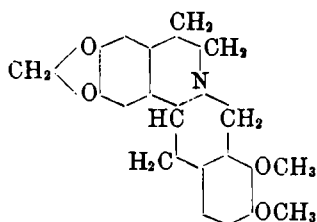


**320. Amé Pictet und Alfons Gams:
Synthese des Berberins.**

(Eingegangen am 4. August 1911.)

Vor kurzem¹⁾ haben wir über eine Synthese des Oxyberberins berichtet und hinzugefügt, daß es uns trotz vieler Bemühungen nicht gelungen war, dieses in Berberin überzuführen. Seitdem haben wir weitere Versuche angestellt, um auf andere Weise zum Berberin zu gelangen. Dieselben haben uns zum gewünschten Ziele geführt.

Wir schlugen diesmal den Weg über das Tetrahydroberberin ein. Bekanntlich ist diese Base bereits im Jahre 1863 durch Hydrierung des Berberins mittels Zink und Schwefelsäure von Hlasiwetz und Gilm²⁾ erhalten worden, welche zugleich ihre Rückverwandlung in Berberin durch schwache Oxydationsmittel beobachteten. Diese Angaben sind später von mehreren Forschern bestätigt worden. Aus den Arbeiten von Perkin jun., Gadamer und Faltis über die Konstitution des Berberins, folgt für das Hydroberberin nachstehende Formel:



Es ist uns gelungen, diesen Körper aus Homopiperonylamin, Homoveratrumsäure und Methylyal aufzubauen, mit Hilfe der vier folgenden Reaktionen:

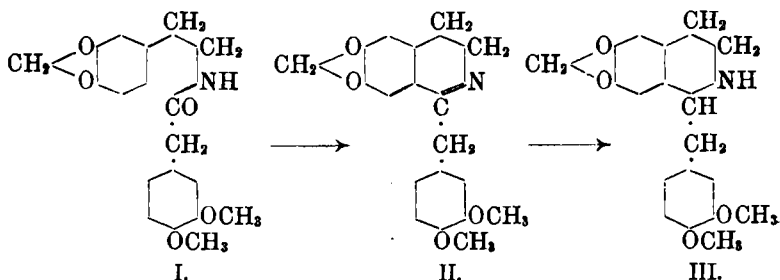
1. Kondensation von Homopiperonylamin, $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, mit Homoveratrumsäurechlorid, $(\text{CH}_2\text{O})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COCl}$, zu Homoveratroyl-homopiperonylamin (I).

2. Behandlung desselben in kochender Xylollösung mit Phosphorperoxyd, wobei unter Austritt eines Moleküls Wasser die dihydrierte Isochinolinbase II. entsteht.

¹⁾ B. 44, 2036 [1911].

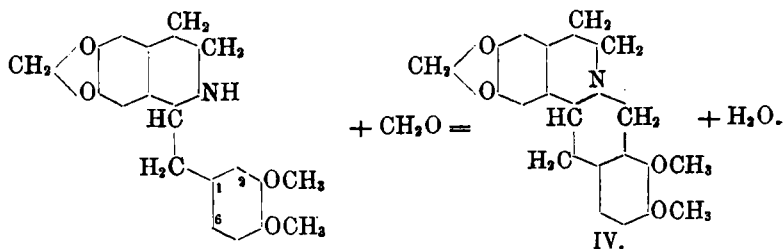
²⁾ A. Suppl. 2, 191 [1863].

3. Reduktion dieser Base mittels Zinn und Salzsäure zu Veratryl-norhydrohydrastinin (III).



4. Letztere Verbindung stellt nun, nicht nur in der Piperonyl-, sondern auch in der Veratryl-Hälfte ihres Moleküls, ein substituiertes ω -Phenyläthylamin dar. Es war daher zu erwarten, daß sie in ihrer Veratrylhälfte in derselben Weise wie die anderen, kürzlich von A. Pictet und Th. Spengler¹⁾ untersuchten Phenyläthylaminderivate mit Methylal reagieren würde unter Bildung eines zweiten Tetrahydro-isochinolinringes.

Dies ist in der Tat der Fall. Läßt man auf die erwärmte, salzsaurer Lösung des Veratryl-norhydrohydrastinins Methylal einwirken, so bildet sich gemäß folgender Gleichung Tetrahydro-berberin:



Es ist überraschend, daß die Methylengruppe des Methylals in Stellung 2 und nicht 6 des Veratrylringes eingreift. Wir erwarteten eigentlich, durch vorstehende Reaktion zu einem Tetrahydro-*iso*-berberin zu gelangen. Die Identität des erhaltenen Produktes mit Tetrahydroberberin unterliegt aber, wie unten gezeigt wird, keinem Zweifel, und da die Stellung der Methoxyle im Hydroberberin durch die Arbeiten von Faltis²⁾ über Oxyberberin und durch unsere Synthese desselben (l. c.) mit absoluter Sicherheit festgestellt worden ist, so

¹⁾ B. 44, 2030 [1911].

²⁾ M. 31, 557 [1910].

folgt, daß die Kondensation mit Methylal tatsächlich gemäß obigem Schema stattfindet.

Dies bildet das erste Beispiel des Überganges eines Alkaloids der Papaveringruppe in ein solches der Berberingruppe — ein Vorgang, der sich möglicherweise auch in der Pflanze unter dem Einflusse des Formaldehyds abspielt.

Die Synthese des Tetrahydroberberins hat diejenige des Berberins zur Folge, da, wie oben erwähnt, erstere Base durch Oxydation bereits in die zweite übergeführt worden ist. Wir haben dennoch unsere synthetische Hydrobase der Einwirkung schwacher Oxydationsmittel unterworfen, und die vollkommene Identität der dabei erhaltenen Produkte mit den entsprechenden Salzen resp. Derivaten aus natürlichem Berberin konstatieren können.

Experimentelles.

Homoveratroyl-homopiperonylamin (Formel I, S. 2481).

6 g wasserfreie Homoveratrumsäure, in Chloroform gelöst, werden mit 6 g gepulvertem Phosphorpentachlorid in der Kälte versetzt und nach beendigter Reaktion das Chloroform und das gebildete Phosphoroxychlorid unter vermindertem Drucke abdestilliert. Das zurückbleibende, flüssige Homoveratrumsäurechlorid wird mit einer wäßrigen Lösung von 6 g Homopiperonylamin-chlorhydrat und Kalilauge in geringem Überschusse kräftig geschüttelt. Es scheidet sich alsbald ein gelbliches, krystallinisches Pulver aus, das aus wenig Alkohol oder viel Xylol umkrystallisiert wird. Der so gereinigte Körper bildet lange, farblose Nadeln, die bei 136° schmelzen. Er ist leicht löslich in Alkohol und Benzol, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Ausbeute 9 g.

0.1411 g Subst.: 0.3435 g CO₂, 0.0788 g H₂O.

C₁₉H₂₁NO₅. Ber. C 66.47, H 6.12.

Gef. » 66.39, » 6.21.

1-Veratroyl-6.7-methylenedioxy-3.4-dihydro-isochinolin
(Formel II, S. 2481).

3 g Homoveratroyl-homopiperonylamin werden in 20 g kochendem Xylol gelöst und während einer halben Stunde mit 6—8 g Phosphor-pentoxyd zum Sieden erhitzt. Das Xylol wird abgegossen und die zurückbleibende halbflüssige Masse vorsichtig mit Wasser und dann mit überschüssiger Kalilauge versetzt. Die dabei abgeschiedene Base, mit Äther extrahiert, erstarrt im Exsiccator zu einer amorphen Masse vom Schmp. 68—70°. Diese ist in Wasser unlöslich, in Äther mäßig

löslich, wird aber von Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Eisessig sehr leicht aufgenommen. Ausbeute 1 g.

0.1411 g Sbst.: 0.3623 g CO₂, 0.0761 g H₂O.

C₁₉H₁₉NO₄. Ber. C 70.15, H 5.85.

Gef. » 70.03, » 5.99.

Die Base, sowie deren Salze, konnten aus keinem Lösungsmittel krystallisiert erhalten werden. Das Chlorhydrat bildet ein weißes, amorphes Pulver, daß bei 148—151° unter Zersetzung schmilzt.

Die freie Base hat dieselbe Zusammensetzung C₁₉H₁₉NO₄, wie das 1885 neben Berberin in *Nandina domestica* von J. F. Eykman¹⁾ entdeckte Nandinin. Letzteres wird ebenfalls als eine amorphe Substanz beschrieben, deren Salze auch nicht im krystallinischen Zustande erhalten werden konnten. Diese Eigenschaften ließen die Möglichkeit der Identität der beiden Körper vermuten. Hr. Prof. Eykman hatte die Freundlichkeit, auf unsere Bitte uns eine Probe seines Alkaloids zu übermitteln, wofür wir ihm unseren besten Dank aussprechen. Der Vergleich zeigte, daß Identität nicht vorliegt. Während Nandinin in kalter, konzentrierter Schwefelsäure sich mit violetter Farbe löst, die auf Zusatz von Salpetersäure in Blau umschlägt, ist die Lösung unserer Base in Schwefelsäure gelb und wird erst beim Erwärmen violett (wie beim Papaverin); durch Zusatz von Salpetersäure in der Kälte tritt keine Veränderung ein. Andere Farbenreaktionen sind ebenfalls verschieden. Der Hauptunterschied besteht aber darin, daß das Nandinin in überschüssigem Alkali löslich ist, während unser Körper darin vollständig ungelöst bleibt.

Veratryl-norhydrohydrastinin (Formel III, S. 2481).

Es wird erhalten durch Reduktion der Dihydrobase mittels Zinn und konzentrierter Salzsäure. Aus der sauren Lösung scheidet sich das Zinndoppelsalz der Tetrahydrobase als gelbliches Krystallpulver aus. Dieses, durch Schwefelwasserstoff zersetzt, liefert ein krystallinisches, schwach gelb gefärbtes Chlorhydrat, aus welchem die freie Base durch Fällen mit Alkali und Extrahieren mit viel Äther gewonnen wird. Nach Krystallisation aus Alkohol bildet dieselbe kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 208—210°.

0.1410 g Sbst.: 0.3609 g CO₂, 0.0825 g H₂O.

C₁₉H₂₁NO₄. Ber. C 69.73, H 6.42.

Gef. » 69.81, » 6.50.

Das Veratryl-norhydrohydrastinin ist in Alkohol und namentlich in Chloroform leicht löslich. Von Äther wird es nur mäßig, von Wasser

¹⁾ R. 3, 196 [1885].

und Petroläther fast nicht aufgenommen. Es schmeckt intensiv bitter. Seine Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist braun, wird aber bald in der Kälte violett. Fröhdes Reagens gibt dieselben Färbungen. Mit Mandelins Reagens tritt zuerst eine Lilafärbung ein, die nach einander in Purpur, Braun und Braungelb umschlägt.

Die Salze sind schwer zu krystallisieren und zersetzen sich beim Erhitzen, ohne bestimmte Schmelzpunkte zu zeigen.

Chlorhydrat: Farblose, kleine Prismen (aus Äther-Alkohol), die sich von 250° an zersetzen. Gibt mit Natriumnitrit ein festes Nitrosamin, welches die Liebermannsche Reaktion in intensiver Weise zeigt. Pikrat: Gelbes Krystallpulver, in Alkohol schwer löslich. Platinsalz: Gelbes Krystallpulver. Bichromat: Kleine, rote Nadeln.

Tetrahydro-berberin (Formel IV S. 2481).

2 g salzsaures Veratryl-norhydrodrastinin werden während 1—1½ Stunden auf dem Wasserbade mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure und 2—3 g Methylal erwärmt und hiernach zur Trockne verdampft. Man extrahiert den Rückstand mit heißem Wasser und filtriert von ungelöst bleibenden Verunreinigungen ab. Das Filtrat wird mit Kaliumcarbonat versetzt und der entstandene weiße Niederschlag aus warmem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so farblose, kurze Prismen, die bei 168° schmelzen. Ausbeute 0.7 g.

0.1024 g Sbst.: 0.2651 g CO₂, 0.0573 g H₂O. — 0.1710 g Sbst.: 4.0 ccm N (24°, 728 mm).

C₂₀H₂₁NO₄. Ber. C 70.79, H 6.19, N 4.13.

Gef. » 70.61, » 6.22, » 4.31.

Die Identität der so erhaltenen Base mit dem Tetrahydroberberin, das wir zum Vergleich aus Berberinsulfat durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig nach den Angaben von Faltis (l. c.) bereiteten, geht aus Folgendem hervor.

Den Schmelzpunkt des Hydroberberins aus Berberin fanden wir bei 167.5° (Faltis gibt 167.5—168.5° an). Die synthetische Base schmilzt, wie oben angegeben, bei 168°, das Gemisch beider bei 168°.

Tetrahydroberberin aus Berberin löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit goldgelber (nicht gelbgrüner) Farbe. Beim Erwärmen wird die Lösung braunrot. Mit den meisten Alkaloid-Reagenzien gibt es keine charakteristischen Färbungen. Nur Mandelins Reagens erzeugt eine schwach braune Färbung, die an der Luft allmählich in ein schönes Rosa übergeht. Synthetisches Tetrahydroberberin verhält sich in allen diesen Punkten absolut identisch.

Die Chlorhydrate der beiden Basen fallen aus Äther-Alkohol gallertartig aus und verwandeln sich nach und nach in ein weißes Krystallpulver.

Schmelzpunkt des »natürlichen« Salzes	212°	(unter Zersetzung).
» » synthetischen »	213—214°	» »
» ihres Gemisches	212—214°	» »

Die Pikrate bilden gelbe, flache Nadeln (aus Alkohol).

Schmelzpunkt des natürlichen Pikrats	193°	unter Zersetzung.
» » synthetischen »	192°	» »
» ihres Gemisches	192°	» »

Durch Erwärmen der beiden Basen mit Jodmethyl bezw. Jodäthyl in Xylollösung bei 100° stellten wir ihre Jodmethylate und Jodäthylate (blaßgelbe Krystalle aus warmem Xylol) dar.

Schmelzpunkt des Jodmethylats der natürlichen Base	233—236°
» » » » synthetischen »	234—236°
Mischprobe	234—236°
Schmelzpunkt des Jodäthylats der natürlichen Base	225—228°
» » » » synthetischen »	226—228°
Mischprobe	226—227°

Berberin.

Gegen Brom in Schwefelkohlenstofflösung und gegen verdünnte Salpetersäure verhält sich das synthetische Tetrahydroberberin genau so wie das »natürliche«, indem es in das gelbe Bromhydrat bezw. Nitrat des Berberins übergeht. Aus diesen haben wir eine Reihe anderer Salze (Jodhydrat, Chlorhydrat, Bichromat, Pikrat) dargestellt und mit den entsprechenden Salzen aus natürlichem Berberin verglichen. Dabei konnte kein Unterschied wahrgenommen werden. Leider zersetzen sich die meisten dieser Salze beim Erhitzen, so daß die Identität durch Schmelzpunktbestimmungen hier nicht festgestellt werden kann. Eine Ausnahme bildet jedoch das Pikrat (rotgelbe, flache Nadeln aus Alkohol), für welches wir folgende Schmelzpunkte beobachteten:

Schmelzpunkt des Pikrats aus natürlichem Berberin	239°
» » » » synthetischem »	239—240°
Mischprobe	239—240°

Mit dem synthetischen Produkt konnten wir außerdem alle charakteristischen Reaktionen des Berberins: Rotfärbung durch Chlorwasser, Bildung eines braunen Perjodids durch Fällen mit einer Lösung von Jod in Jodkalium, krystallinische Verbindung mit Aceton usw. erzeugen. Endlich gab uns das Bromhydrat, kurze Zeit mit Natronlauge erwärmt, das in Wasser und Säuren unlösliche Oxyberberin mit dem richtigen Schmp. 199°.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.