

39. Rauhimbin und Isorauhimbin, zwei neue Alkaloide aus *Rauwolfia serpentina Benth.*

2. Mitteilung über Rauwolfia-Alkaloide¹⁾

von **A. Hofmann.**

(12. XII. 53.)

Vor kurzem berichteten wir¹⁾ über die Isolierung eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia serpentina*, das wir Sarpagin nannten, und das sich sowohl durch seine Bruttozusammensetzung als auch andere chemische Eigenschaften und besonders durch seine Schwerlöslichkeit in Chloroform charakteristisch von den bis dahin aus dieser Droge gewonnenen Alkaloiden unterscheidet. Der in jener Arbeit tabellarisch angeordnete Vergleich mit den früher näher beschriebenen Alkaloiden aus *Rauwolfia serpentina* wäre durch die in der Zwischenzeit ermittelten Bruttoformeln von Rauwolfinin, $C_{19}H_{26}O_2N_2$ ²⁾, und von Reserpin, $C_{33}H_{40}O_9N_2$, dessen Struktur nun weitgehend aufgeklärt wurde³⁾, zu ergänzen. Von *K. Bodendorf & H. Eder* ist inzwischen ein neues Alkaloid $C_{20}H_{26}O_3N_2$, das sie Raupin nannten, isoliert worden⁴⁾.

In der vorliegenden Mitteilung werden zwei weitere, bisher unbekannte Alkaloide beschrieben, die wir aus der schwach basischen Alkaloidfraktion von *Rauwolfia serpentina*, nach dem Abtrennen des Sarpagins, mit Hilfe der chromatographischen Adsorptionsanalyse rein darstellen konnten. Als Säulenmaterial diente Aluminiumoxyd und als Lösungsmittel Chloroform mit wechselnden kleinen Zusätzen von Alkohol. Da es sich bei den neuen Alkaloiden um isomere, nahe Verwandte des Yohimbins handelt, haben wir sie Rauhimbin und Isorauhimbin genannt.

Rauhimbin.

Das Alkaloid, das mit Chloroform, dem $\frac{1}{2}$ % Alkohol zugesetzt worden war, eluiert wurde, konnte durch Umkristallisieren aus Aceton rein in massiven, zugespitzten Prismen (Fig. 1) gewonnen werden. Bei langsamer Kristallisation werden derbe, stark lichtbrechende Polyeder erhalten (Fig. 2). In Äthanol ist das Alkaloid sehr leicht löslich. Aus

¹⁾ 1. Mitteilung: *Helv.* **36**, 1143 (1953).

²⁾ *S. Bose*, *Science and Culture* **18**, 98 (1952).

³⁾ *A. Furlenmeier, R. Lucas, H. B. McPhillamy, J. M. Müller & E. Schlittler*, *Exper.* **9**, 331 (1953); *L. Dorfman, C. F. Huebner, H. B. McPhillamy, E. Schlittler & A. F. St. André*, *Exper.* **9**, 368 (1953); *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**, 4870 (1953).

⁴⁾ *Naturwiss.* **40**, 342 (1953).

der konzentrierten Lösung kristallisiert es in quadratischen Blättchen. Rauhimbין schmilzt bei 218–225° (korr.) unter Zersetzung. Die Werte der Elementaranalyse und das durch Titration mit Salzsäure ermittelte Molekulargewicht stimmen auf die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Das spez. Drehvermögen in Pyridin beträgt $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ (\pm 2^\circ)$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -94^\circ (\pm 2^\circ)$. Die Bestimmung nach *Zerewitinoff* zeigte zwei aktive Wasserstoffatome an. Ferner wurde in der Molekel des Rauhimbins eine Methoxygruppe festgestellt. Diese liegt wahrscheinlich als Methylester-Gruppierung vor, denn beim Erwärmen mit wässriger Natronlauge geht das Alkaloid unter Verseifung allmählich in Lösung.

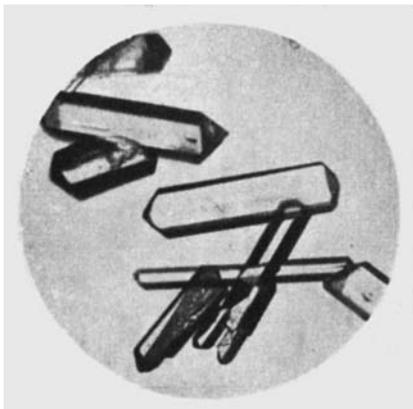


Fig. 1.

Rauhimbין (aus Aceton).
Kristalllösungsmittelfreie Modifikation.

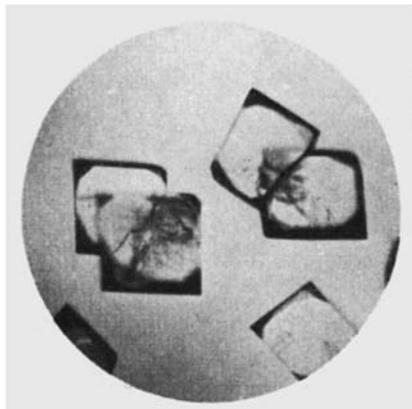


Fig. 2.

Rauhimbין (aus Aceton).
Kristalllösungsmittelhaltige Modifikation.

Bei der Farbreaktion nach *Keller* mit Eisenchlorid-haltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure gibt Rauhimbין eine beständige braunviolette Färbung.

Das UV.-Spektrum des neuen Alkaloids (vgl. Fig. 5) ist durch folgende Absorptionsbanden charakterisiert: $\log \epsilon_{\max} = 4,56$ bei 226 $m\mu$; 3,87 bei 283 $m\mu$ und 3,79 bei 290 $m\mu$.

Isorauhimbין.

Die Alkaloidfraktion, die Chloroform, das 1% Alkohol enthielt, eluierte, enthielt vor allem Ajmalin, das durch seine Kristallisationsfreudigkeit aus Methanol ausgezeichnet ist. In den nachfolgenden Fraktionen des Chromatogramms, die mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch eluiert werden, erschien ein Alkaloid, das in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich war und vorerst nicht kristallisiert werden konnte. Zur Überführung in reines, kristallisierbares

Alkaloid eignete sich die Salzbildung mit Di-(p-toluy1)-L-weinsäure¹⁾, die uns schon bei der Reindarstellung der Alkaloide des Ergotoxin-Komplexes vorzügliche Dienste geleistet hatte²⁾. Das Di-(p-toluy1)-L-tartrat des Isorauhimbins kristallisiert aus Methanol oder Äthanol in massiven Polyedern und Doppelpyramiden (Fig. 3). Beim Freisetzen der Base aus dem Salz erhält man ein farbloses Präparat, das nun aus allen gebräuchlichen Lösungsmitteln kristallisiert. Aus 90-proz. wässrigem Aceton werden rechteckige, dünne Blättchen, aus Methanol langgestreckte Prismen und aus Essigester Prismen und Polyeder erhalten (Fig. 4). Das Alkaloid schmilzt unter Zersetzung bei 225—227° (korr.). Die Werte der Elementaranalyse und das durch Titration

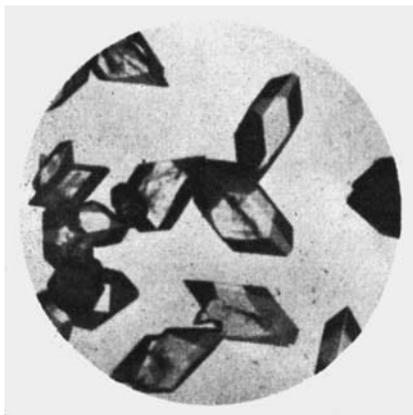


Fig. 3.

Isorauhimbini-di-(p-toluy1)-L-tartrat (aus Methanol).

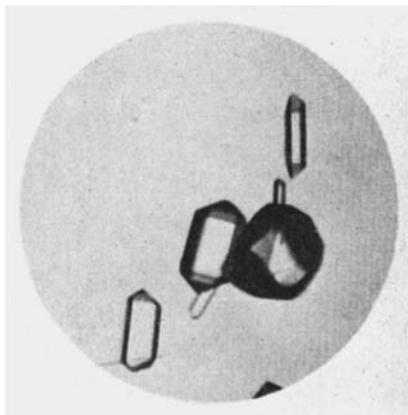


Fig. 4.

Isorauhimbini (aus Essigester).

mit Salzsäure ermittelte Molekulargewicht stimmen genau auf die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Das Isorauhimbini besitzt in Pyridin ein spez. Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ (\pm 2^\circ)$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -129^\circ (\pm 2^\circ)$. Isorauhimbini enthält, wie Rauhimbini und Yohimbini, zwei aktive Wasserstoffatome und eine Methoxygruppe. Letztere liegt wie beim Rauhimbini sehr wahrscheinlich als Methylester vor, denn beim Erwärmen in 2-n. wässriger Natronlauge geht auch dieses Alkaloid in Lösung.

Bei der *Keller*'schen Farbreaktion gibt das Isorauhimbini eine beständige braunviolette Färbung.

Das UV.-Spektrum des Isorauhimbins ist identisch mit demjenigen von Rauhimbini: $\log \epsilon_{\max} = 4,54$ bei $227 \text{ m}\mu$; $3,90$ bei $282 \text{ m}\mu$ und $3,83$ bei $291 \text{ m}\mu$.

¹⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 922 (1943).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. **26**, 1570 (1943).

Vergleich der neuen Alkaloide mit den bisher aus *Rauwolfia serpentina* isolierten Alkaloiden.

Rauhimbין und Isorauhimbין unterscheiden sich von allen bisher aus *Rauwolfia serpentina* isolierten Alkaloiden schon in ihrer Bruttoformel. Die neuen Alkaloide sind Isomere des Yohimbins.

Die Verwandtschaft mit den Alkaloiden der Yohimbingruppe ergibt sich u. a. aus dem Vergleich der Farbreaktionen. Wir beschränken uns hier auf den Vergleich der Färbungen, die mit dem *Keller*'schen Reagens auftreten. Mit dieser Farbreaktion lassen sich, vorausgesetzt dass ein ganz bestimmter Eisenchloridgehalt angewendet wird, die verschiedenen Alkaloide auf einfache Weise leicht voneinander unterscheiden (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Färbungen von verschiedenen *Rauwolfia*-Alkaloiden mit *Keller*-Reagens. 0,50 mg Alkaloid in 1,0 cm³ Eisessig, der 0,035% Eisen als Eisen(III)-chlorid enthält, auflösen, mit 1,0 cm³ konz. Schwefelsäure unterschichten, Ring in der Zwischenzone 1 Min. beobachten, dann durchschütteln.

Alkaloid	Ring	Färbung gleich nach dem Mischen	Endfärbung
Ajmalin	hellgelb	farblos	farblos
Reserpin	himmelblau	rein blau (1 Sek.)	grüngelb
Sarpagin	oben braun unten karminrot	rotviolett	rotviolett
Rauhimbין	oben braun unten violett	braunviolett	braunviolett
Isorauhimbין	oben braun unten violett	braunviolett	braunviolett
Yohimbין	oben braun unten violett	braunviolett	braunviolett

Die nahe Verwandtschaft der neuen Alkaloide mit dem Yohimbין ergibt sich auch aus dem Vergleich der UV.-Spektren (Fig. 5). Das Spektrum von Rauhimbין und von Isorauhimbין deckt sich mit demjenigen von Yohimbין nahezu vollständig.

Vergleicht man andererseits die neuen *Rauwolfia*-Alkaloide mit der grossen Zahl der bisher beschriebenen Isomeren des Yohimbins¹⁾, dann zeigt sich, dass Rauhimbין und Isorauhimbין sowohl im Schmelzpunkt wie in der Kristallform, vor allem aber im spez. Drehwert, der ein gewichtiges Kriterium darstellt, von allen bisher bekannten Yohimbין-Isomeren eindeutig verschieden sind.

¹⁾ Vgl. The Indole Alkaloids, in „The Alkaloids“, Vol. II, R. H. F. Manske & H. L. Holmes, New York 1952.

Eine nähere Verwandtschaft als mit den bisher aus *Rauwolfia serpentina* isolierten Alkaloiden besitzen Rauhimbin und Isorauhimbin mit dem Hauptalkaloid von *Rauwolfia canescens* L., mit Rauwolscin, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, das mit Yohimbin ebenfalls isomer ist¹⁾.

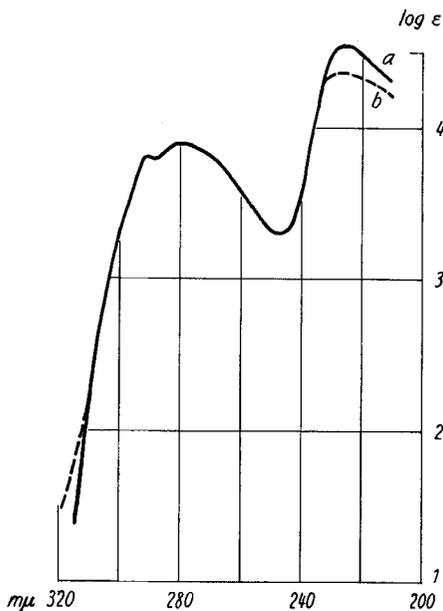


Fig. 5²⁾.

a ——— = Rauhimbin und Isorauhimbin } in Äthanol
 b - - - - - = Yohimbin

Ob es sich beim Rauhimbin und beim Isorauhimbin um Struktur- oder nur um Stereo-Isomere des Yohimbins handelt, hoffen wir durch die weitere Untersuchung dieser beiden Alkaloide abklären zu können.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Vorfraktionierung. Für die Isolierung der neuen Alkaloide wurde von der Fraktion der schwach basischen Alkaloide (Fraktion A und B) ausgegangen, deren Gewinnung aus den Wurzeln der *Rauwolfia serpentina* *Benth.* im experimentellen Teil der 1. Mitteilung⁴⁾ beschrieben ist. Nach der Abtrennung des in Chloroform schwerlöslichen Sarpagins wurde das Gemisch der in Chloroform leichtlöslichen, schwach basischen Alkaloide an einer Säule aus Aluminiumoxyd chromatographiert.

¹⁾ *A. Mookerjee*, *J. Ind. Chem. Soc.* **18**, 33, 485 (1941); **20**, 11 (1943); **23**, 6 (1946); **28**, 29 (1951).

²⁾ Die UV.-Spektren wurden in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. *H. G. Leemann*) auf einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

³⁾ *Frl. S. Ramstein* danke ich bestens für geschickte, gewissenhafte Mitarbeit.

⁴⁾ *A. Stoll & A. Hofmann*, *Helv.* **36**, 1143 (1953).

56 g von Sarpagin befreite Alkaloidfraktion A + B aus 8,8 kg Wurzeln wurden, in abs. Chloroform gelöst, auf eine Säule aus 7,5 kg Aluminiumoxyd (*Merck*) gegeben und nach dem Durchlaufverfahren zuerst mit abs. Chloroform und dann mit steigendem Alkoholsatz eluiert.

Lösungsmittel	Fractionen	Rückstand	Enthält als Hauptanteil:
CHCl ₃ abs.	1—12 (je 4 l)	7,3 g	Ajmalinin
CHCl ₃ + 0,5% Alkohol .	13—23 (je 4 l)	12,4 g	Reserpin
	24—38 (je 4 l)	3,1 g	Rauhimbins
CHCl ₃ + 1% Alkohol . .	39—43 (je 8 l)	4,1 g	Ajmalin
	44—53 (je 8 l)	7,4 g	Isorauhimbins
CHCl ₃ + 2% Alkohol . .	54—70 (je 8 l)	10,8 g	Ajmalin
CHCl ₃ + 5% Alkohol . .	71—77 (je 10 l)	7,2 g	amorphe Fractionen

2. Abtrennung und Reindarstellung des Rauhimbins. Die Auftrennung der mit Chloroform + ½% Alkohol eluierten Fractionen in Reserpin, bzw. Rauhimbins enthaltende Anteile erfolgte anhand der Farbreaktion mit Eisenchlorid-haltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure (ausgeführt mit je 0,5 mg Eindampfrückstand nach den Angaben in Tab. 1).

Die Reserpin-enthaltenden Fractionen geben eine blaue, rasch nach Grüngelb umschlagende Färbung, während die Fractionen, die Rauhimbins enthalten, eine braunviolette, beständige Färbung geben. Da die Trennung der einzelnen Alkaloide im ersten Chromatogramm noch nicht scharf ist, wurde der Rückstand der Fractionen 24—38 (3,1 g) erneut an einer Säule aus 600 g Aluminiumoxyd (*Merck*) mit Chloroform, das ½% Alkohol enthielt, chromatographiert. Die Fractionen, welche die typische braunviolette Farbreaktion gaben, kristallisierten beim Aufnehmen in Aceton (1,7 g).

Für die Analyse wurde das Rauhimbins noch zweimal aus 12 Teilen siedendem Aceton umkristallisiert. Das Alkaloid kristallisiert beim Erkalten in massiven, zugespitzten Prismen, die kein Kristalllösungsmittel enthalten (Fig. 1). Bei langsamer Kristallisation scheidet sich das Rauhimbins in grossen, stark lichtbrechenden Polyedern (Fig. 2) ab, die Kristallaceton enthalten. Das Alkaloid löst sich bei Siedehitze in 40 Tl. Chloroform, in 60 Tl. Benzol, in 20 Tl. Essigester oder in 5 Tl. Alkohol. Aus dem letztgenannten Lösungsmittel kristallisiert es beim Erkalten in quadratischen Blättchen. Smp. 218—225° (korr.) unter Zers. Für die Elementaranalyse wurde das Alkaloid bei 100° im H.-V. getrocknet.

C₂₁H₂₆O₃N₂ Ber. C 71,16 H 7,39 N 7,90 1 OCH₃ 8,75 2 „H“ 0,56%
(354,43) Gef. „, 71,50; 71,21 „, 7,57; 7,40 „, 8,00; 8,14 „, 8,82 „, 0,55%

$[\alpha]_D^{20} = -82^{\circ} (\pm 2^{\circ})$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -94^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ (c = 0,5 in Pyridin)

Potentiometrische Titration: 44,1 mg Alkaloid, in 2 cm³ Alkohol gelöst, verbrauchten 1,24 cm³ 0,1-n. Salzsäure.

Mol.-Gew. Ber. 354 Gef. 355

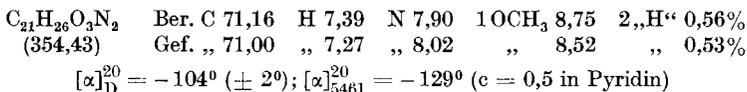
3. Abtrennung und Reindarstellung des Isorauhimbins. Das Isorauhimbins wird mit Chloroform, das 1% Alkohol enthält, eluiert. Mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch, aber etwas früher, wurden Ajmalin enthaltende Fractionen herausgelöst. Auch in diesem Falle lässt sich anhand der *Keller*'schen Farbreaktion leicht erkennen, wann die Ajmalin-Fractionen aufhören und das neue Alkaloid im Eluat erscheint. Ajmalin gibt bei der *Keller*-Reaktion, so wie sie in Tab. 1 standardisiert wurde, eine farblose Lösung, während die Isorauhimbins enthaltenden Fractionen die gleiche braunviolette Färbung liefern wie Rauhimbins. Im beschriebenen Chromatogramm ergaben die Fractionen 44—53

zusammen 7,4 g rohes, amorphes Isorauhimbין. Dieses Präparat, in der 5fachen Menge Methanol gelöst, wurde mit einer Lösung von 4,5 g Di-(p-toluyl)-L-weinsäure in 20 cm³ Methanol neutralisiert, worauf sich das Di-(p-toluyl)-L-tartrat des Isorauhimbins aus der dunklen Lösung in derben, farblosen Kristallen abschied. Ausbeute: 5,4 g.

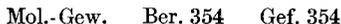
Zur weitem Reinigung wurde das Salz aus Methanol, in dem es sich bei Siedehitze in 30 Tl., oder aus Äthanol, in dem es sich heiss in 60 Tl. löst, umkristallisiert. Beim Erkalten kristallisiert das Isorauhimbין-di-(p-toluyl)-L-tartrat in massiven Polyedern und Doppelpyramiden (Fig. 3) vom Smp. 180—190° (korr.) unter Zers. Für die Analyse wurde es im H.-V. bei 120° getrocknet.



Die Base wurde aus dem Salz mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt; sie kristallisierte nun aus 3 Tl. 90-proz. wässrigem Aceton in farblosen rechteckigen Platten. Isorauhimbין löst sich bei Siedehitze in 12 Tl. Methanol, 20 Tl. Äthanol oder 40 Tl. Essigester. Aus Methanol kristallisiert es in langgestreckten Prismen, aus Essigester in massiven Prismen und Polyedern (Fig. 4). Smp. 225—228° (korr.) unter Zers. Für die Analyse wurde die Substanz im H.-V. bei 100° getrocknet.



Potentiometrische Titration: 99,4 mg Alkaloid, in 4 cm³ Alkohol gelöst, verbrauchten 2,800 cm³ 0,1-n. Salzsäure.



Hydrochlorid: Beim Eindampfen der Titrationslösung im Vakuum kristallisierte das Hydrochlorid des Isorauhimbins aus. Aus Alkohol stumpfe Prismen vom Smp. 235—250° (korr.) unter Zers.

Zusammenfassung.

Es wird die Isolierung von zwei neuen Alkaloiden aus *Rauwolfia serpentina Benth.* beschrieben. Die Bruttoformel $C_{21}H_{26}O_3N_2$ sowie physikalische und chemische Eigenschaften kennzeichnen sie als Isomere des Yohimbins, was durch die Bezeichnung Rauhimbין und Isorauhimbין zum Ausdruck gebracht wird.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Leitung: Prof. Dr. A. Stoll, Basel.