

RUDOLF TSCHESCHE und PETER OTTO

Über Kurchi-Alkaloide, IV ¹⁾

Weitere Basen aus Kurchirinde

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. Oktober 1961)

Aus einem Teil der Phosphorsäurefällung der Kurchi-Alkaloide konnten nach Methylierung mehrere neue Basen isoliert werden, eine davon wurde auch als solche in der Rinde nachgewiesen. Es werden Vorschläge für den Aufbau der mit Konkuressin, 3-Epi-heteroconessin und Kurcholessin bezeichneten Basen gemacht, und die für Konkurchin und Kurchamin vorgeschlagene Konstitution gestützt. Weiter wurde Kurchimin isoliert, ein Isomeres des Kurchamins.

Aus der Rinde von *Holarrhena antidysenterica* Wall. (Kurchi) sind bisher 14 verschiedene Alkaloide isoliert und in ihrer Konstitution bestimmt worden. Sie gliedern sich in 3 Haupttypen, Conarrhimin-, Konkurchin- und Holarrhimintyp (alles 3 β -Derivate), innerhalb derer die einzelnen Vertreter sich durch den Methylierungsgrad an beiden N unterscheiden ²⁾. Mit Holarrhidin tritt zusätzlich noch eine 3 α -Verbindung in der Holarrhimingruppe auf. Zweifellos ist damit aber nicht die Gesamtzahl der Kurchi-Alkaloide erfaßt, und es schien uns wichtig zu prüfen, ob nach Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure noch weitere Grundtypen feststellbar wären. Diese Umsetzung wurde vorgenommen, um die Isolierungsbedingungen zu vereinfachen. Ferner wurde zunächst nur der Teil der Alkaloide verwendet, der in alkoholischer Lösung mit einem Überschuß von Phosphorsäure als sogenannte "Phosphatöl"-Fraktion anfällt. Nach mehrmaliger sorgfältiger Chromatographie an Aluminiumoxyd und nachfolgender Kristallisation ließen sich aus dieser Fraktion 6 bereits bekannte tertiäre Basen (Conessin 14.8%, Trimethyl-conkurchin 0.3%, Tetramethyl-holarrhimin 0.34%, Tetramethyl-holarrhidin 0.93%, Kurchessin 0.08%, Dihydro-conessin 0.57%) und folgende, bisher unbekannte Basen erhalten: Konkuressin 0.54%, 3-Epi-hetero-conessin (?) 0.13%, Kurcholessin 1.77%, Basen mit Schmp. oberhalb von 360° 9.8%.

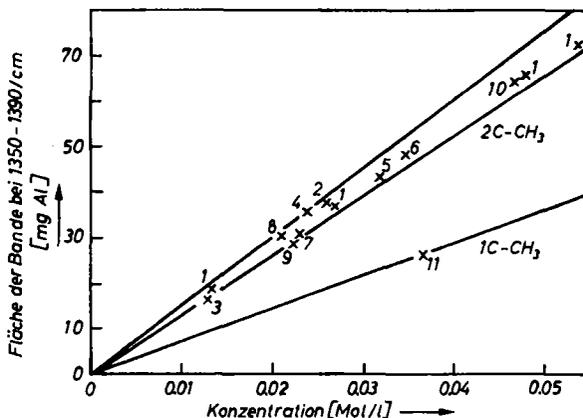
Von den in ihrer Konstitution bekannten Basen wurde somit das erste Mal *Dihydroconessin* in der Rinde nachgewiesen, wobei die Frage zunächst offen bleiben muß, ob es als solches vorkommt oder aus einer oder mehreren Desmethylformen stammt. Kurcholessin konnte auch ohne Methylierung nach Chromatographie direkt im Rindenextrakt beobachtet werden.

Für die Konstitutionsbestimmung der neuen Basen und des Kurchessins war es notwendig, Mikroverfahren zu verwenden. Da die C-Methylbestimmung nach KUHN-ROTH bei diesen Alkaloiden vielfach nur ca. 70% des vorhandenen tertiären Methyls erfaßt, haben wir auf Basis der IR-Spektren im Bereich 1350–1390/cm (Aus-

¹⁾ III. Mitteil.: R. TSCHESCHE und K. WIENSZ, Chem. Ber. 91, 1504 [1958].

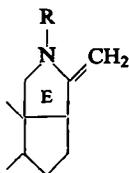
²⁾ R. TSCHESCHE und A. CH. ROY, Chem. Ber. 89, 1288 [1956].

wertung der Bandengröße in Anlehnung an L. HENRY und G. OURISSON nach Methode III von D. A. RAMSAY³⁾ ein neues Verfahren entwickelt (Einzelheiten im Versuchsteil).

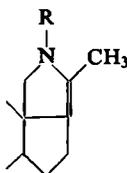


1: Conessin, 2: Konkurchin, 3: Conessidin, 4: Kurchessin, 5: 3-Epi-hetero-conessin (?), 6: Konkuessin, 7: Holarrhimin, 8: Tetramethyl-holarrhimin, 9: Holarrhidin, 10: Tetramethyl-holarrhidin, 11: Kurcholessin

Man sieht aus vorstehendem Kurvenbild, daß alle geprüften Alkaloide bis auf Kurcholessin 2 C-Methylgruppen enthalten. Ferner ergibt sich, daß auch *Konkurchin*, *Conessidin* und *Trimethyl-konkurchin* keine Methylengruppe an C-20 enthalten können, wie von O. JÄGER und V. PRELOG⁴⁾ vermutet wurde. Für eine zweite C-Methylgruppe ist in dem Vorschlag der Schweizer Autoren kein Platz (Formel I). Die Doppelbindung muß innerhalb des Ringes E liegen, wie wir annehmen zwischen C-17 und C-20 (Formel II). Damit stimmt überein, daß die Doppelbindung im Trimethyl-konkurchin nicht mehr hydrierbar ist, da in dieser Verbindung eine Verschiebung zum N durch den

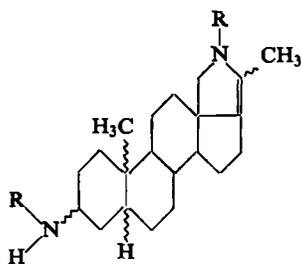


I



II:

R = H = Konkurchin, Conessidin
R = CH₃ = Trimethyl-konkurchin



IIIa:

R = H
R' = CH₃ = Kurchamin

IIIb:

R = CH₃
R' = H = Kurchimin

³⁾ L. HENRY und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1955, 99; D. A. RAMSAY, J. Amer. chem. Soc. 74, 72 [1952].

⁴⁾ R. H. F. MANSKE, The Alkaloids, Academic Press, New York-London 1960, Vol. VII, S. 319.

Katalysator nicht mehr möglich ist¹⁾. Ferner werden die für eine Methylengruppe im IR charakteristischen Banden bei 3075–3085, 885–895, 1750–1800 und 1410 bis 1420/cm in diesem Typ vermißt.

Das von R. TSCHESCHE und K. WIENSZ¹⁾ erstmals isolierte *Kurchamin* gibt bei der Methylierung *Kurchessin*. Für ersteres war die Konstitution IIIa angenommen worden. Damit stimmt überein, daß *Kurchessin* 2 C-Methylgruppen nach dem IR-Verfahren und auch 2 nach der Methode von KUHN-ROTH anzeigt (unter Berücksichtigung der zu geringen Werte in dieser Stoffklasse). Die Doppelbindung $\Delta^{17(20)}$ ist wie im Trimethylkonkurchin nicht hydrierbar, da am N (Ring E) im *Kurchamin* in seinem Trimethylderivat CH_3 steht und so eine Verschiebung der Doppelbindung nicht möglich ist. Sie ist jedoch mit Brom in Eisessig wie mit Permanganat in saurer Lösung nachweisbar. Da *Kurchessin* von Trimethyl-dihydrokonkurchin verschieden ist⁵⁾, müssen zwischen beiden sterische Unterschiede bestehen, über deren Lokalisierung aber noch nichts ausgesagt werden kann.

Aus den am schwächsten am Aluminiumoxyd haftenden Fraktionen konnte eine von uns als *Conkuressin* bezeichnete Base $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2$ (IV) isoliert werden. Es handelt sich nach der Zusammensetzung um ein Isomeres des *Conessins*. Ob die Verbindung als solche in der Rinde vorkommt oder als eine Desmethylbase, konnte noch nicht entschieden werden. Die KUHN-ROTH-Bestimmung liefert Werte, die auf 2 C- CH_3 -Gruppen hinweisen; damit stimmt auch die Auswertung der Bandengröße im IR überein. *Conkuressin* enthält eine Doppelbindung, die jedoch nicht mit PtO_2 in Eisessig katalytisch hydrierbar ist, sie kann mit Brom/Eisessig oder Permanganat nachgewiesen werden. Unter dem Einfluß des Platin-Katalysators findet eine Veränderung der Base statt, die sich in einer Änderung des R_F - und des PZ-Wertes¹⁾ kund tut. Es ist zu vermuten, daß hierbei eine Wanderung der Doppelbindung statt hat. Wir nehmen an, daß sie die Δ^7 -Stellung einnimmt; von einer solchen ist bekannt, daß sie nicht katalytisch hydrierbar ist, aber durch den Katalysator nach $\Delta^{8(14)}$ verlagert wird⁶⁾. Leider konnte das Umlagerungsprodukt nicht kristallisiert erhalten werden. Bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff wandert die Doppelbindung in die hydrierbare Δ^{14} -Stellung weiter und kann dann katalytisch mit H_2 abgesättigt werden. Dies ist auch beim *Conkuressin* der Fall, doch gelang es auch hier nicht, zu einem kristallisierten Dihydroderivat zu gelangen. Papierchromatographisch ließ sich zeigen, daß ein Gemisch vorlag, das aber wegen der geringen vorhandenen Mengen nicht aufgetrennt werden konnte.

Ozonisiert man *Conkuressin*-hydrochlorid bei -78° in Eisessig unter Vermeidung jeden Überschusses an Ozon, so zeigt das Rohprodukt im IR eine Bande bei 1705/cm, die einem Sechsringketon zukommen dürfte (Ketogruppe C-8 nach Öffnung des Ringes B). Damit in Einklang steht auch die Oxydation mit Chromsäureanhydrid in Allylstellung. Es läßt sich im Rohprodukt im UV eine Absorption bei 236.5 μ und im IR bei 1671/cm feststellen, die mit einem α,β -ungesättigten Keton (CO an C-6) vereinbar ist. Beide Befunde sind bei einer Δ^7 -Stellung der Doppelbindung gut ver-

5) Bearbeitet von Dr. K. WIENSZ.

6) H. WIELAND und W. BENEND, Liebigs Ann. Chem. 554, 1 [1943].

ständig. Sollten die sterischen Verhältnisse denen des Conessins entsprechen, so müßte Conkuressin ein 3-Dimethylamino-conanen-(7) sein (IV).

Eine dem Conkuressin bei der Elution von der Al_2O_3 -Säule nachfolgende Base haben wir als 3-Epi-hetero-conessin (V) angesprochen, obwohl diese Zuordnung weiterer Bestätigung bedarf. Bei gleicher Zusammensetzung wie Conessin und mit 2 C- CH_3 -Gruppen, enthält es eine Doppelbindung, die mit PtO_2 als Katalysator in Eisessig hydrierbar ist. Die Geschwindigkeit der Hydrierung entspricht etwa der beim Tetramethyl-holarrhidin (3α -substituiert) beobachteten, sie verläuft wesentlich träger als beim Conessin. Das Hydrierungsprodukt ist nach dem Papierchromatogramm ein Gemisch zweier Verbindungen. Auch bei der Hydrierung von Tetramethyl-holarrhidin (3α -Dimethylaminogruppe) entstehen 2 Dihydroderivate, die durch Chromatographie an Al_2O_3 getrennt werden können. Sie unterscheiden sich sterisch an C-5. 3β -substituierte Δ^5 -ungesättigte Steroide liefern bei der katalytischen Hydrierung im allgemeinen nur ein Dihydroderivat. Von den beiden Tetramethyl-dihydro-holarrhidinen dürfte nach R. NEHER⁷⁾ die polarere Verbindung das 5β -, die weniger polare das 5α -Derivat sein. Eine 3α -Substitution der $(CH_3)_2N$ -Gruppe an C-3 ist also recht wahrscheinlich. Ferner läßt sich zeigen, daß die Mikrosplaltung mit Ozon ein Reaktionsprodukt liefert, das im IR bei 1705/cm absorbiert, also die Absorption eines Sechsringketons aufweist (Ketogruppe bei geöffnetem Ring B an C-5). Die Oxydation mit Chromsäureanhydrid ergibt ein α,β -ungesättigtes Keton (nicht isoliert), das im UV bei 236.5 m μ und im IR bei 1670/cm absorbiert. Es könnte also ein Δ^5 -Keton-(7) entstanden sein.

Setzt man die bei den Holarrhena-Alkaloiden übliche sterische Verknüpfung an den weiteren Asymmetriezentren auch für die neue Base voraus, so bleibt allein die Konfiguration an C-20 fraglich. Wir haben zur Klärung die molekularen Drehungen verschiedener korrespondierender Basen verglichen, die sich an den Zentren C-3 und C-20 unterscheiden.

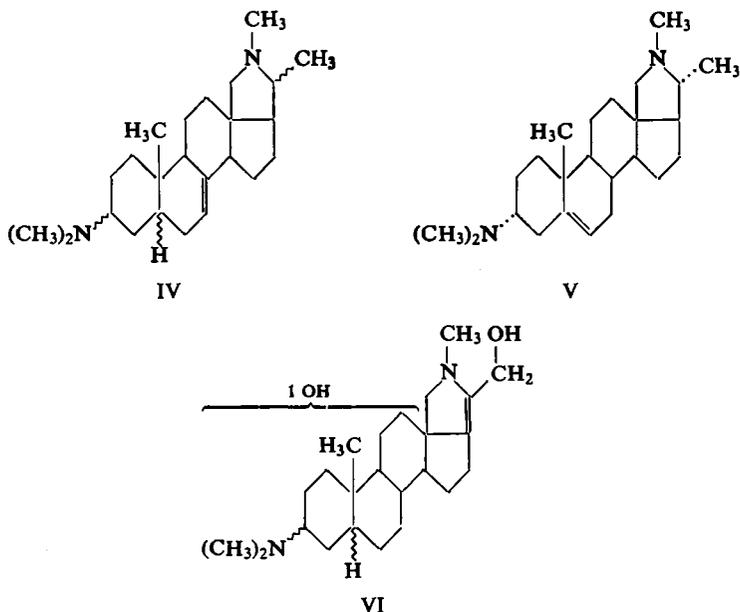
	C-3	C-20	$[\alpha]_D$	M_D	Δ
Conessin	β	β	-1.9°	-6.8°	a) -82.3°
Heteroconessin ⁸⁾	β	α	-25°	-89.1°	
Tetramethyl-holarrhimin	β	—	-32°	-124.2°	b) -7.9°
Tetramethyl-holarrhidin	α	—	-34°	-132.1°	
Conessin	β	β	-1.9°	-6.8°	c) -103.6°
3-Epi-hetero-conessin (?)	α (?)	α (?)	-31°	-110.4°	

Das molekulare Drehungsincrement beträgt für C-20 $\Delta_a = -82.3^\circ$, für C-3 $\Delta_b = -7.9^\circ$. Die Summe beider ergibt -90.1° . Dieser Wert entspricht ziemlich gut der Differenz $\Delta_c = -103.6^\circ$ und stimmt mit der Annahme überein, daß die neue Base an C-3 und C-20 α -Konfiguration hat. Da auch das Dihydro-hetero-conessin nach dem Papierchromatogramm nicht mit einem der Dihydroderivate der neuen

⁷⁾ Chromatographie von Sterinen, Steroiden und verwandten Verbindungen, Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1956, S. 89.

⁸⁾ Herrn Prof. R. D. HAWORTH sei auch hier für die Überlassung einer Probe Heteroconessin vielmals gedankt.

Base identisch ist, sprechen bisher alle Befunde dafür, daß es sich bei ihr um ein 3-Epi-hetero-conessin handelt.



Eine weitere Base, von uns *Kurcholessin* (VI) genannt, wird erst mit Chloroform/Methanol (19 : 1) von der Al_2O_3 -Säule eluiert. Sie hat die Zusammensetzung $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$, enthält 3 $N\text{-CH}_3$ -Gruppen, aber nur eine anguläre CH_3 -Gruppe. In Nujol gemessen, läßt sich eindeutig die von OH-Gruppen herrührende Valenzschwingung bei 3430/cm feststellen. Die Zerewitinoff-Bestimmung zeigt denn auch 2 aktive H an, so daß 2 Hydroxylgruppen in der Molekel enthalten sein dürften. Da der Base sehr wahrscheinlich das gleiche Grundskelett wie den anderen Holarrhena-Alkaloiden zukommt, in ihr aber nur eine >C-CH_3 -Gruppe nachweisbar ist, dürfte in der weggefallenen zweiten vermutlich eines der OH als primäre Hydroxylgruppe vorhanden sein. Hierfür kommen die Stellungen C-19 und C-21 in Frage, von denen wir die letztere bevorzugen möchten. Die Molekel enthält eine Doppelbindung, die mit Brom in Eisessig und mit Permanganat nachweisbar ist, sich aber nicht katalytisch absättigen läßt. Nach den Erfahrungen an anderen Holarrhena-Alkaloiden käme für sie die Stellung $\Delta^{17(20)}$ in Frage. Sie läßt sich nämlich nicht durch den Katalysator oder durch Chlorwasserstoff verschieben, und bei der Ozonspaltung entsteht ein Reaktionsprodukt, das im IR die Absorption eines Fünfringketons bei 1737/cm zeigt. Damit dürfte die Δ^7 -Stellung ausscheiden. Auch $\Delta^8(14)$ kommt wegen der mangelnden Verschiebbarkeit nicht in Frage, und Δ^{16} sollte katalytisch hydrierbar sein. Andere Positionen sind wegen der Entstehung eines Fünfringketons bei der Ozonolyse nicht möglich. *Kurcholessin* läßt sich in zwei Stufen acetylieren, doch konnte weder das Monoacetat (vermutlich an der primären OH-Gruppe) noch das unter energischeren Bedingungen entstehende Diacetat bisher kristallin erhalten werden. Es lassen sich jedoch im IR die

Valenzschwingungen von C=O (1738/cm) und C—O (1231/cm) im Ester sowie die OH-Schwingungen (3430/cm) im Monoacetat feststellen.

Fällt man die Rohbasen in alkoholischer Lösung mit einer unzureichenden Menge Phosphorsäure, so erzielt man eine feste Fällung⁹⁾, aus der die in Wasser und in 2*n* HCl löslichen Phosphate abgetrennt werden. Nach weiteren Reinigungsschritten mit dem unlöslichen Anteil erhält man aus Aceton eine Base, die isomer mit Kurchamin ist. Sie enthält ebenfalls 1 *N*-CH₃, bildet aber ein Diacetat. Da die Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure Kurchessin ergibt, muß die neue, von uns *Kurchimin* genannte Base die CH₃-Gruppe am N an C-3 enthalten (III b)⁵⁾. Damit sind aus dieser Gruppe zwei Vertreter bekannt, während das voll methylierte Kurchessin in der Natur noch nicht beobachtet worden ist.

Zusammenstellung der neuen Alkaloide

	Schmp.	[α] _D in Chloroform
Conkuressin	86.5—87.5°	+ 7°
Hydrochlorid	285 —288°	
3-Epi-hetero-conessin (?)	146.5—147.5°	—31°
Hydrochlorid	Zers.-P. 276 —279°	
Kurcholessin	218.5—221.5°	— 4°
Hydrochlorid	Zers.-P. 255 —265°	
Trimethyl-dihydro-conkurchin ⁵⁾	99 —101°	+43°
Tetramethyl-dihydro-5α-holarrhidin	156 —159°	+19°
Tetramethyl-dihydro-5β-holarrhidin	87 — 89°	+18°
Kurchimin ⁵⁾	104 —106°	—21°

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMIE für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Weiter sind wir den FARBERWERKEN HOECHST, insbesondere Herrn Dr. RUSCHIG, für die Beschaffung und Extraktion der Kurchirinde zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden nach KOFLER in der Anordnung von WEYGAND bestimmt, die UV-Spektren in Methanol mit einem Beckman-DU und die IR-Spektren in Chloroform oder KBr mit einem Perkin-Elmer-Gerät 21 gemessen. Die C,H,N-Analysen wurden von Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, die C-Methyl-Bestimmungen nach KUHN-ROTH von A. BERNHARDT, Mülheim (Ruhr), und die Zerewitinoff-Analysen auf aktiven H durch Dr. F. PASCHER, Bonn, ausgeführt. Das Al₂O₃ (Woelm neutral, Aktivitätsstufe I) wurde durch Sieben auf einheitliche Korngröße (0.01 bis 0.15 mm) gebracht. Für die Papierchromatographie wurde Whatman-Papier Nr. 4 mit dem sogenannten S 3-System von Ž. PROCHÁZKA, L. LÁBLER und Z. KOTÁSEK¹⁰⁾ verwendet. Die Bestimmung der PZ-Werte erfolgte nach TSCHESCHE und WIENSZ¹⁾.

⁹⁾ Aus dieser Fraktion konnte von K. WIENSZ auch das von den tschechischen Chemikern V. ČERNÝ, L. LÁBLER und F. ŠORM (Chem. Listy 51, 2344 [1957] aus Kurchirinde isolierte Holarrhidin erhalten werden.

¹⁰⁾ Chem. Listy 48, 1066 [1954]; Collect. czechoslov. chem. Commun. 19, 1258 [1954].

Die Anfärbung der Alkaloide geschah mit Dragendorffs Reagenz in der Modifikation nach H. THIES und F. W. REUTHER¹¹⁾, wobei orangerote bis rote Färbungen erhalten werden.

Gewinnung der permethylierten Rohalkaloide: Die Rohalkaloide werden nach R. TSCHESCHE und R. PETERSEN¹²⁾ gewonnen und weiter aufgeteilt, wie bei der Isolierung des Methylholarrhimins II angegeben worden ist¹⁾. Nach Entfernung des Anteils I (mit $\frac{1}{2}$ Äquiv. Phosphorsäure gefällte Phosphate) wird allein die mit einem Überschuß an Phosphorsäure (3–4 Äquivv.) in alkoholischer Lösung gewonnene ölige Phosphatfraktion weiter verarbeitet. Die daraus erhaltenen freien Basen werden nach H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. MCKENNA, R. G. POWELL und G. H. WHITFIELD¹³⁾ mit HCHO/HCO₂H methyliert.

C-Methylbestimmung aus dem IR-Spektrum: Von den IR-Spektren, aufgenommen mit einer eingewogenen Substanzmenge zwischen 1 und 10 mg, wird die Absorption im Bereich 1350–1390/cm ausgewertet, und zwar von der Spitze des Maximums bis zur Tangente an die beiden benachbarten Minima. Die so erhaltene Bandenfläche wird auf eine Aluminiumfolie (Flächengewicht 15.9 mg/cm²) durchgepaust, das Folienstück ausgeschnitten und gewogen. Die erhaltenen Gewichte in mg Al als Ordinate werden gegen die Substanzkonzentration in Mol/l als Abszisse in einem Ordinatensystem aufgetragen und ergeben die angegebenen Kurven. Die maximale Abweichung von der mittleren Steigung beträgt ca. 7% für die Alkaloide mit gleicher Anzahl C-CH₃-Gruppen.

Nr.	Substanz	Einwaage mg	Konzentration (Mol/l)	Absorption (mg Al)	Steigung mg/Al Mol/l
1a	Conessin	2.41	0.0135	19.0	1406
1b	Conessin	4.80	0.0269	37.0	1375
1c	Conessin	8.61	0.0483	65.5	1366
1d	Conessin	9.65	0.0542	72.5	1338
2	Conkurchin	4.10	0.0263	38.0	1445
3	Conessidin	2.18	0.0131	17.0	1300
4	Kurchessin	4.28	0.0240	36.0	1498
5	Epi-hetero- conessin (?)	5.27	0.0321	43.5	1355
6	Conkuressin	6.01	0.0350	48.5	1386
7	Holarrhimin	3.80	0.0229	31.0	1354
8	Tetramethyl- holarrhimin	4.10	0.0210	31.0	1476
9	Holarrhidin	3.70	0.0222	29.0	1304
10	Tetramethyl- holarrhidin	9.14	0.0470	64.5	1371
				Mittelwert	1407
11	Kurcholessin	7.16	0.0367	26.5	708

Ozonisierung: Die Alkaloide werden als Hydrochloride in Chloroform (20 ccm) oder wenn dies wegen Schwerlöslichkeit nicht möglich ist, zunächst in 1.5 ccm Eisessig gelöst und diese Lösung dann mit Chloroform auf 20 ccm aufgefüllt. Mit Conessin als Testsubstanz wird zunächst die maximale Zeit des O₃-Einleitens bestimmt (meist ca. 3–4 Min.), nach der im Papierchromatogramm der Conessinfleck gerade verschwunden und die Bande bei 1708/cm

¹¹⁾ Naturwissenschaften 41, 230 [1954].

¹²⁾ Chem. Ber. 87, 1919 [1954].

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 1953, 1115.

zu beobachten ist. Dihydroconessin soll unter den gleichen Bedingungen unverändert nachweisbar sein. Ozonisiert wird bei der Temperatur von -78° , dann wird das Lösungsmittel bei $0^{\circ}/0.1$ Torr verdampft und der Rückstand mit 2 ccm Eisessig und 20 mg aktiviertem Zinkstaub versetzt. Nach Aufbewahren der Mischung über Nacht wird in der üblichen Weise aufgearbeitet und die IR-Absorption in Chloroform bestimmt.

Allyl-Oxydation: In Reihenversuchen hat sich folgendes Verfahren am besten bewährt: 20 mg der Base werden in 0.5 ccm Eisessig gelöst, die Lösung mit 0.8 ccm 2-proz. CrO_3 -Lösung in Eisessig versetzt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Vor der üblichen Aufarbeitung wird in saurer Lösung das nicht verbrauchte Oxydationsmittel durch Hinzufügen von NaHSO_3 reduziert, bis ein auf Filtrierpapier aufgetragener Tropfen sich beim Besprühen mit 1-proz. Lösung von Diphenylcarbaid¹⁴⁾ nicht mehr rotviolett färbt. Nach Ausschütteln der Lösung mit Chloroform und Trocknen des Extraktes wird im IR die Absorption bestimmt.

Trennung der methylierten Alkaloide der „Phosphatöl“-Fraktion

10.25 g methylierte Alkaloide werden mit 40 g Al_2O_3 in 25 ccm Methanol i. Vak. zur Trockne eingedampft und das Gemisch auf eine Säule von 240 g Al_2O_3 (Korngröße 0.075 bis 0.09 mm) aufgebracht. Eluiert wird mit n-Pentan beginnend. Die Fraktionsgröße beträgt 300 ccm, sofern mehr als 80 mg eluiert werden, sonst ein Vielfaches davon. Die Mischfraktionen, aus denen keine einheitlichen Alkaloide kristallisieren, werden gegebenenfalls noch einmal an Al_2O_3 chromatographiert.

Frakt.	Lösungsmittel *)	Frakt.-Größe	Rückstand	R_F -Werte	Konsistenz
1	Pentan	1200 ccm	55 mg		farbl. Öl
2	PÄ. 30–50°	600	75	0.18	farbl. Öl
3–4	PÄ. 30–50°	600	190	(0.18) 0.26	farbl. Öl z. T. Krist.
5	PÄ. 30–50°	300	80	0.18 0.25	farbl. Öl
6–7	PÄ. 30–50°	900	230	0.18 0.29	gelbl. Öl
8–9	PÄ. 30–50°	1200	190	(0.23) 0.37	gelbl. Öl z. T. Krist.
10–17	PÄ./Bzl. = 4:1	2400	1860	0.36	gelbl. Krist.
18–21	PÄ./Bzl. = 3:2	1800	640	0.39 (0.62)	gelbes Öl
22–26	Bzl.	1800	1145	(0.37) (0.48) 0.62 (0.85)	gelbes Öl
27	Bzl./Chlf. = 9:1	900	70	(0.36) 0.50 0.62 0.84	gelbes Öl
28–33	Bzl./Chlf. = 4:1	3000	1445	(0.36) 0.65 (0.74) 0.90	gelbes Öl
34–35	Bzl./Chlf. = 2:1	900	340	0.37 (0.65) 0.91	gelb. Schaum
36–37	Bzl./Chlf. = 2:1	900	540	(0.38) 0.92	gelb. Schaum
38–41	Chlf.	1500	815	0.90	gelb. Schaum
42–45	Chlf./MeOH = 12:1	1800	1545	0.91	braun. Schaum
46–47	MeOH	2400	450	0.90	braun. Masse

*) Abkürzungen: PÄ.: Petroläther, Bzl.: Benzol, Chlf.: Chloroform, MeOH: Methanol

Isoliert werden:

Conkuressin aus Frakt. 3–4 und 5, 3-Epi-hetero-conessin aus Frakt. 5, Kurchessin aus Frakt. 6–7, Dihydro-conessin aus Frakt. 18–21, Conessin aus Frakt. 8–9 und 10–17,

¹⁴⁾ R. TSCHESCHE und G. SNATZKE, Liebigs Ann. Chem. 636, 105 [1960].

Trimethyl-conkurchin aus Frakt. 10—17, *Tetramethyl-holarrhidin* aus Frakt. 22—26 und 27, *Tetramethyl-holarrhimin* aus Frakt. 36—37 und *Kurcholessin* aus Frakt. 36—37.

Conkuressin kristallisiert aus Aceton in weißen, seidig glänzenden Nadeln vom Schmp. 86.5—87.5°, $[\alpha]_D^{20}$: $+7 \pm 2^\circ$ (Chlf.), $+18 \pm 2^\circ$ (wasserfr. Äthanol) ($c = 0.01$). Die Base löst sich sehr gut in Chloroform, Methanol und Äthanol, mäßig in Aceton, Cyclohexan, Benzol, Äther und Petroläther.

$C_{24}H_{40}N_2$ (356.6) Ber. C 80.83 H 11.31 N 7.86 *N-CH*₃ 12.62 (3 CH₃)
Gef. C 80.76 H 11.22 N 7.85 *N-CH*₃ 12.66, 13.81

R_F -Wert 0.24, PZ-Wert 6.2. Die Kuhn-Roth-Bestimmung liefert 4.6% C-CH₃, gegenüber Conessin 5.30 und 5.43%.

Im UV sind keine charakteristischen Banden feststellbar. Conkuressin ist in Eisessig mit Pt bei 1.1 at H₂ nicht hydrierbar.

Das *Hydrochlorid*, erhalten in äther. Lösung mit äther. Chlorwasserstoff, zersetzt sich bei 285—288°; es ist hygroskopisch.

3-Epi-hetero-conessin (?) bildet aus Aceton glänzende Blättchen vom Schmp. 146.5 bis 147.5°, $[\alpha]_D^{20}$: $-31 \pm 2^\circ$ (Chlf.), $-24 \pm 2^\circ$ (wasserfr. Äthanol) ($c = 0.01$). Die Base löst sich sehr gut in Chloroform, Benzol, Cyclohexan, Äther und Petroläther, mäßig in Aceton, warmem Methanol und Äthanol, schlecht in kaltem Methanol und Äthanol.

$C_{24}H_{40}N_2$ (356.6) Ber. C 80.83 H 11.31 N 7.86 *N-CH*₃ 12.62 (3 CH₃)
Gef. C 80.76 H 11.79 N 7.19 *N-CH*₃ 12.77

R_F -Wert 0.90, PZ-Wert 7.2. Die Kuhn-Roth-Bestimmung liefert 6.12% C-CH₃, gegenüber Heteroconessin 6.84 und Conessin 5.30, 5.43. Im UV sind keine charakteristischen Banden vorhanden.

Das *Hydrochlorid*, erhalten wie oben angegeben, ist ein hygroskopisches Pulver vom Zers.-P. 276—279°.

Bei der katalyt. Hydrierung in Eisessig mit aus PtO₂ hergestelltem Katalysator wird 1 Mol. H₂ aufgenommen. R_F -Werte (0.15) und 0.25, PZ-Werte (5.9) und 6.2. Der erste schwächere Fleck dürfte der 5 α -, der intensivere der 5 β -Verbindung zukommen. Heteroconessin ergibt unter den gleichen Bedingungen nur ein Reaktionsprodukt mit dem R_F -Wert 0.44 und dem PZ-Wert 6.1. Heteroconessin hat den R_F -Wert 0.48, PZ-Wert 6.2. Der Schmp. des Dihydro-heteroconessins wurde zu 101—103° gefunden (Lit.¹⁵⁾: 98—100°).

Kurcholessin erhält man aus Äthanol in dünnen, glitzernden Nadeln, aus Aceton als mikrokristallines Pulver vom Schmp. 218.5—221.5°, vorher zeigt sich unter dem Mikroskop ein Umwandlungspunkt von 145—146°, bei dem die Nadeln in stäbchenartige Kristalle übergehen. $[\alpha]_D^{20}$: $-4 \pm 2^\circ$ (Chlf.), $+5 \pm 2^\circ$ (wasserfr. Äthanol) ($c = 0.01$). Die Base löst sich sehr gut in Chloroform, Methanol, Äthanol und Pyridin, mäßig in warmem Aceton, schlecht in Essigester, Benzol, Petroläther, Äther und Wasser.

$C_{24}H_{40}N_2O_2$ (388.6) Ber. C 74.18 H 10.38 N 7.21 *N-CH*₃ 11.59 (3 CH₃)
Gef. C 73.65, 75.23 H 10.71, 11.03 N 7.05, 6.50 *N-CH*₃ 11.73, 12.46

Aktiv. H: Ber. auf 2 H 0.518, Gef. 0.576 und 0.354.

R_F -Wert 0.90, PZ-Wert 7.2. Die Kuhn-Roth-Bestimmung ergibt 3.34 und 2.46% C-CH₃. Im UV liegt keine charakteristische Absorption.

¹⁵⁾ R. D. HAWORTH, J. MCKENNA und G. H. WHITFIELD, J. chem. Soc. [London] 1949, 3127.

Das *Hydrochlorid* fällt aus konz. Lösung in Methanol beim Zusatz von äther. Chlorwasserstoff als mikrokristallines, hygroskopisches Pulver vom Zers.-P. 255–265° aus, *Pikrat*, Schmp. 217–220°; das *Perchlorat* schmilzt nicht unter 360°.

Bei der katalyt. Hydrierung mit aus PtO₂ hergestelltem Katalysator in Eisessig-Lösung ist keine Wasserstoffaufnahme festzustellen, ebenso erweist sich eine Verschiebung der Doppelbindung mit HCl als nicht möglich.

Hydrierung von Tetramethyl-holarrhidin: 97 mg werden mit 50 mg aus PtO₂ hergestelltem Katalysator in 12 ccm Eisessig hydriert. In 20 Stdn. sind 6.0 ccm H₂ aufgenommen, ber. 5.61. Das erhaltene Öl wird auf 400 mg Al₂O₃ aufgezogen (Korngröße 0.07–0.09) und an einer Säule mit 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Mit Benzol eluiert man das 5 α -, mit Chloroform das 5 β -Derivat von der Säule. Nach Umkristallisieren aus Aceton werden 12 mg des 5 α - und 28 mg des *Tetramethyl-dihydro-5 β -holarrhidins* rein erhalten.

C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O (390.6)	Ber. C 76.86 H 11.87 N 7.17
5 α -Derivat	Gef. C 76.23 H 11.43
5 β -Derivat	Gef. C 76.67 H 11.69 N 6.88

5 α -Derivat $[\alpha]_D^{20}$: + 19 \pm 2° (Chlf.) ($c = 0.01$)

Schmp. 156–159°, R_F -Wert 0.55, PZ-Wert 6.4.

5 β -Derivat $[\alpha]_D^{20}$: + 18 \pm 2° (Chlf.) ($c = 0.01$)

Schmp. 87–89°, R_F -Wert 0.75, PZ-Wert 6.6.

*Trimethyl-dihydro-conkurchin*⁵⁾: 196.8 mg *Trimethyl-conkurchin* werden mit aus 21.8 mg PtO₂ hergestelltem Pt-Katalysator in 50 ccm Eisessig hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. H₂ wird an Al₂O₃ chromatographiert und mit Benzol das Hydrierungsprodukt von der Säule eluiert. Aus Aceton werden lange Nadeln vom Schmp. 99–101° erhalten; $[\alpha]_D^{20}$: +43° (in Chlf., $c = 1.067$), +72° (in absol. Äthanol, $c = 1.042$).

*Holarrhidin*⁵⁾: Der Anteil I der Phosphatfällung¹⁾, ca. 130 g Phosphate aus 340 g Rohalkaloid, werden mit 300 ccm 2*n* HCl erhitzt und der nach dem Abkühlen zurückbleibende farblose Rückstand abgesaugt und ausgewaschen. Der salzsaure Extrakt liefert nach Zurückgewinnung der Basen 47 g (Frakt. C), der unlösliche Anteil 16 g Basen (Frakt. D). Frakt. C wird an 400 g Al₂O₃ (Korngröße 0.1–0.15 mm) chromatographiert. Die mit Benzol/Chloroform (8:2) und mit reinem Chloroform erhaltenen Anteile werden mit Zimtsäure in Äthanol. Lösung gefällt (8 g Säure in 60 ccm auf 11.1 g Basen). Aus der Fällung werden 2.6 g Basen regeneriert, die mit 3 g *p*-Nitro-benzaldehyd in 50 ccm Äthanol umgesetzt werden. Die Spaltung der ausgefallenen Schiffschens Base mit 2*n* H₂SO₄ ergibt 1.46 g rohes Holarrhidin, das über das Sulfat durch Umkristallisieren aus wäbr. Lösung gereinigt wird. Ausb. 440 mg *Holarrhidin*, Schmp. 181–183°, $[\alpha]_D^{20}$: –27° (in Chlf., $c = 1.24$); *p*-Nitrobenzylidenderivat, Schmp. 225–228° (aus Äthanol), *Tetramethyl-holarrhidin*, Schmp. 162–163° (aus Aceton), $[\alpha]_D^{20}$: –41° (in Chlf., $c = 1.29$). Lit.⁹⁾: *Holarrhidin*, Schmp. 181–182°, $[\alpha]_D^{20}$: –23°, *Tetramethyl-holarrhidin* 163–164°, –34°.

*Kurchimin*⁵⁾: Die Basen D (16 g) werden in 150 ccm Äthanol mit 12 g *p*-Nitro-benzaldehyd erhitzt. Es scheiden sich ca. 20 g Schiffschens Basen aus, die mit 250 ccm 2*n* H₂SO₄ 15 Min. erhitzt werden; beim Abkühlen entsteht ein krist. Sulfat. Aus diesem wird nach Umkristallisieren aus Wasser, Zurückgewinnung der freien Base und Chromatographie der letzteren an Al₂O₃ 750 mg *Holarrhimin* gewonnen. Aus dem Filtrat von den Schiffschens Basen kristallisiert nach Entfernung des Überschusses von *p*-Nitro-benzaldehyd die neue Base *Kurchimin* aus. Blättchen aus Aceton, Schmp. 104–106°, $[\alpha]_D^{20}$: –21° (in Chlf., $c = 1.29$).

C ₂₂ H ₃₆ N ₂ (328.5)	Ber. C 80.43 H 11.05 N 8.53 <i>N</i> -CH ₃ 4.58
	Gef. C 80.78 H 11.39 N 7.67 <i>N</i> -CH ₃ 3.94

Pikrat: Schmp. 137–140°, *Perchlorat*: Schmp. 294–295°. Kurchimin gibt im Gemisch mit Kurchamin eine Schmp.-Depression auf 87–106°.

R_F-Wert im Gemisch n-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5) 0.65, *PZ*-Wert 7.2, entsprechend denen von Kurchamin. Die Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure liefert quantitativ Kurchessin.

Acetat: Mit Acetanhydrid und Pyridin bereitet, kristallisiert es aus Aceton in Nadeln vom Schmp. 239–245°.

$C_{26}H_{40}N_2O_2$ (412.6) Ber. C 75.68 H 9.77 N 6.79 Gef. C 75.40 H 10.29 N 6.48
