

391. K. Winterfeld, A. Kneuer und F. W. Holschneider: Über die Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure auf Lupanin.

[Aus d. Pharmazeut. Abteil. d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]
(Eingegangen am 10. August 1931.)

In einer in dieser Zeitschrift erschienenen Abhandlung „Zur Kenntnis des Lupanins“¹⁾ haben K. Winterfeld und A. Kneuer die Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure auf *d*-Lupanin (das Hauptalkaloid der blauen Lupine, *Lupinus angustifolius*) bei hoher Temperatur und hohem Druck beschrieben. Unter diesen Bedingungen gelang uns die Spaltung des Lupanin-Moleküls. Als Spaltprodukt faßten wir das β -Lupinan $C_{10}H_{19}N$, das wir sowohl durch sein physikalisches Verhalten, Siedepunkt, Löslichkeit usw. als auch durch die Analyse des Goldsalzes und Pikrates, sowie durch Misch-Schmelzpunkt mit den entsprechenden Salzen des β -Lupinans als solches charakterisierten.

George Roger Clemo²⁾ und Mitarbeiter haben nun angeblich unter den gleichen Bedingungen Jodwasserstoffsäure auf *racem.* Lupanin einwirken lassen, ohne eine solche Spaltung zu beobachten. Sie schließen daraus, daß unser Befund auf eine Verunreinigung unseres Lupanins mit Lupinin zurückzuführen sei. Dem gegenüber müssen wir jedoch einwenden, daß wir zu unseren Versuchen ein *d*-Lupanin benutzten, von dessen Reinheit wir uns sorgfältigst überzeugt hatten. Das von uns angewandte *d*-Lupanin war über das Bitartrat durch wiederholtes Umlösen bis zum konstanten Schmp. (194°) gereinigt worden. Die aus dem Bitartrat dargestellte freie Base krystallisierte aus Ligroin in Nadelchen vom Schmp. 44°. Die spezif. Drehung betrug $[\alpha]_D = +51.4^\circ$. Eine Verunreinigung mit Lupinin, dessen Vorkommen in der blauen Lupine bisher noch nie beobachtet wurde, ist daher ausgeschlossen.

Unsere für die Konstitutions-Erforschung der Lupinen-Alkaloide wichtige Feststellung stützt sich vielmehr auf eine große Reihe von Serien-Versuchen, die alle zu dem gleichen Ergebnis führten. Bei der Aufarbeitung des Jodwasserstoffsäure-Einwirkungsproduktes ergaben sich stets verschieden hoch siedende Anteile, von denen der niedrigsiedende (85–86° bei 15 mm Druck) ein farbloses Öl von dem eigenartigen Geruch und den bekannten Eigenschaften des β -Lupinans darstellte.

Umsomehr schien uns eine Nachprüfung der Angaben von Clemo und seinen Mitarbeitern geboten, als nicht vorauszusehen war, daß sich das *racem.* Lupanin anders verhalten würde als das optisch aktive *d*-Lupanin, trotz des erheblichen Unterschiedes in den Schmelzpunkten zwischen diesen beiden Basen. Diese Nachprüfung wurde uns durch das Entgegenkommen der I.-G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld³⁾ dadurch ermöglicht, daß sie uns *racemisches* Lupanin zur Verfügung stellte. Dieses Lupanin war optisch inaktiv und hatte den Schmp. 99°, war also vollkommen rein. Mit diesem Material haben wir die Jodwasserstoffsäure-Einwirkung zunächst in der gleichen Weise wiederholt, wie in unserer ersten Mitteilung (l. c.) beschrieben

¹⁾ B. 64, 150 [1931].

²⁾ B. 64, 1520 [1931].

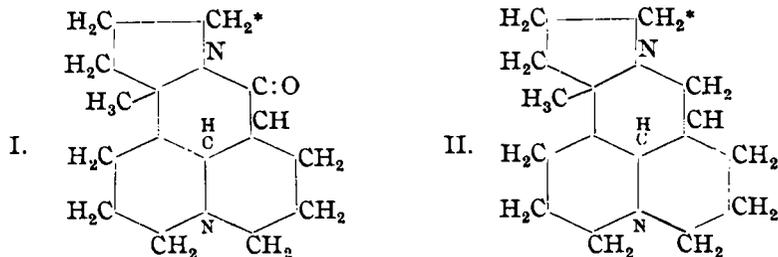
³⁾ Den HHrn. Direktoren Prof. Dr. Hörlein und Prof. Dr. W. Schulemann von der I.-G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld möchten wir auch an dieser Stelle für die gütige Überlassung des *rac.* Lupanins ganz ergebenst danken.

wurde. Später haben wir die Versuchs-Anordnung insofern abgeändert, als wir zur Füllung der einzelnen Bombenröhren nur mehr die halbe Menge Lupanin und rauchende Jodwasserstoffsäure anwandten, um den allzu hohen Verlust an Bombenröhren, der bei dem hohen Druck, dem sie ausgesetzt waren, oft über 50% betrug, zu vermeiden. Auf diese Weise wurden 7.1 g *racem.* Lupanin vom Schmp. 99° mit rauchender Jodwasserstoffsäure behandelt. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden insgesamt 2.53 g ausschüttelbare Basen gewonnen. Bei der fraktionierten Destillation ergab sich, daß das Basengemisch aus drei verschiedenen hochsiedenden Anteilen bestand. Der niedrig siedende Anteil (Sdp.₁₂₋₁₃ $82-83^{\circ}$) war wasserklar und besaß den stark betäubenden Geruch des Lupinans. Sein Gewicht betrug 0.63 g. Dieser Anteil wurde über das Pikrat und Quecksilbersalz gereinigt. Pikrat und Quecksilbersalz zeigten die für die entsprechenden β -Lupinan-Salze angegebenen Schmelzpunkte. Sowohl mit β -Lupinan-Pikrat als auch mit dem Pikrat des Matrin-Spaltproduktes $C_{10}H_{19}N^4$ gemischt, war keine Schmelzpunkts-Depression zu beobachten. Das Gleiche war auch bei den Gold- und Quecksilbersalzen der Fall.

Damit ist einwandfrei erwiesen, daß auch das *racem.* Lupanin bei der Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure unter den von uns angegebenen Bedingungen eine Spaltung in β -Lupinan und ein oder mehrere andere Spaltprodukte, welche letztere allerdings von uns bisher nicht rein erhalten werden konnten, erleidet. Unser Befund, daß im Lupanin-Molekül der Lupinan-Ring enthalten ist, ist dadurch aufs neue bestätigt worden.

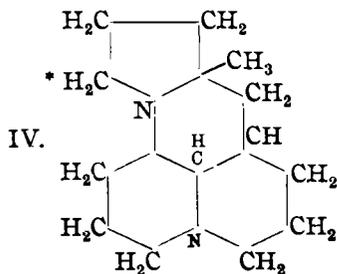
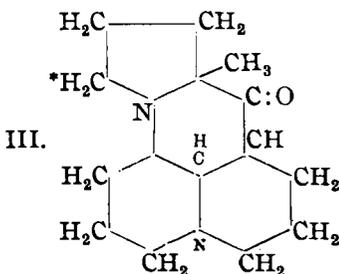
Clemo und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß sich Lupanin in Spartein überführen läßt. Infolgedessen gilt die gleiche Bestätigung auch für das Spartein, und wie wir in der früheren Abhandlung (l. c.) gezeigt haben, auch für das Matrin, das Alkaloid von *Sophora flavescens* Ait. und ferner höchst wahrscheinlich auch für die anderen, bisher noch nicht näher untersuchten Ginster-Alkaloide Genistein, $C_{18}H_{28}N_2$, und Sarothamin, $C_{15}H_{24}N_2$.

Das zweite Stickstoffatom im Molekül der Lupinen-Alkaloide Spartein, Lupanin und Oxy-lupanin ist, wie aus einer Arbeit mit W. Ipsen⁵⁾ hervorgeht, in einem am Kohlenstoffatom methylierten Pyrrolidin-Ring verankert. Diese Tatsache führte uns dazu, für das Lupanin und Spartein die Konstitutionsformeln I bzw. II aufzustellen. Hierzu ist zu bemerken, daß auf Grund unserer Befunde auch noch die Formeln III resp. IV für die beiden



⁴⁾ Hrn. Prof. Heizaburo Kondo (Tokio) sind wir für die gütige Überlassung des Matrin-Spaltproduktes zu großem Dank verpflichtet.

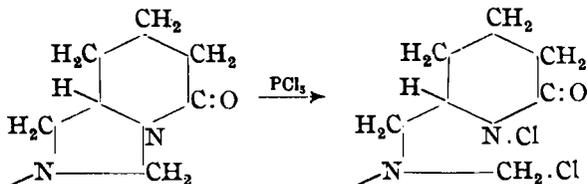
⁵⁾ K. Winterfeld u. W. Ipsen, Arch. Pharmaz. **268**, 372; ferner K. Winterfeld u. C. Rauch, Arch. Pharmaz. **267**, 440.



Alkaloide in Betracht zu ziehen sind. Welche von diesen Formeln die richtige ist, hoffen wir durch die Synthese der zugrunde liegenden gesättigten Kohlenwasserstoffe $C_{15}H_{32}$ entscheiden zu können⁶⁾. Was die Methylgruppe an dem Pyrrolidin-Ring anbelangt, so muß diese nach unseren Befunden⁵⁾ in einer α -Stellung zum Stickstoff stehen (in den obigen Formeln mit einem * bezeichnet bzw. in der angegebenen Art). Einen sicheren Schluß wird erst die Synthese der verschiedenen Methyl-pyrrolidin-carbonsäuren und ihr Vergleich mit der von W. Ipsen (l. c.) gefundenen gestatten.

Auch das Matrin, $C_{16}H_{24}ON_2$, muß eine ähnliche Konstitutionsformel besitzen, wie das ihm isomere Lupanin. Auf die nahen Beziehungen zwischen diesen beiden Alkaloiden haben wir schon früher hingewiesen.

Diese Beziehungen erhellen auch daraus, daß Kneuer bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Lupanin ein Dichlor-lupanin erhielt, eine beständige, gut krystallisierte Verbindung, die neben dem Sauerstoff noch zwei Chloratome im Molekül enthält. Das Gleiche beobachtete auch H. Kondo⁷⁾ bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Matrin. Neben einer unbeständigen Monochlorverbindung erhielt er das beständige und gut krystallisierende Dichlor-matrin. Kondo deutete die Einwirkung so, daß hierbei eine Kernspaltung des Matrins stattfindet, indem das eine Chlor von dem Stickstoff addiert wird, der mit der Carbonylgruppe den Lactamring bildet, während das andere Chlor sich an die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe anlagert, gemäß folgender Schreibweise:



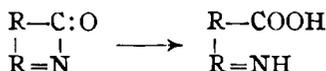
Gegen eine solche Formulierung spricht jedoch die große Beständigkeit des Dichlor-lupanins. Das Chlor am Stickstoff müßte, wie am Beispiel des *N*-Brom-pyrrolidons⁸⁾ gezeigt wurde, viel beweglicher sein. Vielmehr läßt die anhaltende Chlorwasserstoff-Entwicklung bei der Darstellung des Dichlor-lupanins auf Substitution schließen.

⁶⁾ siehe auch hierzu die Arbeiten von P. Karrer u. Mitarbeiter, *Helv. chim. Acta* **13**, 1292.

⁷⁾ *Arch. Pharmaz.* **266**, 6 [1928]; *Journ. pharmac. Soc. Japan* **474**, 478, **498**, 532.

⁸⁾ *B.* **38**, 2244 [1900].

Dagegen besteht im Verhalten gegen alkohol. Kalilauge ein Unterschied zwischen Matrin und Lupanin. Nach den Versuchen von H. Kondo (l. c.) läßt sich Matrin mit alkohol. Kali leicht zu Matrinsäure verseifen. Ein Vorgang, den Kondo folgendermaßen formuliert:



Der gleiche Vorgang konnte jedoch bei dem Lupanin nicht beobachtet werden. Diese Tatsache weist darauf hin, daß im Lupanin die Carbonylgruppe höchst wahrscheinlich eine andere Stellung zum Stickstoff hat als im Matrin. Für das Matrin kommt auf Grund dieses Verhaltens demnach die Konstitutionsformel I in Betracht. Diese erklärt auch die leichte Verseifbarkeit. Für das Lupanin dagegen die Formel III und demgemäß für Spartein die Formel IV.

Beschreibung der Versuche.

1. Darstellung des *d*-Lupanin-bitartrats.

Das Roh-Lupanin wurde mit der 3-fachen Menge Wasser verdünnt und mit 30-proz. Weinsäure-Lösung bis zur neutralen Reaktion versetzt. Alsdann wurde nochmals die gleiche Menge Weinsäure-Lösung hinzugefügt. Nach 2-tägigem Stehen hatte sich das in kaltem Wasser schwer lösliche Lupanin-bitartrat abgeschieden. Durch Umlösen aus kochendem Wasser ist es leicht vollkommen rein zu erhalten mit dem Schmp. 194°.

6.720 mg Subst.: 14.093 mg CO₂, 4.490 mg H₂O.

C₁₆H₂₄ON₂, C₄H₆O₆. Ber. C 57.20, H 7.48. Gef. C 57.41, H 7.35.

2. Spaltung des *racem.* Lupanins mit rauchender Jodwasserstoffsäure.

Bei diesem Versuch bestand die Schwierigkeit darin, geeignete Bombenröhren zu finden. Nach vielen Mißerfolgen wurde in den Durobax-Röhren ein Glas gefunden, daß sich bei den hohen Drucken, denen das Glas ausgesetzt war, am besten bewährte. Bei den ersten Versuchen war die Füllung der Bombenröhren die gleiche wie in unserer ersten Mitteilung (l. c.) beschrieben wurde. Nachher änderten wir die Füllung folgendermaßen ab: Je 0.65 g feingepulvertes Lupanin, 0.9 g roter Phosphor und 3.5 ccm rauch. Jodwasserstoffsäure (*d* = 2) wurden in ein Bombenrohr gefüllt und 50 Stdn. auf einer Temperatur von durchschnittlich 240–250° gehalten. Zum Anheizen wurden meist 7 Stdn. benötigt. Erst nach Beendigung der Einwirkung wurde der Druck aus den einzelnen Röhren abgelassen, was stets mit starkem pfeifendem Geräusch und häufig auch unter Entzündung des Phosphorwasserstoffs der Fall war. Der Inhalt von 11 Röhren wurde vereinigt. Er bildete eine rotbraune, sirupöse Masse, die mit Wasser eine gelbrote Suspension gab. Auf Zugabe von Äther ging ein Teil der Reaktionsmasse in diesen über. In das Äther-Wasser-Gemisch wurde nun in kräftigem Strome so lange Schwefeldioxyd eingeleitet, bis keine weitere Entfärbung zu beobachten war. Der Äther wurde dann abgetrennt und zunächst mit überschüssiger Natronlauge zur Bindung des gelösten Schwefeldioxyds geschüttelt. Alsdann wurde der Äther wiederholt mit salzsäure-haltigem Wasser ausgeschüttelt. Die salzsäure-haltige Lösung wurde mit der wäßrigen, von Schwefeldioxyd befreiten Lösung vereinigt, das Gemisch stark alkalisch gemacht und ausgeäthert.

Der getrocknete Äther hinterließ ein gelbrotes Öl (2.53 g), das stark nach verfaultem Heu roch. Das Öl wurde unter vermindertem Druck destilliert. Bei 12—13 mm Druck ging eine wasserklare Flüssigkeit (0.63 g) vom Sdp. 82—83° und stark betäubendem Geruch über. Sobald die Lupinan-Fraktion überdestilliert war, wurde der Druck bei erkaltetem Außenbad auf 1 mm reduziert. In diesem Vakuum siedete eine leicht gelblich gefärbte, bewegliche Flüssigkeit (1.1 g) bei 98—100°. Als Rückstand im Destillationskolben blieb ein dickflüssiges, rötliches Öl (0.8 g). Versuche, aus den höhersiedenden Anteilen Salze herzustellen, scheiterten bisher.

Dagegen gab der niedrig siedende Anteil (Sdp.¹²⁻¹³ 82—83°) sowohl ein gut krystallisierendes Pikrat als auch ein Quecksilbersalz. Durch wiederholtes Umlösen konnten diese Salze vollkommen rein erhalten werden. Das Pikrat krystallisierte in schönen Prismen vom Schmp. 163°; der Misch-Schmp. mit β -Lupinan-Pikrat gab keine Depression.

6.225 mg Sbst.: 0.7877 ccm N (15°, 751 mm).

$C_{10}H_{18}N, C_6H_7(NO_2)_3.OH.$ Ber. N 14.66. Gef. N 14.82.

Das Goldsalz der niedrig siedenden Fraktion krystallisierte in Blättchen vom Schmp. 143—144°. Das Salz war krystallwasserfrei und gab, mit β -Lupinan-Goldsalz gemischt, keine Depression.

Das Quecksilbersalz schied sich aus der schwach salzsauren Lösung beim Stehen in kleinen, weißen Prismen vom Schmp. 205—206° aus. Mit dem Quecksilbersalz des β -Lupinans gemischt, war keine Schmelzpunkts-Depression zu erkennen.

3. Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf *d*-Lupanin.

5.0 g salzsaures Lupanin vom Schmp. 127° wurden 5 Stdn. bei 105° getrocknet, gepulvert und mit 0.7 g ebenfalls gepulvertem, aber nicht getrocknetem Lupanin-chlorhydrat gemischt. Das Gemisch wurde mit 17.0 g Phosphorpentachlorid innig geschüttelt. Hierbei trat starke Erwärmung auf. Alsdann wurde die Mischung unter Feuchtigkeits-Abschluß 1½ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, bis die Masse grau wurde. Hierbei entwich dauernd Chlorwasserstoff. Zu dem Reaktionsprodukt wurde Chloroform bis zur Konsistenz eines dicken Breies hinzugegeben und dann nochmals ca. 7 Stdn. erhitzt, bis die starke Chlorwasserstoff-Entwicklung aufhörte. Das Chloroform wurde im Vakuum abgesaugt und nach dem Erkalten die breiige Masse auf Eis gegossen. Die gelbbraune, stark saure Lösung wurde wiederholt mit Äther extrahiert. Der Äther hinterließ nur einen sehr geringen Rückstand. Die wäßrige Lösung wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht, hierbei schied sich nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank eine graue Masse ab, die krystallinisch erstarrte. Ausbeute 4.7 g. Das Reaktionsprodukt wurde aus Petroläther umgelöst. Bis auf einen geringen Rückstand ging alles in Lösung. Beim Verdunsten des Petroläthers hinterblieben lange, farblose Nadeln vom Schmp. 112—113°. Die Krystalle waren in Äthanol, Methanol, Aceton, Benzol, Chloroform leicht löslich, dagegen in Äther und Wasser schwer löslich.

0.2828 g Sbst.: 0.5880 g CO₂, 0.1793 g H₂O. — 6.057 mg Sbst.: 12.650 mg CO₂, 3.83 mg H₂O. — 0.2649 g Sbst.: 20.95 ccm N (13°, 744 mm). — 0.2672 g Sbst.: 0.2430 g AgCl.

$C_{15}H_{22}ON_2Cl_2.$ Ber. C 56.78, H 6.69, N 8.85, Cl 22.38.

Gef. „ 56.79, 57.10, „ 7.09, 7.09, „ 8.90, „ 22.49.

Optisches Verhalten des Dichlor-lupanins: 0.2423 g Sbst., zu 10 ccm in 96-proz. Alkohol gelöst und im 1-dm-Rohr polarisiert, zeigten eine mittlere Drehung von $\alpha = +2.0^\circ$; $[\alpha]_D = +82.5^\circ$.