

Anthrachinonyl-1-methylsulfoxyd. Nach *K. Fries*¹⁾ erhielt man durch Methylierung des Natriumsalzes der Anthrachinon-1-sulfensäure aus 1,0 g Methylester mit Dimethylsulfat 0,85 g Rohprodukt. Nach Kristallisation aus Äthylalkohol gelbe Nadelchen, Smp. 226° (*K.F.*: 226°).

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* ausgeführt. Die Selenbestimmungen verdanken wir Herrn Dr. *H. Gubser*.

Die Absorptionsspektren wurden von Herrn *O. Heiber* in unserem physikalischen Laboratorium (Leitung Dr. *E. Ganz*) aufgenommen.

Zusammenfassung.

1. Durch Einwirkung von Alkoholen auf Anthrachinon-1-selenenacetat konnten Selenenester erhalten werden.
2. Es werden einige Eigenschaften der Selenenester beschrieben.

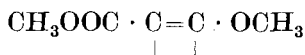
Wissenschaftliche Laboratorien des Farbendepartements,
Ciba Aktiengesellschaft, Basel.

109. Die Konstitution des Corynantheins und Dihydro-corynantheins

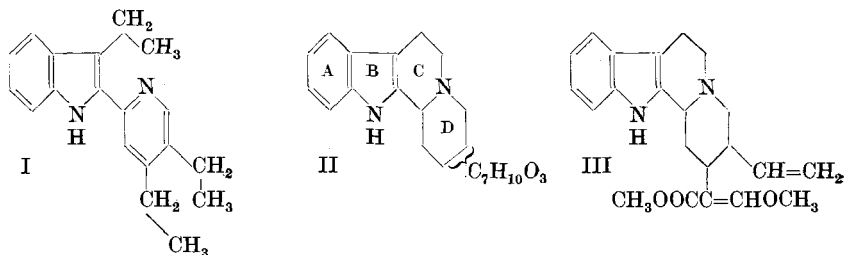
von *P. Karrer*, *R. Schwyzer* und *A. Flam*.

(13. III. 52.)

Die Konstitution des Corynantheins ist durch bisherige Arbeiten so weit abgeklärt worden, dass über die Ringe A bis D kein Zweifel mehr besteht. Beweisend dafür war der Abbau des Alkaloids zum Alstyrin (Corynanthyrin)²⁾ (I) und dessen Konstitutionsaufklärung. Noch Unklarheit bestand über den Rest $C_7H_{10}O_3$, der am Ring D angeschlossen ist (II) und in welchem die Gruppierung



nachgewiesen worden ist³⁾.



¹⁾ *B.* **45**, 2967 (1912).

²⁾ *P. Karrer & P. Enslin*, *Helv.* **32**, 1390 (1949).

³⁾ *A. Chatterjee & P. Karrer*, *Helv.* **33**, 802 (1950).

Die Formulierung dieses Restes machte zunächst Schwierigkeiten, weil die Versuchsergebnisse, die zu seiner Aufklärung dienen sollten, widerspruchsvoll waren. Während wir zeigen konnten¹⁾, dass Corynanthein eine an Kohlenstoff gebundene CH_3 -Gruppe enthält ($\text{C}-\text{CH}_3$, bestimmt nach *Kuhn-Roth*), glaubten *V. Prelog, M. M. Janot & R. Goutarel*²⁾ sowie *M. M. Janot & R. Goutarel*³⁾, keine $\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe im Corynanthein nachweisen zu können. Die letzteren Autoren finden ausserdem, dass beim Nachweis von Vinylgruppen nach *Doeuivre*⁴⁾ Corynanthein eine ebenso stark positive Reaktion wie Chinin ergebe, was wir nicht bestätigen können (vgl. die folgende Abhandlung). Die Auflösung des Restes $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ im Sinn der Formel III durch *Prelog, Janot & Goutarel* beruht im wesentlichen auf diesen, von ihnen mitgeteilten Angaben.

Diese Unstimmigkeiten veranlassten uns, die Einheitlichkeit des Corynantheins erneut zu überprüfen. Dabei liess sich feststellen, dass alle bisher isolierten und bearbeiteten Corynantheinpräparate Mischungen zweier Substanzen sind, eines Alkaloids, für das wir die Bezeichnung Corynanthein beibehalten wollen und eines zweiten, das ein Dihydroderivat des ersten ist und daher den Namen Dihydrocorynanthein erhalten soll.

Die Uneinheitlichkeit des kristallisierten Rohcorynantheins aus *Pausinystalia yohimba* ergibt sich zunächst aus dem Umstand, dass es bei der Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff in Äthanol nur H_2 -Mengen aufnimmt, die bei verschiedenen Präparaten zwischen 0,35 und 0,49 Mol betragen. Hierbei wird das im Rohpräparat in 35—49-proz. Menge vorhandene „Corynanthein“ in Dihydrocorynanthein übergeführt, das auf diese Weise leicht rein erhalten werden kann. Ein Präparat von kristallisiertem Rohcorynanthein („ β -Corynanthein“), das wir Herrn *M. M. Janot* verdanken und welches aus *Pseudocinchona africana* stammte, enthielt 45% Corynanthein und 55% Dihydrocorynanthein, ein solches, das uns in freundlicher Weise von Hrn. *Raymond-Hamet* zukam, ebenfalls ca. 40% Corynanthein und 60% Dihydrocorynanthein.

Wir haben hierauf versucht, das Alkaloidgemisch zu trennen; da fraktionierte Kristallisationen erfolglos waren, wurde eine chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd gewählt. Die Unterschiede in der Adsorptionsstärke von Corynanthein und Dihydrocorynanthein sind aber — wie zu erwarten war — so gering, dass wohl eine Verschiebung im Gehalt der beiden Basen in den Spitzen- und Endfraktionen des Chromatogramms erreicht wird, insbesondere aber das Corynanthein nicht einheitlich erhalten worden ist (nach wiederholter Chromatographie in ca. 70% Reinheit).

¹⁾ *P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam*, *Helv.* **34**, 993 (1951).

²⁾ *V. Prelog, M. M. Janot & R. Goutarel*, *C. r.* **232**, 1305 (1951); *Helv.* **34**, 1307 (1951).

³⁾ *M. M. Janot & R. Goutarel*, *Bl.* **1951**, 588.

⁴⁾ *Bl.* **1936**, 613.

Die physikalischen Unterschiede zwischen reinem Dihydro-corynanthein, Rohcorynanthein und Corynanthein vom Reinheitsgrad 70% sind gering; so findet man z. B. folgende Schmelzpunkte:

a) Dihydrocorynanthein anhydr.	Smp. 177—177,5°
b) Rohcorynanthein anhydr. (sog. „ β “)	„ 172—174°
Gemisch von a) und b) 172—174°	
Dihydrocorynanthein, Hydrat	Smp. 103—110°
Rohcorynanthein, Hydrat (sog. „ α “)	„ 103—110°

Die UV.-Spektren von Dihydro-corynanthein und Corynanthein sind sehr ähnlich.

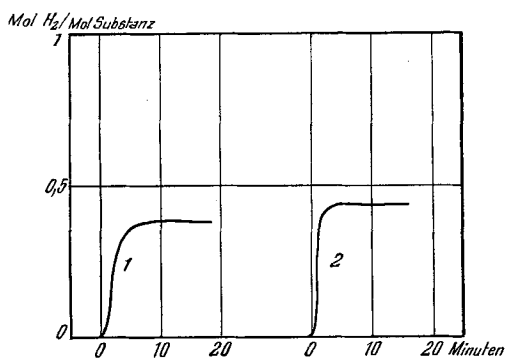


Fig. 1.

Hydrierung von Rohcorynanthein anhydr. in Alkohol mit 8-proz. Pd-BaSO₄-Katalysator und H₂.

Kurve 1: Präparat Smp. 172—173,5° aus Pausinystalia yohimba.

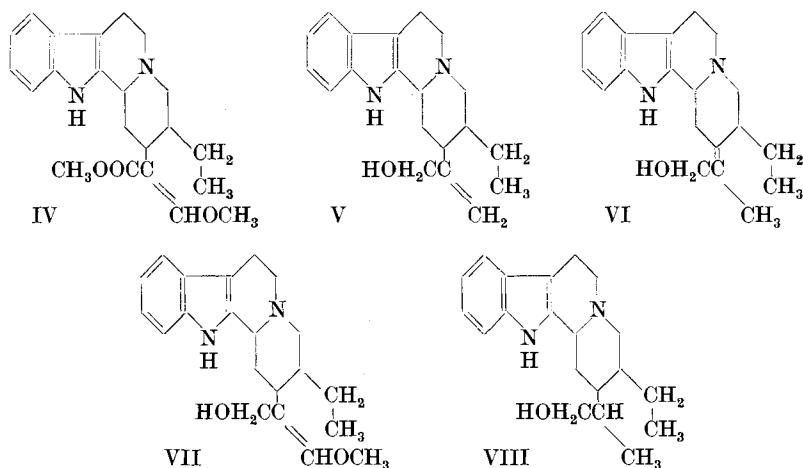
Kurve 2: Präparat Smp. 169—171° aus Pseudocinchona africana.

Während Rohcorynanthein eine sehr schwach positive *Doewre*-Reaktion zeigt, fällt diese mit Dihydro-corynanthein vollkommen negativ aus. Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass eine im Corynanthein vorhandene Vinylgruppe im Dihydro-corynanthein zur Äthylgruppe abgesättigt ist. Der von uns erbrachte Nachweis von C-Methyl im Rohcorynanthein, ist auf das darin vorhandene Dihydro-corynanthein zurückzuführen, das den Hauptanteil der Präparate bildet.

Zur weiteren Konstitutionsaufklärung verwendeten wir nunmehr reines Dihydro-corynanthein, das durch Hydrierung von Rohcorynanthein gewonnen wurde. Es hat sich gezeigt, dass sich alle Abbaureaktionen in Übereinstimmung finden mit einer Formel IV für Dihydro-corynanthein; für Corynanthein kann dementsprechend Formel III als wahrscheinlich richtig angesehen werden.

Bei der Reduktion von Dihydro-corynanthein anhydr. (Smp. 177°) mit LiAlH₄ wurden zwei isomere Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohole gewonnen (Smp. 214° bzw. 204°). Ersterer (214°) wird als Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol, letzterer (Smp. 204°) als iso-Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol bezeichnet. Misch-

Smp. 185—195°. Durch katalytische Reduktion (Pd-BaSO₄-Katalysator in Äthanol) gehen beide unter Aufnahme von 1 Mol H₂ in dieselbe Dihydroverbindung über. Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol (Smp. 214°) zeigt stark positive *Doevvre*-Reaktion (Gef. 0,52 Mol Formaldehyd pro Mol Base), während die Reaktion mit iso-Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol negativ ausfällt. Für Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol ist daher Formel V, für das Isomere eine solche mit anderer Lage der Doppelbindung, wahrscheinlich VI, anzunehmen. Dem aus beiden ungesättigten Basen durch katalytische Hydrierung gewonnenen Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (Smp. 211—213°) kommt dann das Strukturbild VIII zu:



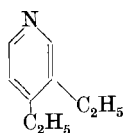
Neben den beiden Verbindungen V und VI entstand bei der Reduktion des Dihydro-corynantheins anhydr. mit LiAlH₄ als drittes Reduktionsprodukt eine Substanz, die wir Dihydro-corynanthein-alkohol nennen und die wahrscheinlich der Formel VII entspricht.

Durch Dehydrierung mittels Selen wurde Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII) zu einer Verbindung IX dehydriert, welche in ihren Eigenschaften mit Alstyrin (I) weitgehend übereinstimmte. Sie liess sich mit dem für solche Spaltungen von *B. Witkop & H. Fiedler*¹⁾ empfohlenen Wasserstoffperoxyd zu einer Substanz X oxydieren, die mit dem früher²⁾ beschriebenen 2-(4',5'-Diäthylpicolyl-2')-aminopropiophenon sehr ähnlich war. Dieses Säureamid X lieferte bei der sauren Verseifung o-Amino-propiofenon sowie ein α -Picolinsäurederivat XI, aus dem wir durch Decarboxylierung (Erhitzen mit Kupferpulver) als Hauptprodukt 3,4-Diäthylpyridin (XII) erhielten; daneben isolierten wir in kleiner Menge das Pikrat einer

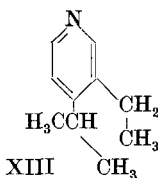
¹⁾ A. 558, 91 (1947).

²⁾ P. Karrer & P. Enslin, Helv. 32, 1390 (1949).

zweiten Base, deren Konstitution noch nicht abgeklärt ist; es wird vor allem festzustellen sein, ob es sich bei dieser zweiten Base um 3-Äthyl-4-isopropyl-pyridin (XIII) handelt.



XII



XIII

Die Bildung des 3,4-Diäthylpyridins als Abbauprodukt war unerwartet. Das Vorkommen dieser Verbindung als Spaltstück zeigt, dass bei der Dehydrierung des Tetrahydro-desmethoxy-corynantheinalkohols (VIII) ein Abbau der Isopropylseitenkette zum Äthylrest stattfand. Ganz analoge Vorgänge beobachteten wir bei der Dehydrierung des Yohimbylalkohols mittels Selen, wobei sich Yobyrin und Methylyobyrin bildeten (vgl. die folgende Abhandlung). Ob die Zwischenprodukte IX, X und XI des dehydrierenden Abbaus des Tetrahydro-desmethoxy-corynantheinalkohols (VIII) ganz einheitlich sind, möchten wir vorläufig offen lassen. Die analytische Zusammensetzung von Alstyrin (I) und einem Methylhomologen dieser Verbindung (und ebenso diejenige des 2-(4',5'-Diäthyl-picolyl-2')-aminopropiophenons X und eines Methylderivates) weisen so geringe Differenzen auf, dass sie analytisch nicht erfassbar sind. Zur Trennung evtl. vorliegender Gemische fehlten uns die notwendigen grossen Materialmengen.

Viele früher aus Rohcorynanthein dargestellten und in der Literatur beschriebenen Derivate dieses Alkaloids waren in Wirklichkeit Mischungen von Dihydro-corynanthein- und Corynantheinderivaten. Dies trifft insbesondere auch für die „Corynantheinsäuren“ und ihre Abwandlungsprodukte zu¹⁾.

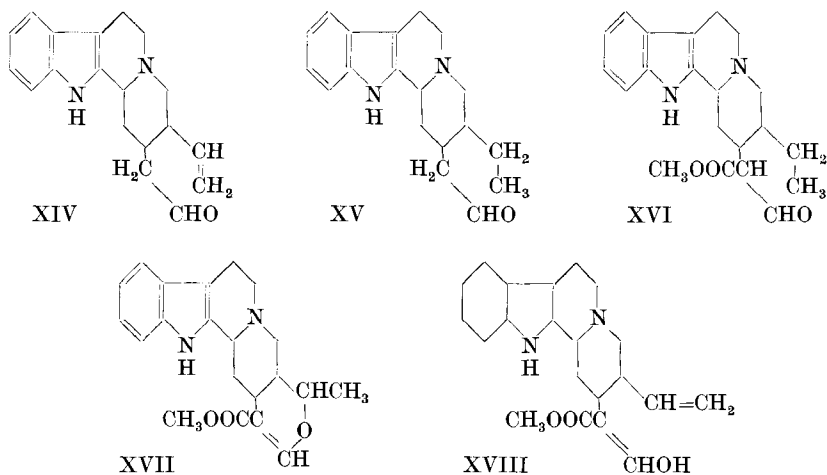
Ein weiterer Beweis für die Uneinheitlichkeit des Rohcorynantheins liegt in folgenden Beobachtungen: Das nach *Janot & Goutarel* dargestellte „Corynantheal“¹⁾ ist ein Gemisch der beiden Basen XIV und XV. Es nimmt bei der katalytischen Reduktion in Methanol mit H₂ und Palladium-Bariumsulfat-Katalysator 45% der für eine Doppelbindung berechneten Menge Wasserstoff auf. Hierbei entsteht „Dihydro-corynantheal“ XV, Smp. 187–188°.

Dieselbe Verbindung erhielten wir aus dem von *A. Chatterjee & P. Karrer*²⁾ aus Corynanthein über das „Desmethyl-corynanthein“ (Mischung der Verbindung XVI mit einer zweiten Substanz, der vielleicht Formel XVII zukommt) dargestellte „Descarboxy-corynanthon“. Auch „Descarboxycorynanthon“ ist eine Mischung, bestehend

¹⁾ *M. M. Janot & R. Goutarel*, Bl. 1951, 588.

²⁾ *P. Karrer & A. Chatterjee*, Helv. 33, 802 (1950).

aus Dihydro-corynantheal (XV) und einer oder mehreren anderen Substanzen. Aus diesem, wie beschrieben¹⁾ amorphen Produkt bildete sich durch Sublimation und nachfolgender Kristallisation reines „Dihydro-corynanthal“, Smp. 187—188°, das mit der vorbeschriebenen Verbindung identisch war und bei der katalytischen Reduktion mit H₂ und Palladium keine Wasserstoffabsorption zeigte. Hier wurde also nur das vom Dihydro-corynanthein abgeleitete Derivat isoliert, während das entsprechende Vinylderivat verloren ging. Wir gehen wohl kaum fehl in der Annahme, dass der Verlust der Vinylverbindung darauf zurückzuführen ist, dass sich eine Substanz von der Konstitution XVIII schnell weiter verändern wird. Diese Frage wird noch untersucht.



Dass im „Corynantheal“ von *Janot & Goutarel*, der Mischung von XIV und XV, die Vinylverbindung erhalten geblieben ist, darf wohl damit erklärt werden, dass die Aldehydgruppe, die hier nicht in β -Stellung zu einem Carboxylrest steht, nicht enolisiert ist, so dass eine Wechselwirkung mit der Vinylgruppe dahinfällt.

Nach der weitgehenden Aufklärung der Strukturformeln des Dihydro-corynantheins und Corynantheins kann eine Erörterung ihrer konstitutionellen Beziehungen zu anderen Alkaloiden der β -Carbolinreihe erfolgen. Für Tetrahydro-alstonin haben *R. C. Elderfield & A. P. Gray*²⁾ Formel XVII vorgeschlagen (die Lage einer Doppelbindung modifiziert nach *E. Schlittler* und Mitarb.³⁾); *R. Goutarel & A. Le Hir*⁴⁾ halten δ -Yohimbin sowie Mayumbin von *Raymond-Hamet*⁵⁾ für Ste-

¹⁾ *P. Karrer & A. Chatterjee*, *Helv.* **33**, 802 (1950).

²⁾ *J. Org. Chem.* **16**, 506 (1951).

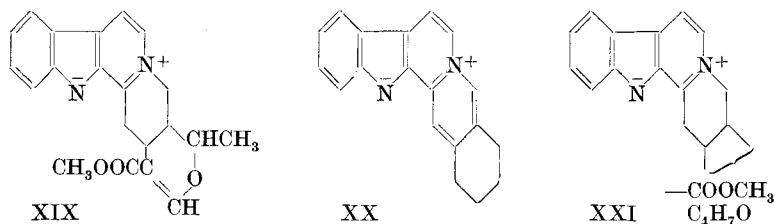
³⁾ *E. Schlittler, H. Schwarz & F. Bader*, *Helv.* **34**, 271 (1952).

⁴⁾ *Bl.* **1951**, 1909.

⁵⁾ *C. r.* **232**, 2354 (1951).

reoisomere des Tetrahydro-alstonins. Diese Verbindungen kann man nach unserer Auffassung als intramolekulare Kondensationsprodukte des Entmethylierungsproduktes des Corynantheins, des Desmethoxycorynantheins XVIII betrachten: die Anlagerung der Hydroxylgruppe an den Vinylrest führt zum Formelbild XVII.

Die im Ring C dehydrierten Alkaloide der Yohimbingruppe, wie Alstonin (XIX), Sempervirin (XX) und Serpentin (XXI) können in den Pflanzen aus den entsprechenden Tetrahydroderivaten durch Dehydrierung entstanden sein; solche Dehydrierungen sind jetzt auch in vitro möglich, wie die nachfolgende Arbeit von *R. Schwyzer* und andere, noch unveröffentlichte Untersuchungen aus unserem Laboratorium zeigen. Natürlich sind auch umgekehrte Vorgänge, d. h. Reduktionen von Alstonin etc. zu Tetrahydroderivaten in der Pflanze denkbar.



Die vorliegende Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln durchgeführt, welche aus den *Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes* zur Verfügung gestellt worden sind. Wir sprechen hierfür unseren besten Dank aus.

Experimenteller Teil.

Dihydro-corynanthein (IV).

a) 30 mg rohes Corynanthein anhydr.¹⁾ (Smp. 172—173,5°) aus *Pausinystalia yohimba* verbraucht in 10 Min. 0,80 ml H₂ (720 mm Druck, 17°) mit Äthanol als Lösungsmittel und Palladiumbariumsulfat (8-proz.) als Katalysator. Berechnet für 1 Doppelbindung 2,04 ml H₂ (720 mm Druck, 17°). Doppelbindungszahl: 0,39. Verlauf der Hydrierung vgl. Fig. 1.

b) 50 mg rohes Corynanthein anhydr. (Smp. 169—171°, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (CH₃OH)) aus *Pseudocinchona africana*, Präparat der Hrn. *M. M. Janot & R. Goutarel*, verbraucht während 5 Min. 1,50 ml H₂ (720 mm Druck, 17°) in Äthanol mit Palladium-Bariumsulfat (8-proz.). Berechnet für 1 Doppelbindung 3,32 ml (720 mm Druck, 17°). Doppelbindungszahl: 0,45. Verlauf der Hydrierung vgl. Fig. 1.

c) 4,0 g rohes Corynanthein anhydr. (Smp. 172—173,5°) wurden mit Wasserstoff über 100 mg Palladium-Bariumsulfat (8-proz.) in 25 ml Äthanol hydriert. Der Verbrauch in 2 Std. betrug 130 ml H₂, danach wurde während 48 Std. kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Berechnet: 260 ml. Doppelbindungszahl 0,49.

¹⁾ Wir bezeichnen die kristallisierten, wasserfreien Formen des Corynantheins und Dihydro-corynantheins mit Corynanthein anhydr. bzw. Dihydro-corynanthein anhydr., die kristallisierten, kristallwasserhaltigen Formen als Corynanthein-hydrat bzw. Dihydro-corynanthein-hydrat. Erstere entsprechen dem „Corynanthein-β“, letztere dem „Corynanthein-α“ von *Janot & Goutarel*. Die Mischung von Corynanthein und Dihydro-corynanthein wird „Roh-corynanthein“ genannt.

Die Lösung wurde durch eine Schicht Hyflo-Supercel gepresst, das Filtrat auf 60—65° erhitzt und soviel Wasser (25 ml) zugegeben, bis eben eine bleibende Trübung entstand. Nach Animpfen mit rohem Corynanthein anhydr. begann die Kristallisation. Man liess das Gemisch im Verlaufe einiger Std. auf 20° abkühlen und sammelte dann die Kristalle. Waschen mit Wasser-Methanol (1:1). Wir erhielten 3,95 g plättchenförmige Kristalle. Smp. 173,5—174,5°. Der Smp. des Dihydro-corynantheins liess sich durch weitere Kristallisation der Substanz auf 177—177,5° erhöhen. $[\alpha]_D^{18} = +26,2^\circ$ (in Methanol).

Vergleich der Schmelzpunkte:

a) Dihydro-corynanthein anhydr.	Smp. 177—177,5°
b) Corynanthein anhydr.	„ 172—174°
Gemisch von a) und b)	„ 172—174°

Die Verbindung wurde nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 110° während 2 Std. analysiert.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$	Ber. C 71,71	H 7,66	N 7,61	OCH ₃ 16,82	C—CH ₃ 4,09%
	Gef. „ 71,53	„ 7,50	„ 7,80	„ 16,60	„ 2,41%

Analyse des Roh-Corynantheins anhydr. (Mischung von Corynanthein und Dihydro-corynanthein), gleich getrocknet (Smp. 172—174°):

$C_{22}H_{26}O_3N_2$	Ber. C 72,13	H 7,16	C—CH ₃ 4,1%
	Gef. „ 72,21	„ 7,58	„ 1,67%

d) Dihydro-corynanthein-hydrat. 100 mg Dihydro-corynanthein anhydr. wurden in 1,0 ml Methanol gelöst und in der Kälte soviel Wasser zugegeben, bis gerade eine Trübung erfolgte. Diese wurde mit 1 Tropfen Methanol wieder gelöst. Nach dem Animpfen mit Rohcorynanthein-hydrat begann die Kristallisation des Dihydro-corynanthein-hydrates. Smp. der lufttrockenen Substanz 103—110°. Lufttrockenes Rohcorynanthein-hydrat schmolz bei 103—110°.

Reduktion von Dihydro-corynanthein mit Lithium-aluminiumhydrid. Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol, Iso-desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol, Dihydro-corynanthein-alkohol.

23,8 g kristallisiertes, im Hochvakuum bei 80° getrocknetes Dihydro-corynanthein anhydr. wurden in 50 ml Benzol und 200 ml Äther gelöst und langsam zu 10 g in 400 ml Äther gelöstem LiAlH₄ zutropft. Die Geschwindigkeit haben wir so reguliert, dass die Reaktionsmischung sich erhitzte und während der Dauer des Einfließens (½ Std.) siedete. Während der ganzen Operation wurde Stickstoff eingeleitet. Hierauf hat man die Lösung im Stickstoffstrom noch 5 Std. gekocht und anschliessend 30 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung (ohne Säure) wurde der Rückstand (23 g) aus Ätherlösung an 700 g Aluminiumoxyd (*Merck*, nach *Brockmann*, Aktivität I) chromatographiert. Die Strömungsgeschwindigkeit betrug 200 ml pro Std. Die einzelnen Fraktionen wurden jeweils, um Braunfärbung des Rückstandes zu verhindern, unter Stickstoff verdampft.

Fraktionen: 1—4	400 ml Äther	4 g gelbes Harz
5—9	500 ml Äther	2,3 g Kristalle
10—12	600 ml Essigester	7,2 g gelbes, teilweise kristallisierendes Öl
13—14	400 ml Essigester	Spur gelbes Öl

Methanol eluiert den Rest der Substanz als braungelbes Harz (nicht näher untersucht).

Die Fraktionen 5—9 wurden aus Methanol-Wasser und aus Äther umkristallisiert, wobei wir 2,2 g säulenförmige Kristalle vom Smp. 204° (unter Zersetzung) erhielten (Iso-desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol).

Die Fraktionen 10—12 kristallisierten wir aus Äther-Petroläther (1:2), wobei wir ein in Nadeln und Platten kristallisierendes Gemisch erhielten. Durch Ausziehen mit Tetrachlorkohlenstoff gelang es, die leicht löslichen Platten von den unlöslichen Nadeln zu trennen.

Die Nadeln wurden aus Essigester umkristallisiert: 1 g, Smp. 214° unter Zersetzung (Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol).

Die Platten wurden aus Methanol-Wasser umkristallisiert: 3 g, Smp. 136—137° (Dihydro-corynanthein-alkohol).

Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol (V) bildet Nadeln, Smp. 214° unter Zersetzung, schwer löslich in Essigester, sehr schwer in Äther. Analyse nach dem Trocknen bei 130°/0,01 mm Hg-Druck, 2 Std. $[\alpha]_D^{17} = -44,2^\circ$ (in Methanol).

$C_{20}H_{26}ON_2$	Ber. C 77,37	H 8,43	OCH_3 0%
	Gef. „ 77,36	„ 8,61	„ 0%

Das Produkt gibt sehr starke *Doevvre*-Reaktion auf Methylengruppen (Gef. 51% Formaldehyd), besitzt also wahrscheinlich die Formel V.

Bei der katalytischen Hydrierung verbrauchten 103 mg Substanz (Äthanol, 8-proz. Pd-BaSO₄-Katalysator) 8,2 ml Wasserstoff (720 mm, 17°). Berechnet für 1 Doppelbindung: 8,3 ml. Die Wasserstoffaufnahme ist nach etwa 3 Std. vollständig. Das Hydrierungsprodukt, Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII), wurde auf übliche Weise isoliert und kristallisierte aus Aceton in Form feiner, verfilzter Nadeln, welche bei 211—213° unter Zersetzung schmolzen. Trocknen bei 130°/0,01 mm, 2 Std.

$C_{20}H_{28}ON_2$	Ber. C 76,89	H 9,04%	Gef. C 76,69	H 8,97%
--------------------	--------------	---------	--------------	---------

Iso-desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol (VI) bildet Säulen, Smp. 204° unter Zersetzung, Misch-Smp. mit Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol (Smp. 214°) 185—195°. Die Verbindung ist in Essigester und Äther leichter löslich als der letztgenannte Alkohol. Wir trockneten sie bei 130°/0,01 mm während 2 Std. $[\alpha]_D^{17} = -24,0^\circ$ (in Methanol).

$C_{20}H_{26}ON_2$	Ber. C 77,37	H 8,43%	Gef. C 77,71	H 8,72%
--------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die *Doevvre*-Reaktion fällt bei diesem Alkohol vollkommen negativ aus; die Substanz besitzt keine Methylengruppe und demnach eine andere Lage der Doppelbindung als Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohol (wahrscheinlich Formel VI).

Bei der katalytischen Hydrierung verbrauchten 115 mg Substanz (Äthanol, 8-proz. Pd-BaSO₄-Katalysator) 9,2 ml H₂ in 30 Min. (720 mm, 17°). Berechnet für 1 Doppelbindung: 9,2 ml. Die Substanz wurde aus Aceton kristallisiert und erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII). Smp. 211—213° unter Zersetzung, der Misch-Smp. mit der letztgenannten Verbindung liegt gleich hoch.

Dihydro-corynanthein-alkohol (VII). Platten, Smp. 136—137°. In organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Kristallisation aus Methanol-Wasser. Trocknen bei 130°/0,01 mm, 2 Std.

$C_{21}H_{28}O_2N_2$	Ber. C 74,08	H 8,29	OCH_3 9,12%
	Gef. „ 73,82	„ 8,57	„ 9,14%

Dehydrierung des Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohols mit Selen. 500 mg Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol wurden mit 600 mg Selen während 20 Min. von 210° (Aufschäumen) über 250° (Beginn der H₂Se-Entwicklung) auf 280° erhitzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Temperatur kurz (2—3 Min.) auf 300° gesteigert. Der Rückstand wurde mit Al₂O₃ verrieben und darauf aus einer Hülse mit Äther extrahiert. Das Lösungsmittel hinterliess nach dem Filtrieren durch Aluminiumoxyd (Entfernen von rotem Selen) und Verdampfen 350 mg eines dunkelbraun gefärbten Öles. Dieses lieferte in Alkohol mit 250 mg Pikrinsäure ein schwerlösliches, in gelben Blättchen kristallisierendes Pikrat. Umkristallisieren aus Äthanol ergab ein Produkt vom Smp. 203—204°.

1,5 g des rohen Pikrates wurden mit 15 ml 0,75-n. methanolischer KOH 1—2 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen hat man viel Äther zugesetzt, die Lösung vom Kaliumpikrat abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen hinterblieben 800 mg Rückstand, den man mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisierte. Die derben, säulenförmigen Kristalle schmolzen nun bei 103,5—104° (Alstyrin Smp.

106,5—107,5⁰). Zur Analyse wurde eine Probe dieser Verbindung (IX) bei 140⁰/0,01 mm destilliert: farbloses, kristallin erstarrendes Öl.

$C_{19}H_{22}N_2$	Ber. C 81,98	H 7,97	N 10,05%
$C_{20}H_{24}N_2$	Ber. „ 82,15	„ 8,21	„ 9,58%
	Gef. „ 81,96	„ 8,26	„ 9,82%

Oxydation der vorbeschriebenen Substanz IX zu X. 500 mg von IX wurden nach *B. Witkop & H. Fiedler*¹⁾ mit 5 ml Eisessig und 5 ml 30-proz. Wasserstoff-superoxyd-Lösung bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach etwa 6 Std. begann sich die rötlich gefärbte, klare Lösung zu trüben und feine, nadelförmige Kristalle schieden sich aus. Nach 20 Std. wurden diese abgetrennt und mit verdünnter Essigsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen. Ausbeute 430 mg fast farbloser Kristalle. Durch Verdünnen der Mutterlauge, Ausäthern und Destillation des Ätherrückstandes im Hochvakuum liessen sich weitere 50 mg fast reiner Substanz X gewinnen.

Umkristallisation aus Methanol-Wasser lieferte ein Produkt (farblose, feine Nadeln) vom Smp. 81⁰. Die entsprechende Verbindung aus Alstyrin (2-(4',5'-Diäthyl-picolyl-2')-amino-propiofenon-(1)) schmilzt bei 82—83⁰.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 175—185⁰/0,01 mm destilliert; das Destillat war ein kristallin erstarrendes, zähes Öl.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 73,52	H 7,14	N 9,03%
$C_{20}H_{24}O_2N_2$	Ber. „ 74,05	„ 7,40	„ 8,64%
	Gef. „ 74,22	„ 7,51	„ 8,99%

Hydrolyse der Substanz X. 400 mg der Substanz X wurden in 8 ml 10-n. H_2SO_4 gelöst und die gelbe Lösung während 2¼ Std. zum schwachen Sieden erhitzt. Darauf wurde sie in eine sehr konzentrierte Lösung von K_2CO_3 (geringer Überschuss) eingetropft, wobei sich o-Amino-propiofenon in kristalliner Form ausschied. Dieses wurde abgenutscht und solange mit Kaliumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit farblos abtropfte. Das gelbe Filtrat hat man durch Zusatz von starker H_2SO_4 auf pH = 5 eingestellt und im Extraktor erschöpfend mit Äther ausgezogen.

Dieser Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen braunrote, in absolutem Alkohol leicht lösliche Kristalle. Sie wurden durch Auskochen mit Petroläther von wenig anhaftendem o-Amino-propiofenon befreit. Der unlösliche Rückstand wog nun 230 mg. Rohausbeute an dieser Substanz XI 98% d. Th.

Decarboxylierung des Picolinsäurederivates XI. 230 mg XI wurden mit 270 mg Kupferpulver innig gemischt und in 125 mg-Portionen in vier kleine Kugelhöhen eingefüllt. Nach dem Ausspülen der Röhren mit Stickstoff wurde die Substanz mit der leuchtenden Flamme des Bunsenbrenners erhitzt, bis ein hellgelbes Öl vollständig überdestilliert war. Dieses Öl haben wir in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert und mit der Lösung von 100 mg Pikrinsäure versetzt. Alsbald kristallisierten 160 mg gelber, dünner, rechteckiger Kristallplättchen aus. Ihr Smp. von 136—138⁰ (Zers.) liess sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol auf 137,5—139,5⁰ erhöhen (Zersetzung, auf dem *Kofler*-Block bestimmt). Vorgängig des Schmelzens scheidet die Substanz bei 130⁰ ein Tröpfchensublimat aus, bei 135⁰ beobachtete man geringes Erweichen. 3,4-Diäthylpyridin-pikrat schmolz unter gleichen Bedingungen bei 139—141⁰ (Tröpfchensublimat bei 130⁰, Erweichen bei 135—136⁰). Das Gemisch beider Substanzen schmolz bei 133—136⁰ (Tröpfchen bei 127⁰, Erweichen bei 131⁰).

Analyse nach 2stündigem Trocknen bei 80⁰/0,01 mm über Phosphorpentoxyd.

$C_9H_{13}N, C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 49,47	H 4,42	N 15,38%
	Gef. „ 49,82	„ 4,74	„ 15,42%

Ein Teil dieses Pikrates wurde mit Aluminiumoxyd (*Merck*, nach *Brockmann*, Aktivität I) fein verrieben und das Gemisch auf eine kurze Aluminiumoxydsäule geschichtet. Waschen mit 20 ml Äther zerlegte das Pikrat und wusch alle Base ins Filtrat.

¹⁾ A. 558, 91 (1947).

Die Base im Filtrat wurde durch Zusatz von 100 mg Pikrinsäure in Äther als Pikrat gefällt (40 mg). Kleine, rechteckige Plättchen, Smp. 137°. Das Aussehen entsprach demjenigen des Pikrats von synthetischem 3,4-Diäthylpyridin. Misch-Smp. mit letzterem (Smp. 139—141°): 137—139°. Die Verbindung wurde zur Analyse bei 100°/0,01 mm während 2 Std. getrocknet.



Aus den ersten ätherischen Mutterlaugen, welche bei der ersten Fällung der Rohbasen mit Pikrinsäure angefallen waren, kristallisierten beim Einengen feine, flache Nadeln. Dieses Pikrat wurde wie oben beschrieben an einer Aluminiumoxydsäule zerlegt und die mit Äther durchgewaschenen Basen erneut mit Pikrinsäure gefällt. Umkristallisieren aus absolutem Äthanol lieferte 3—4 mm lange, flache Nadeln, welche bei 132,5 bis 133° schmolzen und mit dem Pikrat des 3,4-Diäthylpyridins starke Smp.-Erniedrigung zeigten (20 mg): Misch-Smp. 119—123°. Zur Analyse trockneten wir die Substanz 2 Std. bei 100°/0,01 mm.

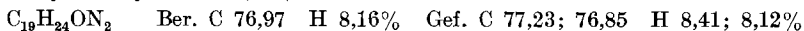


Die Einheitlichkeit dieses Pikrates und seine Konstitution sind noch fraglich.

Vergleich von „Dihydro-corynantheal“ mit „Descarboxy-corynanthon“.

a) „Corynantheal“ (Mischung von XIV und XV) wurde nach der Vorschrift von *M. M. Janot & R. Goutarel*¹⁾ aus Corynanthein, welches aus Rückständen der Yohimbinfabrikation gewonnen worden war (Smp. 172—173°), sowie aus einem Corynanthein-Präparat aus *Pseudocinchona africana* hergestellt. Trotz wiederholter Sublimation im Hochvakuum (160°/0,01 mm) und Kristallisation aus Äther, Essigester und Methanol-Wasser stieg der Smp. nicht über 210—215° unter Zers. (Literatur¹⁾ 230°). Corynantheal färbt *Schiff*'sches Reagens in Methanol (Zusatz weniger Tropfen schwefliger Säure) sofort stark rötlich-blau.

130 mg „Corynantheal“ vom Smp. 210—215° wurden in 3 ml Methanol mit 50 mg 8-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Die Aufnahme betrug 5 ml H₂ (720 mm, 18°), was ungefähr 45% der für 1 Doppelbindung berechneten Menge entspricht. Das Hydrierungsprodukt wurde sublimiert (150°/0,01 mm) und aus Essigester, Äther und Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 187—188° unter Zers. (Literatur 180° unter Zers.) bei langsamem Erhitzen (2°/Min.). Die Substanz stellt feine Nadeln dar. In ihr liegt Dihydro-corynantheal (XV) vor.



b) Nach den Vorschriften von *Karrer & Chatterjee*²⁾ wurde aus Roh-Corynanthein (gleicher Herkunft) über „Desmethyl-corynanthein“ das „Descarboxy-corynanthon“ hergestellt. Es gelang, durch Sublimation (150°/0,01 mm) und Kristallisation aus Äther aus dem (wie beschrieben) amorphen „Descarboxy-corynanthon“ in etwa 20-proz. Ausbeute eine in Form feiner Nadeln kristallisierende Substanz vom Smp. 187—188° zu isolieren. Sie erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen Dihydro-corynantheal (XV) (Smp., Misch-Smp.). Fuchsin-schweflige Säure + schweflige Säure in Methanol wird sofort blau gefärbt.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass alle bisher isolierten und bearbeiteten Corynanthein-Präparate (sowohl aus *Pausinystalia yohimba* wie aus *Pseudocinchona africana*) Mischungen zweier Verbindungen sind, von denen die eine das Dihydroderivat der anderen ist. Die eine Verbindung (III) wird als Corynanthein, die andere (IV) als Dihydro-corynanthein

¹⁾ Bl. 1951, 588.

²⁾ Helv. 33, 802 (1950).

bezeichnet. Ihre Trennung gelang selbst mit Hilfe von Chromatogrammen bisher noch nicht vollständig.

Durch katalytische Reduktion wird aus dem Gemisch der beiden Basen reines Dihydro-corynanthein erhalten. Durch Reduktion des Dihydro-corynantheins mit LiAlH_4 entstanden zwei isomere Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohole (V und VI) und Dihydro-corynanthein-alkohol (VII). Die isomeren Desmethoxy-dihydro-corynanthein-alkohole lieferten bei der katalytischen Reduktion den gleichen Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohol (VIII).

Im weiteren wurde die Dehydrierung des Tetrahydro-desmethoxy-corynanthein-alkohols mit Selen untersucht und die dabei entstandenen Abbauprodukte isoliert.

„Corynantheal“ erwies sich als eine Mischung der beiden Basen XIV und XV; für die Darstellung der letzteren wurde ein weiterer Weg gefunden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

110. Versuche zum Nachweis von >C=CH_2 -Gruppen durch Ozonolyse nach der Methode von *Dœuvre*

von P. Karrer und J. Kebrle.

(13. III. 52.)

Methode.

Die von *Dœuvre* ausgearbeitete und vorgeschlagene Methode zur Bestimmung von >C=CH_2 -Gruppen¹⁾ wurde von *Y. R. Naves* unbedeutend modifiziert²⁾ und für eine Mikrotechnik ausgestaltet. In dieser Ausführungsform erfordert sie die Einhaltung folgender Bedingungen:

Ungefähr 10^{-5} Mol der zu untersuchenden Substanz werden genau eingewogen (die Probe wird so bemessen, dass nach der Ozonisierung 0,2 bis 0,5 mg Formaldehyd entstehen) und direkt im Ozonisierungsgefäss in 3 cm³ Lösungsmittel³⁾ (Äthylacetat-Essigsäure 3:2) gelöst. Ein Sicherheitsgefässchen wird mit 2 cm³ Lösungsmittel dem Ozonisierungsgefäss nachgeschaltet; nach einer Abkühlung der Lösungen auf -20° wird ein Strom ozonisierten Sauerstoffs durchgelassen, dessen Gehalt an Ozon ca. 6 mg pro Min. beträgt. Nach der Ozonisierung, die höchstens einige Min. dauern soll (von 30 Sek. bis

¹⁾ *J. Dœuvre*, Bl. 1936, 613.

²⁾ *Y. R. Naves*, Helv. 32, 1151 (1949).

³⁾ Die Essigsäure soll dreimal über 2-proz. Chromsäure destilliert werden. Äthylacetat wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und zweimal über P_2O_5 destilliert. Diese Reinigung des Äthylacetats ist für eine Ozonisierungsdauer bis 5 Min. befriedigend, da der Blindwert klein und leicht abzuziehen ist. Sobald man aber die Ozonisierungsdauer auf 30 Min. bis 1 Std. erstreckt, so ist der Blindwert zu hoch und genaue Messungen sind nicht mehr möglich.