

Über das Laburnin, ein Alkaloid aus *Cytisus laburnum*.

Von

F. Galinovsky, H. Goldberger und M. Pöhm.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 18. Dez. 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Jan. 1949.)

Die bekannte Giftigkeit des heimischen Goldregens (*Cytisus laburnum*) hat schon frühzeitig das Interesse der Chemiker auf die Inhaltsstoffe dieser Pflanze gelenkt. Trotz einer Reihe von Arbeiten, die über die Aufarbeitung des Samens von *Cytisus laburnum* erschienen sind,¹ ist nur ein einziges Alkaloid, das Cytisin, bekannt geworden. Nur *Husemann* und *Marmé* beschrieben in ihrer ersten Arbeit¹ ein zweites Alkaloid, das sie Laburnin nannten, das *Husemann* aber später² als verunreinigtes Cytisinnitrat erkannte.

Bei der fraktionierten Destillation des Rohalkaloidgemisches aus *Cytisus laburnum*³ im Hochvakuum erkennt man aber sofort, daß außer dem Cytisin noch tiefer- und höhersiedende Basen vorhanden sind, deren Menge aber im Vergleich zum Cytisin als sehr gering bezeichnet werden kann. Wir haben nun aus der tiefersiedenden Alkaloidfraktion eine Base rein dargestellt, die im Rohalkaloidgemisch in einer Menge von durchschnittlich 1½% enthalten ist. Wir wollen dieses neue Alkaloid des Goldregens Laburnin nennen. Die Eigenschaften und die Konstitution des Laburnins bilden den Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die gesamte im Vakuum von 0,01 Torr bei 80 bis 90° (Luftbadtemp.) übergehende Rohbase wurde zunächst über das gut kristallisierende, bei 174° schmelzende Pikrat gereinigt. Das reine Laburnin stellt ein

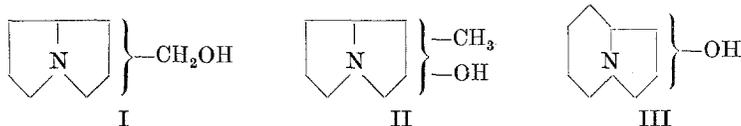
¹ *Husemann* und *Marmé*, Z. Chem. 1865, 161. — *Husemann*, Z. Chem. 1869, 677. — *A. Partheil*, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 634 (1891); Arch. Pharmaz. 230, 448 (1892). — *K. Buchka* und *A. Magelhaes*, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 253 (1891). — *H. R. Ing*, J. chem. Soc. London 1931, 2195.

² Neues Jb. Pharmaz. 31, 193 (1869).

³ Die Extraktion und Aufarbeitung der Rohalkaloide soll an anderer Stelle genau beschrieben werden.

farbloses, ziemlich bewegliches und hygroskopisches Öl dar. Es ist schwach rechtsdrehend: $[\alpha]_D = +15,45^\circ$ (in Äthanol). Zur weiteren Charakterisierung wurde das bei 182° schmelzende Pikrolonat hergestellt.

Die an der Base selbst und ihrem Pikrat und Pikrolonat durchgeführten Analysen stimmten gut auf die Formel $C_8H_{15}ON$. Die *Zerewitinoff*-Bestimmung ergab ein aktives H-Atom. Bei der Umsetzung der Base mit Methyljodid wurde sofort ein Jodmethylat erhalten; der Stickstoff liegt daher im Laburnin in tertiärer Bindung vor und das aktive H-Atom muß demgemäß an den Sauerstoff gebunden sein, dem deshalb Hydroxylfunktion zukommt. Bei der Eliminierung des N-Atoms durch *Hofmann*-schen Abbau der aus dem Jodmethylat des Laburnins hergestellten quartären Base konnte erst nach 3maligem Abbau ein N-freies Produkt erhalten werden. Aus allen diesen experimentellen Befunden war auf eine ringtertiäre Bindung des N-Atoms im Laburnin zu schließen. Für eine derartige Verbindung von der Formel $C_8H_{15}ON$ kamen dann die Strukturformeln I, II und III in Betracht, von denen die ersten zwei als Grundskelett einen Pyrrolizidinring enthalten, während III ein Derivat des Octahydroindolizins vorstellt.



Wir waren nun zuerst bestrebt, das Grundgerüst des Alkaloids selbst sicherzustellen. Wir führten zu diesem Zweck eine Oxydation des Laburnins mit Chromsäure durch. Eine Chromsäureoxydation sollte bei Verbindungen von der Formel II und III zuerst zu Ketonen, bei I dagegen zu einer Säure führen, die bei der Decarboxylierung Pyrrolizidin geben müßte. Der Oxydationsverlauf beim Laburnin ergab nun, daß eine Aminosäure gebildet wird; bei ihrer Decarboxylierung wurde eine ölige Base erhalten, deren Pikrat nach dem Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch war mit dem des Pyrrolizidins. Da das Pikrat des Pyrrolizidins nur unter Zersetzung schmilzt, haben wir zur Sicherung der Identität des Pikrats unserer Abbaubase mit dem Pikrat des synthetischen Pyrrolizidins⁴ die eutektischen Temperaturen⁵ beider Pikrate mit geeigneten anderen Stoffen bestimmt; die entsprechenden Eutektika stimmten überein.

Damit ist bewiesen, daß das Laburnin ein Abkömmling des Pyrrolizidins ist und, da die Oxydation zu einer Säure führt, gemäß Formel I

⁴ V. Prelog und S. Heimbach, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1101 (1939). — F. Galinovsky und A. Reichard, ebenda **77**, 138 (1944).

⁵ L. Kofler und A. Kofler, Angew. Chem. **53**, 434 (1940).

eine primäre Hydroxylgruppe besitzt. Unsere bisherigen Befunde weisen darauf hin, daß die $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe am C-Atom 1, also neben dem beiden Ringen gemeinsamen C-Atom angeordnet ist. Die völlige Klärstellung der Konstitution des Laburnins, deren Weg ja vorgezeichnet ist, wollen wir einer späteren Arbeit vorbehalten, sobald wir in den Besitz einer für die Klärung der noch ausstehenden Fragen hinreichenden Menge des Alkaloids gelangt sind.

Es erscheint bemerkenswert, daß im Goldregen neben Cytisin eine Base vorkommt, wenn auch in geringer Menge, die sich nicht vom Norlupinan, sondern vom Pyrrolizidin, das die Senecioalkaloide und Alkaloide aus manchen Borraginaceen und Crotalariaarten als Grundskelett enthalten, ableitet. Es ist unseres Wissens das erstmal, daß Alkaloide dieser beiden verschiedenen Gruppen nebeneinander in einer Pflanze aufgefunden wurden.

Da die Alkaloide der letztgenannten Pflanzen in der Natur aber als Ester vorkommen, die bei der alkalischen Verseifung in Aminoalkohole und meist höhere aliphatische Säuren oder Terpensäuren, die sonst in der Natur nicht aufgefunden wurden, gespalten werden, haben wir festzustellen versucht, ob unsere Base nicht auch ursprünglich als Ester im *Cytisus laburnum* vorliegt. Wir haben deshalb einmal auch eine milde, stark saure und alkalische Reaktion sowie höhere Temperaturen vermeidende Extraktions- und Aufarbeitungsmethode verwendet, erhielten dabei aber wieder die Verbindung mit freier OH-Gruppe. Es spricht daher bis jetzt nichts dafür, daß die Base im Goldregen als Ester vorliegt.

G. Menschikov beschreibt in neueren, uns nur teilweise und im Auszug bekannten Arbeiten⁶ das Spaltprodukt eines Alkaloids aus *Trachelanthus korolkovi*, das Trachelanthamidin, das nicht nur bezüglich der Molekularformel $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$, sondern auch im Schmp. des Pikrats (174°) und des Pikrolonats (182°) mit den entsprechenden Daten des Laburnins übereinstimmt. Dagegen ist das Trachelanthamidin linksdrehend, $[\alpha]_{\text{D}} = -12,96^\circ$ (ohne Angabe des Lösungsmittels). Was die Konstitution der Verbindung anlangt, so wird von *Menschikov* die gleiche Strukturformel angegeben, die von uns für das Laburnin in Betracht gezogen wird. Ob das Laburnin und das Trachelanthamidin optische Antipoden vorstellen, läßt sich aber heute noch nicht entscheiden.

Experimenteller Teil.

Reindarstellung des Laburnins.

Das aus Samen von *Cytisus laburnum* erhaltene Rohalkaloidgemisch wurde bei 0,01 Torr fraktioniert destilliert, wobei als erste Fraktion ein gelbliches Öl bei einer Luftbadtemp. von 80 bis 90° überging. Das Rohlaburnin wurde in Äther gelöst und durch Zusatz einer konz. alkohol. Pikrinsäurelösung das gut kristallisierende Pikrat gefällt. Es schmolz bei 172 bis 173° , der Schmp. stieg nach einmaligem Umlösen aus Äthanol auf 174° und blieb bei weiterem Umlösen konstant.

Zur Gewinnung des reinen Alkaloids wurden $1,108$ g Pikrat mit verd.

⁶ *G. P. Menschikov*, Chem. Abstr. **40**, 2141 (1946); **41**, 3092 (1947).

HCl zersetzt, die Pikrinsäure aus der sauren Lösung und anschließend das Laburnin aus der mit KOH alkalisch gemachten Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. 0,694 g Pikrinsäure und 0,414 g Laburnin wurden so erhalten (ber. 0,686 g Pikrinsäure und 0,422 g Laburnin). Die Base wurde noch im Hochvak. destilliert und so als völlig farbloses, bewegliches und hygroskopisches Öl, das nur schwachen Geruch aufweist, erhalten.

$C_8H_{15}ON$. Ber. C 68,03, H 10,71. Gef. C 67,87, H 10,50.

Aktiver Wasserstoff: 0,1213 g Laburnin gaben 21,04 ccm CH_4 (0° , 760 Torr); 1,07 akt. H-Atome.

Drehung: $\alpha_D^{18} = +0,60^\circ$ (absol. Äthylalkohol, $c = 7,77$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{18} = +15,45^\circ$.

Pikrat (siehe oben):

$C_{14}H_{18}O_8N_4$. Ber. C 45,42, H 4,90, N 15,15.

Gef. C 45,75, H 4,98, N 15,37.

Pikrolonat: Die Base wurde mit der ber. Menge Pikrolonsäure in Äthanol gefällt und das ausgeschiedene Kristallisat aus Äthanol nochmals umgelöst. Schmp. 181 bis 182° (u. Zers.).

$C_{18}H_{23}O_6N_5$. Ber. N 17,28. Gef. N 17,49.

Jodmethylat: 0,197 g Laburnin wurden mit 0,2 ccm Methyljodid in 1 ccm Methanol unter Rückfluß am Wasserbad 1 Stunde erhitzt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. verbleibende kristallisierte Rückstand (0,4 g) wurde aus Aceton umgelöst. Schmp. 307 bis 309° (u. Zers., *Berl*-Block).

$C_9H_{18}ONJ$. Ber. N 4,95, J 44,81. Gef. N 4,84, J 44,82.

Abbau des Laburnins zum Pyrrolizidin.

0,168 g Laburnin wurden in 0,4 ccm 2%iger Schwefelsäure aufgenommen, 0,16 g Chromtrioxyd in 3,5 ccm 7%iger Schwefelsäure zugegeben und die Mischung 45 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach kurzem Aufkochen wurde nochmals die gleiche Menge Chromsäurelösung zugesetzt und die Mischung 2 Stunden im Metallbad unter Rückfluß auf 105° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die unverbrauchte Chromsäure durch SO_2 reduziert und das Chrom mit Ammoniak gefällt. Aus dem stark ammoniakalisch gemachten Filtrat ging bei der Extraktion mit Äther nichts in diesen über. Dann wurde mit überschüssiger Barytlauge versetzt, bis zum Vertreiben des Ammoniaks gekocht, das Barium durch Einleiten von CO_2 gefällt, das Bariumsulfat-Bariumcarbonat-Gemisch abfiltriert und das Filtrat im Wasserstrahlvak. zur Trockene eingedampft. Die zurückbleibende Säure wurde in absol. Äthylalkohol aufgenommen, die alkohol. Lösung mit 2 g feingepulvertem Natronkalk versetzt, der Alkohol im Vak. entfernt und der auf diese Weise mit der zu decarboxylierenden Substanz innig gemischte Natronkalk in einer Hartglasröhre im Stickstoffstrom allmählich bis zur Rotglut erhitzt.

In die mit 5%iger HCl beschickte Vorlage destillierte ein rotbraunes Öl über. Die salzsaure Lösung wurde durch Extraktion mit Äther von nichtbasischen Zersetzungsprodukten befreit, die Ätherextraktion sodann aus stark alkalischem Medium fortgesetzt, wobei die Extraktionskölbchen jeweils mit einigen ccm verd. HCl beschickt wurden; die rot gefärbte salzsaure Schicht wurde vom Äther abgetrennt, im Vak. vom restlichen Äther befreit und dann mit Platinoxid als Katalysator hydriert: 13 ccm H_2 (15°, 745 Torr) wurden aufgenommen. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Bei der Destillation der erhaltenen Base im Kugelrohr ging die Hauptmenge bei 145 bis 160° (Luftbadtemp., 745 Torr) über. Die piperidin-ähnlich riechende Flüssigkeit wurde in Äther gelöst und gab bei Zusatz von ätherischer Pikrinsäurelösung ein kristallisiertes Pikrat, das aus Methanol umgelöst wurde. Es schmolz dann bei 257 bis 259° u. Zers. (Kofler-Apparat). Im Gemisch mit dem Pikrat des synthet. Pyrrolizidins lag der Zersp. bei der gleichen Temp.

Es wurden noch unter dem Mikroskop nach Kofler die eutektischen Temperaturen von Gemischen des Pyrrolizidinpikrats mit 3,5-Dimethyl-2-äthylpyridin-pikrat: 145 bis 146°, d-Lupanin-pikrat: 167° und Diphenyl-carbazid: 143 bis 144° bestimmt.

Das Pikrat unserer Abbaubase gab im Gemisch mit diesen drei Verbindungen die gleichen eutekt. Temp. wie das synthet. Pyrrolizidin-pikrat.

Schonende Aufarbeitung des Alkaloidgemisches aus Cytisus laburnum. 500 g fein gemahlene Samen von Cytisus laburnum wurden im Soxhletapparat mit Methanol erschöpfend extrahiert; das Methanol wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand mit 60 ccm 20%iger Essigsäure aufgenommen und die Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Dann wurde stark ammoniakalisch gemacht und weiter mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand nach 20stündiger Extraktion aus ammoniakalischer Lösung (1 g) wurde bei 0,01 Torr destilliert; bei 80 bis 95° Luftbadtemp. gingen 0,038 g Öl über, das fast reines Laburnin vorstellte. Schmp. des Pikrats 174°. Durch weitere Chloroformextraktion der mit KOH stark alkalisch gemachten Lösung wurden noch 0,065 g Laburnin erhalten.