

**59. K. Hess und A. Eichel: Über die Alkaloide des Granatapfelbaumes. II. Über das Methyl-pelletierin Tanrets und über das Iso-methyl-pelletierin Piccininis.**

[Aus dem Chem. Institut der Naturwissenschaftlich-mathematischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 22. Januar 1917.)

Um die von Tanret und Piccinini entdeckten Alkaloide Methylpelletierin, Isomethylpelletierin und Isopelletierin näher kennen zu lernen, bereiteten wir uns diese aus den Rückständen, die uns nach der Isolierung des Pelletierins und Pseudopelletierins zur Verfügung standen. Der Trennungsgang war zunächst genau derselbe, wie ihn Tanret<sup>1)</sup> beschrieben hat. Das Gemisch Methylpelletierin und Pseudopelletierin war aus der salzsauren Lösung des Gesamtbasengemisches durch Natriumbicarbonat abgeschieden worden und der Lösung der Sulfate dieser beiden Basen durch fraktionierte Abscheidung mit Bicarbonat möglichst viel Pseudopelletierin entzogen worden. Der beim Umlösen des Pseudopelletierins erhaltene Mutterlaugenbestand war den übrigen Fraktionen wieder vollständig beigegeben worden, so daß diese Öle neben dem Tanretschen Methylpelletierin und noch etwas Pseudopelletierin auch noch das von Piccinini<sup>2)</sup> entdeckte Isomethylpelletierin enthalten mußten. Wegen der erheblichen Siedepunktsdifferenz zwischen Pseudopelletierin (Sdp. 246° bei Atmosphärendruck) und den beiden anderen Basen (Sdp. ca. 100° bei 20 mm) schien es möglich, durch fraktionierte Destillation das erstere von diesen vollständig abtrennen zu können. Der uns zur Verfügung stehende Bestand betrug 21.5 g und war durch Verarbeitung von 100 kg Granatwurzelnrinde erhalten worden. Aus diesem Wurzelmaterial waren schon im Tanretschen Gang 40 g reinstes Pelletierin-Hydrobromid erhalten worden. Den 21.5 g Basengemisch wurden durch Aufnahme in Äther noch Anteile eines unlöslichen Harzes entzogen. Durch fraktionierte Destillation des nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Pottasche gebliebenen Rückstandes im Vakuum in einer Wasserstoff-Atmosphäre erhielten wir nun folgende 3 Fraktionen: Neben einem Vorlauf von 2.5 g, Sdp. 45–60° (Ölbäd 100°) bei 20 mm, über dessen Zusammensetzung wir noch zu berichten haben werden, ergaben sich 9.5 g einer Fraktion von 100–115° (Ölbäd 130–150°) bei 20 mm. Dann stieg das Thermometer schnell auf ca. 140°, wobei das übergehende Öl im Kühlrohr und in der Vorlage erstarrte. Es konnten so einige Gramm des Pseudopelletierins gewonnen werden, das nach dem Umlösen aus

<sup>1)</sup> Bl. 32, 466 [1879].

<sup>2)</sup> s. C. 1899, II, 379.

Petroläther den Schmp. 53—54° zeigte, während Tanret 48° angibt. Nach nochmaliger Destillation der zweiten Fraktion, wobei noch eine ganz geringe Menge des krystallinen Anteils abgetrennt werden konnte, lag nunmehr ein Öl vor, das Tanrets rechtsdrehendes Methylpelletierin und Piccininis Isomethylpelletierin enthalten mußte. Die Beschreibung dieser Alkaloide weist auf die große Wasserlöslichkeit des Isomethylpelletierins und die geringe Löslichkeit von Methylpelletierin hin. Demgemäß wurde eine Trennung durch Ausschütteln der ätherischen Lösung der Öle mit Wasser versucht. Der Ölanteil, der aus dem Äther gewonnen wurde (im Folgenden mit A bezeichnet), erwies sich aber als vollkommen identisch mit dem aus der wäßrigen Lösung erhaltenen (im Folgenden mit B bezeichnet).

Siedepunkt A: 112—117° (Öbad 134—141°), Druck 24 mm.

» B: 107—113° ( » 130—132°), » 29 »

0.1191 g Subst. der Fraktion A ergaben 0.3032 g CO<sub>2</sub>, 0.1159 g H<sub>2</sub>O.

0.1012 » » » » A » 8.5 ccm N (19°, 742 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

0.1383 g Subst. der Fraktion A ergaben 11.4 ccm N (18°, 743 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO (155.15). Ber. C 69.61, H 11.04, N 9.03.

Gef. » 69.44, » 10.89, » 9.37, 9.05.

0.1344 g Subst. der Fraktion B ergaben 0.3434 g CO<sub>2</sub>, 0.1324 g H<sub>2</sub>O.

0.1297 » » » » B » 10.3 ccm N (18°, 742 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO (155.15). Ber. C 69.61, H 11.04, N 9.03.

Gef. » 69.68, » 11.02, » 8.91.

Die Identität der beiden Präparate wurde durch die Pikrate erbracht.

0.25 g Substanz von der Fraktion A wurden mit einer Auflösung von 0.34 g Pikrinsäure in 7.4 ccm absolutem Alkohol zusammengebracht. Das sofort sich schön krystallin abscheidende Pikrat zeigte nach mehrmaligem Umlösen aus absolutem Alkohol den konstanten Schmp. 158°, nachdem es bei 153° weich wurde. Genau dieselben Daten zeigte Präparat B: Schmp. 158° unter ebenso vorhergehendem Weichwerden. Der Mischschmelzpunkt von A und B ist derselbe. Piccinini gibt für das Pikrat des Isomethylpelletierins den Schmp. 152° an. Wir halten unser Präparat mit dem von Piccinini für identisch. Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in biegsamen Nadelchen.

0.0843 g Subst.: 11.4 ccm N (22°, 743 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (384.20). Ber. N 14.59. Gef. N 14.89.

Zur weiteren Charakterisierung unseres Präparates haben wir auch das Semicarbazon dargestellt.

1.15 g Base wurden mit 10 ccm einer alkoholischen, essigsauren Semicarbazidlösung, die etwas mehr als die berechnete Menge Reagens enthielt,

versetzt. Da auch nach 10 Tagen keine Krystall-Abscheidung erfolgt war, wurde mit etwas überschüssiger konzentrierter Salzsäure versetzt und nun bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Durch Einstellen in Eis und Verreiben mit Alkohol trat vermehrte Krystallabscheidung ein. Diese wurde nach dem Absaugen mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0.7 g. Nach dem Umlösen aus wasserhaltigem Alkohol, wobei die Substanz als fein krystallisiertes Pulver ausfiel, zeigte sie den Schmp. 208–209° u. Z.

0.0843 g Sbst.: 0.1502 g CO<sub>2</sub>, 0.0667 g H<sub>2</sub>O. — 0.0604 g Sbst.: 12.0 ccm N (18°, 741 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>OCl (248.67). Ber. C 48.25, H 8.51, N 22.50.

Gef. » 48.59, » 8.85, » 22.26.

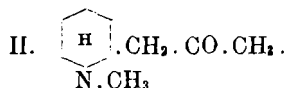
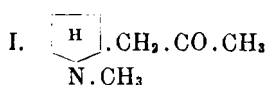
Das von uns isolierte Alkaloid ist also vollkommen identisch mit dem von Piccinini entdeckten Isomethylpelletierin.

Da der Hauptunterschied der Angaben über Methylpelletierin und Isomethylpelletierin in der optischen Aktivität des Methylpelletierins und der durch Piccinini festgestellten Inaktivität des Isomethylpelletierins besteht und unser Material im polarisierten Lichtstrahl keinen Drehwert der Schwingungsebene ergeben hat, so müssen wir hier zuerst feststellen, daß die von Tanret beschriebene Base in dem uns zur Verfügung gestandenen Pflanzenmaterial nicht vorgelegen hat.

Da Tanret für seine Base den Drehwert des Chlorhydrats zu  $[\alpha]_D = +22^\circ$  angibt und Piccinini ausdrücklich die Inaktivität seiner Base hervorhebt, ist es ausgeschlossen, daß nach den bisherigen Angaben eine Identität beider Alkaloide angenommen werden konnte, zumal Piccinini einen charakteristischen Unterschied in der Wasserlöslichkeit beider Formen betont. Wir sind heute der Ansicht, daß Methylpelletierin und Isomethylpelletierin Stereoisomere derselben Alkaloidform sind. Wir glauben nämlich auf die Wahrscheinlichkeit hinweisen zu dürfen, daß das Piccininische Methylpelletierin racemisiertes Tanretisches Alkaloid war, und daß je nach dem Pflanzenmaterial dieses teilweise optisch-aktiv ist. Die Möglichkeit, daß erst im Laufe der Isolierung ursprünglich vorliegendes aktives Material teilweise und in unserem Fall vollständig racemisiert worden ist, besteht, wenn uns auch die Firma E. Merck freundlichst auf die Tatsache aufmerksam gemacht hat, daß die Isolierung des Rohmaterials aus den Pflanzenteilen durch Extraktion der Kalkmilch-Maceration mit Chloroform unter dem Gesichtspunkt erfolgt ist, Racemisierungen zu vermeiden. Wir behalten uns vor, die Frage nach dem Zusammenhang beider Alkaloidformen noch weiterhin zu prüfen. Da die bisherige Beschreibung des Methylpelletierins nur ganz unvollständig durch Tanret gegeben ist, werden wir versuchen, uns das optisch-aktive Präparat aus verschiedenen Pflanzenmaterialien zu verschaffen.

Die Untersuchung wird dann auch die Entscheidung über die Frage bringen, ob überhaupt optisch-aktives Methylpelletierin in der Pflanze vorkommt, und ob nicht etwa der Tanretsche Rotationswert auf die mitgeschleppte Verunreinigung durch eine der anderen optisch-aktiven Basen zurückzuführen ist<sup>1)</sup>.

Piccinini hat in seiner Veröffentlichung über das Isomethylpelletierin, nachdem er darin eine Carbonylgruppe nachgewiesen hatte, für die Konstitution die Vermutung ausgesprochen, es handle sich um eine dem Hygrin (I.) höher homologe Base (II.).



Wir haben nun diese höher homologe Base synthetisch dargestellt, wie dies in der voranstehenden Abhandlung beschrieben ist, und müssen auf Grund der nachfolgenden Zusammenstellung die Vermutung Piccininis ablehnen, denn Isomethylpelletierin ist zwar sehr verwandt, aber nicht identisch mit unserem 1-( $\alpha$ -N-Methyl-piperidyl)-propan-2-on:

	Siedepunkte	Pikrat	Semicarbazon.
Isomethylpelletierin . . . . .	112—117°, 24 mm	158°	169°
1-(N-Methyl-piperidyl)-propan-2-on	107—112°, 18 mm	136/137°	142/143°

Ich möchte hier noch in vorläufiger Mitteilung über die Auffindung einer neuen Base Mitteilung machen, der ich gelegentlich der Isolierung des Tanretschen Isopelletierins begegnet bin. Aus der salzsauren Lösung, der durch Bicarbonat Isomethylpelletierin entzogen worden war, waren die Alkaloide Pelletierin und Isopelletierin mit Kali abgetrennt und aus diesem Gemisch die größten Mengen Pelletierin von der Firma E. Merck als Bromhydrat isoliert worden. Die übrig bleibenden Mengen Rohöl (76.5 g; diese stammten aus denselben 100 kg Wurzelmaterial, aus denen die vorbeschriebenen Anteile isoliert worden waren) waren mir für die Gewinnung des Isopelletierins zur Verfügung gestellt worden. Nach dem Aufnehmen in Äther, wobei wieder eine Menge unlösliches Harz abgetrennt werden konnte, Trocknen über Pottasche wurde im Vakuum in einer Wasser-

<sup>1)</sup> Übrigens wurde neuerdings wiederum die Beobachtung gemacht, daß alle bei der Alkaloidtrennung erhaltenen Fraktionen optisch-inaktiv waren, trotzdem bei der Behandlung alle racemisierenden Einflüsse nach Möglichkeit ferngehalten worden waren. Ich komme bald hierauf zurück.

stoff-Atmosphäre fraktioniert destilliert. Hier wurde neben einem Vorlauf eine völlig farblose Fraktion erhalten, die das Tanretische Isopelletierin und noch viel Pelletierin enthielt. Über ihr Schicksal werde ich gelegentlich einer Abhandlung über das Isopelletierin zu berichten haben. Ich möchte hier das Interesse auf den Vorlauf lenken. Die bei wiederholter Destillation der zweiten Fraktion erhaltenen Vorläufe waren vereinigt und zusammen wiederholt im Vakuum destilliert worden. Sdp. 101–103° (Ölbad 125–130°) bei 19 mm. Im Gegensatz zu den überaus luftempfindlichen Bestandteilen der zweiten Fraktion, zeigte diese Vorlauffraktion eine auffallende Beständigkeit. Der Geruch war angenehm aromatisch und ähnelte dem der von Eichel und mir beschriebenen Base, 1-( $\alpha$ -N-Methyl-piperidyl)-propan-2-on, auffallend. Ich vermutete eine Identität und stellte zu Vergleichszwecken das Pikrat des Präparates dar. Nach wiederholtem Umlösen des Salzes, das unter Berücksichtigung der Möglichkeit von Mischpikraten mit aller Vorsicht ausgeführt worden war, und wobei ich mich durch Proben fraktionierter Krystallisation von der Einheitlichkeit des Präparates überzeugen konnte, wurde ein einheitliches Pikrat erhalten, dessen Analysendaten auf ein Methylpelletierin hinweisen.

0.1005 g Sbst.: 0.1729 g CO<sub>2</sub>, 0.0470 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (384.20). Ber. C 46.85, H 5.25.

Gef. » 46.92, » 5.23.

Die Substanz begann bei 132° zu sintern. Bei 138° war sie klar unter Einstellen des Meniskus zusammengeschmolzen. Dieselben Verhältnisse zeigte das Pikrat von 1-( $\alpha$ -N-Methyl-piperidyl)-propan-2-on. Durch einen Mischschmelzpunkt, der genau die gleichen Schmelzpunkterscheinungen gab, konnte die Identität der aufgefundenen Base mit dem synthetisch bereiteten Keton festgestellt werden. Wir sind bei der Arbeit, von der natürlichen Base, von der wir bisher nur ca. 1 g in reinem Zustand in Händen hatten, größere Mengen darzustellen, um daraus noch weitere Vergleichsderivate zu bereiten.