

218. Holarrhenin aus *Holarrhena congolensis* Stapf

von A. Uffer.

(9. VI. 56.)

Während über die Alkaloide von *Holarrhena antidysenterica* Wall. oder Kurchirinde umfangreiche Untersuchungen vorliegen, sind über die der afrikanischen Spezies, insbesondere *Holarrhena congolensis* Stapf, nur wenige Arbeiten erschienen. *Polstorff & Schirmer*¹⁾, *Ulrici*²⁾ und *Giemsas & Halberkann*³⁾ gewannen aus letzterer Conessin. Im Jahre 1919 isolierte *Pyman*⁴⁾ aus *Holarrhena congolensis*, die er von Frère Gillet aus Kisantu erhalten hatte, neben Conessin (V)⁵⁾ in geringer Menge ein weiteres Alkaloid, das er Holarrhenin nannte. *Paris*⁶⁾ fand viel später neben dem Conessin ein Alkaloid, das er als Holarrhenin von *Pyman* ansprach.

Wie erhielten im Jahre 1954 durch die freundliche Vermittlung von *P. Callens*⁷⁾ eine grössere Sendung Holarrhenarinde. Die daraus durch Extraktion mit Methanol gewonnenen Alkaloide wurden nacheinander mit Petroläther, Äther und Chloroform behandelt. Aus der Petrolätherfraktion gewannen wir durch Oxalatfällung das Conessin und daneben ein weiteres Alkaloid⁸⁾, das sich als Holarrhenin erwies, wie die Gegenüberstellung der Eigenschaften unseres Präparates mit demjenigen des Holarrhenins (I) in Tab. 1 zeigt.

Tabelle 1.
Eigenschaften von Holarrhenin und Derivaten.

	<i>Pyman</i>	<i>Paris</i>	Unser Präparat
Base Smp.	197—198°	216—218°	190—193°
Base $[\alpha]_D$ (Chlf.)	— 7,1°	?	— 4°
Acetylderivat Smp.	180°		173—175°
Dihydrobromid Smp.	265—268°		269°

1) *K. Polstorff & P. Schirmer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 72, 1682 (1886).

2) *F. Ulrici*, Arch. Pharmaz. **256**, 57 (1918).

3) *G. Giemsa & J. Halberkann*, Arch. Pharmaz. **256**, 201 (1918).

4) *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. **115**, 163 (1919).

5) Vollständige Literaturübersicht bis 1948 siehe *Henry*, The Plant Alkaloids, London 1949; *A. Bertho*, Liebigs Ann. Chem. **569**, 1 (1950); **573**, 210 (1951); *R. D. Haworth*, J. chem. Soc. **1951**, 1736—1740; Chemistry & Ind. **1952**, 215—216; J. chem. Soc. **1949**, 831, 3127, **1953**, 1110.

6) *R. Paris*, Bull. Sci. Pharmaceut. **45**, 453 (1938); **49**, 33 (1942).

7) *P. Callens*, Jardin Gillet, Kisantu, Congo Belge, sei auch an dieser Stelle für seine Hilfe bestens gedankt.

8) Über die Isolierung siehe Experimenteller Teil.

Pyman ordnete seinem Holarrhenin die Summenformel $C_{24}H_{38}ON_2$ zu und wies 3-N-Alkyl-, wahrscheinlich N-Methylgruppen, nach. Er nahm an, dass der Sauerstoff in Form einer acetylierbaren Hydroxylgruppe vorliege. Gegenüber Conessin von der Formel $C_{24}H_{40}N_2$ fand er für Holarrhenin ein Defizit von 2 Wasserstoffatomen, was unter Voraussetzung des gleichen Kohlenstoffgerüsts die Anwesenheit einer zusätzlichen Doppelbindung bedingen würde. Die Elementaranalyse unseres Stoffes deutete aber auf eine Summenformel $C_{24}H_{40}ON_2$ hin. Entsprechend liess sich bei der Mikrohydrierung nur eine Doppelbindung nachweisen. Das IR.-Spektrum und die Gewinnung eines Monoacetylderivates bestätigten das Vorhandensein einer sekundären oder primären Hydroxylgruppe. Dies legte den Schluss nahe, dass es sich bei diesem Nebenalkaloid um ein hydroxyliertes Conessin handle.

Wir hofften zuerst, durch Eliminierung der Hydroxygruppe (über das Tosylat mit $LiAlH_4$) zum Conessin gelangen zu können. Die dabei erhaltene sauerstofffreie Base XII besass zwar die Summenformel $C_{24}H_{40}N_2$ des Conessins; ihr Smp. und der erniedrigte Misch-Smp. mit Conessin wiesen aber auf einen anderen Körper hin (vgl. exper. Teil).

Unser Holarrhenin liess sich mit einem Gemisch von Chromtrioxyd, Pyridin und Wasser zu einem Keton III oxydieren, das leicht ein Semicarbazon lieferte. Aus dem Keton konnte das Thio-ketal IV und daraus durch Behandlung mit *Raney*-Nickel Conessin (V) erhalten werden. Letzteres wurde durch Smp., Misch-Smp. und Vergleich der IR.-Spektren mit authentischem Conessin identifiziert. Damit ist das Holarrhenin eindeutig mit dem Conessin verknüpft und muss deshalb als Hydroxy-conessin bezeichnet werden⁹⁾.

Das IR.-Spektrum von Verbindung III zeigte das Vorliegen eines nicht konjugierten 6-Ring-Ketons (Bande bei $5,84 \mu = 1712 \text{ cm}^{-1}$) an. Dadurch liessen sich die möglichen Haftstellen für die Hydroxylgruppe des Holarrhenins auf 4 reduzieren, nämlich C-1, 2, 11 und 12. Die leichte Semicarbazonbildung, sowie die Entstehung des Thioketals dürfte ausserdem Stellung 11 mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen.

Aus dem Holarrhenin erhielten wir durch *Hofmann*schen Abbau das, in Anlehnung an die Nomenklatur in der Conessinreihe¹⁰⁾ Apoholarrhenin zu nennende basische Trien VI. Sein UV.-Spektrum

⁹⁾ In einer soeben erschienenen Arbeit von *R. Tschesche & A. Chandra Roy*, Ber. deutsch. chem. Ges. **89**, 1288 (1956), wurde die Struktur des Conessins eindeutig zugunsten der *Haworth*'schen Formulierung festgelegt und eine Klassifizierung der Holarrhena-Alkaloide in zwei Grundtypen vorgeschlagen, nämlich den Conarrhimintyp und den Conkurchintyp. Holarrhenin ist auf Grund der vorliegenden Arbeit dem Conarrhimintyp zuzuordnen.

¹⁰⁾ *D. D. Kanga, P. R. Ayyar & J. L. Simonsen*, J. chem. Soc. **1926**, 2123; *E. Späth & O. Hromatka*, Ber. deutsch. chem. Ges. **63**, 126 (1930).

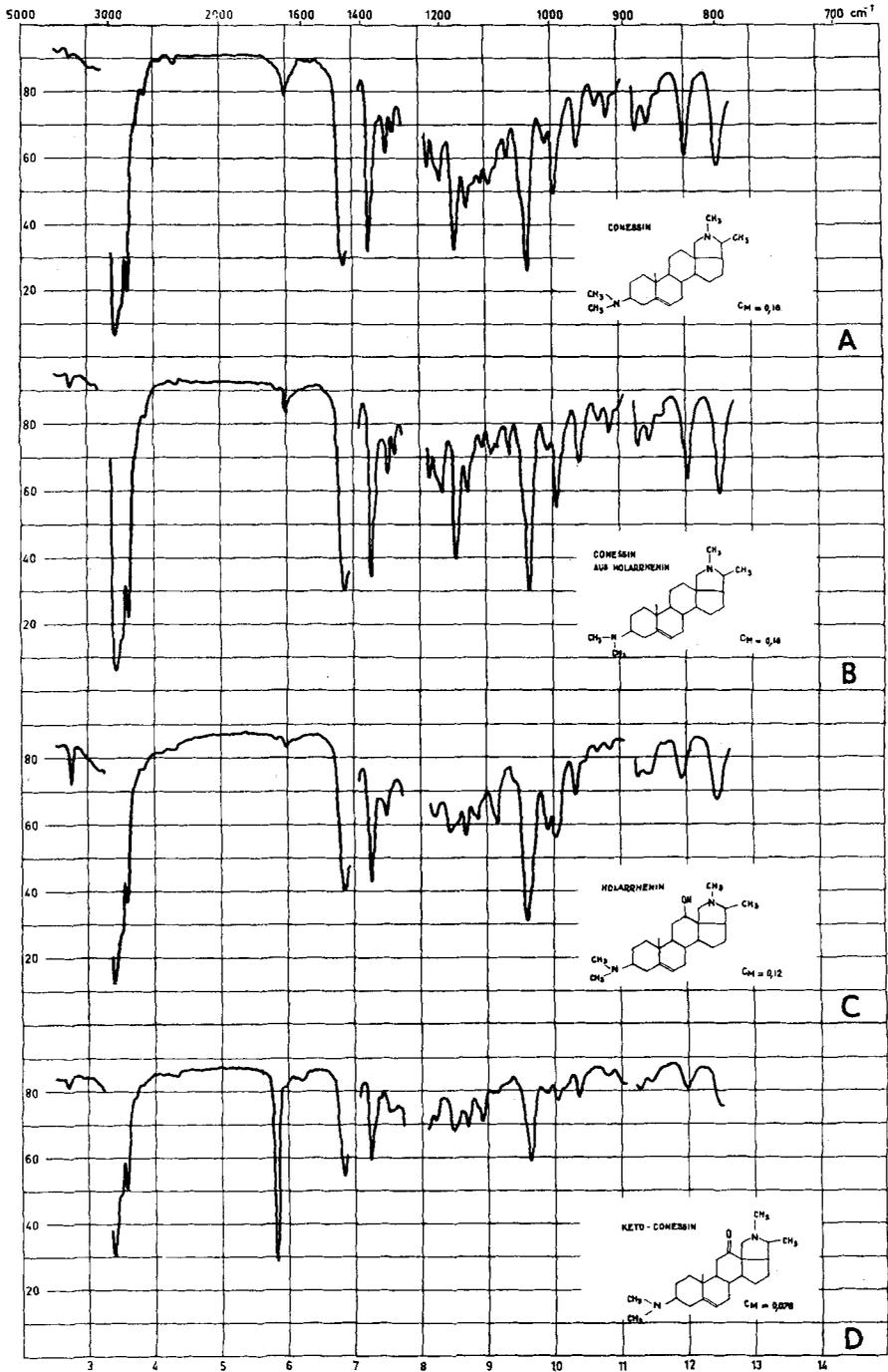


Fig. 1.

Die Spektren wurden aufgenommen mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Speed 2 min/ μ , Suppression 1. Schichtdicke 0,2 mm; Lösung in CH_2Cl_2 , kompensiert mit reinem Lösungsmittel.

zeigte die für ein auf die Ringe A und B verteiltes Diensystem zu erwartende Absorption bei $234 \text{ m}\mu^{11}$).

Oxydation des Apoholarrhenins mit Chromtrioxyd in Pyridin führte zum Keton VII, dessen UV.-Spektrum eine Konjugation der Ketogruppe mit dem Diensystem ausschloss. Sein IR.-Spektrum zeigte die gleiche Ketobande bei $5,86 \mu$ wie Keto-Conessin (III). Damit liess sich mit Sicherheit C-2 als Träger der Sauerstofffunktion ausschliessen. Es kamen also nur noch Stellung 1 und 12 als mögliche Haftstellen in Frage. Die sehr hohe Stabilität der Hydroxylgruppe im Holarrhenin, die den Bedingungen des *Hofmannschen* Abbaus widersteht, machen Stellung 1 unwahrscheinlich. Ein Versuch zur Dehydratisierung von Apoholarrhenin (VI) mit POCl_3 in Pyridin ergab auch nach Chromatographie nur amorphe Produkte. Deren UV.-Spektren zeigten keinerlei Verschiebung der Absorptionsmaxima nach längeren Wellen, wie man hätte erwarten dürfen, wenn im Ring A eine zusätzliche Doppelbindung in Konjugation zum bestehenden Dien eingeführt worden wäre.

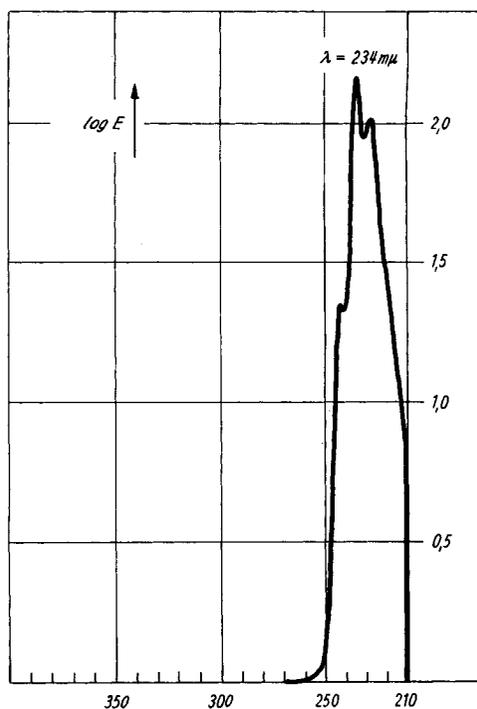


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: Apoholarrhenin VI.

¹¹⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, New York 1949, p. 186.

Sollte die Sauerstofffunktion des Holarrhenins sich am C-1 befinden, müsste unter dem Einfluss von *Lewis*-Säuren eine Verschiebung der Doppelbindungen in die Konjugation zur Ketogruppe im Keto-apoconessin (VII) erwartet werden. Wir gewannen aber quantitativ das Ausgangsmaterial zurück, nachdem wir das Keton VII 2 Tage der Einwirkung von BF_3 ausgesetzt hatten¹²). Wir versuchten auch, im Keto-conessin (III) die Dimethylaminogruppe thermisch abzuspalten, in der Annahme, dass bei Vorliegen der Ketogruppe in C-1 ein α, β -ungesättigtes Keton resultieren sollte, wie es bei einem β -Aminoketon zu erwarten wäre. Achtstündiges Erwärmen bei 150° im Hochvakuum lieferte quantitativ das Ausgangsmaterial zurück, wie mit Misch-Smp. und IR.-Spektrum nachgewiesen werden konnte.

Bei der eingangs erwähnten Abspaltung der Hydroxylgruppe im Holarrhenin (I) durch Tosylierung und nachfolgende Behandlung mit LiAlH_4 wurde eine sauerstofffreie Base XII erhalten, die keine zusätzliche, hydrierbare Doppelbindung aufwies. Nachdem Holarrhenin offenbar eine 12-Hydroxylgruppe enthält, erscheint es wahrscheinlich, dass bei dieser Reaktion eine Umlagerung der Ringe C und D stattgefunden hat¹³), und dass das dabei zu erwartende En-amin durch LiAlH_4 abgesättigt wurde.

Tabelle 2.

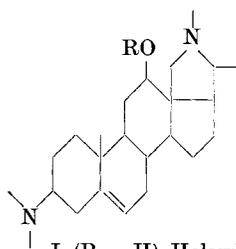
	$[\text{M}]_{\text{D}}$	$\Delta[\text{M}]_{\text{D}}$
Conessin (V)	+ 75° (A)	
Holarrhenin (I)	+ 24° (A)	- 51°
Isoconessin	+ 102° (A)	
Hydroxy-isoconessin (X)	+ 68° (A)	- 34°
Cyano-isoconessin	+ 92° (Chlf.)	
Hydroxy-cyano-isoconessin (VIII)	+ 53° (Chlf.)	- 39°
Cholestan ¹⁴)	+ 93° (Chlf.)	
1 α -Hydroxy-cholestan ¹⁴)	+ 128° (Chlf.)	+ 35°
1 β -Hydroxy-cholestan ¹⁴)	+ 76° (Chlf.)	- 17°
Cholansäure ¹⁵)	+ 102° (A)	
12 α -Hydroxy-cholansäure ¹⁵)	+ 164° (An)	+ 62°
12 β -Hydroxy-cholansäure ¹⁵)	+ 143° (An)	+ 41°
A = Alkohol; An = Aceton; Chlf. = Chloroform.		

¹²) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. **34**, 2106 (1951).

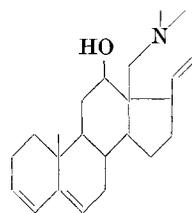
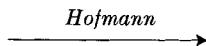
¹³) R. Hirschmann, C. S. Snoddy & N. L. Wendler, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2693 (1952). Diese Autoren stellten fest, dass nur die 12 β -Verbindung zu dieser Umlagerung fähig ist.

¹⁴) P. Striebel & Ch. Tamm, Helv. **37**, 1094 (1954).

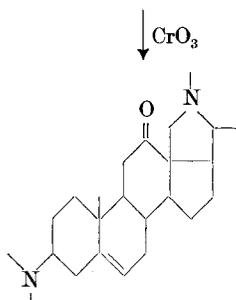
¹⁵) L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, New York 1949, p. 217.



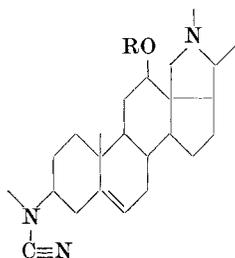
I (R = H) Holarrhenin, F. 190—193°
 (12β(?) -Hydroxy-conessin) $[\alpha]_D = -4^\circ$, Chlf.
 II (R = Ac) F. 173—175°



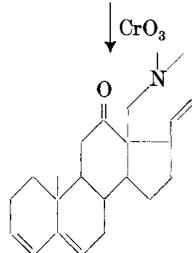
VI Apoholarrhenin
 F. 155—156°
 (12β-Hydroxy-apoconessin)
 $[\alpha]_D = -87^\circ$, Chlf.



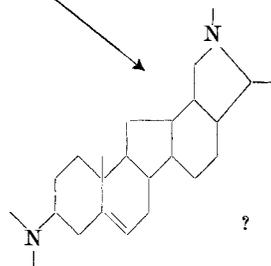
III. 12-Keto-conessin
 F. 128—129°
 $[\alpha]_D = +32^\circ$, A.
 Semicarbazon
 F. 193—200° u. Z.
 Oxim, F. 252—255°



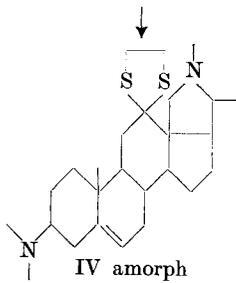
VIII (R = H) 12-Hydroxy-
 cyano-isoconessimin
 F. 257—259°
 $[\alpha]_D = +14^\circ$, Chlf.
 IX (R = Ac) F. 186-188°



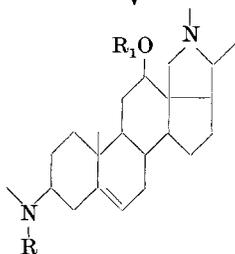
VII 12-Keto-apoconessin
 F. 137—139°
 $[\alpha]_D = -78^\circ$, Chlf.
 Oxim, F. 200-203° u.Z.



XII F. 87—88°
 $[\alpha]_D = 0^\circ$, A.
 = -19° , Chlf.



IV amorph
 ↓ Ni
 V Conessin, F. 124°



X (R = R₁ = H) 12-Hydroxy-
 -isoconessimin, F. 189-191°
 $[\alpha]_D = +19^\circ$, A.
 XI (R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$; R₁ = H)
 F. 215—218°

Die angeführten Reaktionen veranlassen uns, das Holarrhenin provisorisch als 12 β -Hydroxy-conessin zu bezeichnen¹³).

Leider trägt der Vergleich der molekularen Drehungsbeiträge der Hydroxylgruppen in C-1 und C-12 nicht zur Stützung der vorliegenden Reaktionsresultate bei, wie aus vorstehender Tabelle 2 hervorgeht. Es ist aber durchaus möglich, dass die benachbarten Stickstoffatome in dieser Steroidklasse andere Verhältnisse schaffen.

Der Bromcyanabbau des Holarrhenins führte in glatter Reaktion zum Cyanid VIII, welches nach Verseifung mit KOH das Hydroxyisoconessin (X) ergab.

Experimenteller Teil¹⁶).

Extraktion: Gemahlene Rinde von *Holarrhena congolensis Stapf* wurde mit 3% NH_3 -haltigem Methanol erschöpfend extrahiert. Als Indikator diente *Meyers* Reagens. Nach dem Abdampfen des Methanols nahm man den braunen, dickflüssigen Rückstand in verd. Salzsäure auf und befreite den Extrakt durch Ausschütteln mit Petroläther von Fetten und Wachsen. Die wässrige Lösung der Hydrochloride wurde daraufhin mit NaOH alkalisch gemacht. Die dabei ausfallenden Basen lassen sich auf einer Nutsche sammeln oder durch Ausziehen mit Chloroform gewinnen. Man erhielt auf diese Weise die gesamten Alkaloide in einer mittleren Ausbeute von 2,5% bezogen auf die an der Luft getrocknete Rinde.

Die Rohbasen trennte man in petrolätherlösliche, ätherlösliche und chloroformlösliche Anteile auf. In der petrolätherlöslichen Fraktion, die in der Regel 45% der gesamten Rohbasen ausmacht, befindet sich neben dem Conessin (V) das Holarrhenin (I). Oft gelingt es, letzteres durch direkte Kristallisation der getrockneten Petrolätherfraktion aus Aceton zu gewinnen. Reinigt man aber das Conessin über das Oxalat, so erhält man vorerst das Gemisch der Oxalate. Durch Aufnehmen der Salze in 2-n. HCl und Ausfällen der Basen mit NH_3 erhält man das rohe Conessin als Fällung. Aus den Filtraten lässt sich dann das Holarrhenin nach Zugabe von 10-n. NaOH mit Chloroform ausschütteln. Durch Kristallisation aus Essigester erhält man es in langen seidigen Nadeln vom Smp. 190—193°. Im Papierchromatogramm verhielt sich das Präparat als einheitliche Substanz. Man trocknete eine Probe bei 100° 2 Std. im HV. $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ \pm 3^\circ$ (Alkohol), $-4^\circ \pm 3^\circ$ (Chlf.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ON}_2$	Ber. C 77,36	H 10,82	N 7,52%	$\Delta 1$
(372,576)	Gef. „ 77,41; 77,34	„ 10,85; 10,81	„ 7,50%	„ 1,0 ¹⁷

O-Acetyl-holarrhenin (II): 100 mg wurden in 1 ml Pyridin gelöst, mit 1 ml Ac_2O versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man II aus Pentan in rechteckigen Plättchen. Die Substanz wurde 2 Std. bei 100° im HV. getrocknet. Smp. 173—175°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$	Ber. C 75,31	H 10,21	N 6,76%
(414,61)	Gef. „ 75,06	„ 10,08	„ 6,96%

Di-hydrobromid von I: aus Alkohol-Äther kleine Rosetten, Smp. 269° (240° Zers.). Zur Analyse wurde die Substanzprobe im Schiffchen 20 Min. bei 150° getrocknet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{ON}_2, 2 \text{HBr}$	Ber. C 53,93	H 7,92	N 5,24	Br 29,91%
(534,42)	Gef. „ 53,66	„ 8,12	„ 5,51	„ 29,85%

Di-jodmethylat von I: Krist. aus MeOH-Aceton, Smp. 275—280° u. Z.

$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{ON}_2\text{J}_2$	Ber. C 47,57	H 7,06	N 4,27	J 38,65%
(656,48)	Gef. „ 47,52	„ 7,28	„ 4,06	„ 38,48%

¹⁶) Die Smp. sind nicht korrigiert.

¹⁷) Durch Mikrohydrierung: PtO_2 in Eisessig unter Normalbedingungen.

Tosylierung von I: 2 g Holarrhenin (I) löste man in 25 ml Pyridin und versetzte nach Abkühlen auf 0° mit 2 g Tosylchlorid in 10 ml Pyridin. Man liess das Gemisch über Nacht bei 0° stehen, gab dann auf Eis und schüttelte nach Zugabe von NH₃ mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit viel Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und schonend zur Trockne eingedampft. Rückstand 2,67 g (amorph).

Sauerstofffreie Base XII: Das obige amorphe Tosylat löste man in 100 ml Äther, versetzte bei Zimmertemp. mit 1 g LiAlH₄ in 100 ml Äther und rührte 4 Std. unter Rückfluss. Nach normaler Aufarbeitung hinterblieben 1,5 g amorphe Substanz, die man durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd (Akt. II) reinigte. Mit Äther-Hexan 1:1 eluierte man 500 mg eines aus Aceton kristallisierenden Produktes vom Smp. 87–88°. Man reinigte durch Destillation bei 110° und 0,01 mm. $[\alpha]_D^{25} = 0^{\circ}$ (A.); $[\alpha]_D^{25} = -19^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (Chlf.).

C ₂₄ H ₄₀ N ₂	Ber. C 80,83	H 11,31	N 7,86%	Δ 1
(356,58)	Gef. „ 80,81	„ 11,19	„ 8,06%	„ 1,1 ¹⁷⁾

Farbreaktion mit konz. H₂SO₄. Conessin: gelb (2 Std.), violett-rosa (3 Std.); Produkt aus Holarrhenin: gelb (2 Std.), gelb (3 Std.).

Oxydation von Holarrhenin¹⁸⁾ zu Keto-conessin (III): 2gCrO₃ schlammte man bei Zimmertemp. in 30 ml Pyridin auf. Diese Suspension gab man bei 0° zu einer Lösung von 2 g Holarrhenin in 20 ml Pyridin. Nach Zugabe von 10 Tropfen H₂O liess man 21 Std. bei Zimmertemp. stehen. Nach dieser Zeit hatte sich im Kolben eine dicke Schmiere ausgeschieden. Man gab dann auf Eis und entfernte Neutralstoffe mit Chlf. Nach Zugabe eines Überschusses NH₃ zog man erneut mit Chlf. aus, trocknete mit Na₂SO₄ und engte im Vak. ein. Den Rückstand (1,17 g) chromatographierte man an Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit Äther eluierte man 200 mg eines aus feuchtem Aceton in harten Prismen kristallisierenden Produktes. Smp. 128–129°. Zur Analyse wurde das Präp. 16 Std. bei 80° im HV. getrocknet. $[\alpha]_D^{24} = +32^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (Alkohol).

C ₂₄ H ₃₈ ON ₂	Ber. C 77,78	H 10,34	N 7,56%
(370,56)	Gef. „ 77,69	„ 10,28	„ 7,70%

IR.-Ketobande bei 5,84 $\mu = 1712 \text{ cm}^{-1}$: 6-Ring Keton nicht konjugiert. Siehe Fig. 1.

Semicarbazon von III: 500 mg Keto-conessin (III) in 10 ml Methanol wurden mit 1 g Semicarbazidhydrochlorid 12 Std. am Rückfluss erwärmt. Nach weiteren 48 Std. Stehen bei Zimmertemperatur filtrierte man vom ungelösten Material ab. Das Filtrat goss man in Wasser und machte die Lösung mit 10-n. NaOH stark alkalisch. Das ausgefallene Semicarbazid erhielt man in weissen Prismen vom Smp. 193–200° u. Z. Zur Analyse trocknete man eine Probe 1 Std. bei 150°.

C ₂₅ H ₄₁ ON ₅	Ber. C 70,21	H 9,67	N 16,38%
(427,62)	Gef. „ 69,61	„ 9,63	„ 16,34%

Oxim von III: 150 mg III wurden in 10 ml MeOH in Gegenwart von 500 mg Hydroxylaminhydrochlorid heiss gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach analoger Aufarbeitung wie bei der Darstellung des Semicarbazons wurde das erhaltene Produkt aus MeOH kristallisiert. Man erhielt weisse Prismen vom Smp. 252–255°. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Std. bei 110° im HV. getrocknet.

C ₂₄ H ₃₉ ON ₃	Ber. C 74,75	H 10,20	N 10,90%
(385,58)	Gef. „ 74,64	„ 10,23	„ 10,70%

Thiokeetal IV: 100 mg rohes III löste man im Rührkölbchen in 10 ml Chloroform. Dann fügte man bei Zimmertemperatur 0,1 ml Äthylthioglykol zu und leitete unter gutem Rühren an die Flüssigkeitsoberfläche einen schwachen Strom trockenes HCl-Gas. Nach 15 Std. fiel eine farblose Substanz aus, die nach weiteren 15 Std. als Öl vorlag. Man liess weitere 3 Std. rühren und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann versetzte man im Scheidetrichter das Gemisch mit Wasser, stellte alkalisch, trennte die Chlorformschicht ab und schüttelte die alkalisch wässrige Phase noch dreimal mit

¹⁸⁾ S. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformlösungen trocknete man mit Na_2SO_4 und engte sie ein. Rückstand: 90 mg farbloser amorpher Firnis.

Conessin (V): Obige 90 mg Thiokeetal IV löste man in 20 ml abs. Alkohol, setzte ca. 2 g Raney-Nickel W_2 zu und liess 3 Std. unter Rückfluss sieden. Dann filtrierte man vom Nickel ab und engte das farblose Filtrat ein. Den Rückstand chromatographierte man an Aluminiumoxyd. Mit MeOH wurden 30 mg einer ätherlöslichen Substanz eluiert, die nach Filtration und Einengen in farblosen Spiessen kristallisierte. Smp. 123—125°. Mit Conessin (Smp. 124°) keine Depression. IR.-Spektren identisch.

Apholarrhenin (VI): 10 g Holarrhenin (I) löste man in 50 ml Essigester unter Zusatz von einigen ml MeOH. Nach Zugabe von 5 ml frisch destilliertem Methyljodid erwärmte man auf dem Wasserbade zum Sieden. Nach 2 Std. liess man erkalten und sammelte das ausgeschiedene Dimethojodid. Ausbeute 8,56 g. Dieses Produkt löste man in 100 ml Alkohol und schüttelte über Nacht mit Ag_2O (aus 5 g AgNO_3). Die filtrierte farblose Lösung tropfte man in einen bei 100° evakuierten Rundkolben. Den grauweissen Rückstand nahm man mit Alkohol auf und filtrierte mit Norit. Das Apholarrhenin kristallisierte in sehr schönen Spiessen vom Smp. 155—156°. Ausbeute 65%. $[\alpha]_D^{25} = -87 \pm 4^\circ$ (Chlf.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{ON}$	Ber. C 80,88	H 10,33	N 4,10%
(341,52)	Gef. „ 80,87	„ 10,11	„ 4,24%

UV.-Spektrum vgl. Fig. 2.

Oxydation von Apholarrhenin zu 12-Keto-apoconessin (VII): Die Lösung von 200 mg Apholarrhenin (VI) in 10 ml Pyridin versetzte man bei 0° mit 300 mg CrO_3 in 1 ml H_2O und 5 ml Pyridin. Die anfänglich orangegelbe Lösung färbte sich zusehends dunkler. Man liess 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nach normaler Aufarbeitung chromatographierte man das Produkt an Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit Hexan eluierte man 120 mg eines farblosen Produktes, das aus Pentan in feinen, harten Nadeln kristallisierte. Smp. 137—139°. $[\alpha]_D^{25} = -78 \pm 4^\circ$ (Chlf.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ON}$	Ber. C 81,36	H 9,80	N 4,13%
(339,50)	Gef. „ 80,81	„ 10,02	„ 4,16%

Das UV.-Spektrum zeigt keine α,β -ungesättigte Ketongruppierung an, das IR.-Spektrum weist auf ein nicht konjugiertes 6-Ring-Keton hin (Bande bei 5,86 μ ; vgl. Fig. 1).

Oxim von VII: In analoger Weise wie beim Derivat von III erhielt man das Oxim in schönen harten Nadeln vom Smp. 200—203° u. Z. Zur Analyse trocknete man das Präparat 5 Std. bei 25° im HV.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ON}_2$	Ber. C 77,92	H 9,67	N 7,90%
(354,52)	Gef. „ 78,18	„ 9,86	„ 7,82%

Behandlung von Keto-apoconessin (VII) mit BF_3 : Die Lösung von 50 mg VII in 5 ml abs. Benzol versetzte man mit 10 Tropfen Bortrifluorid-Ätherkomplex, liess das Reaktionsgemisch 60 Std. bei Zimmertemp. stehen, verdünnte dann mit Äther, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte ein. Der Rückstand (45 mg) lieferte aus Pentan feine Nadeln, die mit dem Ausgangsmaterial identisch waren. Das UV.-Spektrum der Mutterlaugen deckte sich mit dem des Ausgangsmaterials.

Thermische Behandlung von Keto-conessin (III): 100 mg III wurden im Sublimationsrohr 8 Std. im Vakuum von 0,01 mm auf 150° erwärmt. Nach dieser Zeit hatten sich im kalten Teile des Rohres 60 mg einer krist. Substanz vom Smp. 100° angesammelt. Der Misch-Smp. des aus Aceton gereinigten Produktes mit dem Ausgangsmaterial, sowie das IR.-Spektrum zeigten, dass keine Abspaltung eingetreten war.

Hydroxy-cyano-isoconessimin (VIII): Zur Aufschlammung von 10 g Holarrhenin (I) in 200 ml abs. Äther tropfte man bei 0° langsam eine Lösung von 3,2 g Bromcyan in 100 ml abs. Äther. Man rührte hierauf 5 Std. bei 0°. Dann filtrierte man das ausgeschiedene weisse Pulver ab, nahm es in wenig Wasser auf und filtrierte. Das als Nebenprodukt entstandene Dimethobromid ging dabei in Lösung. Aus Aceton erhielt man das

Cyanid VIII in feinen, farblosen Prismen (4,6 g). Aus dem oben erhaltenen ätherischen Filtrat konnten durch Ausziehen mit 2-n. NaOH noch 670 mg Cyanid gewonnen werden. Smp. 257—259° u. Z. $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ \pm 4^\circ$ (Chlf.).

$C_{24}H_{37}ON_3$	Ber. C 75,15	H 9,72	N 10,96	O 4,17%
(383,56)	Gef. „ 75,08	„ 9,76	„ 11,04	„ 4,08%

Jodmethylat von VIII: Aus Aceton-Methanol farbloses Produkt, Smp. 265 bis 275° u. Z.

$C_{25}H_{40}ON_3J$ (515,46)	Ber. N 8,15	J 24,62%	Gef. N 8,20	J 24,49%
------------------------------	-------------	----------	-------------	----------

O-Acetylderivat IX: Aus Aceton-Äther flache Nadeln und Spiesse, Smp. 186 bis 188°.

$C_{26}H_{39}O_2N_3$	Ber. C 73,37	H 9,24	O 7,52	N 9,87%
	Gef. „ 73,40	„ 9,33	„ 7,45	„ 9,92%

Hydroxy-isoconessimin (X): 0,5 g des rohen Cyanids VIII wurden mit 10 ml gesättigter alkoholischer KOH 48 Std. am Rückfluss erwärmt. Dann filtrierte man vom ausgefallenen Carbonat ab, engte zur Trockne ein und nahm in Aceton auf. Das Imin kristallisierte in feinen Nadeln vom Smp. 189—191°. Zur Analyse trocknete man das Präparat 5 Std. bei 100° im HV. $[\alpha]_D = +19^\circ$ (A.).

$C_{23}H_{36}ON_2$	Ber. C 77,04	H 10,68	N 7,81%
(358,55)	Gef. „ 76,95	„ 10,81	„ 8,06%

Hydrochlorid von X: Smp. > 280° u. Z. Mikrokristallines Pulver. Das Präparat gibt bei 120—150° ein HCl ab.

$C_{23}H_{38}ON_2, HCl$	Ber. C 69,93	H 9,95	N 7,09	Cl 8,98%
(395,02)	Gef. „ 69,88	„ 9,87	„ 7,21	„ 9,09%

N-Formylderivat XI von X: Nadeln aus Aceton, Smp. 215—218°.

$C_{24}H_{38}O_2N_2$	Ber. C 74,57	H 9,91	N 7,25%
(386,55)	Gef. „ 74,18	„ 10,07	„ 7,31%

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

Die IR.-Spektren wurden in unserem physikalischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *E. Ganz* und Dr. *H. Labhardt* aufgenommen. Herrn Dr. *R. Rometsch* danke ich für die Aufnahmen der UV.-Spektren.

Herrn Dr. *A. Wettstein* danke ich für die Erlaubnis zur Durchführung dieser Arbeit und für sein stets entgegengebrachtes Interesse.

Zusammenfassung.

Holarrhenin aus *Holarrhena congolensis Stapf* wurde in Conessin übergeführt. Auf Grund der beschriebenen Abbaureaktionen und der Eigenschaften der dabei erhaltenen Derivate wird dem Holarrhenin die Struktur des 12 β -Hydroxy-conessins zugeschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.