

**203. Kurt Warnat: Über Yohimbehe-Alkaloide (II. Mitteilung)<sup>1)</sup>.**

[Aus d. Laborat. d. Medizin. Klinik Kiel.]

(Eingegangen am 2. April 1927.)

Hr. Spiegel hat sich veranlaßt gefühlt, meine Feststellungen über das Yohimbin und Meso-yohimbin einer Kritik zu unterziehen<sup>2)</sup> und noch einmal wieder für seine Yohimbin-Formel  $C_{22}H_{28}O_3N_2$  einzutreten. Ich habe daraufhin den Äthyl- und Propylester der Yohimboasäure analysieren lassen und finde den Befund von E. Field<sup>3)</sup> vollkommen bestätigt, daß die Yohimboasäure mit nur einem Mol. des Alkohols Ester bildet und demnach das Yohimbin der Monomethylester dieser Säure ist. Auch Hahn und Brandenburg entscheiden sich in ihrer letzten Publikation<sup>4)</sup> für die Formel  $C_{21}H_{26}O_3N_2$ .

Auch meine Feststellung, daß sich aus Yohimbin nach der Vorschrift Spiegels<sup>5)</sup> kein Meso-yohimbin darstellen läßt, haben inzwischen Hahn und Brandenburg<sup>6)</sup> bestätigt. So verständlich, wie diese Autoren meinen, ist dieser Irrtum Spiegels allerdings nun nicht: Geht doch Spiegel ausdrücklich von reinstem Yohimbin, das „völlig von Meso-yohimbin befreit worden war“<sup>7)</sup>, aus. Nach dem Ergebnis dieses Versuches zu urteilen, muß dies Yohimbin aber noch Meso- = Iso-yohimbin enthalten haben.

Die Bezeichnung „Allo-yohimbin“, die Hahn für mein „Dihydro-yohimbin“ vorschlägt, nehme ich an, da ich inzwischen auch zu der Überzeugung gekommen bin, daß es sich bei diesem Alkaloid auch nur um ein Yohimbin-Isomeres handelt. Dieses Allo-yohimbin und Iso-yohimbin befinden sich nun durchaus nicht in jedem Handelsprodukt. Das Handelsprodukt der F. Hoffmann-La Roche A.-G., Basel, besteht aus reinem Yohimbin und enthält keine Nebenalkaloide. Dementsprechend enthalten die Endlaugen, für deren Überlassung ich der genannten Firma auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage, vielmehr Alkaloide als die, die Hahn und Brandenburg verarbeiten. Ich isoliere aus 500 g Endlauge, allerdings nach einer anderen Methode, 100–120 g Allo-yohimbin und 25 g Iso-yohimbin.

An der Identität des Iso-yohimbin mit dem Meso-yohimbin läßt sich trotz Spiegels gegenteiliger Behauptung nicht zweifeln; auch Hahn und Brandenburg stimmen meiner Ansicht bei. Direkt vergleichen konnte ich beide Alkaloide leider nicht, da Hr. Prof. Spiegel mir infolge seines plötzlichen Todes eine versprochene Probe nicht mehr senden konnte. Die von mir vermutete Identität des Iso-yohimbin mit dem Corynanthin ist nicht zutreffend, denn abgesehen von der Drehung sind beide Alkaloide auch sonst ziemlich verschieden. Hr. Prof. Fournau, Paris, war so freundlich, mir eine Probe Corynanthin, sowie der dazugehörigen Säure zu senden. Diese unterscheidet sich von der Iso-yohimboasäure ziemlich erheblich: sie schmilzt bei 259–261<sup>0</sup>, wasser-frei bei 286<sup>0</sup>. Auch

<sup>1)</sup> I. Mitteilung: B. 59, 2388 [1926].    <sup>2)</sup> L. Spiegel, B. 59, 2706 [1926].<sup>3)</sup> E. Field, C. 1924, I 1673; vergl. auch B. 60, 1009 [1927].<sup>4)</sup> G. Hahn und W. Brandenburg, B. 60, 708 [1927].<sup>5)</sup> L. Spiegel, B. 48, 2083 [1915].<sup>6)</sup> G. Hahn und W. Brandenburg, B. 60, 671, 708 [1927].<sup>7)</sup> L. Spiegel, B. 48, 2083 [1915].

das salzsaure Corynanthin ist in Alkohol viel leichter löslich als das Iso-yohimbin-Chlorhydrat.

Weiterhin habe ich einige Versuche über den Hofmannschen Abbau des Yohimbins angestellt und zunächst die Einwirkung von Dimethylsulfat auf Yohimboasäure untersucht. Auch da bin ich zu anderen Ergebnissen als Spiegel<sup>8)</sup> gekommen: Man erhält aus Yohimboasäure bei der Einwirkung von Dimethylsulfat und Kalilauge einen Körper  $C_{21}H_{28}O_4N_2 + 4H_2O$  vom Schmp.  $255^0$ , den Spiegel auch an einer Stelle kurz erwähnt und für eine Verbindung von Yohimboasäure mit seiner Methyl-yohimboasäure ansieht. Das ist aber keineswegs der Fall. Behandelt man diesen Körper mit absol. Alkohol, so geht er in die „Methyl-yohimboasäure“ Spiegels vom Schmp.  $298^0$  (Schmp.  $304^0$ ) über. Es handelt sich bei diesem Übergang sicher nicht um eine Krystallwasser-Entziehung wie bei der Yohimboasäure. Denn wenn man jetzt den Körper aus Wasser krystallisiert, behält er seinen hohen Schmelzpunkt, der allerdings einige Grade (bis auf  $287-290^0$ ) sinkt, so daß man nicht, wie Spiegel behauptet, durch mehrmaliges Krystallisieren den Schmp. von  $293^0$  auf  $304^0$  erhöhen kann, im Gegenteil zeigt der Körper Neigung, sich in den vom Schmp.  $255^0$  zurückzuverwandeln.

Durch Erwärmen mit verd. Salzsäure wird dieser Übergang schnell bewirkt, schwieriger durch längeres Kochen mit verd. Kalilauge. Der Körper vom Schmp.  $255^0$  zeigt keine ausgesprochenen basischen noch sauren Eigenschaften. Er bildet weder ein beständiges Kalium- noch ein salzsaures Salz. Verestern läßt sich der Körper nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht. Bei dem Körper vom Schmp.  $298^0$  handelt es sich also wohl um das Yohimboasäure-Methyl-betain, das durch Wasser-Anlagerung zu seiner Säure der „Methyl-yohimboasäure“ aufgespalten wird.

Infolge ihrer Unfähigkeit, Jodmethyl zu addieren, sind beide Körper für den Hofmannschen Abbau aber nicht zu gebrauchen. Deshalb habe ich Yohimboasäure decarboxyliert, was leicht durch Erhitzen des yohimboasäuren Kaliums über seinen Schmelzpunkt gelingt. Leider ist es mir bisher nicht möglich gewesen, die decarboxylierte Yohimboasäure krystallinisch zu erhalten. Sie stellt ein amorphes Pulver dar, doch stimmen die Analysen recht gut.

Bei dieser Gelegenheit habe ich auch die Yohimboasäure überdestilliert und habe dabei dasselbe Dimethyl-indol erhalten, das Barger<sup>9)</sup> bei der Destillation der Yohimboasäure mit Natronkalk gewann. Das Pikrat schmilzt bei  $157^0$ , das zugehörige Indol bei  $55^0$ . Es kann sich also nicht um 2.3-Dimethyl-indol handeln, wie Barger vermutet. Auch 1.2-Dimethyl-indol, das bei  $56^0$  schmilzt, ist mit diesem Dimethyl-indol nicht identisch.

Aus den bei der Destillation der Yohimboasäure übergehenden basischen Körpern lassen sich chinolin-ähnliche Basen nur in geringer Menge isolieren. Von Interesse scheint mir aber eine andere Base zu sein, die sich in diesem Anteil befindet. Die Analysen derselben stimmen am besten auf die Formel  $C_{13}H_{12}N_2$  ( $C_{12}H_{10}N_2$  käme erst in zweiter Linie in Betracht), sie hat also noch beide Stickstoffatome des Yohimbins, wovon nur eines basisch ist. Diese Base zeigt ähnliche Eigenschaften wie das Phenanthridin, das salzsaure Salz z. B. verhält sich fast genau so wie salzsaures Phenanthridin.

<sup>8)</sup> L. Spiegel, B. **38**, 2831 [1905]; L. Spiegel und Corell, B. **49**, 1086 [1916].

<sup>9)</sup> Barger und Field, Journ. chem. Soc. London **107**, 1025 [1914].

Daß dieser Körper  $C_{13}H_{12}N_2$  sich erst bei der Destillation bildet, ist nicht wahrscheinlich, da er in verhältnismäßig guter Ausbeute entsteht und außerdem die Destillation bei ziemlich tiefer Temperatur durchgeführt wird. Ich werde versuchen, durch Druckverminderung den Eingriff in Zukunft noch milder zu gestalten. Übrigens bildet sich diese Base auch in geringer Menge bei der Kalischmelze der Yohimboasäure. In noch besserer Ausbeute erhält man denselben Körper bei der Destillation der Allo-yohimboasäure. Auch liefert diese Säure dasselbe Indol. Mit der Aufklärung der Konstitution der Base  $C_{13}H_{12}N_2$  bin ich beschäftigt.

### Beschreibung der Versuche.

Der Propylester der Yohimboasäure wurde nach den Angaben von Spiegel und Auerbach<sup>10)</sup> dargestellt und zeigt die dort beschriebenen Eigenschaften. Schmelzpunkt  $137^{\circ}$ .

5.140 mg Subst.: 13.040 mg  $CO_2$ , 3.71 mg  $H_2O$ . — 3.321 mg Subst.: 0.214 ccm N ( $20^{\circ}$ , 739 mm).

$C_{23}H_{30}O_3N_2 + H_2O$ . Ber. C 69.00, H 8.00, N 7.00. Gef. C 69.21, H 8.08, N 7.17.

Dagegen nach Spiegel:

$C_{26}H_{36}O_3N_2 + H_2O$ . Ber. C 70.59, H 8.60, N 6.34.

Yohimbäthylin (aus 50-proz. Alkohol): 5.821 mg Subst.: 14.575 mg  $CO_2$ , 4.00 mg  $H_2O$ .

$C_{22}H_{28}O_3N_2 + H_2O$ . Ber. C 68.39, H 7.69. Gef. C 68.31, H 7.77.

Yohimbäthylin (aus absol. Alkohol): 4.993 mg Subst.: 13.010 mg  $CO_2$ , 3.40 mg  $H_2O$ .

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ . Ber. C 71.69, H 7.66. Gef. C 71.08, H 7.62.

Nach Spiegel:  $C_{24}H_{32}O_3N_2$ . Ber. C 72.73, H 8.08.

### Methylierung der Yohimboasäure mit Dimethylsulfat.

Schüttelt man eine alkalische Lösung von Yohimboasäure mit Dimethylsulfat, so tritt unter Erwärmung rasch Reaktion ein, und nach einiger Zeit fallen aus der Lösung glänzende Krystalle aus, die nach dem Umlösen aus Wasser bei  $255^{\circ}$  schmelzen. Dieser Körper verhält sich ziemlich neutral: Er bildet kein beständiges Kaliumsalz. Das salzsaure Salz scheint sich beim Einleiten von Salzsäure in die absolut-alkoholische Lösung zu bilden, doch wird beim Umkrystallisieren dieses Salzes der Ausgangskörper zurückgehalten.

4.690 mg Subst.: 9.720 mg  $CO_2$ , 3.44 mg  $H_2O$ . — 3.131 mg Subst.: 0.185 ccm N ( $21^{\circ}$ , 729 mm).

$C_{23}H_{28}O_4N_2 + 4H_2O$ . Ber. C 56.76, H 8.11, N 6.31. Gef. C 56.54, H 8.21, N 6.46.

Suspendiert man diesen Körper in absol. Äthylalkohol, so löst er sich ein wenig. Dann aber fällt sofort ein auch in der Hitze in Alkohol unlöslicher Körper vom Schmp.  $298^{\circ}$  aus, die „Methyl-yohimboasäure“ Spiegels. Dieser Vorgang gleicht ganz der Bildung des Yohimboasäure-anhydrids durch Alkohol. Dieses Anhydrid bildet aber bei einmaligem Krystallisieren aus Wasser sofort Yohimboasäure zurück; dagegen behält der Körper vom Schmp.  $298^{\circ}$  hierbei seinen hohen Schmelzpunkt. Bei längerem Kochen mit verd. Kalilauge verwandelt er sich langsam in den Körper vom Schmp.  $255^{\circ}$  zurück; schnell geschieht dies beim Erwärmen mit verd. Salzsäure. Gegenwart von Salzsäure verhindert auch die Bildung des Körpers.

<sup>10)</sup> L. Spiegel, B. 37, 1764 [1904].

## Decarboxylierung der Yohimboasäure.

Trocknes yohimboasaures Kalium wird vorsichtig über seinen Schmelzpunkt erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit Natronlauge verrieben und ausgeäthert. Der Äther-Lösung entzieht man die Base durch Salzsäure, macht alkalisch und äthert nochmals aus. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt die decarboxylierte Yohimboasäure als amorphe, fast farblose Masse. Sie ist sehr leicht löslich in Alkohol und Methylalkohol. Schmp. des amorphen Pulvers 122°.

4.530 mg Subst.: 12.795 mg CO<sub>2</sub>, 3.21 mg H<sub>2</sub>O. — 3.329 mg Subst.: 0.264 ccm N (15°, 719 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 77.03, H 8.11, N 9.46. Gef. C 77.05, H 7.93, N 8.89.

## Destillation der Yohimboasäure bzw. Allo-yohimboasäure.

Man destilliert Yohimboasäure aus einem Kolben mit tief angesetzttem, weitem Rohr. Alles Überdestillierte wird in Äther gelöst und mit 10-proz. Salzsäure einige Male ausgeschüttelt. In dem Äther hinterbleiben indolartige Körper, in der Salzsäure teils gelöste, teils ölig ausfallende salzsaure Basen.

Aufarbeitung des Indol-Anteils: Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Öl destilliert. Die Hauptmenge geht bei 270–275° über. Alles von 260–280° Übergehende wird für sich aufgefangen, in wenig Benzol gelöst und die auf Indol berechnete Menge Pikrinsäure in heißem Benzol zugegeben. Beim Erkalten erstarrt das Ganze zu einem Krystallbrei rubinroter Nadeln, die nach 1–2-maliger Krystallisation aus Benzol bei 157° schmelzen. Dies Pikrat wird in verd. Kalilauge suspendiert und im Wasserdampf-Strom destilliert. Es geht ein fäkal-artig riechender Indol-Körper über, der schon im Kühler krystallinisch erstarrt. Die Krystalle werden gesammelt, auf Ton getrocknet und aus Ligroin umgelöst. Schmp. 55°. Sie sind sehr leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser.

4.810 mg Subst.: 14.510 mg CO<sub>2</sub>, 3.10 mg H<sub>2</sub>O. — 3.379 mg Subst.: 0.303 ccm N (18°, 740 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N (Dimethyl-indol). Ber. C 82.76, H 7.59, N 9.66. Gef. C 82.30, H 7.21, N 10.08.

Das Pikrat gab mit dem Pikrat des 1.2-Dimethyl-indols, das bei 156° schmilzt, starke Depression. Misch-Schmp. 135–137°. Proben beider Indole zusammengesmolzen, wurden bei Zimmer-Temperatur nicht wieder fest.

Der bei der Destillation über 280° übergelohende Anteil wurde noch nicht weiter untersucht. Möglicherweise findet sich darin Carbazol oder ähnliche Körper.

Aufarbeitung der Basen: Aus den gesamten salzsauren Salzen, gelösten und ungelösten, wurden durch Kalilauge die Basen freigemacht und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein sehr dickes Öl, von dem zwischen 240° und 280° nur recht wenig übergeht. Es sind dies chinolin-ähnlich riechende Basen, die nicht weiter untersucht werden. Nach dem Abdestillieren dieser Basen krystallisiert man den Rückstand aus sehr viel Wasser um; man erhält dabei die Base C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> in glänzenden Blättchen vom Schmp. 230–232°.

Beim Unkrystallisieren hat man ziemliche Verluste, auch geht eine ganze Menge nicht in Lösung. Man erhält etwa aus 25 g Allo-yohimboasäure: 1.5 g Indol vom Siedepunkt 270–280°, 1 g über 280° übergelohende, nicht-basische Körper, 0.3–0.5 chinolin-ähnliche Base und 4.3 hochsiedende Base, hauptsächlich C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>.

Base  $C_{13}H_{12}N_2$ .

Die Base ist leicht löslich in Äthyl- und Methylalkohol, Äther und Benzol, schwer in Ligroin und fast unlöslich in Wasser. In heißem Wasser löst sie sich ein wenig, so daß man sie, wenn auch nur schlecht, aus Wasser krystallisieren kann. Ist sie schon ziemlich rein, dann läßt sie sich auch ganz gut aus wäßrigem Methylalkohol umlösen. Schmp.  $230-232^{\circ}$ .

5.210 mg Sbst.: 15.170 mg  $CO_2$ , 2.82 mg  $H_2O$ . — 3.420 mg Sbst.: 0.431 ccm N ( $19^{\circ}$ , 740 mm). — 3.333 mg Sbst.: 0.439 ccm N ( $20^{\circ}$ , 728 mm).

$C_{13}H_{12}N_2$ . Ber. C 79.59, H 6.12, N 14.29. Gef. C 79.43, H 6.07, N 14.11, 14.44.

Das salzsaure Salz krystallisiert aus einer warmen Lösung der Base in 2-n. Salzsäure in feinen Nadeln, die auch zu weiterer Reinigung aus 1–2-proz. Salzsäure krystallisiert werden. In reinem Wasser ist das Salz sehr leicht löslich. Die ganz verdünnten Lösungen zeigen eine sehr schöne, blaue Fluoreszenz; in konz. Lösung und auch bei Zugabe von Säure verschwindet diese jedoch immer mehr — ein Verhalten, das genau dem des salzsauren Phenanthridins gleichkommt. Das salzsaure Salz zersetzt sich langsam oberhalb von  $270^{\circ}$  unter allmählichem Schwarzfärben.

5.279 mg Sbst.: 11.045 mg  $CO_2$ , 3.03 mg  $H_2O$ . — 2.985 mg Sbst.: 0.287 ccm N ( $17^{\circ}$ , 737 mm). — 0.0903 g Sbst.: 0.0514 g AgCl.

$C_{13}H_{12}N_2 \cdot HCl + 2H_2O$ . Ber. C 58.10, H 6.33, N 10.43, Cl 13.22.

Gef. „ 57.07, „ 6.57, „ 10.81, „ 14.08.

Das Pikrat krystallisiert in feinen, gelben Nadeln vom Schmp.  $258-260^{\circ}$ .

4.852 mg Sbst.: 9.435 mg  $CO_2$ , 1.71 mg  $H_2O$ . — 2.602 mg Sbst.: 0.378 ccm N ( $17^{\circ}$ , 736 mm).

$C_{13}H_{12}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ . Ber. C 53.65, H 3.53, N 16.47. Gef. C 54.28, H 3.94, N 16.31.

## 204. S. Wassiljew: Katalytische Reduktion aliphatischer Oxime in Gegenwart von Nickel bei Zimmer-Temperatur.

[Aus d. Mediz.-chem. Laborat. d. I. Staatsuniversität Moskau.]

(Eingegangen am 26. März 1927.)

Werden Acetaldoxim und Acetoxim in gasförmigem Zustande bei  $180-220^{\circ}$  im Wasserstoff-Strom über fein verteiltes Nickel geleitet, so entstehen, wie bekannt, primäre und sekundäre Amine, denen geringe Mengen tertiärer Amine beigemengt sind<sup>1)</sup>. Gulewitsch und Broude<sup>2)</sup> haben nachgewiesen, daß Acetaldoxim und Propionaldoxim bei Gegenwart von kolloidalem Palladium bei Zimmer-Temperatur zu tertiären Aminen reduziert werden, während primäres Äthylamin unter diesen Bedingungen nicht verändert wird. Die Entstehung der tertiären Amine kann also nicht auf dem Wege über die primären Amine erfolgen. Mignonac<sup>3)</sup>, der die Reduktion von Oximen der aromatischen und fett-aromatischen Reihe in Gegenwart von Nickel bei Zimmer-Temperatur und in absolut-alkoholischer Lösung untersucht hat, zeigte, daß unter diesen Bedingungen die entsprechenden Imine gebildet werden.

Von diesen Befunden ausgehend äußerte Gulewitsch<sup>2)</sup> die Vermutung, daß das als Zwischenprodukt entstehende Imin durch Wasser hydrolysiert

1) P. Sabatier: La catalyse en chimie organique, 143 [1920].

2) B. 57, 1645 [1924], 58, 798 [1925].

3) Compt. rend. Acad. Sciences 170, 936 [1920], 171, 114 [1920].