyloxy-16,17,18,19,20,15-hexahydro-yohimban (XVII)*³: 1,3 g XIII Base werden in 30 ml absol. Pyridin mit 1,5 ml Propionsäureanhydrid über Nacht stehen gelassen und in 200 ml Wasser gegossen. Es wird mit Benzol ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, im Vak. verdampft und mit Methanol angerieben. Es kristallisieren 1,30 g (85,5% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 115 bis 117° (Zers.). Aus Methanol umgelöst, Schmp. 121° (Zers.). Diese Substanz erhält 1 Mol CH_3OH gebunden.

Aus Äthanol-Wasser umkristallisiert, Schmp. 189 bis 190°, ebenso wie die Kristall-Methanol enthaltende Verbindung nach dem Trocknen bei 80°/0,1 mm über CaCl_2 .

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ (376,4). Ber. C 73,38, H 6,43, N 7,44.
Gef. C 73,10, H 6,55, N 7,20.

HCl-Salz: Aus Äthanol, Schmp. 267 bis 269° (Zers.).