

de sodium et goutte à goutte en 2 h. une solution de 15 g de permanganate dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau à 50°. Après une nouvelle addition de 2 g de carbonate de sodium, on continue l'agitation pendant encore 3 h. La solution est alors décolorée par addition de 0,5 g de sulfite de sodium. On essore et le précipité est lavé 3 fois avec 500 cm<sup>3</sup> d'eau chaude. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis et concentrés sous vide à 150 cm<sup>3</sup>. On acidifie par HCl jusqu'à virage au bleu du rouge Congo et extrait avec 6 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther. Les solutions éthérrées, lavées à l'eau, laissent après évaporation un résidu huileux pesant 0,65 g. Ce résidu est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et additionné d'une solution éthérrée de diazométhane. On laisse au repos 24 h. à la température de la pièce. Après distillation de l'excès de diazométhane et de l'éther, on obtient de belles aiguilles (35 mg), F. 174—175°, dont le F. après recristallisation dans le méthanol reste stable à 174—175°. Pour l'analyse, on sublime dans le vide poussé.

3,758 mg subst. ont donné 7,432 mg de CO<sub>2</sub> et 1,572 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>N Calculé C 53,93 H 4,86% Trouvé C 53,97 H 4,68%

Les analyses ont été effectuées par M. W. Manser.

#### RÉSUMÉ.

La nature indolique de l'ibogaïne a été confirmée et la position du groupe méthoxyle déterminée par oxydation permanganique conduisant à l'acide méthoxy-5-oxaryl-anthranilique caractérisé sous forme de son diester méthylique.

Laboratoire de Pharmacie galénique,  
Faculté de Pharmacie, Université de Paris,  
et Laboratoire de chimie organique  
de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich.

### 147. Über die Konstitution des Corynantheins

von M.-M. Janot, R. Goutarel und V. Prelog.

(11. V. 51.)

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung<sup>1)</sup> sind wir zum Schluss gekommen, dass im Alkaloid Corynanthein aus der Pseudoeinchona africana (Rubiaceae) die Gruppierung CH<sub>3</sub>OOC—C=CHOCH<sub>3</sub> anwesend ist.

Die wichtigsten Tatsachen, die zu dieser Schlussfolgerung führten, lassen sich folgendermassen kurz zusammenfassen. Die Verseifung des Corynantheins, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, welches zwei Methoxyl-Gruppen enthält, mit alkoholischer Lauge führt zu einer linksdrehenden Corynantheinsäure, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Durch Erwärmen mit verd. Säuren entsteht daraus unter Hydrolyse und Decarboxylierung das methoxylfreie Corynantheal C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub>. Die Reduktion des Corynantheals nach Wolff-Kishner gibt das Corynanthean C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.

Die Aldehyd-Natur des Corynantheals folgt besonders aus der Tatsache, dass bei der Oxydation des Corynantheans nach Kuhn-Roth 0,8 Mol Essigsäure entstehen, wogegen das Corynantheal und das Corynanthein unter gleichen Bedingungen keine Essigsäure liefern. Aus dem Verhalten der Corynantheinsäure beim Erhitzen mit Säuren folgt mit

<sup>1)</sup> V. Prelog, M.-M. Janot & R. Goutarel, C. r. 232, 1305 (1951).

grosser Wahrscheinlichkeit, dass es sich um den Enol-äther einer  $\beta$ -Carbonyl-Verbindung handelt, wie schon früher von anderen Autoren angenommen wurde<sup>1)</sup>. Dies wird auch durch das Absorptionsspektrum des Corynantheins im UV. gestützt, in welchem die Bande bei 245—250 m $\mu$  auf ein Chromophor ROOC—C=C—OR hinweist.

Wir haben nun festgestellt, dass das Corynanthean bei der katalytischen Hydrierung in Methanol oder Eisessig mit einem Palladium-oxyd-Katalysator sehr leicht 1 Mol Wasserstoff unter Entstehung eines Dihydro-corynantheans  $C_{19}H_{26}N_2$  aufnimmt.

Das Dihydro-corynanthean besitzt im UV. das gleiche Absorptionsspektrum wie das Corynanthean. Es liefert bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* 1,2 Mol Essigsäure, was auf zwei endständige C-Methyl-Gruppen hinweist. Dies berechtigt zur Annahme, dass im Corynanthean eine  $>C=CH_2$ -Gruppe vorliegt. Diese Annahme wird durch Ozonisierungsversuche gestützt. Während bei der Ozonisierung von Corynanthean und Corynanthein Formaldehyd entsteht, konnte nach der Methode von *Doeuvre* in den Ozonisierungsprodukten des Dihydro-corynantheans kein Formaldehyd gefunden werden.

Das Corynanthean und das Corynanthein enthalten demnach eine Doppelbindung, welche bisher übersehen worden ist. Sie sind demnach tetracyclisch und nicht pentacyclisch, wie früher angenommen wurde.

Die Lage der Doppelbindung lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Grund folgender Überlegungen bestimmen. Das Corynanthean gibt ebenso wie das Corynanthein bei der Dehydrierung mit Selen das Alstyrin (VIII), dessen Konstitution durch *P. Karrer & P. Enslin*<sup>2)</sup> aufgeklärt wurde. Die  $>C=CH_2$ -Gruppe muss einem der drei Äthyl-Reste im Alstyrin entsprechen. Wegen des Absorptionsspektrums des Corynantheans im UV. kommt dafür der Äthyl-Rest in  $\beta$ -Stellung des Indol-Kernes nicht in Frage. Es muss sich also um eines der beiden am Pyridin-Kern sitzenden Äthyle handeln. Nun entsteht neben dem Alstyrin bei der Dehydrierung des Corynantheins mit Selen ein Des-äthyl-alstyrin (IX), dessen Konstitution durch den Abbau zur 3-Äthyl-pyridin-carbonsäure-(6) und zu 3-Äthyl-pyridin bewiesen werden konnte. Da es erfahrungsgemäss wahrscheinlicher ist, dass bei der Dehydrierung die Seitenkette mit den Sauerstoff-Funktionen abgespalten wurde als der Vinyl-Rest, so sitzt dieser letztere in  $\beta$ -Stellung zum Stickstoff.

Die erwähnten Überlegungen führen zur Formel I für das Corynanthein, welche, wie die Formelübersicht zeigt, die Reaktionen des Corynantheins sehr gut erklärt.

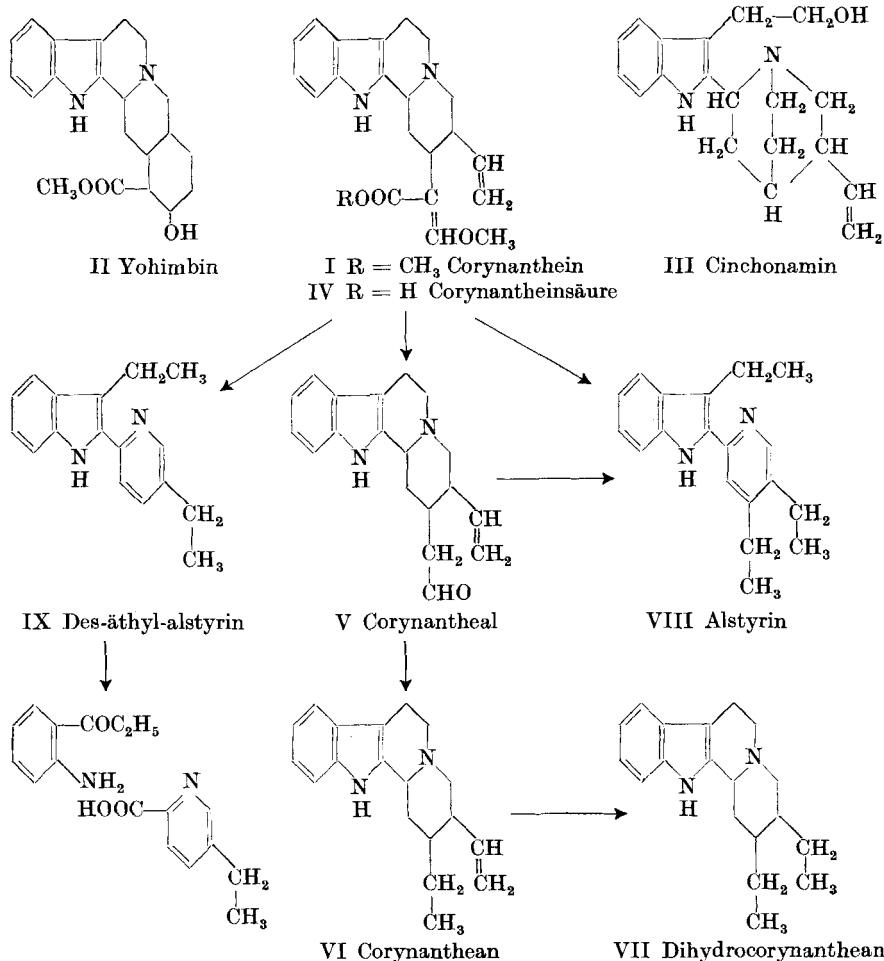
Das Corynanthein ist sehr interessant vom Standpunkt der neuen Anschauungen über die Biogenese der Alkaloide der Yohimbe- und Cinchona-Alkaloide aus Tryptophan, Dioxyphenyl-alanin und

<sup>1)</sup> *P. Karrer & P. Enslin*, Helv. **32**, 1390 (1949); *A. Chatterjee & P. Karrer*, ibid. **33**, 802 (1950).

<sup>2)</sup> Helv. **32**, 1390 (1949); **33**, 100 (1950).

Formaldehyd<sup>1)</sup>, indem es ein „missing link“ zwischen dem Yohimbin (II) und Cinchonamin (III) bildet.

Über den Abbau von Corynanthein zum Corynanthean und über die biogenetischen Zusammenhänge in der Reihe der Indol-Alkaloide werden wir in einem anderen Zusammenhang ausführlicher berichten.



### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

Corynanthean (VI). Die Herstellung von Corynanthean aus dem Corynanthein wird in extenso in einer späteren Mitteilung beschrieben. Die Verbindung bildet aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 183–184°.

$$[\alpha]_D = -100^\circ \text{ (c} = 1,00 \text{ in Pyridin)}$$

7,188 mg Subst. gaben 0,651 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub>(20°, 722 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> Ber. akt. „H“ 0,35% Gef. akt. „H“ 0,36%

<sup>1)</sup> R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog & W. I. Taylor, Helv. **33**, 159 (1950).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Oxydation nach *Kuhn-Roth* Gef. 0,8 Äqu.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

Mikrohydrierung in Eisessig mit Palladiumoxyd-Katalysator

5,378 mg Subst. verbrauchten  $0,442 \text{ cm}^3 \text{ H}_2$  ( $21^\circ$ , 725 mm)

Gef. D.Z. 0,92

Das Absorptionsspektrum im UV. in alkoholischer Lösung zeigt Maxima bei  $225 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,43$ ) und  $280 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,88$ ).

Dihydro-corynanthean (VII). 284 mg Corynanthean wurden mit einem vorhydrierten Katalysator aus 200 mg Palladiumoxyd in  $20 \text{ cm}^3$  Methanol hydriert. Es wurde 1 Mol. Wasserstoff im Verlaufe von 5 Minuten aufgenommen, worauf die Hydrierung stillstand. Aus der auf  $3 \text{ cm}^3$  eingeeengten methanolischen Lösung kristallisierte das Hydrierungsprodukt in farblosen Nadeln vom Smp.  $187^\circ$ . Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei  $150\text{--}155^\circ$  sublimiert.

$$[\alpha]_D = -96^\circ (\text{c} = 1,16 \text{ in Pyridin})$$

3,618 mg Subst. gaben 10,704 mg  $\text{CO}_2$  und 2,979 mg  $\text{H}_2\text{O}$

2,235 mg Subst. gaben  $0,203 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  ( $20^\circ$ , 718 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$  Ber. C 80,80 H 9,28 N 9,92%

Gef. „, 80,74 „, 9,21 „, 10,00%

Oxydation nach *Kuhn-Roth* Gef. 1,2 Äqu.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

Das Absorptionsspektrum im UV. war mit demjenigen des Corynantheans identisch.

Bestimmung der  $>\text{C}=\text{CH}_2$ -Gruppe durch Ozonisierung. a) Nach *Doeuvre*<sup>1)</sup>. 0,1 Millimol Substanz wurden in  $3 \text{ cm}^3$  einer Mischung von Äthylacetat-Eisessig 3:2 bei  $-15^\circ$  während 5 Minuten ozonisiert. Nach Zugabe von  $30 \text{ cm}^3$  des Reagens nach *Grosse-Bohle*,  $15 \text{ cm}^3$  Salzsäure und  $45 \text{ cm}^3$  Wasser entwickelte sich eine rotviolette Farbe, welche nach 6 Stunden verglichen wurde. Während der Blindversuch und der Ansatz mit Dihydro-corynanthean farblos blieben, gaben Corynanthein, Corynanthean und Chinin eine gleich intensive Färbung.

b) Nachweis des Formaldehyds als Dimedon-Kondensationsprodukt. 1 g Corynanthein wurde in  $20 \text{ cm}^3$  Äthylacetat-Eisessig 3:2 bei  $-10^\circ$  3 Stunden ozonisiert. Man verdünnte das Reaktionsgemisch mit Wasser, neutralisierte mit Natriumcarbonat und destillierte zur Trockene. Das Destillat gab mit einer Lösung von Dimedon das Kondensationsprodukt vom Smp.  $185\text{--}186^\circ$ .

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Das Corynanthean, ein Abbauprodukt des Alkaloids Corynanthein, geht bei Hydrierung in das Dihydro-corynanthean über. Die Ozonisierung des Corynantheins und des Corynantheans liefert im Gegensatz zu derjenigen des Dihydro-corynantheans Formaldehyd. Es folgt daraus, dass im Corynanthean und im Corynanthein die Gruppierung  $>\text{C}=\text{CH}_2$  anwesend ist und dass das Corynanthein tetracyclisch und nicht, wie bisher angenommen wurde, pentacyclisch ist. Für das Corynanthein wird die Formel I vorgeschlagen.

Laboratoire de Pharmacie galénique,  
Faculté de Pharmacie, Université de Paris  
und Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Bl. [4] 45, 140 (1929); vgl. *Y.-R. Naves*, Helv. 32, 1151 (1949).