

Über die Alkaloide der Granatapfelbaumrinde.

Von

F. Galinovsky und O. Vogl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 31. März 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 24. April 1952.)

Die Alkaloide des Granatapfelbaumes (*Punica granatum* L.) wurden erstmalig 1878 von Ch. Tanret¹ chemisch untersucht. Aus der Wurzelrinde konnten insgesamt vier Alkaloide isoliert werden, wie sich später zeigte, zwei sekundäre und zwei tertiäre Basen. Von den beiden flüssigen sekundären Basen war eine optisch aktiv und in überwiegender Menge vorhanden. Sie wurde Pelletierin genannt. Die zweite war nach den Untersuchungen Tanrets die racemische Form dieser Base und wurde von ihm als Isopelletierin bezeichnet. Von den tertiären Basen war eine kristallisiert und optisch inaktiv, sie wurde von Tanret Pseudopelletierin genannt, während die zweite Base flüssig und optisch aktiv war und als Methylpelletierin bezeichnet wurde.

20 Jahre später fügte Piccinini² diesen vier Alkaloiden der Granatapfelbaumrinde noch ein fünftes hinzu. Er isolierte eine tertiäre Base, die dem Methylpelletierin Tanrets sehr ähnlich war, sich aber doch in einigen Eigenschaften von ihm unterschied. Er wies schon damals darauf hin, daß es sich bei dieser als Isomethylpelletierin bezeichneten Base um ein Ringhomologes des Hygrins handeln dürfte.

Während das kristallisierte Pseudopelletierin größeres Interesse erregte und auch die Struktur dieses Alkaloids bald sichergestellt werden konnte, wurden die flüssigen Basen, denen die der Droge eigene anthelminthische Wirkung zugeschrieben wird, erst wieder von Heß³ und seinen Mitarb. in mehreren Arbeiten näher untersucht. Seine Ergebnisse wichen von denen Tanrets in mancher Beziehung ab. Vor

¹ Ch. Tanret, C. R. Acad. Sci. Paris **86**, 1270 (1878); **88**, 716 (1879); **90**, 695 (1880).

² A. Piccinini, Gazz. chim. Ital. **29** II, 311 (1899).

³ I. Mitt.: K. Heß, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 368 (1917).

allem konnten aus der Rinde keine optisch aktiven Alkaloide isoliert werden⁴. Die flüssige, sekundäre Base, die in größerer Menge in der Rinde vorkommt, die *Heß* aber im Gegensatz zu *Tanret* optisch inaktiv erhielt, also das *Tanretsche* Isopelletierin, nannte er Pelletierin³. Von tertiären Basen fand er⁵, abgesehen vom kristallisierten Pseudopelletierin, eine Base, die identisch schien mit *Piccininis*² Isomethylpelletierin. Sie wurde Methylisopelletierin genannt. Schließlich wurde auch die sekundäre Base dazu, das Isopelletierin, gefunden. Die von *Heß* verwendete Methode zur Abtrennung des Isopelletierins von der anderen sekundären Base, dem Pelletierin, war etwas ungewöhnlich⁶. Die sekundären Basen wurden zuerst von den tertiären durch Überführung in die Urethane und darauf folgende fraktionierte Destillation getrennt. Die Urethane wurden dann mit alkohol. Lauge verseift, wobei die Verseifung des Pelletierin-urethans undestillierbare Verharzungsprodukte lieferte, während die des Isopelletierin-urethans glatt verlief. Diese Trennung durch Verharzenlassen des Pelletierins wurde durch Stehenlassen des erhaltenen Basengemisches an der Luft noch vervollständigt. Aus 1 kg Rinde, die noch 1,8 g Pseudopelletierin, 0,22 g Methylisopelletierin und 0,52 g Pelletierin enthielt, wurden so 0,015 g Isopelletierin gewonnen. Das Isopelletierin soll also nach diesen Angaben im Alkaloidgemisch der Granatapfelbaumrinde nur zu etwa 0,6% enthalten sein.

Die Konstitution des Isopelletierins und des Methylisopelletierins wurde von *Meisenheimer* und *Mahler*⁷ sichergestellt. Es handelt sich um das 1-(α -Piperidyl)-propan-2-on (I) bzw. die am Stickstoff methylierte Verbindung (II). Für das Pelletierin glaubten *Heß* und *Eichel*⁸ die Konstitution eines β -(2-Piperidyl)-propionaldehyds bewiesen zu haben. Wie wir aber in einer vor kurzem erschienenen Arbeit⁹ zeigen konnten, besitzt der synthetische Aldehyd andere Eigenschaften, als sie für das Pelletierin in der Literatur beschrieben sind. Zur weiteren Klärung der Frage haben wir deshalb eine neuerliche Untersuchung der Alkaloide des Granatapfelbaumes begonnen und berichten in dieser Arbeit über unsere vorläufigen Ergebnisse.

Wir untersuchten zuerst eine Probe von Pelletierin-hydrobromid der Fa. *E. Merck*, Darmstadt¹⁰. Zur Abtrennung der sekundären von den tertiären Basen benzoilylierten wir das in Freiheit gesetzte Basengemisch nach *Schotten-Baumann*. Durch Destillation im Vak. konnte das N-Benzoylderivat leicht von den tiefersiedenden tertiären Basen,

⁴ *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 380, 1386 (1917).

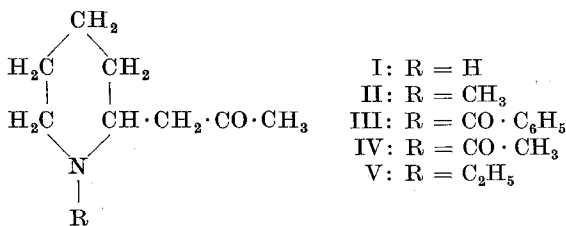
⁵ *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 380 (1917).

⁶ *K. Heß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1005 (1919).

⁷ *J. Meisenheimer* und *E. Mahler*, Liebigs Ann. Chem. **462**, 301 (1929).

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1192 (1917).

⁹ *F. Galinovsky*, *O. Vogl* und *R. Weiser*, Mh. Chem. **83**, 114 (1952).



hauptsächlich Pseudopelletierin, getrennt werden. Die Benzoylverbindung kristallisierte und schmolz nach dem Umlösen bei 72 bis 74°. In der Literatur ist für das N-Benzoylderivat des Pelletierins ein Schmp. von 75° angegeben³, während das N-Benzoyl-isopelletierin noch nicht beschrieben ist. Das von uns hergestellte N-Benzoylderivat (III) des synthetischen Isopelletierins, das mittels eines kombinierten Verfahrens nach *Wibaut*¹¹ und *Meisenheimer*⁷ (siehe experim. Teil) dargestellt wurde, schmolz nun ebenfalls bei 72 bis 74° und war nach dem Mischschmp. identisch mit der Benzoylverbindung aus dem Pelletierin-hydrobromid „Merck“. Der Menge nach bestand das Basengemisch zu etwas mehr als der Hälfte aus sekundärer Base. Da das Benzoylderivat nach der Destillation schon ziemlich rein anfiel, bestand das untersuchte Pelletierin-hydrobromid also zu etwa 50% aus dem Salz des Isopelletierins, nach den bisher aus der Granatapfelbaumrinde erhaltenen sehr geringen Mengen an Isopelletierin ein sehr überraschendes Resultat.

Um dieses Ergebnis weiter zu sichern, wurde in einem zweiten Versuch das Basengemisch mit Essigsäureanhydrid acetyliert, das N-Acetyl-isopelletierin (IV) vom Pseudopelletierin durch Destillation im Vak. getrennt und weiter mit überschüssigem LiAlH_4 reduziert, wobei die Acetylgruppe in die C_2H_5 -Gruppe¹² und die CO-Gruppe in die CHOH-Gruppe überging. Das 1-(α -N-Äthyl-piperidyl)-propan-2-ol wurde dann mit CrO_3 zum Aminoketon oxydiert, das sich nach allen Eigenschaften, den Schmelzpunkten des Pikrats und Pikronolats wieder identisch erwies mit synthetischem N-Äthyl-isopelletierin (V).

Das zum Vergleich benötigte N-Äthyl-isopelletierin wurde synthetisch auf zweierlei Art erhalten. Erstens durch Acetylierung des synthetischen Isopelletierins, Reduktion mit LiAlH_4 und Oxydation des Propanols, wie oben beschrieben, und zweitens aus N-Äthyl- α -piperidon durch Reduktion mit $\frac{1}{4}$ Mol LiAlH_4 und Umsetzung des Reaktionsproduktes

¹⁰ Das Präparat stammte aus der Alkaloidsammlung von Prof. *E. Späth* †. Es dürfte zirka 25 Jahre alt sein und enthält nach unseren Versuchen die Hydrobromide der Gesamtbasen der Rinde.

¹¹ *J. P. Wibaut* und *J. I. De Jong*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **68**, 485 (1949).

¹² Dieses Verfahren ist sehr geeignet zur Darstellung reiner äthylierter Amine. Siehe dazu *F. Wessely* und *W. Swoboda*, Mh. Chem. **82**, 620 (1951).

mit Acetondicarbonsäure analog einem unlängst von uns angegebenen Verfahren zur Synthese von Hygrin und Methylisopelletierin¹³. Die auf diesen beiden verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindungen waren identisch.

Wir hatten schließlich noch eine mehrere Jahre alte Probe einer Granatapfelbaumrinde zur Verfügung¹⁴, aus der wir durch Extraktion mit Methylalkohol die Alkaloide gewannen, um sie dann in üblicher Weise rein darzustellen. Das Basengemisch erwies sich als optisch inaktiv. Es wurde nun, so wie oben beschrieben, das Isopelletierin als N-Benzoylderivat isoliert. Die Verbindung konnte aus dem Basengemisch in mehr als 30%iger Ausbeute erhalten werden, also wieder in weit größerer Menge, als nach den bisherigen Angaben über das Vorkommen von Isopelletierin in *Punica granatum* zu erwarten war. Daß das Pelletierin-hydrobromid „Merck“ noch mehr Isopelletierin enthielt, kann, abgesehen davon, daß die Alkaloide verschiedener Rinden auch verschieden zusammengesetzt sein können, auch damit erklärt werden, daß bei der Darstellung und Reinigung des Hydrobromids der Gesamtbasen eine Anreicherung des Isopelletierins erfolgt war.

Nach diesen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, daß das Isopelletierin nach dem Pseudopelletierin im Alkaloidgemisch der Granatapfelbaumrinde überhaupt in zweitgrößter Menge vorkommt und das sogenannte Pelletierin der Literatur und der Lehrbücher eigentlich Isopelletierin ist. Wir wollen dieses aus den bisherigen Untersuchungen sich ergebende Resultat noch weiter durch Untersuchung anderer Rindenproben erhärten und sichern und veröffentlichen die bisher erhaltenen Ergebnisse nur aus dem Grunde schon jetzt, weil bis zur Beschaffung weiterer genügender Rindenmengen vermutlich einige Zeit verstreichen wird.

Eine andere nicht entschiedene Frage ist noch, ob die flüssigen Alkaloide von *Punica granatum* optisch aktiv in der Rinde vorkommen oder nicht bzw. ob die Inaktivität auf Racemisierung bei der Aufarbeitung der Alkaloide zurückzuführen ist. Wir wollen uns auch mit diesen Fragen beschäftigen und zu diesem Zwecke die Racemisierung und ihre Geschwindigkeit unter verschiedenen Bedingungen an optisch aktivem synthetischem Isopelletierin und Methylisopelletierin studieren.

Experimenteller Teil.

Synthetisches Isopelletierin und N-Äthylisopelletierin.

Isopelletierin (I). Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-(α -Pyridyl)-propan-2-on wurde nach Wibaut und De Jong¹¹ aus α -Picolyl-Li und Acetonitril und sofortige Verseifung des entstandenen Ketimids dargestellt. Die

¹³ F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 (1951).

¹⁴ Für die Beschaffung der Rinde danken wir Herrn Dr. Bruno Camerino, Milano, herzlichst.

katalytische Reduktion mit PtO_2 wurde bis zum 1-(α -Piperidyl)-propan-2-ol geführt und dieses wieder nach *Meisenheimer* und *Mahler*¹⁵ mit CrO_3 zum Keton oxydiert. Dieser Umweg über den Alkohol hat sich als zweckmäßig erwiesen, da die so erhaltenen Produkte sehr rein waren und die beiden Stufen, Reduktion wie Oxydation, sehr gute Ausbeuten lieferten.

4,4 g frisch dest. 1-(α -Pyridyl)-propan-2-on wurden in 60 ml eines Gemisches von absol. Alkohol und Eisessig (1:1) mit Pt aus 0,50 g PtO_2 hydriert. Nach 10 Stdn. war die Hydrierung beendet, der H_2 -Verbrauch betrug 3105 ml, während sich für die Aufnahme von 4 Mol. H_2 ein Verbrauch von 3092 ml (10° , 745 Torr) berechnen ließ. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Ätherrückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp.₁₂ 115 bis 120° (Luftbad). Das Destillat kristallisierte. Der Schmp. lag nach dem Umlösen aus Äther oder Benzol bei 62 bis 64° .

Die Oxydation des Aminoalkohols wurde genau so durchgeführt, wie *Meisenheimer* und *Mahler*¹⁵ angeben. Ausbeute durchschnittlich 80 bis 90% d. Th. Das Isopelletierin ging im Wasserstrahlvak. bei einer Luftbadtemp. von 100° über. Das leichtbewegliche Öl war im Vak. beständig, färbte sich aber an der Luft bald braun.

Das Pikrat wurde aus Alkohol umgelöst und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 148 bis 149° . Das Pikrolonat, in alkohol. Lösung hergestellt und umgelöst, zeigte einen Schmp. (u. Zers.) von 178 bis 180° (Vak.-Röhrchen). Der Schmp. war früher¹³ etwas zu hoch angegeben worden.

N-Benzoylderivat. 0,50 g Isopelletierin in 10 ml 30%iger NaOH wurden unter Schütteln tropfenweise mit 0,6 g Benzoylchlorid versetzt. Es wurde weiter geschüttelt, bis das Benzoylchlorid aufgebraucht war ($1\frac{1}{2}$ Std.), einige Stdn. stehen gelassen und mit Äther extrahiert. Das N-Benzoyl-isopelletierin (III) destillierte bei 0,1 Torr bei 170 bis 180° (Luftbad). Es kristallisierte nach einigem Stehen und konnte aus absol. Äther umgelöst werden. Schmp. der in schönen Tafeln kristallisierten Verbindung 72 bis 74° . (Trübe Schmelze, vorher Sintern.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 5,71. Gef. N 5,90.

N-Äthyl-isopelletierin (V).

A. Aus Isopelletierin. 0,80 g Isopelletierin wurden mit 3 ml Essigsäureanhydrid 16 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Unter Kühlung wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid mit Lauge zersetzt und die Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Das zurückbleibende N-Acetyl-isopelletierin (IV) stellte ein bewegliches Öl vor und ging bei 0,1 Torr bei 110 bis 115° Luftbadtemp. über.

0,78 g Acetylderivat wurden in 20 ml absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,4 g LiAlH_4 in 50 ml Äther zutropfen gelassen, noch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Das 1-(α -N-Äthyl-piperidyl)-propan-2-ol war ein basisch riechendes Öl, das im Wasserstrahlvak. bei 105 bis 110° (Luftbad) überging. Ausbeute 0,72 g.

0,48 g des Propanols in 6 ml Eisessig wurden mit 0,25 g CrO_3 , das in wenig Wasser gelöst war, tropfenweise versetzt und 1 Std. am lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt. Die Chromsäure war dann völlig verbraucht und

¹⁵ Liebigs Ann. Chem. **462**, 313 (1929).

die grüne Lösung wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen, mit 20%iger Lauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Das so erhaltene N-Äthyl-isopelletierin (V) stellte ein farbloses, an der Luft relativ beständiges, leicht bewegliches Öl dar. Sdp.₁₀ 95 bis 100°. Ausbeute 0,42 g.

Pikrat. Aus Alkohol. Schmp. 141 bis 142° (Vak.-Röhrchen).

$C_{10}H_{19}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 14,07. Gef. N 14,14.

Pikrolonat. Aus Alkohol braune Kristalldrusen. Schmp. im Vak.-Röhrchen 136 bis 137° (u. Zers.).

$C_{10}H_{19}ON \cdot C_{10}H_8O_5N_4$. Ber. N 16,16. Gef. N 16,13.

B. Aus N-Äthyl- α -piperidon. N-Äthyl- α -pyridon, das durch Oxydation des quartären Salzes aus Pyridin und Diäthylsulfat mit Kaliumferriocyanid gewonnen wurde, ging bei der Hydrierung mit PtO_2 als Katalysator in wäbr. Lösung glatt in das N-Äthyl- α -piperidon über, das der wäbr. Lösung durch erschöpfende Extraktion mit Äther entzogen wurde. Sdp.₁₀ 105° (Luftbadtemp.).

Reduktion des N-Äthyl- α -piperidons mit $LiAlH_4$ und Umsetzung mit Acetondicarbonsäure. 4,27 g N-Äthyl- α -piperidon in 150 ml absol. Äther wurden mit einer Lösung von 0,42 g $LiAlH_4$ in 150 ml Äther reduziert, $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt und unter Eiskühlung mit 300 ml Phosphatpufferlösung von pH 7, die 5,5 g Acetondicarbonsäure und 2,85 g NaOH gelöst enthielt, zersetzt. Der Äther wurde im Vak. abdestilliert und die Lösung unter öfterem Umschütteln 44 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Hierauf wurde angesäuert (Kongopapier) und $\frac{1}{2}$ Std. am siedenden Wasserbad erhitzt, im Vak. auf zirka 100 ml eingengt und mit Äther extrahiert. Dann wurde stark alkalisch gemacht und zur Isolierung der Basen wieder mit Äther extrahiert. Ausbeute 4,40 g. Die Basen stellten ein Gemisch von N-Äthyl-isopelletierin (V) und 1,3-Di-(α -N-äthyl-piperidyl)-propan-2-on dar. Sie wurden durch Destillation voneinander getrennt. Es wurden 2,65 g N-Äthyl-isopelletierin (47% d. Th.) und 1,62 g (16% d. Th.) der hochsiedenden Fraktion (Sdp._{0,1} 140 bis 150°) erhalten. Das Pikrat und Pikrolonat der tiefsiedenden Base waren identisch mit den gleichen Derivaten der nach A erhaltenen Verbindung.

Abtrennung von N-Benzoyl-isopelletierin und N-Äthyl-isopelletierin aus den Gesamtbasen von Punica granatum.

A. Aus Pelletierin-hydrobromid „Merck“. 0,363 g des Salzes wurden in wenig Wasser gelöst, mit 1 ml 20%iger NaOH versetzt und mit 20 Tropfen Benzoylchlorid in üblicher Weise benzoyliert. Durch Ätherextraktion und Destillation wurde eine bei 10 Torr und 100 bis 110° (Luftbad) übergehende tertiäre Basenfraktion erhalten, die bald kristallisierte, während das Benzoylprodukt bei 0,1 Torr bei 180° destillierte. Es wog 0,216 g und schmolz nach dem Umlösen bei 72 bis 74°. Der Mischschmp. mit N-Benzoyl-isopelletierin lag bei der gleichen Temp.

0,121 g frisch dest., aus dem Pelletierin-hydrobromid hergestelltes Basengemisch wurde mit 1 ml Essigsäureanhydrid acetyliert und nach Zersetzung des überschüssigen Anhydrids das Acetylprodukt mit Äther aus der sauren Lösung extrahiert. Der Ätherrückstand wog 0,076 g, während aus der alkalisch gemachten Lösung durch Ätherextraktion dann 0,054 g tertiäre Basen gewonnen wurden. Die acetylierte Base (Sdp._{0,1} 110°) wurde in 10 ml absol.

Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,09 g LiAlH_4 in 20 ml Äther zutropfen gelassen, 1 Std. gekocht, mit Wasser zersetzt und mit Äther extrahiert. Das Reduktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort in 1 ml Eisessig mit 0,06 g CrO_3 am Wasserbad oxydiert, der Eisessig im Vak. abgedampft, der Rückstand mit Lauge aufgenommen und mit Äther extrahiert. Durch Destillation (Sdp._{10} 95 bis 100°) wurden 0,037 g Base erhalten. Das Pikrat wurde in ätherischer Lösung gefällt und das kristallin ausgefallene Pikrat aus Alkohol umgelöst. Schmp. 141°. Nach dem Mischschmp. war es identisch mit N-Äthyl-isopelletierin-pikrat.

B. Aus Granatapfelbaumrinde. 78 g feingemahlene Rinde wurden im Soxhlet mit Methanol 2 Tage extrahiert, der Extrakt mit 2 ml konz. HCl versetzt und im Vak. eingedampft. Nun wurde mit 100 ml 1 n HCl aufgenommen, die salzsaure Lösung mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt, dann alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Bei der Destillation im Wasserstrahlvak. gingen bei 110 bis 120° (Kugelrohrdest., Luftbad) 0,077 g Alkaloide über, was einem Gehalt von 0,1% entspricht. 0,039 g des Basengemisches wurden in alkalischer Lösung mit 5 Tropfen Benzoylchlorid benzyliert und wie oben aufgearbeitet. 0,021 g tertiäre Basen und 0,022 g Benzoylprodukt wurden erhalten. Diese aus Äther umgelöste Verbindung schmolz bei 72 bis 74° und war nach dem Mischschmp. identisch mit N-Benzoyl-isopelletierin.

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