

Über die Racemisierung des Isopelletierins und Methylisopelletierins.

Von

F. Galinovsky, G. Bianchetti und O. Vogl.

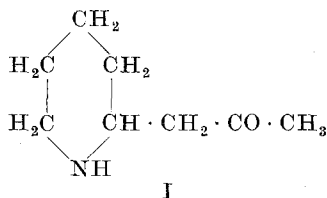
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 10. Febr. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 12. Febr. 1953.)

Synthetisches Isopelletierin wird mit optisch aktiver Dinitrodiphenssäure, Methylisopelletierin mit Weinsäure in die optischen Antipoden gespalten. Die optisch aktiven Basen erleiden in alkalischer Lösung Autoracemisierung, dagegen nicht in saurer Lösung. Die Geschwindigkeit der Racemisierung in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen pH-Werten wird untersucht. Die Racemisierung des Methylisopelletierins verläuft bedeutend rascher als die des Isopelletierins. Der Mechanismus der Racemisierung wird erörtert.

Bei der Untersuchung der Alkaloide der Rinde von *Punica granatum* L. hat sich, wie wir vor einiger Zeit mitgeteilt haben¹, ergeben, daß das Isopelletierin (I), das bisher nur in sehr geringer Menge in der Granatapfelbaumrinde aufgefunden worden war, unter den flüssigen Alkaloiden weitaus überwiegt. Die Base wurde optisch inaktiv erhalten. *Tanret*² hatte früher zwei flüssige Alkaloide der Granatapfelbaumrinde optisch aktiv erhalten, dagegen erhielten *K. Hess* und *A. Eichel*³ alle Basen nur inaktiv. Diese Autoren haben sich auch mit der Frage der Racemisierung der erhaltenen Alkaloide beschäftigt⁴. Das von ihnen isolierte Hauptalkaloid des flüssigen Basenanteiles, das Pelletierin genannt wurde,



¹ F. Galinovsky und O. Vogl, *Mh. Chem.* **83**, 1055 (1952).

² Ch. Tanret, *C. r. acad. sci.*, Paris **88**, 716 (1879); **90**, 695 (1880).

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 380, 1386 (1917).

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 741 (1918).

konnte über das Bitartrat in die optischen Antipoden zerlegt werden. Bei der Spaltung des Bitartrats und Destillation der Base trat teilweise Racemisierung ein. Wurde das Bitartrat mit Alkali zerlegt, die Base mit Äther ausgeschüttelt und dann dem Äther mit 1 n H_2SO_4 entzogen, erhielten *Hess* und *Eichel* das optisch aktive Sulfat. Das in geringerer Menge in der Rinde vorkommende zweite flüssige Alkaloid, das Methylisopelletierin (II), wurde ebenfalls mit Weinsäure gespalten, die in Freiheit gesetzte Base racemisierte sich nicht bei der Destillation.

Wie eingangs erwähnt, hatten wir gefunden, daß das Isopelletierin in der Granatapfelbaumrinde in größerer Menge vorkommt, während es nach den Angaben der früheren Bearbeiter darin nur in geringer Menge vorkommen sollte. Es lag die Vermutung nahe, daß das Pelletierin der Literatur in Wirklichkeit Isopelletierin ist, um so mehr als die von *Hess* und *Eichel*⁵ für das Pelletierin angegebene Strukturformel eines β -(2-Piperidyl)-propionaldehyds nicht richtig sein kann, da ein synthetisches Produkt dieser Konstitution andere Eigenschaften hat⁶, als sie für das Pelletierin angegeben werden.

Wir haben nun als Beitrag zur Beantwortung der Frage, ob die flüssigen Alkaloide der Granatapfelbaumrinde optisch aktiv vorkommen bzw. ob die Inaktivität auf Racemisierung bei der Aufarbeitung der Alkaloide zurückzuführen ist, die Racemisierung und ihre Geschwindigkeit am optisch aktiven synthetischen Isopelletierin und N-Methylisopelletierin studiert. Beim Methylisopelletierin als dem nächsthöheren Ringhomologen des Hygrins waren ähnliche Verhältnisse wie bei dieser Base zu erwarten, bei der schon *Späth* und *Kittel*⁷ angenommen hatten, daß sie, falls sie in der Natur optisch aktiv vorkommt, nach der in üblicher Weise durchgeführten Aufarbeitung racemisiert zu erwarten sei. Wir konnten inzwischen diese Annahme durch Studium der Racemisierung von optisch aktivem synthetischen Hygrin experimentell vollauf bestätigen⁸. Auch theoretisch sind diese Racemisierungen von Interesse, da die CO-Gruppe in all den genannten Alkaloiden ja nicht in α -Stellung zum asymmetrischen C-Atom steht — in solchen Fällen tritt bekanntlich oft leicht Racemisierung ein —, sondern sich in β -Stellung dazu befindet.

Es gelang nun sowohl synthetisches Isopelletierin als auch N-Methylisopelletierin in die optischen Antipoden zu spalten. Bei der ersteren Verbindung konnte mit Weinsäure keine Spaltung erzielt werden, wohl aber wurden mit den optisch aktiven 6,6'-Dinitro-2,2'-diphenensäuren gut kristallisierte Salze erhalten. Das mit der rechtsdrehenden Säure erhaltene saure Dinitrodiphenat schmolz bei 181° und war das Salz

⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1192 (1917).

⁶ *F. Galinovsky* und *R. Weiser*, Exper. **6**, 553 (1950). — *F. Galinovsky*, *O. Vogl* und *R. Weiser*, Mh. Chem. **83**, 114 (1952).

⁷ Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 942 (1943).

des (—)-Isopelletierins. Das Methylisopelletierin ließ sich mit Weinsäure in die Antipoden spalten. Es gab mit d-Weinsäure das bei 131° schmelzende Bitartrat der rechtsdrehenden Base. Das optisch aktive Isopelletierin und Methylisopelletierin wurden nun unter Vermeidung höherer Temperaturen und stärker alkalischer Lösungen in Freiheit gesetzt und fortlaufend die Drehung bestimmt. Beide Alkaloide zeigen in wäßriger und alkoholischer Lösung Autoracemisierung, die Drehungsabnahme geht in Wasser weit rascher vor sich als in Äthanol. Dabei hat das Methylisopelletierin eine bedeutend größere Racemisierungsgeschwindigkeit als das Isopelletierin. Die Drehungsabnahme beider Verbindungen in Äthanol zeigt die Abb. 1. Das (+)-Methylisopelletierin-d-bitartrat zeigt in alkalischer wäßriger Lösung Drehungsabnahme bis zum Wert der Weinsäure, im sauren Bereich bleibt die Drehung konstant. Beim Isopelletierin bleibt die optische Aktivität in saurem Gebiet gleichfalls erhalten, z. B. auch bei Erhitzen einer wäßr. Lösung vom pH-Wert 1 auf dem Wasserbad. Ebenso wenig ändert sich die Drehung bei der Destillation der Basen im Wasserstrahlvak. In alkalischer wäßr. Lösung zeigen beide Alkaloide jedenfalls die größte Racemisierungsgeschwindigkeit, wobei diese mit dem pH-Wert stark ansteigt.

Zur Frage des Mechanismus der Autoracemisierung, der am Beispiel des Methylisopelletierins dargelegt sei, ist folgendes zu sagen. Die Racemisierung muß, wie schon beim Hygrin ausgeführt wurde⁸, über ein symmetrisches Zwischenprodukt der Formel III gehen, das mit II in alkalischer Lösung im Gleichgewicht steht und aus dem sich beide Antipoden von II in gleicher Menge zurückbilden. Die Verbindung III enthält die Bindung vom Stickstoff zum asymmetrischen C-Atom gelöst und in α,β -Stellung zur Ketogruppe eine Doppelbindung. Diese Umlagerung ist völlig analog der bei zahlreichen offenkettigen Keto-Mannich-Basen in Gegenwart basischer Katalysatoren beobachteten Spaltung

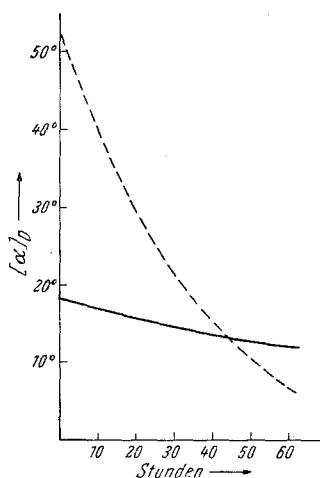
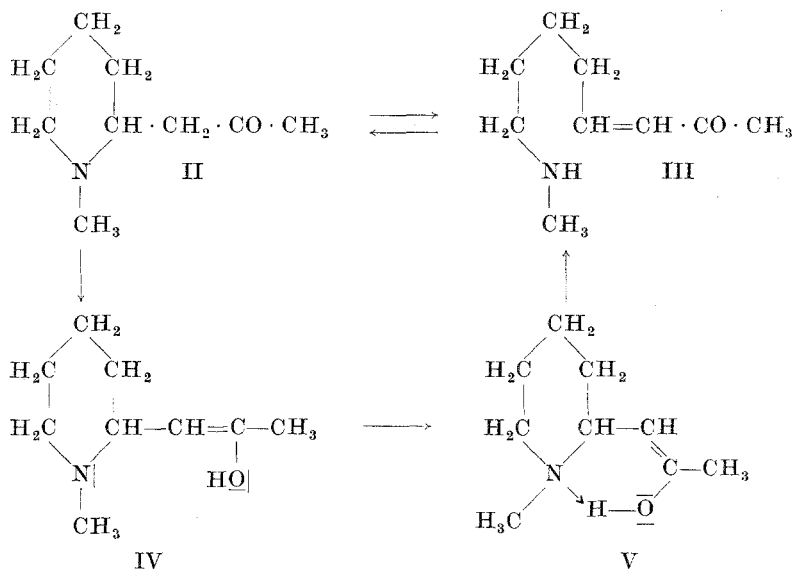


Abb. 1. Drehungsabfall in Äthanol bei 15° .
 — Isopelletierin.
 - - - Methylisopelletierin.

⁸ F. Galinovsky und H. Zuber, Mh. Chem. 84, 798 (1953). Mit der Racemisierung des Hygrins wurde auch die Tatsache in Zusammenhang gebracht, daß das natürliche wie synthetische Cuskygrin die Mesoform vorstellt. In einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigen Cl. Schöpf, G. Benz, Fr. Braun, H. Hinkel und R. Rokohl [Ang. Chem. 65, 161 (1953)], daß auch das synthetische 1,3-Bis-(N-methyl- α -piperidyl)-propanon-(2) die Mesoform darstellt.

in Amin und Vinylketon⁹. Auch Hygrin, Isopelletierin und Methylisopelletierin (ebenso Cuskygrin und Lobelanin) können als Keto-Mannich-Basen im weiteren Sinn aufgefaßt werden. Als erster Schritt zur Bildung der ungesättigten Zwischenverbindung III ist nun eine Enolisierung anzunehmen. Dafür spricht, daß die Racemisierung des Hygrins und der Alkaloide der Granatapfelbaumrinde nur in alkalischem



Gebiet vor sich geht. Aus der Enolform IV kann sich dann über ein Zwischenprodukt V, das eine Wasserstoffbrücke in einem sechsgliedrigen Chelatring enthält, unter Übergang des Protons vom Sauerstoff- zum Stickstoffatom und unter Elektronenverschiebung vom Sauerstoff über die C-Seitenkette zum Stickstoff die Verbindung III bilden, die erst die Racemisierung erklärt. Auch der rückläufige Vorgang könnte durch eine H-Brückenbildung vom N- zum O-Atom der Ketogruppe eingeleitet werden. Hier wird aber das größere Problem des Mechanismus der Mannich-Reaktion selbst berührt. Was den für die Umwandlung von II in III angenommenen „H-Brückenmechanismus“ anlangt, ist es von Interesse, daß für den Zerfall einer offenkettigen tertiären Keto-Mannich-Base in Vinylketon und sekundäres Amin von Snyder und Brewster¹⁰ ein dem oben angegebenen Reaktionsweg völlig analoger Mechanismus über Enolform und Chelat in Betracht gezogen wurde.

⁹ Siehe z. B. C. Mannich, W. Koch und F. Borkowsky, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 355 (1937). — C. Mannich und J.-P. Fournau, ibid. **71**, 2090 (1938). — C. Mannich und W. Koch, ibid. **75**, 803 (1942).

¹⁰ H. R. Snyder und J. H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4230 (1948).

Was nun die Frage nach der optischen Aktivität des Isopelletierins und Methylisopelletierins in der Granatapfelbaumrinde betrifft, zeigen die von uns durchgeführten Versuche, daß, falls die beiden Alkaloide in der Rinde optisch aktiv vorkommen, bei einer in der üblichen Weise vorgenommenen Extraktion und Aufarbeitung der Basen ihre völlige oder teilweise Racemisierung zu erwarten ist. Beim Isopelletierin mit seiner geringeren Racemisierungsgeschwindigkeit wäre es durchaus möglich, daß bei schonender Extraktion und rascher Aufarbeitung, besonders auch bei baldiger Überführung der Base in ein Salz, die optische Aktivität zum Teil erhalten bleibt. Damit wäre auch die Tatsache, daß *Tanret*², der bei der Isolierung der Basen etwas schonendere Methoden angewendet hat, noch optische Aktivität feststellen konnte, zu erklären.

Wir werden in Kenntnis der Bedingungen für die Erhaltung der optischen Aktivität der beiden Alkaloide der Granatapfelbaumrinde versuchen, aus der Rinde vor allem Isopelletierin, das darin ja in größerer Menge vorkommt, optisch aktiv zu isolieren. Auch der oben angegebene Reaktionsmechanismus der Racemisierung soll durch weitere Versuche erhärtet werden.

Experimenteller Teil.

Spaltung des racem. Isopelletierins.

1,25 g synthetisches Isopelletierin¹¹, welches über das bei 148° schmelzende Pikrat gereinigt worden war, wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2,90 g d-6,6'-Dinitro-2,2'-diphenssäure in 20 ml Methanol versetzt. Nach einigen Stdn. trat reichliche Kristallabscheidung ein, bei Zugabe von Impfkristallen erfolgte die Kristallisation sofort. Es wurden 2,3 g gelbes Dinitrodiphenat erhalten, das bei 177 bis 178° schmolz. Nach einmaligem Umlösen aus Methanol war die Verbindung rein und zeigte den konstanten Schmp. von 180 bis 181° (unter Zers.). Sie stellte das saure Dinitrodiphenat des (—)-Isopelletierins vor.

$C_8H_{15}ON \cdot C_{14}H_8O_8N_2$. Ber. C 55,81, H 4,90. Gef. C 55,57, H 4,98.

Drehung: $\alpha_D^{23} = +2,46^\circ$ (Pyridin, $c = 3,14$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{23} = +156,7^\circ$.

(—)-Isopelletierin: 0,80 g d-Dinitrodiphenat wurden fein gepulvert und im Scheidetrichter mit 6 ml 1 n HCl versetzt. Zur Entfernung der Dinitrodiphenssäure wurde 3mal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt, die salzsaure Lösung mit Soda alkalisch gemacht und wieder 3mal mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 rasch, ohne zu erwärmen, im Vak. eingengt, nochmals mit Na_2SO_4 getrocknet und die filtrierte Lösung dann völlig zur Trockene gebracht. Es wurde sofort die optische Aktivität der zurückbleibenden Base bestimmt.

Drehung: $\alpha_D^{23} = -0,74^\circ$ (absol. Alkohol, $c = 8,18$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{23} = -18,1^\circ$.

¹¹ J. P. Wibaut und J. I. De Jong, Rec. trav. chim. Pays-Bas 68, 485 (1949). — J. Meisenheimer und E. Mahler, Ann. Chem. 462, 301 (1929).

(+)-Isopelletierin: Bei der in der oben beschriebenen Weise durchgeführten Spaltung von 1,25 g d,l-Isopelletierin mit l-Dinitrodiphenssäure wurden 2,34 g Dinitrodiphenat des (+)-Isopelletierins erhalten. Schmp. nach dem Umlösen aus viel Methanol: 181° unter Zers.

Drehung: $\alpha_D^{23} = -2,58^\circ$ (Pyridin, $c = 3,32$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{23} = -155,4^\circ$.

In gleicher Weise wie oben wurde nun die Base in Freiheit gesetzt und ihre optische Aktivität bestimmt.

Drehung: $\alpha_D^{23} = +0,84^\circ$ (96%iger Alkohol, $c = 9,41$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{23} = +17,9^\circ$.

Racemisierungsversuche mit optisch aktivem Isopelletierin.

(+)-Isopelletierin, dessen Anfangsdrehung in 96%igem Alkohol (siehe oben) 17,9° betrug, zeigte einen ständigen Drehungsabfall. Bei einer Temp. von 23° betrug die spezif. Drehung nach 14 Stdn. 13,8°, die halbe Drehung war nach 34 Stdn. erreicht. Beim (—)-Isopelletierin, das in absol. Alkohol eine Anfangsdrehung von —18,1° aufwies, war bei 15° nach 115 Stdn. ein Drehungsabfall auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes zu beobachten. Die gleiche Verbindung, die zuerst einige Tage frei vom Lösungsmittel im Exsiccator aufgehoben und dann im Wasserstrahlvak. (Kugelrohr, 100° Luftbadtemp.) destilliert worden war, zeigte in Wasser eine spezif. Drehung $[\alpha]_D^{16}$ von —14,1°. Die Halbwertszeit betrug bei 15° 36 Stdn. Die Racemisierung des Isopelletierins verläuft also in Wasser zirka 3mal so schnell wie in absol. Alkohol.

In wäßr., saurer Lösung (pH 1 bis 2) blieb die optische Aktivität des Isopelletierins, auch beim Erhitzen der Lösung auf dem Wasserbad, erhalten.

Spaltung des racem. N-Methylisopelletierins.

N-Methylisopelletierin: Die Base wurde, wie früher beschrieben¹², dargestellt, nur wurde statt Acetondicarbonsäure Acetessigsäure verwendet, um die Bildung von 1,3-Bis-(N-methyl- α -piperidyl)-propanon-(2) zu vermeiden und damit die Ausbeute zu erhöhen.

5,1 g N-Methyl- α -piperidon wurden in 100 ml absol. Äther gelöst und langsam eine Lösung von 0,52 g LiAlH₄ in 100 ml Äther zugefügt und anschließend die Lösung noch 1 Std. am Wasserbad gelinde erhitzt. Nun wurde unter Kühlung eine Acetessigsäurelösung zugefügt, die aus 10 g Acetessigester und 300 ml 2½%iger KOH bereitet und 24 Stdn. stehen gelassen worden war. Die Lösung wurde dann mit 0,1 n HCl auf pH 7 gebracht, der Äther im Vak. bei Zimmertemp. entfernt und 48 Stdn. stehengelassen. Nun wurde die Lösung im Vak. auf zirka 60 ml eingengt, kongosauer gemacht, im Extraktor erschöpfend mit Äther ausgezogen und schließlich die stark alkalisch gemachte Lösung wieder mit Äther extrahiert. Das erhaltene Öl, fast reines Methylisopelletierin, wurde bei 90 bis 100° im Wasserstrahlvak. im Kugelrohr destilliert. Es wog 3,9 g, das sind 56% d. Th., bezogen auf N-Methyl- α -piperidon.

Spaltung: 7 g der synthetischen Base wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 6,8 g d-Weinsäure in 20 ml Methanol versetzt. Nach 2tägigem Stehen im Eisschrank hatten sich 5 g grobkristallines Bi-

¹² F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 (1951).

tartrat ausgeschieden. Aus der Mutterlauge wurden noch weitere Mengen erhalten. Der Schmp. lag bei 127° und stieg durch Umlösen aus Methanol auf 130 bis 131°. Die Verbindung war das d-Bitartrat des (+)-Methylisopelletierins. Zur Analyse wurde bei 1 Torr und 60° 1 Std. getrocknet.

$C_{13}H_{23}O_7N$. Ber. C 51,13, H 7,59. Gef. C 51,04, H 7,80.

Drehung: $\alpha_D^{20} = +0,70^\circ$ (Wasser, $c = 6,63$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{20} = +21,1^\circ$.

Racemisierungsversuche mit (+)-N-Methylisopelletierin.

(+)-Methylisopelletierin: Das d-Bitartrat wurde in wenig Wasser gelöst, mit Äther überschichtet, mit kalter gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, im Vak., ohne zu erwärmen, auf ein kleines Volumen eingengt, nochmals mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, ohne nachzuwaschen, und die Lösung im Vak. völlig eingedampft. Von dem zurückbleibenden (+)-Methylisopelletierin wurden sofort die Drehungen in Wasser und absol. Alkohol bestimmt.

Drehung: $\alpha_D^{14} = +2,50^\circ$ (absol. Alkohol, $c = 4,85$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{14} = +51,5^\circ$.

$\alpha_D^{14} = +0,68^\circ$ (Wasser, $c = 3,43$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{14} = +39,7^\circ$.

Die angegebenen Drehungen waren die höchsten, die gemessen werden konnten. Es ist aber anzunehmen, daß auch hier eine wenn auch geringe Racemisierung eingetreten ist.

Beide Lösungen zeigen beim Stehen Autoracemisierung. Über den Drehungsabfall der alkohol. Lösung unterrichtet Abb. 1. Die halbe Drehung war bei 15° nach 24 Stdn. erreicht. In wäßr. Lösung racemisierte sich das Methylisopelletierin zirka 10mal so rasch. Die halbe Drehung war bei 14° nach 2 Stdn. 10 Min. erreicht.

Nach der Destillation der optisch aktiven Base im Wasserstrahlvak. (100° Luftbadtemp., Kugelrohr) wurde derselbe Drehwert wie vorher gemessen: $\alpha_D^{14} = +2,80^\circ$ (absol. Alkohol, $c = 5,46$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{14} = +51,3^\circ$.

Racemisierungsversuche mit der Bitartratlösung: Die Drehung der wäßr. Lösung des d-Bitartrats des (+)-Methylisopelletierins blieb auch nach längerem Stehen bei Zimmertemp. konstant. Bitartratlösungen, die auf den pH-Wert 1 bzw. 6,3 gebracht wurden, zeigten ebenfalls nach tagelangem Stehen keine Änderung der Drehung. Dagegen zeigten alkalische Lösungen Autoracemisierung, deren Geschwindigkeit vom pH abhängt. Eine Lösung, deren pH mit Natronlauge auf 7,4 gebracht worden war und die eine Anfangsdrehung $[\alpha]_D^{19}$ von $+26,5^\circ$ ($\alpha_D^{19} = +0,98^\circ$, $c = 7,4$, 0,5-dm-Rohr) zeigte, erreichte bei 19° nach 45 Stdn. den halben Drehungsabfall. Die Enddrehung (nach 144 Stdn.) betrug $+20,8^\circ$. Eine Bitartratlösung vom pH-Wert 9,8 und der spezif. Anfangsdrehung von $+35^\circ$ ($\alpha_D^{15} = +2,23^\circ$, $c = 6,38$, 1-dm-Rohr) war, was das Methylisopelletierin betrifft, bei 15° nach etwas mehr als 2 Stdn. zur Hälfte racemisiert. Die Enddrehung betrug $+20,4^\circ$.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.