

## 63. Über Sarpagin.

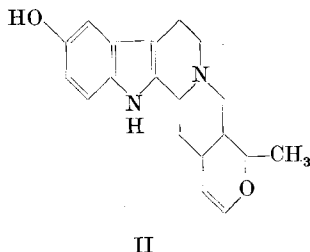
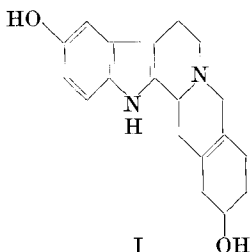
7. Mitteilung über Rauwolfia-Alkaloide<sup>1)</sup>

von D. Stauffacher, A. Hofmann und E. Seebeck.

(13. II. 57.)

Vor vier Jahren isolierten A. Stoll & A. Hofmann<sup>2)</sup> aus *Rauwolfia serpentina Benth.* ein neues Alkaloid  $C_{19}H_{22}O_2N_2$ , welches Sarpagin<sup>3)</sup> genannt wurde.

Aus dem UV.-Spektrum (vgl.<sup>2)3)</sup>) folgte Raymond-Hamet<sup>4)</sup>, dass sich das Sarpagin vom 5-Methoxy-indol ableite. Da das Alkaloid jedoch in Natronlauge löslich ist und ammoniakal. Silbernitrat- sowie Fehling'sche Lösung reduziert<sup>2)</sup>, liegt eher ein 5-Hydroxy-indol-Derivat vor. Auf Grund dieser noch spärlichen experimentellen Unterlagen brachte A. F. Thomas<sup>5)</sup> die Strukturformeln I und II für Sarpagin in Vorschlag.



Nachstehend berichten wir über die weitere chemische Untersuchung dieses Alkaloides.

Methoxyl- und N-Methyl-Bestimmungen waren beim Sarpagin negativ. Dagegen wurde mit der Methode von Kuhn-Roth eine C-Methyl-Gruppe festgestellt.

Durch Acetylierungs- und Methylierungsversuche liess sich zeigen, dass die beiden Sauerstoffatome des Sarpagins in Form einer pheno-

<sup>1)</sup> 6. Mitteilung, Helv. **38**, 536 (1955).

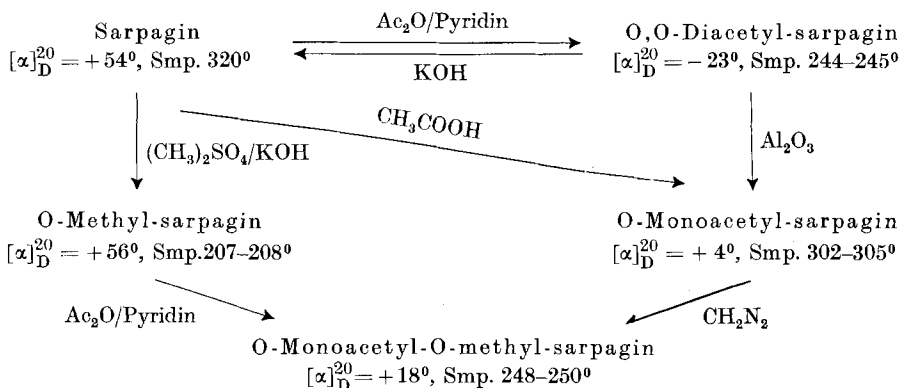
<sup>2)</sup> Helv. **36**, 1143 (1953).

<sup>3)</sup> Sarpagin wurde mittlerweile auch andernorts und aus anderen Rauwolfia-Arten isoliert: K. Bodendorf & H. Eder, Naturwissenschaften **40**, 342 (1953), Chem. Ber. **87**, 818 (1954); S. Batacharji, M. M. Dhar & M. L. Dhar, J. Sci. Ind. Res. B. India **14**, 310 (1955); M. Ishidate, M. Okada & K. Saito, Pharm. Bull. of Japan **3**, 319 (1955); B. Uribe Vergara, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1864 (1955); S. Bose, S. K. Talapatra & A. Chatterjee, J. Indian chem. Soc. **33**, 379 (1956); J. Poisson & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France, **1956**, 1703.

<sup>4)</sup> C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **237**, 1435 (1953).

<sup>5)</sup> Chemistry and Ind. **1954**, 488.

lischen und einer alkoholischen Hydroxylgruppe vorliegen (siehe Reaktions-Schema).



Das UV.-Spektrum des O,O-Diacetyl-sarpagins<sup>6)</sup> ist praktisch identisch mit demjenigen des Sarpagins. Ein Maximum bei 245 m $\mu$ , das ein Indol-N-acetyl anzeigen würde<sup>7)</sup>, fehlt. Im IR.-Spektrum treten die beiden Acetylesther-Gruppierungen in zwei getrennten Banden bei 1740 und 1760 cm<sup>-1</sup> in Erscheinung. Der am phenolischen Hydroxyl sitzende Acetylrest wird schon beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd abgespalten und man erhält O-Monoacetyl-sarpagin, das in seinem IR.-Spektrum nur noch die eine Esterbande bei 1740<sup>-1</sup> aufweist, dazu aber eine OH-Bande bei 3340 cm<sup>-1</sup>. Das gleiche O-Monoacetyl-sarpagin wird durch Kochen von Sarpagin in Eisessig erhalten. Diese leichte Veresterung deutet auf den primären Charakter der alkoholischen Hydroxylgruppe hin. Roh-Sarpagin wird vorteilhaft über die gut kristallisierende Diacetylverbindung gereinigt, aus der man das Sarpagin mit der berechneten Menge Alkali leicht wieder freisetzen kann.

Bei der Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe verursacht die Schwerlöslichkeit und Alkaliempfindlichkeit des Sarpagins erhebliche Schwierigkeiten. Die beste Ausbeute an O-Methyl-sarpagin – die allerdings auch nur 11% beträgt – wurde mit Dimethylsulfat/KOH erzielt. Im IR.-Spektrum zeigt dieses Derivat ausser dem Fehlen der Bande bei 3350 cm<sup>-1</sup> keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Sarpagin. Die UV.-Spektren sind praktisch identisch. O-Methyl-sarpagin dürfte mit dem kürzlich aus *Lochnera rosea* isolierten Lochnerin<sup>8)</sup> identisch sein<sup>9)</sup>. Durch Acetylierung wird O-Acetyl-O-

<sup>6)</sup> Dieses Derivat wurde bereits von K. Bodendorf & H. Eder hergestellt, Chem. Ber. **87**, 818 (1954).

<sup>7)</sup> M. M. Janot & R. Goutarel, Ann. pharm. franç. **7**, 552 (1949).

<sup>8)</sup> W. B. Mors & P. Zaltzman, J. J. Beerebom, S. C. Pakrashi & C. Djerassi, Chemistry and Ind. **1956**, 173.

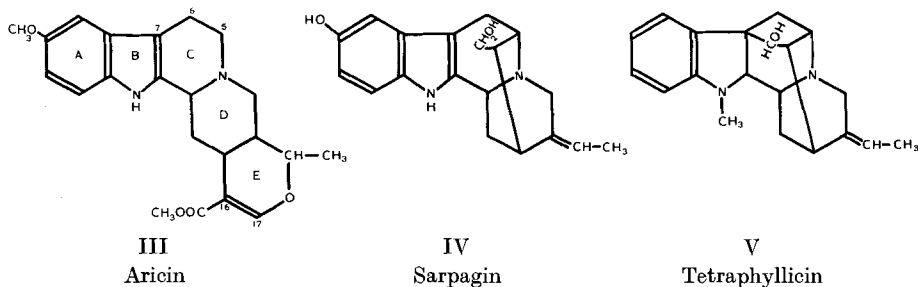
<sup>9)</sup> Privatmitteilung von Herrn Prof. M. M. Janot.

methyl-sarpagin erhalten, das in seinem IR.-Spektrum eine für die Acetylgruppe am alkoholischen Hydroxyl charakteristische Absorption bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  zeigt. Die gleiche Verbindung kann aus O-Monoacetyl-sarpagin durch Methylierung mit Diazomethan, allerdings nur in schlechter Ausbeute, gewonnen werden.

Hydrierungs- und Oxydationsversuche zeigten, dass im Sarpagin eine exozyklische Doppelbindung in Form einer Äthyliden-Seitenkette vorhanden ist. O,O-Diacetyl-sarpagin gab bei der Druckhydrierung mit Pd-Mohr O,O-Diacetyl-dihydro-sarpagin. Im IR.-Spektrum fehlt dem Hydrierungsprodukt die Bande bei  $810\text{ cm}^{-1}$ , die für trisubstituierte Kohlenstoffdoppelbindungen charakteristisch ist. Bei der Ozonolyse des O,O-Diacetyl-sarpagins konnte Acetaldehyd als Dimedon-Derivat mit 50–60% Ausbeute gefasst werden; aus O,O-Diacetyl-dihydro-sarpagin konnte kein Acetaldehyd erhalten werden.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass die alkoholische Hydroxylgruppe des Sarpagins durch Erhitzen mit konz. Phosphorsäure nicht abgespalten werden konnte, was ebenso wie die leichte Acetylierbarkeit für den primären Charakter dieser OH-Gruppe spricht.

Die mit den vorstehend beschriebenen Reaktionen im Sarpagin nachgewiesenen Gruppen, nämlich ein phenolisches und ein alkoholisches Hydroxyl und eine Äthyliden-Seitenkette, schliessen die beiden von A. F. Thomas vorgeschlagenen Strukturformeln I oder II aus. Dagegen lässt sich für das Sarpagin an Hand dieser Ergebnisse und des spektroskopisch nachgewiesenen 5-Hydroxy-indol-Systems, aber auch unter Berücksichtigung der bei den Rauwolfia-Alkaloiden in Erscheinung tretenden biogenetischen Zusammenhänge<sup>10)</sup>, eine Strukturformel IV aufstellen, die allen bisherigen Befunden gerecht wird. Darnach ist das Sarpagin ein Bindeglied zwischen den beiden Hauptgruppen der Rauwolfia-Alkaloide, nämlich der Gruppe der Indol-Alkaloide (z. B. Reserpin, Yohimbin, Aricin<sup>11)</sup> (III)) einerseits und der Gruppe der Indolin-Alkaloide (z. B. Ajmalin, Tetraphyllicin<sup>12)</sup> (V))



<sup>10)</sup> R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956).

<sup>11)</sup> A. Stoll, A. Hofmann & R. Brunner, *Helv.* **38**, 270 (1955).

<sup>12)</sup> C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi & R. B. Woodward, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1259 (1956).

andererseits. Bei den Indolin-Alkaloiden sind die C-Atome 16 und 17 des aufgespaltenen Ringes E mit den C-Atomen 5 und 7 des Ringes C unter Ringbildung verknüpft, während beim Sarpagin nur das C-Atom 16 mit dem C-Atom 5 des Ringes C verbunden ist.

Es ist geplant, die vorgeschlagene Strukturformel für das Sarpagin durch weitere Abbauprobungen zu überprüfen.

### Experimenteller Teil<sup>13)</sup>.

1. O,O-Diacetyl-sarpagin: 3,10 g Roh-Sarpagin, nach A. Stoll & A. Hofmann<sup>2)</sup> aus *Rauwolfia serp. Benth.* isoliert, wurden in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin und 20 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 3 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das hellbraune, sirupöse Rohprodukt in 50 cm<sup>3</sup> heissem Benzol gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. So wurden zunächst 2,53 g in feinen, verfilzten Nadeln kristallisiertes O,O-Diacetyl-sarpagin erhalten. Die schlecht kristallisierenden Anteile aus der braungefärbten Mutterlauge wurden an mit n. Schwefelsäure gewaschenem Aluminiumoxyd „Merck“ chromatographiert, wobei Benzol mit 1% Alkohol noch 0,82 g reines O,O-Diacetylsarpagin eluierte (85% Totalausbeute). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol Smp. konstant 244–45°. Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  (c = 0,462 in Pyridin), +24° (c = 0,452 in Alkohol).

$C_{23}H_{26}O_4N_2$	Ber. C 69,99	H 6,64	(2) Acetyl 21,81%
(394,65)	Gef. „ 70,19; 69,83	„ 6,80; 6,45	„ 20,37%

Keller-Reaktion: violett wie Sarpagin<sup>2)</sup>.

Durch 3stündiges Erwärmen von Sarpagin mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad wurde das gleiche O,O-Diacetylsarpagin erhalten.

2. Reines Sarpagin aus O,O-Diacetyl-sarpagin: 11,4 g O,O-Diacetyl-sarpagin wurden in 200 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 5,6 cm<sup>3</sup> 10-n. KOH versetzt. Beim Stehen über Nacht schied sich reines Sarpagin in grossen Kristallen ab. Diese wurden abfiltriert, mit wenig Methanol und Wasser gewaschen, nochmals aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum 3 Std. bei 130° getrocknet. Ausbeute: 6,03 g reines Sarpagin, nach Smp.,  $[\alpha]_D^{20}$ , IR.- und UV.-Spektrum identisch mit dem Präparat von A. Stoll & A. Hofmann<sup>2)</sup>.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 73,51	H 7,14	O 10,31	(1) C—CH <sub>3</sub> 4,84%
(310,38)	Gef. „ 73,50	„ 7,03	„ 10,18	„ 4,96%

OC<sub>3</sub>- und NCH<sub>3</sub>-Bestimmungen verliefen negativ.

3. O-Monoacetyl-sarpagin: Die Lösung von 1 g O,O-Diacetyl-sarpagin in Benzol mit 1% Alkohol wurde auf eine Säule aus 100 g Aluminiumoxyd „Merck“ (standardisiert n. Brockmann) gegeben. Nach mehrstündigem Stehen wurde die Säule mit Benzol, das 1% Alkohol enthält, entwickelt. Damit konnten nur noch 10 mg O,O-Diacetyl-sarpagin eluiert werden. Benzol-Alkohol 20:1-Gemisch (2 l) eluierte dann total 716 mg O-Monoacetyl-sarpagin; aus Methanol kleine Plättchen vom Smp. 302–305° (Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat 4 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$  (c = 0,860 in Pyridin).

$C_{21}H_{24}O_3N_2$	Ber. C 71,47	H 6,86	O 13,62	(1) Acetyl 12,21%
(352,42)	Gef. „ 71,71	„ 6,74	„ 13,87	„ 12,75%

Keller-Reaktion: violett wie Sarpagin.

Durch 4stündiges Kochen von 330 mg Sarpagin in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde nach der üblichen Aufarbeitung das gleiche O-Monoacetyl-sarpagin erhalten (IR.-Spektrum, Smp., Misch-Smp. und  $[\alpha]_D^{20}$ ).

<sup>13)</sup> Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block mit korrigiertem Thermometer bestimmt.

4. O-Methyl-sarpagin: Zur Lösung von 3,10 g Sarpagin in 200 cm<sup>3</sup> siedendem Alkohol wurden 1 cm<sup>3</sup> 10-n. KOH und sofort anschliessend zur dunkelbraun-violett verfärbten Lösung 640 mg Dimethylsulfat unter Schütteln zugegeben. Nach 5 Min. wurde diese Operation wiederholt und nach 10 Min. Stehen die Reaktionslösung in 500 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen. Die dunkelbraunrote Lösung wurde zweimal mit 500 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt; die Ätherlösungen wurden mit Kochsalzlösung neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem rotgefärbten Rückstand (1,12 g) löste siedendes Chloroform 580 mg rohes O-Methyl-sarpagin heraus. Zur Reinigung wurde dieses an der 100-fachen Menge Aluminiumoxyd „Merck“ chromatographiert. Benzol mit 1% Alkohol eluierte reines O-Methyl-sarpagin; nach Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol Smp. 207—08°, Ausbeute 360 mg (11,2%). Zur Analyse wurde das Präparat 5 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +56^{\circ}$  ( $c = 0,434$  in Pyridin).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 74,04 H 7,46 (1)OCH<sub>3</sub> 9,57%  
(324,41) Gef. „ 73,81; 74,09 „ 7,72; 7,56 „ 9,38%

*Keller*-Reaktion: rein blau (Spuren von Ausgangsmaterial verraten sich durch Violettfärbung). — Andere Methylierungsmethoden (CH<sub>3</sub>J/NaNH<sub>2</sub> in NH<sub>3</sub>, p-TsOCH<sub>3</sub>/KOH, Phenyl-trimethylammoniumhydroxyd, Diazomethan) führten mit noch schlechteren Ausbeuten zum gleichen Produkt.

5. O-Monoacetyl-O-methyl-sarpagin: Die Lösung von 20 mg O-Methyl-sarpagin in 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin und 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in wenig Äther aufgenommen, woraus 17 mg O-Monoacetyl-O-methyl-sarpagin in feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 248—250° kristallisierten. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$  ( $c = 0,171$  in Pyridin).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (366,44) Ber. C 72,10 H 7,32% Gef. C 72,37 H 7,20%

*Keller*-Reaktion: blau.

Die Lösung von 300 mg O-Monoacetyl-sarpagin in Methanol wurde unter Eiskühlung mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand konnten nur 57 mg ätherlösliche Anteile erhalten werden, welche aus wenig Äther in feinen zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Smp. 246—248° kristallisierten. Nach Umkristallisieren aus Äther Smp. 248—50°. Das Produkt war nach Misch-Smp. und spezifischer Drehung (+17°) mit dem oben erhaltenen O-Monoacetyl-O-methyl-sarpagin identisch.

6. O,O-Diacetyl-dihydro-sarpagin: Die Lösung von 385 mg O,O-Diacetyl-sarpagin in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Dioxan und 168 mg Weinsäure (1 Äq.) wurde nach Zugabe von 20 mg Pd-Mohr im Autoklaven bei 50 atü in Wasserstoffatmosphäre 14 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das O,O-Diacetyl-dihydro-sarpagin aus Benzol umkristallisiert. Smp. 268—271° (Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat 4 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ}$  ( $c = 0,414$  in Pyridin).

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (396,47) Ber. C 69,67 H 7,12% Gef. C 69,90 H 6,81%

*Keller*-Reaktion: violett wie Sarpagin. UV.-Spektrum: wie Ausgangsmaterial.

7. Ozonolyse von O,O-Diacetyl-sarpagin und seinem Dihydro-Derivat.  
a) 400 mg O,O-Diacetyl-sarpagin wurden in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig ozonisiert und das Ozonid durch Hydrieren mit 10-proz. Pd/Kohle gespalten. Der mit Wasserdampf flüchtige, stark nach Acetaldehyd riechende Anteil wurde mit Dimedon bei pH 4 umgesetzt. Es konnten 180 mg des Acetaldehyd-Dimedon-Derivates erhalten werden; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser Smp. 136—138°, Misch-Smp. mit einem authentischen Vergleichspräparat ohne Depression.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (306,39) Ber. C 70,56 H 8,55 O 20,89%  
Gef. „ 70,47 „ 8,15 „ 21,20%

b) 170 mg O,O-Diacetyl-dihydro-sarpagin wurden wie unter 7 a) beschrieben der Ozonolyse unterworfen. Dabei konnten nur Spuren von flüchtigen, aldehydischen Spaltprodukten nachgewiesen werden.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. Schöniger) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. Leemann) aufgenommen; die Interpretation der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. M. Kohler.

### Zusammenfassung.

Auf Grund von Substitutions-, Reduktions- und Oxydationsversuchen wird für das Rauwolfia-Alkaloid Sarpagin eine Strukturformel vorgeschlagen, welche mit den in dieser Alkaloidgruppe entwickelten biogenetischen Vorstellungen im Einklang steht.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

## 64. Quelques propriétés analytiques de l'acide oxaldihydroxamique

par D. Monnier et C. Jegge.

(14 XII 56)

### *Introduction; préparation de l'acide oxaldihydroxamique.*

L'acide oxaldihydroxamique ( $\text{RH}_2$ ) a été préparé pour la première fois par H. Lossen<sup>1)</sup>, puis étudié par A. Hantzsch<sup>2)</sup> et W. Lossen<sup>3)</sup>.

Le premier de ces auteurs a remarqué la faible solubilité du sel de calcium dans l'eau et a mis en évidence l'existence d'un complexe rouge de cet acide avec le fer ferrique<sup>4)</sup>. V. Paolini<sup>5)</sup> étudie les formes stéréoisomériques de l'acide oxaldihydroxamique et propose une nouvelle méthode de préparation. S. H. Dar & A. K. Das Gupta<sup>6)</sup> utilisent ce réactif pour le dosage indirect du calcium; ils dosent colorimétriquement, par le fer(III), l'acide précipité comme sel de calcium. La préparation de l'acide oxaldihydroxamique a encore été étudiée par Yale<sup>7)</sup> et Ponzio & Sismondi<sup>8)</sup>.

Ces diverses indications nous ont engagés à rechercher les propriétés et les constantes physico-chimiques de ce composé, pouvant avoir un intérêt au point de vue analytique.

<sup>1)</sup> Liebigs Ann. Chem. **150**, 314 (1869); F. 105°.

<sup>2)</sup> Ber. deutsch. Chem. Ges. **27**, 801 (1894); F. 165°.

<sup>3)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 1105 (1894).

<sup>4)</sup> A. Hantzsch, Liebigs Ann. Chem. **323**, 24 (1902).

<sup>5)</sup> Gazz. chim. ital. **37**, 89 (1907); F. 90°.

<sup>6)</sup> J. sci. ind. Research **11** B, 520 (1952); F. 162°.

<sup>7)</sup> H. J. Yale, Chem. Rev. **33**, 209 (1943).

<sup>8)</sup> Gazz. chim. ital. **56**, 711 (1926); F. 165°.