

Trocknen über Chlorkalzium erhielt man beim Eindunsten der ätherischen Lösung in guter Ausbeute das gewünschte O-Carbäthoxy-mandelsäurenitril, das ohne weitere Reinigung zu den unter II beschriebenen Hydrierungen benutzt wurde. Aus der Bisulfitlösung, die zum Waschen der ätherischen Lösung des jeweiligen O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrils diente, konnte der nicht angegriffene Aldehyd in der üblichen Weise zurückgewonnen werden.

II. Benzylcyanide aus O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrilen.

Die Hydrierung der O-Carbäthoxy-mandelsäurenitrile erfolgte in siedender benzolischer Lösung unter Durchleiten von Wasserstoff. Auf $\frac{1}{10}$ Mol Nitril wurde 1,5 g Palladiummohr angewandt. Die Hydrierung wurde unterbrochen, sobald der überschüssige Wasserstoff frei von Kohlendioxyd war.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator nacheinander mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und mit Chlorkalzium getrocknet. Der beim Abdunsten des Benzols erhaltene Rückstand enthält das gewünschte Benzylcyanid, das entweder durch fraktionierte Destillation oder durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt werden konnte. Die Siede- bzw. Schmelzpunkte der dargestellten Cyanide sowie die erzielten Ausbeuten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle

	Siedepunkt	Schmelzpunkt	Ausbeute in %
$2\text{-CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$	141—143° (15 mm)	70°	76
$4\text{-CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$	152—154° (19 mm)	—	89
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$	195—196° (22 mm)	68°	83
$3,4, 5\text{-(CH}_3\text{O)}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$		79°	70
$3,4\text{-CH}_2 : \text{O}_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$	165—166° (18 mm)	42°	78
$4\text{-CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{CN}$	121—124° (17 mm)	—	85

1078: Hans Werner Bersch:

C-Methylierung des Dihydroberberins durch Formaldehyd

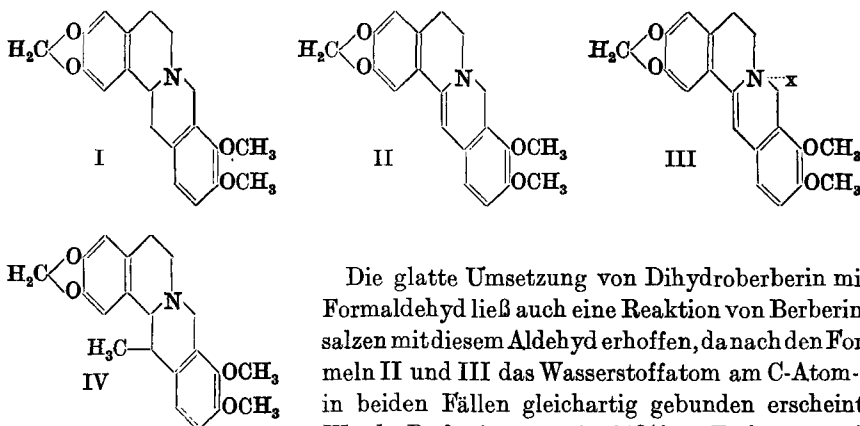
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig
Dir. Prof. Dr. v. Bruchhausen

(Eingegangen am 5. Dezember 1949)

Während die Versuche, Tetrahydroberberin I mit Formaldehyd in ein 4-Oxymethyl- bzw. 4-Methyltetrahydroberberin zu verwandeln, keine Umsetzung erkennen ließen, sondern nur zur Auffindung zweier Formen des Tetrahydroberberins¹⁾ führten, reagiert Dihydroberberin mit Formaldehyd. Nach Erhitzen von

¹⁾ H. W. Bersch und W. Seufert, B 70, 1121 (1937).

Dihydroberberin in verdünnter Essigsäure mit Formaldehyd zirka 15 Min. lang auf dem Wasserbade kann das Ausgangsmaterial mit Ammoniak nicht mehr gefällt werden. Die entstandene quartäre orangerote Basenlösung ließ sich durch katalytische Reduktion praktisch vollkommen zu einer tertiären Base hydrieren, die nach Umkristallisieren bei 210—212° schmolz und durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als 4-Methyltetrahydroberberin IV erkannt wurde.



Die glatte Umsetzung von Dihydroberberin mit Formaldehyd ließ auch eine Reaktion von Berberinsalzen mit diesem Aldehyd erhoffen, danach den Formeln II und III das Wasserstoffatom am C-Atom-4 in beiden Fällen gleichartig gebunden erscheint.

Wurde Berberinazetat in 30%iger Essigsäure mit Formaldehyd einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt und das Reaktionsgemisch anschließend katalytisch hydriert, so entstand ein tertiäres Basengemisch, das nur zu etwa 50% kristallin erhalten werden konnte. Die Zusammensetzung des kristallinen Anteils war bei den oft wiederholten Versuchen auch bei anscheinend gleichen Bedingungen stark wechselnd. Neben wenig Tetrahydroberberin, das aber gelegentlich auch das Hauptprodukt bilden konnte, fielen bei der fraktionierten Kristallisation höher schmelzende Basen an, die sich jedoch auch durch sorgfältige Fraktionierung nicht in Reinsubstanzen trennen ließen. Zumeist wurden als stärkste Fraktion Produkte mit unscharfen Schmelzpunkten zwischen 209—213° erhalten, die als geringfügig verunreinigtes 4-Methyltetrahydroberberin erkannt werden konnten. Die Verunreinigung bestand aus einer sauerstoffhaltigen Base, auf die später eingegangen werden soll. Der exakte Nachweis, das im wesentlichen 4-Methyltetrahydroberberin vorlag, ließ sich durch einen Hofmann-Abbau erbringen, der bei dem Produkt 208—213° in fast normalen Ausbeuten zu den gleichen Desbasen führte, wie sie aus reinem 4-Methyltetrahydroberberin erhalten werden.

Demnach ergab sowohl die Reaktion zwischen Formaldehyd und Dihydroberberin als auch die Einwirkung von Formaldehyd auf Berberin nach der Hydrierung das gleiche Endprodukt.

Jedoch besteht zwischen beiden Reaktionen insofern ein erheblicher Unterschied, als bei der Umsetzung von Formaldehyd mit Dihydroberberin ausschließlich 4-Methyltetrahydroberberin gebildet wird, wohingegen Berberin ein Basengemisch entstehen läßt.

Die aufgefundenen Methylierungsreaktionen mit Formaldehyd*) lassen vermuten, daß auch die Pflanze in gleicher oder ähnlicher Reaktion aus nichtmethylierten Mutteralkaloiden die in 4-Stellung methylierten Alkaloide vom Typ des Corydalins aufbaut.

Anfangs wurde die Reaktion zwischen Berberin und Formaldehyd für phylogenetisch wahrscheinlich erachtet, da quartäre Basen vom Berberintyp im Gegensatz zu Dihydroprodukten im Pflanzenreich häufig vorkommen. Diese Hypothese gewann durch folgende Feststellung zunächst an Wahrscheinlichkeit.

Erstens ließ sich die Reaktion zwischen Formaldehyd und Berberin auch bei pH 4 durchführen. Macht man die berechnete und allgemein anerkannte Annahme, daß die Pflanze Hydrierungen von quartären und tertiären Basen, die im Modellversuch durch katalytische Hydrierung vorgenommen wurde, mit gleicher Leichtigkeit durch enzymatische Reduktionen erzielen kann, so entspricht die Umsetzung zwischen Formaldehyd und Berberin physiologischen Bedingungen.

Zweitens ließ sich Berberin nur mit Formaldehyd dagegen nicht mit Acetaldehyd umsetzen. Würden sämtliche Aldehyde reaktionsfähig sein, so sollten außer 4-Methylprodukten noch andere in 4-Stellung substituierte Verbindungen innerhalb der Pflanze auftreten, was bisher nicht beobachtet wurde.

Da aber auch beim Dihydroberberin die Umsetzung unter analogen physiologischen Bedingungen durchführbar ist und bei dieser Reaktion ebenfalls eine Beschränkung auf Formaldehyd festgestellt werden konnte, sind diese Argumente nicht entscheidend.

Hingegen sprechen zwingende Gründe gegen die Auffassung, daß die Methylierung phylogenetisch an den quartären Verbindungen erfolgt.

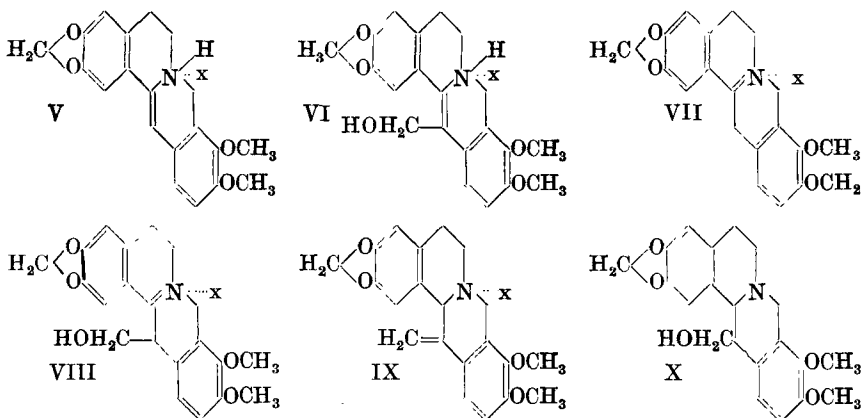
Anfangs waren die Ansätze zwischen Formaldehyd und Dihydroberberin einerseits oder Berberin andererseits erst nach den Hydrierungen aufgearbeitet worden. Bei den Versuchen, die primären Umsetzungsprodukte beider Reaktionen zu ermitteln, stellte sich heraus, daß Berberin mit Formaldehyd überhaupt nicht reagiert. Nach der Einwirkung beider Komponenten unter den verschiedensten Bedingungen konnte mit Pikrinsäure stets nur Berberin-pikrat gefällt werden. Ganz anders verhält sich Dihydroberberin. Die durch Erhitzen von Dihydroberberin mit Formaldehyd erhaltene quartäre Lösung ergab auf Zusatz von Pikrinsäure 4-Methylberberin-pikrat. Diese Feststellung läßt die Bildung von 4-Methyltetrahydroberberin aus Berberin und Formaldehyd bei anschließender Hydrierung zwanglos nur dadurch erklären, daß bei der Hydrierung als aktives Zwischen-

*) Während lange Jahre der Formaldehyd als Zwischenprodukt bei der Assimilation und demnach als pflanzeneigener Stoff angenommen wurde, kommen Ruben, Kamen und Hassid¹⁾ auf Grund pflanzenphysiologischer Untersuchungen mit einer radioaktiven Kohlensäure zu dem Schluß, daß bei der Assimilation zunächst die Kohlensäure an eine hochmolekulare Substanz unter Bildung einer Säure der allgemeinen Formel $R \cdot \text{COOH}$ gebunden wird, die dann mit Wasser unter Ausnutzung der Lichtenergie durch die katalytische Wirkung des Chlorophylls in einen Alkohol der allgemeinen Formel $R \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ übergehen soll. Obwohl genannte Forscher keinen Formaldehyd nachweisen konnten und deshalb ein intermediäres Auftreten von Formaldehyd ablehnen, können die bisherigen Versuche der Amerikaner noch keine Aussage darüber machen, wie man sich den Übergang des hochmolekularen Alkohols in Zucker bzw. Stärke vorstellen soll. Solange über den Rest R noch keinerlei Anhaltspunkte gegeben sind, erscheint ein intermediäres Auftreten von Formaldehyd immerhin denkbar. Sollte der hochmolekulare Alkohol direkt zur Synthese von Zucker bzw. Stärke befähigt sein, so würde der hochmolekulare Alkohol aller Voraussicht nach auch in der Lage sein, die im Modellversuch mit Formaldehyd erzielten Umsetzungen durchzuführen. An Stelle von Formaldehyd würde somit eine Substanz treten, die in ihren Reaktionen dem Formaldehyd ähnlich ist und die Synthesen übernimmt, die früher dem Formaldehyd zugeschrieben wurden.

¹⁾ S. Ruben, M. D. Kamen und W. Z. Hassid, J. Amer. Chem. Soc. 61, 661 (1939); 62, 3443 (1940), 62, 3451 (1940).

produkt Dihydroberberin entsteht, das erst die Umsetzung mit Formaldehyd ermöglicht.

Über den Reaktionsmechanismus der aufgefundenen Methylierungsreaktion von Dihydroberberin mittels Formaldehyd lassen sich bisher nur Vermutungen anstellen. Dem Dihydroberberin kann als freie Base wohl nur die Formel II zukommen. Demnach sollte das essigsäure Salz die Formel V aufweisen. In dieser Verbindung kann das Wasserstoffatom am C-Atom 4 analog den Erfahrungen von *Freund* und *Fleischer*²⁾ bei der Reaktion mit Jodmethyl als reaktionsfähig angesehen werden. Man kann daher bei der Einwirkung von Formaldehyd zunächst die Bildung einer Oxymethyl-Verbindung VI erwarten, die dann durch Wasserabspaltung in 4-Methyl-berberin übergehen kann. Doch ist für eine derartige Wasserabspaltung keine vergleichbare Reaktion bekannt. Es ist aber auch noch ein anderer Mechanismus der Reaktion denkbar. Dem Dihydroberberinacetat kann vielleicht nicht die Formel V, sondern VII zukommen, die schon *Feist* und *Awe*³⁾ in Erwägung ziehen. Formaldehyd sollte dann zunächst ein Oxymethyl-Produkt VIII ergeben, das unter Wasserabspaltung den Methylenkörper IX liefern kann. Eine Verschiebung der Doppelbindungen unter Wanderung eines Wasserstoffatoms würde Methylberberin entstehen lassen. Bei einer solchen Reaktionsfolge erscheint die Wasserabspaltung verständlicher. Eine Entscheidung zwischen den beiden skizzierten Reaktionsmechanismen wird allerdings nur getroffen werden können, wenn es gelingt, die angenommenen Zwischenprodukte durch Abfangreaktionen zu stabilisieren und so der Untersuchung zugänglich zu machen.



Gegen eine direkte Phylogenese der 4-Methyl-Produkte aus den quartären Verbindungen spricht ferner noch folgende Beobachtung: Das bei der Umsetzung zwischen Berberin und Formaldehyd bei anschließender Hydrierung erhaltene Basengemisch konnte nach Anfall größerer Mengen durch fraktionierte Kristallisation insofern noch weiter aufgeteilt werden, als neben unreinem 4-Methyl-tetrahydroberberin eine noch uneinheitliche Substanz von einem ungefähren Schmelzpunkt 225—230° erhalten wurde. Durch Kristallisation war eine endgültige Reinigung nicht zu erzielen. Dahingegen führte die Behandlung mit Essigsäureanhydrid zu einer in Äther leicht löslichen Base, die sich von den in Äther schwer löslichen

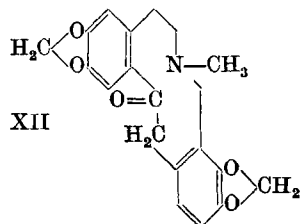
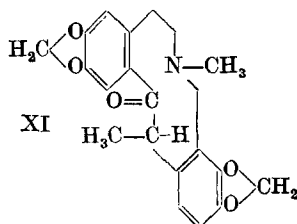
²⁾ M. Freund und K. Fleischer, A 397, 1 und 409, 188.

³⁾ K. Feist und W. Awe, Arch. d. Pharm. 271, 43 (1933).

Begleitstoffen — im wesentlichen 4-Methyltetrahydroberberin — leicht abtrennen und rein gewinnen ließ. Die Substanz, die einen scharfen Schmelzpunkt von 125° zeigt, stellt nach dem Verbrennungsergebnis ein azetyliertes Oxymethyltetrahydroberberin dar. Die Azetylgruppe befindet sich am Sauerstoff, da sich die Verbindung leicht zu einem Oxymethyl-tetrahydroberberin X vom Schmelzpunkt 245° verseifen ließ.

Die Bildung einer Oxymethylgruppe ist nur in 4-Stellung verständlich, wie nachfolgende Überlegungen zeigen. Der Angriff des Formaldehyds muß am intermediär gebildeten Dihydroberberin angenommen werden. Dihydroberberin wird aber mit Formaldehyd zunächst einen ungesättigten Oxymethylkörper VI oder VIII ergeben, der langsam unter Wasserabspaltung zu 4-Methylberberin reagiert. Findet gleichzeitig eine Hydrierung statt, so kann eine Hydrierung der Doppelbindung bei den ungesättigten Oxymethylkörpern erfolgen, ehe die Wasserabspaltungsreaktion vollzogen ist. Da das so entstandene 4-Oxymethyl-tetrahydroberberin X, wie Versuche ergaben, hydrierbeständig ist, muß dieser Stoff bei einer Hydrierung stets gebildet werden. Lediglich die Menge des entstehenden 4-Oxymethyl-Produktes wird verschieden sein und von den Hydrierbedingungen abhängen. Daher sollten auch im Pflanzenreich, falls dort die Methylierung an den quartären Basen unter gleichzeitiger Hydrierung stattfindet, 4-Oxymethyl-Produkte auftreten, was aber bisher nicht festgestellt werden konnte, weshalb für die Phylognese nur eine Methylierung am isolierten Dihydrokörper anzunehmen ist.

Die glatte C-Methylierung von Dihydroberberin mit Formaldehyd ließ vermuten, daß auch andere Alkaloide, die eine C-Methylgruppe enthalten, durch Einwirkung von Formaldehyd auf methylgruppenfreie Mutteralkaloide entstehen. In *Corydalis cava* kommen neben methylierten Basen von Tetrahydroberberintyp z. B. Corydalin, auch die an entsprechender Stelle methylierten Zehnringbasen Corycavin XI und Corycavidin vor. Da außerdem in der gleichen Pflanze auch Protopin XII gefunden wird, schien die Entstehung des Corycavins aus Protopin mittels Formaldehyd äußerst wahrscheinlich, zumal vom chemischen Gesichtspunkt aus die zwischen Phenylrest und Carbonylgruppe befindliche Methylengruppe des Protopins besonders reaktionsfähig sein sollte.



Erstaunlicherweise konnte aber Kryptopin, das sich nur durch den Ersatz einer Methylendioxygruppe durch zwei Methoxygruppen vom Protopin unterscheidet, mit Formaldehyd in essigsaurer Lösung weder in der Kälte noch beim Erhitzen auf dem Wasserbade umgesetzt werden. Die Feststellung, daß eine direkte Methylierung mittels Formaldehyd bei Zehnringalkaloiden nicht erfolgt, erscheint insofern bedeutsam, als das Vorkommen von methylierten Zehnringbasen darauf schließen läßt, daß bei ihrer Bildung die Methylierung während einer anderen Phase der Phylognese stattfindet. Man darf vielleicht annehmen, daß die methylierten Zehnringbasen aus Basen vom Corydalintyp durch Aufspaltung der beiden heterozyklischen Sechsringe zum Ketozehnring gebildet werden.

So interessant die aufgefundene Methylierungsreaktion des Dihydroberberins mittels Formaldehyd vom phylogenesischen Standpunkt aus ist, so wenig dürfte

leider die Reaktion eine allgemeine präparative Bedeutung gewinnen, denn abgesehen davon, daß die Umsetzung nur mit Formaldehyd zu erzielen ist, ist auch die Dihydrokomponente von starkem Einfluß auf die Reaktion, da schon beim 1-Äthyl- bzw. 1-Benzyl-dihydroberberin mit Formaldehyd keine nachweisbare Umsetzung festgestellt werden konnte.

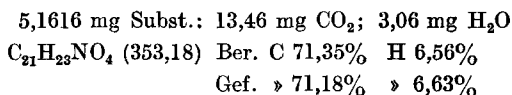
Beschreibung der Versuche

A. Versuche mit Dihydroberberin.

1. Bildung von 4-Methyltetrahydroberberin durch Hydrierung der nach Erhitzen von Dihydroberberinazetat und Formaldehyd erhaltenen Lösung.

In einem ersten Versuch wurde Dihydroberberin in 50%iger Essigsäure mit Formaldehyd in einer Druckflasche etwa 4 Stunden im siedenden Wasserbad belassen. Spätere Versuche zeigten, daß die Umsetzung der beiden Komponenten in essigsaurer Lösung schon durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad auch im offenen Gefäß erfolgt.

1 g Dihydroberberin, das nach der Vorschrift von *Freund* und *Fleischer*⁴⁾ hergestellt worden war, wurde in 10%iger Essigsäure gelöst, mit 2 ccm Formaldehyd versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 15 Minuten war in einer herausgenommenen Probe Dihydroberberin nicht mehr nachzuweisen, da mit Ammoniak keine Fällung mehr erzielt werden konnte. Die ursprünglich gelbe Lösung hat orange Farbe angenommen. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 0,3 g Platinoxid in Wasserstoffatmosphäre bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (210 ccm) geschüttelt. Die nunmehr fast farblose Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und in Kältemischung mit 10%igem Ammoniak gefällt. Nach kurzem Stehen wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Da das Filtrat nach dem Ansäuern nur noch eine schwache Trübung mit *Mayers* Reagenz ergab, war die quartäre Base durch die Hydrierung praktisch vollkommen tertiär geworden. Der Niederschlag wurde nach dem Trocknen zweimal mit je etwa 5 ccm Alkohol ausgekocht und das Ungelöste aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert, wobei sich fast farblose Nadelchen abschieden, die einen scharfen Schmelzpunkt von 210—211° zeigten und in Mischung mit 4-Methyltetrahydroberberin vom Schmelzpunkt 211—212° keine Depression ergaben. Die Ausbeute betrug 0,6 g.



2. Isolierung des nach Erhitzen von Dihydroberberinazetat und Formaldehyd gebildeten 4-Methylberberins als Pikrat und Vergleich mit 4-Methylberberinpikrat, das aus 4-Methyltetrahydroberberin hergestellt wurde.

1 g Dihydroberberin wurde in 20 ccm 30%iger Essigsäure gelöst, mit 3 ccm Formalinlösung versetzt und auf dem Wasserbade etwa eine Viertelstunde erhitzt, bis eine Probe der Lösung mit Ammoniak keine Fällung ergab. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit überschüssiger wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt und nach einigem Stehen die Fällung abgenutscht. Der Niederschlag wurde mit einer zur Lösung ungenügenden Menge Äthylalkohol ausgekocht und der Rückstand am Rückflußkühler unter Zugabe der zur Lösung ausreichenden Menge Äthylalkohol erhitzt, wobei mit einer erneuten Zufügung

⁴⁾ l. c.

von Alkohol je eine viertel Stunde gewartet wurde, da das Pikrat sich in siedendem Alkohol nur sehr langsam löst. Beim Erkalten kristallisierte ein rein gelbes Pikrat vom F. P. 237 bis 240° aus, das als einheitlich anzusprechen ist, da wiederholtes Umkristallisieren aus Äthyl- bzw. Methylalkohol keine Änderung des Schmelzpunktes ergab. Der Habitus der Kristalle des 4-Methylberberin-pikrates war deutlich verschieden von den Kristallen des Berberin-pikrates. Während Berberin-pikrat aus Methyl- oder Äthylalkohol in feinen, häufig verfilzten, stets orangefarbenen Nadeln, die mehrere Millimeter lang sein können, kristallisierte, erscheint das 4-Methylberberin-pikrat in flachen, rein gelben Prismen, die dem Kristallinat ein schuppenförmiges Aussehen geben. Ein Mischschmelzpunkt des 4-Methylberberin-pikrates (F. P. 237—240°) mit Berberin-pikrat (F. P. 235—237°) ergab eine Depression von etwa 20°.

5,145 mg Pikrat 237—240°: 10,535 mg CO₂; 1,760 mg H₂O

C₂₇H₂₂O₁₁N₄ (578,17) Ber.: C 56,04% H 3,83%

Gef.: » 55,84% » 3,83%

Um das erhaltene Pikrat mit einwandfreiem 4-Methyltetrahydroberberin-pikrat vergleichen zu können, wurde 4-Methyltetrahydroberberin zu 4-Methylberberin dehydriert. Zunächst wurde zur Dehydrierung die von *Gadamer*⁵⁾ in die Alkaloidchemie eingeführte Merkuriazetatmethode angewandt. Nach mehrstündigem Erhitzen von 4-Methyltetrahydroberberin mit etwas überschüssigem Merkuriazetat in 30%iger Essigsäure auf dem Wasserbad hatten sich reichliche Mengen Merkuroazetat abgeschieden, die nach dem Erkalten abfiltriert wurden. Das Filtrat schied beim erneuten Erhitzen und anschließendem Erkalten nur noch äußerst geringe Mengen Merkuroazetat ab, so daß die Dehydrierung als beendet angesehen werden konnte. Zur Entfernung des überschüssigen Merkuriazetats wurde mit metallischem Quecksilber geschüttelt, das erneut sich abscheidende Merkuroazetat durch Filtration entfernt und das Filtrat, das mit metallischem Quecksilber nicht mehr reagierte, mit wäßriger Pikrinsäurelösung gefällt. Die Fällung wurde entsprechend den obigen Angaben aus Alkohol umkristallisiert. Es konnten rein gelbe schuppenförmige Kristalle erhalten werden, die aber schon bei 230—235° schmolzen. Aller Voraussicht nach dürfte das erhaltene Pikrat durch merkuriierte Produkte verunreinigt sein.

Deshalb wurde in einem weiteren Versuch die Dehydrierung des 4-Methyltetrahydroberberins mit Platin und Maleinsäure vorgenommen in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Akabori* und *K. Saito*⁶⁾, die Tetrahydroharmin durch Kochen mit Palladium und wäßriger Maleinsäurelösung in einer Ausbeute von 70% zu Harmin dehydrieren konnten. Durch Vorversuche konnte festgestellt werden, daß Tetrahydroberberin am schnellsten mit Platin oder einem Gemisch von Platin und Platinoxid zum Berberin dehydriert wird, doch dauert diese Reaktion auch bei kleinen Mengen (1 g Tetrahydroberberin) schon mehrere Stunden.

Beim 4-Methyltetrahydroberberin ist die Dehydrierung mit Maleinsäure und Platin noch schwieriger, und nach 24stündigem Kochen waren 0,5 g 4-Methyltetrahydroberberin, die mit 0,1 g Platin und 0,1 g Platinoxid und 2,5 g Maleinsäure in 10 cm Wasser angesetzt waren, noch nicht vollkommen quartär, da in einer Probe mit Ammoniak noch eine Fällung erhalten werden konnte. Ohne eine restlose Quarternisierung abzuwarten, wurde mit Natriumkarbonatlösung alkalisiert, die sich ausscheidenden tertiären Basen abfiltriert und das orangefarbene Filtrat nach dem Ansäuern mit Essigsäure durch Pikrinsäure gefällt. Nach dem Umlösen der Pikratfällung aus Alkohol resultierte ein rein gelbes schuppenförmiges Kristallinat, das bei 237—240° schmolz und in Mischung mit dem aus Dihydroberberin und Formaldehyd erhaltenen Pikrat keine Schmelzpunktsdepression aufwies.

⁵⁾ *J. Gadamer*, Arch. d. Pharmaz. 253, 274 (1915).

⁶⁾ *S. Akabori* und *K. Saito*, B. 63, 2245 (1930).

Nach *Freund* und *Fleischer* besitzt das Hydrochlorid des 4-Methylberberins eine charakteristische Kristallform, die als schiffchenförmig bezeichnet wird. Daher wurde eine Probe des mit Formaldehyd in essigsaurer Lösung erhitzten Dihydroberberins mit Salzsäure gefällt und aus Wasser umkristallisiert. Die erhaltenen flachen Kristalle haben in Aufsicht die Form eines Weidenblattes oder eines Schiffes aus der Vogelperspektive.

3. Umsetzung von Dihydroberberin mit Formaldehyd unter physiologischen Bedingungen.

2 g Dihydroberberin wurden in 20 ccm 30%iger Essigsäure durch gelindes Erwärmen gelöst und die Lösung nach dem Erkalten durch Zugabe einer Natriumazetatlösung auf ein pH = 4,5 gebracht. Eine Probe dieser Lösung wurde verschlossen zurückgestellt, um kontrollieren zu können, inwieweit eine Oxydation durch den Luftsauerstoff eine Verwandlung des Dihydroberberins in Berberin in geschlossenem Gefäß bewirken kann. Eine zweite Probe der Lösung wurde mit Formalin auf dem Wasserbad erhitzt, wobei nach 20 Minuten mit Ammoniak keine Fällung mehr erzielt werden konnte. Die Hauptmenge wurde ebenfalls mit Formaldehyd versetzt und bei gewöhnlicher Temperatur verschlossen stengelassen. Nach 24 Stunden war eine deutliche Abnahme der Ammoniakfällbarkeit nachzuweisen, doch konnte selbst nach weiterem 24stündigem Stehen mit Ammoniak noch eine geringe, aber deutliche Fällung erhalten werden. Die Bildung von 4-Methylberberin konnte durch Zugabe von Salzsäure nachgewiesen werden. Man erhält nach einigem Stehen einen kristallinen Niederschlag, der die typisch schiffchenartige Kristallform des 4-Methylberberinchlorids erkennen läßt. Die ohne Formaldehydzusatz gebliebene Probe zeigte die anfängliche unverändert starke Fällbarkeit mit Ammoniak.

4. Umsetzungsversuch von Dihydroberberin mit Azetaldehyd.

2 g Dihydroberberin wurden in 50 ccm 20%iger Essigsäure gelöst, mit einer Lösung von Azetaldehyd in Eisessig, die durch Auffangen von frisch hergestelltem Azetaldehyd in Eisessig gewonnen worden war, versetzt und auf dem Wasserbad drei Stunden erhitzt unter mehrmaliger erneuter Zugabe von Azetaldehyd-Eisessiglösung. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser wurde mit Ammoniak versetzt und der restliche Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat gab nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit *Mayers* Reagenz nur eine sehr geringe Fällung, so daß keine nennenswerten Mengen an quartärer Substanz entstanden sein konnten. Der abgesaugte Niederschlag wurde in 30%iger Essigsäure gelöst und mit Formaldehyd auf dem Wasserbade erwärmt, wobei nach 20 Minuten eine restlose Quarternisierung zu 4-Methylberberin stattfand. Demnach reagiert Dihydroberberin nur mit Formaldehyd und nicht mit Azetaldehyd.

B. Versuche mit Berberin.

Wie im theoretischen Teil dargelegt, führen die Umsetzungen von Berberin mit Formaldehyd bei gleichzeitiger Hydrierung zu unterschiedlichen Ergebnissen, was wahrscheinlich mit der verschiedenen Aktivität des angewandten Katalysators zusammenhängt, so daß die erhaltenen Resultate in quantitativer Hinsicht nicht mit Sicherheit zu reproduzieren sind. Es soll daher nur eine Auswahl der Versuche wiedergegeben werden, die das Prinzipielle erkennen lassen.

Für die Versuche wurde stets Berberinazetat angewandt, weil die mineralsauren Salze des Berberins sehr schwer löslich sind. Das Berberinazetat wurde aber nicht isoliert angewandt, sondern es wurde Azetonberberin, das sich nach der Vorschrift von *Gaze*⁷⁾ aus Berberinsulfat oder auch Berberinchlorid leicht gewinnen läßt, vor jedem Versuch durch längeres Erhitzen mit Essigsäure in Berberinazetat übergeführt.

⁷⁾ *R. Gaze*, Arch. d. Pharmaz. 228, 607 (1890).

1. Umsetzung von Berberinazetat mit Formaldehyd in 50%iger Essigsäure mit anschließender Hydrierung zu unreinem 4-Methyltetrahydroberberin und sein Hofmannscher Abbau zu den beiden Desbasen (113°) und (161°).

1,5 g Azetonberberin wurden in 30 ccm 50%iger Essigsäure durch Erwärmen gelöst und auf dem Wasserbade eine Stunde erhitzt. Nach Zugabe von 3 ccm Formalinlösung wurde nochmals eine viertel Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, abkühlen lassen und die Lösung mit 0,3 g Platinoxid hydriert. Die ersten 60 ccm Wasserstoff, die im wesentlichen zur Reduktion des Platinoxides verbraucht werden, wurden schnell aufgenommen, dann verlangsamte sich die Aufnahme, die insgesamt 290 ccm betrug, und kam nach etwa $6\frac{1}{2}$ bis 7 Stunden praktisch zum Stillstand. Die Farbe der Flüssigkeit hatte sich merkbar aufgehellt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde unter Kühlung das Filtrat in überschüssigen Ammoniak eingegossen und die entstandene Fällung nach etwa einstündigem Stehen abfiltriert. Das ammoniakalische Filtrat gab nach dem Ansäuern mit Salzsäure und *Mayers* Reagens nur eine geringe Fällung, so daß quartäre Basen nicht mehr in nennenswerten Mengen vorhanden sein konnten. Die mit Ammoniak erhaltene Fällung wurde am Rückflußkühler mit Alkohol längere Zeit gekocht. Da hier eine verhältnismäßig gute Löslichkeit in diesem Lösungsmittel auffiel, wurde durch weiteren Alkoholzusatz der gesamte Niederschlag durch längeres Kochen in Lösung gebracht. Beim Erkalten kristallisierten derbe prismatische Nadeln aus, die einen unscharfen Schmelzpunkt von 200—213° zeigten. Beim Einengen des Alkohols wurden noch geringe Mengen Kristalle, die bei 170—195° schmolzen, gewonnen. Aus der Restmutterlauge kristallisierte eine geringe Menge Substanz, die nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt als Tetrahydroberberin anzusprechen ist. Die bei 200—213° schmelzenden Kristalle wurden fraktioniert kristallisiert. Während die zuerst ausfallenden Kristalle (0,08 g) einen Schmelzpunkt von 215—220° zeigten, schmolz die zweite Kristallisation (0,5 g) bei 208—212°. Eine erneute Fraktionierung der bei 208—212° schmelzenden Kristalle ergab keine weitere Aufteilung. Ein Mischschmelzpunkt der Substanz vom F. P. 208—212° mit 4-Methyl-tetrahydroberberin ergab wohl ein etwas früheres Sintern, doch fiel der Schmelzpunkt praktisch zusammen. Die Verbrennung der Substanz vom Schmelzpunkt 208—212° ergab einen für 4-Methyl-tetrahydroberberin zu niedrigen Kohlenstoffgehalt.

5,385 mg Subst.: 13,905 mg CO₂; 3,05 mg H₂O

C₂₁H₂₃NO₄ (353,18) Ber.: C 71,35% H 6,56%

Gef.: » 70,44% » 6,34%

0,6 g der unreinen Base vom ungefähren Schmelzpunkt 208—212°, die aus zwei Hydrierungsansätzen gewonnen worden waren, wurden mit 3 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr drei Stunden im Wasserbad erhitzt, nach Öffnen des Rohres das überschüssige Jodmethyl verdampft, der Rückstand in kochendem Wasser aufgenommen und die erzielte Lösung mit überschüssigem Silberoxyd eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abfiltrieren vom Silberoxyd-Silberjodidgemisch wurde auf etwa 20 ccm eingeeengt, mit 5 g Ätznatron versetzt und weiter eingeeengt. Es schied sich ein hellbraunes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte, abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen wurde. Beim erneuten Einengen der Filtrate konnte eine nochmalige geringe Abscheidung des erstarrten Öles erzielt werden, das mit der Hauptmenge vereinigt, in verdünntem Eisessig gelöst, mit wenigen Kubikzentimetern 10%iger Salzsäure versetzt wurde. Nach einiger Zeit erschienen Kristalle, deren Ausscheidung nach mehrstündigem Stehen sich nicht mehr vermehrte. Die sehr geringe Menge an ausgeschiedenem salzsaurem Salz wurde abgesaugt und Kristalle und Filtrat (s. unten) getrennt verarbeitet. Die Kristalle wurden in einem kleinen Scheidetrichter mit Äther überschichtet und nach Zugabe von Natronlauge als freie Base in den Äther geschüttelt. Beim weitgehenden Einengen der ätherischen Lösung schieden sich wenige Kristalle ab, die bei 110—113° schmolzen und in Mischung mit einer

auf dem gleichen Wege aus 4-Methyl-tetrahydroberberin hergestellten Desbase vom F. P. 112—113° keine Depression ergaben.

Das Filtrat wurde im Scheidetrichter mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Beim Einengen der Ätherlösung schieden sich Kristalle ab, die bei 160—161° schmolzen, aus Alkohol umkristallisiert den Schmelzpunkt nicht änderten und in Mischung mit einer aus 4-Methyl-tetrahydroberberin hergestellten Desbase vom F. P. 160—161° keine Depression ergaben.

4,975 mg Subst.: 13,030 mg CO₂; 2,985 mg H₂O

C₂₂H₂₅NO₄ (367,19) Ber.: C 71,89% H 6,80%

Gef.: » 71,69% » 6,74%

2. Umsetzungsversuch von Berberinazetat mit Azetaldehyd bei anschließender Hydrierung.

1,5 g Azetonberberin wurden in 50 ccm 30%iger Essigsäure durch Erwärmen gelöst und auf dem Wasserbad eine Stunde erhitzt. Nach Zugabe von 5 ccm Eisessig, der etwa 10% Azetaldehyd enthielt, wurde weiter kurze Zeit auf dem Wasserbad belassen. Nach Abkühlen der Lösung, die noch stark nach Azetaldehyd roch, wurden nochmals 2 ccm der 10%igen Azetaldehyd-Eisessiglösung hinzugegeben und die Lösung mit 0,3 g Platin-oxyd hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte ziemlich gleichmäßig schnell und war nach 2½ Stunden mit 305 ccm beendet. Die Lösung war fast farblos geworden. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat in überschüssiges Ammoniak unter Kühlung eingetragen. Durch Überschießen mit wenig Äther wird der ausgeschiedene Niederschlag schnell kristallin. Nach Abnutschen wurde der Niederschlag aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert. Die Kristalle schmolzen bei 167° und gaben mit Tetrahydroberberin keine Depression. Auch aus der Mutterlauge konnte nur Tetrahydroberberin vom F. P. 167° isoliert werden. Da nur Tetrahydroberberin gefaßt werden konnte, hatte Azetaldehyd keine Umsetzung mit Berberin ergeben.

3. Fällungen von unterschiedlich vorbehandelten Berberinazetat-Formaldehydlösungen mit Pikrinsäure.

Um festzustellen, ob Berberinazetat mit Formaldehyd ohne Hydrierung eine Reaktion eingeht, wurde Berberinazetat, das zu jedem Versuch aus 1 g Azetonberberin durch einstündiges Erhitzen in 20%iger Essigsäure hergestellt wurde, unter verschiedenen Bedingungen mit Formaldehyd behandelt.

a) Versetzen der Berberinazetatlösung mit einer gesättigten Lösung von Natriumazetat, bis ein ungefährer pH-Wert von 4 erreicht worden war und Zugabe von 1 ccm Formalin. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit wäßriger Pikrinsäurelösung gefällt, die flockige Fällung abgenutscht und mit reichlich Alkohol längere Zeit auf dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt. Beim Erkalten schieden sich orangefarbene Nadeln ab, die bei 235—237° schmolzen. Eine Fraktionierung des Pikrates ergab identische Fraktionen, die in Mischung mit Berberin-pikrat keine Schmelzpunktdepression ergaben.

b) Der gleiche Ansatz wie unter a) wurde nach Zugabe des Formalins eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit Pikrinsäure gefällt und die Fällung analog aufgearbeitet. Es wurde nur Berberin-pikrat erhalten.

4,942 mg Subst.: 10,055 mg CO₂; 1,610 mg H₂O

C₂₆H₂₀O₁₁N₄ (564,16) Ber. C 55,31% H 3,57%

Gef.: » 55,26% » 3,63%

c) Gleicher Ansatz wie unter a), doch ohne Natriumazetatzusatz, ergab ebenfalls Berberin-pikrat.

d) Beim mehrstündigem Erhitzen von Berberinazetat in 20%iger Essigsäure mit Formalin wurde ebenfalls durch Pikrinsäure nur Berberin-pikrat gefällt. Auch eine Erhöhung

der Essigsäure-Konzentration auf etwa 50% und zweitägiges Erhitzen auf dem Wasserbad bei mehrfachem Zusatz von je 1 ccm Formalin lieferte nach Pikrinsäurezugabe nur Berberin pikrat.

5,106 mg Subst.: 10,375 mg CO₂ 1,645 mg H₂O
 $C_{26}H_{20}O_{11}N_4$ (564,16) Ber.: C 55,31% H 3,57%
 Gef.: » 55,42% » 3,60%

4. Isolierung von 4-Oxymethyl-tetrahydroberberin bei der Umsetzung von Berberinazetat und Formaldehyd durch Hydrierung.

Bei dem unter B1 wiedergegebenen Versuch hatte die fraktionierte Kristallisation neben unreinem 4-Methyl-tetrahydroberberin (F. P. 208—212°) eine unscharf bei 220° schmelzende Substanz ergeben. Um größere Mengen dieses Körpers zu erhalten, wurde die Hydrierung von Berberinazetat-Formaldehydgemischen mehrmals wiederholt. Es kamen zu diesen Versuchen Berberinazetaten zur Anwendung, die aus 5 g Azetonberberin durch Erhitzen in 30%iger Essigsäure hergestellt worden waren. Die Ergebnisse dieser Hydrierung entsprachen nicht immer den ersten Versuchen. Gelegentlich konnte als Hauptprodukt Tetrahydroberberin vom F. P. 167° isoliert werden, während über 200° schmelzende Produkte nur in einer Ausbeute von etwa 20% anfielen, die ein Basengemisch darstellten. Die aus mehreren Versuchen angefallenen über 200° schmelzenden Basen (etwa zwischen 208—225°) wurden fraktioniert kristallisiert. Hierbei erschien in den ersten Fraktion eine bei 200—225° schmelzende Substanz. Durch häufiges Umkristallisieren, das keinen ganz einheitlichen Verlauf zeigte, da gelegentlich in der ersten Kristallisation auch ein Absinken des Schmelzpunktes auftrat, konnte ein Produkt gewonnen werden, das nach vorherigem Sintern bei 235° schmolz. Eine Verbrennung ließ erkennen, daß es sich hier wahrscheinlich um ein Oxymethyl-tetrahydroberberin handelte.

5,235 mg Subst.: 13,155 mg CO₂; 2,500 mg H₂O
 $C_{21}H_{23}O_5N$ (369,18) Ber.: C 68,26% H 6,28%
 Gef.: » 68,53% » 6,20%

Zur weiteren Reinigung des Oxymethyl-tetrahydroberberins wurde eine Azetylierung vorgenommen, die zunächst durch zweistündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat, später durch viertel- bis halbstündiges Erhitzen von Oxymethyl-tetrahydroberberin mit Essigsäureanhydrid, dem einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugefügt waren, auf dem Wasserbade durchgeführt wurde. Nach Zersetzen des Essigsäureanhydrids mit Wasser wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die gebildete Azetylverbindung war spielend leicht in Äther löslich, während Verunreinigungen, die im wesentlichen aus 4-Methyl-tetrahydroberberin bestehn dürften, nicht in Äther aufgenommen bzw. beim geringen Einengen des Äthers ausgeschieden wurden. Beim weitgehenden Einengen des Äthers kristallisierte die Azetylverbindung in langen Nadeln vom scharfen Schmelzpunkt 125°. Umkristallisieren aus wenig Alkohol oder Lösen in Säuren und erneutes Ausäthern der mit Ammoniak entstandenen Fällung ergab keine Änderung des Schmelzpunktes.

4,961 mg Subst.: 12,225 mg CO₂; 2,735 mg H₂O
 $C_{23}H_{25}O_6N$ (411,2) Ber.: C 67,12% H 6,13%
 Gef.: » 67,21% » 6,17%

Durch Erhitzen des reinen Azetoxymethyl-tetrahydroberberins mit alkoholischer Natronlauge wurde Oxymethyl-tetrahydroberberin in reiner Form abgeschieden. Der Schmelzpunkt lag jetzt bei 245°. Eine Erhöhung des Schmelzpunktes ließ sich weder durch Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol noch durch erneutes Azetylieren und Rückverseifen erreichen.

4,728 mg Subst.: 11,855 mg CO₂; 2,680 mg H₂O
 C₂₁H₂₃O₅N (369,18) Ber.: C 68,26% H 6,28%
 Gef.: » 68,38% » 6,34%

C. Versuche mit Kryptopin!

2 g Kryptopin wurden in 30%iger Essigsäure gelöst und mit 2 ccm Formalin zwei Tage stehengelassen. Dann wurde der mit Ammoniak erhaltene Niederschlag in reichlichen Mengen Äther aufgenommen. Beim Einengen des Äthers konnte nur unverändertes Kryptopin vom Schmelzpunkt 217° festgestellt werden. Das gleiche Resultat hatte ein Versuch, bei dem die essigsäure Kryptopinlösung mit Formalin zwei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt wurde.

D. Versuche mit 1-Äthyl- bzw. 1-Benzyl-dihydroberberin.

3 g 1-Äthyl-dihydroberberin, in 50%iger Essigsäure gelöst und mit 3 ccm Formalinlösung versetzt, wurden auf dem Wasserbad erhitzt. Auch nach mehreren Stunden und nach Wiederholung der Formalinzugabe erzeugte überschüssiges Ammoniak eine starke Fällung. Das Filtrat der Fällung ergab nach dem Ansäuern mit *Mayers* Reagens keine nennenswerte Fällung, so daß eine Bildung quartärer Basen in isolierbarem Ausmaß nicht stattgefunden hatte. Die durch Ammoniak erzielte Fällung bestand neben verharzten, nichtkristallinen Massen aus unverändertem 1-Äthyl-dihydroberberin, das in einer Ausbeute von etwa 1,5 g zurückgewonnen werden konnte. Ganz analog verlief der Versuch mit 1-Benzyl-dihydroberberin.

1079. Wilhelm Völksen:

Beiträge zur Kenntnis der Kartoffelbestandteile

II. Über das Kartoffelfett (Ätherextrakt)*

Mitteilung aus der Apotheke und dem chemisch-physiologischen Laboratorium
 des Städt. Krankenhauses Nordstadt, Hannover

(Eingegangen am 7. November 1949)

Im letzten Jahrzehnt hat die Kartoffel in steigendem Maße therapeutische Bedeutung erlangt**), so daß eine nähere über das übliche Schema der Nahrungs- bzw. Futtermittelanalyse hinausgehende Untersuchung der Inhaltsstoffe der Kartoffelknolle gerechtfertigt ist***). Es erschien daher wichtig, auch das Kartoffelfett (Ätherextrakt) eingehender zu analysieren, ließen sich doch hiervon auch Hinweise für Arbeiten über den Stoffwechsel lagernder Kartoffeln erwarten, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll. Auch im Hinblick auf die von *Kröner* und *Wegner*¹⁾ angefangenen Untersuchungen über die Geschmacks- und Geruchsstoffe der Kartoffel, die mit der vorliegenden Arbeit zugleich im Forschungsinstitut für Stärkefabrikation in Berlin begonnen wurden, war es ebenfalls

*) I. Mitteilung: Z. Lebensmittelunters. u. Forsch. 90, 177 (1950).

**) Vgl. A. v. *Czetsch-Lindenwald*: Pflanzliche Arzneizubereitungen, 2. Auflage, Stuttgart 1945. Als Arzneispezialität hergestellt aus Kartoffeln ist das Präparat „Solanyl“ der Firma Madaus & Co. im Handel.

***)) Vgl. W. *Kröner* und W. *Völksen*: Die Kartoffel. Die wichtigsten Eigenschaften der Knolle als Lebensmittel und Rohstoff, 2. Auflage, bearbeitet von W. *Völksen*. Leipzig 1950.

¹⁾ *Kröner, W.*, und *H. Wegner*, Naturwiss. 30 (1942).