

123. Konfiguration des Kohlenstoff-Atoms 3 von Dihydro-corynanthean, Corynantheidan, Yohimban und Allo-yohimban

von M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, G. Tsatsas und V. Prelog.

(14. V. 55.)

Die stereoisomeren Indol-Alkaloide Dihydro-corynanthein und Corynantheidin der Konstitution I lassen sich über die Aldehyde II in die entsprechenden stereoisomeren, sauerstoff-freien Grundkörper Dihydro-corynanthean¹⁾ und Corynantheidan²⁾ der Formel III überführen. Die beiden Grundkörper enthalten noch 3 asymmetrische Kohlenstoff-Atome (3, 15 und 16) wie die ursprünglichen Alkaloide.

Wir versuchten das Dihydro-corynanthean und das Corynantheidan zu Produkten abzubauen, welche eine konfigurative Verknüpfung mit den stereochemisch eingehend untersuchten China-Alkaloiden ermöglichen würden. Ozonolyse in 80-proz. Essigsäure lieferte in guter Aus-eute Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}ON_2$, deren UV.- und IR.-Absorptionsspektren (vgl. Tab. 1) eindeutig zeigen, dass es sich um lineare Pyrro-chinolon-Derivate IV handelt. Diese stellen die Analoga der von B. Witkop & S. Goodwyn³⁾ in der Yohimbe-Alkaloid-Reihe nach dem gleichen Verfahren erhaltenen Reaktionsprodukte dar und eignen sich nach bisherigen Erfahrungen nicht für den weiteren Bau.

Tabelle 1.

Pyrro-chinolon	UV. $\lambda_{\max} m\mu$ ($\log \epsilon$) ⁴⁾	IR. $\lambda_{\max} \mu$ ⁵⁾
aus Dihydro-corynanthean (IVa)	236 (4,50); 313 (4,06); 326 (4,12)	6,14; 6,28
aus Corynantheidan (IVb)	236 (4,46); 314 (4,07); 326 (4,11)	6,11; 6,28
aus Yohimbin ³⁾	236 (4,46); 314 (4,03); 327 (4,09)	5,88; 6,11; 6,28

Vom stereochemischen Standpunkt aus sind dagegen die starken Drehungsverschiebungen beim Übergang von III in IV interessant. Sie sind (siehe Zusammenstellung Tab. 2), in beiden Alkaloid-Reihen die gleichen. Da sie offenbar in der Hauptsache auf die Änderung der Umgebung vom Kohlenstoff-Atom 3 zurückgeführt werden müssen, kann man daraus schliessen, dass das Dihydro-corynanthean

¹⁾ M.-M. Janot, R. Goutarel & V. Prelog, Helv. **34**, 1207 (1951); M.-M. Janot & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **1951**, 588.

²⁾ R. Goutarel, M.-M. Janot & M.-C. Perezamador y Barron, Bull. Soc. chim. France **1954**, 863.

³⁾ B. Witkop & S. Goodwyn, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3371 (1953).

⁴⁾ Gemessen in Feinsprit mit Beckman-Spectrophotometer DU.

⁵⁾ Aufgenommen in Nujol mit Baird-Double-beam-Spectrograph.

und das Corynantheidan an diesem Kohlenstoff-Atom die gleiche Konfiguration besitzen.

Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch die Ergebnisse von *M.-C. Perezamador y Barron*¹⁾, welche aus Dihydro-corynanthean und Corynantheidan mit Blei(IV)-acetat die entsprechenden Tetradehyd-Derivate²⁾ bereitete. Diese wurden als Nitrate V oder Perchlorate VI gefasst. Die Drehungsverschiebungen beim Übergang von III in V, bzw. von III in VI, bei dem die Asymmetrie des Kohlenstoff-Atoms 3 verschwindet, sind wieder in beiden Alkaloid-Reihen gleich (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2.
Molekulare Drehungsverschiebungen.

	Dihydro-corynanthein-Reihe	Corynantheidin-Reihe
$M_D IV - M_D III$	$+125^\circ 3) - (-93^\circ 3) = +218^\circ$	$-26^\circ 3) - (-268^\circ 3) = +242^\circ$
$M_D V - M_D III$	$+116^\circ 4) - (-271^\circ 5) = +387^\circ$	$-80^\circ 6) - (-432^\circ 7) = +352^\circ$
$M_D VI - M_D III$	$+136^\circ 8) - (-271^\circ 5) = +407^\circ$	$-31^\circ 9) - (-432^\circ 7) = +401^\circ$
Yohimbin-Reihe		Allo-yohimbin-Reihe
$M_D VIII - M_D VII$	$+275^\circ 10) - (-322^\circ 11) = +597^\circ$	$-162^\circ 12) - (-478^\circ 13) = +316^\circ$

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass auch beim Übergang von Yohimban und Allo-yohimban, welche die Konstitution VII besitzen, in die entsprechenden Tetradehyd-Derivate VIII¹⁴⁾ analoge starke Drehungsverschiebungen (vgl. Tab. 2) nach rechts stattfinden wie beim Übergang von III in V bzw. VI. Man kann daraus mit Vorbehalt

¹⁾ Thèse Doct. Pharm. Paris 1953.

²⁾ Die Tetradehyd-Derivate sind diastereomer und nicht enantiomer, woraus folgt, dass die beiden Äthyl-Gruppen in einem von ihnen die cis- und im anderen die trans-Konfiguration besitzen. Über die relative Konfiguration der 3 asymmetrischen Kohlenstoff-Atome (3, 15, 16) im Dihydro-corynanthean und Corynantheidan werden wir in einem anderen Zusammenhang berichten.

³⁾ Vgl. experimenteller Teil, Lösungsmittel Methanol.

⁴⁾ Hergestellt aus dem Nitrat durch Fällung mit Natriumperchlorat und Umlösen aus wässrigem Aceton. Smp. 210° (Zers.), $[\alpha]_D = +28^\circ$ (Aceton).

⁵⁾ *M.-M. Janot, R. Goutarel: V. Prelog, Helv. 34, 1207 (1951); $[\alpha]_D = -96^\circ$ (Pyridin).*

⁶⁾ Hergestellt aus dem Pikrat über das Chlorid durch Fällung mit Natriumperchlorat und Umkristallisieren aus wässrigem Aceton. Smp. 225° (Zers.), $[\alpha]_D = -21^\circ$ (Aceton).

⁷⁾ *M.-M. Janot, R. Goutarel & J. Massonneau, Bull. Soc. chim. France 1953, 1033; $[\alpha]_D = -153^\circ$ (Pyridin).*

⁸⁾ *M.-C. Perezamador y Barron, Thèse Doct. Pharm., Paris 1953; $[\alpha]_D = +40^\circ$ (Essigsäure).*

⁹⁾ *L. c. $[\alpha]_D = -9^\circ$ (Essigsäure).*

¹⁰⁾ *A. Le Hir, Thèse Doct. Sc. Paris 1953; $[\alpha]_D = +73^\circ$ (Aceton).*

¹¹⁾ *M.-M. Janot & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France 1949, 509; $[\alpha]_D = -115^\circ$ (Pyridin).*

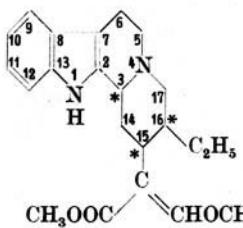
¹²⁾ Vgl. experimenteller Teil, Lösungsmittel Aceton.

¹³⁾ *A. Le Hir, M.-M. Janot & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France 1953, 1027; $[\alpha]_D = -170^\circ$ (Pyridin).*

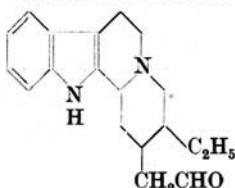
¹⁴⁾ Die Herstellung des bisher unbekannten Tetradehyd-allo-yohimban-perchlorats ist im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben, vgl. dazu auch *A. Le Hir, M.-M. Janot & R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France 1953, 1027.*

schliessen, dass auch diese Verbindungen die gleiche Konfiguration am C-3 besitzen, wie das Dihydro-corynanthean und Corynantheidan.

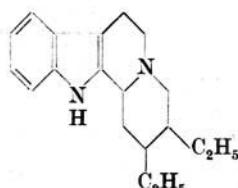
Formelübersicht.



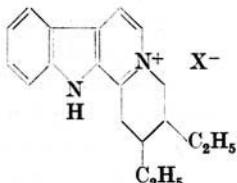
Ia Dihydro-corynanthein
Ib Corynantheidin



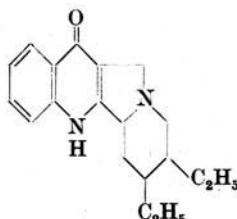
IIa Dihydro-corynantheal
IIb Corynantheidal



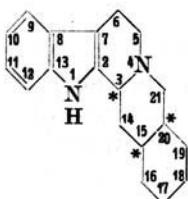
IIIa Dihydro-corynanthean
IIIb Corynantheidan



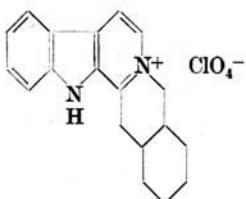
Va und Vb $X = \text{ClO}_4^-$
VIa und VIb $X = \text{NO}_3^-$



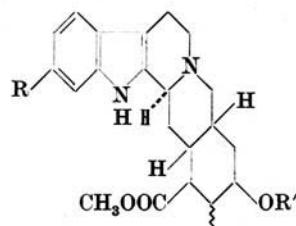
IVa und IVb



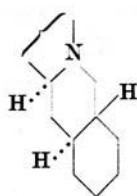
VIIa Yohimbane
VIIb Allo-yohimbane



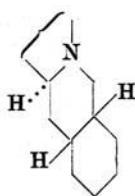
VIIIa und VIIIb



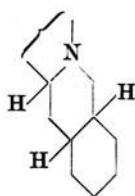
IX $R = \text{H}$: Deserpidin
X $R = \text{CH}_3\text{O}$: Reserpin
 $R' = 3,4,5\text{-Trimethoxy-benzoyl}$



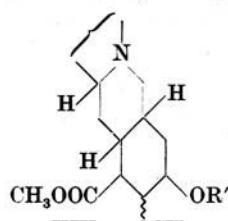
XI = VIIa



XII = VIIb
(neu)



XIII = VIIb
(alt)



XIV

Da die absolute Konfiguration des Yohimbans von W. Klyne¹⁾ bestimmt worden war (vgl. Teilformel XI), ist dadurch auch die absolute Konfiguration des Kohlenstoff-Atoms 3 in den drei anderen

¹⁾ Chemistry & Industry 1953, 1032.

wichtigen Grundkörpern der Indol-Alkaloid-Reihe – Dihydro-corynanthean, Corynantheidan und Allo-yohimban – ermittelt.

Es sei sogleich erwähnt, dass man in bezug auf die absolute Konfiguration von C-3 des Allo-yohimbans auf einem anderen Wege zum entgegengesetzten Ergebnis gekommen ist. Die Untersuchungen von *H. B. MacPhillamy, L. Dorfman, C. F. Huebner, E. Schlittler & A. F. St. Andre*¹⁾ führen zum Schluss, dass die Rauwolfia-Alkaloide Deserpidin und Reserpin Derivate des 3-Epi-allo-yohimbans darstellen. Die starke Drehungsverschiebung nach rechts, welche beim Übergang von Reserpinsäure in das entsprechende Lacton beobachtet wird, verwerteten *P. A. Diassi, F. L. Weisenborn, C. M. Dylion & O. Wintersteiner*²⁾ zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-18. Weitere Ergebnisse, welche Auskunft über die wahrscheinliche, relative Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffe 16 und 18 gegenüber den Ringverknüpfungsstellen 15 und 20 geben³⁾, führten schliesslich zu Konfiguration IX bzw. X für Deserpidin und Reserpin. Die absolute Konfiguration an C-3 im Epi-allo-yohimban und somit auch im Allo-yohimban wäre demnach verschieden von derjenigen, zu welcher wir gekommen sind.

Wir glauben, dass man diesen Widerspruch beheben kann, wenn man dem Allo-yohimban die Konfiguration XII, statt der bisher angenommenen Konfiguration XIII erteilt. Während auf Grund der Synthese von *G. Stork & R. K. Hill*⁴⁾ die cis-Stellung der Ringe D und E im Allo-yohimban feststeht, ist die relative Konfiguration der Kohlenstoff-Atome 3 und 15 nicht so gut gesichert. Für die Konfiguration XIII des Allo-yohimbans schien seine Entstehung bei der Hydrierung von Sempervirin zu sprechen⁵⁾. Eine solche Hydrierung, besonders wenn sie stufenweise erfolgt, muss jedoch nicht unbedingt ein syn-cis-Derivat geben. Man kann deshalb für Deserpidin und Reserpin die durch die Teilformel XIV dargestellte Konfiguration zur Diskussion stellen. Die Konfiguration XIV ist, wie die übliche Konstellationsanalyse zeigt, weniger stabil als IX bzw. X, was im Einklang mit der Beobachtung steht, dass Deserpidin, Reserpin und ihre Derivate in saurer und alkalischer Lösung leicht am C-3 isomerisiert werden. Der umgekehrte Vorgang, die Isomerisierung von IX bzw. X zu XIV, der nach der früheren Konfigurationszuteilung stattfinden sollte, wäre dagegen im Widerspruch mit der Konstellationsanalyse.

Der eine von uns (G. T.) dankt der *Battelle Memorial Foundation* für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an dieser Arbeit ermöglichte.

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 1071 (1955).

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 2028 (1955); vgl. dazu *W. Klyne*, Chemistry & Industry **1954**, 1198.

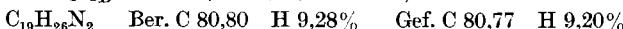
³⁾ Die von den letzterwähnten Autoren beschriebene Bildung eines gespannten hexacyclischen quaternären Ammonium-Salzes aus Reserpinsäure-methylester-18-p-toluolsulfonat schliesst u. A. n. ziemlich sicher die spiegelbildliche Konfiguration an C-15 und C-20 aus.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 949 (1954).

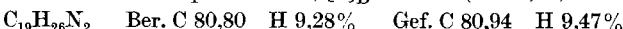
⁵⁾ *A. Le Hir, R. Goutarel & M.-M. Janot*, Bull. Soc. chim. France **1952**, 1091.

Experimenteller Teil¹⁾.

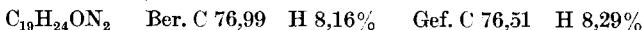
Dihydro-corynanthean (IIIa) wurde aus rohem Corynanthein (enthaltend etwa 31% Dihydro-corynanthein) hergestellt: 10 g rohe Corynantheinsäure, die durch alkalische Verseifung des Alkaloids erhalten worden war, erwärmt man 5 Std. auf kochendem Wasserbad mit 400 cm³ 0,4-n. Salzsäure. Aus dem Reaktionsgemisch wurden mit Ammoniak 6,67 g Basen gefällt, die ohne Reinigung weiter verarbeitet wurden. 1,0 g davon wurde mit einer Lösung von 2,2 g Natrium in 38 cm³ Glykol und 18 cm³ Hydrazinhydrat 6 Std. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther ausgezogen. Den Rückstand, welcher nach Eindampfen der mit Wasser gewaschenen und getrockneten ätherischen Auszüge zurückblieb, sublimierte man im Hochvakuum und kristallisierte das Sublimat aus verd. Methanol. Dieses Produkt (farblose Nadeln) wurde in methanolischer Lösung mit einem vorhydrierten Palladiumoxyd-Katalysator (0,3 g auf 1 g Substanz) hydriert, wobei nach 2½ Std. etwa 69% der für Corynanthean berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen wurden. Das Hydrierungsprodukt kristallisierte aus verd. Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 188,5°, Ausbeute etwa 40% d. Th., bezogen auf die eingesetzte rohe Corynantheinsäure. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 1,20, Methanol).



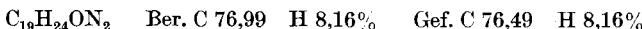
Corynantheidan (IIIb). Nach demselben Verfahren (aber selbstverständlich ohne Hydrierung am Ende) wurden aus Corynantheidansäure etwa 39% d. Th. an Corynantheidan erhalten. Farblose Nadeln aus verd. Methanol, die zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden. Smp. 155–156°, $[\alpha]_D = -95^\circ$ (c = 1,46, Methanol).



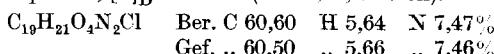
Pyrro-chinolon IVa aus Dihydro-corynanthean. Die eisgekühlte Lösung von 282 mg Dihydro-corynanthean in 10 cm³ Eisessig und 2,5 cm³ H₂O wurde 4 Min. mit einem dreifachen Überschuss Ozon behandelt. Durch Einleiten von Schwefeldioxyd entfernte man das überschüssige Ozon und lyophilisierte das Reaktionsprodukt zur Trockene. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und in Natriumhydrogencarbonat-Lösung gefällt. Durch Umkristallisierung des mit Wasser gewaschenen und getrockneten Niederschlags aus verd. Methanol wurden 168 mg gelbe Kriställchen erhalten, die bei 145° sinterten, wieder erstarnten und dann bei 228° definitiv schmolzen. Zur Analyse wurde an Aluminiumoxyd (Aktivität I bis II) chromatographiert. Die Äther-Methanol-(9:1)-Eluate löste man aus verd. Methanol um und sublimierte schliesslich im Hochvakuum. $[\alpha]_D = +42^\circ$ (c = 0,36, Methanol).



Pyrro-chinolon IVb aus Corynantheidan. Analog wurden aus 282 mg Corynantheidan 170 mg gelbe Blättchen vom Smp. 218–221° und $[\alpha]_D = -12^\circ$ (c = 0,663, Methanol) erhalten.



Tetrahydro-allo-yohimban-perchlorat (VIIIb). Zur einer Lösung von 400 mg Allo-yohimban in 5 cm³ Eisessig fügte man portionenweise bei 60–80° 3 g Blei(IV)-acetat zu. Dann wurde mit 200 cm³ Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht, die mit Natronlauge stark alkalisiert wurde, zog man gründlich mit Chloroform aus. Die mit Wasser gewaschenen Chloroform-Auszüge wurden mit Salzsäure angesäuert und zur Trockene eingedampft. Den in Wasser gelösten Rückstand versetzte man mit Natriumperchlorat. Der ausgeschiedene kristalline Niederschlag wurde aus Aceton-Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 128 mg, Smp. 217°, $[\alpha]_D = -43^\circ$ (c = 1,13, Aceton).



¹⁾ Die Smp. sind korrigiert.

Zusammenfassung.

Aus Dihydro-corynanthean und Corynantheidan wurden durch Oxydation mit Ozon stereoisomere Pyrro-chinolon-Derivate IVa bzw. IVb hergestellt.

Durch Oxydation von Allo-yohimban mit Blei(IV)-acetat erhielt man Tetrahydro-allo-yohimban (VIIIb), das als Perchlorat isoliert wurde.

Aus dem Vergleich der molekularen Drehungsverschiebungen folgt, dass das Dihydro-corynanthean, das Corynantheidan und das Allo-yohimban die gleiche absolute Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoff-Atom 3 besitzen wie das Yohimban.

Auf Grund dieser Feststellung und der Ergebnisse, die von anderen Forschungsgruppen über die Stereochemie des Reserpins und Deserpidins erhalten wurden, werden neue Konfigurationen für das Allo-yohimban und die erwähnten Alkaloide zur Diskussion gestellt.

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

124. Über Melanine, die dunklen Haut- und Haarpigmente

von B. Schmidli.

(27. IV. 55.)

Infolge des plötzlichen Todes von Prof. P. Robert mussten unsere experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet der Melanine unterbrochen werden. Es scheint uns daher angezeigt, eine kurze zusammenfassende Darstellung unserer Beiträge zur rein chemischen Seite des Melaninproblems zu geben.

Natürliche Melanine. Die Melanine stellen im ganzen Tierreich vorkommende, korpuskuläre, hellgelbe bis tiefschwarze organische Farbstoffe von noch ungeklärter Konstitution dar. Neben dem physiologischen Melanin findet man oft durch pathologische Vorgänge entstandene ähnliche Pigmente. Es ist nicht entschieden, ob die Pigmente verschiedener Zell- und Tierarten identisch sind oder nicht.

Die enge Verbindung der Melanine mit dem Protein in den Geweben und der geringe Gehalt (in dunklen Haaren z. B. ca. 0,16%) sowie die Unlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln erschweren die Isolierung dieser Pigmente. Sie erfolgt durch Hydrolyse des Ausgangsmaterials mit Säuren und Alkalien¹⁾ sowie durch fraktioniertes

¹⁾ Nach Angaben von N. Sieber²⁾ und von B. Bloch & F. Schaa³⁾.

²⁾ N. Sieber, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **20**, 362 (1886).

³⁾ B. Bloch & F. Schaa, Biochem. Z. **162**, 184, 200 (1925).