

RÉSUMÉ.

Le présent travail a fourni les résultats suivants:

1. L'évolution du nitrure de calcium sous l'action du graphite, au voisinage de 1000°C , conduit à la synthèse des cyanure et cyanamide de calcium, par une réaction équilibrée. La grande labilité du cyanure, observée déjà dans le système cyanamide et carbone, se retrouve dans nos conditions.

2. Les facteurs thermodynamiques dont dépend l'accomplissement de la réaction ont été discutés. Ils font envisager que celui-ci est en dépendance très directe de la formation d'une phase mixte, au sens donné à ce concept par *R. Schenck* et ses collaborateurs.

3. Dans le cas du nitrure de baryum, l'évolution est qualitativement semblable. Grâce à la stabilité du cyanure, il a été possible d'observer une croissance régulière de sa formation, aux dépens de la cyanamide, jusqu'à 1200° .

4. Le nitrure de magnésium, par contre, ne réagit pas avec le graphite jusqu'à 1200° . Ce fait est une conséquence de la métastabilité de son carbure. Si on crée une phase mixte, par addition de chlorure de magnésium anhydre, ce nitrure prend part, en présence de graphite, à la synthèse d'un cyanure labile, rétrogradant en cyanamide par refroidissement lent.

Université de Neuchâtel
et Ecole de Chimie de Mulhouse.

189. Untersuchungen über Corynanthein

von *P. Karrer* und *P. Enslin*.

(20. V. 49.)

Einleitung.

Im Jahre 1926 isolierten *Karrer* und *Salomon*¹⁾ zwei neue Alkaloide aus den Yohimbé-Rinde-Rückständen. Das eine, Corynanthein, war amorph, bildete aber ein krystallines Hydrochlorid. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2(\text{OCH}_3)_2$, HCl (Smp. 205° (unkorr.), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +12,15^{\circ}$). Das andere, Pseudo-Yohimbin, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ (Smp. $264\text{--}265^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +26,6^{\circ}$) war nur in sehr geringer Menge vorhanden. Pseudoyohimbinhydrochlorid ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$, HCl) schmolz bei 258° .

In *Pseudocinchona africana* fanden *Fourneau*²⁾ und *Raymond-Hamet*³⁾ ein amorphes Alkaloid, dessen Hydrochlorid in Chloroform

¹⁾ *P. Karrer* und *H. Salomon*, *Helv.* **9**, 1059 (1926).

²⁾ *E. Fourneau*, *C. r.* **148**, 1770 (1909).

³⁾ *M. Raymond-Hamet*, *Bl. Sci. Pharm.* **40**, 523 (1933).

sehr löslich war. *Raymond-Hamet*¹⁾ stellte später fest, dass dieses amorphe Alkaloid mit dem Corynanthein von *Karrer* und *Salomon* identisch sei. Nach den Angaben von *Raymond-Hamet* stimmten aber die Analysen besser auf die Formel $C_{22}H_{28}O_3N_2$, HCl ($[\alpha]_D^{21} = +7,20$ bis $+8,60^\circ$).

Aus der amorphen Base isolierten *Janot* und *Goutarel*²⁾ eine krystalline Fraktion, die als krystallines Corynanthein bezeichnet worden ist. Sie geben die folgenden Konstanten an: Corynanthein $C_{22}H_{28}O_3N_2$ aus absolutem Alkohol schmolz bei 170 – 171° , $[\alpha]_D = +30^\circ$ (Methanol); aus verdünntem Alkohol krystallisiert: Smp. 115° , $[\alpha]_D = +28,8^\circ$. Das Hydrochlorid hatte die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +43,1$ bis $+43,8^\circ$ (in 99,5-proz. Methanol).

In der Mutterlauge blieben amorphe Basen zurück, von denen verschiedene krystalline Hydrochlorid-Fractionen mit spez. Drehungen zwischen $-23,8$ und $+31,2^\circ$ gewonnen wurden.

Später isolierten *Janot* und *Goutarel*³⁾ aus den amorphen Basen der Mutterlauge ein neues Alkaloid, das mit einem Mol. Aceton als farblose Prismen krystallisierte. Dieselben waren sehr löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Chloroform, Benzol, Pyridin und Essigsäure, löslich in Aceton und unlöslich in Wasser und Petroläther. Sie bezeichneten das neue Alkaloid als Corynantheidin $C_{22}H_{28}O_3N_2$, H_3CCOCH_3 , Smp. 117° ; $[\alpha]_D^{15} = -142^\circ$ (Methanol).

Nach dem Entfernen des Acetons im Vakuum hatte die Base die spez. Drehung $[\alpha]_D^{15} = -165^\circ$ (Methanol).

Das Hydrochlorid $C_{22}H_{28}O_3N_2$, HCl, 2 H_2O vom Smp. 213° , ($[\alpha]_D^{15} = -128^\circ$ (Methanol)), krystallisiert aus Chloroform in feinen Nadeln und unterscheidet sich von Corynanthein-hydrochlorid durch seine Löslichkeit in Aceton und seine grössere Löslichkeit in Wasser.

Neue Untersuchungen über die Konstitution des Corynantheins.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Corynantheins (und Pseudo-Yohimbins) standen uns wie früher⁴⁾ Yohimbé-Rinden-Rückstände zur Verfügung, die uns von der Firma *Sandoz AG.*, Basel, in freundlicher Weise überlassen worden sind. Wir möchten Herrn Prof. *A. Stoll* hierfür auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Die Extraktion und Isolierung der beiden Alkaloide erfolgte im wesentlichen wie früher⁴⁾ (vgl. experimentellen Teil). Wir konnten

¹⁾ *M. Raymond-Hamet*, C. r. **197**, 860 (1933); J. Pharm. Chim. **22**, 306 (1935).

²⁾ *M. M. Janot* und *R. Goutarel*, Bl. Sci. Pharm. **45**, 253 (1938); C. r. **206**, 1183 (1938); Bl. **8**, 625 (1941).

³⁾ *M. M. Janot* und *R. Goutarel*, C. r. **218**, 852 (1944).

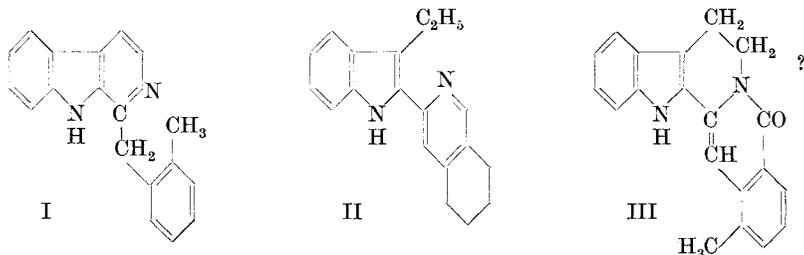
⁴⁾ *P. Karrer* und *H. Salomon*, Helv. **9**, 1059 (1926).

die Angaben von *Janot* und *Goutarel*¹⁾ bestätigen, dass das kristallisierte Hydrochlorid des Corynantheins, das man nach der Extraktion der Base erhält, nicht einheitlich ist und dass es gelingt, die daraus gewonnene Corynanthein-base in eine gut kristallisierte Fraktion und in einen amorphen Anteil zu zerlegen.

Das kristallisierte Corynanthein, das wir isolierten, hatte folgende Eigenschaften: aus verdünntem Alkohol kristallisierte es mit 2 Mol H_2O und hatte die Zusammensetzung $C_{22}H_{26}O_3N_2 \cdot 2 H_2O$. Smp. 71° . Die wasserfreie Substanz schmolz nach Sintern ab 107° bei 117° ²⁾ und lieferte Analysenwerte, welche mit der Formel $C_{22}H_{26}O_3N_2$ in Übereinstimmung waren. $[\alpha]_D^{21} = +30,15^\circ$ (in Methanol).

Das Hydrochlorid des Corynantheins besass auch nach 10-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 100° die Bruttozusammensetzung $C_{22}H_{28}O_4N_2, HCl$, die mit der von uns früher³⁾ angegebenen übereinstimmt. Sie muss vielleicht in $C_{22}H_{26}O_3N_2, H_2O$ aufgelöst werden, wobei die Frage offen bleibt, ob es sich um sehr fest gebundenes Krystallwasser oder um eine konstitutionell gebundene Wassermolekel handelt. Die Bruttoformel $C_{22}H_{28}O_3N_2, HCl$, die *Raymond-Hamet*⁴⁾ für Corynanthein-hydrochlorid vorschlug, können wir nicht bestätigen⁵⁾. $[\alpha]_D^{15}$ des Hydrochlorids betrug $+41,0^\circ$ (in Methanol).

Die Dehydrierung des Yohimbins mit Selenstaub führt bekanntlich zu verschiedenen, gut definierten Produkten, dem Yobyrin $C_{19}H_{16}N_2$ (I), dem sog. „Tetrahydroyobyrin“ $C_{19}H_{20}N_2$ (II), das in „Tetrabyrin“ umbenannt wurde⁶⁾ und Ketoyobyrin $C_{20}H_{16}ON_2$ (III)⁷⁾.



1) Bl. Sci. Pharm. **45**, 253 (1938); C. r. **206**, 1183 (1938); Bl. **8**, 625 (1941).

2) *Janot* und *Goutarel*, C. r. **218**, 852 (1944), geben den Smp. des kristallisierten Corynantheins zu $170-171^\circ$ an, was wohl ein Druckfehler sein dürfte.

3) *P. Karrer* und *H. Salomon*, Helv. **9**, 1059 (1926).

4) J. Pharm. Chim. **22**, 306 (1935).

5) In einer Anmerkung zu einer späteren Arbeit (C. r. **221**, 699 (1945)) hat *Raymond-Hamet* für das Hydrochlorid des Corynantheins nunmehr Analysenwerte mitgeteilt, die mit den unsrigen übereinstimmen.

6) *P. Karrer* und *P. Waser*, Helv. **32**, 409 (1949).

7) Neue Formulierung des Ketoyobyrins siehe: *E. Schlittler* und *R. Speitel*, Helv. **31**, 1199 (1948); *R. B. Woodward* und *B. Witkop*, Am. Soc. **70**, 2409 (1948). — Vgl. dagegen *Julian*, *Karpel*, *Magnani* und *Meyer*, Am. Soc. **70**, 2834 (1948).

Janot und Goutarel¹⁾ erwähnen kurz, dass bei der Dehydrierung von Corynanthein (krystallisiert) und Corynantheidin Produkte entstehen, die von denen, die man aus Yohimbin erhält, verschieden sind. Nähere Einzelheiten darüber geben sie nicht bekannt.

Wir haben den Abbau des Corynantheins mittels Selen ebenfalls ausgeführt und erhielten dabei eine gut krystallisierte Base C₁₉H₂₂N₂, die wir Corynanthyrin nennen (Smp. 107—108^o). Sie ist somit um 2 H-Atome reicher als Tetrabyrin (II), mit dem sie sonst grosse Ähnlichkeit hat. Diese Ähnlichkeit besteht z. B. bezüglich der Absorptionsspektren. Wie Fig. 1 erkennen lässt, sind die Spektren des Corynanthyrins und Tetrabyrins praktisch identisch. Auch das chemische Verhalten der beiden Basen ist ein analoges.

Corynanthyrin	Smp. 107—108 ^o)
Corynanthyrinhydrochlorid	„ 205 ^o
Corynanthyrinpikrat	„ 218 ^o
Tetrabyrin	„ 167 ^o
Tetrabyrinhydrochlorid	„ 233—236 ^o
Tetrabyrinpikrat	„ 220—221 ^o

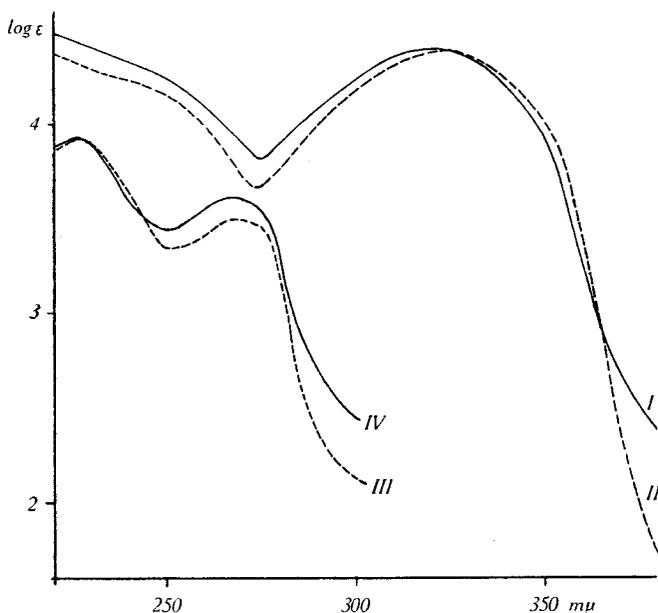


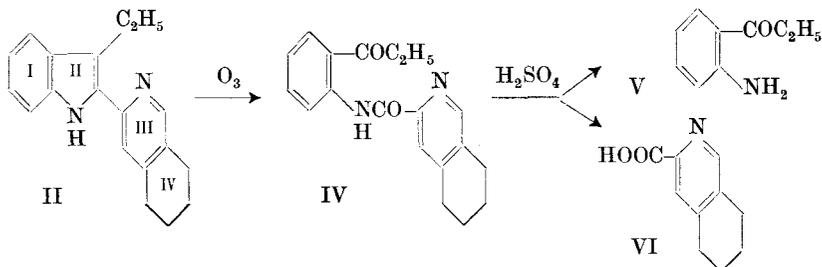
Fig. 1.

Kurve I:	Absorptionsspektrum des Tetrabyrins	in abs. Alkohol
„ II:	„ des Corynanthyrins	„ „ „
„ III:	„ der 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure	„ „ „
„ IV:	„ der 3,4-Diäthyl-pyridin-6-carbonsäure	„ „ „

¹⁾ M. M. Janot und R. Goutarel, Bl. 13, 535 (1946).

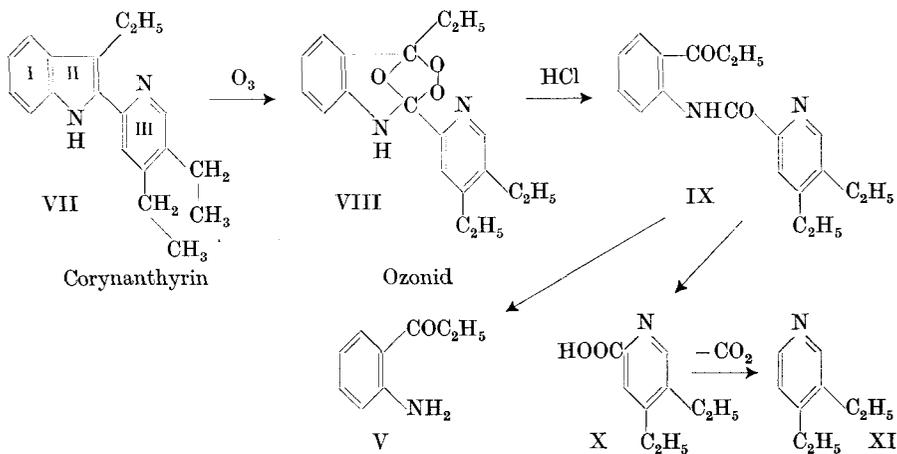
²⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Tetrabyrin wurde von *Scholz*¹⁾ durch Ozon zu einem Keton $C_{19}H_{20}O_2N_2$ (IV) abgebaut, das sich durch Säure in *o*-Aminopropiophenon (V) und 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (VI) spalten liess:



Als wir Corynanthyrin dem gleichen Abbauprodukt unterworfen, konnten wir zunächst ein schön krystallisiertes Ozonid $C_{19}H_{22}O_3N_2$ isolieren (Formel VIII), welches durch 4-n. Salzsäure in ein Keton $C_{19}H_{22}O_2N_2$ überging, das dem Keton IV aus Tetrabyrin entspricht, jedoch 2 H-Atome mehr enthält. Dieses Keton $C_{19}H_{22}O_2N_2$ liess sich durch Säure zu *o*-Aminopropiophenon (V) und 3,4-Diäthylpyridin-6-carbonsäure (X) hydrolysieren. Durch Decarboxylierung mittels Kupferpulver bildete sich aus der Diäthylpyridin-carbonsäure 3,4-Diäthylpyridin (XI), das wir mit einem synthetischen Präparat identifiziert haben.

Aus diesen Abbauprodukten ist der Schluss zu ziehen, dass das vorerwähnte Keton aus Corynanthyrin die Formel IX besitzt und Corynanthyrin selbst Formel VII.



Corynanthyrin unterscheidet sich somit von Tetrabyrin nur darin, dass in ersterem der Ring IV reaktiv zu zwei Äthylgruppen

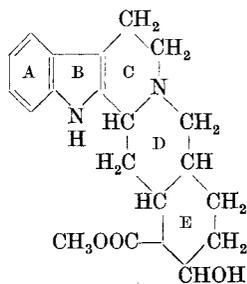
¹⁾ *C. Scholz*, *Helv.* **18**, 923 (1935).

aufgespalten ist. Beide Verbindungen haben dasselbe chromophore System, was die Übereinstimmung der Absorptionsspektren verständlich macht. Auch 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure (VI) und 3,4-Diäthyl-pyridin-6-carbonsäure (X), die analoge konstitutionelle Unterschiede zeigen, besitzen fast identische Absorptionsspektren (Fig. 1).

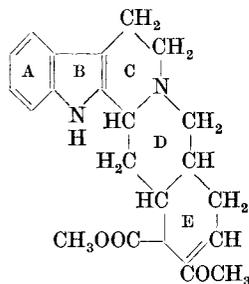
Eine Base, die die gleiche Bruttoformel $C_{19}H_{22}N_2$ wie Corynanthyrin besitzt, liegt im Alstyrin vor, welches *T. M. Sharp*¹⁾ bei der Dehydrierung des Alstonins, eines Alkaloids aus der Rinde von *Alstonia constricta* erhielt. *Raymond-Hamet*²⁾ zeigte, dass Alstyrin und Tetrabyrin fast identische Absorptionsspektren besitzen, was, wie wir oben ausführten, auch für das Corynanthyrin gilt (Fig. 1). Für Alstyrin wurde der Smp. 113° (korr.), für dessen Pikrat Smp. 215–216° (korr.) angegeben. Für Corynanthyrin fanden wir den Smp. 108° (unkorr.), für das Pikrat 218° (unkorr.). Es ist daher möglich, dass Corynanthyrin und Alstyrin identisch sind, wodurch ein neuer Einblick in die Konstitution des Alstonins gewonnen wäre.

Aus den hier geschilderten Ergebnissen des Abbaus des Corynantheins geht hervor, dass dieses Alkaloid mit Yohimbin nahe verwandt ist. Die Bruttoformeln des Corynantheins $C_{22}H_{26}O_3N_2$ und des Yohimbins $C_{21}H_{26}O_3N_2$ unterscheiden sich nur durch 1 C-Atom; während Yohimbin (XII) nur eine Methylestergruppe besitzt, kommt im Corynanthein ausserdem eine Methoxylgruppe vor.

Es erscheint höchst wahrscheinlich, dass die beiden Alkaloide dasselbe Kohlenstoffgerüst besitzen und dass ihre Verschiedenheit in Ring E zu suchen ist, welcher beim Corynanthein, nicht aber beim Yohimbin, durch die Selenwirkung reaktiv aufgespalten wird, so dass hier zwei Äthylgruppen entstehen. Vielleicht enthält dieser Ring E im Corynanthein statt der OH-Gruppe des Yohimbins eine Methoxylgruppe und ausserdem eine Kohlenstoffdoppelbindung, etwa im Sinn der Formel XIII.



Yohimbin (XII)
 $C_{21}H_{26}O_3N_2$



Corynanthein ? (XIII)
 $C_{22}H_{26}O_3N_2$

¹⁾ *T. M. Sharp*, Soc. 1938, 1353.

²⁾ C. r. 227, 344 (1948).

Das Vorhandensein dieser vermuteten Kohlenstoffdoppelbindung ist aber noch nicht bewiesen. Zwar nahm Corynanthein in alkoholischer Lösung bei der katalytischen Hydrierung ziemlich rasch Wasserstoff auf, jedoch weniger als die für eine Doppelbindung berechnete Menge. In Eisessig werden sowohl Yohimbin als Corynanthein allmählich auch in den Ringen A und B hydriert, so dass Schlussfolgerungen erschwert sind.

Wir sind zur Zeit mit weiteren Versuchen beschäftigt, welche die Strukturaufklärung des Ringes E im Corynanthein zum Ziel haben.

Experimenteller Teil.

Die Isolierung von Corynanthein-hydrochlorid.

Man löste 100 g Yohimbé-Rinden-Rückstände in ca. 300 cm³ Chloroform und schüttelte die Lösung in einem Scheidetrichter mit ca. 2 Liter wässriger Salzsäure in Portionen von ca 200 cm³ aus, welche vereinigt und aufgehoben wurden. Die Chloroform-Lösung hat man über Calciumchlorid getrocknet, auf dem Wasserbad bis ca. 100 cm³ eingengt und in den Eisschrank gestellt. Krystallisierte nach zwei Tagen noch kein Corynanthein-hydrochlorid aus, so musste man die Lösung wieder mit Wasser waschen, über Calciumchlorid trocknen und in den Eisschrank stellen. Konnten auch so keine Krystalle erhalten werden, so war es zweckmässig, eine Probe der Chloroform-Lösung im Vakuum einzudampfen und den Rückstand in heissem Wasser zu lösen. Nach dem Auskochen mit Tierkohle krystallisierten weisse Blättchen aus. Aus Chloroform krystallisierte das Hydrochlorid als feine Nadeln, die man benutzte, um die ursprüngliche Chloroform-Lösung zu impfen. Zur Reinigung haben wir die Verbindung wiederholt aus Chloroform umkrystallisiert. Smp. 205° (unter Zers.) Ausbeute 8%.

Isolierung des Pseudo-Yohimbins.

Aus den vereinigten wässrigen Salzsäure-Auszügen setzte man die Basen mit Soda in Freiheit. Sie wurden auf einer Nutsche gesammelt, mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. 400 g der so erhaltenen basischen Bestandteile haben wir mit 2,5 kg ausgeglühtem Meersand vermischt und 24 Stunden lang im *Soxhlet* mit Äther extrahiert. Schon während der Extraktion krystallisierte Pseudo-Yohimbin aus. Die ätherische Lösung wurde dann so lange eingengt bis sie dickflüssig geworden war, 7 Tage stehen gelassen, die Krystalle abgenutscht und — um sie von amorphen Begleitstoffen zu befreien — mit kaltem absolutem Alkohol gewaschen. Zur Reinigung wurden sie aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Smp. 253—254° (unkorr.). Ausbeute 0,4—0,5%.

Das krystalline Corynanthein.

Aus dem Hydrochlorid haben wir die amorphe Corynanthein-Base mit Natriumcarbonat-Lösung in Freiheit gesetzt. Die gewaschene und getrocknete Base schmolz bei 110—120° und hatte die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{-0,25 \times 100}{2 \times 0,2464 \times 4} = -12,69^{\circ}$$

Man löste 5 g dieser Base in einem Minimum von 96-proz. Alkohol und fügte tropfenweise destilliertes Wasser hinzu, bis die Lösung eine schwache Opaleszenz zeigte. Eine farblose Substanz krystallisierte im Eisschrank aus. Wenn sich diese ölig abschied, so brauchte man nur wenig 96-proz. Alkohol hinzuzufügen. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit kaltem 70-proz. Alkohol gewaschen. Ausbeute 2,65 g. Smp. 70°. Nach weiteren drei Krystallisationen, die man in gleicher Weise ausführte, schmolz das Alkaloid bei 71°. Beim Trocknen im Vakuum während 10 Stunden bei 85° und weiteren 16 Stunden

bei 80° über P₂O₅ verlor es 9,2% seines Gewichtes. C₂₂H₂₆O₃N₂, 2 H₂O enthält 8,95% H₂O. Der Schmelzpunkt der getrockneten Substanz war 107—117°; schon bei 100° trat Gelbfärbung ein.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,29 \times 8,7020}{1 \times 0,1057 \times 0,7917} = +30,15^{\circ} \text{ (abs. Methanol)}$$

C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₂	Ber. C	72,10	H	7,15	N	7,65	OCH ₃	16,94%
C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	„	71,69	„	7,66	„	7,60	„	16,84%
	Gef. „	71,80	„	7,39	„	7,77	„	17,27%
	„	72,19	„	7,38	„	7,84	„	16,87%

In einer Tabelle gaben *Janot* und *Goutarel*¹⁾ (1944) den Schmelzpunkt des aus absolutem Alkohol umkrystallisierten Corynantheins zu 170—171° an.

Wir lösten getrocknetes Corynanthein in einem Minimum absoluten Alkohols und stellten die Lösung in den Eisschrank, wobei schöne Würfel auskrystallisierten. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus absolutem Alkohol schmolzen sie bei 76°. Nach 5-stündigem Trocknen im Hochvakuum (0,04 mm) bei 60° schmolz das Alkaloid bei 77—79°. Die Temperatur wurde dann langsam bis auf 100° erhöht, wobei die Krystalle sich in eine feine, weisse Kruste verwandelten. Man trocknete noch weitere zwei Stunden. Das Alkaloid schmolz dann (nach vorherigem Sintern ab 107°) bei 117°.

Das Hydrochlorid.

Aus einer ätherischen Lösung der Base fällte man das Hydrochlorid mit trockenem Salzsäuregas und krystallisierte es aus Chloroform um. Für die Analyse wurde es bis zur Gewichtskonstanz (feine, reinweisse Nadeln) 10 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₂ , HCl	Ber. C	65,57	H	6,75%				
C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂ , HCl	„	62,75	„	6,94	N	6,65	Cl	8,42
	Gef. „	62,38	„	6,97	„	6,85	„	7,81
	„	62,90	„	7,03	„	6,81	„	9,20%
	„	62,76	„	7,02%				

Die Analysen stimmten am besten für die Formel C₂₂H₂₈O₄N₂, HCl bzw. C₂₂H₂₆O₃N₂, HCl, H₂O, wenn die Verbindung noch 1 Mol. stark gebundenes Krystallwasser enthält. Spez. Drehung von Corynanthein-hydrochlorid (C₂₂H₂₆O₃N₂, HCl, H₂O)

$$[\alpha]_D^{15} = \frac{+0,70 \times 1,0544}{0,0226 \times 0,7963} = +41,01^{\circ} \text{ (abs. Methanol)}$$

Nach dem Auskrystallisieren der 2,65 g des krystallinen Corynantheins (aus 5 g amorphem), blieben in der Mutterlauge amorphe Basen zurück. Die Lösung wurde dann mit Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingeeengt und drei aufeinander folgende Fraktionen von Krystallen (Fraktionen A, B und C) gesammelt. Jede Fraktion haben wir aus Wasser mit Tierkohlezusatz umkrystallisiert. Aus der Mutterlauge von Fraktion A gewann man durch Einengung eine Fraktion D. Fraktion A wurde noch einmal (diesmal aus Chloroform) umkrystallisiert: Fraktion E. Die fünf Fraktionen haben wir im Vakuum zwölf Stunden bei 100° über P₂O₅ getrocknet. Für die Drehungsbestimmungen löste man sie in absolutem Methanol.

Fraktion A	$[\alpha]_D^{17} = \frac{-0,207 \times 1,6223}{1 \times 0,0521 \times 0,7917} = -8,14^{\circ}$
Fraktion B	$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,301 \times 1,5604}{1 \times 0,0541 \times 0,7917} = -10,96^{\circ}$
Fraktion C	$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0,478 \times 1,5978}{1 \times 0,0520 \times 0,7917} = -18,56^{\circ}$
Fraktion D	$[\alpha]_D^{17} = \frac{-0,40 \times 1,5130}{1 \times 0,0538 \times 0,7917} = -14,21^{\circ}$

¹⁾ M. M. Janot und R. Goutarel, C. r. **218**, 852 (1944).

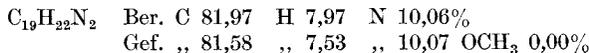
$$\text{Fraktion E } [\alpha]_D^{17} = \frac{-0,20 \times 1,5208}{1 \times 0,0446 \times 0,7917} = -8,61^\circ$$

Diese Differenzen der optischen Drehungen lassen sich auf folgendem Wege erklären. Nach dem Auskrystallisieren der krystallinen Base blieb eine stark links drehende Base zurück, die aber noch durch die rechts drehende krystalline Base verunreinigt war. Das links drehende Hydrochlorid war in Wasser löslicher als das Hydrochlorid der krystallinen Base. Die späteren Fraktionen aus der Krystallisation waren deshalb stärker links drehend.

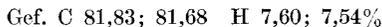
Dehydrierung des Corynantheins mit Selen.

Bei der Dehydrierung des krystallinen Corynantheins und der Dehydrierung der amorphen Base, die man aus der Mutterlauge des krystallinen Corynantheins erhält, wurde in beiden Fällen die gleiche Substanz (als Hydrochlorid isoliert) gewonnen. Für die Dehydrierungsversuche konnte daher direkt das ursprüngliche, amorphe Alkaloidgemisch verwendet werden.

Man erhitzte eine innige Mischung von 30 g des Alkaloids und 22 g grauem Selenstaub in einem 300 cm³ Langhalskolben 30 Minuten lang auf 300°. Neben viel Selenwasserstoff entwickelte sich auch viel Wasserdampf. Die zu Anfang heftige Reaktion ging bald in ein schwaches Sieden über. Nach dem Abkühlen wurde der harte, feste Kolbeninhalt zusammen mit dem Kolben gepulvert und 30 Stunden lang mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein schwarzes, dickes Öl zurück, das man in einem Kugelrohr im Hochvakuum (0,05 mm) destillierte. Zwischen 155—210° (Luftbadtemperatur) ging ein orange-rotes Öl über (10,65 g). Ausserdem sublimierte ein wenig Selen. Das Öl haben wir einer erneuten Destillation unterworfen, wobei unter 0,04 mm bei 150—170° ein leicht gelbes Öl (8,9 g) überdestillierte. Dieses wurde in ca. 15 cm³ Methanol gelöst und nach dem Impfen über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Dabei krystallisierten 3,6 g der Base C₁₉H₂₂N₂ (Corynanthyrin) aus. Es war nötig, das Impfmateriale wie folgt herzustellen: Ein Teil des Öls wurde in Salzsäure-haltigem Essigester heiss gelöst, aus dem schöne gelbe Nadeln auskrystallisierten. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Essigester schmolzen sie bei 184—186°. Man zerlegte dieses Hydrochlorid mit Natriumcarbonat-Lösung und schüttelte die Base mit Äther aus. Nach dem Abdunsten des Äthers blieben weisse Blättchen zurück. — Das Rohprodukt wurde durch dreimalige Umkrystallisation aus Methanol gereinigt. Es schmolz jetzt bei 105—107° (2,1 g). Für die Analyse wurden die so erhaltenen weissen Blättchen zwei Stunden lang im Hochvakuum (0,03 mm) über P₂O₅ bei 70° getrocknet.



Nach einer 4. und 5. Umkrystallisation aus Methanol schmolz die Verbindung bei 106—108°. Für die Analyse wurde sie zwei Stunden lang bei 0,005 mm Druck und 73° getrocknet.



Corynanthyrin-hydrochlorid.

Löste man die vorbeschriebene Base in Salzsäure-haltigem, heissem Essigester, so krystallisierte das Hydrochlorid beim Abkühlen in schönen, gelben Nadeln aus, die in Wasser unlöslich sind. Nach Umkrystallisationen aus Benzol, Toluol und Essigester schmolz das Hydrochlorid im evakuierten Röhrrchen, in einem Bad von 200° eingetaucht, bei 205°.

Für die Analyse trocknete man die Verbindung während zwei Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅. Hierbei beobachtete man ein geringes gelbes Sublimat. Versuche die Verbindung im Hochvakuum bei höheren Temperaturen zu sublimieren, waren aber erfolglos, weil das Hydrochlorid sich schon bei 120° zersetzte und ein gelbes Öl bildete.

$C_{19}H_{22}N_2$, HCl	Ber. C 72,49	H 7,36	N 8,90	Cl 11,27%
$C_{18}H_{20}N_2$, HCl	„ 71,90	„ 7,04	„ 9,32	„ 11,79%
	Gef. „ 71,15	„ 7,08	„ 8,85	„ 10,57%
	„ 71,15	„ 7,05		„ 10,84%
	„ 71,31	„ 7,55%		

Da diese Analysen keine befriedigenden Resultate zeitigten, wurde das Pikrat der Base hergestellt.

Corynanthyrin-pikrat.

Die Pikrate des Corynanthyrins und des Tetrabyrins wurden in ätherischer Lösung durch eine ätherische Lösung von Pikrinsäure dargestellt und die gelben Krystalle gut mit Äther gewaschen. Beide Pikrate waren in Äthanol schwer löslich und krystallisierten daraus in gelben Nadeln (Corynanthyrinpikrat) bzw. in orangen, körnigen Krystallen (Tetrabyrinpikrat). Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Alkohol-Aceton schmolz Tetrabyrin-pikrat bei 220—221° (Zers.) und das Pikrat des Corynanthyrins bei 218° (Zers.) (in evakuierten Röhrcchen). Für die Analyse trocknete man das Pikrat des Corynanthyrins während zwei Stunden im Hochvakuum (0,05 mm) bei 100°.

$C_{19}H_{22}N_2$, $C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 59,17	H 4,97	N 13,80%
$C_{18}H_{20}N_2$, $C_6H_3O_7N_3$	„ 58,41	„ 4,70	„ 14,19%
	Gef. „ 58,72	„ 4,77	„ 14,03%

Die weiteren Abbauprobe bewiesen dann, dass dem Corynanthyrin die Formel $C_{19}H_{22}N_2$ zukommt.

Vergleich der Absorptionsspektren des Tetrabyrins und Corynanthyrins.

Beide Spektren wurden in absolutem Alkohol bestimmt. Tetrabyrin: 0,89 mg in 50 cm³ Alkohol; Corynanthyrin $C_{19}H_{22}N_2$: 0,88 mg in 50 cm³ Alkohol.

Die Absorptionsspektren der beiden Verbindungen sind sehr ähnlich. Corynanthyrin $C_{19}H_{22}N_2$ hat demnach das gleiche chromophore System wie Tetrabyrin und Alstyrin. Es ist möglich, dass Corynanthyrin mit Alstyrin identisch ist.

In der Mutterlauge, aus der 3,6 g Corynanthyrin auskrystallisiert waren, blieben noch 5,3 g Substanz gelöst, die nicht mehr krystallisierten. Die Lösung wurde daher im Hochvakuum unter 0,05 mm destilliert und zwei Fraktionen aufgefangen.

Fraktion Kp. 155—160°	0,55 g
Fraktion Kp. 160—165°	2,26 g

Alle Versuche, diese Öle zu krystallisieren, waren erfolglos. Sie wurden daher durch eine gesättigte Lösung von 3 g Pikrinsäure in Methanol in das Pikrat übergeführt, wobei man 3,8 g gelbe Nadeln gewann. Das Pikrat wurde abwechselnd aus Aceton, Alkohol und Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Nach viermaliger Umkrystallisation war der Smp. von 152—160° auf 177—185° gestiegen. Auf übliche Weise wurde die freie Base aus dem Pikrat mit Natriumcarbonat-Lösung in Freiheit gesetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, das diesmal aus Methanol in gelbweissen Blättchen vom Smp. 85—92° krystallisiert erhalten werden konnte. Die Base wurde aus Methanol umkrystallisiert. Nach dreimaliger Umkrystallisation schmolz sie bei 103,5—106,5° und der Mischschmelzpunkt mit Corynanthyrin vom Smp. 106—108° zeigte keine Depression.

Die in der Mutterlauge enthaltenen Rückstände stellten also schwer trennbare Gemische dar, die eine gewisse Menge Corynanthyrin enthielten.

Oxydativer Abbau des Corynanthyrins $C_{19}H_{22}N_2$.

Man löste 1,2 g der Base $C_{19}H_{22}N_2$ in einer Mischung von 20 cm³ Eisessig und 10 cm³ Wasser. Die gelbe Acetatlösung wurde mit Eiswasser gekühlt und ungefähr die theoretisch berechnete Menge Ozon durchgeleitet. (Ein Strom mit 0,8% Ozongehalt während einer Stunde mit Durchleitgeschwindigkeit von 12 Liter pro Stunde.)

Nachher wurde die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt, wobei sich der amorphe, basische Niederschlag zunächst löste, worauf

aber bald Krystallisation einsetzte. Die reichlich gebildeten Krystalle waren in Äther schwer löslich. 200 mg wurden aus warmem Methanol umkrystallisiert, in dem sie sich leicht lösten.

Nach einmaliger Umkrystallisation aus ca. 1 cm³ Methanol blieben davon 144 mg vom Smp. 134°, nach zweimaliger Umkrystallisation 117 mg vom Smp. 135° (Zers.) übrig.

Für die Analyse haben wir die glashellen Würfel vorsichtig im Hochvakuum (0,05 mm) 2½ Stunden lang bei 55° getrocknet. Nach dem Trocknen schmolz die Verbindung bei 137° (Zers.).

$C_{19}H_{22}O_3N_2$	Ber. C 69,92	H 6,79	N 8,59%
	Gef. „ 69,50; 69,68	„ 6,66; 6,84	„ 8,50%

Die Verbindung färbte Kaliumjodid-Stärke-Papier sofort blau; sie ist also das Ozonid von $C_{19}H_{22}N_2$.

Das krystallisiert erhaltene, zusammen mit dem durch Verdampfen der ätherischen Mutterlaugen gewonnene rohe Ozonid löste sich leicht in 100 cm³ warmer, 4-n. Salzsäure. Die Lösung wurde dann mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und der basische Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers blieb ein öliges Rückstand zurück, der nach kurzer Zeit krystallin erstarrte. Man löste ihn in 3 cm³ absolutem Methanol. Im Eisschrank krystallisierten 800 mg farblose Krystalle vom Smp. 74—79° aus, die in Äther leicht löslich waren. Aus der Mutterlauge hat man weitere 150 mg erhalten. Nach einmaliger Umkrystallisation von 200 mg dieser Substanz aus ca. 0,8 cm³ absolutem Methanol wurden 173 mg vom Smp. 77—80° gewonnen. Hierauf destillierte man die Verbindung in einem Kugelrohr. Die Hauptmenge ging als farbloses Öl, das leicht krystallin erstarrte, zwischen 178—185° unter 0,03 mm Druck über (157 mg). Nach einer weiteren Umkrystallisation aus Methanol blieben noch 116 mg vom Smp. 78—83° übrig. Die Verbindung hielt Lösungsmittel sehr stark zurück. Selbst nach 20-stündigem Trocknen im Hochvakuum über P₂O₅ bei 0,03 mm Druck und 45° war sie noch nicht vom Lösungsmittel befreit. Man konnte sie leichter durch 2-stündiges Erhitzen im Hochvakuum (0,05 mm) auf 100° trocknen. Die geschmolzenen Krystalle erstarrten rasch nach dem Abkühlen. Smp. 77—79°.

$C_{19}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 73,50	H 7,15	N 9,03%
	Gef. „ 73,70; 73,33	„ 6,99; 6,97	„ 9,23%

Die Analyse zeigt, dass das Keton $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (Formel IX) vorliegt, das aus dem Ozonid $C_{19}H_{22}O_3N_2$ durch Hydrolyse entstanden war.

Oxydation des Tetrabyrins mit Ozon zum Keton $C_{19}H_{20}O_2N_2$.

In gleicher Weise, wie es vorstehend für den Ozonabbau des Corynanthyrins beschrieben wurde, hat man 2,75 g Tetrabyrin mit ca. der theoretisch berechneten Menge Ozon abgebaut. Aus der Ätherlösung schied sich auch hier schwer lösliche Krystalle aus. Smp. 142—144° (Zers.) Diese Verbindung war in warmem Methanol viel schwerer löslich als das Ozonid von $C_{19}H_{22}N_2$. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Methanol wurden farblose Nadeln vom Smp. 150—151° gewonnen. Für die Analyse trocknete man sie zwei Stunden im Hochvakuum (0,05 mm) bei 80°.

$C_{19}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 73,99	H 6,54%	Gef. C 73,94	H 6,49%
----------------------	--------------	---------	--------------	---------

Somit lag nicht ein Ozonid, sondern das Keton $C_{19}H_{20}O_2N_2$ (Formel IV) vor, das schon *Scholz*¹⁾ aus Tetrabyrin („Tetrahydrobyrin“) durch Abbau mit Ozon erhalten hatte. Ausbeute 2 g.

Die Hydrolyse der Ketone $C_{19}H_{20}O_2N_2$ (aus Tetrabyrin) und $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (aus Corynanthyrin).

1. Hydrolyse des Ketons $C_{19}H_{20}O_2N_2$.

Man löste 500 mg $C_{19}H_{20}O_2N_2$ in 10 cm³ 10-n. H₂SO₄, wobei sich die Base sofort als Sulfat ausschied. Nach 4stündigem Erhitzen zum schwachen Sieden fiel nach dem

¹⁾ Helv. **16**, 1343 (1933); **18**, 923 (1935).

Abkühlen kein Sulfat mehr aus. Die rötliche Lösung wurde dann mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, die basischen Anteile mit Äther ausgezogen, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene Rückstand destillierte aus einem Kugelrohr unter 9 mm Druck bei 120–140° als Öl (150 mg), das bald kristallin erstarrte. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Petroläther (30–60°) unter Tierkohlezusatz wurden Blättchen mit dem charakteristischen Geruch des o-Aminopropiophenons erhalten. Smp. 44–44,5°.

Die wässrige alkalische Lösung wurde nach dem Ausziehen der basischen Anteile mit verdünnter Salzsäure auf p_H 4 gebracht und 48 Stunden mit Äther extrahiert, wobei wir 222 mg weisser Kristalle erhielten, die nach zweimaliger Umkrystallisation aus wenig Methanol bei 206° (Zers.) schmolzen.

Für die Analyse trocknete man sie zwei Stunden im Hochvakuum (0,03 mm) bei 100°.

$C_{10}H_{11}O_2N$ Ber. C 67,76 H 6,26% Gef. C 67,72 H 5,98%

2. Hydrolyse des Ketons $C_{19}H_{22}O_2N_2$.

In gleicher Weise wurden 800 mg $C_{19}H_{22}O_2N_2$ während vier Stunden mit 16 cm³ 10-n. H_2SO_4 hydrolytisch gespalten. Aus der basischen, mit Äther extrahierten Fraktion gewann man nach dem Destillieren unter 10 mm Druck bei 130–170° ein oranges Öl. Bei einer zweiten Destillation ging dieses unter 10 mm Druck bei 135–140° leicht gelb gefärbt über (239 mg). Nach einmaliger Umkrystallisation aus Petroläther (Kp. 30–60°) wurden 165 mg weisse Blättchen gewonnen, die nach zwei weiteren Umkrystallisationen unverändert bei 44,5–45° schmolzen. Für die Analyse trocknete man sie 24 Stunden im Hochvakuum (0,03 mm) bei Zimmertemperatur.

$C_9H_{11}ON$ Ber. C 72,45 H 7,43 N 9,39%
Gef. „ 72,30 „ 7,25 „ 9,61%

Der Mischschmelzpunkt mit o-Aminopropiophenon aus dem Keton $C_{19}H_{20}O_2N_2$ zeigte keine Depression.

Aus dem Äther-Extrakt des Säureanteils blieb nach dem Vertreiben des Äthers ein oranges Öl zurück, das schnell kristallin erstarrte. Die Kristalle wurden im Hochvakuum (0,05 mm) bei 110–140° sublimiert (210 mg). Nach zweimaliger Umkrystallisation aus ca. 0,8 cm³ Methanol schmolz die Säure bei 142–143°. Für die Analyse trocknete man sie zwei Stunden im Hochvakuum (0,03 mm) bei 88°, wobei von 118 mg durch Sublimation 26 mg verloren gingen.

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,00 H 7,31 N 7,82%
Gef. „ 67,17; 67,27 „ 7,14; 7,08 „ 7,91%

Der Vergleich der beiden Aminosäuren $C_{10}H_{11}O_2N$ und $C_{10}H_{13}O_2N$.

a) Die Absorptionsspektren. Die Absorptionsspektren der beiden Aminosäuren zeigen weitgehende Übereinstimmung (vgl. Fig. 1).

b) Mikrohydrierung. I. 4,24 mg der Verbindung $C_{10}H_{11}O_2N$ nahmen 1,607 cm³ H_2 (0°/760 mm) auf.

Ber. für drei Doppelbindungen: 1,608 cm³ (0°, 760 mm).

II. 4,820 mg der Verbindung $C_{10}H_{13}O_2N$ absorbierten 1,858 cm³ H_2 (0°, 760 mm).
Ber. für drei Doppelbindungen: 1,807 cm³ H_2 (0°, 760 mm).

Die Decarboxylierung der Aminosäuren $C_{10}H_{11}O_2N$ und $C_{10}H_{13}O_2N$.

$C_{10}H_{11}O_2N$. Erhitzte man 50 mg der Aminosäure $C_{10}H_{11}O_2N$ innig gemischt mit 50 mg Kupferpulver mit freier Flamme in einem waagrecht gestellten Kugelrohr, so destillierte ein helles Öl über (35,5 mg). Aus dessen ätherischer Lösung wurde das Pikrat gefällt (78 mg). Smp. 146–147°. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Methanol schmolz dieses bei 145,5–146,5°.

Für die Analyse trocknete man die Substanz zwei Stunden bei 100° im Hochvakuum (0,04 mm).

$C_9H_{11}N, C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 49,73 H 3,89 N 15,46%
 Gef. ,, 49,87 ,, 3,76 ,, 15,63%

Im Jahre 1947 synthetisierten *Schlittler* und *Merian*¹⁾ das 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin. Von ihnen wurde uns freundlicherweise eine Probe des Pikrates dieser Substanz zur Verfügung gestellt, das den Smp. 144,5—146° besass. Der Mischschmelzpunkt mit unserer decarboxylierten Verbindung lag bei 145—146,5°. Das Amin $C_9H_{11}N$ ist damit als 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin charakterisiert.

$C_{10}H_{13}O_2N$. Man erhitzte 100 mg der Aminosäure $C_{10}H_{13}O_2N$ innig gemischt mit 100 mg Kupferpulver in einem Kugelrohr mit freier Flamme. Das entstandene helle Öl wurde dann bei 10 mm destilliert. Die Hauptmenge (34 mg) ging bei 80—85° über. Zur Reinigung wurde es in ätherischer Lösung in das Pikrat übergeführt. Man erhielt 90 mg Pikrat vom Smp. 135,5—136°. Nach einmaliger Umkrystallisation aus Methanol wurden 72 mg lange, gelbe Nadeln vom Smp. 135—137° erhalten. Dieses Pikrat haben wir mit einer gesättigten Lösung von Natriumcarbonat zerlegt und die Base erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit einer Sodalösung gewaschen, nachher dreimal mit destilliertem Wasser, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum destilliert. Nach kleinem Vorlauf ging die Hauptmenge unter 9 mm Druck zwischen 77—80° über.

$C_9H_{13}N$ Ber. C 79,97 H 9,69 N 10,36%
 Gef. ,, 79,77 ,, 9,57 ,, 10,35%

Nach zweimaliger Krystallisation des Pikrates aus Methanol schmolz es bei 137—138°. Der Mischschmelzpunkt mit 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolinpikrat aus Yohimbin vom Smp. 145,5—146,5° lag bei 121—124°.

Darstellung von 3,4-Diäthylpyridin.

3,4-Diäthylpyridin wurde nach dem Verfahren von *Koenigs*²⁾ durch Kondensation von β -Kollidin mit Formaldehyd und Reduktion des Monomethylol- β -kollidins dargestellt. Auf diese Weise haben wir aus 5 g β -Kollidin 0,5 g rohes 3,4-Diäthylpyridin gewonnen, das bei 77—85° und 9 mm destillierte. Die Reinigung erfolgte auf übliche Weise über das Pikrat. Nach nochmaliger Destillation besass das helle Öl den $Kp_{9\text{ mm}} = 77—80^\circ$.

$C_9H_{13}N$ Ber. C 79,97 H 9,69 C-Methyl 22,24% (2 CH_3)
 Gef. ,, 80,26 ,, 9,71 ,, 2,41%

Das Pikrat schmolz bei 139—140°. Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat desamins $C_9H_{13}N$ aus Corynanthein (Smp. 137—138°) lag bei 137,5—138,5°. Die Verbindung schmolz ohne Zersetzung. Nach den Ergebnissen der Analyse und den Schmelzpunkten und Mischschmelzpunkten ist das Amin $C_9H_{13}N$ aus Corynanthein somit 3,4-Diäthylpyridin.

Zusammenfassung.

Das Alkaloid Corynanthein wurde durch Abbau mit Selen in eine Base $C_{19}H_{22}N_2$, das Corynanthyrin, übergeführt. Durch Abbau letzterer Verbindung mit Ozon entstand ein Ozonid $C_{19}H_{22}O_3N_2$, das bei der Hydrolyse in ein Keton $C_{19}H_{22}O_2N_2$ überging. Letzteres liess sich hydrolytisch zu o-Aminopropiophenon und 3,4-Diäthylpyridin-6-carbonsäure aufspalten. Aus diesen Spaltstücken ergab sich die Konstitutionsformel des Corynanthyrins, die mit jener des Tetrabyrins nahe verwandt ist.

Schliesslich wird eine mögliche Strukturformel für Corynanthein diskutiert.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. **30**, 1339 (1947).

²⁾ W. *Koenigs*, B. **35**, 1349 (1902); W. *Koenigs* und K. *Bernhart*, B. **38**, 3049 (1905).