

Über das Monohydrochlorid und Monoaminoxid des Lupanins.

Von

F. Galinovsky und G. Kainz.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 6. Dez. 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 7. Dez. 1950.)

Gelegentlich einer neuerlichen Untersuchung der Alkaloide von *Lupinus albus* ging bei der Trennung der Alkaloide durch fraktionierte Destillation bei 0,01 Torr nach Abtrennung des Lupanins bei einer Temperatur von über 190° eine Verbindung als Sublimat über, die nach weiterer Reinigung bei 263 bis 265° schmolz, an der Luft Wasser anzog und sich dabei in ein Dihydrat vom Schmp. 128 bis 129° umwandelte. *J. F. Couch*¹ hatte vor einiger Zeit aus in Amerika vorkommenden Lupinen ein Alkaloid vom Schmp. 256 bis 257° isoliert, das gleichfalls ein Dihydrat vom Schmp. 128 bis 129° gab. Die Molekularformel dieses als Trilupin bezeichneten Alkaloids war $C_{15}H_{24}O_3N_2$. *Couch* sah das Trilupin als Diaminoxid des d-Lupanins an. Zu dieser Annahme kam er vor allem dadurch, daß einerseits das Trilupin mit Salzsäure in das Lupanin-dihydrochlorid überging, andererseits beim Einwirkenlassen von Calciumperoxyd auf d-Lupanin-dihydrochlorid eine Verbindung erhalten wurde, die mit Trilupin identisch war.

Da nun auch die C,H-Werte unserer aus *Lupinus albus* gewonnenen Verbindung einigermaßen auf die Molekularformel des Trilupins paßten, hielten wir zuerst eine Identität unserer Verbindung mit dem Trilupin von *Couch* für möglich, zweifelten aber aus verschiedenen, später noch erwähnten Gründen an dem Vorliegen eines Diaminoxids des Lupanins. Um die Frage kurzerhand zu entscheiden, führten wir eine katalytische Hydrierung unseres Produktes mit Platinoxid nach *Adams* durch. Da die CO-Gruppe des Lupanins, wie schon früher gezeigt wurde², bei diesen Bedingungen unter Verbrauch von 2 Mol. Wasserstoff und Bildung von Spartein glatt reduziert wird, müßte ein Lupanin-di-N-oxid, wenn es bei

¹ J. Amer. chem. Soc. 58, 1296 (1936); 59, 1469 (1937).

² F. Galinovsky und E. Stern, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 132 (1944).

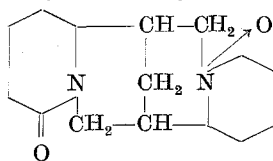
der katalytischen Reduktion in Spartein übergeht, 4 Mol. Wasserstoff verbrauchen. Bei der Hydrierung des Hydrats mit PtO_2 als Katalysator erhielten wir nun erwartungsgemäß Spartein, wobei aber nur die zur Reduktion der CO-Gruppe zur CH_2 -Gruppe nötigen 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Die Struktur eines Diaminoxids war damit ausgeschlossen. Bei der daraufhin erfolgten weiteren Untersuchung unserer Verbindung erwies sich überraschenderweise, daß sie Chlor enthielt, das in wäßr. Lösung mit AgNO_3 fällbar war. Das Hydrat besaß nach der Gesamtanalyse die Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und stellte das schon bekannte Lupanin-monohydrochlorid³ vor, das bei der Aufarbeitung der Alkaloide, wie sie im experimentellen Teil näher beschrieben ist, im Chloroformextrakt der *alkalischen* Lösung enthalten war. Das so gewonnene Lupanin-monohydrochlorid war aber, wie seine Drehung und weitere Versuche damit zeigten, nicht das Hydrochlorid des reinen d-Lupanins, sondern entsprechend dem Vorkommen von d-Lupanin und d,l-Lupanin in *Lupinus albus* ein Gemenge der Monohydrochloride des d-Lupanins und d,l-Lupanins.

Wir haben aus diesem Grunde auch das reine d-Lupanin-monohydrochlorid dargestellt und seine Eigenschaften untersucht. Man erhält es aus dem Dihydrochlorid beim Erhitzen im Vakuum; dabei sublimiert es nach der HCl-Abspaltung bei einer Temperatur von 180 bis 200° und zeigt dann einen Vak.-Schmp. von 265 bis 266°. An der Luft zieht das Monohydrochlorid Wasser an und geht ebenso wie beim Umlösen in ein Dihydrat über, das im Vak.-Röhrchen bei 131 bis 132° schmilzt. Wir führten weiters Extraktionsversuche mit d-Lupanin-dihydrochlorid aus schwach alkalischer Lösung mit Chloroform durch und fanden im Extrakt neben d-Lupanin immer etwas d-Lupanin-monohydrochlorid. Das im Chloroform vorgefundene Hydrochlorid kann sich dabei zumindest teilweise auch nachträglich aus dem d-Lupanin in der Chloroformlösung gebildet haben, da beim Stehenlassen von reinem d-Lupanin in Chloroform in Gegenwart von Wasser und bei Belichtung, wie wir nachgewiesen haben, Monohydrochlorid entsteht. Mit dieser Tatsache steht auch die Beobachtung im Einklang, daß wir bei der Aufarbeitung des Alkaloidgemisches aus *Lupinus albus* im Chloroform immer weit größere Mengen des Lupanin-monohydrochlorids fanden, wenn die alkalische Lösung nicht im Extraktor mit Chloroform extrahiert, sondern im Scheidetrichter damit ausgeschüttelt wurde, wobei sich starke Emulsionen bildeten, deren Trennung nur langsam erfolgte. Wir werden uns mit diesen Erscheinungen, die wir auch gelegentlich der Aufarbeitung und Extraktion von Alkaloidgemischen bei anderen Alkaloiden von Lactamcharakter beobachten konnten, später noch näher befassen. Vorläufig ist nur zu

³ *Th. A. Henry, The Plant Alkaloids, 4th ed., London: J. & A. Churchill Ltd. 1949. S. 128.*

sagen, daß das Auffinden der Monohydrochloride solcher Lactame im Chloroformextrakt der wäßrig-alkalischen Lösungen im Verein mit ihrer relativ großen Flüchtigkeit bei nicht genauer Untersuchung dazu führen kann, sie als genuine Alkaloide mit mehreren O-Atomen anzusehen, da ja analytisch 1 Cl-Atom im Molekül ungefähr 2 O-Atomen entspricht.

Wir haben uns nun noch näher mit dem *Lupanin-aminoxyd* befaßt. Es war uns schon unwahrscheinlich vorgekommen, daß das Lupanin ein Diaminoxyd geben soll, erstens aus theoretischen Gründen, da ein lactamartig gebundenes N-Atom wegen der Mesomerie der Säureamid-Gruppe nur geringe Tendenz zeigen wird, noch Sauerstoff anzulagern, zweitens, weil selbst das Spartein mit 2 basischen N-Atomen nur ein Monoaminoxyd gibt⁴. Wir haben daher den Versuch von *Couch*⁵, der durch Einwirkenlassen von CaO₂ auf Lupanin-dihydrochlorid zum Diaminoxyd gelangte, wiederholt, konnten aber bei der Aufarbeitung des Versuches nach seinen Angaben und Extraktion der wäßrigen, schwach alkalischen Lösung mit Chloroform wieder nur das Monohydrochlorid des d-Lupanins erhalten. Ein Monoaminoxyd des Lupanins haben bereits *E. Ochiai*, *Y. Ito* und *M. Maruyama*⁶ als öliges Produkt bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf d-Lupanin bekommen. Wir haben diesen Versuch ebenfalls durchgeführt und eine glasige, hygroskopische Substanz erhalten, die bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium 1 Mol.



Wasserstoff verbrauchte und dabei wieder in d-Lupanin übergang. Nach diesem Ergebnis und der Analyse von Derivaten, die mit den von den japanischen Autoren hergestellten anscheinend identisch sind, ist die mit H₂O₂ aus d-Lupanin erhaltene Verbindung ein Monoaminoxyd, dem die vorstehende Formel zukommen muß, in der das O-Atom der N-Oxyd-Gruppe an das basische N-Atom gebunden ist. Übereinstimmend mit diesem Resultat und den theoretischen Überlegungen ist auch der Befund der genannten japanischen Autoren⁶, daß das N-Isoamylpiperidin mit H₂O₂ ein Aminoxyd gibt, das N-Isoamylpiperidon dagegen nicht. Während also die Existenz eines Monoaminoxyds des d-Lupanins gesichert ist, erscheint die des Diaminoxyds nicht bewiesen und sehr unwahrscheinlich.

Experimenteller Teil.

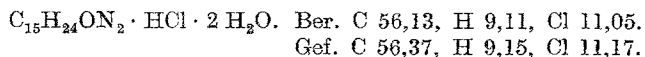
Extraktion der Samen von Lupinus albus und Aufarbeitung des Alkaloidgemisches. Der feingemahlene Samen der einheimischen Weißlupine wurde

⁴ *Max* und *Michel Polonovski*, Bull. Soc. chim. France [5] **3**, 891 (1936).

⁵ *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1296 (1936).

⁶ *J. pharmac. Soc. Japan* **59**, 270 (1939); Chem. Zbl. **1940 I**, 1841.

im Soxhlet mit Methanol erschöpfend extrahiert. Nach Abdestillieren des Methanols, zum Schluß im Vak., wurde der zähflüssige Rückstand in heißem Wasser gelöst, nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. mit konz. HCl versetzt und mit Chloroform im Extraktor ausgezogen. — Die Lösungen neigten stark zur Emulsionsbildung, wie auch schon früher von anderen Autoren beobachtet worden war. Insbesondere bei dem Versuch, den Rohextrakt unter Erhitzen in verd. HCl zu lösen, entstanden viskose Lösungen, die später beim Ausschütteln mit Chloroform im Scheidetrichter starke, schwer trennbare Emulsionen ergaben. Durch Ausziehen der Lösung im Chloroformextraktor konnte die Emulsionsbildung weitgehend hintangehalten werden. — Die salzsaure Lösung wurde sodann im Vak. eingeeengt, alkalisch gemacht und wieder im Extraktor mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Chloroforms resultierten die Rohalkaloide, die durch Destillation bei 0,01 Torr getrennt wurden. Aus 1 kg Samen wurden folgende Alkaloidmengen erhalten: 7,3 g Lupanin, bis zirka 190° (Luftbad) übergehend, und 0,3 g eines Sublimates, das bei 190 bis 230° Luftbadtemp. langsam überging. Ein Vielfaches dieser hoch übergehenden Fraktion wurde erhalten, wenn die alkalische Lösung der Alkaloide im Scheidetrichter ausgeschüttelt wurde, wobei wieder starke Emulsionen auftraten. Aus der Hauptfraktion konnten durch Kristallisation aus Petroläther 3,92 g des schwerer löslichen rac. Lupanins abgetrennt werden. Schmp. 98 bis 99°. Der Rest erwies sich als d-Lupanin, das über das D-Bitartrat gereinigt wurde. Das bei 190 bis 238° übergehende gelblich gefärbte Sublimat wurde aus Aceton-Essigester umgelöst, wobei es rein weiß erhalten wurde, und nochmals im Hochvak. bei 180 bis 200° (Luftbad) sublimiert. Es schmolz dann im Vak.-Röhrchen bei 263 bis 265° (Berlblock). Die Verbindung zog an der Luft Wasser an und ging ebenso wie beim Umlösen in ein Dihydrat vom Schmp. 128 bis 129° über. Sie löste sich sehr gut in Wasser und Alkohol, gut in Chloroform, heißem Aceton und Essigester und war fast unlöslich in Äther und Petroläther. Sie enthielt Chlor, das sich mit AgNO₃ in wäßr. Lösung fällen ließ. Nach der Analyse und allen Eigenschaften lag das Monohydrochlorid des Lupanins vor. Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals aus Aceton-Wasser umgelöst, bei 10 Torr und 40° getrocknet und dann 1 Std. an der Luft stehengelassen.



Wasserbestimmung. 0,0959 g Hydrat wurden im Wasserstrahlvak. 1 Std. auf 130 bis 140° erhitzt und dann im Exsikkator über P₂O₅ auskühlen gelassen. Die Gewichtsabnahme betrug 0,0108 g, was einem Wassergehalt von 11,26% entspricht. Ber. für 2 H₂O: 11,23%.

Drehung. $\alpha_D = 0,78^\circ$ (Wasser, c = 4,1, 0,5-dm-Rohr): $[\alpha]_D^{20} = + 38,0^\circ$; diese Drehung des Hydrats entspricht einer spezif. Drehung des wasserfreien Monohydrochlorids von $+ 42,8^\circ$ (d-Lupanin-monohydrochlorid: $[\alpha]_D^{20} = + 63,60^\circ$).

Katalytische Hydrierung. 0,15 g der wasserfreien Verbindung wurden in 5%iger Salzsäure mit PtO₂ als Katalysator hydriert. In 21 Stdn. wurden bei 23° und 750 Torr 27 ccm H₂ aufgenommen, während sich für die Reduktion der CO- zur CH₂-Gruppe 26 ccm H₂ berechnen lassen. Bei der üblichen Aufarbeitung der Hydrierung wurde Spartein erhalten. Schmp. des Pikrates 206°. Bei der Oxydation des erhaltenen Sparteins mit Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung wurde eine kristallisierte Substanz erhalten, deren Schmp.

nach 2maligem Umlösen aus Petroläther bei 99 bis 102° lag. Sie war also ein Gemenge von l-Oxysparteïn (Schmp. 87°) und d,l-Oxysparteïn (Schmp. 112°).

d-Lupanin-monohydrochlorid. d-Lupanin-dihydrochlorid wurde nach Couch⁵ durch Versetzen von reinstem d-Lupanin in Alkohol-Aceton-Lösung mit konz. HCl hergestellt. Die auskristallisierte Verbindung wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vak.-Exsikkator über Schwefelsäure stehen gelassen. Das Hydrochlorid schmolz dann bei 164° unscharf und wurde bei weiterem Erhitzen nach Gasentwicklung (HCl-Abspaltung) wieder fest. Die Analyse bestätigte das Vorliegen des Dihydrochlorids des d-Lupanins. Die Verbindung war hiezu noch über P₂O₅ im Exsikkator, dann 2 Stdn. an der Luft stehengelassen worden.

C₁₅H₂₄ON₂ · 2 HCl · H₂O. Ber. Cl 20,90. Gef. Cl 20,62, 21,00.

Ein Teil des Dihydrochlorids wurde bei 0,01 Torr erhitzt, wobei nach Abspaltung von HCl das d-Lupanin-monohydrochlorid bei 180 bis 200° Luftbadtemp. sublimierte. Es schmolz im Vak.-Röhrchen bei 266 bis 267° (korr.). Durch Umlösen aus Aceton-Wasser wurde wieder das Dihydrat erhalten, das im offenen Röhrchen unscharf bei 127 bis 129° (Entweichen von H₂O), im Vak.-Röhrchen bei 131 bis 132° schmolz.

Drehung. $\alpha_D = +0,94^\circ$ (Wasser, $c = 3,33$, 0,5-dm-Rohr): $[\alpha]_D^{20} = +56,46^\circ$; diese Drehung des Dihydrats entspricht einer spezif. Drehung des wasserfreien Hydrochlorids von $+63,60^\circ$.

Beim Versetzen der wäbr. Lösungen des Monohydrochlorids mit Pikrinsäure und Platinchlorwasserstoffsäure wurden ein Pikrat vom Schmp. 180° und ein Chloroplatinat vom Zersp. 224° erhalten, die erwartungsgemäß identisch waren mit dem Pikrat und Chloroplatinat des d-Lupanins.

Extraktionsversuch. Eine wäbr. Lösung von d-Lupanin-dihydrochlorid wurde gegen Lackmus alkalisch gemacht und im Extraktor mit Chloroform ausgezogen. Das Chloroform wurde abdestilliert, der ölige Rückstand, der zur Hauptsache aus Lupanin bestand, mit Äther aufgenommen und die Ätherlösung vom Ungelösten abgegossen. Der nun hinterbleibende Rückstand wurde in heißem Aceton, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt waren, gelöst. Nach einigem Stehen bei 0° schieden sich Kristalle aus, die nach vorsichtigem Trocknen im Vak.-Röhrchen bei 132° schmolzen. Durch Sublimation im Hochvak. wurde wieder das bei 266 bis 267° schmelzende wasserfreie d-Lupanin-monohydrochlorid erhalten.

Schließlich wurde genau nach den Angaben von Couch⁵ versucht, das d-Lupanin-dihydrochlorid mit CaO₂ umzusetzen. Nach Einwirkenlassen des Peroxyds wurde die schwach alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert, wobei wie oben an kristallisiertem Produkt wieder nur das d-Lupanin-monohydrochlorid erhalten wurde.

Bildung von d-Lupanin-monohydrochlorid aus d-Lupanin in Chloroform. 0,368 g d-Lupanin wurden in 10 ccm wäbrigem Chloroform 1 Monat am Licht stehengelassen. Aus der stark braungefärbten Lösung wurde das Chloroform abdestilliert, der Rückstand zur Abtrennung des Lupanins mit Äther aufgenommen und der ungelöste Anteil aus Aceton kristallisieren gelassen. Vak.-Schmp. einer Probe 131°. Der Hauptteil wurde bei 0,01 Torr und 180 bis 220° Luftbadtemp. destilliert und das ölige Destillat mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Das rein weiße Monohydrochlorid wog 0,102 g.

Bei einem 2. Versuch wurden 0,374 g d-Lupanin in 10 ccm frisch über CaCl₂ destill. Chloroform 1 Monat im Dunkeln stehengelassen. Die Braun-

färbung war geringer als beim 1. Versuch. Nach gleicher Aufarbeitung wurden 0,021 g des Lupanin-monohydrochlorid-dihydrats erhalten.

d-Lupanin-monoaminoxid. 1 g d-Lupanin, das über das D-Bitartrat (Vak.-Schmp. 198°) gereinigt worden war, wurde mit 10 ccm 3%igem Wasserstoffsuperoxyd (4facher Überschuß) versetzt, geschüttelt, bis die Base gelöst war, und 7 Tage stehengelassen. Nun wurde das überschüssige H_2O_2 mit Pd-Mohr zersetzt und nach Abfiltrieren des Pd die wäßr. Lösung mit reinem Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand betrug nur 0,01 g. Die wäßr. Lösung wurde dann im Vak.-Exsikkator über Silicagel eingedunstet. Nach mehrtägigem Stehen im Vak. blieb eine glasartige, sehr hygroskopische Masse zurück, die keinerlei Kristallisationstendenz zeigte. Im Vak.-Röhrchen erweichte sie bei zirka 105° unter Aufschäumen und ließ sich auch beim Trocknen bei 70° im Vak. nicht völlig wasserfrei erhalten, weshalb auf die Analyse verzichtet wurde. Dagegen wurden Derivate, das Pikrat, Chloroaurat und Perchlorat, hergestellt, deren Analyse im Verein mit dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung das Vorliegen eines Monoaminoxids bewies.

Pikrat. Beim Versetzen der wäßr. Lösung des Aminoxyds mit Pikrinsäurelösung entstand eine ölige Fällung, die beim Stehen im Eisschrank kristallisierte. Nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 199° (*Ochiai, Ito* und *Murayama*⁶ fanden einen Schmp. von 189°).

$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 51,10, H 5,52. Gef. C 51,25, H 5,37.

Aurat. Die salzsaure Lösung des Aminoxyds wurde mit Goldchloridlösung versetzt. Es schied sich eine kristalline Fällung aus, die aus Alkohol-Wasser umgelöst wurde. Nadeln, Vak.-Schmp. 215° (216°⁶). Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvak. getrocknet.

$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot HAuCl_4$. Ber. C 29,80, H 4,17, Au 32,62.
Gef. C 29,91, H 4,16, Au 32,51.

Perchlorat. Beim Versetzen der wäßr. Lösung mit Perchlorsäure fiel ein gut kristallisierter Niederschlag aus, der 2mal aus Wasser umgelöst wurde. Die Verbindung kristallisiert mit Kristallwasser. Der Vak.-Schmp. der bei 100° im Hochvak. getrockneten, wasserfreien Substanz lag bei 238° (Zers.) (247°⁶).

$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot HClO_4$. Ber. C 49,39, H 6,90. Gef. C 49,36, H 6,88.

Katalytische Reduktion des d-Lupanin-N-oxids. 0,372 g d-Lupanin-N-oxyd wurde in 10 ccm 5%iger HCl bei Anwesenheit von 0,1 g Pd-Mohr mit Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme von H_2 erfolgte bei Zimmertemp. sehr rasch und war nach 3 Stdn. beendet. Der H_2 -Verbrauch betrug 33 ccm, während für eine Abreduktion des Aminoxyd-sauerstoffs 33,3 ccm berechnet werden. Das Filtrat vom Pd wurde eingedampft und der kristalline Rückstand bei 0,01 Torr und 180 bis 200° sublimiert. Das Sublimat schmolz bei 266° und war mit d-Lupanin-monohydrochlorid identisch.