

alles geschmolzen; Erstarrung dieser Flüssigkeit erfolgt erst bei wesentlich tieferer Temperatur. In der Hitze ist die Substanz ausgesprochen gelb, in der Kälte dann wieder farblos, eine Eigenschaft, die auch dem Chlorsilber zukommt. Beim Erhitzen von Chlorsilber mit konz. Schwefelsäure wurden ganz ähnliche Erscheinungen erhalten.

Das obige Additionsprodukt enthielt bei

Temp.:	260°	310°	320°	330°	360°
g HCl:	1.13	1.06	0.86	0.60	0.57
Mol. HCl:	2.0	1.87	1.51	1.05	1.00.

Der Dissoziationspunkt liegt also nahe bei 300°.

Silbersulfid addiert im abgeschlossenen Raum keinen Chlorwasserstoff. Leitet man aber einen Strom dieses Gases über das Salz, so wird Schwefeldioxyd frei.

HgSO₄, 2 HCl.

Mercurisulfat addiert Chlorwasserstoff bei Zimmertemperatur kaum. Bei 100° findet lebhafte Absorption statt, die aber beim Abkühlen wieder aufhört. Auch bei 100° verlangsamt sich die Absorption mit der Zeit, sie kann durch etwas höheres Erwärmen dann stark beschleunigt werden. Erhitzt man auf 125°, so erfolgt die Absorption mit reißender Geschwindigkeit und unter starker Selbsterwärmung der Masse. Das erhaltene Produkt hat 2 Mol. Chlorwasserstoff aufgenommen, wie bereits Ditte feststellte.

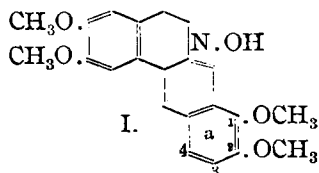
Über die Versuche mit Mercurisulfat wird später berichtet werden.

Bern, Anorganisches Laboratorium der Universität.

414. Ernst Späth und Herbert Quietensky: Synthesen des Oxy-berberins, des Palmatins und des Tetrahydro- jatrorrhizins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 27. Juli 1925.)

In einer bemerkenswerten Arbeit haben K. Feist und Sandstede¹⁾ analytische Beweise für die Konstitution des in der Colombowurzel vorkommenden Palmatins (I) erbracht und hierdurch die Zugehörigkeit dieser

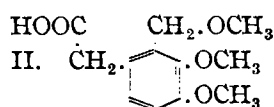


Base zu den Verbindungen von berberin-artigem Aufbau klar erwiesen. Auf Grund der Abbaureaktionen, die zu Corydalin und Hemipinsäure führten, war wohl die Formel I für das Palmatin sehr wahrscheinlich geworden. Immerhin blieb noch die Möglichkeit, daß die beiden Methoxylgruppen im Kern a an den Stellen 3 und 4 sitzen konnten. Zur Klärung dieser Frage haben seinerzeit Späth und Lang²⁾ Versuche zur Synthese des Palmatins durchgeführt. Es gelang ihnen, Tetrahydro-berberin durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge an der Methylenoxydgruppe aufzuspalten und durch vollständige Methylierung Tetrahydro-palmatin-Jodmethylat zu erhalten. Durch Erhitzen dieser Verbindung im Vakuum wurde unter Ab-

¹⁾ Ar. 256, 5 [1918]; siehe auch Gadamer, Ar. 240, 450 [1902].

²⁾ B. 54, 3064 [1921].

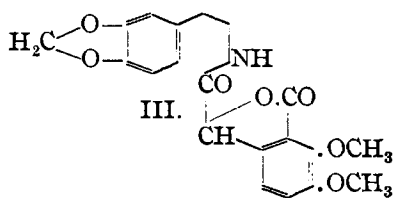
spaltung von Jodmethyl Tetrahydro-palmatin gewonnen. Durch diese Umwandlung des Berberins in das Palmatin war mit Rücksicht auf den durch W. H. Perkin jun.³⁾, F. Faltis⁴⁾ und Gadamer⁵⁾ eindeutig ermittelten Aufbau der ersteren Base auch die Konstitution des Palmatins im Sinne der Formel I sicher entschieden. Da ferner entsprechend den damaligen Angaben das Berberin von Pictet⁶⁾ synthetisch dargestellt worden war, konnte man die genannte Überführung des Berberins in das Palmatin als Synthese der letzteren Base ansprechen. Nun sind aber durch neuere wichtige Arbeiten von Haworth, Perkin und Rankin⁷⁾ Beweise dafür erbracht worden, daß die Angaben von Pictet und Gams über die Synthese des Berberins auf einem Irrtum beruhen. Hierbei wurde festgestellt, daß bei dem Vorgang, der nach Pictet zu Tetrahydro-berberin führen sollte, nicht *ortho*-, sondern *para*-Kondensation eintrete. Schließlich konnten auch die Angaben Pictets hinsichtlich der Synthese des Oxy-berberins von W. H. Perkin jun. nicht bestätigt werden. Da also die Angaben über die Synthese des Berberins nicht zu Recht bestehen, konnten wir unsere frühere Umwandlung des Berberins in das Palmatin nicht mehr als Synthese des Palmatins auffassen. Wir mußten daher bestrebt sein, eine



Synthese des Berberins durchzuführen. Die synthetische Darstellung dieser Base konnte leicht gelingen, wenn es möglich war, eine Säure von der Formel II zu gewinnen. Das aus dieser Verbindung und Homo-piperonylamin darstellbare Säureamid

war jedenfalls durch Ringschluß und einige andere Umwandlungen in Tetrahydro-berberin überführbar. Unsere Versuche zur Gewinnung dieser Säure sind vorläufig gescheitert. Wir kamen aber zum Ziele, indem wir die Synthese des Oxy-berberins durchführten und diese Verbindung schließlich nach Perkin reduzierten.

Hierzu wurde zunächst aus Homo-piperonylamin und Mekonincarbonsäure das Säureamid von der Formel III dargestellt und diese



Verbindung durch Kochen mit POCl_3 zum Isochinolin-Ring geschlossen. Durch Reduktion dieser Base entstand Oxyberberin. Wir hatten unsere Arbeit bereits abgeschlossen, als vor kurzem eine Untersuchung von Perkin, Rây und Robinson⁸⁾ erschien, in welcher die gelungene Synthese des Oxy-berberins

mitgeteilt wird. Da unsere Versuche nur in wenig wesentlichen Punkten von den genauen Angaben dieser Autoren abweichen, verzichteten wir auf die nähere Mitteilung derselben.

Anschließend an die Synthese des Oxy-berberins haben wir neue Versuche zur Umwandlung des Berberins in das Palmatin vorgenommen. Gelegentlich der früheren Arbeit über diesen Gegenstand haben wir mitgeteilt, daß die Ausbeuten an Tetrahydro-palmatin geringe waren, weil diese

³⁾ Soc. 57, 992 [1890], 97, 305 [1910]. ⁴⁾ M. 31, 557 [1910].

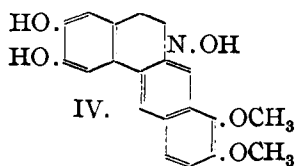
⁵⁾ Ar. 239, 648 [1901], 243, 31 [1905], 248, 670 [1910].

⁶⁾ Pictet und Gams, B. 44, 2036, 2480 [1911]. ⁷⁾ Soc. 125, 1675 [1924].

⁸⁾ Soc. 127, 740 [1925].

Base beim Erhitzen des Tetrahydro-palmatin-Jodmethylates nur in untergeordneter Menge entstand, der Hauptteil des quaternären Jodids wahrscheinlich Umsetzung unter Bildung eines Phenol-betains erlitt. Die Überführung des Berberins in das Palmatin mußte besser gelingen, wenn es möglich war, nicht das tertiäre Tetrahydro-berberin, sondern das quaternäre Berberin an der Dioxymethylengruppe aufzuspalten und dann die Methylierung vorzunehmen. In diesem Falle war nur die Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppen zu erwarten, da der quaternäre Stickstoff einer weiteren Methylierung nicht mehr zugänglich ist. Die von uns beim Tetrahydroberberin verwendete Aufspaltung der Dioxymethylengruppe durch Erhitzen mit alkoholischem Kali war beim Berberin nicht durchführbar, da hierbei Oxyberberin und andere Abbauprodukte zu erwarten waren. Nun haben aber Tollens, Weber und Clowes⁹⁾ gezeigt, daß Verbindungen mit Dioxymethylengruppen beim Erhitzen mit Säuren Formaldehyd abspalten, der dann bei Anwesenheit von Phloroglucin unter Bildung schwer löslicher Kondensationsprodukte leicht reagiert. Tollens hat diese Methode zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Dioxymethylengruppe benutzt, und Gadamer¹⁰⁾ hat vor einigen Jahren dieses Verfahren bei einigen Alkaloiden sorgfältig durchgeprüft. Präparativ ist diese Methode zur Aufspaltung von Dioxymethylengruppen unseres Wissens noch nicht verwendet worden. Sie mußte aber in den Fällen Bedeutung haben, bei welchen der durch Aufspaltung der Dioxymethylengruppe gebildete Formaldehyd mit dem anderen Spaltprodukt in irgend einer Weise weiter reagiert. Dieser Umstand tritt vor allem bei Phenol-Abkömmlingen auf, welche Dioxymethylengruppen enthalten. Bei der Spaltung von Methylenäthern der Phenole mit Salzsäure oder Schwefelsäure und Phloroglucin bleiben, wie wir in einigen Fällen feststellen konnten, die gebildeten Phenole in der Hauptsache unverändert, weil der entstandene Formaldehyd weitaus rascher mit dem vorhandenen Phloroglucin reagiert.

Wir konnten diese Reaktion in bequemer Weise benutzen, um im Berberin die Dioxymethylengruppe aufzuspalten und den gebildeten Formaldehyd abzufangen. Zu diesem Behufe wurden 8 g Berberinsulfat mit einem Gemisch von 60 ccm konz. Schwefelsäure, 100 ccm Wasser und 9 g Phloroglucin 15 Stdn. auf 100° erhitzt. Fällt man nun aus dem wäßrigen Auszug des Reaktionsgemisches durch Jodnatrium die schwer löslichen Jodide der Base aus und behandelt die abgetrennten Niederschläge mit verd. Ätzkali, so bleibt das Berberinjodid ungelöst, während die durch die Spaltung gebildete Phenolbase mit intensiv brauner Farbe in Lösung geht. Säuert man die Filtrate bei Anwesenheit von Natriumbisulfat an, so wird das Jodid der



Phenolbase ausgefällt und kann durch Umlösen aus Wasser leicht rein erhalten werden. Die Methoxyl-Bestimmung und die vorgenommene Umwandlung weisen auf die Anwesenheit einer Base von der Konstitution IV hin. Die Phenolbase ist ein geeignetes Material zur Darstellung des Palmatins. Zu diesem Zwecke wird einfach das Jodid

der Phenolbase mit Natriummethylat und Dimethylsulfat methyliert, wobei bis etwa 70% Palmatinjodid erhalten werden. Das daraus durch

⁹⁾ A. 299, 316 [1898]; B. 32, 2841 [1899]. ¹⁰⁾ Ar. 258, 164 [1920].

Reduktion gewonnene scharf schmelzende Tetrahydro-palmatin war nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt mit dem aus der Colombowurzel gewonnenen Palmatin identisch.

Vor kurzem hat der eine von uns zusammen mit Duschinsky¹¹⁾ gezeigt, daß das in der Colombowurzel neben dem Palmatin vorkommende Jatrorrhizin denselben Aufbau besitzt wie das Palmatin (I), nur mit dem Unterschiede, daß an der Stelle 6 des oberen Isochinolin-Kernes die Methoxylgruppe durch eine phenolische Hydroxylgruppe ersetzt ist. Mit Rücksicht auf die Konstitution der Spaltbase des Berberins mußte es möglich sein, durch partielle Methylierung derselben zu Jatrorrhizin zu gelangen. Es ließen sich leicht die Bedingungen feststellen, unter welchen die Methylierung in der gewünschten Weise vor sich ging. Das Reaktionsprodukt wurde in Palmatin und in die durch Alkali löslichen Phenolbasen getrennt. Durch Reduktion dieser Phenolbasen wurde das charakteristische, in Alkohol schwer lösliche Tetrahydro-jatrorrhizin erhalten, welches mit der aus der natürlichen Base gewonnenen Tetrahydroverbindung in allen Eigenschaften übereinstimmte. Damit sind also die beiden Hauptalkaloide der Colombowurzel, das vollständig methylierte Palmatin und das nur partiell methylierte Jatrorrhizin, durch Synthese zugänglich und so die analytischen Ergebnisse bestätigt worden.

Beschreibung der Versuche.

Umwandlung des Berberins in das Palmatin.

Zur Vornahme dieser Überführung wurde zunächst Berberin durch Erhitzen mit Schwefelsäure und Phloroglucin an der Dioxymethylengruppe aufgespalten und die so erhaltene Phenolbase durch Dimethylsulfat methyliert.

8 g Berberinsulfat und 9 g Phloroglucin wurden mit einer Mischung von 60 ccm konz. Schwefelsäure und 100 ccm Wasser auf dem Drahtnetz kurze Zeit bis zum gelinden Sieden erhitzt, wobei fast völlige Lösung eintrat. Dann wurde 15 Stdn. auf genau 100° erwärmt. In das Reaktionsprodukt wurde heißes Wasser eingegossen und die erhaltene Lösung von den festen Bestandteilen filtriert. Der unlösliche Rückstand wurde so oft mit kleineren Mengen heißen Wassers behandelt, als noch das Filtrat beim Versetzen mit Jodnatrium eine Fällung von schwer löslichem Jodid gab. Hierauf wurden aus den vereinigten wäßrigen Auszügen durch Jodnatrium die gesamten Jodide ausgefällt. Die anfangs amorphe, später krystallinisch werdende Fällung wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und dann auf der Nutsche mit verd. Kalilauge behandelt. Berberinjodid wird bei dieser Behandlung nicht in Lösung gebracht, während die durch Aufspaltung des Berberins gebildeten Phenolbasen mit intensiv brauner Farbe durch Lauge gelöst werden. Die Behandlung durch Alkali wird so lange fortgesetzt, bis das Filtrat fast farblos durch das Filter geht. Der alkalische Auszug wird sogleich mit Salzsäure angesäuert, wobei die Jodide wieder ausfallen. Die Abscheidung dieses Salzes wird durch Jodnatrium zu einer vollständigen gemacht. Die allmählich krystallinisch gewordene Fällung wird nun abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an diesem Produkt war 8.1 g. Zur Reinigung wurde die Verbindung aus wenig heißem Wasser bei Anwesenheit einer geringen Menge schwefliger Säure umkrystallisiert,

¹¹⁾ B. 58, 1939 [1925].

wobei gelblichbraune, gut ausgebildete Krystalle erhalten wurden. Die Methoxyl-Bestimmung zeigt, daß die beiden Methoxygruppen des Berberins bei der beschriebenen Behandlung unangegriffen geblieben sind.

0.0987 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 0.1009 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{19}H_{18}O_4NJ$. Ber. CH_3O 13.76. Gef. CH_3O 13.51.

Die Methylierung dieser Phenolbase durch Diazo-methan in statu nascendi lieferte keine erfreulichen Resultate, dagegen verlief die Einwirkung von Dimethylsulfat in einer Lösung von Natrium in Methylalkohol ziemlich glatt.

1 g des Jodids der Phenolbase wurde mit 3 ccm Methylalkohol übergossen, eine Lösung von 0.1 g Natrium in 2 ccm Methylalkohol eingetragen und, nachdem der Hauptteil des Jodids mit brauner Farbe in Lösung gegangen war, 0.42 ccm Dimethylsulfat hinzugefügt. Nach je 3 Stdn. wurden noch zweimal dieselben Mengen von Natriummethylat und Dimethylsulfat zugesetzt und dann über Nacht stehen gelassen. Der nach dem Abdampfen des Methylalkohols im Vakuum verbleibende Rückstand wurde unter Hinzufügen von Natriumbisulfit in heißem Wasser gelöst und aus dem klaren Filtrat durch Jodnatrium schwer lösliche Jodide gefällt. Das Behandeln mit heißem Wasser wurde so lange fortgesetzt, als ein gesonderter Auszug durch Versetzen mit Jodnatrium noch Jodide abschied. Die vereinigten Fällungen wurden abgesaugt und zur Entfernung von Phenolbasen auf der Nutsche mit einer verdünnten Lösung von Jodnatrium und Ätznatron gewaschen, so lange noch das Filtrat braun ablief. Der unlösliche Rückstand wurde nun bei Anwesenheit von etwas Natriumbisulfit aus heißem Wasser umkrystallisiert und die Ausfällung des Palmatinjodids durch Eintragen von Jodnatrium vervollständigt. Die hierbei erhaltene goldgelbe Fällung wog 0.7 g und stellte reines Palmatinjodid vor.

0.0505 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 0.0979 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{21}H_{22}O_4NJ$. Ber. CH_3O 25.90. Gef. CH_3O 25.60.

Zur Sicherheit wurde noch die Umwandlung in das charakteristische Tetrahydro-palmatin vorgenommen. Hierzu wurde das Jodid in Wasser gelöst und durch Zink und verd. Schwefelsäure reduziert. Die aus dem Reaktionsgemisch abgeschiedene freie Base schmolz nach dem Umlösen aus Äther bei 150° und gab nach dem Vermischen mit Tetrahydro-palmatin, das wir aus natürlichem Palmatin dargestellt hatten, keine Änderung des Schmelzpunktes. Auch die Chlorhydrate beider Verbindungen zeigten die gleichen Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte.

Wenn man die Mengen des Dimethylsulfats und des Natriummethylates etwas erhöht, kann die Ausbeute an Palmatin bei der Methylierung der Phenolbase noch gesteigert werden. Bei allen diesen Versuchen wurde eine geringe Menge eines Nebenproduktes erhalten, welches in Wasser und in verd. Säuren schwer löslich war, aber nicht weiter untersucht wurde.

Synthese des Tetrahydro-jatrorrhizins.

Zur Synthese dieser Verbindung wurde die Phenolbase, die durch Spaltung des Berberins erhalten worden war, einer teilweisen Methylierung unterzogen.

3 g des Jodids der Berberin-Spaltbase wurden in 20 ccm Methylalkohol eingetragen, dann 6.15 ccm Methylalkohol, in welchem 0.307 g Na aufgelöst worden waren, hinzugefügt und kurze Zeit umgeschüttelt, bis der Hauptteil des Salzes mit brauner Farbe in Lösung gegangen war. Hierauf

wurden 1.28 ccm Dimethylsulfat hinzugegeben. Nach 4 Stdn. wurden nochmals dieselben Mengen von Natriummethylat und Dimethylsulfat beigemischt und etwa 12 Stdn. reagieren gelassen. Hierauf wurde der Methylalkohol im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand unter Zusatz einer geringen Menge von Natriumbisulfit mit heißem Wasser ausgezogen. Die durch Jodnatrium gefällten Jodide wurden mit einer verd. Lösung von Ätznatron und Jodnatrium behandelt, wodurch eine Trennung der Phenolbasen vom vollständig methylierten Palmatin leicht erreicht werden konnte. Das alkalische Filtrat, das mit etwas Bisulfit versetzt war, gab beim Ansäuern eine gelbe, amorphe, bald aber krystallinisch werdende Fällung, die nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen 1.06 g wog. Diese Fraktion, die jedenfalls ein Gemisch der möglichen Verbindungen vorstellte, wurde zunächst nicht in die einzelnen Bestandteile getrennt, sondern zu den entsprechenden Tetrahydrobasen reduziert und erst jetzt die Abscheidung des Tetrahydro-jatrorrhizins vorgenommen.

Die erhaltenen 1.06 g des Jodids wurden in heißem Wasser gelöst und nach dem Hinzufügen von verd. Schwefelsäure mit Zinkstaub am siedenden Wasserbade reduziert, bis das Gemisch fast farblos geworden war. Die filtrierte Lösung wurde nun mit Ammoniak bis zum Auflösen der zunächst abgeschiedenen Zinkverbindungen versetzt und nun mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde in wenig Methylalkohol gelöst. Nach mehrstündigem Stehen in Eis hatten sich Krystalle ausgeschieden, die nach mehrmaligem Umlösen aus wenig Methylalkohol vollkommen weiß waren und im evakuierten Röhrchen bei $216-217^{\circ}$ schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt mit Tetrahydro-jatrorrhizin, das aus der Colombowurzel erhalten worden war und bei $216-217^{\circ}$ schmolz, lag bei der gleichen Temperatur. Die Reinigung des synthetischen Tetrahydro-jatrorrhizins gelingt besonders leicht durch die Bildung des in verd. Salzsäure schwer löslichen Chlorhydrates, das wenig verlustreich umkrystallisiert werden kann. Im Verlauf dieser Methylierung wurden auch 1.36 g Palmatinjodid als Nebenprodukt gewonnen. Die Bestimmung nach Zeisel an synthetisch erhaltenen Tetrahydro-jatrorrhizin bestätigt die ausgesprochene Identität.

0.0650 g Sbst.: 0.1355 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{17}H_{13}(OH)(OCH_3)_3N$. Ber. CH_3O 27.28. Gef. CH_3O 27.54.