

52. Alfred Bertho: Kurchi-Alkaloide, V. Mitteil. *) : Über die Amino-basen Conkurchin und Holarrhimin).**

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München.]
 (Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 14. März 1945.)

Conkurchin, $C_{21}H_{32}N_2$, bildet vermöge seiner freien Aminogruppe mit aromatischen Aldehyden spontan Schiffsche Basen, die Monoiodmethylate liefern. Ihre Umsetzung mit feuchtem Silberoxyd führt zu ätherlöslichen Pseudoammoniumbasen, ihre saure Hydrolyse zum Jodmethylest des Conkurchins. Danach ist der zweite, im Ring befindliche Stickstoff tertiär. Conkurchinjodmethylest war direkt nicht erhältlich; bei der Einwirkung von Methyljodid auf Conkurchin bei Gegenwart von Methylalkohol, Äthylalkohol oder Aceton entsteht das Dijodmethylest des *N,N*-Dimethyl-conkurchins und amorphe basische Anteile, die jeweils als kry stallisierte Salicylideneverbindungen $C_{20}H_{42}O_2N_2$, $C_{31}H_{44}O_2N_2$ und $C_{29}H_{40}O_2N_2$ charakterisiert wurden. Diese drei Produkte, die je eine Methylenimidgruppe enthalten, sind die Methanol- und Äthanolverbindung sowie das Monohydrat einer Salicylideneverbindung $C_{29}H_{38}ON_2$, der eine Base $C_{22}H_{34}N_2$ zugrundeliegt. Diese Base ist demnach das *N*-Methyl-Derivat einer tautomeren Form des Conkurchins mit sekundärem Ringstickstoff. Conkurchin reagiert daher nicht nur als primär-tertiäre sondern auch als primär-sekundäre Base. Diese Ergebnisse führen zur Annahme eines sechsgliedrigen Heterocyclus in diesem Alkaloid und im Conessin $C_{24}H_{40}N_2$ (Trimethyl-dihydroconkurchin).

Holarrimin: Das kaum charakterisierte Siddiquische Conarrimin $C_{21}H_{34}N_2$, das in seiner Zusammensetzung dem Dihydroconkurchin entspricht, soll nach Siddiqui die Muttersubstanz der Kurchi-Basen sein. Tatsächlich trifft dies für Dihydroconkurchin zu, das bei der Methylierung glatt Conessin liefert. Holarrimin, $C_{21}H_{36}ON_2$, lässt sich nach Siddiqui vom Conarrimin durch Öffnung des Heterocyclus unter Wasseranlagerung ableiten, was die Entstehung einer zweiten Aminogruppe und einer Hydroxylgruppe nach sich zöge. Experimentelle Belege dafür fehlen. Zwei Aminogruppen, eine Hydroxylgruppe und eine Doppelbindung sind indes in der Base von Siddiqui u. Pillay nachgewiesen worden. Dihydroconkurchin ist hydrolytischen Einflüssen nicht zugänglich. Bildung von Holarrimin war jedenfalls nicht festzustellen. Als Diamin liefert Holarrimin eine typische Disalicylalverbindung.

Zur tautomeren Reaktionsweise des Conkurchins.

In einer vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß Conkurchin, $C_{21}H_{32}N_2$, und einige seiner ebenfalls noch eine freie Aminogruppe tragenden

*) Hrn. Geh. Rat Prof. Dr. Heinrich Wieland ergebenst zu seinem 70. Geburtstag am 4. Juni 1947 gewidmet.

**) IV. Mitteil.: A 557, 220 [1947]. Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 30. Juni 1947 vor der Münchener Chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrags dar.

¹⁾ A. Bertho, A. 555, 214 [1944], III. Mitteilung. Bezuglich der pharmakologischen Wirksamkeit der Kurchi-Alkaloide, u. a. derjenigen der beiden im nachfolgenden behandelten hochwirksamen Basen, im Ruhramöben-Vergleichstest s. A. Bertho, Nauyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 203, 41 [1944].

Derivate sich mit aromatischen Aldehyden spontan zu Arylidenderivaten, ein Verfahren, das sich im Falle des Conkurchins, zumal unter Verwendung des Salicylderivates, zur Abscheidung aus Extrakten²⁾ sowie zur Charakterisierung und quantitativen Bestimmung bestens bewährte. Die so gewonnenen Arylidenderivaten der allgemeinen Formel $C_{21}H_{30}N_2 \cdot R$ ($R = \text{Arylid}$) liefern Monojodmethyle¹⁾. Diese lassen sich, wie neuerdings festgestellt wurde, durch Umsetzung mit Silberoxyd in krystallisierbare, ätherlösliche Basen von der Zusammensetzung der zu erwartenden quartären Ammoniumbasen, $C_{21}H_{30}N_2 \cdot R(CH_3)(OH)$, überführen und besitzen demnach den Charakter von Pseudoammoniumbasen (Cycloaminolen). Durch Spaltung der Arylid-jodmethyle konnte jetzt auch das Jodmethyle des Conkurchins in Form seines Hydrochlorids $C_{21}H_{32}N_2 \cdot CH_3J \cdot HCl$ selbst gewonnen werden, wodurch der im Conkurchin vorhandene Ringstickstoff als tertiär charakterisiert ist. Dieses ebenfalls der Kondensation mit Aldehyden fähige Jodmethyle ist auf direktem Wege durch Umsetzung des Conkurchins mit Methyljodid nicht erhältlich. Vielmehr ließ sich schon früher zeigen¹⁾, daß dabei unter Verwendung von absolutem Methanol und absolutem Äthanol als Verdünnungsmitteln in der Hauptsache das (in der Aminogruppe dimethylierte) Dijodmethyle $C_{21}H_{30}N_2(CH_3)_2 \cdot 2CH_3J$ des Dimethylconkurchins entsteht, was ebenfalls nur mit dem Vorliegen tertiären Ringstickstoffs vereinbar ist. Daneben ließen sich aber zwei nicht krystallisierbare basische Reaktionsanteile isolieren, die durch Kondensation mit Salicylaldehyd in Form zweier ausgezeichnet krystallisierbarer hellgelber Salicylidenderivaten charakterisiert wurden. Für die eine vom Schmp. 159.5° (Zers.), die unter Verwendung von Methanol erhalten und daraus umkrystallisiert worden war, konnte schon früher die Zusammensetzung $C_{30}H_{42}O_2N_2$ sichergestellt werden. Den Methoxyl- und Methylimid-Bestimmungen zufolge waren in ihr eindeutig je eine Methoxy- und eine Methylimidgruppe vorhanden. Sie mußte demnach unter Beteiligung des Methylalkohols entstanden sein. Die Analyse der unter Verwendung von Äthylalkohol gewonnenen und aus Äthylalkohol-Aceton umkrystallisierten Salicylidenderivat vom Schmp. 124—125° (Zers.) ergab jetzt in Bestätigung dieses Befundes die Zusammensetzung $C_{31}H_{44}O_2N_2$, wobei an Stelle der Methoxygruppe eine Äthoxygruppe festgestellt wurde. Weiterhin hat sich gezeigt, daß auch bei der Einwirkung von Methyljodid auf Conkurchin mit Aceton als Verdünnungsmittel neben dem erwähnten Dijodmethyle ein basisches Reaktionsprodukt entsteht, das bei ausschließlicher Verwendung von Aceton in Form einer lediglich eine Methylimidgruppe tragenden krystallisierten gelben Salicylidenderivat $C_{29}H_{40}O_2N_2$ vom Schmp. 183° (Zers.) gefaßt werden konnte. Diese Salicylidenderivat unterscheidet sich demnach von den beiden anderen durch einen Mindergehalt von CH_2 bzw. C_2H_4 . Da die drei viscosen Ausgangsbasen nicht ohne weiteres charakterisierbar waren, war nach diesen Befunden nicht zu entscheiden, ob in ihnen die beiden Alkohole bzw. Wasser (etwa unter Ringöffnung) jeweils in das Molekül eingetreten und sie untereinander verschieden waren, oder ob es

²⁾ A. Bertho, Dtsch. Reichs-Pat. 722897 vom 23. April 1940; C 1942 II. 2293.

sich bei den drei Salicylidienverbindungen um Molekülverbindungen mit den zwei Alkoholen und um ein Hydrat handelte. Die Möglichkeit, durch Änderung des Krystallisationsmittels und intensive Einwirkung desselben die betreffenden drei Verbindungen wechselweise ineinander überführen zu können, entscheidet zweifelsfrei zugunsten der jetztgenannten Annahme, wonach in diesen verhältnismäßig stabilen Stoffen die Methanolverbindung, die Äthanolverbindung und das Monohydrat einer Salicylidienverbindung $C_{29}H_{38}ON_2$ vorliegen, der eine Base $C_{22}H_{34}N_2$ zugrunde liegt. Ein auch hinsichtlich der Umwandelbarkeit analoger Fall ist von mir schon früher bei der Äthylalkoholverbindung bzw. dem Monohydrat des Diacetylconkurchins beschrieben worden¹⁾. Da die drei oben genannten Verbindungen übereinstimmend eine *N*-Methyl-Gruppe aufweisen, muß bei der Bildung der in allen drei Fällen identischen Ausgangsbasis der Ringstickstoff des Conkurchins als Iminogruppe reagiert haben, also sekundärer Natur gewesen sein. Die Basis ist demnach ein *N*-Methyl-Derivat einer tautomeren Form des Conkurchins. Conkurchin zeigt somit in seinen Reaktionen nicht nur das Verhalten einer primär-tertiären, sondern auch dasjenige einer primär-sekundären Basis. Mit dieser Feststellung findet eine Annahme ihre experimentelle Bestätigung, die früher gelegentlich der Entstehung des Conkurchinins gemacht worden war¹⁾, ohne daß ein exakter Beweis gelungen war.

Bei der Umsetzung des Conkurchins mit Methyljodid ohne Verdünnungsmittel war die Menge der gebildeten *N*-Methyl-Basis sehr gering. Sie unterblieb gänzlich, als der Versuch bei 100° im Einschlußrohr durchgeführt wurde. In beiden Fällen ließ sich im übrigen das erwähnte Dijodmethyletat des Dimethyleonkurchins isolieren. Dieses quartäre Salz konnte jetzt auch durch Methylierung des Monoiodmethyletats des Conkurchins mit Methyljodid gewonnen werden, wobei sich in geringerem Maße auch die oben erwähnte methylierte Basis in Form einer der drei beschriebenen Salicylidienverbindungen abscheiden ließ. Bei Annahme einer Jodwasserstoffabspaltung aus dem Conkurchinjodmethyletat wird ihre Bildung verständlich.

Analog dem Salicylal-conkurchin lassen sich die drei Salicylidienverbindungen der methylierten Iminform des Conkurchins mit Säuren hydrolysieren, jedoch gelang es auch dann nicht, die ihnen zugrundeliegende Methylbase $C_{22}H_{34}N_2$ krystallisiert zu fassen. Die erhaltene amorphe Spaltbase, die nach der Analyse ein Hydrat mit 0.5 bis 1 Mol. Wasser und in Aceton wenig löslich war, war jedoch ohne weiteres zur Wiedervereinigung mit Salicylaldehyd zu einer der drei Salicylidienverbindungen fähig. Auch das aus der Methylbase erhaltene Jodmethyletat war wenig typisch und stark zersetzblich. Daß eine solche Jodmethyletabbildung gelegentlich der Entstehung der Basis nicht eintreffe, muß auf Salzbildung (mit Jodwasserstoff) zurückgeführt werden.

Die besprochene Tautomerie des Conkurchins und die Bildung von Pseudoammoniumbasen läßt sich am ehesten unter der Annahme eines sechsgliedrigen Heterocyclus in diesem Alkaloid erklären. Ein fünfgliedriger

¹⁾ A. Bertho, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 277, 237 [1939], II. Mitteilung.

ist auch wegen der beim Hofmannschen Abbau beobachteten leichten Ringöffnung des Conessins⁴⁾⁵⁾, dessen konstitutioneller Zusammenhang mit Conkurchin im Sinne eines Trimethyl-dihydro-conkurchins experimentell klar gestellt wurde¹⁾ kaum wahrscheinlich. Die leichte Ringöffnung ist für *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin charakteristisch. Ein solches System ist jedoch im Conessin, das voraussichtlich aus einem System von vier hydrierten carbocyclischen Ringen mit angegliedertem Heterocyclus besteht aber keinen Benzohing enthält⁵⁾, nicht vorhanden. Allenfalls käme daher in den beiden Alkaloiden ein auch im Benzolteil hydrierter Isochinolinring mit bicyclischer Doppelbindung in Betracht, in dem nach obigen Befunden die für das Conkurchin typische zweite leicht hydrierbare Doppelbindung¹⁾ so im heterocyclischen Teil anzunehmen wäre, daß sie sich vom Ringstickstoff nach den benachbarten C-Atomen verlagern könnte. Nach dem Ergebnis der Messung der UV-Absorption des Conkurchins in absol. Äthanol⁶⁾ steht jedoch diese zweite für das Conkurchin typische Doppelbindung nicht in Konjugation zur anderen, die an gleicher Stelle auch im Conessin vorhanden wäre, weil sich in dem an und für sich wenig charakteristischen UV-Spektrum des Conkurchins keinerlei Anzeichen für eine Rotverschiebung zeigen. Dies schließt unter der Voraussetzung, daß in Lösung beide Formen des Conkurchins existieren, mit großer Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein der Conessin-Doppelbindung im Heterocyclus, sei es als bicyclische oder sei es an anderer Stelle im Heterocyclus, aus. Man hätte demnach möglicherweise mit einem perhydrierten Isochinolinring im Conessin zu rechnen, in dessen heterocyclischem Teil im Falle des Conkurchins eine Doppelbindung vorhanden wäre. Mit einer solchen Vorstellung ist aber die Tatsache schwer vereinbar, daß sich Dihydroconessin, in dem die Doppelbindung aufgehoben ist, dem Abbau durch erschöpfende Methylierung unter den Bedingungen des Conessinabbaus nicht als zugänglich erweist⁷⁾.

Auf eine tautomere Reaktionsweise des Conkurchins weisen schließlich auch die wechselnden Ergebnisse der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff bei der Base selbst und dem Monohydrat ihrer Diacetylverbindung¹⁾ hin. In beiden Fällen wurden zwischen 1 und 2 akt. Wasserstoff schwankende Werte gefunden.

Ergänzend sei erwähnt, daß auch das durch Oxydation des Conkurchins mit Selendioxyd in Wasser gewonnene Monohydrat des Monoxyconkurchins, $C_{21}H_{32}ON_2 + H_2O$, zur Kondensation mit Salicylaldehyd

⁴⁾ G. Giemsa u. J. Halberkann, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **256**, 201 [1918]; D. D. Kanga, P. R. Ayyar u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London **1926**, 2123. ⁵⁾ E. Späth u. O. Hromatka, B. **63**, 126 [1930].

⁶⁾ Für die Aufnahme des UV-Spektrums des Conkurchins danke ich Hrn. Prof. G. Kortüm, Tübingen, bestens.

⁷⁾ VI. Mitteil., A. Bertho, A. **558**, 68 [1947]. An dieser Stelle ist der Fall versehentlich so dargestellt, als ob im Conessin ein Tetrahydro-isochinolin-Derivat vorliegen könnte, was aber nach den Befunden von Späth und Hromatka (Fußn. 5) nicht möglich ist. Eine Korrektur konnte nicht mehr vorgenommen werden.

fähig ist. Es geht dabei in die Salicylalverbindung des Monooxyconkurchins, $C_{21}H_{30}ON_2 \cdot CH \cdot C_6H_4OH$, über. Hinsichtlich der Stellung seiner Oxygruppe dürfte das Monooxyconkurchin dem α -Oxy-conessin*) entsprechen, was die gewählte Bezeichnung als α -Oxy-Verbindung rechtfertigt.

Versuche, die Aminogruppe durch Einwirkung von Salpetriger Säure und Salpetrigsäureestern zu entfernen, blieben bisher bei Conkurchin selbst und bei dessen Jodmethylestern ohne befriedigendes Ergebnis.

Zu Vergleichszwecken wurde die Einwirkung von Methyljodid auf Salicylal- α -amino-pyridin⁸⁾ untersucht. Hierbei wurde unter Spaltung dieser Schiffschen Base ausschließlich das bisher nicht bekannte Jodmethylest der α -Amino-pyridins, $C_5H_6N_2CH_3J$ vom Schmp. 150—151° erhalten, das sich auch leicht durch Umsetzung von α -Amino-pyridin mit Methyljodid gewinnen läßt. Die Stabilität des Salicylal-conkurchins ist demnach im Vergleich zu Salicylal- α -amino-pyridin, das bereits beim Erhitzen mit Wasser zerfällt⁹⁾, wesentlich größer; dies geht auch daraus hervor, daß jenes im Gegensatz zu diesem in stark exothermer Reaktion gebildet wird.

Holarrhimin.

S. Siddiqui und P. Pillay⁹⁾ konnten diese Base $C_{21}H_{36}ON_2$ mit Hilfe ihres sehr schwer löslichen Sulfates in kleiner Menge aus Kurchi-Extrakten isolieren. Das Kurchicin von S. Ghosh und N. N. Ghosh¹⁰⁾ der angeblichen Zusammensetzung $C_{20}H_{36}ON_2$ ist nach Siddiqui und Pillay mit Holarrhimin identisch, von den erstgenannten Autoren jedoch nicht genügend rein erhalten worden. Der Zusammenhang von Holarrhimin mit dem von S. Siddiqui¹¹⁾ aufgefundenen, allerdings kaum charakterisierten Conarrhimin, $C_{21}H_{34}N_2$, soll nach diesem Autor durch die Formelbilder I und II wiedergegeben werden können; das Conarrhimin (II) soll die Muttersubstanz der Kurchi-Basen sein, die — vom Holarrhimin abgesehen — aus diesem lediglich durch Teil- und Permethylierung entstünden.



Wie kürzlich gezeigt wurde, trifft das letztere einwandfrei für das von mir durch partielle Hydrierung des Conkurchins erhaltene Dihydroconkurchin, $C_{21}H_{34}N_2$, zu, das durch Methylierung leicht in das permethyierte Conessin, $C_{24}H_{40}N_2$, überzuführen ist¹²⁾. Seiner Zusammensetzung nach sollte Dihydroconkurchin mit Conarrhimin identisch oder isomer sein.

Nach der obigen Annahme muß im Holarrhimin eine unter Öffnung des Heterocyclus und Wasseranlagerung entstandene, zwei Aminogruppen, eine Oxygruppe sowie eine Doppelbindung tragende Base vorliegen. Das Vorhandensein dieser Gruppen ist von Siddiqui und Pillay⁹⁾ durch Gewinnung von Tetramethyl- und *O*-Acyl-Derivaten sowie eines Di-

⁸⁾ O. Fischer, B. 82, 1301 [1899]; E. Steinhäuser u. E. Diepolder, Journ. prakt. Chem. [2] 83, 387 [1916]; K. Feist, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 272, 106 [1934]. ⁹⁾ Journ. Indian chem. Soc. 9, 553 [1932].

¹⁰⁾ Journ. Indian chem. Soc. 5, 477 [1928]; S. Ghosh u. J. B. Bose, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 270, 100 [1932].

¹¹⁾ Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A 8, 249 [1936]; C 1936 11, 1734.

bromids gesichert worden. Die wechselweise Umwandlung der beiden Basen Holarrhimin (I) und Conarrhimin (II) ineinander ist von den indischen Autoren bisher nicht beschrieben worden. Conkurchin, von dem Siddiqui möglicherweise ein nicht ganz einheitliches Präparat isoliert und als Conarrhimin angesprochen hat, ist nach meinen Beobachtungen erwartungsgemäß einer Hydrolyse (durch 5*n* HCl oder Phenol bei 160—165° im Einschlußrohr) nicht zugänglich. Ebensowenig war jedoch auch beim Dihydroconkurchin in einem analogen Versuchsansatz die Bildung von Holarrhimin festzustellen, die bei der Schwerlöslichkeit seines Sulfates nicht zu übersehen gewesen wäre.

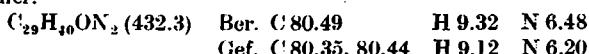
Holarrhimin wurde nicht in allen mir zur Verfügung stehenden Extrakten aufgefunden. Sofern es überhaupt mit Hilfe seines Sulfates aufzufinden war, war seine Menge stets gering. In Bestätigung der Befunde Siddiquis und dessen Formel für Holarrhimin konnte ich es in eine in Aceton sehr schwer lösliche Disalicylalverbindung, $C_{21}H_{32}ON_2(CH\cdot C_6H_4OH)_2$, vom Schmp. 246—247° überführen, die im Misch-Schmelzpunkt mit dem Salicylal-conkurchin (Schmp. 244.5—245°) eine beträchtliche Erniedrigung aufwies. Im Holarrhimin sind demnach beide Aminogruppen zur Kondensation fähig.

Die Fortsetzung der Untersuchung des Conkurchins und des Holarrhims verbietet sich z. Zt. aus Mangel an Material¹²⁾.

Die Gesellschaft der Freunde der Universität München und die Einhundertjahrstiftung der Universität München haben für die vorliegende Untersuchung in dankenswerter Weise Mittel bereitgestellt.

Beschreibung der Versuche.

Pseudoammoniumbase aus Benzal-conkurchin-monoiodmethyleat¹⁾: 2.71 g des Jodmethylats (1/200 Mol) wurden in 400 ccm gewöhnl. Aceton gelöst und mit feuchtem Silberoxyd aus 1.7 g (2-facher theoret. Menge) Silbernitrat geschüttelt. Das nach wenigen Min. erhaltenes jodfreies Filtrat lieferte nach dem Abdestillieren des Acetons einen in Äther fast gänzlich löslichen Rückstand, der mit Äther und Wasser aufgenommen wurde. Die Ätherlösung (300 ccm) hinterließ nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat beim Abdestillieren ein Öl, das in wenig Aceton gelöst beim Stehenlassen im Eisschrank 0.37 g hellgelbe Rosetten lieferte; Schmp. 161° unter Braunfärbung und Blasenbildung. Aus der Mutterlauge wurden weitere 0.14 g Krystalle gewonnen. Leicht löslich in Äthanol, Aceton und Äther.

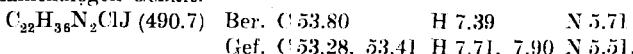


Pseudoammoniumbase aus Salicylal-conkurchin-monoiodmethyleat¹⁾: 1.12 g des Jodmethylats (1/500 Mol) wurden in einer Mischung von 50 ccm absol. Äthanol und 25 ccm Chloroform gelöst und mit feuchtem Silberoxyd aus 0.34 g Silbernitrat (theoret. Menge) geschüttelt. Nach dem Absaugen (Glasfilternutsche) wurde die orangegelbe, in größerer Verdünnung tiefgelbe Lösung bis auf 20 ccm eingeengt und heiß filtriert. Es krallisierten 0.36 g hellgelbe, meistens 6-eckige, unregelmäßig begrenzte Platten, die bei 122° nach ganz kurzer Sinterung klar schmolzen. Aus absol. Äthanol windmühlenartig angeordnete, meistens 3-eckige Platten vom Schmp. 122—122.5°. Leicht löslich in Äther, schwerer in Äthanol. Die äthylalkohol. Lösung gibt mit überschüss. äthylalkohol. Silbernitratlösung eine gelbe flockige Fällung des Silbersalzes. Die Eisenchlorid-Reaktion in äthylalkohol. Lösung ist weinrot. Die Mutterlauge der Rohkrystallisation lieferte weitere 0.20 g ebenfalls fast reines Produkt.



¹²⁾ Die Restbestände gingen nach Abschluß der vorliegenden Arbeit durch Kriegseinwirkung verloren.

Hydrolyse der Arylidene-conkurchin-monoiodmethylate: 5.58 g Salicylal-conkurchin-jodmethyle¹⁾ (1/100 Mol) wurden auf dem Wasserbad mit 140 ccm 2 n HCl eine Stde. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Aldehyd durch 4-maliges Ausschütteln mit insgesamt 400 ccm Äther entfernt. Hierbei wurde die Abscheidung von Jod beobachtet (Austausch von J⁻ gegen Cl⁻). Die ätherfreie und von braunen Abscheidungen (Perjodiden) abfiltrierte Lösung wurde im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der erhaltene krystallisierte Salzrückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus 200 ccm gewöhnl. Äthylalkohol einen dicken Brei von weißen Nadeln, in der Hauptsache, wie sich aus dem nachfolgend beschriebenen Wiederzusammenritt ergab, das Monohydrochlorid des Conkurchin-monoiodmethylets, C₂₁H₃₂N₂, CH₃J.HCl. Ausb. 2.65 g. Durch Einengen der Mutterlauge auf 30 ccm wurden nach Entfernung zunächst auskrystallisierender, in Wasser schwer löslicher brauner Perjodide noch 1.15 g krystallisiertes Salz erhalten. Aus gewöhnl. Alkohol Schmp. 266° (Zersetzung, Blasenbildung und Hochsteigen; ab etwa 230° Verfärbung). Trotz 1- bis 2-maligem Umkrystallisieren und Trocknen bei 56° i.Vak. zeigte das Salz, offenbar infolge der Bildung von Dihalogeniden, einen etwas zu hohen Gesamtchlorogen-Gehalt.



Die Gewinnung des Salzes durch Hydrolyse des Benzal-conkurchin-jodmethylets¹⁾ gestaltet sich analog.

Wiederzusammenritt: 0.2 g des frisch bereiteten, 1 mal umkrystallisierten Salzes wurden in 4 ccm Wasser gelöst, mit der doppelten Menge 2 n Natriumacetat und 3—4 mittelgroßen Tropfen Salicylaldehyd versetzt. Die gut durchmischte und filtrierte Lösung schied langsam in der Kälte, rascher nach 1/4-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad blaßgelbe Nadeln des Salicylal-conkurchin-jodmethylets von Schmp. 278° ab.

Überführung des Hydrochlorids des Conkurchin-jodmethylets in das Di-jodmethylet des Dimethylekonkurchins: Beim Versetzen der kalten wässr. Lösung des Hydrochlorids mit konz. Ammoniaklösung wird eine voluminöse, weiße, in Wasser spielend lösliche, amorphe Fällung erhalten, die im einzelnen noch näher untersucht werden muß. Sie enthält allem Anschein nach wechselnde Mengen des freien Chlormethylets neben freiem Jodmethylet. Das Gemisch der quartären Salze wurde abgesaugt, mit Ammoniak gewaschen und über Kaliumhydroxyd und Chlorcalcium getrocknet. Hierbei verlor die Substanz ihre leichte Löslichkeit in Wasser, ohne indes ganz unlöslich darin zu werden. Ihre Krystallisation aus Äthylalkohol bzw. Äthylalkohol + Wasser, worin sie leicht löslich ist, gelang nicht. Färbt sich ab 195° und zersetzt sich knapp über 200°.

0.9 g der getrockneten amorphen Fällung wurden in 20 ccm absol. Äthanol mit 6 g Methyljodid 3 Std., auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das im Exsiccator eingedunstete Reaktionsgemisch wurde gleichzeitig mit Ammoniakwasser (I) und Äther (II) aufgenommen. I lieferte nach restlosem Eindunsten im Schwefelsäure-Exsiccator einen krustigen Rückstand. Aus 35 ccm absol. Äthanol 0.65 g + 0.18 g Rosetten und spindelförmige Krystalle. Die Verbindung erwies sich als identisch mit dem früher beschriebenen Di-jodmethylet des Dimethylekonkurchins, C₂₁H₃₀N₂(CH₃)₂, 2CH₃J) (Schmp. 277°), und zeigte im Gemisch mit einer Vergleichsprüfung keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

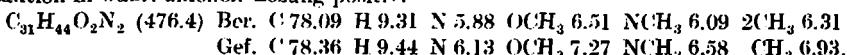


II wurde über Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein zähes Öl zurück, das in 100 ccm Aceton unter Zusatz von 0.6 g Salicylaldehyd in der Hitze gelöst wurde. Die rotgelbe Lösung schied bei weitgehendem Einengen alsbald derbe gelbrote Krystallchen ab (80 mg); aus Aceton hellgelbe, längliche Krystalle vom Schmp. 183° (Zers.). Identisch mit dem unten beschriebenen Monohydrat des N-Methyl-salicylal-conkurchins.

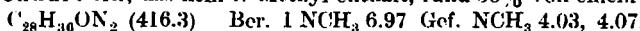
Äthanolverbindung des N-Methyl-salicylal-conkurchins: Sie lässt sich in analoger Weise wie die Methanolverbindung gewinnen¹³⁾. Die bei der früher¹⁾ beschrie-

¹³⁾ Über die Methanolverbindung des N-Methyl-salicylal-conkurchins vergl. III. Mitteil. über Kurchi-Alkalioide, A. 555, 226 [1944].

benen Umsetzung von 1 g Conkurchin mit Methyljodid in absol. Äthylalkohol gewon-
nene Ätherlösung (200 ccm) lieferte nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat beim Ab-
destillieren die *N*-Methyl-Base in Form eines blasigen Rückstandes, der mit 50 ccm reinem
Aceton unter gleichzeitiger Zugabe von 0.5 g Salicylaldehyd in Lösung gebracht wurde.
Beim Einengen wurden insgesamt 0.41 g kleiner Krystalle erhalten, die nach 2-maligem
Umkristallisieren aus absol. Äthylalkohol + Aceton die reine Äthanolverbindung liefer-
ten. Unregelmäßig geschnittene Platten vom Schmp. 124—125° (Zers.). Eisenchlorid-
Reaktion in währ.-alkohol. Lösung positiv.



Die Tatsache, daß an Gesamt methyl mehr als 2 Methylgruppen gefunden wurden, ist,
worauf schon früher hingewiesen wurde¹⁾, auf die Gegenwart der Salicylaminogruppe
zurückzuführen, denn unter den üblichen Bedingungen der *N*-Methyl-Bestimmung liefert
Salicylal-conkurchin, das kein *N*-Methyl enthält, rund 58% von einem *N*-Methyl.

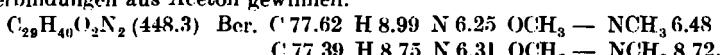


Bei der Methanolverbindung wurde sogar verschiedentlich ein Wert ermittelt, der gut
3 Methylgruppen entsprach¹⁾. In Übereinstimmung damit ergaben sich beim nachfolgend
beschriebenen Monohydrat, das methoxylfrei ist, *N*-Methyl-Werte, die zwischen 1 und
2 Methylgruppen liegen.

Monohydrat des *N*-Methyl-salicylal-conkurchins: Der bei der Umsetzung
von 0.5 g Conkurchin mit 5 g Methyljodid in 10 ccm Aceton bei 2-stdg. Einwirkung in
obiger Weise gewonnene viscose Basenrückstand ließ sich in 50 ccm Aceton unter Zusatz
von 0.2 g Salicylaldehyd lösen. Beim Einengen auf 4 ccm kristallisierten aus der rot-
gelben Lösung alsbald 0.25 g Monohydrat aus. 2 mal aus Aceton große, lange, gelbe
Stäbchen. Schmp. 183° (starke Zers.); Eisenchlorid-Reaktion positiv.

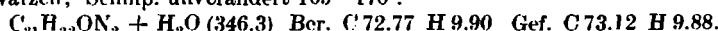
Aus dem zur Trockne eingeengten ammoniakal. Anteil (0.65 g) läßt sich wie in den
beiden anderen Fällen¹⁾ durch Umkristallisieren aus absol. Äthylalkohol das Dijod-
methyllat des Dimethylconkurchins vom Schmp. 277° isolieren.

Das Monohydrat läßt sich auch durch wiederholtes Umkristallisieren der beiden Al-
koholverbindungen aus Aceton gewinnen.



Die Hydrolyse der drei Salicylidienverbindungen durch 1-stdg. Erhitzen mit 2*n* HCl
auf dem Wasserbad unter starkem Einengen der Flüssigkeit führte zu keiner kristallisierten
Base. Die nach dem Ausäthern des abgespaltenen Aldehyds aus der alkalisch ge-
machten Lösung durch Ausäthern gewonnene Base war amorph und aus keinem Lösungs-
mittel kristallisierbar; sie schmolz ziemlich scharf bei 205—206° (mäßige Zers.). Die etwas
wechselnden Analysenwerte entsprachen einem *N*-Methyl-conkurchin, $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2 + \frac{1}{2}$ bis 1 H_2O . In Aceton, in dem sie wie die ursprünglich gewonnenen basischen Anteile
schwer löslich war, ließ sich die Base in der beschriebenen Weise leicht in das Monohydrat
der Salicylidienverbindung zurückwandeln.

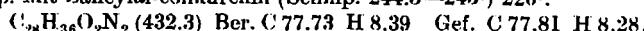
Monohydrat des α -Oxy-conkurchins: 1 g Conkurchin wurde in einer Lösung
von 2 g Selendioxyd (Merck) in 20 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die nach
längerem Stehenlassen filtrierte Lösung wurde alkalisch gemacht und die abgeschiedene
Base in Äther aufgenommen. Sie lieferte nach dem Trocknen über Kaliumhydroxyd beim
Einengen auf etwa 30 ccm 0.35 g schneeweisser Rosetten. Aus wenig Aceton voluminöse
Krystallwarzen; Schmp. unverändert 169—170°.



Aus der Äthermutterlauge lassen sich als Salicylidienverbindung wesentliche Mengen
unverändertes Ausgangsmaterial isolieren. 8-stdg. Erhitzen mit 3 g Selendioxyd brachte
kein günstigeres Ergebnis.

Salicylidienverbindung des α -Oxy-conkurchins: 0.15 g der α -Oxy-Verbindung
wurden in wenig Aceton gelöst und mit 3—4 kleinen Tropfen Salicylaldehyd versetzt.

Beim Einengen entstand ein gelber Niederschlag. 2 mal aus Methanol hellgelbe, zu Rosetten und Fächern angeordnete feine Nadeln. Schmp. nach kurzem Sintern 238—240°. Misch-Schmp. mit Salicylal-conkurchin (Schmp. 244.5—245°) 226°.

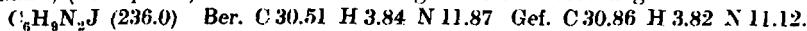


Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Zerewitinoff¹⁴⁾: Lösungsmittel Anethol. Die Grignard-Reaktion wurde bei Zimmertemperatur und bei 100° durchgeführt. Die bei beiden Temperaturen mit der gleichen Probe jeweils erhaltenen Werte stimmten überein.

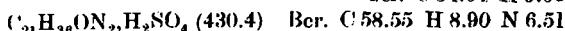
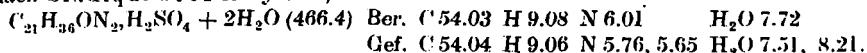
I) Conkurchin, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2$: Gef. akt. H 1.83, 1.07.

II) Diacetylconkurchin-monohydrat, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2(\text{COCH}_3)_2 + \text{H}_2\text{O}$: Gef. akt. H 1.64, 1.04.

Jodmethylat des α -Amino-pyridins: 1 g α -Amino-pyridin in 10 ccm absol. Methanol wurde mit 5 g Methyljodid 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand lieferte aus Aceton centimeterlange Säulen bzw. Nadeln. Die Verbindung schmilzt bei 150—151° zu einem zähen Tropfen ohne Meniskusbildung. Ein analoger Versuchsansatz mit Salicylal- α -amino-pyridin¹⁵⁾ (Schmp. 69°) lieferte ebenfalls lediglich diese Verbindung.



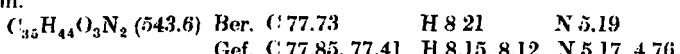
Gewinnung des Holarrhims: Zur Gewinnung der Base in Form des sehr schwer löslichen Sulfates wurden 127 g des als Hydrochlorid-Gemisch vorliegenden Rohextrakts H 34 wie früher³⁾ beschrieben aufgearbeitet. Der dabei nach vorangehender Petrolätherextraktion der Bleihydroxydfällung gewonnene Ätherextrakt von 9.0 g wurde in 45 ccm gewöhnl. Äthylalkohol gelöst und mit 20 ccm 2*n* H_2SO_4 versetzt. Nach mehrtagigem Stehenlassen im Eisschrank wurde das ausgeschiedene Sulfat, 4.05 g, abgesaugt. Nach Entfernung leichter löslicher Sulfate mit wenig heißem Wasser lieferte der sehr schwer in Wasser lösliche Rückstand nach wiederholtem Umkristallisieren aus viel Wasser Nadeln oder schimmernde Blättchen von reinem Holarrhimsulfat, bei sehr langsamer Abkühlung auch 5—8 mm große 6-eckige Platten vom Schmp. 332—333° (Zers.) (nach Siddiqui und Pillay 337°).



Gef. C 58.99 H 8.94 N 6.27 (bei 60° im Hochvak. getr.).

Zur Gewinnung der freien Base wurde das reine Salz in starker Salzsäure gelöst und die Base mit Natronlauge gefällt. Sie wurde aus Methanol + Wasser 2 mal umkristallisiert oder auch durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther und Einengen der mit Kaliumcarbonat getrockneten Lösung krystallisiert erhalten. In Äther ist die Base aber nur sehr wenig löslich; um sie aus etwa 0.1 g Sulfat aufzunehmen, waren mindestens etwa 200 ccm Äther nötig. Feine Nadeln oder gefiederte Rosetten mit dem von Siddiqui und Pillay⁸⁾ angegebenen Schmp. 183°.

Disalicylal-holarrhimin: Die aus 110 mg reinem Sulfat durch erschöpfendes Ausäthern gewonnene Base (s. o.) wurde in wenigen ccm Aceton gelöst. Beim Einengen der filtrierten und mit 50 mg Salicyldehyd versetzten Acetonlösung auf dem Wasserbad auf etwa 1 ccm erschienen alsbald tiefgelbe Krystallwarzen. Die Mutterlauge lieferte einen weiteren kleinen Anteil. Aush. insgesamt 85 mg. 2 mal aus absol. Methanol, worin sich die Verbindung schwächer als Salicylal-conkurchin löst, kurze, gelbe Stäbchen bzw. Nadelchen, die bei 246—247° klar unter Meniskusbildung schmelzen. Im Gemisch mit Salicylal-conkurchin (Schmp. 244.5—245°) tritt eine Schmelzpunkts-Erniedrigung von etwa 30° ein.



¹⁴⁾ Ausgeführt vom Institut für Mikrochemie der Techn. Hochschule München.

¹⁵⁾ Dargestellt nach K. Feist, Fußn. 8).