

161. Kurt Hess und Annaliese Eichel: Über die Alkaloide des Granatapfel-Baumes. III. Die Konstitution des Pelletierins.

[Aus dem Chemischen Institut der Naturwissenschaftlichen-mathematischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 22. Juni 1917.)

In der letzten Abhandlung¹⁾ über das Pelletierin war das Alkaloid so weit aufgeklärt worden, daß eine sekundäre Aminogruppe, eine Carbonylgruppe und eine daran anschließende Methylengruppe angenommen werden mußte: $C_6H_{12}(NH)(CO.CH_2)$.

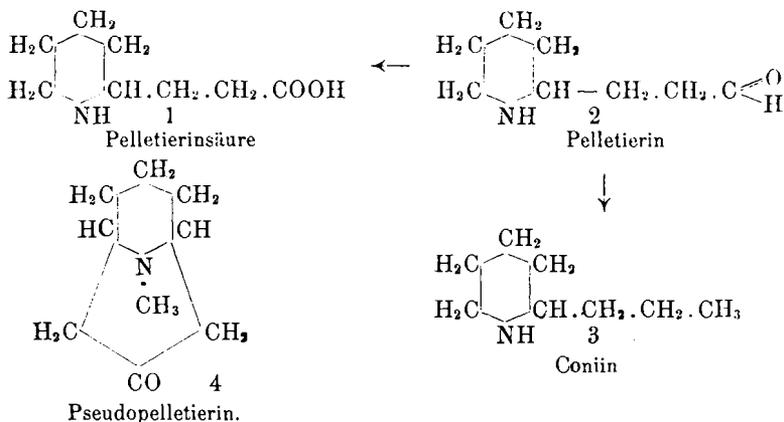
Unter den Gruppierungen, die damals für die Seitenkette zusammengeestellt waren, war auch die Möglichkeit einer Anordnung mit Aldehydgruppe vorgesehen, $CH_2.C \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$. Wir haben diese Frage zuerst entschieden. Mit Hydroxylamin läßt sich das Pelletierin in ein Oxim überführen, das mit Fünffachchlorphosphor in Phenetollösung in ein Nitril übergeht. Somit besteht die angegebene Gruppierung als Aldehyd zu Recht. Entsprechend der Aldehydgruppe, läßt sich das Pelletierin unter Aufnahme von einem Atom Sauerstoff in eine Aminosäure überführen. Das Nitril läßt sich mit Alkalien verseifen, und man gewinnt so eine Säure von der Zusammensetzung $C_8H_{15}NO_2$, die, in Form des salzsauren Salzes ihres Äthylesters isoliert, eine in der Literatur wohl beschriebene Verbindung darstellt. Es ist die von Löffler und Kaim²⁾ synthetisch bereitete β -(Hexahydro-2-pyridyl)-propionsäure von der Formel 1. Dadurch ergibt sich in einfacher Weise die Konstitution des Pelletierins als ein Iminoaldehyd von der Formel 2. Das Pelletierin ist also ein oxydierter Abkömmling des Coniins (3). Es war daher reizvoll, unser Alkaloid durch Reduktion in das Coniin überzuführen. Auch diese Umwandlung ist in glatter Weise gelungen. Nachdem die verschiedensten Methoden wegen der überaus großen Empfindlichkeit der Base nur ungünstige Resultate ergeben hatten, haben wir uns einer Umsetzung bedient, die dem einen von uns schon einmal wertvolle Hilfe geleistet hatte. Zusammen mit L. Knorr³⁾ konnte damals das Hydrazone des α, β' -Dimethyl- β -acetyl-pyrrols mit Natriumäthylat zum α, β' -Dimethyl- β -äthyl-pyrrol (Kryptopyrrol) abgebaut werden, wodurch bekanntlich die Hämopyrrolfrage entscheidend gefördert worden war. Diese zu gleicher Zeit von Staudinger⁴⁾ und Ludwig Wolff⁵⁾ aufgefundenene Spaltungsreaktion wurde auch auf unseren Aldehyd der Piperidinreihe mit Erfolg übertragen. Das Pelletierin lieferte mit Hydrazinhydrat in quantitativer Ausbeute ein Hydrazone, das in fast ebensolcher Aus-

¹⁾ B. 50, 368 [1917]. ²⁾ B. 42, 97 [1909]. ³⁾ B. 41, 2765 [1911].

⁴⁾ B. 44, 2197 [1911]. ⁵⁾ A. 394, 86 [1912].

beute nach dem Erhitzen mit Natriumäthylat racemisches Coniin¹⁾ gab. Unser Präparat konnte in jeder Beziehung mit dem in der Literatur beschriebenen synthetischen Coniin, von dem wir uns eine Probe bereitet haben, identifiziert werden.

Die Aufklärung des Pelletierins als einer Form von der Konstitution 2 bietet nun mancherlei Interesse im Zusammenhang mit seinem gleichzeitig in der Pflanze vorkommenden Trabanten, dem schon längst erkannten Pseudopelletierin (4). In welchem faktischen Zusammenhang beide Formen im biologischen Prozeß stehen, vermögen wir natürlich ohne entscheidende Versuche heute noch nicht zu sagen. Der überaus empfindliche Charakter des Pelletierins, der jetzt nach der Konstitutionsaufklärung leicht zu verstehen ist, läßt aber die Vermutung berechtigt erscheinen, daß das Molekül eine Zwischenform bei der Bildung des stabilen Pseudopelletierins sein kann. Vielleicht bietet hier die Aufklärung des Methylpelletierins, als eines zweiten Trabanten, mit der wir übrigens schon beschäftigt sind²⁾, weitere Anhaltspunkte. Der eine von uns beabsichtigt, diese Fragen am lebenden Objekt zu studieren. Für die Konstitution des Pelletierins ist zu beachten, daß selbstverständlich im Molekül eine Beeinflussung der Aldehydgruppe und der Iminogruppe vorliegt. Dies geht schon daraus hervor, daß in saurer Lösung salpetrige Säure überhaupt nicht von Einfluß ist, wie wir in der ersten Abhandlung schon ausdrücklich betonten. Ob es sich hier um die Absättigung beider Gruppen in Form eines Aldehydamoniaks handelt, oder nur um die Beeinflussung im Sinne der Nebenvalenztheorie, wird sich so ohne weiteres nicht entscheiden lassen.



¹⁾ Das von uns bearbeitete Pelletierin war optisch-inaktiv. Ein optisch-aktives Pelletierin kam in unserem Pflanzenmaterial überhaupt nicht vor (siehe später folgende Abhandlung).

²⁾ siehe später folgende Abhandlung.

Oxim.

6.6 g Pelletierin-hydrobromid wurden mit 2.5 g Hydroxylamin-chlorhydrat, d. i. 1 g mehr als die Theorie verlangt, in 20 ccm Wasser gelöst und dann mit 6.5 g Natriumhydroxyd in 10 ccm Wasser versetzt. Es trat eine erhebliche Erwärmung ein, ein Öl schied sich nicht ab. Es wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit Kohlensäure bis zur beginnenden Trübung behandelt und mit Pottasche das Oxim vollends abgeschieden. Mit Äther ließ es sich bequem abtrennen.

Nach dem Abdunsten dieses erstarrte es, zumal durch Impfen mit einigen Krystallen. Ausbeute 4.6 g, Theorie 4.7 g. Die Substanz läßt sich aus Petroläther, in dem sie in der Wärme leichter löslich ist als in der Kälte, umlösen. Sie hat dann den Schmp. 96—97°. Die Substanz liegt sehr wahrscheinlich in den beiden geometrisch isomeren Formen vor. Dies ist nicht nur durch den verschiedenen Schmelzpunkt angedeutet, den man nach dem Umlösen aus trockenem Äther erhält, nämlich 80°, sondern auch durch die Überführung in das Nitril, wie dies im Folgenden beschrieben ist. Hierbei entsteht das Nitril immer nur zu einem gewissen Bruchteil, während nebenher ein Öl auftritt, das stark an Pelletierin erinnert. Wenn auch die Isolierung des Nitrils in reiner Form gelungen ist, so will ich doch nicht versäumen, gelegentlich die beiden Oximformen zu trennen und jede für sich der Reaktion mit Fünffachchlorphosphor zu unterwerfen.

0.0872 g Sbst.: 0.1961 g CO₂, 0.0790 g H₂O. — 0.1029 g Sbst.: 16.3 ccm N (13°, 736 mm, über H₂O abgelesen).

C₈H₁₆N₂O (156.15). Ber. C 61.48, H 10.33, N 17.95.

Gef. » 61.33, » 10.18, » 18.03.

Das Oxim läßt sich übrigens gut destillieren. Sdp. 173°, Ölbad 200° bei 21 mm.

Pikrat: 0.13 g Oxim wurden in 4 ccm absolutem Alkohol mit einer Auflösung von 0.22 g Pikrinsäure in 4.5 ccm Alkohol versetzt, worauf das Pikrat bald in derben Krystallen ausfiel. Ausbeute 0.2 g. Es läßt sich aus warmem Alkohol umlösen. Schmp. 179—180°. Keine Änderung nach nochmaligem Umlösen.

0.0610 g Sbst.: 9.9 ccm N (17°, 745 mm, über H₂O abgelesen).

C₁₄H₁₉N₅O₈ (385.20). Ber. N 18.19. Gef. N 18.36.

Umwandlung des Pelletierin-oxims in das Nitril.

4.4 g Oxim wurden in 10 ccm wasserfreiem Phenetol warm gelöst und die abgekühlte Lösung langsam, ohne die dabei auftretende Erwärmung aufzuhalten, in eine Lösung von frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid eingetragen. Die letztere Lösung war durch warmes Auflösen von 9 g Substanz in 30 ccm Lösungsmittel erhalten worden. Eine solche Lösung ist vollkommen klar, hat gelb-rötliche Farbe und ändert sich darin auch nicht beim Abkühlen. Sie entwickelt keine Salzsäure. Diese tritt erst unter gleichzeitiger Ent-

färbung auf, wenn die Oximlösung zugegeben wird. Hierbei scheidet sich ein nur wenig verfärbter schmieriger Niederschlag ab, der vermutlich das Chlorhydrat des Nitrils enthält. Nach der Reaktion wird die gesamte Reaktionsmasse im Vakuum bei 75—80° eingedunstet und dann unter Kühlung mit Wasser aufgenommen. Der Lösung wird noch anhaftendes Phenetol durch gründliches Ausschütteln mit Äther entzogen. Aus der salzsauren Lösung scheidet sich auf Zusatz von Alkali das Nitril als ein basisches Öl ab, das mit Äther gesammelt wird. Nach dem Trocknen über Pottasche und vorsichtigen Abdestillieren des Äthers bei gewöhnlichem Druck geht das Präparat bei einem Siedepunkt von 105—108°, Ölbad 120—135° im Vakuum von 15 mm über. Das in diesem Öl enthaltene Nitril ist mit einer andern Base vermischt, die sehr luftempfindlich ist und die abzutrennen durch Destillation nicht gelingt. Da das Nitril ein sehr schwer lösliches, gut krystallisierendes Pikrat hat, so gelang hierüber der Weg der Reinigung. 1.7 g des Rohöls wurden in wenig Alkohol gelöst und zu der Auflösung von 2.9 g Pikrinsäure in 45 ccm Alkohol gegeben. Sofort fiel das Pikrat in Form feiner Nadeln aus. Es wird einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann abgenußt. Diese Krystallfraktion war das analysenreine Pikrat des Nitrils. Ausbeute 2.6 g. Aus der Mutterlauge wurden durch Eindunsten noch reine Anteile erhalten, man darf beim Auskrystallisieren nur nicht kühlen. Gesamtausbeute 3.1 g. Schmp. 175—176°.

0.1151 g Sbst.: 19.5 ccm N (14°, 738 mm, über H₂O abgelesen).

C₁₄H₁₇N₅O₇ (367.19). Ber. N 19.08. Gef. N 19.25.

Aus warmer Alkohollösung erscheint die Substanz beim laug-samen Abkühlen in mehreren Millimeter langen Nadeln. Das Nitril läßt sich daraus mit 33-proz. Natronlauge abscheiden. Durch Extraktion im Kempfschen Apparat läßt es sich mit Äther aufnehmen. Nach dem Trocknen über Pottasche läßt es sich in der beschriebenen Weise gewinnen. Sdp. 104—106°, Ölbad 120—130° bei 15 mm. Es ist nun analysenrein.

0.1142 g Sbst.: 0.2898 g CO₂, 0.1041 g H₂O. — 0.1900 g Sbst.: 33.5 ccm N (16°, 744 mm, über H₂O abgelesen).

C₈H₁₄N₂ (138.13). Ber. C 69.50, H 10.20, N 20.28.

Gef. » 69.21, » 10.18, » 20.02.

Die Substanz ist ein wasserhelles, leicht bewegliches Öl von scharfem, an Menthol erinnerndem Geruch, das flüchtig ist und an der Luft eine dem Pelletierin gegenüber auffallende Beständigkeit aufweist. In kaltem und warmem Wasser löst sich die Substanz gleich gut.

Oxydation des Pelletierins zur Piperidyl-propionsäure
(Pelletierinsäure).

Mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung läßt sich das Pelletierin nicht zu der angegebenen Propionsäure oxydieren. Ein Teil der Base wird unverändert zurückgewonnen, ein anderer unter Ammoniakbildung weitgehend verändert. Auch Wasserstoffsuperoxyd und ammoniakalische Silberlösung haben nicht zum Ziel geführt. Um das Pelletierin in die entsprechende Säure überzuführen, empfiehlt es sich, vom Nitril auszugehen. Das Nitril wurde mit einer 5-prozentigen alkoholischen Kaliumhydroxydlösung kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und die Reaktionslösung im Vakuum nach dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure eingedunstet. Die trockne Krystallmasse wird mit Alkohol ausgezogen und der nach dem Abdunsten des Alkohols hinterbleibende Rückstand noch 1 Stunde mit alkoholischer Salzsäure gekocht. Der von Alkohol und Salzsäure befreite Reaktionsrückstand erstarrte bald zum größten Teil. Nach dem Auswaschen mit kaltem Aceton ließen sich die vom Sirup befreiten Nadelchen gut aus warmem Aceton umlösen. Der Schmelzpunkt der Krystalle liegt bei 122°, d. i. genau derselbe, den Löffler und Kaim für ihr Präparat des Äthylester-Hydrochlorids angeben.

0.1423 g Sbst.: 0.2838 g CO₂, 0.1157 g H₂O.

C₁₀H₂₀NO₂Cl (221.63). Ber. C 54.10, H 9.08.

Gef. » 54.39, » 9.10.

Wir haben noch das Goldsalz dargestellt. Schmp. 128°, während die beiden andern Autoren 127—128° finden. Danach ist an der Identität nicht zu zweifeln. Da sich wegen der Materialfrage die Identifizierung für die Coniinpräparate leichter gestaltet hat, so haben wir hier darauf verzichtet, noch weitere Belege zu bringen.

Hydrazon des Pelletierins.

Aus 6.6 g Pelletierin-hydrobromid wurde die Base in bekannter Weise abgeschieden und ihre konzentrierte alkoholische Lösung mit 10 g Hydrazinhydrat 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vakuum bei 50° eingedunstet, wobei sich das Hydrazon schon ölig abschied. Nach Aufnahme der Emulsion mit ein paar cem Wasser, wobei klare Lösung eintrat, wurde mit Kalilauge abgeschieden und das Öl in Äther gesammelt. Nach dem Trocknen über gepulvertem Kaliumhydroxyd wurde im Vakuum destilliert. Sdp. 150°, Ölbad 170—180° bei 20 mm. Ausbeute quantitativ.

0.0985 g Sbst.: 0.2234 g CO₂, 0.0964 g H₂O. — 0.1428 g Sbst.: 33.8 cem N (23°, 745 mm, über 33-proz. KOH abgelesen).

C₈H₁₇N₃ (155.17). Ber. C 61.87, H 11.04, N 27.09.

Gef. » 61.85, » 10.84, » 26.76.

Das Hydrazon ist ein wasserhelles, sirupöses Öl von spermatigem Geruch, das an der Luft sehr leicht Kohlensäure anzieht. In Äther löst es sich nicht leicht, läßt sich aber mit genügend großen Mengen davon aus seinen alkalischen Emulsionen ausschütteln. In Alkohol, Aceton, Benzol löst es sich leicht.

Spaltung des Hydrazons mit Natriumäthylat: *r*-Coniin.

3 g Hydrazon wurden mit einer Lösung von 3 g Natrium in 30 ccm wasserfreiem Äthylalkohol im Bombenrohr 8 Stunden auf 156—170° in einem Paraffinbade erhitzt. Zur Vermeidung von Feuchtigkeit war die Alkoholatlösung im Rohr selbst dargestellt worden. Nach der Reaktion war starker Druck im Rohr, die Lösung wasserhell geblieben. Es wurde mit 40 ccm Wasser verdünnt, mit 20 ccm konzentrierter Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Kalilauge aufgenommen, wobei sich ein narkotisch riechendes Öl abschied, und dieses mit Wasserdampf abgetrieben. Das mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion angesäuerte Destillat wurde im Vakuum eingedunstet. Dabei schied sich das Reaktionsprodukt in langen, prismischen Nadeln ab. Der fast schneeweiße krystalline Rückstand wurde mit kaltem Aceton durchgerührt und aus Alkohol umkrystallisiert. Dabei schied sich das Chlorhydrat des Reaktionsprodukts in oft millimeterlangen Nadeln ab. Schmp. 115—116°, bei vorhergehendem Weichwerden bei 113°. Ausbeute 1.4 g.

0.1001 g Sbst.: 0.2150 g CO₂, 0.1010 g H₂O. — 0.1128 g Sbst.: 8.8 ccm N (26°, 743 mm, über H₂O abgelesen).

C₉H₁₈NCl (163.62). Ber. C 58.67, H 11.09, N 8.57.

Gef. » 58.58, » 11.29, » 8.41.

Die beim Umlösen erhaltenen Mutterlaugen, sowie die beim Durchwaschen erhaltene Acetonlösung wurden eingedunstet und der halbkrystalline Rückstand mit Kalilauge zerlegt und ausgeäthert. Das Öl wurde nach dem Trocknen über Kali zunächst über Kali bei Atmosphärendruck, dann kalifrei destilliert. Sdp. 166—167° bei 745 mm. Neben dieser Fraktion wurde noch ein bedeutend höher siedender Anteil erhalten, der bisher nicht näher untersucht ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß gleichzeitig eine Alkylierung stattgefunden hat. Das niedersiedende Öl zeigte alle Eigenschaften des racemischen Coniins. Es wurde außer durch sein sehr charakteristisches Chlorhydrat durch das typische Platinat und das von Ladenburg¹⁾ beschriebene scharf schmelzende Cadmiumjodid-Doppelsalz identifiziert.

¹⁾ A. 247, 82 [1888].

Platinat: Das Platinat des *d*-Coniins ist durch R. Wolfenstein¹⁾ sehr ausführlich beschrieben worden. Es besitzt im lufttrocknen Zustand ein Molekül Krystallwasser und schmilzt dann bei 78°, während der Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung bei 175° liegt. Das Platinat der racemischen Verbindung ist zwar von Ladenburg dargestellt worden, aber nicht beschrieben worden. Unser aus Pelletierin erhaltenes inaktives Coniin zeigte folgende Daten: 0.24 g Chlorhydrat wurden in 8 ccm einer 10 proz. Platinchloridlösung der allmählichen Verdunstung im Vakuum über P₂O₅ ausgesetzt, wobei sich das Platinat in derben, prismatischen Säulen abscheidet. Es wurde abfiltriert und zeigte nach dem Durchwaschen mit kaltem Wasser und Trocknen an der Luft den Schmp. 156° bei kurz vorübergehendem Weichwerden. Nach nochmaligem Umlösen in der angegebenen Weise hatte sich der Schmelzpunkt nicht verändert. Die Substanz verlor beim Erhitzen im Vakuum auf 100° nicht an Gewicht, sie besaß kein Krystallwasser. Es ist eine wiederholt beobachtete Erscheinung, daß optisch-aktive Verbindungen und ihre Racemformen sich durch Krystallwassergehalt von einander unterscheiden, vgl. A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie (1904), S. 57.

0.1014 g Sbst.: 0.1066 g CO₂, 0.0516 g H₂O. — 0.0872 g Sbst.: 0.0255 g Pt.

(C₈H₁₇NHCl)₂PtCl₄ (664.27). Ber. C 28.90, H 5.46, Pt 29.39.

Gef. » 28.67, » 5.70, » 29.24

Zur Kontrolle haben wir uns das Platinsalz aus synthetischem *r*-Coniin bereitet. Es zeigte absolut dieselben Eigenschaften wie das oben beschriebene Präparat. Der Mischschmelzpunkt gab nicht die geringste Depression.

Cadmiumjodid-Doppelsalz. Unter den von Ladenburg für das *r*-Coniin angegebenen Salzen schien uns das Cadmiumjodid-Doppelsalz für unsere Vergleichszwecke noch besonders gut geeignet. 0.42 g Chlorhydrat der Base aus Pelletierin wurden mit 4 ccm einer wäßrigen Lösung aus 1.8 g Cadmiumjodid und 1.2 g Jodkalium in 6 ccm Wasser versetzt. Zunächst fiel ein farbloses Öl aus, das in wenigen Minuten zu einer festen Krystallmasse erstarrte, die, aus heißem Wasser umgelöst, in feinen Nadelchen erschien und bei 121—122° schmolz. Ladenburg gibt den Schmelzpunkt seines Präparats zu 117—118° an. Ein von uns aus synthetischem Pelletierin-Coniin hergestelltes Präparat zeigte den Schmp. 121—122°. Auch hier bestand unser Präparat aus Pelletierin die Mischprobe.

0.1396 g Sbst.: 0.1114 g CO₂, 0.0534 g H₂O.

(C₈H₁₇N, JI)₂CdJ₂ (876.40). Ber. C 21.91, H 4.14.

Gef. » 21.77, » 4.28.

¹⁾ B. 29, 1956 [1896].

Zusammenstellung.

| | <i>r</i> -Coniin aus Pelletierin | synth. <i>r</i> -Coniin |
|--|----------------------------------|---|
| Siedepunkt | 166—167° | 166—167° ¹⁾ 166°, 756 mm ²⁾ |
| Schmp. Chlorhydrat | 115—116° | 116—117° ³⁾ , 113° ⁴⁾ |
| Schmp. Platinat | 156° | 156° |
| Schmp. Cadmiumjodid-Doppelsalz | 121—122° | 121—122° |

Hiernach dürfte die Identität nicht mehr zu bezweifeln sein.

162. Gustav Heller: Über die Konstitution der Isatinsalze.

[Mitteilung aus dem Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 17. Juli 1917.)

In seiner Entgegnung⁵⁾ auf meine Kritik⁶⁾ der neuen Indigoformel sieht Hr. Claasz den Hauptgrund gegen meine Behauptung, daß es sich bei den blauen, von Ruhemann, von v. Braun und von Claasz beschriebenen Salzen um *N*- und *C*-Verbindungen handelt, darin, daß »die Bedingungen für die Gewinnung beider Typen peinlichster Ausschluß von Feuchtigkeit, bei den *C*-Salzen sogar Fernhaltung von Luftsauerstoff sei. Die Salze zersetzen sich sofort mit Wasser. Das sind ganz allgemeine Kriterien aller Stickstoff- oder Kohlenstoffnatriumsalze.«

Für das von mir beschriebene Isatinnatrium nimmt Hr. Claasz ebenfalls, entsprechend der Bildung in wasserfreiem Medium, an, daß es ein *N*-Salz ist, für welches er dann in Fortführung seiner Theorie die durch nichts gerechtfertigte Betainformel annimmt, denn seine Argumentation hierüber erscheint mir nicht recht plausibel. Sie lautet: »Zieht man in Erwägung, daß, wie schon von Kehrmann hervorgehoben ist, die Ursache des Farbenwechsels oder einer Farbvertiefung vielfach eine Konstitutionsänderung ist, so wird es höchst wahrscheinlich, daß die Farbvertiefung bei Bildung des *N*-Isatinnatriums

¹⁾ Ladenburg, A. 247, 80 [1888].

²⁾ Wolfenstein, B. 29, 1957 [1896]. ³⁾ Wolfenstein, l. c.

⁴⁾ Lellmann, B. 23, 684 [1890].

⁵⁾ B. 50, 511 [1917]. ⁶⁾ B. 49, 2766 Anm. [1916].