

Mitteilung aus dem Laboratorium von The Wm. S. Merrell  
Chemical Co., Cincinnati, Ohio.

Von H. M. Gordin und C. G. Merrell.

## Das Gaze'sche reine Berberin.

(Eingegangen den 27. VIII. 1901.)

Für die Darstellung des freien Berberins geben die Lehrbücher<sup>1)</sup> zwei verschiedene Methoden an. Die erste besteht hauptsächlich darin, dass man das Alkaloid aus seinem Sulfat durch Baryumhydroxyd in Freiheit setzt, das überschüssige Baryumhydroxyd durch einen Kohlensäurestrom fällt und das Berberin nach genügender Konzentration der Flüssigkeit aus der Lösung auskrystallisieren lässt. Da das schwefelsaure Berberin sehr leicht zugänglich ist, indem dasselbe durch einfachen Zusatz von überschüssiger Schwefelsäure zu einem wässerigen Auszuge irgend einer berberinhaltigen Pflanze in reichlicher Menge entsteht, so wird das meiste freie Berberin des Handels nach diesem Verfahren dargestellt.

Die zweite Methode zur Darstellung dieses Alkaloids wurde von R. Gaze<sup>2)</sup> vorgeschlagen. Diese Methode besteht darin, dass man zuerst aus irgend einem Salze des Alkaloids die in Wasser unlösliche Verbindung von Berberin und Aceton darstellt und alsdann durch 12stündiges Kochen dieser Verbindung mit Chloroform und Alkohol das Alkaloid wieder abspaltet. Wie Gaze angiebt, braucht man nur das Lösungsmittel abzudestillieren und das „reine“ Berberin aus Wasser umzukrystallisieren. Ich habe nun den Körper, den Gaze „Berberinum purissimum“ nennt, unter Anwendung chemisch reiner Materialien, aus dem Aceton-Berberin dargestellt, und sein Verhalten gegen gewisse Reagentien untersucht. Das Aceton-Berberin wurde ebenfalls nach Gaze's Vorschrift<sup>3)</sup> zubereitet.

10 Teile der Acetonverbindung wurden am Rückflusskühler mit einem Gemisch von 30 Teilen Chloroform und 250 Teilen Alkohol 12 Stunden lang gekocht und dann die Flasche mit dem Reaktionsprodukt über Nacht an einem kühlen Platze sich selbst überlassen. Die reichliche Menge einer gelben Verbindung, welche die Flasche fast zur Hälfte anfüllte und welche nach Gaze reines Berberin ist, wurde mit Hilfe der Saugpumpe vom Liquidum getrennt, hierauf zuerst mit Alkohol und dann mit Aether ausgewaschen, und, nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, die schöne gelbe Verbindung bei 50° C. getrocknet. Ausbeute 6,8 Teile.

<sup>1)</sup> E. Schmidt, Pharm. Chem. II., 1321; Beilstein, 3. Aufl., III., 798.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. 1890, 607.

<sup>3)</sup> Loc. cit.

Nach Gaze soll das Chloroform bei dieser Zersetzung des Berberin-Acetons nur eine Verjagung des Acetons bewirken, ohne dabei selbst irgend eine Veränderung zu erleiden. Die Wirkung des Chloroforms wäre also nur eine katalytische. Obwohl katalytische Reaktionen in grosser Anzahl bekannt sind, so ist doch in diesem speziellen Falle, wo das Reaktionsgemisch am Rückflusskühler gekocht wird und somit das Aceton immer wieder mit dem Berberin in Berührung kommt, keine Ursache da, weshalb die Acetonverbindung nicht eben so rasch regeneriert wie zersetzt werden sollte. Man könnte eher erwarten, dass das Chloroform das Aceton verdrängen, an seine Stelle treten und so das Berberin-Chloroform von E. Schmidt<sup>1)</sup> bilden würde. So wird das Bromoform, nach den Angaben von Gaze<sup>2)</sup>, leicht aus dem Berberin-Bromoform durch Chloroform verdrängt unter Entstehung der korrespondierenden Chloroformverbindung des Alkaloids.

Vergleicht man das Gaze'sche „Berberinum purissimum“ mit demselben Alkaloid, welches aus seinem Sulfat nach der ersten oben angegebenen Methode dargestellt wird, so sind die Unterschiede so auffallend, dass es unerklärlich erscheint, wie ein und derselbe Körper solche Verschiedenheiten aufweisen könnte. Das Aeusserere ist bei beiden Körpern verschieden, die Schmelzpunkte sind verschieden und die Fähigkeit, aus feuchter Luft Kohlendioxyd zu absorbieren, welche dem gewöhnlichen Berberin in solchem Masse zukommt, dass E. Merck<sup>3)</sup> es unmöglich fand, reines kohlendioxydfreies Berberin ohne Anwendung eines Wasserstoffstromes herzustellen, fehlt dem Gaze'schen Körper ganz und gar. Behandelt man aber das Gaze'sche Berberin mit Schwefelsäure, setzt alsdann aus dem entstandenen Berberinsulfat mittelst Baryumhydroxyd die Base in Freiheit und verarbeitet dieselbe wie in der ersten Methode, so erhält man gewöhnliches Berberin, welches identisch ist mit dem aus dem gewöhnlichen Sulfate dargestellten Alkaloid.

Aber noch auffallender ist das Verhalten des Gaze'schen Berberins gegen einige Reagentien. Versetzt man eine Lösung des Gaze'schen Berberins in Wasser, ohne irgend welchen Säurezusatz, mit überschüssiger, vollkommen neutraler Jodkaliumlösung, so entsteht ein voluminöser Niederschlag und die Fällung ist so vollständig, dass die Flüssigkeit nach Entfernung des Niederschlages durch Filtration fast vollkommen farblos ist und mit den schärfsten Reagentien auf Berberin nicht reagiert<sup>4)</sup>. Zuerst dachte ich, dass der Niederschlag aus unverändertem Berberin bestehe und dass das Jodkalium

1) Arch. d. Pharm. 1887, Feb. 2.

2) Ibid. 1890, 624.

3) Chem. Zentralbl. 1893, 352.

4) J. Am. Chem. Soc. 1899, 741.

nur als Aussalzungsagens wirke. Aber abgesehen davon, dass Aussalzung im allgemeinen nur in konzentrierten Lösungen stattfindet, überzeugte ich mich rasch, dass der Niederschlag nicht identisch sein kann mit dem Ausgangsmaterial. Ca. 3 g des Gaze'schen Berberins wurden in ungefähr 100 ccm heissen Wassers gelöst und die Lösung mit ca. 100 ccm einer 10 %igen Jodkaliumlösung versetzt. Nach dem Erkalten und Absaugen der Mutterlauge erwies sich der Niederschlag auch nach längerem Waschen als jodhaltig, was leicht durch Silbernitrat und Salpetersäure, wie auch durch Stärkekleister in saurer Natriumnitritlösung zu beweisen war. Um eine Anhaftung von Jodkalium durch Absorption auszuschliessen, löste ich den Niederschlag wieder in heissem Wasser auf und liess denselben sich wieder durch Abkühlen ausscheiden. Die ausserordentlich grosse Menge Wasser (mehr als 2000 mal der angewandten Substanz), welche der Niederschlag zur Lösung brauchte, war schon allein im stande, zu beweisen, dass das Ausgangsmaterial, welches sich leicht in heissem Wasser löste, durch das Jodkalium eine Veränderung erlitten haben musste. Der nach dem Erkalten wieder ausgeschiedene Körper hat sich nach gründlichem Waschen wieder jodhaltig erwiesen. Ausserdem war auch sein Schmelzpunkt (ca.  $155^{\circ}$  C.) ganz verschieden von dem des Ausgangsmaterials, welches noch weit über  $200^{\circ}$  C. nicht schmolz. Die Ansicht, dass der Niederschlag aus einer Doppelverbindung von Berberin und Jodkalium bestehe, musste ebenfalls bald aufgegeben werden, weil derselbe, ohne eine Spur von Rückstand zu lassen, verbrannt werden konnte. Die Annahme, dass das Gaze'sche Berberin in wässriger Lösung sich wie ein sehr starkes Hydroxyd verhalte und mit dem Jodkalium zu Berberinhydrojodid und Kalihydrat umsetze, musste aus dem einfachen Grunde verlassen werden, dass die Flüssigkeit nach wie vor dem Zusatz von Jodkalium gegen Lackmus und Phenolphthalein vollkommen neutral reagierte.

Um einen tieferen Einblick in die Reaktion zu erhalten und um sicher festzustellen, ob Jodkalium bei der Fällung des Gaze'schen Berberins in Abwesenheit von Säuren verbraucht wird oder nicht, wurde beschlossen, mit titrierter Jodkaliumlösung zu arbeiten.

0,1474 g der Substanz wurde in etwas heissem Wasser gelöst, die Lösung mit 40 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung versetzt und nach dem Erkalten auf 100 ccm verdünnt. Die Flüssigkeit wurde nun filtriert und in 50 ccm des Filtrates das überschüssige Jodkalium mittelst  $\frac{1}{20}$  Normal-Silbernitratlösung (Kaliumchromat als Indikator) bestimmt. Genau 20 ccm der Silbernitratlösung wurden von den 50 ccm Filtrates verbraucht, sodass das Jodkalium in der Reaktion garnicht teilzunehmen schien.

Der Versuch wurde wiederholt mit einer grösseren Quantität Substanz mit demselben Ergebnisse. Man gelangt also zu dem sonder-

baren Resultate, dass der durch Jodkalium verursachte Niederschlag jodhaltig ist und doch scheint das Jodkalium garnicht verbraucht zu werden.

Alsdann habe ich versucht, das Verhalten der Substanz gegen Säuren zu studieren. Als freie Base müsste sich die Substanz mit Säuren zu Salzen verbinden. Löst man nun das Gaze'sche Berberin in überschüssiger eingestellter Säure, fällt dann das Alkaloid durch irgend ein neutrales Fällungsmittel, wie Jodkalium oder das Mayer'sche oder Wagner'sche Reagens, verdünnt die Flüssigkeit auf ein bestimmtes Volumen und filtriert, so müsste in einem aliquoten Teile des Filtrates nur ein aliquoter Teil der überschüssigen Säure vorhanden sein; ein Aequivalent der Säure müsste zusammen mit dem Alkaloid gefällt werden und so aus der Flüssigkeit verschwinden<sup>1)</sup>. Nun habe ich aber schon an anderer Stelle<sup>2)</sup> erwähnt, dass Gaze's Berberin gar keine Säure zu verbrauchen scheint. Um dies quantitativ zu zeigen, habe ich genaue Mengen der Substanz in drei je 100 ccm fassenden Messkölbchen mit Hilfe von überschüssiger  $\frac{1}{40}$  Normal-Schwefelsäure und gelindem Erwärmen in Lösung gebracht, und die Flüssigkeit in einem der Kölbchen mit überschüssiger Jodkaliumlösung, die im zweiten mit einem Ueberschusse von Mayer's Reagens und die im dritten mit einem solchen von Wagner'schem Reagens versetzt. Die Kölbchen nach völligem Erkalten wurden bis zur 100 ccm-Marke aufgefüllt und nach tüchtigem Durchmischen die Flüssigkeiten filtriert. Zu je 50 ccm der drei Filtrate<sup>3)</sup> wurden einige Tropfen Phenolphthaleinlösung zugesetzt und die freie Säure mittelst  $\frac{1}{40}$  Normal-Kaliumhydroxyd titriert. In keinem Falle wurde Säure verbraucht.

Substanz	$\frac{1}{40}$ Norm.-Säure genommen	Fällungsmittel	$\frac{1}{40}$ Norm.-Kali- lauge für $\frac{1}{2}$	Säure verbraucht
0,557 g	75 ccm	20% ige Jodkalium- lösung	37,5 ccm	0
0,2341 „	35 „	Mayer's Reagens	17,5 „	0
0,1683 „	30 „	Wagner's Reagens	15,0 „	0

<sup>1)</sup> Auf diesem Prinzip habe ich eine genaue Bestimmungsmethode der Alkaloide gegründet. Ber. d. d. chem. Ges. 1899, 2871.

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 1899, 2876; Pharm. Arch. (Kremers') Vol. No. 10.

<sup>3)</sup> Das Filtrat von Wagner'schem Reagens wurde vor der Titration durch Thiosulfat entfärbt.

Um zu sehen, ob nicht längeres Kochen des Gaze'schen Berberins mit Säure einen Verbrauch der letzteren bewirken würde, habe ich 0,4231 g der Substanz mit 75 ccm  $\frac{1}{40}$ -Normal-Schwefelsäure 8 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht, die Flüssigkeit alsdann in ein Messkölbchen gegossen und die freie Säure unter Anwendung von Jodkalium als Fällungsmittel wie oben angegeben bestimmt. Genau 37,5 ccm freie Säure wurden in der Hälfte des Filtrates gefunden. Es wurde also wieder keine Säure verbraucht.

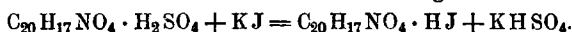
Aus der Thatsache, dass der Gaze'sche Körper keine Säure aufzunehmen schien, obwohl derselbe als Base es doch thun sollte, war man zur Schlussfolgerung berechtigt, dass beim Fälln der Lösung eines festen, aus dem Gaze'schen Berberin dargestellten Salzes durch Jodkalium, alle Säure, welche vor der Fällung mit dem Berberin zu einem krystallinischen Körper verbunden war, in Freiheit gesetzt werden würde.

Ungefähr 5 g der Substanz wurde mit 50 ccm 20%iger Schwefelsäure ca. 15—20 Minuten lang gekocht und die Flüssigkeit dann mit so viel kochendem Wasser verdünnt, bis alles in Lösung ging. Die heisse Lösung wurde filtriert und dann an einem kühlen Orte 12 Stunden lang sich selbst überlassen. Das reichlich ausgeschiedene schwefelsaure Berberin wurde einige Male mit kaltem Wasser ausgewaschen, und zuerst bei 50° C., alsdann im luftleeren Raume über Schwefelsäure getrocknet. Eine abgewogene Menge dieses Salzes wurde in heissem Wasser gelöst, die Lösung mit 100 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung versetzt und nach völligem Erkalten auf 500 ccm verdünnt. Die Flüssigkeit wurde nun filtriert und in 250 ccm des Filtrates mit Hilfe von Phenolphthalein die Menge von  $\frac{1}{40}$  Normal-Kalilauge, welche nötig war, um die in Freiheit gesetzte Säure zu neutralisieren, sehr genau bestimmt. In der nun neutralen Flüssigkeit wurde der Ueberschuss von Jodkalium mittelst  $\frac{1}{20}$  Normal-Silbernitratlösung (Kaliumchromat als Indikator) bestimmt.

Berberin-sulfat	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung genommen	$\frac{1}{40}$ Norm.-Kalilauge für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{20}$ Norm.-AgNO <sub>3</sub> für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{40}$ Norm.-Schwefelsäure durch die Fällung in Freiheit gesetzt	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung verbraucht	Prozent von Schwefelsäure aus dem Salze in Freiheit gesetzt
0,9809 g	100 ccm	44,9 ccm	27,6 ccm	89,8 ccm	44,8 ccm	11,21 %

Wie der Verbrauch von Jodkalium zeigt, verhält sich das aus dem Gaze'schen Berberin dargestellte Sulfat vollkommen normal. Das Erscheinen der freien Säure nach der Fällung durch Jodkalium lässt sich erklären, indem man annimmt, dass das Berberinsulfat,

welches zum Versuch gebraucht wurde, eine saures Salz war, welches bei der Umsetzung mit Jodkalium in ein neutrales Hydrojodid verwandelt wurde, unter gleichzeitiger Entstehung von saurem Kaliumsulfat. Der Reaktionsverlauf wäre also wie folgt:



Um die Richtigkeit dieser Annahme zu prüfen, wurde die totale Schwefelsäure in dem Berberinsulfat durch Ueberführung derselben in Baryumsulfat bestimmt. Eine abgewogene Menge des Berberinsulfats wurde in heissem Wasser gelöst, die Lösung mit einem Ueberschusse von Baryumacetat versetzt und die  $\text{H}_2\text{SO}_4$  nach der üblichen Methode als  $\text{BaSO}_4$  bestimmt.

0,9667 g Berberinsulfat ergaben 0,4308 g Baryumsulfat oder 0,2187 g  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Das Berberinsulfat enthielt also 22,62 % Schwefelsäure. Dieses ist fast genau doppelt soviel Säure als durch die Jodkaliumfällung in Freiheit gesetzt wurde. Vergleicht man nun die experimentell gefundenen Mengen der verbrauchten Jodkaliumlösung und der in Freiheit gesetzten Säure mit denjenigen Mengen von Jodkalium und Säure, welche sich theoretisch aus der obigen Gleichung ergeben, so zeigt die ziemlich gute Uebereinstimmung von Theorie und Versuch, dass die Reaktion wirklich im Sinne dieser Gleichung zu verlaufen scheint.

Berberinsulfat	$\frac{1}{40}$ Norm.-Schwefelsäure in Freiheit gesetzt	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung verbraucht	Theorie nach obiger Gleichung	
			$\frac{1}{40}$ Normal-Säure	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkalium
0,9809 g	89,8 ccm	44,8 ccm	90,8 ccm	45,4 ccm

Wie man sieht, verhält sich das aus dem Gaze'schen Berberin dargestellte Sulfat gegen Jodkalium, wie auch gegen Säure vollkommen normal<sup>1)</sup>, während das Gaze'sche „Berberinum purissimum“ ein vollständig verschiedenes Verhalten gegen dieselben Reagentien zeigt.

In meinem Bestreben, dieses auffallende Verhalten aufzuklären, habe ich dann das gewöhnliche, aus dem Sulfat durch Baryumhydroxyd dargestellte Berberin verwendet und sein Verhalten gegen Jodkalium

<sup>1)</sup> Das Verhalten des saueren Berberinsulfates bei der Fällung mit neutralen Fällungsmitteln ist nur insofern von dem Verhalten anderer, bis jetzt von mir untersuchter saurerer Alkaloidsalze verschieden, als letztere ihren Basizitätsgrad nicht ändern, indem sie mit 2 Mol. Jodkalium in Reaktion treten. So reagiert z. B. Chininsulfat bei der Fällung mit dem Wagner'schen Reagens nach der folgenden Gleichung:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}_2\text{SO}_4 + 2\text{KJ} = \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HJJ} + \text{K}_2\text{SO}_4$ ; siehe den dritten Beitrag.

und Säuren geprüft. Wegen der sehr grossen Schwierigkeit, das Berberin auf diese Weise vollkommen frei von  $\text{CO}_2$  zu erhalten, konnte ich im Voraus keine genauen Resultate erwarten, aber da das gewöhnliche Berberin jedenfalls zum grossen Teil aus der freien Base bestehen musste, so habe ich doch den Versuch ausgeführt. Berberinsulfat wurde in heissem Wasser gelöst, die Lösung mit etwas mehr als theoretischer Menge Baryumhydroxyd versetzt und dann auf dem Wasserbade mit Kohlensäure gesättigt. Die filtrierte Flüssigkeit wurde alsdann im Vakuum konzentriert und das ausgeschiedene Berberin im Vakuum über geschmolzenem Kaliumhydrat getrocknet.

0,7436 g des auf diese Weise dargestellten Berberins wurden durch gelindes Erwärmen in 100 ccm  $\frac{1}{40}$  Normal-Schwefelsäure gelöst, die Lösung hierauf mit 60 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung versetzt und nach dem Erkalten auf 200 ccm verdünnt. Die Flüssigkeit wurde nun filtriert und in 100 ccm des Filtrats zuerst die freie Säure mittelst  $\frac{1}{40}$  Normal-Kalilauge (Phenolphthalein als Indikator) und dann mittelst  $\frac{1}{20}$  Normal-Silbernitratlösung (Kaliumchromat als Indikator) das überschüssige Jodkalium bestimmt. Obwohl die Endreaktion, wahrscheinlich wegen der störenden Anwesenheit von Kohlensäure, bei beiden Titrationen nicht ganz scharf war, so konnte doch mit Sicherheit festgestellt werden, dass wenigstens 54 ccm  $\frac{1}{40}$  Normal-Schwefelsäure und 25,6 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung verbraucht wurden. Reines, kohlendioxydfreies und 6 Moleküle Krystallwasser enthaltendes Berberin würde 67,2 ccm der Säure und 33,6 ccm der Jodkaliumlösung verbrauchen. Da aber die in grösserer oder kleinerer Menge vorhandene Kohlensäure die Resultate beeinflussen musste, so konnte man mit grosser Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass chemisch reines Berberin die theoretischen Mengen von Säure und Jodkalium verbrauchen, und somit ein ganz normales, in nichts von anderen Alkaloiden abweichendes, Verhalten zeigen würde.

Alsdann habe ich beschlossen, zu untersuchen, in welchem Stadium der Darstellung des „Berberinum purissimum“ dieser Körper seine eigentümlichen Eigenschaften annimmt. Da die Salze des Berberins, ebenso wie die freie, nicht aus dem Aceton-Berberin dargestellte Base, sich ganz normal verhalten, so konnte man denken, dass beim Durchgang durch die Acetonverbindung eine radikale Aenderung in dem Alkaloide stattfindet.

0,576 g des Aceton-Berberins wurden in einer langhalsigen Kjeldahl'schen Flasche mit 150 ccm  $\frac{1}{40}$  Normal-Schwefelsäure ca. anderthalb Stunden lang gekocht. Um die Verdünnung einigermaßen konstant zu erhalten, wurden einige Male kleine Mengen heissen Wassers zugesetzt. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit in einen 500 ccm fassenden Kolben gegossen und nach Zusatz von 100 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung auf 500 ccm verdünnt. Die Flüssigkeit wurde nun filtriert und in 250 ccm des Filtrates zuerst die freie Säure und dann das überschüssige Jodkalium wie oben angegeben bestimmt.

Genommen Berberin-Aceton	$\frac{1}{40}$ Normal-säure genommen	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung genommen	$\frac{1}{20}$ Normal- AgNO <sub>3</sub> für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{40}$ Normal-Kallauge für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{40}$ Normal-Säure verbraucht	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkalium verbraucht	Gefunden Berberin in der Acetonverbindung		Theorie
							Aus dem KJ-Faktor	Aus dem Säurefaktor	
0,576 g	150 ccm	100 ccm	36 ccm	46,7 ccm	56,6 ccm	28 ccm	81,25 %	82,46 %	85,20 %

Wie man sieht, verhält sich das Berberin direkt nach dem Verjagen des Acetons aus der Acetonverbindung durch Kochen mit Säure ganz normal. Dass die gefundenen Zahlen nicht besser mit der Theorie übereinstimmen, muss dadurch erklärt werden, dass  $\frac{1}{40}$  Normal-Säure zu schwach ist, um das Acetonberberin vollkommen aufzuspalten. Dass dies die richtige Erklärung ist, habe ich durch das folgende Experiment beweisen können.

0,6512 g Aceton-Berberin wurden mit ca. 100 ccm einer 5%igen Schwefelsäure eine halbe Stunde lang in einer Kjeldahl'schen Flasche gekocht und dann in ein Messkölbchen gegossen. Die Flüssigkeit wurde nun mit 100 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung versetzt und nach dem Erkalten auf 500 ccm verdünnt. Nun wurde filtriert und zu 250 ccm des Filtrates 50 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-Silbernitratlösung und einige Kubikcentimeter verdünnter Salpetersäure zugesetzt. Nach abermaligem Verdünnen auf 500 ccm und Filtrieren wurde in 250 ccm des neuen Filtrates das überschüssige Silbernitrat nach Volhard bestimmt.

Aceton-Berberin	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung genommen	$\frac{1}{20}$ Normal-Silbernitrat genommen für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{20}$ Normal-Kaliumrhodanat für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{20}$ Normal-Jodkaliumlösung verbraucht	Berberin in der Acetonverbindung	
					Berechnet	Gefunden
0,6512 g	100 ccm	50 ccm	8,3 ccm	33,2 ccm	85,20	85,10

Dieser Versuch zeigt, dass 5%ige Schwefelsäure in der Siedehitze rasch und quantitativ das Aceton aus dem Aceton-Berberin verdrängt<sup>1)</sup>.

Da die Acetonverbindung des Berberins mir keinen Aufschluss über das Gaze'sche „Berberinum purissimum“ gab, so bin ich wieder

<sup>1)</sup> Bei der Wertbestimmung von Hydrastis canadensis nach der von mir und Prescott vorgeschlagenen Methode (J. Chem. Soc. 1899, 732; Arch. d. Pharm. 1899, 439) muss man also um genaue Resultate zu erhalten 5%ige Schwefelsäure zur Zersetzung der Acetonverbindung verwenden.



zu diesem Körper selbst zurückgekehrt, um sein Verhalten gegen Jodkalium gründlicher zu studieren. Wie ich oben bewiesen habe, zeigt eine Titration mit eingestellter Silbernitratlösung keinen Verbrauch von Jodkalium, wenn das Gaze'sche Berberin in wässriger Lösung in Abwesenheit von Säure durch Jodkalium gefällt wird. Nun wollte ich sehen, ob eine Bestimmung des Jods auf einem anderen Wege ebenfalls ergeben würde, dass kein Jodkalium bei dieser Reaktion verbraucht wird. Zu diesem Zwecke habe ich das Jod in meiner  $\frac{1}{20}$  Normal-Jodkaliumlösung durch eine Lösung von Salpetrigsäureanhydrid in Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und mittelst  $\frac{1}{20}$  Normal-Thiosulfatlösung bestimmt<sup>1)</sup>. Wie es zu erwarten war, war meine Jodkaliumlösung auch mit Bezug auf Jod genau  $\frac{1}{20}$  Normal.

Zwei Proben von dem Gaze'schen Berberin wurden nun in heissem Wasser gelöst, die Lösungen mit je 50 ccm meiner eingestellten Jodkaliumlösung versetzt und nach dem Erkalten auf je 100 ccm verdünnt. Die Flüssigkeiten wurden nun filtriert und in 50 ccm von jedem Filtrate das Jod nach der eben angegebenen Methode mittelst eingestellter Thiosulfatlösung bestimmt. Zu meinem grössten Erstaunen fand ich, dass beträchtliche Mengen von Jod bei der Fällung verschwanden.

	Berberin Gaze	$\frac{1}{20}$ Normal- Jodkaliumlösung genommen	$\frac{1}{20}$ Normal- Natriumthiosulfat für $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{20}$ Normal- Jodkalium ver- braucht
1.	0,4204 g	50 ccm	14,5 ccm	21 ccm
2.	0,6825 „	50 „	8 „	34 „

Wie soll man nun erklären, dass, obwohl Jod wirklich verbraucht wird, doch die Titration mit Silbernitrat einen Verbrauch an Jodkalium nicht anzeigt?

Es giebt nur eine Erklärung, welche das Verhalten des Gaze'schen Berberins direkt aufklärt: Das Gaze'sche Berberin ist nicht die freie Base, sondern das salzsaure Salz derselben. Wie alle anderen Salze des Beberins absorbiert auch der Gaze'sche Körper kein Kohlendioxyd aus der Luft; als Salz nimmt der Körper keine Säure mehr auf; bei der Fällung mit Jodkalium tauscht er seine Salzsäure gegen die Jodwasserstoffsäure des Jodkaliums aus, unter Bildung einer äquivalenten Menge von Chlorkalium, welche in der Lösung bleibt; da das Chlorkalium sich genau so wie das Jodkalium bei der Titration mit Silbernitrat verhält, so sieht es gerade so aus, als ob gar kein Jodkalium verbraucht wird. Nimmt man für den Gaze'schen Körper

<sup>1)</sup> Fresenius, 6. franz. Aufl.; Analyse quantitative, 1891, 406.

die Formel  $C_{20}H_{17}NO_4 \cdot HCl + 2H_2O$  an, so stimmen die theoretischen Mengen von verbrauchtem Jod, bzw. Jodkalium, mit den in dem letzten Versuche gefundenen sehr gut überein. Aus obiger Tabelle ergibt sich, dass

1. 0,4204 g verbrauchten 21 ccm  $\frac{n}{20}$  Normal-KJ;

2. 0,6825 g verbrauchten 34 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-KJ.

Die Formel  $C_{20}H_{17}NO_4 \cdot HCl + 2H_2O$  verlangt für 1. 20,7 ccm und für 2. 33,6 ccm  $\frac{1}{20}$  Normal-KJ.

Wie Gaze die Anwesenheit von Chlor in seinem Reaktionsprodukt übersehen konnte, ist um so auffallender, als er nach seinen Angaben den Körper auf Chlor prüfte<sup>1)</sup>. Ich habe ebenfalls den genau nach seinen Angaben dargestellten Körper, nachdem die Reaktionen desselben wie hier berichtet, mich von dessen salzartiger Natur überzeugt haben, auf Chlor geprüft, indem ich ca. 0,5 g des Gaze'schen Körpers mit ca. 5 g chlorfreiem Natriumnitrat<sup>2)</sup> im Silbertiegel verpuffte, und konnte grosse Mengen von Chlor in der mit Salpetersäure angesäuerten Schmelze nachweisen. Um sicher festzustellen, dass der Körper wirklich der Formel des chlorwasserstoffsäuren Berberins entspricht, habe ich auch eine Chlorbestimmung durch Glühen der Substanz mit chlorfreiem Calciumhydroxyd und nachherigem Fällen mit Silbernitrat in der üblichen Weise ausgeführt.

<sup>1)</sup> Herr Dr. R. Gaze teilt mir auf eine bez. Anfrage mit, dass das von ihm s. Zt. untersuchte Berberin sich nach der Verpuffung mit Kaliumnitrat bestimmt als chlorfrei erwiesen hat. Allerdings werden bei der Behandlung des Aceton-Berberins mit absolutem Alkohol und Chloroform, namentlich wenn man das Gemisch nach Gordin 12 Stunden lang am Rückflusskühler im Kochen erhält — R. Gaze hatte dasselbe nur auf dem Wasserbade erwärmt —, reichliche Mengen von Berberinhydrochlorid gebildet. Dass in dem Reaktionsprodukt jedoch auch freies Berberin enthalten ist, dürfte aus der alkalischen Reaktion desselben gegen Lackmus und gegen Rosolsäure hervorgehen.

Die Spaltung des Aceton-Berberins in seine Komponenten lässt sich aber weit einfacher durch Wasser realysieren. Schon beim Kochen des fein zerriebenen Aceton-Berberins mit Wasser tritt nach sehr kurzer Zeit eine stark alkalische Reaktion ein, welche durch die Bildung von freiem Berberin bedingt wird. Glatter findet diese Spaltung statt, wenn das in Wasser suspendierte Aceton-Berberin mit überhitzten Wasserdämpfen behandelt wird, wie J. Gadamer (s. die betr. Abhandlung im nächsten Heft) konstatierte. Das auf diese Weise erhaltene Berberin zieht, ebenso wie das aus Berberinsulfat durch Einwirkung von Barytwasser dargestellte, Kohlensäureanhydrid an.

E. Schmidt.

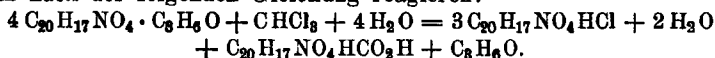
<sup>2)</sup> Das Natriumnitrat wurde aus chlorfreier Salpetersäure und ebenfalls chlorfreiem Natriumhydroxyd dargestellt. Letzteres habe ich selbst aus metallischem Natrium und destilliertem Wasser zubereitet.

0,5737 g der Substanz gaben 0,1989 AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{17}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ :
HCl = 8,82	8,94.

Ein Versuch das Krystallwasser zu bestimmen hat ergeben, dass im luftleeren Exsiccator wie auch bei  $130^\circ C$ . die Substanz nur sehr langsam an Gewicht verlor, wobei im letzteren Falle dieselbe immer dunkler und dunkler wurde, woraus man auf eine teilweise Zersetzung schliessen konnte.

Fragt man sich nun woher die Salzsäure bei der Zerlegung des Aceton-Berberins durch Alkohol-Chloroform kommt, so ist man zu der Annahme gezwungen, dass beim zwölfstündigen Kochen des Aceton-Berberins mit Chloroform, letzteres in Salzsäure und wahrscheinlich auch in Ameisensäure gespalten wird. Das Berberin des Aceton-Berberins würde also wie die starken Basen mit dem Chloroform nach der folgenden Gleichung reagieren:



Bekanntlich reagiert z. B. Kaliumhydroxyd mit Chloroform nach der folgenden Gleichung:



Das Wasser wird wohl in der ersten Reaktion von der grossen Menge Alkohol herrühren und das ameisen-saure Berberin bleibt wahrscheinlich in der alkoholischen oder später beim Umkrystallisieren in der wässrigen Mutterlauge gelöst. Dass wirklich das Berberin des Aceton-Berberins, nicht etwa das Aceton aus dem Chloroform Salzsäure abspaltet, wurde dadurch bewiesen, dass beim zwölfstündigen Kochen von Aceton mit der 5 fachen Menge Chloroform und der 25 fachen Menge Alkohol keine Spur von Salzsäure im Reaktionsprodukt nachzuweisen möglich war. Lässt man aber andererseits das Aceton ganz weg und kocht anstatt der Acetonverbindung das gewöhnliche aus Berberinsulfat mittelst Baryumhydroxyd dargestellte Berberin mit Chloroform-Alkohol, so entstehen grosse Mengen salzsauren Berberins.

Die Prüfung auf Salzsäure geschah durch Verpuffen von ca. 1 g der Substanz im Silbertiegel mit chlorfreiem Natriumnitrat und nachherigem Zusatz von Silbernitratlösung zu der mit Salpetersäure angesäuerten Schmelze.

Wie aus der Zersetzung des Chloroforms durch Berberin sich ergibt muss letzteres entgegen den Angaben der Lehrbücher, als eine sehr starke Base betrachtet werden. Dass das Alkaloid sich nicht direkt mittelst eingestellter Säure unter Anwendung der üblichen Indikatoren titrieren lässt, wird wohl auf die intensive Farbe seiner

Lösungen zurückzuführen sein. Die starke Basizität des Berberins wird auch im Einklange stehen mit seiner grossen Avidität für Kohlensäure.

Die fast quantitative<sup>1)</sup> Verwandlung des Berberins durch Chloroform in salzsaures Berberin lässt vermuten, dass unter den zahlreichen Alkaloiden es noch andere organische Basen giebt, die mit Chloroform eine gleiche Umsetzung erleiden wie das Berberin.

Bedenkt man nun, dass in vielen toxikologischen wie auch pharmazeutischen Untersuchungen, die Alkaloide sehr oft mit Hilfe von Chloroform isoliert werden, so wird man die praktische Bedeutung der obigen Vermutung begreifen<sup>2)</sup>. Ich habe nun bis jetzt das Chinin, Morphin, Hydrastin und Piperidin auf ihr Verhalten gegen Chloroform bei Siedehitze untersucht, indem ich 5 g des betreffenden Alkaloids mit einem Gemisch von 15 g Chloroform und 125 g Alkohol 12 Stunden lang unter Rückflusskühler gekocht, hierauf das Lösungsmittel abdestilliert und nach Aufnahme des Rückstandes mit Wasser denselben auf Salzsäure nach der üblichen Methode geprüft habe.

Es hat sich auf diese Weise ergeben, dass das Chinin und das Morphin nur spurenweise durch das Chloroform in die entsprechenden Hydrochloride verwandelt wurden, während Hydrastin gar keine nachweisbare Veränderung zu erleiden scheint. Hingegen wurden ca. 10% der theoretischen Menge (= 7,5 % der angewendeten) Piperidins in das entsprechende Hydrochlorid verwandelt. Die Bestimmung wurde so ausgeführt, indem man das Reaktionsprodukt, nach völliger Entfernung des Alkohols und des Chloroforms, mit Wasser auf 100 ccm verdünnte, die Flüssigkeit alsdann filtrierte und aus 50 ccm des Filtrates die Salzsäure durch Silbernitrat wie üblich ausfällte. 50 ccm ergaben 0,3151 g AgCl = 0,187 g Piperidin. Aus den angewendeten 5 g Piperidin wurden also 0,374 g (= 7,5 %) in das Hydrochlorid verwandelt.

Da das Piperidin dem Berberin in der Fähigkeit aus der Luft Kohlendioxyd zu absorbieren ähnelt, so ist man vielleicht zu der Annahme berechtigt, dass alle Alkaloide, die diese Eigenschaft besitzen, im stande sind, das Chloroform zu spalten.

<sup>1)</sup> Wie am Anfang dieses Beitrages gezeigt wurde, ergaben 10 g des Aceton-Berberins 6,8 g reines salzsaures Berberin, was eine Ausbeute von ca. 86 % der Theorie ausmacht.

<sup>2)</sup> Die teilweise Umwandlung von Strychnin in das salzsaure Salz desselben durch Chloroform unter Druck bei höherer Temperatur wurde schon von P. Trowbridge (Arch. d. Pharm. 1899, 624) beobachtet. Siehe auch Anmerkung von E. Schmidt daselbst.

---