

auch die Salivationshemmung bei der Behandlung von Magen-Darm-Spasmen meist unerwünschte Nebenwirkungen von Atropin sind.

Wir haben bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, daß die Quartärisierung von 6-Alkoxy-tropinen und ihrer Derivate zu Verbindungen führen kann, die als N-Stereoisomere aufzufassen sind. Es war deshalb gegeben, die Frage der pharmakodynamischen Wirkung solcher Isomeren zu prüfen. Die bisher mit N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzilsäureester-brommethylat und mit 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brombutylat durchgeführten Versuche lassen keine bindenden Schlüsse zu, da beide Verbindungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nur eine sehr geringe Wirksamkeit besitzen. Im Vergleich zum Atropin wirkt sowohl das Brombutylat wie das Brommethylat am isolierten Darm mehr als 300mal und am Darm *in situ* mehr als 6mal schwächer als Butyl-scopolamin.

In Anbetracht der großen Zahl von schon länger bekannten und neueren, zum Teil physiologisch hochaktiven und deshalb auch therapeutisch interessanten Tropan-Derivaten war es nicht möglich, in dieser kurzen Übersicht über das weite Gebiet erschöpfend zu berichten. Wir haben uns deshalb auf bedeutsame neuere theoretische Erkenntnisse, sowie im wesentlichen auf totalsynthetisch hergestellte Verbindungen der letzten Jahre beschränken müssen. Es hat sich dabei gezeigt, daß es trotz der großen Vielfalt der bereits vorliegenden Ergebnisse noch möglich war, innerhalb einer gut ausgebauten Klasse zu neuen und interessanten Verbindungen zu gelangen. Sowohl in chemisch-struktureller Hinsicht als auch in Bezug auf pharmakologische Fragen und die klinische Anwendung zeigen die Tropan-Derivate auch heute noch interessante Perspektiven.

Eingeg. am 6. März 1954 [A 563]

Über Rauwolfia-Alkaloide

Von Prof. Dr. E. SCHLITTLER, Dr. J. A. SCHNEIDER und Dr. A. J. PLUMMER

Research Department, Ciba Pharmaceutical Products, Inc., Summit, N. J. (USA)

Rauwolfia serpentina-Inhaltsstoffe, bereits aus der älteren medizinischen Literatur Indiens bekannt, werden in neuerer Zeit gegen Schlaflosigkeit, als Beruhigungsmittel und blutdrucksenkende Substanzen verwendet. Bisher wurden ungefähr 15 Rauwolfia-Alkaloide isoliert. Es handelt sich einmal um quaternäre Anhydroniumbasen (Serpentin, Serpentinin und Alstonin), tertiäre Indolin-Alkaloide (Ajmalin, Rauwolfinin und Semperflorin) und tertiäre Indolbasen (Ajmacilin, Reserpinin, Yohimbin, Reserpin u. a.). Darstellung, pharmakologische Wirkung und Synthese-Versuche werden mitgeteilt.

Leonhard Rauwolf wurde in der ersten Hälfte des 16. Jahrhunderts als Sohn eines Kaufmanns in Augsburg geboren. Er studierte Medizin in Valence im Rhonetal und später Botanik an der damals berühmten Universität Montpellier. Als Arzt ließ er sich in Augsburg, später in Aichach und endlich in Kempten nieder. Um gewisse Medizinalpflanzen näher zu studieren, unternahm er im Jahre 1573 eine Reise nach dem mittleren Orient, deren Ergebnisse in einem 1582 gedruckten Buch niedergelegt wurden (Original Lauingen 1582, Nachdruck im selben Jahr bei Christoff Raben, Frankfurt a. M.). Um das Andenken an den wahrscheinlich 1596 auf einem Türkenkriegzug an Dysenterie verstorbenen Leonhard Rauwolf zu ehren, gab der französische Botaniker Plunier etwa 100 Jahre später einer neuentdeckten Apocynacee den Namen *Rauwolfia*.

Wir kennen heute mehr als 100 verschiedene Rauwolfia-Arten. Sie gedeihen in den tropischen und subtropischen Zonen aller fünf Erdteile. Bei weitem die wichtigste Rauwolfia-Spezies ist *R. serpentina*, sie wächst in Indien, Ceylon, Burma, Thailand, Java, der malayischen Halbinsel und den angrenzenden Gebieten. *R. serpentina*¹⁾ ist die einzige Rauwolfia-Spezies, die seit langer Zeit medizinisch verwendet wird. In Sanskrit heißt die Pflanze *Sarpagandha* und auf Hindi *Chota Chand* oder *Chandrika*, sie führt außerdem noch eine große Zahl lokaler Namen. *R. serpentina* ist ein niedriger, perennierender Strauch von ungefähr 50 cm Höhe, der rötliche oder rote Blüten besitzt. Während der Stamm relativ dünn ist, sind die Wurzeln etwa daumendick und stark gekrümmmt.

In der älteren medizinischen Literatur Indiens wird *R. serpentina* als Fiebermittel und als Mittel gegen Schlangenbiß, gegen Dysenterie und andere Krankheiten des Magen-Darmkanals verwendet. In neuerer Zeit erlangte die Droge eine gewisse Bedeutung als Mittel gegen Schlaflosigkeit und als Beruhigungsmittel bei exaltierten Geisteskranken. Die wichtigste Wirkung von *R. serpentina*, die blutdruck-

¹⁾ Weitere in Indien vorkommende Spezies sind *R. canescens*, *R. densiflora*, *R. micrantha* und *R. perakensis*, vgl. H. W. Youngken *Sen.*, J. Amer. Pharm. Assoc. 43, 70 [1954].

senkende oder hypotensive Wirkung wurde wahrscheinlich zum ersten Mal von *Sen Gupta* und *Bose* und von *Chopra* vor ungefähr 20 Jahren festgestellt²⁾. Seit einer Reihe von Jahren werden in Indien gemahlene Rauwolfia-Wurzeln und rohe Rauwolfia-Extrakte gegen hohen Blutdruck verwendet, aber erst in allerletzter Zeit hat die Wirkung von *R. serpentina* und ihren Extrakten auch außerhalb Indiens Interesse gefunden.

Bereits im 19. Jahrhundert wurde das Vorkommen von Alkaloiden in *R. serpentina* festgestellt. Die eigentliche chemische Erforschung der Inhaltsstoffe dieser Pflanze beginnt aber erst 1931, als die beiden indischen Chemiker *S. Siddiqui* und *R. H. Siddiqui*³⁾ eine Reihe von Arbeiten publizierten. Fast gleichzeitig erschien auch eine wichtige Publikation der beiden holländischen Forscher *van Itallie* und *Steenhauer*⁴⁾. Zwischen 1939 und 1949 wurden Rauwolfia-Alkaloide wenig untersucht, später erschienen vereinzelte Publikationen und erst in den letzten zwei Jahren sind die Rauwolfia-Alkaloide zu einem der aktuellsten Gebiete der Alkaloid-Chemie geworden. Aus *R. serpentina* sind bis jetzt ungefähr 15 Alkaloide (s. Tabelle 1) isoliert worden und es ist anzunehmen, daß auch in Zukunft noch eine beträchtliche Zahl von Neuentdeckungen folgen werden.

Neben *R. serpentina* wurde noch eine ganze Reihe weiterer Rauwolfia-Arten untersucht. In der Tabelle 2 sind diejenigen Spezies zusammengestellt, bei deren Bearbeitung kristallisierte Alkaloide erhalten wurden.

Eine Reihe weiterer Rauwolfia-Arten sind untersucht worden ohne daß dabei kristallisierte Alkaloide isoliert

²⁾ Vgl. *R. N. Chopra* u. Mitarb., Indian J. Med. Res. 21, 261 [1933].
³⁾ *S. Siddiqui* u. *H. R. Siddiqui*, J. Indian Chem. Soc. 8, 667 [1931]; 9, 539 [1932]; 12, 37 [1935]; 16, 421 [1939].

⁴⁾ *L. van Itallie* u. *A. J. Steenhauer*, Arch. Pharmazie 270, 313 [1932].

werden konnten, oder es handelte sich um schlecht definierte Kristallisate. Diese sollen hier nicht aufgeführt werden.

Name	Bruttoformel	Fp °C	[α] _D
Ajmalin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	158–160°	+128° (CHCl ₃)
Ajmalinin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	180–181°	-97°
Ajmalicin	C ₂₁ H ₂₄ O ₃ N ₂	250–252°	-58,1° (CHCl ₃)
Serpentin	C ₂₁ H ₂₀ O ₃ N ₂	157–158°	—
Serpentinin	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂	263–265°	—
Iso-Ajmalin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	264°	+72,8° (C ₂ H ₅ OH)
neo-Ajmalin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	205–207°	—
Rauwolfinin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	235–236°	-34,7° (1)
Reserpin	C ₂₃ H ₄₀ O ₉ N ₂	277–278°	-118° (CHCl ₃) ⁷
Raupin	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂	325°	+63° (CH ₃ COOH) ⁸
Sarpagin	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂	320°	+54° (Pyridin) ⁹
Rauhimbín	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	218–225°	-82° (Pyridin) ^{10,10a}
Iso-Rauhimbín	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	225–227°	-104° (Pyridin) ¹⁰
Reserpinin	C ₂₃ H ₄₀ O ₉ N ₂	238–239°	-95° (Pyridin) ¹¹
Yohimbín	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	234–236°	+76° (Pyridin) ¹²
Thebain	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	195°	-279° (Pyridin) ^{12a}
Papaverin	C ₁₀ H ₂₁ O ₃ N	147°	inakt. ^{12a}

Tabelle 1
Alkaloide aus *Rauwolfia Serpentina*

Spezies	Alkaloide	Bruttoformel	Fp °C	[α] _D
<i>R. canescens</i>	Rauwolscin	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	231–232°	-40° (C ₂ H ₅ OH) ¹³
	Reserpin	C ₂₃ H ₄₀ O ₉ N ₂	254°	-121,8 (CHCl ₃) ^{13a}
<i>R. caffra</i>	Rauwolfin	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₂	235–238°	— ¹⁴
<i>R. heterophylla</i> ..	Narcotin	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	175–176°	-200° (CHCl ₃) ¹⁵
	Reserpin	C ₂₃ H ₄₀ O ₉ N ₂	262–263°	-115° (CHCl ₃) ¹⁶
<i>R. obscura</i>	Alstonin	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	300°	— ¹⁸
<i>R. vomitoria</i>	Alstonin	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	300°	— ¹⁹
	Reserpine	C ₂₃ H ₄₀ O ₉ N ₂	284°	-124° (CHCl ₃) ^{16a}
<i>R. semperflorens</i> .	Semperflorin	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂	295°	— ²¹

Tabelle 2
Rauwolfia-Spezies aus denen kristallisierte Alkaloide erhalten wurden

Der chemische Bau der Rauwolfia-Alkaloide

Mit Ausnahme des von Djerassi und Mitarbeitern¹⁵) isolierten Narcotins und der soeben aufgefundenen Alkaloide Thebain und Papaverin^{12a}) handelt es sich bei allen Rauwolfia-Alkaloiden um Indolbasen. Bereits die Zugehörigkeit des Genus *Rauwolfia* zu den *Apocynaceen* machte die Anwesenheit von Indol-Alkaloiden wahrscheinlich, obgleich *Apocynaceen* nicht ausschließlich Indol-Basen enthalten. Ein weiteres Indiz für die Zugehörigkeit zu den Indol-Alkaloiden war die Tatsache, daß trotz der Anwesenheit von zwei Stickstoff-Atomen sämtliche Rauwolfia-Alkaloide nur einsäurig sind. Und schließlich haben van Itallie und Steenhauer⁴) bei einer Zinkstaub-Destillation des Ajmalins diese Anwesenheit von Skatol und Carbazol nachweisen

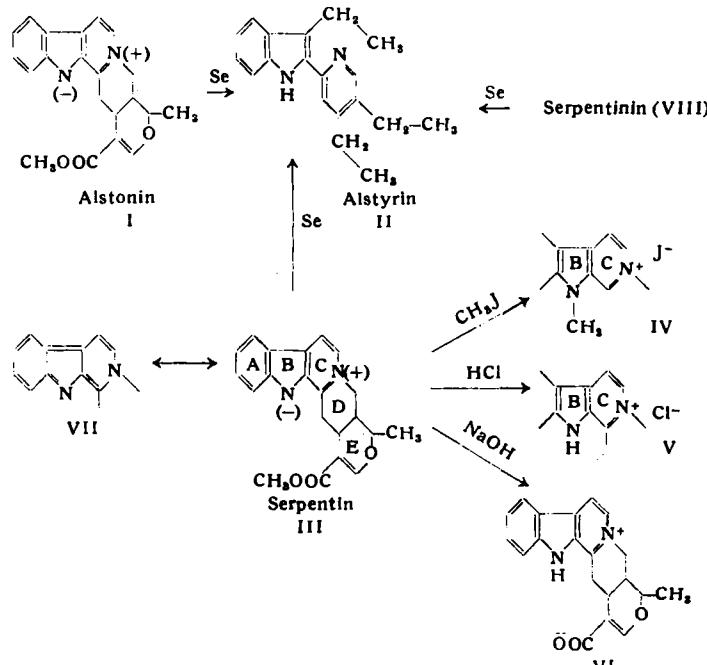
- ⁵) Ajmalin und Serpentinin sind auch von van Itallie u. Steenhauer isoliert worden, vgl.⁴.
- ⁶) A. Chatterjee u. S. Bose, Science a. Culture 17, 139 [1951]; S. Bose, ebenda 18, 98 [1952].
- ⁷) J. M. Müller, E. Schlittler u. H. J. Bein, Experientia 8, 338 [1952].
- ⁸) K. Bodendorf u. H. Eder, Naturwiss. 40, 342 [1953]. Die ursprüngliche Bruttoformel C₂₁H₂₆O₃N₂ ist mittlerweile in C₁₉H₂₁O₃N₂ + CH₃OH aufgelöst worden (Privatmitteil. K. B.).
- ⁹) A. Stoll u. A. Hofmann, Helv. chim. Acta 36, 1143 [1953]; A. F. Thomas, Chem. a. Ind. 1954, 488.
- ¹⁰) A. Hofmann, ebenda 37, 314 [1954].
- ^{10a}) Rauhimbín ist nach neuesten Befunden mit Loryanthin identisch; A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 37, 849 [1954].
- ¹¹) E. Schlittler, H. Saner u. J. M. Müller, Experientia, 10, 132 [1954].
- ¹²) F. E. Bader, D. F. Dickel u. E. Schlittler, J. Amer. chem. Soc., 76, 1695 [1954].
- ^{12a}) A. Hofmann, vgl. ^{10a}.
- ¹³) A. Mookerjee, J. Indian Chem. Soc. 18, 33 [1941].
- ^{13a}) M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller u. F. J. Petracek, J. Amer. chem. Soc. 76, 1381 [1954].
- ¹⁴) J. B. Koepfli, J. Amer. chem. Soc. 54, 2412 [1932].
- ¹⁵) C. Djerassi, M. Gorman u. A. L. Nussbaum, ebenda 75, 5446 [1953]. Vgl. aber ^{12a}.
- ¹⁶) E. Schlittler, H. Schwarz u. F. E. Bader, Helv. chim. Acta 35, 271 [1952].
- ^{16a}) J. Poisson, A. Le Hir, R. Goutarel u. M. M. Janot, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 238, 1607 [1954].
- ¹⁷) E. Schlittler u. A. Furlenmeier, Helv. chim. Acta 36, 996 [1953].

können, wenn es ihnen auch nicht gelang die beiden Abbauprodukte in Substanz zu fassen. Siddiqui und Siddiqui⁹) (1931) unterschieden zwischen den gelbfärbten starken Basen (Serpentin und Serpentinin) und den farblosen schwachen Basen (Ajmalin, Ajmalinin und Ajmalicin). Diese Differenzierung kann heute noch erweitert werden. Wir können die Rauwolfia-Alkaloide in die Gruppe der starken gelbfärbten quaternären Anhydroniumbasen, in die Gruppe der mittelstarken Indolin-Alkaloide und in die Gruppe der schwachbasischen Indol-Alkaloide einteilen; die Alkaloide der beiden letzteren Gruppen sind farblos. Nicht nur pK-Messungen, sondern auch die UV-Spektren können über die Zuordnung der Rauwolfia-Alkaloide leicht entscheiden.

A) Quaternäre Anhydroniumbasen

Zu dieser Gruppe gehören Serpentin (III), Serpentinin (VIII) und Alstonin (I). Die Strukturermittlung dieser Alkaloide ist durch frühere Untersuchungen gewisser Harmalabasen¹⁸), des Sempervirins¹⁹) und des Tetrahydro-yohimbins²⁰) wesentlich erleichtert worden. Die Untersuchung des Serpentins²¹) ergab das Vorliegen einer verseifbaren Carbomethoxy-Gruppe, im IR-Spektrum war weder OH- noch NH-Gruppe nachweisbar. Die Selen-Dehydrierung des Serpentins lieferte Alstyrin (früher bereits aus Alstonin erhalten²²), dessen Konstitution von Karrer²³) aufgeklärt worden war.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit haben Klohs und Mitarbeiter^{22a}) gezeigt, daß entgegen früheren Annahmen Serpentin zwei Wasserstoff-Atome weniger enthält und infolgedessen ein Stereoisomeres des Alstonins ist.



¹⁸) Vgl. z. B. W. H. Perkin u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 115, 951 [1919]; V. V. S. Iyer u. R. Robinson, ebenda 1934, 1635; R. Konowalowa u. A. Orechoff, Arch. Pharmazie 272, 748 [1934].

¹⁹) R. B. Woodward u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 71, 379 [1949]; R. B. Woodward u. W. M. McLamore, ebenda 71, 379 [1949].

²⁰) H. Schwarz, Experientia 6, 330 [1950].

²¹) E. Schlittler u. H. Schwarz, Helv. chim. Acta 33, 1463 [1950].

²²) T. M. Sharp, J. chem. Soc. [London] 1938, 1353.

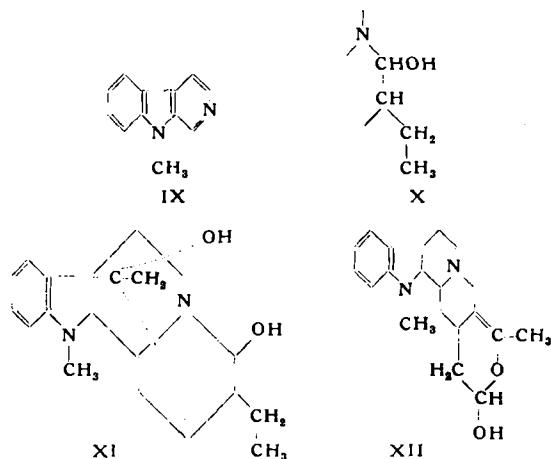
²³) P. Karrer u. P. Enslin, Helv. chim. Acta 32, 1390 [1949]; 33, 100 [1950].

^{23a}) M. K. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, W. Malesh u. F. J. Petracek, J. Amer. chem. Soc. 76, 1332 [1954].

Der Begriff der „Anhydroniumbase“ ist von *Robinson* geprägt worden²⁴⁾: Während die Salze (z. B. V) und auch die „Jodalkylate“ (z. B. IV) des Serpentins, Serpentinins und des Alstonins normale quaternäre Verbindungen sind, leiten sich die freien Basen von einer wasserärmeren Form ab. Das Chlorid V kann durch NaOH wieder in die Anhydronium-Form zurückverwandelt werden, während aus dem „Jodmethylat“ IV (wegen der Blockierung des Indolstickstoffs mit einer Methyl-Gruppe) eine gewöhnliche quaternäre Base entsteht. Zum Unterschied von der tief-gelben Serpentinbase sind ihre Salze, das „Jodmethylat“ und die Serpentininsäure (VI) als normale quaternäre Verbindungen nur leicht gelblich. Ob die freie Serpentinbase als III oder VII oder als Gleichgewicht beider Formen vorliegt, bleibe dahingestellt. Das Verhalten quaternärer Anhydroniumbasen bei der Hydrierung und gewisse Regelmäßigkeiten ihrer UV-Spektren sind eingehend untersucht worden²⁵⁾. Serpentinin liefert bei der Selen-Dehydrierung gleichfalls Alstyryl; in anderer Beziehung (z. B. bei der Hydrierung) zeigt das Alkaloid aber gewisse Unregelmäßigkeiten, weswegen es z. Zt. noch nicht möglich ist, für Serpentinin eine Strukturformel aufzustellen²⁶⁾.

B) Tertiäre Indolin-Alkaloide

In diese Klasse gehören Ajmalin, iso- und neo-Ajmalin, Rauwolfinin und Semperflorin; von diesen Alkaloiden ist einzig Ajmalin genauer untersucht worden. Ajmalin gibt eine typische, intensiv rote Farbreaktion mit Salpetersäure und reduziert Tollen's-Reagenz. Es besitzt zwei acetylierbare, alkoholische OH-Gruppen, eine Indolin-N-methyl- und eine C-Methyl-Gruppe. Auch der zweite Stickstoff ist tertiär und liefert ein normales Jodmethylat, das immer noch die charakteristischen Farbreaktionen des Ajmalins mit Diazoniumsalzen gibt. Natronkalk- und Zinkstaub-Destillation haben Carbazol und Ind-N-methylharman (IX) ergeben²⁷⁾ und durch eine große Zahl von Abbaureaktionen ist das Vorliegen der Gruppierung (X) wahrscheinlich gemacht worden²⁸⁾.



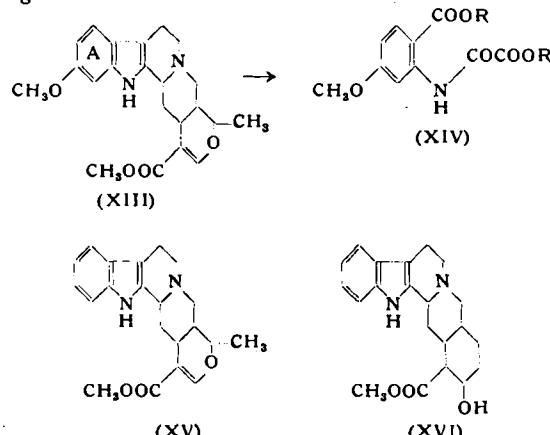
Damit sind 16 der 20 Kohlenstoffatome des Ajmalins festgelegt und z. Z. wird Formel (XI) als Arbeitshypothese vorgeschlagen. Kürzlich ist von *Chatterjee* und *Bose*²⁹⁾ die Ajmalin-Struktur (XII) postuliert worden, die jedoch auf überholten experimentellen Daten von *Mukherji* und Mit-

- ²⁴⁾ J. W. Armit u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 127, 1604 [1925].
- ²⁵⁾ H. Schwarz u. E. Schlittler, Helv. chim. Acta 34, 629 [1951].
- ²⁶⁾ F. E. Bader u. H. Schwarz, Helv. chim. Acta 35, 1594 [1951].
- ²⁷⁾ E. Schlittler u. H. U. Huber, im Druck.
- ²⁸⁾ D. Mukherji, R. Robinson u. E. Schlittler, Experientia 5, 215 [1949].
- ²⁹⁾ F. A. L. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson u. E. Schlittler, J. chem. Soc. [London] 1954, 1242.
- ³⁰⁾ A. Chatterjee u. S. Bose, Experientia 9, 254 [1953]; J. Indian. Chem. Soc. 31, 7 [1954].

arbeitern²⁷⁾ beruht. Während die Existenz von neo-Ajmalin heute fraglich ist, handelt es sich beim iso-Ajmalin um ein Stereoisomeres des Ajmalins³⁰⁾. Rauwolfinin^{31), 30)} enthält eine N-Methyl- und eine C-Methyl-Gruppe, die gleichen Gruppierungen besitzt auch das Semperflorin¹⁷⁾. Letzteres gibt wie Ajmalin mit Salpetersäure eine intensive Rotfärbung.

C) Tertiäre Indolbasen

a) Typ des Tetrahydroalstonins: In diese Gruppe gehören Ajmalicin und Reserpinin. Nach einer kürzlich erschienenen Mitteilung^{33a)} ist Ajmalicin identisch mit Py-Tetrahydro-serpentin, das leicht durch Hydrieren von Serpentin mit PtO₂ in stark alkalischer Lösung erhalten werden kann^{25), 25a)}. Reserpinin findet sich in der Reserpin-Fraktion, es kann von Reserpin durch Chromatographieren leicht abgetrennt werden³¹⁾. Über ein Alkaloid, das mit Reserpinin wahrscheinlich identisch ist, haben vor kurzem *Popelak* und Mitarbeiter³²⁾ berichtet. Hauptsächlich auf Grund spektraler Daten ist für Reserpinin die Struktur (XIII) vorgeschlagen worden^{33a)}; die Stellung der Methoxyl-Gruppe in Ring A wurde durch Oxydation des Reserpins zu 4-Methoxy-oxalylanthranilsäure (XIV) festgelegt.



Sowohl Reserpinin als auch Ajmalicin gehören chemisch in die Gruppe des δ-Yohimbin³⁴⁾, Mayumbin³⁵⁾ und Tetrahydroalstonin³⁶⁾ (nor-Melinonin³⁷⁾). Alle diese stereoisomeren Basen (XV) unterscheiden sich vom Yohimbin (XVI) durch ihren charakteristischen ungesättigten heterocyclischen Ring E.

b) Alkaloide mit Yohimbin-ähnlichem Bau: Yohimbin (XVI) selbst ist kürzlich aus *R. serpentina* isoliert worden¹²⁾. Iso-Rauhimbins ist, soviel heute bekannt ist, Yohimbin-ähnlich. Auch für Sarpagin scheint dies der Fall zu sein, eine gewisse leichte Verschiebung des UV-Maximums⁹⁾ ist u. U. durch das „Vorliegen einer reduktion-artigen Gruppierung“ bedingt. Ob auch Ajmalin zu dieser Gruppe gehört ist zweifelhaft. Durch die negative Salpetersäure-Reaktion⁴⁾ (1931) und das Fehlen einer N-Methyl-Gruppe⁴⁾ (1935) unterscheidet sich Ajmalin wesentlich von der Ajmalin-Semperflorin-Gruppe.

- ³⁰⁾ A. Chatterjee, in *Zechmeister*: „Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe“ 10, 390 (Verlag Springer, Wien 1953). S. Bose, J. Indian. Chem. Soc. 31, 47 [1954].
- ³¹⁾ L. Dorfman u. a., Helv. chim. Acta 37, 67 [1954].
- ³²⁾ A. Popelak, H. Spangler u. F. Kaiser, Naturwiss. 40, 625 [1953].
- ³³⁾ Siehe¹⁴⁾; für den Bau von Ring E, vgl. F. E. Bader, Helv. chim. Acta 36, 215 [1953].
- ³⁴⁾ R. Goutarel u. A. le Hir, Bull. Soc. chim. France 18, 909 [1951]; Raymond-Hamet u. R. Goutarel, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 233, 431 [1951].
- ³⁵⁾ Raymond-Hamet, ebenda 232, 2354 [1951]; M. M. Janot, R. Goutarel u. J. Massonneau, ebenda 234, 850 [1952].
- ³⁶⁾ R. C. Elder u. A. P. Gray, J. Organ. Chem. 16, 506 [1951]; vgl. F. E. Bader, Helv. chim. Acta 36, 215 [1953].
- ³⁷⁾ E. Schlittler u. J. Hohl, ebenda 35, 29 [1952].

In seiner Struktur abgeklärt ist das Rauwolscin³⁸⁾, vor allem die Produkte der Selen-Dehydrierung sprachen für eine Yohimbin-Struktur³⁹⁾ (XVI) und ganz kürzlich ist seine Identität mit α -Yohimbin festgestellt worden^{39a)}.

Es besteht kein Zweifel, daß Reserpin heute das wichtigste Rauwolfia-Alkaloid ist, denn nach der jetzigen Beurteilung ist dieses Alkaloid der Träger der wesentlichsten pharmakologischen Wirkungen der Rauwolfia-Rohextrakte. Hauptsächlich auf Grund von IR-Spektren konnte geschlossen werden, daß in der Molekel des Reserpins Ester-Gruppen vorliegen. In der Tat kann Reserpin durch Alkali zu Reserpsäure (XVII), Trimethoxybenzoësäure (XVIII) und Methanol verseift werden. Partielle Verseifung mit Na-methylat in Methanol liefert Reserpsäure-methylester (XIX), der auch durch Methylieren der Reserpsäure erhalten werden kann. Der Ester (XIX) liefert bei der Acylierung mit Trimethoxy-benzoylchlorid wieder Reserpin mit identischen physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften. Diese Reaktionsfolgen sind in Tabelle 3 wiedergegeben¹⁰).

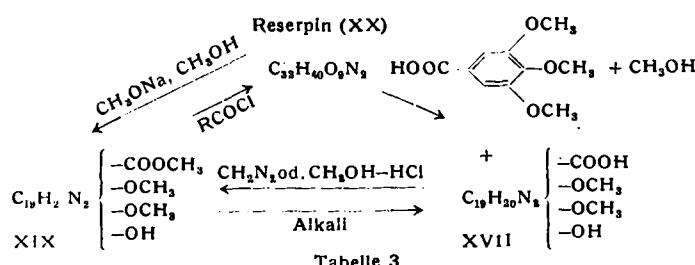


Tabelle 3

Ein weiterer Beweis für die Diesternatur des Reserpins erbrachte auch die Reduktion mit LiAlH_4 , bei der Reserpindiol und Trimethoxy-benzylalkohol erhalten wurde¹¹).

Reserpsäure (XVII) zeigte die für Tetrahydroharman-Derivate charakteristische Farbreaktion nach Adamkiewicz⁴²), eine Permanganat-Oxydation lieferte die gleiche

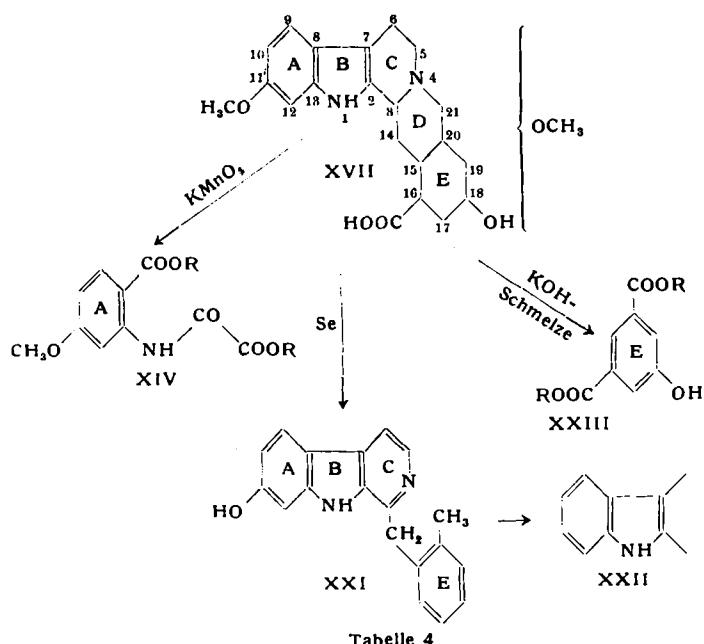


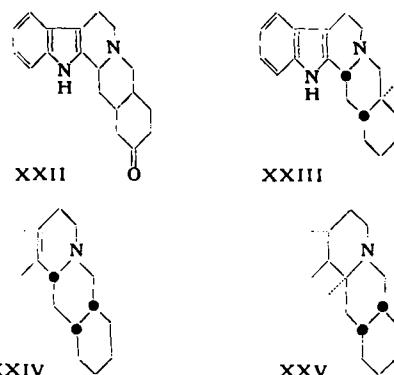
Tabelle 4

4-Methoxy-oxaryl-anthransäure (XIV) wie Reserpinin, eine Selen-Dehydrierung ergab 7-Hydroxy-yobyrin (XXI), dessen Konstitution durch Überführung in Yobyrin (XXII) abgeklärt werden konnte. Schließlich wurde bei einer Kalischmelze der Reserpsäure die symmetrische Hydroxyisophthalsäure (XXIII) erhalten. In der Tabelle 4 sind diese Reaktionen wiedergegeben. Aus den einzelnen Abbauprodukten kann für die Reserpsäure die Formel (XVII) abgeleitet werden⁴¹⁾.

Für die noch ungeklärte Haftstelle der Methoxyl-Gruppe wird vorderhand Stellung 17⁴³⁾ angenommen und die experimentellen Befunde⁴⁴⁾ scheinen diese Hypothese zu stützen.

Synthesen in der Gruppe der Rauwolfia-Alkaloide

Reserpin ist bis heute das einzige therapeutisch verwendete Rauwolfia-Alkaloid und deswegen sind vor allem die Synthesemöglichkeiten dieser Base von Interesse. Die Partialsynthese aus Reserpsäure-methylester und Trimethoxy-benzoylchlorid ist bereits erwähnt worden, nach dem angegebenen Verfahren ist eine große Zahl von analogen Estern aufgebaut worden⁸¹). Ein viel schwierigeres Problem ist die Synthese der Reserpsäure. Diese besitzt 6 asymmetrische Kohlenstoffatome, deren sterische Verhältnisse vorerst der Klärung bedürfen. Erst anschließend kann versucht werden, entweder durch Totalsynthese oder ausgehend von bekannten Indol-Alkaloiden die Molekel der Reserpsäure aufzubauen. Was die Totalsynthese betrifft, ist bereits wertvolle Vorarbeit geleistet worden: Bereits vor einiger Zeit ist das Yohimbon (XXII) von Swan⁴⁶) synthetisiert worden und vor einigen Wochen sind stereospezifische Synthesen von *dl*-Yohimban⁴⁶) (XXIII), *dl*-allo-Yohimban (XXIV) und *dl*-3-epi-allo-Yohimban (XXV) publiziert worden^{47, 48}).



Es ist zu erwarten, daß die sterisch richtige Konstruktion von drei zusätzlichen Asymmetriezentren keine leicht zu bewältigende Aufgabe sein wird.

Darstellung der Rauwolfia-Basen aus Serpentina-Wurzeln

Der Alkaloidgehalt der Serpentina-Wurzel liegt gewöhnlich zwischen 1 und 2%. Durch Extrahieren des mit Ammoniak befeuchteten Wurzelpulvers mit Äthylenchlorid²¹⁾ oder Äther²²⁾ erhält man Rohkonzentrate, die hauptsächlich schwache und mittelstarke Basen enthalten.

²⁸⁾ Siehe¹³⁾ und ferner A. Mookerjee, J. Indian Chem. Soc. 18, 485 [1941]; 20, 11 [1943]; 23, 6 [1946].

³⁹) A. Chatterjee u. S. Pakrashi, *Sciefice a. Culture* 18, 443; 19, 109 [1953]; *J. Indian Chem. Soc.* 31, 25, 29, 31 [1954].

398) A. Chatterjee, A. K. Bose u. S. Pakrashi, Chem. a. Ind. 1954, 491
 400) A. Eurlanzeier, B. Lucas, H. B. MacPhailamy, J. M. Müller u.

⁴⁰) A. Furtenmeier, R. Lucas, H. B. MacPhailly, J. M. Müller u. E. Schlittler, *Experientia* 9, 331 [1953]; M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller u. F. J. Petraczek, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4867 [1953]; N. Neuss, H. E. Boaz u. J. W. Forbes, ebenda 75, 4870 [1953].

⁴¹⁾ L. Dorfman u. a.³⁾; vgl. auch N. Neuss⁴⁰).
⁴²⁾ D. G. Harvey, E. J. Miller u. W. Robson, J. chem. Soc. [London] 1041, 153.

⁴⁸⁾ Numerierung nach G. Barger u. C. R. Scholz, Helv. chim. Acta 16, 1343 [1933].

⁴⁴) H. B. MacPhailly, „Conference on Reserpine and Other Alkaloids of *R. serpentina*“ (5th. Feb. 1954), Ann. N. Y. Acad.

15) G. A. Swan, J. Chem. Soc. [London] 1952, 1524.

⁴⁵) G. A. Swan, J. Chem. Soc. [London] 1952, 1.
⁴⁶) I. Lost. Helv. chim. Acta 32, 1301 [1949].

⁴⁷) E. E. van Tamelen u. M. Shamma, J. Amer.

18) G. Stark u. R. K. Hill, ebenda 26, 949 [1954].

⁴⁴) G. Stork u. R. K. Hill, ebenda 76, 949 [1954].

Perkolation mit Methanol entzieht der Droge nicht nur diese Alkaloide, sondern auch die stark basischen Anhydronium-Alkaloide. Eine Trennung ist aber auf Grund der verschiedenen Basizität leicht möglich. Anhydronium-basen bilden charakteristisch schwerlösliche Nitrate, auch die schwerlöslichen Perchlorate eignen sich gut zu ihrer Isolierung.

Die nicht-quaternären Basen können durch Gegenstrom-verteilung und nachfolgendes Chromatographieren³¹⁾ oder durch Chromatographieren allein⁹⁾ aufgeteilt werden. Reserpin kann aus Aceton oder Methanol umkristallisiert werden, außer in Chloroform, Pyridin und Methylchlorid ist es in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Beim Stehenlassen entwickeln die meisten Reserpin-Lösungen eine schwach gelbe Farbe und ausgeprägte Fluoreszenz. Diese Fluoreszenz tritt hauptsächlich bei Zusatz von Säuren und Belichtung ein, sie kann für die Bestimmung kleiner Reserpin-Mengen verwendet werden.

In einer kürzlich erschienenen Publikation⁹⁾ sind die folgenden Ausbeuten für die nicht-quaternären Rauwolfia-Alkaloide angegeben worden: Ajmalin 0,17, Ajmalinin 0,08, Reserpin 0,14, Rauhimbin 0,035, iso-Rauhimbin 0,08 und amorphe Basen 0,08%. Auch die Ausbeuten an quaternären Anhydroniumbasen bewegen sich in diesen Größen. Ihre Werte sind aber beträchtlichen Schwankungen unterworfen und aus gewissen Serpentina-Wurzeln konnten z. B. bis 0,3% Serpentinin isoliert werden.

Die Pharmakologie der Rauwolfia-Alkaloide

Die pharmakologische Untersuchung verschiedener Rauwolfia-Alkaloide führte zu außerordentlich interessanten Resultaten. In der Gruppe der quaternären Anhydronium-Alkaloide wurden besonders Serpentin und Serpentinin einer genaueren Analyse unterworfen. Nach Angaben von Chopra und Chakravarti⁴⁹⁾, von Gupta und Kahali⁵⁰⁾, und von Raymond-Hamet⁵¹⁾ kommt es nach intravenöser Injektion von Serpentin zu einem sofortigen Blutdruckabfall und einer Zunahme der Darmmotilität. Serpentinin soll andererseits blutdrucksteigernde Eigenschaften haben⁵²⁾. Raymond-Hamet⁵²⁾ wies besonders auf die schwache sympathikolytische Wirkung dieses Alkaloids hin.

Aus der Gruppe der tertiären Indolin-Alkaloide wurde Ajmalin wohl am eingehendsten pharmakologisch untersucht^{53), 54, 55, 56)}. Die Hauptaktivität dieses Alkaloids scheint in seiner ausgesprochenen sympathikolytischen Wirkung zu liegen⁵⁶⁾. Raupin ist durch seine blutdrucksenkende und adrenolytische Wirkung charakterisiert⁵⁷⁾.

Indische Autoren^{58, 59, 60, 61)} hatten schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen, daß keines dieser Alkaloide die dem Gesamtextrakt zukommende sedativ-hypnotische Wirkung besitzt. Bein (1953)⁶²⁾ schrieb diese dem Reserpin zu, ein Befund, der seither mehrfach bestätigt

wurde^{63, 64)}. (Plummer). Die Wirkung ist durch einen Zustand von Ruhe und Inaktivität gekennzeichnet, aus dem sich die Tiere durch Reize aller Art jederzeit aufwecken lassen. Die sedative Komponente ließ sich in ihrem Wirkungsmechanismus deutlich von demjenigen der Barbiturate und anderer Sedativa abgrenzen.

So konnten Tripod, Bein und Meier⁶⁵⁾ zeigen, daß die sedativ-hypnotische Wirkung von Reserpin an der Maus durch Parasympathikolytika verstärkt wird, während für Barbiturate das Umgekehrte der Fall ist. Auch wiesen diese Autoren darauf hin, daß in der Wirkung von Reserpin, Barbituraten und Natriumbromid auf psychomotorische Erregung durch Morphin, Skopolamin und Kokain charakteristische Unterschiede bestehen. Ferner berichteten Schneider und Earl⁶⁶⁾ über Unterschiede zwischen Reserpin-Wirkung und Barbiturat-Wirkung auf das Elektroenzephalogramm von Affen. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde zur Charakterisierung der Reserpin-Wirkung der Ausdruck „Tranquillisation“ vorgeschlagen⁶⁴⁾. Weitere pharmakologische Effekte von Reserpin bestehen in Blutdrucksenkung^{62, 66)}, Bradycardie^{63, 67, 68)}, Beeinflussung der Wärmeregulation^{62, 64)} und Anregung der Peristaltik⁶²⁾. Eine ganglienblockierende oder adrenolytische Wirkungskomponente konnte ausgeschlossen werden⁶²⁾, während ein Bariumchlorid-Antagonismus an isolierten Kreislauorganen nachgewiesen werden konnte⁶⁹⁾.

Eine Analyse des pharmakologischen Wirkungsmechanismus des Reserpins läßt im wesentlichen auf einen zentralen Angriffspunkt schließen. Die von Reserpin hervorgerufenen Effekte gleichen auffallend einem Symptomenkomplex, der von Hess⁷⁰⁾ durch Reizung des endophylaktisch-tropotropen Systems im Hypothalamus (Teil des Zwischenhirns) ausgelöst werden konnte. Auf Grund verschiedener pharmakologischer Überlegungen kam Bein⁶²⁾ zum Schluß, daß es sich bei der Reserpin-Wirkung am ehesten um eine Dämpfung der Aktivität zentraler sympathischer Substrate handeln dürfte.

Was die therapeutische Anwendung der hier beschriebenen Alkaloide betrifft, so besteht kein Zweifel, daß dem Reserpin bis heute weitaus die größte therapeutische Bedeutung zukommen dürfte. Wilkins⁷¹, Freis und Ari⁷², Hafkenschiel und Sellers⁷³) haben über die günstige Wirkung des Reserpins in der Behandlung der Hypertonie berichtet, wobei besonders junge Patienten mit labilem Hochdruck und Tachycardie gut anzusprechen scheinen. Schwere Aufregungszustände wurden in letzter Zeit erfolgreich mit Reserpins behandelt⁷⁴⁾. Eines der interessantesten Anwendungsgebiete des Reserpins aber scheint die psycho-somatische Medizin zu werden. Die beruhigende Wirkung des Reserpins ist dabei wohl von besonderer Wichtigkeit. Aufgeregte Patienten verlieren ihre Reizbarkeit und fassen die Probleme des Lebens mit Gelassenheit an. Diese günstigen Effekte des Reserpins kommen in der heutigen Zeit zweifellos einem großen Bedürfnis entgegen.

Eingeg. am 20. April 1954 [A 578]

- ⁴⁹⁾ R. N. Chopra u. M. Chakravarti, Indian J. Med. Res. 29, 763 [1941].
- ⁵⁰⁾ J. C. Gupta u. B. S. Kahali, Indian J. Med. Res. 31, 215 [1943].
- ⁵¹⁾ Raymond-Hamet, C. R. Scéances Soc. Biol. 134, 94 [1940].
- ⁵²⁾ Raymond-Hamet, C. R. hebdo. Scéances Acad. Sci. 211, 414 [1940].
- ⁵³⁾ R. N. Chopra, N. N. Das u. S. N. Mukherjee, Indian J. Med. Res. 24, 1125 [1937].
- ⁵⁴⁾ J. C. Gupta u. B. S. Kahali, Indian J. Med. Res. 31, 215 [1943].
- ⁵⁵⁾ Raymond-Hamet, C. R. Scéances Soc. Biol. 134, 369 [1940].
- ⁵⁶⁾ Raymond-Hamet, Bull. Acad. Med. 115, 452 [1936].
- ⁵⁷⁾ U. D. Achelis u. G. Kroneberg, Naturwiss. 40, 342 [1953].
- ⁵⁸⁾ R. N. Chopra, B. C. Bose, J. C. Gupta u. I. C. Chopra, Indian J. Med. Res. 30, 319 [1942].
- ⁵⁹⁾ J. C. Gupta, B. S. Kahali u. A. Dutt, Indian J. Med. Res. 32, 183 [1944].
- ⁶⁰⁾ J. C. Gupta, S. Ghosh, A. T. Dutta u. B. S. Kahali, J. Amer. Pharm. Assoc. 36, 416 [1947].
- ⁶¹⁾ A. Dutt, J. C. Gupta, S. Ghosh u. B. S. Kahali, Indian J. Pharmacy 9, 54 [1947].
- ⁶²⁾ H. J. Bein, Experientia 9, 107 [1953].

- ⁶³⁾ A. J. Plummer, W. E. Barrett, G. Wagle u. F. F. Yonkman, Fed. Proc. 12, 357 [1953].
- ⁶⁴⁾ J. A. Schneider u. A. E. Earl, Neurology im Druck.
- ⁶⁵⁾ J. Tripod, H. J. Bein u. R. Meier, Arch. internat. Pharmacodyn., im Druck.
- ⁶⁶⁾ J. H. Trapold, A. J. Plummer u. F. F. Yonkman, J. Pharm. Exp. Therap. 110, 205 [1954].
- ⁶⁷⁾ A. J. Plummer, A. E. Earl, J. A. Schneider, J. H. Trapold u. W. A. Barrett, Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 8 [1954].
- ⁶⁸⁾ H. J. Bein, F. Gross, J. Tripod u. R. Meier, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 [1953].
- ⁶⁹⁾ J. Tripod u. R. Meier, Arch. internat. Pharmacodyn., im Druck.
- ⁷⁰⁾ N. R. Hess, Helv. Physiol. Acta 5, Suppl. IV [1947].
- ⁷¹⁾ R. W. Wilkins, Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 36 [1954].
- ⁷²⁾ E. D. Freis u. R. Ari, ebenda 59, 45 [1954].
- ⁷³⁾ J. H. Hafkenschiel u. A. M. Sellers, ebenda 59, 54 [1954].
- ⁷⁴⁾ N. S. Kline, Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 107 [1954].