

43. Über das reine Corynanthein

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

(23. XII. 52.)

*P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam*¹⁾ haben bei der Hydrierung von Corynanthein verschiedener Herkunft mit Palladium-Bariumsulfat in Alkohol festgestellt, dass die von ihnen untersuchten Präparate 51 — 65% an Dihydro-corynanthein enthielten. Durch wiederholtes Chromatographieren an Aluminiumoxyd gelang es ihnen, ein höchstens 70-proz. Corynanthein zu erhalten. Die Autoren äussern die Meinung, dass es sich dabei um das bisher reinste Corynanthein handelt.

Im Gegensatz dazu nahm ein von *M.-M. Janot & R. Goutarel* untersuchtes Corynanthein bei der Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Alkohol 98% der theoretischen Menge Wasserstoff auf²⁾. Auch viele andere bei Untersuchungen von Corynanthein erhaltene Ergebnisse sprechen dafür, dass ein hochprozentiges Corynanthein dabei verwendet wurde³⁾. Dies folgt besonders aus den Hydrierungsversuchen, aus den Bestimmungen der $\text{CH}_2=\text{C} <$ -Gruppe nach *Dœuvre* und aus den Bestimmungen der CH_3-C -Gruppen nach *Kuhn-Roth*⁴⁾, die an Corynanthein selbst und an seinen Abbauprodukten ausgeführt wurden. Es sei hervorgehoben, dass diese Ergebnisse zur Aufstellung einer Konstitutionsformel⁵⁾ führten, die schliesslich von *Karrer* und Mitarbeitern⁶⁾ übernommen wurde.

Wir haben uns bemüht, die Diskrepanz zwischen unseren Befunden und denjenigen von *Karrer* und Mitarbeitern durch neue Versuche aufzuklären. Die sorgfältig ausgeführten quantitativen Mikrohydrierungsversuche an verschiedenen Corynanthein-Präparaten zeigten,

¹⁾ Helv. **35**, 851 (1952).

²⁾ C. r. **234**, 1562 (1952). Dieser präparative Versuch wurde in einer semiquantitativen Apparatur ausgeführt, deren Fehlergrenze mit $\pm 10\%$ eingeschätzt ist. Eine Kontrollbestimmung mit demselben Präparat ergab 90% an Corynanthein.

³⁾ *V. Prelog, M.-M. Janot & R. Goutarel*, C. r. **232**, 1305 (1951); *M.-M. Janot, R. Goutarel & V. Prelog*, Helv. **34**, 1307 (1951); *M.-M. Janot & R. Goutarel*, Bl. **1951**, 588.

⁴⁾ Diese letzteren sowie eine Kontrollbestimmung für *Karrer* und Mitarbeiter wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der ETH. von demselben Mikroanalytiker ausgeführt. Es ist deshalb nicht gerechtfertigt, unsere Ergebnisse anzuzweifeln und eigene als richtig anzusehen, wie dies *Karrer* und Mitarbeiter zweimal getan haben (Helv. **34**, 993 (1951) und **35**, 852 (1952)). Alle von uns veröffentlichten Werte wurden inzwischen nachkontrolliert. Sie liegen innerhalb der üblichen Fehlergrenzen.

⁵⁾ *M.-M. Janot, R. Goutarel & V. Prelog*, Helv. **34**, 1207 (1951).

⁶⁾ *P. Karrer, R. Schwyzer & A. Flam*, Helv. **35**, 851 (1952).

dass diese bedeutend weniger Dihydro-corynanthein enthielten als diejenigen von *Karrer* und Mitarbeitern; bisher fanden wir nie weniger als 62 % Corynanthein.

Der Vergleich von Eigenschaften der hochprozentigen Corynantheine, des Dihydro-corynantheins und ihrer Gemische zeigte, dass die beiden Alkaloide und viele ihrer Derivate durch Kristallisation kaum trennbar sind, da sie wahrscheinlich Mischkristalle bilden.

Es liegt hier offenbar dieselbe Situation wie in der China-Alkaloid-Reihe vor, wo die Vinyl-Gruppen enthaltenden Hauptalkaloide immer von ihren Dihydro-Derivaten begleitet werden, die durch Kristallisation von den Hauptalkaloiden nicht abgetrennt werden können. Das Dihydro-corynanthein zeigt einen höheren Smp. und eine geringere Löslichkeit in üblichen Lösungsmitteln als das Corynanthein und wird deshalb beim Umlösen in den weniger löslichen Anteilen angereichert. Wir vermuten, dass dieses Verhalten die Ursache des hohen Gehaltes an Dihydro-corynanthein der Corynanthein-Präparate von *Karrer* und Mitarbeitern darstellt.

Corynanthein und Dihydro-corynanthein unterscheiden sich dagegen u. a. relativ stark durch ihre Basizität. In 80-proz. Methylcellosolve zeigt das Corynanthein ein $pK_A = 6,65$ und das Dihydro-corynanthein ein $pK_A = 7,17$.

Eine partielle Neutralisation erlaubt deshalb, das Corynanthein vom Dihydro-corynanthein zu trennen und zu hochprozentigem Corynanthein zu gelangen, was früher im Laufe der Verarbeitung in unseren Laboratorien unbewusst geschehen ist.

Um zu vollständig reinem Corynanthein auf reproduzierbare Weise und mit guten Ausbeuten zu gelangen, ist es am einfachsten, die Trennung durch Verteilung nach *L. C. Craig*¹⁾ zwischen einer Pufferlösung und einem lipophilen Lösungsmittel auszuführen.

Durch Verteilung zwischen einer Citratpuffer-Lösung vom pH 4,0–4,4 und Äther gelingt es, Corynanthein und Dihydro-corynanthein sowohl im analytischen als auch im präparativen Maßstab mit guter Ausbeute voneinander zu trennen, wie im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben ist.

Die Eigenschaften des so hergestellten reinen Corynantheins und seiner Abbauprodukte stimmen bis auf unbedeutende Differenzen in den Smp. mit denjenigen überein, die früher an hochprozentigen Corynanthein-Präparaten beobachtet worden waren. Die Schlussfolgerungen, die wir damals gezogen haben, bleiben somit voll gültig²⁾.

¹⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *L. C. Craig & D. Craig* in *A. Weissberger*, *Technique of Organic Chemistry* **3**, 171 (1950), sowie *L. C. Craig* und Mitarbeiter, *J. Biol. Chem.* **161**, 321 (1945).

²⁾ Über die konstitutiven und biogenetischen Zusammenhänge zwischen Corynanthein und anderen Alkaloid-Gruppen, die *Karrer* und Mitarbeiter in ihrer Arbeit (*Helv.* **35**, 856 (1952)) behandeln, haben in genau gleicher Weise *M. M. Janot & R. Goutarel* schon vorher in *Bl.* **1951**, 593, und *V. Prelog* in einem ausführlichen zusammenfassenden Vortrag im Rahmen des 120th (Diamond Jubilee) Meeting der American Chemical Society am 5. September 1951 berichtet (vgl. Abstracts of Papers 10M).

Man kann hier nochmals die Parallele mit den China-Alkaloiden ziehen. Praktisch die ganze Konstitutionsaufklärung der Vinyl-Gruppen enthaltenden China-Alkaloide wurde an Präparaten ausgeführt, welche mehrere Prozente der Dihydro-Derivate enthielten, und der Nachweis der Anwesenheit der letzteren hat an dem erhaltenen Bild nichts geändert.

Experimenteller Teil.

Sämtliche Hydrierungen wurden in einer mit reinen Verbindungen sorgfältig geprüften Mikrohydrierungsapparatur nach *N. Clauson-Kaas & F. Linborg*¹⁾ mit etwa 5-proz. vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator in Feinsprit ausgeführt.

Partielle Neutralisation. 1,9 g rohes Corynanthein mit einer Doppelbindungszahl 0,64 wurden in 50 cm³ Äther gelöst und nacheinander mit 26,7, 13,4 und 6,7 cm³ 1-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Durch Eindampfen der ätherischen Lösung und Kristallisation des Rückstandes aus wässrigem Alkohol erhielt man 92 mg Corynanthein mit einer Doppelbindungszahl 0,90.

Verteilungsversuche. Als Ausgangsmaterial diente ein rohes Corynanthein mit einer Doppelbindungszahl von 0,66. Die Puffer-Lösung von pH = 4,1 wurde durch Mischen von 725 cm³ 0,1-n. Salzsäure mit 1000 cm³ einer Lösung bereitet, die durch Auflösen von 21,008 g Citronensäure-monohydrat und 200 cm³ 1-n. Natronlauge und Verdünnen auf 1000 cm³ erhalten worden war²⁾.

Für analytische Trennungen wurde ein Apparat nach *L. C. Craig*³⁾ verwendet, dessen Einheiten je 25 cm³ der Puffer-Lösung und des reinen Äthers fassten. Wie die nachfolgende Tab. zeigt, genügt ein Aggregat von 32 Einheiten, um eine sehr gute Trennung des Gemisches der Alkaloide zu erreichen.

Tabelle.

Angewandte Menge: 400 mg rohes Corynanthein; 40 Operationen.

| | | | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Fraktion | 8—9 | 10—11 | 12—13 | 14—15 | 16—17 | 18—19 |
| in Äther mg | 0 | 3 | 9 | 12,5 | 17,5 | 18,5 |
| in Puffer-Lösung mg. | 0 | 4,5 | 17 | 26 | 27 | 22 |
| Fraktion | 20—21 | 22—23 | 24—25 | 26—27 | 28—29 | 30—31 |
| in Äther mg | 32 | 35 | 28 | 15,5 | 7,5 | 0 |
| in Puffer-Lösung mg. | 28 | 30,5 | 24 | 14 | 5,5 | 0 |

Die Fraktionen 21—30 gaben durch Kristallisation aus wässrigem Alkohol bei 60° die β -Form des Corynantheins vom Smp. 165—166°⁴⁾; $[\alpha]_D^{18} = +28,5^\circ$ ($c = 1,00$, $l = 2$ dm, in Methanol); $pK_A = 6,65$.

3,652 mg Subst. gaben 9,631 mg CO₂ und 2,375 mg H₂O⁵⁾

C₂₂H₂₆O₃N₂ Ber. C 72,10 H 7,15% Gef. C 71,97 H 7,28%

Mikrohydrierung: 8,3 mg; 10,2 mg Subst. verbrauchten 0,57 cm³ (18°, 720 mm); 0,69 cm³ (17°, 726 mm) H₂. Doppelbindungszahl gef. 1,00, 0,99.

Es handelt sich also um reines Corynanthein.

¹⁾ Acta Chim. Scand. **1**, 884 (1947).

²⁾ Vgl. International Critical Tables, Bd. **1**, 82.

³⁾ Anal. Chem. **22**, 1346 (1950).

⁴⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden mit einem geeichten Thermometer bestimmt. Sie liegen um etwa 3° tiefer als die von *Karrer* und Mitarbeiter (l. c.) angegebenen.

⁵⁾ Die Analyse wurde in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren des reinen Corynantheins waren praktisch identisch mit den früher veröffentlichten. Eine Mischung von gleichen Teilen des reinen Dihydro-corynantheins vom Smp. 173—174° und des Corynantheins schmolz bei 168—169⁰¹).

Für die präparative Trennung wurden 20 g des rohen Corynantheins in 1 l Äther gelöst und im Scheidetrichter mit 1 l mit Äther gesättigten Puffer-Lösung geschüttelt. Diese Operation wurde insgesamt 21mal mit je 1 l frischer Puffer-Lösung ausgeführt. Die Puffer-Lösungen wurden darauf der Reihe nach mit 1 l frischem Äther ausgeschüttelt und diese zweite Operation mit je 1 l Äther 19mal wiederholt. Die vereinigten Äther-extrakte liessen beim Eindampfen 10,9 g Rückstand zurück, aus welchem durch Umlösen aus wässrigem Alkohol bei 60° 8,5 g reines Corynanthein vom Smp. 165—166° und einer Doppelbindungszahl $1,00 \pm 0,05$ erhalten wurden.

Zusammenfassung.

Durch Verteilung von rohem Corynanthein zwischen einer Citratpuffer-Lösung vom pH = 4,1 und Äther konnte das Corynanthein vom Dihydro-corynanthein getrennt und in reiner Form isoliert werden.

Laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de pharmacie
de Paris, und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

44. Isolierung von Tetragalakturonsäure aus enzymatisch abgebauter Pektinsäure

von H. Altermatt und H. Deuel.

(23. XII. 52.)

Die in der älteren Literatur²⁾ beschriebenen ring- und kettenförmigen Tetragalakturonsäuren haben sich als höhermolekulare Polygalakturonsäuren erwiesen³⁾. Durch partiellen enzymatischen Abbau von Polygalakturonsäure (Pektinsäure) sollte es jedoch möglich sein, u. a. auch Tetragalakturonsäure zu erhalten. In derartigen Partialhydrolysaten konnte nun auch mit Hilfe der Papierchromatographie das Vorhandensein von Di- bis etwa Pentagalakturonsäure sehr wahrscheinlich gemacht werden⁴⁾. Die Isolierung

¹⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden mit einem geeichten Thermometer bestimmt. Sie liegen um etwa 3° tiefer als die von *Karrer* und Mitarbeiter (l. c.) angegebenen.

²⁾ *F. Ehrlich & R. v. Sommerfeld*, *Bioch. Z.* **168**, 263 (1926); *F. Ehrlich*, *Z. angew. Ch.* **40**, 1305 (1927); *F. Ehrlich & F. Schubert*, *B.* **62**, 1974 (1929); *F. Ehrlich*, in *G. Klein*, *Hdb. Pflanzenanalyse* **3**, 80 (1932); in *E. Abderhalden*, *Hdb. biol. Arbeitsmethoden* I, **11**, 1503 (1936).

³⁾ Vgl. *Z. I. Kertesz*, *The Pectic Substances*. Interscience Publ., New York 1951; *B. Hottenroth*, *Die Pektine und ihre Verwendung*. R. Oldenbourg, München 1951.

⁴⁾ *M. A. Jermyn & R. G. Tomkins*, *Biochem. J.* **47**, 347 (1950); *W. W. Reid*, *J. Sci. Food Agr.* **1950**, 234; *H. Altermatt & H. Deuel*, *Helv.* **35**, 1422 (1952); *J. Solms, H. Deuel & L. Anyas-Weisz*, *Helv.* **35**, 2363 (1952).