

Laufmittel verwendet, die wäßrige Phase in den Chromatographietank zur Befeuchtung der Atmosphäre eingefüllt. Beim Arbeiten mit Benzol als Laufmittel wurde, um eine ausreichende Befeuchtung zu gewährleisten, der Tank innen noch mit Filterpapier ausgekleidet, in dem sich die unten eingefüllte wäßrige Phase emporsaugen konnte. 20–30 mm der nach der obigen Vorschrift hergestellten Hydroxamsäurelösung wurden mit einer Blutzuckerpipette (Ablesegenauigkeit ± 0.5 mm) 6 cm vom Rande des 4 cm breiten Papierstreifens (S & S 2043 b) entfernt auf dem markierten Startpunkt aufgebracht. Die Papierstreifen wurden zunächst 15–20 Stdn. im Chromatographietank mit den Lösungsmitteldämpfen gesättigt, und anschließend wurde auf- bzw. absteigend chromatographiert. Die Laufzeit der Chromatogramme betrug 16–18 Stdn., die Laufstrecken 30–40 cm. Nach Beendigung des Chromatogrammes wurde die Lösungsmittelfront markiert, 30 Min. bei Raumtemperatur getrocknet und mit einer 5-proz. Lösung von Eisen(III)-chlorid in schwach salzsaurem Alkohol besprüht. Die Hydroxamsäuren wurden dann in Form violetter Eisenkomplexe auf gelbem Grund sichtbar.

WALTHER AWE, HEINRICH WICHMANN und REIMAR BUERHOP

HYDRIERUNGEN VON C=C-DOPPELBINDUNGEN IN BERBERIN- UND ANDEREN ISOCHINOLIN-BASEN MIT NATRIUMBORANAT UND LITHIUMBORANAT¹⁾

Aus dem Institut für Angewandte Pharmazie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Mit Natriumboranat im Überschuß ist es möglich, außer der den quartären Charakter bedingenden N(8)=C(9)-Bindung auch die C(16)=C(17)-Doppelbindung im Pyridinring des quartären Berberins und in quartären sowie gewissen tertiären Berberin-Abkömmlingen, ebenso auch bei Isochinolinderivaten ähnlicher Konstitution zu hydrieren. Im Gegensatz hierzu ist mit Lithiumalanat eine Hydrierung beider Doppelbindungen in den Dehydroberbin-Derivaten und analogen Verbindungen unter den bislang bekannten Versuchsbedingungen nicht zu erreichen.

S. BOSE²⁾ berichtet, daß Natriumboranat die quartären Berberiniumsalze (I) in gleicher Weise zum Desoxyberberin³⁾ (II) zu reduzieren vermag, wie dies H. SCHMID und P. KARRER⁴⁾ mit Lithiumalanat erreichten. Unsere Versuche mit Natrium- und Lithiumborhydrid an dehydrierten Berbin-³⁾ und ähnlichen Verbindungen zeigen eine über die von Bose ausgeführten Versuche hinausgehende Reduktionswirkung. Damit ergibt sich zugleich ein Beitrag zum unterschiedlichen Verhalten von Lithium-

¹⁾ XII. Mittell. über Derivate des Berberins; XI. Mittell.: W. AWE und O. HERTEL, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **288**, 516 [1955].

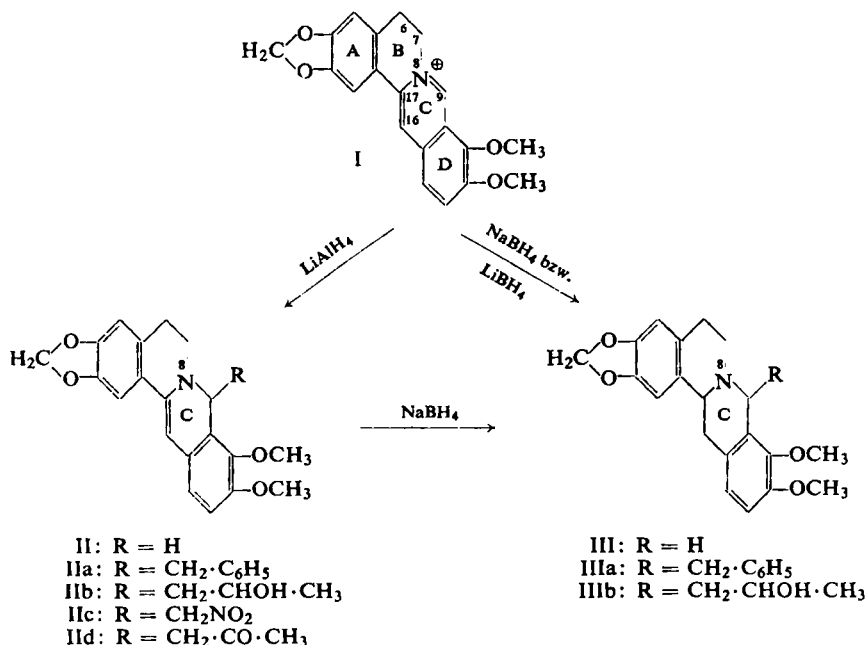
²⁾ J. Indian chem. Soc. **32**, 450 [1955]; diese Arbeit gelangte erst jetzt zu unserer Kenntnis.

³⁾ Bezeichng. n. Beilstein, Handb. d. org. Chem., 4. Aufl., Bd. XX, S. 480, Bd. XXI, 1. Erg., S. 260. — Bose bezeichnet das 9-Desoxyberberin der älteren Literatur entsprechend als Dihydro-anhydroberberin.

⁴⁾ Helv. chim. Acta **32**, 960 [1949]. Die Arbeit von SCHMID und KARRER wird von Bose nicht erwähnt.

alanat und Natriumborant⁵⁾ bzw. Lithiumboranat. Die Möglichkeit, mit Natriumborant in alkoholischer bzw. wäßriger Lösung zu arbeiten, bedeutet auch hier u. U. einen besonderen Vorteil.

Wir stellten fest, daß sich in alkoholisch-wäßriger Lösung nicht nur die den quar-
tären Stickstoff einschließende N(8)=C(9)-Bindung der Berberiniumsalze, sondern
auch die zweite im Pyridinring C des Berberiningsystems³⁾ gelegene, konjugierte
C(16)=C(17)-Doppelbindung mit Natriumborhydrid hydrieren läßt.



Man gelangt so von den stark gelb gefärbten Berberiniumsalzen zu farblosen Berberinen, wie hier dem 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberin (III). Das Lösungsmittel hat dabei nicht nur auf den Verlauf der Reaktion, sondern auch auf die Reaktionsgeschwindigkeit wesentlichen Einfluß. Versetzt man eine methanolische bzw. wäßrige Lösung eines Berberiniumsalzes im Überschuß mit Natriumborhydrid, so tritt innerhalb weniger Minuten Entfärbung ein. Nach Einengen des Lösungsmittels erhält man III in farblosen Kristallen. Man kann die bis zu dieser Stufe hin erfolgende Reduktion jetzt weit schneller durchführen als früher mit Zinn, Zink bzw. Zinkcadmium und Säure⁶⁾ oder katalytisch mit Platin⁷⁾. In gleicher Weise lassen sich mit NaBH₄ auch die gelben 9-R-Desoxy-berberine (II), bei denen die Doppelbindung C(16)=C(17) noch besteht, zu farblosen 9-R-16.17-Dihydro-9-desoxy-berberinen (III) hydrieren. In guter Ausbeute wurden u. a. erhalten: 9-Benzyl-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin (IIIa)

⁵⁾ S. hierzu H. HELLMANN und G. OPITZ, Chem. Ber. 90, 16 [1957].

⁶⁾ M. FREUND und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 397, 1 [1913]; W. AWE und H. UNGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 472 [1937].

⁷⁾ H. W. BERSCH und W. SEUFFERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1121 [1937].

und 9-[2-Hydroxy-propyl]-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin (IIIb)¹⁾ (Ausbeuten siehe Tabelle). Hier erfolgt also eine alleinige Absättigung einer C=C-Bindung in einem dem Berbinringsystem angehörenden 1.2-Dihydro-pyridinring.

Wir überzeugten uns bei allen im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberinen davon, daß die UV-Absorptionsspektren dieser Reaktionsstufe entsprachen (λ_{\max} 288 m μ , $\log \epsilon = 3.82$)⁸⁾, während die von BOSE angegebene Desoxy-Stufe UV-Absorptionskurven mit dem Maximum 288 m μ und dem weiteren Maximum 375 m μ , $\log \epsilon > 4$, aufweist⁹⁾.

Dieses Reduktionsergebnis ließ sich auch an dem seitenkettenfreien Grundstoff, dem Tetradehydro-berbiniumjodid, bestätigen, aus dem wir durch Einwirkung von NaBH₄ in Methanol in guter Ausbeute die tertiäre Base Berbin erhalten konnten.

Die Bedeutung des Lösungsmittels beim Einsatz von Natriumborarat zeigt sich auch unter den folgenden Versuchsbedingungen und an den folgenden Beispielen: Im Äther/Methanol-Gemisch 9:1 entstanden aus Berberiniumsulfat 67.5% 9-Desoxy-berberin (II) und 14.3% 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberin (III). Aus 9-Nitromethyl-9-desoxy-berberin (IIc)¹⁰⁾ und 9-[2-Oxo-propyl]-9-desoxy-berberin (IId)¹⁾ bildete sich in *alkoholischer* Lösung unter Abspaltung¹¹⁾ des am C-9 stehenden Restes 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberin (III). In einer Äther/Methanol-Lösung (Verhältnis 9:1) war es dagegen möglich, bei IId die Abspaltung der Seitenkette zu verhindern und zum 9-[2-Hydroxy-propyl]-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin (IIIb) zu gelangen.

Es lag nahe, auch das Verhalten der Berberinumsalze gegenüber *Lithiumborhydrid* zu prüfen. Dabei ergab sich in wasserfreiem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in 84-proz. Ausbeute eine Reduktion dieser gelben Salze zu III. Im gleichen Lösungsmittel reduzierte Natriumborhydrid nur bis zur Desoxy-Stufe. Die weitergehenden Reduktionen durch LiBH₄ in Tetrahydrofuran konnten wir an weiteren Berberinderivaten bestätigen (s. die beiden letzten Stoffe der Tabelle).

Nach diesen Erfahrungen untersuchten wir einige ähnlich gebaute Isochinolinverbindungen auf ihr Verhalten gegenüber Natriumborhydrid, wobei wir in Methanol oder Wasser arbeiteten. *N*-Methyl-papaveriniumjodid ergab in guter Ausbeute — Methanol als Lösungsmittel — *r*-Laudanosin, wie es sonst durch eine wesentlich langsamer verlaufende Reduktion nach W. AWE und H. UNGER⁸⁾ oder nach anderen Verfahren¹²⁾ entsteht. Die tertiäre Papaverinbase selbst ließ sich unter gleichen Bedingungen nicht reduzieren. Beim tertiären Isochinolin war die Hydrierung des Pyridinringes zur Tetrahydrostufe ebenfalls nicht zu erreichen — die Entstehung der 1.2-Dihydro-Stufe interessierte in diesem Zusammenhange nicht und wurde daher nicht geprüft —, dagegen war es auch hier möglich, das quartäre *N*-Methyl-isochinoliniumjodid in *N*-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin zu überführen, welches als Jodmethylat identifiziert wurde.

⁸⁾ W. AWE und H. KETELS, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **287**, 577 [1954], Abbild. 3. ⁹⁾ l. c.⁸⁾, Abbild. 2.

¹⁰⁾ G. M. ROBINSON und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **111**, 958 [1917].

¹¹⁾ Über derartige Abspaltungsreaktionen der Substituenten am C-9 berichteten mehrfach W. AWE und Mitarbb.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **276**, 253 [1936]; **282**, 97 [1944]; **284**, 352 [1951]; **287**, 574 [1954]; **288**, 516 [1955].

¹²⁾ A. PICTET, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 2346 [1900]; W. AWE und H. UNGER, ebenda **70**, 478 [1937].

Es sind nur wenige analog verlaufende Reaktionen bekannt. J. J. PANOUSE¹³⁾ erhielt bei Reduktionsversuchen mit Kaliumboranat aus 1-Methyl-pyridiniumjodid als einziges Reaktionsprodukt *N*-Methyl-tetrahydro-pyridin, R. TOROSSIAN^{13a)} entsprechend — ebenfalls mit Kaliumboranat — auch *N*-Alkyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoline und *N*-Alkyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline. Sonst führten derartige Versuche zur Dihydrostufe^{13, 14)}.

Das gelbe quartäre Coralyn-sulfoacetat¹⁵⁾ konnte mit Natriumborhydrid zum farblosen Hexahydro-Derivat Coralydin hydriert werden, jedoch unter den bisher angewandten Bedingungen nur in geringer Ausbeute. Hier sind 2 C=C-Bindungen (Δ^6 und Δ^{16}) in den Pyridinringen B und C des Berbinringsystems zu hydrieren.

Übersicht über die hauptsächlichsten Ergebnisse
Nr. 1–13 mit Natrium-, Nr. 14–16 mit Lithiumboranat

Nr.	Ausgangsprodukt	Lösungsmittel	Reaktionsprodukt	Ausb. %
1a	I-Sulfat	Methanol	III	85
1b		Äthanol	III	79
2		9 Tle. Äther + 1 Tl. Methanol	III	14
3		Tetrahydrofuran	II	68
4	IIa	Methanol	IIIa	84
5	IIb		IIIa	86
6	IIc		IIIb	71
7	IId		III	84
8	IId	9 Tle. Äther + 1 Tl. Methanol	IIIb IIb	86 21
9	16-Methyl-berberinium-chlorid ¹⁶⁾	Methanol	16-Methyl-16.17-dihydro- 9-desoxy-berberin	23
10	Tetrahydro-berbiniumjodid		Berbin	81
11	Papaverin-jodmethylat		r-Laudanosin ¹²⁾	86
12	Isochinolin-jodmethylat ^{17a)}	Wasser	<i>N</i> -Methyl-1.2.3.4-tetra- hydro-isochinolin ^{17b)}	84
13	Coralyn-sulfoacetat ¹⁵⁾	5 Tle. Wasser + 5 Tle. Methanol	Coralydin	50
14	Berberiniumsulfat	Tetrahydrofuran	III	8
15	16-Methyl-berberinium-chlorid ¹⁶⁾		16-Methyl-16.17-dihydro- 9-desoxy-berberin	84
16	16-Methyl-9-propyl-9-desoxy-berberin ¹⁸⁾		16-Methyl-9-propyl-16.17- dihydro-9-desoxy-berberin ¹⁹⁾	82 90

¹³⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **233**, 260, 1200 [1951].

^{13a)} C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **235**, 1312 [1952].

¹⁴⁾ W. H. WHALEY und CH. N. ROBINSON, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2008 [1953]; B. WITKOP und J. PATRIK, ebenda **77**, 4474 [1953].

¹⁵⁾ W. SCHNEIDER, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1459 [1920]; **54**, 2021 [1921]; W. AWE, Angew. Chem. **59** A, 32 [1947].

¹⁶⁾ M. FREUND, Liebigs Ann. Chem. **409**, 188 [1915]; H. W. BERSCH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **283**, 36, 192 [1950].

^{17a)} S. HOOGWERFF und W. A. VON DORP, Recueil Trav. chim. Pay-Bas **5**, 307 [1886]; M. FREUND und G. BODE, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1758 [1909]; s. auch I. c. ^{13a)}.

^{17b)} E. WEDEKIND und R. OECHSLEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3987 [1901].

¹⁸⁾ M. FREUND und P. WALBAUM, Liebigs Ann. Chem. **409**, 262 [1915].

¹⁹⁾ J. LARENZ, Dissertat. T. H. Braunschweig 1954, S. 108.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Hydrierungen mit Natriumboranat

Allgemeiner Arbeitsgang: Die jeweilige Substanz wird in Methanol, in einigen Fällen auch in Wasser gelöst und mit Natriumboranat „Merck“ im Überschuß versetzt. Bei Berberinverbindungen werden die intensiv gelben Lösungen nach kurzer Zeit schwach grün oder farblos. Nach $1\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand nach dem Trocknen im Exsikkator mehrere Male mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Auszüge engt man i. Vak. weitgehend ein, versetzt mit Methanol und läßt auskristallisieren.

In den meisten Fällen erhält man das Reaktionsprodukt schon beim Einengen der Reaktionslösung.

1. 1 g *Berberiniumsulfat*, 150 ccm Methanol (oder Äthanol) und 0.3 g Natriumboranat ergaben 0.67 g farblose Kristalle, Schmp. 172° , die im Misch-Schmp. mit *16.17-Dihydro-9-desoxy-berberin* (β -Form, Schmp. $171-173^{\circ}$) (*III*)⁷⁾, durch Reduktion von Berberiniumsulfat im Ameisensäure/Essigsäure-Gemisch mit Zinkstaub hergestellt, keine Depression zeigten.

2. Die durch Erwärmen erhaltene Lösung von 1 g *Berberiniumsulfat* in einem Gemisch aus 135 ccm Äther und 15 ccm Methanol wurde nach dem Erkalten mit 0.3 g Natriumboranat versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die noch schwach hellgelbe Lösung filtriert und eingeeengt. Es wurden 0.53 g Kristalle vom Schmp. 140 bzw. 151° erhalten, nach dem Umlösen aus Methanol zitronengelbe Kristalle vom Schmp. $163-164^{\circ}$. Sie zeigten das UV-Absorptionsspektrum des *9-Desoxy-berberins* (*II*) (Maxima bei $284\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.08$, und $373\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.14$) und gaben mit authent. *II* keine Schmp.-Depression.

Aus der Mutterlauge ließen sich 0.11 g schwach gelb gefärbte Kristalle isolieren, die nach dem Umlösen aus Methanol das UV-Absorptionsspektrum des *16.17-Dihydro-9-desoxy-berberins* (*III*)⁸⁾ zeigten, farblos waren und bei 171° schmolzen; der Misch-Schmp. mit authent. *III*⁷⁾ war ohne Depression.

3. 0.5 g *Berberiniumsulfat* wurden in 50 ccm Tetrahydrofuran durch Erwärmen unter Rückfluß gelöst. Die erkaltete Lösung blieb, mit 0.2 g Natriumboranat versetzt, 24 Stdn. stehen. — Nach dem Einengen der filtrierten Lösung wurden 0.32 g gelbe Kristalle vom Schmp. $140-144^{\circ}$ erhalten, die nach dem Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol und Filtration über Aluminiumoxyd bei $161-162^{\circ}$ schmolzen, das UV-Absorptionsspektrum des *9-Desoxy-berberins* (*II*) (Maxima bei 284 und $373\text{ m}\mu$) aufwiesen⁹⁾ und mit authent. *II* keine Schmp.-Depression ergaben.

4. 0.5 g *9-Benzyl-9-desoxy-berberin* (*IIa*)⁶⁾, 200 ccm Methanol und 0.2 g Natriumboranat ergaben 0.43 g hellgrüne Prismen des *16.17-Dihydro-9-benzyl-9-desoxy-berberins* (*IIIa*) vom Schmp. und Misch-Schmp. $164-165^{\circ}$.

5. 0.3 g *9-[2-Hydroxy-propyl]-9-desoxy-berberin* (*IIb*)¹¹⁾, 50 ccm Methanol und 0.1 g Natriumboranat ergaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 0.21 g farbloser Nadeln des *9-[2-Hydroxy-propyl]-16.17-dihydro-9-desoxy-berberins* (*IIIb*)¹¹⁾ vom Schmp. und Misch-Schmp. $203-204^{\circ}$.

6. 1 g *9-Nitromethyl-9-desoxy-berberin* (*IIc*)¹⁰⁾, 250 ccm Methanol und 0.3 g Natriumboranat ergaben 0.72 g farblose Kristalle von *III*, Schmp. und Misch-Schmp. 172° .

7. Aus 1 g *9-[2-Oxo-propyl]-9-desoxy-berberin* (*IId*)¹¹⁾, 100 ccm Methanol und 0.4 g Natriumboranat wurden 0.73 g grünlichweiße, nach dem Umlösen aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 169° erhalten, die mit authent. *III* keine Schmp.-Depression gaben.

8. 5 g *IId* wurden mit 50 ccm Methanol und 900 ccm absol. Äther versetzt und durch Erwärmen soweit wie möglich gelöst. Nach dem Erkalten wurde zunächst 1 g Natriumboratan hinzugefügt, das nur sehr langsam in Lösung ging. Nach 3 Stdn. wurden nochmals 50 ccm Methanol und nach insgesamt 6 Stdn. noch 0.5 g Natriumboratan zugegeben. Nach 24 Stdn. war eine hellgelbe Lösung entstanden. Filtration und Einengen lieferten zunächst etwa 1.15 g blaßgrünlichgelbe Kristalle, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 135–136° schmolzen und das UV-Absorptionsspektrum eines 9-Desoxy-berberins⁹⁾ zeigten (Maxima bei 288 und 375 m μ). Aus der Mutterlauge ließen sich 1.05 g feinste, nach zweimaligem Umlösen aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 203–204° erhalten. Sie zeigten das UV-Absorptionsspektrum eines 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberins⁸⁾ und gaben mit 9-(2-Hydroxy-propyl)-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin (*IIIb*)¹⁾ keine Schmp.-Depression. — Aus den Mutterlaugen ließen sich weitere Mengen beider Reduktionsstufen gewinnen.

9. 1 g 16-Methyl-berberinium-chlorid¹⁶⁾, 100 ccm Methanol und 0.4 g Natriumboratan ergaben 0.74 g schwach grünlich gefärbte, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol und Filtration über Aluminiumoxyd farblose Nadeln des 16-Methyl-16.17-dihydro-9-desoxy-berberins¹⁶⁾; Schmp. und Misch-Schmp. 210–211°.

10. 0.15 g Tetradehydro-berbiniumjodid, 50 ccm Methanol und 0.1 g Natriumboratan ergaben 0.085 g *Berbin* in farblosen Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. und Misch-Schmp. 83–84°.

11. 0.5 g *Papaverin-jodmethylat*, 200 ccm Methanol und 0.2 g Natriumboratan ergaben 0.3 g (84% d. Th.) *r-Laudanosin*¹²⁾ in farblosen Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. und Misch-Schmp. 113–114°.

$C_{21}H_{27}O_4N$ (357.4) Ber. C 70.56 H 7.61 Gef. C 70.68 H 7.48

12. 10 g *Isochinolin-jodmethylat*^{17a)} in 30 ccm Wasser wurden langsam mit 2 g Natriumboratan versetzt. Schon nach kurzer Zeit schied sich ein gelb gefärbtes Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Das nach dem Trocknen der Lösung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Öl ging bei 120°/20 Torr über und war in frischem Zustand farblos.

Zur weiteren Methylierung wurde seine Acetonlösung mit *Methyljodid* versetzt. Schon in der Kälte schieden sich farblose Kristalle vom Schmp. 189° aus, die mit *N,N*-Dimethyl-tetrahydro-isochinoliniumjodid^{17b)} keine Schmp.-Depression gaben. Ausb. etwa 5 g (50% d. Th.).

13. 0.5 g *Coralyn-sulfoacetat*¹⁵⁾, 100 ccm Wasser, 100 ccm Methanol und 0.4 g Natriumboratan ergaben nach 3tägigem Stehenlassen der Reaktionslösung hellgelbe, nach dem Umlösen aus Methanol fast farblose Prismen von α -*Coralysin*¹⁵⁾; Schmp. und Misch-Schmp. 146–147°.

B. Hydrierungen mit Lithiumboranat

14. Die Anschüttelung vom 1 g *Berberiniumsulfat* mit 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde nach Zugabe von 0.3 g Lithiumboranat 30 Min. gekocht, die erkaltete Lösung durch langsames Zutropfen von verd. Essigsäure hydrolysiert, nach Filtration 20 ccm Wasser hinzugefügt und das Tetrahydrofuran abdestilliert. Aus der zurückbleibenden wäßrigen Lösung konnte nach Zugabe von Eisstücken und Ammoniak im Überschuß eine farblose Base erhalten werden, deren Lösung in Methylenchlorid, nach dem Einengen mit Methanol versetzt, 0.66 g 16.17-Dihydro-9-desoxy-berberin (*III*) in farblosen Kristallen (Schmp. 169°) ergab; keine Schmp.-Depression mit authent. *III*.

15. Die Lösung von 1 g *16-Methyl-berberiniumchlorid* in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde mit 0.4 g Lithiumboranat auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung wie oben ergab 0.75 g farblose Kristalle, die nach einmaligem Umlösen aus Methanol bei 212° schmolzen; der Misch-Schmp. mit *16-Methyl-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin*¹⁶⁾ war ohne Depression.

16. 0.5 g *16-Methyl-9-propyl-9-desoxy-berberin*¹⁸⁾ wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 0.3 g Lithiumboranat durch 3 stdg. Kochen reduziert. Die Aufarbeitung wie 15. lieferte 0.45 g grünlichgelbe schiefwinklige Blättchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Methanol und Filtration über Aluminiumoxyd farblos waren und bei 163–164° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit *16-Methyl-9-propyl-16.17-dihydro-9-desoxy-berberin*¹⁹⁾ vom Schmp. 164° war ohne Depression.

HORST BÖHME, EBERHARD MUNDLOS und OTTO-ERICH HERBOTH

ÜBER DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN α -HALOGENIERTER AMINE

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 18. Juni 1957)

Bei der Umsetzung von ditertiären Basen der Diamino-methan-Reihe mit Chlor entstehen *N*-Chlor-dialkylamine neben Dialkyl-chlormethyl-aminen, die durch Umsetzung mit Silberosalzen, Cyanwasserstoff oder Organomagnesiumverbindungen charakterisiert werden.

Angaben über α -halogenierte Amine findet man im Schrifttum nur spärlich. J. HOUBEN und H. R. ARNOLD¹⁾ wollen durch Umsetzung von Methyl-chlormethyl-sulfat mit Diäthylamin Chlormethyl-diäthyl-amin gewonnen haben und L. W. JONES und H. F. WHALEN²⁾ mit Dimethylamin in analoger Weise Chlormethyl-dimethyl-amin; in beiden Fällen konnten aber die Reaktionsprodukte nicht isoliert, sondern lediglich in Form von Chloroplatinaten analysiert werden. Von uns wurden α -halogenierte Amine als Zwischenprodukte angenommen, einerseits bei der thermischen Zersetzung der Halogen-Additionsprodukte tertiärer Amine³⁾ und andererseits beim Zerfall monoquartärer Salze der Methylendiamin-Reihe⁴⁾; Versuche zur Isolierung dieser Zwischenprodukte schlugen aber fehl.

In anderem Zusammenhang konnten wir nun vor einiger Zeit nachweisen, daß Mercaptale bei tiefen Temperaturen mit Chlor zu einem äquimolaren Gemisch von Alkyl-schwefel-chlorid und α -halogeniertem Thioäther aufspalten⁵⁾. Die häufig zu beobachtende Ähnlichkeit im Reaktionsverhalten analoger Schwefel- und Stickstoff-

1) Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 1568 [1908]. 2) J. Amer. chem. Soc. 47, 1343 [1925].

3) H. BÖHME und W. KRAUSE, Chem. Ber. 84, 170 [1951].

4) H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, Naturwissenschaften 40, 340 [1953]; S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953].

5) H. BÖHME und H. J. GRAN, Liebigs Ann. Chem. 577, 60 [1952].