

142. Georg Hahn und Fritz Just:  
**Über die Existenz des Iso-yohimbins und die Identität von Yohimbin und Quebrachin (Entgegnung auf K. Warnat: Über Yohimbin und Quebrachin<sup>1</sup>).**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]  
 (Eingegangen am 11. März 1932.)

Die Untersuchung der Endlauge der technischen Yohimbin-Gewinnung hat zur Auffindung folgender Individuen geführt: Yohimben<sup>2</sup>), Allo-yohimbin und Iso-yohimbin<sup>3</sup>),  $\alpha$ -Yohimbin<sup>4</sup>) und  $\gamma$ -Yohimbin<sup>5</sup>). Während Yohimben bis jetzt von anderer Seite noch nicht beschrieben wurde, ist Allo-yohimbin zweifellos mit dem von K. Warnat<sup>6</sup>) gleichzeitig aufgefundenen und als Dihydro-yohimbin bezeichneten Alkaloid identisch. In der genannten Abhandlung beschreibt K. Warnat ein weiteres Isomeres des Yohimbins, das er Iso-yohimbin genannt hat. Die Übereinstimmung der wenigen, von K. Warnat angegebenen Daten, mit einem von G. Hahn und W. Brandenberg (l. c.) gleichzeitig aufgefundenen Alkaloid gaben diesen Veranlassung, die Warnatsche Bezeichnung zu übernehmen. Sie gewannen dieses Alkaloid als Äthylester-Chlorhydrat neben einem schwerer löslichen, dessen in Freiheit gesetzte Base den Schmp. 189° des Yohimbäthylin zeigte; Iso-yohimbäthylin schmilzt dagegen bei 243°. Iso-yohimboasäure und Yohimboasäure unterschieden sich ebenfalls deutlich in Schmelzpunkt, Drehung und Krystall-Gestalt<sup>7</sup>). Die Existenz von  $\alpha$ -Yohimbin, das zuerst von Lillig und Kreitmair, dann von G. Hahn und W. Schuch aufgefunden wurde, steht ebenso wie die des  $\gamma$ -Yohimbins außer Zweifel.

Nun haben G. Hahn und W. Schuch aus einer gesondert hergestellten Fraktion der technischen Yohimbin-Gewinnung neben  $\alpha$ -Yohimbin ein Alkaloid-Chlorhydrat isoliert, dessen Drehung in Wasser,  $\alpha_D^{20} = +104^\circ$ , die des Yohimbin-Chlorhydrats war, und das bei der Verseifung Krystalle der Säure ergab, wie sie bisher nur bei Yohimboasäure beobachtet worden waren. Lediglich der Zersetzungspunkt des freien Alkaloids lag konstant bei 215 bis 216° statt bei dem in der Literatur angegebenen von 235°. Die Drehungen der Base und Säure waren indessen höher als bisher, so daß Hahn und Schuch die Möglichkeit diskutierten, daß Yohimbin vielleicht gar nicht den hohen Zersetzungspunkt habe. Zu dieser Diskussion lag insofern Berechtigung vor, als bisher von keiner Seite ein Verfahren angegeben war, Yohimbin von den in allen Eigenschaften sehr ähnlichen Neben-alkaloïden zu trennen. Da bei der Wiederveresterung der Säure die hohe Drehung des isolierten Chlorhydrates nicht wieder erhalten wurde und sterische Einflüsse beim Verestern bisher nicht beobachtet wurden, haben G. Hahn und W. Schuch vorsichtshalber das in vieler Hinsicht sich als einheitliches Individuum verhaltende Produkt als  $\beta$ -Yohimbin in der l. c. gegebenen Zusammenstellung aufgeführt und eine Klärung in Aussicht gestellt.

<sup>1</sup>) K. Warnat, B. 64, 1408 [1931].

<sup>2</sup>) G. Hahn u. W. Brandenberg, B. 59, 2189 [1926], 60, 707 [1927].

<sup>3</sup>) G. Hahn u. W. Brandenberg, B. 60, 669 [1927].

<sup>4</sup>) Lillig u. Kreitmair, Mercks Berichte 1928, 20; Hahn u. Schuch, B. 63, 1638 [1930]. <sup>5</sup>) Hahn u. Schuch, B. 63, 1638 [1930].

<sup>6</sup>) K. Warnat, B. 59, 2388 [1926].

<sup>7</sup>) Man vergleiche die Photogramme B. 59, 2194 [1926] und B. 60, 672 [1927].

Diese Bemerkungen über „ $\beta$ -Yohimbin“ haben nun K. Warnat<sup>8)</sup> veranlaßt, die von Spiegel angegebenen Daten für Yohimbin als die richtigen zu bezeichnen, und zu bemerken, daß das von ihm 1926 isolierte „Iso-yohimbin“ mit  $\alpha$ -Yohimbin identisch sei. G. Hahn und W. Schuch<sup>9)</sup> haben sofort darauf hingewiesen, daß dies für das von ihnen isolierte „Iso-yohimbin“ nicht zutrifft. Diesen Argumenten konnte sich K. Warnat nicht verschließen; er behauptete aber neuerdings<sup>10)</sup>, das Hahn-Brandenbergsche Iso-yohimbin sei mit Yohimbin identisch. Wir haben daher die Angaben über Iso-yohimbin erneut nachgeprüft, d. h. wir haben die Aufarbeitung der technischen Endlauge genau nach der l. c. gegebenen Vorschrift wiederholt und auch von Unparteiischen wiederholen lassen. Jedesmal resultierte das völlig gleiche Äthylin vom Schmp. 243°. Auch die Verseifung und Wiederveresterung mit Methanol und Äthanol führte zu Stoffen, die völlig mit denen übereinstimmten, die früher von Hahn und Brandenberg angegeben worden waren.

Abgesehen von der unterschiedlichen Verseifbarkeit, ist der überzeugendste Unterschied zwischen Yohimbin und Iso-yohimbin der Schmelzpunkt ihrer Äthyline. Yohimbäthylin schmilzt bei 189°, Iso-yohimbäthylin, aus gleichen Lösungsmitteln umkrystallisiert, bei 243°. Iso-yohimbin ist somit weder mit Yohimbin, noch mit  $\alpha$ -Yohimbin, identisch und auch weiterhin als Neben-alkaloid des Yohimbins anzusehen.

Ein Irrtum unsererseits liegt vielmehr darin, daß wir die Unterschiede zwischen Iso-yohimbin und Yohimbin hauptsächlich als in der Krystall-Gestalt der Säuren und deren Drehungen glaubten erblicken zu können. Diese sind indessen derart gering, daß darauf keine Unterscheidung begründet werden kann.

Was wir lange Zeit als Yohimboasäure ansahen, waren die aus dem Yohimbäthylin vom Schmp. 189° der Endlauge gewonnen langen Prismen, in denen auch die „ $\beta$ -Yohimboasäure“, krystallisierte. Die eingehende Untersuchung dieses „ $\beta$ -Yohimbins“ hat nun aber ergeben, daß hier ein Gemisch von Yohimbin und einem weiteren Alkaloid vorliegt, das wir allerdings noch nicht isolieren konnten. Da bei der Untersuchung über die Identität von Quebrachin<sup>11)</sup> und Yohimbin ebenfalls un-einheitliche Yohimboasäure benutzt worden war, ist der l. c. gezogene Schluß falsch. Die von Fourneau und Page<sup>12)</sup> bereits festgestellte Identität von Yohimbin und Quebrachin besteht somit völlig zu Recht. Als Isomere des Yohimbins existieren somit Iso-yohimbin, Allo-yohimbin, Yohimben, Corynanthin,  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Yohimbin. In der von Hahn und Schuch<sup>13)</sup> gegebenen Zusammenstellung der Daten braucht daher nur an Stelle von Quebrachin Yohimbin — die Daten sind die gleichen — gesetzt zu werden, während „ $\beta$ -Yohimbin“ zu streichen ist. Schließlich sei auch auf einen Druckfehler hingewiesen, die Drehung des Iso-yohimbins beträgt nicht in Pyridin, sondern in Alkohol +57.1°; in Pyridin ist sie +108.8°.

<sup>8)</sup> K. Warnat, B. 63, 2960 [1930].

<sup>9)</sup> G. Hahn u. W. Schuch, B. 63, 2961 [1930].

<sup>10)</sup> K. Warnat, B. 64, 1408 [1931].

<sup>11)</sup> G. Hahn, Über Quebracho-Alkalioide, B. 60, 1681 [1927].

<sup>12)</sup> E. Fourneau u. Page, Bull. Sciences pharmacol. 21, 7 [1914].

<sup>13)</sup> Hahn u. W. Schuch, B. 63, 1642 [1930].

### Beschreibung der Versuche.

#### Gewinnung von Iso-yohimbäthylin aus technischer Endlauge.

Wenn man auf die gleichzeitige Isolierung von Yohimben und Allo-yohimbin verzichten will, kann man die von G. Hahn und W. Brandenberg gegebene Vorschrift folgendermaßen vereinfachen: 3 kg der zähen technischen Endlauge werden, wie l. c. beschrieben, in Wasser gelöst, mit Ammoniak die Basen gefällt, abgesaugt mit Wasser gewaschen und das Filtrat mitsamt den Waschwässern auf dem Wasserbade eingedampft, wobei der größte Teil des entstandenen Ammoniumchlorids mechanisch entfernt werden kann. Der staubtrockne Eindampfrückstand (250 g) wird daraufhin mit 400 ccm Äthanol unter Einleiten von Salzsäuregas 4–5 Stdn. in lebhaftem Sieden erhalten, in welcher Zeit die Veresterung quantitativ ist. Der Alkohol wird dann abgedampft und der Rückstand mit 2000 ccm Wasser so lange auf dem siedenden Wasserbade digeriert, bis er fest und bröcklig geworden ist. Dann wird heiß abgesaugt und das erkaltete Filtrat bei Zimmer-Temperatur mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Hierbei fallen die als Chlorhydrate gelösten Basen in sehr feiner, schleimiger Form aus, in der sie gut mit Äther aufgenommen werden können. Fällt man bei erhöhter Temperatur, dann scheiden sich die Basen in größeren Brocken ab, die nicht, oder nur zum ganz geringen Teil, in Äther löslich sind.

Die ätherische Lösung, die von ungelösten Harzen abgegossen wird, wird getrocknet (Natriumsulfat) und der Äther abgedampft. Es hinterbleibt eine große Menge eines harzartigen, dunklen Öles, das auf Zusatz von trocknem Benzol augenblicklich reichlich Krystalle abscheidet, während alles Harz in Lösung geht. Schon nach 15–30 Min. vermehrt sich die Krystall-Abscheidung nicht mehr. Abgesaugt und mit Benzol gewaschen, wurden 9 g der l. c. beschriebenen kurzen, keilförmigen und völlig einheitlichen Krystalle gewonnen, die sofort den noch etwas unscharfen Schmp. 240° zeigten. Aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert, blieb der Zersetzungspunkt bei 243° konstant.

#### Verseifung zur Iso-yohimboasäure.

Im starken Gegensatz zur Verseifbarkeit des Yohimbins und Yohimbäthylin wird Iso-yohimbäthylin weder von 2-n., 4-n., 6-n., noch von 50-proz. Kalilauge angegriffen. Erst alkohol. Kalilauge verseift in 2 Stdn., wie von Hahn und Brandenberg (l. c.) angegeben. Die Aufarbeitung geschah wie dort beschrieben, ebenso die Reindarstellung über das mit Alkohol leicht sich bildende Anhydrid. Der Zers.-Pkt. lag wieder bei 268–269°.

Die Drehung in ca. 1-proz. Pyridin-Lösung war:  $[\alpha]_D^{20} = +146^\circ$ ; die frühere angegebene Drehung war  $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$ . Yohimboasäure:  $[\alpha]_D^{20} = +138.8^\circ$ .

#### Iso-yohimbin-Chlorhydrat.

Aus Methanol umkristallisiert. Zers.-Pkt.: 299–300°.

$[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$  (Wasser,  $c = 0.93$ , 1-dcm-Rohr,  $\alpha = 0.93^\circ$ ).

Yohimbin-Chlorhydrat:  $[\alpha]_D^{20} = +102.9^\circ$  ( $H_2O$ ),

$\alpha$ -Yohimbin-Chlorhydrat:  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  ( $H_2O$ ).

### Iso-yohimbinbase.

Aus 50-proz. Methanol umkristallisiert, ist der Zers.-Pkt. 238°.

$[\alpha]_D^{25} = +108.8^\circ$  (Pyridin, c = 1.01, 1-dcm-Rohr,  $\alpha = 1.10^\circ$ ),

Yohimbin: Schmp. 235°,  $[\alpha]_D^{20} = +107.9^\circ$  (Pyr.),

$\alpha$ -Yohimbin: Schmp. 235°,  $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$  (Pyr.),  $-22.5^\circ$  (Alkohol).

### Iso-yohimbäthylin.

Aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert, liegt der Zers.-Pkt. bei 243°.

Yohimbäthylin: Schmp. 189°.

### 143. Georg Hahn und Fritz Just:

### Über Yohimbehe-Alkaloide, VII. Mitteil.: Der oxydative Abbau des Diacetyl-yohimbins mit Salpetersäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 11. März 1932.)

Läßt man im Verhältnis 1:1 verdünnte Salpetersäure ( $d = 1.4$ ) auf Diacetyl-yohimbin einwirken, dann findet beim gelinden Anwärmen eine lebhafte Reaktion statt, in deren Verlauf alles Alkaloid in Lösung geht. Dampft man nach gewisser Zeit auf dem Wasserbade ein, dann bleibt ein ölig-kristalliner Rückstand, aus dem zwei Säuren isoliert werden konnten. Die eine, in größerer Menge gebildete, erwies sich nach ihrem Schmelzpunkt, dem sauren Ammoniumsalz und dem daraus erhaltenen Succinimid als Bernsteinsäure. Die andere wurde in Gestalt kurzer Nadeln auf eine im praktischen Teil näher geschilderte Weise rein dargestellt. Sie schmolz bei 260—265° unt. Zers. Ihre Analysen-Zahlen stimmten auf die Formel  $C_8H_5N_3O_4$ . Beim Schmelzen der Säure war eine Gasentwicklung zu beobachten, die nach einiger Zeit aufhörte, und eine klare Schmelze hinterließ. Die mikroskopische Untersuchung dieser Schmelze zeigte deren kristalline Struktur, und die Möglichkeit, sie aus Äthanol in schönen Nadeln rein zu erhalten. Das entweichende Gas ließ sich mit Barytlösung als Kohlendioxyd erkennen; dementsprechend zeigte das reine Zersetzungprodukt eine Bruttoformel von  $C_7H_5N_3O_2$ , also genau ein Minus von 1 Mol. Kohlendioxyd. Die damit erwiesene Carboxylgruppe ließ sich durch Veresterung mit Äthanol und Salzsäuregas weiter charakterisieren. Der gut krystallisierende Äthylester zeigte den Schmp. 264—266° und erwies sich als Mono-ester der erhaltenen Säure. Ebenso wie das decarboxylierte Produkt zeigte auch der Ester noch saure Eigenschaften. Die Lösungen beider Stoffe in Ammoniak und 2-n. Soda sind tief orangefarbt.

Läßt man frisch destilliertes, neutrales Dimethylsulfat auf die alkalische Lösung der Säure einwirken, dann findet offenbar nur Methylierung eines Stickstoffatoms statt. Die nach dem Verbrauch des Dimethylsulfats klar-gelbe Lösung scheidet nämlich nur beim Ansäuern eine geringe Menge Reaktionsprodukt aus, woraus zu schließen war, daß die Carboxylgruppe nicht in Mitleidenschaft gezogen — also keine Betainisierung eingetreten war. Dies bestätigte sich bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das decarboxylierte Produkt und den Ester der Säure. In beiden Fällen schieden sich nämlich gut krystallisierte *N*-Methylderivate der Ausgangsstoffe aus den