

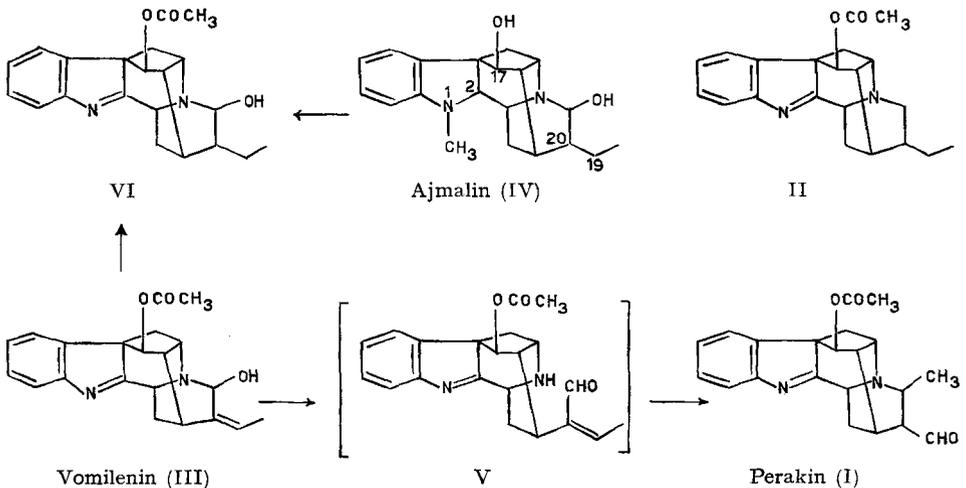
## 72. Vomilenin und seine Umwandlung in Perakin

von W. I. Taylor, A. J. Frey und A. Hofmann

(17. I. 62)

Perakin, ein Alkaloid das erstmals aus *Rauwolfia perakensis* isoliert worden ist<sup>1)</sup>, konnte kürzlich auch aus einem wässrig-methanolischen Essigsäureextrakt der Reserpin-Produktion aus *Rauwolfia vomitoria* erhalten werden. Die Struktur I des Perakins wurde einerseits aus physikochemischen Daten, speziell aus dem Kernresonanzspektrum, andererseits aus chemischen Befunden, wie z. B. der Überführbarkeit des Alkaloids mit Basen in Indolkörper, eine typische Eigenschaft von Indoleninen des Typus II<sup>2)</sup>, abgeleitet. Das Strukturbild des Perakins zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit dem eines möglichen biogenetischen Vorläufers III des Ajmalins (IV), und es wurde angenommen<sup>3)</sup>, dass Perakin (I) aus III über die Zwischenstufe V entstehen könnte. Eine solche Umwandlung sollte leicht ablaufen und es schien daher nicht ausgeschlossen, dass Perakin kein genuines Naturprodukt, sondern ein Umwandlungsprodukt von III darstellte, das während dem Isolierungsprozess entstanden wäre. Tatsächlich sind bei der üblichen Aufarbeitung der *Rauwolfia*-Drogen auf Reserpin schwachsaure oder basische Bedingungen vorhanden, welche eine solche Umwandlung katalysieren könnten.

In diesem Zusammenhang erinnerte man sich einer früheren Arbeit<sup>4)</sup> über die alkaloidischen Inhaltsstoffe von *Rauwolfia vomitoria*, in welcher kein Perakin, wohl



<sup>1)</sup> A. K. KIANG & A. S. C. WAN, J. chem. Soc., 1960, 1396.

<sup>2)</sup> M. F. BARTLETT, R. F. SKLAR, W. I. TAYLOR, E. SCHLITTLER, R. L. S. AMAL, P. BEAK, N. V. BRINGI & E. WENKERT, J. Amer. chem. Soc. (im Druck).

<sup>3)</sup> P. R. ULSHAFFER, M. F. BARTLETT, L. DORFMAN, M. A. GILLEN, E. SCHLITTLER & E. WENKERT, Tetrahedron Letters, No. 17, 363 (1961).

<sup>4)</sup> A. HOFMANN & A. J. FREY, Helv. 40, 1866 (1957).

aber eine isomere Base,  $C_{21}H_{22}O_3N_2$ , Smp.  $207^\circ$ , isoliert worden ist. Dieses Alkaloid, das wir jetzt Vomilenin nennen wollen, zeigte alle Eigenschaften, die von einer Verbindung der Struktur III zu erwarten waren.

Dem Vomilenin muss auf Grund seines UV.-Spektrums (Fig. 1, Kurve 1) eine Indolein-Struktur zugewiesen werden, sein IR.-Spektrum zeigt eine Hydroxylgruppe und eine Ester-Gruppierung an, und das Kernresonanz-Spektrum weist eindeutig auf das Vorhandensein einer Acetylgruppe und einer Äthyliden-Gruppierung hin. Mit Basen, wie Natriummethylat in Methanol, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, wird Vomilenin sehr rasch und unter mildesten Bedingungen in Indolkörper umgewandelt. Katalytische Hydrierung verbraucht zwei Mol. Wasserstoff, wobei ein amorphes Tetrahydrovomilenin mit einem typischen Indolin-Chromophor (Fig. 1, Kurve 2) entsteht.

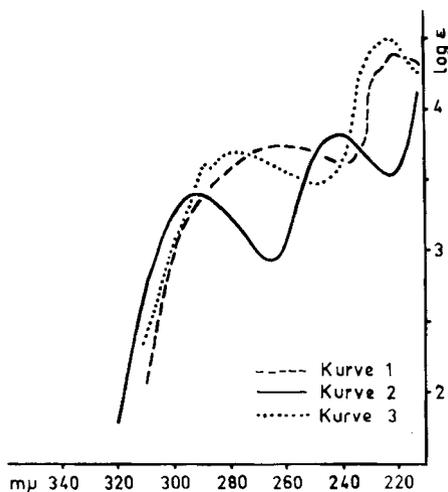


Fig. 1. UV.-Spektrern in Methanol

Kurve 1: Vomilenin

Kurve 2: 1, 2, 19, 20-Tetrahydrovomilenin

Kurve 3: Reaktionsprodukt von Vomilenin mit Basen

Die vollständige Struktur von Vomilenin entsprechend III ergab sich aus der partiellen Hydrierung mit Palladium-Kohle als Katalysator, wobei unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff  $N_\alpha$ -Desmethyl- $\Delta^1$ -ajmalin-O-17-acetat (VI) erhalten wurde, welches seinerseits über zwei eindeutige Reaktionsstufen aus Ajmalin (IV) hergestellt werden konnte<sup>5</sup>).

Zur Überprüfung der auf diese Weise abgeleiteten strukturellen Zusammenhänge wurde versucht, Vomilenin (III) in Perakin (I) überzuführen. Alkalisch katalysierte Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen in Kenntnis der Leichtigkeit, mit welcher Vomilenin durch Basen in Indolkörper umgewandelt wird. Auch in verdünnter Schwefelsäure zersetzte sich das Alkaloid langsam unter Bildung von Indolverbindungen, die nicht näher untersucht wurden.

<sup>5</sup> M. F. BARTLETT, R. F. SKLAR & W. I. TAYLOR (in Vorbereitung).

Dagegen war Vomilenin in Essigsäure bei Zimmertemperatur auch nach zwei Tagen noch unverändert, wandelte sich aber beim Erwärmen im gewünschten Sinne in Perakin um. Die Reaktion konnte quantitativ gestaltet werden, wenn Vomilenin in Eisessig während 10 Minuten gekocht wurde.

Diese Befunde bekräftigen die oben erwähnte Vermutung, dass Perakin während der Aufarbeitung der *Rauwolfia-vomitoria*-Droge aus Vomilenin entstanden sein könnte. Die gleiche Überlegung dürfte auch für die Isolierung von Perakin aus *R. perakensis* zutreffen. Ähnliche Schwierigkeiten bei der Entscheidung, ob eine isolierte Base wirklich eine genuine Verbindung oder ein künstliches Folgeprodukt der Aufarbeitung darstellt, sind bekannt.

Es seien nur zwei Beispiele aus unserer eigenen Erfahrung erwähnt: Die Isolierung von Eburnamenin aus *Hunteria eburnea*<sup>6)</sup>, von Ibolutein, Desmethoxy-ibolutein, Iboquin und der Hydroxy-indolenin-Derivate von Ibogain, Ibogamin und Voacangin aus *Tabarmanthe iboga*<sup>7)</sup>.

**Experimentelles.** – *Vomilenin*,  $C_{21}H_{22}O_3N_2$ . Die Isolierung des Alkaloids und dessen analytische Daten wurden schon früher publiziert<sup>4)</sup>. Smp. 207°;  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin).

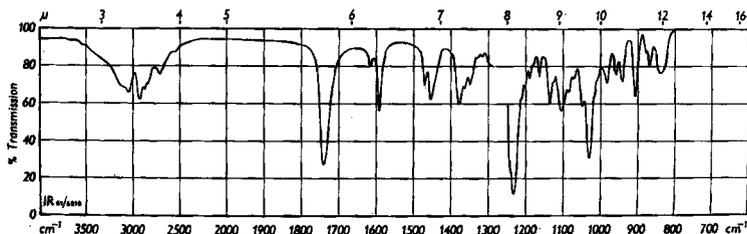


Fig. 2. IR-Spektrum von Vomilenin in  $CH_2Cl_2$

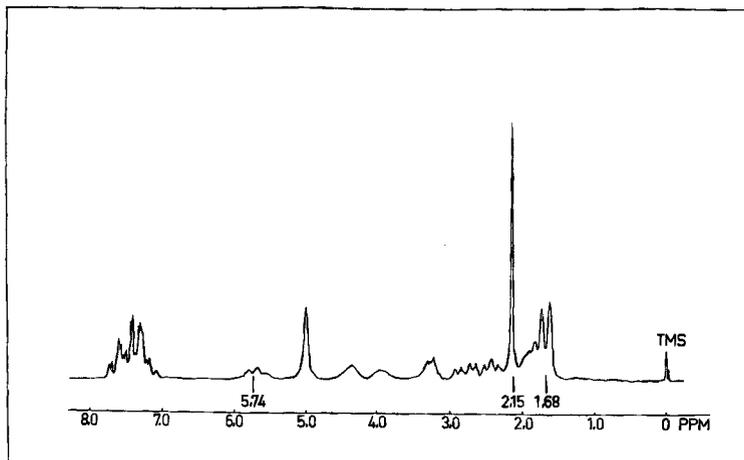


Fig. 3. NMR-Spektrum von Vomilenin in  $CDCl_3$

<sup>6)</sup> M. F. BARTLETT & W. I. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. 82, 5941 (1960).

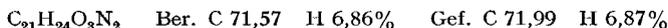
<sup>7)</sup> D. F. DICKEL, C. L. HOLDEN, R. C. MAXFIELD, L. E. PASZEK & W. I. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. 80, 123 (1958).

UV.-Spektrum s. Fig. 1, Kurve 1; IR.-Spektrum s. Fig. 2; NMR.-Spektrum<sup>8)</sup> s. Fig. 3. Potentiomet. Titration: Äquiv.-Gew. ber. 350,4; gef. 346;  $pK^* = 4,65$ .

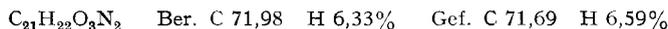
*Behandlung von Vomilenin mit Base.* 35 mg Vomilenin wurden in 5 ml Methanol, das 5 mg Natriummethylat enthielt, gelöst und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 1 Std. war gemäss Dünnschichtchromatogramm in einer Probe des Reaktionsgemisches kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Die methanolische Lösung wurde nun mit Eisessig neutralisiert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die übliche Aufarbeitung mit Methylenchlorid als Lösungsmittel gab 30 mg eines farblosen Schaumes, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 3) zeigte das Bild eines Indolkörpers.

*Hydrierung von Vomilenin.* – a) *Tetrahydrovomilenin:* 11,9 mg Vomilenin wurden in 1 ml Äthylalkohol, der 3,1 mg Oxalsäure enthielt, mit 5 mg Platinoxid als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Innerhalb 13 Std. wurden 1,57 ml Wasserstoff (theoret. Verbrauch für 2 Mol-Äquiv.: 1,51 ml) verbraucht. Nach üblicher Aufarbeitung des Hydrierungsgemisches wurden 10 mg eines amorphen Schaumes erhalten, dessen UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 2) die Charakteristika eines Indolin-Chromophors zeigte.

b) *N<sub>α</sub>-Desmethyl-Δ<sup>1</sup>-ajmalin-O-17-acetat (VI):* 300 mg Vomilenin wurden in 10 ml Äthanol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 500 mg 10-proz. Palladium auf Aktivkohle als Katalysator während 6 Std. hydriert; dabei wurde ca. 1 Mol-Äquiv. Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand über neutralem Alox (Akt. III) chromatographiert. Das Methylenchlorid-Eluat lieferte einen Gummi (64 mg), der ein typisches Indolin UV.-Spektrum zeigte. Aus dem Methylenchlorid-5%-Methanol-Eluat wurden 137 mg Dihydrovomilenin (VI) erhalten. Die Verbindung kristallisierte aus Aceton: Smp. 243–246°,  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$  ( $c = 0,5$  in Methanol), und war identisch mit *N<sub>α</sub>-Desmethyl-Δ<sup>1</sup>-ajmalin-O-17-acetat*, Smp. 244–245°,  $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$  ( $c = 0,5$  in Methanol), hergestellt aus Ajmalin<sup>5)</sup>.



*Perakin aus Vomilenin.* 50 mg Vomilenin wurden 10 Min. in 0,5 ml Eisessig gekocht, im Vakuum zur Trockene eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit Sodalösung alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand von 50 mg aus der organischen Phase kristallisierte aus Aceton und war identisch mit Perakin. Smp. 185–187°,  $[\alpha]_D^{24} = +112^\circ$  ( $c = 0,85$  in  $CHCl_3$ ) (Lit. <sup>2)</sup>): Smp. 185°,  $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$  ( $CHCl_3$ ). Wie schon früher beschrieben worden ist<sup>1)</sup>, verliert Perakin das Kristall-Aceton beim Trocknen an der Luft.



#### SUMMARY

Vomilenine (III), a minor alkaloid from *Rauwolfia vomitoria* of the indolenine type, could be structurally related to ajmaline. Its facile isomerisation into perakine (I) provided a simple chemical proof for the constitution of the latter compound.

Research Department, CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY,  
DIVISION of CIBA CORPORATION, Summit, New Jersey  
und  
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,  
SANDOZ A. G., Basel

<sup>8)</sup> Das NMR.-Spektrum wurde auf einem VARIAN-Spektrographen Mod. A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 5 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben.