

123. Georg Hahn und Walter Brandenberg:
Über Yohimbe-Alkaloide (III. Mitteilung).

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

(Eingegangen am 5. Februar 1927.)

In unserer ersten Mitteilung¹⁾ haben wir das bei der Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali auf Yohimbensäure erhaltene Methylierungsprodukt als Methyl-yohimbensäure-methyl-betain bezeichnet. Die geringen Mengen Yohimbensäure (1.5 g), die für die ganze Arbeit zur Verfügung standen, ließen es damals nicht zu, die Differenzen zu klären, die sich aus den gefundenen Werten der Mikro-analysen des Methyl-betains gegenüber den berechneten ergaben. Dank der bald darauf gefundenen, in unserer zweiten Mitteilung²⁾ veröffentlichten Gewinnungsmethode, stehen uns heute die Nebenalkaloide in größerer Menge zur Verfügung, so daß wir in der Lage sind, die in der ersten Mitteilung unter Vorbehalt gemachten Angaben einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Diese erstreckte sich zunächst auf das Methyl-betain, bei dem 1. c. angenommen worden war, daß das zu niedrig gefundene Krystallwasser mit dementsprechend zu hohem Kohlenstoffwert, auf Krystallwasser-Verlust allein beim Trocknen im Exsiccator über Schwefelsäure, zurückzuführen sei. Es hat sich in der Tat gezeigt, daß die Substanz unter diesen Umständen bereits Wasser verliert, dann aber sehr hygroskopisch ist und, nur als lufttrocknes Hydrat verbrannt, brauchbare Analysen-Resultate liefert. Die damit ausgeführten Makro-analysen ergaben überraschenderweise konstant um 0.8% niedrigere Wasserstoffwerte als sie die Formel $C_{19}H_{26}O_2N_2 + 4 H_2O$ fordert. Ferner wurde der Krystallwasser-Wert in mehreren Wasser-Bestimmungen, übereinstimmend mit früher, um 1.5—2% niedriger gefunden, während Kohlenstoff stets übereinstimmte. Diese Tatsachen ließen Zweifel an der Richtigkeit der Mikro-analysen und damit der daraus abgeleiteten Bruttoformel für Yohimbensäure aufkommen. Wir haben deshalb soweit das vorhandene Material ausreichte, sorgfältige Makro-analysen ausgeführt, deren Ergebnis eindeutig dafür spricht, daß Yohimben und Yohimbensäure, ebenso wie Allo- und Iso-yohimbin als Isomere des Yohimbins bzw. der Yohimboasäure zu betrachten sind.

Der Yohimbensäure kommt somit die Formel $C_{20}H_{24}O_3N_2 + 2 H_2O$ zu, während Yohimben, als deren normaler Methylester, der Zusammensetzung $C_{21}H_{26}O_3N_2$ entspricht. Bei der Methylierung der Säure mit Dimethylsulfat und Alkali tritt nur ein Methyl-Rest in das Molekül ein. Zunächst lagert sich ein Molekül Dimethylsulfat an eines der beiden als tertiar zu betrachtenden Stickstoffatome an, dann findet Abspaltung von methylschwefelsaurem Natrium unter Bildung des Yohimbensäure-methyl-betains statt, dem somit die Formel $C_{21}H_{26}O_3N_2 + 4 H_2O$ zuzuerteilen ist.

Vergleicht man die theoretischen Werte der alten Formel mit denjenigen der neuen, so ergeben sich beim Kohlenstoff und Wasserstoff, nur bei der wasser-freien Säure größere Unterschiede (0.7% für C und 0.64% für H), so daß einmal hier, dann durch die Wasser-Bestimmungen der krystall-

¹⁾ B. 59, 2189 [1926].

²⁾ B. 60, 669 [1927].

wasser-haltigen Säure und des Methyl-betains (Unterschied 1.6% bzw. 1.7%), den Chlor-Bestimmungen des Säure-Chlorhydrates und des Yohimben-Chlorhydrates (Unterschied 1.3% bzw. 1.4%), schließlich durch die Äthoxyl-bestimmung des Yohimben-äthylin-Chlorhydrates (Unterschied 1.7%) sicher für die neue Formel entschieden werden konnte.

Bei dieser Gelegenheit haben wir auch die von L. Spiegel für Yohimbin mit $C_{22}H_{28}O_3N_2$ angegebene Formel durch eine Reihe von Analysen des nach unserem Verfahren einheitlich gewonnenen Yohimbins, Yohimbäthylins und deren Chlorhydrate nachgeprüft. Unsere Resultate stehen mit denen von Siedler, Winzheimer, Fourneau, Barger, Field und Warnat im Einklang, wonach Yohimbin der normale Methylester der Yohimboasäure der Formel $C_{21}H_{26}O_3N_2$ ist. Für diese Auffassung spricht, neben der vollkommenen Analogie der drei isomeren Nebenalkaloide, vor allem die Tatsache, daß „Meso-yohimbin“ aus einem Yohimbin, das nach unserem Verfahren gereinigt ist, nicht erhalten werden kann. Das, was Spiegel mit „Meso-yohimbin“ bezeichnet, ist, wie auch Warnat fand, identisch mit Iso-yohimbin. Der Irrtum, der Spiegel unterlief, erscheint unter Berücksichtigung der sehr ähnlichen Eigenschaften der Isomeren und des hohen Prozentsatzes (20%) an Iso-yohimbin, der im Handelspräparat vorhanden ist, verständlich. Sogar die Drehungen der beiden Chlorhydrate in Wasser stimmen merkwürdig überein. Spiegel³⁾ schreibt wörtlich: „... Meso-yohimbin ist rechtsdrehend, in der Stärke der Drehung anscheinend nicht sehr verschieden vom Yohimbin. Die Beobachtung war jedoch durch die geringe Löslichkeit in den für Yohimbin benutzten Lösungsmitteln erschwert.“ Eine Drehungsbestimmung ist nicht angegeben.

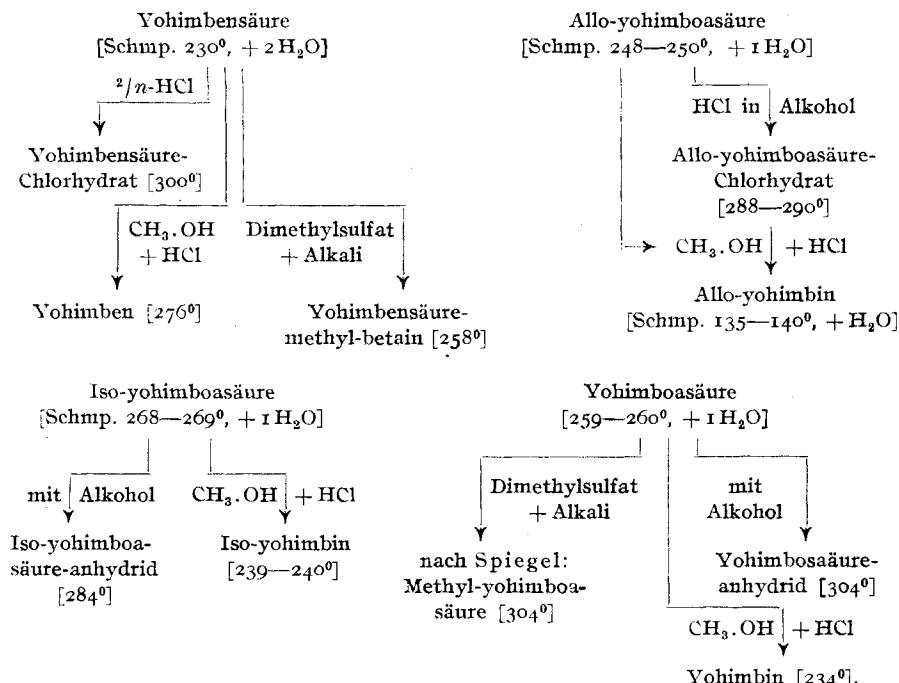
Iso-yohimbin-Chlorhydrat zeigt nun in etwa 2-proz. wäßriger Lösung $[\alpha]_D^{20} = +103.8^\circ$, während das Deutsche Arzneibuch 6 für reines Yohimbin-Chlorhydrat $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ bis $+104^\circ$ in 1-proz. wäßriger Lösung angibt. Man sieht hieraus, daß die Drehungsbestimmung der wäßrigen Chlorhydratlösungen kein geeignetes Kriterium für die Reinheit des Yohimbins darstellt. In Pyridin ist der Unterschied bei den freien Basen schon größer: Yohimbin zeigt in 4-proz. Lösung $[\alpha]_D^{20} = +84.11^\circ$, Iso-yohimbin in 1.5-proz. Lösung: $[\alpha]_D^{20} = +57.6^\circ$. Am größten ist aber der Unterschied bei den Säuren in Pyridin: Iso-yohimboasäure zeigt in 0.9-proz. Lösung $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$, während Yohimboasäure in 8-proz. Lösung nur $[\alpha]_D^{20} = +79^\circ$ zeigt.

Aus der Drehung des Iso-yohimbin-Chlorhydrates kann weiter geschlossen werden, daß die von Warnat vermutete Identität des Iso-yohimbins mit dem Corynanthin Fourneaus nicht zutreffend ist. Während Iso-yohimbin-Chlorhydrat rechts dreht, gibt Fourneau für sein Corynanthin-Chlorhydrat in 2-proz. wäßriger Lösung $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ bis -64.15° an.

Die Namen „Meso-yohimbin“ und auch „Yohimbenin“, von welch letzterem Spiegel selber angibt, daß er nie ein einheitliches, krystallisiertes Produkt in Händen gehabt habe, sind nach unserer Auffassung aus der Literatur zu streichen.

Dagegen können die 4 Isomeren Yohimben, Yohimbin, Allo- und Iso-yohimbin als sichergestellt betrachtet werden. Zusammenfassend sei folgendes Schema gegeben. Hierin kommt den Säuren die Bruttoformel $C_{20}H_{24}O_3N_2$ zu; die Alkaloide selbst sind deren normale Methylester der Formel $C_{21}H_{26}O_3N_2$.

³⁾ B. 48, 2083 [1915].



Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, sowie dem Direktor der Riedel A.-G. Berlin, Hrn. Dr. F. Boedecker, sagen wir auch an dieser Stelle für die gewährte Unterstützung unseren besten Dank.

Beschreibung der Versuche.

Yohimbensäure.

Die Säure ist bereits in der ersten Mitteilung eingehend charakterisiert worden. Sie ist gegenwärtig mit den anderen Alkaloiden Gegenstand weiterer Untersuchungen, insbesondere des autoxydativen Abbaus, dem die krystallisierten Silbersalze der Säuren unter geeigneten Bedingungen anheimfallen. Über diese Versuche soll später eingehend berichtet werden. Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß auch Yohimbensäure — entgegen unserer ersten Beobachtung⁴⁾ — ein Silbersalz bildet, wenn man ihre ammoniakalische Lösung mit Silbernitrat versetzt. Es darf dabei jedoch nicht zuviel überschüssiges Ammoniak vorhanden sein, das auf die Silbersalze aller 4 Säuren lösend wirkt. Verkocht man die mit Ammoniak in Lösung gebrachten Niederschläge der Silbersalze, so scheidet sich bei der Yohimbensäure und unter Umständen bei der Allo-yohimboasäure ein Silberspiegel ab, während sich die Silbersalze der beiden andern Säuren in feinen, seidenglänzenden Nadeln abscheiden.

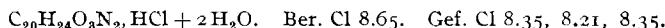
Ferner ist früher⁵⁾ der Drehungssinn des Yohimbens fälschlicherweise nach links angegeben. Es muß heißen $[\alpha]_D^{18} = +43.7^\circ$. Es hat also die Veresterung der Yohimbensäure $[\alpha]_D^{18} = -17.1^\circ$ eine Änderung des Drehungssinnes zur Folge gehabt.

⁴⁾ B. 59, 2193 [1926].

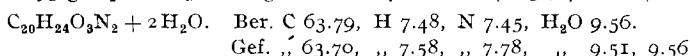
⁵⁾ B. 59, 2197 [1926].

Yohimbensäure-Chlorhydrat: 0.1 g unreine Yohimbensäure wird auf der Nutsche angesaugt und mit ca. 5—10 ccm heißer 2-n. Salzsäure übergossen. Alles außer Schmutz geht in Lösung. Aus dem Filtrat scheidet sich sofort das Chlorhydrat in Nadeln (0.1 g) ab, die jedoch noch nicht rein sind. Man löst sie, nach dem Absaugen und Auswaschen mit kalter 2-n. Salzsäure, in wenig Wasser, filtriert und versetzt heiß mit einigen Tropfen konz. Ammoniaks. Die Yohimbensäure fällt sofort in farblosen, schillernden Blättchen. Die dadurch gereinigte Säure liefert beim nochmaligen Übergießen mit 2-n. Salzsäure farbloses Chlorhydrat, das nach dem Auswaschen mit wenig kaltem Wasser analysenrein ist. Es schmilzt bei 299—300°. In Wasser ist es leicht löslich, in Alkohol schwer.

4.601 mg Sbst.: 1.550 mg AgCl. — 4.465 mg Sbst.: 1.480 mg AgCl. — 4.858 mg Sbst.: 1.640 mg AgCl.



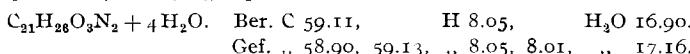
Analysen der Yohimbensäure aus Ammoniakwasser: 0.1096 g Sbst.: 0.2560 g CO₂, 0.0742 g H₂O. — 0.0999, 0.0994 g Sbst. (4 Stdn. über P₂O₅, 18 mm): 0.0995, 0.0995 g H₂O. — 3.602 mg Sbst.: 0.242 ccm N (20.5°, 761 mm).



Wasser-freie Yohimbensäure (4 Stdn. bei 110° und 18 mm über P₂O₅): 0.0902 g Sbst.: 0.2341 g CO₂, 0.0588 g H₂O.



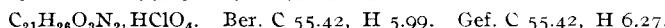
Yohimbensäure-methyl-betaïn (luft-trocken): 0.1742 g Sbst.: 0.3762 g CO₂, 0.1253 g H₂O. — 0.1142 g Sbst.: 0.2476 g CO₂, 0.0817 g H₂O. — 0.1142 g Sbst. (4 Stdn. über P₂O₅, 18 mm): 0.0196 g H₂O.



Perchloraat des Yohimbensäure-methyl-betaïns.

0.3 g Betaïn werden auf einer Nutsche angesaugt und mit heißer verd. Perchlorsäure-Lösung übergossen. Nach dem Erkalten haben sich 0.3 g silberglänzende, rhombische Blättchen des Perchloraates abgeschieden. Abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und auf Ton an der Luft getrocknet, schmilzt es bei 258—259° wie das Ausgangsmaterial. Die Mischprobe ergibt keine Depression, woraus folgt, daß sich die Perchlorsäure leicht abspalten läßt. Die Krystalle zerfallen beim Stehen über Chlorcalcium.

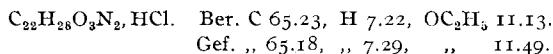
0.1350 g Sbst.: 0.2743 g CO₂, 0.0757 g H₂O.



Yohimben-äthylin-Chlorhydrat.

0.12 g Yohimbensäure werden mit 5 ccm Äthylalkohol unter Einleiten eines kräftigen Salzsäuregas-Stromes 1 Stde. am Rückfluß gekocht, filtriert und zur Krystallisation im Eisschrank stehen gelassen. Am anderen Tage auf dem Glasfilter-Tiegel abgesaugt, mit wenig kaltem Alkohol, dann mit absol. Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet, erhält man 0.15 g Chlorhydrat vom Zers.-Pkt. 223—225°.

0.0900 g Sbst.: 0.2151 g CO₂, 0.0586 g H₂O. — 3.650 mg Sbst.: 2.185 mg AgJ.



Die Base wird aus der wäßrigen Chlorhydrat-Lösung mit Ammoniak erhalten. Aus absol. Alkohol umkrystallisiert, schmilzt sie bei 250—251°.

Yohimbin (Schmp. 234°): 0.1430 g Sbst.: 0.3730 g CO₂, 0.0917 g H₂O. — 0.1072 g Sbst.: 0.2788 g CO₂, 0.0712 g H₂O.

C₂₁H₂₆O₃N₂. Ber. C 71.14, H 7.40. Gef. C 71.14, 70.93, H 7.17, 7.43.

Yohimbin-Chlorhydrat: 0.0912 g Sbst.: 0.2166 g CO₂, 0.0589 g H₂O. — 0.1040 g Sbst.: 0.2460 g CO₂, 0.0658 g H₂O.

C₂₁H₂₆O₃N₂, HCl. Ber. C 64.50, H 6.97. Gef. C 64.78, 64.51, H 70.22, 7.08.

Yohimbäthylin (Schmp. 189°): 0.1000 g Sbst.: 0.2614 g CO₂, 0.0704 g H₂O. — 0.0928 g Sbst.: 0.2425 g CO₂, 0.0638 g H₂O.

C₂₂H₂₈O₃N₂. Ber. C 71.69, H 7.66. Gef. C 71.29, H 71.27, H 7.88, 7.69.

Yohimbäthylin-Chlorhydrat: 0.0706 g Sbst.: 0.1694 g CO₂, 0.0467 g H₂O. — 0.0882 g Sbst.: 0.2115 g CO₂, 0.0593 g H₂O.

C₂₂H₂₈O₃N₂, HCl. Ber. C 65.23, H 7.22. Gef. C 65.44, 65.40, H 7.40, 7.52.

Drehung des Iso-yohimbin-Chlorhydrates in Wasser:

$$[\alpha]_D^{20} = +2.20^0 \times 2.8628 \times 2.0851 / 0.0604 \times 2.0936 = +103.8^0.$$

124. N. D. Zelinsky und B. A. Kasansky: Über Cyclobutyl-essigsäure.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. I. Universität Moskau.]

(Eingegangen am 31. Januar 1927.)

Bei der Synthese der Cyclobutyl-essigsäure gingen wir vom Cyclobutan-dicarbonsäureester-(1.1) aus, den wir nach Kishner¹⁾ aus Trimethylen-chlorobromid und Natrium-Malonester darstellten. Einige Operationen ergaben uns 253 g des genannten Esters vom Sdp.₈ 96—98°. Dieser Ester²⁾ wurde mittels metallischen Natriums in Gegenwart von absol. Alkohol reduziert, das Reaktionsprodukt mit möglichst wenig Wasser zersetzt und der Alkohol unter Anwendung eines Dephlegmators abgetrieben. Die ausgeschiedene Schicht wurde in Äther aufgenommen, während die alkalische Lösung einige Tage im Extraktor mit Äther behandelt wurde. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden mittels geschmolzener Pottasche getrocknet und das aus Cyclobutyl-carbinol und 1.1-Dimethylol-cyclobutan bestehende Reaktionsprodukt, nach Beseitigung des Äthers, fraktioniert. Der Alkohol ging bei 142—143° (gew. Druck) über, das Glykol bei 129—130° (13 mm). Bei den einzelnen Versuchen erreichte die Ausbeute an Cyclobutyl-carbinol 45% und an Glykol 10%.

Cyclobutyl-carbinoljodid, C₄H₇.CH₂.J.

Das Cyclobutyl-carbinol wurde der Einwirkung von trocknem rotem Phosphor und Jod ausgesetzt, und zwar in der Art, daß die Reaktion möglichst langsam verlief. Nach Zusatz der gesamten Jodmenge wurde das Gemisch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Die Ausbeute an Jodid betrug 65%.

Sdp.₁₆ 59°; d₄²⁰ = 1.6853; n_D²⁰ = 1.5408; Mol.-Refr. = 36.53, ber. für C₅H₈J 36.08. Das Inkrement der Molekular-Refraktion beträgt 0.45, entspricht also dem Tetramethylen-Ring.

¹⁾ Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 38, I 507 [1905].

²⁾ Zelinsky und Ujedinow, B. 46, 1093 [1913].