

# Die Chemie des Ajmalins

Von Prof. Sir ROBERT ROBINSON, London

Ajmalin ist ein pharmakologisch unwirksames Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*. Auf Grund neuer Untersuchungen kann dem Ajmalin eine neue, spannungsfreie Struktur zuerteilt werden. Ein auffallendes Merkmal ist eine Carbinolamin-Gruppierung. Stereochemische Eigenschaften und ein biogenetischer Bildungsweg werden abschließend diskutiert.

Die Wurzel von *Rauwolfia serpentina* wird in Indien schon seit längerer Zeit medizinisch verwendet. Neuerdings ist sie allgemein bekannt geworden durch ihren Wirkstoff Reserpin, ein sehr wertvolles Arzneimittel, das in der Medizin wie im Handel auffallende Bedeutung gewonnen hat. Zu diesem Thema sind ausgezeichnete Veröffentlichungen erschienen.

Van Itallie und Steenhauer<sup>1)</sup> isolierten aus *Rauwolfia serpentina* einen Stoff „Rauwolfin“, für den sie die Summenformel  $C_{21}H_{26}O_2N_2$  angaben. Zweifellos handelte es sich dabei um Ajmalin, dessen richtige Zusammensetzung  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  in unabhängiger Untersuchung von Siddiqui und Siddiqui<sup>2)</sup> gefunden wurde. Die indischen Chemiker stellten eine Anzahl von Derivaten der Base her. Eigene Arbeiten auf diesem Gebiet wurden an der Universität Oxford in enger Zusammenarbeit mit E. Schlittler in drei Abschnitten durchgeführt, die zeitlich beträchtlich auseinanderliegen.

Miss D. Mukherjee (Mrs. R. N. Chakravarti) stellte einige grundlegende Eigenschaften fest, besonders den Abbau zum Ind-N-Methylharman und Carbazol. F. A. L. Anet entdeckte die Reduktion zum Dihydro-desoxy-ajmalin und erbrachte die ersten Beweise für die Carbinolamin-Struktur<sup>3)</sup>. Er machte das erste Experiment zur Reduktion des Ajmalins mit Na-Borhydrid. Diese und andere Arbeiten haben F. C. Finch und J. D. Hobson fortgesetzt; Hobson fand das Decarboxo-ajmalin und seinen Abbau zum Norajmarin, dessen Synthese ihm gelang<sup>4)</sup>.

Die glänzenden Arbeiten von Woodward und Schenker sowie anderen Mitarbeitern in Havard sind schon durch vorläufige Mitteilungen<sup>5)</sup> bekannt geworden, da sie sich aber mit den Oxforder Arbeiten überschneiden, wurde beschlossen, alle Ergebnisse in einer Veröffentlichung zusammenzufassen.

## Funktionelle Gruppen

Dieser und der folgende Abschnitt über die Struktur lassen sich nun ganz didaktisch entwickeln, da neue, z. T. noch unveröffentlichte Arbeiten zu einer Lösung des konstitutionellen Problems geführt haben, die keine indirekte Beweisführung mehr erfordert.

Wird Ajmalin allein oder in Gegenwart von Basen erhitzt, so wandelt es sich in Iso-ajmalin um, das, soweit es bisher ermittelt ist, eine Reihe von Derivaten liefert, die denen des Ajmalins entsprechen. Die beiden Alkaloide müssen gleiche funktionelle Gruppen enthalten und sind Stereoisomere. Auf diese Tatsache wird schon jetzt hingewiesen, weil vielen Abbauprodukten des Ajmalins bei höheren Temperaturen die Bildung von Iso-ajmalin vorausgehen kann.

Die Alkaloide  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  sind starke Basen ( $pK_a$ : Ajmalin 8,15; Iso-ajmalin 8,05). In Übereinstimmung mit der

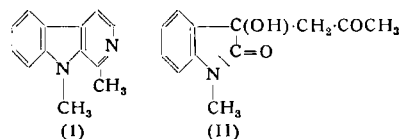
Strychnin-Reihe wird die stärker basische Gruppe mit N(b) bezeichnet. Aus wasserfreien Lösungsmitteln oder mit einem Überschuß von Mineralsäure können zweibasische Salze isoliert werden; so fällt z. B. Ajmalin-dihydrochlorid  $C_{20}H_{26}O_2N_2 \cdot 2HCl$  aus einer Lösung der Base in methanolischer Salzsäure beim Zufügen von Äther aus.

Beim Umkristallisieren aus Wasser geht das Dihydrochlorid in das gewöhnliche Monohydrochlorid über. Die schwach basische Gruppe wird mit N(a) bezeichnet; sie steht zweifellos an einem Benzol-Kern mit freier p-Stellung zum Stickstoff.

Ajmalin und viele seiner Derivate kuppeln mit Diazobenzolsulfonsäure zu Azofarbstoffen vom typischen Charakter des Methylorange. Die freien Basen geben oxydative Farbreaktionen, z. B. rote Färbungen mit Salpetersäure und Eisenchlorid, die denen des Strychnidins ähnlich sind.

Bei sehr eingreifenden Abbaureaktionen werden Indolartige Substanzen erhalten; ein eindeutiger Beweis dafür, daß Ajmalin ein Dihydro-indol ist, wird weiter unten angeführt. Die Absorption im UV entspricht der eines Indolins und das IR-Spektrum zeigt mit einer Bande bei  $6,21 \mu$  einen ortho-disubstituierten Benzol-Ring an. Die Verknüpfung von N(a) mit dem Benzol-Kern wird durch die Tatsache erhärtet, daß N-Methyl-ajmaliniumsalze, in denen die Methyl-Gruppe mit N(b) verbunden ist, die Reaktionen und optischen Eigenschaften der Stammbase aufweisen, soweit sie sich auf die besonderen Eigenschaften des aromatischen Kerns beziehen.

Bei der Bestimmung nach Zerewitinoff werden für die kristalline Verbindung des Ajmalins mit Methanol,  $C_{20}H_{26}O_2N_2 \cdot CH_3OH$ , drei, für das Ajmalin selbst zwei aktive Wasserstoff-Atome gefunden. Die beiden H-Atome gehören offensichtlich Hydroxyl-Gruppen an, so daß N(a) und N(b) tertiär sein müssen. Eine N-Methyl-Gruppe wird bei der Mikrobestimmung nach Herzig-Meyer festgestellt. Aus dem Abbau von Ajmalin zu Ind. N-Methylharman (I) ist zu schließen, daß sie mit der Gruppierung N(a) verbunden ist. Dieser Befund wurde später gesichert durch Oxydation des Ajmalins mit Permanganat in Aceton zu N-Methyl-isatin-aceton (II), wobei die Möglichkeit einer Wanderung der Methyl-Gruppe bei relativ hohen Temperaturen ausgeschlossen ist.



Die Analyse zeigt für Ajmalin eine C-Methyl-Gruppe an.

Der Benzol-Ring des Ajmalins und seiner Derivate läßt sich leicht durch Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetall-Katalysators hydrieren; die Hexahydro-Derivate geben die erwähnten charakteristischen Farbreaktionen nicht mehr. Weitere katalytische Hydrierung findet nicht statt, es ist also keine Doppelbindung vorhanden.

Ajmalin bildet ein Diacetyl- und Dibenzoyl-Derivat; beide sind schwächere Basen als Ajmalin (Diacetyl-ajma-

<sup>1)</sup> L. van Itallie u. A. J. Steenhauer, Arch. Pharmazie 279, 313 [1932]; Pharm. Weekblad 74, 341 [1932].

<sup>2)</sup> S. Siddiqui u. R. H. Siddiqui, J. Indian chem. Soc. 8, 667 [1931]; 9, 539 [1932]; 12, 37 [1935]; S. Siddiqui, ebenda 16, 421 [1939].

<sup>3)</sup> D. Mukherjee, R. Robinson u. E. Schlittler, Experientia 5, 215 [1949]; D. Mukherjee, R. Robinson, E. Schlittler u. F. A. L. Anet, J. chem. Soc. [London] 1954, 1242.

<sup>4)</sup> Chem. a. Ind. 1955, 285.

<sup>5)</sup> R. B. Woodward, diese Ztschr. 68, 13 [1956].

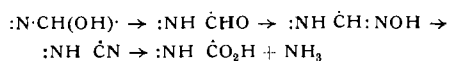
lin,  $p_{K_a}$  4,9), doch zu stark, um eine Zuordnung der basischen Funktion an N(b) zu rechtfertigen. Die Gruppe N(a)-COR können sie nicht enthalten, weil die Diacyl-Derivate intensive Farbreaktionen zeigen. Überdies liefert Diacetyl-ajmalin ein Jodmethylat, dessen Lösung keine Fällung mit Ammoniak gibt und das demnach ein quartäres Salz ist. Diese Substanz zeigt ebenfalls die für Alkylaniline typischen Farbreaktionen.

Man erhält von Hexahydro-ajmalin ein Diacetyl-Derivat, das auch durch katalytische Hydrierung von Diacetylajmalin entsteht. Bei der Hydrolyse der Diacetate werden die Ausgangsbasen zurückerhalten.

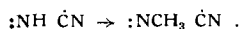
Nach diesen Ergebnissen muß Ajmalin zwei Hydroxyl-Gruppen enthalten und entsprechend treten im IR-Spektrum starke Banden auf, die diesen Gruppen zuzuordnen sind. Andererseits spricht keine Bande für die Anwesenheit einer Carbonyl-Gruppe, obwohl dieses behauptet wurde. Wir haben die Spektren daraufhin nochmals überprüft, aber keine Carbonyl-Absorption gefunden; die Benzol-Bande bei  $6,2 \mu$  liegt deutlich außerhalb des zulässigen Bereichs.

Die beiden Hydroxyl-Gruppen werden mit  $\text{—O(c)H}$  und  $\text{—O(d)H}$  bezeichnet. Es wird vermutet, daß die erstere in der Teilstruktur  $\text{>N(b)—CH(O(c)H)—}$  vorliegt, wofür die folgenden Beweise angeführt werden können:

1. Die reduzierende Eigenschaft des Ajmalins gegenüber ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung kann durch das Auftreten der Form:  $\text{NH} \cdot \text{CHO}$  in alkalischer Lösung bedingt sein. Die Bildung eines Oxims spricht ebenfalls für diese Annahme. Das Oxim wird durch Acetanhydrid und  $\text{HCl}$ -Eisessig in eine Substanz  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}_2$  umgewandelt (der Zusammensetzung nach ein Diacetyl-ajmalin-oxim-dihydrochlorid), die durch methanolische Kalilauge hydrolysiert wird. Dabei entsteht Anhydroajmalin-oxim  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ , das als Dihydrochlorid isoliert und analysiert wird. Die Substanz zeigt eine IR-Bande für eine CN-Gruppe bei  $4,50 \mu$ ; bei der Hydrolyse wird Ammoniak abgespalten und eine Aminosäure gebildet. Sie wird durch  $\text{LiAlH}_4$  in ätherischer Lösung in Gegenwart einer kleinen Menge Chloroform wieder zu Ajmalin reduziert. Die einzelnen Reaktionsstufen lassen sich wie folgt formulieren



Anhydro-ajmalin-oxim wurde durch Methyljodid in N-Methyl-anhydro-ajmalin-oxim-hydrojodid übergeführt, dessen wäßrige Lösung mit Ammoniak sofort eine Fällung gab

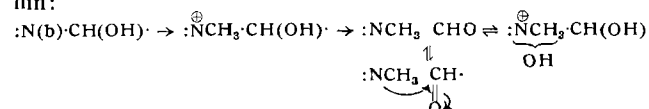


Versuche zur Isolierung der freien Aminosäure, die in der letzten Stufe auftritt, waren nicht erfolgreich; sie wurde als Dihydrochlorid analysiert.

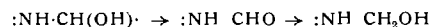
2. Die Methosalzse des Ajmalins verhalten sich bei der Titration nicht eigentlich wie echte quartäre Salze, sondern mehr wie die Salze einer starken Base mit einem  $p_K$  9,2.

Die Base kann bei 0,01 Torr destilliert werden und wird als glasige Masse erhalten, die vermutlich aus N-Methyl-iso-ajmalin besteht, da das Hydrojodid mit Iso-ajmalin-jodmethyolat identisch ist. Das IR-Spektrum der destillierten Base hat eine Carbonyl-Bande, die in Chloroform-Lösung geschwächt erscheint.

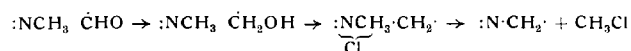
Die Ergebnisse weisen auf folgenden Reaktionsverlauf hin:



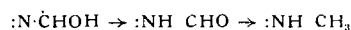
3. Ajmalin wird in neutralen Lösungsmitteln durch Lithiumaluminium-hydrid nicht reduziert und kann zurückgewonnen werden, wenn diese Behandlung auf Diacetyl-ajmalin oder Anhydroajmalin-oxim angewendet wird. Andererseits liegt sehr wahrscheinlich in alkalischer Lösung die Phase :NH(b)CHO vor, daher vermag Na-Borhydrid die Reduktion zum Dihydro-ajmalin zu bewirken:



Dihydroajmalin ist eine sekundäre Base, die durch Abspaltung von Wasser (84% Ausbeute beim Erhitzen des Hydrobromids) in Desoxy-ajmalin  $C_{20}H_{26}ON_2$  umgewandelt werden kann. Die tertiäre Base (quartäres Jodmethylat) wurde bereits erhalten durch Reduktion des N-Methylajmalins, Ringschluß und Entmethylierung durch Erhitzen des Chlormethylats:

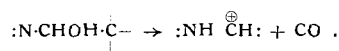


4. Die Einwirkung von Hydrazin auf Ajmalin unter *Huang-Minlon* Bedingungen führt zu einer guten Ausbeute an Dihydro-desoxyajmalin:



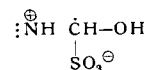
Auf dem gleichen Wege liefert Hexahydro- $\alpha$ -jmalin das Octahydro-desoxy- $\alpha$ -jmalin. Die reduzierten Verbindungen enthalten zwei C-Methyl-Gruppen und geben die entsprechenden Derivate sekundärer Basen ( $N(b)CH_3$ ,  $N(b)SO_3C_6H_4CH_3$  etc.).

5. Ajmalin spaltet mit Raney-Nickel in kochendem Xylol Kohlenmonoxyd ab und geht in Decarbono-ajmalin  $C_{19}H_{28}ON_2$  über, eine sekundäre Base, wie an der Bildung von Derivaten erkannt wird:



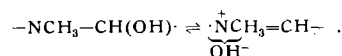
Alle Ergebnisse sprechen eindeutig dafür, daß Ajmalin ein Carbinolamin :N-CH(OH) ist, das in saurer Lösung als solches vorliegt, in alkalischer Lösung aber im Gleichgewicht mit dem Iminoaldehyd :NHCHO steht.

Auffallend ist aber, daß dem Ajmalin die typischen Eigenschaften der Carbinolamine fehlen. Es wird durch Zinkstaub und wäßrige Salzsäure nicht reduziert, auch scheint es weder mit Aceton zu kondensieren, noch mit einfachen Alkoholen Äther zu bilden. Die Verbindung mit Methanol ist offenbar ein Addukt und kein Methylätherhydrat. Einige Reaktionen sind zweideutig, so verbindet sich Ajmalin mit Schwefeldioxyd zu einer charakteristischen Substanz, die ein Sulfonsäure-betain



aber ebensogut das einfache Hydrogensulfit einer Base sein kann.

Das Fehlen der charakteristischen Carbinolamin-Eigenschaften wird besonders deutlich dadurch, daß bevorzugt O-Acyl-Derivate gegenüber N-Acyl-Derivaten gebildet werden. Dieses Abweichen von der Erfahrung ist sehr ungewöhnlich und ist wahrscheinlich auf sterische Faktoren zurückzuführen, die ein Anwachsen der Covalenz zwischen Kohlenstoff und Stickstoff verhindern. Im Cotarnin und ähnlichen Substanzen besteht das Gleichgewicht

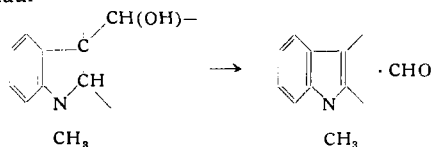


Hier ist die Rückkehr von Anionen zum Kohlenstoff  
(z. B. Bildung von  $\cdot\text{NCH}_3\cdot\text{CH}(\text{OR})\cdot$  und  $\text{NCH}_3\cdot\text{CHCN}$ )

durch die ungesättigte Natur der rechtsseitigen Komponente des Systems erleichtert; die Reduzierbarkeit in saurer Lösung ist ähnlich bedingt. Wahrscheinlich besteht hier eine Analogie zu der Tatsache, daß Chinuclidone nicht durch Lactamisierung der Piperidin-4-essigsäuren erhalten werden.

Es wurde zunächst angenommen, daß die Funktion  $-O(d)H$  einer tertiären Hydroxyl-Gruppe zuzuordnen ist, da Substanzen wie Desoxy-ajmalin von Chromsäure nicht angegriffen werden. Es war allerdings bekannt, daß gewisse Alkyl-piperidane unter den gleichen Bedingungen ähnlich stabil sind. Die ersten Versuche zur Oxydation nach *Oppenauer* mißlingen, weil die üblichen Bedingungen nicht ausreichten waren. Mit Benzophenon und Kalium-*t*-butylat wird die  $-CHO(d)H$ -Gruppe zum Keton oxydiert.

Auf diese Weise kann z. B. Desoxy-ajmalin in Desoxy-ajmalon und Decarbone-ajmalin in Decarbone-ajmalon übergeführt werden. Die Ketone sind substituierte Cyclopentanone; im IR-Spektrum ist eine Bande bei  $5,7 \mu$  vorhanden. Desoxy-ajmalon wird durch Na-Borhydrid zum epi-Desoxy-ajmalin reduziert. Desoxy-ajmalin und seine epi-Verbindung reagieren leicht mit Bleitetraacetat, aus beiden Substanzen wird sowohl der gleiche Aldehyd als auch das gleiche aromatische Indol-Derivat erhalten (UV-Spektrum). Hieraus folgt mit großer Sicherheit der Reaktionsverlauf

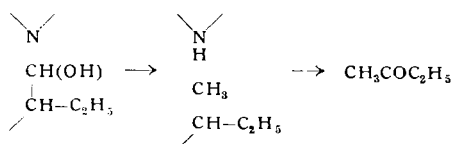


oder eine entsprechende Spaltung in der 2-Stellung des Dihydroindol-Rings, die aber weniger wahrscheinlich ist.

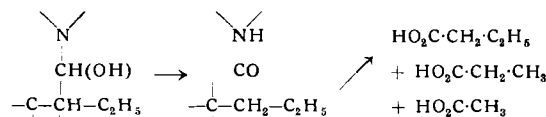
Die Einwirkung von Bleitetraacetat auf Dihydro-ajmalin führt zu einem Aldehyd-semiacetal  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  (IR-Banden für  $-OH$ , aber nicht für  $>CO$ ). Man erhält daraus ein O-N-Diacetat, das bei der Sublimation  $C_2H_4O_2$  abspaltet; es entsteht eine Substanz  $C_{22}H_{26}O_2N_2$ , vermutlich ein N-Acetyl-enoläther. Durch Silberoxyd wird das Aldehyd-semiacetal zu einem  $\delta$ -Lakton (Bande bei  $5,78 \mu$ ) oxydiert und als Pikrat  $C_{26}H_{27}O_9N_5$  isoliert. Diese Ergebnisse sind durch die jetzt aufgestellte Strukturformel leicht zu interpretieren (s. u.).

### Abbaureaktionen

Bei der Einwirkung von Natronkalk auf Ajmalin bei  $280-300^\circ C$  wurde früher als Hauptprodukt Ind-N-Methylharman gefunden, daneben konnte Carbazol nachgewiesen werden. Bei der Destillation des Alkaloids mit Zinkstaub in strömendem Wasserstoff entstehen Ind-N-Methylharman und Carbazol in etwa gleichen Mengen, so daß der Carbazol-Bildung Bedeutung zuzukommen scheint. Biogenetische Arbeitshypothesen führten schon früher zu der Annahme, daß Ajmalin nebenstehende Gruppierung enthalten könne, und diese Ansicht ließ sich auf zwei einfachen Wegen bestätigen. Erstens gibt Dihydro-desoxy-ajmalin bei der Oxydation mit Chromsäure Methyl-äthylketon (15% Ausb.):



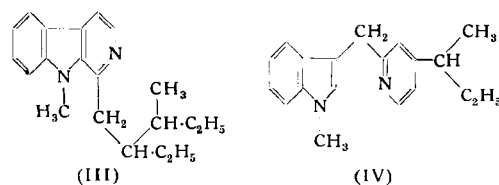
Zweitens wird Decarbone-ajmalin in ähnlicher Weise zu Buttersäure, wenig Propionsäure und einer relativ kleinen Menge Essigsäure oxydiert:



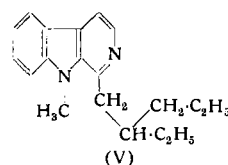
Auf Grund der biogenetischen Hypothese wurde der Abbau reduzierter Ajmalin-Derivate unter milden Bedingungen studiert. Die zusammengefaßten Resultate ergeben in Verbindung mit dem Vorhergehenden eine eindeutige Lösung des strukturellen Problems.

Desoxy-dihydro-ajmalin gab mit Palladium-Kohle bei  $325^\circ C$  ein Gemisch von Basen, deren UV-Absorption dem Absorptionsspektrum des Alstyrins sehr ähnlich war. Sehr wahrscheinlich wurde in einem der Versuche Alstyrin selbst isoliert, doch blieb die Identifizierung ungewiß, da es schwierig war, den Stoff völlig zu reinigen. Mit dem gleichen Reagens ergab Desoxy-dihydro-ajmalin bei  $250^\circ C$ : a) Ind-N-Methylharman, b) ein Carbolin  $C_{19}H_{26}N_2$ , benannt Ajarmin, c) eine Base  $C_{19}H_{22}N_2$ , benannt Ajmyrin und d) eine Base  $C_{20}H_{24}N_2$ .

Ajarmin (III) und Ajmyrin (IV) wurden synthetisch gewonnen.



Diese Arbeiten wurden in Harvard ausgeführt; zu gleicher Zeit konnte in Oxford bei dem entsprechenden Abbau des Decarbone-ajmalins ein Carbolin  $C_{19}H_{24}N_2$  isoliert werden, für das aus biogenetischen Gründen die Struktur (V) angenommen und durch Synthese bestätigt wurde.



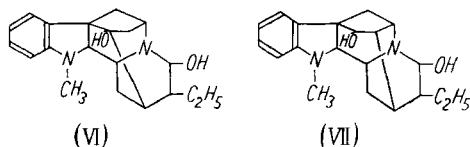
Die Base (V) ist also Nor-ajarmin und der Vergleich von Ajarmin und Norajarmin legt die Stellung des C-Atoms fest, das beim Zerfall von Ajmalin zu Decarbone-ajmalin abgespalten wird. Ebenso ließ sich aus den Abbauprodukten des Decarbone-ajmalins eine Base isolieren, die wahrscheinlich mit Nor-ajmyrin identisch ist. Sie könnte zweifellos nach der gleichen Methode aufgebaut werden, die für Ajmyrin benutzt wurde, doch wurde ein anderer Weg beschritten, um weitere Möglichkeiten zu studieren. Dabei trat eine unerwartete Umlagerung auf, die eine Zeitlang schwer zu verstehen war. Ein weiterer Versuch zur Synthese des Norajmyrins ergab gute Resultate und steht kurz vor dem Abschluß\*).

### Struktur des Ajmalins

Zu der Zeit, da Ajmalin als sek.-tert.-Dialkohol angesehen wurde, war die Struktur (VI) die wahrscheinlichste\*) (1954). Die einzige Möglichkeit, ihr die obengenannten Tatsachen anzupassen, ist die nahe verwandte Formu-

\* Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist diese Synthese gelungen.

lierung (VII), die jetzt außer allem Zweifel bestätigt ist<sup>6)</sup>. Das Ringsystem war bisher noch nicht bekannt; sein Modell ist nahezu spannungsfrei (s. u.).



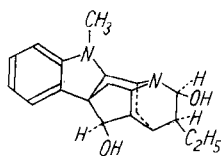
### Stereochemie

Wie gesagt, sind Ajmalin und Isoajmalin Stereoisomere. Ihre Desoxy-dihydro-Derivate sind verschieden, also ist die Isomerie nicht durch die Konfiguration an :N(b)-CH(OH)-veranlaßt. Andererseits erhält man aus Ajmalin und Isoajmalin das gleiche Decarboxo-ajmalin, folglich unterscheiden sich die beiden Basen in der räumlichen Anordnung der >CHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe.

Die latente OCH·CHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Gruppierung des Ajmalins bietet eine gute Erklärung für die Inversion in der α-Stellung. Infolge der festen Brücken-Ring-Struktur gibt das Skelett kaum Anlaß zu Umlagerungen. Ein Beispiel von Isomerie im Bereich von -CH·O(d)H wurde bereits erwähnt, eine weitere Möglichkeit, die der Gruppe -CH·O(c)H zuzuordnen wäre, ist noch nicht endgültig erwiesen. Im Zusammenhang mit dieser Frage wurde Siddiquis Neo-ajmalin geprüft. Eine Probe des Hydrochlorids, die freundlicherweise von Dr. S. Siddiqui überlassen wurde, ergab aber nach einmaligem Umkristallisieren unzweifelhaft Ajmalin-hydrochlorid.

Mutarotation des Ajmalins und seiner Derivate wurde bisher nicht festgestellt, doch sind eingehende Untersuchungen in dieser Richtung noch nicht gemacht worden. Mit ansteigendem p<sub>H</sub> wird ein Phänomen dieser Art sicherlich zu beobachten sein. Das Studium des polarographischen Verhaltens von Ajmalin würde ebenfalls lohnend sein, weil es, wie im Falle der Aldosen, eine Aussage zuließe, in welchem Umfang das Auftreten freier Aldehydgruppen anzunehmen ist.

Die nachstehende Formulierung enthält einige spekulative Annahmen, wird aber vorgelegt, um die stereochemischen Probleme des Ajmalins zu zeigen.



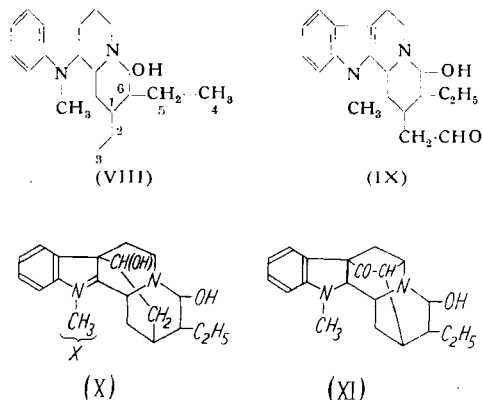
### Biogenese

Bei der Strukturaufklärung galt als Arbeitshypothese die Annahme, daß Ajmalin ein α-Alkaloid der Indol-Reihe sei (entstanden durch Kondensation eines potentiellen Aldehyds, R·CH<sub>2</sub>·CHO, oder einer Ketosäure, R·CH<sub>2</sub>·CO·CO<sub>2</sub>H, abgeleitet von einem Phenylalanin oder substituierten Phenylalanin, R·CH<sub>2</sub>·CH(NH<sub>2</sub>)·CO<sub>2</sub>H, mit der α-Stellung (2-Stellung) des Tryptophans oder eines Äquivalents). Es wurde klar, daß der aromatische Ring der Phenylalanin-Vorstufe durch eine Woodward-Spaltung geöffnet wird, wie sie für Strychnin und Emetin als sicher angenommen werden muß. Die Äthyl-Gruppe des Ajmalins hat zweifellos den gleichen biogenetischen Ursprung wie die des Emetins.

Diese Überlegungen führten zu der Teilstruktur (VIII). Es wurde früh erkannt, daß das entscheidende Problem darin lag, die Haftstellen der Kohlenstoffatome C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub>

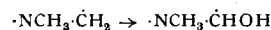
zu finden. Durch die Verknüpfung mußten einerseits zwei neue Ringe entstehen, andererseits mußte ein C-Atom die Hydroxyl-Gruppe tragen, die damals noch als tertiär angesehen wurde.

Bei der Aufklärung der letzten Einzelheiten der Ajmalin-Struktur ergibt sich eine interessante biogenetische Frage. Ohne Schwierigkeit ist der Angriff in der β-Stellung des Indol-Rings zu verstehen, der im Sinne der Formulierungen (IX → XI) ablaufen dürfte.



Das Zwischenprodukt (X) kann zu einer Verbindung C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> reduziert werden, aus der die Struktur des Ajmalins durch Verlust von zwei Wasserstoff-Atomen unter Schließung des Cyclopentan-Rings abgeleitet werden kann.

Im Hinblick auf diesen Ringschluß erscheint es mir jedoch unbefriedigend, eine kombinierte Kupplung von oxydierten Tryptophan- und Phenylalanin- (oder DOPA-, oder Tyrosin-) Einheiten in dem Sinne anzunehmen, daß R·CH<sub>2</sub>·CHO, R·CH<sub>2</sub>·CO·CO<sub>2</sub>H oder R·CH<sub>2</sub>·CH(OH)·NH·CH(OH)·CH<sub>2</sub>·R etc. bei beiden Aminosäuren wirksam werden. Dieses Schema wurde beim Gelsemin angenommen, doch sind dagegen starke Einwendungen zu machen. Die Sachlage ist ähnlich wie bei der Bildung des Tropins (Tropinons) aus Ornithin. Hier müßte nach dem Oxydationsgrad der Aminosäure das phyto synthetische Produkt monocyclisch sein, wie es im Hygrin tatsächlich der Fall ist. Statt einer primären, recht unwahrscheinlichen Oxydation der endständigen -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> Gruppe des Ornithins zu -CHO, möchte ich eher eine Oxydation auf der Stufe des N-Methylpyrrolidins



mit nachfolgendem Ringschluß zum Tropinon annehmen.

Nun ist sehr wahrscheinlich das kürzlich entdeckte Alkaloid Ajmalidin<sup>6)</sup> (aus *Rauwolfia sellowii*), C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, identisch mit Ajmalon (XI)<sup>7)</sup>. Es könnte eine Vorstufe sein, aus der Ajmalin durch Reduktion erhalten wird und könnte selbst aus einem oxydativen Ringschluß hervorgehen, der dem des Hygrins zum Tropinon analog ist.

Die Reihenfolge der Stufen in diesem biogenetischen Schema kann nur vermutet werden, aber wiederum sei bemerkt, daß Tetraphyllicin (XII), C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>, aus *Rauwolfia tetraphylla* L.<sup>8)</sup> eine Äthyliden-Gruppe enthält und bei katalytischer Hydrierung Desoxy-ajmalin liefert<sup>7)</sup>; eine mögliche, wenn auch völlig spekulative Reihenfolge wäre die nachstehende:

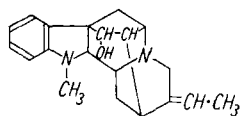
Kupplung der Aminosäuren in Analogie zur Yohimbin-Reihe, Woodward-Spaltung in der Weise, daß die Kohlenstoff-Atome 4 und 5 als Äthyliden-Gruppe zurückbleiben,

<sup>6)</sup> R. Wusicky, S. C. Pakrashi, C. Djerassi u. N. Neuss, J. Amer. chem. Soc. 77, 6687 [1955].

<sup>7)</sup> C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi u. R. B. Woodward, ebenda 78, 1259 [1956].

<sup>8)</sup> C. Djerassi u. J. Fishman, Chem. a. Ind. 1955, 627.

Angriff auf die  $\beta$ -Stellung des Indol-Rings durch die bei der Spaltung freiwerdende  $-\text{CHO}$ -Gruppe, Reduktion zu einem Indolin (und in irgendeiner Stufe Methylierung von N(a)), Oxydation von  $-\text{CH}(\text{OH})-$  zu  $-\text{CO}-$ , Oxydation von  $-\text{CH}_2-\text{N}$ : (Tryptophan-Anteil) zu  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{N}$ ;



(XII)

Ringschluß durch Carbinolamin-Keton Kondensation, Reduktion des Carbonyls zu XII, sodann Reduktion der Äthyliden-Gruppe und Oxydation von  $:\text{N}-\text{CH}_2-$  (Methylen-Gruppe der Berberin-Brücke), Oxydation der sek. Alkohol-Gruppe unter Bildung von Ajmalidin. Ajmalin kann durch Reduktion erhalten werden, oder unmittelbar dadurch, daß die Oxydation der sekundären Alkohol-Gruppe vermieden wird. Die Reaktionsfolge möge als Darstellung der verschiedenen erforderlichen Umwandlungen betrachtet werden und nicht als Theorie mit präziser biogenetisch-mechanistischer Bedeutung.

In diesem kurzen Bericht über die Chemie des Ajmalins ist die Pharmakologie nicht berücksichtigt worden, doch sei darauf hingewiesen, daß die hypotensive sowie andere physiologische Wirkungen der *Rauwolfia serpentina* dem von E. Schlittler und seinen Mitarbeitern<sup>9)</sup> isolierten Reserpin innewohnen, während Ajmalin keine dieser nütz-

lichen Eigenschaften hat. Diese ausgesprochene Inaktivität war ein glücklicher Umstand für den Chemiker, dem das unerwünschte Alkaloid in größeren Mengen als je zur Verfügung stand.

Das Studium des Ajmalins hat einen weiteren, sehr interessanten Beitrag für die Wandelbarkeit des Aldehyd-Restes erbracht, der bei der Woodward-Spaltung intermediär auftritt. Er unterliegt einigen relativ einfachen Umwandlungen, die zu den entsprechenden Teilstrukturen des Corynanthins,  $\delta$ -Yohimbins und Spermostrychnins usw. führen; die Methylen-Gruppe von  $-\text{CH}_2\text{CHO}$  ist an der Biosynthese des Strychnins beteiligt. Wenn *Openshaws* Deutung zutrifft, ist die Biosynthese des Aspidospermins eine andere Variante. Bei den Curarebasen Mavocurin und Flavocurin (*Karrer*) greift die endständige Aldehyd-Gruppe (aus der 3-Stellung der DOPA-Molekel) den Stickstoff des Indol-Rings an. Beim Emetin wird aus dem gleichen Aldehyd-Rest, zusammen mit einer weiteren Molekel DOPA (oder einem Äquivalent), das Teilstück eines neuen Tetrahydro-isochinolin-Rings aufgebaut.

Die neuen Erkenntnisse, die mit der Aufklärung der Ajmalin-Struktur gewonnen wurden, reihen sich an die bereits bekannten Tatsachen gleichbedeutend an. Außerdem repräsentieren die speziellen Eigenschaften der Carbinolamin-Gruppierung ein auffallendes Merkmal der Chemie dieses Alkaloids.

(Übersetzt von Doz. Dr. A. Mondon, Kiel)

Eingegangen am 5. September 1956 [A 769]

<sup>9)</sup> J. M. Müller, E. Schlittler u. H. J. Bein, *Experientia* 8, 338 [1952]; L. Dorfman, A. Furlenmeier, C. F. Huebner, H. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Müller, E. Schlittler, H. Schwyzer u. St. André, *Helv. chim. Acta* 37, 59 [1954]. Vgl. auch E. Schlittler, J. A. Schneider u. A. J. Plummer, *diese Ztschr.* 66, 386 [1954].

## Die Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*)

Von Prof. Dr. THEODOR WIELAND\*), Frankfurt/M.

Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt/M.

Als Gifte des grünen Knollenblätterpilzes wurden die Cyclopeptide, Phalloidin,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Amanitin isoliert. Sie unterscheiden sich wesentlich in ihrer Toxizität; auch sind die letalen Dosen von Tier zu Tier verschieden. Während die Phalloidin-Struktur aufgeklärt und bereits Syntheseveruche unternommen werden konnten, ist die Konstitution der Amanitine noch nicht vollständig bekannt.

Seit es eine geschichtliche Überlieferung gibt, ist von tödlichen Vergiftungen nach dem Genuß von Pilzen berichtet worden und auch heute fordert diese Todesart weiterhin ihre Opfer, deren Zahl auf der Erde zu einigen Hundert pro Jahr geschätzt werden kann. Wir wissen heute, daß hierfür allein Pilze aus der *Amanita*-Species verantwortlich zu machen sind, in der sich einige wenige Vertreter gefährlicher Giftigkeit finden. Den überwiegenden Anteil stellt in Mitteleuropa der grüne Knollenblätterpilz (*A. phalloides*, Fr.), Vergiftungsfälle sind bei uns auch vom weißen Frühlingsknollenblätterpilz (*A. verna*) beschrieben. Dieser scheint in den USA, wo er als „destroying angel“ bezeichnet wird, neben einer weiteren giftigen Art, *A. tenuifolia*, die Hauptrolle zu spielen<sup>1)</sup>. Der in Europa verbreitete und vom Kenner durch die leicht gelbe Farbe des Fruchtfleisches und den typischen Geruch nach Kartoffelkeimen vom grünen leicht zu unterscheidende gelbe Knollenblätterpilz (*A. mappa*, Batsch) enthält keine Spur der tödlichen Giftstoffe.

\*) 12. Mitt. über die Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes. 11. Mitt. s. Fußnote<sup>10)</sup>.

<sup>1)</sup> S. S. Block, R. L. Stephens u. W. A. Murill, *Agricult. and Food Chem.* 3, 584 [1955]; dieselben mit A. Barreto, *Science* [Washington] 72, 505 [1955].

### Isolierung der giftigen Inhaltsstoffe

Versuche verschiedener Forscher, das tödliche Gift von *A. phalloides* in reiner Form zu gewinnen, reichen bis zum Anfang des letzten Jahrhunderts zurück, aber erst vor 20 Jahren stellte sich ein chemisch bemerkenswerter Erfolg ein. Man war bis dahin über die Erkenntnis nicht weit hinausgekommen, daß der Giftpilz neben einem hitzlabilen Haemolysin komplizierter Natur, das die Todesfälle durch gekochte Gerichte nicht verursachen kann und deshalb bisher nicht näher untersucht wurde, ein thermostabiles Gift „Amanitotoxin“ enthält (W. W. Ford und Mitarb.). 1931 nahm H. A. Raab im Münchner Chemischen Universitätslaboratorium die chemische Bearbeitung auf. In der ersten Publikation<sup>2)</sup> findet sich ein kurzer tabellenartiger Überblick bis zu diesem Zeitpunkt für den geschichtlich interessierten Leser. Der weitere Gang der Isolierungsarbeiten bis zum Beginn unserer eigenen Untersuchungen sei in ähnlicher Weise hier skizziert.

<sup>2)</sup> H. A. Raab, *Hoppe - Seyler's Z. physiol. Chem.* 207, 157 [1932].