

## 196. Isolierung weiterer Alkaloide aus *Rauwolfia vomitoria* Afz. Vomalidin, ein neues Alkaloid der Ajmalin-Gruppe.

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

von A. Hofmann und A. J. Frey.

(27. VIII. 57.)

Aus den Wurzeln von *Rauwolfia vomitoria* Afz. waren bis anhin acht Alkaloide isoliert worden, nämlich Ajmalin<sup>2)</sup>, Alstonin<sup>2)</sup>, Rauvomitin<sup>3)</sup>, Reserpin<sup>4)</sup>, Rescinnamin<sup>5)</sup>, Rauvomitin<sup>6)</sup>, Sarpagin<sup>7)</sup> und Isoreserpin<sup>7)</sup>. Bei der Aufarbeitung einer grösseren Menge dieser Droge fanden wir im Petrolätherextrakt drei weitere Alkaloide, von denen das eine mit Reserpin identisch ist, das in den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina* Benth. entdeckt<sup>8)</sup> und auch in den Blättern von *Rauwolfia canescens* L. festgestellt wurde<sup>9)</sup>. Die beiden anderen Basen sind neu.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit der Strukturaufklärung des einen der beiden neuen Alkaloide, das wir Vomalidin benennen möchten.

Das andere neue Alkaloid, dessen Analysenwerte auf die Summenformel  $C_{21}H_{22}O_3N_2$  stimmen, schmilzt bei  $207^\circ$  und zeigt ein spez. Drehvermögen  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  (in Pyridin). Über den chemischen Aufbau dieser Verbindung soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Vomalidin wurde aus der Aluminiumoxydsäule, an der wir das aus dem Petroläther-Extrakt isolierte Alkaloidgemisch zerlegten, mit Benzol, das 1–2% Methanol enthielt, eluiert. Es kristallisiert aus Aceton in langen Prismen, die bei  $242-243^\circ$  schmelzen. Mit Säuren, z. B. Salzsäure oder Perchlorsäure, bildet es gut kristallisierende, stabile Salze. Die Ergebnisse der Elementaranalyse, sowohl der Base als auch deren Salze, stimmen auf die Bruttoformel  $C_{21}H_{26}O_3N_2$ . Vomalidin besitzt einen für *Rauwolfia*-Alkaloide auffallend hohen Dreh-

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung, Helv. **40**, 508 (1957).

<sup>2)</sup> E. Schlittler, H. Schwarz & F. Bader, Helv. **35**, 270 (1952).

<sup>3)</sup> J. Poisson, A. Le Hir, R. Goutarel & M. M. Janot, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **239**, 302 (1954); R. Goutarel, A. Le Hir, J. Poisson & M. M. Janot, Bull. Soc. chim. France **21**, 1481 (1954).

<sup>4)</sup> J. Poisson, A. Le Hir, R. Goutarel & M. M. Janot, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **238**, 1607 (1954).

<sup>5)</sup> D. A. A. Kidd, Chemistry and Ind. **1955**, 1480; E. Haack, A. Popelak & H. Spingler, Naturwiss. **42**, 47 (1955).

<sup>6)</sup> J. Poisson, R. Goutarel & M. M. Janot, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **241**, 1840 (1955); E. Haack, A. Popelak & H. Spingler, Naturwiss. **42**, 627 (1955).

<sup>7)</sup> J. Poisson & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **23**, 1703 (1956).

<sup>8)</sup> M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller & W. Malesh, Chemistry and Ind. **1954**, 1264.

<sup>9)</sup> A. Stoll, A. Hofmann & R. Brunner, Helv. **38**, 270 (1955).

wert  $[\alpha]_D^{20} = + 318^\circ$  (in Chloroform). Der  $pK_s$ -Wert der Base liegt bei 6,5, und das potentiometrisch bestimmte Molekulargewicht stimmt auf die oben angegebene Bruttoformel.

Vomalidin kuppelt mit Diazosulfanilsäure zu einem Azofarbstoff von typischem Methyloorange-Charakter. Salpetersäure oder salzsaure Eisenchloridlösung geben tiefviolette Farbreaktionen ähnlich denjenigen des Strychnidins und Ajmalins<sup>10</sup>).

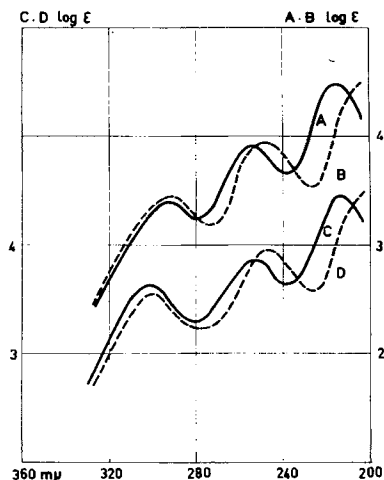


Fig. 1.

UV-Absorptionsspektren.

Kurve A: Vomalidin;      Kurve C: N-Methyl-6-methoxy-2, 3-dihydro-indol;  
 „ B: Ajmalidin;      „ D: N-Methyl-2, 3-dihydro-indol.

Das UV.-Spektrum zeigt ein für Indolin-Alkaloide typisches Bild (Fig. 1). Im IR.-Spektrum (Fig. 2) deuten Banden auf das Vorhandensein eines Fünfringketons ( $5,74 \mu$ ) und eines 1,2,4-trisubstituierten Benzolkerns ( $6,21 \mu$ ;  $6,29 \mu$ ;  $11,8 \mu$ ) hin. Vomalidin enthält ein aktives Wasserstoffatom, welches sich in der Folge einer acetylierbaren Hydroxylgruppe zuordnen liess. Die beiden Stickstoffatome müssen deshalb tertiären Charakter haben. Ferner konnten eine N-Methylgruppe und eine Methoxylgruppe nachgewiesen werden. Die Resultate der *Kuhn-Roth*-Bestimmung liessen auf das Vorhandensein einer C-Methylgruppe schliessen.

Diese analytischen Daten wiesen auf eine nahe Verwandtschaft der neuen Base mit den bereits bekannten Indolin-Alkaloiden vom

<sup>10</sup>) D. Mukherji, R. Robinson & E. Schlittler, *Experientia* **5**, 215 (1949); Raymond-Hamet, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **229**, 1165 (1949); F. A. L. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson & E. Schlittler, *J. chem. Soc.* **1954**, 1242; R. Robinson, *Chemistry and Ind.* **1955**, 285; F. C. Finch, J. D. Hobson, R. Robinson & E. Schlittler, *ibid.* **1955**, 653; R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **68**, 13 (1956); J. E. Saxton, *Quart. Rev.* **10**, 136 (1956); R. Robinson, *Angew. Chem.* **69**, 40 (1957).

Typus des Ajmalins<sup>10)</sup> und des Ajmalidins<sup>11)</sup> hin. Diese wurde bestätigt durch die folgenden chemischen Umsetzungen:

Vomalidin gibt ein Monoxim  $C_{21}H_{27}O_3N_3$  vom Smp. 274–275°, dessen IR.-Spektrum keine Carbonylbande mehr aufweist<sup>12)</sup>.

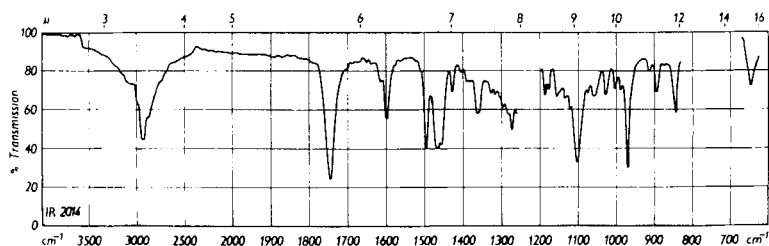


Fig. 2.

IR.-Absorptionsspektrum von Vomalidin, Lösung in  $CHCl_3$ , 0,04-m.,  $d = 0,100$  mm. Maxima bei 2,86  $\mu$  (O—H); 5,74  $\mu$  (C=O, Fünfring); 6,22  $\mu$ , 6,26  $\mu$ , 11,8  $\mu$  (1,2,4-trisubstituierter Benzolkern).

Die Ketogruppe der Base lässt sich leicht mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid reduzieren, wobei das entsprechende Dihydroprodukt  $C_{21}H_{28}O_3N_2$  — Dihydro-vomalidin — erhalten wird (vgl. IR.-Spektrum Fig. 3). Mit dieser Reduktion ist eine starke Zunahme der Basizität des Alkaloids verbunden ( $pK_a$  6,5  $\rightarrow$   $pK_a$  7,9). Es ist bemerkenswert, dass die  $pK_a$ -Werte von Vomalidin und Dihydro-vomalidin mit denjenigen von Ajmalidin<sup>13)</sup> bzw. Ajmalin<sup>14)</sup> praktisch übereinstimmen (vgl. Tab. 1).

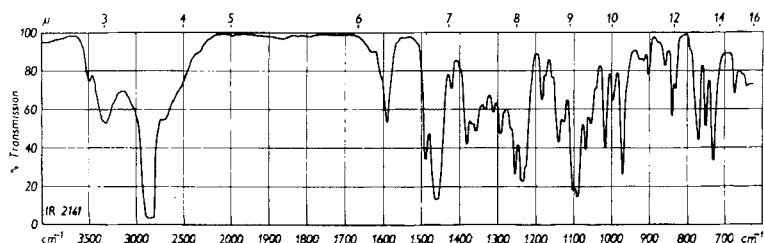


Fig. 3.

IR.-Absorptionsspektrum von Dihydro-vomalidin, in Nujol. Maxima bei 2,87  $\mu$ , 3,07  $\mu$  (O—H); 6,22  $\mu$ , 6,26  $\mu$ , 11,8  $\mu$  (1,2,4-trisubstituierter Benzolkern).

<sup>11)</sup> S. C. Pakrashi, C. Djerassi, R. Wasicky & N. Neuss, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6687 (1955); C. Djerassi, M. Gorman, S. C. Pakrashi & R. B. Woodward, *ibid.* **78**, 1259 (1956); C. Djerassi, J. Fishman, M. Gorman, J. P. Kutney & S. C. Pakrashi, *ibid.* **79**, 1217 (1957).

<sup>12)</sup> Theoretisch könnte ein Dioxim erwartet werden, da, wie nachstehend am Beispiel des Dihydro-vomalidins gezeigt wird, in der Molekel ausser der Ketogruppe noch eine Carbinolamin-Gruppierung vorhanden ist, die in der Aldehyd-Form ebenfalls ein Oxim liefert. Das Stehenbleiben auf der Monoxim-Stufe könnte auf eine Stabilisierung der geschlossenen Carbinolamin-Form durch die primär entstehende Oximgruppe zurückzuführen sein.

<sup>13)</sup> S. C. Pakrashi, C. Djerassi, R. Wasicky & N. Neuss, *l. c.*<sup>11)</sup>.

<sup>14)</sup> F. A. L. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson & E. Schlittler, *l. c.*<sup>10)</sup>.

**Tabelle 1.**  
Vergleich der pK<sub>a</sub>-Werte.

|  |                     |
|--|---------------------|
| Vomalidin . . . . .                      | 6,50                |
| Ajmalidin . . . . .                      | 6,60 <sup>13)</sup> |
| Dihydro-vomalidin . . . . .              | 7,90                |
| Ajmalin . . . . .                        | 8,15 <sup>14)</sup> |
| O,O-Diacetyl-dihydro-vomalidin . . . . . | 4,87                |
| O,O-Diacetyl-ajmalin . . . . .           | 4,90 <sup>14)</sup> |

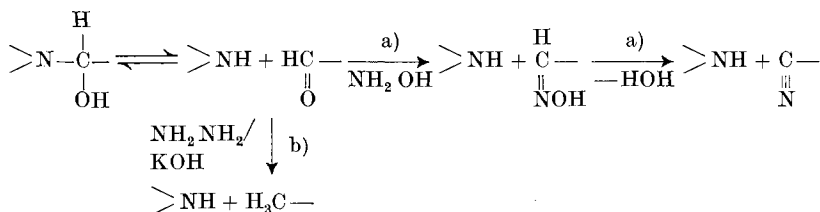
Das zweite Sauerstoffatom im Vomalidin liegt in der Form einer Hydroxylgruppe vor. Diese kann durch Kochen mit Acetanhydrid in Benzol acetyliert werden. Im IR.-Spektrum des O-Acetylvomalidins ist die Acetylestherbande bei  $5,76 \mu$  neben der Carbonylbande bei  $5,74 \mu$  deutlich sichtbar.

Dihydro-vomalidin lässt sich dementsprechend in ein O,O-Diacetyl-Derivat überführen. Der  $pK_a$ -Wert dieser sehr schwachen Base zeigt wiederum auffallende Übereinstimmung mit demjenigen von O,O-Diacetyl-ajmalin ( $pK_a = 4,87$ ; vgl. Tab. 1).

Bei einem Perhydrierungsversuch von Dihydro-vomalidin mit Platinosyd in 50-proz. Essigsäure wurden 3 Mole Wasserstoff aufgenommen, woraus geschlossen werden darf, dass im Alkaloid neben dem Benzolring keine weiteren Doppelbindungen mehr vorhanden sind. Die resultierende Octahydroverbindung gibt keine der charakteristischen Farbreaktionen des Vomalidins mehr.

Die im Vomalidin enthaltene Hydroxylfunktion ist Teil eines Carbinolaminsystems. Dies ergab sich aus Umsetzungen, welche schon beim Ajmalin<sup>10)</sup> zum Nachweis einer solchen Gruppierung führten:

1. Dihydro-vomalidin gibt ein Monoxim  $C_{21}H_{29}O_3N_3$  vom Smp. 195–196°. Durch Dehydratisierung mit Acetanhydrid-Salzsäure lässt sich das Oxim in die Verbindung  $C_{21}H_{27}O_2N_3$  überführen. Diese zeigt im IR.-Spektrum eine NH-Bande bei 3,05  $\mu$  und eine scharfe Bande bei 4,50  $\mu$ , welche nur einer Nitrilgruppe zugeordnet werden kann. Die Entstehung einer sekundären Amino- und einer Nitril-Gruppe aus der Carbinolamin-Gruppierung lässt sich durch die Reaktionsfolge a) erklären:



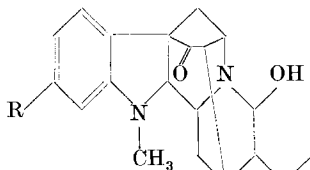
2. Der Umsatz von Dihydro-vomalidin mit Hydrazin unter *Huang-Minlon*-Bedingungen gibt nach Reaktion b) ein Desoxy-tetra-

hydro-vomalidin, das sich als O,N-Diacetyl-Derivat vom Smp. 155–158° isolieren liess. Im IR.-Spektrum dieser Verbindung  $C_{25}H_{34}O_4N_2$  finden sich die O-Acetylbande bei 5,76  $\mu$  und die N-Acetylbande bei 6,08  $\mu$ . Die Resultate der *Kuhn-Roth*-Bestimmung zeigen zwei C-Methylgruppen an.

Die Carbinolamin-Gruppe des Vomalidins weist wie diejenige des Ajmalins insofern ein anomales Verhalten auf, als sie gegenüber reduzierenden Agenzien (Lithiumaluminiumhydrid, Zink/Eisessig) stabil ist und die Hydroxylgruppe ohne Spaltung der C–N-Bindung acetyliert werden kann<sup>10)</sup>. Beim Ajmalin liegt die Carbinolamin-Gruppierung an einem Brückenkopf, was diese Stabilität erklärt. Aus dem gleichen Verhalten des Vomalidins darf auf eine entsprechende Lage der Carbinolamin-Gruppe in diesem neuen Alkaloid geschlossen werden.

Das dritte Sauerstoffatom im Vomalidin liegt als Methoxygruppe vor. Aus charakteristischen Banden im IR.-Spektrum (Banden bei 6,22  $\mu$ , 6,26  $\mu$  und 11,8  $\mu$ ; vgl. Fig. 2) und aus dem UV.-Spektrum (vgl. Fig. 1) ist ersichtlich, dass diese als Substituent am Benzolkern sitzt. Das UV.-Spektrum zeigt eine bathochrome Verschiebung der Maxima gegenüber deren Lage im Spektrum des im Benzolring unsubstituierten Ajmalidins. Da zum oxydativen oder dehydrierenden Abbau von Vomalidin zu wenig Substanz zur Verfügung stand, wurde versucht, die Stellung der Methoxygruppe im Benzolkern durch Vergleich des UV.-Spektrums von Vomalidin mit demjenigen entsprechender Modellsubstanzen mit gleichem chromophorem System zu ermitteln. Von den zu diesem Zweck hergestellten Verbindungen<sup>15)</sup> zeigt das N-Methyl-6-methoxy-2,3-dihydro-indol ein UV.-Spektrum, das mit demjenigen von Vomalidin übereinstimmt. Es unterscheidet sich im Spektrum vom unsubstituierten N-Methyl-indolin durch die gleichen bathochromen Verschiebungen wie Vomalidin von Ajmalidin (vgl. Fig. 1). Daraus darf geschlossen werden, dass die Methoxy-Gruppe des Vomalidins an der 6-Stellung des Indolinrestes sitzt.

Alle beschriebenen chemischen Befunde zeigen die nahe strukturelle Verwandtschaft des Vomalidins mit Ajmalidin und stehen im Einklang mit einer Formulierung des neuen Alkaloids als Methoxy-ajmalidin gemäss Formel Ib:



Ia R = H: Ajmalidin  
b R = OCH<sub>3</sub>: Vomalidin.

<sup>15)</sup> Über die Herstellung und die spektralen Eigenschaften aller vier im Benzolkern methoxysubstituierten N-Methylindoline wird in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Vomalidin ist somit ein neuer Vertreter jener aus verschiedenen *Rauwolfia*-Arten isolierten Indolin-Basen vom Strukturtyp des Ajmalins, dem bisher Ajmalin<sup>10</sup>), Ajmalidin<sup>11</sup>), Rauvomitin<sup>16</sup>), Tetraphyllin<sup>16</sup>), sowie die in ihrer Struktur noch nicht vollständig aufgeklärten Alkaloide Semperflorin<sup>17</sup>) und Rauwolfinin<sup>18</sup>) angehören.

### Experimenteller Teil<sup>19</sup>).

Die Smp. wurden im Kupferblock oder im Flüssigkeitsbad bestimmt und sind korrigiert. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer Modell 21.

Extraktion der Droge: 96 kg Wurzeln von *Rauwolfia vomitoria* A/z. wurden als fein gemahlenes Pulver mit 150 l Wasser angeteigt und mit insgesamt 280 l Äthylenchlorid erschöpfend extrahiert. Eindampfrückstand: 1,1 kg rohes Alkaloidgemisch.

Dieses wurde vor der weiteren Verarbeitung zur Entfernung von fettigen Verunreinigungen mit 20 l Petroläther ausgerührt. Zur Rückgewinnung von Alkaloiden, welche in diesen Petroläther-Vorextrakt übergegangen waren, wurde letzterer einmal mit 10 l und fünfmal mit je 5 l 0,5-proz. wässriger Weinsäurelösung ausgezogen. Der Weinsäurelösung entzog man die Alkaloide nach dem Alkalisieren mit Ammoniak mit Dichloräthan. Der dunkelbraune Eindampfrückstand wurde zwecks Reinigung nochmals in 1-proz. wässriger Weinsäurelösung aufgenommen, filtriert und nach dem Alkalisieren mit Ammoniak mit Äther extrahiert.

Aus zehn solchen Ansätzen erhielten wir aus den Petroläther-Vorextrakten insgesamt 105 g Basengemisch, welches an einer Säule von 10 kg Aluminiumoxyd (*Merck*) chromatographiert wurde. Als Lösungsmittel diente Benzol, dem man steigende Mengen Methanol zusetzte. Das Eluat wurde in Fraktionen von je 6 l, die man im Vakuum eindampfte, aufgefangen.

| Fraktionen | Lösungsmittel        | Eindampfrückstand |  |
|------------|----------------------|-------------------|--|
|            |                      | g                 | davon kristallisierten   |
| 1—5        | Benzol               | 1,6               | —  |
| 6—13       | Benzol + ½% Methanol | 49,2              | 17,0 g Reserpilin<br>1,7 g Reserpin  |
| 14—22      | Benzol + 1% Methanol | 6,4               | 2,5 g Vomalidin  |
| 23—28      | Benzol + 2% Methanol | 5,1               | 5,0 g Vomalidin  |
| 29—40      | Benzol + 5% Methanol | 14,0              | 4,0 g C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub><br>1,5 g Ajmalin |

Reserpilin: Die Chromatogrammfraktionen 9—13 wurden in das saure Oxalat übergeführt (21 g) und dieses bis zum konstanten Smp. aus Methanol umkristallisiert. Aus Methanol oder Äthanol Nadeln vom Smp. 245°.  $[\alpha]_D^{20} = -34^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in 50-proz. Alkohol)<sup>20</sup>).

<sup>16</sup>) C. Djerassi, J. Fishman, M. Gorman, J. P. Kutney & S. C. Pakrashi, l. c.<sup>11</sup>).

<sup>17</sup>) E. Schlittler & A. Furlenmeier, *Helv.* **36**, 996 (1953).

<sup>18</sup>) S. Bose, *J. Indian chem. Soc.* **31**, 691 (1954).

<sup>19</sup>) Wir danken Herrn P. Aeberli und Herrn H. Tschertter für ihre geschickte experimentelle Mitarbeit.

<sup>20</sup>) Der früher infolge eines Schreibfehlers irrtümlich publizierte Wert<sup>9</sup>) von  $-4^{\circ}$  ist zu korrigieren.

Die aus dem umkristallisierten Oxalat gewonnene freie Base konnte, entsprechend früheren Befunden<sup>8)</sup>, nicht zur Kristallisation gebracht werden.  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pividin). Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei  $110^\circ$  getrocknet.

|                      |              |        |         |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|---------|
| $C_{23}H_{28}O_5N_2$ | Ber. C 66,97 | H 6,84 | O 19,40 | N 6,79% |
| (412,5)              | Gef. „ 66,64 | „ 6,87 | „ 19,78 | „ 7,02% |

IR.-Spektrum sowie Keller'sche Farbreaktion sind gleich wie von authentischem Reserpilin aus den Blättern von *Rauwolfia canescens*<sup>9)</sup>.

Alkaloid  $C_{21}H_{22}O_3N_2$ . Die Fraktionen 34–37 des Chromatogramms kristallisierten aus Methanol. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel wurden 4 g eines Alkaloids vom Smp.  $207^\circ$  erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei  $100^\circ$  getrocknet.

|                      |                     |              |                |               |
|----------------------|---------------------|--------------|----------------|---------------|
| $C_{21}H_{22}O_3N_2$ | Ber. C 71,98        | H 6,33       | O 13,70        | N 8,00%       |
| (350,4)              | Gef. „ 71,84; 71,89 | „ 6,38; 6,36 | „ 13,65; 13,90 | „ 8,20; 8,16% |

Farbreaktionen: In konz. Schwefelsäure oder Salpetersäure farblos löslich. Mit Eisenchlorid in verd. Salzsäure keine Rotfärbung. Auch die Keller'sche Farbreaktion ist negativ.

Vomalidin: Die Fraktionen 23–28 enthielten praktisch reines Vomalidin, das aus Aceton in kristalllösungsmittelfreien Prismen kristallisierte. Smp.  $242\text{--}243^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = +210^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin),  $[\alpha]_D^{20} = +318^\circ$  ( $c = 1,0$  in Chloroform).  $pK_a = 6,5$  (in 80-proz. Methylcellosolve). Für die Analyse wurde bei  $100^\circ$  im Hochvakuum getrocknet.

|                      |              |        |         |        |                          |
|----------------------|--------------|--------|---------|--------|--------------------------|
| $C_{21}H_{26}O_3N_2$ | Ber. C 71,16 | H 7,39 | O 13,55 | N 7,90 | (C)CH <sub>3</sub> 4,23% |
| (354,4)              | Gef. „ 71,34 | „ 7,48 | „ 13,76 | „ 8,04 | „ 4,82%                  |
|                      | „ 70,92      | „ 7,22 | „ 13,33 | „ 7,97 | „ 4,30%                  |

Potentiometrische Titration: 43,1 mg Alkaloid gelöst in 3 ml wässrigem Alkohol verbrauchten 2,41 ml 0,05-n. HCl: Mol.-Gew. ber. 354,4; gef. 358.

UV.-Spektrum: vgl. Fig. 1, theoret. Teil. IR.-Spektrum: vgl. Fig. 2, theoret. Teil.

Perchlorat: Aus 50-proz. Alkohol Polyeder vom Smp.  $248\text{--}250^\circ$  (Zers.). Im Hochvakuum bei  $100^\circ$  getrocknet.

|                        |              |        |         |        |          |
|------------------------|--------------|--------|---------|--------|----------|
| $C_{21}H_{27}O_3N_2Cl$ | Ber. C 55,45 | H 5,98 | O 24,62 | N 6,16 | Cl 7,79% |
| (454,9)                | Gef. „ 55,07 | „ 6,08 | „ 24,55 | „ 6,05 | „ 7,78%  |

Hydrochlorid: Kristallisiert aus Alkohol. Smp.  $239\text{--}242^\circ$ .

Farbreaktionen des Vomalidins: Mit konz. Salpetersäure entsteht eine tiefviolette Färbung. Dieselbe Färbung kann mit einer salzsauren Eisen(III)-chlorid-Lösung erhalten werden. Diazosulfanilsäure kuppelt in Essigsäure mit dem Alkaloid zu einem orangen Farbstoff, der sich wie ein Indikator vom Methylorange-Typ verhält. Mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure (Keller-Reaktion) gibt Vomalidin keine Färbung.

Acetylierung von Vomalidin; O-Acetyl-vomalidin: 100 mg Vomalidin wurden in einer Lösung von 2,5 ml Benzol und 1 ml Acetanhydrid in Stickstoffatmosphäre 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung dampfte man im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Äther. Man erhielt 78 mg farblose Kristalle vom Smp.  $252\text{--}254^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = +195^\circ$  ( $c = 1,0$  in Pyridin). Das UV.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von Vomalidin. Das IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  zeigt u. a. Banden bei:  $5,74\ \mu$  (Fünfringketon);  $5,76\ \mu$ ,  $8,05\ \mu$  (O-Acetylgruppe).

|                      |                       |                          |         |        |                        |
|----------------------|-----------------------|--------------------------|---------|--------|------------------------|
| $C_{23}H_{28}O_4N_2$ | Ber. C 69,67          | H 7,12                   | O 16,14 | N 7,07 | OCH <sub>3</sub> 7,82% |
| (396,5)              | Gef. „ 69,78          | „ 7,22                   | „ 16,04 | „ 7,32 | „ 7,91%                |
|                      | Ber. (1) Acetyl 14,90 | (N)CH <sub>3</sub> 3,78% |         |        |                        |
|                      | Gef. „ 14,53          | „ 3,72%                  |         |        |                        |

Monoxim des Vomalidins: 150 mg Vomalidin wurden zusammen mit 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 4 ml Wasser während 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim

Abkühlen schieden sich Kristallnadeln vom Smp. 250—254° ab. Das ganze Reaktionsgemisch alkalisierte man mit 1-n. Sodälösung und extrahierte mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung im Vakuum liess sich der schaumige Rückstand aus Aceton/Äther kristallisieren. Es wurden 81 mg Kristalle vom Smp. 263—265° erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe 6 Std. im Hochvakuum bei 120° getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +226^\circ$  ( $c = 0.5$  in Pyridin). Das UV.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von Vomalidin. Im IR.-Spektrum ist die Bande des Fünfringketons bei 5,74  $\mu$  nicht mehr vorhanden.

|                      |              |        |         |          |
|----------------------|--------------|--------|---------|----------|
| $C_{21}H_{27}O_3N_3$ | Ber. C 68,27 | H 7,37 | O 12,99 | N 11,37% |
| (369,5)              | Gef. „ 67,94 | „ 7,33 | „ 13,01 | „ 11,56% |

Reduktion von Vomalidin mit Lithiumaluminiumhydrid; Dihydro-vomalidin: In 83 ml abs. Tetrahydro-furan und 83 ml abs. Äther wurden 210 mg Lithiumaluminiumhydrid aufgeschlämmt und das Ganze im Eisbad auf 0° abgekühlt. Zu dieser Aufschlammung tropfte man unter Rühren und Kühlen 1 g Vomalidin in 83 ml abs. Tetrahydro-furan. Nach beendetem Zutropfen (5—10 Min.) wurde noch 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nun zerstörte man den Überschuss Lithiumaluminiumhydrid mit 2 ml Methanol, verdünnte das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser und extrahierte es dreimal mit je 200 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über wasserfreier Pottasche getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (950 mg) kristallisierte aus Aceton/Äther, Smp. 178—182°. Eine Probe wurde mehrmals aus Aceton/Äther umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 100° 12 Std. getrocknet. Smp. 182—184°,  $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$  ( $c = 1,0$  in Chloroform),  $pK_a = 7,87$  (in 80-proz. Methylcellosolve). Das UV.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von Vomalidin. IR.-Spektrum in Nujol: vgl. Fig. 3 im theoret. Teil. Fünfringketon-Bande bei 5,74  $\mu$  fehlt.

|                      |              |        |         |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|---------|
| $C_{21}H_{28}O_3N_2$ | Ber. C 70,76 | H 7,92 | O 13,47 | N 7,86% |
| (356,4)              | Gef. „ 71,16 | „ 8,14 | „ 13,47 | „ 7,86% |

Perhydrierung: 16,63 mg Dihydro-vomalidin in ca. 5 ml Eisessig-Wasser 1:1 nahmen mit 15,49 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur innerhalb 2 Std. 2,946 ml Wasserstoff (0°, 760 mm) auf. Verbrauch für 3 Mole ber. = 3,027 ml. Das Perhydrierungsprodukt zeigte im UV.-Spektrum erwartungsgemäss keine Absorptionsbanden mehr.

Acetylierung von Dihydro-vomalidin; O, O-Diacetyl-dihydro-vomalidin: 142 mg Dihydro-vomalidin wurden in 15 ml Benzol und 3 ml Acetanhydrid mit 50 mg wasserfreiem Natriumacetat 12 Std. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein gelbliches Öl erhalten, das aus Äther/Aceton 85 mg Kristalle vom Smp. 185—188° ergab.  $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform).  $pK_a = 4,83$  (in 80-proz. Methylcellosolve). Das UV.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von Vomalidin. — Das IR.-Spektrum zeigt in  $CH_2Cl_2$  starke O-Acetylbanden bei 5,76  $\mu$  und 8,10  $\mu$ .

|                      |              |        |         |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|---------|
| $C_{25}H_{32}O_5N_2$ | Ber. C 68,16 | H 7,32 | O 18,16 | N 6,39% |
| (440,5)              | Gef. „ 68,06 | „ 7,46 | „ 17,97 | „ 6,72% |

Monoxim von Dihydro-vomalidin: 100 mg Dihydro-vomalidin und 100 mg Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 4 ml Wasser 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die klare Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der ölige Rückstand wurde mit 1-n. Sodälösung versetzt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die wie üblich getrocknete Chloroformlösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Essigester kristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel konnten 36 mg farblose Kristalle vom Smp. 195—196° isoliert werden.  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt Banden bei 2,86  $\mu$  (HO-Bande) und 3,03  $\mu$  (NH-Gruppe).

|                      |              |        |         |          |
|----------------------|--------------|--------|---------|----------|
| $C_{21}H_{28}O_3N_3$ | Ber. C 67,90 | H 7,87 | O 12,92 | N 11,31% |
| (371,3)              | Gef. „ 68,01 | „ 7,72 | „ 13,04 | „ 11,78% |



Anhydroverbindung des Monoxims von Dihydro-vomalidin: In die Lösung von 100 mg Dihydro-vomalidin-oxim in einer Mischung von 2 ml Eisessig und 0,5 ml Acetanhydrid wurde während 10 Min. ohne Kühlen Chlorwasserstoff eingeleitet. Hierauf liess man noch 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit 5 ml 5-n. methanolischer Kalilauge 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Diese Lösung verdünnte man mit 50 ml Wasser und extrahierte mit Chloroform. Nach Trocknen und Verdampfen der Chlorformauszüge verblieben als Rückstand 95 mg eines farblosen Öls. Dieses wurde an der 100fachen Menge Aluminiumoxyd (*Merck*) chromatographiert. Mit Chloroform +  $\frac{1}{4}\%$  Methanol als Lösungsmittel liessen sich 36 mg einer aus Äther in Nadeln kristallisierenden Substanz vom Smp. 195—197° eluieren. Eine Probe wurde zur Analyse umkristallisiert und 12 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 196—197°.  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin). IR.-Spektrum in Nujol: 3,05  $\mu$  (HN-Bande); 4,50  $\mu$  (Nitril-Bande).

|                      |              |        |        |          |
|----------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{21}H_{27}O_2N_3$ | Ber. C 71,36 | H 7,70 | O 9,05 | N 11,89% |
| (353,4)              | Gef. „ 71,24 | „ 7,88 | „ 9,26 | „ 12,14% |

O, N-Diacetyl-desoxy-tetrahydro-vomalidin: 100 mg Dihydro-vomalidin, 0,3 ml Hydrazinhydrat (90-proz.) und 0,8 ml Diäthylenglykol wurden unter Stickstoffatmosphäre 10 Min. gekocht (Badtemperatur 140°). Nach Zugabe von 40 mg Kaliumhydroxyd wurde die Temperatur innerhalb 1  $\frac{1}{2}$  Std. unter Abdestillieren von Diäthylenglykol auf 180—190° gesteigert. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches schied sich ein Kristallbrei ab, der nach Verreiben mit 5 ml Wasser und Stehenlassen bei 0° während 1 Std. abgenutscht und mit kleinen Portionen Wasser gut gewaschen wurde. Der nicht kristallisierbare Filterkuchen wurde 10 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet (83 mg). Das amorphe Pulver löste man in 15 ml Benzol und 3 ml Acetanhydrid. Dieses Gemisch kochte man 12 Std. mit 25 mg wasserfreiem Natriumacetat unter Rückfluss in Stickstoffatmosphäre. Die abgekühlte Lösung wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 20 ml ges. Sodaauslösung versetzt. Nun extrahierte man mit Chloroform, wusch die organische Phase mit Wasser, trocknete und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand (105 mg) gab aus Äther/Petroläther (3:7) 61 mg Kristalle vom Smp. 153—156°. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther gab ein analysenreines Präparat vom Smp. 155—158°. Das IR.-Spektrum in KBr zeigte u. a. Banden bei 5,76  $\mu$ , 8,08  $\mu$  (O-Acetyl-Gruppe); 6,08  $\mu$  (N-Acetyl-Gruppe). Das UV.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von Vomalidin.

|                      |              |        |         |         |
|----------------------|--------------|--------|---------|---------|
| $C_{25}H_{34}O_4N_2$ | Ber. C 70,39 | H 8,03 | O 15,00 | N 6,57% |
| (426,5)              | Gef. „ 70,72 | „ 7,94 | „ 14,88 | „ 6,80% |

Die Mikroanalysen wurden in unserm mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. Schöninger) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

### Zusammenfassung.

Aus den Wurzeln von *Rauwolfia vomitoria* Afz. wurden drei weitere Alkaloide isoliert. Das eine von diesen ist identisch mit Reserpilin, während die beiden andern neu sind.

Für das eine dieser beiden neuen Alkaloide, das wir mit Vomalidin bezeichnen, wird die Konstitutionsformel Ib abgeleitet. Vomalidin ist demnach ein neues Indolin-Alkaloid vom Ajmalin-Typus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *SANDOZ*, Basel.