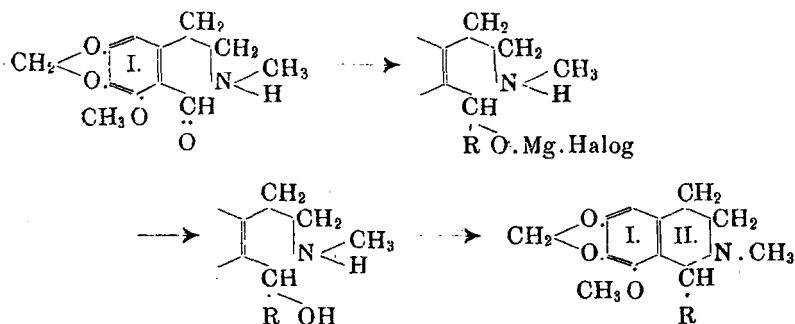


726. Martin Freund und Heinrich Beck:
 Ueber eine Reihe neuer, vom Dihydroberberin sich
 herleitender Basen.

[I. Mittheilung. Aus dem chemischen Laboratorium des Physikalischen
 Vereins zu Frankfurt a. Main.]

(Eingegangen am 11. November 1904; mitgetheilt in der Sitzung am
 28. November von Hrn. L. Spiegel.)

Wie der Eine von uns¹⁾ vor kurzem mitgetheilt hat, lässt sich
 die Grignard'sche Reaction auf Cotarnin anwenden, wobei im fol-
 genden Sinne



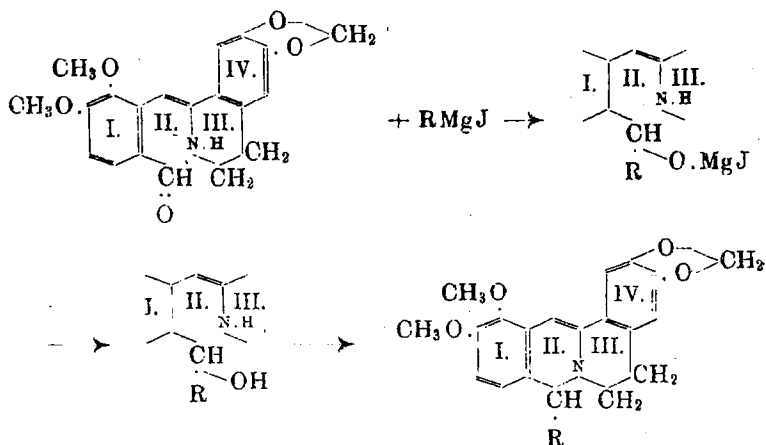
Derivate des Hydrocotarnins gebildet werden.

Das von Gadamer²⁾ aus Berberinsalzen dargestellte Berberinal
 steht nach Angabe dieses Forschers in seiner Constitution dem Cotar-
 nin nahe und enthält ebenso wie dieses eine Aldehydgruppe. Es war
 daher zu erwarten, dass das Berberinal ebenfalls der Grignard-
 schen Reaction zugänglich sein und diese in folgender Weise ver-
 laufen würde³⁾.

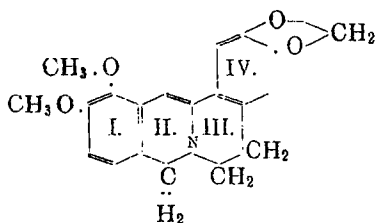
¹⁾ Diese Berichte 36, 4257 [1903]; 37, 3334 [1904].

²⁾ Chem.-Ztg. 26, 291 [1902].

³⁾ In der vorläufigen Mittheilung, diese Berichte 37, 3334 [1904], sind
 die Formeln für Berberinal und Benzyldihydroberberin versehentlich ver-
 druckt worden. Ich möchte bemerken, dass die Stellung der Methylendioxy-
 gruppe in Ring IV durch die Beziehungen des Berberins zum Hydrastin und
 den Abbau des Letzteren über die Hydrastosäure zur Normetahemipinsäure
 ergl. M. Freund, Ann. d. Chem. 271, 383) festgelegt ist. Dementsprechend
 wären die von Gadamer gebrauchten Formeln abzuändern.



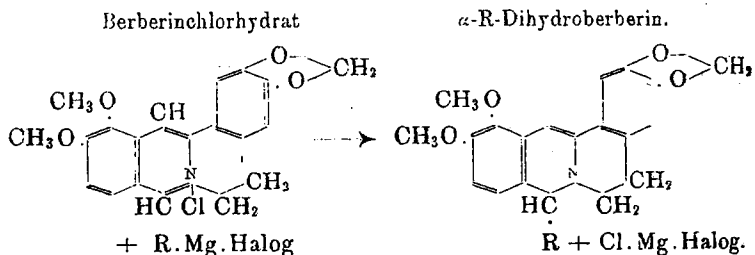
Dies ist in der That der Fall. Wir haben bisher die Benzyl-, Methyl- und Phenyl-Verbindung hergestellt. Die neuen Basen sind Derivate des von Gadamer aufgefundenen Dihydroberberins:



und da die Substitution in der α -Stellung des Isochinolincomplexes II. stattfindet, so möchten wir dieselben kurzweg als α -Benzyl- resp. Methyl- resp.

Phenyl-Dihydroberberin bezeichnen. Wie beim Cotarnin und Hydrastinin nicht nur die

freien Basen, sondern auch deren Salze und Cyanide mit Grignard-scher Lösung unter Bildung von α -substituirten Hydrocotarnin- resp. Hydrohydrastinin-Derivaten reagiren, so liefern auch die Berberinsalze Derivate des Dihydroberberins.



Diese Reaction, welche jedenfalls durch Addition des Grignard-Reagens an die zwischen Stickstoff und α -Kohlenstoff bestehende Doppelbindung vermittelt wird, verläuft sehr glatt und ist am besten geeignet

zur Darstellung der neuen Basen. Letztere stehen zu natürlich vorkommenden Alkaloiden, z. B. dem Corydalin, in Beziehung; es sind gut krystallisirende, gelb gefärbte Körper, welche krystallisirende Salze liefern, deren Lösungen durch Ammoniak und Soda, im Gegensatz zu den Berberinsalzen, gefällt werden.

Experimenteller Theil.

Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Berberinal.

Das Berberinal wurde nach Gadamer's¹⁾ Vorschrift hergestellt und besass den Schmp. 144°. Zur Verarbeitung gelangte ein Product, welches einige Tage im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet war. Da die Base ausser der Aldehydgruppe einen Imidorest enthält, welcher ebenfalls erfahrungsgemäss mit dem Grignard'schen Reagens reagirt, so würde 1 Mol. Base 2 Mol. Benzylmagnesiumchlorid erfordern. Bei der Einwirkung von Benzylchlorid auf Magnesium entsteht aber etwas Dibenzyl, und es wurden daher 3 Mol. Benzylchlorid und die entsprechende Menge Magnesium auf ein Mol. Base verwendet. Der Ansatz geschah folgendermaassen: 3.8 g Benzylchlorid, in ca. 50 ccm absolutem Aether gelöst, wurden mit 0.8 g Magnesiumpulver (kleiner Ueberschuss) und einer Spur Jod versetzt. Nachdem die spontane Reaction vorüber war, wurde noch ca. 2½ Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung digerirt, das Reactionsproduct von ungelöstem Magnesiumpulver abgegossen und zu einer Aufschlammung von 3.5 g Berberinal in ca. 50 ccm Aether hinzugegeben. Die Mischung wurde ca. 5–6 Stunden im Sieden erhalten, wobei die im Aether suspendirte Substanz unter Aufhellung der Farbe Umsetzung erfuhr. Dann wurde der gesammte Kolbeninhalt (ätherische Lösung und Rodensatz) im Schütteltrichter mit Wasser zersetzt, etwas concentrirte Salzsäure zugegeben und gut durchgeschüttelt. Der grösste Theil der basischen Bestandtheile ist nun in der wässrig-salzsäuren Lösung enthalten und wird vom Aether getrennt. Zur Gewinnung des Restes wird der Aether noch einige Male mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt, dann werden die salzsäuren Lösungen vereinigt. Die filtrirte, salzsaure Lösung wird hierauf mit starkem Ammoniak übersättigt, wobei die neue Base ausfällt, während Berberinchlorhydrat, das aus nicht in Reaction getretenem Berberinal bei der Behandlung mit Salzsäure entstanden sein kann, dabei nicht gefällt wird. Auch die Magnesiumsalze werden nicht niedergeschlagen. Die neue Base wird zwecks Reinigung in Alkohol unter Zusatz von Eisessig heiss gelöst. Beim Hinzutropfen von starkem Ammoniak krystallisirt während des Er-

¹⁾ loc. cit.

kaltens die Base in citronengelben, rhombischen Täfelchen vom Schmp. 161—162° aus.

0.1839 g Sbst.: 0.5085 g CO₂, 0.0964 g H₂O.

C₂₇H₂₅NO₄. Ber. C 75.88, H 5.90.

Gef. » 75.41, » 5.86.

Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Berberin-Cyanid.

Das Cyanberberin wurde aus Berberinchlorhydrat dargestellt, indem dieses in viel heissem Wasser gelöst und mit Cyankalium versetzt wurde. Es fiel sofort ein gelber Körper aus, welcher abgesogen, dann mit Alkohol verrieben, wiederum abgesogen, auf Thon gestrichen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Da die Reaction in einem Austausch des Cyans gegen den Kohlenwasserstoffrest besteht, so ist theoretisch nur ein Molekül Benzylmagnesiumchlorid auf ein Molekül des Cyanids erforderlich. Um aber sicher zu sein, dass Letzteres völlig verbraucht wird, haben wir auch hier einen Ueberschuss des Grignard-Reagens angewendet. Es wurden zum Ansatz 7.6 g Benzylchlorid, 1.5 g Magnesium und eine Spur Jod in ca. 50 ccm absolutem Aether verwendet. Das fertige Reagens wurde zu einer Aufschlammung von 7.2 g Cyanberberin in absolutem Aether gegeben und mehrere Stunden digerirt. Die anfänglich braune Farbe der Suspension wird allmählich heller und ist zu Ende der Reaction in hellgelb umgeschlagen. Die weitere Behandlung des Reactionsproductes geschah genau wie beim Ansatz mit Berberinal; jedoch mit der Modification, dass die wässrig-salzsäure Lösung des zersetzten Reactionsproductes so lange gekocht wurde, bis kein Geruch nach Blausäure mehr auftrat. Dann erst wurde mit Ammoniak gefällt. Das Endproduct schmolz nach der Reinigung bei 161—162° und erwies sich mit dem aus Berberinal erhaltenen Benzylkörper identisch.

Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Berberin-chlorhydrat.

Am besten verläuft die Reaction unter Anwendung von Berberinchlorhydrat. Die Bereitung des Grignard-Reagens geschah in der bereits beschriebenen Weise, und es wurden zwei Moleküle desselben auf ein Molekül Berberinchlorhydrat (getrocknet bei 110°) angewendet. Bei Vereinigung der Aufschlammung des Berberinsalzes mit dem Grignard-Reagens trat eine lebhafte, ca. 5—10 Minuten andauernde Reaction ein, welche nach Abflauen durch Erwärmung unterstützt wurde. Nach kurzem Digeriren ist auch hier der ungelöst gebliebene

Theil hellgelb gefärbt. Die Weiterbehandlung geschah in der beim Berberinal geschilderten Weise. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Salze des Benzyl-dihydroberberins.

Die Lösung der reinen Base in verdünnter Salzsäure erstarrt sehr bald zu einem Brei von schwach gelblich gefärbten Krystallen. Löst man diese Krystalle in sehr wenig absolutem Alkohol und fügt absoluten Aether hinzu, so scheidet sich zunächst meist ein Oel ab, das aber sehr bald in Krystalle vom Schmp. 165—166° übergeht. Wird das frisch bereitete Salz mit Ammoniak zersetzt, so liefert es wieder die Ausgangsbasis.

0.6516 g Sbst.: 0.2205 g AgCl.

$C_{27}H_{25}NO_4 \cdot HCl$. Ber. Cl 7.68. Gef. Cl 8.84.

Das reine, aus Alkohol und Aether umkrystallisirte, chlorwasserstoffsäure Benzylidihydroberberin ist luftbeständig. Eine nicht ganz reine Probe zersetzte sich beim Stehen und entwickelte beim Lösen in Wasser deutlichen Geruch nach Benzaldehyd. Ueber dieses Verhalten werden wir später noch berichten.

Einwirkung von Methyljodid auf Benzyl-dihydroberberin.

In einem geschlossenen Glasrohre wurde eine Lösung von 3 g Benzylidihydroberberin in ca. 10 g Methyljodid 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nachdem die Röhre erkaltet war, hatte sich eine gelbbraune Masse ausgeschieden. Nach Verjagen des überschüssigen Methyljodids wurde der Rückstand in wenig Alkohol gelöst und die Krystallisation durch Anspritzen mit Aether befördert. Der jetzt erhaltene Körper löst sich im Gegensatz zum Rohproduct ziemlich schwer in Alkohol und konnte daraus als gelbes Krystallmehl erhalten werden. Der neue Körper fängt bei 170° an zu sintern und zersetzt sich bei 181—182° völlig unter Aufblähen.

0.1775 g Sbst.: 0.3823 g CO_2 , 0.0879 g H_2O .

$C_{28}H_{28}NO_4J$. Ber. C 59.05, H 4.92.

Gef. » 58.74, » 5.54.

Methylidihydroberberin.

8.5 g Methyljodid wurden mit 1.5 g Magnesiumpulver in 50 ccm absolutem Aether zur Reaction gebracht und zwei bis drei Stunden digerirt. Alsdann lässt man absitzen und giesst die Flüssigkeit von etwa ungelöstem Magnesium ab, fügt sie zu einer Aufschlämmung von 8 g getrocknetem Berberinchlorhydrat in 50 ccm absolutem Aether und erhält mehrere Stunden unter Rückfluss in gelindem Sieden. Der grössere Theil des neuen Körpers ist in dem Aether gelöst; die ätherische

Lösung kann vom Bodensatz abgegossen und für sich behandelt oder auch mit dem ungelösten Theil zusammen verarbeitet werden. In letzterem Falle fügt man zunächst Wasser zum Reactionsproduct, schüttelt durch, giebt etwas Salzsäure hinzu und schüttelt wiederum. Sofort begann die Abscheidung eines hellgelben, krystallinischen Pulvers, welches sich als das Jodhydrat der Methylbase erwies. Man trennt die klare, ätherische Schicht von der salzsauren, in welcher der Niederschlag enthalten ist und saugt Letzteren ab.

Jodhydrat. Zur Weiterverarbeitung ist das erhaltene Salz rein genug. Zur Analyse wurde es aus heissem, verdünntem Alkohol umkrystallisirt, in welchem es schwer löslich ist und daraus in hellgelben Blättchen vom Schmp. 249° sich abscheidet. Diese sind wasserfrei.

0.1849 g Sbst.: 0.3575 g CO_2 , 0.0816 g H_2O . — 0.3900 g Sbst.: 0.1885 g AgJ.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. JH. Ber. C 52.61, H 4.38, J 26.51.

Gef. » 52.73, » 4.90, » 26.11.

Freie Base. Die Base kann aus dem Jodhydrat durch Auflösen in heissem Alkohol und Ausfällen mit Ammoniak erhalten werden. Die Ausscheidung ist zunächst meist ölig, wird aber bald fest. Die Base ist von gelber Farbe. Sie löst sich in verdünntem Alkohol und kann aus demselben leicht umkrystallisirt werden. Zur Analyse gelangte ein Material, welches 2 Mal umkrystallisirt und kurze Zeit bei 110° getrocknet war. Schmp. $134-135^{\circ}$.

0.2142 g Sbst.: 0.5613 g CO_2 , 0.1151 g H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Ber. C 71.80, H 5.98.

Gef. » 71.47, » 5.99.

Bromhydrat. Während das Jodhydrat beständig ist, färbt sich das Bromhydrat, das aus der Base durch Anreiben mit Bromwasserstoffsäure leicht krystallisirt erhalten werden kann, beim Stehen tief dunkelbraun. Dieses Verhalten wird noch weiter untersucht.

Phenyl-dihydroberberin.

6.2 g Brombenzol und 1 g Magnesium wurden in ca. 50 ccm Aether und einer kleinen Menge Jod in üblicher Weise zur Reaction gebracht und die fertige Lösung zu 8 g trockenem Berberinchlorhydrat, suspendirt in 50 ccm Aether, gegeben. Hierbei trat eine sichtbare Reaction ein, zu deren Vollendung mehrere Stunden in gelindem Sieden erhalten wurde. Das gesammte Reactionsproduct, also sowohl Bodensatz wie darüberstehende ätherische Lösung, wurde erst mit Wasser und dann mit Salzsäure durchgeschüttelt. Dabei bleibt ein krystallinisches, gelbes Pulver ungelöst zurück, welches aus dem schwer löslichen Bromhydrat der Phenylbase besteht. In der wässrigen Lösung ist nur sehr wenig von dem Phenylkörper als Salz ge-

löst, denn mit Ammoniak entsteht nur eine schwache Fällung. Durch Lösen in viel heissem Wasser und Ausfällen mit starkem Ammoniak kann die freie Phenylbase in Form eines bräunlichen Pulvers erhalten werden. Zwecks Reinigung löst man dasselbe in Alkohol und Eisessig heiss auf und fällt durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak, wobei bräunlichgelbe, glänzende, zugespitzte Täfelchen vom Schmp. 195° erhalten werden.

0.1819 g Subst.: 0.5035 g CO₂, 0.0917 g H₂O.

C₂₅H₂₃NO₄. Ber. C 75.5, H 5.56.

Gef. » 75.4, » 5.60.

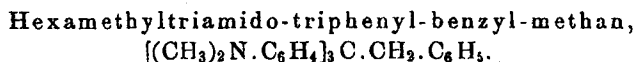
727. Martin Freund und Heinrich Beck:

Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Krystallviolett.

(Mithlg. aus dem chem. Lab. des physik. Vereins zu Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 12. November 1904.)

Bezugnehmend auf die beiden voranstehenden Mittheilungen sei nachfolgend das Verhalten von Krystallviolett gegen Benzylmagnesiumchlorid beschrieben. Die hierbei sich vollziehende Reaction ist ganz analog derjenigen von Alkali auf den Farbstoff. Während in dem einen Falle Hydroxyl an das Methankohlenstoffatom wandert, lagert sich im anderen Fall die Benzylgruppe an dasselbe an unter Bildung von



8 g (2 Mol.) chemisch reines, bei 115–120° getrocknetes Krystallviolett wurden mit einer Lösung von Benzylmagnesiumchlorid versetzt, welche aus 10.2 g Benzylchlorid (8 Mol.) + 2 g Magnesiumpulver (8 Atom.) und ca. 100 ccm absolutem Aether bereitet war. Die Mischungsverhältnisse waren absichtlich so gewählt, weil die Möglichkeit bestand, dass auch die beiden $\text{—N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ -Gruppen des Farbstoffes je ein Molekül des Grignard-Reagens addiren könnten. Es würden dann insgesamt 3 Mol. des Letzteren erforderlich sein. Da ferner stets ein Theil des Benzylchlorids in Dibenzyl übergeht, so wurden 4 Mol. auf 1 Mol. Farbstoff angewandt. Es entsteht sofort ein lebhaftes Aufkochen, wobei der im Aether suspendirte Farbstoff in ein bräunliches und später in ein graues Pulver übergeht. Zur Vollendung der Reaction wurde noch einige Stunden unter Rückfluss digerirt. Die gesammte Reactionsmasse wird hierauf im Schütteltrichter erst mit