

## Ungefähre prozentische Zusammensetzung.

In Aether sind ca. 65% löslich, daraus isoliert:

|   |     |
|---|-----|
| 1. $\alpha$ -Loangocopalensäure $C_{30}H_{26}O_2$ . . . . . | 18% |
| 2. $\beta$ -Loangocopalensäure $C_{15}H_{20}O_2$ . . . . .  | 12% |
| 3. Loangocopalolsäure $C_{18}H_{34}O_2$ . 25% (10% reine)   |     |
| 4. $\alpha$ -Loangocopalo-Resen . . . . .                   | 5%  |
| 5. Aetherisches Oel . . . . .                               | 5%  |

Nur in Aetheralkohol sind 35% löslich, daraus isoliert:

|  |     |
|--|-----|
| 6. Loangocopalinsäure $C_{24}H_{44}O_2$ . . . . .          | 15% |
| 7. $\beta$ -Loangocopalo-Resen $C_{23}H_{26}O_2$ . . . . . | 17% |
| 8. Asche . . . . .   | 3%  |

## Beiträge zur Kenntnis des Berberins.

### Ueber Berberrubin.

Von G. Frerichs.

#### I. Mitteilung.

(Eingegangen den 15. III. 1910.)

Vor einer Reihe von Jahren<sup>1)</sup> habe ich kurz über ein Derivat des Berberins berichtet, das ich wegen seiner roten Farbe **Berberrubin** genannt habe. Aus Mangel an Zeit habe ich die Untersuchung des Berberrubins damals nicht fortsetzen können, habe sie aber jetzt wieder aufgenommen<sup>2)</sup>.

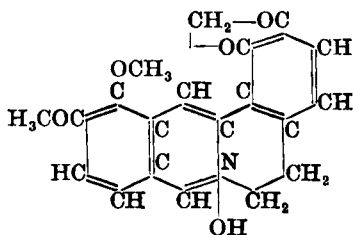
Das Berberrubin entsteht, wie ich früher berichtet habe, durch Einwirkung einer hohen Temperatur auf Berberin, wenn man Berberinhydrochlorid mit Harnstoff zusammen schmilzt und die Schmelze einige Zeit auf etwa 200° erhitzt.

Die Zusammensetzung des Berberrubins, bei 100° getrocknet, entspricht der Formel  $C_{19}H_{15}NO_4$ . Es unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung vom Berberin  $C_{20}H_{19}NO_5$  um  $CH_2$  und  $H_2O$ .

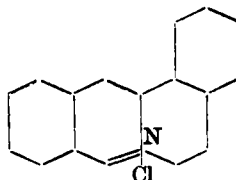
<sup>1)</sup> Apoth.-Ztg. 1903, S. 699.

<sup>2)</sup> Bei der Untersuchung hat mich Herr Privatdozent Dr. E. Mannheim durch die Ausführung einer Reihe von Analysen unterstützt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank abstatte.

Die Bildung des Berberrubins aus dem Berberin erklärt sich leicht, wenn man die von G a d a m e r aufgestellte Konstitutionsformel des Berberins zu Grunde legt, und durch die Bildung des Berberrubins findet die Annahme G a d a m e r's, daß das Berberin eine quartäre Base ist, eine vorzügliche Bestätigung.

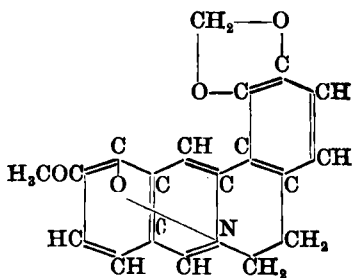


I. Berberin.

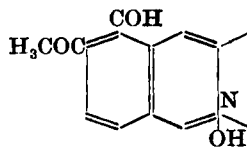


II. Berberinhydrochlorid.

Zur Bildung des Berberrubins ist weiter nichts nötig als der Austritt von Chlormethyl aus dem Berberinhydrochlorid oder von Methylalkohol aus dem freien Berberin. Dafür tritt dann eine Bindung zwischen dem Sauerstoff- und dem Stickstoffatom ein, wie sie in der Formel III zum Ausdruck kommt. Das aus dem Berberinhydrochlorid austretende Chlormethyl wird natürlich in der Harnstoffschmelze mit dem aus dem Harnstoff abgespaltenen Ammoniak unter Bildung von Methylamin reagieren.



III. Berberrubin.

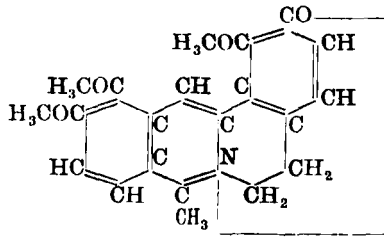


IV.

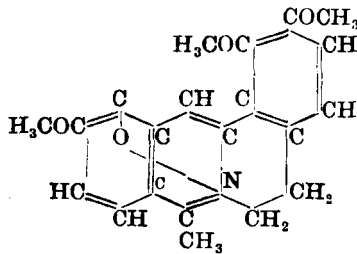
Das Berberrubin ist also ein inneres Phenolat, ein Phenolbetain einer quartären Oxybase (Formel IV). Solche Phenolbetaine sind nicht nur von einfacher Zusammensetzung bekannt, sie sind auch unter den Alkaloidabkömmlingen mehrfach vertreten, so gehören z. B. das Methylmorphinhydroxyd und das Dehydrocorybulbin hierhin.

Mit dem Dehydrocorybulbin hat das Berberrubin die größte Aehnlichkeit, nicht nur dadurch, daß es wie dieses rot gefärbt ist, sondern auch dadurch, daß es zum Berberin in demselben Ver-

hältnis steht, wie das Dehydrocorybulbin zum Dehydrocorydalin. Das Dehydrocorybulbin hat nach Gadamers und Bruns<sup>1)</sup> folgende Konstitution.



Da die Stellung der Phenolbetainbindung nicht sicher feststeht, kann das Dehydrocorybulbin ebensogut folgende Formel haben, die die Analogie mit dem Berberrubin noch deutlicher zum Ausdruck bringt.



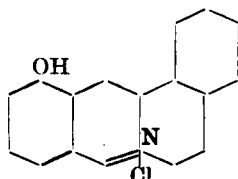
Wie man durch Addition von Jodmethyl von dem Dehydrocorybulbin zum Dehydrocorydalin gelangt, so erhält man mit Leichtigkeit aus dem Berberrubin durch Einwirkung von Jodmethyl wieder Berberin (als Hydrojodid).

In der Formel des Berberrubins habe ich angenommen, daß die  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in Reaktion tritt, die dem N-Atom am nächsten steht. Für diese Annahme fehlt vorläufig die experimentelle Stütze. Es könnte ebensogut auch die andere  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in Reaktion getreten sein.

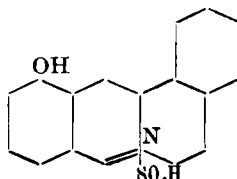
Es ist auch die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Berberubine nicht ausgeschlossen. Die untersuchte Verbindung war aber in ihrem Verhalten durchaus einheitlich, und es ist mir nicht gelungen durch fraktionierte Krystallisation des freien Berberrubins und seiner Salze eine Trennung in Isomere von verschiedenen Eigenschaften herbeizuführen.

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 241 (1903), 634.

Während das Berberin eine sehr starke Base ist, zeigt das Berberrubin nicht stärker basische Eigenschaften als die meisten Alkaloide, was durch die Phenolbetain-Bindung leicht erklärt wird. Es bildet mit starken Säuren gut krystallisierende gelbgefärbte Salze, in denen die Phenolbetain-Bindung aufgehoben ist, z. B.



Berberrubinhydrochlorid.



Berberrubinsulfat.

Die Salze werden durch Alkalien, Ammoniak und durch Carbonate leicht zerlegt. Mit Alkalien gibt das Berberrubin keine Phenolate, offenbar weil die Neigung zur inneren Phenolatbildung so groß ist, daß sie durch Alkalien nicht aufgehoben wird.

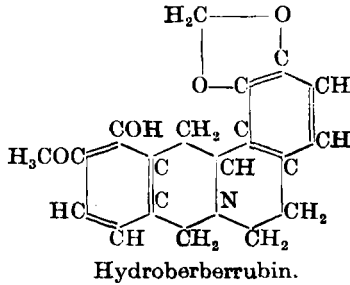
Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid entsteht ein Acetat des Acetylberberrubins, das beim Erhitzen wieder Essigsäureanhydrid abspaltet. Durch Alkalien wird die Acetylverbindung sofort verseift, sie läßt sich deshalb aus dem Acetat nicht in freiem Zustande ausscheiden. Auch durch Wasser wird die Acetylverbindung leicht verseift.

Im Gegensatz zum Berberin gibt das Berberrubin keine Verbindung mit Kohlensäure, mit Chloroform, mit Aceton und mit Cyanwasserstoff, wohl aber gibt es, wie das Berberin, mit gelbem Schwefelammonium Polysulfide. Während vom Berberin ein Pentasulfid ( $C_{20}H_{17}NO_4)_2H_2S_5$  und ein Hexasulfid ( $C_{20}H_{17}NO_4)_2H_2S_6$  bekannt sind, scheint das Berberrubin mit gelbem Schwefelammonium Di-, Tri- und Tetrasulfid zu geben, jedoch gelang es nicht, die einzelnen Verbindungen zu isolieren. Fraktionierte Krystallisation lieferte Präparate, die folgende Werte für den Schwefelgehalt gaben: 10%, 13%, 14%, während sich berechnet: für Disulfid 9%, Trisulfid 13% und Tetrasulfid 16,5% Schwefel. Das Präparat mit 13% Schwefel kann reines Trisulfid, aber ebensogut ein Gemisch von Disulfid und Tetrasulfid, oder von Di-, Tri- und Tetrasulfid sein.

Wie das Berberin durch Reduktion in Tetrahydroberberin, so kann das Berberrubin leicht in Tetrahydroberberubin übergeführt werden, das wie das Hydroberberin farblos ist und in seinen Eigenschaften große Aehnlichkeit mit diesem zeigt.

Da nun das Hydroberberin keine quartäre Base mehr ist, so kann auch das Hydroberberubin kein Phenolbetain mehr sein.

Es muß deshalb die Phenolhydroxylgruppe frei vorhanden sein, und dies kommt dadurch zum Ausdruck, daß das Hydroberberrubin aus seinen Salzen leicht durch Karbonate ausgeschieden wird, Alkalihydroxyde lösen aber im Ueberschuß das ausgeschiedene Hydroberberrubin wieder auf, ähnlich wie es beim Morphin der Fall ist.



Mit Essigsäureanhydrid gibt das Hydroberberrubin eine Acetylverbindung, die aber ähnlich wie die Acetylverbindung des Berberrubins leicht verseift wird.

Wie G a d a m e r nachgewiesen hat, läßt sich das Hydroberberin in zwei optisch isomere Formen zerlegen, in l- und r-C a n a d i n. Da das Hydroberberrubin ebenso wie das Hydroberberin ein asymmetrisches C-Atom aufweist, wird auch hier die Spaltung möglich sein. Ueber die Versuche zur Spaltung des Hydroberberrubins in seine optisch aktiven Komponenten, sowie über weitere Derivate des Berberrubins hoffe ich bald berichten zu können.

### Experimenteller Teil.

#### Darstellung von Berberrubin.

50 g Berberinhydrochlorid werden mit etwa 100 g Harnstoff in einem Rundkolben von widerstandsfähigem Glase durch Schütteln gemischt und das Gemisch etwa eine halbe Stunde lang im Paraffinbade auf etwa 200° erhitzt. (Thermometer im Bad.) Zur Isolierung des Berberrubins gießt man die etwas abgekühlte noch flüssige Schmelze in etwa die doppelte Menge Wasser und schüttelt die tiefrotgefärbte Flüssigkeit 8—10mal mit Chloroform aus. Das beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende rohe Berberrubin wird gereinigt, indem man es in heißem Wasser auflöst und die Lösung mit reichlich Salzsäure versetzt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wird dann abgesogen, mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen, in heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Natronlauge im Ueber-

schuß versetzt. Das Berberrubin scheidet sich dann in dunkelroten Krystallen aus und kann durch Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol ganz rein erhalten werden. Die Ausbeute ist sehr wechselnd, da neben der Bildung des Berberrubins aus dem Berberinhydrochlorid noch andere weitergehende Zersetzungen des letzteren bei der Schmelze mit Harnstoff vor sich gehen. Immerhin gelingt es, aus 50 g Berberinhydrochlorid etwa 10—12 g Berberrubin darzustellen.

Das Berberrubin krystallisiert aus der wässrigen Lösung in dunkelroten Blättchen und flachen Nadeln. Es löst sich in heißem Alkohol oder Wasser gut auf und krystallisiert beim Erkalten fast vollständig wieder aus. In Aether ist es unlöslich, löslich aber in Chloroform, durch das es aus wässrigen Lösungen ausgeschüttelt werden kann. Der Schmelzpunkt läßt sich wegen der dunklen Farbe nicht genau feststellen, er liegt sehr hoch, etwa bei 285°.

Das Berberrubin enthält in lufttrockenem Zustande Krystallwasser (3 Mol.), das es bei 100° vollständig abgibt. Es behält dabei die Krystallform, färbt sich aber dunkler, fast schwarz. Das getrocknete Berberrubin zieht mit großer Begierde wieder Wasser an. Selbst in einem mit Chlorcalcium beschickten Exsikkator nimmt es wieder Wasser aus dem Chlorcalcium auf, und zwar innerhalb 24 Stunden fast die gesamte Menge des beim Trocknen abgegebenen Wassers. Dieser Umstand erschwerte anfangs, solange er noch unbekannt war, sehr die Analyse des Berberrubins. Richtige Werte wurden bei der Elementaranalyse erst erhalten, als das Berberrubin für die Analyse mit dem Schiffchen im Wägegläschen getrocknet und nachher im geschlossenen Gläschen gewogen wurde.

#### A n a l y s e n :

1,0097 g lufttrockenes Berberrubin verloren bei 100° 0,1454 g Wasser = 14,4% H<sub>2</sub>O.

Die Formel C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> + 3 H<sub>2</sub>O verlangt 14,4% H<sub>2</sub>O.

0,1260 g trockenes Berberrubin gaben 0,3266 g CO<sub>2</sub> = 70,69% C und 0,0537 g H<sub>2</sub>O = 4,73% H.

0,1675 g trockenes Berberrubin gaben 0,4364 g CO<sub>2</sub> = 71,05% C und 0,0714 g H<sub>2</sub>O = 4,73% H.

0,3050 g trockenes Berberrubin gaben bei 18° und 750 mm Quecksilberdruck 11 cm Stickstoff = 4,11% N.

| Berechnet für   | Gefunden: |        |       |
|---|-----------|--------|-------|
| C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> (321) | 1.        | 2.     | 3.    |
| C = 71,03%  | 70,69     | 71,05% | —     |
| H = 4,67%   | 4,73      | 4,73%  | —     |
| N = 4,36%   | —         | —      | 4,11% |

**Verhalten des Berberrubins gegen einige Alkaloidreagentien.**

Konzentrierte Schwefelsäure löst Berberrubin mit grünlich gelber Färbung.

Konzentrierte Salpetersäure löst mit violetter Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in Gelbrot übergeht.

Fröhdes Reagens löst mit blauvioletter Farbe.

Vanadin-Schwefelsäure löst mit anfangs gelbroter, dann rotvioletter Farbe.

Formaldehyd-Schwefelsäure gibt allmählich eine dunkelgrüne Färbung.

**Berberrubinhydrochlorid.**

Eine wässrige Lösung von 5 g Berberrubin in etwa 200 cem heißem Wasser wurde mit etwa 3 g Salzsäure (25% ig) versetzt. Beim Erkalten schied sich das Hydrochlorid in goldglänzenden Blättchen aus. Die Krystalle des Berberrubinhydrochlorids zeigen, unter dem Mikroskop betrachtet, häufig eine sehr charakteristische Form, die auffallend an die Form der Diatomee Pleurosigma angulatum erinnert. Besonders schön ist diese Krystallform ausgebildet, wenn das Salz sich aus verdünnten Lösungen ausscheidet. Das Berberrubinhydrochlorid krystallisiert mit 2 Mol.  $H_2O$ , das es bei  $100^\circ$  vollständig abgibt. Es ist in Wasser ziemlich schwer löslich, leichter in Alkohol. Außer dem neutralen Hydrochlorid bildet das Berberrubin mit Chlorwasserstoff auch ein saures Salz, das sich aus viel Salzsäure enthaltenden Lösungen in gelben Nadeln ausscheidet. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wird das saure Salz in das neutrale verwandelt.

**Analysen des neutralen Salzes:**

0,5048 g Substanz verloren bei  $100^\circ$  0,0461 g  $H_2O$  = 9,13%  $H_2O$ .

0,9674 g Substanz gaben 0,3636 g Chlorsilber = 9,56% HCl.

Berechnet für

Gefunden:

$C_{15}H_{15}NO_4 \cdot HCl + 2 H_2O$ :

1. 2.

$H_2O$  = 9,15%

9,13%

—

HCl = 9,27%

—

9,56%

**Berberrubinsulfat.**

Eine heiße Lösung von 5 g Berberrubin in etwa 200 cem verdünntem Alkohol wurde mit etwa 10 g 20% iger Schwefelsäure versetzt. Das saure Sulfat schied sich beim Erkalten in dunkelgelben Nadeln aus. In Wasser ist das Salz viel leichter löslich als Berberinsulfat, ebenso auch in Alkohol. Es enthält 2 Mol. Krystallwasser, das es bei  $100^\circ$  vollständig abgibt.

## Analysen:

1,0016 g Substanz verloren bei 100° 0,0811 g Wasser = 8,09% H<sub>2</sub>O.

Die Formel C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>.SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> + 2 H<sub>2</sub>O verlangt 7,81% H<sub>2</sub>O.

0,4790 g trockenes Berberrubinsulfat gaben 0,2682 g SO<sub>4</sub>Ba = 23,53% SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>.

Die Formel C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>.SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> verlangt 23,39% SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>.

**Berberrubin und Essigsäureanhydrid.**

Getrocknetes Berberrubin wurde mit einem reichlichen Ueberschuß von Essigsäureanhydrid kurze Zeit erhitzt. Die klare Lösung wurde nach dem Erkalten mit etwas Alkohol und dann mit Aether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich gelbe, nadelförmige Krystalle aus, die sich sehr leicht in Wasser und Alkohol lösten. Aus der wässerigen Lösung wird durch Natronlauge Berberrubin ausgeschieden, durch Natriumbikarbonat wird keine Ausscheidung hervorgerufen. Durch Erhitzen mit Wasser wird die Acetylverbindung zerlegt, sodaß dann auch durch Natriumbikarbonat Berberrubin abgeschieden wird. Eine Essigsäurebestimmung gab für die frisch dargestellte Verbindung einen Wert, der auf das Diacetat des Acetylberberrubins annähernd stimmte. Beim Liegen an der Luft, rascher bei höherer Temperatur wird Essigsäure und anscheinend auch Essigsäureanhydrid abgespalten und es hinterbleibt ein Gemisch von Berberrubin und Berberrubinacetat.

**Berberrubin und Schwefelammonium.**

Versetzt man eine heiße wässrige Lösung von Berberrubin mit gelbem Schwefelammonium, so scheiden sich beim Erkalten dunkelrote Krystalle aus. Der Gehalt an Schwefel ist wechselnd, sodaß offenbar Gemische verschiedener Sulfide entstehen. Aus einer alkoholischen Lösung von Berberrubin wurden durch Zusatz von gelbem Schwefelammonium ebenfalls dunkelrote Krystalle ausgeschieden, die sich durch einen prächtigen Bronzeglanz auszeichneten. Auch hier waren aber anscheinend Sulfide von verschiedener Zusammensetzung entstanden.

**Hydroberberrubin.**

10 g Berberrubin wurden in etwa 200 ccm Wasser und 20 g Schwefelsäure und etwa 20 g Eisessig gelöst. Die Lösung wurde einige Stunden mit einer reichlichen Menge von granuliertem Zink erhitzt, bis die Farbe der Lösung sehr hellgelb geworden war. Die vom Zink abfiltrierte Lösung wurde mit einer konzentrierten Lösung von Kochsalz versetzt, wodurch ein gelblichweißer Niederschlag von Hydroberberrubinhydrochlorid entstand. Dieses wurde abgesogen,



mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen und noch feucht in heißem Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung wurde dann mit wässriger Ammoniumkarbonatlösung bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten schieden sich aus der dunkelroten Flüssigkeit (die jedenfalls noch kleine Mengen von unverändertem Berberrubin enthielt) glänzende, fast farblose Blättchen aus. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol wurde das Hydroberberrubin in glänzenden Blättchen erhalten, die anfangs vollkommen farblos waren, allmählich aber einen rötlichen Schimmer annahmen. Das Hydroberberrubin schmilzt bei 167—168° (Hydroberberin bei 167°). Es ist im Gegensatz zum Berberrubin in Wasser so gut wie unlöslich, löst sich aber ziemlich leicht in Alkohol und wie das Hydroberberin auch in Benzol. Mit Salzsäure gibt es ein in Wasser und besonders in Kochsalzlösung schwer lösliches, farbloses Salz. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt das Hydroberberrubin anfangs eine gelbe Färbung, die allmählich in Grün und schließlich in Blaugrün übergeht.

Durch Alkalien wird das Hydroberberrubin aus seinen Salzen abgeschieden, löst sich aber im Ueberschuß von Kali- oder Natronlauge wieder auf.

#### Analysen:

0,1527 g Substanz gaben 0,3913 g CO<sub>2</sub> = 69,88% CO<sub>2</sub> und 0,0826 g H<sub>2</sub>O = 6,00% H<sub>2</sub>O.

0,4716 g Substanz gaben bei 21° und 740 mm Quecksilberdruck 17,8 ccm Stickstoff = 4,18% N.

| Berechnet für                                     | Gefunden: |       |
|---|-----------|-------|
| C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> : | 1.        | 2.    |
| C = 70,15%  | 69,88%    | —     |
| H = 5,84%   | 6,00%     | —     |
| N = 4,30%   | —         | 4,18% |

#### Ueberführung von Berberrubin in Berberin.

5 g Berberrubin wurden mit einem reichlichen Ueberschuß von Jodmethyl einige Stunden im Einschlußrohr im Wasserbade erhitzt. Der gelb gewordene Inhalt des Rohres wurde mit Alkohol auf ein Filter gespült und nach dem Auswaschen mit Alkohol aus sehr viel Wasser umkrystallisiert. Die so erhaltene Verbindung zeigte alle Eigenschaften des Berberinhydrojodids. Zur weiteren Kennzeichnung wurde das Hydrojodid in Acetonberberin übergeführt. Zu diesem Zwecke wurde es mit alkoholischer Kalilauge und Aceton erhitzt und die Lösung mit Wasser versetzt. Der ausgeschiedene anfangs ölige, später krystallinische Körper wurde aus Aceton umkrystallisiert und zeigte dann alle Eigenschaften des zum Vergleich aus Berberinhydrochlorid auf gleiche Weise dargestellten Acetonberberins. Der Schmelzpunkt war der gleiche (169°), und ein Gemisch beider Körper zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung.