

Es liefert bei der Hydrolyse 6-Nitro-phthalid und vereinigt sich in Benzol gelöst mit Anilin zu

[2'-Cyan-4'-nitro-benzyl]-anilin-Bromhydrat. Die freie Base löst sich in organischen Lösungsmitteln (Methanol, Aceton, Äther, Benzol) mit tief violettroter Farbe und krystallisiert daraus in feinen, gelblichweißen Nadelchen, die sich bei 150° violett färben, bei 172° zusammensintern und bei 181° unter Aufschäumen zersetzen. Sie zersetzen sich auch bei längerem Erhitzen auf 100° und bei längerem Stehen ihrer Lösung in Methanol.

28.96 mg Sbst.: 71.04 mg CO₂, 10.73 mg H₂O. — 2.978 mg Sbst.: 0.439 ccm N (20°, 730 mm).

C₁₄H₁₁O₂N₃. Ber. C 66.63, H 4.00, N 16.66.

Gef. „ 66.89, „ 4.15, „ 16.49.

D) 2-[Nitro-*p*-tolyl]-phthalimidin.

2-*p*-Tolyl-phthalimidin: 2 g *o*-Cyan-benzylbromid werden mit 2.2 g *p*-Toluidin verschmolzen und danach noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann fügt man Natriumcarbonat-Lösung hinzu und destilliert 3 Stdn. mit Dampf. Der braune, ölige Destillations-Rückstand erstarrt beim Erkalten und ergibt durch wiederholtes Umkrystallisieren aus 50-proz. Methanol farblose Nadeln, die bei 141° schmelzen. Ausbeute 2 g.

18.44 mg Sbst.: 54.66 mg CO₂, 10.00 mg H₂O.

C₁₅H₁₃ON. Ber. C 80.68, H 5.87. Gef. C 80.85, H 6.07.

Derselbe Stoff entsteht auch, wenn man 10 g 2-*p*-Tolyl-phthalimid in 300 ccm Methanol mit 11 g Zinn-Schwamm und 100 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, bis alles Zinn gelöst ist, und dann mit 300 ccm Wasser stufenweise fällt. Ausbeute etwa 50% d. Th.

Die Mononitroverbindung daraus krystallisiert aus Eisessig in hellgelben Sternchen vom Schmp. 204°.

25.14 mg Sbst.: 62.08 mg CO₂, 9.73 mg H₂O.

C₁₆H₁₂O₃N₂. Ber. C 67.20, H 4.48. Gef. C 67.35, H 4.33.

Eine 3-Benzal-Verbindung konnten wir nicht daraus gewinnen.

128. Georg Hahn, Ernst Kappes und Hermann Ludewig: Über Yohimbehe-Alkaloide, VIII. Mitteil.: Die Dehydrierung des Yohimbins mit Bleitetraacetat und die Konstitutionsformel des Yohimbins.

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

(Eingegangen am 19. Februar 1934.)

J. P. Wibaut und F. Mendlik¹⁾ haben als erste die Dehydrierung des Yohimbins, C₂₁H₂₆N₂O₃, unternommen, und dabei drei gut charakterisierte Dehydrierungsprodukte erhalten, die sie Yobyryin, C₁₉H₁₈N₂, Keto-yobyryin, C₂₀H₁₆ON₂ (Schmp. 328°) und Dihydro-yobyryin, C₁₉H₂₀N₂ (Schmp. 170°) nannten. Sie verfahren dabei so, daß sie Yohimbin oder Yohimboasäure mit Selen-Staub etwa 30 Min. auf 300° erhitzten und die in heftiger Reaktion erhaltene Schmelze aufarbeiteten.

¹⁾ J. P. Wibaut u. F. Mendlik, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **51**, 1 [1931].

Zusammen mit W. Schuch²⁾ hat der eine von uns ebenfalls mit Selen zu dehydrieren versucht. In Tetralin — das merkliche Mengen Selen löst und relativ beständig dagegen ist — werden leicht zwei H-Atome aus dem Yohimbin entfernt, während die weitere Dehydrierung nur sehr langsam — etwa mit der Geschwindigkeit der Tetralin-Dehydrierung — verläuft. Erst beim Erhitzen ohne Lösungsmittel auf 300° tritt stärkere Dehydrierung ein. Obgleich wir diese Dehydrierung in der Hochvakuum-Sublimations-Apparatur vornahmen, um längeres Erhitzen der Produkte zu vermeiden, schien es uns doch zu gewagt, das erhaltene, gut krystallisierte Produkt zum Ausgangsmaterial weiterer Abbau-Versuche zu machen, weil die Gefahr der Ringskelett-Veränderung bei dieser Methode erfahrungsgemäß groß ist. Wir haben daher nach gelinderen Dehydrierungsmitteln gesucht.

Sehr lange haben wir uns bemüht³⁾, das als schwach gelbliches Pulver leicht zu erhaltene Yohimbin-triozonid, zum Ausgangspunkt zu nehmen. Leider führten aber alle Variationen seiner Zersetzung zu sehr labilen und schwer faßbaren Spaltstücken, so daß wir von der Verfolgung dieser Methode Abstand nehmen mußten. Schließlich fand sich in dem von O. Dimroth⁴⁾ dargestellten und von Criegee⁵⁾ näher studierten Bleitetraacetat ein geeignetes Agens mit dem Yohimbin bei Zimmer- bzw. der Siedetemperatur des Eisessigs dehydriert werden kann.

Das Bleitetraacetat kann nach Criegee prinzipiell in dreierlei Weise reagieren: 1) kann eine einfache Dehydrierung unter Bildung zweier Moleküle Essigsäure stattfinden; 2) kann ein Wasserstoff-Atom durch die Gruppe O.CO.CH₃ ersetzt werden; und 3) können sich die beiden, aus einem Molekül Bleitetraacetat freiwerdenden O.CO.CH₃-Reste an eine Doppelbindung anlagern und ein acetyliertes Glykol bilden. Dieses Glykol kann von überschüssigem Bleitetraacetat weiter oxydiert werden, wobei unter Sprengung der Bindung ein Keton oder Aldehyd resultiert.

In Anbetracht dieser verschiedenen Möglichkeiten, haben wir auf 1 Mol. Yohimbin der Reihe nach 1, 2, 3, 4, und so weiter bis 9 Mol. Bleitetraacetat einwirken lassen.

A) Mit 1 Mol Bleitetraacetat, das zur Eisessig-Lösung des Alkaloids bei 15–20° zugesetzt wurde, bleibt ein großer Teil des Yohimbins unverändert. Wir konnten 25 % als Yohimbäthylin zurückgewinnen, woraus folgt, daß die Reaktion, die stattgefunden hatte, mehr als 1 Mol. Bleitetraacetat verbraucht haben mußte. Das als Säure stets zu 12 % gefaßte Reaktionsprodukt zeigte Analysen-Werte, die auf die Formel C₂₂H₂₄N₂O₅ stimmten. Der Schmp. der Säure liegt sehr hoch; je nach dem Erhitzen zersetzt sie sich bei 350–358°. Ebenso ist die Drehung in Eisessig $[\alpha]_D^{20} = +391^0$ sehr hoch.

Für das Verständnis der Bruttoformel mit 22 C-Atomen war von Wichtigkeit, daß die Säure aus ihrem Natriumsalz nicht mit verd. Essigsäure ausfällbar war, sondern, daß es dazu immer erst eines längeren Kochens mit Eisessig bedurfte, bis dann in der Kälte zugesetztes Wasser die feinen Nadeln der Säure zur Abscheidung brachte. Daraus konnte geschlossen werden, daß der um 2 C-Atome über der Yohimboasäure liegende C-Gehalt, durch den Eintritt einer Acetylgruppe hervorgerufen worden sei. Die Mikro-

²⁾ G. Hahn u. W. Schuch, B. **63**, 1638 [1930].

³⁾ Dissertat. E. Kappes, Frankfurt a. M., 1933.

⁴⁾ O. Dimroth, B. **53**, 484 [1920].

⁵⁾ R. Criegee, A. **481**, 263; B. **64**, 260 [1931].

Acetylbestimmung ergab denn auch die einer vorhandenen Acetylgruppe entsprechende Menge Essigsäure. Da im übrigen die C-Anzahl unverändert geblieben war, mußten zwei der vier Sauerstoff-Atome der Carboxylgruppe angehören. Das dritte muß in der Hydroxylgruppe des Yohimbins verankert und das vierte schließlich neu eingeführt worden sein. Da die Hydroxylgruppe, die auch schon im Ausgangsmaterial vorhanden ist, nur schwer acetylierbar ist, kann angenommen werden, daß die Acetylgruppe der neuen Säure an dieser eingetretenen Hydroxylgruppe haften wird. Ebenso wie mit Alkali, fliegt diese Acetylgruppe auch bei der Einwirkung von Alkohol und Salzsäuregas durch Umesterung heraus, während die COOH-Gruppe dabei verestert wird. Der farblosen Säure gegenüber sind der Äthyl- und Methylester intensiv gelb. Auch ihre Zersetzungspunkte — $310-315^{\circ}$ für den Methyl- und 318° für den Äthylester — und ebenso ihre Drehungen — $[\alpha]_D^{20} = +348^{\circ}$ (Methyl), $[\alpha]_D^{20} = +368^{\circ}$ (Äthyl) — sind sehr hoch.

Bei der Analyse ergaben sich Werte, die besser auf $C_{21}H_{26}N_2O_4$ bzw. $C_{22}H_{28}N_2O_4$ für den Äthylester stimmen, als für die Formeln mit zwei H-Atomen weniger.

Den Formeln mit dem höheren H-Gehalt entspräche lediglich ein Eintritt einer Hydroxyl- bzw. einer O.CO.CH₃-Gruppe in das sonst unveränderte Molekül des Yohimbins; also etwa die Oxydation eines tertiären H-Atoms. Nur mit dem Eintritt einer OH-Gruppe kann nun aber die starke Gelbfärbung und die stark erhöhte Beständigkeit der neuen Substanz nicht erklärt werden. Auch der Verbrauch von mindestens 2 Molen Bleitetraacetat spricht dafür, daß außerdem eine Dehydrierung — mindestens um 2 H-Atome — stattgefunden hat, zumal 2 solche — wie eingangs erwähnt — auch mit Selen leicht entfernt werden können. Wir möchten daher den erhaltenen Körper als ein Dehydro-oxy-yohimbin ansprechen.

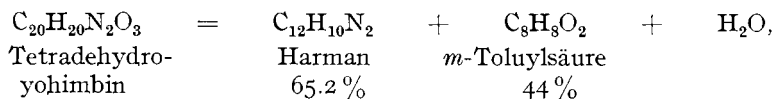
Es ist nun für den durch die Dehydrierung angestrebten Endzweck unwesentlich und deshalb auch nicht untersucht worden, ob die eingetretene OH-Gruppe durch Anlagerung von zwei O.CO.CH₃-Resten an die entstandene Doppelbindung und nachträgliche Abspaltung von Essigsäure entstanden ist, oder durch die schon genannte Oxydation eines tertiären Wasserstoffs an einer anderen Stelle des Moleküls.

B) Mit 2 Molen Bleitetraacetat: Obgleich nun unzweifelhaft die Bedingungen zur Bildung des Dehydro-oxy-yohimbins gegeben sind — wir erwarteten eine größere Ausbeute daran —, ließ sich in allen angestellten Versuchen, keine Spur der leicht auch in kleinen Mengen erkennbaren Dehydro-oxacetyl-yohimboasäure finden. Hier wurde stets nur das Chlorhydrat des als Tetradehydro-yohimbin anzusprechenden Reaktionsproduktes gefaßt. Die Ausbeute betrug 25–30 %. Unverändertes Yohimbin wurde nicht mehr gefunden. Hieraus kann wohl geschlossen werden, daß das Dehydro-oxy-yohimbin Zwischenprodukt dieser Reaktion ist. Das freie Tetradehydro-yohimbin konnte aus den wäßrigen Lösungen des Chlorhydrates mit konz. Ammoniak nicht quantitativ gefällt werden. Erst Sättigen der Lösung mit Ammoniakgas unter Kühlung bringt die Base, in schönen, gelben Krystallen, zur Abscheidung.

Die Analysen-Werte der beiden Ester stimmen auf $C_{21}H_{22}N_2O_3$ bzw. $C_{22}H_{24}N_2O_3$ — Formeln, die sich durch das Perchlorat erhärten ließen. Während die Ester gegen 2-n. Natronlauge auch beim Kochen beständig sind, wurden sie von alkohol. Kalilauge sehr rasch verseift. Die Tetradehydro-

yohimboasäure ist farblos, krystallisiert mit 2 Mo!. Wasser und bildet ein schön krystallisiertes Chlorhydrat und Nitrat.

C) Geht man zu Einwirkung von 3, 4 und 5 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Yohimbin über, dann zeigt sich ein Maximum der Ausbeute an Tetradehydro-yohimbin bei Verwendung von 3 Molen. Läßt man diese bei etwa 50–80° einwirken, dann erreicht die Ausbeute 50–60 %. Dieses mengenmäßig so günstige Resultat, verbunden mit der stark erhöhten Beständigkeit, ließ es angebracht erscheinen, mit dem Tetradehydro-yohimbin nunmehr Abbau-Versuche zu machen. Der erste dahingehende Versuch, die Alkali-Schmelze, brachte bereits einen vollen Erfolg. Aus 5 g des Tetradehydro-yohimbin-Chlorhydrates wurden nämlich beim 1½-stdg. Kochen mit amylalkohol. Kalilauge — also ebenfalls unter sehr gelinden Bedingungen — 1.5 g reines Harman einerseits und 0.8 g reine *m*-Toluylsäure andererseits erhalten. Stellt man diese Spaltstücke dem Ausgangsmaterial gegenüber, dann ergibt sich folgende Reaktionsgleichung:



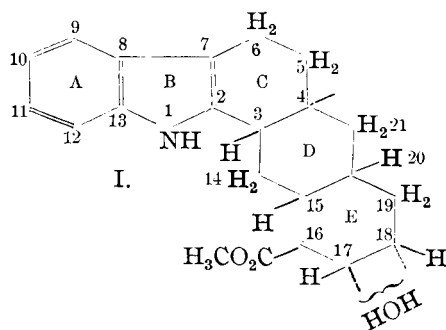
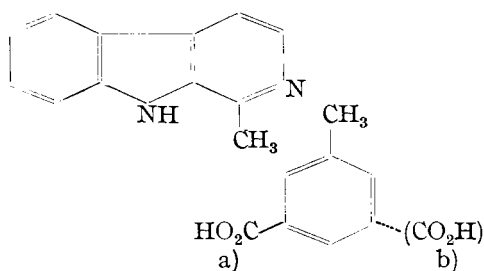
die durch die erzielten Ausbeuten als völlig sichergestellt angesehen werden kann. Das heißt, es hat außer der Abspaltung der sekundären Hydroxylgruppe mit einem benachbarten H-Atom als Wasser — analog der von Barger⁶⁾ ausgeführten Bildung von Apo-yohimbin aus Yohimbin — nur eine Wasserstoff-Verschiebung stattgefunden. Diese überraschend leichte Auffindung von Harman, in so guter Ausbeute und unter so gelinden Bedingungen, stellt dieses Ringsystem als genuines Bauelement des Yohimbins absolut sicher.

Wir haben eingangs schon erwähnt, daß bei der Dehydrierung mit Selen Ringskelett-Veränderungen zu befürchten seien, und somit alle Resultate des weiteren Abbaus solange nur mit Vorbehalt Verwendung finden können, als nicht durch Ergebnisse, die mit Sicherheit derartiges ausschließen, eine Bestätigung erfolgt ist. Diese Bestätigung der Unversehrtheit der Ringsysteme des Yohimbins in den Selen-Dehydrierungsprodukten, den Yobyrynen, liegt nunmehr durch die Resultate des Bleitetraacetat-Abbaus vor. Wibaut und Mendlik haben z. B. durch Alkali-Schmelze von Keto-yobyryn 2.3-Dimethyl-benzoesäure neben anderen Produkten erhalten, während Barger⁷⁾ durch methodische Verbesserung dieser Reaktion, neben der Hemellitylsäure, auch Nor-harman fassen konnte, womit, ebenso wie bei der von uns ausgeführten Spaltung, sämtliche C-Atome des Ausgangsmaterials erfaßt waren. Die Verknüpfung beider Spaltstücke war Barger möglich durch die auf oxydativem Wege gefaßte Berberonsäure (1.3.4-Pyridin-tricarbonsäure), die das Ringskelett, wie es in Formel I benutzt ist, aufzustellen erlaubte. Abgesehen davon, daß die Angliederung der Hemellitylsäure an Nor-harman auch dann noch in zweierlei Weise erfolgen konnte, so daß einmal die Carboxylgruppe nach 16, einmal nach 19 zu stehen kommt, haftete dem Ganzen die durch die Möglichkeit der Ringskelett-Veränderung gegebene Unsicherheit an. Barger selbst äußert dazu: „es ist aber noch

⁶⁾ G. Barger, Journ. chem. Soc. London **123**, 1038.

⁷⁾ G. Barger, Helv. chim. Acta **16**, 1343 [1933].

zu diskutieren, ob Yohimbin dasselbe Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst enthält. Möglicherweise entsteht das Yobyryn erst durch eine tiefgreifende, sekundäre Reaktion, da die Behandlung mit Selen-Staub nicht immer eindeutige Resultate liefert. Man denke an Cholesterin“. Die Auffindung des Harmans und der *m*-Tolylsäure beseitigen nun gleichzeitig beide Unklarheiten. Ringskelett-Veränderungen sind bei den von uns angewendeten Bedingungen ausgeschlossen, und die Stellung der Carboxylgruppe ergibt sich ebenfalls eindeutig aus folgender Überlegung: Die Angliederung der *m*-Toluylsäure an das Harman kann in zweierlei Weise erfolgen, nämlich entweder nach a) oder b):



wonach einmal Stellung 16, das andere Mal Stellung 18 für die Carboxylgruppe resultierte, beziehungsweise die Methylgruppe des Harmans würde einmal in *o*-, im anderen Falle aber in *p*-Stellung zum Carboxyl eingreifen. Durch die Kombination unseres Befundes mit der Tatsache, daß die Spaltung beim Keto-yobyryn zu Nor-harman und 2,3-Dimethyl-benzoesäure führt, also die beiden C-Atome 14 und 21 am Ring E verbleiben, geht eindeutig hervor, daß die *m*-Toluylsäure nach Schema a) angegliedert sein muß, im Yohimbin (I) somit das Carboxyl am C-Atom 16 sitzt. In Stellung 18 kann es nicht sitzen, weil dann bei der Spaltung des Keto-yobyryns 3,4-Dimethyl-benzoesäure gefunden werden müßte; und am C-Atom 19 kann es sich nicht befinden, weil dann unsere Spaltung des Tetradehydro-yohimbins *o*-Toluylsäure hätte ergeben müssen.

Die damit festgelegte Formel des Yohimbins ist nun nur noch unsicher in Bezug auf die Stellung der Hydroxylgruppe. Barger hat bereits auf die naheliegende phytochemische Bildung aus Tryptophan und Tyrosin hingewiesen. Danach wäre mit dem Sitz der Hydroxylgruppe in 17, noch wahrscheinlicher aber in 18, zu rechnen. Diese letzte Unsicherheit hoffen wir dadurch beseitigen zu können, daß wir durch weitere Einwirkung von Bleitetraacetat den Ring E völlig aromatisieren, also die alkohol. OH-Gruppe in eine phenolische verwandeln. Es besteht dann die Möglichkeit, daß bei der Alkali-Schmelze eine Oxy-carbonsäure anfällt, aus der sich die Stellung der OH-Gruppe einwandfrei ergeben muß.

D) Leider hat die Einwirkung von 6, 7, 8 und 9 Molen Bleitetraacetat bisher diesen Erfolg nicht gebracht, weil das mit 8 Molen Bleitetraacetat in bester Ausbeute entstehende weitere Dehydrierungsprodukt noch nicht in krystallisierter Form hat gefaßt werden können.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß Hahn und Stenner⁸⁾ durch Umlagerung des Yohimbensäure-methyl-betains in das natürliche Yohimben zeigen konnten, daß die Carboxylgruppe des Yohimbens α -ständig zum „aktiven“ Stickstoff, also dem an der Stelle 4, steht. Dies kann entweder in C₅ oder C₂₁ sein. Berücksichtigt man die Bildungs-Möglichkeit aus Tryptophan, dann ist die Stellung in 5 die wahrscheinlichste.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Gewährung von Mitteln und Hrn. Direktor Dr. Boedecker von der J. D. Riedel-E. de Haen A.-G. für liebenswürdiges Überlassen von Ausgangsmaterial meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von 1 Mol Bleitetraacetat auf 1 Mol Yohimbin.

7 g gut getrocknete, reine Yohimbinbase wurden in 80 ccm Eisessig gelöst und in der Kälte 8.8 g $\text{Pb}(\text{O.CO.CH}_3)_4$ zugegeben. Beim Umschütteln ging das Pb-Salz nach einigen Augenblicken glatt in Lösung. Der Eisessig erwärmte sich dabei auf etwa 40° und färbte sich um so röter, je mehr $\text{Pb}(\text{O.CO.CH}_3)_4$ in Lösung ging. Neutralisierte man langsam die Essigsäure mit der entsprechenden Menge 20-proz. Natronlauge und kühlte gut unter dauerndem Schütteln, so schied sich in noch saurem Medium ein braunes, zähes Öl ab, das sich beim Schütteln an der Gefäßwand festsetzte. Kurz bevor Bleihydroxyd auszufallen begann, wurde die trübe, hellbraune Lösung von dem Wandöl dekantiert und so auf einfache Weise organische von anorganischen Bestandteilen getrennt. Der braune Wandkörper wurde beim längeren Stehen fest, enthielt aber noch anhaftendes Bleihydroxyd und wurde deshalb, teils um die begonnene Abspaltung der evtl. eingetretenen Acetylgruppen zu vervollständigen, teils um die Carboxymethylgruppe zu verseifen, mit 30-proz. Natronlauge 3 Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und das Natriumsalz auf Ton getrocknet. Erhalten: 10 g von Alkali durchsetztes, gelbes, einheitlich aussehendes Produkt.

9 g Natriumsalz wurden in 60 ccm Eisessig gelöst, die braune Lösung filtriert und im offenen Gefäß etwas eingedampft. Nach dem Erkalten wurde die doppelte Menge Wasser zugegeben und langsam erwärmt. Aus der braunen Lösung schieden sich hellgelbe Nadeln ab, deren Menge in der Hitze stark zunahm. Sie wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus der noch etwas mit Wasser verd. Mutterlauge fielen in der Siedehitze erneut Krystalle. Der Versuch wurde so oft wiederholt, bis sich nach längerem Kochen keine Krystalle mehr bildeten. Erhalten: 1 g hellgelbe Säure, unlöslich in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln, außer Eisessig.

Reindarstellung der Dehydro-oxacetyl-yohimboasäure.

0.9 g Säure wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, filtriert und der Eisessig etwas verkocht. Die erkaltete Lösung wurde mit Wasser verdünnt und erwärmt. Die in der Hitze ausgefallenen Nadeln wurden nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Erhalten: 0.4 g schwach gelbe Säure. Die wieder erhitzte Mutterlauge lieferte 0.35 g noch reinere, fast weiße Krystalle, die im Gooch-Tiegel abgesaugt und mit Wasser

⁸⁾ B. 61, 278 [1928].

gewaschen wurden. Diese 0.35 g wurden wieder auf eben beschriebene Art umkrystallisiert. Verwandte man immer nur die zweite Fraktion zur weiteren Reindarstellung, so waren nach 4-maligem Umkrystallisieren Drehung und Schmelzpunkt konstant. Schmp. 350—355°.

$$[\alpha]_D^{20} = (1.260 \times 100) : (0.32 \times 1) = +391.7^0 (\pm 12^0) \text{ (in 0.32-proz. Eisessig).}$$

Beim Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei 60° war innerhalb von 6 Stdn. keine Gewichtsabnahme wahrzunehmen.

4.425 mg Sbst.: 10.785 mg CO_2 , 2.495 mg H_2O . — 4.330 mg Sbst.: 10.530 mg CO_2 , 2.420 mg H_2O . — 2.982 mg Sbst.: 0.197 ccm N (23°, 760 mm). — 3.189 mg Sbst.: 0.214 ccm N (23°, 759 mm).

$C_{22}H_{24}N_2O_5$ (396.2). Ber. C 66.60, H 6.11, N 7.07.

Gef. „ 66.47, 66.32, „ 6.31, 6.25, „ 7.62, 7.73.

Acetyl-Bestimmung der Dehydro-oxacetyl-yohimboasäure (nach Pregl mit p -Toluol-sulfonsäure): 3.210 mg Sbst. verbraucht. 0.752 ccm $n/_{100}$ -NaOH.

$C_{20}H_{21}N_2O_3(O.CO.CH_3)$ (396.2). Ber. $CO.CH_3$ 10.85. Gef. $CO.CH_3$ 10.14.

Dehydro-oxy-yohimbin.

0.2 g Säure wurden mit 15 ccm Methanol 3 Stdn. durch Einleiten von HCl verestert, die gelbe Lösung zur Trockne verdampft und das Ester-Chlorhydrat in Wasser gelöst. Nach dem Filtrieren fiel die Base auf Ammoniak-Zusatz gelb-schleimig aus und ging auf weiteren Zusatz von 20 ccm Methanol in der Siedehitze glatt in Lösung. Beim Abkühlen fielen gelbe, krystalline Nadeln (0.14 g) des Methylesters aus. Da das Umkrystallisieren zu verlustreich war, wurde die methanol. Lösung des Esters, ohne sie einzuengen, mit einigen Tropfen Ammoniak versetzt, worauf sich beim Abkühlen schöne Krystalle des Methylesters abschieden. Nach 2-maligem Umkrystallisieren waren Drehung und Schmelzpunkt (310—315°) konstant.

$$[\alpha]_D^{20} = (0.46^0 \times 100) : (0.13 \times 1) = +348.6^0 (\pm 12^0) \text{ (in 0.13-proz. Eisessig).}$$

Die Substanz war krystallwasser-frei.

4.20 mg Sbst.: 10.440 mg CO_2 , 2.580 mg H_2O .

$C_{19}H_{21}N_2O_2(CO.OCH_3)$ (368.2). Ber. C 68.44, H 6.61. Gef. C 67.79, H 6.88.

Dehydro-oxy-yohimbäthylin.

Bei 0.3 g Säure wurden mit Äthanol in der beim Methylester beschriebenen Weise 0.24 g Ester erhalten und nach der gleichen Methode rein dargestellt. Seine alkohol. Lösung fluorescierte stark grün. Schmp. 318—320° unt. Zers.

$$[\alpha]_D^{20} = (0.82^0 \times 100) : (0.22 \times 1) = +368.3^0 (\pm 12^0) \text{ (in 0.22-proz. Eisessig).}$$

Der Ester war ebenfalls krystallwasser-frei.

4.570 mg Sbst.: 11.430 mg CO_2 , 2.840 mg H_2O . — 4.561 mg Sbst.: 11.410 mg CO_2 , 2.850 mg H_2O . — 3.306 mg Sbst.: 0.216 mg N (21.5°, 759 mm). — 3.006 mg Sbst.: 0.195 ccm N (21.5°, 759 mm).

$C_{19}H_{21}N_2O_2(CO.OCH_3)$ (382.2). Ber. C 69.07, H 6.86, N 7.33.

Gef. „ 68.24, 68.24, „ 6.95, 6.99, „ 7.57, 7.53.

Einwirkung von 2 und 3 Molen Bleitetraacetat.

Bei Einwirkung von 1 Mol $Pb(O.CO.CH_3)_4$ auf 1 Mol Yohimbin waren mindestens 25% unverändert geblieben. Als nunmehr 2 Mole Bleitetraacetat auf 1 Mol Yohimbin verwendet wurden, war das Hauptprodukt

Tetradehydro-yohimbin. Mit 3 Molen Bleitetraacetat steigt die Ausbeute an Tetradehydro-yohimbin fast auf das Doppelte. Mit 4 Molen nimmt sie wieder ab.

Tetradehydro-yohimbin.

7 g gut getrocknetes Yohimbin oder dessen Chlorhydrat (0.02 Mol) wurden in 30–40 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und bei 50–80° mit 27 g (0.06 Mol) Bleitetraacetat versetzt. Die gleich darauf einsetzende heftige Reaktion, bei der alles Tetraacetat in Lösung geht und der Eisessig zu sieden anfängt, wurde durch Kühlen abgeschwächt. Sobald alles Tetraacetat in Lösung gegangen ist, wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Die dunkelrote Lösung hinterläßt dabei ein dunkles, öliges Produkt, zu dem etwa 80 ccm 30-proz. Natronlauge gegeben wurden. Hierdurch wird der noch vorhandene Eisessig neutralisiert, die organische Substanz als dunkles, schmieriges Produkt abgeschieden und alles Blei als Plumbit in Lösung gebracht. Durch mehrstündiges Erhitzen der Lösung auf dem Wasserbade wurden eventuell eingetretene O.CO.CH_3 -Gruppen abgespalten und die CO.OCH_3 -Gruppe verseift. Es bildet sich ein dunkel gefärbtes Natriumsalz, das in der Kälte fest und bröcklig wird. Abgesaugt, mit 30-proz. Natronlauge nachgewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet, werden etwa 20 g trocknes, sehr viel Natriumcarbonat enthaltendes Salz gewonnen. Letzteres wurde in etwa 100 ccm Methanol aufgeschlämmt und HCl bis zur schwach sauren Reaktion eingeleitet. Vom anorganischen Salz wird filtriert und die Mutterlauge unter weiterem Einleiten von HCl 2 Stdn. im Sieden erhalten. Danach wird eventuell nochmals von NaCl abfiltriert und stehen gelassen. Nach etwa 12 Stdn. hat sich die Hauptmenge des gelblichen Ester-Chlorhydrates in schönen, stäbchen-förmigen Krystallen (3–3.5 g) abgeschieden. Aus der Mutterlauge kann nach mehrtägigem Stehen noch 1 g in braunen, aber ebenfalls gut ausgebildeten Krystallen gefaßt werden. Gesamtausbeute 50–60 % d. Th. Das Roh-chlorhydrat wurde in Wasser gelöst und nach eventuellem Filtrieren tropfenweise mit Ammoniak versetzt. Die zuerst ausfallenden Fraktionen der Base sind stark unrein, von ihnen wird zweckmäßig abfiltriert. Die weiteren Fällungen sind gelbgrün und direkt krystallin.

Die Reindarstellung des Esters kann auch hier nur unter großen Verlusten durch Umkrystallisieren aus Alkohol geschehen. Am besten löst man in verd. Essigsäure und setzt konz. Ammoniak zu. Hierbei färbt sich die Lösung sofort gelb, und beim Reiben krystallisiert der Ester in schönen, oft scheren-artigen Krystallen aus. Durch mehrfaches Wiederholen dieser Operation wurden Drehung und Zers.-Pkt. konstant. Der Methylester sinterte bei 240° und schmolz bei 248–250° unt. Zers.

$$[\alpha]_D^{20} = (0.61^\circ \times 100) : (0.266 \times 1) = +229.4^\circ (\pm 10^\circ) \text{ (in 0.266-proz. Essigsäure)}.$$

Beim Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei 100° zeigte sich keine Gewichtsabnahme.

4.350 mg Sbst.: 11.420 mg CO_2 , 2.545 mg H_2O . — 2.935 mg Sbst.: 2.009 ccm N (24.5°, 758 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350.20). Ber. C 71.96, H 6.33, N 8.00.

Gef. „ 71.60, „ 6.55, „ 7.83.

Verseifung zur Tetradehydro-yohimboasäure.

0.5 g Ester wurden mit 30 ccm starker alkohol. Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Der Ester löste sich unter schwacher Rotfärbung innerhalb

einiger Minuten. Nach $\frac{1}{4}$ Stde. begannen sich gelbe Nadeln abzuscheiden, die sich zu einer verfilzten Masse zusammenballten. Das Kaliumsalz (0.6 g) wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Es löst sich in Wasser mit gelber Farbe ohne jegliche Trübung. Beim Ansäuern mit Essigsäure wurde die Lösung farblos, ohne daß die Säure ausfiel.

77.1 mg Sbst.: 18.6 mg K_2SO_4 . — 67.6 mg Sbst.: 15.9 mg K_2SO_4 .

$C_{19}H_{19}N_2O(COOK) + 2H_2O$ (372.22). Ber. K 10.51. Gef. K 10.82, 10.55.

0.6 g Kaliumsalz wurden in wenig Wasser gelöst, essigsauer gemacht, filtriert, Ammoniak zugegeben und erwärmt. In der Siedehitze fielen bei kurzem Kochen fast weiße Nadeln, die sich beim Abkühlen kaum vermehrten. Sie wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet: 0.4 g. Die schwach gelbe Säure ist in Methanol spielend, in Äthanol in der Kälte schwer, in der Hitze leichter löslich und daraus umkrystallisierbar.

Verd. Essigsäure löst spielend in der Kälte. Die Lösung ist farblos und wird auf Zusatz von Ammoniak, Sodalösung oder Natronlauge schwach gelb. Aus der ammoniakalischen Lösung fallen beim Erhitzen wieder die Nadeln der Säure. In 2-n. Natronlauge löst sich die Säure zunächst klar, aber alsbald fällt aus der Lösung das gelbe, krystalline Natriumsalz.

Zur Reindarstellung der Tetradehydro-yohimboasäure wurden 0.4 g Roh-säure in 20 ccm Äthanol gelöst, filtriert und etwas eingengt. Beim Abkühlen der Lösung krystallisierte die Säure in farblosen, verfilzten Nadeln (0.25 g) aus. Aus der eingengten Mutterlauge fielen noch 0.1 g schwach gelbe Krystalle. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol waren Drehung und Schmp. konstant. Die getrocknete Säure schmolz bei $230-325^\circ$.

$[\alpha]_D^{20} = (0.39^\circ \times 100) : (0.157 \times 1) = +247.40^\circ (\pm 10^\circ)$ (in 0.157-proz. Eisessig).

Trocknet man die Säure 18 Stdn. bei 100° , 12 mm, über P_2O_5 , so verliert sie 2 Mol. Wasser und geht in eine sehr stark hygroskopische Substanz über. Auf der Waage nimmt diese derart rasch Wasser auf, daß eine Analyse der wasser-freien Säure nicht gelang. Der gefundene Wert liegt zwischen dem der wasser-freien Säure und ihrem Monohydrat.

4.229 mg Sbst.: 10.810 mg CO_2 , 2.330 mg H_2O .

$C_{20}H_{20}N_2O_3$ (336.17). Ber. C 71.39, H 5.99.

Gef. „ 69.72, „ 6.16.

$C_{20}H_{20}N_2O_3 + H_2O$ (354.19). Ber. C 67.76, H 6.26.

$C_{20}H_{20}N_2O_3 + 2H_2O$ (372.2). Ber. C 64.48, H 6.50.

Die im Exsiccator getrocknete Säure zeigt dagegen den Wert des Dihydrates, das bereits etwas Wasser verloren haben muß:

4.560 mg Sbst.: 10.940 mg CO_2 , 2.560 mg H_2O . — 4.320 mg Sbst.: 10.390 mg CO_2 , 2.410 mg H_2O . — 3.060 mg Sbst.: 0.2009 ccm N (25° , 765 mm). — 2.790 mg Sbst.: 0.1813 ccm N (25° , 765 mm).

$C_{20}H_{20}N_2O_3 + 2H_2O$ (372.2). Ber. C 64.5, H 6.50, N 7.53.

Gef. „ 65.43, 65.58, „ 6.28, 6.24, „ 7.57, 7.49.

Chlorhydrat der Säure: 0.2 g Säure wurden in 15 ccm 2-n. Salzsäure heiß gelöst. Beim Abkühlen krystallisierte das Chlorhydrat in schönen, farblosen Nadeln aus. Es wurde 3-mal aus verd. Salzsäure umkrystallisiert

und bis zur Konstanz bei 100° über P_2O_5 im Vakuum getrocknet, wobei keine Gewichtsabnahme zu verzeichnen war.

4.21 mg Sbst.: 9.115 mg CO_2 , 2.115 mg H_2O .

$C_{20}H_{20}N_2O_3 \cdot 2H_2O \cdot HCl$ (408.6). Ber. C 58.74, H 6.16.

Gef. „ 59.05, „ 5.61.

Nitrat der Säure: 0.2 g Säure wurden in 10 ccm 2-n. Salpetersäure unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten schieden sich Nadeln aus, die noch 2-mal aus Wasser und Salpetersäure umkrystallisiert wurden. Zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann in der Trockenpistole bei 100°, 12 mm, über Phosphorpentoxyd getrocknet, verliert auch das Nitrat 1 Mol. Wasser und geht in ein stark hygroskopisches Produkt über.

4.286 mg Sbst.: 9.350 mg CO_2 , 2.055 mg H_2O . — 0.1450 g Sbst. (15 Stdn., 100°/12 mm, P_2O_5): 0.0075 g H_2O .

$C_{20}H_{20}N_2O_3 \cdot HNO_3$ (399.2). Ber. C 60.12, H 5.30, H_2O 4.3.

Gef. „ 59.50, „ 5.36, „ 5.1.

Tetradehydro-yohimbäthylin.

0.2 g Säure gingen beim Einleiten von Chlorwasserstoff in Äthanol zuerst in Lösung, dann fiel das Chlorhydrat der Säure aus, das allmählich in das basische Chlorhydrat des Äthylesters überging. Erhalten 0.17 g krystalliner Ester (Schmp. 294–297° unt. Zers.), der nach 2-maligem Umlösen aus Essigsäure-Ammoniak konstante Drehung zeigte.

$[\alpha]_D^{20} = (1.08 \times 100) : (0.452 \times 1) = +239.1^\circ (\pm 12^\circ)$ (in 0.452-proz. Eisessig).

Der Ester zeigte keine Gewichtsabnahme beim Trocknen über P_2O_5 , 18 mm, bei 100°

4.205 mg Sbst.: 11.100 mg CO_2 , 2.460 mg H_2O .

$C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.25). Ber. C 72.48, H 6.64. Gef. C 72.00, H 6.55.

Perchlorat des Äthylesters: 50 mg Ester-Perchlorat, aus reinem Ester hergestellt, wurden 2-mal aus Perchlorsäure umkrystallisiert, im Gooch-Tiegel abgesaugt, mit etwas Alkohol gewaschen und nach dem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bei 100° im Vakuum über P_2O_5 analysiert.

4.230 mg Sbst.: 8.770 mg CO_2 , 1.975 mg H_2O .

$C_{22}H_{24}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (464.72). Ber. C 56.81, H 5.42. Gef. C 56.55, H 5.23.

Spaltung des Tetradehydro-yohimbins mit amyalkohol.

Kalilauge.

5 g Tetradehydro-yohimbins-Chlorhydrat wurden in einem Schliffkolben der 40 g geschmolzenes Ätzkali und 60 ccm Amyalkohol enthielt, bei der Temperatur des mäßig siedenden Alkohols 1½ Stde. erhitzt. Die entstandene tiefrot gefärbte, homogene Flüssigkeit, die nach dem Erkalten erstarrte, wurde in wenig Wasser gelöst und mit 800 ccm Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Aus dem Wasser krystallisierten beim Ansäuern und Stehen 100 mg derber, bei 110–112° schmelzender Krystalle von *m*-Toluylsäure (s. u.). Die getrocknete ätherische Lösung wurde auf dem Wasserbade vom Äther befreit und anschließend der Amyalkohol im Vakuum entfernt. Es hinterblieb ein braunes Öl, das nach dem Anreiben sofort völlig erstarrte. Die Base (1.7 g) wurde zuerst 1-mal aus Chloroform und Petroläther umgelöst, wobei sie in fast farblosen Nadeln (1.5 g = 65 % d. Th.) erhalten wurde. Zur Analyse wurde am besten

aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert, bis der Schmp. bei $232-233^{\circ}$ konstant blieb. Der Misch-Schmp. mit Harman gab keine Depression.

4.427 mg Sbst. (über P_2O_5 getrockn.): 12.850 mg CO_2 , 2.183 mg H_2O . — 3.994 mg Sbst.: 0.522 ccm N (18° , 763 mm).

$C_{12}H_{10}N_2$ (182.1). Ber. C 79.08, H 5.53, N 15.39.

Gef. „ 79.16, „ 5.52, „ 15.39.

Die stark alkalische, wäßrige Lösung wurde mit Eisessig angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieb ein stark nach Amylacetat riechendes Öl, das solange mit Wasser auf dem Wasserbade abgeraucht wurde, bis kein Geruch mehr wahrzunehmen war. Das dann zurückbleibende Öl erstarrte in der Kälte sofort. Erhalten: 0.9 g. Zur Reinigung wurde in Wasser heiß gelöst, wobei eine ölige Verunreinigung an den Gefäßwänden hängen blieb, filtriert und erkalten lassen. Hier kamen die gleichen Krystalle wie aus dem oben erwähnten Washwasser mit dem Schmp. $107-109^{\circ}$, unscharf. Misch-Schmp. mit *o*-Toluylsäure ergaben starke Depression, mit *m*-Toluylsäure dagegen nicht.

Zur Analyse wurde noch 2-mal aus Wasser umkrystallisiert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4.726 mg Sbst.: 12.230 mg CO_2 , 2.515 mg H_2O .

$C_8H_8O_2$ (136). Ber. C 70.56, H 5.92.

Gef. „ 70.58, „ 5.95.

Die Erkennung der Spaltstücke war durch die genannte, vor 3 Monaten erschienene Arbeit Bargers erleichtert, wonach man einen Harman-Teil und eine substituierte Benzoesäure — wenn auch nicht erwarten —, so doch vermuten konnte.

129. Georg Hahn und Heinrich Wassmuth: Über β -[Oxy-phenyl]-äthylamine und ihre Umwandlungen, I. Mitteil.: Synthese des Mezcalins.

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

(Eingegangen am 19. Februar 1934.)

Mit sehr großer Wahrscheinlichkeit werden die in der Natur vorkommenden Isochinolin-Systeme so aufgebaut, daß Phenyl-äthylamine als Zwischenstufen auftreten. Der Ringschluß zum Isochinolin kann dabei durch Kondensation mit Aldehyden vor sich gehen, eine Reaktion, die sich auch im Reagensglas verwirklichen läßt^{1), 2), 3)}. Für diese Auffassung spricht das häufige Auftreten von Phenyl-äthylaminen neben den Isochinolin in der gleichen Pflanze. Schulbeispiel dafür sind die Anhalonium-Basen, Alkaloide aus Anhalonium Lewinii, einer südamerikanischen Kakteenart. In dieser finden sich, neben dem Haupt-Alkaloid Mezcalin (I), auch die, unzweifelhaft durch Ringschluß daraus hervorgegangenen Isochinoline Anhalonin (II), Anhalonidin (III) und Lopho-

¹⁾ Pictet u. Finkelstein, B. **42**, 1986 [1909]; Pictet u. Spengler, B. **44**, 2030 [1911].

²⁾ E. Späth u. F. Berger, B. **63**, 2098 [1930].

³⁾ H. Decker, A. **395**, 299, 328, 344.