

#### 45. Georg Hahn und Willy Stenner: Über Yohimbe-Alkaloide. (IV. Mitteilung).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]  
(Eingegangen am 28. Dezember 1927.)

Die ersten drei Mitteilungen<sup>1)</sup> über diesen Gegenstand haben im wesentlichen die Isolierung und genaue Charakterisierung der Nebenalkaloide des Yohimbins zum Inhalt gehabt. Abgesehen von der grundlegenden Bedeutung, die ja der Reinheit des Ausgangsmaterials für die Konstitutions-Ermittlung zukommt, stand zu hoffen, in den Nebenalkaloiden eventuell einfacher gebaute Bruchstücke des Yohimbin-Moleküls zu finden. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt, das Yohimben-, Iso- und Allo-yohimbin haben sich als dem Yohimbin selbst isomer erwiesen und stellen wie dieses Methylester isomerer Amino-säuren dar. In der vorliegenden Mitteilung sind wir nun einen Schritt weiter gegangen und haben durch Decarboxylierung dieser Amino-säuren den für die weitere Aufrollung des Moleküls unbequemen Ampholyt-Charakter zum Verschwinden gebracht. Es hat sich hierbei die interessante Tatsache ergeben, daß Yohimben-, Iso- und Yohimboasäure eine auch bezüglich der optischen Drehung ( $\alpha_D^{20} = -100.0^0$ ) völlig identische Base (Zers.-Pkt. 306—307<sup>0</sup>) liefern, so daß damit die Isomerie dieser drei Säuren, und somit auch der drei Alkaloide, auf die verschiedene Stellung der Carboxylgruppen im Molekül zurückgeführt ist.

Das Allo-yohimbin ist offenbar noch in anderer Hinsicht vom Yohimbin, Yohimben und Iso-yohimbin verschieden, denn das Decarboxylierungsprodukt der Allo-yohimboasäure zeigt sowohl anderen Zersetzungspunkt (230<sup>0</sup>) als auch andere optische Drehung ( $\alpha_D^{13} = +144.6^0$ ). Die Analysenergebnisse stimmen aber für beide Basen auf die Formel  $C_{19}H_{24}N_2O$  der decarboxylierten Säuren, so daß der Unterschied nur ein geringfügiger sein kann, wenn man dasselbe Grundskelett für alle vier Alkaloide voraussetzt. Wir glauben, in dem niedrigeren Schmelzpunkt, den sowohl das Alkaloid selbst (100<sup>0</sup> bzw. 135—140<sup>0</sup> wasser-frei) als auch die decarboxylierte Säure gegenüber den entsprechenden Substanzen der anderen Isomeren zeigen, einen Anhaltspunkt dafür zu erblicken, daß Allo-yohimbin das Hydrierungsprodukt eines der drei anderen Isomeren darstellt.

Für das Decarboxylierungsprodukt der Yohimben-, Iso- und Yohimboasäure schlagen wir nun den Namen „Yohimbol“ vor, womit zum Ausdruck gebracht werden soll, daß dem noch vorhandenen Sauerstoffatom Hydroxyl-Funktion zugeschrieben wird. Diese Annahme stützt sich auf die Befunde Bangers<sup>2)</sup>, der die Bildung von Schwefelsäure-estern am Yohimbin beobachtet hat, und vor allem auf die Bildung von Acetyl-yohimbin, die A. Schomer<sup>3)</sup> vor kurzem mitgeteilt hat.

Die nächstliegende Frage war nun, welche Stellung nehmen die Carboxylgruppen in den drei Yohimbol-carbonsäuren ein? Die Beantwortung dieser Frage, die uns bei der Yohimbensäure völlig, bei den übrigen nur bis zu einem gewissen Grade gelungen ist, stützt sich auf folgende Beobachtungen: Im

<sup>1)</sup> I. Mitteilung: B. 59, 2189 [1926], II. Mitteilung: B. 60, 669 [1927], III. Mitteilung: B. 60, 707 [1927].

<sup>2)</sup> Barger and Field, Journ. chem. Soc. London 107, 1025, 123, 1038, 3003.

<sup>3)</sup> A. Schomer, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1927, 509.



sicher aber ein Pyridin-Ring sich im Gerüst des Yohimbin-Moleküls befindet. Wir machen nun die Annahme, daß das Stickstoffatom, an das Jodmethyl und Dimethylsulfat addiert werden, und zu dem die Carboxylgruppe der Yohimbensäure als in  $\alpha$ -Stellung befindlich erkannt worden ist, dieser Pyridin-Stickstoff sei. Unter dieser Voraussetzung läßt sich dann die wahrscheinliche Stellung der Carboxylgruppe in den drei anderen Amino-säuren auf folgende Weise ableiten:

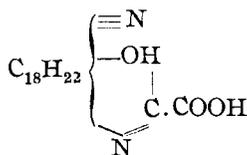
Wie wir schon in unserer zweiten Mitteilung festgestellt haben, nehmen die Aciditäten der vier Amino-säuren in der Reihenfolge Yohimben-, Allo-, Yohimboa- und Iso-yohimboasäure zu; und zwar so, daß der Unterschied zwischen den Paaren Yohimben- und Allo-yohimboasäure einerseits, Yohimboa- und Iso-yohimboasäure andererseits, sehr groß ist, ein Umstand, den wir l. c. zur Trennung der beiden Paare benutzt haben. Der Aciditäts-Unterschied der einzelnen Glieder jeder Gruppe ist dagegen nur gering, aber ebenfalls deutlich erkennbar. So bildet Yohimbensäure ein gegen Wasser beständiges Chlorhydrat, während das der Allo-yohimboasäure durch kaltes Wasser Hydrolyse erleidet. Der stärkere Säure-Charakter der Isosäure gegenüber der Yohimboasäure zeigt sich darin, daß sich Iso-yohimboasäure aus Lösungen mit  $p_{\text{H}} = 4.4$  bereits auszuscheiden beginnt, während Yohimboasäure erst bei  $p_{\text{H}} = 4.8$  ausfällt, ein Verhalten, das sich in Verbindung mit den Ausscheidungszeiten, die für beide Säuren verschieden sind, mit Erfolg zu ihrer Trennung hat verwenden lassen. Die Tatsache nun, daß die Yohimben-säure, die  $\alpha$ -Carbonsäure und zugleich die schwächste Säure ist, steht in völliger Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei den Pyridin-monocarbonsäuren. Nach Börnstein betragen die Dissoziationskonstanten  $k = 3 \cdot 10^{-6}$  für die  $\alpha$ -,  $k = 1.4 \times 10^{-5}$  für die  $\beta$ - und  $1.1 \times 10^{-5}$  für die  $\gamma$ -Pyridin-carbonsäure. Wir folgern nun, daß die  $\alpha$ -Stellung höchstens noch für die Allo-yohimboasäure in Betracht zu ziehen ist, für die Yohimboa- und Iso-yohimboasäure dagegen ausgeschlossen werden muß. Der Stärke der Isosäure entsprechend würde ihr, nach dem Vorbilde der Pyridin-monocarbonsäuren, die  $\beta$ -Stellung zukommen, während man die Carboxylgruppe der Yohimboasäure als in  $\gamma$ -Stellung befindlich zu betrachten hätte.

Dementsprechend liefert das Yohimboasäure-methylbetain bei den Umlagerungs-Bedingungen kein Yohimbin, was dafür spricht, daß die Carboxylgruppe hier eine vom Stickstoff entferntere Stellung einnimmt. Dabei wollen wir diesem Verhalten keinen allzu großen Wert beimessen, denn es ist sehr gut möglich, daß für das Zustandekommen der Umlagerung weniger die sterischen Verhältnisse maßgebend sind, als vielmehr die Energie-Inhalte der beiden Isomeren und ihre Beziehung zur Reaktionsgeschwindigkeit ähnlich wie dies Ott und Schröder<sup>6)</sup> bei der Halbhydrierung der Acetylene zeigen konnten. Vielmehr scheint uns das Verhältnis der Aciditäten bei völliger Gleichheit des übrigen Moleküls sehr für die oben angenommene Stellung der Carboxylgruppen in den isomeren Säuren zu sprechen. In Übereinstimmung hiermit läßt sich eine weitere interessante Parallele in pharmakologischer Hinsicht ziehen. Während Yohimben und Yohimbin, in denen wir die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Stellung der Carboxylgruppen wahrscheinlich gemacht haben, sehr starke Gifte sind, zeigt Iso-yohimbin mit  $\beta$ -ständiger Carboxylgruppe nur

<sup>6)</sup> Ott und Schröder, B. 60, 624 [1927].

schwache Wirkung im Sinne des Yohimbins. Übereinstimmend damit ist nach Fränkel<sup>7)</sup> die Picolinsäure ( $\alpha$ ) viel giftiger als die Nicotinsäure ( $\beta$ ).

Zusammenfassend kann also über die konstitutionellen Beziehungen der isomeren Amino-säuren zueinander mit Sicherheit gesagt werden, daß die Yohimbensäure eine Yohimbol- $\alpha$ -carbonsäure der nebenstehenden Formel darstellt, während für die Iso- und Yohimboasäure die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Stellung zum Stickstoffatom sehr wahrscheinlich ist.



Von besonderem Interesse ist schließlich noch, daß die von dem einen von uns kürzlich<sup>8)</sup> genauer charakterisierte Quebrachosäure — ihr Methyl-ester ist das Quebrachin aus Cortex Quebracho blanco — bei der Decarboxylierung ebenfalls Yohimbol liefert. Die optischen Drehungen weichen zwar um  $2^{\circ}$  von einander ab, was wir aber vorläufig bei der sehr kleinen, zur Verfügung stehenden Menge, als noch zu korrigierenden Versuchsfehler ansehen. Damit wäre der Zusammenhang zwischen Yohimbin und Quebrachin, die wegen völliger Identität der pharmakologischen Wirkung besonderes Interesse beanspruchen, dahingehend geklärt, daß sie sich lediglich durch die verschiedene Stellung der Carboxylgruppe in einem sonst völlig gleichen Molekül unterscheiden. Über die Stellung der Carboxylgruppe in der Quebrachosäure kann auch schon auf Grund ihrer l. c. festgestellten Verschiedenheit von den Amino-säuren der Yohimbehe-Alkaloide gesagt werden, daß sie eine von diesen verschiedene Stellung einnehmen muß. Näheres hierüber soll jedoch einer weiteren Mitteilung über Quebracho-Alkaloide vorbehalten bleiben.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sind wir für wertvolle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

Beweis der Betain-Struktur des Yohimbensäure-methylbetains.

Yohimbenäthylin-Chlormethylat: 0.5 g des Yohimbensäure-methylbetains, werden mit Äthylalkohol und gasförmiger Salzsäure gekocht, wobei sich zuerst das Chlorhydrat des Betains in prächtigen Kristallen ausscheidet. Dieses geht nach längerem Kochen wieder in Lösung; in 2 Stdn. ist die Veresterung beendet. Das in Alkohol spielend lösliche Chlormethylat hinterbleibt nach dem Verdampfen der alkoholischen Salzsäure als Firnis, der aber beim Versetzen mit Wasser sofort krystallin wird. Es wird durch Erwärmen in ca. 5 ccm Wasser gelöst, kurz aufgekocht, filtriert und das ziemlich wasserlösliche Produkt in einer Glasschale im Exsiccator krystallisieren gelassen. Das Chlormethylat krystallisiert hierbei in schönen, langen, zu konzentrischen Büscheln angeordneten Prismen vom Zers.-Pkt.  $121^{\circ}$ , die 4 Mol. Krystallwasser enthalten. Man erhält zunächst 0.3 g, den Rest durch Eindampfen der wäßrigen Mutterlauge; der Zers.-Pkt. der wasserfreien Substanz liegt bei  $225-230^{\circ}$ .

Die Verbindung kann durch Kochen mit verd. Alkali zum Ausgangsbetain verseift werden, Ammoniak bewirkt dagegen auch bei längerem

<sup>7)</sup> S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, Berlin 1921, J. Springer.

<sup>8)</sup> G. Hahn, B. **60**, 1681 [1927].

Kochen keine Veränderung. Man kann die Substanz glatt aus konz. Ammoniak umkrystallisieren. Merkwürdig ist ferner die Tatsache, daß die Beilsteinsche Halogenprobe mit dem Chlormethylat negativ ausfällt, offenbar weil das Chlormethyl leicht abspaltbar ist. In schwefelsaurer Lösung erhält man jedoch mit Silbernitrat leicht einen Niederschlag von Chlorsilber. Das wasserfreie Produkt ist hygroskopisch und zieht aus der Luft 4 Mol. Krystallwasser an.

Zur Krystallwasser-Bestimmung wurde bei 110° und 12 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet; die Analysen wurden mit luft-trockener Substanz ausgeführt. — 2.196 mg Sbst.: 4.555 mg CO<sub>2</sub>, 1.520 mg H<sub>2</sub>O. — 4.663 mg Sbst.: 0.320 mg Cl. — 0.0804 g Sbst.: 0.0116 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl + 4 H<sub>2</sub>O. Ber. C 56.25, H 8.01, Cl 7.22, H<sub>2</sub>O 14.68.

Gef. „ 56.59, „ 7.75, „ 6.86, „ 14.43.

Yohimben-Jodmethylat aus dem Betain: Beim Versuch, durch Behandeln des Yohimbensäure-methylbetains mit Jodmethyl dessen Jodmethylat zu erhalten, wurde statt dessen unter Aufspaltung der Betain-Bindung das Yohimben-Jodmethylat erhalten. 0.2 g Betain werden mit 0.2 g Jodmethyl und 4 ccm Methanol 24 Std. in der Wasserbad-Kanone erhitzt. Die Lösung wird filtriert und mit Äther gefällt. Durch Umfällen mit Alkohol-Äther erhält man 0.27 g gelbliche Nadeln vom Zers.-Pkt. 288°. Der Analyse nach enthält es ebenfalls 4 Mol. Krystallwasser; mit Alkalien reagiert es genau wie das Yohimbenäthylin-Chlormethylat unter Rückbildung des Betains.

4.320 mg Sbst.: 0.974 mg J. — C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>J + 4 H<sub>2</sub>O. Ber. J 22.34. Gef. J 22.54.

Yohimbenäthylin-Jodmethylat aus Yohimbenäthylin: 50 mg Yohimbenäthylin werden in wenig absol. Methanol unter Erwärmen gelöst, mit 20 Tropfen Jodmethyl und etwa der 10-fachen Menge absol. Äther versetzt und in verschlossenem Gefäß 12 Std. stehen lassen. Hierbei krystallisiert das Jodmethylat in prächtigen, gelblichen Nadeln vom Zers.-Pkt. 277°; Ausbeute 50 mg. Aus Wasser umkrystallisiert, enthält die Substanz 4 Mol. Krystallwasser, wie das in Analogie zum Chlormethyl zu erwarten war. Beim Kochen der Substanz mit Alkali fallen schon nach wenigen Sekunden vorübergehenden Inlösunggehens die charakteristischen Krystalle des Betains vom Zers.-Pkt. 258° aus. Mischprobe ergibt keine Depression.

3.555 mg Sbst.: 0.759 mg J. — C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>J + 4 H<sub>2</sub>O. Ber. J 21.79. Gef. J 21.35.

Umlagerung des Yohimbensäure-methylbetains in Yohimben: 1 g reines Betain wurde in einer Sublimations-Apparatur bei 0.01—0.02 mm Druck zunächst bei 160° vom Krystallwasser befreit und dann sehr rasch auf 320° erhitzt. Hierbei wurde das entstehende Yohimben von den Zersetzungs-Gasen sehr rasch aus der aufschäumenden Reaktionsmasse entfernt, und teils als farbloses Sublimat am Kühlkörper, teils in Krystalldrusen an den Wandungen des Gefäßes niedergeschlagen. Als sich das Sublimat stärker braun zu färben begann, wurde unterbrochen. Erhalten: 0.85 g Sublimat.

Dem Sublimat lassen sich mit absol. Äther indol-artig riechende Basen entziehen, die aber amorphe Pikrate liefern und ihrer geringen Menge wegen nicht weiter untersucht wurden. Die Hauptmenge des Sublimats kann in Methanol gelöst werden und wird beim Versetzen der warmen Lösung mit Wasser bis zur Trübung in Krystallen vom unscharfen Schmp. 210—250° erhalten. Nunmehr kann aus Methanol umkrystallisiert werden, wobei die Substanz in klaren, quadratischen Blättchen, die in Methanol sehr schwer löslich sind, krystallisiert. Erhalten: 0.6 g. Schmp. 275° unt. Zers. Misch-

schmelzpunkt mit Yohimben ergibt keine Depression. Die Verseifung mit alkohol. Kalilauge liefert quantitativ Yohimbensäure.

$\alpha_D^{18} = +0.95 \times 100/1 \times 2.84 = +33.5^{\circ}$ , sofort in 2.84-proz. Pyridin-Lösung. — Nach 15 Stdn. beträgt die Drehung  $\alpha_D^{18} = +1.25 \times 100/1 \times 2.84 = +44.0^{\circ}$ . — Yohimben zeigt in 1-proz. Pyridin-Lösung nach 15 Stdn.:  $\alpha_D^{18} = +43.7^{\circ}$ .

2.805 mg Sbst.: 7.340 mg CO<sub>2</sub>, 1.900 mg H<sub>2</sub>O. — 2.615 mg Sbst.: 6.837 mg CO<sub>2</sub>, 1.685 mg H<sub>2</sub>O. — 2.510 mg Sbst.: 6.590 mg CO<sub>2</sub>, 1.680 mg H<sub>2</sub>O. — 3.770 mg Sbst.: 0.266 ccm N (23°, 741 mm). — 4.210 mg Sbst.: 0.286 ccm N (24°, 740 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 71.14, H 7.40, N 7.91.  
Gef. „ 71.39, 71.34, 71.62, „ 7.58, 7.20, 7.49, „ 7.93, 7.59.

Jodmethylat des Umlagerungsproduktes: 0.3 g des reinen, bei 275° schmelzenden Körpers werden in 3–4 ccm Aceton aufgeschlämmt, mit 0.3 g Jodmethyl versetzt und verschlossen stehen gelassen. Nachdem vorübergehend Lösung eingetreten ist, scheiden sich die zu Büscheln vereinigten, prismatischen Nadeln des Jodmethylates aus, die nach dem Absaugen und Auswaschen mit Aceton analysenrein sind. Erhalten 0.3 g. Schmp. 302°.

4.845 mg Sbst.: 1.250 mg J. — 4.320 mg Sbst.: 0.204 ccm N (23°, 740 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>J. Ber. J 25.58, N 5.65. Gef. J 25.80, N 5.30.

#### Decarboxylierung der Yohimbensäure zum Yohimbol.

0.5 g reine Yohimbensäure mit 2 Mol. Krystallwasser wurden in der Reibschale innig mit 0.25 g Natronkalk gemischt, und dann in der Sublimations-Apparatur im Metallbad bei 0.01–0.02 mm bei 100° zunächst von Krystallwasser befreit. Nach völligem Trocknen wurde sehr rasch auf 350° erhitzt. Hierbei tritt eine starke Gasentwicklung ein, die zu erheblichen Druck-Schwankungen führen kann. Die entwickelten Gase reißen die decarboxylierte Base mit sich und verhindern so deren weitergehende Zersetzung. Am Kühlkörper schlägt sich innerhalb weniger Minuten 0.3 g Sublimat zum Teil in Krystallen ab. Mit wenig absol. Methanol verrieben, fallen nach kurzem Inlösengehen feine, prismatische Nadeln, die zwar die Lösung zum Brei verdicken, aber abgesaugt nur 0.05 g betragen. Alle Versuche, die Ausbeute zu erhöhen, sind bisher erfolglos geblieben.

Aus absol. Methanol, in dem die Nadeln kalt schwer löslich sind, kann ohne große Verluste umkrystallisiert werden. Die so erhaltene Substanz beginnt bei 260° dunkel zu werden, schmilzt aber erst bei 306–307° zu einer klaren roten Flüssigkeit unter Zersetzung. Das Yohimbol ist in Äther und kaltem Alkohol schwer, in Petroläther, Ligroin, Benzol und Wasser unlöslich. Feuchter Alkohol und Aceton lösen leichter. Verd. Natronlauge läßt auch nach längerem Kochen unverändert. Verd. Säuren lösen leicht. Ammoniak oder Alkali fällt daraus die Base wieder.

In 0.55-proz. Pyridin-Lösung zeigt die Base:  $\alpha_D^{20} = -0.55 \times 100/1 \times 0.55 = -100.0^{\circ}$ .

Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkrystallisiert, wobei der Zers.-Pkt. keine Änderung erfuhr.

2.510 mg Sbst.: 7.080 mg CO<sub>2</sub>, 1.675 mg H<sub>2</sub>O. — 3.620 mg Sbst.: 0.304 ccm N (23°, 749 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (296.31). Ber. C 76.98, H 8.16, N 9.46. Gef. C 76.95, H 7.47, N 9.54.

Yohimbol-Jodmethylat: 10 mg des reinen Yohimbols wurden in 2 ccm Aceton aufgeschlämmt, mit 5 Tropfen Jodmethyl versetzt und ver-

geschlossen stehen lassen. Nach kurzer Zeit haben sich die Nadeln des Yohimbols in kugelige Aggregate des Jodmethylnates verwandelt, die, auf kleiner Porzellanfilternutsche gesammelt, mit Aceton ausgewaschen und getrocknet, 10 mg ergaben. Die Substanz war sofort analysenrein.

2.140 mg Sbst.: 4.282 mg CO<sub>2</sub>, 1.065 mg H<sub>2</sub>O. — 2.442 mg Sbst.: 0.708 mg J. — 3.533 mg Sbst.: 0.196 ccm N (22°, 749 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>J. Ber. C 54.79, H 6.21, N 6.39, J 28.96.

Gef. „ 54.59, „ 5.56, „ 6.70, „ 29.00.

#### Trennung der Iso-yohimboasäure von der Yohimboasäure.

Der Trennungsmethode der beiden Säuren lag die Hoffnung zugrunde, daß die isoelektrischen Punkte der beiden Säuren genügend weit auseinander lägen, um durch Variation des p<sub>H</sub> erst die eine, dann die andere der beiden Säuren zur Abscheidung zu bringen. Wir haben deshalb zunächst mit reiner Isosäure, die wir nach dem in unserer zweiten Mitteilung angegebenen Verfahren gewonnen haben, versucht, den isoelektrischen Punkt durch Bestimmung des Krystallisations-Optimums zu ermitteln.

Die Versuchs-Methodik war dabei folgende: Je 0.05 g Iso-säure wurden in best. Menge eingestellter, ca. normaler Natronlauge gelöst und dann die zur Erreichung des gewünschten p<sub>H</sub> erforderliche Menge ebenfalls etwa normaler Essigsäure zufließen lassen, und zwar so, daß in den 9 Proben der nachfolgenden Tabelle die p<sub>H</sub> von 3.8—5.75 um etwa je 0.2 stieg.

| 1.                              | 2.           | 3.   | 4.     | 5.   | 6.              |
|---------------------------------|--------------|--|--------|------|-----------------|
| Angewandte Menge Iso-säure in g | ccm n/1-NaOH | ccm n/1-CH <sub>3</sub> .CO <sub>2</sub> H | % Salz | PH   | Krystallisation |
| 0.05                            | 0.72         | 7.59                                       | 10     | 3.8  | —               |
| 0.05                            | 1.44         | 7.59                                       | 20     | 4.2  | —               |
| 0.05                            | 2.16         | 7.59                                       | 30     | 4.4  | +               |
| 0.05                            | 2.88         | 7.59                                       | 40     | 4.6  | +               |
| 0.05                            | 3.60         | 7.59                                       | 50     | 4.75 | ++              |
| 0.05                            | 4.32         | 7.59                                       | 60     | 4.9  | ++              |
| 0.05                            | 5.04         | 7.59                                       | 70     | 5.2  | ++              |
| 0.05                            | 5.76         | 7.59                                       | 80     | 5.4  | ++              |
| 0.05                            | 6.48         | 7.59                                       | 90     | 5.75 | ++              |

Wie man aus der Spalte 6 ersieht, erstreckt sich das Ausscheidungs-Gebiet von p<sub>H</sub> = 4.4 bis p<sub>H</sub> = 5.75, so daß die Lage des isoelektrischen Punktes auf diese Weise nicht ermittelt werden kann. Da die Kenntnis seiner Lage angesichts der weiten Grenzen von Wasserstoff-Ionen-Konzentrationen, innerhalb deren Krystallisation eintritt, für die Abscheidung der Säure nicht mehr von Interesse sein konnte, bestand noch immer die Hoffnung, daß sich die schwächere Yohimboasäure erst bei höherer p<sub>H</sub> ausscheiden würde, weiterhin Unterschiede in der Zeit bis zur beginnenden Ausscheidung vorhanden sein könnten. Das hat sich nun, wie aus der folgenden, tabellarisch zusammengestellten Versuchsreihe hervorgeht, in der Tat bewahrheitet.

Zur Anwendung kamen hier je 0.1 g eines Säure-Gemisches; die Konzentrationen an Amino-säuren sind hier doppelt so groß wie in der vorhergehenden Versuchsreihe.

| 1.                    | 2.                     | 3.   | 4.        | 5.   | 6.                             |                         | 7.                             |                         |
|-----------------------|------------------------|--|-----------|------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Säure-Gemisch<br>in g | ccm<br>$n_{1/1}$ -NaOH | ccm<br>$n_{1/1}$ -<br>CH <sub>3</sub> .CO <sub>2</sub> H | %<br>Salz | pH   | Krystallisat.<br>nach 15 Stdn. |                         | Krystallisat.<br>nach 20 Stdn. |                         |
|                       |                        |  |           |      | Iso-<br>säure                  | Johim-<br>boa-<br>säure | Iso-<br>säure                  | Johim-<br>boa-<br>säure |
| 0.1                   | 2.88                   | 7.59   | 40        | 4.60 | +                              | —                       | +                              | —                       |
| 0.1                   | 3.60                   | 7.59   | 50        | 4.75 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 4.32                   | 7.59   | 60        | 4.90 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 5.04                   | 7.59   | 70        | 5.20 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 5.76                   | 7.59   | 80        | 5.40 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.48                   | 7.59   | 90        | 5.75 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.49                   | 7.59   | 91        | 5.80 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.51                   | 7.59   | 92        | 5.85 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.52                   | 7.59   | 93        | 5.90 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.53                   | 7.59   | 94        | 6.00 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.55                   | 7.59   | 95        | 6.10 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.56                   | 7.59   | 96        | 6.20 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.58                   | 7.59   | 97        | 6.30 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.59                   | 7.59   | 98        | 6.50 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.60                   | 7.59   | 99        | 6.70 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.61                   | 7.59   | 99.5      | 6.73 | +                              | —                       | +                              | +                       |
| 0.1                   | 6.62                   | 7.59   | 100       | 9.00 | +                              | —                       | +                              | +                       |

Die Krystallisation der Isosäure begann bereits nach 3 Stdn. Die ersten Yohimboasäure-Krystalle, die in strahligen Nadelbüscheln anwachsen, und von den derben Prismen der Iso-yohimboasäure auch mit unbewaffnetem Auge sofort unterscheidbar sind, kommen erst nach 15 Stdn. In weiteren Versuchen, die zum Teil den Zweck hatten, die offenbar weitgehende Unabhängigkeit der Abscheidung von der Wasserstoff-Ionen-Konzentration im Einfluß des Natriumacetats auf die Löslichkeit der Säuren zu suchen, zeigten, daß diese zeitliche Differenz von dem jeweiligen Mengenverhältnis von Iso- zu Yohimboasäure in starkem Maße abhängig ist. In obiger Versuchsreihe ist ein Gemisch von etwa 60% Isosäure und 40% Yohimboasäure zur Anwendung gekommen. Da dieses Verhältnis in weiten Grenzen schwankt, läßt sich keine allgemein gültige Vorschrift hinsichtlich der Zeit geben, nach der man von der stets zuerst ausfallenden Isosäure abzusaugen hat. In jedem Falle läßt sich die Isosäure frei von Yohimboasäure erhalten. Die später ausfallende Yohimboasäure ist zunächst noch mit Isosäure verunreinigt, kann aber durch Wiederholung der fraktionierten Krystallisation am besten aus nahezu neutralen Lösungen — wir verwendeten  $p_H = 6.7$  — ebenfalls rein erhalten werden.

#### Decarboxylierung der Yohimboasäure zum Yohimbol.

1 g der auf die voranstehende Methode rein dargestellten Yohimboasäure wurde mit 0.5 g Natronkalk im Mörser innig gemischt und unter denselben Bedingungen wie die Yohimbensäure erhitzt. Das Sublimat betrug wieder 0.7—0.8 g. Daraus werden 0.1 g reine Base vom gleichen Zers.-Pkt. 306—307° erhalten. Der Misch-Schmp. mit der Base aus Yohimbensäure ergibt keine Depression.

Auch die Drehung in 0.50-proz. Pyridin-Lösung zeigt übereinstimmend:

$$\alpha_D^{20} = -0.50 \times 100/1 \times 0.502 = -99.6^\circ.$$

In Krystallgestalt und Löslichkeit zeigt sich kein Unterschied. Die Analysen-Resultate stimmen auf das decarboxylierte Produkt.

2.700 mg Sbst.: 7.630 mg CO<sub>2</sub>, 1.800 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76.98, H 8.16. Gef. C 77.09, H 7.41.

Versuch einer Umlagerung des Yohimboasäure-methylbetains.

0.5 g Betain, das aus 0.8 g Yohimboasäure mit Dimethylsulfat und Alkali und Eindunsten der alkalischen Lösung im Vakuum-Exsiccator bis zur Krystallisation erhalten worden war, wurde wie das Yohimbensäure-betain im Hochvakuum sublimiert. Aus dem Sublimat konnte bisher kein krystallisierender Stoff isoliert werden. Mit Bestimmtheit konnten wir jedoch die Abwesenheit von Yohimbin feststellen.

Decarboxylierung der Iso-yohimboasäure zum Yohimbol.

1 g reine Isosäure wurde mit 0.5 g Natronkalk vermischt und in der angegebenen Weise erhitzt. Erhalten: 0.8 g Sublimat. Aus absol. Methanol: 0.1 g reine Base. Schmp. und Misch-Schmp. liegen bei 306—307°.

In 0.53-proz. Pyridin-Lösung zeigt die Substanz wieder:

$$\alpha_D^{20} = -0.53 \times 100/1 \times 0.528 = -100.3^\circ.$$

Die Analyse stimmt auf decarboxyliertes Produkt:

2.699 mg Sbst.: 7.625 mg CO<sub>2</sub>, 1.900 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76.98, H 8.16. Gef. C 77.07, H 7.88.

Decarboxylierung der Allo-yohimboasäure.

1 g reine Allo-yohimboasäure wurden in der geschilderten Weise erhitzt. Das Sublimat betrug 0.7 g, woraus mit Methanol 0.15 g reine Base erhalten werden konnten. Schon unterm Mikroskop erkennt man an den quadratischen Blättchen den Unterschied von dem in Nadeln krystallisierenden Yohimbol. Die Base zersetzt sich schon bei 230°. Die Analysenwerte stimmen aber ebenfalls auf decarboxylierte Amino-säure.

2.598 mg Sbst.: 7.324 mg CO<sub>2</sub>, 1.850 mg H<sub>2</sub>O. — 3.570 mg Sbst.: 0.293 ccm N (22°, 749 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76.98, H 8.16, N 9.46. Gef. C 76.91, H 7.97, N 9.36.

Die Drehung beträgt in 0.5-proz. Pyridin-Lösung:

$$\alpha_D^{13} = +0.73 \times 100/1 \times 0.505 = +144.6^\circ.$$

Decarboxylierung der Quebrachosäure.

1 g Quebrachosäure wurde mit 0.5 g Natronkalk im Mörser innig gemischt und wie beschrieben im Hochvakuum erhitzt. Erhalten 0.7 g Sublimat. Mit Methanol verrieben und einmal daraus umkrystallisiert, wurden 0.15 g Base vom Zers.-Pkt. 306—307° erhalten. Der Misch-Schmp. mit Yohimbol gibt keine Depression. Auch die Analysen stimmen auf Yohimbol.

2.609 mg Sbst.: 7.372 mg CO<sub>2</sub>, 1.858 mg H<sub>2</sub>O. — 3.213 mg Sbst.: 0.264 ccm N (22°, 749 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76.98, H 8.16, N 9.46. Gef. C 77.09, H 7.97, N 9.37.

In 0.51-proz. Pyridin-Lösung zeigt die Base:

$$\alpha_D^{20} = -0.52 \times 100/1 \times 0.507 = -102.5^\circ.$$