

## Zur Kenntnis des Oxylupanins.

Von

F. Galinovsky und M. Pöhm.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 8. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Das Oxylupanin wurde zuerst von *Bergh*<sup>1</sup> aus dem Samen von *Lupinus polyphyllus* L. neben dem als Hauptalkaloid vorkommenden *d*-Lupanin erhalten. Die beiden Alkaloide konnten, nachdem sie aus den Samen mit salzsäurehaltigem Alkohol extrahiert waren, im wesentlichen durch ihre unterschiedliche Löslichkeit in Äther — das Oxylupanin ist im Gegensatz zum Lupanin in Äther schwer löslich — getrennt werden. Aus 15 kg Samen wurden so 200 g *d*-Lupanin und 15 g Oxylupanin gewonnen. Das Oxylupanin kristallisierte aus wasserhaltigem Aceton mit 2 Molekülen Kristallwasser und schmolz dann bei 76 bis 77°, wasserfrei bei 172 bis 174°. Die Analysen stimmten auf die Formel  $C_{15}H_{24}O_2N_2$ . Die Verbindung war rechtsdrehend und erwies sich als einsäurige Base. Mit Essigsäureanhydrid wurde ein nicht kristallisierendes Acetylderivat erhalten. Daraus schloß *Bergh* auf das Vorliegen einer Hydroxylgruppe. Die versuchte Reduktion zum Lupanin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor gelang nicht eindeutig.

*Beckel*<sup>2</sup> erhielt in der Folge das Oxylupanin aus derselben Lupinenart und aus Extrakten von *Lupinus angustifolius*. Die Überführung der Base in Lupanin mittels Jodwasserstoffsäure und Phosphor wurde von ihm sehr verbessert, es konnte *d*-Lupanin als Goldsalz und Rhodanid identifiziert werden. In neuerer Zeit hat sich noch *Ueno*<sup>3</sup> mit dem Alkaloid beschäftigt. Seine Arbeit ist uns leider nur aus dem Referat bekannt. Es findet sich darin die unverständliche, mit den früheren

<sup>1</sup> *G. Bergh*, Arch. Pharmaz. **242**, 416 (1904).

<sup>2</sup> *A. Beckel*, Arch. Pharmaz. **248**, 451 (1910); **250**, 691 (1912).

<sup>3</sup> *M. Ueno*, J. pharmac. Soc. Japan **50**, 435 (1930); Brit. chem. Abstr. **1930**, 1454. — Siehe auch *T. A. Henry*, The Plant Alkaloids, S. 131. London. 1949.

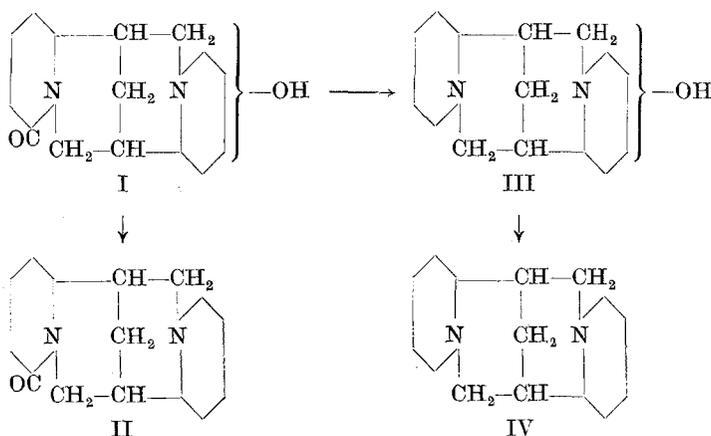
Ergebnissen<sup>4</sup> in Widerspruch stehende Angabe, daß das Oxylupanin eine primäre Hydroxylgruppe enthält und bei der Oxydation in einen Aldehyd übergeht.

Im Laufe unserer Arbeiten über Alkaloide der Sparteingruppe haben wir uns schon zur Aufklärung dieser Widersprüche auch mit dem Oxylupanin beschäftigt. Als Ausgangsmaterial dienten uns Samen einer perennierenden Lupine. Die Trennung des aus den Samen durch Extraktion mit Methylalkohol erhaltenen Alkaloidgemisches gelang ausgezeichnet durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum. Dabei destilliert das *d*-Lupanin im Luftbad bei 160° über, während das Oxylupanin erst bei 180 bis 190° als harzartig erstarrende Masse übergeht. Durch Umlösen aus Aceton und Sublimation im Hochvakuum kann es dann rein und wasserfrei erhalten werden. Der Schmp. der reinen Verbindung lag bei 173 bis 174°. Aus wasserhaltigem Aceton wurde sie mit 2 Mol. Kristallwasser erhalten. Betreffend Schmelzpunkte, Molekularformel, Drehung usw. können wir die Angaben *Berghs* im allgemeinen bestätigen. Zwecks Wasserabspaltung erhitzen wir das Oxylupanin mit Phosphoroxxyd und hydrierten die entstandene Doppelbindung sofort katalytisch. Das Hydrierungsprodukt stellte optisch reines *d*-Lupanin vor. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* ergab 1 akt. H-Atom. Damit sind die Befunde von *Bergh* und *Beckel*, daß das Oxylupanin, wie schon der für das Alkaloid vorgeschlagene Name besagt, ein Monohydroxyderivat (I) des Lupanins (II) vorstellt, bestätigt und weiter erhärtet.

Da wir früher gefunden hatten<sup>5</sup>, daß sich die Laktamgruppe im Lupanin bei der Hydrierung mit Platinoxxyd als Katalysator unter Normalbedingungen leicht reduzieren läßt, haben wir auch das Oxylupanin in gleicher Weise reduziert. Es wurde dabei die für die Reduktion der CO- zur CH<sub>2</sub>-Gruppe notwendige Menge Wasserstoff aufgenommen und eine schön kristallisierte Verbindung vom Schmp. 154 bis 155° erhalten. Sie hatte die erwartete Formel C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>2</sub>, gab als zweisäurige Base ein Dipikrat und analog dem Spartein ein Monojodmethylat. Der Sauerstoff hat die gleiche Funktion wie im Oxylupanin, was durch die *Zerewitinoff*-Bestimmung erwiesen wurde. Die in der gleichen Weise wie beim Oxylupanin durchgeführte Wasserabspaltung ergab ein öliges, unbeständiges Produkt, das sofort katalytisch hydriert wurde und dabei in *l*-Spartein überging. Die Base vom Schmp. 154 bis 155° ist also ein Monohydroxyderivat (III) des Sparteins (IV).

<sup>4</sup> Diesen zufolge besitzt ja das Oxylupanin das C—H—N-Gerüst des Sparteins, kann also, da dieses nur sekundäre und tertiäre C-Atome enthält, keine primäre OH-Gruppe aufweisen. Die Strukturformel des Sparteins wurde allerdings erst im Jahre 1933 sichergestellt.

<sup>5</sup> *F. Galinovsky* und *E. Stern*, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 132 (1944).



Es war noch festzustellen, ob die Hydroxylgruppe im Oxylylupanine und in der durch katalytische Reduktion daraus erhaltenen Verbindung an ein sekundäres oder tertiäres C-Atom gebunden ist. Die Wasserabspaltungsversuche an beiden Basen hatten schon gezeigt, daß sich die OH-Gruppe ziemlich schwer abspalten läßt, was für eine sekundäre Hydroxylgruppe sprach. Es wurde nun versucht, durch Oxydation zum Keton den eindeutigen Beweis dafür zu erbringen. Es wurde zu diesem Zweck das Hydroxylderivat des Sparteins vom Schmp. 154 bis 155° nach *Oppenauer* mit Al-tert. Butylat und Cyclohexanon in Toluol oxydiert und dabei eine Verbindung erhalten, die als Monohydrat bei 87° schmolz und nach der Analyse und Oximbildung das erwartete Keton vorstellte. Der sekundäre Charakter der Hydroxylgruppe für die Base vom Schmp. 154 bis 155° und damit auch für das Oxylylupanine ist also entgegen den Angaben einer Literaturstelle<sup>3</sup> erwiesen.

### Experimenteller Teil.

#### Isolierung des Oxylylupanins.

Je 500 g feingemahlene Samen von *Lupinus perennis*<sup>6</sup> wurden im Soxhlet mit Methanol erschöpfend extrahiert, wozu eine Extraktionszeit von 25 bis 30 Stdn. nötig war. Der Extrakt wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in 2 n-HCl aufgenommen. Nach Filtrieren über Glaswolle wurde die tiefbraun gefärbte Flüssigkeit mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt; dann wurde mit KOH stark alkalisch gemacht und wieder mit Chloroform ausgezogen. Dieser letztere Chloroformextrakt wurde eingedampft und im Vak. von den letzten Resten des Lösungsmittels befreit. Aus 1 kg Samen wurden so 27 g des Rohalkaloidgemisches erhalten, das im Vak. von 0,3 Torr destilliert wurde. Die Hauptmenge, 15,4 g, ging bei einer Luftbadtemp.

<sup>6</sup> Die Samen wurden vom Samenhaus *Natlacen*, Wiener Neustadt, als von perennierender Lupine stammend, bezogen. Es dürfte sich wohl um *Lupinus polyphyllus* gehandelt haben.

von 160 bis 170° als viskoses Öl über. Es war hauptsächlich *d*-Lupanin. Bei 180 bis 195° gingen 10 g Substanz über, die meist in Form eines hellgelben Harzes erstarrte. Dieses wurde in heißem Aceton gelöst und auskristallisieren gelassen. 5,5 g eines weißen Kristallisats wurden erhalten. Die Mutterlauge wurde mit Äther und schließlich mit Petroläther versetzt, wodurch weitere 4 g an kristallisiertem Produkt erhalten wurden. Nach nochmaligem Umlösen aus Aceton und Sublimation im Hochvak. bei 170 bis 175° (Luftbad) lag der Schmp. des Alkaloids bei 173 bis 174°. Insgesamt wurden aus 1 kg Samen 8 g Oxylupanin in reinem Zustand gewonnen.

$C_{15}H_{24}O_2N_2$ . Ber. C 68,15, H 9,15, N 10,55.

Gef. C 68,18, H 9,05, N 10,69.

*Aktiver Wasserstoff.* 0,2770 g Oxylupanin gaben 26,0 ccm  $CH_4$  (24°, 746 Torr); 1,01 akt. H-Atome.

Beim Umlösen des Oxylupanins vom Schmp. 173 bis 174° aus wäßrigem Aceton wurde das Dihydrat in großen, farblosen Prismen erhalten. Schmp. 76 bis 77°.

$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot 2 H_2O$ . Ber. N 9,33. Gef. N 9,55.

*Wasserbestimmung.* Durch Trocknen des Hydrats bei 70° im Wasserstrahlvak. wurde ein  $H_2O$ -Gehalt von 11,92% ermittelt (ber. für 2  $H_2O$ : 12,00%).

*Drehung.*  $\alpha_D^{18} = +1,15^\circ$  [Wasser,  $c = 3,59$  (Dihydrat), 0,5-dm-Rohr];  $[\alpha]_D^{18} = +64,1^\circ$  (*Bergh*<sup>1</sup> gibt für das Dihydrat in Wasser eine spezif. Drehung von  $+64,12^\circ$  an).

*Hydrochlorid.* Das beim Eindampfen einer mit HCl neutralisierten wäßr. Lösung des Oxylupanins erhaltene Salz ließ sich im Hochvak. bei 210 bis 230° Luftbadtemp. sublimieren. Schmp. 296 bis 298° (*Bergh*<sup>1</sup>: 273°, *Beckel*<sup>2</sup>: 283°).

$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$ . Ber. Cl 11,85. Gef. Cl 11,76.

*Benzoylderivat.* 0,1 g wasserfreies Oxylupanin wurden in 0,4 ccm Pyridin mit 0,1 ccm Benzoylchlorid im zugeschmolzenen Röhrchen 4 Stdn. auf 100° erhitzt; nach dem Erkalten wurde mit 20 ccm Chloroform versetzt, mehrmals mit verd. HCl ausgeschüttelt, dann alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Der Eindampfrückstand wurde im Hochvak. destilliert. Die Hauptfraktion ging bei 220 bis 230° (Luftbad) über. Sie kristallisierte und schmolz nach dem Umlösen aus Aceton bei 202 bis 203° (bei *Ueno*<sup>3</sup> wird für die Benzoylverbindung ein Schmp. von 199° angegeben).

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ . Ber. N 7,60. Gef. N 7,62.

*Jodmethylat.* 0,5 g wasserfreies Oxylupanin wurden in 1,5 ccm Chloroform mit 0,4 ccm Methyljodid im Einschlußrohr 45 Min. auf 100° erhitzt. Der erhaltene weiße Kristallbrei wurde abgesaugt, in wenig heißem Wasser gelöst und Aceton bis zur Trübung der Lösung zugegeben. Weiße Nadeln vom Schmp. 258 bis 259° u. Zers. (Schmp. nach *Bergh*<sup>1</sup>: 228,5 bis 230,5°, nach *Beckel*<sup>2</sup>: 239 bis 241°; *Ueno*<sup>3</sup> gibt 2 Jodmethylate vom Schmp. 238 bis 239° und 236 bis 239° an). Die Analyse unseres Jodmethylates stimmte auf das Monojodmethylat.

$C_{16}H_{27}O_2N_2J$ . Ber. C 47,29, H 6,70, J 31,24.

Gef. C 47,39, H 6,90, J 31,17.

## Wasserabspaltung aus Oxylupanin.

Da bei Vorversuchen zur Wasserabspaltung beim Erhitzen von Oxylupanin mit Phosphorpentoxyd in Toluol das Ausgangsmaterial größtenteils unangegriffen blieb, wurde die Wasserabspaltung in folgender Weise durchgeführt: 0,15 g Alkaloid vom Schmp. 173 bis 174° wurden mit 0,8 g  $P_2O_5$  innig vermischt und im Metallbad 5 Stdn. auf 170° erhitzt. Dann wurde unter Kühlung mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformrückstand wurde im Vak. von 0,1 Torr destilliert, wobei bei 165 bis 175° Luftbadtemp. 0,074 g eines viskosen Öles übergingen, das sofort in Eisessig mit 0,05 g Pd-Mohr als Katalysator hydriert wurde. In 30 Min. wurden 7,2 ccm Wasserstoff (20°, 746 Torr) aufgenommen (ber. für die Absättigung einer Doppelbindung: 7,3 ccm  $H_2$ ). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit wenig Wasser verdünnt, die Lösung neutralisiert, schließlich stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand ging bei der Destillation bei 0,1 Torr und 165 bis 170° als farbloses Öl über, das nach den Eigenschaften reines *d*-Lupanin vorstellte.

*Drehung.*  $\alpha_D^{20} = +2,44^\circ$  (absol. Äthylalkohol,  $c = 6,14$ , 0,5-dm-Rohr);  $[\alpha]_D^{20} = +79,5^\circ$  (über das Bitartrat gereinigtes *d*-Lupanin zeigte im gleichen Lösungsmittel eine spezif. Drehung von  $+79,8^\circ$ ).

Das Pikrat der hydrierten Verbindung (aus Alkohol) zeigte einen Schmp. von 180°, das Perchlorat (aus Wasser) schmolz bei 211 bis 212°. Beide Derivate gaben im Gemisch mit den entsprechenden Salzen des *d*-Lupanins keine Erniedrigung des Schmp.

## Katalytische Reduktion des Oxylupanins.

0,286 g wasserfreies Oxylupanin wurden in 25 ccm 2 n-HCl mit Pt (aus 0,2 g  $PtO_2$ ) als Katalysator hydriert. In 24 Stdn. wurden bei 17° und 750 Torr 53 ccm  $H_2$  aufgenommen (ber. für einen Verbrauch von 2  $H_2$ : 52 ccm). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die alkalisch gemachte Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand kristallisierte und sublimierte im Vak. von 0,1 Torr bei 135 bis 145° (Luftbad). Die Verbindung kristallisierte beim Umlösen aus Äther in schönen Nadeln vom Schmp. 154 bis 155°.

$C_{15}H_{26}ON_2$ . Ber. C 71,95, H 10,47, N 11,20.

Gef. C 72,22, H 10,57, N 11,16.

*Aktiver Wasserstoff.* 0,2150 g Base gaben 21,3 ccm  $CH_4$  (22°, 751 Torr); 1,01 akt. H-Atome.

*Drehung.*  $\alpha_D^{20} = -0,69^\circ$  (absol. Äthylalkohol,  $c = 5,43$ , 0,5-dm-Rohr);  $[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ$ .

*Dipikrat.* In Alkohol mit der ber. Menge Pikrinsäure hergestellt, Schmp. 198°.

$C_{27}H_{32}O_{15}N_8$ . Ber. N 15,82. Gef. N 15,97.

*Jodmethylat.* 0,10 g der Base wurden in 1 ccm Methanol mit 0,3 ccm Methyljodid 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung im Vak. trat auf Zusatz von Aceton Kristallisation ein. Schmp. der in weißen Nadeln kristallisierten Verbindung nach dem Umlösen aus Aceton: 230 bis 232° u. Zers.

$C_{16}H_{29}ON_2J$ . Ber. J 32,35. Gef. J 32,30.

*Wasserabspaltung.* 0,180 g des Reduktionsproduktes wurden mit 0,9 g  $P_2O_5$  vermengt 4 Stdn. im Metallbad auf  $140^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten wurde etwas Eiswasser zugegeben, stark alkalisch gemacht und die ungesättigte Base mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde mit  $n/10$ -HCl kongosauer gemacht und die Lösung zuerst im Vak. eingengt, dann im Exsikkator zur Trockene gebracht. 0,140 g Hydrochlorid wurden erhalten. Die Dehydroverbindung nahm bei der katalytischen Hydrierung (10 ccm 1 n-HCl, 0,05 g Pd-Mohr) 11,5 ccm Wasserstoff ( $15^\circ$ , 748 Torr) auf (ber.: 11 ccm  $H_2$ ). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die alkalische Lösung ausgeäthert und der Ätherrückstand im Ölvak. destilliert. Bei  $95$  bis  $105^\circ$  (Luftbad) gingen 0,105 g *l*-Spartein über.

*Drehung.*  $\alpha_D^{18} = -0,26^\circ$  (absol. Äthylalkohol,  $c = 3,21$ , 0,5-dm-Rohr);  $[\alpha]_D^{18} = -16,2^\circ$  (*l*-Spartein:  $[\alpha]_D = -16,3^\circ$ ).

Pikrat (aus Alkohol): Schmp.  $205$  bis  $206^\circ$  u. Zers., gleichbleibend in Mischung mit Sparteindipikrat.

Auch die Oxydation der Base mit Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung zum Oxyspartein, Schmp.  $87^\circ$ , bewies das Vorliegen von Spartein.

### Oxydation der Base vom Schmp. $154$ bis $155^\circ$ nach Oppenauer.

Da Vorversuche zur Oxydation des Alkamins mit  $CrO_3$  in Eisessig und schwefelsaurer Lösung keine brauchbaren Ergebnisse lieferten, wurde nach Oppenauer<sup>7</sup> oxydiert. 0,20 g der Verbindung wurden in 30 ccm trockenem Toluol mit 1 g Al-*tert.* Butylat und 8 ccm Cyclohexanon 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mehrmals mit 2 n- $H_2SO_4$  ausgeschüttelt, der wäßrigen Phase mit Äther das gelöste Cyclohexanon entzogen, die Lösung stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die bei der Destillation des Ätherrückstandes bei  $140$  bis  $150^\circ$  (Luftbad) und 0,5 Torr übergehende Fraktion kristallisierte an der Luft unter Wasseraufnahme und schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei  $87^\circ$ . Die Verbindung stellt nach der Analyse das Monohydrat des erwarteten Ketons vor.

$C_{15}H_{24}ON_2 \cdot H_2O$ . Ber. C 67,63, H 9,84, Gef. C 67,74, H 9,92.

Zur Analyse des wasserfreien Ketons wurde die Verbindung in eine Kapillare destilliert und diese erst kurz vor der Wägung geöffnet.

$C_{15}H_{24}ON_2$ . Ber. C 72,54, H 9,74. Gef. C 72,59, H 9,73.

*Oxim.* 0,10 g frisch destilliertes Keton wurden in 0,5 ccm Äthylalkohol mit 0,10 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,2 g  $Na_2CO_3$  2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde tropfenweise 1 ccm Wasser zugegeben und der Alkohol zum Teil im Vak. vertrieben. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Alkohol umgelöst, das Oxim schmolz dann bei  $244$  bis  $245^\circ$ .

$C_{15}H_{25}ON_2$ . Ber. N 15,96. Gef. N 16,05.

Die Mikro-C,H-Analysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des I. und II. Chemischen Universitäts-Laboratoriums durchgeführt.

<sup>7</sup> R. V. Oppenauer, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **56**, 137 (1937). Siehe auch Oxydation des Retronecanols zum Retronecanon: R. Adams und K. E. Hamlin, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2597 (1942).