

## CHROMATOGRAPHISCHE TRENNUNG VON ISOMEREN 3-GRANATANOLEN

Von B. MATKOVICS und Ö. KOVÁCS

Institut für organische Chemie der Universität Szeged

(Eingegangen am 27. März 1958)

Es wird eine chromatographische Methode zur quantitativen Trennung von Gemischen den isomeren 3-Granatanolen beschrieben.

Bei der chemischen [1] und der katalytischen [2] Reduktion des  $\psi$ -Pelletierins entsteht  $3\alpha$ - oder  $3\beta$ -Granatanol, bzw. ein verschieden zusammengesetztes Gemisch dieser beiden Aminoalkohole (vgl. die Reduktion des Tropinons [3]). Die sterische Lage des aus der Oxogruppe hervorgehenden  $C_3$ -Hydroxyls wird durch den Mechanismus des Reduktionsprozesses und die größere Stabilität der OH-Gruppe in  $\beta$ -Lage gemeinsam bestimmt. Im allgemeinen entsteht im Falle einer an der aktiven Oberfläche vor sich gehenden Reduktion die  $\alpha$ -, während auf den Einfluß rein chemischer Methoden die  $\beta$ -Variante.

Zur quantitativen Klärung der Frage erschien es theoretisch lohnend die früheren Untersuchungen zu überprüfen, bzw. zum vergleichenden Studium der Ringwirkung auch andere Reduktionsmethoden anzuwenden und auszuwerten. Darüber hinaus schien im Falle des Tropinons auch die Durchführung ähnlicher Reduktions-Serienversuche zweckmäßig. Die erste und grundlegende Bedingung der in unserem Institut auf diesem Gebiete eingeleiteten Forschungstätigkeit war die Entwicklung eines analytischen und präparativen Verfahrens, welches eine quantitative Trennung des im Verlaufe der Reduktion entstandenden Isomerengemisches gestattet.

Die chromatographische Trennung von Stereoisomeren ist nicht in jedem Falle durchführbar. Eine quantitative Trennung ist nur dann möglich, wenn die physikalischen Eigenschaften der zu trennenden Isomeren die hinsichtlich der Methode notwendigen wesentlichen Unterschiede aufweisen. So ist bei der Adsorptionschromatographie ein Unterschied der Dipolmomente, und bei den Verteilungsmethoden ein relativer Unterschied der Verteilungsquotienten unerlässlich.

Da diese Kriterien im Falle des  $3\alpha$ - und des  $3\beta$ -Granatanols gesichert schienen, haben wir ihre Trennung auf einer Aluminiumoxydsäule mittels fraktionierten Eluierens versucht.

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich heraus, daß das  $3\alpha$ -Granatanol von der neutralen Aluminiumoxydsäule (Aktivität II) mit Petroläther quan-

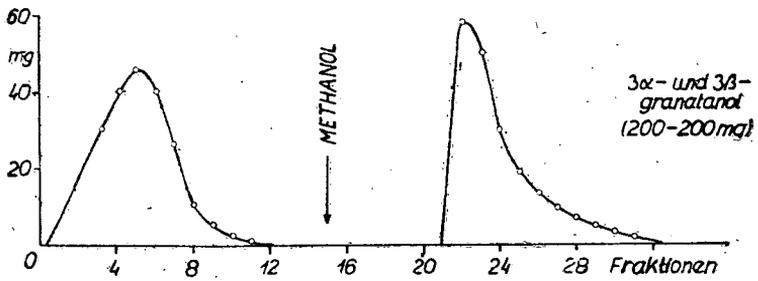
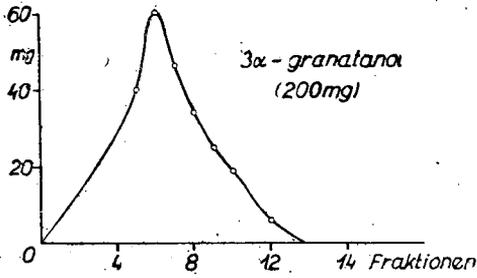
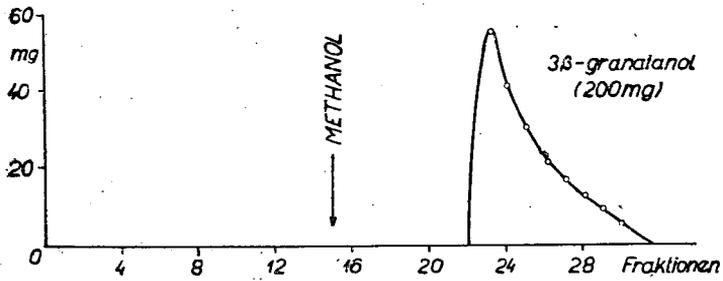


Fig. 1-3

titativ entfernbar ist und die zurückbleibende  $3\beta$ -Variante mit Methanol annähernd quantitativ eluiert werden kann. Die Menge der getrennten Isomeren wurde in den einzelnen Fraktionen gravimetrisch und durch Säure Basentitrierung in Gegenwart von Phenolphthalein als Indikator ermittelt. Fig. 1 veranschaulicht das Eluieren des  $3\alpha$ -, und Fig. 2 das des  $3\beta$ -Granatānols, während Fig. 3 das Eluieren eines Gemisches des beiden Isomeren im Verhältnis 1:1 darstellt. In Fig. 2 und 3 ist auch die Lage der Lösungsmittelwechsel (Petroläther wird durch Methanol ersetzt) angegeben.

Auf diese Weise bot sich eine Möglichkeit zur quantitativen Trennung von Gemischen jedweder Zusammensetzung beider Isomeren bei einer Fehlergrenze von  $\pm 5\%$ .

### Experimenteller Teil

Das  $\psi$ -Pelletierin wurde aus Glutaraldehyd, Methylamin und Acetondikarbonäsure nach ZIEGLER und WILMS [4] bereitet. Schmp.:  $53\text{--}54^\circ\text{C}$ , Siedepunkt:  $246^\circ\text{C}$ .

Die Herstellung des  $3\alpha$ -Granatānols erfolgte aus  $\psi$ -Pelletierin mittels katalytischer Reduktion nach ALDER und DORTMANN [2]. Schmp.:  $69\text{--}70^\circ\text{C}$ . Siedepunkt:  $186^\circ\text{C}/751\text{ mm}$ .

Das  $3\beta$ -Granatānol wurde aus  $\psi$ -Pelletierin durch Reduktion mit metallischem Natrium und absol. Aethanol nach CIAMICIAN und SILBER [5] gewonnen. Schmp.:  $99\text{--}100^\circ\text{C}$ , Siedepunkt:  $251^\circ\text{C}/761\text{ mm}$ .

**Chromatographie.** Eine mit Abflußhahn versehene Chromatographiersäule von entsprechender Größe (Verhältnis: Durchmesser/Länge =  $1/16$ ) wurde mit 200 g selbstbereitetem neutralen  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Aktivität II) [6] unter Petroläther gefüllt und 5 Stunden lang stehen gelassen. Sodann wurde eine Lösung von 200 mg der zu untersuchenden Substanz (bzw. je 200 mg des Gemisches) in 5 ml abs. Benzol auf die übliche Weise in die Säule eingeführt. Dann die Säule wird mit den entsprechenden Lösungsmitteln (erstens Petroläther, dann Aethanol) eluiert und in Fraktionen von 30 ml aufgefangen. Die einzelnen Fraktionen werden getrennt eingeeengt, der Rückstand in 0,01 N Schwefelsäure gelöst und in Gegenwart von Phenolphthalein als Indikator mit 0,01 N NaOH rücktitriert. Zurückgewonnene Substanzmenge: bei Beschicken der Säule mit  $3\alpha$ -Granatānol: 101,5%, mit  $3\beta$ -Granatānol: 96,5% und im Falle des Isomerengemisches: 102% bzw. 92,5%.

### Literatur

- [1] Manske, R. H. F., H. L. Holmes: The alkaloids chemistry and physiology I–IV. (Academic Press Inc., Publishers, New York, 1950–54).
- [2] Alder, K., A. Dortmann: Chem. Ber. **80**, 1544 (1953).
- [3] Beckett, A. H., N. J. Harper, A. D. J. Balon, T. H. E. Watts: Chem. and Ind. **1957**, 663.
- [4] Ziegler, K., H. Wilms: Annalen **567**, 1 (1950).
- [5] Ciamician, G., P. Silber: Chem. Ber. **26**, 2738 (1893).
- [6] Herout, V. und Mitarbeiter: Laboratorni Technika organické chemie. (ČSAV-Verlag, 1954), S. 432.