

## 52. Alfred Bertho: Kurchi-Alkaloide, V. Mitteil. \*) : Über die Aminobasen Konkurchin 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 Monojodmethylate liefern. Ihre Umsetzung mit feuchtem Silberoxyd führt zu ätherlöslichen Pseudoammoniumbasen, ihre saure Hydrolyse zum Jodmethylat des Konkurchins. Danach ist der zweite, im Ring befindliche Stickstoff tertiär. Konkurchinjodmethylat war direkt nicht erhältlich; bei der Einwirkung von Methyljodid auf Konkurchin bei Gegenwart von Methylalkohol, Äthylalkohol oder Aceton entsteht das Dijodmethylat des *N,N*-Dimethylkonkurchins und amorphe basische Anteile, die jeweils als kristallisierte Salicylidenverbindungen  $C_{30}H_{42}O_2N_2$ ,  $C_{31}H_{44}O_2N_2$  und  $C_{32}H_{46}O_2N_2$  charakterisiert wurden. Diese drei Produkte, die je eine Methylimidgruppe enthalten, sind die Methanol- und Äthanolverbindung sowie das Monohydrat einer Salicylidenverbindung ( $C_{29}H_{38}ON_2$ ), der eine Base  $C_{22}H_{34}N_2$  zugrundeliegt. Diese Base ist demnach das *N*-Methyl-Derivat einer tautomeren Form des Konkurchins mit sekundärem Ringstickstoff. Konkurchin 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-dihydrokonkurchin).

Holarrhimin: Das kaum charakterisierte Siddiquische Conarrhimin  $C_{21}H_{34}N_2$ , das in seiner Zusammensetzung dem Dihydrokonkurchin entspricht, soll nach Siddiqui die Muttersubstanz der Kurchi-Basen sein. Tatsächlich trifft dies für Dihydrokonkurchin zu, das bei der Methylierung glatt Conessin liefert. Holarrhimin,  $C_{21}H_{36}ON_2$ , läßt sich nach Siddiqui vom Conarrhimin 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. Dihydrokonkurchin ist hydrolytischen Einflüssen nicht zugänglich. Bildung von Holarrhimin war jedenfalls nicht festzustellen. Als Diamin liefert Holarrhimin eine typische Disalicylalverbindung.

Zur tautomeren Reaktionsweise des Konkurchins.

In einer vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> wurde gezeigt, daß Konkurchin,  $C_{21}H_{32}N_2$ , 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.

<sup>1)</sup> A. Bertho, A. 555, 214 [1944], III. Mitteilung. Bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit der Kurchi-Alkaloide, u. a. derjenigen der beiden im nachfolgenden behandelten hochwirksamen Basen, im Ruhramöben-Vergleichtest s. A. Bertho, Nauen-Schmiedobergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 203, 41 [1944].

Derivate sich mit aromatischen Aldehyden spontan zu Arylidenverbindungen kondensieren lassen, ein Verfahren, das sich im Falle des Konkurchins, zumal unter Verwendung des Salicylalderivates, zur Abscheidung aus Extrakten<sup>2)</sup> sowie zur Charakterisierung und quantitativen Bestimmung bestens bewährte. Die so gewonnenen Arylidenverbindungen der allgemeinen Formel  $C_{21}H_{30}N_2 \cdot R$  ( $R$  = Aryliden) liefern Monojodmethylate<sup>1)</sup>. Diese lassen sich, wie neuerdings festgestellt wurde, durch Umsetzung mit Silberoxyd in krystallisierbare, ätherlösliche Basen von der Zusammensetzung der zu erwartenden quarten Ammoniumbasen,  $C_{21}H_{30}N_2 \cdot R(CH_3)(OH)$ , überführen und besitzen demnach den Charakter von Pseudoammoniumbasen (Cycloaminolen). Durch Spaltung der Aryliden-jodmethylate konnte jetzt auch das Jodmethylat des Konkurchins in Form seines Hydrochlorids  $C_{21}H_{32}N_2 \cdot CH_3J \cdot HCl$  selbst gewonnen werden, wodurch der im Konkurchin vorhandene Ringstickstoff als tertiär charakterisiert ist. Dieses ebenfalls der Kondensation mit Aldehyden fähige Jodmethylat ist auf direktem Wege durch Umsetzung des Konkurchins mit Methyljodid nicht erhältlich. Vielmehr ließ sich schon früher zeigen<sup>1)</sup>, daß dabei unter Verwendung von absol. Methanol und absol. Äthanol als Verdünnungsmitteln in der Hauptsache das (in der Aminogruppe dimethylierte) Dijodmethylat  $C_{21}H_{30}N_2(CH_3)_2 \cdot 2CH_3J$  des Dimethylkonkurchins 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 Salicylidenverbindungen charakterisiert wurden. Für die eine vom Schmp.  $159.5^\circ$  (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 Salicylidenverbindung vom Schmp.  $124-125^\circ$  (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 Konkurchin mit Aceton als Verdünnungsmittel neben dem erwähnten Dijodmethylat ein basisches Reaktionsprodukt entsteht, das bei ausschließlicher Verwendung von Aceton in Form einer lediglich eine Methylimidgruppe tragenden krystallisierten gelben Salicylidenverbindung  $C_{29}H_{40}O_2N_2$  vom Schmp.  $183^\circ$  (Zers.) gefaßt werden konnte. Diese Salicylidenverbindung 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

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

sich bei den drei Salicylidenverbindungen 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 wechselseitig ineinander überführen zu können, entscheidet zweifelsfrei zugunsten der letztgenannten Annahme, wonach in diesen verhältnismäßig stabilen Stoffen die Methanolverbindung, die Äthanolverbindung und das Monohydrat einer Salicylidenverbindung  $C_{29}H_{38}ON_2$  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 worden<sup>1)</sup>. 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 Base 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 Base. Mit dieser Feststellung findet eine Annahme ihre experimentelle Bestätigung, die früher gelegentlich der Entstehung des Conkurchinins gemacht worden war<sup>2)</sup> <sup>3)</sup>, ohne daß ein exakter Beweis gelungen war.

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

Analog dem Salicylal-conkurchin lassen sich die drei Salicylidenverbindungen 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 Salicylidenverbindungen fähig. Auch das aus der Methylbase erhaltene Jodmethylat war wenig typisch und stark zersetzlich. Daß eine solche Jodmethylatbildung gelegentlich der Entstehung der Base nicht eintritt, 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

<sup>3)</sup> 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 Conessins<sup>4)5)</sup>, dessen konstitutioneller Zusammenhang mit Konkurchin im Sinne eines Trimethyl-dihydro-konkurchins experimentell klargestellt wurde<sup>1)</sup> 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 Benzolring enthält<sup>5)</sup>, 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 Konkurchin typische zweite leicht hydrierbare Doppelbindung<sup>1)</sup> 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 Konkurchins in absol. Äthanol<sup>6)</sup> steht jedoch diese zweite für das Konkurchin 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 Konkurchins keinerlei Anzeichen für eine Rotverschiebung zeigen. Dies schließt unter der Voraussetzung, daß in Lösung beide Formen des Konkurchins 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 Konkurchins 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 erweist<sup>7)</sup>.

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

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

<sup>4)</sup> G. Giemsa u. J. Halberkann, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazcut. Ges. 256, 201 [1918]; D. D. Kanga, P. R. Ayyar u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London 1926, 1213. <sup>5)</sup> E. Späth u. O. Hromatka, B. 63, 126 [1930].

<sup>6)</sup> Für die Aufnahme des UV-Spektrums des Konkurchins danke ich Hrn. Prof. G. Kortüm, Tübingen, bestens.

<sup>7)</sup> 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.

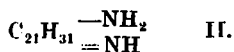
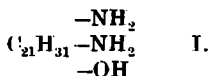
fähig ist. Es geht dabei in die Salicylalverbindung des Monooxyconkurchins,  $C_{21}H_{30}ON_2:CH \cdot C_6H_4OH$ , über. Hinsichtlich der Stellung seiner Oxygruppe dürfte das Monooxyconkurchin dem  $\alpha$ -Oxy-conessin\*) entsprechen, was die gewählte Bezeichnung als  $\alpha$ -Oxy-Verbindung rechtfertigt.

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

Zu Vergleichszwecken wurde die Einwirkung von Methyljodid auf Salicylal- $\alpha$ -amino-pyridin<sup>8)</sup> untersucht. Hierbei wurde unter Spaltung dieser Schiffischen Base ausschließlich das bisher nicht bekannte Jodmethylat des  $\alpha$ -Amino-pyridins,  $C_5H_8N_2 \cdot CH_3J$  vom Schmp. 150—151° erhalten, das sich auch leicht durch Umsetzung von  $\alpha$ -Amino-pyridin mit Methyljodid gewinnen läßt. Die Stabilität des Salicylal-conkurchins ist demnach im Vergleich zu Salicylal- $\alpha$ -amino-pyridin, das bereits beim Erhitzen mit Wasser zerfällt<sup>9)</sup>, wesentlich größer; dies geht auch daraus hervor, daß jenes im Gegensatz zu diesem in stark exothermer Reaktion gebildet wird.

#### Holarrhimin.

S. Siddiqui und P. Pillay<sup>9)</sup> 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. Ghosh<sup>10)</sup> 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. Siddiqui<sup>11)</sup> 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 Konkurchins erhaltene Dihydroconkurchin,  $C_{21}H_{34}N_2$ , zu, das durch Methylierung leicht in das permethylierte Conessin,  $C_{24}H_{40}N_2$ , überzuführen ist<sup>1)</sup>. 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 Pillay<sup>9)</sup> durch Gewinnung von Tetramethyl- und O-Acyl-Derivaten sowie eines Di-

<sup>8)</sup> O. Fischer, B. **32**, 1301 [1899]; E. Steinhäuser u. E. Diepolder, Journ. prakt. Chem. [2] **93**, 387 [1916]; K. Feist, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **272**, 106 [1934]. <sup>9)</sup> Journ. Indian chem. Soc. **9**, 553 [1932].

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

<sup>11)</sup> Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **3**, 249 [1936]; C 1936 II. 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. Konkurchin, 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. Ebenso wenig war jedoch auch beim Dihydrokonkurchin 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,  $C_{21}H_{32}ON_2(CH_2C_6H_4OH)_2$ , vom Schmp. 246—247° überführen, die im Misch-Schmelzpunkt mit dem Salicylal-konkurchin (Schmp. 244.5—245°) eine beträchtliche Erniedrigung aufwies. Im Holarrhimin sind demnach beide Aminogruppen zur Kondensation fähig.

Die Fortsetzung der Untersuchung des Konkurchins und des Holarrhimins verbietet sich z. Zt. aus Mangel an Material<sup>12)</sup>.

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-konkurchin-monojodmethylat<sup>1)</sup>: 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. erhaltene jodfreie 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.

$C_{29}H_{40}ON_2$  (432.3) Ber. C 80.49 H 9.32 N 6.48  
Gef. C 80.35, 80.44 H 9.12 N 6.20.

Pseudoammoniumbase aus Salicylal-konkurchin-monojodmethylat<sup>1)</sup>: 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 eingengt und heiß filtriert. Es krystallisierten 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.

$C_{29}H_{40}O_2N_2$  (448.3) Ber. N 6.25 Gef. N 6.20.

<sup>12)</sup> Die Restbestände gingen nach Abschluß der vorliegenden Arbeit durch Kriegseinsatz verloren.

Hydrolyse der Aryliden-conkurchin-monojodmethylate: 5.58 g Salicylal-conkurchin-jodmethylat<sup>1)</sup> (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<sup>-</sup> gegen Cl<sup>-</sup>). Die ätherfreie und von braunen Abscheidungen (Perjodiden) abfiltrierte Lösung wurde im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der erhaltene krystallisierte Salzurückstand lieferte beim Umkrystallisieren aus 200 ccm gewöhnl. Äthylalkohol einen dicken Brei von weißen Nadeln, in der Hauptsache, wie sich aus dem nachfolgend beschriebenen Wiederzusammentritt ergab, das Monohydrochlorid des Konkurchin-monojodmethylats,  $C_{21}H_{32}N_2 \cdot CH_3J \cdot HCl$ . 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 Gesamthalogen-Gehalt.

$C_{22}H_{36}N_2ClJ$  (490.7) Ber. C 53.80 H 7.39 N 5.71

Gef. C 53.28, 53.41 H 7.71, 7.90 N 5.51.

Die Gewinnung des Salzes durch Hydrolyse des Benzal-conkurchin-jodmethylats<sup>1)</sup> gestaltet sich analog.

Wiederzusammentritt: 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  $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad blaßgelbe Nadeln des Salicylal-conkurchin-jodmethylats von Schmp. 278° ab.

Überführung des Hydrochlorids des Konkurchin-jodmethylats in das Dijodmethylat des Dimethylkonkurchins: 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 Chlormethylats neben freiem Jodmethylat. 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 Stdn. 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 Dijodmethylat des Dimethylkonkurchins,  $C_{21}H_{30}N_2(CH_3)_2 \cdot 2CH_3J$  (Schmp. 277°), und zeigte im Gemisch mit einer Vergleichsprobe keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_{23}H_{42}N_2J_2$  (624.2) Ber. C 48.07 H 6.78  $NCH_3$  18.60 Gef. C 47.99 H 6.56  $NCH_3$  19.49.

II wurde über Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach dem Abdestillieren 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 Kryställchen ab (80 mg); aus Aceton hellgelbe, längliche Krystalle vom Schmp. 183° (Zers.). Identisch mit dem unten beschriebenen Monohydrat des N-Methylsalicylal-conkurchins.

Äthanolverbindung des N-Methylsalicylal-conkurchins: Sie läßt sich in analoger Weise wie die Methanolverbindung gewinnen<sup>13)</sup>. Die bei der früher<sup>1)</sup> beschrie-

<sup>13)</sup> Über die Methanolverbindung des N-Methylsalicylal-conkurchins vergl. III. Mitteil. über Kurchi-Alkaloide, A. 555, 226 [1944].

benen Umsetzung von 1 g Konkurchin mit Methyljodid in absol. Äthylalkohol gewonnene Ätherlösung (200 ccm) lieferte nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat beim Abddestillieren 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 Umkrystallisieren aus absol. Äthylalkohol + Aceton die reine Äthanolverbindung lieferten. Unregelmäßig geschnittene Platten vom Schmp. 124—125° (Zers.). Eisenchlorid-Reaktion in wäbr.-alkohol. Lösung positiv.

$C_{31}H_{44}O_2N_2$  (476.4) Ber. C 78.09 H 9.31 N 5.88  $OCH_3$  6.51  $NCH_3$  6.09  $2CH_3$  6.31  
Gef. C 78.36 H 9.44 N 6.13  $OCH_3$  7.27  $NCH_3$  6.58  $CH_3$  6.93.

Die Tatsache, daß an Gesamtmethyl mehr als 2 Methylgruppen gefunden wurden, ist, worauf schon früher hingewiesen wurde<sup>1</sup>), 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.

$C_{28}H_{36}ON_2$  (416.3) Ber. 1  $NCH_3$  6.97 Gef.  $NCH_3$  4.03, 4.07.

Bei der Methanolverbindung wurde sogar verschiedentlich ein Wert ermittelt, der gut 3 Methylgruppen entsprach<sup>1</sup>). 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 Konkurchin 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 krystallisierten aus der rotgelben 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 eingeeengten ammoniakal. Anteil (0.65 g) läßt sich wie in den beiden anderen Fällen<sup>1</sup>) durch Umkrystallisieren aus absol. Äthylalkohol das Dijod-methylat des Dimethylconkurchins vom Schmp. 277° isolieren.

Das Monohydrat läßt sich auch durch wiederholtes Umkrystallisieren der beiden Alkoholverbindungen aus Aceton gewinnen.

$C_{29}H_{40}(O_2N_2)$  (448.3) Ber. C 77.62 H 8.99 N 6.25  $OCH_3$  —  $NCH_3$  6.48  
C 77.39 H 8.75 N 6.31  $OCH_3$  —  $NCH_3$  8.72.

Die Hydrolyse der drei Salicylidenverbindungen durch 1-stdg. Erhitzen mit 2*n* HCl auf dem Wasserbad unter starkem Einengen der Flüssigkeit führte zu keiner krystallisierten Base. Die nach dem Ausäthern des abgespaltenen Aldehyds aus der alkalisch gemachten Lösung durch Ausäthern gewonnene Base war amorph und aus keinem Lösungsmittel krystallisierbar; sie schmolz ziemlich scharf bei 205—206° (mäßige Zers.). Die etwas wechselnden Analysenwerte entsprachen einem *N*-Methyl-conkurchin,  $C_{22}H_{34}N_2 + \frac{1}{2}$  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 Salicylidenverbindung zurückverwandeln.

Monohydrat des  $\alpha$ -Oxy-conkurchins: 1 g Konkurchin 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°.

$C_{21}H_{32}ON_2 + H_2O$  (346.3) Ber. C 72.77 H 9.90 Gef. C 73.12 H 9.88.

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

Salicylidenverbindung des  $\alpha$ -Oxy-conkurchins: 0.15 g der  $\alpha$ -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-konkurchin (Schmp. 244.5—245°) 226°.

( $C_{26}H_{36}O_3N_2$  (432.3) Ber. C 77.73 H 8.39 Gef. C 77.81 H 8.28.

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Zerewitinoff<sup>14</sup>): 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) Konkurchin,  $C_{21}H_{33}N_2$ : Gef. akt. H 1.83, 1.07.

II) Diacetylkonkurchin-monohydrat,  $C_{21}H_{30}N_2(CO(CH_3)_2 + H_2O$ : Gef. akt. H 1.64, 1.04.

Jodmethylat des  $\alpha$ -Amino-pyridins: 1 g  $\alpha$ -Amino-pyridin in 10 ccm absol. Methanol wurde mit 5 g Methyljodid 3 Stdn. 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- $\alpha$ -amino-pyridin<sup>15</sup>) (Schmp. 69°) lieferte ebenfalls lediglich diese Verbindung.

( $C_8H_9N_2J$  (236.0) Ber. C 30.51 H 3.84 N 11.87 Gef. C 30.86 H 3.82 N 11.12.

Gewinnung des Holarrhimins: Zur Gewinnung der Base in Form des sehr schwer löslichen Sulfates wurden 127 g des als Hydrochlorid-Gemisch vorliegenden Roh-extrakts H 34 wie früher<sup>3</sup>) 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 2n  $H_2SO_4$  versetzt. Nach mehrtägigem 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 Umkrystallisieren aus viel Wasser Nadeln oder schimmernde Blättchen von reinem Holarrhiminsulfat, bei sehr langsamer Abkühlung auch 5—8 mm große 6-eckige Platten vom Schmp. 332—333° (Zers.) (nach Siddiqui und Pillay 337°).

( $C_{21}H_{36}ON_2 \cdot H_2SO_4 + 2H_2O$  (466.4) Ber. C 54.03 H 9.08 N 6.01  $H_2O$  7.72

Gef. C 54.04 H 9.06 N 5.76, 5.65  $H_2O$  7.51, 8.21.

( $C_{21}H_{36}ON_2 \cdot H_2SO_4$  (430.4) Ber. C 58.55 H 8.90 N 6.51

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 umkrystallisiert 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 Pillay<sup>9</sup>) 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 Salicylaldehyd versetzten Acetonlösung auf dem Wasserbad auf etwa 1 ccm erschienen alsbald tiefgelbe Krystallwarzen. Die Mutterlauge lieferte einen weiteren kleinen Anteil. Ausb. insgesamt 85 mg. 2 mal aus absol. Methanol, worin sich die Verbindung schwerer als Salicylal-konkurchin löst, kurze, gelbe Stäbchen bzw. Nadelchen, die bei 246—247° klar unter Meniskusbildung schmelzen. Im Gemisch mit Salicylal-konkurchin (Schmp. 244.5—245°) tritt eine Schmelzpunkts-Erniedrigung von etwa 30° ein.

( $C_{35}H_{44}O_3N_2$  (543.6) Ber. C 77.73 H 8.21 N 5.19

Gef. C 77.85, 77.41 H 8.15, 8.12 N 5.17, 4.76.

<sup>14</sup>) Ausgeführt vom Institut für Mikrochemie der Techn. Hochschule München.

<sup>15</sup>) Dargestellt nach K. Feist, Fußn. 8).