

sondern auch bei der durch Reste des Naphthalins. So ist z. B. β -Naphthylmethylamin 150mal giftiger als Methylamin.

Auch der Rest des Thiophens, der ja häufig die physikalischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften ähnlich wie der Benzolrest beeinflusst, steigert die Giftigkeit gegenüber Paramäcien. So wirkt z. B. ein Derivat des 3,4-Dihydro-isochinolins (gemäß Formel I, Tabelle 6), das als Rest R die α -Thienylgruppe besitzt, 11mal stärker als die entsprechende Verbindung, in der diese Gruppe durch Methyl ersetzt ist.

Auch die Giftigkeit von Verbindungen mit anderen Ringsystemen haben wir studiert; desgleichen die von aliphatisch-aromatischen Aminen mit verschiedenen Substituenten im Benzolrest. Über die Ergebnisse dieser Arbeiten wird später berichtet werden.

Viele von den dargestellten Aminen töten Paramäcien in weit geringerer Konzentration als Chinin und Emetin. Und noch viel größer ist die Zahl jener Stoffe, von denen man nach den aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten voraussagen kann, daß sie starke Gifte für Paramäcien sein müssen. Nun besteht, wie bereits gezeigt worden ist, häufig ein Parallelismus in der Giftigkeit für Paramäcien und in der Giftigkeit für pathogene Protozoen. Man kann daher aus den aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten praktischen Nutzen haben beim Suchen nach Heilmitteln für Krankheiten, die von pathogenen Protozoen verursacht werden. Denn nunmehr kann man sich auf die Prüfung solcher Verbindungen beschränken, die eine gewisse Aussicht auf Erfolg haben.

Wir setzen unsere messenden Versuche fort, indem wir zu dem Studium an pathogenen Protozoen aufsteigen.

Herrn Dr. Wilhelm Peschke, der am Aufbau der für die Messungen benötigten Amine beteiligt ist, sage ich auch an dieser Stelle für seine Mitarbeit meinen besten Dank.

617. K. Feist, W. Awe und H. Etzrodt¹⁾.

Über die Absorptionsspektren der Alkaloide der Kolombowurzel und einiger Derivate des Berberins.

(5. Mitteilung über die Alkaloide der Kolombowurzel²⁾.)

(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen,
Dir. Prof. Dr. K. Feist.)

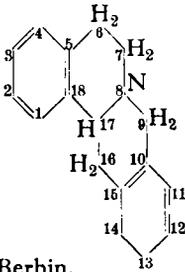
Eingegangen am 1. Oktober 1934.

Die Alkaloide der Kolombowurzel, Palmatin (2), Jatrorrhizin (3) und Kolumbamin leiten sich ebenso wie das Berberin (Formel 4) von

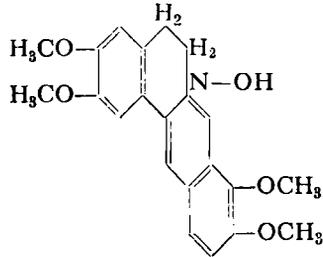
¹⁾ Die in dieser Abhandlung enthaltenen Absorptionskurven sind teilweise der Dissertation von Dr. Hildegard E t z r o d t: „Über einige vom Berberin, Palmatin und Korydalin sich ableitende Derivate des Berberins“, Göttingen 1934, entnommen. Die Ausführung der Absorptionsmessungen verdanken wir Herrn cand. chem. P a l l u t z, Göttingen, Allgem. chem. Lab.

²⁾ 4. Mitteilung Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 660 (1931).

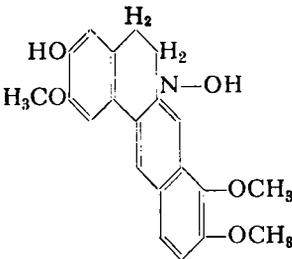
dem Grundstoff Berbin (1) ab⁵⁾. Das Palmatin unterscheidet sich vom Berbin durch den Ersatz der Methylendioxygruppe durch zwei Methoxylgruppen. Während das Palmatin demnach vier Methoxylgruppen enthält, sind Jatrorrhizin und das ihm isomere, in der Kolombowurzel nur in geringer Menge enthaltene Kolumbamin Phenolbasen mit einer Hydroxylgruppe und drei Methoxylgruppen. Im Jatrorrhizin befindet sich die freie Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 3 (Formel 3), im Kolumbamin⁶⁾ am Kohlenstoffatom 2.



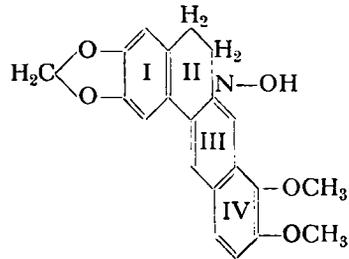
1. Berbin.



2. Palmatin.



3. Jatrorrhizin.



4. Berberin.

Die Alkaloide sind also untereinander und mit dem Berberin, das in der Kolombowurzel nicht enthalten ist⁵⁾, nahe verwandt. Sie lassen sich daher aus dem Berberin nach Aufspaltung seiner Methylendioxygruppe unter geeigneten Methylierungsbedingungen synthetisieren⁶⁾. Das Berberin hat in den letzten Jahren für die Therapie an Bedeutung gewonnen. Man hat erkannt, daß es ein ausgezeichnetes Heilmittel gegen die Orientbeule (*Leishmania tropica*) ist⁷⁾. Eine Lösung des Berberinsulfats in einer Verdünnung von 1 : 80 000 hemmt das Wachst-

⁵⁾ Über die Nomenklatur siehe Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 270, 156 (1932).

⁶⁾ E. Späth und G. Burger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1486 (1926).

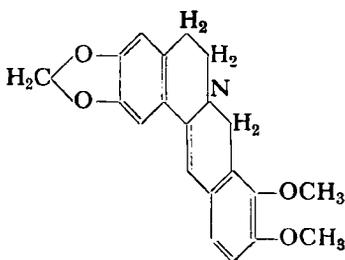
⁶⁾ J. Gadamers, Arch. Pharmaz. 240, 450 (1902).

⁶⁾ E. Späth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 3064 (1921); 55, 2985 (1922); 58, 1939 und 2267 (1925); 59, 1486 (1926).

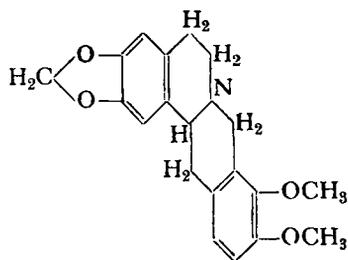
⁷⁾ Näheres siehe Ruge, Mühlens, zur Werth, Krankheiten d. warm. Länder, S. 149 (1930); Handbuch d. pathogen. Mikroorganismen VII, 2, 1541 (1930); Mercks Jahresberichte; B. N. Chopra, B. B. Dikshit und J. S. Chowhan, Indian Journ. med. Res. 19, 1193 (1932); Chem. Ztbl. 1933, II, 3449.

tum der als Erreger geltenden Leishmanien. Schon mit 2 bis 3 Injektionen soll eine Dauerheilung erzielt worden sein.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, das Berberinmolekül abzuwandeln und dadurch zu noch besser wirksamen Stoffen zu gelangen⁹⁾. Dabei hat sich ergeben, daß die spezifische Wirksamkeit nur den quartären Berberinsalzen eigentümlich ist. Die durch Aufhebung der Doppelbindungen im Ring III verhältnismäßig leicht darstellbaren Derivate des Desoxyberberins (5) und Dihydrodesoxyberberins (6) waren unwirksam.



5. Desoxyberberin.



6. Dihydrodesoxyberberin.

Wir waren ebenfalls seit mehreren Jahren bemüht, das Berberinmolekül verschiedenen Veränderungen zu unterwerfen, und haben schon in anderem Zusammenhang darüber berichtet⁹⁾. Das Nächste liegende scheint uns nach den am Anfang erörterten konstitutionellen Zusammenhängen zu sein, die Alkaloide der Kolombowurzel einer Prüfung auf Leishmanien zu unterziehen. Insbesondere möchten wir glauben, daß den Alkaloiden mit einer freien Hydroxylgruppe erhöhte Wirkung zukommt. Jedenfalls dürfte die Spezifität der Wirkung nicht an das Vorhandensein der Methylendioxygruppe geknüpft sein.

Es schien uns auch wertvoll, eine Sulfonsäuregruppe in das Molekül des Palmatins einzuführen. Hierüber und über weitere Derivate des Berberins und Palmatins soll demnächst berichtet werden. In dieser Abhandlung möchten wir über Absorptionmessungen bei diesen Stoffen berichten. Das Absorptionsspektrum des Berberins ist wiederholt, zuletzt von R. Dietzel und K. Söllner¹⁰⁾, aufgenommen worden. Wir wiesen vor einiger Zeit darauf hin¹¹⁾, daß es von Nutzen sein könnte, die optische Methode zur Unterscheidung der bei der Oxydation von 9-R-desoxyberberinen vielleicht entstehenden Isomeren heranzuziehen. Die Versuche in dieser Richtung haben bei der Oxydation des 9-*o*-Tolyl-desoxyberberins zum Erfolg geführt. Anscheinend entstehen bei der Oxydation mit Jod bzw. Merkuriazetat Isomere, die sich auch optisch verschieden verhalten. Nach Erweiterung des Untersuchungsmaterials wird hierüber berichtet werden.

⁹⁾ B. Pützer, „Abhandlungen aus den Medizinisch-chem. Forschungsstätten der I. G. Farbenindustrie A. G. Medizin und Chemie 1934“. 288: „Das Berberin und seine Derivate in der Therapie der Orientbeule“.

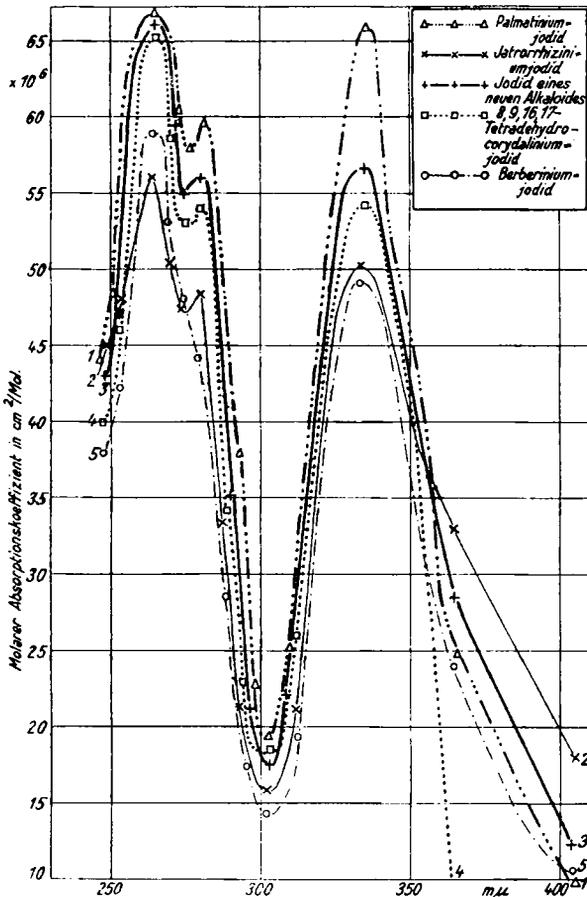
⁹⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 271, 36 (1933); Diss H. Etzrodt, Göttingen 1934.

¹⁰⁾ Ebenda 268, 223 (1930).

¹¹⁾ Ebenda 271, 42 (1933).

In diesem Zusammenhang haben wir uns auch mit der Frage beschäftigt, ob die Spektren der Alkaloide der Kolombowurzel dem bekannten Spektrum des Berberins ähnlich sind bzw. wie sie sich von ihm unterscheiden. Palmatin und Jatrorrhizin wurden erneut aus der Kolombowurzel dargestellt.

Tabelle I.



Aus dem Palmatiniumjodid gewannen wir durch Erhitzen über den Schmelzpunkt das Palmatrubin, das wir in das 11-Oxy-2,3,12-trimethoxy-8,9,16,17-tetradehydro-berberiumjodid überführten.

Auch das Absorptionsspektrum des 8,9,16,17-Tetradehydrokorydaliniumjodids interessierte uns. Dieses Salz erhielten wir durch Oxydation des natürlichen Korydalins mit Merkuriazetat nach den Angaben von J. G a d a m e r¹²⁾, der auch nachgewiesen hat¹³⁾, daß

¹²⁾ Arch. Pharmaz. 253, 279 (1915).

¹³⁾ Ebenda 259, 245 (1921).

das Dehydro-korydalin als 16-Methylpalmatin aufzufassen ist. F. von Bruchhausen¹⁴⁾ hat daraufhin das *razemische* Korydalin aus dem Palmatin synthetisch dargestellt.

Die Reduktion des Berberins und der Alkaloide der Kolombowurzel gelang auch in größeren Mengen (bis zu 5 g) leicht nach der kürzlich beschriebenen Methode¹⁵⁾ mit amalgamiertem Zink und verdünnter Essigsäure.

In der Abbildung I sind die Kurven der Jodide des Palmatins und Jatrorrhizins, des Berberins und des 8,9,16,17-Tetra-dehydro-korydalins sowie die Kurve des vor einiger Zeit von uns¹⁷⁾ in geringer Menge aus der Kolombowurzel isolierten Alkaloides wiedergegeben. Die Kurve des aus dem Palmatrubin¹⁸⁾ dargestellten 11-Oxy-2,3,12-trimethoxy-8,9,16,17-tetradehydro-berberiniumjodids zeigt etwa denselben Verlauf wie die Kurve des Jatrorrhiziniumjodids. Die Kurven der Alkaloide der Kolombowurzel sind überhaupt einander recht ähnlich und unterscheiden sich nur durch die Höhe der Maxima. Sie zeigen in Übereinstimmung mit der Kurve des Berberiniumjodids bei etwa 265 und 335 m μ Maxima. Außerdem ist aber in den Kurven der Alkaloide der Kolombowurzel und des Tetradehydrokorydaliniumjodids noch ein geringes Maximum bei etwa 280 m μ vorhanden, während beim Berberiniumjodid die Kurve an dieser Stelle nur eine geringe Unebenmäßigkeit zeigt. Dieser Unterschied scheint aber typisch zu sein; denn auch Messungen an homologen Berberinen (z. B. am 9-O-Tolyl-berberiniumjodid) ergaben der Kurve des Berberiniumjodids sehr ähnliche, von den Kurven der Kolombowurzel an dieser Stelle abweichende Kurvenzüge.

Daß die Methylendioxygruppe sich bei den optischen Untersuchungen bemerkbar zu machen scheint, zeigt auch die Abbildung II. Hier sind die Kurven der reduzierten Verbindungen wiedergegeben. Die Kurve I ist die Kurve des 16,17-Dihydro-desoxy-berberins. Erst oberhalb etwa 315 m μ ist hier keine Absorption mehr vorhanden. Die Kurve zeigt ein breites ausgedehntes Maximum, das auch die homologen 9-R-16,17-dihydro-desoxy-berberine aufweisen. Gemessen wurden von diesen 9-Benzyl-16,17-dihydro-desoxy-berberin, 9-Pseudo-benzyl-16,17-dihydro-desoxy-berberin und 9-O-Tolyl-16,17-dihydro-desoxy-berberin.

Im Gegensatz zu diesen Berberinderivaten zeigen die Reduktionsprodukte der Alkaloide der Kolombowurzel ebenso wie das Korydalin oberhalb 305 m μ keine Absorption mehr. Die Kurven verlaufen daher spitzer. Das Maximum liegt bei etwa 280 m μ statt wie bei den Berberinderivaten bei 290 m μ .

Hier wäre es von Interesse, zur Berbingruppe gehörende Alkaloide zu messen, die keine Methoxygruppe, dafür aber zwei Methylendioxy-

¹⁴⁾ Arch. Pharmaz. 261, 28 (1923).

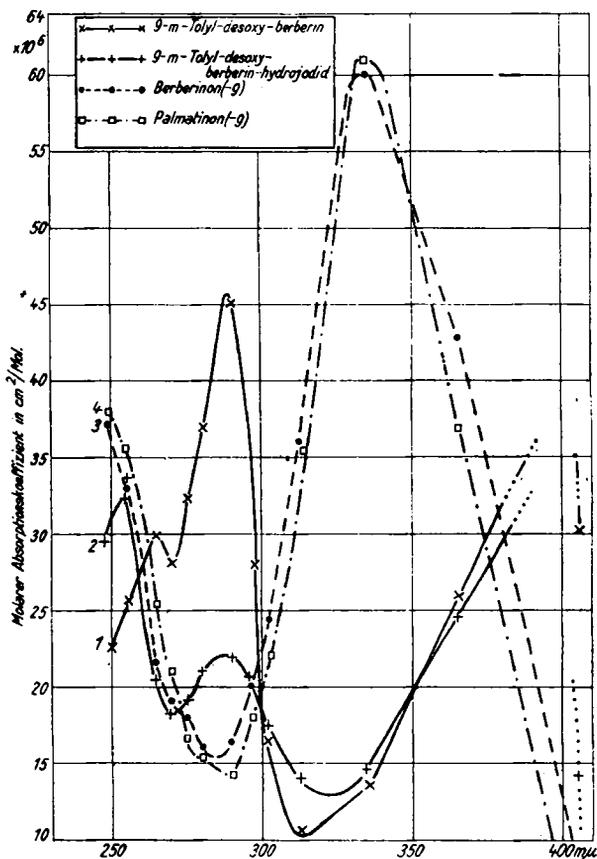
¹⁵⁾ W. Awe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 836 (1934).

¹⁷⁾ Diss. von W. Awe, Göttingen 1931, S. 37; K. Feist und W. Awe, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 280, 663 (1931).

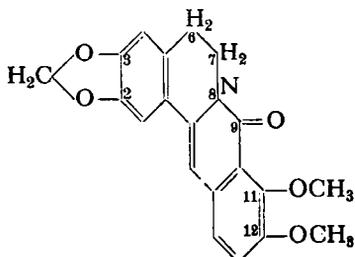
¹⁸⁾ Dargestellt nach den Angaben von K. Feist und G. Dschu, Arch. Pharmaz. 263, 294 (1925).

und 17 vorhandene Doppelbindung bei der Salzbildung wandern könne¹⁹). In der Tabelle III zeigen die Kurven der freien Base und ihres jodwasserstoffsaurigen Salzes Abweichungen.

Tabelle III.



Die Kurve 3 in der Tabelle III gibt über das Absorptionsvermögen des Berberinons (Oxyberberins 7) Auskunft. Die Kurve 4 des Palmatinons, das sich vom Berberinon nur durch den Ersatz der



7. Berberinon-(9).

¹⁹) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 271, 43 (1933).

Methyldioxygruppe durch zwei Methoxygruppen unterscheidet, ist der Kurve des Berberinons recht ähnlich. Die Kurven lassen den außerordentlichen Einfluß der Ketogruppe erkennen. Der Einfluß der Methyldioxygruppe tritt dagegen hier zurück.

Die Darstellung des Berberinons ist im Versuchsteil genau beschrieben. Da man nach der Vorschrift J. G a d a m e r s ²⁰⁾ infolge der Verwendung von Salzsäure zur Trennung des Desoxyberberins vom Berberinon statt des Berberinons häufig Norberberinon-12-methyläther erhält²¹⁾, haben wir die Vorschrift umgeändert und auch die Salzsäure durch Schwefelsäure ersetzt. Bei der Einwirkung der konzentrierten Lauge auf das Berberinal entzog sich ein großer Teil desselben nach der bisherigen Darstellungsweise durch Bildung einer zähen Reaktionsmasse, die öfter zerrieben werden mußte, der Einwirkung. Wir haben durch Zusatz von Bariumsulfat eine Möglichkeit gefunden, das Berberinal fein zu verteilen und dadurch die Ausbeute zu verbessern.

Versuchsteil.

Darstellung von Jatrorrhiziniumjodid und Palmatiniumjodid aus dem alkoholischen Extrakt der Kolombowurzel: Die Kolombowurzel wurde, nachdem sie mit Petroläther, Äther, Benzol und Chloroform erschöpfend extrahiert worden war, mit Alkohol ausgezogen und die erhaltene schwarzbraune Lösung zur Extraktstärke eingedampft.

Ein großer Teil dieses Extraktes löste sich verhältnismäßig leicht in warmem Wasser. Die Lösung konnte nach dem Filtrieren mit Jodkaliumlösung gefällt werden. Der abgesaugte Niederschlag wurde in 1 Liter eisgekühlter 5%iger Kaliumkarbonatlösung suspendiert und nach dreitägigem Stehen die rubinrote Lösung, die den größten Teil des Jatrorrhizins in Form seines Kaliumsalzes enthielt, abgesaugt. Der Niederschlag wurde in 500 ccm 3%iger eisgekühlter Kalilauge suspendiert. Die Lösung färbte sich nur wenig. Beim Filtrieren blieb Palmatiniumjodid zurück. Durch Umlösen aus Alkohol erhielt man rotbraune Kristallnadeln, die bei 240 bis 242° unter Zersetzung schmolzen.

Die vereinigten Filtrate wurden mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der erhaltene Niederschlag erneut mit 500 ccm 3%iger Kalilauge verrührt. Es blieb eine geringe Menge Palmatinjodid zurück, von dem abfiltriert wurde.

Der aus dem Filtrat nach dem Ansäuern mit Salzsäure erhaltene Niederschlag wurde aus wässrigem Alkohol umgelöst. Das Jatrorrhiziniumjodid kristallisierte in roten Prismen, die bei 210 bis 212° unter Zersetzung schmolzen.

Reduktion der quartären Alkaloidsalze zu tertiären Basen: Je 5 g der quartären Jodide wurden durch mehrstündiges Digerieren mit Silbersulfatlösung in die entsprechenden Sulfate übergeführt. Die Lösungen der Sulfate wurden auf etwa 80 bis 100 ccm eingedunstet. Nach Zugabe von 50 g Eisessig und 50 g amalgamiertem Zink kochte man am Rückflußkühler bis zur

²⁰⁾ Arch. Pharmaz. 248, 676 (1910).

²¹⁾ Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 269, 664 (1931).

Farblosigkeit. Nach dem Erkalten wurde die Lösung entsprechend der kürzlich gegebenen Vorschrift²²⁾ aufgearbeitet.

Bei weiteren Versuchen zeigte sich, daß die Menge des Eisessigs auf etwa 25 g herabgesetzt werden kann, ohne daß die Reaktion langsamer erfolgt. Die Überführung der quartären Jodide in die Sulfate vor der Reduktion ist notwendig, da die sonst entstehenden Hydrojodide der tertiären Basen durch Ammoniak nicht zerlegt werden²³⁾.

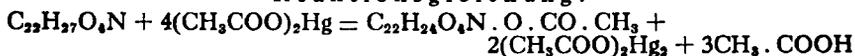
2,3,11,12-Tetramethoxy-16-methyl-8,9,16,17-tetra-dehydroberbiniumazetat (8,9,16,17-Tetra-dehydrokorydaliniumazetat).

4.5 g Korydalin vom Fp. 135° wurden in 250 ccm 10%iger Essigsäure gelöst und hierzu 250 ccm einer gesättigten Merkuriazetatlösung (10%) gegeben. Nach wenigen Minuten bemerkte man bereits die Merkuroazetatbildung. Die zunächst hellgelbe Lösung färbte sich allmählich dunkler. Die Dunkelfärbung und die Abscheidung von Merkuroazetat entsprachen etwa der Abnahme des Drehungswinkels der Ebene des polarisierten Lichtes. Diese Abnahme wurde genau verfolgt. Bei der Messung im 1-dm-Rohr ergaben sich folgende Winkel:

Anfangsdrehung	+ 1.4°
nach 6 Stunden	+ 0.8°
" 20 "	+ 0.5°
" 26 "	+ 0.4°
" 40 "	+ 0.1°
" 84 "	+ 0.0

Die in der Kälte ausgeschiedene Menge Merkuroazetat betrug 9.7552 g, also etwa drei Viertel der berechneten Menge (12.63 g). Zur Beendigung der Dehydrierung wurde die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt, bis etwa die berechnete Menge Merkuroazetat ausgeschieden war.

Reaktionsgleichung:



Ber.: 12.63 g $(CH_3COO)_2Hg_2$.

Gef.: 12.6253 g $(CH_3COO)_2Hg_2$.

Überführung in das Jodid.

Nach dem Absaugen des Merkuroazetats engte man das Filtrat etwas ein und versetzte es mit einigen Tropfen Schwefelsäure. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff konnte das überschüssige Quecksilber gut abgeschieden werden. Das vom Quecksilbersulfid befreite Filtrat wurde auf 250 ccm eingedunstet, filtriert und mit Jodkaliumlösung gefällt. Der Niederschlag ergab nach dem Umlösen aus Alkohol hellgelbe Nadeln, die bei etwa 230° unter Zersetzung schmolzen.

3.852 mg Sbst.: 7.532 mg CO_2 , 1.728 mg H_2O .

$C_{22}H_{24}O_4NJ$ (493.2). Ber.: C 53.53, H 4.91.

Gef.: C 53.33, H 5.01.

²²⁾ W. A we, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67, 836 (1934).

²³⁾ K. Feist, Arch. Pharmaz. 245, 604 (1907).

2,3-Methylenedioxy-11,12-dimethoxy-9-oxo-16,17-didehydroberbin: Berberinon(9) (Oxyberberin).

10 g saures Berberinsulfat werden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit soviel verdünnter Natronlauge versetzt, daß vollständige Lösung eintritt. Zu der rotbraunen Flüssigkeit gibt man 25 g Bariumsulfat und dann langsam unter Umschütteln 50%ige Natronlauge im Überschuß (etwa 100 g) hinzu. Der entstandene Niederschlag von Berberinal wird mit der Mutterlauge einige Stunden unter häufigem Schütteln auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich fortgesetztes Rühren mit Hilfe eines Motors besonders bewährt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch in etwa 1 Liter Wasser gegossen und mit verdünnter Schwefelsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion abgestumpft. Dabei ist Erwärmen zu vermeiden. Nach dem Absaugen wird der Rückstand dreimal mit je 200 ccm verdünnter Schwefelsäure digeriert (Wasserbad 40°), wobei das Desoxyberberin in Lösung geht. Die Weiterverarbeitung der Lösung auf Desoxyberberinhydrochlorid erfolgt nach den Angaben J. Gadamers²⁴⁾. Berberinon und Bariumsulfat bleiben zurück. Dieser Rückstand wird noch solange mit verdünnter Schwefelsäure ausgezogen, bis sich das Filtrat auf Ammoniakzusatz nicht mehr trübt. Nach dem Absaugen und Auswaschen bis zur Säurefreiheit wird der Rückstand mit je 100 ccm Eisessig wiederholt ausgekocht, bis nur Bariumsulfat zurückbleibt. Dies ist daher solange fortzusetzen, bis eine Probe der Eisessiglösung auf Zusatz der zehnfachen Menge Wasser nicht mehr trübe wird.

Die Eisessiglösung wird in viel Wasser gegossen. Falls dabei das Berberinon sich nicht ausscheiden sollte, setzt man tropfenweise konzentrierte Natronlauge (30%) hinzu. Je mehr der Säuregrad der Lösung abnimmt, um so leichter scheidet sich das Berberinon ab. Es wird abgesaugt und gut mit Wasser ausgewaschen, bis die saure Reaktion verschwunden ist, dann in heißem Alkohol gelöst. Das Berberinon kristallisiert in grünlichweißen oder rötlichweißen Nadeln vom Schmp. 199° aus. Durch Behandlung mit Zinkstaub und Eisessig kann man das Berberinon von dem anhaftenden Farbstoff befreien. Eine geringe Eigenfärbung (wahrscheinlich durch Luftoxydation bedingt) zeigt es aber.

2,3,11,12-Tetramethoxy-9-oxo-16,17-didehydroberbin, Palmatinon(9), wurde in derselben Weise aus Palmatiniumsulfat dargestellt. Fast farblose Nadeln, Fp. 182° (K. Feist und W. Awe, ebenfalls 182°). Der Stoff färbt sich am Licht etwas rötlich.

2.621 mg Sbst.: 6.570 mg CO₂, 1.380 mg H₂O.

C₂₁H₂₁O₆N (367.17). Ber.: C 68.63, H 5.76.

Gef.: C 68.37, H 5.89.

Beim Erhitzen der Lösung des Palmatinons in Eisessig mit wenig Salzsäure wurde ein dem Norberberinon-12-methyläther analog konstituierter Stoff: 11-Oxy-2,3,12-trimethoxy-16,17-didehydroberbinon(9) erhalten.

²⁴⁾ Arch. Pharmaz. 248, 676 (1910).