

obligater Vermittler des Außenklimas. Um weiter die Möglichkeit unserer augenscheinlich nicht unumgänglichen Inhalationshypothese anzufechten, wird man wohl die Möglichkeit der Suspension in der Luft sterinhaltiger Mikrokörper tierischen oder pflanzlichen Ursprungs ausschließen müssen, und das lassen wir ja dahingestellt. Jedenfalls haben wir diese Hypothese nur etwas mehr in den Vordergrund gerückt, weil sie neu ist, während die kurz angedeutete alimentäre Hypothese wohl seit Jahrzehnten als bewiesen gilt.

3. Andere Strahlenbezirke außer dem UV fassen wir deshalb nicht ins Auge, weil uns kein guter Grund bekannt ist, ihnen eine krampfauslösende und Blut-Ca⁺⁺-senkende Wirkung zuzuschreiben, die dagegen für das UV unter gewissen Umständen klinisch und experimentell bewiesen ist.

4. Aus indirekten Gründen wird seit Jahren von den besten Kennern der Krankheit angenommen – und es ist in letzter Zeit direkt, und auf verschiedene Weise, von HARNAPP¹ und von SARTORI² festgestellt worden –, daß sich die vegetative Störung der Spasmophilie nicht ohne eine beträchtliche Senkung des Blut-Ca⁺⁺ manifestiert. Deswegen hielten wir es für lohnender, diesen gesicherten Ring der langen pathogenetischen Kette in den Vordergrund zu stellen, um uns im Wirrwarr der allgemeinen Meteoropathologie nicht zu verirren, wo ja die «überzeugende und allseitig befriedigende Lösung» noch ausbleibt.

Aus den angeführten Gründen halten wir unsere Arbeitshypothese, nach welcher die meteorologischen Vorgänge insofern die Spasmophilie beeinflussen, als sie das UV des Tageslichts und dessen mittelbare und unmittelbare Wirkung auf das Blut-Ca⁺⁺ prädisponierter Organismen ändern, als nicht widerlegt. Wir schließen deswegen die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung der Krankheit durch andere mehr oder minder komplexe meteorologische Vorgänge aber nicht ausdrücklich aus.

E. SARTORI und M. BOLLETTI

Clinica Pediatrica dell'Università di Padova, den 13. Dezember 1948.

Summary

With reference to a communication of W. MÖRIKOFER (Exper. 5, 86 [1949]) concerning some remarks on our own communication about the relation between U.V. light and spasmophilic convulsions (Exper. 4, 279 [1948]) we point out that:—

(1) Our estimations concern not only the radiation of the sun, as MÖRIKOFER erroneously assumes, but also the radiation of the sky.

(2) The indoor climate is not necessarily a mediator between the open-air climate and the organism; our hypothesis of inhalation of activated substances is not the only possible explanation, however the alimentary mediation of U.V. light is still quite accepted.

(3) A causal relation between the meteorological element and convulsions is not derived from the numerical relation, but from clinical and experimental knowledge, which is discussed; and never is the relation said to be necessarily a direct one.

(4) Our investigation is a statistical and clinical, not an experimental one. This may be performed by others.

¹ HARNAPP, Klin. Wschr. 2, 1731 (1938).

² E. SARTORI, Atti XVIII Congr. Ital. Pediatr. 2, 810 (1947).

Chemistry of Ajmaline Rauwolfine of Van Itallie and Steenhauer¹

Editorial Remark:— The following "Disputandum" is not a brief report in the generally accepted sense. The paper deals with a subject which might be interesting both to Chemists and Biologists and for this reason the editors have allotted to it more than the usual space.

Ajmaline has been isolated from the roots of *Rauwolfia serpentina* BENTH. and the general properties ascribed to it by VAN ITALLIE and STEENHAUER² and by S. SIDDQUI and R. H. SIDDQUI³ have been noted in the case of our material. The composition, C₂₀H₂₈O₂N₂, has been confirmed.

Function of the nitrogen atoms

The base has strychnidine-like reactions and contains N(a) directly attached to an aromatic nucleus with a free and reactive *para*-position. It affords a methyl orange on coupling with diazobenzenesulfonic acid and the indicator behaviour of this substance resembles closely that of sulphobenzo-azo-strychnidine. The base obtained on reduction of the azo-derivative has the colour reactions expected of a *p*-aminodialkylaniline derivative. The colour reactions with nitric acid and with ferric chloride further exemplify this point and by the action of nitrous acid on the base in dilute hydrochloric acid, an orange yellow *p*-nitroso-ajmaline hydrochloride is produced; the free nitroso-base gives green solutions in neutral organic solvents. N(a) is undoubtedly tertiary and bears a methyl group (see below).

N(b) is the basic nitrogen atom and, contrary to the view of SIDDQUI (loc. cit.) it is also tertiary.

Ajmaline methiodide⁴ crystallized from aqueous methanol and dried at 100°C *in vacuo*, had m. p. 229° (Found: C, 53.9, 53.7, 53.9; H, 6.2, 6.2, 6.4; I, 26.7, 26.8. C₂₁H₂₉O₂N₂I requires C, 53.9; H, 6.2; I, 27.1%). This is a *quarternary* salt convertible into ajmaline methohydroxide, m. p. 124° from aqueous methanol (Found in material dried at 100°: C, 70.6; H, 8.4. C₂₁H₃₀O₃N₂ requires C, 70.4; H, 8.4%). R. H. SIDDQUI⁵ found, in a single analysis that could not be repeated for lack of material: C, 74.9; H, 8.85%. The erroneous conclusion was drawn that the substance was methylajmaline, C₂₁H₂₉O₂N₂.

A solution of ajmaline methochloride was obtained by action of precipitated silver chloride on the methiodide in aqueous methanolic solution. This salt was then found to couple normally with diazobenzenesulfonic acid to a methyl orange exhibiting the characteristic indicator properties. There is therefore no doubt but that N(b) is the basic centre and, furthermore, ajmaline is a di-*tert*-base which, like strychnidine and tetrahydrostrychnine, forms salts with one equivalent of acid when in contact with alcohol or water.

Function of the oxygen atoms

Contrary to the above-mentioned view R. H. SIDDQUI⁶ has described a benzoyl derivative which is

¹ Cf. also KARRER-FESTSCHRIFT, April 1949.

² L. VAN ITALLIE and A. J. STEENHAUER, Arch. Pharm. 270, 313 (1932).

³ S. SIDDQUI and R. H. SIDDQUI, J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931); 9, 539 (1932); 12, 37 (1935). — R. H. SIDDQUI, Inaug. Diss. Aligarh, 1934.

⁴ Cf. S. SIDDQUI and R. H. SIDDQUI, loc. cit., who only give MeN analysis; 2 MeN were found.

⁵ R. H. SIDDQUI, Inaug. Diss., Aligarh, 1934.

⁶ R. H. SIDDQUI, Inaug. Diss., Aligarh, 1934.

feebly basic, and hence considered to be a N-benzoyl derivative and also a N-nitroso-derivative. The latter appears to be a nitrite or an O-nitroso-derivative and will be further studied. The former has been reexamined. It is an O-benzoylajmaline, m. p. 219° after crystallization from ether or aqueous methanol (Found in material dried at 100° *in vacuo*: C, 74.9, 74.9; H, 7.0, 7.1. $C_{27}H_{30}O_3N_2$ requires C, 75.3; H, 7.0%). The hydrochloride, from alcohol-ether, blackened at 267° (Found after drying at 120° *in vacuo*: C, 69.4; H, 6.5. $C_{27}H_{31}O_3N_2Cl$ requires C, 69.4; H, 6.6%).

Ajmaline forms, however, a diacetyl-derivative when it is heated with acetic anhydride. The base, crystallized from ether-light petroleum (b. p. 40–60°), had m. p. 132° (Found in material dried at 100° *in vacuo*: C, 70.2, 70.2; H, 7.4, 7.3; Ac, 22.5. $C_{24}H_{30}O_4N_2$ requires C, 70.2; H, 7.3; 2 Ac, 21.0%).

It is shown below that ajmaline is an aldehyde, or contains a sugar-like, cyclic, acetal group equivalent to an aldehyde. It is therefore probable that this diacetate is an enol-acetate plus alcohol acetate, containing

>C=CHOAc and >COAc . If it were an alkylidene diacetate, —CH— , there would still be >C(OH)

available, and a triacetate should have been formed.

H. W. THOMPSON¹ kindly examined the infra red absorption spectrum and reported the presence of hydroxyl but no carbonyl group. However, we have noted that ajmaline readily reduces an ammoniacal silver solution and accordingly suspected a latent aldehyde group to be present in the molecule. Following this up it was found that ajmaline yields an oxime.

The oxime hydrochloride, dried at 100° *in vacuo* over phosphoric anhydride, loses 4.1% and then melts with frothing at 218° ($C_{20}H_{27}O_2N_3$, HCl, 2 H₂O requires 1 H₂O, 4.3%) (Found in dried material: C, 60.4; H, 7.5; N, 10.4. $C_{20}H_{27}O_2N_3$, HCl, H₂O requires C, 60.6; H, 7.6; N, 10.6%). The free oxime (unsharp m. p.) was dried at 100° *in vacuo* (Found: C, 70.6; H, 7.8; N, 12.1. $C_{20}H_{27}O_2N_3$ requires C, 70.4; H, 7.9; N, 12.3%). At this stage it was noted that ajmaline gives a positive ANGELI-RIMINI reaction.

R. N. CHAKRAVARTI and R. ROBINSON² have investigated an oxidation product of neostychnine, oxodihydroallostrychnine, which was considered to be a basic aldehyde. This substance combines characteristically with sulfur dioxide to a sulfonic acid betaine (—SO_3^- , >NH^+). Ajmaline forms a similar compound. This, crystallized from aqueous methanol, had m. p. 225° when moderately quickly heated (Found: C, 57.4; H, 7.1; S, 7.1, 7.2; loss at 100° *in vacuo*, 22.9. $C_{20}H_{26}O_2N_2$, SO₂, 2 H₂O requires C, 57.6; H, 7.0; S, 7.5; SO₂ + 2 H₂O, 23.4%).

Catalytic hydrogenation of ajmaline

It has been independently observed in our two laboratories that ajmaline affords a hexahydro-derivative which crystallizes from aqueous alcohol and has m. p. 150° (Found in material dried at 100° *in vacuo*: C, 72.1, 71.9; H, 9.5, 9.4. $C_{20}H_{32}O_2N_2$ requires C, 72.2; H, 9.6%).

¹ H. W. THOMPSON, Physical Chemical Laboratory, Oxford University.

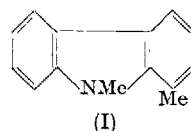
² R. N. CHAKRAVARTI and R. ROBINSON, *Nature* 160, 18 (1947); paper read to Organic Chem. Sect. Int. Congress of Chem., July 1947; full account in press.

This base does not exhibit the nitric acid and ferric reactions of ajmaline but it still couples with diazotized sulfanilic acid to a methyl orange. Fission at N(b) was possible, but the base appears to be tertiary. We now believe that this seemingly homogeneous substance is nevertheless a mixture and we are engaged in further experiments with different catalysts. There is little doubt that ajmaline contains at least one double bond. Nevertheless the dibromide of SIDDQUI¹ is probably a bromo-hydrobromide.

Degradation of ajmaline

(A) *Distillation over soda-lime*.—The bases in the distillate were dissolved in dilute hydrochloric acid and in this way one of them was eventually obtained as a hydrochloride crystallizing in very pale yellow needles. The solutions showed a strong violet fluorescence. The corresponding base crystallized from aqueous methanol, water, or ether, in glistening needles; plates from acetone, m. p. 102°. The fluorescence was reminiscent of harman, m. p. 238°, but the m. p. was very low for this series. However, IYER and ROBINSON² found that Ind-N-methylharman has m. p. 124–5° (dry) whereas harmine has m. p. 259°. Analysis showed that the base, m. p. 102°, actually contains 1 MeN and 1 MeC. Hence it was very probably Ind-N-methylharman (I). This was proved to be the case by synthesis.

Harman (from tryptophan) in liquid ammonia was treated successively with potassamide and methyl iodide³. The product was identified by m. p. 102°, undepressed mixed m. p., and comparison of properties, with the degradation product from ajmaline (Found in material dried over phosphoric anhydride *in vacuo*: C, 79.4; H, 6.1; Me(N), 7.1; Me(C), 7.6. $C_{13}H_{12}N_2$ requires C, 79.6; H, 6.1; 1 Me, 7.6%).



The neutral moiety of the degradation products contained substances possessing indolaceous odour and carbazole was recognized by colour reactions, fluorescence in U.V. light, and by absorption spectrum; it was not isolated in substance.

(B) *Distillation of ajmaline over zinc dust*.—The distillate was separated into basic and neutral fractions and from the former Ind-N-methylharman, m. p. 102°, was isolated. The neutral fraction contained carbazole, chromatographically separated and finally crystallized from light petroleum (b. p. 40–60°). The substance had m. p. 236° alone or mixed with an authentic specimen and it showed the colour reactions and U.V. spectrum of carbazole. Approximately equal amounts of the two isolated degradation products were obtained.

Discussion.—On the basis of the results described and a consideration of the chemistry of yohimbine and strychnine, possible constitutions for ajmaline are II and III.

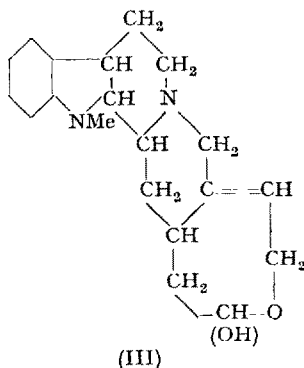
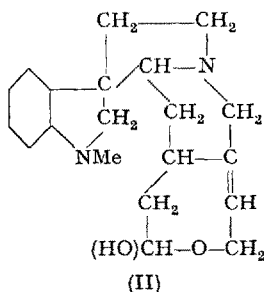
The formula (II) is closely related to strychnine and arises biogenetically by N(a) methylation and reduction of an indolenine, thus blocking the formation of the

¹ R. H. SIDDQUI, Inaug. Diss. Aligarh, 1934.

² V. V. S. IYER and R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 1637 (1934).

³ A device used by A. M. STEPHEN and R. ROBINSON in the synthesis of vomipyrine, cf. *Nature* 162, 167 (1948).

N(a) piperidone ring of strychnine as in WOODWARD'S¹ mechanism. On this basis, the Ind-N-methylharman is formed by a migration of a type which is common ($-CRR_1-CH \rightarrow CR=CR_1-$), especially when an aromatic system is produced. Carbazole from (II) arises by



dehydrogenation of an open hexane chain to an aromatic nucleus. The formula (III) gives Ind-N-methylharman

¹ R. B. WOODWARD, Nature 162, 155 (1948).

without migration, but carbazole formation is much more difficult to explain than with (II). Furthermore (II) contains a blocked hydro-indole structure and hydro-indoles which can theoretically be dehydrogenated to an indole derivative as in (III) have not been found in Nature. For these reasons we adopt (II) as a working hypothesis, fully recognizing the many speculative features which demand further investigation. We are actively engaged in following up the research on ajmaline and its congeners.

(Miss) D. MUKHERJI, R. ROBINSON, and E. SCHLITTLER

Dyson Perrins Laboratory, South Parks Road, Oxford, and Chemical Research Laboratory, Ciba, Basle, Oxford and Basle, December 23, 1948.

Zusammenfassung

Die funktionellen Gruppen des Indolalkaloids Ajmalin (Rauwolfin) werden aufgeklärt und die Base wird mit Natronkalk und mit Zinkstaub destilliert. Die Abbauresultate lassen vermuten, daß es sich beim Ajmalin um einen Körper handelt, der Strukturelemente des Strychnins enthält. Als weniger wahrscheinliche Alternative wird eine Struktur vorgeschlagen, die der Yohimbinformel nahesteht.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensionen - Reviews

Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas

Por CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA

(Editora Médica Peruana, Lima/Perú, 1946) (515 pág.)

Das gut ausgestattete Buch stellt einen neuen und interessanten Versuch dar, das alte Problem der pharmakologischen Lehrbücher zu lösen. Der Verfasser ist sich der Tatsache bewußt, daß moderne Pharmakologie in ihren Problemstellungen weit über die Therapie, oft sogar über die gesamte Medizin hinausgreift. Er beschränkt sich daher mit voller Absicht auf die Gebiete, die sowohl für den Pharmakologen, als auch für den therapeutisch tätigen Arzt von Interesse sind. In strenger Verfolgung dieses Prinzips wird die Toxikologie als pharmakologisches Teilgebiet nur insoweit besprochen, als sie sich mit therapeutischen Problemen überschneidet. Die Stoffeinteilung, die immer Diskussionen bei der Besprechung von Lehrbüchern verursacht, ist dem Verfasser bemerkenswert gut gelungen. In zwei Hauptgruppen, die den arzneitherapeutischen Zielen folgen, werden die wichtigsten Stoffklassen eingeordnet:

Die erste umfaßt die als organotrop bezeichneten Medikamente. Hierher gehören alle Pharmaka, die einen Hauptangriffspunkt in Organen, Geweben oder differenzierten Zellen des menschlichen Organismus haben und zu dessen Beeinflussung verabreicht werden. Die experimentelle Seite dieser Gruppe entspricht also der klassischen Pharmakologie, dem großen Tierexperiment, das mit dem Ziel der Wirkungsauklärung am differenzierten Organismus angestellt wird. Therapeutisch deckt sich der Inhalt dieses Teiles mit der Arzneitherapie ohne Chemotherapie, ist also in vielen Fällen symptomatische Therapie.

In der zweiten Hauptgruppe wird die Chemotherapie bakterieller und anderer Infektionen vom experimentellen und klinischen Standpunkt aus betrachtet. Sie behandelt also die Beeinflussung von Fremdorganismen im menschlichen Körper. Hier sind die als ätiotrop bezeichneten Arzneimittel zusammengefaßt, deren Wirkungen auf Organsysteme des Wirtes nur dann abgehandelt werden, wenn sie die Therapie beeinträchtigen.

Die angegebene Einteilung scheint dem Referenten, solange die in der Pathologie übliche Trennung in allgemeine und spezielle Behandlung des Gegenstandes nicht durchgeführt ist, die zurzeit beste für Ärzte und Studenten zu sein. Sie richtet sich nach dem therapeutischen Handeln und spricht daher den Kliniker und den Arzt in der Praxis unmittelbar an. Das Streben, Übersicht zu vermitteln, geht auch im einzelnen aus der Darstellung hervor. So wird bei den zentralen Erregungsmitteln nicht jeder Stoff für sich, sondern die *analeptische Wirkung* in den Vordergrund gestellt, wobei die Besonderheiten der einzelnen Medikamente nicht vergessen werden. Einzelne Abweichungen vom dem Prinzip, die Wirkung im Licht, die Stoffe im Schatten zu lassen, machen das Buch nur interessanter. Wenn etwa im Kapitel «Lokalanästhesie» das Kokain außergewöhnlich breit dargestellt wird, wird man dies im Heimatland der Koka nur verstehen und als darüber weniger orientierter Leser begrüßen können. Für den Arzt in Europa ist das Buch besonders von Bedeutung, weil es die internationale Literatur, auch die deutsche, weitgehend berücksichtigt. Amerikanische Arbeiten sind bis 1945 verarbeitet. An wichtigen Stellen sind diese Arbeiten zitiert. Das sachliche Abwägen der einzelnen Befunde ist ein Verdienst des in den Welt Sprachen sehr