

126. Chiroptische Eigenschaften und Äquilibrierungen stereoisomerer Yohimbane und ihrer 17-Ketoderivate¹⁾

von L. Bartlett^{a)}, N. J. Dastoor^{b)2)}, J. Hrbek jr.^{†c)3)}, W. Klyne^{a)},
H. Schmid^{b)} und G. Snatzke^{c)}

a) Westfield College, London.

b) Organisch-chemisches Institut der Universität, Zürich.

c) Organisch-chemisches Institut der Universität, Bonn.

(20. IV. 71)

Summary. The chiroptical properties (CD. and ORD.) of four stereoisomeric yohimbanes (1-4) and the corresponding 17-keto derivatives 5-8 have been studied. The aromatic and the ketonic Cotton effects have been considered in terms of the appropriate Sector and Octant Rules, respectively. Positively charged nitrogen makes an 'anti-octant' contribution to the ketonic Cotton effect.

The chiroptical properties, the NMR. spectra and dehydrogenation reactions with mercuric acetate together indicate the presence of a C/D-trans-quinolizidine system in all the compounds studied, except those of the pseudo series (3 and 7), in which a C/D-cis-quinolizidine system is present. An explanation of the unexpectedly slow dehydrogenation of the 3-epi-*allo* compounds 4 and 8 is suggested.

Conformational analysis of the results of equilibration experiments on pairs of 3-epimeric compounds (in both glacial acetic acid at 145° and in K-*t*-butylate at 211°) leads independently to conclusions which agree with those drawn from the physical methods. The great differences between the equilibrium positions of the free bases and the protonated forms are due to the presence in the latter cases of oriented ion pairs $R_3N^+H \cdots O_2CCH_3$.

1. Einleitung. - In einer früheren Mitteilung [4] wurde gezeigt, dass Indolalkaloide mit Yohimban- und Corynanthean-Skelett, die keine weiteren langwellig absorbierenden Chromophore besitzen, im Gebiet von 295-250 nm ein bis zwei Cotton-Effekte in der ORD.-Kurve aufweisen. Das Vorzeichen des kürzerwelligen Cotton-Effekts ist negativ bei 3 β - bzw. positiv bei 3 α -Konfiguration. Die erhaltenen ORD.-Kurven erlauben keine Aussagen darüber, ob es sich um zwei getrennte aromatische Anregungen oder um eine einzige mit ausgeprägter Feinstruktur handelt.

Trojánek, Koblicová & Bláha [5] haben beim Yohimbin und einigen seiner Stereoisomeren neben den oben erwähnten Cotton-Effekten im ORD.-Spektrum noch mindestens einen weiteren starken Cotton-Effekt bei 250-200 nm gefunden; ein tiefes Tal bei 227 nm entspricht der 3 α -Konfiguration. Auch (+)-1,2,3,4-Tetrahydroharman zeigt diese Extrema in der ORD.-Kurve und daraus wurde die (1*R*)-Konfiguration für diese Base abgeleitet. Ein eindeutiger Rückschluss auf die Konfiguration des Chiralitätszentrums ist hier aber nur dann möglich, wenn die Methylgruppe die

¹⁾ 143. Mitteilung über Alkaloide (Zürich); 142. Mitteilung: [1]. 45. Mitteilung über Circular-dichroismus (Bonn); 44. Mitteilung: [2]. 74. Mitteilung über Optische Rotationsdispersion (London); 73. Mitteilung: [3].

²⁾ Gegenwärtige Adresse: CIBA-GEIGY AG., Basel.

³⁾ 1968 Gast aus dem Chemischen Institut der Medizinischen Fakultät der Palacký-Universität Olomouc; der ausgezeichnete und hoffnungsvolle Forscher ist leider 1968 verstorben.

quasi-äquatoriale Anordnung annimmt, was bei solchen Systemen nicht unbedingt der Fall sein muss [6].

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse erschien es wünschenswert, einfache Yohimbin-Abkömmlinge, nämlich die an C(3) und C(20) epimeren Yohimbane und ihre 17-Ketoderivate mit Hilfe von CD. und ORD. zu untersuchen. Die Verbindungen wurden neu dargestellt und sorgfältig gereinigt. Ihre Charakterisierung ist im experimentellen Teil wiedergegeben.

2. Chiroptische Eigenschaften der Yohimbane. – Die ORD.-Werte der vier Basen (in Methanol- und Chloroform-Lösung) sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Yohimban (**1**) ($3\alpha, 15\alpha, 20\beta$ -Konfiguration) und *allo*-Yohimban (**2**) ($3\alpha, 15\alpha, 20\alpha$), beide mit 3α -Konfiguration, zeigen erwartungsgemäss einen positiven Cotton-Effekt zwischen 300 und 250 nm ohne Feinstruktur. Das andere Paar mit 3β -Konfiguration,

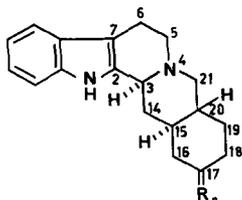
Tabelle 1. *Optische Rotationsdispersion der Indolbasen 1 bis 8 in Methanol- und Chloroform-Lösung*
(G = Gipfel; T = Tal; ! = Extremum nicht erreicht)

Verbindung	Extrema (Methanol) λ (nm) [ϕ]		Ampli- tude a^a)	Extrema (Chloroform) λ (nm) [ϕ]		Ampli- tude a^a)
Yohimban (1)	301 256 238	+ 1030 G } – 7400 T } – 7550 !	+ 84	304 244	+ 1540 G } – 12950 ! }	+ 145 !
<i>allo</i> -Yohimban (2)	301 251 238	+ 160 G } – 11900 T } – 15360 !	+ 120	306 250	+ 160 G } – 11800 ! }	+ 120 !
<i>pseudo</i> -Yohimban (3)	298 255 233	– 5500 T } + 8450 G } + 8050 !	– 140	300 240 244	– 4000 T } + 15200 G } + 8500 !	– 192
3- <i>epi-allo</i> -Yohimban (4)	299 250 238	– 2350 T } + 7490 G } + 2940 !	– 98	299 245	– 840 T } + 17600 ! }	– 177 !
Yohimbon (5)	309 280 254 238	– 3950 T } + 7900 G } – 1580 T } + 1980 !	– 118 ^b) + 95	307 284 244	– 5635 T } + 11300 G } – 960 ! }	– 169 ^b) + 123 !
<i>allo</i> -Yohimbon (6)	323 300 292 287 251 238	– 500 T } + 760 G } – 1300 T } + 1120 G } – 10400 T } – 17500 !	– 12 ^b) + 115	289 244	– 1650 G } – 14600 ! }	+ 130 !
<i>pseudo</i> -Yohimbon (7)	299 255 238	– 6650 T } + 15300 G } + 6200 !	– 220	300 253 244	– 7100 T } + 13900 G } + 8800 !	– 210
3- <i>epi-allo</i> -Yohimbon (8)	303 253 235	0 T } + 8180 G } + 23700 !	– 82	303 244	– 1620 T } + 5700 ! }	– 73 !

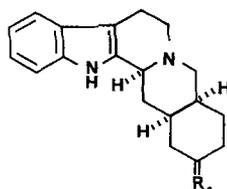
^a) $a = ([\phi_1] - [\phi_2])/100$, vgl. [16].

^b) Scheinbare Amplituden für den Keton-Cotton-Effekt.

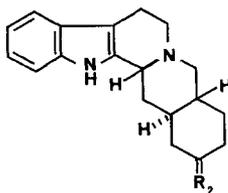
nämlich *pseudo*-Yohimban (**3**) ($3\beta, 15\alpha, 20\beta$) und *epi-allo*-Yohimban (**4**) ($3\beta, 15\alpha, 20\alpha$), gibt eine dazu etwa enantiomere ORD.-Kurve. Die Extremwerte sind für Chloroformlösungen im allgemeinen grösser als diejenigen für Methanollösungen.



1: Yohimban, $R_2 = H_2$
5: Yohimbon, $R_2 = O$



2: *allo*-Yohimban, $R_2 = H_2$
6: *allo*-Yohimbon, $R_2 = O$



3: *pseudo*-Yohimban, $R_2 = H_2$
7: *pseudo*-Yohimbon, $R_2 = O$



4: *3-epi-allo*-Yohimban, $R_2 = H_2$
8: *c-epi-allo*-Yohimbon, $R_2 = O$

Der CD. wurde in Äthanol, Dioxan und 0,5N methanolischer Salzsäure gemessen (Tab. 2). Indole vom Typ der Yohimbane absorbieren im UV. (Äthanol) bei 290 nm ($\log \epsilon = 3,80$), 281 nm ($\log \epsilon = 3,87$) und 226 nm ($\log \epsilon = 4,55$). Der Zusammenhang zwischen Vorzeichen des CD. der Absorptionsbanden und der Stereochemie solcher Indole wird am besten durch eine Projektion in Richtung der Achse $p \rightarrow q$ (Fig. 1) beschrieben, wie sie schon früher verwendet wurde [4] [7]. Der Indolchromophor der Yohimbane ist achiral, wird aber durch die weiteren Ringe chiral gestört und erlangt dadurch optische Aktivität. In Analogie zu einer früheren Einteilung bei den Ketonen [8], Nitroverbindungen [9], Tetrahydroisochinolininen [6] und Tetralinen [10] kann man das Indolsystem als erste Sphäre, Ring C als zweite und die Ringe D und E als dritte und vierte Sphäre auffassen. Man darf mit Sicherheit annehmen, dass der Ring C die stabilere Halbsesselkonformation einnimmt, was für den kristallinen Zu-

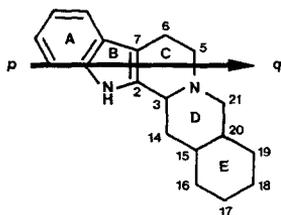


Fig. 1. Projektionsrichtung bei Indolalkaloiden für die Analyse chiroptischer Eigenschaften

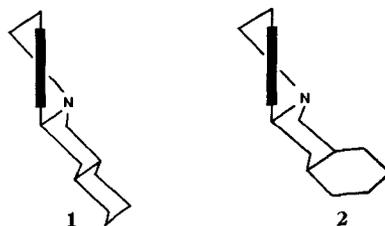


Fig. 2. Skeletale Beziehung der Ringe C, D und E zum Indol-Chromophor für Yohimban (**1**) und *allo*-Yohimban (**2**)

(Der dicke Balken stellt die 2(7)-Doppelbindung des Chromophors dar)

Tabelle 2. *Circulardichroismus der Indolbasen 1 bis 8 in Äthanol-, Dioxan- und 0,5N methanolischer Salzsäure-Lösung (i = Inflexion)*

Verbindung	CD. (Äthanol)		CD. (Dioxan)		CD. (0,5N HCl in Methanol)	
	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$
Yohimban (1)	295	+ 1,15	297	+ 0,72	293	+ 0,32
	283 <i>i</i>	+ 1,20	284,5	+ 0,75	283 <i>i</i>	+ 0,79
	273	+ 1,39	274,5	+ 0,83	267,5	+ 1,66
	259 <i>i</i>	+ 0,78	263 <i>i</i> ?	+ 0,47	235	- 1,74
	233	+ 6,54	234,5	+ 4,96	224,5	+ 4,17
	214	- 12,69	217,5	- 12,3	211	- 10
	205	- 13,49				
<i>allo</i> -Yohimban (2)	295	+ 1,14	296,5	+ 1,09	294	+ 0,36
	285	+ 1,09	286,5	+ 1,10	284 <i>i</i>	+ 1,08
	273	+ 1,22	275	+ 1,17	269	+ 2,04
	261 <i>i</i>	+ 0,72	235,5	+ 2,78	246 <i>i</i> ?	+ 0,25
	236	+ 2,87	219,5	- 16	235	- 1,70
	221,5	- 13,24			226	+ 1,00
	214 ?	- 11,5			213,5	- 10,5
	208 ?	- 9,93				
	200 ^{a)}	- 4,8 ^{a)}				
<i>pseudo</i> -Yohimban (3)	295,5	- 1,97	295	- 2,17	294,5	- 1,07
	285	- 2,33	285	- 2,33	284,5	- 3,43
	272,5	- 2,54	275	- 2,29	267	- 6,67
	234	- 6,29	263 <i>i</i> ?	- 1,55	227,5	- 10
	220	+ 11,56	235,5	- 5,57	215	+ 22
	200 ^{a)}	+ 2 ^{a)}	220	+ 7,4		
			208 ^{a)}	+ 2 ^{a)}		
3- <i>epi</i> - <i>allo</i> -Yohimban (4)	295,5	- 1,08	297	- 0,64	267	- 1,73
	285,5	- 1,21	284	- 0,70	233,5	+ 1,28
	272,5	- 1,28	272	- 0,62	223	- 5,4
	261 <i>i</i>	- 0,85			210 ^{a)}	+ 8 ^{a)}
	235	- 4,62				
	219	+ 9,99	234	- 1,85		
	208	+ 11,49	221,5	+ 7		
	202 ^{a)}	+ 6,5 ^{a)}	214 ^{a)}	+ 7 ^{a)}		
Yohimbon (5)	314 <i>i</i>	- 0,85	312,5	- 1,83	302,5	- 0,15
	297	- 3,13	302,5	- 3,51		
	267,5	+ 1,58	296 <i>i</i>	- 3,24		
	251,5 ?	+ 0,86	271	+ 1,32	267	+ 2,05
	232,5	+ 8,46				
	216,5	- 9,34	233	+ 8,05	234,5	- 1,22
	205	- 11,1	211	- 11,8	224,5	+ 4,17
	200 ^{a)}	- 7 ^{a)}	208 ^{a)}	- 8,5 ^{a)}	210	- 7,8
<i>allo</i> -Yohimbon (6)	311	- 0,12			294	+ 0,39
	296	+ 0,80			284,5	+ 1,13
	285 <i>i</i> ?	+ 0,94			271,5	+ 2,35
	271	+ 1,56			267	+ 2,56
	235	+ 2,89			247,5 <i>i</i> ?	+ 0,74
	220,5	- 18,23			234	- 1,45
	207 <i>i</i>	- 12			214,5	- 11,5
	201 ^{a)}	- 2 ^{a)}			200 ^{a)}	- 3,2 ^{a)}

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Verbindung	CD. (Äthanol)		CD. (Dioxan)		CD. (0,5 N HCl in Methanol)	
	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$
<i>pseudo</i> -Yohimbon (7)	295	– 3,62	312,5 <i>i</i>	– 0,81	294	– 0,62
	285	– 4,09	295,5	– 3,82	282,5 <i>i</i>	– 2,01
	276	– 4,10	286,5	– 4,17	273,5 <i>i</i>	– 3,22
	233	– 6,35	276	– 4,11	268	– 3,57
	221	+ 11,38	270 <i>i</i>	– 3,58	237	0
	200 ^{a)}	0 ^{a)}	235	– 4,70	228	– 2,66
			221	+ 8	215	+ 9
			208 ^{a)}	+ 3 ^{a)}		
3- <i>epi</i> - <i>allo</i> -Yohimbon (8)	295	– 1,31	313	– 0,26	293	– 0,51
	284,5	– 1,42	296	– 0,93	280 <i>i</i>	– 1,26
	274	– 1,40	286	– 0,76	269	– 1,94
	255 <i>i</i> ?	– 0,69	274	– 0,72	234	+ 1,12
	233	– 5,97	235	– 4,34	224	– 8,8
	216	+ 9,26	216	+ 11	210	+ 5,7
	206,5	+ 11,7	208 ^{a)}	+ 7 ^{a)}		
	200 ^{a)}	+ 7,5 ^{a)}				

^{a)} Kürzestwelliger Messwert; Maximum nicht erreicht.

stand durch *Röntgen*-Strukturanalysen von Hunterburnin- α - und - β -methojodid [11] und Mitragynin-N(b)-hydrojodid [12] bewiesen wurde. Die geringe Verschiedenheit der Valenzwinkel der N(b)-Atome in den tertiären Basen und den Verbindungen mit vierbindigem Stickstoff wird keinen wesentlichen Einfluss auf die Konformation des Ringes C haben. Der in der Halbsesselform vorliegende Ring C, also die zweite Sphäre, ist chiral, und deshalb sollte seine Konformation im wesentlichen Vorzeichen und möglicherweise Grösse des CD. bestimmen.

Figur 2 gibt die Projektion von Yohimban (**1**) und *allo*-Yohimban (**2**) wieder. Beide Basen besitzen ein *trans*-Chinolizidin-System [13] [14] (vgl. auch später) und Sesselkonformation von Ring D und E. Die zweite und dritte Sphäre beider Molekeln sind identisch. Im CD. (Tab. 2 und Fig. 3) findet man zwischen 300 und 250 nm vier Maxima anstelle nur eines aus ORD.-Messungen erkennbaren *Cotton*-Effektes (Tab. 1). Es handelt sich dabei offenbar um eine Schwingungsfeinstruktur innerhalb einer einzigen optisch aktiven Elektronenabsorptionsbande, was erklären kann, dass in einigen Fällen im ORD.-Spektrum bei 290 bis 250 nm zwei scheinbare *Cotton*-Effekte beobachtet wurden [4] [5]. Entsprechend der identischen Anordnung der Ringe C und D in **1** und **2** fallen die beiden CD.-Kurven in der Region von 300 bis 250 nm praktisch zusammen.

Im kurzwelligen Bereich tritt ferner bei 236 bis 233 nm eine viel stärker positive und bei 214 bis 205 nm eine dazu doppelt so grosse, jetzt aber negative CD.-Bande auf. Die 233-nm-Bande von **2** ist gegenüber derjenigen von **1** wenig bathochrom verschoben und nur etwa halb so intensiv. Die Wellenlängenverschiebung kann durch die unterschiedliche Kompensation von Banden bedingt sein. Der von *Trojánek et al.* [5] in der ORD.-Kurve beobachtete scheinbar einfache *Cotton*-Effekt bei 250 bis 200 nm kommt offensichtlich durch Superposition der im CD. getrennt erscheinenden kurzwelligen *Cotton*-Effekte zustande.

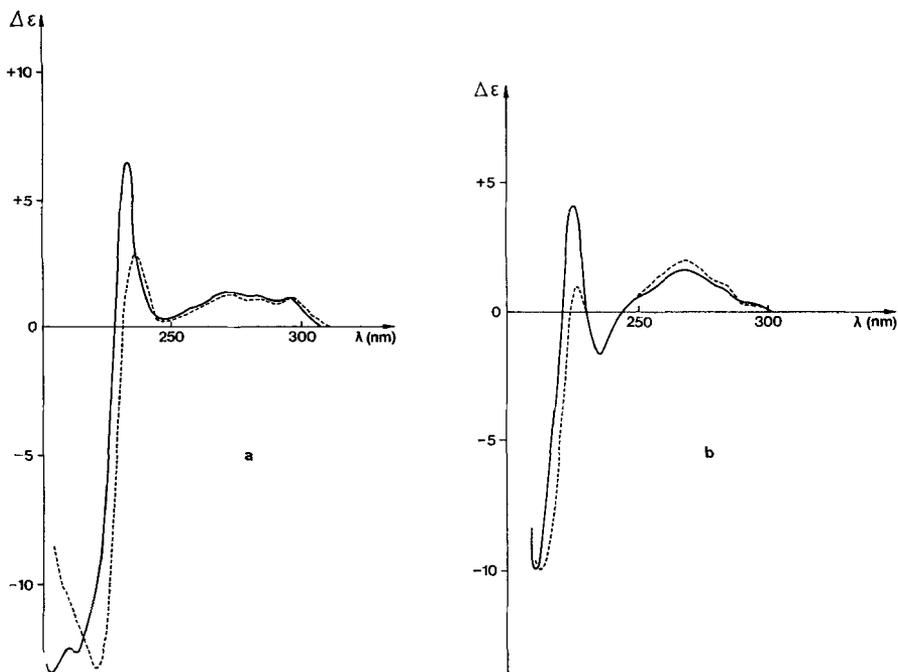


Fig. 3. CD.-Kurve für Äthanol (a) und 0,5N methanolische Salzsäure (b)
 ————— Yohimban (1) - - - - - allo-Yohimban (2)

Die 3β -Epimeren *pseudo*-Yohimban (**3**) und *3-epi-allo*-Yohimban (**4**) weisen CD.-Kurven auf (Tab. 2 und Fig. 4), die zu denen von den 3α -Verbindungen **1** und **2** im gesamten vermessenen Wellenlängenbereich von enantiomorphem Charakter sind. Der CD. von **4** ist im Bereich der längerwelligen Banden praktisch spiegelbildlich zu dem von **1** oder **2**, während derjenige von **3** doppelt so gross ist. Diese Eigenschaft lässt sich wieder auf Grund der Konformation der beiden Basen verständlich machen. Während **4** wie **1** und **2** ein *trans*-Chinolizidinsystem besitzt, muss in **3** eine *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D vorliegen, um eine nichtsesselartige Konformation für Ring D zu vermeiden [13] [14] (Fig. 5). Die zweite und dritte Sphäre von **4** sind dann genau spiegelbildlich zu den entsprechenden Sphären von **1** und **2** angeordnet. Bei **3** ist dies nicht der Fall. Wie aus der Projektion (Fig. 5) hervorgeht, ist zwar die zweite Sphäre von **3** relativ noch genau so angeordnet wie bei **1**, **2** und **4**, die dritte aber nicht. Im Vorzeichen müssen die CD.-Banden daher noch übereinstimmen, aber nicht mehr in der Grösse. Auch hier hat die Verbindung mit D/E-*cis*-Verknüpfung (*epi-allo*-Yohimban **4**) bei 235 nm eine kleinere CD.-Bande als das Diastereoisomere **3** mit D/E-*trans*-Verknüpfung.

In den in Dioxan aufgenommenen Spektren (Tab. 2) liegen die CD.-Banden weitgehend an derselben Stelle wie in den in Äthanollösung gemessenen, was für $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge zu erwarten ist.

In den CD.-Spektren in 0,5N methanolischer Salzsäure (Tab. 2) sind bei allen untersuchten Yohimbanen die Banden gegenüber denjenigen in Äthanol um 4 bis 10 nm hypsochrom verschoben. Analoge Verschiebungen werden in den UV.-Spektren

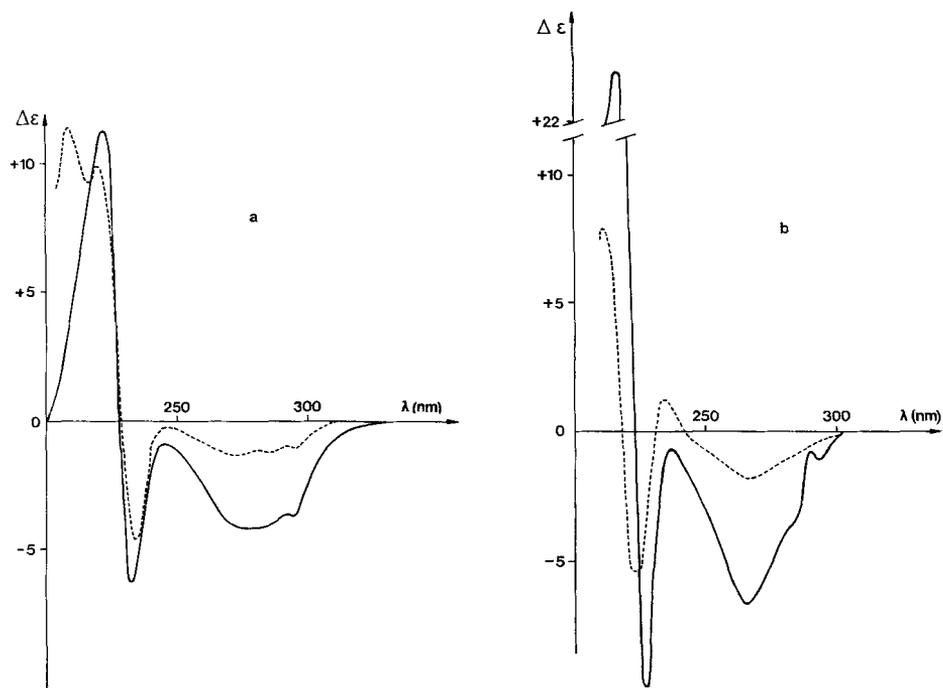


Fig. 4. CD.-Kurven für Äthanol (a) und 0,5N methanolische Salzsäure (b)
 ————— pseudo-Yohimban (3) - - - - - 3-epi-allo-Yohimban (4)

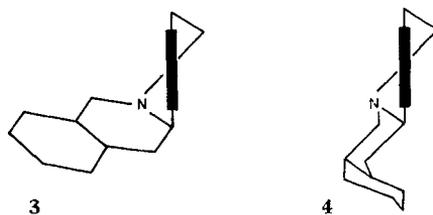


Fig. 5. Skelettale Beziehung der Ringe C, D und E zum Indol-Chromophor für pseudo-Yohimban (3) und 3-epi-allo-Yohimban (4)

beobachtet [15]. Ausserdem werden die CD.-Minima bei etwa 247 nm zu schwachen Maxima entgegengesetzten Vorzeichens bei etwa 235 nm. Die drei Yohimbane mit – abgesehen von der Chiralität – gleicher zweiter und dritter Sphäre, nämlich **1**, **2** und **4**, geben im Bereich der längstwelligen Absorption dabei eine Erhöhung von $|\Delta\epsilon|$ um 0,3 bis 0,8. Bei **3** hingegen, wo die dritte Sphäre anders angeordnet ist, beträgt der Zuwachs von $|\Delta\epsilon|$ 4,1.

3. Chiroptische Eigenschaften der 17-Ketoyohimbane. – Die ORD.-Werte für die 17-Ketoderivate sind in Tabelle 1 für Methanol- und Chloroform-Lösung wiedergegeben. Die zwei Verbindungen mit 3α -Konfiguration, nämlich Yohimbon (**5**) und allo-Yohimbon (**6**), zeigen einen negativen Cotton-Effekt im Gebiet von 320 bis 280 nm, der der Carbonylgruppe zugeordnet werden kann. Bei kürzeren Wellenlängen folgt

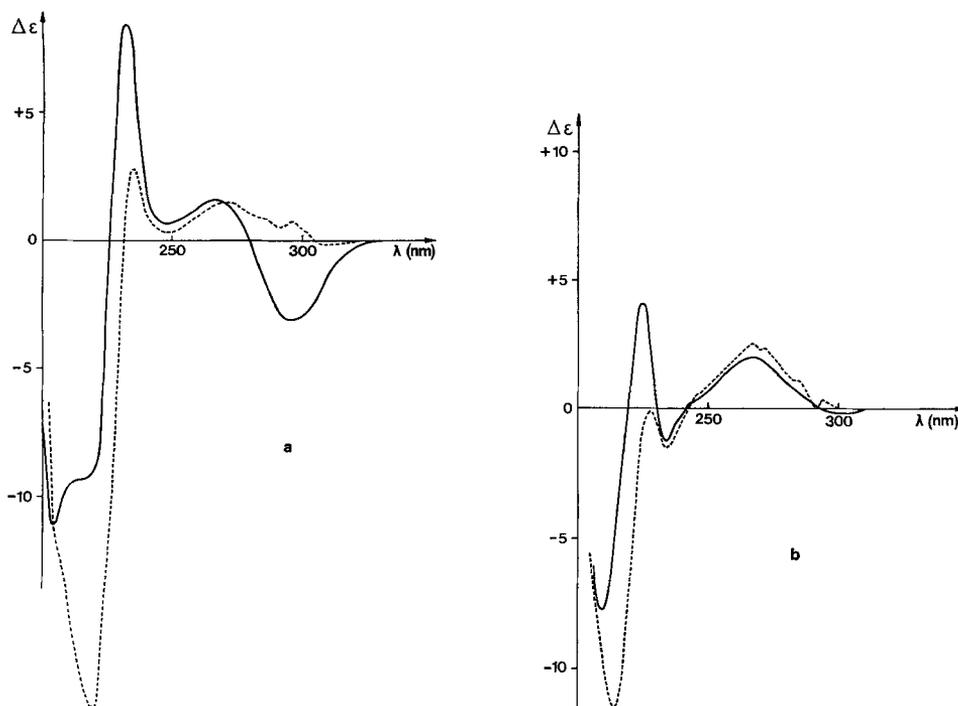


Fig. 6. CD.-Kurven für Äthanol (a) und 0,5N methanolische Salzsäure (b)
 ————— Yohimbon (5) - - - - - allo-Yohimbon (6)

ein positiver Cotton-Effekt zwischen 280 und 250 nm, der ähnlich demjenigen der entsprechenden Yohimbane **1** und **2** ist. Da die CD.-Kurven von **5** und **6** (Fig. 6) sehr komplex sind, könnte die Trennung der zwei Cotton-Effekte in den ORD.-Kurven von **5** und **6** vielleicht nur eine scheinbare sein. In den ORD.-Kurven der beiden 3β -Ketone *pseudo*-Yohimbon (**7**) und 3-*epi*-allo-Yohimbon (**8**) sind keine getrennten Cotton-Effekte mehr erkennbar.

Die CD.-Spektren wurden wiederum in Äthanol, Dioxan (ausser bei **6**) und in 0,5N methanolischer Salzsäure bestimmt (Tab. 2, Fig. 6 und 7). Sie sind im Bereich zwischen 280 und 200 nm sehr ähnlich denen der Yohimbane **1** bis **4**. Dies zeigt, dass die Yohimbane und ihre 17-Ketoderivate, wie zu erwarten, jeweils die gleiche Konformation besitzen. Unterstützt wird diese Folgerung durch die sehr ähnliche Lage und Form des NMR.-Signals für das C(3)-H in den zusammengehörenden Yohimban-/17-Ketoyohimban-Paaren (Tab. 7). Der CD. der Ketogruppe, bestimmt für Äthanolösung, kann daher durch Differenzbildung der CD.-Kurven der Ketoyohimbane und der entsprechenden Yohimbane berechnet werden (Tab. 3, Fig. 8). Direkt kann der Cotton-Effekt der Ketogruppe nicht eindeutig beobachtet werden, weil die langwellige Absorption des Indol- und des Keto-Chromophors stark überlappen. Für **5** ist dieser berechnete Keto-CD. etwa $\Delta\epsilon = -4,2$, für **6** tritt ein sehr kleiner zweigipfliger Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = -0,5$ bei 305 und 292 nm, und $+0,3$ bei 269 nm) auf. Die Oktantenprojektion [16] für **5** (Fig. 9) lässt für den CD. der Keto-

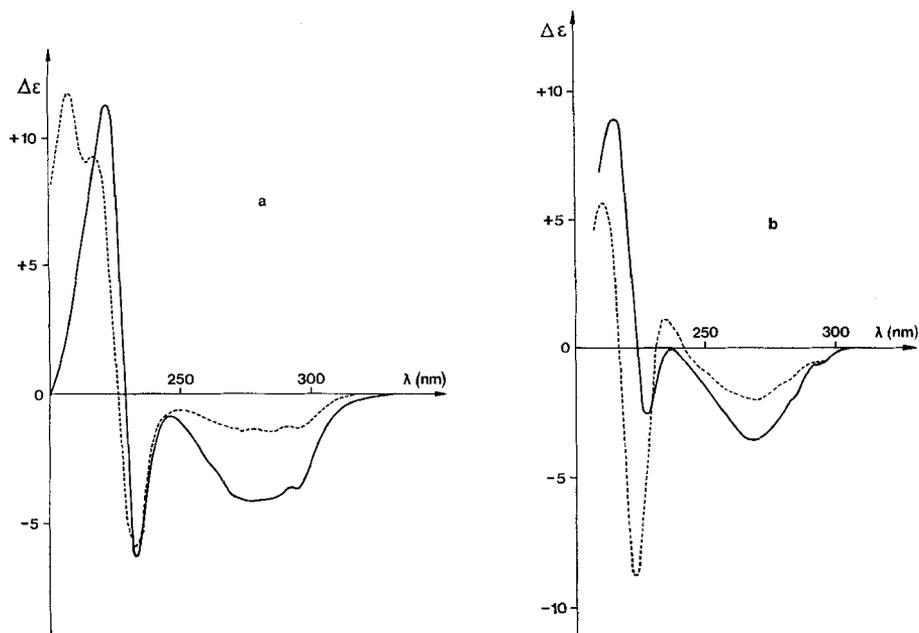


Fig. 7. CD.-Kurven für Äthanol (a) und 0,5N methanolische Salzsäure (b)
 ————— pseudo-Yohimbon (7) - - - - - 3-epi-allo-Yohimbon (8)

Tabelle 3. CD. des Ketochromophors der Yohimbon-Derivate 5 bis 8 in Äthanol- und 0,5N methanolischer Salzsäure-Lösung, graphisch ermittelt durch Differenzbildung (i = Inflexion)

Ketochromophor der Verbindung	CD. (Äthanol)		CD. (0,5N HCl in Methanol)	
	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	$\Delta\epsilon$
Yohimbon (5)	295	-4,2	296	-0,3
			287	-0,2
			265	+0,5
allo-Yohimbon (6)	305	-0,5	296	-0,2
			291	-0,5
			286	+0,3
pseudo-Yohimbon (7)	269	+0,3	265	+0,5
			291	+0,4
			283	+1,7
3-epi-allo-Yohimbon (8)	283	-1,8	283 ⁱ	+1,7
			269	+2,9
			302	-0,3
	292	-0,3	294	-0,2
			273	-0,2

gruppe einen recht starken negativen Cotton-Effekt voraussagen, vorausgesetzt dass N(b) keinen ungewöhnlich starken Anti-oktanten-Beitrag liefert⁴⁾.

Für die Ketogruppe von 6 ergibt die Oktantenprojektion (Fig. 9) den erwarteten kleinen Cotton-Effekt, weil die in β -Stellung axial zur Ketogruppe stehende Methylengruppe C(14) einen verschwindend kleinen Beitrag zum CD. gibt [20] und das Indol-system bereits zum Teil in einen vorderen Oktanten hineinragt. Eine mögliche Ur-

⁴⁾ Ob der Beitrag eines Stickstoffatoms zum Cotton-Effekt eines Ketons Oktanten- oder Anti-oktanten-Vorzeichen hat, hängt möglicherweise von der relativen Lage des freien Elektronen paares am Stickstoff zur Carbonylgruppe ab [17] [18] [19].

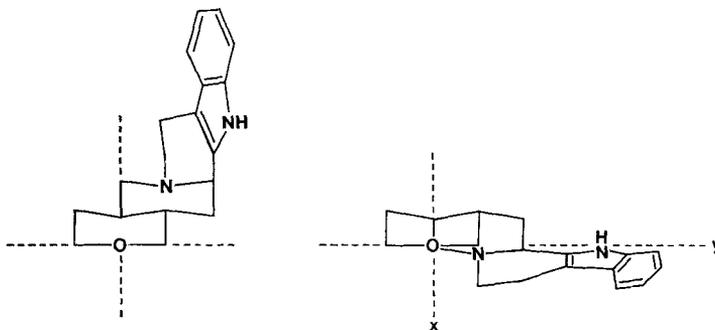


Fig. 10. Oktantenprojektion für den Ketochromophor von pseudo-Yohimbon (7) und 3-epi-allo-Yohimbon (8)

Bei den CD.-Spektren von **5** und **6** in methanolischer Salzsäure findet man im Bereich unterhalb von 250 nm die gleichen Veränderungen wie bei **1** und **2**. Dies stützt die Annahme, dass durch die Protonierung des N(b) die Konformation der Molekel nicht wesentlich geändert wird, wie es für die Yohimbane schon diskutiert wurde.

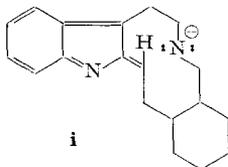
Beim protonierten **5** ist im Gegensatz zur freien Base praktisch kein Cotton-Effekt der Ketogruppe mehr zu bemerken ($\Delta\epsilon = -0,3$ bei 296 und $+0,5$ bei 265 nm). Ursache dafür ist, dass der protonierte, positiv geladene Stickstoff einen der üblichen Oktantenregel für neutrale Substituenten entgegengesetzten (hier also positiven) starken Beitrag ($\Delta\Delta\epsilon = +3,9$) liefert [18] [19] [23].

Auch bei *pseudo*-Yohimbon (**7**) gibt der positiv geladene N(b)-Stickstoff einen etwa gleich grossen Anti-oktanten-Beitrag ($\Delta\Delta\epsilon = +3,5$), und dementsprechend ist die CD.-Bande des Ketochromophors von **7** im sauren Milieu positiv ($\Delta\epsilon = +1,7$).

Bei *allo*-Yohimbon (**6**) und 3-*epi-allo*-Yohimbon (**8**) hingegen liegt der protonierte N(b)-Stickstoff jeweils in einer Knotenebene (Fig. 9 und 10; (x, z)-Knotenfläche für **6**, (y, z)-Knotenfläche für **8**); das heisst, dass die Protonierung des N(b) den Cotton-Effekt der Ketogruppe in diesen beiden Basen nicht merklich beeinflussen sollte. Dies wurde auch gefunden (Tab. 3).

4. Äquilibrierungen an C(3). – In den Tabellen 4 und 5 sind die Base- (K-*t*-Butylat, 211°) bzw. Säure-katalysierten (Eisessig, 145°) Äquilibrierungen der Yohimbane an C(3) aufgeführt. Unter den basischen Bedingungen waren die Yohimbane instabil; ihre Gleichgewichtsdaten konnten daher nur in Eisessig (Tab. 5) bestimmt werden⁵⁾.

⁵⁾ Bezüglich des Mechanismus der säurekatalysierten Isomerisierung an C(3) vgl. [24]. Die basenkatalysierte Isomerisierung könnte über das Zwischenprodukt **i** verlaufen; N(a)-methylierte



Basen müssten dann unter diesen Bedingungen stabil sein. Eine entsprechende Untersuchung ist beabsichtigt.

Die thermodynamischen Daten lassen sich leicht mit Hilfe derjenigen Konformationen erklären, die auf Grund allgemeiner Konformationsbetrachtungen (vgl. z. B. [13]) anzunehmen sind. Diese werden im übrigen durch die chiroptischen Daten (s. Kap. 2) bestätigt⁶⁾.

Die freie Base Yohimban (**1**) (alkalische Isomerisierung) ist um etwa 3 kcal/Mol stabiler als ihr 3-Epimeres *pseudo*-Yohimban (**3**). Im Yohimban hat man drei 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar am N(b)-Stickstoff und Wasserstoffatomen, im *pseudo*-Yohimban hingegen liegen nur zwei solche vor, dafür gibt es hier aber drei 1:3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen H- und C-Atomen (H-C(15) und H α -C(21) mit C(2) und seinem π -System; H α -C(21)/H₂C(6)). Letztere sind in erster Linie verantwortlich für den gefundenen Energieunterschied zwischen **1** und **3**, und jede von ihnen liegt bei etwa 1 kcal/Mol.

In Eisessig ist **1** im Gleichgewicht nur mehr schwach gegenüber **3** bevorzugt. Dies lässt sich verstehen, wenn man berücksichtigt, dass in diesem Milieu N(b) praktisch vollständig protoniert ist und weitgehendst in der Form eines undissoziierten Ionenpaares R₃N⁺H \cdots O₂CCH₃ vorliegt [14]. Wegen der linearen H-Brücke ist das Anion in derselben Richtung über dem Stickstoffatom angeordnet, wie in den freien Basen das einsame Elektronenpaar; das protonierte N(b)-Atom trägt somit einen recht grossen vierten «Quasisubstituenten». Während in den freien Basen **1** und **3** die 1:3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar am N(b) und einem

Tabelle 4. Basenkatalysierte Isomerisierungen der Indolbasen **1** bis **4** in 1,11N *K*-*t*-Butylat in *t*-Butylalkohol bei 211° (*c* = 0,018M; *t* = 40 Std.)

Ausgangsbasis	im Gleichgewicht				<i>K</i> _{α/β}	<i>G'</i> (kcal/Mol)
	% α -Verbindung		% β -Verbindung			
Yohimban (1)	95,47	1	4,53	3	20,4	– 2,90
<i>pseudo</i> -Yohimban (3)	95,2	1	4,80	3		
<i>allo</i> -Yohimban (2)	53,83	2	46,17	4	1,16	– 0,14
3- <i>epi</i> - <i>allo</i> -Yohimban (4)	53,54	2	46,46	4		

Tabelle 5. Säurekatalysierte Isomerisierungen der Indolbasen **1** bis **8** in Eisessig bei 145° (*c* = 0,031M; *t* = 40–45 Std.)

Ausgangsbasis	im Gleichgewicht				<i>K</i> _{α/β}	<i>G'</i> (kcal/Mol)
	% α -Verbindung		% β -Verbindung			
Yohimban (1)	65,35	1	34,65	3	1,89	– 0,53
<i>pseudo</i> -Yohimban (3)	65,45	1	34,55	3		
<i>allo</i> -Yohimban (2)	33,73	2	66,27	4	0,51	+ 0,56
3- <i>epi</i> - <i>allo</i> -Yohimban (4)	33,85	2	66,15	4		
Yohimbon (5)	65,62	5	34,38	7	1,91	– 0,54
<i>pseudo</i> -Yohimbon (7)	65,68	5	34,32	7		
<i>allo</i> -Yohimbon (6)	42,99	6	57,01	8	0,75	+ 0,24
3- <i>epi</i> - <i>allo</i> -Yohimbon (8)	42,60	6	57,40	8		

⁶⁾ Nicht berücksichtigt werden konnte allerdings, dass die chiroptischen Daten bei Zimmertemperatur gemessen wurden, die Äquilibrierungen aber bei 211° bzw. 145° ausgeführt werden mussten.

H-Atom vernachlässigt werden können, ist dies in den Ionenpaaren hingegen nicht mehr der Fall. Im Yohimban (**1**) ist eine solche 1:3-diaxiale $R_3N^+H \cdots O_2CCH_3/H$ -Wechselwirkung mehr vorhanden als in seinem 3-Epimeren **3**, und diese ist offenbar so gross, dass sie den Effekt der drei H/C-Wechselwirkungen weitgehend kompensiert⁷⁾. Nach Molekelmodellen kommt eine Konfigurationsumkehr des Chinolizidingerüsts in den Ionenpaaren noch weniger in Frage als in den freien Basen.

Die freien Basen *allo*-Yohimban (**2**) und 3-*epi-allo*-Yohimban (**4**) haben fast den gleichen Energieinhalt. *allo*-Yohimban besitzt zwei 1:3-diaxiale H/C-Wechselwirkungen ($H\beta-C(14)$ mit $H_2C(17)$ und $H_2C(19)$), eine solche zwischen dem freien Elektronenpaar am N(b)-Stickstoff und $H_2C(19)$, sowie zwei zwischen demselben Elektronenpaar und H-Atomen. 3-*epi-allo*-Yohimban weist drei 1:3-diaxiale H/C-Wechselwirkungen ($H\beta-C(21)$ mit $H_2C(16)$ und $H_2C(18)$; H-C(3)/ $H_2C(16)$) und drei solche zwischen dem freien Elektronenpaar am N(b)-Atom und H-Atomen auf. Diese Wechselwirkungen sind also für **2** und **4** etwa gleich gross.

In Eisessig liegt beim *allo*-Yohimban (**2**), aber nicht beim 3-*epi-allo*-Yohimban (**4**), eine $R_3N^+H \cdots O_2CCH_3/H_2C(19)$ -Wechselwirkung vor, die nach obiger Diskussion sehr gross sein muss und dadurch bewirkt, dass 3-*epi-allo*-Yohimban in diesem Medium stabiler ist als *allo*-Yohimban.

Da beim Paar Yohimban (**1**)/*pseudo*-Yohimban (**3**) keines der H-Atome an C(17) einen Einfluss auf das Stabilitätsverhältnis zwischen diesen beiden Basen ausübt, bleibt dieses bei den 17-Ketoverbindungen Yohimbon (**5**) und *pseudo*-Yohimbon (**7**) gewahrt (Tab. 5). Beim *allo*-Yohimbon (**6**) hingegen liegt anstelle einer H/ H_2C -Wechselwirkung eine geringere H/O=C-Wechselwirkung vor, was zu einer Verminderung des Energieunterschiedes zwischen 3-*epi-allo*-Yohimbon (**8**) und *allo*-Yohimbon führt ($\Delta \Delta G'$ etwa 0,3 kcal/Mol).

6. Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat. – In Tabelle 6 sind die Daten der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat/Äthylendiamin-tetraessigsäure (vgl. [25]) in verdünnter Essigsäure zusammengefasst. Danach reagieren Yohimban (**1**) und *allo*-Yohimban (**2**) vollständig und etwa gleich schnell, *pseudo*-Yohimban (**3**) dagegen überhaupt nicht. Dies steht in Übereinstimmung mit Literaturangaben und der Annahme, dass zur Dehydrierung eine antiperiplanare Konformation des H-C(3)-Atoms und des einsamen Elektronenpaares an N(b) erforderlich ist (*trans*-Chinolizidin-System), vgl. die Übersicht in [13]. Unter den von uns gewählten Bedingungen reagiert auch 3-*epi-allo*-Yohimban (**4**), wenn auch wesentlich langsamer⁸⁾. Die Tatsache, dass Dehydrierung stattfindet, ist mit dem Vorliegen eines *trans*-Chinolizidin-Systems in **4** vereinbar. Dass die Reaktion bei **4** viel langsamer verläuft als bei **1** und **2**, kann damit erklärt werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Dehydrierung der Zerfall des Quecksilberacetat-Komplexes ist. Dieser Zerfall wird durch den Angriff einer Base (z. B. AcO^-) am H-C(3) eingeleitet, der im Falle der 3-*epi-allo*-Verbindung **4** durch die Methylengruppe $H_2C(16)$ stark behindert wird.

Analog wie die Yohimbane verhalten sich auch die Yohimbone **5** bis **8** (Tab. 6).

⁷⁾ Da das Acetat-Ion auch noch solvatisiert ist, ist der Raumbedarf des «Quasisubstituenten» vielleicht mit dem einer *t*-Bu-Gruppe vergleichbar.

⁸⁾ Beim Erhitzen mit Quecksilber(II)-acetat in 5-proz. Essigsäure wird **4** anscheinend nicht dehydriert [26].

Tabelle 6. *Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen einiger Indolbasen*

(c der Basen 0,034–0,036M in 1-proz. Essigsäure; es wurden 4 Formelgewichte $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -Äthylen diamintetraessigsäure-Komplex zugesetzt)

Base	Temp. (°)	Erhitzungszeit (Min.)	abgeschied. Hg (rel. g-Atome)	Hg-Fällung beob. nach Min.
Yohimban (1)	78	240	0,87	10
allo-Yohimban (2)	78	240	0,83	2
pseudo-Yohimban (3)	78	240	0,02	nil
3-epi-allo-Yohimban (4)	78	240	0,71	60
3-epi-10-Methoxygeissoschizol [14]	78	240	0,52	60
Yohimbon (5)	78	240	0,84	3
allo-Yohimbon (6)	78	240	0,93	2
pseudo-Yohimbon (7)	78	240	0,1	nil
3-epi-allo-Yohimbon (8)	78	240	0,65	60
allo-Yohimban (2)	60	300	0,84	–
3-epi-allo-Yohimban (4)	60	300	0,24	–
allo-Yohimban (2)	60	120	0,80	–
3-epi-allo-Yohimban (4)	60	120	0,16	–
3-epi-10-Methoxygeissoschizol [14]	60	120	0,21	–
allo-Yohimbon (6)	60	120	0,87	–
3-epi-allo-Yohimbon (8)	60	120	0,13	–

Tabelle 7. *Chemische Verschiebung δ (in ppm) des H-C(3)-Signals in den 100-MHz-NMR.-Spektren der Indolbasen 1 bis 8 in d_5 -Pyridin*

Base	δ	Base	δ
Yohimban (1)	3,38	Yohimbon (5)	3,29
allo-Yohimban (2)	3,27	allo-Yohimbon (6)	3,25
pseudo-Yohimban (3)	4,54	pseudo-Yohimbon (7)	4,51
3-epi-allo-Yohimban (4)	3,62	3-epi-allo-Yohimbon (8)	3,74

Die chemischen Verschiebungen des Protons H-C(3) in den NMR.-Spektren der Yohimbane und Yohimbone in d_5 -Pyridin sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Für das in Bezug auf Ring D axialständige Proton an C(3) in den Verbindungen **1**, **2**, **5** und **6** liegt der Mittelwert der chemischen Verschiebungen bei 3,3 ppm, in den 3-epi-allo-Verbindungen **4** und **8** um 3,7 ppm. Das in bezug auf Ring D äquatoriale H-C(3) in den Pseudobasen **3** und **7** erscheint erwartungsgemäss bei kleinster Feldstärke (4,5 ppm).

Abschliessend sei noch bemerkt, dass sich die verschiedene Stereochemie der vier Yohimban- und Yohimbon-Basen in den Massenspektren nicht zu erkennen gibt.

Wir danken den Herren Proff. *W. von Philipsborn* für die NMR.-Spektren, *M. Hesse* für die Massenspektren, *H. Frohofer* für Mikroanalysen und IR.-Spektren, und PD Dr. *H. J. Brandenberger* für die quantitativen Quecksilberbestimmungen. *H. S.* und *N. J. D.* danken dem *Schweizerischen Nationalfonds*, *W. K.* dem *Science Research Council* und *G. S.* der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. – *Smp.* auf Mettler FP₂-Gerät. – *IR.-Spektren:* Angaben in cm^{-1} . – *NMR.-Spektren* bei 100 MHz; chemische Verschiebungen in ppm in Bezug auf internes Tetramethylsilan; *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quartett, *M* = Multiplett; es sind die Signalzentren angegeben. – $[\alpha]_D$ -Werte an Carl Zeiss LEP-0,005°-Gerät; es sind die Mittelwerte aus zwei Messungen angeführt. – *Dünnschichtchromatogramme* (DC.) an Kieselgel (Merck) mit Chloroform/Methanol = 11/2 und Aceton/Pentan = 2/1; Sprühreagentien Cer(IV)-sulfat- [27] und Kaliumjodplatinat- [28] -Lösung. – *Kolonnenchromatogramme* an Kieselgel (0,05–0,2 mm; Merck); im allgemeinen betrug das Substanz/Adsorbensverhältnis 1/30.

Die *ORD.-Messungen* wurden mit dem Bellingham & Stanley/Bendix-Ericsson Spektropolarimeter Polarmatic «62» in Methanol- und Chloroform-Lösung bei einer Konzentration von etwa 0,2 mg/ml, einer Schichtdicke von 1 mm und Raumtemperatur ausgeführt. Der *CD.* wurde mit dem Roussel-Jouan Dichrographen Modell 185 bei einer Konzentration von etwa 1 mg/g, einer Schichtdicke von 2 cm bis 0,1 mm und einer Temperatur von 20° gemessen. – *UV.-Spektren* in 95-proz. Alkohol, Angaben in nm ($\log \epsilon$). – *Massenspektren* auf CEC-Gerät Typ 21-110B; Direkt-einlass 70 eV, Angaben in m/e (%).

2. Bestimmung der Säure- und Basen-katalysierten Gleichgewichte zwischen den 3-Epimeren. – 2.1. *Säurekatalysierte Gleichgewichte:* $3,05\text{--}3,07 \times 10^{-2} \text{M}$ Lösungen der Basen in reinem Eisessig wurden in unter Hochvakuum evakuierten Bombenröhrchen 40–45 Std. auf 145° erhitzt. Anschliessend wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt wurde bei 70° bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet.

Der Gehalt an $3\alpha/3\beta$ -Isomeren wurde anhand der spezifischen Drehung bei der D-Linie bestimmt. Die Abwesenheit von Nebenprodukten wurde durch DC. nachgewiesen. Die Gleichgewichtseinstellung wurde stets von beiden Seiten vollzogen. Resultate (Mittelwerte) siehe Tabelle 5.

2.2. *Basenkatalysierte Gleichgewichte:* $1,8 \times 10^{-2} \text{M}$ Lösungen der Yohimbane in 1,11M *K-t*-Butylat in *t*-Butylalkohol hat man im Hochvakuum 40 Std. auf 211° erhitzt. Anschliessend wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und weiter verfahren wie unter 2.1 angegeben. Resultate (Mittelwerte) siehe Tabelle 4.

3. Herstellung der Basen. – 3.1. *Yohimbon* (5) wurde nach den Angaben der Literatur hergestellt [29] und gereinigt, cf. [30]. *Smp.* 279–280,5° (Chloroform/Methanol). $[\alpha]_D^{25} = -109,8^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,37$; Pyridin). IR. (KBr): 3333 (NH), 2899, 2850 (Schulter), 2793, 2740 («*trans*»-Banden), 1704 (Keton). NMR. (d_5 -Pyridin): 11,50 (breites S; NH), 3,29 (breites, *D*-artiges *M*, «*J*» ≈ 8 Hz; H-C(3)). MS.: 294 (79, *M*⁺), 293 (100), 211 (7), 184 (13), 170 (18), 169 (29), 168 (8), 156 (14), 154 (6), 144 (8), 143 (9), 115 (6).

3.2. *pseudo-Yohimbon* (7): 696 mg Yohimbon wurden in 63 ml Eisessig 16 Std. im Hochvakuum auf 130° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Basengemisch an Kieselgel mit Chloroform/Methanol = 97/3 chromatographiert. Zuerst wurde unverändertes Yohimbon, dann eine Reihe von Mischfraktionen und schliesslich reines *pseudo-Yohimbon* eluiert. *Smp.* nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol/Äther und Methanol/wenig Chloroform: 274,5–276°. $[\alpha]_D^{15} = -17,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,45$; Pyridin). IR. (KBr.) 3367 (NH), 1695 (Keton). NMR. (d_5 -Pyridin): 11,61 (breites S; NH), 4,51 (breites, *Q*-artiges *M*; H-C(3)). MS.: 294 (76, *M*⁺), 293 (100), 211 (7), 184 (14), 170 (20), 169 (26), 168 (10), 156 (18), 155 (6), 154 (7), 144 (10), 143 (11), 115 (9).

3.3 *Yohimban* (1) und *pseudo-Yohimban* (3): 1,05 g Yohimbon wurden mit 60 ml Natriumglykolat (aus 3,4 g Natrium) und 3,1 ml Hydrazinhydrat nach den Angaben der Literatur umgesetzt [31]. Das Reaktionsprodukt (933 mg) enthält nach DC. drei Komponenten; durch Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Pentan = 2/1 wurden 774 mg Yohimban, dann Mischfraktionen und schliesslich 82 mg *pseudo-Yohimban* gewonnen.

Yohimban (1) wurde aus Aceton/Äther und Methanol/wenig Chloroform umkristallisiert: *Smp.* 206,5–207°. $[\alpha]_D^{25} = -118,0^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,4$; Pyridin); $[\alpha]_D^{25} = -79,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,34$; Alkohol). IR. (Chloroform): 3472 (NH), 2899, 2849, 2809, 2747 («*trans*»-Banden); (KBr): 3401, 2899, 2849, 2793, 2740. NMR. (CDCl_3): 7,69 (breites S; NH), ca. 3,22 (breites, *D*-artiges *M*; «*J*» $\approx 9\text{--}10$ Hz; H-C(3)). (d_5 -Pyridin): 11,45 (breites S), 3,38 (breites, *D*-artiges *M*; «*J*» ≈ 10 Hz). MS.: 280 (72, *M*⁺), 279 (100), 184 (14), 183 (8), 170 (23), 169 (36), 168 (13), 156 (18), 155 (9), 154 (9), 144 (11), 143 (15), 142 (9), 115 (13).

pseudo-Yohimban (**3**), aus Aceton/Äther Smp. 166–167°; aus Methanol/Chloroform Smp. 100°. $[\alpha]_D^{22} = +34,4 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,4$ – $0,75$; Pyridin). IR. (Chloroform): 3484 (NH), 2942, 2857; (KBr): 3333, 2915, 2857. NMR. (CDCl₃): 7,80 (breites S, NH), 4,42 (*Q*-artiges *M*; H-C(3)); (d₅-Pyridin): 11,59 (NH), 4,54 (*Q*-artiges *M*). MS.: 280 (72, *M*⁺), 279 (100), 184 (8), 170 (11), 169 (17), 156 (8), 144 (6), 143 (6).

pseudo-Yohimban liess sich auch durch präparative Epimerisierung von **1** mit Eisessig bei 130° während 17 Std., gefolgt von Aufarbeitung durch Chromatographie, gewinnen; Ausbeute 25%.

3.4. allo- und 3-epi-allo-Yohimbon (**6** bzw. **8**): α -Yohimbin (978 mg) wurde wie beim Yohimbin beschrieben [29] nach *Oppenauer* oxydiert. Nach DC. bestand das erhaltene Produkt (783 mg) im wesentlichen aus allo-Yohimbon (ca. 70%) neben 3-epi-allo-Yohimbon und Apo-rauwolscin. Durch wiederholte Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Benzol = 1/4 bis 9/1 liessen sich die drei Basen voneinander trennen, wobei zuerst Apo-rauwolscin, dann allo-Yohimbon und schliesslich die epi-allo-Base eluiert wurden.

Apo-rauwolscin wurde aus Aceton und aus Methanol umkristallisiert (Smp. 204–206°) und im Hochvakuum bei 170–190° sublimiert. UV.: λ_{max} : 224 (4,70), 282 (4,05), 288 (3,99); λ_{min} : 249 (3,74), 287 (4,00). IR. (KBr): 3367 (NH), 1692 (ungesättigter Ester), 1639 (konjug. C=C). MS.: 336 (94, *M*⁺), 335 (100), 321 (29), 277 (6), 209 (6), 197 (8), 184 (27), 183 (7), 170 (12), 169 (20), 168 (12), 157 (6), 156 (33), 155 (6), 154 (7), 144 (6), 143 (10), 142 (9), 130 (6), 129 (7), 128 (6).

allo-Yohimbon (**6**): Smp. nach Umlösen aus Aceton/Äther und Methanol/wenig Chloroform: 235,5–236°. $[\alpha]_D^{22} = -96,5^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,5$; Pyridin). IR. (KBr): 3460 (NH), 2899, 2770 (Schulter), 2740 (*trans*-Banden), 1695 (Keton). NMR. (d₅-Pyridin): 11,39 (NH), 3,25 (*D*-artiges *M*; «*J*» \approx 6 Hz; H-C(3)). MS.: 294 (76, *M*⁺), 293 (100), 235 (7), 223 (11), 211 (10), 184 (8), 170 (22), 169 (31), 156 (17), 154 (8), 144 (8), 143 (10), 142 (8), 115 (8).

3-epi-allo-Yohimbon (**8**): Smp. nach Umlösen aus Aceton/Äther und Methanol/wenig Chloroform: 251,5–252,5°. $[\alpha]_D^{21,5} = +162^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,2$ – $0,4$; Pyridin). IR. (KBr): 3344 (NH), 2915, 2850 (Schulter), 2809, 2755 (*trans*-Banden), 1704 (Keton). NMR. (d₅-Pyridin): 11,56 (NH), 3,74 (breites, *D*-artiges *M*; «*J*» \approx 10 Hz; H-C(3)). MS.: 294 (81, *M*⁺), 293 (100), 223 (9), 221 (8), 211 (9), 209 (8), 184 (8), 170 (20), 169 (31), 156 (19), 155 (9), 154 (10), 144 (9), 143 (13), 142 (8), 115 (13).

3-epi-allo-Yohimbon wurde präparativ auch durch Erhitzen von allo-Yohimbon (48 mg) in 4,3 ml Eisessig während 16 Std. auf 130° erhalten. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die gewünschte Base durch Chromatographie abgetrennt; Ausbeute 51%.

3.5. allo-Yohimban (**2**) und 3-epi-allo-Yohimban (**4**): 242 mg allo-Yohimbon, 18 ml Natriumglykolat (aus 1,02 g Natrium) und 1 ml Hydrazinhydrat wurden im Hochvakuum 6 Std. auf 200° erhitzt und wie unter 3.3 beschrieben aufgearbeitet. Durch wiederholte Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Pentan 1/4 liessen sich die zu etwa gleichen Teilen entstehenden Basen trennen; allo-Yohimban wurde zuerst eluiert.

allo-Yohimban (**2**), Smp. nach Umlösen aus Aceton/Äther und Methanol/wenig Chloroform: 156–157°. $[\alpha]_D^{21,5} = -166,5^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 0,4$; Pyridin); $[\alpha]_D^{23} = -79,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,35$; Alkohol). IR. (CHCl₃): 3436 (NH), 2907, 2849, 2786, 2732 (*trans*-Banden). NMR. (CDCl₃): 7,35 (breites S; NH), 9,27–3,1 (*M*; H-C(3) ?); (d₅-Pyridin): 11,43 (NH), 3,27 (*M*, H-C(3) ?). MS. des Hydrochlorids: 280 (76, *M*⁺ – HCl), 279 (100), 223 (6), 219 (6), 184 (7), 170 (19), 169 (27), 168 (10), 156 (14), 154 (7), 144 (10), 143 (10), 130 (6), 115 (7).

3-epi-allo-Yohimban (**4**) wurde wie allo-Yohimban gereinigt; Smp. 213,5–214°. $[\alpha]_D^{22} = +190,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,4$; Pyridin). IR. (CHCl₃): 3448 (NH), 2907, 2849, 2809, 2770 (*trans*-Banden). NMR. (CDCl₃): 7,70 (breites S, NH), 3,47 (*T*-artiges *M*; «*J*» \approx 7 Hz; H-C(3)); (d₅-Pyridin): 11,53 (S), 3,62 (*D*-artiges *M*; «*J*» \approx 10 Hz).

Die Verbindung wurde auch durch Säure- oder Basen-katalysierte Epimerisierung von allo-Yohimban erhalten.

4. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen. – Es wurde im wesentlichen die Methode von *Knabe* [25] verwendet. Man bereitete eine Stammlösung von 10 g Quecksilber(II)-acetat und 11,67 g des Dinatriumsalzes der Äthylendiamin-tetraessigsäure (Komplexon III; ÄDTA, C₁₀H₁₄N₂O₈Na₂·2H₂O) in 100 ml 1-proz. Essigsäure. Pro Mol. Alkaloid wurden 4 Formelgewichte von Hg^{II}-acetat-ÄDTA zugesetzt. Die Basen (2–5 mg) wurden in 2-proz. Essigsäure unter Er-

wärmen gelöst; ihre Konzentration in der Reaktionsmischung war 0,036M für die Ketone und 0,034M für die Yohimbane. Die Reaktion wurde in Zentrifugengläsern unter häufigem Umrühren ausgeführt. Nach den angegebenen Zeiten wurde zentrifugiert, das ausgeschiedene Quecksilber mit Wasser gewaschen und anschliessend das Röhrchen im Vakuum getrocknet. Das Quecksilber wurde nach *Brandenberger & Bader* [32] bestimmt: Das ausgeschiedene Hg wurde in 0,1M HNO₃ gelöst; Aliquote von 5 ml wurden elektrolysiert. Das an der Kupferdrahtkathode gesammelte Hg wurde im Strahlengang eines Atomabsorptions-Spektrophotometers als atomarer Dampf freigesetzt und dessen Konzentration anhand der Schwächung der eingestrahnten Quecksilberresonanzlinien von 253,7 nm bestimmt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *S. Johne, D. Gröger & M. Hesse*, *Helv.* **54**, 826 (1971).
- [2] *J. Hrbek jr., L. Hruban, A. Klásek, N. K. Kochetkov, A. M. Likhoshertov, F. Šantavý & G. Snatzke*, in Vorbereitung.
- [3] *G. Haas, P. B. Hulbert, W. Klyne, V. Prelog & G. Snatzke*, *Helv.* **54**, 491 (1971).
- [4] *W. Klyne, R. J. Swan, N. J. Dastoor, A. A. Gorman & H. Schmid*, *Helv.* **50**, 115 (1967).
- [5] *J. Trojánek, Z. Kobilcová & K. Bláha*, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* **33**, 2950 (1968).
- [6] *G. Snatzke, G. Wollenberg, J. Hrbek jr., F. Šantavý, K. Bláha, W. Klyne & R. J. Swan*, *Tetrahedron* **25**, 5059 (1969).
- [7] *W. Klyne, R. J. Swan, B. W. Bycroft & H. Schmid*, *Helv.* **49**, 833 (1966); vgl. Zusammenfassung: *P. Crabbé & W. Klyne*, *Tetrahedron* **23**, 3449 (1967).
- [8] *G. Snatzke*, *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).
- [9] *G. Snatzke*, *J. chem. Soc.* **1965**, 5002.
- [10] *E. Dornhege & G. Snatzke*, *Tetrahedron* **26**, 3059 (1970), und unveröffentlichte Daten.
- [11] *C. C. Scott, G. A. Sim & J. M. Robertson*, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 355; *J. D. M. Asher, J. M. Robertson, G. A. Sim, M. F. Bartlett, R. Sklar & W. I. Taylor*, *ibid.* **1962**, 72; *J. D. M. Asher, J. M. Robertson & G. A. Sim*, *J. chem. Soc.* **1965**, 6355.
- [12] *D. E. Zacharias, R. D. Rosenstein & G. A. Jeffrey*, *Acta crystallogr.* **18**, 1039 (1965).
- [13] *E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal & G. Morrison*, «Conformational Analysis», S. 326 ff, Interscience Publishers, New York 1965.
- [14] *N. J. Dastoor, A. A. Gorman & H. Schmid*, *Helv.* **50**, 213 (1967).
- [15] *H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **38**, 649 (1955); *W. Arnold, W. von Philipsborn, H. Schmid & P. Karrer*, *ibid.* **40**, 705 (1957).
- [16] *W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
- [17] Vgl. z.B. *S. Yamada & T. Kunieda*, *Chem. pharm. Bull. Japan* **15**, 490 (1967); *S. F. Mason, K. Schofield & R. J. Wells*, *J. chem. Soc. (C)* **1967**, 626; *R. A. Johnson, H. C. Murray, L. M. Reinke & G. S. Fonken*, *J. org. Chemistry* **33**, 3207 (1968).
- [18] *G. Snatzke & G. Eckhardt*, *Tetrahedron* **26**, 1143 (1970).
- [19] *J. Hudec*, *Chem. Commun.* **1970**, 829.
- [20] *G. Snatzke, B. Ehrling & H. Klein*, *Tetrahedron* **25**, 5601 (1969).
- [21] *K. M. Wellmann, P. H. A. Laur, W. S. Briggs, A. Moscowitz & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 66 (1965).
- [22] *O. E. Weigang jr.*, *J. chem. Physics* **43**, 3609 (1965), und Privatmitteilung.
- [23] *W. A. Ayer, J. A. Berezowsky & D. A. Law*, *Canad. J. Chemistry* **41**, 649 (1963). Vgl. auch *E. G. Höhn & O. E. Weigang jr.*, *J. chem. Physics* **48**, 1127 (1968).
- [24] *A. J. Gaskell & J. A. Joule*, *Tetrahedron* **23**, 4053 (1967).
- [25] *J. Knabe*, *Arch. Pharmaz. dtsch. pharmaz. Ges.* **292**, 416, 652 (1959).
- [26] *E. Wenkert & D. K. Roychaudhuri*, *J. org. Chemistry* **21**, 1315 (1956).
- [27] *P. Karrer & H. Schmid*, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
- [28] *E. Schlittler & J. Hohl*, *Helv.* **35**, 29 (1952).
- [29] *B. Witkop*, *Liebigs Ann. Chem.* **554**, 83 (1943).
- [30] *H. Rapoport, C. H. Lovell, H. R. Reist & M. E. Warren*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1942 (1967).
- [31] *A. Le Hir, M.-M. Janot & R. Goutarel*, *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 1030.
- [32] *H. Brandenberger & H. Bader*, *Atomic Absorption Newsletter* **7**, 53 (1968); *H. Brandenberger*, *Chimia* **22**, 449 (1968).