

Über Evonymus-Alkaloide, 2. Mitt.:*¹

Konstitution und absolute Konfiguration der Evoninsäure,
einer Abbauverbindung des Evonins

Von

M. Pailer und R. Libiseller

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 13. Februar 1962)

Für die durch alkalische Verseifung des Evonins, des Hauptalkaloides aus *Evonymus europaea* L., erhaltene Evoninsäure $C_{11}H_{13}NO_4$ wurde die Konstitution und absolute Konfiguration als (2*S*:3*S*)-2-Methyl-3-methyl-3-(β -carboxy- α -pyridyl)-propionsäure ermittelt.

Wie in der 1. Mitt.¹ beschrieben wurde, erhält man aus Evonin ($C_{36}H_{43-45}NO_{17}$), dem Hauptalkaloid der Samen von *Evonymus europaea* L. (Pfaffenhütchen), durch alkalische Verseifung eine optisch aktive Dicarbonsäure $C_{11}H_{13}NO_4$, die wir Evoninsäure nannten. Bei der reduktiven Spaltung des Alkaloides mit $LiAlH_4$ wurde die der Säure entsprechende Dihydroxyverbindung $C_{11}H_{17}NO_2$ isoliert. Das UV-Spektrum des Evoninsäuredimethylesters zeigte ein Absorptionsmaximum bei 265 m μ , wie es bei vielen Verbindungen mit Pyridinring gefunden wird².

Reduziert man die Dihydroxyverbindung $C_{11}H_{17}NO_2$ mit Jodwasserstoffsäure, so entsteht ein Öl mit lutidinartigem Geruch, das sich dünn-schichtchromatographisch sehr ähnlich wie 2-Isobutyl-pyridin verhält. Es lag daher die Vermutung nahe, daß die Evoninsäure einen Pyridinring enthält. Um dies zu beweisen, haben wir den Evoninsäuredimethylester mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung abgebaut. So erhielten wir (neben unveränderter Evoninsäure und Essigsäure) eine kristallisierte Substanz, die sich papierchromatographisch³, durch Schmp., Mischschmp., Decarboxylierbarkeit zu Nicotinsäure und *Debye-Scherrer-*

* Herrn Prof. Dr. O. Kratky zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ 1. Mitt.: M. Pailer und R. Libiseller, Mh. Chem. **93**, 403 (1962).

² Z. B. Catalog of Ultraviolet Spectral Data, American Petroleum Institut, Research Projekt 44 (1957).

³ F. Kuffner und N. Faderl, Mh. Chem. **86**, 995 (1955).

Aufnahmen als mit 2,3-Pyridindicarbonsäure identisch erwies. Bei der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle des Oxydationsverlaufes zeigte sich, daß die 2,3-Pyridindicarbonsäure ähnlich schnell wie Evoninsäure oxydiert wird. Damit erklärt sich unsere geringe Ausbeute an Chinolinsäure.

Aus der Summenformel für Evoninsäure, der optischen Aktivität und ihrem Abbau zur 2,3-Pyridindicarbonsäure ergibt sich, daß die 2- und 3-ständigen Seitenketten keine Doppelbindung enthalten können. Eine Kette kann höchstens aus fünf C-Atomen bestehen und es muß mindestens eine Kettenverzweigung vorliegen.

Einen Hinweis auf die Länge einer Seitenkette erhielten wir aus den Ergebnissen der katalytischen Hydrierung der Dihydroxyverbindung $C_{11}H_{17}NO_2$ in Eisessig mit Pt und Wasserstoff. Bei der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle zeigte sich nämlich, daß die Verbindung in zwei Stufen hydriert wird. Das Zwischenprodukt hat einen größeren R_f -Wert als das Ausgangsmaterial. Seine Konzentration erreicht nach mehrstündigem Hydrieren ein Maximum und sinkt dann allmählich ab, wobei die Konzentration mehrerer dünn-schichtchromatographisch langsam wandernder Endprodukte ständig zunimmt.

Das Zwischenprodukt konnte isoliert und in ein kristallisiertes *p*'-Nitroazobenzolcarbonsäurederivat⁴ $C_{24}H_{24}N_4O_4$ übergeführt werden, woraus sich für den zugrunde liegenden Alkohol $C_{11}H_{17}NO$ errechnet.

Demnach wird eine der beiden Hydroxylgruppen leichter hydriert als der Pyridinring. Das erscheint verständlich, wenn man eine dem Benzylalkohol analoge Anordnung der OH-Gruppe annimmt. Es würde dies ergeben, daß in der Evoninsäure eine Carboxylgruppe direkt mit dem Pyridinring verbunden ist. Da die Evoninsäure nicht die für α -Pyridincarbonsäuren charakteristische Farbreaktion mit Fe^{II} -Salz-lösungen⁵ gibt, sollte die Carboxylgruppe β -ständig sein. Aus dem IR-Spektrum des Evoninsäuredimethylesters konnte kein Schluß auf eine an einem aromatischen Ring sitzende Estergruppe gezogen werden, da nur Esterbanden bei 1700 cm^{-1} , sowie zwischen 1000 und 1300 cm^{-1} beobachtet wurden, die also zwischen den Bereichen liegen, welche für aromaten- und aliphatenständige Estergruppen zu erwarten wären⁶.

Einen weiteren Beitrag für die Konstitutionsermittlung lieferte das Massenspektrum der Dihydroxyverbindung $C_{11}H_{15}N(OH)_2$ (MG 195) und ihres Acetylderivates $C_{11}H_{15}N(OCOCH_3)_2$ (MG 279)*. Die höchsten Peaks

* Wir danken Herrn Dr. G. Spittler für die Aufnahme und für wertvolle Diskussionen.

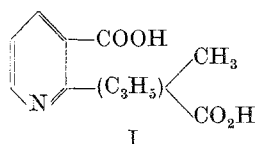
⁴ E. Hecker, Chem. Ber. **88**, 1666 (1955).

⁵ R. C. Elderfield, „Heterocyclic Compounds“, Vol. I, New York 1950, p. 569.

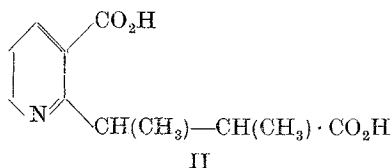
⁶ Z. B. L. J. Bellamy, „Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution“, Darmstadt 1955.

liegen bei den Mz. 195 bzw. 279 in Übereinstimmung mit den durch die chemische Analyse errechneten Summenformeln. Bei der Dihydroxyverbindung findet man sehr intensive Peaks bei den Massenzahlen 178 und 137, was dem sehr leicht eintretenden Verlust von OH (17) und C_3H_6O (58) entsprechen würde. Das Acetylderivat verliert leicht die Massen 42 (Keten) und 100 ($C_3H_5OCOCH_3$).

Aus den bisherigen Ergebnissen ergibt sich für die Evoninsäure die Struktur (I) als wahrscheinlich.



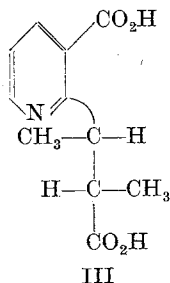
Weitere Aussagen über die Konstitution ließen sich mit Hilfe des NMR-Spektrums des Evoninsäuredimethylesters machen*. Das Spektrum, aufgenommen bei 25 MHz in $CDCl_3$ mit Tetramethylsilan als Eichsubstanz zeigt Banden bei 27, 31, 84 und 96 Hz sowie eine Bandengruppe zwischen 175 und 215 Hz. Letztere ist den Wasserstoffen am Pyridinring sowie dem im $CDCl_3$ befindlichen $CHCl_3$ zuzuschreiben. Die Banden bei 84 Hz und 96 Hz können den Estermethylgruppen zugeordnet werden. Der relativ große Abstand der Banden zeigt, daß sich die Carboxylgruppen in verschiedener Umgebung befinden müssen. Die Lage der Banden ist mit der Struktur (I) vereinbar und entspricht ungefähr den nach Literaturangaben zu erwartenden Frequenzen. Es läßt sich zeigen, daß die meisten der auf Grund der vorher beschriebenen Ergebnisse möglichen Formeln in Widerspruch zum Kernresonanzspektrum stehen. Als sehr wahrscheinlich ergibt sich für Evoninsäure die Struktur (II). Durch Spin-Spin-Kopplung zwischen der Methylgruppe und dem Methinwasserstoff spaltet die Methylabsorption in zwei Banden auf (27 und 31 Hz). Da der Einfluß des Ringes und der Estergruppe auf die benachbarten Gruppen sehr ähnlich ist, fallen unter den vorliegenden Bedingungen die Doppelbanden aufeinander.



Zur weiteren Bestätigung dieser Formel, und um möglicherweise auch Aussagen über die Konfiguration der Evoninsäure machen zu

* Für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren danken wir Herrn Prof. Dr. Kuchler und Herrn Dr. Gläser (Farbwerke Hoechst) bestens.

können, ozonisierten wir den Dimethylester. Nach dreitägigem Einleiten von Ozon bei Zimmertemp. unter dünnenschichtchromatographischer Kontrolle der Reaktion war der Pyridinring weitgehend zerstört. Die Aufarbeitung ergab schließlich eine kleine Menge von Kriställchen vom Schmp. 107°. Aus Materialmangel konnte die Substanz nicht analysiert werden. Die Lage und Intensität der Reflexe der *Debye-Scherrer*-Aufnahme dieser Kristalle war identisch mit denen von optisch aktivem α,α' -Dimethylbernsteinsäureanhydrid, das zu Vergleichszwecken synthetisiert⁷ und aufgenommen wurde. Das synthetische (+)-Dimethylbernsteinsäureanhydrid schmolz ebenfalls bei 107°, während das Racemat den Schmelzpunkt bei 88° hat. Das Abbauprodukt schmolz bei Mischung mit ungefähr gleichen Teilen (+)-Dimethylbernsteinsäureanhydrid bei 87°. Die *Debye-Scherrer*-Aufnahme der erstarrten Mischschmelze war identisch mit der von racemischem Dimethylbernsteinsäureanhydrid. Daraus folgt, daß bei der Ozonisierung des Evoninsäuredimethylesters das (–)- α,α' -Dimethylbernsteinsäureanhydrid erhalten wurde. Die Konfiguration der α -ständigen Seitenkette der Evoninsäure ist damit gegeben. Die Konfiguration des (–)-($\alpha S:\alpha' S$)-Dimethylbernsteinsäureanhydrids wurde von *Carnmalm*⁸ durch Abbau zum (–)-(*S*)-2-Methylbutanol-(1) ermittelt, dessen Konfiguration durch eine Reihe von chemischen Reaktionen mit der des Glycerinaldehyds verbunden ist⁹. Weiters wurde von *Casland* und *Proskow*⁷ (–)-($\alpha S:\alpha' S$)-Dimethylbernsteinsäureanhydrid nach der Theorie von *Kirkwood* dem (–)-(*S*)- α -Methylbernsteinsäureanhydrid zugeordnet. Die absolute Konfiguration der Evoninsäure ergibt sich damit als (2*S*:3*S*)-2-Methyl-3-methyl-(β -carboxy- α -pyridyl)-propionsäure* (III, *Fischersche* Schreibweise)¹⁰.



* Wegen der leichten Zersetzlichkeit der Evoninsäure wurde der Drehwert des Dimethylesters bestimmt ($[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$).

⁷ *G. E. McCasland* und *S. Proskow*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 5646 (1956); dort auch weitere Literaturangaben.

⁸ *B. Carnmalm*, *Chem. & Ind.* **1956**, 1093.

⁹ *K. Freudenberg* und *Fr. Lwowski*, *Ann. Chem.* **594**, 82 (1955). *K. Freudenberg* und *W. Hohmann*, *Ann. Chem.* **584**, 55 (1953). *L. Crombie* und *S. H. Harper*, *J. Chem. Soc. [London]* **1950**, 2687.

¹⁰ *R. S. Cahn*, *C. K. Ingold* und *V. Prelog*, *Experientia [Basel]* **12**, 81 (1956).

Experimenteller Teil

Oxydation von Evoninsäure mit $KMnO_4$

90 mg Evoninsäuredimethylester wurden, wie in der 1. Mitt. ausführlich beschrieben wurde¹, verseift, die Säure in 10 ml Wasser gelöst, mit KOH auf p_H 10 (Glaselektrode) gebracht und unter kräftigem Rühren (Magnet-rührer) und Rückflußkochen portionenweise mit 1 g fein gepulvertem $KMnO_4$ versetzt. Zur Kontrolle des Oxydationsverlaufes wurde nach jeweils 4 Stdn. eine kleine Probe entnommen, die organischen Substanzen isoliert und papier- (nach der von F. Kuffner und N. Faderl³ angegebenen Methode) und dünnschicht-chromatographiert. Es wurde dabei bereits eine Substanz beobachtet, die gleichen R_f -Wert und gleiche Farbreaktion mit Fe^{II} -Salz-Lösung wie Chinolinsäure aufwies. Auf den Dünnschichtplatten konnte das Ausgangsmaterial, das einen größeren R_f -Wert zeigte, durch Erhitzen der Platte als großer Verkohlungs-fleck sichtbar gemacht werden. Nach 12 Stdn. wurde die Reaktion beendet, wobei noch Ausgangsmaterial chromatographisch festgestellt werden konnte. Überschüssiges $KMnO_4$ und MnO_2 wurden durch Zusatz von $NaHSO_3$ und H_2SO_4 reduziert, die Lösung auf p_H 1—2 gebracht und 48 Stdn. mit Äther extrahiert. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand wasserdampfdestilliert. Das Äther- und Wasserdampfdestillat wurde mit NaOH neutralisiert, im Vak. eingedampft, angesäuert, ausgeäthert und die konzentrierte äther. Lösung papierchromatographisch geprüft (Äthanol—Ammoniak—Wasser 80:4:10, Indikator: Methylumbelliferon^{11, 12}). Es wurde eine Substanz mit gleichem R -Wert wie Essigsäure nachgewiesen. Der Rückstand nach der Wasserdampfdestillation wurde im Vak. eingedampft, wobei ein helles, mit Kristallen durchsetztes Öl hinterblieb (25 mg). Es wurde mit wenig Äther behandelt, wobei die Kristalle zurückblieben, die weiter aus Dioxan-Cyclohexan umkristallisiert wurden. Sie sublimierten im Kugelrohr bei 110° (Luftbadtemp., 0,001 Torr). Weiße Kristalle vom Schmp. 189—193° (Zers.). Im Gemisch mit Pyridin-2,3-dicarbon-säure keine Schmelzpunktsdepression. Die *Debye-Scherrer*-Aufnahme zeigte gleiche Lage und Intensität der Reflexe wie zum Vergleich aufgenommene Chinolinsäure.

Durchgeschmolzene Kristalle der Abbausäure wurden papierchromatographisch geprüft, wobei erwartungsgemäß Nicotinsäure gefunden wurde (Butanol—Ameisensäure—Wasser 15:3:2, mit Benzidinlösung besprüht, Bromcyan-Dämpfe)³.

Hydrierung des Alkohols (Z) $C_{11}H_{15}N(OH)_2$

40 mg Alkohol (Z) wurden, gelöst in 10 ml Eisessig, mit 50 mg Pt und Wasserstoff hydriert. Nach jeweils 3 Stdn. wurden kleine Proben entnommen, das Lösungsmittel im Vak. verdampft, der Rückstand mit einigen Tropfen Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt, ausgeäthert und die eingeeengten Ätherlösungen auf Dünnschichtplatten (Kieselgel G) aufgetragen. Es wurde mit $CHCl_3$ —Äthanol (50 + 3) entwickelt und mit *Dragendorff*-Reagens besprüht. Dabei wurde die Bildung eines Zwischenproduktes, das einen größeren R_f -Wert als der Alkohol (Z) aufwies, beobachtet, dessen Menge ebenso wie die des Alkohols (Z) im Verlauf der Hydrierung unter Bildung mehrerer sehr langsam wan-

¹¹ A. G. Long, J. R. Quagh und R. J. Stedman, J. Chem. Soc. [London] 1951, 2197.

¹² A. Siegel und K. Schlögl, Mikrochem. 40, 202 (1953); Mh. Chem. 84, 686 (1953).

dernder Substanzen, die eine intensiv violette Farbreaktion mit *Dragendorff*-Reagens gaben, abnahm. Nach zweitägiger Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und analog wie oben beschrieben auf Dünnschichtplatten getrennt. Das Zwischenprodukt wurde aus den abgeschabten Zonen mit Äther—Aceton eluiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; zähes Öl, Kp._{0,05}: 75—80° (Luftbadtemp.); 20 mg.

Umsetzung des bei der Hydrierung erhaltenen Zwischenproduktes mit 4'-Nitroazobenzolcarbonsäurechlorid (NABS-Chlorid)⁴

20 mg Zwischenprodukt wurden in 1 ml absol. Benzol gelöst und mit einem Tropfen Pyridin p. a. und 30 mg NABS-Chlorid, in 0,5 ml absol. Benzol verrieben, versetzt. Man ließ die Lösung 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen, wobei sich ein orangeroter Niederschlag bildete. Die Lösung wurde im Vak. verdampft, mit etwas Benzol versetzt, auf Dünnschichtplatten (Kieselgel G) aufgetragen und mit CHCl₃ entwickelt. Der NABS-Ester wurde aus dem Kieselgel mit Benzol—Aceton eluiert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Benzol—n-Heptan umkristallisiert. Man erhielt 12 mg eines roten, feinkörnigen Kristallisates, Schmp. 93—95° (Zers.).

C₂₄H₂₄N₄O₄. Ber. C 66,61, H 5,44, N 12,81.

Gef. C 66,65, H 5,59, N 12,96.

Ozonisierung von Evoninsäuredimethylester

88 mg Evoninsäuredimethylester wurden in 10 ml CCl₄ gelöst und bei Raumtemp. ein Sauerstoffstrom, der ca. 1% Ozon enthielt, durchgeleitet. Das verdampfende CCl₄ wurde zeitweise ergänzt und gelegentlich ein Probetropfen entnommen, der auf eine Dünnschicht-Kieselgelplatte aufgetragen und mit *Dragendorff*-Reagens besprüht wurde. Nach dreitägigem Ozonisieren waren nur mehr Spuren an *Dragendorff*-aktiver Substanz feststellbar. Die Lösung wurde nun mit 10 ml Wasser versetzt, NaOH und H₂O₂ zugegeben und nach Vertreiben des CCl₄ am Wasserbad 6 Stdn. erhitzt. Dann wurde im Vak. etwas eingeeengt, mit H₂SO₄ angesäuert und mit Äther extrahiert. Der getrocknete Äther wurde abgedampft, wobei ein nach Essigsäure riechender Rückstand erhalten wurde. Dieser wurde mit etwas Acetylchlorid behandelt und im Kugelrohr bei 0,05 Torr destilliert, wobei ab 70° wenige, schön ausgebildete Kriställchen sublimierten. Schmp. 107°. Die *Debye-Scherrer*-Aufnahme zeigte gleiche Lage und Intensität der Reflexe wie eine Aufnahme von synthet., optisch aktivem α,α' -Dimethylbernsteinsäureanhydrid⁷. Die Abbauverbindung gab mit (+)- α,α' -Dimethylbernsteinsäureanhydrid im Gemisch eine Schmelzpunktsdepression (Schmp. 86—87°). Die *Debye-Scherrer*-Aufnahme der erstarrten Mischschmelze war identisch mit einer Aufnahme von racemischem α,α' -Dimethylbernsteinsäureanhydrid (Schmp. 87—88°). Der Unterschied in den *Debye-Scherrer*-Aufnahmen zwischen optisch aktiver Form und Racemat zeigte sich in der verschiedenen Lage einiger schwacher Reflexe, während die starken Reflexe keinen Unterschied erkennen ließen.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Wir danken dem Physikalisch-chemischen Institut und dem Mineralogischen Institut der Universität Wien für das freundliche Entgegenkommen, für unsere *Debye-Scherrer*-Aufnahmen die Röntgen-Apparatur benützen zu können.