

430. K. Feist und W. Awe:

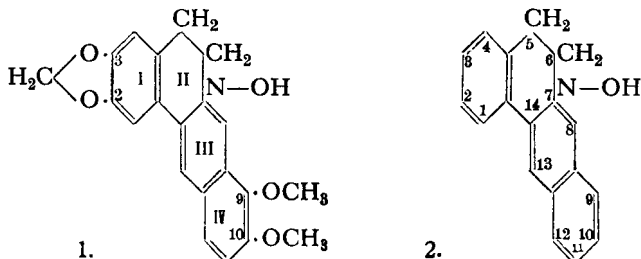
Über Berberrubin, Palmatrubin und ähnliche Verbindungen¹⁾.
(Zugleich 4. Mitteilung²⁾) über die Alkaloide der Kolumbowurzel.)

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität
Göttingen.)

Eingegangen am 17. Juli 1931.

1. Teil.

Die Konstitution des Berberins, die durch Formel 1 wieder-
gegeben wird,



wurde durch die von W. H. Perkin jun.⁵⁾, J. Gadamer⁴⁾, F. Faltis⁶⁾ u. a. durchgeführten Abbaureaktionen festgestellt. W. H. Perkin jun., J. N. Ray und R. Robinson⁶⁾ einerseits und E. Späth und H. Quietensky⁷⁾ andererseits bestätigten diese Formel durch die Synthese.

¹⁾ Die vorliegende Arbeit bildet einen Auszug aus einem Teile der Dissertation von W. A. W e : Zur Kenntnis der Alkaloide der Kolumbowurzel und des Berberins, Göttingen 1931. Diese wurde 1925 begonnen und im Dezember 1927 abgeschlossen, im Januar 1928 in der Göttinger Chemischen Gesellschaft vorgetragen und von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Göttingen angenommen.

Infolge persönlicher Verhältnisse, insbesondere langer Erkrankung konnte der Druck der Arbeit erst jetzt vorgenommen werden. Die Veröffentlichung in dieser Zeitschrift sollte nach weiterer Ausgestaltung erfolgen. Wir haben uns aber entschlossen, einen Teil schon jetzt zu bringen und behalten uns eine Ergänzung vor.

²⁾ 1. Mitteilung: K. Feist, Arch. Pharmaz. **245**, 586 (1907); 2. Mitteilung: K. Feist u. G. Sandstedte, ebenda **256**, 1 (1918); 3. Mitteilung: K. Feist u. G. L. Dschu, ebenda **263**, 294 (1925).

³) Journ. chem. Soc. London **55**, 63 (1889); **57**, 992 (1890); **97**, 305 (1910).

⁴⁾ Arch. Pharmaz. 239, 648 (1901); 243, 31 (1905); 248, 670 (1910).

⁵⁾ Monatsh. Chem. 31, 557 (1910).

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 127, 740 (1925); Chem. Ztrbl. 1925, II, 724; s. auch R. D. Haworth, I. B. Koepfli, W. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London 1927, 548; Chem. Ztrbl. 1927, I, 2911.

⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2267 (1925).

Das von K. Feist in der Kolumbowurzel aufgefundenene Palmatin steht in naher Beziehung zum Berberin und unterscheidet sich von ihm nur dadurch, daß die Dioxymethylengruppe durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist, wie K. Feist und G. Sandstedte⁸⁾ erkannten, sowie E. Späth und Mitarbeiter⁹⁾ durch Umwandlung des Berberins in Palmatin bestätigten.

J. S. Buck, W. H. Perkin jun., und Th. St. Stevens¹⁰⁾ nennen den dem Berberin zugrunde liegenden Stoff Protoberberin (Formel 2). J. Gadamer, E. Späth und E. Mosettig¹¹⁾ wählen auch diese Bezeichnungsweise. Demnach ist Berberin selbst 2,3-Dioxymethylen-9,10-dimethoxy-protoberberiniumhydroxyd.

Nun sind in den Pflanzen, die Berberin, Palmatin und ähnliche Basen enthalten, meist auch unvollständig alkylierte Alkaloide (Phenolbasen) vorhanden, die sich durch ihre Löslichkeit in Laugen von den vollständig verätherten Alkaloiden trennen lassen. Diese zu untersuchen, ist wichtig, weil ihre Konstitution Schlüsse gestattet, wie die Pflanze die einzelnen Alkaloide entstehen läßt. Man kann wohl annehmen, daß zunächst die Ringschlüsse¹²⁾ zu den Phenolbasen erfolgen und dann erst die Verätherung der Hydroxylgruppen vorgenommen wird, vielleicht nur soweit, wie sie für die Pflanze erforderlich und nützlich ist. Sind nun mehrere Hydroxyle vorhanden, was meist der Fall ist, so ist für die Reihenfolge der Verätherung wohl die Rolle maßgebend, die das einzelne Alkaloid im Stoffwechsel der Pflanze spielt.

Von den in der Kolumbowurzel vorhandenen Phenolbasen war bei Beginn dieser Arbeit, die die Fortsetzung der Untersuchungen von K. Feist und G. L. Dschu¹³⁾ bildete, nur das Jatrorrhizin bekannt. Mit diesem Alkaloid, weiteren womöglich noch aufzufindenden Phenolbasen und den aus den Halogensalzen des Berberins und Palmatins durch Abspaltung von Halogenmethyl entstehenden Phenolbetainen, dem Berberrubin und dem Palmatrubin, sollte sich diese Arbeit befassen. Die Untersuchung der letzteren war nötig, da wir glaubten, in einer in geringerer Menge als Jodid neu aufgefundenen Base womöglich das Jodsatz das Palmatrubins vor uns zu haben.

Im Jatrorrhizin war die Lage der freien Hydroxylgruppe noch unsicher, sie wurde aber durch eine bald nach Beginn dieser Arbeit erschienene Veröffentlichung von E. Späth und H. Duschinski¹⁴⁾ bewiesen. Jatrorrhizin ist: 3-Oxy-2,9,10-trimethoxy-protoberberiniumhydroxyd.

Zu der Darstellung der Alkaloide stand uns ein alkoholisches Extrakt zur Verfügung, das leider nur schlechte Alkaloidausbeuten lieferte. Wenn es trotzdem gelang, in geringer Menge (0.03 g) eine neue Base aufzufinden, so verdanken wir dies dem Umstande, daß die Kolumbobasen so schwer voneinander zu trennen sind.

K. Feist hat darauf hingewiesen, daß das Palmatin die Phenolbasen außerordentlich festhält. Trotz sorgfältigster Behandlung mit Kalilauge und Kaliumkarbonatlösung war das Palmatin nicht vollständig frei davon; denn beim Umkristallisieren des Palmatinjodids, das aus einer größeren Menge Extrakt gewonnen war, konnte aus den Mutterlaugen ein Jatrorrhizinisomeres in Form seines Jodids isoliert werden. Dieses Jodid schmolz bei etwa 228° und gab bei der

⁸⁾ l. c.

⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 3064 (1921); 58, 2267 (1925); 59, 1496 (1926).

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London 127, 1462; Chem. Ztrbl. 1925, II, 1975.

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 675 (1927).

¹²⁾ E. Späth u. F. Berger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2100 (1930), äußern sich ähnlich.

¹³⁾ l. c.

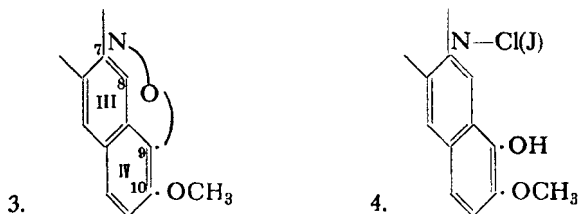
¹⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1939 (1925).

Reduktion mit Zink und Schwefelsäure eine tertiäre Phenolbase vom Fließpunkt etwa 135°, die aber infolge der geringen Menge nicht weiter gereinigt und charakterisiert werden konnte.

Für das Berberrubin¹⁵⁾ waren von G. Frerichs¹⁶⁾ die Formeln des 2,3-Dioxymethylen-10-methoxy-protoberberin-7,9-betains und des 2,3-Dioxymethylen-9-methoxy-protoberberin-7,10-betains¹⁷⁾ für das Berberrubin¹⁸⁾ diskutiert worden.

In Anlehnung daran hatten K. Feist und G. L. Dschu für das Palmatrubin entsprechende Formeln aufgestellt.

Um die Konstitution der Rubine zu klären, hatten wir Salze der Äthyläther des Berberrubins und des Palmatrubins hergestellt, die wir zu oxydieren gedachten. Wir waren gerade mit der Synthese der zu erwartenden Abbau-säuren der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure und der 4-Äthoxy-3-methoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure beschäftigt, als eine Arbeit von E. Späth und G. Burger¹⁹⁾ erschien, in der dieser Abbau beschrieben war. Dem Berberrubin kommt danach die durch Formel 3 wiedergegebene Konstitution zu: 2,3-Dioxymethylen-10-methoxy-protoberberin-7,9-betain, Palmatrubin ist entsprechend konstituiert: 2,3,10-Trimethoxy-protoberberin-7,9-betain. Säuren öffnen den Phenolbetainring unter Salzbindung (Formel 4).



In der Meinung, daß rubinartige Verbindungen oder deren Tetrahydroprodukte einmal in der Kolumbowurzel, der Berberiswurzel oder

¹⁵⁾ Daß Berberrubin verhältnismäßig leicht entsteht, zeigt auch eine Arbeit von R. Dietzel u. K. Söllner, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **268**, 223 (1930), die sich mit dem Verhalten des Berberins in Lösung beschäftigt und in der diese auf Grund optischer Untersuchungen zeigen konnten, daß in einer unter 4 Atm. Druck 8 Stunden lang erhitzten, 0,1%igen wässrigen Berberinchloridlösung 5% des Berberinchlorids in Berberrubin verwandelt werden.

¹⁶⁾ Arch. Pharmaz. **248**, 277 (1910); **251**, 321 (1913).

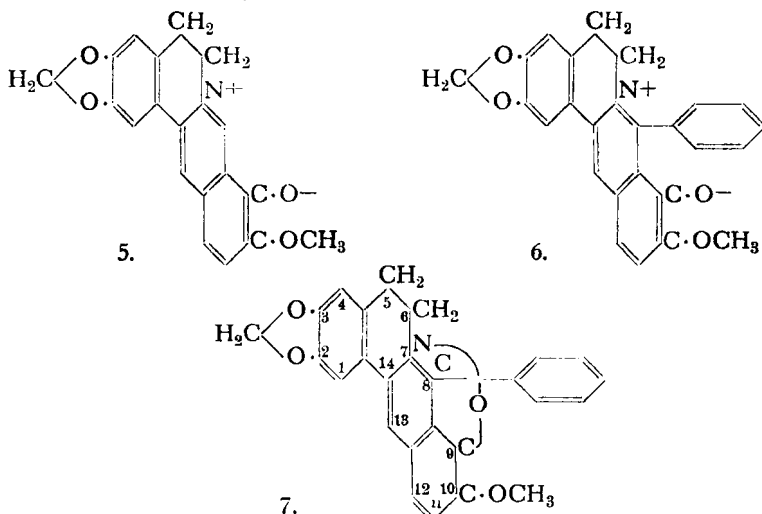
¹⁷⁾ Diese fernerliegende Möglichkeit scheint dann nicht so unwahrscheinlich, wenn man in Betracht zieht, daß das Dehydrokorybulbin — Gadamers u. Bruns, Arch. Pharmaz. **241**, 640 (1903) — und die Phenolbasen der Kolumbowurzel — K. Feist, Arch. Pharmaz. **245**, 611 (1907) — Phenolbetaine bilden. In diesen Alkaloiden stehen aber die Hydroxyle am C₂ und C₃. Auch das Protopapaverin Hesses enthält einen solchen Phenolbetainring: Späth u. Epstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 334 (1928).

¹⁸⁾ G. Frerichs bezeichnet die Einwirkungsprodukte von Halogenwasserstoffsäuren auf Berberrubin als Berberrubinhydrochlorid und -hydrojodid. Zweckmäßig beschränkt man die Bezeichnung Rubin nur auf das intensiv rot gefärbte Phenolbetain und bezeichnet die Salze entsprechend der Stellung der Phenolhydroxylgruppe usw., z. B. die Halogensalze des Palmatrubins als 9-Oxy-2,3,10-trimethoxy-protoberberinium-chlorid(-jodid).

¹⁹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **59**, 1486 (1926).

verwandten Pflanzen aufgefunden werden könnten und dort vielleicht auch Phenolbasen mit 2 oder mehr Hydroxylgruppen sich finden würden, wollten wir zeigen, wie man von bereits bekannten Basen oder Phenolbasen ausgehend derartige Stoffe vorher darstellen kann, um nach Erforschung ihrer Eigenschaften sie leichter in den Pflanzenextrakten auffinden zu können²⁰⁾. So stellten wir das Rubin des Jatrorrhizins und dessen Tetrahydroverbindung (3,9-Dioxy-2,10-dimethoxy-7,8,13,14-tetrahydroprotoberberin) dar.

Um die eigenartige Spannung, die bei der Rubinbildung durch die Sauerstoffbrücke hervorgerufen wird, etwas näher zu studieren, bereiteten wir aus Phenylldihydroberberin Phenylberberiniumchlorid²¹⁾ und erhitzen es im Kohlensäurestrom auf etwa 250°, wir erhielten ein Rubin (Formel 7) und auch eine entsprechende Tetrahydroverbindung. Es scheint jedenfalls so, als wenn die Sauerstoffbrücke ziemlich stabil ist. Man kann aber die Formeln der Rubine im Sinne neuerer Anschauungen auch als Dipol²²⁾ betrachten und gemäß den Formeln 5 und 6 schreiben.



Es war noch beabsichtigt, die dem 2,3-Dioxy-9,10-dimethoxy-protoberberiniumhydroxyd, dem 2,3,9,10-Tetramethoxy-13-methyl-protoberberinium-

²⁰⁾ Wie richtig dieser Gedankengang war, erhellt aus der 1927, als diese Arbeit dem Abschluß nahe war, erschienenen, oben zitierten Untersuchung von J. Gadamers, E. Späth und E. Mosettig, die zeigen konnten, daß ein von F. K. Knörck aus bei Wien gesammelten Korydalisknollen isoliertes Alkaloid 2,9-Dioxy-3,10-dimethoxy-7,8,13,14-tetrahydroprotoberberin ist. Das von Z. Kitasato — Chem. Ztrbl. 1926, I, 409 — als „d-Tetrahydroberberrubin“ angesehene Nandinin aus *Nandina domestica* muß nach E. Späth u. W. Leithe — Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 3007 (1930) — eine andere Konstitution haben.

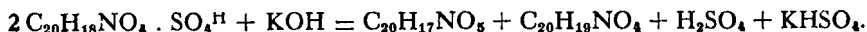
²¹⁾ M. Freund u. H. Beck, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4673 (1910); M. Freund u. E. Zorn, LIEBIGS Ann. 397, 107 (1913).

²²⁾ P. Pfeiffer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 1762 (1922).

hydroxyd (Dehydrokorydalin) und dem Kolumbamin²³⁾ entsprechenden Rubine und ihre Tetrahydroverbindungen darzustellen. Aus Materialmangel und aus den anfangs angegebenen Gründen sind diese Versuche zunächst unterblieben. Wir sind aber jetzt mit der Fortsetzung der Arbeit beschäftigt und hoffen, noch darüber berichten zu können.

2. Teil.

Nach den Arbeiten J. Gadamers²⁴⁾ kann das Berberiniumhydroxyd in drei Formen reagieren: als quaternäres Ammoniumhydroxyd, als Aldehyd (Berberinal) und als sekundärer Alkohol (Karbinolform). Daher läßt es sich als Berberinal nach Cannizzaro in Dihydro- und Oxyberberin überführen:



Dieselben Reaktionen haben wir am Palmatin und Äthylierungsprodukt des Berberrubins ausgeführt und so Dihydro- und Oxy-palmatin sowie 2,3-Methylenedioxy-10-methoxy-9-äthoxy-7,8-dihydro-protuberberin und 2,3-methylenedioxy-10-methoxy-9-äthoxy-8-oxo-7,8-dihydro-protuberberin erhalten. Das Oxy-palmatin hatte denselben Fließpunkt (183°) und die gleichen Eigenschaften, wie das etwa zur gleichen Zeit von R. D. Haworth, I. B. Koepfli und W. H. Perkins jun.²⁵⁾ synthetisch gewonnene.

Die Methyläthergruppe am C₆ ist auch im Oxyberberin leicht zu spalten, was schon durch Erhitzen einer Eisessiglösung des Oxyberberins, der nur wenige Tropfen Salzsäure zugefügt sind, bewirkt werden kann. Wir bekamen daher das entmethylierte Produkt, das man als „Ruboxyberberin“²⁷⁾ bezeichnen könnte, auch, wenn die bei der Cannizzaroreaktion zur Trennung der beiden Basen verwendete Salzsäure nicht restlos entfernt wurde. Dabei geht Dihydroberberin in Lösung. Die dem Oxyberberin anhaftende geringe Salzsäuremenge genügte, um beim Umkristallisieren aus Eisessig eine Abspaltung von Chlormethyl aus dem intermediär gebildeten Oxyberberinhydrochlorid eintreten zu lassen.

Auch F. Faltis²⁶⁾ hat beobachtet, daß beim Behandeln des Oxyberberins mit gasförmigem Chlorwasserstoff eine Methylgruppe abgespalten wird und dadurch eine Methoxylgruppe in eine Hydroxylgruppe übergeht, wobei „Methylnoroxyberberin“, eine in weißen, seidenartigen Kristallen erschei-

²³⁾ Das Kolumbamin war inzwischen von E. Späth u. G. Burger — Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 1486 (1926) — in der Kolumbowurzel aufgefunden und als Jatrorrhizinisomeres erkannt worden. Es ist 2-Oxy-3,9,10-trimethoxy-protuberberiniumhydroxyd.

Die Autoren isolierten und untersuchten Kolumbamin als Tetrahydroverbindung. Das dem Kolumbamin entsprechende Rubin würde bei der Reduktion eine tertiäre Base ergeben, die mit der Razemform des in Anmerkung 20 erwähnten 2,9-Dioxy-3,10-dimethoxy-7,8,13,14-tetrahydroprotuberberins identisch sein müßte. Dies wäre insofern wichtig, als bei der von J. Gadamers, E. Späth u. E. Mosettig¹¹⁾ versuchten partiellen Verseifung des d-Tetrahydropalmatins obige Base nicht resultierte.

²⁴⁾ Arch. Pharmaz. 243, 31 u. 37 (1905).

²⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1927, 548; Chem. Ztrbl. 1927, I, 2911.

²⁶⁾ Monatsh. Chem. 31, 573 (1910).

nende Substanz, entsteht, die in fast allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist und am C_{13} Halogensubstitutionsprodukte gibt wie das Oxyberberin.

Die Bildung dieses Stoffes ist auch sonst bei den Umsetzungen des Oxyberberins beobachtet worden. So hat E. Steinbrecher²⁷⁾ bei der Behandlung desselben mit Äthylmagnesiumjodid in Benzollösung bei Gegenwart von Dimethylanilin als Katalysator einen Stoff von den Eigenschaften und der Zusammensetzung $C_{19}H_{18}NO_5$ des Ruboxyberberins erhalten²⁸⁾. Ebenso entstand er bei der von Perkin durchgeführten elektrolytischen Reduktion des Oxyberberins neben Tetrahydroberberin, das das Hauptprodukt bildete. Perkin, Ray und Robinson²⁹⁾ erhielten Chlormethylnoroxyberberin bei der Synthese des Oxyberberins. Wir selbst konnten die Bildung des Ruboxyberberins beobachten, als wir Oxyberberin mit Jodmethyl zwecks Methylierung am Stickstoff im Rohr auf höhere Temperatur erhitzen. Es trat dabei keine Methylierung am Stickstoff ein, sondern eine teilweise Entmethylierung.

In allen diesen Fällen entstand dieselbe Substanz vom Fp. 248°, und es war anzunehmen, daß der Methyläther am C_6 unter Bildung einer Hydroxylgruppe gespalten wurde, wie auch F. Faltis vermutete. Da dies aber nicht bewiesen war, führten wir den Nachweis.

Daß überhaupt eine Hydroxylgruppe vorhanden ist, hat F. Faltis durch Azetylierung festgestellt, während ihm die Alkylierung nicht gelungen ist. Wir führten zunächst zwei Bestimmungen nach Tschugajew-Zerewitoff aus, die das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe ergaben.

Zur genauen Bestimmung der Lage der Hydroxylgruppe mußte aber die Äthylierung durchgeführt werden. Die bisher nicht ge-

²⁷⁾ Diss. Breslau, 1908, 43 u. 65; siehe auch J. Gadamers, Arch. Pharmaz. 248, 687 (1910).

Diese Autoren benennen den Stoff nicht. Am besten bezeichnet man ihn als Protoberberinderivat. Der Name „Ruboxyberberin“ legt die Stellung der Hydroxylgruppe fest, was mit „Methylnoroxyberberin“ nicht erreicht ist; man könnte vielleicht „Noroxyberberin-10-methyläther“ sagen. Doch ist der Name „Ruboxyberberin“ schon darum berechtigt, weil er eine gleiche Namensbildung bei dem aus Palmatin zu gewinnenden, bisher noch unbekannten „Ruboxy-palmatin“ gestattet.

²⁸⁾ Es erscheint eigenartig, daß beim Behandeln mit Magnesiumjodäthyl eine Entmethylierung eintritt, es sei aber auf eine Beobachtung von R. D. Hawthorth und W. H. Perkin jun. bei der Reaktion zwischen Papaveraldin und Magnesiumjodmethyl verwiesen, die zu einem teilweise entmethylierten Produkt: 7-des-Methylmethylpapaverinol führte. Journ. chem. Soc. London 127, 1448 bis 1453; Chem. Ztrbl. 1925, II, 1973 bis 1975. Hier heißt es: „Diese Verbindung zeigt auffallenderweise keinen Phenolcharakter. Sie löst sich in Alkalien nur in Spuren und läßt sich weder methylieren und azetylieren.“ — Dem Schmelzpunkt (165 bis 166°) nach könnte das von E. Steinbrecher einmal (S. 67) erhaltene schön kristallisierende Produkt der Äthyläther des Ruboxyberberins gewesen sein, der, wie hier gezeigt wird, so schwer zu erhalten ist, bei 169° schmilzt und dort einmal unter besonderen Umständen entstanden sein könnte.

²⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 127, 744 (1925).

lungene Alkylierung ließ vermuten, daß hier wie im 1-Oxyxanthon³⁰⁾ (Formel 11) und ähnlich konstituierten Stoffen die Konfiguration der Salizylsäure³¹⁾ vorlag.

Schon beim Vergleich der Formeln 9 und 11 scheint die Annahme berechtigt, daß sich im Ruboxyberberin die freie Hydroxylgruppe am C₆ befindet, um so mehr, als man dieses eigentümliche Verhalten bei der Alkylierung mit Erfolg zur Konstitutionsbestimmung komplizierter Polyoxyanthrachinone herangezogen hat³²⁾.

Der experimentelle Nachweis wurde dann auf folgende Weise geliefert:

Das Ruboxyberberin gab bei der Äthylierung 2,3-Dioxymethylen-10-methoxy-9-äthoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin (Formel 10). Den selben Stoff erhielten wir aus Berberrubin, dessen Konstitution inzwischen erkannt war³³⁾ (siehe nebenstehende Übersicht).

Wie es T a m b o r³⁴⁾ gelungen ist, das 1-Oxyxanthon (Formel 11) mit Dimethylsulfat in der Hitze zu methylieren, so konnte auch das Ruboxyberberin in siedender alkoholischer Kalilauge mit Diäthylsulfat äthyliert werden. Die Ausbeute war gering³⁵⁾, aber der erhaltene Äthyläther war mit dem aus Berberrubin durch Äthylierung und durch Cannizzarose Reaktion bereiteten Produkt identisch. Der Äthyläther war somit 2,3-Methylendioxy-10-methoxy-9-äthoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin (Formel 10), die Äthoxygruppe und somit

³⁰⁾ Die etwas ungewöhnliche Schreibweise der Formel des 1-Oxyxanthons ist des besseren Vergleiches wegen gewählt.

Ähnliche Konstitution und die gleichen Methylierungsschwierigkeiten finden wir noch bei:

Morin und Quercetin: H e r z i g und H o f m a n n, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 155 (1909); Monatsh. Chem. **30**, 536 (1909); W a l i a s c h k o, Arch. Pharmaz. **242**, 242 (1904); Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 726 (1909).

Oxyanthrachinonen: G r a e b e, LIEBIGS Ann. **349**, 204 (1906).

Oxyxanthonen: T a m b o r, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 789 (1908).

Oxyflavonen: T a m b o r, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43**, 1883 (1910).

Es sei hier auch auf das Verhalten des 5,6-Dioxy-1,4-naphthochinons bei der Azetylierung hingewiesen: D i m r o t h, LIEBIGS Ann. **456**, 177 (1927).

Die Reaktionsfähigkeit des entmethylierten Oxyberberins mit Boressigester (nach D i m r o t h, LIEBIGS Ann. **446**, 97) soll gelegentlich noch geprüft werden.

³¹⁾ H e r z i g, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 2119 (1894).

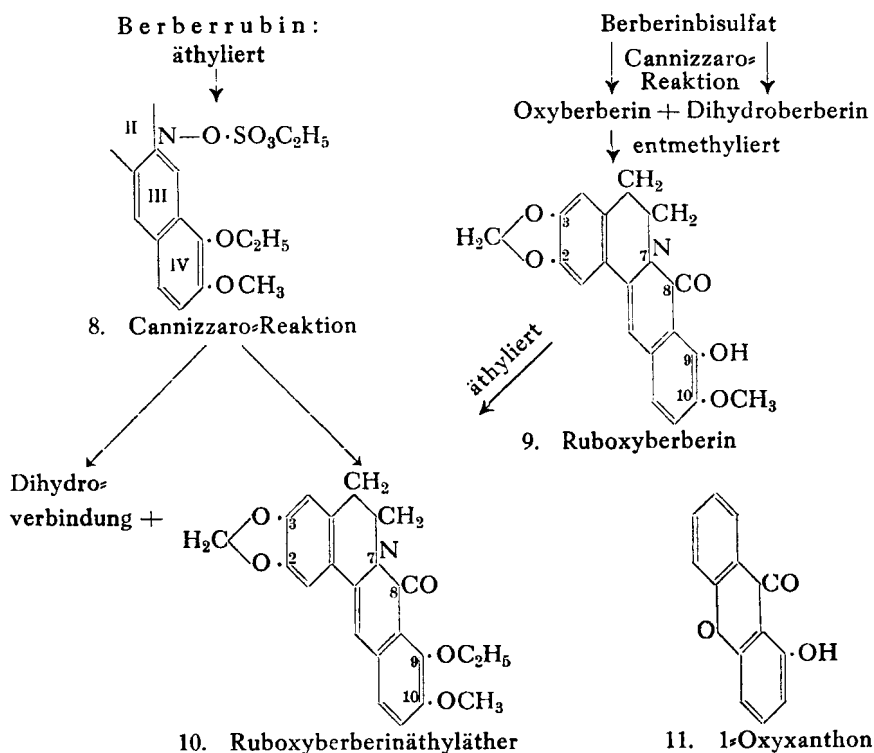
³²⁾ O e s t e r l e und T i s k a, Arch. Pharmaz. **246**, 114, 435 (1908).

³³⁾ E. S p ä t h und G. B u r g e r, l. c.

³⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43**, 1883 (1910).

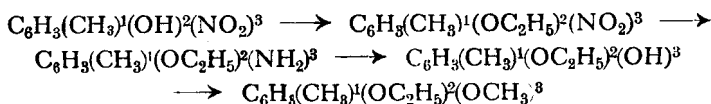
³⁵⁾ Beim entmethylierten Oxyberberin ist die Alkylierung deshalb noch besonders schwierig, weil es sich nicht in Natronlauge löst. Daher rührt wohl auch die schlechte Ausbeute; doch sind auch die Alkylierungen oben erwähneter, ähnlich konstituierter Stoffe immer mit geringen Ausbeuten verlaufen. Bei der Unlöslichkeit in Lauge kam auch die Alkylierung des trockenen Kaliumsalzes, welche Methode z. B. G r a e b e und A d e r s, LIEBIGS Ann. **318**, 367 (1901), und S p ä t h und R ö d e r, Monatsh. Chem. **43**, 96 (1922), und wir selbst beim 3-Nitro-2-oxy-1-methylbenzol anwandten, nicht in Frage.

die Hydroxylgruppe sitzen am C₆. Das entmethylierte Oxyberberin ist 2,3-Methylenedioxy-9-oxo-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin (Formel 9).



Schließlich sei noch kurz skizziert, wie die Synthese der 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure durchgeführt wurde, die ursprünglich zum Vergleich mit der aus dem äthylierten Berberrubin zu erwartenden Abbausäure dienen sollte.

Für die Synthese konnten die Arbeiten F. v. Bruchhausens³⁶⁾, die die Synthese der 2-Methyl-veratrumssäure und der Methyläthyläther-nor-m-hemipinsäure zum Ziele hatten, richtunggebend sein. Der Verlauf der von uns durchgeführten Synthese des 3-Methoxy-2-äthoxy-toluols geht aus folgenden Formeln hervor:

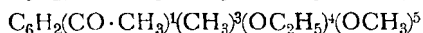
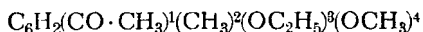


Aus dem 3-Methoxy-2-äthoxy-toluol und Azetylchlorid konnte nach Friedel-Crafts ein dickes Öl von Ketoncharakter erhalten werden, das

³⁶⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 263, 575 u. 602 (1925).

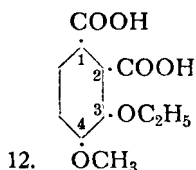
im Vakuum unzersetzt destillierte. Das farblose Öl war nicht zur Kristallisation zu bringen, lieferte aber ein Oxim vom Schmp. 123° und ein Semikarbazon. Letzteres schmolz bei 150°, erstarrte bei höherem Erhitzen (gegen 165 bis 170°) wieder und schmolz dann nochmals bei 231°. Vielleicht erleidet das Semikarbazon eine ähnliche Zersetzung, wie sie W. Borsche³⁷⁾ beim Erhitzen des Azetophenonsemikarbazons über den Schmelzpunkt beobachtete, wobei sich Methylphenylketazin und Hydrazodikarbonamid bilden.

Es konnte aber auch ein Gemisch von isomeren Ketonen vorliegen:



F. v. Bruchhausen hat bei der Synthese der 2-Methyl-veratrumssäure nur die Bildung des 2-Methylazetoveratrons beobachtet, das er auch kristallisiert erhielt.

Daß bei der Einwirkung von Azetylchlorid auf 3-Methoxy-2-äthoxy-toluol wahrscheinlich kein einheitliches Keton entstanden war, dafür sprachen auch die bei der Oxydation erhaltenen Ergebnisse. Zunächst wurde beim Arbeiten mit Natriumhypoiodit eine Säure isoliert, die bei etwa 115° schmolz, aber nicht scharf, und die schwer zur Kristallisation zu bringen war. Die Titrationen und die Analysen deuten auf eine Methoxy-äthoxy-toluylsäure hin. Bei der weiteren Oxydation dieser Säure wurde ebenso wie bei der direkten Oxydation des Ketons mit Kaliumpermanganat ein Gemisch von Säuren erhalten, das aus Mono- und Dikarbonsäuren bestand und der weiteren Oxydation gewisse Widerstände entgegengesetzte. Es konnten neben der obenerwähnten Methoxy-äthoxy-toluylsäure eine Säure vom Schmp. 125°, die der Titration nach eine Methoxy-äthoxy-methyl-benzoyl-ameisensäure ist, eine Säure vom Schmp. 246°, die nicht näher untersucht wurde, und in geringer Menge eine bei 176 bis 178° unter Anhydridbildung schmelzende Dikarbonsäure, deren Titration und Analyse auf die erwartete 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure (Formel 12) stimmen, isoliert werden. Über die



anderen Oxydationsprodukte muß eine weitere Untersuchung Aufschluß geben. Daß die wenn auch in geringer Menge isolierte Dikarbonsäure die gesuchte 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure ist, geht auch aus einer während dieser Versuche erschienenen, mehrfach zitierten Arbeit von E. Späth und G. Burger hervor, die dieselbe Säure aus der von R. Wegscheider³⁸⁾ aus Hemipinsäure dargestellten 4-Methoxy-3-äthoxybenzol-1,2-dikarbonsäure, deren Konstitution durch Abbau zur Isovanillinsäure bewiesen wurde, erhielten. Der Fp. (105°) des von uns erhaltenen Anhydrids stimmt ebenfalls mit dem von E. Späth und G. Burger angegebenen überein.

³⁷⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 4301 (1901).

³⁸⁾ Monatsh. Chem. 3, 378 (1882).

Experimenteller Teil.

Ausgangsmaterial.

Das zu den Untersuchungen dienende Berberin wurde als Berberinbisulfat von Merck bezogen. Für die Darstellung der Alkaloide der Kolumbowurzel stand ein dickes Extrakt zur Verfügung, das leider keine guten Alkaloidausbeuten lieferte. Dieses wurde mit verdünnter Salzsäure ausgekocht, bis nichts mehr in Lösung ging, und die so erhaltene gelbe Flüssigkeit wurde mit Jodkali oder Rhodankali oder Perchlorsäure gefällt. Die amorphen Niederschläge wurden nach den Angaben von Feist und Dschu mit eiskalter, verdünnter, etwa 6%iger Kalilauge behandelt oder nach den Angaben von Späth und Duschinsky auf der Nutsche erst mit Kaliumkarbonatlösung, dann mit Natronlauge ausgewaschen. Die roten Lösungen enthielten die Phenolbasen, der Rückstand sollte nur Palmatinsalz sein. Es gelang auch sehr leicht, daraus die Palmatinsalze, das bekannte Jodid und das bisher nicht hergestellte Rhodanid und Perchlorat, rein zu erhalten. Die Mutterlaugen wurden immer restlos aufgearbeitet, da mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß in der Kolumbowurzel noch andere, bisher unbekannte Alkaloide enthalten sind. Trotz der ausgiebigen Behandlung der Jodidfällung mit Lauge ist dennoch eine Phenolbase von dem Palmatinjodid zurückgehalten worden. Einmal ist es daher gelungen, ein paar Zentigramm einer bisher unbekannten Phenolbase in Form ihres Jodids zu isolieren. Sie wurde in den letzten Mutterlaugen vom Palmatinjodid aufgefunden. Das Jodid schmolz bei 228°, während das Jatrorrhizinjodid bei 210 bis 212° schmilzt. Auf die Schwierigkeit der vollständigen Trennung der Kolumboalkaloide voneinander hat besonders K. Feist hingewiesen.

Jodid der neuen Phenolbase.

5.274 mg Sbst.: 9.918 mg CO₂, 2.077 mg H₂O.

C₂₀H₂₀NO₄J (465.14). Ber.: C 51.60, H 4.33.
Gef.: C 51.29, H 4.41.

Die elementare Zusammensetzung entspricht der des Jatrorrhizinjodids.

Bei der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure entstand eine amorphe tertiäre Phenolbase vom Fp. 135 bis 137°.

Palmatinrhodanid: Die Rhodanide und Perchlorate der Kolumboalkaloide sind fast ebenso unlöslich wie die Jodide. Daher eignen sich wegen ihrer Wohlfeilheit Rhodankali und Perchlorsäure ebenso gut als Fällungsmittel. Die beiden Palmatinsalze wurden rein dargestellt und untersucht. Das Rhodanid kristallisiert aus Alkohol in braunen Prismen, aus Wasser in gelben Nadeln. Fp. 210° (Zersetzung).

0.2334 g Sbst.: 0.1358 g BaSO₄. — 0.2104 g Sbst.: 0.1209 g BaSO₄.

C₂₁H₂₂NO₄. SCN (410.256). Ber.: S 7.82.
Gef.: S 7.99, 7.89.

Palmatinperchlorat: Aus Alkohol wurden derbe braune Prismen, aus Wasser dünne gelbe Nadeln vom Fp. 262° (Zersetzung) erhalten.

0.2521 g Sbst.: 0.0816 g AgCl. — 0.2737 g Sbst.: 0.0864 g AgCl.

C₂₁H₂₂NO₄. ClO₄ (451.646). Ber.: Cl 7.85.
Gef.: Cl 8.01, 7.81.

Aus der Laugenlösung wurden die schwer löslichen Salze der Alkaloide durch Säurezusatz wieder abgeschieden. Jatrorrhizinrhodanid und -jodid waren nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol in kristallisiertem Zustand zu isolieren, das Perchlorat konnte dagegen nicht zur Kristallisation gebracht

werden, es lieferte aber bei der Reduktion, wenn auch in schlechterer Ausbeute als die anderen Salze, das bekannte Tetrahydrojatrorrhizin. Fp. 213° (unkorrigiert³⁰⁾), im offenen Röhrchen bestimmt.

Palmatrubin.

5 g Palmatinchlorid wurden für sich oder nach Suspension in 50 g hochsiedendem Petroleum (über 200°) auf etwa 190° erhitzt. Die rote Masse wurde durch Auswaschen mit Äther vom Petroleum befreit, doch haftete dieses sehr fest. Daher war es günstiger, das Palmatinchlorid für sich zu erhitzen. Die rote Masse wurde in Wasser gelöst, das Rubin mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten der über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung hinterblieb ein roter Rückstand, der nach dem Umlösen aus Methylalkohol dunkelrote Kristalle vom Fp. etwa 300° lieferte. Ausbeute etwa 3 g.

Rückverwandlung des Palmatrubins in Palmatinjodid.

0.1 g Palmatrubin wurden im Einschlußrohr mit 2 ccm Jodmethyl auf 100° erwärmt. Nach dem Verdunsten des überschüssigen Jodmethyls und Umkristallisieren des Rückstandes aus wässriger schwefliger Säure wurde Palmatinjodid vom Fp. 239 bis 240° (Zersetzung) erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Palmatinjodid lag bei derselben Temperatur.

2,3,10-Trimethoxy-9-oxyprotoberberiniumchlorid: Die Lösung des Palmatrubins in verdünnter Salzsäure hinterließ beim Eindunsten braune Kristalle, die in ihrem Aussehen bei mikroskopischer Betrachtung deutlich an das Bild der Alge *Pleurosigma angulatum* erinnerten, wie es auch Frerichs und Stöpel für das „Berberubinchlorid“ angeben.

0.2332 g Sbst.: 0.0915 g AgCl. — 0.2127 g Sbst.: 0.0830 g AgCl.

$C_{20}H_{20}NO_4 \cdot Cl$ (373.63). Ber.: Cl 9.49.

Gef.: Cl 9.71, 9.65.

2,3,10-Trimethoxy-9-oxyprotoberberiniumjodid: Die salzsaure Lösung des Palmatrubins wurde tropfenweise mit Jodkaliumlösung 1:3 versetzt, bis ein neu hinzugefügter Tropfen keine Fällung mehr hervorrief. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Wasser, dann aus wässrigem Alkohol umgelöst. Nach mehrmaligem Umkristallisieren wurden gelbe Nadeln vom Fp. 224 bis 228° erhalten.

2.578 mg Sbst.: 4.878 mg CO_2 , 1.006 mg H_2O . — 0.1029 g Sbst.: 0.0510 g AgJ. — 0.0763 g Sbst.: 0.1146 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{20}H_{20}NO_4 \cdot J$ (465.14). Ber.: C 51.60, H 4.34, J 27.29, OCH_3 19.99.

Gef.: C 51.50, H 4.37, J 26.80, OCH_3 19.85.

2,3,10-Trimethoxy-9-oxy-7,8,13,14-tetrahydroprotoberberin: 1 g Palmatrubin wurde in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst. Die gelbbraune Flüssigkeit wurde mit 20 ccm Eisessig und einigen Stücken Zink versetzt. Durch Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Hydrierung beschleunigt. Die nach einigen Stunden fast farblos gewordene Flüssigkeit wurde nach dem Filtrieren mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Das dadurch ausgefällte, rötlich-weiße Chlorid wurde nach dem Absaugen in 20 ccm Wasser heiß gelöst. Auf Zusatz einiger Tropfen Ammoniak zu der erkalteten Lösung schied sich die freie Base aus. Aus Methylalkohol umgelöst, kristallisierte sie in Nadeln vom Schmp. 150°. (Späth u. Burger: 148 bis 149°.) Der Mischschmelzpunkt mit Tetrahydropalmatin, das ebenfalls bei 150° schmilzt, lag bei 130°.

³⁰⁾ Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit sind unkorrigiert angegeben.

Lösungen des Tetrahydropalmatrubins und seiner Salze dürfen nicht zu lange erwärmt werden. Die Neigung zur Rückbildung des quaternären Palmatrubins ist groß und zeigt sich durch Rotfärbung der Lösungen.

2.517 mg Sbst.: 6.468 mg CO₂, 1.556 mg H₂O. — 3.137 mg Sbst.: 0.105 ccm N (740 mm, 13°).

C₂₀H₂₃NO₄ (341.194). Ber.: C 70.34, H 6.80, N 4.11.

Gef.: C 70.09, H 6.92, N 3.89.

Äthylierung des Palmatrubins.

2,3,10-Trimethoxy-9-äthoxy-protoberberiniumjodid:

I. 2 g Palmatrubin wurden mit überschüssigem Jodäthyl auf dem Wasserbad am Rückflußkühler so lange erhitzt, bis die rotviolette Farbe des Palmatrubins verschwunden war und die Bildung des quaternären Jodids vollendet schien (etwa 5 Stunden). Das überschüssige Jodäthyl wurde abdestilliert und der Rückstand nach dem Ausziehen mit kalter Natronlauge aus wässrigem Alkohol unter Zusatz von schwefliger Säure umgelöst. Es wurden gelbbraune Nadeln vom Fp. 227 bis 230° (Zersetzung) erhalten. Ausbeute 1.9 g.

II. 2 g Palmatrubin wurden in etwa 20 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und die Lösung tropfenweise unter dauerndem Umschütteln und Erhitzen auf 90° mit Diäthylsulfat versetzt, so lange, bis saure Reaktion eintrat. Dann wurden abwechselnd Natronlauge und Diäthylsulfat zugegeben, bis die Farbe der Reaktionsflüssigkeit braun wurde. Das Äthosulfat kristallisierte beim Erkalten aus, wurde in Wasser gelöst und mit Jodkali ins Jodid übergeführt. Ausbeute 2.1 g Jodid.

0.1504 g Sbst.: 0.2971 g CO₂, 0.0671 g H₂O. — 0.1721 g Sbst.: 0.3391 g CO₂, 0.0799 g H₂O. — 0.0846 g Sbst.: 0.0403 g AgJ. — 0.0546 g Sbst.: 0.1047 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₂H₂₄NO₄.J (493.172). Ber.: C 53.54, H 4.91, J 25.74.

Gef.: C 53.87, 53.74, H 4.99, 5.19, J 26.00.

Für 3OCH₃ + 1OC₂H₅. Ber.: AgJ 0.1040.

Gef.: AgJ 0.1047.

2, 3, 10-Trimethoxy-9-äthoxy-7, 8, 13, 14-tetrahydroprotoberberin: 1 g 2,3,10-Trimethoxy-9-äthoxy-protoberberiniumjodid wurde durch Erwärmen mit Silbernitratlösung ins Nitrat übergeführt. Dieses wurde in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure und 20 ccm Eisessig gelöst und die Flüssigkeit nach Zusatz einiger Stücke granulierten Zinks auf dem Wasserbad erwärmt, bis die gelbbraune Farbe fast vollständig verschwunden war. Nach dem Filtrieren wurde die erkaltete Flüssigkeit mit Ammoniak übersättigt und das dadurch ausgeschiedene Produkt nach dem Absaugen aus Methylalkohol umgelöst. Die erhaltenen Blättchen schmolzen bei 116°. (Späth u. Burger: 115°)

2.783 mg Sbst.: 7.278 mg CO₂, 1.863 mg H₂O. — 3.651 mg Sbst.: 0.115 ccm N (740 mm, 18°).

C₂₂H₂₇O₄N (369.226). Ber.: C 71.5, H 7.37, N 3.79.

Gef.: C 71.36, H 7.49, N 3.60.

Jatrorrhizrubin.

0.6 g fein gepulvertes Jatrorrhizinchlorid wurden im Kohlensäurestrom 3 Stunden lang auf etwa 190° erhitzt. Die sehr aufgeblähte rote Masse war ohne weiteres nicht in Chloroform löslich, erst nach dem Anschütteln mit Wasser färbte sich die Chloroformschicht rubinrot. Daher wurde die ganze Masse in Wasser gelöst und diese Lösung mit

Chloroform ausgeschüttelt, bis dieses kaum noch gefärbt wurde. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform verdunstet und der hinterbleibende rote Rückstand in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure und 10 g Eisessig gelöst. Nach dem Versetzen mit Zinkstücken erwärmte man auf dem Wasserbad bis zur Farblosigkeit. In der filtrierten Lösung trat auf Zusatz von Kochsalzlösung keine Abscheidung eines schwer löslichen Chlorides ein, daher wurde mit Ammoniak übersättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ beim Abdestillieren einen schwach rötlichen Rückstand, der beim Umlösen aus Alkohol farblose Nadeln lieferte, die bei 164° schmolzen und die Zusammensetzung des 3,9-Dioxy-2,10-dimethoxy-7,8,13,14-tetrahydroprotoberberins zeigten.

3.105 mg Sbst.: 7.962 mg CO₂, 1.831 mg H₂O. — 6.025 mg Sbst.: 0.225 ccm N (748 mm, 16°).

C₁₉H₂₁NO₄ (327.178). Ber.: C 69.69, H 6.47, N 4.28.
Gef.: C 69.93, H 6.60, N 4.34.

Phenylberberrubin.

8-Phenyldihydroberberin: Die Vorschrift von Freund und Beck wurde etwas abgeändert. Die Phenylmagnesiumbromidlösung wurde aus 5 g Brombenzol, 0.8 g Magnesium und 50 ccm Äther bereitet und zu einer Aufschlämmung von 3 g Berberinbisulfat in 25 ccm Äther gegeben. Nach dreistündigem Kochen wurde noch einmal dieselbe Menge Phenylmagnesiumbromidlösung zugegeben und nach nochmaligem dreistündigem Erhitzen das Gemisch durch Aufgießen auf zerkleinertes Eis und verdünnte Schwefelsäure zersetzt. Der größte Teil des Phenyldihydroberberins blieb ungelöst. Der kleinere Teil wurde aus der Lösung durch Ammoniak gefällt. Nach dem Umlösen aus Benzol und Alkohol wurden Prismen vom Fp. 196° erhalten, während Freund und Beck den Fp. 195° angeben.

8-Phenylberberinchlorid: 0.75 g Phenyldihydroberberin wurden in 20 ccm verdünnter Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von 2 g Merkuroazetat in 30 ccm Wasser versetzt. Es wurde 4 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde vom abgeschiedenen Merkuroazetat abfiltriert. Es wurden 0.9317 g gewogen, während für die Oxydation die Abscheidung von 0.9407 g Merkuroazetat erforderlich ist. Das Filtrat wurde nach Zusatz von Salzsäure durch Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit und eingedunstet. Das Phenylberberinchlorid kristallisierte in gelben, seidenartigen Nadeln. Der Schmelzpunkt war unscharf. Es trat gegen 270° Zersetzung ein.

0.35 g Sbst.: 0.049 g H₂O.

[C₂₆H₂₂NO₄ · Cl + 4 H₂O] (519.71). Ber.: H₂H 13.87.
Gef.: H₂O 14.0.

8-Phenylberberinjodid: Durch Fällen der Lösung von 0.1 g Phenylberberinchlorid in 10 ccm Wasser mit Jodkalilösung entstand ein amorpher, gelber Niederschlag. Nach dem Umlösen aus Wasser unter Zusatz von schwefliger Säure wurden braune Täfelchen vom Fp. 276° (Zersetzung) erhalten.

8-Phenyl-tetrahydroberberin: 0.15 g 8-Phenylberberinchlorid wurden in 50 ccm Wasser gelöst, 10 ccm Eisessig und 5 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzugegeben und nach Zusatz von granuliertem Zink erwärmt, bis völlige Entfärbung eingetreten war. Nach dem Übersättigen mit Ammoniak wurde die vollständig farblose Flüssigkeit mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ einen Rückstand, der nach dem Umlösen aus Alkohol Prismen vom scharfen Schmp. 222° lieferte, während Freund und Meyer 223° angeben und Steinbrecher keine Tetrahydroverbindung erhielt⁴⁰⁾.

8-Phenylberberrubin: 0.3 g getrocknetes 8-Phenylberberinchlorid wurden 2 Stunden lang im Kohlensäurestrom auf 250° erhitzt. Das abgespaltene Chlormethyl konnte in der Vorlage mit Silbernitrat nachgewiesen werden. Die erhitzte Masse zeigte äußerlich wenig Veränderung, beim Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Chloroform wurde aber dieses dunkelrot gefärbt. Da die Trennung des Rubins vom unveränderten Ausgangsmaterial durch Ausschütteln mit Chloroform langwierig ist, wurde die Reaktionsmasse in verdünnter Schwefelsäure gelöst und nach Zusatz von Zink und Eisessig bis zur Farblosigkeit erwärmt. Mit Kochsalz wurde ein schwerlösliches Chlorid gefällt, das abgesaugt und mit 3%iger Kalilauge geschüttelt wurde, um Phenyltetrahydroberberin vom Phenyltetrahydroberberrubin zu trennen. Die Lösung in Kalilauge wurde vorsichtig neutralisiert, mit Natriumbikarbonat schwach alkalisiert und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ nach dem Trocknen über Natriumsulfat beim Verdunsten einen rötlich-weißen Rückstand. Aus Alkohol wurden schwach rötlich gefärbte Nadeln vom Fp. 173° erhalten.

3.491 mg Sbst.: 9.611 mg CO_2 , 1.834 mg H_2O . — 5.932 mg Sbst.: 0.185 ccm N (749 mm , 15°).

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (401.194). Ber.: C 74.77, H 5.78, N 3.49.
Gef.: C 75.08, H 5.88, N 3.64.

Cannizzarosche Reaktionen.

Oxy- und Dihydropalmatin: Die Lösung von 1 g Palmatinchlorid in 30 ccm Wasser wurde mit 15 ccm 50%iger Natronlauge versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich der entstandene Niederschlag zu einer zähen Masse zusammengeballt hatte. Nach dem Erkalten wurde diese fein zerrieben und mit derselben Lauge fünf Stunden lang weiter erwärmt. Der Niederschlag wurde auf einem Jenaer Glasfilter gesammelt und mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt. Das Dihydropalmatin ging dabei in Lösung, während Oxypalmatin zurückblieb. Letzteres wurde durch Lösen in Eisessig,

⁴⁰⁾ E. Steinbrecher (Dissertation, Breslau 1908) u. Gadamer (Arch. Pharmaz. 248, 685 [1910]) nehmen an, daß bei der Oxydation des Phenylidihydroberberins mit Jod Isophenylberberiniumsalze auftreten, die bei der Reduktion nicht Phenyltetrahydroberberin ergeben. Wir haben diese Frage erneut geprüft und werden darüber im Zusammenhang mit anderen homologen Berberinen berichten.

Fällen durch Wasserezusatz und Umkristallisieren aus Alkohol rein erhalten. Fp. 183° (Perkin und Haworth 183°). Ausbeute 0.3 g.

3.619 mg Subst.: 9.117 mg CO₂, 1.895 mg H₂O. — 7.641 mg Subst.: 0.255 ccm N (747 mm, 19°).

C₂₁H₂₁O₅N (367.178). Ber.: C 68.63, H 5.75, N 3.82.

Gef.: C 68.7, H 5.86, N 3.84.

Aus der schwefelsauren Lösung wurde das Dihydropalmatin durch Natriumbikarbonat abgeschieden und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat hinterließ die Chloroformlösung gelbe, prismatische Kristalle vom Fp. 181°, die sich an der Luft rasch oxydierten. Auch aus Alkohol und Benzol konnte der Stoff gut kristallisiert erhalten werden. Ausbeute 0.2 g.

Oxy- und Dihydroberberin wurden ebenso erhalten und genau so gestaltete sich auch die Darstellung von den Homologen: 2,3-Methylendioxy-9-äthoxy-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin und 2,3-Methylendioxy-9-äthoxy-10-methoxy-7,8-dihydroprotoberberin. 1 g 2,3-Methylendioxy-9-äthoxy-10-methoxyprotoberberiniumäthosulfat wurde in 20 ccm Wasser gelöst und mit 10 ccm 50%iger Natronlauge versetzt. Es wurde acht Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt und das Zusammenbacken durch öfteres Umrühren vermieden. Die Trennung geschah wie oben bei den Palmatinverbindungen.

2,3-Methylendioxy-9-äthoxy-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin: Fp. 169°, nach dem Umlösen aus Alkohol.

2.729 mg Subst.: 6.889 mg CO₂, 1.310 mg H₂O. — 7.022 mg Subst.: 0.235 ccm N (747 mm, 19°).

C₂₁H₁₉O₅N (365.162). Ber.: C 69.01, H 5.24, N 3.83.

Gef.: C 68.85, H 5.37, N 3.85.

2,3-Methylendioxy-9-äthoxy-10-methoxy-7,8-dihydroprotoberberin: gelbe Prismen aus Alkohol und Chloroform vom Fp. 151 bis 153°.

Ruboxyberberin.

2,3-Methylendioxy-9-oxo-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin: Diese in Alkohol und Benzol sehr schwer lösliche, aber daraus in langen seidenartigen Nadeln vom Fp. 248° kristallisierende Verbindung wurde durch etwa 10 Minuten langes Erhitzen einer Lösung von 0.5 g Oxyberberin in etwa 15 ccm Eisessig, der etwa 1 ccm 36%iger Salzsäure zugegeben war, gewonnen. Der Stoff löste sich leicht in Essigsäureanhydrid, beim Erhitzen einer solchen Lösung unter Zusatz eines Tropfens Schwefelsäure zum Sieden bildete sich 2,3-Methylendioxy-9-azetoxo-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin vom Fp. 242°, Faltis gibt für „Azetyl-methyl-nor-oxyberberin“ ebenfalls 242° an.

Ruboxyberberin löst sich nicht in Alkalilauge, die Hydroxylgruppe konnte aber durch zwei Bestimmungen nach Zerevitinoff (Pyridin als Lösungsmittel) nachgewiesen werden.

0.2288 g Subst.: 20.0 ccm Methan (21°, 750 mm). — 0.1527 g Subst.: 12.0 ccm Methan (21°, 750 mm). — 0.1347 g Subst.: 0.095 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₈H₁₁NO₃(OH)(OCH₃) (337.13). Ber.: OH 5.03, OCH₃ 9.23.

Gef.: OH 6.07, 5.48, OCH₃ 9.32.

Äthylisierung: 0.1 g 2,3-Methylenedioxy-9-äthoxy-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin wurden in 10 ccm Diäthylsulfat gelöst und die Lösung mit 100 ccm Alkohol am Rückflußkühler von 1 m Länge zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurde abwechselnd Diäthylsulfat und 50%ige Kalilauge gegeben, bis von beiden 5 ccm verbraucht waren, so daß stets Diäthylsulfat im Überschuß vorhanden war. Es fand starkes Aufschäumen und heftigste Reaktion statt.

Die rötliche Lösung wurde nach dem Erkalten von dem Bodensatz getrennt. Dieser wurde mit wenig Alkohol im Reagenzglas erwärmt. Es kristallisierten rötlich-weiße Nadeln aus, die bei 170° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit 2,3-Methylenedioxy-9-äthoxy-10-methoxy-8-oxo-7,8-dihydroprotoberberin lag bei 169 bis 170°. Die Ausbeute betrug 0.011 g.

Es konnte noch festgestellt werden, daß aus dem durch Äthylisierung des Berberrubins entstehenden 2,3-Methylenedioxy-9-äthoxy-10-methoxyprotoberberiniumchlorid durch Erhitzen auf 200° das Rubin zurückgebildet wird. Anscheinend wird hier die Äthylgruppe ebenso leicht abgespalten wie die Methylgruppe. Dagegen verhielt sich der Ruboxyberberinäthyläther gegen Eisessig-Chlorwasserstoff anders als Oxyberberin. Schon ein Tropfen verdünnte Salzsäure, der 10 ccm einer erwärmten Eisessiglösung des Stoffes zugesetzt wurde, rief die Bildung eines in Methylalkohol fast unlöslichen, in Eisessig nur äußerst schwer löslichen, aber daraus durch Wasserzusatz kristallin fällbaren, erst bei 320° schmelzenden Stoffes hervor. Durch halbstündiges Einleiten von Chlorwasserstoff in die siedende Eisessiglösung wurde dieser Stoff in erheblicher Ausbeute erhalten. Wurde in die siedende Eisessiglösung des Oxyberberins länger, als Faltis angibt, Salzsäuregas eingeleitet, so entstand auch hier nicht Ruboxyberberin, sondern ein Stoff vom Schmp. 315°, der in bezug auf die Löslichkeit sich ebenso verhält wie der oben erwähnte. Diese Stoffe wurden aber zunächst nicht näher untersucht⁴¹⁾.

4-Methoxy-3-äthoxybenzol-1,2-dikarbonsäure.

3-Nitro-2-oxytoluol: Es wurde nach der von F. v. Bruchhausen⁴²⁾ abgeänderten Vorschrift von A. W. Hofmann und Miller⁴³⁾ gearbeitet: 100 g o-Kresol wurden in 150 g Eisessig gelöst und die Lösung in Eiskochsalz gestellt. Ebenso wurde ein Salpetersäure-Eisessig-Gemisch (150.0 : 450.0) durch Eiskochsalz gut gekühlt. Beide Gefäße wurden durch einen Heber mit Glashahn verbunden, so daß die Salpetersäurelösung tropfenweise zur Kresollösung zufließ. Durch fortgesetztes Rühren wurde erreicht, daß die Reaktionstemperatur 5° nicht überstieg. Es wurde in viel Wasser gegossen; die Nitroprodukte wurden durch Wasserdampfdestillation getrennt.

⁴¹⁾ Es sei nur kurz erwähnt, daß W. H. Perkin jun. — Journ. chem. Soc. London 113, 765 — bei der elektrolytischen Reduktion des Oxyberberins auch in geringer Menge einen über 300° schmelzenden Stoff erhielt, der aber nicht näher untersucht wurde.

⁴²⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 263, 594 (1925).

⁴³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14, 567 (1881).

Das zuerst übergehende 3-Nitro-2-oxy-toluol vom Fp. 76° resultierte in einer Ausbeute von 60 g.

3-Nitro-2-äthoxy-toluol: 15 g 3-Nitro-2-oxy-toluol wurden mit 11,2 g 50%iger Kalilauge gut verrieben und im Trockenschrank bei 110° getrocknet. Der rote Rückstand wurde noch warm fein zerrieben, in einen Rundkolben übergeführt, mit 7 g Toluol aufgeschlämmt und mit 17 g Diäthylsulfat versetzt. Nach zweistündigem Erwärmen mit aufgesetztem Steigrohr auf 110° war die rote Farbe des Kolbeninhaltes verschwunden und eine braune Lösung entstanden, die zur Zerstörung des überschüssigen Diäthylsulfats mit Natronlauge erhitzt wurde. Dabei sammelte sich der gebildete Äthyläther als braunes Öl am Boden an. Im Scheidetrichter konnte es von der überstehenden wässrigen Flüssigkeit getrennt werden oder konnte auch durch Ausschütteln mit Äther und Verdunsten desselben gewonnen werden. Ausbeute 15 g.

3-Amino-2-äthoxy-toluol: 30 g granuliertes Zinn wurden in einem Rundkolben mit 15 g 3-Nitro-2-äthoxy-toluol übergossen und das Gemisch unter kräftigem Umschütteln mit etwa 20 g konzentrierter Salzsäure (36%) versetzt. Im Laufe von 24 Stunden wurden weitere 70 g der Säure zugegeben und häufig kräftig umgeschüttelt. Nach Beendigung der Reduktion, die durch Klärung der Flüssigkeit zu erkennen war, wurde unter Kühlung mit starker Kalilauge alkalisch gemacht. Das in Freiheit gesetzte Amin wurde mit Wasserdampf übergetrieben und aus dem mit Kochsalz gesättigten Destillat durch Ausschütteln mit Äther gewonnen. Das nach dem Verdunsten hinterbleibende Amin wurde gleich weiterverarbeitet. Ausbeute 10 g. Das durch Auflösen in konzentrierter Salzsäure und Auskristallisieren erhaltene Chlorhydrat bestand aus rötlichweißen Nadeln und schmolz bei 189°, wie auch Spiegel und Mitarbeiter⁴⁴⁾ angeben.

3-Oxy-2-äthoxy-toluol: 10 g 3-Amino-2-äthoxy-toluol wurden in einem Gemisch von 25 g Wasser und 10 g konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit 7,5 g Natriumnitrit, die in 30 g Wasser gelöst waren, unter guter Kühlung diazotiert. Dies Diazoniumsalz wurde durch Einleiten von Wasserdampf zerstört und das gebildete Phenol mit Wasserdämpfen abdestilliert. Da hierbei ein großer Teil des Phenols verharzte, wurde, um die Ausbeute zu verbessern, während der Destillation die diazotierte Flüssigkeit und 30%ige Schwefelsäure aus zwei Scheidetrichtern tropfenweise zu verdünnter 10%iger Kupfersulfatlösung, die sich im Destillationskolben befand, gegeben. Das Destillat wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde sofort weiterverarbeitet. Die Ausbeute betrug 7 g.

3-Methoxy-2-äthoxy-toluol: 5 g 3-Oxy-2-äthoxy-toluol wurden in 25 g 10%iger Kalilauge gelöst und allmählich zu der Lösung 10 g Dimethylsulfat unter dauerndem Umschütteln hinzugegeben. Als die Lösung sauer reagierte, wurde abwechselnd unter kräftigem Umschütteln Kalilauge und Dimethylsulfat zugesetzt und schließlich zur Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfats mit überschüssiger Kalilauge erhitzt. Durch Ausschütteln mit Äther konnte das gebildete 3-Methoxy-2-äthoxy-toluol gewonnen werden. Der Ätherrückstand siedete unter 20 mm Druck bei 98 bis 103°. Ausbeute 5 g.

Methoxy-äthoxy-methyl-azetophenon: 8 g frisch im Vakuum destilliertes 3-Methoxy-2-äthoxy-toluol wurden in 25 ccm frisch destilliertem Schwefelkohlenstoff gelöst und mit 6 g frisch destilliertem Azetylchlorid versetzt. Unter guter Kühlung wurden ganz allmählich in das Gemisch 9 g Aluminiumchlorid eingetragen, wobei eine lebhafte Salzsäureentwicklung eintrat und die Flüssigkeit sich violett färbte. Es wurde im Wasser-

⁴⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3243 (1906).

bad von 50 bis 60° so lange erwärmt, bis eine Chlorwasserstoffentwicklung nicht mehr wahrzunehmen war. Schwefelkohlenstoff und überschüssiges Azetylchlorid wurden abdestilliert und der Rückstand auf in einem Rundkolben befindliches zerkleinertes Eis gegossen. Nach dem Schmelzen des Eises wurde das Keton mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung dreimal mit Natronlauge und darauf dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über geschmolzenem Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand siedete bei 20 mm Druck bei 170 bis 180° und war aus Alkohol, Petroläther und Äther nicht kristallisiert zu erhalten. Ausbeute 6 g.

O x i m : 0.2 g Keton, 0.4 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0.4 g Natriumazetat wurden mit 2 ccm Wasser und 2 ccm Alkohol zwei Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 5 ccm 2%iger Kalilauge wurde ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus Alkohol umgelöst. Die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 123°.

3.247 mg Sbzt.: 7.657 mg CO₂, 2.243 mg H₂O. — 5.214 mg Sbzt.: 0.286 ccm N (740 mm, 18°).

C₁₂H₁₇O₃N (223.146). Ber.: C 64.53, H 7.68, N 6.28.

Gef.: C 64.31, H 7.73, N 6.27.

Semikarbazon: 0.2 g Keton und je 0.5 g Semikarbazidchlorhydrat und Natriumazetat wurden mit 2 ccm Alkohol und Wasser zwei Stunden lang erhitzt. Der ausgeschiedene Semikarbazonniederschlag kristallisierte aus Alkohol oder Benzol in Prismen, die zunächst bei 149° schmolzen, bei weiterem Erhitzen erstarrte die Schmelze, um dann von neuem bei 231° zu schmelzen.

4.903 mg Sbzt.: 0.685 ccm N (740 mm, 18°).

C₁₃H₁₆O₃N₃ (265.182). Ber.: N 15.85.

Gef.: N 15.96.

Oxydation des Methoxyäthoxymethylazetophenons.

I. Mit Natriumhypoiodit: 0.5 g des Ketons wurden in 20 ccm 5%iger Natronlauge suspendiert und unter dauerndem Umschütteln ganz allmählich mit 2.5 g fein zerriebenem Jod versetzt. Es trat sofort deutlicher Jodoformgeruch und bald Abscheidung von Jodoform ein. Dieses wurde, nachdem alles Jod zugegeben war und die Mischung noch eine Stunde lang unter häufigem Umschütteln gestanden hatte, abgesaugt und nach dem Trocknen und Umkristallisieren als Jodoform identifiziert. Aus dem Filtrat wurde durch Ansäuern eine Säure vom Fp. 115° gewonnen, die ihrer Zusammensetzung nach Methoxyäthoxytoluylsäure ist. Sie kristallisierte aus 30%iger Essigsäure in Nadeln. Ausbeute 0.3 g.

0.022 g Sbzt.: 1.05 ccm n_{D}^{20} Lauge. — 0.0200 g Sbzt.: 0.945 ccm n_{D}^{20} Lauge. — 3.614 mg Sbzt.: 8.317 mg CO₂, 2.232 mg H₂O.

C₁₁H₁₄O₄ (210.112). Ber.: Mol.-Gew. 210.112, C 62.82, H 6.72.

Gef.: Mol.-Gew. 209.5, 211.5, C 62.77, H 6.91.

II. Mit Kaliumpermanganat: a) der Methoxyäthoxytoluylsäure: 1 g der Säure wurde in 20 ccm 5%iger Kalilauge gelöst und zum Sieden erhitzt. In die heiße, dauernd mit der Turbine gerührte Lösung wurde so lange feinpulverisiertes Kaliumpermanganat eingetragen, wie noch eine Entfärbung stattfand.

Wahrscheinlich waren weder das Keton noch die Säure einheitliche Produkte, denn es wurde bei der Aufarbeitung der Oxydationsflüssigkeit nach dem Lösen des Braunsteins in SO₂ und Ansäuern ein Niederschlag erhalten, aus dem durch Umkristallisieren zu gewinnen waren:

1. eine Säure vom Fp. 246°,
2. eine Säure vom Fp. 183°,
3. eine Säure vom Fp. 176° unter Anhydridbildung.

Die beiden ersten wurden nicht näher untersucht. Säure 3 wurde in einer Ausbeute von 0.05 g erhalten und als 4-Methoxy-3-äthoxy-benzol-1,2-dikarbonsäure identifiziert. E. Späth und G. Burger geben den Fp. 175° an.

0.0140 g Sbst.: 1.18 ccm n_{10}° Lauge. — 0.0313 g Sbst.: 2.646 ccm n_{10}° Lauge.
— 3.332 mg Sbst.: 6.732 mg CO₂, 1.548 mg H₂O.

C₁₁H₁₂O₆ (240.096). Ber.: Äqu.-Gew. 120.048, C 54.97, H 5.05.

Gef.: Äqu.-Gew. 118.7, 118.3, C 55.10, H 5.20.

Das Anhydrid der Säure vom Fp. 176° schmolz bei 105°, E. Späth und G. Burger geben auch 105° an.

b) des Ketons selbst: 2 g des Ketons wurden in 50 ccm 10%iger Kalilauge suspendiert und unter fortgesetztem Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbade wurde so lange feingepulvertes Kaliumpermanganat zugegeben, bis die Lösung dauernd grün blieb. Vom Braunstein wurde abfiltriert und das Filtrat angesäuert. Es resultierte eine Säure, die nach dem Umlösen aus Wasser bei etwa 130° schmolz, aber nicht scharf. Auch die Titration ergab, daß die Säure nicht ganz rein war. Vermutlich handelt es sich um eine aus dem Keton entstandene Ketosäure.

0.0170 g Sbst.: 0.682 ccm n_{10}° Lauge.

C₁₂H₁₄O₅. Ber.: Äqu.-Gew. 238.112.

Gef.: Äqu.-Gew. 249.3.

Die Säure wurde wieder in 10%iger Kalilauge gelöst und durch Kochen mit Kaliumpermanganatlösung weiteroxydiert. Es resultierten dieselben Oxydationsprodukte wie unter a.

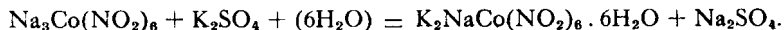
431. E. Remy:

Beitrag zur Kenntnis der direkten und indirekten Kaliumbestimmung mittels des Kaliumnatriumhexanitrokobaltats.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg i. Br.,
chemische Abteilung.)

Eingegangen am 11. September 1931.

Für die quantitative Bestimmung des Kaliums, besonders kleinerer Mengen desselben, wendet man mit Vorliebe die Methode von Kramer und Tisdall an, deren Prinzip auf der Fällung des Kaliums durch das Hexanitrokobaltatreagens als unlösliches Kaliumnatriumhexanitrokobaltiat beruht.



Modifiziert wurde diese Methode durch Laulier, Velluz und Griffon, indem diese Autoren das gefällte Kaliumkobaltkomplexsalz mittels Natriumphosphat zersetzten, das dabei entstehende Natriumnitrit durch eine bestimmte Menge überschüssiger Kaliumpermanganatlösung zu Natriumnitrat oxydierten und das zur Oxydation nicht verbrauchte Kaliumpermanganat auf jodometrischem Wege bestimmten. Aus der Differenz der angewandten Menge