

7. Die Konstitution des Reserpins.

8. Mitteilung über Rauwolfia-Alkaloide¹⁾

von **L. Dorfman, A. Furlenmeier, C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Mueller, E. Schlittler, R. Schwyzer und A. F. St. André.**

(10. XI. 53.)

Das Alkaloid Reserpin kann heute als das wichtigste Rauwolfia-Alkaloid betrachtet werden, denn es scheint der Hauptträger der sedativen und hypotensiven Wirkung der rohen Extrakte von *Rauwolfia serpentina Benth.* zu sein. Reserpin ist 1952 erstmals von *Mueller, Schlittler & Bein*²⁾ aus *R. serpentina* isoliert worden, und in zwei weiteren vorläufigen Publikationen¹⁾³⁾ haben wir uns mit dem Chemismus dieses pharmakologisch hochinteressanten Alkaloids befasst⁴⁾. Unmittelbar nach unseren Publikationen sind dann eine Reihe weiterer unabhängiger Arbeiten erschienen⁵⁾, die sich ebenfalls mit dem chemischen Bau des von uns entdeckten Alkaloids beschäftigt haben. Da bis jetzt ausser analytischen Daten von keiner Seite experimentelles Material publiziert worden ist, möchten wir hiemit unsere Ergebnisse ausführlich bekanntgeben.

Die UV.- und IR.-Spektren von Reserpin sind bereits publiziert worden³⁾. Da andere Rauwolfia-Alkaloide einen Indolkern enthalten, konnte mit Recht angenommen werden, dass auch Reserpin zu dieser Gruppe gehört. Im Gegensatz zu dieser Auffassung war das UV.-Spektrum des Reserpins nicht dasjenige einer normalen Indolbase. Die beobachtete Verschiebung der Absorptionskurve liess die Anwesenheit einer auxochromen Gruppe am Benzolkern oder ein zweites konjugiertes System oder beides vermuten. Das IR.-Spektrum wies auf die Anwesenheit einer NH- (3429 cm^{-1}) und zweier Carbonyl-Gruppen ($1732, 1713\text{ cm}^{-1}$) hin. Starke Banden in der Gegend von $1229\text{--}1275\text{ cm}^{-1}$ machten es wahrscheinlich, dass die Carbonylaborption durch Estergruppierungen erzeugt wurde. Die starke Bande

¹⁾ 7. Mitt., siehe *L. Dorfman, C. F. Huebner, H. B. MacPhillamy, E. Schlittler & A. F. St. André*, Exper. **9**, 368 (1953).

²⁾ *J. M. Mueller, E. Schlittler & H. J. Bein*, Exper. **8**, 338 (1952).

³⁾ *A. Furlenmeier, R. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Mueller & E. Schlittler*, Exper. **9**, 331 (1953).

⁴⁾ Ausserdem wurde am 15. September 1953 im Rahmen des „Symposium on Hypertensive Drugs“ in Boston, Mass., zum erstenmal ausführlich über die Konstitution des Reserpins referiert.

⁵⁾ *M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller & F. J. Petracek*, Am. Soc. **75**, 4867 (1953); *N. Neuss, H. E. Boaz & J. W. Forbes*, Am. Soc. **75**, 4871 (1953); *C. Djerassi, M. Gorman & A. L. Nussbaum*, Am. Soc. **75**, 5446 (1953). Wir danken Herrn Dr. *Djerassi* für die vorzeitige Zusendung des Manuskripts.

bei 1122 cm^{-1} kann einer Äthergruppe zugeordnet werden. Eine Bande bei 740 cm^{-1} verweist gewöhnlich auf einen disubstituierten Benzolkern; da diese Bande im IR.-Spektrum des Reserpins fehlte, dürfte vermutet werden, dass der Benzolkern des Reserpins noch weitere Substituenten trug. Es besteht heute kein Zweifel, dass dem Reserpin die Bruttoformel $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{N}_2$ zukommt¹⁾, und in einer früheren Publikation²⁾ haben wir gezeigt, dass Reserpin ein Esteralkaloid ist und durch alkalische Hydrolyse in Reserpsäure, 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure und Methanol aufgespalten werden kann. Durch Methanolyse mit geringen Mengen Na-Methylat in abs. Methanol kann Reserpin zu Reserpsäure-methylester und 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-methylester aufgespalten werden. Durch Acylieren von Reserpsäure-methylester mit 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid wird wieder Reserpin zurückerhalten, und damit war gezeigt, dass die Molekel der Reserpsäure bei der alkalischen Hydrolyse keine sekundären Veränderungen erleidet. Durch Variieren der Carboxyalkylgruppen und des acylierenden Säurerests haben wir eine grosse Zahl von Derivaten der Reserpsäure dargestellt, die im exper. Teil aufgeführt sind. Über ihre Wirkung wird unsere pharmakologische Abteilung an anderer Stelle berichten.

Nachdem Trimethoxybenzoesäure und Reserpsäure als Hydrolyseprodukte des Reserpins isoliert und identifiziert waren, war es auch möglich, das UV.-Spektrum des Reserpins zu rekonstruieren. Da Reserpsäure-methylester zwei weitere Methoxylgruppen besitzt, musste entschieden werden, ob beide am Benzolkern sitzen oder ob nur eine einzige am Benzolkern und die zweite an anderer Stelle, ausserhalb des chromophoren Systems, haftet. Auf Grund der Tatsache, dass das Spektrum von Reserpsäure-methylester demjenigen des Tetrahydroharmins³⁾ und des 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-harmins⁴⁾ sehr ähnlich ist, schien es wahrscheinlich, dass Methoxylgruppen am C_6 und C_7 oder ausschliesslich am C_7 des Indolsystems haften. Aus diesem Grund wurden Additionskurven ($\log \Sigma \epsilon$) der UV.-Spektren dieser beiden Körper mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-methylester angefertigt. Aus Fig. 1 und 2 kann entnommen werden, dass beide Kurven derjenigen des Reserpins sehr ähnlich sind. Interessanterweise sind die starken IR.-Banden bei 1713, 1592, 1504, 1417 und 1335 cm^{-1} hauptsächlich auf die Trimethoxybenzoesäure-Hälfte zurückzuführen, da sie im Reserpsäure-methylester fehlen. Von diesen Banden wird bei Gehaltsuntersuchungen und Reinheitsprüfungen Gebrauch gemacht.

¹⁾ Am oben erwähnten Symposium in Boston ist diese Bruttoformel auch von Herrn Dr. O. Wintersteiner (Squibb Co.) bestätigt worden.

²⁾ A. Furlenmeier, R. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Mueller & E. Schlittler, Exper. **9**, 331 (1953).

³⁾ Wir danken Herrn Dr. H. T. Openshaw-St. Andrews für diese Substanz.

⁴⁾ C. F. Huebner, H. A. Trozell & D. C. Schroeder, Am. Soc. **76**, (1954) (im Druck).

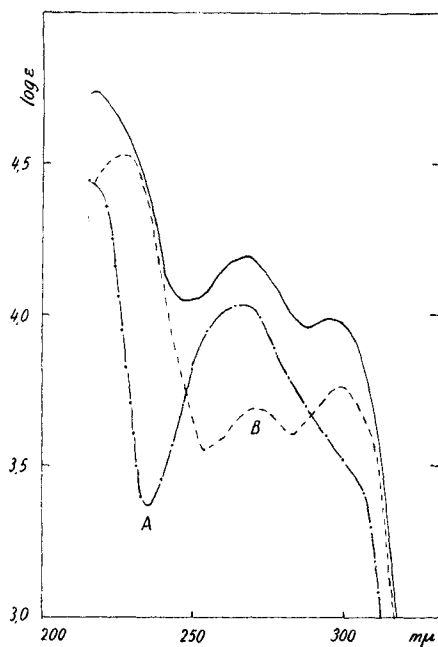


Fig. 1.

Methyl-3, 4, 5-trimethoxy-
benzoat (A)
Tetrahydro-harmin (B)
 $\log (\epsilon_A + \epsilon_B)$

— — — —
— — — —
————

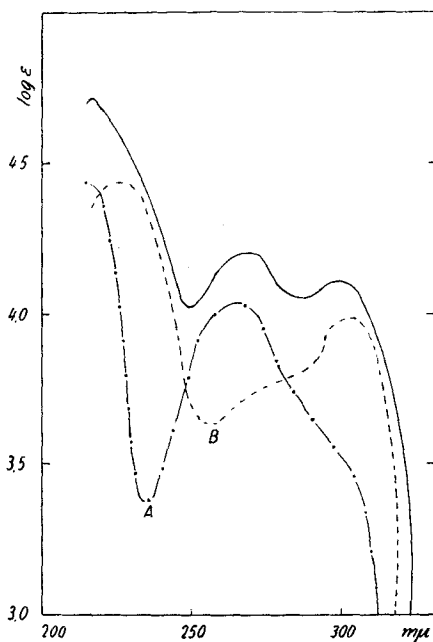


Fig. 2.

Methyl-3, 4, 5-trimethoxy-
benzoat (A)
6, 7-Dimethoxy-tetrahydro-
harmin (B)
 $\log (\epsilon_A + \epsilon_B)$

— — — —
— — — —
————

Einen zusätzlichen Beweis für das Vorliegen einer Carbomethoxy- und einer Trimethoxybenzoyl-Gruppe im Reserpin lieferte die Reduktion mit LiAlH_4 ¹). Bei dieser Reduktion entstanden das Diol $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$ (XIII) und Trimethoxybenzylalkohol. Da das Diol leicht hydratisiert, wird es am besten als Diacetat charakterisiert. Das Diol enthielt nur noch zwei Methoxylgruppen, wie dies auf Grund der Reduktion zu erwarten war. Wie bereits erwähnt²), lieferte die Oxydation von Reserpsäure mit alkalischem Permanganat eine Abbau-säure V, die nach Methylierung mit Diazomethan als 4-Methoxy-N-oxalyl-anthranilsäure-dimethylester identifiziert wurde. Dieses Ergebnis machte das Vorliegen einer Indolstruktur wahrscheinlich und bewies die Stellung einer Methoxylgruppe in Ring A der Reserpsäure-molekel. Auf Grund dieser Tatsache und wegen der positiven *Adamkiewicz*-Farbreaktion²) konnte angenommen werden, dass der Reserpsäure eine Tetrahydro-harman-Struktur zugrunde liegt, und ihre

¹) Inzwischen ist diese Reduktion auch von *N. Neuss et al.*, *Am. Soc.* **75**, 4871 (1953), durchgeführt und analog interpretiert worden.

²) Siehe 7. Mitt.: *L. Dorfman, C. F. Huebner, H. B. MacPhillamy, E. Schlittler & A. F. St. André*, *Exper.* **9**, 368 (1953).

Bruttoformel konnte infolgedessen gemäss Formel I aufgelöst werden (siehe Formelseite).

Der Rest C_8H_{10} schien gesättigt zu sein, denn Reserpsäure oder ihre Derivate liessen sich unter keinen Umständen hydrieren. Deswegen konnte dieser C_8H_{10} -Rest, zusammen mit dem Pyrid-(3,4,b)-indol (I) einen Yohimban-¹⁾ oder irgendeinen andern, pentacyclischen Komplex bilden. Einen Hinweis auf das Vorliegen einer Perhydrobenzindolochinolizin-(Yohimban)-Struktur lieferte die Selendehydrierung von Reserpsäure-methylester. Bei dieser Reaktion wurde Yobyrin (VI, $C_{19}H_{16}N_2$) und Oxy-yobyrin (VIa, $C_{19}H_{16}ON_2$) erhalten. Da ersteres nur in einer für die Aufnahme eines UV.-Spektrums genügenden Menge isoliert wurde und keine Elementaranalysen gemacht werden konnten, musste der Beweis für das Vorliegen eines Yobyrinskeletts mit der Oxyverbindung erbracht werden. Zu diesem Zweck wurde versucht, folgende zwei Reaktionsreihen miteinander zu verknüpfen: Einerseits wurde nor-Harmincarbonsäure (IX)²⁾ mit o-Tolualdehyd (X) zum Alkohol XI kondensiert³⁾ und dieser mit CrO_3 zum entsprechenden Keton VIII oxydiert. Andererseits wurde 7-Oxy-yobyrin (VIa) mit Diazomethan zum Methyläther VII methyliert, und es war beabsichtigt, VII mit Selendioxyd zum synthetischen Keton VIII zu oxydieren. Dieser Strukturbeweis scheiterte daran, dass die Überführung VII $\rightarrow$ VIII nicht gelang. Ein viel einfacherer Weg führte dann zum Ziel: Oxy-yobyrin (VIa) wurde mit p-Toluolsulfochlorid in das Tosylat VIb verwandelt und dieses durch Behandeln mit Raney-Ni W4 in einen Körper übergeführt, der mit Yobyrin (VI) (durch Selendehydrierung von Yohimbin erhalten) in jeder Beziehung identisch war. Dieser Strukturbeweis besitzt allerdings den Nachteil, über die ursprüngliche Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe nichts mehr aussagen zu können, doch zeigt der Vergleich der UV.-Absorptionskurven von Oxy-yobyrin und Harmol, dass die Hydroxylgruppe nur in Stellung 7 sitzen kann. Ausserdem ist für Reserpsäure (und damit Oxy-yobyrin) diese Stellung auch durch die Resultate der Permanganatoxydation gesichert.

Diese Versuche lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass der Reserpsäure die Yohimbanstruktur (II) (siehe Formelseite) zukommt, in der nur noch die drei funktionellen Gruppen $-COOH$, $-OH$ und $-OCH_3$ unbestimmt sind. Die Hydroxylgruppe ist nichtphenolisch und muss deshalb an einem gesättigten Ring haften.

Zwei weitere Reaktionen haben uns geholfen, die Lösung dieses Problems zu fördern, wenn auch nicht zu lösen. Wurde Reserpsäure

¹⁾ J. Jost, *Helv.* **32**, 1297 (1949).

²⁾ W. H. Perkin & R. Robinson, *Soc.* **101**, 1775 (1912).

³⁾ P. Dyson & D. L. Hammick, *Soc.* **1937**, 1724; M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern & D. L. Hammick, *ibid.* **1939**, 809.

einer Alkalischmelze unterworfen¹⁾, so konnte aus der Säurefraktion, nach Methylieren mit Diazomethan, der Dimethylester der 5-Methoxyisophtalsäure (XII)²⁾ isoliert werden. Durch Äthylieren der Rohfraktion mit Diazoäthan wurde der entsprechende Diäthylester der Äthoxyisophtalsäure erhalten. Damit war bewiesen, dass das Produkt der Kalischmelze die Oxy- und nicht die Methoxyisophtalsäure gewesen war. Da die Kalischmelze eine recht brutale Reaktion ist, kann die Hydroxylgruppe der Oxyisophtalsäure sowohl aus der Methoxyl- als auch der Hydroxylgruppe der Reserpsäure herkommen. Da Ring A (vgl. Formel II) nur einen einzigen Kohlenstoffsubstituenten besitzt,

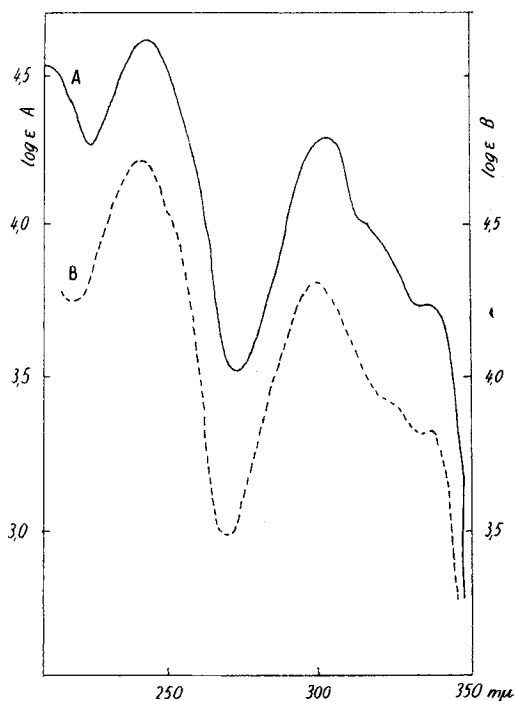


Fig. 3.
7-Oxy-yobyrin (A) Harmol (B)

kann die Oxyisophtalsäure nicht aus diesem Ring entstanden sein und muss deshalb notwendigerweise dem einzigen weiteren carbocyclischen Ring E entstammen. Bei der Kalischmelze hat sich wahrscheinlich eine phenolische Tricarbonsäure gebildet, die unter CO_2 -Verlust in die entsprechende Dicarbonsäure übergegangen ist. Die gleiche Reaktion ist wahrscheinlich auch bei der Kalischmelze des Rauwolsceins, eines

¹⁾ 7. Mitt., Exper. **9**, 368 (1953).

²⁾ J. C. Calandra & J. J. Svarz, Am. Soc. **72**, 1027 (1950), siehe auch exper. Teil.

Alkaloids aus *Rauwolfia canescens* L., eingetreten¹⁾. Dieses Isomere des Yohimbins besitzt im Ring E nur eine einzige Sauerstofffunktion und gibt deshalb unter Abspaltung von CO₂ die unsubstituierte Isophtalsäure. Aus biogenetischen Gründen ist es am wahrscheinlichsten, dass die Carboxylgruppe der Reserpsäure, wie diejenige der Yohimboasäure, in Stellung 16 sitzt²⁾. Die Bildung der symmetrischen Oxyisophtalsäure macht es wahrscheinlich, dass sich in Stellung 18 eine Sauerstoff-Funktion befindet: ob es eine Hydroxyl- oder eine Methoxylgruppe ist, bleibt im Augenblick dahingestellt. Wir sind uns darüber klar, dass die Bildung der Oxyisophtalsäure auch anders interpretiert werden könnte, und die Stellung der Gruppen OH und OCH₃ ist durch diese Reaktion allein durchaus nicht gesichert. Ein Yohimbinalkaloid mit einer hydroxylierten Stellung 18 ist sicherlich eine Neuheit, aber ebensogut wie 3-Oxyphenylalanin (oder ein äquivalenter Körper) als Baustein der unteren Hälfte der Yohimbinkomplexe in Frage kommt, kann natürlich auch Dioxyphenylalanin (oder eine äquivalente Verbindung) solche Kondensationen eingehen. Diese Aminosäure spielt ja auch bei der Woodward'schen Genese der Strychnosalkaloide³⁾ eine wichtige Rolle. Für die verbleibende Methoxylgruppe nehmen wir aus rein biogenetischen Gründen die Stellung 17 als Haftstelle an. Eine derartige Struktur des Rings könnte aus Corynanthein⁴⁾ durch Ringschluss und Anlagerung von Wasser abgeleitet werden.

Die relative Stellung der Hydroxyl- zur Carbonylgruppe, die wir annehmen, findet eine Stütze in der Tatsache, dass Reserpsäure sehr leicht ein Lacton bildet, das im IR.-Spektrum bei 1773 cm⁻¹ eine Bande besitzt, die für γ -Lactone anscheinend charakteristisch ist⁵⁾. Dieses Lacton der Reserpsäure kann nach verschiedenen Verfahren (siehe exper. Teil) leicht erhalten werden; durch Kochen mit geringen Mengen Alkalialkoholat wird es wieder in Reserpsäure-methylester zurückverwandelt.

Auf Grund der geschilderten Tatsachen schlagen wir für Reserpsäure, Reserpin und Reserpindiol bzw. die Formeln III, IV und XIII vor, aber es muss darauf verwiesen werden, dass diese Formulierungen vorderhand erst Arbeitshypothesen sind.

Die beiden verbleibenden Fragen, die zur totalen Strukturaufklärung der Reserpsäure noch zu lösen sind, sind die definitive Sicherstellung der Haftstellen der funktionellen Gruppen in Ring E und die stereochemischen Probleme, die ein pentacyclisches Gebilde

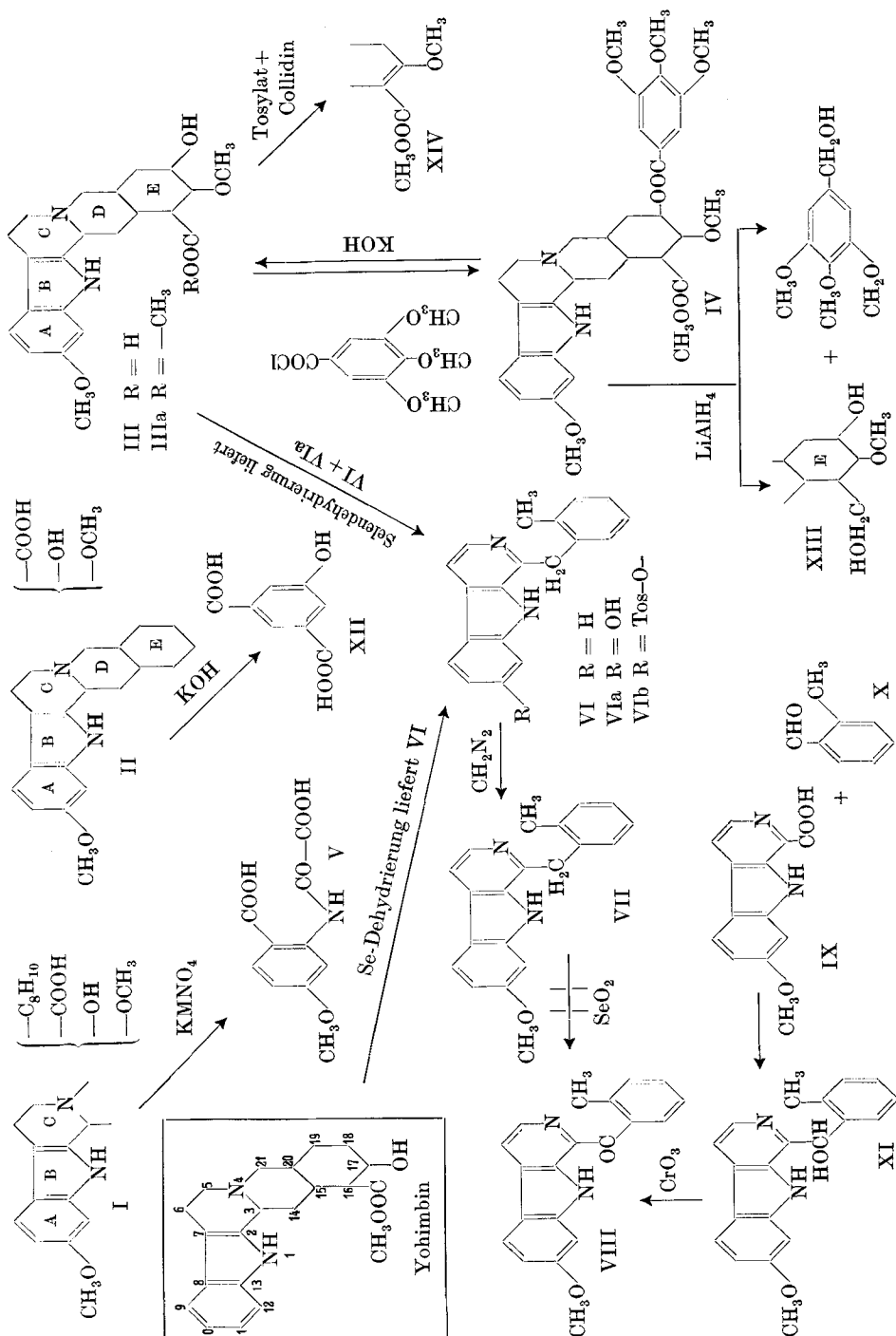
¹⁾ A. Mookerjee, J. Ind. Chem. Soc. **20**, 11 (1943).

²⁾ Numerierung des Yohimbinskeletts nach Barger-Scholtz, Helv. **16**, 1343 (1933).

³⁾ R. B. Woodward, Nature **162**, 155 (1948).

⁴⁾ Vgl. z. B. M. M. Janot & R. Goutarel, C. r. **234**, 1562 (1952).

⁵⁾ S. Searles, M. Tamres & G. M. Barrow, Am. Soc. **75**, 71 (1953).



mit 6 asymmetrischen Kohlenstoffatomen stellt. Solche Aufgaben können nur schrittweise gelöst werden, und so haben wir uns denn bemüht, vorerst einzelne funktionelle Gruppen aus Ring E zu entfernen. Durch Erhitzen mit Chinolin und Cu-Pulver geht Yohimboasäure unter CO_2 -Verlust mit schlechter Ausbeute in Yohimbon über¹⁾; eine analoge Behandlung der Reserpsäure lieferte dagegen nur das Lacton. Auch eine *Oppenauer*-Oxydation von Reserpsäure-methylester, die beim Yohimbin unter Decarboxylierung Yohimbon liefert, ergab auch hier wiederum das Lacton.

Mehr Erfolg versprechend ist dagegen die folgende Reaktion: Reserpsäure-methylester-tosylat kann durch Kochen mit Collidin (Versuche mit Pyridin waren erfolglos) enttosyliert werden. Man erhält eine krist. Substanz $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$, deren Spektrum darauf hinweist, dass sich möglicherweise die Verbindung XIV gebildet hat. Das IR.-Spektrum dieses Körpers enthielt eine starke Bande bei 1708 und 1609 cm^{-1} . Die Bande bei 1708 cm^{-1} ist diejenige der Carbonylgruppe in dem konjugierten Ester, und die Bande von 1609 cm^{-1} wird von der $-\text{C}=\text{C}-\text{O}$ -Gruppe verursacht²⁾3). Auch das UV.-Spektrum weist auf das Vorliegen einer $\text{ROOC}-\text{C}=\text{C}-\text{OR}$ -Gruppe hin³⁾.

Über weitere Umsetzungen dieser wichtigen Verbindung und über die Beziehungen des Reserpins zu den Yohimbé-Alkaloiden soll später gesondert berichtet werden.

Experimenteller Teil.

I. Isolierung von Reserpin aus Wurzeln von *Rauwolfia serpentina Benth.*

a) Darstellung des „Oleoresins“ nach *Dutt et al.*⁴⁾. 4 kg fein gepulverte Wurzeln wurden mit ca. 20 l Methanol bis zum Verschwinden der Alkaloidreaktion mit *Mayer*'schem Reagens perkoliert. Der Methanolextrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand (500–600 g) unter Zusatz von Hyflo dreimal mit Wasser ausgeknetet. Man erhält derart die Lösung A, aus der Ajmalin und eine Reihe weiterer Rauwolfiaalkaloide hergestellt werden können⁵⁾. Der wasserunlösliche Rückstand wird dann weiter mit verd. Salzsäure und Wasser behandelt und der unlösliche Teil getrocknet. Die getrocknete Masse wird im Soxhlet mit Petroläther entfettet, dann werden weitere 10–20% inertes Material durch Lösen in 95-proz. Äthanol und Abfiltrieren entfernt. Das Filtrat wird dann im Vakuum eingedampft, man erhält derart ca. 200 g eines gereinigten „Oleoresins“.

b) Gegenstromverteilung des Oleoresins. 200 g Oleoresin wurden der Gegenstromverteilung zwischen zwei Phasen (50-Vol.-proz. $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ gegen Chloroform) unterworfen. Die Verteilung wurde in 6 Scheidetrichtern mit je 2 l oberer und unterer Phase durchgeführt. Die Eigenschaften der 12 Fraktionen sind nachfolgend zusammengestellt:

1) *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

2) *M. M. Janot, R. Goutarel & J. Massoneau*, C. r. **234**, 850 (1952).

3) *F. E. Bader*, Helv. **36**, 215 (1953).

4) *A. Dutt, J. C. Gupta, S. Ghosh & B. S. Kahali*, Ind. J. Pharm. **9**, 54 (1947).

5) Vgl. auch *E. Schlittler & H. Schwarz*, Helv. **33**, 1471 (1950).

Scheide- trichter Nr.	Phase	Gewicht des Rückstandes	Farbe	Sedative Wirkung
1	obere	70 g	dunkelbraun	sehr schwach
	untere	3 g	hellbraun	schwach
2	obere	25 g	braun	schwach
	untere	3 g	hellbraun	schwach
3	obere	20 g	braun	schwach
	untere	4 g	hellbraun	schwach
4	obere	10 g	hellbraun	schwach
	untere	10 g	hellbraun	schwach
5	obere	8 g	hellbraun	schwach
	untere	15 g	grünlich	stark
6	obere	7 g	hellbraun	schwach
	untere	25 g	grünlich	stark

c) Chromatographieren der aktiven „Gegenstromfraktionen“. 34 g der unteren Phasen der Fraktionen 5 + 6 wurden in 400 ml Benzol gelöst. Zugabe von 100 ml Petroläther liess etwas unlösliches amorphes Material ausfallen. Ohne zu filtrieren wurde auf eine Säule von 800 g neutralem Alox (Aktivität III) gegossen und mit einem Benzol-Petroläther-Gemisch (4:1) entwickelt. Zuerst wurde eine kleine Fraktion eines inaktiven Öls eluiert, dann folgten 0,6 g einer kristallinen Fraktion vom Smp. 238–239°. Diesem pharmakologisch inaktiven Alkaloid gaben wir bei seiner ersten Isolierung die Nummer 13.141 und nennen es heute Reserpinin; über seinen chemischen Bau werden wir in einer gesonderten Publikation berichten. Nach der Reserpininfraktion folgten sedativ aktive Fraktionen, die von etwas rotgefärbtem Material begleitet waren. Die ganze sedative Komponente konnte mit Benzol und Benzol-Aceton (2:1) eluiert werden. Diese Eluate wurden im Vakuum eingeeengt und aus Aceton oder Methanol umkristallisiert. Das erste Kristallisat wog 5 g; es wurde durch erneutes Chromatographieren oder Umkristallisieren gereinigt. Der Smp. des analysenreinen Reserpins kann bis 277–277,5° steigen, falls er im evakuierten Röhrchen im Block bestimmt wird. Beim Smp. tritt tiefgreifende Zersetzung ein.

Gelegentlich zeigt nicht ganz analysenreines Reserpin im UV.-Licht eine starke Fluoreszenz. Das fluoreszierende Material kann durch sorgfältiges Chromatographieren in Benzol-Aceton-Lösung (4:1) über neutralem Alox (Aktivität III) entfernt werden. Zum gleichen Resultat gelangt man auch durch Verteilungschromatographie an einer Cellulosesäule, die mit Kaliumdihydrogenphosphat imprägniert und mit wassergesättigtem Essigester eluiert wird. Zur Einführung der Substanz in die vorbereitete Säule (4 × 30 cm) wird das Reserpin in wenig Methylenchlorid gelöst, dann wird soviel Cellulosepulver zugefügt, dass die gesamte Methylenchloridlösung aufgesogen wird, und diese beinahe trockene Masse wird auf die Säule gebracht. Nach vollständiger Equilibrierung der Säule wird in 25-ml-Portionen eluiert, wobei das Reserpin in der 12. bis 18. Fraktion erscheint. Zwei stark fluoreszierende Banden verbleiben in der Säule; mit sehr viel Essigester können sie eluiert werden, doch ist ihr Gehalt an Trockensubstanz sehr gering.

Reserpin ist in Methylenchlorid und Chloroform sehr gut löslich; es ist löslich in Benzol und Essigester und nur wenig löslich in Aceton, Methanol, Äther und Wasser. Beim Stehenlassen entwickeln die meisten Reserpinlösungen eine schwach gelbe Farbe und ausgeprägte Fluoreszenz; dies tritt hauptsächlich bei Zusatz von Säuren und bei Belichtung ein.

Analytische Daten für C, H und N wurden in unserer früheren Arbeit gegeben und sollen hier noch durch weitere Einzelheiten ergänzt werden:

$C_{33}H_{40}O_3N_2$ (608,97) Ber. O 23,66 OCH_3 14,82% Gef. O 23,97 OCH_3 14,89%

$[\alpha]_D^{23} = -118^\circ$ (in Chloroform, $c = 1$); $pK'a$ 6,07 (in 40% Methanol).

C-Methyl-, N-Methyl- und Halogen-Bestimmungen waren negativ.

II. Reserpinsalze.

Schwerlösliche Salze wurden im allgemeinen folgendermassen dargestellt: 1 g Reserpin wurde in 80–100 ml 2-n. Essigsäure gelöst und die Lösung unter Kühlen mit einem Überschuss der entsprechenden Säure behandelt. Nach beendeter Kristallisation wurden die Salze abfiltriert, gewaschen und getrocknet. In einigen Fällen wurde Reserpin in Chloroform gelöst, dieses im Vakuum rasch verdampft und der zurückbleibende Schaum in Methanol gelöst. Bevor noch die Kristallisation der freien Base einsetzte, wurde die entsprechende Säure zugefügt, worauf die Salze auskristallisierten.

Reserpin-hydrochlorid, -sulfat und -perchlorat sind in der Literatur bereits beschrieben. Da sich unsere Verbrennungswerte von den bereits publizierten analytischen Daten z. T. unterscheiden, seien sie nachfolgend mit denjenigen für Nitrat, Pikrat, Oxalat und Brommethylat wiedergegeben.

R, HCl, H ₂ O (663,15)	224° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 59,77 gef. „ 59,84	H 6,54 „ 6,57	N 4,22% „ 4,54%
R, H ₂ SO ₄ (706,75)	242–244° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 56,08 gef. „ 56,01	H 5,99 „ 6,17	N 3,96% „ 4,21%
R, HClO ₄ (709,14)	238–239° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 55,89 gef. „ 55,75	H 5,82 „ 5,93	N 3,95% „ 3,95%
R, HNO ₃ (671,68)	235° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 59,01 gef. „ 59,27	H 6,15 „ 6,34	N 6,26% „ 6,08%
R, Pikrat, H ₂ O (855,78)	183–186° (Zers.)	gelbe Krist.	ber. C 54,73 gef. „ 54,70	H 5,30 „ 5,32	N 8,18% „ 8,38%
R, Oxalsäure, ½ H ₂ O (707,71)	203° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 59,40 gef. „ 59,44	H 6,12 „ 6,17	N 3,96% „ 4,06%
R, CH ₂ Br (703,62)	271–272° (Zers.)	farbl. Krist.	ber. C 58,03 gef. „ 57,79	H 6,16 „ 6,38	N 3,98 „ 4,28 Br 11,36% „ 11,12%

III. Verseifung von Reserpin zu Reserpsäure und Trimethoxybenzoesäure.

a) Totalverseifung. 50 g Reserpin wurden mit 132 g Kaliumhydroxyd in 2 l Methanol 2 Std. unter Stickstoff gekocht. Die gekühlte Lösung wurde mit 7-n. methanolischer Salzsäure stark angesäuert; das ausgefallene Kaliumchlorid wurde abfiltriert und mit einer Chloroform-Methanolmischung (4:1) gut ausgewaschen. Filtrat und Waschlösung wurden vereinigt und im Vakuum bei 50° zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung der Trimethoxybenzoesäure zuerst mit Äther behandelt und anschliessend mit 1,5 l Chloroform-Methanol (4:3) extrahiert. Der letztere Extrakt wurde im Vakuum auf 50 ml eingengt und mit 500 ml Äther verdünnt, worauf 29 g Reserpsäurehydrochlorid vom Smp. 257–259° ($[\alpha]_D^{23} = -81^\circ$) ausfielen. Der bei der Chloroform-Methanol-(4:3)-Extraktion zurückgebliebene Kuchen bestand aus ungefähr 10 g Kaliumchlorid und weiteren 6 g Reserpsäurehydrochlorid. Der Ätherextrakt (siehe oben) hinterliess nach dem Abdampfen 17,5 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, Smp. 169–170°, deren Identität, wie im theoretischen Teil ausgeführt, auch von drei weiteren unabhängigen Untersuchern festgestellt worden ist.

C ₂₂ H ₂₈ O ₅ N ₂ , HCl, ½ H ₂ O (436,93)	Ber. C 59,25 Gef. „ 59,59	H 6,78 „ 7,06	N 6,28 „ 6,20	Cl 7,95% „ 8,12%
---	------------------------------	------------------	------------------	---------------------

Zur Darstellung der freien Reserpsäure wurden 200 mg des Hydrochlorids 10 Min. mit 200 mg Silbercarbonat in 10 ml Methanol verrieben. Die festen Bestandteile wurden dann filtriert und Spuren von Silber durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die methanolische Lösung entfernt. Die methanolische Lösung wurde wiederholt zur Trockene verdampft und wieder in Methanol aufgelöst, um das kolloidale Silbersulfid in filtrierbare Form zu bringen. Dieses wurde dann abfiltriert und der kristallisierte Rückstand wiederholt aus wenig Methanol umkristallisiert. Die freie Reserpsäure schmolz bei 241–243°.

C ₂₂ H ₂₈ O ₅ N ₂ (400,46)	Ber. C 65,98 Gef. „ 65,66	H 7,05 „ 7,33	N 7,00% „ 6,98%
---	------------------------------	------------------	--------------------

b) Reserpsäure-methylester. Zu 2 g freier Reserpsäure oder deren Hydrochlorid in 100 ml Methanol wurde eine Lösung von ca. 1,8 g Diazomethan in 100 ml Äther gegossen. Die zuerst stürmische Stickstoffentwicklung liess ziemlich rasch nach. Am folgenden Morgen wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgenommen und diese Lösung mit 200 ml Äther verdünnt. Eine geringe Menge eines unlöslichen Niederschlags wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum wieder zur Trockene verdampft. Der schaumige Rückstand wog 1,8 g; bei Zugabe von wenigen ml Methanol wurden prächtige Nadeln von Reserpsäure-methylester, Smp. 235–240°, $[\alpha]_D^{25} = -106^\circ$, erhalten.

$C_{23}H_{30}O_5N_2$	Ber. C 66,64	H 7,30	N 6,76	OCH_3 22,44%
(414,49)	Gef. „ 66,48; 66,68	„ 7,33; 7,30	„ 6,96; 6,90	„ 22,1 %

Der Reserpsäure-methylester lieferte ein Hydrochlorid vom Smp. 219–228° (roh).

c) Methanolyse von Reserpin mit Natriummethylat. 10 g Reserpin wurden in einer Lösung von 1 g Na in 500 ml Methanol unter Stickstoff 1½ Std. am Rückfluss erhitzt. Während dieser Zeit ging das Reserpin völlig in Lösung. Der Verseifungsansatz wurde hierauf im Vakuum auf 100 ml eingeeengt, mit 400 ml Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure (1:1) auf pH 3–4 angesäuert. Zur Entfernung des Trimethoxybenzoesäureesters und eventuell vorhandener freier Trimethoxybenzoesäure wurde die wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde anschliessend mit Ammoniak auf pH 8–9 gebracht und dann viermal mit je 75 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterliess nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen im Vakuum 6,4 g kristallisierten Reserpsäure-methylester vom Roh-Smp. 231–239°; nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol war der Ester in jeder Beziehung identisch mit dem aus freier Reserpsäure mittels Diazomethan erhaltenen Körper.

d) Partielle Hydrolyse mit Kaliumhydroxyd. Eine partielle Hydrolyse des Reserpins zu Reserpsäure-methylester kann folgendermassen durchgeführt werden: 0,5 g Reserpin werden in 20 ml 0,2-n. methanolischer Kalilauge erhitzt und gemäss der oben gegebenen Vorschrift aufgearbeitet. Der Ansatz liefert 0,34 g Reserpsäure-methylester vom Roh-Smp. 240–243°. Der rohe Methylester wurde in diesem Fall aus Methanol-Benzol umkristallisiert und war mit dem früher erhaltenen Ester identisch.

e) Darstellung von Reserpsäure-methylester aus Reserpsäurelacton. 100 mg Reserpsäurelacton (siehe S. 74) wurden in einer Auflösung von 15 mg Na in 25 ml Methanol 1½ Std. am Rückfluss gekocht und die erhaltene klare Lösung hierauf mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum auf 2 ml eingeeengt. Dann wurde mit Ammoniak auf pH 8–9 gebracht, mit Chloroform ausgezogen, dieses über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Chloroformrückstand wog 105 mg; durch Umkristallisieren aus wenig Methanol konnten 23 mg Reserpsäure-methylester vom Smp. 241–244° erhalten werden.

f) Reserpsäure-äthylester. Dieser Ester wurde analog dem Methylester mit Diazoäthan dargestellt; aus Aceton umkristallisiert Smp. 224–227°.

$C_{24}H_{32}O_5N_2$	Ber. C 67,27	H 7,53	N 6,54%
(428,51)	Gef. „ 67,0	„ 7,34	„ 6,25%

g) Reserpsäure-methylester-jodmethylat. 0,5 g Reserpsäure-methylester und 5 ml Methyljodid in 20 ml Aceton wurden über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei bildete sich in der Lösung eine nicht filtrierbare Gallerte. Deshalb wurde der Ansatz wiederholt mit Aceton abgedampft, durch welche Massnahme schliesslich ein gelbes Pulver erhalten werden konnte. Roh-Smp. 205–215° (Zers.). Das Jodmethylat wurde zur Analyse nicht umkristallisiert.

$C_{23}H_{30}O_5N_2 \cdot CH_3J$	Ber. C 51,80	H 5,98	J 22,81%
(556,44)	Gef. „ 50,9	„ 6,25	„ 21,9 %

IV. Synthese von Reserpin aus Reserpsäure-methylester und 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid.

Eine Lösung von 0,5 g Reserpsäure-methylester und 1,5 g 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid in 15 ml Pyridin wurde 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und an-

schliessend mit ca. 35 g Eis versetzt. Ein Niederschlag von 0,28 g Trimethoxybenzoesäure-anhydrid wurde abfiltriert und das Filtrat unter Stickstoff im Vakuum zur Trockene verdampft. Der feste Rückstand wurde in Chloroform gelöst und dann mit 2-proz. Salzsäure, 2-proz. Kalilauge, 2-proz. Salzsäure und Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung, im Vakuum zur Trockene verdampft, hinterliess einen bernsteingelben, glasigen Rückstand, der, in Benzol aufgenommen, über 10 g Alox (Aktivität II—III) chromatographiert wurde. Es wurde mit je 50 ml Benzol, Benzol-Aceton (9:1), Benzol-Aceton (6:4) und reinem Aceton eluiert. Das Benzol enthielt hauptsächlich teeriges Material, die anderen Fraktionen hinterliessen beim Abdampfen Rückstände, die, vereinigt und aus Methanol wiederholt umkristallisiert, ein Produkt vom Smp. 257° lieferten, das mit „natürlichem“ Reserpin in jeder Beziehung identisch war; auch die pharmakologische Wirkung war dieselbe.

$C_{33}H_{40}O_9N_2$	Ber. C 65,11	H 6,62	N 4,60%
(608,67)	Gef. „ 65,38	„ 6,45	„ 4,80%

Auf ähnliche Weise wurde eine grosse Zahl von analogen Estern dargestellt, deren Daten in folgender Tabelle zusammengestellt sind:

Methyl-reserpat-Veratrat	230–233°	$C_{32}H_{38}O_8N_2$ (578,64)	ber. C 66,43	H 6,62	N 4,84%
			gef. „ 66,0	„ 6,55	„ 4,88%
-Anisat	232–234°	$C_{31}H_{36}O_7N_2$ (548,61)	ber. C 67,86	H 6,61	N 5,11%
			gef. „ 67,90	„ 6,49	„ 5,08%
-Benzoat	227–230°	$C_{30}H_{34}O_6N_2$ (518,59)	ber. C 69,48	H 6,61	N 5,40%
			gef. „ 69,95	„ 6,72	„ 5,55%
-Acetat	268–271°	$C_{25}H_{32}O_6N_2$ (456,52)	ber. C 65,77	H 7,07	N 6,14%
			gef. „ 65,72	„ 6,98	„ 6,44%
-Phenyl-acetat	235–239°	$C_{31}H_{36}O_6N_2$ (532,61)	ber. C 69,90	H 6,81	N 5,26%
			gef. „ 69,07	„ 6,64	„ 5,37%
-3,4-Dichlor-benzoat	239–243°	$C_{30}H_{32}O_6N_2Cl_2$ (587,49)		ber. Cl 12,1%	
				gef. „ 12,6%	
-Cinnamat	240–243°	$C_{32}H_{36}O_6N_2$ (544,62)	ber. C 70,57	H 6,66	N 5,14%
			gef. „ 70,53	„ 6,50	„ 5,13%
-Furoat	240–242°	$C_{28}H_{32}O_7N_2, \frac{1}{2}H_2O$ (517,56)	ber. C 64,97	H 6,43	N 5,41%
			gef. „ 65,02	„ 6,34	„ 5,53%
-Nicotinat	255–256°	$C_{29}H_{33}O_6N_3$ (519,58)	ber. C 67,03	H 6,40	N 8,09%
			gef. „ 67,17	„ 6,23	„ 8,02%
Äthyl-reserpat -Acetat	245–250°	$C_{26}H_{34}O_6N_2$ (470,55)	ber. C 66,36	H 7,28	N 5,95%
			gef. „ 66,57	„ 7,13	„ 6,17%
-Trimethoxy-benzoat	234–236°	$C_{34}H_{42}O_9N_2$ (622,69)	ber. C 65,58	H 6,80	N 4,50%
			gef. „ 65,64	„ 6,98	„ 4,65%

V. Hydrierung von Reserpin mit $LiAlH_4$: Reserpindiol.

Die Lösung von 5 g Reserpin in 400 ml trockenem Tetrahydro-furan wird zu einer Aufschlammung von 10 g $LiAlH_4$ in 240 ml abs. Äther getropft und das Gemisch 4 Std. am Rückfluss gekocht. Unter guter Aussenkühlung wird dann das überschüssige $LiAlH_4$ durch vorsichtiges Zutropfen von ca. 250 ml dest. Wasser zersetzt. Durch Zusatz von ca. 20 ml konz. Salzsäure wird der Ansatz neutralisiert, dann wird das Tetrahydro-furan im Vakuum abdestilliert. Das Konzentrat wird mit 5 ml konz. Salzsäure angesäuert; durch Ausschütteln mit Benzol wird der Trimethoxy-benzylalkohol entfernt, der als Dinitrobenzoat gefasst wurde (2,5 g, Smp. 143°). Die saure wässrige Lösung (siehe oben) wird mit einem Überschuss von gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und im *Kutscher-Steudel*-Apparat 24 Std. mit Äther extrahiert, um geringe Mengen eines gelben Öls zu entfernen. Während dieser Zeit hatte sich in der wässrigen Phase ein Gemenge von Aluminiumoxydhydrat und Reserpindiol (lange Nadeln) abgeschieden. Dieser Niederschlag wurde filtriert und anschliessend 3–4mal mit je ca. 200 ml Aceton ausgekocht.

Durch Eindampfen des Acetonfiltrats erhält man Reserpindiol in schneeweißen Nadeln; Ausbeute 2,5–3,0 g. Das bei 212–214° schmelzende, dann wieder erstarrende und bei ca. 235° endgültig schmelzende Diol kann aus Aceton umkristallisiert werden; Smp. analysenrein 239–240°.

$C_{22}H_{30}O_4N_2 \cdot H_2O$	Ber. C 65,32	H 7,97	N 6,93	$OCH_3(2)$ 15,33%
(404,49)	Gef. „ 65,85; 65,82	„ 8,01; 7,89	„ 6,72; 6,88	„ 15,07; 14,81%

Wie bereits im theoretischen Teil erwähnt, verursachen die Analysen des Diols wegen Hydratation Schwierigkeiten, wogegen das entsprechende Diacetat viel besser zu analysieren ist.

Reserpindiol-diacetat. 500 mg Diol in 3 ml Pyridin wurden mit 2 ml Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Am folgenden Morgen wurde der Ansatz gut gekühlt und mit 10 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde dann zur Trockene verdampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wurde mit verd. Sodalösung und Wasser ausgewaschen und nach dem Trocknen im Vakuum eingedampft. Durch wiederholte Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol erhielt man 350 mg Kristalle vom Smp. 245–246°; $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ; +33^\circ \pm 4^\circ$ (in Chloroform).

$C_{26}H_{34}O_6N_2$	Ber. C 66,36	H 7,28	N 5,95	O 20,4%
(470,55)	Gef. „ 66,42; 66,38	„ 7,32; 7,39	„ 6,08	„ 20,2%
	Ber. $OCH_3(2)$ 13,18	(C)– $CH_3(2)$ 6,39%	„H“ 1	
	Gef. „ 13,17	„ 6,23%	„ 1,1 (kalt); 1,1 (heiss)	

Reserpindiol-monotosylat. Zu einer gekühlten Lösung von 1,0 g Reserpindiol in 5 ml trockenem Pyridin wurde unter Rühren eine Lösung von 1,1 g p-Toluolsulfochlorid in 2,5 ml Pyridin zugegeben¹⁾. Dieses Gemisch wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 5 ml Äthanol und 5 ml Chloroform versetzt. Dann wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in abs. Äthanol gelöst. Die alkoholische Lösung wurde mit 5-proz. NaOH alkalisch gemacht und mit 4 Vol. Wasser verdünnt. Das ausgefällte Material (870 mg) wurde in Aceton-Benzol (5:95) gelöst und über 13,4 g säure-behandeltem Alox (Aktivität I) chromatographiert. Aceton-Benzol-Gemische mit weniger als 1 Teil Aceton für 1 Teil Benzol eluierten nur Spuren und erst mit Aceton-Benzol 1:1 und mit reinem Aceton konnten total 100 mg Substanz eluiert werden. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolz das Reserpindiol-monotosylat bei 192–193° (Zers.).

$C_{26}H_{36}O_6N_2S$	Ber. C 64,43	H 6,71	N 5,18	S 5,93%
(540,65)	Gef. „ 64,61	„ 6,61	„ 4,95	„ 5,93%

Über die Stellung der Tosylgruppe können keine Aussagen gemacht werden.

VI. Ermittlung des Grundskeletts der Reserpsäure.

a) Permanganatoxydation von Reserpsäure. Zu 5 g Reserpsäure in 100 ml 1,6-proz. Sodalösung wurde bei 55° unter starkem Rühren eine 5-proz. Kaliumpermanganatlösung zugetropft, bis ein Überschuss an Permanganat für mindestens 1 Min. bestehen blieb. Der ausgeschiedene Braunstein wurde entweder heiss abfiltriert und mit heissem Wasser gut gewaschen oder durch Behandeln mit Schwefeldioxyd aufgelöst. In beiden Fällen wurde die wässrige Lösung neutralisiert und im Vakuum auf 200 ml konzentriert. Zur Entfernung von nichtsaurem Oxydationsmaterial wurde dieses Konzentrat anschliessend im *Kutscher-Steedel*-Apparat mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit Schwefelsäure auf pH 2 angesäuert und mit frischem Äther erneut 12 Std. perfortiert. Dieser zweite Ätherextrakt wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand in 20 ml warmem Wasser aufgenommen und die vorhandene Oxalsäure durch Zugabe einer ammoniakalischen Calciumchloridlösung gefällt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat wieder angesäuert und über Nacht erneut mit Äther perfortiert. Diese Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen 350 mg dunkelrotes Öl. Dieses wurde, in wenig Methanol gelöst, mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanolung behandelt. Am folgenden Tag wurde zur Trockene verdampft; bei Zusatz von etwas Methanol kri-

¹⁾ R. C. Elderfield & A. P. Gray, J. Org. Chem. **16**, 522 (1951).

stallisierte der Rückstand nach kurzer Zeit und lieferte aus Methanol 45 mg Kristalle vom Smp. 164–165°.

$C_{12}H_{13}O_6N$	Ber. C 53,93	H 4,90	N 5,24	OCH_3 34,8%
(267,23)	Gef. „ 54,0	„ 4,6	„ 5,4	„ 33,1%

Das IR.-Spektrum dieses Körpers war identisch mit demjenigen von 4-Methoxy-N-oxalylanthranilsäure-methylester¹⁾, und der Misch-Smp. mit einem synthetischen Präparat zeigte keine Depression.

b) Selendehydrierung von Reserpsäure-methylester: Yobyryn und Oxy-yobyryn. Eine Mischung von 300 mg Reserpsäure-methylester und 400 mg schwarzem Selen wurden bei 200° in einem Reagensglas in ein Metallbad eingeführt, dessen Temperatur innerhalb 20 Min. auf 300° erhöht und 2 Min. bei dieser Temperatur gehalten wurde. Fünf derartige Ansätze wurden dann, zusammen mit 5 g Alox (Aktivität I), in einem Porzellanmörser zerrieben. Das feine Pulver wurde über Nacht mit Äther kontinuierlich extrahiert. Die Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand in Acetonlösung über der 20fachen Menge Alox (Aktivität I) chromatographiert. Jede 10-ml-Acetoneluat-Fraktion wurde separat eingedampft und der Rückstand mit dem gleichen Gewicht Pikrinsäure in 0,5 bis 1 ml Äthanol versetzt und kurze Zeit zum Kochen erhitzt. In den Gläsern 3–12 schieden sich nach dem Abkühlen kristallisierte Pikrate ab, die abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und schliesslich vereinigt wurden. Die vereinigten Pikrate wurden mit methanolischer Kalilauge zerlegt und nach Zusatz von Wasser mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterliess beim Abdampfen ein hellgelbes Öl, das bei Zusatz von Essigester kristallisierte. Derart konnten 18 mg dicke rechteckige Platten erhalten werden, die zuerst bei 240–250° und nach Sublimation (180–200°/0,0001 mm) bei 264–267° (Zers.) schmolzen. Die Substanz löst sich in 0,5-n. Natronlauge, ihre Lösung in verd. Säuren zeigt stark blaue Fluoreszenz.

$C_{19}H_{16}ON_2$	Ber. C 79,14	H 5,59	N 9,72	OCH_3 0	(C)– CH_3 5,21%
(288,33)	Gef. „ 79,29	„ 5,82	„ 9,51	„ 0	„ 4,92%

Die Dehydrierung konnte auch nach folgendem, wesentlich abgeändertem Verfahren durchgeführt werden: 7,5 g Reserpsäure-methylester und 10 g rotes Selen wurden gut gemischt und dann in Portionen von 3,5 g 15 Min. auf 260–270° erhitzt. Die vereinigten Dehydrierungsansätze wurden mitsamt dem Glas zerschlagen und 24 Std. mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde durch eine Aloxsäule filtriert. Fortgesetzte Elution mit Äther lieferte Fraktionen, die beim Eindampfen geringe Mengen eines Kristallisats lieferten, dessen UV.-Spektrum mit demjenigen von Yobyryn identisch war.

Die rohe Dehydrierungsmischung wurde anschliessend 40 Std. mit Aceton im Soxhlet extrahiert und die Acetonlösung (400 ml) direkt auf eine Säule mit 100 g ungewaschenem Alox gegossen. Die Säule wurde anschliessend mit Aceton, Äther und Äther+10% Methanol eluiert. Das letztgenannte Lösungsmittelgemisch hinterliess beim Abdampfen einen Rückstand, der, in Methanol aufgenommen, mit methanolischer Pikrinsäurelösung solange versetzt wurde, als noch ein Niederschlag entstand. Das Pikrat (400 mg) wurde abfiltriert, in 200 ml Aceton gelöst und durch Filtrieren über 15 g säurebehandeltem Alox in die freie Base zerlegt. Das Aceton wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 123 mg, Smp. 268–272° (im evakuierten Röhrchen). Eine weitere Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel liess den Smp. auf 270–272° steigen.

$C_{19}H_{16}ON_2$ (288,33)	Ber. (siehe oben);	Gef. C 79,04	H 5,67	N 9,72%
-----------------------------	--------------------	--------------	--------	---------

Methylierung von 7-Oxy-yobyryn mit Diazomethan: 50 mg Oxy-yobyryn, in 20 ml Äther+1 ml Methanol gelöst, wurden mit ätherischer Diazomethanolösung behandelt. Am folgenden Morgen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert; Smp. 230–232°.

$C_{20}H_{18}ON_2$	Ber. C 79,44	H 6,00	OCH_3 10,26%
(302,31)	Gef. „ 79,85	„ 6,11	„ 10,50%

¹⁾ K. Warnat, *Helv.* **14**, 997 (1931).

c) Kalischmelze von Reserpsäure-hydrochlorid. 2,5 g Reserpsäure-hydrochlorid und 15 g Kaliumhydroxyd wurden zusammen pulverisiert und in einem Nickeltiegel auf 300° erhitzt, bis das starke Aufschäumen merklich nachgelassen hatte. Die Schmelze wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser aufgelöst. Diese Lösung wurde mit Ammonchlorid gesättigt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Anschliessend wurde die wässrige Fraktion mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherfraktionen wurden mit Wasser gewaschen und die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde der Äther abgedampft und der Rückstand (0,452 g) mit ätherischer Diazomethanlösung behandelt. Am folgenden Tag wurde zur Trockene verdampft und der Rückstand (0,35 g), in 5,0 ml Benzol gelöst, über 15 g Alox (Aktivität III) filtriert und mit Benzol eluiert. Die vier ersten Benzol-eluate wurden kombiniert; ihr Rückstand wog 0,145 g und schmolz bei 85–101°. Dieses Material wurde dreimal aus Hexan umkristallisiert und schmolz dann bei 106–110°. Nach Sublimation bei 100–105°/0,01 mm stieg der Smp. auf 110–111°.

$C_{11}H_{12}O_5$	Ber. C 58,92	H 5,40	OCH_3 41,49%	Mol.-Gew. 224,21
(224,21)	Gef. „ 59,39	„ 5,56	„ 43,47%	„ 224 (Rast)

Dieses Material wurde mit synthetischem Dimethylester von 5-Methoxyisophtalsäure verglichen: der Misch-Smp. zeigte keine Depression, und die IR.-Spektren waren identisch¹⁾.

In einem zweiten Versuch wurde der rohe Rückstand des Ätherextrakts mit Diazoäthan äthylert und dann wie oben aufgearbeitet. Der Diäthylester der Äthoxyisophtalsäure war auch nach dem Chromatographieren ölig und wurde deswegen in alkalischer Lösung zur Äthoxyisophtalsäure verseift. Diese Säure schmolz bei 245–248°; Misch-Smp. mit authentischem Material ebenso.

d) Synthese von 7-Methoxy-yobyron, ausgehend von nor-Harminecarbonsäure. Eine Mischung von 350 mg nor-Harminecarbonsäure, 0,06 ml Pyridin und 2 ml frisch destilliertem o-Tolualdehyd wurden unter Stickstoff 3 Min. auf 180–185° erhitzt. Die beim Abkühlen gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig Benzol gewaschen und aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert. Eine genauere Untersuchung zeigte, dass es sich bei diesen Kristallen um nor-Harmin (80 mg) handelte; Smp. 215° (Lit. 218°). Das Filtrat (siehe oben) wurde mit mehr Benzol verdünnt und mit 5-proz. Salzsäure ausgezogen. Das amorphe Material, das beim Alkalinisieren der Salzsäure mit Ammoniak ausfiel, kristallisierte langsam und erwies sich als ein Gemisch der gesuchten Verbindung XI und nor-Harmin. Auf Grund seiner geringen Löslichkeit in Äthanol konnte nor-Harmin von der Verbindung XI abgetrennt werden. Nachfolgendes Umkristallisieren aus verd. Alkohol lieferte 120 mg der Verbindung XI mit dem Smp. 215–218°; Misch-Smp. mit nor-Harmin: 185–190°.

$C_{20}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 75,45	H 5,70	N 8,80%
(318,36)	Gef. „ 75,20	„ 5,85	„ 8,90%

Das UV.-Spektrum von XI zeigte Maxima bei 244 m μ ($\log \epsilon = 4,64$) und 302 m μ ($\log \epsilon = 4,31$) und Minima bei 224 m μ ($\log \epsilon = 3,46$) und 276 m μ ($\log \epsilon = 3,60$). Die Zugabe eines halben Äquivalents Pyridin schien die Ausbeute an XI zu erhöhen, wogegen die Ausbeute an Decarboxylierungsprodukt sank.

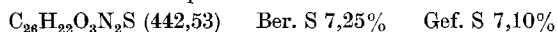
Oxydation von Verb. XI zu Methoxy-yobyron. Eine Lösung von 60 mg XI und 20 mg Chromtrioxyd in 10 ml 50-proz. Essigsäure wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Überschüssige Chromsäure wurde mit Natriumhydrogensulfid zerstört. Die Mischung wurde dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Essigester ausgezogen. Die gelbe Essigesterlösung wurde sehr stark eingeeengt, wobei sich das gesuchte Keton kristallin ausschied. Aus Äthanol-Wasser 40 mg hellgelbe Platten vom Smp. 195–196°.

$C_{20}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 75,93	H 5,10	N 8,86%
(316,34)	Gef. „ 76,02	„ 5,20	„ 8,32%

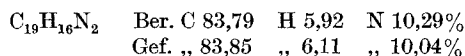
¹⁾ J. C. Calandra & J. J. Svarz, Am. Soc. **72**, 1027 (1950); unglücklicherweise ist in dieser Arbeit der Körper mit korrekter Analyse und Smp. infolge eines Druckfehlers als „dimethyl 5-ethoxyisophtalate“ bezeichnet.

Das UV.-Spektrum dieses 7-Methoxy-yobyrons war sehr ähnlich demjenigen des Yobyrons und des 6,7-Dimethoxy-yobyrons (C. F. Huebner et al., Am. Soc., im Druck). Maxima liegen bei 222 m μ (log ϵ = 4,57), 294 m μ (log ϵ = 4,43) und 376 m μ (log ϵ = 3,99), und Minima befinden sich bei 252 m μ (log ϵ = 4,24) und 314 m μ (log ϵ = 3,74).

e) Überführung von 7-Oxy-yobyrin in Yobyrin. 7-Oxy-yobyrin-tosylat: 230 mg 7-Oxy-yobyrin wurden in 5,0 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 300 mg p-Toluolsulfoclorid versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Am folgenden Morgen wurde Wasser zugesetzt und wiederholt ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden gut mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand 3 Std. bei 40°/0,001 mm getrocknet. Anschliessend wurde er in Methanol gelöst, mit Norit behandelt und die Lösung konzentriert, wobei das Tosylat kristallinisch ausfiel. Ausbeute 0,135 g; aus den Mutterlaugen konnten noch weitere Mengen Tosylat erhalten werden. Smp. 161–164°.

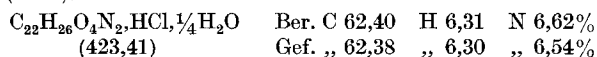


Yobyrin: 0,135 g Oxy-yobyrin-tosylat wurde in 10 ml 90-proz. Äthanol gelöst und 3 Std. mit *Raney*-Nickel W4 unter Durchleiten von Wasserstoff am Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und durch eine Säule von ungewaschenem Alox hindurchfiltriert. Die Benzoleluate wurden vereinigt, konzentriert und abgekühlt, worauf sich Yobyrin in prächtigen Kristallen ausschied. Die Spitzenfraktion (40 mg) schmolz bei 210–212° und gab mit authentischem Yobyrin (Smp. 214°) keine Depression. UV.- und IR.-Spektrum beider Produkte waren identisch.

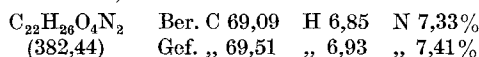


VII. Lacton der Reserpsäure.

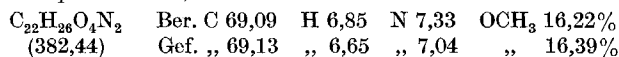
a) Darstellung. 0,5 g Reserpsäure-hydrochlorid wurden durch kurzes Erhitzen in 200 ml Pyridin gelöst und dann mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Stehen wurde im Vakuum auf 3 ml eingengt, worauf sich Kristalle von Reserpsäure-lacton-hydrochlorid auszuschcheiden begannen. Dieses Hydrochlorid ist in Wasser sehr leicht löslich; es kann aber aus Methanol umkristallisiert werden, in dem es wenig löslich ist. Smp. 275° (Zers.).



Das Hydrochlorid wurde mit Ammoniak in das freie Lacton übergeführt und dieses aus viel Aceton umkristallisiert; das freie Lacton schmilzt bei 310–315°.



Bei einem Versuch zur Oxydation von Reserpsäure-methylester nach *Oppenauer* wurde das gleiche Lacton folgendermassen erhalten: 1 g Reserpsäure-methylester in 25 ml frisch destilliertem Cyclohexanon wurden zum Kochen erhitzt und dann mit 5 g Aluminiumphenolat versetzt. Diese Mischung wurde 44 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz fünfmal mit je 100 ml 5-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten Säureextrakte wurden filtriert, mit 20-proz. NaOH alkalisch gemacht und mit 60 ml Chloroform extrahiert. Diese Chloroformlösung hinterliess beim Abdampfen das kristallisierte Reserpsäurelacton, das aus Chloroform umkristallisiert bei 316–317° schmolz.



b) Reduktion von Reserpsäurelacton mit Lithiumaluminiumhydrid. 2 ml einer 1-m. ätherischen Lösung von LiAlH₄ wurden zu einer Lösung von 100 mg Lacton in 30 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 10 Min. Kochen am Rückfluss wurde der Überschuss an Reduktionsmittel durch Zugabe von Essigester zerstört. Die Lösung wurde im Vakuum auf einige ml eingengt und dann mit überschüssiger 1-n. Salzsäure und Essig-

ester geschüttelt. Die wässrige Phase wurde hierauf mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Essigester ausgezogen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen hinterliess der Essigester einen kristallinen Rückstand, der aus Aceton 60 mg prächtiger Nadeln vom Smp. 210–212° lieferte, die in jeder Beziehung mit authentischem Reserpindiol übereinstimmen.

VIII. Untersuchung des Rings E von Reserpin.

a) Darstellung von Reserpsäure-methylester-tosylat. Eine Lösung von 6,0 g Reserpsäure-methylester und 12,8 g p-Toluolsulfochlorid in 50 ml Pyridin wurde bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach 3 Tagen wurde unter guter Kühlung Wasser zugegeben. Das ausgefällte Öl wurde mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit 5-proz. Natronlauge und Wasser gewaschen. Die getrocknete Chloroformlösung wurde im Vakuum verdampft. Beim Versetzen des Rückstands mit Benzol trat fast unmittelbar Kristallisation ein und nach einmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel schmolz das Tosylat bei 218–219°, Ausbeute 3,78 g.

$C_{30}H_{38}O_7N_2S$	Ber. C 63,36	H 6,38	N 4,93	S 5,64%
(568,66)	Gef. „ 63,68	„ 6,13	„ 4,72	„ 5,56%

b) Darstellung von Anhydro-reserpsäure-methylester. Eine Lösung von 3,2 g Reserpsäure-methylester-tosylat in 20 ml Collidin wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht, während welcher Zeit sich ein fester Körper ausschied. Darauf wurde die Lösung abgekühlt und mit 50 ml Wasser in kleinen Portionen versetzt. Die Lösung wurde dann in Vakuum konzentriert, mit weiteren 50 ml Wasser versetzt und wiederum im Vakuum eingengt, wodurch der grössere Teil des Collidins entfernt wurde. Der feste Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit verd. Ammoniak und Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft: 1,6 g dunkelbrauner, amorpher Rückstand. Dieser wurde in einem Gemisch von Aceton-Benzol (60:40) über 30 g säuregewaschenem Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Die Fraktionen, die mit dem obigen Lösungsmittelgemisch entzogen wurden, wurden vereinigt und ihr Rückstand aus Aceton und anschliessend aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt derart 230 mg eines krist. Materials vom Smp. 270–271° (Zers.).

$C_{23}H_{28}O_4N_2$	Ber. C 69,67	H 7,12	N 7,07	OCH_3 23,47%
(396,47)	Gef. „ 69,77	„ 7,19	„ 6,96	„ 23,30%

SUMMARY.

Reserpine, $C_{33}H_{40}O_9N_2$, has been isolated from *Rauwolfia serpentina Benth.* Reserpine is an ester alkaloid yielding reserpic acid, 3,4,5-trimethoxybenzoic acid and methanol on hydrolysis. Degradation products of reserpic acid make it likely that reserpic acid is a yohimbane derivative, and a hypothetical structure for reserpine has been put forward which is in agreement with the facts known so far.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Summit (N. J.) und Basel.