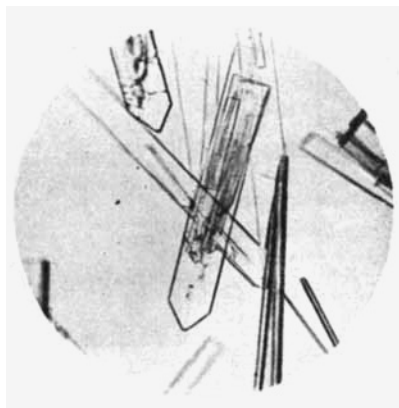


## 142. Sarpagin, ein neues Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina* Benth.

von A. Stoll und A. Hofmann.

(13. VI. 53.)

Im Zuge unserer Untersuchungen von blutdrucksenkenden Drogen haben wir auch Alkaloide aus Wurzeln von *Rauwolfia serpentina* Benth., die uns aus Indien zugeschickt wurden, isoliert. Bei der Zerlegung des Alkaloidgemisches ist uns, ausser den schon länger bekannten Alkaloiden der Ajmalin- und Serpentin-Gruppe und dem inzwischen von *J. M. Müller, E. Schlittler & H. J. Bein*<sup>1)</sup> bereits beschriebenen Reserpin, ein weiteres, neues Alkaloid in die Hände gefallen, das wir – in Anlehnung an die indische Bezeichnung „Sarpagandha“ für *Rauwolfia serpentina* – Sarpagin nennen wollen.



Sarpagin (aus Aceton)

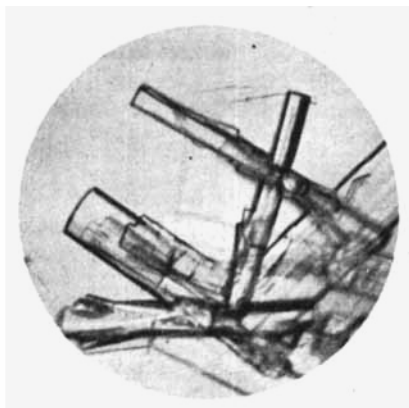


Fig. 1.

Sarpagin-HBr (aus Alkohol)

Das neue Alkaloid ist eine schwache Base, die sich nach dem Alkalisieren der Droge mit Ammoniak, zusammen mit den Alkaloiden der Ajmalin-Gruppe und dem Reserpin, mit organischen Lösungsmitteln, z. B. Äther, extrahieren lässt, während unter diesen Bedingungen die stark basischen Alkaloide vom Serpentin-Typ (Anhydronium-Basen) in der Droge verbleiben. Das Sarpagin unterscheidet sich von den übrigen schwach basischen Alkaloiden der *Rauwolfia serpentina* durch seine ausserordentliche Schwerlöslichkeit in Chloroform und kann auf Grund dieser Eigenschaft auf einfache Weise abgetrennt werden. Die Kristallisation der in Chloroform ungelöst bleibenden Alkaloid-Fraktion aus Methanol liefert sogleich das reine Sarpagin.

<sup>1)</sup> Exper. 8, 338 (1952).

Aus Äthylalkohol kristallisiert das neue Alkaloid in zu Büscheln vereinigten feinen Nadeln, die ein Mol Kristallalkohol enthalten. Aus Aceton werden langgestreckte, an einem Ende zugespitzte Platten erhalten (Fig. 1). Die Kristalle weisen keinen eigentlichen Schmelzpunkt auf, sie zersetzen sich allmählich beim Erhitzen bis über 300°. Mit Säuren, z. B. mit Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, bildet das Sarpagin leicht wasserlösliche, gut kristallisierende Salze. Das Hydrobromid kristallisiert aus Alkohol in massiven, stumpfen Prismen (Fig. 1). Die Ergebnisse der Elementaranalyse sowohl der Base als auch diejenigen des Hydrochlorids und des Hydrobromids stimmen auf die Bruttoformel  $C_{19}H_{22}O_2N_2$ , die auch mit dem durch Titration mit Säure ermittelten Molekulargewicht übereinstimmt. Das Sarpagin besitzt in Pyridin den spezifischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ .

Die Tab. I ermöglicht den Vergleich des neuen Alkaloids mit den andern bis anhin aus *Rauwolfia serpentina Benth.* isolierten Alkaloiden.

**Tabelle I.**  
Übersicht über die bisher näher beschriebenen Alkaloide aus  
*Rauwolfia serpentina Benth.*

Name	Bruttoformel	Spez. Drehwert	Smp.	Isoliert von
Ajmalin ..	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	$[\alpha]_D^{33} = +128^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> )	158—160°	} <i>S. S. Siddiqui &amp; R. H. Siddiqui</i> <sup>1)</sup>
Ajmalinin .	$C_{20}H_{26}O_3N_2$	$[\alpha]_D^{33} = -97^\circ$ (?)	180—181°	
Ajmalicin	—	—	250—252°	
Serpentin .	$C_{21}H_{22}O_3N_2$	—	157—158°	
Serpentinin	$C_{20}H_{20}O_5N_2$ (?)	—	263—265°	
Isoajmalin	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	—	264—266°	} <i>S. S. Siddiqui</i> <sup>2)</sup>
Neoajmalin	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	—	205—207°	
Rauwolfin	identisch mit Ajmalin	—		} <i>L. van Itallie &amp; A. J. Steenhauer</i> <sup>3)</sup>
Isorauwolfin	identisch mit Isoajmalin	—		
Rauwolfinin	—	—	235—236°	} <i>A. Chatterjee &amp; S. Bose</i> <sup>4)</sup>
Reserpin ..	—	$[\alpha]_D^{23} = -117^\circ$ bis $-118^\circ$ (CHCl <sub>3</sub> )	262—263°	
Sarpagin .	$C_{19}H_{22}O_2N_2$	$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (Pyridin)	> 320° (Zers.)	

Sarpagin reduziert *Fehling'sche* Lösung und ammoniakalische Silberosalzlösung bereits in der Kälte, was auf das Vorliegen einer reduktionartigen Atomgruppe hinweist. In überschüssiger wässriger Natronlauge löst sich das Alkaloid mit gelber Farbe auf. Durch Neutralstellen

<sup>1)</sup> J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931); **9**, 539 (1932); **12**, 37 (1935).

<sup>2)</sup> J. Ind. Chem. Soc. **16**, 421 (1939).

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. **270**, 313 (1932).

<sup>4)</sup> Science and Culture **17**, 139 (1951).

<sup>5)</sup> Exper. **8**, 338 (1952).

der Lösung lässt sich das Sarpagin in unveränderter Form zurückgewinnen.

Charakteristisch für das neue Alkaloid ist die Farbreaktion mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure (*Keller-Reaktion*), bei der eine leuchtend violette Färbung erhalten wird.

Das UV.-Spektrum des Sarpagins zeigt ausgeprägte Maxima bei  $231\text{ m}\mu$  und bei  $280\text{ m}\mu$  und ein Minimum bei  $251\text{ m}\mu$ <sup>1)</sup>. Es gleicht weitgehend dem Spektrum des 6-Methyl-8-oxy-isoergolins(I)<sup>2)</sup> (Fig. 2), des Yohimbins und anderer derartiger Indolverbindungen<sup>3)</sup>.

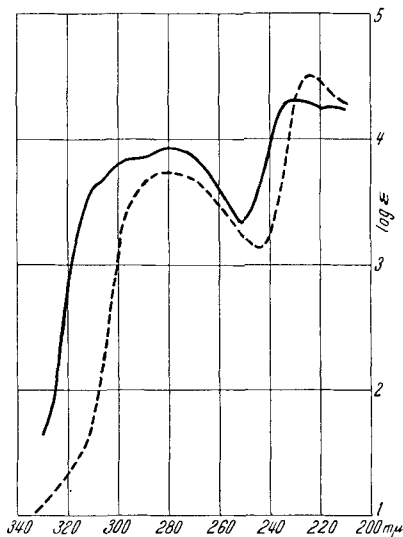


Fig. 2<sup>3)</sup>.

— = Sarpagin  
 - - - = 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) } in Alkohol

Wie weit die Ähnlichkeit des Sarpagins in der Farbreaktion und im UV.-Spektrum mit Derivaten des Ergolins durch eine gewisse Verwandtschaft im chemischen Aufbau bedingt ist, hoffen wir durch die weitere Untersuchung dieses Alkaloids abklären zu können.

#### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

1. Extraktion der Droge. 1 kg mit der Schlagkreuzmühle feinst zerkleinerte Wurzeln von *Rauwolfia serpentina Benth.* wurde mit 2 l n. wässrigem Ammoniak alkalisch gemacht und mit 6 l Äther  $\frac{1}{2}$  Std. ausgeschüttelt. Dann nutschte man ab, gab

<sup>1)</sup> Das UV.-Spektrum wurde in unserm spektralanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. G. Leemann) auf einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

<sup>2)</sup> A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, *Helv.* **35**, 1249 (1952).

<sup>3)</sup> W. A. Jacobs, L. C. Craig & A. Rothen, *Science* **83**, 166 (1936).

<sup>4)</sup> Fräulein S. Ramstein danken wir bestens für ihre geschickte experimentelle Mitarbeit.

die wässrige Phase des Filtrats zum Drogenrückstand zurück und wiederholte die Extraktion mit je 6 l Äther noch viermal auf die gleiche Weise. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum auf 2 l eingengt. Dem Ätherkonzentrat entzog man die Alkaloide durch Ausschütteln zuerst mit 1 Liter und dann noch viermal mit je 0,1 Liter 2-proz. wässriger Weinsäure. Die vereinigten Weinsäure-Extrakte wurden zur Entfernung fettiger Begleitstoffe zweimal mit je 300 cm<sup>3</sup> Petroläther ausgeschüttelt und dann unter Rühren langsam mit konz. wässrigem Ammoniak phenolphthalein-alkalisch gemacht. Der dabei entstehende Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 8,2 g schwachbasische Rohalkaloide (Fraktion A).

Aus dem ammoniakalischen wässrigen Filtrat wurden durch dreimalige Extraktion mit je 300 cm<sup>3</sup> Äther weitere 1,7 g schwachbasische Rohalkaloide gewonnen (Fraktion B).

Aus dem mit Äther extrahierten ammoniakalischen Drogenrückstand, sowie aus der wässrig-ammoniakalischen Mutterlauge liessen sich nach dem Versetzen mit konz. Natronlauge nun mit Äther, dem 5% Alkohol zugesetzt war, 4,6 g stark basische Rohalkaloide vom Serpentin-Typ gewinnen.

2. Abtrennung und Reindarstellung des Sarpagins. 8,2 g schwachbasische Rohalkaloide (Fraktion A) wurden mit 250 cm<sup>3</sup> Chloroform verrieben, wobei 1,6 g ungelöst blieben.

Die Fraktion B war in Chloroform vollständig löslich, enthielt also keine nennenswerten Mengen des neuen, in Chloroform schwerlöslichen Alkaloids.

Das rohe Sarpagin wurde zur weitem Reinigung nochmals mit 125 cm<sup>3</sup> frischem Chloroform extrahiert, dann in 1-proz. wässriger Weinsäure aufgelöst und mit Soda ausgefällt. Aus Methanol kristallisierte dann das Sarpagin in farblosen, zu Büscheln vereinigten, feinen Nadeln aus. Ausbeute: 0,21 g.

Sarpagin ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln in der Kälte schwerlöslich. Es löst sich bei Siedehitze in 60 Teilen Äthanol, 250 Teilen Methanol und in ungefähr 400 Teilen Aceton. Aus Äthylalkohol wie aus Methanol kristallisiert es in zu Büscheln vereinigten Nadeln, aus Aceton in langgestreckten Platten (Fig. 1). Beim Erhitzen im Block zersetzen sich die Kristalle schliesslich oberhalb 320° ohne richtig zu schmelzen.

Für die Analyse wurde die aus Alkohol umkristallisierte Substanz im Hochvakuum bei 130° getrocknet, wobei sie 14% ihres Gewichtes verlor. Für 1 Mol Kristallalkohol berechnen sich 13%.

C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (310,38)	Ber. C 73,52 Gef. „ 73,72; 73,68; 73,71	H 7,15 „ 7,43; 7,52; 7,17	N 9,03% „ 9,23; 9,37; 9,24%
	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +54° (± 1°); [α] <sub>5461</sub> <sup>20</sup> = +70° (± 1°) (c = 0,5 in Pyridin)		

Farbreaktion: 0,5 mg Sarpagin werden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig, der 0,01% FeCl<sub>3</sub> enthält, gelöst und mit 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure unterschichtet. Beim Durchschütteln entsteht eine leuchtend violette, beständige Färbung.

Hydrochlorid: 76,05 mg hochvakuumtrockenes Alkaloid wurden in 7 cm<sup>3</sup> Alkohol aufgeschlämmt und mit 0,1-n. wässriger HCl potentiometrisch titriert. Im Verlauf der Säurezugabe ging die Substanz vollständig in Lösung. Verbrauch: 0,2446 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl, entsprechend einem Äqu.-Gew. 311 der Base.

Beim Eindampfen der Titrationslösung im Vakuum kristallisierte das Sarpaginhydrochlorid aus. Es wurde durch Auflösen in der 20-fachen Menge kochenden Alkohols umkristallisiert, woraus sich das Salz in farblosen Nadeln abschied; diese zersetzten sich oberhalb 220° ohne eigentlich zu schmelzen.

Für die Analyse wurde das Salz im Hochvakuum bei 80° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> .HCl (346,84)	Ber. C 65,79 Gef. „ 65,88; 65,70	H 6,69 „ 6,71; 6,84	N 8,08 „ 8,09; 7,92	Cl 10,22% „ 9,80; 9,91%
--	-------------------------------------	------------------------	------------------------	----------------------------

Hydrobromid: 92,5 mg hochvakuumtrockene Substanz, suspendiert in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol, verbraucht bei der potentiometrischen Titration 0,299 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HBr, woraus sich ein Äqu.-Gew. der Base von 309 errechnet.

Der Eindampfrückstand der Titrationslösung wurde aus der 10-fachen Menge heissem Alkohol umkristallisiert. Das Sarpagin-hydrobromid schied sich dabei in massiven, stumpfen Prismen (Fig. 1) ab. Das Salz zersetzt sich oberhalb 220° ohne richtig zu schmelzen.

Für die Analyse wurde das Hydrobromid im Hochvakuum bei 90° getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluss eingewogen.

C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ·HBr	Ber. C 58,31	H 5,93	N 7,16	Br 20,42%
(391,31)	Gef. „ 58,36	„ 6,26	„ 7,10	„ 20,16%

### Zusammenfassung

Es wird die Isolierung eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia serpentina Benth.* beschrieben. Das schwach basische Alkaloid, das mit *Sarpagin* bezeichnet wurde, besitzt die Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> und bildet mit Säuren beständige kristallisierte Salze von der Zusammensetzung C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, HX.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
„Sandoz“, Basel.

## 143. Über einige höhere normale $\alpha, \omega$ -Dicarbonsäuren

von Hs. H. Günthard, S. D. Heinemann und V. Prelog.

(13. VI. 53.)

Präparatives. Für die Herstellung der vielgliedrigen Ringverbindungen mit einer grösseren Anzahl von Ringgliedern (> 20) wurden die entsprechenden  $\alpha, \omega$ -Dicarbonsäuren bzw. ihre Ester als Ausgangsmaterial benötigt. Im folgenden sei über einige Versuche berichtet, diese aus der leicht zugänglichen  $\Delta^{10,11}$ -Undecensäure (I) zu bereiten<sup>1)</sup>.

Wir gingen dabei von dem nach *L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & W. Widmer*<sup>2)</sup> aus dem  $\Delta^{10,11}$ -Undecensäure-methylester in guter Ausbeute durch Acyloin-Synthese erhältlichen 11-Oxy-12-oxo-docosadien-(1,21) (II) aus. Dieses liefert durch Reduktion mit Zinkamalgam und Salzsäure das bisher unbekannte Docosadien-(1,21) (III), das als Ausgangsmaterial für weitere Versuche diene.

Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton<sup>3)</sup> wurde daraus die Eicosandisäure-(1, 20) (IV) erhalten. Auf diese Dicarbon-

<sup>1)</sup> Zur Synthese höherer normaler  $\alpha, \omega$ -Dicarbonsäuren wurden neuerdings Verfahren von *H. Stetter & D. Dierichs*, B. **85**, 61, 290 (1952), und von *A. T. Blomquist* und *Mitarb.*, Am. Soc. **74**, 4203 (1952) vorgeschlagen.

<sup>2)</sup> *Helv.* **25**, 604 (1942).

<sup>3)</sup> Vgl. *F. Asinger*, B. **75**, 659 (1942).