

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Rauwolfia Alkaloids, XI<sup>1</sup>,

#### Isolation of an Isomer of Yohimbine

Further investigations of the alkaloids of *Rauwolfia serpentina* Benth. have resulted in the isolation of another isomer of yohimbine<sup>2</sup>. This base was obtained from ajmaline mother liquors (solution A)<sup>3</sup>. Purification of the crude alkaloid was accomplished by chromatography and crystallization from methanol-water. The base could be obtained in either of two crystalline forms melting at 125-128° and 181-183°. The infrared spectra (in chloroform) were identical and also  $[\alpha]_D^{26}$ -96° (in pyridine) was the same for both forms. Analyses of the two forms were identical and indicated an empirical formula of C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. (Calculated: C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90; OCH<sub>3</sub>, 8.75. Found for low melting form: C, 70.94; H, 7.39; N, 7.96; OCH<sub>3</sub>, 8.51. Found for high melting form: C, 71.06; H, 7.65; N, 7.77). The following infrared bands were observed (Nujol): inflection at 3527 cm<sup>-1</sup> (OH); bands at 3365 (NH), 1720 (CH<sub>3</sub>OOC-), and 738 (ortho-disubstituted benzene ring). Ultraviolet spectrum (ethanol): maxima (in m $\mu$ ) at 226 (34240), 282 (7760), and 290 (6730); minima at 248 (2300) and 288 (6520).

The following derivatives have been prepared and their analytical values support the above empirical formula: hydrochloride, m.p. 235-240° (decomp.),  $[\alpha]_D^{26}$ -75°; methiodide, m.p. 233-236° (decomp.); monoacetate, m.p. 180-181° (containing half a mole of benzene of crystallization),  $[\alpha]_D^{26}$ -124°; diacetate, m.p. 193-195°,  $[\alpha]_D^{26}$ -102°; benzoate, m.p. 230-231°; benzoate hydrochloride, m.p. 246-248°; hydrazide, m.p. 288-295°,  $[\alpha]_D^{26}$ -93° (all rotations in pyridine except the base hydrochloride in water).

Alkaline saponification yielded the corresponding acid, isolated as the hydrochloride, m.p. 258°,  $[\alpha]_D^{26}$ -98° (in water). Esterification with diazomethane reformed the starting material. OPPENAUER oxidation with aluminium phenoxyde yielded a ketone, m.p. 247-250°,  $[\alpha]_D^{26}$ +163° (pyridine). (Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>: C, 77.51; H, 7.53. Found: C, 77.71; H, 7.63). Infrared spectrum (Nujol): bands at 3356 cm<sup>-1</sup> (NH), 1701 (CO), and 742 (ortho-disubstituted benzene ring.)

The higher melting form of this yohimbine isomer, its hydrochloride, and methiodide agree in melting point with the published values of ajmalinine and its corresponding derivatives<sup>4</sup>. Although the rotations of the hydrochlorides differ by 31°, the rotations of the free bases are identical.

The reported ajmalinine formula (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) differs from the yohimbine formula by one C-atom. Further investigations of this alkaloid<sup>5</sup> are in progress.

F. E. BADER, D. F. DICKEL,  
R. A. LUCAS, and E. SCHLITTLER

Research Department, Ciba Pharmaceutical Products, Inc., Summit, N. J., April 21, 1954.

<sup>1</sup> Communication X, E. SCHLITTLER *et al.*, *Exper.* 10, 133 (1954).

<sup>2</sup> A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* 37, 314 (1954). - F. E. BADER *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1695 (1954).

<sup>3</sup> L. DORFMAN *et al.*, *Helv. chim. Acta* 37, 59 (1954).

<sup>4</sup> S. SIDDIQUI and R. H. SIDDIQUI, *J. Indian chem. Soc.* 12, 37 (1935).

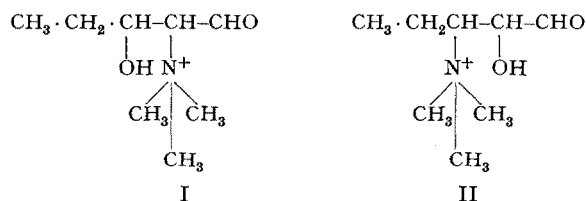
<sup>5</sup> Designated as alkaloid 3078.

### Zusammenfassung

Aus Ajmalin-Mutterlaugen von *Rauwolfia serpentina* Benth. ist ein weiteres Isomeres des Yohimbins isoliert worden. Das Alkaloid besitzt zwei verschiedene Kristallformen, wovon die höher schmelzende in ihren Eigenschaften weitgehend dem Ajmalinin gleicht. Spektren und Derivate werden beschrieben.

### Zur Kenntnis des Muscarins

Für Muscarin, den Giftstoff des Fliegenpilzes [*Amanita muscaria* (L. ex Fr.) Quél.] stehen seit über 20 Jahren die von KÖGL, DUISBERG und ERXLIEBEN<sup>1</sup> aufgestellten Formeln I und II (C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup>) zur Diskussion.



Sie wurden hergeleitet aus der Analyse des Reineckates, der positiven Aldehydreaktion nach SCHIFF und ANGELI-RIMINI und aus dem Hofmannschen Abbau, welcher Trimethylamin und  $\alpha, \beta$ -Dioxyvaleriansäure (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CHOH-COOH) ergeben haben soll. Aus verschiedenen Gründen sind diese Formeln angezweifelt worden. Sie konnten auch nicht durch Synthesen bestätigt werden<sup>2</sup>.

Wir haben die Bearbeitung des Muscarins aufgenommen und sind zu teilweise abweichenden Resultaten gekommen, weshalb wir unsere Ergebnisse kurz mitteilen wollen.

Gang der Aufarbeitung: frische Pilze wurden unter Alkohol rasch fein zerhackt und die Alkoholextrakte im Vakuum (Dünnschichteneindampfer) konzentriert. Den wässrigen Sirup trennten wir in alkohol-leichtlösliche und -schwerlösliche Teile. Die biologische Aktivität befand sich im leichtlöslichen Teil. Nach Konzentrieren und Entfetten ergab sich ein wässriges Konzentrat, woraus Muscarin mit einem Gemenge inaktiver Basen als Reineckat abgeschieden wurde. Nach dessen Überführung in die Chloride wurde an Cellulosekolonnen mit Butanol-Pyridin-Wasser- und Butanol-Ammoniak-Wasser-Gemischen aufgetrennt. Alle Stufen und Fraktionen wurden pharmakologisch und später papierchromatographisch kontrolliert. Aus den weitgehend reinen und völlig cholinfreien Konzentrat kristallisierten wir das Muscarin als Tetrachloroaurat. Nach dessen Umwandlung ins Chlorid liess sich dieses aus Isopropanol-Aceton erstmals kristallisieren (siehe Abb. 1). Ausbeute 70% der

<sup>1</sup> F. KÖGL, H. DUISBERG und H. ERXLIEBEN, *Liebigs Ann. Chem.* 489, 156 (1931).

<sup>2</sup> Siehe zum Beispiel F. KÖGL und H. VELDSTRA, *Liebigs Ann. Chem.* 552, 1 (1942).