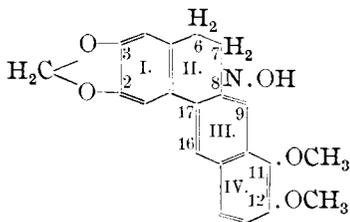


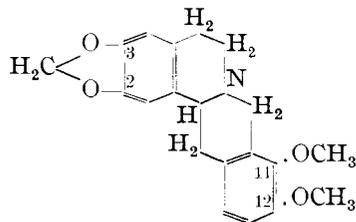
160. Walther Awe: Über die Verwendung von amalgamiertem Zink zur Reduktion von Dehydro-berbiniumsalzen zu Berbin-Derivaten und über einige neue Derivate des Berbins (III. Mitteil. über Derivate des Berbins¹⁾²⁾).

[Aus d. Pharmazent.-chem. Institut d. Universität Göttingen.]
(Eingegangen am 26. März 1934.)

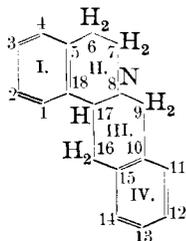
Das Berberin (2.3-Methylendioxy-11.12-dimethoxy-8.9.16.17-dehydroberbiniumhydroxyd³⁾, Formel 1) läßt sich verhältnismäßig leicht in das dem Canadin entsprechende Racemat, das 16.17-Dihydro-desoxy-berberin (2.3-Methylendioxy-11.12-dimethoxy-berbin, Formel 2) überführen, dessen Spaltung in die optischen Antipoden J. Gadamer⁴⁾ gelungen ist: $C_{20}H_{19}O_5N$ (Berberin) + $2H-O = C_{20}H_{21}O_4N$ (Dihydro-desoxy-berberin⁵⁾). Es werden zwei Doppelbindungen im Pyridin-Ring III des dehydrierten Berbin-Ringsystems abgesättigt (Formeln 1, 2, 3).



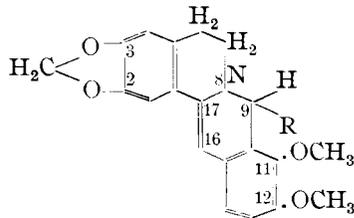
1. Berberiniumhydroxyd



2. Canadin (Dihydro-desoxy-berberin)



3. Berbin



4. 9-R-desoxy-berberin.

Da katalytisch erregter Wasserstoff auf die dem Berberin ähnlichen quartären Basen nach den bisher bekannt gewordenen Ergebnissen nur äußerst langsam einwirkt, benutzte man die Reduktion mit gekörntem Zink und Schwefelsäure. E. Späth und R. Duschinsky sagen darüber gelegentlich einer Untersuchung der Alkaloide der Colombo-Wurzel: „Die katalytische Reduktion mit 4-proz. Platin-Tierkohle war eine sehr langsam verlaufende Reaktion und daher praktisch kaum verwendbar. Die Reduktion mit Zink und verd. Schwefelsäure verlief aber ebenso leicht, wie die Reduktion

1) I. Mitteil. Arch. Pharmaz. **270**, 156 [1932].

2) II. Mitteil.: Arch. Pharmaz. **271**, 36 [1933].

3) Über die Nomenklatur der berberin-ähnlichen Alkaloide siehe Arch. Pharmaz. **270**, 156 [1932].

4) Arch. Pharmaz. **239**, 648 [1901], **248**, 48 [1910].

5) Früher irrtümlich als „Tetrahydro“-berberin bezeichnet.

anderer Basen vom Typus des Berberins⁶⁾). Dabei traten aber häufig recht unerfreuliche, experimentelle Schwierigkeiten ein, besonders wenn man geringe Mengen der quartären Basen reduzieren wollte. Im Verlauf des meist mehrere Stunden dauernden Erhitzens gingen beträchtliche Mengen Zinksalz in Lösung. Der größte Anteil des Wasserstoffs entströmte ungenutzt. Bei der Aufarbeitung mußten die Zinksalze mit Ammoniak oder mit Lauge zerlegt werden. Dabei durfte die Neutralisationswärme nicht in Erscheinung treten, um die reduzierten tertiären Basen, die recht empfindlich sind, nicht wieder zu oxydieren und dadurch die Ausbeute zu verringern. So war die Zerlegung der gebildeten Zinkdoppelsalze sehr umständlich, auch erhielt man große Flüssigkeitsmengen, die nun mit Äther oder Chloroform extrahiert werden mußten. Diese Schwierigkeiten können behoben werden, wenn man das Zink in derselben Weise amalgamiert, wie E. Clemmensen⁷⁾ für die nach ihm benannte Reduktionsmethode vorgeschrieben hat.

Salzsäure darf man nun allerdings nicht anwenden, da die methoxyreichen Stoffe gegen das Erhitzen mit Salzsäure empfindlich sind. Es konnte aber durch Ausführung vieler Reduktionen von Dehydro-berbiniumsalsen gezeigt werden, daß bei Anwendung von 30-proz. Essigsäure die Reaktion glatt vor sich geht. Auf 1 g der zu reduzierenden Substanz verwendet man 10 g amalgamiertes Zink und 30 ccm 30-proz. Essigsäure.

Die Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen 16 und 17 und zwischen dem Kohlenstoffatom 9 und dem Stickstoffatom lassen sich so leicht absättigen. Die verhältnismäßig langsame Entwicklung des Wasserstoffes macht jedoch eine gute Ausnutzung möglich. Da Ballaststoffe, auch Zinksalze, kaum vorhanden sind, wird die tertiäre Base durch Ammoniak fast rein abgeschieden. Zum Ausschütteln sind nur verhältnismäßig geringe Chloroform-Mengen erforderlich. Nach dem Verdunsten des Chloroforms sind die Basen durch nur 1-maliges Umlösen in vorzüglicher Reinheit und guter Ausbeute zu gewinnen.

Reduziert wurden zunächst: Berberiniumsulfat zu Dihydro-desoxy-berberin vom Schmp. 169–170° (Hlasiwetz u. Gilm⁸⁾: 167°, E. Schmidt⁹⁾: 167°), Palmatiumbisulfat zu 16.17-Dihydro-desoxy-palmatin vom Schmp. 149–150° (K. Feist u. G. Sandstede¹⁰⁾: 144° E. Späth u. N. Lang¹¹⁾: 147°), Jatrorrhiziniumchlorid zu 16.17-Dihydro-desoxy-jatrorrhizin vom Schmp. 217–218° (E. Späth u. R. Duschinsky¹²⁾: 217–218°), 9-Phenyl-desoxy-berberin und 9-Phenyl-berberiniumchlorid zu 9-Phenyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin vom Schmp. 222° (J. Gadamer¹³⁾: 222°; M. Freund u. E. Zorn¹⁴⁾: 222–223°), 9-Benzyl-desoxy-berberin zu 9-Benzyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin vom Schmp. 164° (M. Freund u. K. Fleischer¹⁵⁾: 164°); dann wurden nach der zuerst von M. Freund und Mitarbeitern¹⁶⁾ angegebenen Methode einige neue 9-R-desoxy-berberine (Formel 4) dargestellt und in 9-R-16.17-dihydro-desoxy-berberine übergeführt. So konnten 1) 9-*o*-, -*m*- und -*p*-Tolyl-desoxy- und -16.17-dihydro-desoxy-

⁶⁾ B. 58, 1942 [1925].

⁷⁾ E. Clemmensen, B. 46, 1838 [1913].

⁸⁾ Ann. Suppl. 2, 191 [1862–63].

⁹⁾ Arch. Pharmaz. 228, 600 [1890], 230, 287 [1892].

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. 256, 1 [1918].

¹¹⁾ B. 54, 3074 [1921].

¹²⁾ B. 58, 1943 [1925].

¹³⁾ Arch. Pharmaz. 248, 691 [1910].

¹⁴⁾ A. 397, 108 [1913].

¹⁵⁾ A. 397, 30 [1913].

¹⁶⁾ B. 37, 3336, 4673 [1904].

berberin¹⁷⁾, ferner 9- α -Naphthyl-desoxy- und -16.17-dihydro-desoxy-berberin, 9-*o*-Anisyl-desoxy- und -16.17-dihydro-desoxy-berberin, sowie 9-Veratryl-desoxy- und -16.17-dihydro-desoxy-berberin erhalten werden.

Bisher waren von den homologen Desoxy-berberinen mit angegliedertem Benzolkern nur das 9-Benzyl- und das 9-Phenyl-desoxy-berberin bekannt. Nunmehr ist nachgewiesen, daß auch ein *ortho*-ständiger Substituent die Angliederung eines Benzolringes an das Dehydro-berberin-Ringsystem nicht verhindert.

Die Reduktion mit amalgamiertem Zink und verd. Säuren soll auch bei anderen Alkaloiden und weiteren organischen Verbindungen angewendet werden.

Hrn. Prof. Dr. K. Feist danke ich für seine Beratung und Förderung meiner Arbeiten.

Beschreibung der Versuche.

(Ausgeführt von Frl. Hildegard Etzrodt im Laufe einer größeren Arbeit¹⁸⁾.)

Umsetzungen

des Berberins mit Organomagnesiumverbindungen.

Da die in der Literatur beschriebenen Verfahren keine genügenden Ausbeuten lieferten, wurde stets das Berberiniumjodid als Ausgangsmaterial benutzt. Das aus etwa 2.5 g Benzylchlorid oder Brombenzol, *o*-, *m*-, *p*-Bromtoluol usw., 0.6 g Magnesiumband und etwa 50 ccm Äther in der üblichen Weise bereitete Grignard-Reagens setzt sich mit einer Anschüttelung von 5 g gut getrocknetem und fein zerriebenem Berberiniumjodid und 50 ccm Äther meistens glatt um, wenn man das Reagens langsam unter Umschütteln zum Alkaloidsalz hinzugibt (dabei tritt eine leichte Erwärmung ein) und dann das Gemisch noch etwa 5 Stdn. erhitzt.

Die Flüssigkeit wird nach dem Erkalten auf 300 g Eis gegossen, dem 300 g 2-*n*. Schwefelsäure zugefügt sind. Nachdem das Jodid sich abgesetzt und die Flüssigkeit sich geklärt hat, können Lösung und Niederschlag einzeln aufgearbeitet werden. Die wäßrig-ätherische Flüssigkeit wird getrennt, der wäßrige Anteil noch mehrmals mit Äther durchgeschüttelt, um das als Nebenprodukt entstehende Dibenzyl, Diphenyl, Dinaphthyl usw. zu entfernen. Nach dem Filtrieren und Alkalisieren mit Natriumbicarbonat und Ammoniak scheidet sich aus der Lösung meist nur eine kleine Menge des gebildeten 9-*R*-desoxy-berberins aus, die aus Alkohol umgelöst werden kann.

Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes enthält der in Schwefelsäure unlösliche Niederschlag als Hydrojodid. Dieses wird daher mit 200 ccm

¹⁷⁾ Bei der Oxydation des 9-*o*-Tolyl-desoxy-berberins mit alkohol. Jodlösung und mit Mercuriacetat-Lösung entstanden Isomere, wahrscheinlich: 9-*o*-Tolyl-berberiniumjodid und 2.3-Methylendioxy-11.12-dimethoxy-9-*o*-tolyl-7.8.16.17-dehydro-berberiniumacetat. Dehydrierte Berberin-Derivate mit einer Doppelbindung zwischen dem Kohlenstoffatom 7 und dem Stickstoffatom waren bisher nicht bekannt. Es soll demnächst darüber berichtet werden. Jedenfalls ließen sich beide Isomere mit amalgamiertem Zink und verd. Essigsäure unter Zusatz einer geringen Menge 2-*n*. Schwefelsäure in 9-*o*-Tolyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin überführen.

¹⁸⁾ s. Dissertat. H. Etzrodt: Über einige vom Berberin, Palmatin und Corydalin sich ableitende Derivate des Berberins (Göttingen, 1934).

Wasser angeschüttelt und mit frisch gefälltem Chlorsilber im Überschuß mehrere Stunden unter Ersatz des verdampfenden Wassers bei 90° digeriert. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure und Filtrieren der Flüssigkeit, die man durch häufiges Kochen des Jodsilber-Rückstandes mit Wasser ergänzt, läßt man die Lösung des 9-R-desoxy-berberin-Hydrochlorids völlig erkalten und alkalisiert mit Natriumbicarbonat und Ammoniak, wobei man jede Erwärmung zu vermeiden hat. Die ausgeschiedene Base wird aus Alkohol umgelöst.

Hydrierung der 9-R-desoxy-berberine.

0.5—1 g 9-R-desoxy-berberin werden in 10 ccm Eisessig gelöst und 20 ccm Wasser oder auch 10 ccm Wasser und 10 ccm 2-n. Schwefelsäure¹⁹⁾ hinzugegeben. Nach dem Zusatz von 10 g amalgamiertem Zink erhitzt man einige Stunden auf dem Drahtnetz, bis die Flüssigkeit fast völlig entfärbt ist. Die Lösung wird in einen kleinen Scheidetrichter filtriert und das Zink 2-mal mit heißem Wasser ausgezogen. Nach dem völligen Erkalten macht man mit Ammoniak alkalisch, so daß das Zinkhydroxyd gelöst wird, und schüttelt 3-mal mit je 30—50 ccm Chloroform aus. Die Chloroform-Lösung trocknet man kurze Zeit über Ätzalkali und destilliert das Chloroform nach Hinzufügen von 50 ccm Alkohol fast vollständig ab. Aus dem alkohol. Rückstand kann man die 9-R-dihydro-desoxy-berberine schon fast rein erhalten und löst sie erforderlichenfalls noch mehrere Male aus Alkohol um.

9-*o*-Tolyl-desoxy-berberin: Bereitet aus 3.0 g *o*-Brom-toluol, 0.6 g Magnesium, 50 ccm Äther und einer Anschüttelung von 5 g Berberiniumjodid in 50 ccm Äther: grügelbe Nadeln vom Schmp. 188—189°.

4.950 mg Sbst.: 13.690 mg CO₂, 2.710 mg H₂O. — 4.922 mg Sbst.: 13.660 mg CO₂, 2.680 mg H₂O. — 4.616 mg Sbst.: 0.141 ccm N (24°, 756 mm).

C₂₇H₂₅O₄N (427.2). Ber. C 75.84, H 5.90, N 3.28.
Gef. „ 75.43, 75.69, „ 6.12, 6.09, „ 3.49.

9-*o*-Tolyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin: 1 g 9-*o*-Tolyl-desoxy-berberin wurde wie oben angegeben behandelt: farblose Nadeln vom Schmp. 204°.

4.911 mg Sbst.: 13.620 mg CO₂, 2.870 mg H₂O. — 4.912 mg Sbst.: 0.143 ccm N (23.5°, 756 mm).

C₂₇H₂₇O₄N (429.22). Ber. C 75.49, H 6.34, N 3.26.
Gef. „ 75.64, „ 6.54, „ 3.33.

9-*m*-Tolyl-desoxy-berberin: Bereitet aus 3.0 g *m*-Brom-toluol, 0.7 g Magnesium, 50 ccm Äther und einer Anschüttelung von 5 g Berberiniumjodid in 50 ccm Äther: grügelbe Prismen vom Schmp. 194—195°.

3.490 mg Sbst.: 9.673 mg CO₂, 1.788 mg H₂O.

C₂₇H₂₅O₄N (427.2). Ber. C 75.84, H 5.90. Gef. C 75.59, H 5.75.

9-*m*-Tolyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin: Aus (1g) *m*-Tolyl-desoxy-berberin: farblose Nadeln, Schmp. 201°.

4.183 mg Sbst.: 11.600 mg CO₂, 2.420 mg H₂O. — 6.003 mg Sbst.: 0.174 ccm N (18°, 734 mm).

C₂₇H₂₇O₄N (429.22). Ber. C 75.49, H 6.34, N 3.26.
Gef. „ 75.63, „ 6.47, „ 3.28.

9-*p*-Tolyl-desoxy-berberin: Dargestellt durch Einwirkung des aus 3.0 g *p*-Brom-toluol, 0.7 g Magnesium und 50 ccm Äther erhaltenen

¹⁹⁾ In einzelnen Fällen, besonders bei der Reduktion quartärer Salze, ist es zweckmäßig, geringe Mengen Schwefelsäure hinzuzufügen.

Grignard-Reagens auf eine Anschüttelung von 5 g Berberiniumjodid in Äther: hellgrüne Nadeln, Schmp. 168—169°.

4.135 mg Subst.: 11.530 mg CO₂, 2.160 mg H₂O.

C₂₇H₂₅O₄N (427.2). Ber. C 75.84, H 5.90. Gef. C 76.04, H 5.84.

9-*p*-Tolyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin, aus (1 g) *p*-Tolyl-desoxy-berberin: farblose Nadeln, Schmp. 206°.

4.403 mg Subst.: 12.130 mg CO₂, 2.550 mg H₂O. — 5.403 mg Subst.: 0.157 ccm N (18°, 735 mm).

C₂₇H₂₇O₄N (429.22). Ber. C 75.49, H 6.34, N 3.26.

Gef. „ 75.14, „ 6.48, „ 3.33.

9-*o*-Anisyl-desoxy-berberin: Aus 3.0 g *o*-Brom-anisol, 0.7 g Magnesium, 50 ccm Äther und einer Anschüttelung von 5.0 g Berberiniumjodid in 50 ccm Äther: hellgelbe Prismen, Schmp. 181°.

2.830 mg Subst.: 7.575 mg CO₂, 1.430 mg H₂O. — 3.830 mg Subst.: 6.080 mg AgJ.

C₂₆H₂₂O₄N(OCH₃) (443.21). Ber. C 73.10, H 5.69, OCH₃ 21.00.

Gef. „ 73.00, „ 5.65, „ 20.97.

9-*o*-Anisyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin: Aus (1 g) 9-*o*-Anisyl-desoxy-berberin: farblose Nadeln, Schmp. 202°.

3.420 mg Subst.: 9.118 mg CO₂, 1.830 mg H₂O.

C₂₇H₂₇O₅N (445.22). Ber. C 72.77, H 6.11.

Gef. „ 72.72, „ 5.99.

9- α -Naphthyl-desoxy-berberin: Aus 10.0 g α -Brom-naphthalin, 2.0 g Magnesium und 80 ccm Äther wurde in der üblichen Weise α -Naphthylmagnesiumbromid bereitet und zu einer Anschüttelung von 12 g Berberiniumjodid in 100 ccm Äther gegeben. Kupferrote Nadeln, Schmp. 213° bis 215°.

5.062 mg Subst.: 14.470 mg CO₂, 2.500 mg H₂O.

C₃₀H₂₅O₄N (463.21). Ber. C 77.71, H 5.44.

Gef. „ 77.96, „ 5.52.

9- α -Naphthyl-16.17-dihydro-desoxy-berberin: Aus (0.5 g) 9- α -Naphthyl-desoxy-berberin; rötlich schimmernde Prismen, Schmp. 230°.

4.155 mg Subst.: 11.750 mg CO₂, 2.210 mg H₂O.

C₃₀H₂₇O₄N (465.21). Ber. C 77.38, H 5.84.

Gef. „ 77.13, „ 5.91.

9-Veratryl-desoxy-berberin: Durch Einwirkung des aus 5.0 g *p*-Brom-veratrol, 0.6 g Magnesium und 50 ccm Äther bereiteten Reagens auf 5 g Berberiniumjodid (in 50 ccm Äther suspendiert); orange-farbige Nadeln, Schmp. 191°.

4.344 mg Subst.: 11.370 mg CO₂, 2.190 mg H₂O. — 3.519 mg Subst.: 7.030 mg AgJ.

C₂₆H₂₁O₄N(OCH₃)₂ (473.22). Ber.: C 71.00, H 5.75, OCH₃ 26.23.

Gef.: „ 71.38, „ 5.64, OCH₃ 26.39.

9-Veratryl-16.17-dihydro-desoxy-berberin: Aus (0.5 g) 9-Veratryl-desoxy-berberin; farblose Nadeln, Schmp. 195°.

3.910 mg Subst.: 10.167 mg CO₂, 2.180 mg H₂O. — 2.700 mg Subst.: 5.434 mg AgJ.

C₂₆H₂₃O₄N(OCH₃)₂ (475.23). Ber. C 70.70, H 6.15, OCH₃ 26.11.

Gef. „ 70.91, „ 6.23, OCH₃ 26.59.