

Über die Alkaloide der Granatapfelbaumrinde. IV¹.

Von
O. Vogl* und **G. Bianchetti**.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Oktober 1955.)

Die früheren Befunde über den Gehalt an Isopelletierin in der Granatapfelbaumrinde wurden an 5 weiteren Rindenproben bestätigt. Isopelletierin wurde zu 30 bis 40% in den Gesamtalkaloiden aufgefunden.

Versuche zeigen, daß das opt.-akt. Methylisopelletierin in schwach alkalischer Lösung bei 20° wohl racemisiert, aber nicht zersetzt wird.

Vor einigen Jahren nahmen *F. Galinovsky* und *O. Vogl*^{1a} erneut die Untersuchung der Granatapfelbaumalkaloide auf, mit dem Ziele, die Frage der Konstitution des Pelletierins, dem *Heß*² die Formel eines β -(2-Piperidyl)-propionaldehyds zugeschrieben hatte, endgültig zu klären. Bei der Synthese des Piperidylpropionaldehyds aus α -Indolizidon³, durch Reduktion mit $1/4$ Mol LiAlH_4 , hatte es sich gezeigt, daß diese Verbindung entsprechend ihrem Charakter als ω -Aminoaldehyd äußerst unbeständig ist und ihr andere Eigenschaften zukommen, als sie in der Literatur für das Pelletierin beschrieben sind. Es wurde dann eine Rindenprobe des Granatapfelbaumes und ein Pelletierinhydrobromid (Merck) untersucht^{1a}. In beiden Fällen wurde nun Isopelletierin (I) im flüssigen Alkaloidanteil in weit größerer Menge aufgefunden, als nach

* Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, New Jersey, USA.

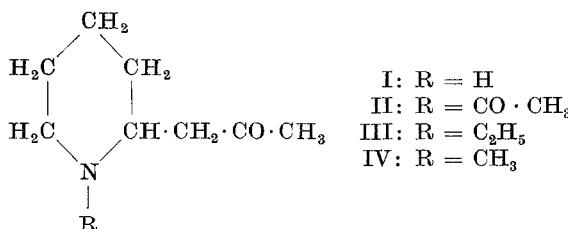
** Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Industriale dell'Università di Milano, Milano, Italien.

¹ a) I.: *F. Galinovsky* und *O. Vogl*, Mh. Chem. 83, 1055 (1952).
b) II.: *F. Galinovsky*, *G. Bianchetti* und *O. Vogl*, Mh. Chem. 84, 1221 (1953).
c) III.: *F. Galinovsky* und *F. Höllinger*, Mh. Chem. 85, 1012 (1954).

² *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1192 (1917).

³ *F. Galinovsky* und *R. Weiser*, Exper. 6, 977 (1950). — *F. Galinovsky*, *O. Vogl* und *R. Weiser*, Mh. Chem. 83, 114 (1952).

den Literaturangaben⁴ zu erwarten war. Im Anschluß an diese Versuche und die Synthese des β -(2-Piperidyl)-propionaldehyds wurde die Vermutung geäußert, daß das bisher genannte „Pelletierin“ der Literatur in Wahrheit Isopelletierin (I) ist. Diese Vermutung sollte durch Untersuchung weiterer Rindenproben erhärtet werden, worüber wir in dieser Mitteilung berichten.



Es wurden 5 verschiedene Wurzelrinden aus Algerien und Italien extrahiert und auf ihren Alkaloidgehalt untersucht. Sie enthielten bis zu 0,25% an destillierbaren Rohalkaloiden. Die Extraktion und die Aufarbeitung wurde so durchgeführt, wie wir sie in unserer I. Mitteilung bereits beschrieben haben.

Zur Trennung der sekundären Basen von den tertiären wurde acetyliert und die Acetylprodukte aus saurer Lösung extrahiert: aus alkalischer Lösung wurden die tertiären Basen erhalten. Aus dem Acetylprodukt wurden die Mengen der sekundären Basen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1.

Herkunftsor	Datum der Sammlung	% Gesamtalkaloide in der Rinde	% sekundäre	% tertiäre*
			Basen	
Italien	unbekannt	0,09	46	54
Algerien ^a	Herbst 1951	0,25	42	58
Insel Elba ^b	Herbst 1951	0,16	46	54
Salerno ^c	Sommer 1953	0,12	41	59
Nordafrika ^d	Herbst 1952	0,18	43***	57

^a Fa. Prolabo, Paris**.

^b Fa. Canzi, Mailand.

^c Fa. Galbiati, Mailand.

^d Fa. S. B. Penick and Co., New York**.

* Die angegebenen Prozentgehalte an tertiären Alkaloiden sind berechnet; die tatsächlich gefundenen Werte entsprechen im Durchschnitt 90% der berechneten.

** Wir danken den beiden Firmen für die kostenlose Überlassung der Granatapfelbaumrinden bestens.

*** R. Höllinger, Dissertation Universität Wien (1955).

⁴ K. Heß, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1005 (1919).

Es sei betont, daß als Prozent Gesamtalkaloide in der Tabelle nur die bis zu 140° (Luftbadtemperatur) bei 12 Torr destillierbaren Anteile angegeben sind.

Die Acetylverbindung (II) wurde mit LiAlH_4 , wie früher beschrieben^{1a}, reduziert und der Aminoalkohol mit CrO_3 zum Keton oxydiert.

70% an reinem N-Äthylisopelletierin (III) wurden nach diesen beiden Reaktionsstufen in Form des Pikrats erhalten, das in Äther gefällt sofort kristallisierte, bei 136 bis 138° schmolz und durch einmaliges Umlösen auf den richtigen Schmp. des N-Äthylisopelletierins (141°) gebracht wurde. Diese Methode war früher schon an Mischungen von synthetischem Isopelletierin (I) und Methylisopelletierin (IV) in verschiedenen Mengenverhältnissen hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit zur Trennung der beiden Alkaloide und zum Nachweis des Isopelletierins studiert und auch in quantitativer Hinsicht als gut verwendbar gefunden worden. Wenn man die Ausbeuten von N-Äthylisopelletierin aus N-Acetylisopelletierin bei einem synthetischen und natürlichen Gemisch betrachtet, so wird ersichtlich, daß zumindest 80 bis 90% der sekundären Basen im Rohalkaloidgemisch aus Isopelletierin bestehen, was einem durchschnittlichen Gehalt von 35 bis 40% an diesem Alkaloid in den destillierbaren Alkaloiden entspricht. Wenn man aber auch nur die tatsächlich erhaltenen Mengen an N-Äthylisopelletierinpikrat auf Isopelletierin umrechnen würde, so käme man noch auf einen Wert von 30 bis 35%.

Chilton und *Partridge*⁵ fanden in ihrer Arbeit über die verteilungschromatographische Trennung der Granatapfelbaumalkaloide in verschiedenen Rinden zirka 25 bis 40% an „Pelletierin“, für das sie einen Pikratschmp. von 150 bis 151° angeben. Die von ihnen gefundenen Prozentgehalte an „Pelletierin“ sind im allgemeinen in guter Übereinstimmung mit den von uns gefundenen Werten von Isopelletierin.

Wie in der III. Mitteilung dieser Reihe^{1c} erwähnt wurde, halten wir das von *Chilton* und *Partridge* erhaltene „Pelletierin“ für identisch mit Isopelletierin; leider war es nicht möglich, einen direkten Vergleich durchzuführen.

Wir wollen noch der Vollständigkeit halber auf die Schmp. einiger Derivate von racem. „Pelletierin“, Isopelletierin und Methylisopelletierin aus Granatapfelbaumrinde sowie synthetischem Isopelletierin und Methylisopelletierin, wie sie in der Literatur angegeben sind, eingehen und haben diese in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Man sieht aus dieser tabellarischen Zusammenstellung einwandfrei die Ähnlichkeit der Schmp. der Salze von „Pelletierin“ und Isopelletierin¹⁸.

⁵ *J. Chilton und M. W. Partridge*, *J. Pharmac. Pharmacol.* **2**, 784 (1950).

¹⁸ Auf die Ähnlichkeit der Schmp. der Pikrate haben vor kurzer Zeit auch *J. P. Wibaut* und Mitarb.¹⁷ aufmerksam gemacht.

Tabelle 2.

	Pikrat	Hydrochlorid	Hydrobromid	Pikrotonat
„Pelletierin“ Isopelletierin	150 bis 151 ^o 6, 7 152 ^o 9, 10	143 bis 144 ^o 6 149 ^o 4	140 ^o 6, 7 137 bis 138 ^o 10, 11	172,5 bis 173,5 ^o 8
Methylisopelletierin	151 bis 152 ^o 11 152 bis 153 ^o 13 153 bis 154 ^o 10, 14 155 ^o 11, 12 158 ^o 7	155 bis 156 ^o 10, 11 157 bis 158 ^o 12	151 bis 152 ^o 7, 10, 11, 12	
Isopelletierin, synth.	147 bis 148 ^o 4 147,5 bis 148,5 ^o 15 147 bis 149 ^o 12	144 bis 145 ^o 14 143 ^o 6, 12	137 ^o 6, 14, 17 135 ^o 2	177 bis 179 ^o 15 178 bis 180 ^o 14
Methylisopelletierin, synth.	148 bis 149 ^o 15, 9a 155 bis 156 ^o 12, 14 157 ^o 16 157 bis 158 ^o 9a	158 ^o 9a, 12, 14 155 bis 156 ^o 17 157 bis 158 ^o 9a	150 bis 151 ^o 14 151 bis 152 ^o 12	

⁶ K. Heß, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 368 (1917).⁷ K. Heß und A. Eichel, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1386 (1917).⁸ J. P. Wibaut und M. G. J. Beets, Rec. trav. chim. Pays-Bas **59**, 653 (1940).⁹ a) F. Galinovskiy, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem. **82**, 551 (1951).^{b)} F. Galinovskiy und O. Vohl, unveröffentlichte Versuche.¹⁰ K. Heß und R. Grau, Ann. Chem. **441**, 101 (1925).¹¹ K. Heß, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 964 (1919).¹² K. Heß und O. Lüthmann, Ann. Chem. **494**, 7 (1932).¹³ A. Puccinini, Gazz. chim. Ital. **29** II, 311 (1899).¹⁴ J. Meisenheimer und E. Mahler, Ann. Chem. **462**, 301 (1928).¹⁵ J. P. Wibaut, C. C. Kloppenburg und M. G. J. Beets, Rec. trav. chim. Pays-Bas **63**, 134 (1944).¹⁶ J. P. Wibaut und C. C. Kloppenburg, Rec. trav. chim. Pays-Bas **65**, 100 (1946).¹⁷ J. P. Wibaut, H. C. Beyermann und P. H. Enthoven, Rec. trav. chim. Pays-Bas **73**, 102 (1954).

Eine Ausnahme macht nur das D-Bitartrat. Während wir bei Spaltungsversuchen kein kristallisiertes Isopelletierin-D-bitartrat erhalten konnten, beschreiben *Heß* und *Eichel*¹⁹ ein kristallisiertes „Pelletierin“-bitartrat vom Schmp. 129° und einer spez. Drehung von + 21,0°. Diese Daten stimmen auffallend überein mit den von uns gefundenen des Methylisopelletierin-D-bitartrats: Schmp. 130 bis 131°, $[\alpha]_D^{20} = + 21,1^\circ$ (Wasser)^{1b}, während *Heß* für diese Verbindung einen Schmp. von 133 bis 134° und eine Drehung von + 22,77° angibt⁹.

Wie in einer früheren Mitteilung^{1b} beschrieben wurde, racemisieren sich opt.-akt. Methylisopelletierin und Isopelletierin beim Stehen in schwach alkalischer Lösung (pH 7 bis 10) bei Zimmertemperatur. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit²⁰ fanden nun *Wibaut, Beyerman, Hollstein, Muller und Gruell*²⁰, daß sich Methylisopelletierin bei mehrstündigem Kochen mit konzentrierter Sodalösung zersetzt²¹, wobei es sich in andere Produkte umwandelt, die teilweise papierchromatographisch getrennt und nachgewiesen werden können²². Eine solche Zersetzung spielt

¹⁹ *K. Heß und A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 741 (1918).

²⁰ *J. P. Wibaut, H. C. Beyerman, U. Hollstein, Y. M. F. Muller und E. Gruell*, Proc. Konink. Nederl. Akad. Wetensch., Amsterdam, Ser. B **58**, 56 (1955).

²¹ Es kann angenommen werden, daß diese Zersetzung der Bildungsreaktion von Methylisopelletierin aus ω -Methylaminoaldehyd und β -Ketosäure entgegengesetzt verläuft; der intermediär gebildete Aminoaldehyd reagiert sofort weiter unter Bildung neuer Kondensationsprodukte. Siehe dazu die Spaltung von Cuskygrin zum Hygrin in alkalischer Lösung [*K. Heß und H. Fink*, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 781 (1920)]. Die Zersetzung des Hygrins geht dabei analog der des Methylisopelletierins weiter, wie *Galinovsky* und *Zuber* (unveröffentlichte Versuche) gefunden haben.

²² Die genannten Autoren schreiben dann anschließend: "On the strength of the observation that the methylisopelletierine has disappeared for the greater part after some hours' boiling of the alkaline soda solution we consider it likely that the racemization of the optically active methylisopelletierine will play a minor part in the decrease in specific rotation power of this alkaloid observed by *Galinovsky* et al."

Wenngleich es an sich durchaus unwahrscheinlich ist, daß Ergebnisse, die bei längerem Kochen in starker Sodalösung erhalten werden, Vorgänge interpretieren können, die bei 20° in schwach alkalischem Milieu mit erheblicher Geschwindigkeit ablaufen, so könnte dieser Satz doch die mißverständliche Meinung entstehen lassen, daß bei den Racemisierungsversuchen, wie sie *Galinovsky, Bianchetti* und *Vogl*^{1b} beschrieben haben, die Drehungsabnahme des Methylisopelletierins nur zum geringeren Teil auf eine echte Racemisierung, zum größeren Teil aber auf eine Zersetzung der Base zurückzuführen wäre. Das ist, wie der von *Vogl* und *Bianchetti* oben angeführte einfache Versuch zeigt, aber keineswegs der Fall. Es handelt sich, woran wir bei der Durchführung der Racemisierungsversuche auch nie Grund hatten zu zweifeln, bei der von *Galinovsky, Bianchetti* und *Vogl*^{1b} beobachteten Drehungsabnahme des (+)-Methylisopelletierins um eine echte Racemisierung, ebenso, wie sie früher von *Galinovsky* und *Zuber*²³ beim Hygrin beschrieben wurde.

F. Galinovsky.

aber in schwach alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur kaum eine Rolle. Wenn man opt.-akt. Methylisopelletierin, wie früher beschrieben^{1b}, als Bitartrat in wässriger Lösung bei pH 10 und 15 bis 20° stehen läßt und die Base dann in üblicher Weise zurückgewinnt, erhält man das racem. Methylisopelletierin als Pikrat rein und praktisch quantitativ zurück.

Wir möchten noch erwähnen, daß das reine Methylisopelletierin selbst an der Luft weit beständiger ist als das Isopelletierin, eine Tatsache, die anscheinend noch zu wenig beachtet wurde. Während Isopelletierin sich an der Luft bald braun färbt und beim Destillieren immer wieder einen braunen Rückstand hinterläßt, ist Methylisopelletierin gegenüber dem Luftsauerstoff weit beständiger und färbt sich erst nach einiger Zeit gelb. Diese größere Unbeständigkeit des Isopelletierins und damit zusammenhängende Verluste an diesem Alkaloid bei der Extraktion und Aufarbeitung der Granatapfelbaumalkaloide dürften auch ein Grund sein, warum in der Literatur so wechselnde Ausbeuten an Isopelletierin bzw. an „Pelletierin“ aus der Rinde beschrieben sind.

Experimenteller Teil.

Die Extraktion und Isolierung der Alkaloide wurde im wesentlichen wie früher^{1a} durchgeführt und sei hier nur kurz an einem Beispiel beschrieben.

500 g gemahlene Rinde aus Italien (Nr. 1 in Tabelle 1) wurde in einem Soxhlet 40 Stdn. mit Methanol extrahiert, die Lösung mit HCl angesäuert und im Vak. weitgehend eingedampft. Der Rückstand wurde mit verd. HCl aufgenommen, mit Chloroform ausgeschüttelt, die wäbr. Lösung alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert; die erhaltenen Alkaloide wurden dann im Kugelrohr bei 10 Torr und bis 140° Luftbadtemp. destilliert: 0,448 g Rohalkaloide. Diese wurden mit Essigsäureanhydrid in üblicher Weise acetyliert und nach dessen Zersetzung das N-Acetylprodukt sauer mit Äther extrahiert, die Ätherlösung zur Entfernung der Essigsäure mit Sodalösung ausgeschüttelt und nach Abdampfen des Äthers das Acetylisopelletierin destilliert (0,266 g). Die wäbr. Lösung wurde alkalisch gemacht und die tertiären Basen mit Äther extrahiert (0,216 g).

Das N-Acetylisopelletierin wurde mit einem Überschuß LiAlH₄ zum 1-(α -N-Äthylpiperidyl)-propan-2-ol reduziert und dieses mit CrO₃, wie früher^{1a} beschrieben, zum N-Äthylisopelletierin oxydiert. Nach der Destillation wurde das N-Äthylisopelletierin aus Äther als Pikrat gefällt. Schmp. 138°. Nach einmaligem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 141 bis 142°. Die Gesamtausbeute, bezogen auf N-Acetylprodukt, betrug zirka 70%.

Racemisierung von (+)-Methylisopelletierin.

0,262 g (+)-Methylisopelletierin-*n*-bitartrat wurden in 10 ml Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 10 gebracht und 12 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Die Lösung wurde dann mit HCl angesäuert (pH 5), im Vak. auf 3 bis 4 ml eingeengt, alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend aus-

²³ F. Galinovsky und H. Zuber, Mh. Chem. 84, 798 (1953).

gezogen. Die Ätherlösung wurde mit K_2CO_3 getrocknet und auf zirka 20 ml eingeengt, hierauf mit äther. Pikrinsäure das racem. Methylisopelletierin als Pikrat gefällt. Insgesamt 0,301 g Pikrat (91%), Schmp. 156 bis 158°. Umgelöst aus Alkohol: 0,27 g Pikrat vom Schmp. 157 bis 158°. Restliche Mengen des Pikratis wurden aus der ätherischen Mutterlauge erhalten.

Herrn Prof. Dr. F. Galinovsky danken wir herzlichst für seine dauernden Anregungen und sein Interesse an der Arbeit.

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung **XLIX**: Das sogenannte „1,3,5-Trichlor-2,4,6-tribrom-cyclohexan vom Schmelzpunkt 171°“.

(Kurze Mitteilung.)

Von
R. Riemschneider.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin-Dahlem.

(Eingelangt am 29. September 1955.)

Bei der gleichzeitigen Addition von Brom und Chlor an Benzol in stöchiometrischen Mengen soll nach H. R. Frisch¹ ein Isomerengemisch des 1,3,5-Trichlor-2,4,6-tribrom-cyclohexans² entstehen, aus dem $C_6H_6Cl_3Br_3$ vom Schmp. 171° (I) isoliert wurde. Die für I gefundenen Halogenwerte sind: Cl 22,38; Br 56,42 (ber. für $C_6H_6Cl_3Br_3$: Cl 25,07; Br 58,51). Die Stellung der Halogenatome wurde nicht bewiesen.

Bei mehrfacher Nacharbeitung der vom genannten Autor angegebenen Vorschrift zur Gewinnung von I gelangten wir zu Produkten, die sich in Dibromtetrachlor- und Tetrabromdichlor-cyclohexane der 1,2,3,4,5,6-Reihe zerlegen ließen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit unseren bisherigen Untersuchungen über die Simultanhalogenierung des Benzols: Wie in Mitt. XXXIX dieser Reihe^{3a} gezeigt worden ist, haben wir aus Simultanhalogenierungsprodukten des Benzols folgende Verbindungen gut abtrennen können, wenn bestimmte Herstellungsbedingungen ein-

¹ J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1048 (1955).

² Die korrekte Bezeichnung nach Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie wäre: 1,3,5-Tribrom-2,4,6-trichlor-cyclohexan, da Br vor Cl rangiert. Vgl. Mitt. XXX, Österr. Chem.-Ztg. **55**, 164 (1954).

³ R. Riemschneider, a) Mitt. XXXIX, Chem. Ber. **88**, 1437 (1955). Vgl. auch Mitt. XXIX, Z. Naturforsch. **9 b**, 751 (1954) und Mitt. XXII, ebenda **8 b**, 617 (1953) sowie Chim. e Ind. (Milano) **37**, 531 (1955); b) Mh. Chem. **85**, 1133 (1954).