

## 32. Alkaloide aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* L.

4. Mitteilung über Rauwolfia-Alkaloide<sup>1)</sup>

von A. Stoll, A. Hofmann und R. Brunner.

(14. XII. 54.)

Bis anhin ist nur ein einziges Alkaloid aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* L., einer in Indien und Australien heimischen Rauwolfia-Art, in kristallisierter Form isoliert worden<sup>2)</sup>. Dieses Alkaloid, das zuerst unter dem Namen Rauwolscin beschrieben wurde, ist ein Isomeres des Yohimbins. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Rauwolscin mit  $\alpha$ -Yohimbin identisch ist<sup>3)</sup>.

Bei der Weiterführung unserer Untersuchungen über Rauwolfia-Alkaloide extrahierten wir auch die Alkaloide aus Blättern von *Rauwolfia canescens*, die im Government House Garden, Madras, gesammelt worden waren.

Sie wurden dem einen von uns (A. St.) anlässlich einer Indienreise von seinem Gastgeber, dem damaligen Gouverneur von Madras, Seiner fürstlichen Hoheit dem Maharaja von Bhavnagar, zur Verfügung gestellt.

Aus dem rohen, in einer Ausbeute von rund 2,5 % der getrockneten Blätter anfallenden Alkaloidgemisch trennten wir das  $\alpha$ -Yohimbin nach dem von A. Mookerjee<sup>2)</sup> angegebenen Verfahren in Form des in Alkohol sehr schwer löslichen Oxalats ab. Der grössere Teil der Alkaloidfraktion bildete jedoch leicht lösliche Oxalate und musste demnach noch andere Alkaloide enthalten. Mittels der chromatographischen Adsorptionsmethode, wobei Aluminiumoxyd als Säulenmaterial und Benzol, dem steigende Mengen Alkohol zugesetzt waren, als Lösungsmittel dienten, liessen sich aus den freigesetzten Alkaloiden der Oxalat-Mutterlauge neben zusätzlichen Mengen  $\alpha$ -Yohimbin noch vier weitere Alkaloide abtrennen. Zwei davon erwiesen sich als identisch mit bereits bekannten Verbindungen, während die beiden andern unseres Wissens neu sind.

### Aricin.

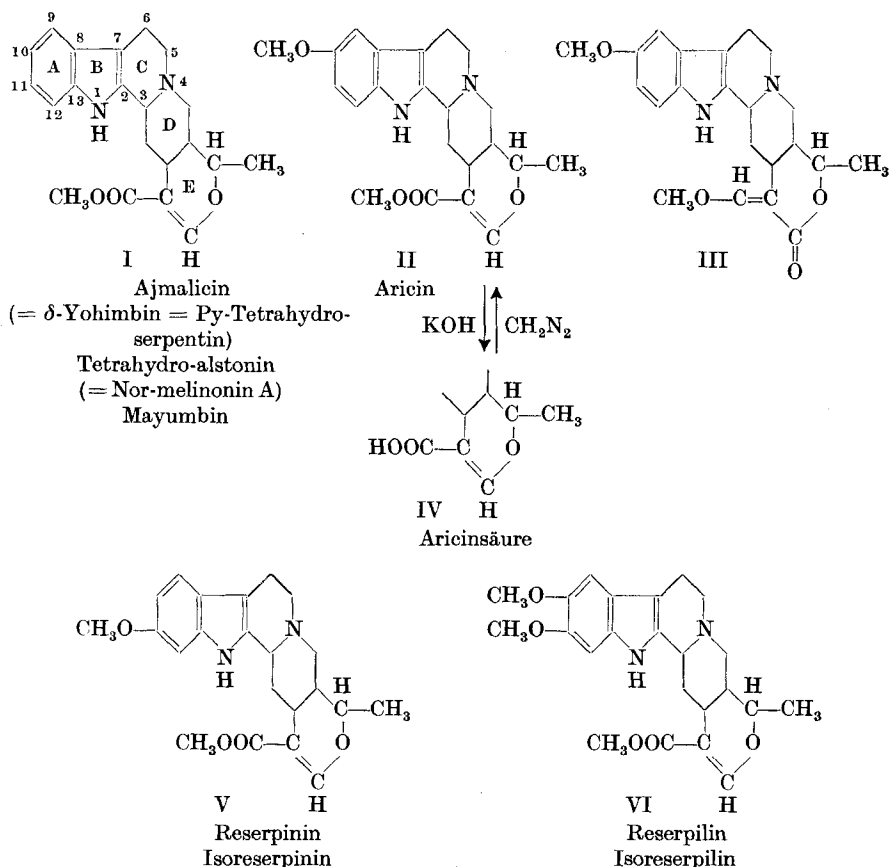
Mit abs. Benzol wurde bei der Chromatographie ein einheitliches Alkaloid eluiert, das aus Äther oder aus wässrigem Alkohol in farblosen, kristalllösungsmittelfreien Nadeln kristallisiert; Smp. 190° (Zers.). Die Werte der Elementaranalyse und der potentiometrischen Titration entsprechen der Formel  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ . Das Alkaloid zeigt ein spez. Dreh-

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung: Helv. **37**, 849 (1954).

<sup>2)</sup> A. Mookerjee, J. Ind. chem. Soc. **18**, 33, 485 (1941); **20**, 11 (1943); **23**, 6 (1946); A. Chatterjee-Mookerjee, ibid. **28**, 29 (1951).

<sup>3)</sup> A. Chatterjee, A. K. Bose & S. Pakrashi, Chemistry and Ind. **1954**, 491; A. Chatterjee & S. Pakrashi, Naturwiss. **41**, 215 (1954).

vermögen  $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -79^\circ$  (in Pyridin), und  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  (in Äthanol). Die Molekel besitzt eine C-Methyl- und zwei Methoxygruppen. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 1) weist mit seinen Maxima bei  $229 m\mu$  und  $281 m\mu$  auf ein Indol-System hin. Das flache Maximum bei  $250 m\mu$  zeigt die vom chromophoren System des Indols isolierte Gruppierung  $ROOC-C=C-OR'$  an. Die Ausbuchtung der Absorptionskurve ins langwelligere Gebiet nach dem Maximum bei  $281 m\mu$  ist charakteristisch für in 10-Stellung substituierte Indolderivate<sup>1)</sup>. Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2a) ist durch eine starke Doppelbande bei  $6 \mu$ , die der  $\beta$ -Alkoxy-acrylsäureester-Gruppierung zugeschrieben wird, gekennzeichnet. Ferner weist die Bande bei  $12,1 \mu$  auf den 1,2,4-trisubstituierten Benzolring hin.



Alle diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit der Strukturformel II. Danach ist dieses Alkaloid ein 10-Methoxy-Derivat des

<sup>1)</sup> F. Pruckner & B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. **554**, 135 (1943); A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **36**, 1143 (1953); A. F. Thomas, Chemistry and Ind. **1954**, 488.

Grundkörpers I. Es ist isomer mit Reserpinin (11-Methoxy- $\delta$ -yohimbin) (V), das einerseits ebenfalls in Rauwolfia-Arten<sup>1)</sup> und anderseits im Immergrün (*Vinca major* L.)<sup>2)</sup> gefunden wurde.

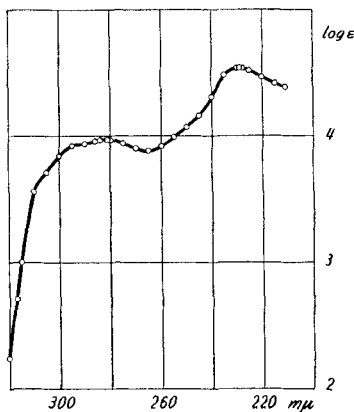


Fig. 1.  
Aricin (in Äthanol).

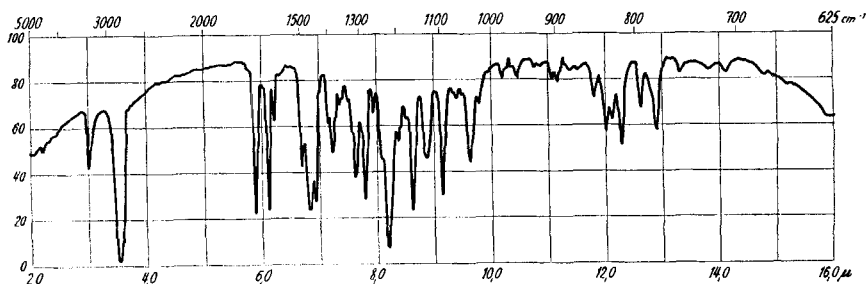


Fig. 2a.  
Aricin, aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* L.

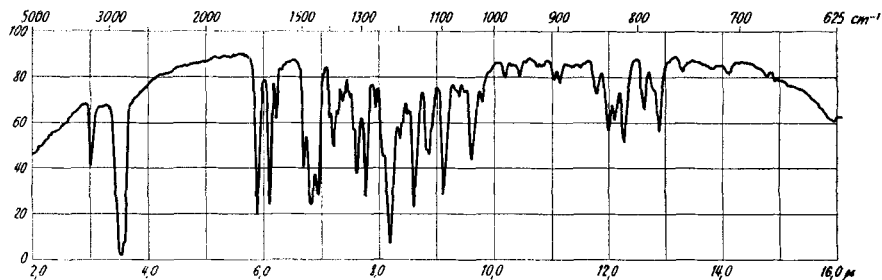


Fig. 2b.  
Aricin, aus peruanischer Chinarrinde.

<sup>1)</sup> E. Schlittler, H. Saner & J. M. Müller, *Experientia* **10**, 133 (1954); A. Hofmann, *Helv.* **37**, 849 (1954); F. L. Weisenborn, M. Moore & P. A. Diassi, *Chemistry and Ind.* **1954**, 375.

<sup>2)</sup> M.-M. Janot & J. Le Men, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **238**, 2550 (1953).

Bei diesem Stande unserer Untersuchung erschien die Arbeit von *R. Goutarel, M.-M. Janot, A. Le Hir, H. Corrodi & V. Prelog* über die Konstitution des Aricins<sup>1)</sup>, eines Alkaloids, das vor 125 Jahren erstmals von *Pelletier & Coriol* aus peruanischer Chinarinde isoliert wurde. Die Eigenschaften unseres Alkaloids aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* stimmen mit den Angaben der genannten Autoren über Aricin vollständig überein; auch der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe dieses Alkaloids zeigte keine Depression<sup>2)</sup>. In den UV.- und IR.-Absorptionsspektren besteht gleichfalls vollständige Übereinstimmung (Fig. 2 a und 2 b). Ohne Zweifel ist das von uns aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* L. isolierte Alkaloid mit Aricin identisch.

In der zitierten Arbeit über die Struktur des Aricins wird für dieses Alkaloid die Strukturformel III abgeleitet. Danach würde sich das Aricin vom Strukturtyp I des Py-Tetrahydro-serpentins und seiner Isomeren, Tetrahydro-alstonin und Mayumbin, und vom Reserpinin (V) dadurch unterscheiden, dass der Ring E als Lactonring formuliert ist. Zu dieser Auffassung gelangten die Autoren, weil bei der alkalischen Hydrolyse des Aricins eine Säure erhalten wurde, die scheinbar immer noch beide Methoxygruppen des Alkaloids aufwies, und deren Bruttoformel sich von derjenigen des Aricins durch die Aufnahme von 1 H<sub>2</sub>O unterschied.

Wir haben mit Aricin aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* die Hydrolyseversuche wiederholt und können bestätigen, dass die Aricinsäure (IV), weil sie nicht kristallisiert, schwer zu reinigen ist. Doch zeigte die Untersuchung unseres Präparates eindeutig, dass der Aricinsäure nicht die Bruttoformel C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> zukommt; sie besitzt die Bruttoformel C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Sie enthält nur noch eine Methoxygruppe und ist durch Hydrolyse der Methylestergruppierung aus dem Aricin entstanden. Diese Auffassung, die übrigens von *Goutarel et al.* auch in Betracht gezogen wurde<sup>1)</sup>, liess sich durch die glatte Rückverwandlung von Aricinsäure (IV) in Aricin (II) mit Diazomethan bestätigen.

Dem Aricin kommt somit die Formel II zu. Es gehört zum Strukturtyp des Ajmalicins und seiner Isomeren (I) und ist isomer mit Reserpinin (V).

### Reserpilin und Isoreserpilin.

Bei der Elution der Aluminiumoxydsäule mit Benzol, das 0,5% Alkohol enthielt, zeigten sich im Durchlaufdiagramm drei Maxima, die drei einheitlichen Alkaloiden entsprachen. Das mit diesem Lö-

<sup>1)</sup> Helv. **37**, 1805 (1954). Hier sind auch die früheren Untersuchungen über Aricin zitiert.

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Prof. *Janot*, Paris, auch an dieser Stelle bestens für die Überlassung dieses Vergleichspräparates.

sungsmittelgemisch am leichtesten eluierbare Alkaloid und jenes, das zuletzt herausgelöst wurde, sind nahe miteinander verwandt. Sie sind isomer und sollen deshalb zusammen besprochen werden. Beide entsprechen der Bruttoformel  $C_{23}H_{28}O_5N_2$  und besitzen drei Methoxygruppen. Sie unterscheiden sich also vom Aricin durch eine zusätzliche Methoxygruppe. Es sind Dimethoxy-Derivate des Grundkörpers I.

Das fester haftende Isomere, das als freie Base bis jetzt noch nicht kristallisiert werden konnte, jedoch gut kristallisierende Salze gibt, stimmt in allen Eigenschaften mit einem kürzlich von *Klohs* und Mitarbeitern aus *Rauwolfia serpentina* isolierten, als Reserpilin bezeichneten Alkaloid<sup>1)</sup> überein. Während die amerikanischen Autoren ihr amorphes Alkaloid über das kristallisierte Oxalat reinigten, versuchten wir, über das Reserpilin-phosphat, das sich aus Alkohol in sechseckigen Platten abscheidet, zur kristallisierten Base zu gelangen, jedoch ebenfalls ohne Erfolg. Das aus dem kristallisierten Salz freigesetzte, rein weisse Alkaloid ist in Alkohol, Aceton oder Chloroform sehr leicht löslich. Es besitzt ein spez. Drehvermögen  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -19^\circ$  (in Pyridin) und  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  (in Äthanol). Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt das Reserpilin eine rotviolette, nach Lila umschlagende Färbung. In 2-n. Salpetersäure löst sich das Alkaloid mit orangeroter Farbe, gleich wie Brucin. Die Färbung mit Salpetersäure wird bei Brucin auf die beiden orthoständigen Methoxygruppen am aromatischen Ring I zurückgeführt. Diese Gruppierung ist im Reserpilin und Isoreserpilin, wie aus den UV.- und IR.-Absorptionsspektren hervorgeht, tatsächlich vorhanden.

Das UV.-Absorptionsspektrum unseres Präparates aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* (Fig. 3) ist vollkommen identisch mit dem des Reserpilins. Wie *Klohs* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> zeigten, setzt es sich

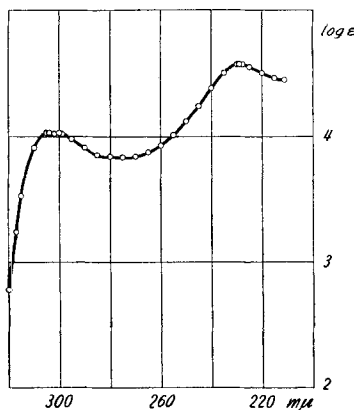


Fig. 3.

Reserpilin (in Äthanol).

<sup>1)</sup> M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller & W. Malesh, Chemistry and Ind. 1954, 1264.

aus den Absorptionsbanden der beiden chromophoren Systeme des 5,6-Dimethoxy-indols und des  $\beta$ -Alkoxy-acrylsäure-methylesters zusammen. Daraus liess sich die Stellung der Methoxygruppen ableiten. Reserpilin besitzt die Struktur eines 10,11-Dimethoxy-Derivates des Grundkörpers I. Es kommt ihm die Formel VI zu. Auch das IR.-Absorptionsspektrum des Reserpilins (Fig. 4) steht mit der Struktur VI im Einklang.

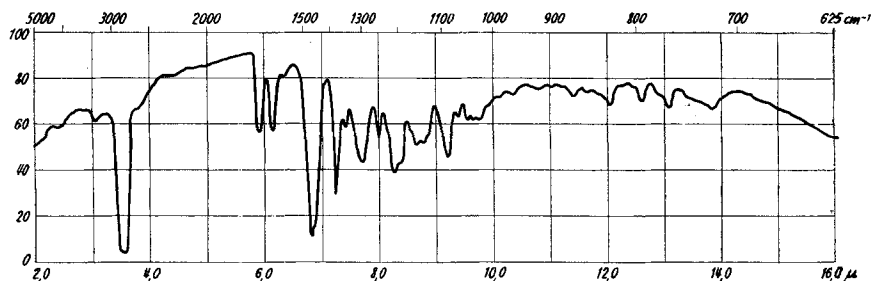


Fig. 4.  
Reserpilin.

Das Alkaloid, das mit 0,5 % Alkohol enthaltendem Benzol zuerst eluiert wurde, entspricht in allen Eigenschaften einem Stereoisomeren des Reserpilins. Wir bezeichnen dieses neue Alkaloid daher als Isoreserpilin. Es kristallisiert aus Äther, Essigester oder Methanol in gerade abgeschnittenen Prismen, die bei 211–212° unter Zersetzung schmelzen. Es dreht stärker negativ als Reserpilin: Die spez. Drehwerte in Pyridin betragen  $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -100^\circ$ . Die Analyse zeigte eine C-Methyl- und drei Methoxygruppen an. In den Farbreaktionen nach Keller und mit Salpetersäure stimmt das Alkaloid mit Reserpilin genau überein. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 5) ist iden-

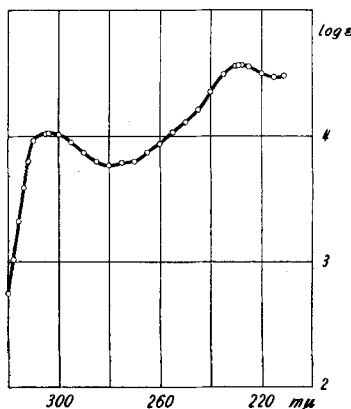


Fig. 5.  
Isoreserpilin (in Äthanol).

tisch mit demjenigen von Reserpinin. Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 6) zeigt nur im Fingerprint-Gebiet Abweichungen, wie sie zwischen Stereoisomeren zu erwarten sind. Dem Isoreserpinin kommt somit ebenfalls die Strukturformel VI zu.

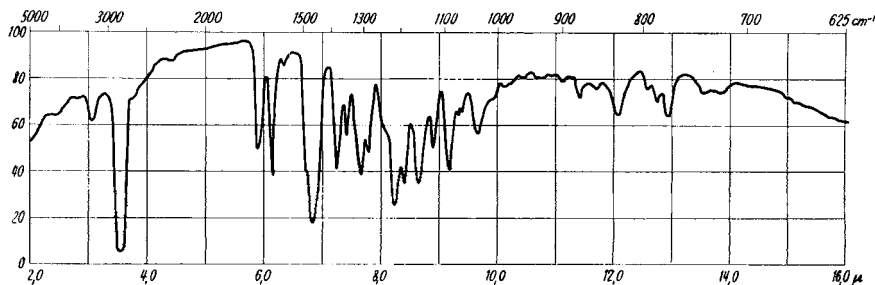


Fig. 6.  
Isoreserpinin.

### Isoreserpinin.

Das mittlere der drei mit Benzol, das 0,5 % Alkohol enthielt, aus der Aluminiumoxydsäule herausgelösten Alkaloide kristallisierte spontan aus Äther. Aus Aceton oder Alkohol scheidet es sich in drei- oder sechseckigen, kristalllösungsmittelfreien, dünnen Plättchen ab, die bei 225–226° unter Zersetzung schmelzen. Die Werte der Elementaranalyse und das durch potentiometrische Titration ermittelte Molekulargewicht entsprechen der Bruttoformel  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ . Das Alkaloid enthält zwei Methoxygruppen und eine C-Methylgruppe. Bei der Keller'schen Farbreaktion gibt es eine blaue Färbung, die innerhalb weniger Sek. nach Grün und dann nach Gelb umschlägt. Das spez. Drehvermögen in Pyridin beträgt  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -9^\circ$ .

Diese Daten, mit Ausnahme des spez. Drehvermögens, stimmen mit den Eigenschaften von Reserpinin<sup>1)</sup> (Formel V) überein. Das neue Alkaloid ist also stereoisomer mit Reserpinin, und wir nennen es daher Isoreserpinin.

Mit dieser Auffassung stehen auch die Absorptionsspektren des Isoreserpinins im Einklang. Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 7) ist identisch mit demjenigen des Reserpinins, das sich aus den beiden Chromophoren des 6-Methoxy-indols und des  $\beta$ -Alkoxy-acrylsäureesters ergibt. Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 8) unterscheidet sich vom Spektrum des Reserpinins nur im Fingerprint-Gebiet, wobei die Differenzen denen entsprechen, die zwischen Stereoisomeren auftreten.

In der Tab. 1 sind die wichtigsten Daten der bis jetzt aus Blättern von *Rauwolfia canescens* isolierten Alkaloide zusammengestellt.

<sup>1)</sup> E. Schlittler, H. Saner & J. M. Müller, *Experientia* **10**, 133 (1954); A. Hofmann, *Helv.* **37**, 849 (1954); F. L. Weisenborn, M. Moore & P. A. Diassi, *Chemistry and Ind.* **1954**, 375.

**Tabelle 1.**Alkaloide aus Blättern von *Rauwolfia canescens* L.

Name	Bruttoformel	Smp. (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	$[\alpha]_{5461}^{20}$	Typische Kristallisation
$\alpha$ -Yohimbin (Rauwolscin)	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	239–241°	– 15°	—	Aus 10 Teilen Alkohol in massiven Polyedern.
Aricin	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	190°	– 63°	– 79°	Aus 60 Teilen Äther oder aus wässrigem Alkohol in Nadeln.
Isoreserpinin	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	225–226°	– 5°	– 9°	Aus 60 Teilen Methanol oder 40 Teilen Äthanol in 3- und 6-eckigen Platten.
Reserpilin	$C_{23}H_{28}O_5N_2$	—	– 14°	– 19°	Base amorph. Phosphat aus 70 Teilen Alkohol in 6-eckigen Platten.
Isoreserpilin	$C_{23}H_{28}O_5N_2$	211–212°	– 82°	– 100°	Aus 80 Teilen Äther in gerade abgeschnittenen Prismen.

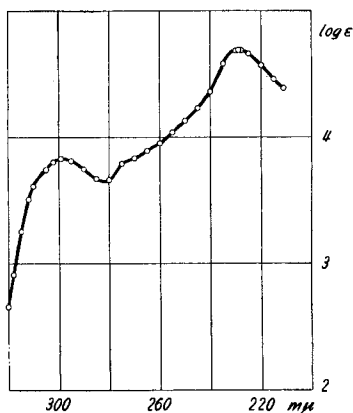


Fig. 7.

Isoreserpinin (in Äthanol).

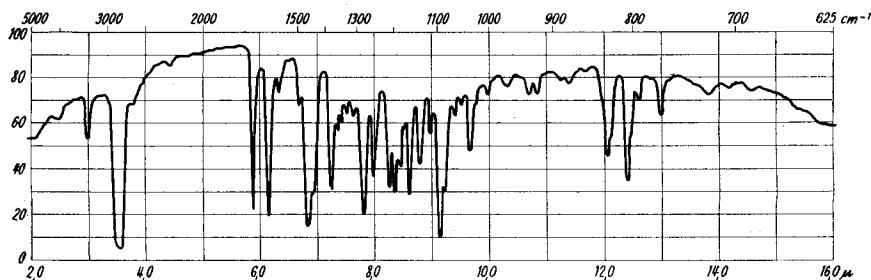


Fig. 8.

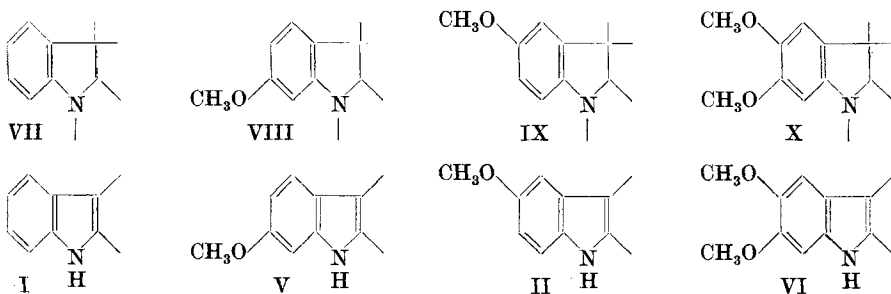
Isoreserpinin.



## Biogenetische Betrachtungen.

Die zahlreichen Alkaloide, die man bis heute aus den verschiedenen Arten der Gattung *Rauwolfia* isoliert hat, sind mit wenigen Ausnahmen (Narcotin<sup>1)</sup>, Papaverin und Thebain<sup>2)</sup>) Indol- oder Indolin-derivate. Die *Rauwolfia*-Alkaloide, die den Indolkern enthalten, gehören entweder zur Gruppe der Yohimbin-Alkaloide oder zur Gruppe des Serpentin und Py-Tetrahydro-serpentin, welch letztere dadurch gekennzeichnet ist, dass der Ring E des Yohimbin-Gerüsts durch einen Dihydro-pyran-Ring ersetzt ist. Die Struktur der *Rauwolfia*-Alkaloide, die zur Indolin-Gruppe gehören, wie das Ajmalin und Ajmalinin, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Sowohl für die Indol-Alkaloide vom Yohimbin- und vom Serpentin- und Tetrahydro-serpentin-Typ, wie für die Indolin-Alkaloide vom Ajmalin-Typ darf angenommen werden, dass für ihren biogenetischen Aufbau die beiden Aminosäuren Tryptophan und Oxy- bzw. Dioxy-phenylalanin die Hauptkomponenten bilden<sup>3)</sup>. Es sind dies die gleichen Bausteine, aus denen nach Woodward die Strychnos-Alkaloide aufgebaut sind<sup>4)</sup>. Die für den Verlauf der Biogenese der Strychnos-Alkaloide postulierte oxydative Aufspaltung des Benzolrings im Dioxy-phenylalanin, die zur Bildung des sauerstoffhaltigen Rings VII der Strychnos-Alkaloide führt, hat ihr Analogon in der oxydativen Öffnung und im erneuten Ringschluss zum Dihydro-pyranring E der Alkaloide vom Serpentin- und Ajmalicin-Typus.

Diese biogenetische Verwandtschaft zwischen *Rauwolfia*- und Strychnos-Alkaloiden wird nun auch noch in der gleichartigen Substitution des Indolsystems in den beiden Alkaloidgruppen sichtbar. Der Reihe der Strychnos-Alkaloide: Strychnin (VII),  $\alpha$ -Colubrin (VIII),  $\beta$ -Colubrin (IX), Brucin (X) steht bei den *Rauwolfia*-Alkaloiden die Reihe Ajmalicin (I), Reserpinin-Isoreserpinin (V), Aricin (II), Reserpinin-Isoreserpinin (VI) gegenüber.



<sup>1)</sup> C. Djerassi, M. Gorman & A. L. Nussbaum, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5446 (1953).

<sup>2)</sup> 3. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **37**, 849 (1954).

<sup>3)</sup> G. Hahn & Mitarb., Ber. deutsch chem. Ges. **67**, 2031 (1934); **71**, 2192 (1938); Liebigs Ann. Chem. **520**, 123 (1935); R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog & W.-J. Taylor, Helv. **33**, 150 (1950); M.-M. Janot & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France [5] **18**, 588 (1951).

<sup>4)</sup> R. B. Woodward, Nature **162**, 155 (1948).

## Experimenteller Teil.

1. Extraktion der Droge. 1,2 kg getrocknete und gemahlene Blätter von *Rauwolfia canescens* wurden mit 12 l einer 2-proz. Weinsäurelösung in 70-proz. wässrigem Aceton bei Raumtemperatur  $\frac{1}{2}$  Std. im Rührgefäß extrahiert. Die Extraktion wurde noch dreimal mit je 6 l wässrig-acetonischer Weinsäurelösung wiederholt, worauf man die vereinigten Auszüge im Vakuum bei 50° Badtemperatur auf einen Drittel des Volumens eindampfte. Aus dem wässrigen Konzentrat entfernte man Farbstoffe und andere nicht alkaloidische Begleitstoffe durch dreimaliges Ausschütteln mit je 3 l Äther. Die weinsaure Alkaloidlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit je 2,5 l Äther ausgezogen. Nun machte man mit Natronlauge stark alkalisch, sättigte mit Kochsalz und extrahierte noch zweimal mit je 2,5 l Äther. Die vereinigten Ätherextrakte dampfte man nach dem Trocknen mit Natriumsulfat auf 1,5 l ein, filtrierte von einer schwerlöslichen Fraktion ab (Fällung B) und fällte die Alkaloide aus dem Filtrat mit gesättigter ätherischer Oxalsäurelösung. Die Fällung B löste man in wenig Methanol, verdünnte die Lösung mit Äther und fällte die Alkaloide ebenfalls mit ätherischer Oxalsäure.

2. Abtrennung von  $\alpha$ -Yohimbin (Rauwolscin). Zur Abtrennung des  $\alpha$ -Yohimbins benützten wir das von A. Mookerjee<sup>1)</sup> angegebene Verfahren, das auf der Schwerlöslichkeit des Oxalats dieses Alkaloids in Alkohol beruht.

Die vereinigten, mit Äther gut ausgewaschenen Oxalate wurden mit 1,5 l Alkohol ausgekocht. Aus dem ungelöst gebliebenen Oxalat wurden nach dem Freisetzen der Base mit Soda und Extraktion mit Chloroform 4,95 g rohes  $\alpha$ -Yohimbin erhalten. Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther, dann aus Alkohol lieferte 3,7 g analysenreines  $\alpha$ -Yohimbin (Beschreibung siehe Abschnitt 4).

3. Chromatographische Zerlegung des Alkaloidgemisches aus der  $\alpha$ -Yohimbin-Mutterlauge. Aus den in Alkohol löslichen Oxalaten wurden die Basen mit Soda freigesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, das beim Eindampfen 31 g rohes Basengemisch hinterliess. Dieses zerlegte man an einer Säule aus 6 kg Aluminiumoxyd (Merck) von 95 cm Länge und 9,5 cm Durchmesser. Als Lösungsmittel diente Benzol, dem steigende Mengen Alkohol zugesetzt waren. Das Filtrat wurde in Fraktionen von je 1 l, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen (siehe nachstehende Tabelle).

Lösungsmittel	Fraktionen	Rückstand	Enthält als Hauptanteil
Benzol . . . . .	1– 10	0,70 g	Alkaloidfreies Öl
Benzol . . . . .	11– 21	2,84 g	Aricin
Benzol + $\frac{1}{4}$ % Alkohol .	22– 43	1,16 g	Alkaloidfreies Öl
Benzol + $\frac{1}{2}$ % Alkohol .	44– 48	4,0 g	Isoreserpilin
Benzol + $\frac{1}{2}$ % Alkohol .	49– 50	1,18 g	Isoreserpinin
Benzol + $\frac{1}{2}$ % Alkohol .	51– 67	7,42 g	Reserpilin
Benzol + 1 % Alkohol . .	68– 89	5,90 g	$\alpha$ -Yohimbin
Benzol + 5 % Alkohol . .	90–125	3,55 g	Amorphe, meist dunkel gefärbte Fraktionen

4.  $\alpha$ -Yohimbin (Rauwolscin). Aus 10 Teilen kochendem Alkohol massive Prismen und Polyeder; Smp. 239–241° (Zers.)<sup>2)</sup>. Für die Analyse wurde ein aus Alkohol kristallisiertes Präparat im Hochvakuum bei 100° getrocknet, wobei ein Gewichtsverlust

<sup>1)</sup> L. c.

<sup>2)</sup> Sämtliche Smp. dieser Arbeit sind korrigiert und wurden auf dem Heiztisch bestimmt.

von 11,7 % festgestellt wurde. Für eine Molekel Kristall-Äthanol berechnen sich 11,5 %.  $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$  ( $c = 1,3$  in Äthanol);  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$  ( $c = 1,3$  in Pyridin).

$C_{21}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 71,16	H 7,40	N 7,90%
(354,4)	Gef. „ 71,00	„ 7,31	„ 8,01%

Bei der Farbreaktion mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure<sup>1)</sup> gibt das Alkaloid eine braunviolette Färbung.

5. Aricin. Die Fraktionen 11–21 enthielten praktisch reines Aricin, das beim Aufnehmen in Äther in farblosen, zu Büscheln angeordneten, kristalllösungsmittelfreien Prismen kristallisierte. Aus wässrigem Alkohol wird die gleiche Kristallform erhalten. Smp.  $190^\circ$  (Zers.). Für die Elementaranalyse wurde bei  $100^\circ$  im Hochvakuum getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -91^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -113^\circ$  ( $c = 1,4$  in Chloroform);  $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -79^\circ$  ( $c = 1,5$  in Pyridin);  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  ( $c = 1,0$  in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 69,09	H 6,85	O 16,73	N 7,33	1 (C)CH <sub>3</sub> 3,24%
(382,4)	Gef. „ 69,27	„ 6,93	„ 16,73	„ 7,55	„ 3,49%

Das UV.-Spektrum in Äthanol (Fig. 1) zeigt Maxima bei  $229 m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,54$ ) und bei  $281 m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,97$ ).

Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 5a) wurde in Nujol aufgenommen.

Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt das Alkaloid eine grüne Färbung, die innerhalb 1 Sek. nach Blaugrün und dann Schmutziggrün umschlägt.

*Potentiometrische Titration:* 51,6 mg Base, in  $10 \text{ cm}^3$  80-proz. Alkohol gelöst, verbrauchten  $1,340 \text{ cm}^3$  0,1-n. HCl.

Mol.-Gew. Ber. 382 Gef. 385

*Hydrochlorid:* Der Eindampfdruckstand der Titrationslösung kristallisierte aus wenig Methanol beim Verdünnen mit Aceton in viereckigen Platten vom Smp.  $254^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$  ( $c = 0,9$  in 50-proz. Alkohol).

*Hydrobromid:* Aus Methanol Nadeln vom Smp.  $262-263^\circ$  (Zers.).

$C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot HBr$	Ber. C 57,02	H 5,87	N 6,05	2 OCH <sub>3</sub> 13,40%
(463,4)	Gef. „ 57,16	„ 5,96	„ 6,26	„ 13,48%

*Neutrales Oxalat:* Aus Alkohol oder Methanol, worin das Salz schwerlöslich ist, kleine Polyeder vom Smp.  $234-235^\circ$  (Zers.).

*Neutrales Tartrat:* Aus Methanol dünne, achteckige, kristalllösungsmittelhaltige Plättchen vom Smp.  $208-209^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  ( $c = 0,8$  in 50-proz. Äthanol).

*Di-(p-toluy)-L-bitartrat:* Aus 70 Teilen siedendem Methanol kristalllösungsmittelhaltige Nadeln vom Smp.  $159-161^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$  ( $c = 0,39$  in Äthanol).

*Alkalische Verseifung von Aricin; Aricinsäure:* Das Alkaloid wurde nach der Vorschrift von R. Goutarel et al.<sup>2)</sup> verseift. Die Aufarbeitung wurde etwas modifiziert.

0,20 g Aricin kochte man 5 Std. in  $10 \text{ cm}^3$  2-n. methanolischer KOH. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure kongosauer eingestellt und vom Kaliumchlorid durch Aufnehmen der eingedampften Lösung mit abs. Alkohol abgetrennt. Das Filtrat dampfte man wiederum zur Trockne, löste das Aricinsäure-hydrochlorid in wenig Wasser, alkaliisierte mit überschüssigem Ammoniak und filtrierte von wenig ungelöster Substanz ab. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei das Ammoniumsalz zerfällt. Hierauf vertrieb man die Aricinsäure mit Wasser, worin sie schwerlöslich ist, und nutschte sie ab. Zur weitem Reinigung wurde die Säure nochmals in wässrigem Ammoniak gelöst und das Ammoniumsalz wie beschrieben wieder zerlegt. Kristallisationsversuche blieben

<sup>1)</sup> Nach der standardisierten Ausführungsform wie sie in der 2. Mitteilung (Helv. 37, 314 (1954)) beschrieben ist.

<sup>2)</sup> Helv. 37, 1805 (1954).

erfolglos. Für die Analyse wurde die Säure bei 100° im Hochvakuum getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  ( $c = 1,0$  in Methanol).

$C_{21}H_{24}O_4N_2$ (368,4)	Ber. C 68,46 Gef. „ 67,27	H 6,57 „ 6,64	O 17,37 „ 17,51	N 7,60 „ 7,15	1 OCH <sub>3</sub> 8,42% „ 8,37%
---------------------------------	------------------------------	------------------	--------------------	------------------	-------------------------------------

*Potentiometrische Titration der Aricinsäure:* 32,45 mg verbrauchten 0,887 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH.

Mol.-Gew. Ber. 368 Gef. 366

*Veresterung der Aricinsäure; Rückbildung von Aricin:* 46 mg Aricinsäure, in 4,6 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, blieben mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 10 Min. stehen, worauf man zur Trockne eindampfte. Der Eindampfrückstand wurde in Benzol aufgenommen und durch eine kleine Aluminiumoxydsäule filtriert. Die benzolische Lösung hinterliess beim Eindampfen 35 mg Substanz, die aus Äther auf Animpfen mit Aricin kristallisierte. Smp. 190°, Misch-Smp. mit Aricin 190°.  $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$  ( $c = 0,5$  in Äthanol). Auch in der Löslichkeit und in der Kristallform stimmte der Aricinsäure-methylester mit dem Aricin vollkommen überein.

6. Isoreserpilin. Die Fraktionen 44–48 des Chromatogramms (4,0 g) kristallisierten spontan beim Aufnehmen mit Äther. Das Alkaloid löst sich bei Siedehitze in 10 Teilen Essigester, 10 Teilen Methanol oder 80 Teilen Äther und kristallisiert beim Erkalten aus diesen Lösungsmitteln in kristalllösungsmittelfreien, gerade abgeschnittenen Prismen vom Smp. 211–212° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -100^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin);  $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$  ( $c = 0,7$  in Äthanol).

$C_{23}H_{28}O_5N_2$ (412,5)	Ber. C 66,97 Gef. „ 67,03	H 6,84 „ 6,89	N 6,79 „ 6,90	3 OCH <sub>3</sub> 22,55 „ 22,01	1 (C)CH <sub>3</sub> 3,64% „ 3,52%
---------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	-------------------------------------	---------------------------------------

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol (Fig. 3) zeigt Maxima bei 229 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,56$ ) und 304 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,02$ ).

Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 7) wurde in Nujol aufgenommen.

Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt Isoreserpilin eine rotviolette Färbung, die im Verlauf von wenigen Sek. nach Schmutziggrün umschlägt.

Isoreserpilin löst sich in 2-n. Salpetersäure mit orangeroter Farbe auf.

*Potentiometrische Titration:* 63,5 mg Isoreserpilin, in 10 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol gelöst, verbrauchten 1,534 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl.

Mol.-Gew. Ber. 412 Gef. 414

*Hydrochlorid:* Aus Aceton in sechseckigen Plättchen. Smp. 253–264° (Zers.). Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 100° getrocknet (Gewichtsverlust 6,5%).  $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  ( $c = 0,6$  in Wasser).

$C_{23}H_{28}O_5N_2 \cdot HCl$ (448,9)	Ber. N 6,24% Gef. N 6,32%
--	------------------------------

*Hydrobromid:* Aus Methanol oder Äthanol rechteckige, kristalllösungsmittelfreie Platten. Smp. 270–272° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$  ( $c = 0,7$  in Wasser).

$C_{23}H_{28}O_5N_2 \cdot HBr$ (493,4)	Ber. C 56,00 Gef. „ 56,14	H 5,89 „ 5,96	N 5,68 „ 5,73	Br 16,21% „ 16,67%
---	------------------------------	------------------	------------------	-----------------------

*Methansulfonat:* Dieses Salz eignet sich besonders gut für die Charakterisierung des Isoreserpilins. Es kristallisiert aus Methanol in trapezförmigen Plättchen mit 1 Mol Kristallmethanol, das beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° vollständig entweicht. Smp. 282–284° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  ( $c = 0,5$  in Wasser).

$C_{23}H_{28}O_5N_2 \cdot CH_3SO_3H$ (508,6)	Ber. C 56,68 Gef. „ 56,30	H 6,30 „ 6,45	N 5,52% „ 5,27%
---	------------------------------	------------------	--------------------

*Oxalat:* Aus Methanol oder Äthanol, in dem sich dieses Salz bei Siedehitze in 80 Teilen löst, Nadeln vom Smp. 245–246° (Zers.).

*Hydrogentartrat*: Aus Methanol oder Äthanol Nadeln vom Smp. 201–202° (Zers.).

7. *Isoreserpinin*. Die Fraktionen 49 und 50 des Chromatogramms (1,18 g) wurden zuerst aus Äther, dann aus Alkohol umkristallisiert. Das Alkaloid löst sich bei Siedehitze in 60 Teilen Methanol, 40 Teilen Äthanol oder 25 Teilen Aceton und kristallisiert beim Erkalten aus diesen Lösungsmitteln in drei- oder sechseckigen, kristalllösungsmittelfreien Platten. Smp. 225–226° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -9^\circ$  ( $c = 0,7$  in Pyridin).

$C_{22}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 69,06	H 6,85	O 16,73	N 7,33	2 $OCH_3$ 16,23	1 $(C)CH_3$ 3,93%
(382,4)	Gef. „ 68,82	„ 6,74	„ 16,62	„ 7,36	„ 16,15	„ 3,59%

Das UV.-Absorptionsspektrum (Fig. 4) in Äthanol zeigt Maxima bei 229  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,69$ ) und 299  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 3,83$ ).

Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 8) wurde in Nujol aufgenommen.

Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt Isoreserpinin eine blaue Färbung, die innerhalb weniger Sek. über Grün nach Grünlichgelb umschlägt.

*Potentiometrische Titration*: 51,25 mg Alkaloid, in 10  $cm^3$  80-proz. Methanol gelöst, verbrauchten 1,329  $cm^3$  0,1-n. HCl.

Mol.-Gew. Ber. 382 Gef. 386

*Nitrat*: Während das Hydrochlorid des Isoreserpinins nicht kristallisiert erhalten werden konnte, kristallisiert das Nitrat leicht aus Methanol oder Äthanol in langgestreckten Prismen vom Smp. 265–270° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$  ( $c = 1,0$  in 50-proz. Alkohol).

$C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot HNO_3$	Ber. C 59,31	H 6,11	O 25,14	N 9,43%
(445,5)	Gef. „ 59,71	„ 6,17	„ 25,24	„ 9,45%

*Tartrat*: Löst sich bei Siedehitze in 120 Teilen Äthanol oder 140 Teilen Methanol und kristallisiert daraus beim Erkalten in Nadeln vom Smp. 214–216° (Zers.).

$C_{22}H_{26}O_4N_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_6O_6$ (457,5)	Ber. N 6,13%	Gef. N 6,34%
--	--------------	--------------

*Di-(p-toluyyl)-L-tartrat*: Dieses Salz eignet sich gut zur Charakterisierung des Isoreserpinins. Das Salz löst sich in 300 Teilen siedendem Methanol oder 400 Teilen siedendem Äthanol und kristallisiert daraus beim Erkalten in Nadeln vom Smp. 213–214° (Zers.).

8. *Reserpilin*. Die Fraktionen 51–67 des Chromatogramms konnten als freie Basen nicht zur Kristallisation gebracht werden. Dagegen zeigte das Phosphat ausgezeichnete Kristallisationseigenschaften. Die vereinigten Fraktionen, insgesamt 7,42 g, lieferten 8,35 g aus Alkohol kristallisiertes Reserpilin-phosphat. Auch die über das kristallisierte Salz gereinigte freie Base kristallisierte nicht. Sie ist in Alkohol, Aceton, Chloroform oder Benzol sehr leicht löslich. Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ ;  $[\alpha]_{5461}^{20} = -19^\circ$  ( $c = 1,5$  in Pyridin);  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  ( $c = 1,7$  in Chloroform);  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  ( $c = 1,0$  in Äthanol).

$C_{23}H_{28}O_6N_2$	Ber. C 66,97	H 6,84	O 19,40	N 6,79	1 $(C)CH_3$ 3,64	3 $OCH_3$ 22,55%
(412,5)	Gef. „ 66,56	„ 6,68	„ 19,36	„ 6,67	„ 4,25	„ 21,58%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol (Fig. 2) zeigt Maxima bei 229  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,57$ ), bei 300  $m\mu$  und 304  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4,03$ ).

Das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 6) wurde in Nujol aufgenommen.

Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt Reserpilin eine rotviolette Färbung, die im Verlauf weniger Sek. nach Schmutzigrün umschlägt.

*Potentiometrische Titration*: 55,3 mg Reserpilin, in 10  $cm^3$  80-proz. Methanol gelöst, verbrauchten 1,336  $cm^3$  0,1-n. HCl.

Mol.-Gew. Ber. 412 Gef. 414

*Phosphat*: Aus Alkohol, worin es sich bei Siedehitze in 70 Teilen löst, dünne, sechseckige Plättchen, die sich ab 200° ohne eigentlichen Smp. zersetzen. In Wasser sehr leicht löslich.  $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$  ( $c = 0,9$  in Wasser).

*Oxalat*: Dieses Salz ist neben dem Phosphat für die Abtrennung und Charakterisierung des Reserpilins geeignet. Aus Methanol oder aus Äthanol Nadeln vom Smp. 244–245° (Zers.). Reserpilin-oxalat löst sich bei Siedehitze in 200 Teilen Methanol oder 300 Teilen Äthanol.  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$  ( $c = 0,2$  in 50-proz. Alkohol).

$C_{23}H_{28}O_5N_2(COOH)_2$ (502,5)	Ber. C 59,75 Gef. „ 59,59	H 6,02 „ 6,15	O 28,66 „ 28,49	N 5,58% „ 5,50%
---	------------------------------	------------------	--------------------	--------------------

*Tartrat*: Aus Alkohol derbe dünne Prismen vom Smp. 190–192° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$  ( $c = 1,0$  in Wasser).

*Di-(p-toluyyl)-L-tartrat*: Löst sich bei Siedehitze in 100 Teilen Methanol und kristallisiert daraus beim Erkalten in viereckigen Plättchen; aus kochendem Äthanol, in dem es sich in 120 Teilen löst, sechseckige Plättchen; Smp. 194–195° (Zers.).

Die Mikroanalysen wurden in unserm mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. Schöninger) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden im organisch-chemischen Laboratorium der ETH. (Prof. Dr. Hs. H. Günthard), die UV.-Spektren in unserm spektralanalytischen Laboratorium (Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Aus den Blättern von *Rauwolfia canescens* L. wurden neben  $\alpha$ -Yohimbin (Rauwolscin), das schon früher aus dieser Droge gewonnen worden ist, vier weitere Alkaloide in reiner Form isoliert, analysiert und beschrieben.

Alle vier Alkaloide sind strukturell nahe miteinander verwandt. Es sind Methoxy-Derivate des gleichen Grundkörpers, des Ajmalicins ( $\delta$ -Yohimbins) und seiner stereoisomeren Formen. Zwei davon sind mit bereits bekannten Alkaloiden identisch, nämlich Aricin,  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ , das in einer peruanischen Chinarinde aufgefunden wurde, und Reserpilin,  $C_{23}H_{28}O_5N_2$ , das kürzlich aus den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina* isoliert worden ist.

Die beiden andern Alkaloide sind neu. Das eine ist stereoisomer mit Reserpilin,  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ , und wurde deshalb als Isoreserpilin bezeichnet. Das andere, das stereoisomer mit Reserpilin,  $C_{23}H_{28}O_5N_2$ , ist, nennen wir Isoreserpilin.

Es wird auf die analoge Substitution des Indolsystems mit Methoxygruppen in den neu aufgefundenen *Rauwolfia*-Alkaloiden und in der biogenetisch verwandten Gruppe der Strychnos-Alkaloide hingewiesen.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium  
Sandoz, Basel.