Über die quartären Basen von Berberis vulgaris

Von

Ernst Späth, wirkl. Mitglied d. Akad. d. Wissensch., und Nikolaus Polgar

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. März 1929)

Allgemeines.

Die qualitative und quantitative Untersuchung der Pflanzen auf ihre Inhaltsstoffe beansprucht aus mehrfachen Gründen ein besonderes Interesse. Man kann konstatieren, daß viele der bisher vorliegenden pflanzenanalytischen Ergebnisse unrichtig sind, da hiebei die für ein bestimmtes Ziel wichtigen Stoffe nicht aufgefunden, die erhaltenen Verbindungen unrichtig identifiziert oder die Mengen derselben falsch bestimmt worden sind. Auf diese Umstände muß besonders der Pflanzenphysiologe Wert legen, wenn er von derartigen ungenauen Versuchen ausgehend weiter aufbauen will. Wenn auch die Durchführung einer exakten Pflanzenanalyse besondere Schwierigkeiten in sich birgt, ist man dennoch imstande, bei sachgemäßer Anwendung der möglichen Untersuchungsmethoden einigermaßen verläßliche Ergebnisse zu erzielen. Will man definierte Verbindungstypen oder Stoffe von bestimmter Wirkung quantitativ in der Pflanze erfassen, so wird es zweckmäßig sein, zunächst durch Vorversuche die Isolierung dieser Verbindungen überhaupt anzustreben und dann eine genaue Bestimmung der Eigenschaften dieser Stoffe vorzunehmen. Diese Kenntnisse im Verein mit den Eigenschaften der hauptsächlichsten Begleitstoffe werden erlauben, brauchbare Verfahren zur quantitativen Bestimmung dieser Verbindungen in der Pflanze auszuarbeiten. Man wird so bessere Resultate erreichen, als wenn man, wie dies von den meisten Bearbeitern dieses Gebietes geübt wird, die gebräuchlichen Methoden der Pflanzenanalyse direkt zur Anwendung bringt.

In den letzten Jahren haben wir i eine Anzahl von natürlichen Basen vom Berberintypus bezüglich ihrer Konstitution aufgeklärt und auch synthetisch dargestellt. Die Erfahrungen, die wir bei der Bearbeitung dieser Verbindungen sammelten,

¹ Späth und Lang, Ber. D. ch. G. 54, 1921, S. 3064, 3074; Späth und Böhm Ber. D. ch. G. 55, 1922, S. 2985; Späth, Mosettig und Tröthandl, Ber. D. ch. G. 56, 1923, S. 875; Späth und Mosettig, Ann. d. Chem. 433, 1923, S. 138; Späth und Quietensky, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 2267; Späth und Mosettig, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 2133; Späth und Duschinsky, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 1939; Späth und Dobrowsky, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 1939; Späth und Dobrowsky, Ber. D. ch. G. 58, 1925, S. 1939; Spr. D. ch. G. 59, 1926, S. 1486; Späth und Mosettig, Ber. D. ch. G. 59, 1926, S. 1496; Späth und Holter, Ber. D. ch. G. 59, 1926, S. 2800; Ber. D. ch. G. 60, 1927, S. 1891; Späth und Mosettig, Ber. D. ch. G. 60, 1927, S. 383; Gadamer, Späth und Mosettig, Arch. Pharm. 1927; Späth und Kruta, Monatsh. Chem. 50, 1928, S. 341, bzw. Sitzb Ak. Wiss. Wien (II b) 137, 1928. S. 817.

veranlaßten uns, eine der Pflanzen, welche Berberinverbindungen enthält, auf die vorhandenen Individuen vom Aufbau Berberinbasen und auf die Mengen derselben zu untersuchen. Es lag uns daran, die bisherigen Ergebnisse kritisch zu prüfen. Auch glauben wir, daß unter Zugrundelegung unserer Arbeit auf diesem Gebiet weniger geübte Kollegen imstande sein werden. andere berberinartige Basen führende Pflanzen auf die quartären Alkaloide richtig zu prüfen. Wenn man Pflanzen in Betracht zieht, welche Alkaloide vom genannten Bau enthalten, so kann zumeist beobachten, daß jede dieser Pflanzenarten die Bildung von bestimmten Varianten dieser Körperklasse bevorzugt. So enthält die Wurzel der Jatrorrhiza palmata, die Colombowurzel, als Hauptbestandteile das Palmatin und das Jatrorrhizin und daneben in geringen Mengen das Columbamin. Das Jatrorrhizin (II) und das Columbamin (III) stehen hinsichtlich ihrer Konstitution in nächster Beziehung zum Palmatin, für das die Formel (I) ermittelt worden ist.

Ähnlich dürfte es sich auch bei der großen Zahl von Pflanzen verhalten, welche berberinartige Stoffe produzieren. Zu den bekanntesten Pflanzen dieser Art gehört die Berberitze (Berberis vulgaris), die häufig auf ihre basischen Inhaltsstoffe untersucht worden ist. Neben den tertiären Basen Oxyacanthin und Berbamin fand man in diesem Pflanzenmaterial nur noch das quartäre Berberin (Formel IV). Viele Untersuchungsmethoden hatten das Ziel, das in Pflanzenmaterial oder Extrakten befindliche Berberin quantitativ zu bestimmen.

Wir stellten uns in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe, festzustellen, ob in der Berberitze neben dem Berberin noch

andere quartäre Basen vorhanden sind und in welchen annähernden Mengen diese Stoffe auftreten.

Da namentlich die Wurzelrinde der Berberitze besonders reich an Basen ist, haben wir dieses Material näher untersucht. Es wurde bei Wien Anfang November 1928 gesammelt und nach dem Auslesen und Trocknen bei 65° mit Alkohol völlig ausgezogen. Der so erhaltene Extrakt ging beim Erhitzen mit Wasser fast völlig in Lösung und wurde zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile nach dem Hinzufügen von Salzsäure oftmals mit Äther ausgeschüttelt. Es ist bemerkenswert, daß in dieser Fraktion keine Spur des fast nichtbasischen Oxyberberins auftrat, dessen Bildung aus dem Berberin in der Pflanze zu erwarten gewesen wäre. Die von ätherlöslichen indifferenten Bestandteilen befreite Lösung wurde nun mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit reichlich Äther ausgeschüttelt. Hiedurch wurden die tertiären Basen, Oxyacanthin, Berbamin u. a., aus der Lösung entfernt. Insgesamt wurden an diesen Verbindungen 3.9% vom trockenen Pflanzenmaterial gewonnen. Die Trennung dieser Basen wurde nicht durchgeführt, da die Eigenschaften dieser schwer kristallisierenden Verbindungen noch nicht hinreichend untersucht sind. Aus der wässerigen Mutterlauge wurde nun die Gesamtmenge der quartären Basen durch Versetzen mit einer wässerigen Lösung von Essigsäure und Jodkali zur Abscheidung gebracht. Durch Behandeln der abgetrennten Niederschläge mit einer wässerigen Lösung von Jodkali und Kalilauge wurden die Phenolbasen in Lösung gebracht, während hiebei infolge der Anwesenheit von Jodkali die Jodide der Basen, welche keine freien Hydroxylgruppen besaßen, ungelöst blieben. So wurden Phenolund Nichtphenolbasen fast quantitativ getrennt. Die Gesamtheit der Nichtphenolbasen betrug umgerechnet auf die freie Ammoniumbase 9.4% des trockenen Pflanzenmaterials. Sie bestand fast durchaus aus Berberinjodid. Ein kleiner Bruchteil, etwa 1/3% derselben, war Palmatinjodid, das bisher in der Berberitze nicht aufgefunden worden ist, ferner waren Spuren einer Base vorhanden, die nicht dem Berberintypus angehörte. Die Abtrennung des Palmatinjodids gelang in der Weise, daß diese Verbindung in heißem Wasser weitaus leichter löslich ist, als das schwer lösliche Berberinjodid. Die Untersuchung dieser Stoffe erfolgte nicht durch Bearbeitung der quartären Salze, sondern durch Vergleich der tertiären Tetrahydrobasen, die durch Reduktion der quartären Salze leicht erhalten werden können und scharf schmelzende, gut vergleichbare Verbindungen sind. Diese Stoffe wurden einer systematischen Reinigung unterzogen und Tetrahydroberberin (V) und Tetrahydropalmatin (VI) erhalten.

Die Menge der Phenolbasen berechnet auf freie Ammoniumbasen betrug 2·03%. Es ist für die Arbeitsweise der früheren Bearbeiter der Berberitze bezeichnend, daß dieselben in diesem Material keine quartären Phenolbasen auffanden, obwohl dieselben reichlich vorhanden sind und bei der Abscheidung des Ber-

berins dasselbe zumeist begleiten dürften. Alle Bestimmungsmethoden des Berberins, die auf diesen Umstand nicht Rücksicht nehmen, können keine verläßlichen Berberinwerte liefern.

Auch bei der Untersuchung der quartären Phenolbasen erwies sich eine Trennung derselben in Form der quartären Salze als unmöglich. Sie wurde aber erreicht, als diese Stoffe zu den tertiären Tetrahydrobasen reduziert waren. Durch Umlösen der Rohbasen aus Methylalkohol wurden beträchtliche Mengen von Tetrahydro-jatrorrhizin (Formel VII) gewonnen. Diese Verbindung stellt also als quartäres Dehydrierungsprodukt den Hauptteil der quartären Phenolbasen der Berberitze vor. Durch sorgfältiges Verarbeiten der Mutterlaugen wurden noch Tetrahydrocolumbamin (VIII) und Tetrahydro-berberrubin (IX) erhalten. Die letztere Base in Form des quartären Dehydroderivates ist bisher in Pflanzen nicht aufgefunden worden. Eine letzte kleine Fraktion widerstand der Trennung und dürfte Basen enthalten, die an Stelle von Methoxylgruppen Hydroxylreste besitzen.

Einfache basische Bausteine, z. B. Homopiperonylamin und Homoveratrylamin, konnten nicht isoliert werden, obwohl sie vielleicht als Zwischenprodukte bei der Synthese dieser Basen eine Rolle spielen.

Wenn auch die vorliegende Untersuchung mit möglichster Genauigkeit durchgeführt worden ist, darf man dennoch annehmen, daß bei der Verarbeitung größerer Mengen der Wurzelrinde von Berberis vulgaris außer den von uns erhaltenen Stoffen noch geringe Mengen anderer quartärer Basen gewonnen werden können. Auch ist zu erwarten, daß die Art der Begleitbasen und die Mengenverhältnisse der basischen Stoffe nach der Jahreszeit, dem Standort der Pflanze und aus anderen Gründen etwas wechseln werden. Jedenfalls hat uns aber die Untersuchung einer Reihe von Wurzelrinden von Berberis vulgaris anderer Provenienz gezeigt, daß in allen Fällen neben Berberin beträchtliche Mengen Jatrorrhizin auftreten.

Da wir nach einer kürzlich veröffentlichten Arbeit annehmen, daß die Bildung der berberinartigen Verbindungen in der Pflanze aus den nicht oder nur partiell methylierten Bausteinen vor sich geht, kann man schließen, daß es im wesentlichen auf den Verlauf der nach vollzogener Kondensation einsetzenden Methylierung oder Methylenierung ankommt, ob Berberin, Palmatin oder andere Basen dieser Art gebildet werden. Es scheint, daß hier ein Fall der Entstehung einer Gruppe von Pflanzenstoffen vorliegt, der bereits mit den heutigen Mitteln der Pflanzenphysiologie am lebenden Material geprüft werden könnte.

Beschreibung der Versuche.

Die in dieser Arbeit verwendete Wurzelrinde von Berberis vulgaris wurde Anfang November 1928 in der Lobau bei Wien gesammelt. Sie wurde von holzigen und erdigen Teilen sorgfältig befreit und anfänglich bei Zimmertemperatur, später bei 65° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dann wurde die Wurzelrinde fein gemahlen und neuerlich bei 65° getrocknet. Das so vorbereitete Pflanzenmaterial wog 142 g. Es wurde in einem gut wirkenden Extraktionsapparat mit Methylalkohol völlig ausgezogen. Der vom Methylalkohol befreite Extrakt wurde mit einem Liter Wasser gekocht, wobei fast alles in Lösung ging. Die von der klar filtrierten Lösung abgetrennten Rückstände wurden mit verdünnter Salzsäure (15 cm^3 rauchende Salzsäure und 85 cm^3 Wasser) kurze Zeit gekocht und dieser sauere Auszug zur erhaltenen wässerigen Lösung hinzufiltriert. Sogleich entstand eine gelbe Fällung, die in der Hauptsache Berberinchlorid vorstellte. Dieselbe wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und Äther gewaschen. Zur Entfernung eines Teiles der nichtbasischen Bestandteile aus der saueren Lösung wurde dieselbe mehrmals mit größeren Mengen Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers blieb eine amorphe Substanz zurück, die das kaum basische Oxyberberin enthalten konnte. Löslichkeitsversuche zur Gewinnung des Oxyberberins blieben ohne Erfolg. Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß Oxyberberin bei 0.01 mm und 240° Luftbadtemperatur ziemlich rasch ohne wesentliche Zersetzung überging, haben wir das mit Äther ausgezogene kaum basische Produkt im Hochvakuum übergetrieben und die bei 220—250° Luftbad und 0·01 mm übergehende Fraktion gesondert aufgefangen. Doch auch jetzt war die Abtrennung des Oxyberberins aus der erhaltenen geringen Fraktion trotz Anwendung verschiedenartiger Lösungsmittel nicht zu erzielen, so daß wir annehmen müssen, daß dieser Stoff in merklicher Menge in der Berberitze nicht vorhanden ist.

Die gewonnene Fällung an Berberinchlorid enthielt nur eine Spur tertiärer Basen. Die wässerige Lösung dieses Salzes wurde mit Soda versetzt und dann mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers blieb eine geringe Menge tertiärer Base zurück (a), die mit einer späteren Fraktion verarbeitet wurde. Die sodaalkalische Lösung wurde mit verdünnter Essigsäure angesäuert, das ausgeschiedene Salz durch Erwärmen in Lösung gebracht und durch Versetzen mit Jodkalium die Gesamtmenge der in der Fällung vorhandenen quartären Salze als Jodide zur Ausfällung gebracht (m).

Die vom Berberinchlorid abfiltrierte salzsauere Lösung, die den Hauptteil der Basen enthielt, wurde zur Trennung der quartären von den tertiären Basen mit 11/2 läther überschichtet und dann so lange mit Sodalösung versetzt, bis die hiedurch erzeugte Fällung an amorphen tertiären Basen nicht mehr zunahm. Nun wurde längere Zeit energisch geschüttelt, da die ausgeschiedenen Basen nicht ganz leicht in den Äther hineingehen. Es entstand eine Emulsion, die sich aber im Laufe von 24 Stunden zum Großteil trennte. Die wässerige Lösung, welche die quartären Basen enthielt, wurde abgelassen (n). Der Äther blieb aber noch weiter mit wässerigen Flüssigkeitsteilchen emulgiert. Zu dieser Lösung wurden nun 150 cm³ Methylalkohol gegeben, das Gemisch vorsichtig umgeschwenkt, wobei bald völlige Klärung eintrat. Die abgetrennte filtrierte ätherische Lösung wurde abdestilliert und ein amorphes Gemenge von tertiären Basen erhalten (b). Das der sodaalkalischen Lösung Ausschütteln mit dem alkoholischen Äther wurde so oft vorgenommen, bis ein gesonderter Auszug keinen wesentlichen Rückstand mehr gab. Alle diese Auszüge wurden mit a und b als Gesamtbasen von tertiärem Charakter vereinigt. Sie wogen 5:55 q und betrugen 3:9% des verarbeiteten Pflanzenmaterials.

Nun wurde die von tertiären Basen befreite sodaalkalische Lösung mit verdünnter Essigsäure angesäuert, der Methylalkohol vertrieben und heiß mit Jodkali gefällt. Das Eintragen von Jodkalilösung wurde so lange fortgesetzt, bis keine Vermehrung der gelben Fällung mehr eintrat und zur Vervollständigung derselben wurde 24 Stunden bei 0° stehen gelassen. Sowohl diese Fällung als auch der Niederschlag m wurden auf derselben Nutsche abgesaugt und mit wenig wässerigem Jodkali ausgewaschen. Durch diese Fällung wurde nun eine wässerige Lösung,

welche 4% Jodkalium und 4% Ätzkali enthielt, gesaugt, wobei das Berberinjodid unverändert zurückblieb, die Phenolbasen hingegen mit brauner Farbe in Lösung gingen. Diese Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis das Filtrat nur mehr schwach gefärbt floß. Zum Schluß wurde das zurückgebliebene Berberinjodid (o) mit wenig kaltem Wasser gewaschen und dann im Vakuum über Schwefelsäure und hierauf bei 10 mm und 100° getrocknet. Diese Fraktion stellte, wie die späteren Untersuchungen zeigten, nicht ganz reines Berberinjodid vor und wog 18·20 g.

Dieses Berberinjodid enthielt eine kleine Menge Palmatinjodid. Zur Abtrennung dieser Verbindung aus dem Berberinjodid wurde dieses Salz, das samt der Nutsche vorher auf 110° erhitzt worden war, mit 600 cm³ siedendem Wasser ausgezogen. Palmatinjodid ist in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, während Berberinjodid in siedendem Wasser nur geringe Löslichkeit zeigt. Man konnte daher annehmen, daß der Hauptteil des im Berberinjodid befindlichen Palmatinjodids durch diese Behandlung in Lösung gegangen war. Auch konnte beobachtet werden, daß der mit heißem Wasser erhaltene Auszug namentlich in den ersten Partien braun gefärbt war, ein Zeichen, daß noch geringe Mengen Phenolbasen durch das Ausziehen mit heißem Wasser aus dem Berberinjodid herausgelöst wurden. Die erhaltene heiße Lösung wurde abkühlen gelassen, wobei sich Berberinjodid ausschied. Eine probeweise bereitete Lösung von 1 q Palmatinjodid in 600 cm³ heißem Wasser gibt nach dem Abkühlen bei 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur keine Fällung. Wie aber bereits Vorversuche gezeigt hatten, ist die Menge des Palmatinjodids im Berberinjodid so gering, daß beim Auskristallisieren des Berberinjodids kein Verlust an Palmatinjodid zu erwarten war. Das ausgefallene Berberinjodid wurde abgesaugt und mit dem restlichen Berberinjodid wieder vereinigt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht. Es wurde der erhaltene Rückstand mit 30 cm³ siedendem Wasser ausgezogen und die nach kurzem Stehen bei Zimmertemperatur erhaltene Lösung vom ausgeschiedenen Berberinjodid getrennt. Diese Lösung wurde mit Zinkstaub und verdünnter Essigsäure bis zum Farbloswerden erhitzt, das Filtrat wurde schwach ammoniakalisch gemacht und mehrmals mit genügend Äther ausgezogen. Die ätherischen Auszüge enthielten neben tertiären Phenolbasen Tetrahydro-berberin und Tetrahydro-palmatin. Zur Abtrennung der Phenolbasen wurde die ätherische Lösung mehrmals mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt, wobei diese Stoffe durch Phenolatbildung in Lösung gingen. Die alkalischen Lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Natriumbicarbonat versetzt und dann wurde mit Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieben 0.25 g Phenolbasen tertiärer Natur (s), die zusammen mit den später erhaltenen Phenolbasen verarbeitet wurden. Beim Abdestillieren des Äthers, der mit Kalilauge ausgeschüttelt worden war, blieben 0.05 q eines amorphen Basengemisches zurück. Durch Kristallisieren aus 2 cm³ 1prozentiger Salzsäure wurde ein schwer lösliches Chlorhydrat erhalten, das nach der Umwandlung in die freie Base beim Kristallisieren aus wenig Äther den Schmelzpunkt 167—169° aufwies, 0.03 q wog und sich als Tetrahydro-berberin identifizieren ließ. Die Mutterlauge des Chlorhydrates wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen Salzsäuregehalt von 7% gebracht und einige Tage im Eisschrank stehen gelassen. Die hiebei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesangt, mit 7prozentiger Salzsäure gewaschen und nach dem Lösen in wenig Wasser mit Ammoniak und etwas Äther versetzt. Nach längerem Stehen schieden sich aus dem Äther Kristalle ab, die bereits ziemlich reines Tetrahydro-palmatin vom Schmelzpunkt $144-146^{\circ}$ vorstellten und 0.015 q wogen. Umlösen aus wenig Äther stieg der Schmelzpunkt auf 147—148°. Das Gemisch dieser Base mit Tetrahydro-palmatin, das aus der Colombowurzel erhalten worden war (Fp. 148—149°), schmolz bei 148°, was für die Identität beider Stoffe spricht. Methoxylbestimmung gab den erwarteten Wert.

1.434 mg Substanz: 3.821 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C₂₁H₂₅O₄N: CH₃O 34·94%.

Gef.: CH₃O 35·21%.

Nun wurde geprüft, ob das als Berberinjodid angesprochene Produkt wirklich diese Verbindung vorstellt und ob dasselbe bereits in reinem Zustande vorliegt. Zur Klärung dieser Frage erwies sich am zweckmäßigsten die Reduktion des quartären Jodids zum scharf und ohne Zersetzung schmelzenden Tetrahydroberberin.

Die direkte Reduktion größerer Mengen Berberinjodids ist deswegen nicht ratsam, weil das hiebei gebildete Tetrahydroberberin-jodhydrat eine schwer lösliche Verbindung vorstellt. Daher wurde vorerst das zur Verfügung stehende Berberinjodid in das leichter lösliche Berberinchlorid verwandelt. Zu diesem Zwecke wurde die gesamte Menge des Berberinjodids mit 1 l Wasser und frisch gefälltem Silberchlorid, das aus 25 q Silbernitrat bereitet worden war, 2 Tage am Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde über eine Schicht von Filterbrei klar filtriert und das verbleibende Silberchlorid so lange mit heißem Wasser ausgezogen, bis das Filtrat fast farblos abfloß. Das erhaltene Berberinchlorid wurde nun reduziert. Es wurde mit Zinkstaub, verdünnter Essigsäure und verdünnter Schwefelsäure zum Sieden erhitzt, bis die gelb gefärbte Lösung fast farblos geworden war. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde rasch abgekühlt, schwach ammoniakalisch gemacht und mit 2 l Äther mehrfach ausgeschüttelt, bis ein gesonderter Auszug keinen Rückstand mehr gab. Der gesamte ätherische Auszug wurde mit 140 cm³ siedender 1prozentiger Salzsäure gelöst und die erkaltete Lösung ausgeschiedenen einige Stunden im Eisschrank belassen. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit kalter 1prozentiger Salzsäure nachgewaschen. Die Lösung des Chlorhydrates in heißem Wasser wurde mit verdünntem Ammoniak gefällt, wobei ein anfangs amorpher, bald aber kristallinisch werdender Niederschlag entstand. Derselbe wog 10·1 g und stellte völlig reines, bei 173—174° schmelzendes Tetrahydro-berberin vor. Der Mischschmelzpunkt dieser Verbindung mit einem Tetrahydro-berberin, das von der Firma Merck stammte, lag bei derselben Temperatur. Auch die Methoxylbestimmung gab einen dieser Base entsprechenden Wert.

1.577 mg Substanz gaben 2.222 mg AgJ (Zeisel-Pregl). Ber. für $C_{20}H_{21}O_4N$: CH_3O 18.29%. Gef.: CH_3O 18.62%.

Die Mutterlauge wurde mit starker Kalilauge versetzt und die ausgeschiedene Fällung mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung der Phenolbasen mehrfach mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden mit Salzsäure angesäuert, mit Natriumcarbonat schwach alkalisiert und dann mit Äther ausgezogen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieben $0.18\,g$ einer kristallisierenden Base, die bei $214-215^{\circ}$ schmolz und nach dem Ergebnis des Mischschmelzpunktes mit Tetrahydro-jatrorrhizin identisch war (Fraktion t). Diese geringe Menge Phenolbase wurde als quartäres Salz durch das Berberinjodid trotz der Behandlung mit Lauge zurückgehalten.

Beim Abdestillieren der mit Lauge geschüttelten ätherischen Lösung blieben 0.85 q eines amorphen Rückstandes, dessen Reinigung weder durch fraktionierte Ausschüttelung mit Salzsäure noch durch Bildung schwer löslicher Salze gelang. Mit Salzsäure wurden amorphe, schwer lösliche Fällungen erhalten. Schließlich führte die Dehydrierung zum Ziele. Die Base wurde mit 15 cm³ Äthylalkohol und 1·2 g Jod 3 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt, wobei eine Umwandlung der tertiären Basen vom Typus des Tetrahydro-berberins in die quartären Jodide eintreten mußte. Das Reaktionsprodukt wurde zur Zerstörung des überschüssigen Jods mit einer Lösung von 0.5 g NaHSO $_3$ einige Stunden am Wasserbade erwärmt. Die Lösung dieser Salze in einer ausreichenden Menge heißen Wassers wurde mit Soda schwach alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Vertreiben des Äthers hinterblieben 0.11 g einer amorphen Base, die nicht weiter untersucht wurde. Jedenfalls gehört sie dem Typus der von uns in dieser Arbeit untersuchten Tetrahydro-berberine nicht an, da sie in diesem Falle durch Dehydrierung in ein quartäres Jodid übergegangen wäre. Die wässerige Lösung der quartären Salze wurde durch Erhitzen mit Zinkstaub und verdünnter Essigsäure reduziert und durch Alkalisieren mit Ammoniak und Ausziehen mit Äther ein Basengemisch erhalten, aus dem 0.6 q Tetrahydroberberin und 0.03 q Tetrahydro-palmatin gewonnen werden konnte. Eine letzte geringe Fraktion von 0.09 q widerstand allen Reinigungsversuchen, sie beträgt weniger als 1% des gesamten Tetrahydro-berberins.

Die Gesamtausbeute an Tetrahydro-berberin war 10.73 q. Das Zurückrechnen dieser Base auf Berberinhydroxyd zwecks Bestimmung des Gehaltes der Wurzelrinde von Berberis vulgaris ist keineswegs statthaft, weil die Umwandlung der Berberinsalze in Tetrahydroberberin keine quantitativ verlaufende vorstellt. Das Ergebnis wird verläßlicher, wenn wir vom gefundenen Berberinjodid die Mengen der Bestandteile abziehen, die kein Berberin vorstellen. Insgesamt lagen 18·2 q an rohem Berberinjodid vor. Davon kommen in Abzug 0:43 q tertiäre Phenolbasen, das sind 0.58 q in Form der quartären Jodide, ferner 0.045 q Tetrahydro-palmatin, was 0.06 q Palmatinjodid vorstellt, 0.11 q nicht dehydrierbare Basen, d. s. ca. 0.15 q Jodide und schließlich eine nicht aufgeklärte Fraktion von 0.09 g Base, also etwa 0.12 g Jodid. Daher bleiben 17.29 g als Berberinjodid zurück. Die Überführung dieses Salzes in Tetrahydroberberin müßte bei völlig dieser Reaktion 12.66 q an Tetrahydroquantitativen Verlauf berberin liefern. Die tatsächlich gefundenen 10.73 q entsprechen einer Ausbeute von 84.8%. Man kann daher annehmen, daß die von uns untersuchte Probe der Wurzelrinde von Berberis vulgaris 9.3% an Berberin gerechnet als Berberinhydroxyd enthielt.

Wie vorstehend gezeigt wurde, gelang die Abtrennung der quartären Phenolbasen aus dem Gemisch der gefällten Jodide durch Behandeln mit einer wässerigen Lösung von Jodkalium und Ätzkali, wodurch die quartären Phenolbasen mit brauner Farbe in Lösung gingen. Diese wässerige Lösung wurde sogleich mit verdünnter Salzsäure, die etwas Schwefeldioxyd enthielt, versetzt, wobei eine gelbbraune Fällung entstand, die nach längerem Stehen kristallinisch wurde. Sie wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Sie wog 3·2 g.

Diese Fällung wurde in heißem Wasser gelöst, mit Zinkstaub, verdünnter Schwefelsäure und Essigsäure versetzt und so lange gekocht, bis die Lösung farblos geworden war. Nun wurde heiß filtriert, der Zinkstaub mit siedendem essigsäurehaltigem Wasser nachgewaschen und das Filtrat so lange mit reinem Kochsalz versetzt, bis die Lösung gesättigt war. Hierauf wurde bei 0° einen Tag stehen gelassen. Die hiebei erhaltene Fällung von Chlorhydraten wurde abgesaugt und mit Kochsalzlösung nachgewaschen. Im saueren Filtrat, welches Zinksalze enthielt, waren noch basische Stoffe gelöst. Es wurde mit Ammoniak versetzt, bis die entstandene Fällung von Zinkhydroxyd gerade gelöst war. Zur Abbindung des überschüssigen Ammoniaks wurde ein rascher Strom von Kohlendioxyd eingeleitet. Dann wurde mit Chloroform völlig ausgezogen. Das durch Kochsalz ausgeschiedene Chlorhydrat wurde in heißem Wasser gelöst, die Lösung abkühlen gelassen, mit Natriumcarbonat versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden vereinigt und abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in heißem Methylalkohol gelöst. Beim Kratzen schieden sich bald Kristalle aus, deren Abscheidung durch Stehenlassen bei 0° noch vermehrt wurde. Der von der Mutterlauge getrennte Niederschlag wog 1·81 g und schmolz bei 214—215°. Das Gemisch dieser Verbindung mit Tetrahydro-jatrorrhizin (Fp. 215—216°) schmolz bei 214·5 bis 215·5°. Auch der Methoxylwert stimmte auf Tetrahydro-jatrorrhizin.

 $2\cdot 162~mg$ Substanz gaben $4\cdot 436~mg$ AgJ (Zeisel-Pregl). Ber. für C₂₀H₂₃O₄N: CH₃O 27·28 %. Gef.: CH₃O 27·12 %.

Die erhaltene Mutterlauge wurde auf ein kleines Volumen gebracht und stehen gelassen und hiedurch eine neuerliche Ausscheidung von Tetrahydro-jatrorrhizin erzielt. Die Ausbeute war 0·19 g. Die Verbindung war bereits weniger rein; sie schmolz bei 209—211° und im Gemisch mit Tetrahydro-jatrorrhizin bei 212 bis 214°.

Die Mutterlauge dieser Fraktion wurde mit reichlich Äther versetzt und durch mehrfaches Ausschütteln mit Wasser der Hauptteil des Methylalkohols entfernt. Der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde aus wenig Methylalkohol bei 0° kristallisieren gelassen. Nach einigen Tagen schieden sich Kriställchen aus, die schon nach ihrem Aussehen vom Tetrahydrojatrorrhizin verschieden waren. Sie wogen 0.03 g und schmolzen bei 198-206° und gaben mit Tetrahydro-jatrorrhizin eine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Durch ungestörtes Kristallisieren aus wenig Methylalkohol wurde der Schmelzpunkt auf 220-222° erhöht. Die Menge dieser Base betrug $0.015\,g$. Es liegt Tetrahydrocolumbamin vor, da das Gemisch beider Stoffe bei 221-223° schmolz (Vakuum-Schmelzpunkt). Das Gemisch der reinen Base mit Tetrahydro-jatrorrhizin zeigt eine starke Herabsetzung des Schmelzpunktes. Die Methoxylbestimmung stimmt auf Tetrahydrocolumbamin.

2·205 mg Substanz gaben 4·545 mg AgJ (Zeisel-Pregl). Ber. für C₂₀H₂₃O₄N: CH₃O 27·28%. Gef.: CH₃O 27·24%.

Die zum Schluß erhaltene Mutterlauge wurde eingedampft. Der Rückstand wog 0·17 g. Alle Lösungsversuche, aus dieser Fraktion eine neue Verbindung auszuscheiden, waren erfolglos. Nun wurde im Hochvakuum destilliert, da wir feststellen konnten, daß Verbindungen von der Art des Tetrahydro-jatrorrhizins bei 0·005 mm und 230° Luftbad ohne wesentliche Zersetzung im Röhrchen übergingen. Bei 0·003 mm und 240° destillierte 0·1 g über, während der Rest als schwerer flüchtige Substanz zurückblieb. Wahrscheinlich liegt hier ein Basengemisch vor, das mehr als eine freie Hydroxylgruppe enthält. Das Destillat wurde in Äther gelöst und die Phenolbasen durch Ausschütteln mit verdünnter Kalilauge ausgezogen. Die alkalischen Auszüge wurden

angesäuert, mit Natriumkarbonat alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Das erhaltene Basengemisch wurde aus wenig Methylalkohol kristallisieren gelassen, wobei ein wenig Tetrahydrojatrorrhizin ausfiel. Der durch Verdampfen des Methylalkohols erhaltene Rückstand gab ein sehwer lösliches Chlorhydrat, aus dem zunächst die rohe freie Base und daraus durch Umlösen aus Äther eine kleine Menge $(0.007\ g)$ einer bei 165° schmelzenden Verbindung erhalten wurde. Dieser Stoff ist identisch mit Tetrahydro-berberrubin, das bei 167° schmilzt. Das Gemisch beider Verbindungen gab keine Schmelzpunktsdepression.

Aus dem mit Alkali gewaschenen Äther konnte noch eine Spur von Tetrahydro-palmatin isoliert werden.

Wenn man bedenkt, daß in dem bereits mit Lauge behandelten Berberinjodid noch 0.58 g quartäre Phenolbasen enthalten waren, berechnet sich die Gesamtausbeute an diesen Stoffen als Jodide zu 3.78 g; berechnet auf freies Basenhydroxyd liegen demnach 2.89 g vor, das sind 2.03% der verwendeten Wurzelrinde.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: <u>Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften</u> mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse

Jahr/Year: 1929

Band/Volume: 138 2b

Autor(en)/Author(s): Späth Ernst, Polgar Nikolaus

Artikel/Article: Über die quartären Basen von Berberis vulgaris. 285-296