Wissenschaftlicher Teil.

1053. **Walther Awe:**

Über die Spaltung des 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatins bei der Einwirkung von Jod oder Quecksilber-(II)-azetat.

VII. Mitteilung über Derivate des Berbins[1]).

(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Göttingen [Direktor Prof. Dr. K. Feist] und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau [Direktor Prof. Dr. K. Bodendorf]).

Eingegangen am 13. Oktober 1943.

In der VI. Mitteilung[1]) haben wir über die eigenartige Spaltung des 9-Benzyl-desoxy-berberins und 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-berberins bei der Einwirkung von alkoholischer Jodlösung und schon vorher gelegentlich anderer Versuche über die gleiche Spaltung bei der Einwirkung von Quecksilber-(II)-azetat[2]) berichtet. Während Jod und Quecksilber-(II)-azetat bei Berbinen und 9-R-berbinen sonst nur dehydrierend wirken[3]), indem in das Berbinringsystem lediglich eine oder zwei Doppelbindungen eingelegt werden, entsteht bei der Einwirkung dieser Stoffe auf die 9-Benzylderivate des Berberins unter Abspaltung der Benzylseitenkette das unsubstituierte Berberin, dessen Bildung wir durch die Darstellung mehrerer Derivate eindeutig belegten.

Diese unerwartete Reaktion ließ es uns angezeigt erscheinen, sie an einem anderen analog gebauten Alkaloid der Berbinreihe zu überprüfen. Dazu wählten wir das von K. Feist[4]) aus der Colombowurzel isolierte und in seiner Konstitution aufgeklärte, von E. Späth[4]) synthetisierte

---

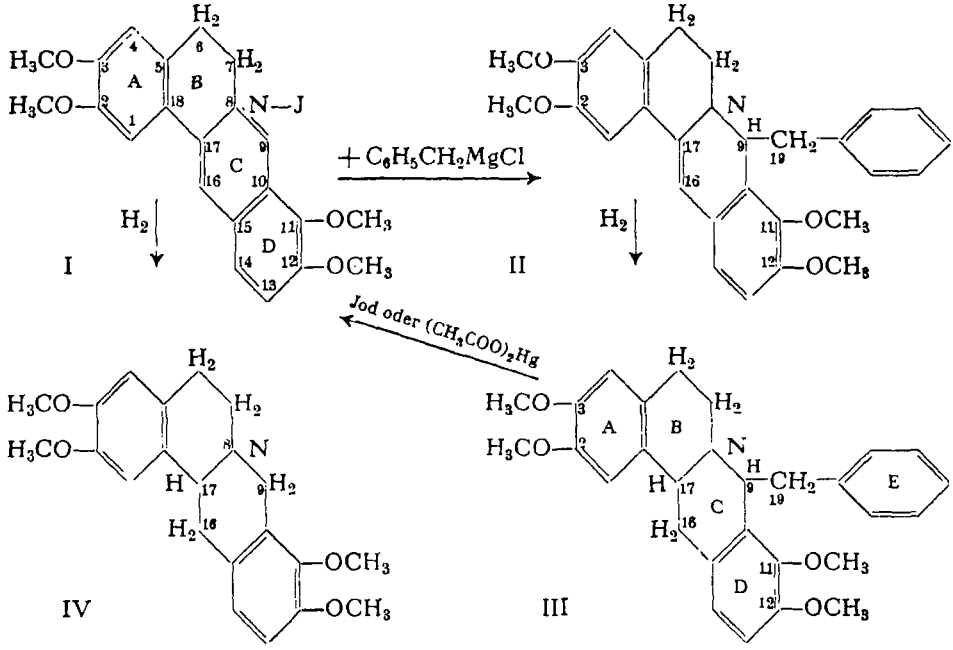
[1]) VI. Mitteilung. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **276**, 253 (1938).

[2]) Ebenda **271**, 37 (1933).

[3]) J. Gadamer und F. Kuntze, ebenda **253**, 278 (1915); K. Feist und W. Awe, ebenda **269**, 672 (1933).

[4]) Ebenda **245**, 586 (1907). Über die Konstitutionsermittlung und Synthese des Palmatins siehe: K. Feist und G. Sandstede, ebenda **256**, 1 (1918); E. Späth und Mitarbeiter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **54**, 3064 (1921), **58**, 2267 (1925). M. Oberlin, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **265**, 256 (1927).

Palmatin. Das Palmatiniumjodid (I) konnten wir ebenso, wie dies für die Berberiniumsalze[5]) öfter beschrieben worden ist, durch Umsetzung mit Benzyl-magnesium-chlorid nach Grignard in 9-Benzyl-desoxy-palmatin (II) überführen und dieses zum 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin (III) reduzieren.



Erhitzten wir III mit alkoholischer Jodlösung oder mit einer Lösung von Quecksilber-(II)-azetat in Essigsäure, so fand auch hier eine Abspaltung der Benzylkette statt, und bei beiden Oxydationsreaktionen erhielten wir Palmatiniumsalze zurück, die wir in Form ihres Reduktionsproduktes, des farblosen, gut kristallisierten und scharf schmelzenden 16,17-Dihydro-desoxy-palmatins (IV) durch Mischschmelzpunktbestimmungen identifizierten.

Damit haben wir diesen eigenartigen an den Benzylderivaten des Berberins zuerst beobachteten Reaktionsverlauf am analog gebauten 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin bestätigt. Wir haben diesen Reaktionsverlauf seinerzeit im Sinne der Doppelbindungsregel von O. Schmidt[6]) gedeutet, indem die Bindung C_9 bis C_{19} von den beiden Benzolringen D und E (III) her geschwächt wird.

---

[5]) M. Freund und Mitarbeiter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37**, 3336, 4673 (1904); Liebigs Ann. Chem. **397**, 1 (1913). K. Feist und W. Awe, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **269**, 672 (1931); ebenda **271**, 37 (1933); W. Awe, ebenda **275**, 405 (1937).

[6]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 1870 (1934).

Beschreibung der Versuche[7]).

2',3,11,12-Tetramethoxy-9-benzyl-16,17-dehydro-berbin-sulfat (9-Benzyl-desoxy-palmatin-sulfat):

Aus 8 g Benzylchlorid, 2 g Magnesiumspänen und 50 ccm Äther wurde in der üblichen Weise das Reagens bereitet und zu einer Anschüttelung von 4 g Palmatiniumjodid in 50 ccm Äther gegeben.

Nach fünfstündigem Erhitzen war die rotbraune Farbe des Palmatiniumjodids fast völlig verschwunden. Am Boden des Reaktionsgefäßes und an den Gefäßwänden befanden sich gelbe Kristallnadeln. Das Gemisch wurde langsam in 200 ccm 2-n Schwefelsäure, die mit 200 g Eisstücken versetzt waren, gegossen. Nach der Klärung[8]) trennte man den Äther im Scheidetrichter ab und schüttelte das Gemisch zur Entfernung des als Nebenprodukt gebildeten Dibenzyls viermal mit je 100 ccm Äther durch. Dann wurde filtriert und die wässerige Lösung langsam, am besten tropfenweise aus einem Scheidetrichter, zu 400 ccm Ammoniakflüssigkeit, die mit 300 g Eisstücken versetzt war, gegeben.

Die hierbei erhaltene Base kristallisierte aus Alkohol, auch nach weiterem Umfällen über das Sulfat, nicht. Die aus wässerigem Alkohol erhaltenen verschmierten Produkte wurden in wenig verdünnter Schwefelsäure heiß gelöst und die Lösung mit Alkohol versetzt. Nach dem Filtrieren und Erkalten kristallisierte das Sulfat des 9-Benzyl-desoxy-palmatins in gut ausgebildeten hellgelben Nadeln vom Schmp. 213°.

3.020 mg: 6.870 mg CO_2, 1,510 mg H_2O.

$C_{28}H_{29}O_4N.H_2SO_4$ (541.25). Ber.: C 62.08%. H 5.77%.
Gef.: C 62.04%. H 5.60%.

Bei einer weiteren Darstellung wurde die Reinigung über das Hydrojodid versucht, das mit Jodkalium gefällt werden kann. Die Salze und besonders die freie Base des 9-Benzyl-desoxy-palmatins scheinen jedoch ebenso wie entsprechende Berberinderivate lichtempfindlich zu sein, wodurch das Arbeiten sehr erschwert wird. Auf die Isolierung der freien Base wurde daher verzichtet.

9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin:

0.5 g des 9-Benzyl-desoxy-palmatin-sulfates oder des Hydrojodids wurden in 30 ccm Eisessig, 10 ccm Wasser und 10 ccm 2-n Schwefelsäure gelöst und mit Zink-Cadmium-Gemisch (7+3) erhitzt. Nachdem die Lösung fast farblos geworden war, wurde, wie bei den analog gebauten Berbinderivaten in früheren Mitteilungen beschrieben[9]), aufgearbeitet. Grünliche Prismen, Schmelzpunkt 163 bis 165°.

4.604 mg: 12.735 mg CO_2, 3.020 mg H_2O.

$C_{28}H_{31}O_4N$ (445,25). Ber.: C 75.46%. H 7.02%.
Gef.: C 75.44%. H 7.34%.

---

[7]) Die später weiter ausgebauten Versuche sind zuerst in den Dissertationen von H. Etzrodt, H. Unger und O. Nehrlich (Universität Göttingen) beschrieben worden.

[8]) Wenn sich ein Teil des gebildeten 9-Benzyl-desoxy-palmatin-hydrojodides zusammenballt und infolgedessen nicht in Schwefelsäure löst, so verreibt man diese Klumpen mit Alkohol. Aus dieser alkoholischen Lösung erhält man das Hydrojodid in meist gut ausgebildeten Kristallen.

[9]) W. Awe und H. Unger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 475 (1934).

Oxydation des 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatins

a) mit Jod. Angewandt: Eine Lösung von 0.2 g 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin vom Schmelzpunkt 165° und 0.5 g Jod in 30 ccm Alkohol. Nach dreistündigem Erhitzen begannen sich Kristalle abzuscheiden. Nach insgesamt achtstündigem Erhitzen wurde die Lösung aufgearbeitet[10]) und die aus Alkohol erhaltenen braunen Kristallnadeln mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch reduziert[9]). Nach dem Umlösen aus Alkohol erhielten wir schwach gelb gefärbte Prismen vom Schmelzpunkt 148°. Mischschmelzpunkt mit 16,17-Dihydro-desoxy-palmatin (Schmp. 148° = 148°).

b) mit Quecksilber-(II)-acetat: Die grüngelbe Lösung von 0.2 g 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin in 15 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser wurde mit 6 ccm einer 10%igen Lösung von Quecksilber-(II)-acetat „Merck" versetzt und, als sich nach dreitägigem Stehen nur wenig Quecksilber-(I)-acetat abgeschieden hatte, 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die Farbe ging in rotbraun über und nach dem Erkalten schieden sich 0.421 g etwas rötlich gefärbtes Quecksilber-(I)-acetat ab, während die Theorie für eine Doppelbindung 0.232 g fordert. Da nach dem Entfernen des überschüssigen Quecksilbers als Sulfid und Vertreiben des Schwefelwasserstoffes die Ammoniakfällung in einer Probe nur eine äußerst geringe Trübung ergab, wurde die Lösung mit Kaliumjodid gefällt. Die gesamte Fällung wurde nach dem Absaugen mit amalgamiertem Zink-Cadmium-Gemisch reduziert[9]) und die entstandenen Kristalle durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt eindeutig als 16,17-Dihydro-desoxy-palmatin vom Schmelzpunkt 148° gekennzeichnet.

Aus 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-palmatin hatte sich also in beiden Fällen unter Abspaltung der Benzylkette Palmatiniumjodid gebildet, womit die Versuche in der Berberinreihe bestätigt sind.

1054. Benno Reichert und Werner Dornis:

Über Spaltungen von Arylmethyl-hexamethylentetraminiumhalogeniden.

1. Mitteilung: Die Einwirkung von Schwefeldioxyd auf Arylmethyl-hexamethylentetraminiumhalogenide.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 17. Januar 1944.

Für die Darstellung des Benzylamins sind, wie die Literatur lehrt, mehrere Methoden angegeben worden. Die heute gebräuchlichen Verfahren gehen entweder vom Benzylchlorid oder vom Benzonitril aus. Bei der Umsetzung des Benzylchlorids mit Ammoniak erhält man indessen nicht das gewünschte primäre Amin, sondern es entstehen ferner Di- und Tribenzylamin. Das Benzonitril läßt sich durch geeignete Reduktionsmittel in Benzylamin überführen; da dieser Vorgang aber nicht glatt verläuft, dürfte der Darstellungsmethode präparativ keine große Bedeutung zukommen.

---

[10]) Siehe die gleichartigen Versuche in der Berberinreihe, Anm. 1.