

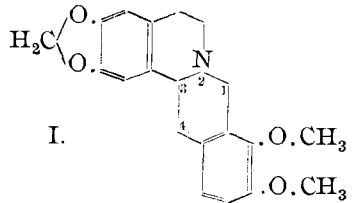
200. H. W. Bersch und W. Seufert: Polymorphie-Erscheinungen beim Tetrahydro-berberin und Canadin.

[Aus d. Pharmazeut. Institut u. Laborat. für angew. Chemie d. Universität Würzburg.]
(Eingegangen am 22. April 1937.)

Beim Studium der Einwirkung von Formaldehyd auf Berberin und seine Derivate konnte der eine von uns (B.) die Feststellung machen, daß Tetrahydro-berberin in zwei verschiedenen Formen auftreten kann. Wie aus der Formel ersichtlich, besitzt das Tetrahydro-berberin (I) nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es sollte daher auch nur eine inaktive Verbindung existieren. Wenn aber das mit zwei Ringen verknüpfte dreiwertige Stickstoffatom ebenfalls als Asymmetriezentrum fungieren könnte, so müßten zwei inaktive diastereoisomere Tetrahydro-berberine vorhanden sein. Die Auffindung von zwei inaktiven Formen des Tetrahydro-berberins legte deshalb den Gedanken nahe, diese beiden Formen im Hinblick auf eine mögliche Diastereoisomerie näher zu untersuchen. Die Ergebnisse¹⁾ sind auf der Naturforschertagung in Dresden kurz referiert, aber nicht weiter veröffentlicht worden. Eine Arbeit von G. Hahn und W. Kley²⁾, die beim Norcoralydin ähnliche Erscheinungen auffinden konnten, wie sie von uns beim Tetrahydro-berberin beobachtet wurden, veranlaßt uns, an dieser Stelle über unsere Versuchsergebnisse zu berichten.

Um Anhaltspunkte über die Reaktionsfähigkeit der Wasserstoffatome am Kohlenstoffatom 4 zu erhalten, wurde Tetrahydro-berberin vom Schmp. 167° in salzsaure Lösung mit Formaldehyd im Bombenrohr auf 100° erhitzt, in der Hoffnung, daß sich die beiden Wasserstoffatome vielleicht teilweise durch eine Methylengruppe ersetzen ließen. Da das erwartete Methylenprodukt vermutlich ähnliche Eigenschaften wie das Ausgangsmaterial aufweisen konnte, wurde die Reaktionslösung fraktioniert gefällt und die einzelnen Fraktionen aus Methylalkohol umkristallisiert. In den mittleren Fraktionen wurde rein weißes Tetrahydro-berberin vom Schmp. 167° erhalten, das in gut ausgebildeten oktaederförmigen Krystallen erschien. In den Schlußfraktionen kristallisierte dagegen ein Körper vom Schmp. 171° in weißen, langen, flachen, schräg abgeschnittenen Prismen. Ein Mischungspunkt dieses Körpers mit Tetrahydro-berberin vom Schmp. 167° ergab keine Depression, sondern zeigte einen mittleren Schmp. von 169.5°. Da bei ähnlich gebauten Substanzen schon öfters das Fehlen einer Depression beobachtet wurde, konnte es sich bei dem Produkt vom Schmp. 171° trotzdem um das gesuchte Methylen-Derivat handeln. Eine Verbrennung zeigte jedoch, daß diese Substanz ebenfalls Tetrahydro-berberin war.

Die beiden Formen des Tetrahydro-berberins lassen sich gegenseitig ineinander umlagern. Beim Umkristallisieren des hochschmelzenden Tetrahydro-berberins vom Schmp. 171°, der β -Form, kann man unschwer das niedrighschmelzende Tetrahydro-berberin vom Schmp. 167°, die α -Form, erhalten. Häufig kristallisieren jedoch auch Mischformen, die einen mittleren



¹⁾ W. Seufert, Studien in der Berberinreihe, Dissertat. Würzburg, Mai 1936.

²⁾ B. 70, 685 [1937].

Schmp. aufweisen und unter der Lupe durch Ausschuchen der charakteristischen Oktaeder bzw. der langen flachen Prismen in α - und β -Form getrennt werden können. Andererseits läßt sich die α -Form leicht in die β -Form umwandeln. Schmilzt man die α -Form — am besten im Hochvakuum, um eine Oxydation zu vermeiden — und läßt die Schmelze erstarren, so schmilzt die Masse beim erneuten Erhitzen erst bei 171°.

Im Schrifttum finden sich beim Tetrahydro-berberin verschiedene Schmelzpunktangaben. Hlasiwetz und Gilm³⁾ gaben 167° an. Dieser Schmp. wird von E. Schmidt⁴⁾ bestätigt, der reinstes vollkommen farbloses Tetrahydro-berberin untersuchte. Dagegen konnten Späth und Polgar⁵⁾ ein Tetrahydro-berberin vom Schmp. 173° darstellen, das sie für besonders rein ansprechen. Es besteht für uns kein Zweifel, daß es sich bei dem Produkt von Späth und Polgar um die β -Form handelt, obwohl wir einen so hohen Schmp. nie erhalten konnten. Die mehrmalige Darstellung der β -Form in gut ausgebildeten weißen Krystallen läßt aber an der Reinheit unserer Substanz kaum stärkere Bedenken zu. Die von uns angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Nach der Veröffentlichung von Späth und Polgar haben andere Autoren ebenfalls den Schmp. 173° angegeben, obwohl das hochschmelzende Tetrahydro-berberin schwerer zu erhalten ist. Wir konnten bei zahlreichen Darstellungen von Tetrahydro-berberin durch Reduktion von Berberinsalzen nach verschiedenen Reduktionsmethoden entweder nur α -Form oder häufig Mischformen gewinnen, die zwischen 167° und 171° schmolzen.

Zur Reduktion von Berberinsalzen wurde früher wohl ausschließlich Zink und Schwefelsäure angewandt. In neueren Arbeiten weist Awe⁶⁾ darauf hin, daß die Reduktion von Berberinen mit amalgamierten Zink, dem man mit Vorteil noch etwas amalgamiertes Cadmiumpulver zusetzt, in essigsaurer Lösung besonders glatt von statten geht. Die von Awe vorgeschlagenen Methoden haben manche Vorteile, jedoch erscheint uns für die Darstellung gerade des Tetrahydro-berberins die katalytische Hydrierung das beste und eleganteste Verfahren zu sein. Die Mißerfolge bei der katalytischen Reduktion, die frühere Bearbeiter mitteilen, sind sicherlich wenigstens teilweise auf die Anwendung schwerlöslicher Berberinsalze zurückzuführen. Man kann aber die schwerlöslichen Berberinsalze über die Aceton-Verbindungen leicht in essigsaurer Salze überführen, die eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit besitzen. Essigsaurer Berberin läßt sich dann schnell und quantitativ bei Verwendung von Platinoxyd als Katalysator zum Tetrahydro-berberin hydrieren. Die verschiedenen Reduktionsmethoden scheinen keinen Einfluß auf die Ausbeuten an α - und β -Form des entstehenden Tetrahydro-berberins zu haben, wenigstens sind die Ergebnisse vollkommen undurchsichtig, weshalb auf ihre Wiedergabe verzichtet werden soll.

Ein Beweis für das Vorliegen einer Diastereoisomerie in den aufgefundenen beiden Formen des Tetrahydro-berberins läßt sich nur dadurch erbringen, daß man die verschiedenen Drehwerte der entsprechenden optischen Antipoden-Paare festlegen kann. Zwar hat schon Gadamer⁷⁾ das Tetrahydro-

³⁾ A. Suppl. 2, 191 [1862].

⁴⁾ Arch. Pharmaz. 228, 600 [1890]; 230, 287 [1892].

⁵⁾ Monatsh. Chem. 52, 117.

⁶⁾ B. 67, 836 [1934], u. 70, 472 [1937].

⁷⁾ Arch. Pharmaz. 245, 43 [1910].

berberin mit Hilfe von Brom-camphersulfonsäure in zwei optische Antipoden spalten können, aber diese Methode erfordert ziemlich hohe Temperaturen. Außerdem ist die Gewinnung der reinen Komponenten erst nach mehrmaliger Anwendung des Verfahrens möglich. Die von Gadamer auf diesem Wege dargestellten *d*- und *l*-Tetrahydro-berberine besitzen eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} \pm 298^{\circ}$. Da Gadamer vermutlich von dem damals als rein angesehenen Tetrahydro-berberin vom Schmp. 167° ausgegangen sein dürfte, so hätte die Spaltung der β -Form vom Schmp. 171° ein anderes Antipodenpaar liefern sollen. Bei der geschilderten leichten Umwandlungsmöglichkeit der β -Form in die α -Base erscheint aber die Gewinnung des zweiten Antipodenpaares in reiner Form von vornherein unmöglich. Dahingegen sollte eine vergleichende Spaltung einen Anhaltspunkt ergeben können. Gleiche Mengen der α - und β -Form wurden in gleichen Mengen Alkohol gelöst, mit gleichen Mengen wäßriger Brom-camphersulfonsäure-Lösung versetzt und der Krystallisation überlassen. Aus beiden Ansätzen konnten zufällig gleiche Krystallisationsmengen erhalten werden. Die Polarisation der Mutterlaugen sowie der wiedergelösten Krystalle ließ jedoch keinen merklichen Unterschied in der Drehung erkennen. Da die Lösung der beiden Formen in heißem Alkohol eine mögliche vorzeitige Umlagerung bedingen kann, ist dieser Versuch allerdings nicht entscheidend.

Ferner wurde versucht, durch Anlagerung von Halogenalkyl an die beiden Formen des Tetrahydro-berberins die vermutete verschiedene räumliche Anordnung des Stickstoffatoms zu stabilisieren. Gerade an den Halogenalkylaten des Tetrahydro-berberins und des Canadins (*l*-Tetrahydro-berberin) sind die Asymmetrieverhältnisse des mit vier verschiedenen Alkylgruppen verbundenen fünfwertigen Stickstoffatoms durch die schönen Arbeiten von Gadamer⁷⁾ und Pyman⁸⁾ genau untersucht. Es war daher zu hoffen, daß eine Anlagerung von Halogenalkyl an die beiden Formen zu verschiedenen Halogenalkylaten führen sollte, sofern das Angreifen von Halogenalkyl an das asymmetrisch vermutete Stickstoffatom keine Umlagerungen bedingt. Die beiden Formen wurden deshalb mit flüssigem Brom-methyl übergossen. Sie lösten sich bei dieser Behandlung schnell. Nach kurzer Zeit krystallisierten aus dieser Lösung die Brom-methylate aus. Sie zeigten aber keinen Schmelzpunktsunterschied und ein Mischschmelzpunkt ergab keine Depression.

Da durch diese Ergebnisse keine klare Entscheidung gefunden worden war, wurde das Canadin in den Kreis der Untersuchungen miteinbezogen. Beim Canadin liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als durch das in seiner räumlichen Anordnung festgelegte optisch aktive Kohlenstoffatom das Auftreten des dreiwertigen asymmetrischen Stickstoffatoms sofort zu zwei verschieden drehenden Produkten führen sollte. Es galt also zunächst festzustellen, ob auch beim Canadin zwei Formen auftreten. Das ist tatsächlich der Fall. Für Canadin ist im Schrifttum nur ein Schmelzpunkt bekannt, 132 — 133° . Erhitzt man das Canadin im Hochvakuum über seinen Schmelzpunkt und läßt es wieder erstarren, so zeigt es bei erneutem Schmelzen einen Schmp. von 142° . Genau auf dem gleichen Wege, wie das α -Tetrahydroberberin in seine β -Form verwandelt werden konnte, läßt sich also aus dem Canadin eine zweite Form, die β -Form, gewinnen. Leider ist die β -Form des Canadins noch unbeständiger als die des Tetrahydro-berberins. Beim

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **103**, 290 u. 817 [1913].

Umlösen ging β -Canadin stets in die α -Form über. Somit scheint in Lösung nur eine Form beständig zu sein. Immerhin bestand die Möglichkeit, daß die Umwandlung der β - in die α -Form beim Lösungsvorgang eine Zeitreaktion darstellte. Wenn das der Fall war, so sollte man von der β -Form zunächst eine andere Drehung verlangen können als von der α -Form. Es hätten also Erscheinungen auftreten können, wie sie bei der Mutarotation der Zucker beobachtet werden. Für das Vorliegen solcher Verhältnisse konnten wir keinen Anhaltspunkt erhalten. Auch bei möglichst schnellem Arbeiten waren die gefundenen Drehwerte von α - und β -Canadin innerhalb der Fehlergrenzen gleich. Gemessen wurde in Chloroform- und Benzol-Lösung.

Schließlich wurde versucht, durch Überführung der beiden Formen in quartäre Verbindungen die optischen Eigenschaften zu stabilisieren, aus den gleichen Erwägungen heraus, wie sie schon beim Tetrahydro-berberin geschildert worden sind. α - und β -Canadin wurden mit flüssigem Brom-methyl übergossen. Hierbei lösten sich beide Formen schnell und nach einigen Minuten krystallisierten die Brom-methylate aus, die aber ebenfalls keine verschiedenen Drehwerte aufwiesen. Somit sind sämtliche Versuche negativ verlaufen, die in der jeweiligen α - und β -Form des Tetrahydro-berberins und des Canadins das Vorliegen einer Stickstoff-Asymmetrie beweisen sollten. Man muß daher die verschiedenen Formen vorerst als Polymorphe ansprechen, deren Häufigkeit in letzter Zeit durch Kofler⁹⁾ an vielen Alkaloiden und anderen Stoffen beobachtet worden ist.

Auf eine Tatsache möchten wir aber noch aufmerksam machen. Es ist auffallend, daß die Polymorphie-Erscheinungen des Tetrahydro-berberins beim Canadin wiederkehren. Noch bemerkenswerter erscheint der Umstand, daß der Schmelzpunktsunterschied bei den Tetrahydro-berberin-Polymorphen 4⁰, bei den Canadin-Polymorphen dagegen 9⁰ beträgt. Da nun zu erwarten ist, daß beim Auftreten eines asymmetrischen Stickstoffatoms die Energieunterschiede bei den aktiven Diastereoisomeren größer sind — als bei den inaktiven, so sind die verschiedenen Schmelzpunktsintervalle von 9⁰ und 4⁰ der einzige Hinweis dafür, daß die α - und β -Formen vielleicht doch Diastereoisomere darstellen können. Diese Überlegung soll aber keineswegs als Beweis gelten.

Schließlich sei noch eine Möglichkeit erwähnt, die eine Entscheidung in dieser Frage herbeiführen könnte. Da beim Schmelzen des α -Canadins die β -Form gebildet wird, kann eine Beobachtung der optischen Drehung im Schmelzfluß vielleicht zu unterschiedlichen Werten führen. Versuche in dieser Richtung sind in Angriff genommen, haben aber wegen technischer Schwierigkeiten keine Ergebnisse gezeitigt. Große Hoffnungen bestehen übrigens nicht, da der Umwandlungspunkt des α -Canadins in seine β -Form mit dem Schmelzpunkt des α -Canadins zusammenfällt.

Es ist zu wünschen, daß die von Hahn und Kley angeführten Isomeren des Norcoralydins ein günstigeres Versuchsmaterial zur Klärung der Frage des asymmetrischen dreiwertigen Stickstoffatoms darstellen, wenigstens läßt der große Schmelzpunktsunterschied von 12⁰ bei den inaktiven Verbindungen darauf schließen. Eine Entscheidung kann aber nur eine verschiedene Drehung der optischen Formen erbringen.

Der Firma E. Merck möchten wir auch an dieser Stelle für die Überlassung von Canadin unseren herzlichsten Dank sagen.

⁹⁾ Mikroskopische Methoden in der Mikrochemie [1936].

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Tetrahydro-berberins durch katalytische Reduktion mit Platinoxid: 10 g Aceton-berberin, das nach der Vorschrift von Gaze¹⁰⁾ erhalten worden war, wurden in Eisessig gelöst. Zur Vertreibung des hierbei freiwerdenden Acetons wurde die Lösung einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung zusammen mit einer Aufschwemmung von 0.4 g Platinoxid in einigen ccm Eisessig in die Schüttelapparatur gebracht. Nach 1½-stdg. Schütteln war die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Es war die berechnete Menge aufgenommen worden. Die vom Katalysator abfiltrierte, fast vollkommen farblose Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und das ausgefallene Tetrahydroberberin entweder in Äther aufgenommen oder nach dem Absaugen direkt aus Alkohol umkrystallisiert.

Darstellung der β -Form des Tetrahydro-berberins: 1 g Tetrahydro-berberin (Schmp. 167°) wurde in einer Glasröhre unter Hochvakuum eingeschmolzen, um eine Oxydation durch den Luftsauerstoff auszuschließen. Die Substanz wurde dann im Ölbad auf 185° erhitzt. Nach dem Erstarren der Schmelze lag eine krystalline Masse vom Schmp. 171° vor. Beim Umkrystallisieren konnte nur in wenigen Fällen unverändertes Material vom Schmp. 171° erhalten werden. Meistens änderte sich der Schmelzpunkt beim Umlösen; er lag dann zwischen 167° und 171°. Die Bedingungen, unter denen das hochschmelzende Produkt beim Umkrystallisieren erhalten bleibt, konnten nicht ermittelt werden. Es scheint dem Zufall überlassen, ob das hochschmelzende Tetrahydro-berberin oder das niedrigschmelzende auskrystallisiert, oder ob Mischformen von mittlerem Schmelzpunkt entstehen. Jedoch konnte festgestellt werden, daß durch häufiges Umkrystallisieren immer mehr reines niedrigschmelzendes Tetrahydro-berberin anfällt, so daß die Reindarstellung dieses Produktes auf keine großen Schwierigkeiten stößt.

Versuch der vergleichenden Spaltung an α - und β -Tetrahydroberberin (167° und 171°): Je genau 0.6 g α - und β -Tetrahydroberberin wurden in 50 ccm Alkohol und 30 ccm Wasser unter vorsichtigem Erwärmen auf 60° gelöst und mit je 0.6 g Brom-camphersulfonsäure in 10 ccm Wasser versetzt. Im Vakuumexsiccator wurden beide Lösungen der Krystallisation überlassen. Es schieden sich aus beiden Ansätzen je 0.6 g Salz aus. Die Lösung der Salze zu je 10 ccm Chloroform ergab beim α -Tetrahydroberberin eine Drehung $\alpha = -0.30^\circ$, beim β -Tetrahydroberberin eine Drehung $\alpha = -0.25^\circ$. Die Mutterlaugen zeigten die gleiche Drehung $\alpha = -0.50^\circ$.

Der oben gefundene geringe Drehungsunterschied läßt keine Schlüsse zu, da die Krystalle nur abgesaugt, aber nicht nachgewaschen werden durften, so daß die anhaftenden Mutterlaugen die verschiedene Drehung bedingen können.

Darstellung der Brom-methylate von α - und β -Tetrahydroberberin: Je 0.3 g α - und β -Tetrahydroberberin wurden in flüssigem Brom-methyl gelöst. In kurzer Zeit begann die Abscheidung der Brom-methylate. Nach dem Verdunsten des überschüss. Brom-methyls zeigten die beiden Brom-methylate einen Schmelzpunkt von 250—252°. Ein Mischschmelzpunkt der beiden Produkte ergab keine Depression.

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. 228, 607 [1890].

Darstellung der β -Form des Canadins: 1 g Canadin vom Schmp. 133° wurde im Hochvakuum eingeschmolzen und im Ölbad auf 145° erhitzt. Nach dem Erstarren zeigte die Masse einen scharfen Schmp. von 142° . Umkrystallisieren war nicht möglich, da in allen Fällen Canadin vom Schmp. 133° zurückgebildet wurde.

Es ist nicht nötig, daß man zur Herstellung der β -Form des Canadins die Erhitzung bis auf 145° — d. h. über den Schmp. des β -Canadins — vornimmt. Erhitzt man α -Canadin vorsichtig bis gerade zum Schmelzen und läßt erstarren, so schmilzt die Masse bei erneutem Erhitzen nur noch zum geringen Teil bei 133° (Schmp. des α -Canadins), und die letzten Krystalle verschwinden erst bei der Schmelzpunkttemperatur des β -Canadins (142°).

Optische Drehung der α - und β -Form des Canadins: 0.282 g α -Canadin und 0.281 g β -Canadin wurden zu je 10 ccm Chloroform gelöst und die Drehung im 1-dm-Rohr gemessen. Dabei zeigte das α -Canadin eine Drehung von $\alpha = -8.38^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -297.1° , und das β -Canadin eine Drehung von $\alpha = -8.38^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -298.2° . Diese Werte entsprechen in beiden Fällen der von Gadamer für Canadin angegebenen spezifischen Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: -298° .

In einem zweiten Ansatz wurde als Lösungsmittel Benzol verwandt. 0.4449 g α -Canadin und 0.4716 g β -Canadin wurden zu je 20 ccm Benzol gelöst und die Drehung im 2-dm-Rohr gemessen. Dabei zeigte das α -Canadin eine Drehung von $\alpha = -17.02^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -382.5° , und das β -Canadin eine Drehung von $\alpha = -18.02^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20}$: -382.1° .

Darstellung der Canadin-brom-methylate und Messung ihrer Drehung.

Je 0.3 g α - und β -Canadin wurden in je 50 ccm flüssigem Brom-methyl gelöst, und der Überschuß an Brom-methyl bei Zimmertemperatur verdunstet. Die farblosen Krystalle wurden zu je 10 ccm Chloroform gelöst und im Grünfilterlicht der Quecksilberlampe gemessen (1-dm-Rohr).

α -Canadin-brom-methylat. 0.3234 g: $\alpha = 4.71^{\circ}$, $[\alpha]$: 145.6° .

β -Canadin-brom-methylat. 0.3942 g: $\alpha = 5.72^{\circ}$, $[\alpha]$: 145.1° .