

0.1974 g Sbst.: 0.4487 g CO<sub>2</sub>, 0.0937 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 62.18, H 5.70.

Gef. » 62.00, » 5.31.

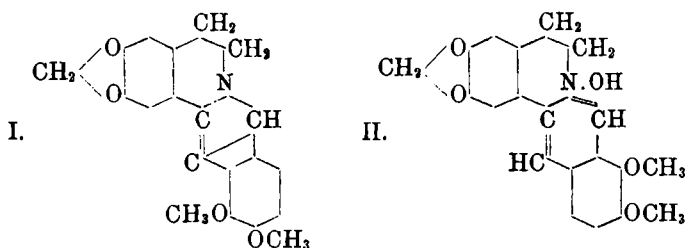
Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zersetzt sich die Säure unter Gasentwicklung und hinterläßt ein dickes, gelbliches, leicht oxydierbares Öl. Dieses wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Bei 18 mm Druck geht es bei 210–220° über. Es besitzt die Eigenschaften eines Phenols und einer sekundären Base, stellt also offenbar 7-Oxy-tetrahydro-isochinolin dar. Es ist in Äther wenig, in Alkohol leicht und mit violettblauer Fluorescenz löslich. Sein Pikrat schmilzt bei 198–201°. Sein Chlorhydrat, über Zinkstaub destilliert, liefert Isochinolin, welches durch sein Platinsalz (Schmp. 263°) identifiziert wurde.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

### 265. Amé Pictet und Alfons Gams: Synthese des Oxy-berberins.

(Eingegangen am 20. Juni 1911.)

Die zuerst von W. H. Perkin jun.<sup>1)</sup> für das Berberin aufgestellte Konstitutionsformel I ist bekanntlich später von J. Gadamer<sup>2)</sup> und F. Faltis<sup>3)</sup> nach zweifacher Richtung hin modifiziert und in Formel II umgeändert worden:



Was die in der neuen Formel zutage tretende quaternäre Natur des Berberins betrifft, so scheint sie durch die Untersuchungen von Gadamer außer Zweifel gesetzt zu sein. Nicht ganz so endgültig festgestellt dürfte, unserer Ansicht nach, die abgeänderte Stellung der

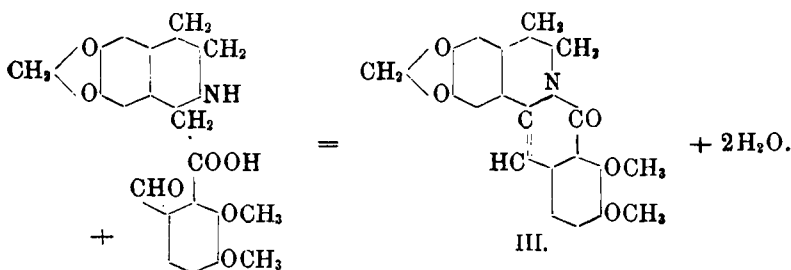
<sup>1)</sup> Soc. 57, 1006 [1890].    <sup>2)</sup> Ar. 239, 648 [1901].

<sup>3)</sup> M. 31, 557 [1910].

beiden Methoxygruppen erscheinen. Nachdem Perkin selbst<sup>1)</sup> dieselbe zuerst aus theoretischen Gründen vorgeschlagen hatte, wollte Faltis sie dadurch als experimentell bewiesen betrachten, daß es ihm gelang, aus dem Phenyldihydroberberin von Freund<sup>2)</sup> durch Oxydation und darauffolgende Kalischmelze Protocatechusäure zu erhalten. Die Anwendung des schmelzenden Kalis entzieht aber, wegen der dabei immerhin möglichen Umlagerungen, diesem Beweise etwas seiner Kraft, so daß er jedenfalls einer Bestätigung bedarf.

Dieser Umstand, sowie das allgemeine Interesse der künstlichen Herstellung des eigentümlichen, dem Berberin zugrunde liegenden Diisochinolincomplexes, bewegten uns zu synthetischen Versuchen in dieser Körpergruppe. Unter den hier in Betracht kommenden Verbindungen schien uns als der Synthese am leichtesten zugänglich vor allem das Oxyberberin, welches aus dem Berberin zuerst von Perkin<sup>3)</sup> durch Oxydation, später von Gadamer<sup>4)</sup> durch Einwirkung starker Natronlauge erhalten worden ist, und welchem unter Zugrundelegung der zweiten Berberinformel nachstehende Konstitution III zukommt.

Auf den ersten Blick wäre der synthetische Aufbau eines solchen Körpers durch Kondensation von Methylendioxytetrahydroisochinolin (Norhydrohydrastinin) mit Opiansäure nach folgender Gleichung denkbar:



Nun haben aber die erschöpfenden Arbeiten von Liebermann<sup>5)</sup> über die Kondensation der Phthalaldehydsäure und der Opiansäure mit primären und sekundären Aminen gelehrt, daß in allen diesen Fällen die genannten Säuren in ihren Oxyphthalid-Formen reagieren, und daß die Wasserabspaltung stets zwischen der stickstoffhaltigen Gruppe der Base und der Carbinolgruppe des Oxyphthalids erfolgt. So erhielt z. B. Liebermann aus Opiansäure und Tetrahydrochinolin

<sup>1)</sup> Soc. 97, 305 [1910].

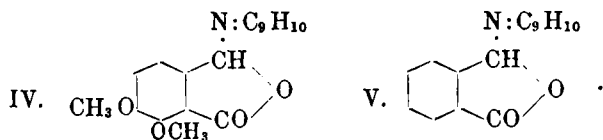
<sup>2)</sup> B. 37, 4678 [1904].

<sup>3)</sup> Soc. 57, 1085 [1890].

<sup>4)</sup> Ar. 243, 35 [1905].

<sup>5)</sup> B. 29, 174, 183, 2030 [1896].

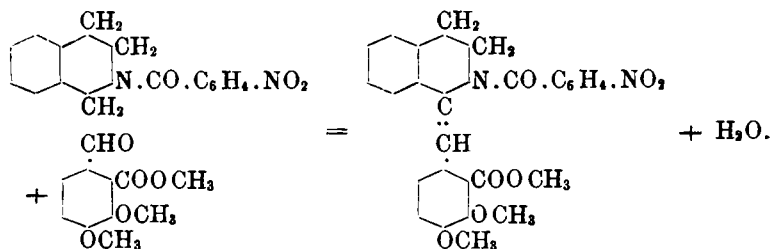
den Körper IV, und sein Schüler Glogauer<sup>1)</sup> aus Phthalaldehydsäure und Tetrahydroisochinolin den Körper V:



Um eine Kondensation im Sinne der obigen Gleichung und zwar durch Wasserabspaltung zwischen der Aldehydgruppe der Opiansäure und der 1-Methylengruppe des Norhydrodrastinins zu bewerkstelligen, war es daher vor allem notwendig, die beiden störenden Carboxyl- und Imidgruppen vorübergehend zu blockieren, und hierfür die freie Opiansäure durch einen ihrer normalen Ester und das Norhydrodrastinin durch ein *N*-Acylderivat desselben zu ersetzen.

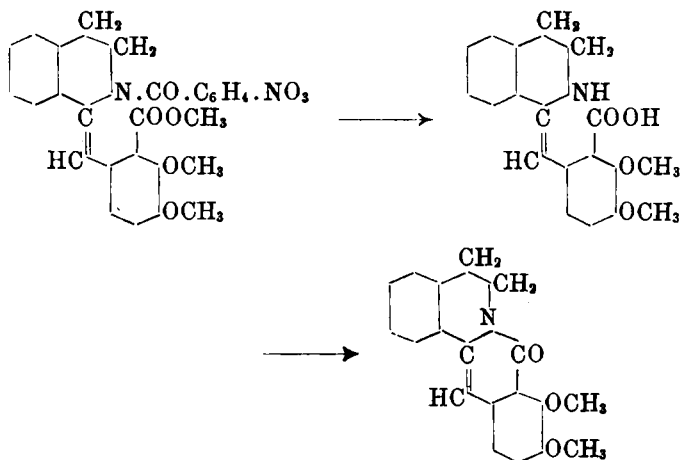
Ehe wir aber das zu diesem Versuche nötige, noch nicht bekannte Norhydrodrastinin darstellten, wollten wir die Möglichkeit der betreffenden Kondensation an einer einfacheren Base, nämlich Tetrahydroisochinolin, erproben; wir brachten deshalb *N*-Benzoyl-tetrahydroisochinolin und Opiansäure-*n*-methylester zusammen, erzielten aber trotz Anwendung der verschiedensten Kondensationsmittel keine Einwirkung der beiden Körper aufeinander.

Wir versuchten dann, in dem Benzoylhydroisochinolin das Benzoyl durch ein saureres Radikal zu ersetzen, und wiederholten dieselben Versuche mit dem *o*-Nitrobenzoyl-tetrahydroisochinolin. Diesmal wurde das gewünschte Resultat erreicht. Löst man äquimolekulare Mengen Opiansäure-*n*-methylester und *N*-*o*-Nitrobenzoyl-tetrahydroisochinolin in konzentrierter Schwefelsäure, läßt längere Zeit bei Zimmertemperatur stehen und gießt alsdann in Wasser, so fällt ein Kondensationsprodukt aus, welches, wie die Analyse lehrt, durch Austritt eines Moleküls Wasser entstanden ist. Die weiteren Umwandlungen des Körpers zeigen außerdem, daß die Kondensation in Stellung 1 des Hydroisochinolin-Ringes stattgefunden hat, gemäß folgender Gleichung:



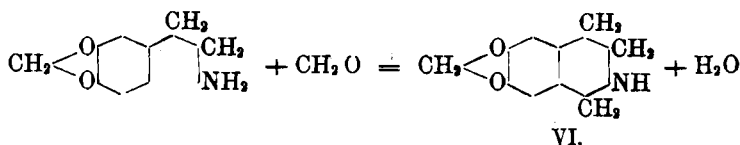
<sup>1)</sup> B. 29, 2039 [1896].

Verseift man nämlich den genannten Körper mittels alkoholischem Kali bei 150° und säuert an, so bekommt man, neben *o*-Nitrobenzoesäure, eine neutrale Verbindung der Formel  $C_{19}H_{17}O_3N$ , welche in ihrem Verhalten und Farbenreaktionen große Ähnlichkeit mit Oxyberberin zeigt und sich offenbar unter Schließung eines neuen Pydonringes folgendermaßen gebildet hat:



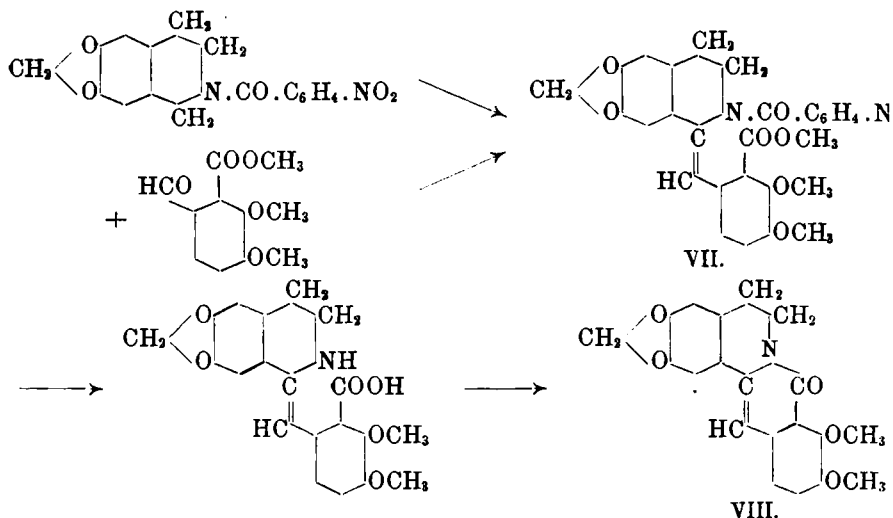
Nachdem der Verlauf dieser Reaktionen mit dem Tetrahydroisochinolin festgestellt worden war, blieb es übrig, sie auf das Methylendioxy-tetrahydroisochinolin (Norhydrohydrastinin) zu übertragen, was keine Schwierigkeit bot; im Gegenteil erwiesen sie sich durch die Gegenwart der substituierenden  $CH_2O_2$ -Gruppe erheblich leichter.

Das zu diesem Zwecke nötige Norhydrohydrastinin stellten wir nach dem in der vorhergehenden Abhandlung beschriebenen Verfahren durch Einwirkung von Methylal auf Homopiperonylamin dar:



Die so erhaltene Base wurde durch *o*-Nitrobenzoylchlorid nach Schotten-Baumann in ihr *N*-*o*-Nitrobenzoylderivat übergeführt, dieses mittels konzentrierter Schwefelsäure mit Opiansäure-methylester kondensiert und das Produkt mit alkoholischem Kali verseift.

Dabei erhielten wir einen Körper der Formel  $C_{20}H_{17}O_5N$ , welchem seiner Bildung nach die Konstitutionsformel VIII zuzuschreiben ist:



Dieser Körper erwies sich als identisch mit Oxyberberin. Damit ist zugleich eine Synthese des Diisochinolinringes des Berberins erzielt und die Stellung der beiden Methoxyle in dem Alkaloid gemäß der Ansicht von Perkin und von Faltis bestätigt.

Die Reduktion des Oxyberberins zu Berberin resp. Hydroberberin ist uns bis jetzt, trotz vieler Versuche nicht gelungen. Wie bereits von Gadamer und von Faltis konstatiert, widersteht Oxyberberin energisch der Hydrierung. Die gewöhnlichen Reduktionsmittel wie Zinkstaub und Eisessig, Zinn und Salzsäure, Natrium in kochender äthyl- oder amylalkoholischer Lösung sind ohne irgendwelche Einwirkung. Dasselbe gilt von der elektrolytischen Reduktion in 50-prozentiger Schwefelsäure, welche Tafel<sup>1)</sup> in dem sehr analogen Falle des Strychnins mit Erfolg anwandte. Jodwasserstoffsäure wirkt zwar ein, aber unter Abspaltung der Methylgruppen.

Ein nicht viel besseres Resultat erhielten wir bei Versuchen, den Carbonylsauerstoff des Oxyberberins zuerst durch Chlor zu ersetzen und das so gewonnene Produkt zu reduzieren. Phosphorpentachlorid reagiert leicht auf Oxyberberin unter Bildung eines roten, krystallinischen Körpers. Derselbe ist das Chlorhydrat einer chlorhaltigen Base. Behandelt man seine rote Lösung in konzentrierter Salzsäure mit granuliertem Zinn, so wird sie entfärbt. Daraus läßt sich eine

<sup>1)</sup> A. 301, 302 [1898].

farblose Base gewinnen, die zwar Ähnlichkeit mit Tetrahydroberberin aufweist und wie dieses durch gelinde Oxydation wieder tief gelb gefärbte Salze liefert, aber höher schmilzt und noch Chlor enthält. Wir vermuten, daß letzteres in der  $\text{CH}_2\text{O}_2$ -Gruppe steht; H. S. Wellcome und G. Barger<sup>1)</sup> haben nämlich beobachtet, daß verschiedene Piperonylderivate in dieser Gruppe chloriert werden, wenn man sie mit Phosphorpentachlorid in der Wärme behandelt.

Andere ähnliche Versuche mit Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Phosphorpentasulfid usw. sind ebenfalls negativ verlaufen. Trotz dieser Mißerfolge setzen wir unsere Untersuchung über die Überführung von Oxyberberin in Berberin fort.

### Experimentelles.

Kondensation von *N*-*o*-Nitrobenzoyl-tetrahydroisochinolin mit Opiansäure-*n*-methylester.

3 g Tetrahydroisochinolin, nach Bamberger und Dieckmann<sup>2)</sup> durch Reduktion von Isochinolin mit Natrium und Alkohol bereitet, werden bei gelinder Wärme mit der äquimolekularen Menge *o*-Nitrobenzoylchlorid und einem Überschuß starker Kalilauge geschüttelt. Es scheidet sich *N*-*o*-Nitrobenzoyl-tetrahydroisochinolin ab, welches, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose, bei 75—76° schmelzende Nadeln bildet. Ausbeute 4.5 g. Der Körper ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, wenig löslich in Petroleumäther.

0.1675 g Sbst.: 0.4178 g  $\text{CO}_2$ , 0.0768 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. C 68.09, H 4.96.

Gef. » 68.03, » 5.09.

2 g dieser Verbindung werden mit 2 g Opiansäure-*n*-methylester (nach den Angaben von Wegscheider<sup>3)</sup> dargestellt) gemischt, in der 3—4-fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure eingetragen und 2 Wochen stehen gelassen. Die anfangs weinrote Lösung wird nach einigen Tagen braun, dann grün, blaugrün und zuletzt dunkelblau. Man gießt sie in Wasser und krystallisiert den entstandenen, orangefelben Niederschlag aus einem Gemisch von Benzol und Petroleumäther um. Der Körper bildet dann ein rotgelbes, krystallinisches Pulver. Schmp. 110—112°. Ausbeute 2 g.

0.1818 g Sbst.: 0.4408 g  $\text{CO}_2$ , 0.0837 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$ . Ber. C 66.39, H 4.92.

Gef. » 66.13, » 5.12.

<sup>1)</sup> Ch. Z. 1909, Repert. 13.

<sup>2)</sup> B. 26, 1208 [1893].

<sup>3)</sup> M. 13, 708 [1892].;

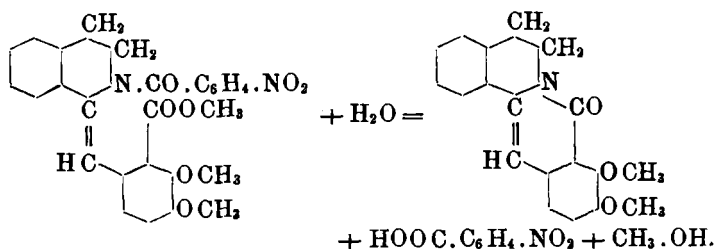
Der Körper ist löslich in Alkohol, Benzol, Aceton und Chloroform, unlöslich in Wasser; Äther und Petroleumäther. Zur Verseifung werden 2 g desselben im geschlossenen Rohr mit 15-proz. alkoholischem Kali während 2—3 Stunden auf 140—150° erhitzt. Der Inhalt wird dann zur Trockne verdampft und der Rückstand mit wenig Wasser behandelt. Die so erhaltene klare Lösung säuert man mit Salzsäure an, worauf eine braunrote Masse ausfällt. Diese ist ein Gemisch zweier Körper, die sich durch Natriumcarbonatlösung leicht trennen lassen; der eine, welcher dabei in Lösung geht, ist *o*-Nitrobenzoesäure; der andere, aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, bildet feine, farblose Nadeln vom Schmp. 174°, deren Zusammensetzung der Formel  $C_{19}H_{17}O_3N$  entspricht. Ausbeute 0.5 g.

0.1516 g Sbst.: 0.4126 g  $CO_2$ , 0.0774 g  $H_2O$ .

$C_{19}H_{17}O_3N$ . Ber. C 74.27, H 5.54.

Gef. » 74.23, » 5.67.

Wie eingangs erörtert, ist seine Entstehung durch Verseifung des Kondensationsprodukts von Nitrobenzoylhydroisochinolin mit Opiansäuremethylester folgendermaßen wiederzugeben:



Er ist in Alkohol, Benzol und Chloroform löslich, mäßig in Petroleumäther, unlöslich in Wasser, Säuren und Alkalien. Mit Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure gibt er dieselbe violette Färbung wie Oxyberberin.

#### Methylen-6.7-dioxy-tetrahydro-isochinolin (Norhydrohydrastinin (Formel VI, S. 2039).

Nach den Angaben von Rosenmund<sup>1)</sup> wurde aus Piperonal, durch Kondensation mit Nitromethan und darauffolgende Reduktion, das Chlorhydrat des Homopiperonylamins,  $CH_2O_3 : C_6H_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 \cdot Cl$  (Schmp. 208°) dargestellt. 10 g dieses Salzes werden, gemäß dem in der vorhergehenden Abhandlung beschriebenen Verfahren, mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure und 5 g Methylal währ-

<sup>1)</sup> B. 43, 3412 [1910].

wird 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung dampft man zur Trockne ein, löst den Rückstand in Wasser, fügt Natriumnitritlösung in geringem Überschuß hinzu, schüttelt das gebildete Nitrosamin mit Äther aus und behandelt es mit Zinn und Salzsäure. Das aus dem Reduktionsprodukt in gewöhnlicher Weise gewonnene salzsaure Salz der sekundären Base krystallisiert aus Äther-Alkohol in hübschen, farblosen Blättchen vom Schmp. 255—257°. Ausbeute 2 g. Das entsprechende Platinsalz bildet kleine, blaßrote Prismen und schmilzt bei 218—220°.

Das aus dem Chlorhydrat durch Kali abgeschiedene freie Hydrodrastinin wurde durch Destillation unter vermindertem Drucke gereinigt. Es siedet bei 197—199° unter 50 mm und bildet eine farblose, ölige Flüssigkeit von angenehm aromatischem Geruch.

0.1241 g Sbst.: 0.8098 g CO<sub>2</sub>, 0.0659 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 68.08, H 5.90.

Gef. » 67.80, » 6.21.

#### N-o-Nitrobenzoyl-norhydrodrastinin.

3 g Norhydrodrastinin-Chlorhydrat werden in wenig Wasser gelöst und 3 g o-Nitrobenzoylchlorid zugesetzt. Man erwärmt auf dem Wasserbade und fügt konzentrierte Kalilauge zu. Nach kräftigem Schütteln und zeitweisem Abkühlen erstarrt das zuerst ölig abgeschiedene Nitrobenzoylderivat. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man es in farblosen Nadelchen, die bei 104° schmelzen. Ausbeute 4.5 g.

0.1812 g Sbst.: 0.3005 g CO<sub>2</sub>, 0.0520 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 62.58, H 4.29.

Gef. » 62.47, » 4.40.

Kondensationsprodukt von Nitrobenzoyl-norhydrodrastinin mit Opiansäure-methylester (Formel VII, S. 2040).

Man mischt 3 g Nitrobenzoylderivat und 2.5 g Opiansäuremethylester und trägt das Gemisch in der 3—4-fachen Menge konzentrierter Schwefelsäure ein. Es tritt eine tiefrote Färbung ein, die nach 14-tägigem Stehen in braun, grün und dunkelblau umschlägt. Die Lösung wird dann in Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag aus einem Gemisch von Benzol und Petroleumäther umkrystallisiert. Ziegelrotes Pulver vom Schmp. 156—158°. Ausbeute ca. 2 g.

0.1402 g Sbst.: 0.3239 g CO<sub>2</sub>, 0.0581 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 63.16, H 4.51.

Gef. » 63.01, » 4.60.



## Oxyberberin (Formel VIII, S. 2040).

1 g des eben beschriebenen Kondensationsprodukts wird im geschlossenen Rohr während 2—3 Stunden mit alkoholischer Kalilauge (15—20-proz.) auf 140—150° erhitzt. Der Inhalt wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser wieder gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Es fällt eine braune Substanz aus. Verdünnte Natronlauge entzieht derselben einen sauren Anteil, der sich als *o*-Nitrobenzoesäure erweist. Der unlösliche Rückstand bildet eine bräunliche, krystallinische Masse, die bei 193—195° schmilzt. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Benzol oder aus einem Gemisch von Benzol und Petroleumäther, erhöht sich der Schmelzpunkt auf 199.5°, indem die Substanz die Gestalt feiner, ganz farbloser, flacher Nadeln annimmt. Ausbeute 0.2 g. Der so gereinigte Körper gab bei der Analyse auf Formel  $C_{20}H_{17}O_5N$  scharf stimmende Zahlen.

0.2103 g Sbst.: 0.5264 g  $CO_2$ , 0.0946 g  $H_2O$ .

$C_{20}H_{17}O_5N$ . Ber. C 68.38, H 4.84.

Gef. » 68 27, » 5.00.

Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem Oxyberberin, welches wir zum Vergleich aus Berberinsulfat nach dem Verfahren von Gadamer bereiteten. Beide Körper, sowie ihr Gemisch, schmelzen glatt bei 199.5°. Sie lösen sich sehr leicht in kaltem Chloroform, mäßig in siedendem Alkohol und Benzol, leicht und mit schöner blauer Fluorescenz in heißem Xylol. Aus warmem Alkohol oder Benzol krystallisieren sie in derselben Form, schönen, durchsichtigen flachen Nadeln. Mit den verschiedenen Alkaloidreagenzien geben sie beide genau dieselben, meist sehr schöne Farbenreaktionen. Der bereits von Perkin beobachteten intensiven violetten Färbung, die nach Auflösung in 50-proz. Schwefelsäure durch Zusatz eines Tropfens Salpetersäure hervorgerufen wird, können wir noch folgende Reaktionen hinzufügen:

Fröhdes Reagens löst Oxyberberin mit schöner smaragdgrüner Farbe. Wird die Lösung in einem Uhrglas an der Luft stehen gelassen, so erscheint nach wenigen Minuten ein himmelblauer Rand, der immer breiter wird, bis er die ganze Flüssigkeit erfüllt; später schlägt die Farbe ins violett um.

Lafons Reagens gibt ähnliche Färbungen: grün, blau und violett.

Das Reagens von Marquis erzeugt eine braungrüne Farbe, die allmählich braungelb wird.

Bei der Reaktion von Labat (Zusatz einer 5-proz. alkoholischen Gallussäurelösung zur Schwefelsäurelösung des Alkaloids) erhält man eine intensive, blaugüne Flüssigkeit.

Der einzige Unterschied zwischen Oxyberberin aus Berberin und dem synthetischen Produkt besteht in ihrer Farbe. Während ersteres stets in goldgelben Krystallen erhalten wird, ist letzteres vollkommen farblos. Dies steht aber im besten Einklang mit der von Faltis<sup>1)</sup> gemachten Beobachtung, daß das gelbe Oxyberberin, in Eisessig gelöst und mit Zinkstaub eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, seine Farbe verliert; er schließt daraus, daß dieselbe von einer durch Umkrystallisieren nicht zu entfernenden Verunreinigung herrührt, die bei der Reduktion entfärbt wird. Auch dieser Punkt, welcher von Gadamer<sup>2)</sup> bestritten worden ist, wird durch unsere Synthese bestätigt.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

### 266. K. Brand: Über zwei neue Formen des 2-Nitro-6-hydroxylamino-toluols.

[Vorläufige Mitteilung.]

(Eingegangen am 3. Juli 1911.)

Vor einiger Zeit haben K. Brand und H. Zöllner in diesen Berichten<sup>3)</sup> ein bequemes elektrochemisches Verfahren zur Herstellung des

2-Nitro-6-hydroxylamino-toluols,  $C_6H_4$   $\begin{cases} CH_3 & 1 \\ NO_2 & 2 \\ NH.OH & 6 \end{cases}$  beschrieben. Bei

der Darstellung dieser Verbindung als Übungsbeispiel seitens eines Praktikanten des hiesigen physik.-chem. Laboratoriums beobachtete ich zwei noch nicht beschriebene Formen des 2-Nitro-6-hydroxylamino-toluols, über die im Folgenden vorbehaltlich näherer späterer Mitteilungen berichtet werden soll<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> M. 31, 570 [1910].    <sup>2)</sup> Ar. 248, 675 [1910].

<sup>3)</sup> B. 40, 3330 [1907].

<sup>4)</sup> Hr. Geheimrat Elbs hat die Darstellung des 2-Nitro-6-hydroxylamino-toluols als Übungsbeispiel in die Neuauflage seiner bekannten »Übungsbeispiele für die elektrolytische Darstellung chemischer Präparate« aufgenommen, die vor einigen Tagen im Buchhandel erschienen ist. Es steht deshalb zu erwarten, daß auch in anderen Instituten die hier beschriebenen Formen des 2.6-Nitrotolyhydroxylamins erhalten werden. Aus diesem Grunde veröffentliche ich schon jetzt die bisherigen Beobachtungen. Das genaue Studium der verschiedenen Formen des 2-Nitro-6-hydroxylamino-toluols und die Untersuchung der analogen Arylhydroxylamine in der gleichen Richtung sind in Angriff genommen.