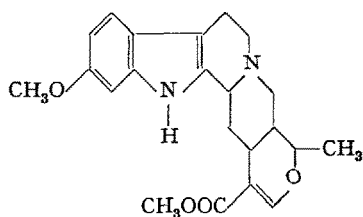


Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33 %
 Gef. C 68,92; 69,16; H 7,04; 6,81; N 7,44; 7,42 %

Der Schmelzpunkt liegt bei 238–239° (corr., aus Aceton umkristallisiert). Für die optische Drehung wurden die Werte $[\alpha]_D^{22} - 117^\circ \pm 4$ (in Chloroform) und $[\alpha]_D^{22} - 95^\circ \pm 4^\circ$ (in Pyridin) erhalten. Das Alkaloid besitzt eine C-Methylgruppe, 2 O-Methylgruppen und ein aktives Wasserstoffatom, hingegen keine N-Methylgruppe. Es sind folgende Salze des Reserpinins dargestellt worden: Hydrochlorid (Smp. 244–246°), Nitrat (Smp. 258–260°), Perchlorat (Smp. 254,5°) und das quaternäre Jodmethylat (Smp. etwa 240° unter Zersetzung).

Das Ultraviolettspektrum¹ besitzt je ein Absorptionsmaximum bei 229 m μ (ϵ etwa 6200) und bei 298 m μ (ϵ etwa 43000) und erweist sich als identisch mit demjenigen der Substanz I, die in einer kürzlich erschienenen Arbeit von POPELAK *et al.*² beschrieben ist. Wir nehmen deshalb an, dass es sich hierbei um die gleichen Alkaloide handelt. Das Infrarotspektrum zeigt charakteristische Absorptionsbanden bei 3380 cm⁻¹, 1703 cm⁻¹, 1602 cm⁻¹ und eine Doppelbande im Bereiche von 800 bis 830 cm⁻¹.

Auf Grund der obengenannten Daten und einer Reihe von Abbaureaktionen¹ nehmen wir an, dass es sich beim Reserpinin um ein Indolalkaloid der folgenden Konstitution handelt:



E. SCHLITTLER, H. SANER und
 J. M. MÜLLER

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel und
 Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel
 und Summit, N. J., den 1. Februar 1954.

Summary

Reserpinine, a minor alkaloid of *Rauwolfia serpentina* Benth. accompanying Reserpine, has been isolated, and its structural formula is proposed.

¹ Einzelheiten folgen in einer späteren Mitteilung.

² A. POPELAK, H. SPINGLER und F. KAISER, Naturwissenschaften 40, 625 (1953).

Mechanism of Tryptophane Biogenesis and Decomposition

The reaction indole + serine \rightarrow tryptophane has been demonstrated in several organisms, including *Neurospora sitophila*¹, *Salmonella typhosus*, *Escherichia coli*², and *Claviceps purpurea*³. It has further been shown⁴ that a cell-free preparation from *N. sitophila* is able to

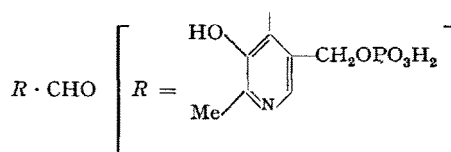
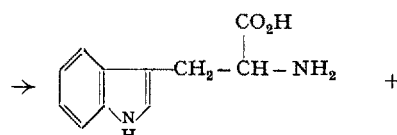
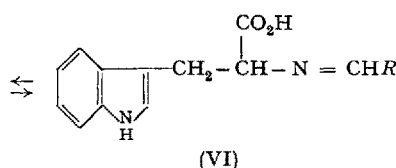
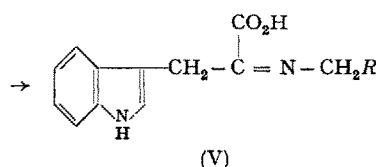
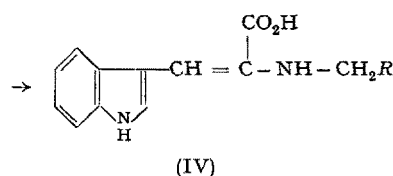
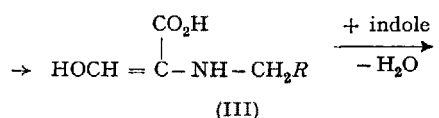
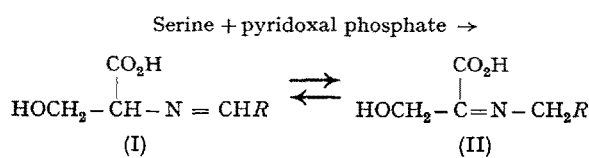
¹ E. L. TATUM and D. BONNER, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 30, 30 (1944).

² P. FILDERS, Brit. J. Exptl. Pathol. 26, 416 (1945).

³ V. E. TYLER and A. E. SCHWARTING, Science 118, 132 (1953).

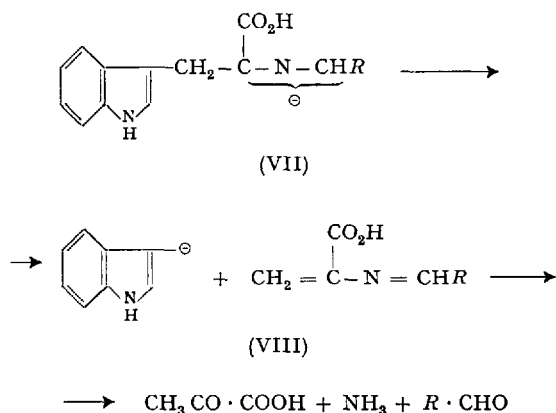
⁴ W. W. UMBREIT, W. A. WOOD, and I. C. GUNSALUS, J. biol. chem. 165, 731 (1946).

perform the reaction and that the co-enzyme is pyridoxal phosphate. The reaction can be written overall as the elimination of water between the serine hydroxyl group and the β hydrogen atom of indole, but it is hardly possible that the actual mechanism can be so simple since the alkylation of indole with an alcohol in this way except under very vigorous conditions¹ is unknown. The serine is probably therefore first converted into a reactive intermediate capable of performing a C-alkylation of indole. A way in which this could be achieved, consistent with the known facts is indicated in the sequence (I) \rightarrow (III), and thus involves two successive prototropic changes. (III) is, of course, the enol of an aldehyde, so that condensation with indole to give (IV) should, by well-known analogies, proceed very readily. The sequence (IV) \rightarrow (VI) represents a reversal of the prototropies (I) \rightarrow (III), and hydrolysis of (VI) would give tryptophane and regenerate pyridoxal phosphate.



¹ J. W. CORNFORTH and SIR R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 1942, 680.

A further point of interest arises in this mechanism. It has been shown¹ that a cell-free preparation of *E. coli* can decompose tryptophane into indole, pyruvic acid and ammonia and that again pyridoxal phosphate is the co-enzyme. Further, the enzyme does not deaminate either serine or alanine so that these amino-acids cannot be intermediates.



It will be seen that the conjugate base of (V) \leftrightarrow (VI) is (VII) and that a facile elimination reaction should be possible in this species giving the anion of indole and (VIII), which on hydrolysis would give pyruvic acid, ammonia and pyridoxal phosphate.

J. HARLEY-MASON

University Chemical Laboratory, Cambridge, England, October 20, 1953.

Zusammenfassung

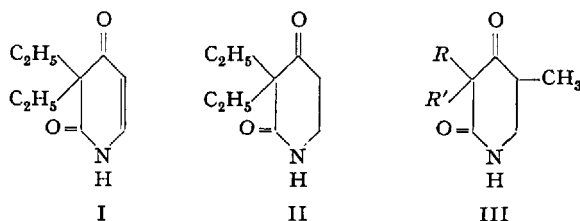
Für den biosynthetischen Vorgang: Indol + Serin \rightarrow Tryptophan wird ein detaillierter chemischer Reaktionsverlauf vorgeschlagen. Der Verlauf des Abbaus von Tryptophan zu Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak wird in ähnlicher Weise gedeutet.

¹ I. C. GUNSALUS, W. W. UMBREIT, and W. A. WOOD, J. biol. chem. 170, 313 (1947).

Synthese neuer Schlafmittel der Pyridin- und Piperidinreihe

Seit der Einführung des Veronals in die Therapie (1903) ist eine fast unübersehbare Zahl alkylierter Barbitursäuren hergestellt worden, von denen viele als Arzneimitteln Verwendung finden. Um dem Wunsch nach Abwechslung und den verfeinerten Bedürfnissen der Therapie Rechnung zu tragen, erwies es sich als notwendig, neue Schlafmittel mit spezifischerer Wirkung und zunehmender therapeutischer Breite in anderen chemischen Klassen zu suchen. Auf Grund theoretischer Überlegungen wurden in den dialkylierten Derivaten des 2,4-Dioxy-pyridins¹ neue Schlafmittel gefunden, die weitgehender Variation fähig sind. Zuzufolge ihrer besonderen pharmakologischen und klinischen Vorzüge wurden das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin I (*Persedon*) als Schlafmittel und das 2,4-Dioxo-3,3-di-

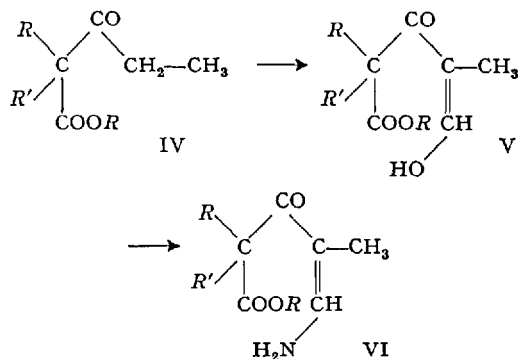
äthyl-piperidin II (*Sedulon*) als Hustenmittel in die Therapie eingeführt.



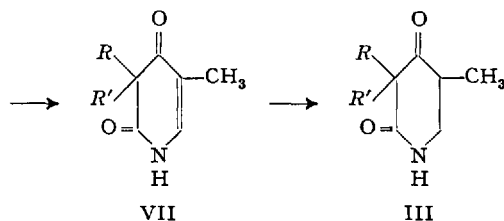
Es erschien nun interessant, 3,3-Dialkyl-tetrahydropyridin- und -piperidin-derivate mit weiteren Substituenten zu untersuchen.

Unter der grossen Zahl der pharmakologisch geprüften neuen Verbindungen verdienen die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidine der Formel III dank ihrer intensiven und langdauernden Schlafwirkung bei guter Verträglichkeit besonderes Interesse. Zu ihrer Herstellung haben wir drei verschiedene Wege beschritten, wobei jedesmal über verschiedene Zwischenprodukte dieselben Endprodukte gewonnen werden konnten.

1. Aus Propionyl-dialkylessigestern: Diese Synthese entspricht der in der Festschrift Emil Barell¹ angegebenen:



R und R' bedeuten gleiche oder verschiedene Alkylreste



Propionyl-dialkylessigester (IV) lassen sich über die Oxymethylen-Verbindungen (V) in die α,α -Dialkyl- γ -aminomethylen-propionylessigester (VI) überführen, die durch alkalische Kondensationsmittel zu den entsprechenden 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridinen (VII) zyklisiert werden. Bei der katalytischen Reduktion werden daraus die entsprechenden Piperidine (III) gewonnen. Diese Synthese ist wenig ausgiebig, da die Propionyl-dialkylessigester (IV) relativ schwer zugänglich sind und auch die Überführung in die Oxymethylen-Verbindungen (V) nur mit schlechter Ausbeute verläuft. Die Bedeutung dieses Weges liegt hauptsächlich in der gesicherten Konstitution der Endprodukte.

¹ O. SCHNIDER, Festschrift Emil Barell 1936, 195.

¹ O. SCHNIDER, Festschrift Emil Barell 1936, 195.