

249. L. Spiegel: Weitere Mitteilungen über das Yohimbin.
III.¹⁾ Die Zusammensetzung des Yohimbins und seine Beziehungen zur Yohimboasäure.

Meso-yohimbin, ein neues Yohimbehe-Alkaloid.

(Eingegangen am 22. November 1915.)

Nachdem festgestellt war, daß die von mir ursprünglich als Nor-yohimbin²⁾ bezeichnete Säure³⁾, für die ich später den von Winzheimer³⁾ vorgeschlagenen Namen »Yohimboasäure« als geeigneter annahm, bei Veresterung mit Methylalkohol und Salzsäure Yohimbin liefert⁴⁾, hatte die Aufklärung der Beziehungen zwischen beiden Verbindungen mich wiederholt im Zusammenhange mit der Formulierung des Yohimbins beschäftigt⁴⁾). Für die Yohimboasäure hatte sich die Zusammensetzung $C_{20}H_{26}N_2O_4$ bzw. $C_{20}H_{24}N_2O_3 + H_2O$, wenn sie als Hydrat der bei Behandlung mit Alkoholen entstehenden anhydrischen Form aufgefaßt wird, ergeben. Faßte man Yohimbin, wie nach der oben erwähnten Partialsynthese nahelag, als einfachen Methylester der einbasischen¹⁾ Yohimboasäure auf, so hätte ihm demnach die Formel $C_{21}H_{28}N_2O_3$ zukommen müssen. Demgegenüber wiesen meine wiederholten Analysen mit Präparaten verschiedener Herstellung und verschiedenen Salzen immer wieder auf die Zusammensetzung $C_{22}H_{28}N_2O_3$ hin. Da aber die analytischen Unterschiede für beide Formeln nicht sehr große sind und Yohimbin zu denjenigen Alkaloiden gehört, bei denen die bekannten Schwierigkeiten (Bildung einer schwer verbrennenden Kohle) bei der Elementaranalyse auftreten, so hatte ich den Beweis auf indirektem Wege zu erbringen gesucht, 1. durch Verfolgung der Verhältnisse bei Veresterung der Yohimboasäure mit höheren Alkoholen, 2. durch Aufsuchen von Zwischenprodukten der Methyllierung, 3. durch den Nachweis, daß im Yohimbin im Gegensatz zur Yohimboasäure sich auch am Stickstoff CH_3 befindet. Die Ergebnisse der Untersuchungen zu 1 in Verbindung mit 3 ließen keinen Zweifel, daß das Alkaloid sich von seinem Verseifungsprodukt durch einen Mehrgehalt von 2C unterscheidet, wenn auch die Versuche zu 2 noch kein befriedigendes Ergebnis geliefert hatten. Ich hielt daher diese Frage für erledigt und auch eine Mitteilung von Fourneau und Fiore⁵⁾, die auf Grund der erwähnten Entstehung

¹⁾ Vergl. B. 38, 2825 [1905]. ²⁾ B. 36, 169 [1903].

³⁾ Ber. d. D. Pharm. Ges. 12, 391 [1902]. ⁴⁾ B. 37, 1759 [1904].

⁵⁾ Bl. [4] 9, 1037 [1911]. Die Autoren vermuteten Isomerie mit dem Alkaloid der Pseudocinchona africana, Corynanthin, das ebenfalls ein Ester der Yohimboasäure ist und nach früherer Untersuchung von Fourneau (C. r. 150, 470 [1910]) die Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_3$ haben soll.

von Yohimbin aus Yohimboasäure und auf Grund der Analysen von ihrer Meinung nach besonders reinem Material für Yohimbin die Formel $C_{21}H_{26}N_2O_3$ aufstellten, konnte mich nicht veranlassen, meine Untersuchungen, die offenbar in den entscheidenden Punkten von den genannten Autoren nicht berücksichtigt waren, zu ergänzen, solange nicht eigene neue Befunde mir Anlaß dazu boten. Weiterhin sind nun aber Fourneau und Page¹⁾ auf Grund der neuen Yohimbinformel zu einem Vergleich des Yohimbins mit dem Quebrachin der Quebracho-blanco-Rinde, dem Hesse diese Formel erteilt hatte, gelangt mit dem Ergebnis, daß beide Alkaloide identisch seien. Auf die Frage nach der Richtigkeit dieser Identifizierung gehe ich in einer besonderen Abhandlung ein. Hier will ich nur bemerken, daß ich sie noch nicht für entschieden halte. Wenn sie sich bestätigt, so liegt wieder einmal einer der Fälle vor, daß eine Entdeckung auf Grund einer unrichtigen Voraussetzung gemacht wurde. Denn Yohimbin hat die Zusammensetzung $C_{22}H_{28}N_2O_3$ und unterscheidet sich von Yohimboasäure durch 2C. Den endgültigen Beweis hierfür glaube ich durch Auffindung eines Zwischengliedes von der Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_3$ ²⁾ erbracht zu haben. Dieser Base würde der ursprünglich von mir der Yohimboasäure beigelegte Name »Noryohimbin« zukommen. Um indessen Verwechslungen zu vermeiden, bezeichne ich sie als »Meso-yohimbin«, einem gütigen mündlichen Vorschlag von Herrn Prof. Dr. P. Jacobson folgend, da sie in der Mitte zwischen Yohimbin und Yohimboasäure steht.

Bei Aufarbeitung einer größeren Menge Yohimbin hatte sich aus den Mutterlauern der Krystallisation nach Verdunstung der Hauptmenge des darin neben Wasser vorhandenen Alkohols eine geringe Menge einer Base abgeschieden, die schon durch ihr Aussehen (kugelige, weiche, offenbar stark wasserhaltige Aggregate, auf Ton zu einer hornartigen Masse eintrocknend) vom Yohimbin sich unterschied und nach dem Trocknen ohne weitere Reinigung einen höheren Schmelzpunkt (240—242°) zeigte. Nach wiederholter Reinigung konnte sie aus absolutem Alkohol oder aus Benzol in schönen feinen Nadeln von Schmp. 247—248° erhalten werden. Diese Beobachtung habe ich zuerst im Jahre 1911 gemacht. Aus diesem Jahre stammte auch die erste Analyse, die bereits auf die Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_3$ hinweist. Die weiteren Untersuchungen, an denen namentlich mein

¹⁾ Bl. des sciences pharmacologiques 21, 7 [1914].

²⁾ Ein Zwischenglied gleicher Zusammensetzung, Methyl-yohimboasäure, mit CH_3 am N, hatte ich bereits früher erhalten, aber wider Erwarten nicht zu Yohimbin verestern können. Der Grund hierfür geht aus einer folgenden Abhandlung hervor.

Assistent Hr. Dr. M. Corell mitwirkte, zeigten, nachdem sich im Laufe der Zeit aus den Verarbeitungen von käuflichem Yohimbinsalz für andere Untersuchungen einige Gramm der neuen Base angesammelt hatten, daß sie Methoxyl enthält und leicht zu Yohimboasäure verseift werden kann. Die Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_3$ wurde durch neue Analysen an völlig reinem und trocknem Material bestätigt. An der Gewinnung dieses reinen Materials war wesentlich noch Hr. Dr. L. Stackmann beteiligt. Die letzten Analysen sowohl des Nor-yohimbins wie des von diesem völlig befreiten Yohimbins wurden, nachdem jener bei Kriegsausbruch beim Heere eingetreten war, durch Hrn. Dr. Norbert Steiger ausgeführt.

Es kann nach allem keinem Zweifel unterliegen, daß diese Base den einfachen Methylester des Yohimbins darstellt. Eine Isomerie zwischen ihr und Yohimbin erscheint durch die von dem gleichen Analytiker an in gleicher Weise behandeltem Material ausgeführten Parallelanalysen ausgeschlossen. Es blieb festzustellen, ob ein Übergang der einen Substanz in die andere herbeigeführt werden kann. Bisher ist es nicht gelungen, aus Yohimboasäure durch Veresterung die neue Base zu gewinnen. So lieferte z. B. ein Versuch, bei dem in Benzollösung von Yohimboasäure, der nur 1 Mol. CH_3O zugefügt war, Salzsäure eingeleitet wurde, nur Yohimbin neben unverändertem Ausgangsmaterial. Ebensowenig gelang es bisher, die neue Base etwa durch Behandlung mit Salzsäure in Methylalkohol in Yohimbin überzuführen. Dagegen zeigte es sich, daß aus Yohimbin Mesoyohimbin durch spaltende Reaktionen gewonnen werden kann. Schon früher habe ich eine Beobachtung erwähnt¹⁾, daß durch längeres Erhitzen von Yohimbin mit alkoholischer Salzsäure ein kleiner Teil in ein aus Wasser leicht krystallisierendes Salz umgewandelt wurde, dessen Base bei etwa 240° schmolz. Ferner war einmal, als eine größere Menge Yohimboasäure durch direkte Zerlegung des Chlorhydrats mit alkoholischer Kalilauge hergestellt werden sollte, wohl infolge Zusatz von zu wenig Kalilösung eine in alkalischem Wasser unlösliche Base zurückgeblieben, die bei 243° , nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 247° schmolz²⁾.

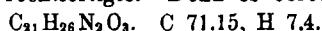
Nachdem indessen sich gezeigt hatte, daß käufliches Yohimbin-salz auch Salz der höherschmelzenden Base enthalten kann, waren diese Ergebnisse nicht beweisend. Es wurden deshalb Versuche mit sorgfältig gereinigtem Yohimbin, in dem jene nicht mehr nachgewiesen

¹⁾ B. 36, 171, Anmerkung 2 [1903].

²⁾ Leider war damals die Hauptmenge in der Meinung, daß es sich um unverändertes Yohimbin handle, gleich weiter zu Yohimboasäure verseift worden.

werden konnten, angestellt, und es ergab sich in der Tat, daß durch unvollkommene Verseifung hiervon ein Teil in die neue Base übergeführt werden kann.

Fourneau und Fiore glauben die Abweichungen meiner früheren analytischen Ergebnisse von den ihrigen dadurch erklären zu sollen, daß bei dem von mir geübten Umkrystallisieren des Yohimbins aus wäßrigem Alkohol Yohimbinhydrat entstehe, das durch Trocknen sein Wasser nicht vollständig verliere, ohne daß Zersetzung eintritt. Die Tatsache der Existenz eines solchen Hydrates und der Schwierigkeit seiner Entwässerung ist nicht, wie man nach der Darstellung der HHrn. Fourneau und Fiore annehmen könnte, neu, sondern von mir längst beschrieben¹⁾. Das Hydrat ist nichts anderes, als das von mir ursprünglich aus der Rinde isolierte Yohimbin, dessen Übergang in das später schlechtweg als Yohimbin bezeichnete Anhydro-yohimbin, wie es in den krystallisierbaren Salzen enthalten ist, durch Trocknen nicht vollständig gelingt. Ich habe aber später auch mitgeteilt²⁾, daß »das einmal gebildete Anhydro-yohimbin aus dem Salze auch als solches wieder abgeschieden wird«. Es krystallisiert dann auch aus 50-prozentigem Alkohol direkt als solches aus und ist dann ohne besondere Schwierigkeit gewichtskonstant zu erhalten. Wäre aber in der Tat, wie Fourneau und Fiore meinen, ein nicht völlig beseitigter Wassergehalt für meine, ihrer Meinung nach, unrichtigen Analysenwerte verantwortlich, so hätten diese zu niedrige Werte für C im Vergleiche zu dem für die Formel $C_{21}H_{26}N_2O_3$ berechneten ergeben müssen, während gerade das umgekehrte Verhältnis die Formel $C_{22}H_{28}N_2O_3$ rechtfertigte. Denn es berechnen sich für



Diese Erklärungsmöglichkeit für meine Ergebnisse scheidet also aus, und es fragt sich, ob eine solche für die Ergebnisse von Fourneau und Fiore zu erkennen ist. Eine solche liegt nun darin, daß diese Forscher, abweichend von meiner Reinigungsvorschrift, die Base aus absolutem Alkohol umkrystallisierten, nachdem sie das zu ihrer Gewinnung dienende Chlorhydrat noch mehrmals aus verdünnt-alkoholischer Salzsäure umkrystallisiert hatten. Wie schon oben erwähnt, scheint bei dieser Krystallisation die Entstehung kleiner Mengen Mesoyohimbin aus Yohimbin möglich³⁾. Die Krystallisation der

¹⁾ Ch. Z. 23, 59 [1899]; Ber. d. D. pharm. Ges. 12, 273 [1902].

²⁾ B. 37, 1760 [1904].

³⁾ Keinesfalls ist eine Befreiung von etwa vorhandenem Mesoyohimbin zu erwarten, da dessen Chlorhydrat, wie erwähnt, leichter krystallisiert als das des Yohimbins.

Base aus absolutem Alkohol bedeutet aber geradezu eine Anreicherung an jenem. Denn es zeigte sich, daß wenn gleiche Mengen beider Basen in gleichen Mengen absoluten Alkohols warm gelöst wurden, die Krystallisation von Mesoyohimbin schon spontan beim Erkalten eintrat bei einer Konzentration, die für Yohimbin erst nach tage-langem Stehen oder nach Einengen zur Abscheidung führte.

Durch die Liebenswürdigkeit des Hrn. Dr. Fourneau, der mir im Mai 1914 eine schön krystallisierte Probe seines vermeintlich reinen Yohimbinsulfats übersandte, war ich in der Lage, meine Hypothese zu prüfen. Die daraus durch Ammoniak gefällte Base wurde in 50-proz. Alkohol heiß gelöst; die beim Erkalten abgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt, das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt, bis sich eben in der Wärme wieder Krystallisation bemerklich machte; ebenso wurde nach Absaugen der nun beim Abkühlen erhaltenen Krystalle mit deren Mutterlauge verfahren usw., schließlich wurde die letzte Mutterlauge bis fast zur Trockne eingeengt.

Es wurden 4 Fraktionen gewonnen, nämlich:

- I. Schmp. 284° (reines Yohimbin), Hauptmenge.
- II. Schmp. 239°.
- III. Schmp. 225°.
- IV. Wenig gelbliche, körnige Substanz, sintert bei 180°, schmilzt bei 193°, scheint dann wieder fest zu werden.

Die Fraktion II wurde dann durch wiederholtes Umkrystallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel zerlegt in eine Fraktion vom Schmp. 229—230° und eine vom Schmp. 244°.

Das Sulfat enthielt also neben Yohimbin noch andere Basen, dabei sicher Mesoyohimbin. Der Umstand, daß ich schon bei meiner ersten Isolierung des Yohimbins vor 20 Jahren den Alkohol von etwa 50 % als das geeignete Reinigungsmittel erkannt hatte, hat mein Analysenmaterial stets vor Beimengung dieses kohlenstoffärmeren Bestandteils bewahrt.

Barger und Field¹⁾ haben kürzlich die Zusammensetzung des Yohimbins mit C₂₁H₂₈N₂O₃ auch nach Krystallisation aus Benzol durch 2 Analysen bestätigt gefunden. Sie suchen den Zwiespalt dadurch zu beseitigen, daß sie der Yohimboasäure die Formel C₂₁H₂₆N₂O₂ zuschreiben. Als Stütze dieser Annahme geben sie lediglich eine Barium-Bestimmung in einem sauren Bariumsalz, die an sich wenig beweisen kann, aber um so weniger, als dieses Salz nach meiner Kenntnis nicht die Kriterien besonderer Einheitlichkeit besitzt. Ich hatte es vor Jahren hergestellt, um es zu quantitativen Umsetzungen zwecks Darstellung anderer Salze-

¹⁾ Soc. 107, 1025 [1915].

zu benutzen, aus dem erwähnten Grunde aber davon abgesehen. Die Tatsache, daß Yohimboasäure bei der Verseifung des Mesoyohimbins resultiert, beseitigt jedenfalls auch die Auffassung von Barger und Field. Auf deren sonstige Angaben über Versuche zur Konstitutionsaufklärung werde ich in einem späteren Aufsatze eingehen.

Yohimbin, $C_{22}H_{28}O_3N_2$.

Das Ausgangsmaterial für meine Untersuchungen bildete durchweg Yohimbin-chlorhydrat der Chemischen Fabrik Güstrow, die meine Arbeiten seit Jahren durch Überlassung erheblicher Mengen dieses Salzes aufs freundlichste unterstützt hat. Die aus der Lösung dieses Salzes durch Ammoniak abgeschiedene Base wurde wiederholt aus 50-prozentigem Alkohol umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt konstant (234.5°) war und die Mutterlaugen die Anwesenheit von Mesoyohimbin nicht erkennen ließen. Zur Analyse wurde das Präparat bei 100° im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

I. 0.1610 g Sbst.: 0.4228 g CO_2 , 0.1068 g H_2O . — II. 0.1536 g Sbst.: 0.4052 g CO_2 , 0.1061 g H_2O . — III. 0.1604 g Sbst.: 0.4212 g CO_2 , 0.1100 g H_2O . — IV. 0.1900 g Sbst.: 12.9 ccm N (18° , 757 mm).

$C_{22}H_{28}O_3N_2$.	Ber. C 71.70,	H 7.66,	N 7.61.
Gef. »	71.62, 71.94, 71.62,	» 7.42, 7.73, 7.67,	» 7.74.

Meso-yohimbin, $C_{21}H_{26}O_3N_2$.

Wird Yohimbin, dem die neue Base beigemengt ist, aus 50-prozentigem Alkohol umkristallisiert und die Mutterlauge auf dem Wasserbade eingeengt, bis wieder Krystallisation beginnt, so scheiden sich beim Erkalten meist Krystalle vom Aussehen des Yohimbins, nur weniger gut ausgebildet, ab, die einen niedrigeren Schmelzpunkt, meist ungefähr $220-225^\circ$, zeigen. Engt man die hiervon abfiltrierte Mutterlauge oder die beim Umkristallisieren der eben erwähnten Krystallisation aus möglichst wenig 50-prozentigem Alkohol erhaltenen weiter ein, so scheiden sich beim Erkalten die im allgemeinen Teil erwähnten kugeligen Aggregate aus, die nunmehr erst bei 240° oder höher schmelzen. Nachdem durch Wiederholung dieser Operation das Yohimbin möglichst entfernt ist, erhält man aus Benzol oder absolutem Alkohol die Substanz in schönen Nadeln, die leicht eine geringe gelbliche Färbung festhalten, vom Schmp. 247° . Zur Analyse wurde die Substanz, ebenso wie das Yohimbin, bei 100° im Vakuum getrocknet.

I. 0.1554 g Sbst.: 0.4051 g CO_2 , 0.1069 g H_2O . — II. 0.1573 g Sbst.: 0.4094 g CO_2 , 0.1076 g H_2O . — III. 0.1818 g Sbst.: 12.6 ccm N (16° , 748 mm).

$C_{21}H_{26}O_3N_2$.	Ber. C 71.15,	H 7.4,	N 7.91.
Gef. »	71.09, 70.98,	» 7.69, 7.48,	» 7.95.

Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel: 0.2170 g Sbst.: 0.1350 g AgJ.

$C_{20}H_{33}O_2N_2(OCH_3)$. Ber. OCH₃ 8.75. Gef. OCH₃ 8.41.

Die Darstellung des Meso-yohimbins aus Yohimbin, das völlig von jenem befreit war, gelang durch 5-stündiges Erhitzen von 1 g des letzteren mit 20 ccm Alkohol und $\frac{1}{2}$ Mol. Kalilauge. Die Lösung wurde zur Trockne gebracht, dann mit Wasser behandelt, wodurch die entstandene Yohimboasäure als Kaliumsalz gelöst wird, der abgesaugte Rückstand in der erforderlichen Menge heißen 50-prozentigen Alkohols gelöst. Beim Erkalten krystallisierte etwas unverändertes Yohimbin, aus der Mutterlauge nach Einengen zunächst eine Fraktion 2, die nach Umkrystallisieren aus Benzol bei 240° schmolz, dann eine Fraktion 3 vom charakteristischen Aussehen des Mesoyohimbins, bei 246° schmelzend. Fraktion 2 konnte durch wiederholtes Umkrystallisieren aus 50-prozentigem Alkohol ebenfalls noch in Yohimbin und die Base vom Schmp. 246° zerlegt werden.

Ein Gemisch der so erhaltenen und der aus Yohimbinsalz des Handels erhaltenen Base schmolz bei 246—247°, also ohne Depression.

Die Base verhält sich im allgemeinen sehr ähnlich Yohimbin, ist aber in absolutem Alkohol und Benzol schwerer, in wäßrigem Alkohol leichter löslich. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich nahezu farblos und bleibt auch nach 24-stündigem Stehen so. Bringt man in die Lösung ein Bichromatkristallchen, so färbt sich die Lösung ausgesprochen blaugrün, diese Färbung tritt bei Bewegung der oben grün gewordenen Lösung immer wieder hervor.

Die Base ist rechtsdrehend, in der Stärke der Drehung anscheinend nicht sehr verschieden vom Yohimbin; die Beobachtung war durch die geringe Löslichkeit in den für Yohimbin benutzten Lösungsmitteln erschwert. Das Chlorhydrat krystallisiert aus wäßriger Lösung in Nadeln.

Hr. Prof. Dr. A. Loewy hatte bereits im Jahre 1913 die Güte, dieses Chlorhydrat in der physiologischen Wirkung mit reinem Yohimbinsalz zu vergleichen. Seine Versuche ergaben, daß Mesoyohimbin in gleicher Richtung, aber schwächer wirkt als Yohimbin.

Berlin, Chemisches Institut der Universität.