

Die Konstitution des Laburnins*.

Von

F. Galinovsky, O. Vogl und H. Nesvadba.

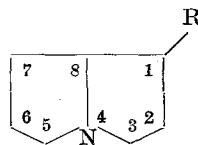
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. Dezember 1953.)

Durch Überführung des Laburnins in (+)-Pseudoheliotridan, die auf zweifache Weise gelang, wurde bewiesen, daß diesem Nebenalkaloid des Cytisins die Konstitution eines 1-Oxymethylpyrrolizidins (I) zukommt. Da die Konfiguration des Pseudoheliotridans bekannt ist, ist damit auch die des Laburnins gegeben.

In einer vor einigen Jahren erschienenen Arbeit¹ haben wir die Isolierung eines neuen, in geringer Menge vorkommenden Alkaloids aus dem Samen von *Cytisus laburnum* beschrieben, das wir Laburnin nannten. Versuche zur Konstitutionsaufklärung der Base ergaben, daß es sich um ein Oxymethylpyrrolizidin handelt. Obgleich die Ergebnisse des mit sehr geringen Mengen durchgeführten *Hofmann*-schen Abbaues für die Stellung der Oxymethylgruppe am C-Atom 1 des Pyrrolizidinringes sprachen², war es notwendig, weitere sichere Beweise für das Vorliegen dieser Strukturformel (I) zu erbringen, worüber wir in dieser Arbeit berichten.

Am aussichtsreichsten für die Identifizierung mit einer bekannten Verbindung erschien die Reduktion des Laburnins zum Methylpyrrolizidin. Die beiden stereoisomeren 1-Methylpyrrolizidine (II), Heliotridan und Pseudoheliotridan, und auch ihre optisch aktiven Formen sind



I: R = CH₂OH

II: R = CH₃

III: R = CH₂OTs

IV: R = CH₂Br

V: R = COOH

* Herrn Prof. Dr. L. Ebert zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ F. Galinovsky, H. Goldberger und M. Pöhm, Mh. Chem. **80**, 550 (1949).

² M. Pöhm, Dissertation Universität Wien (1949).

³ N. J. Leonard und D. L. Felley, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2537 (1950).

bekannt und synthetisch hergestellt worden³. Um die Möglichkeit einer auch nur teilweisen Racemisierung bei dieser Reaktion völlig auszuschließen, wurde zuerst die Reduktion des Laburnin-tosylats (III) mit LiAlH_4 versucht, eine Methode, die erstmals von *Schmid* und *Karrer*⁴ zum Ersatz von primärem Hydroxyl durch Wasserstoff verwendet wurde. Bei der Tosylierung des Laburnins zeigte sich, daß sich das ätherlösliche Tosylat der Base bei längerem Stehen und beim Erwärmen in eine ätherunlösliche Verbindung umwandelt. Wir werden auf diese Umlagerung, die, wie sich bei Modellversuchen mit Lupinin erwies, in gleicher Weise das Tosylat des Lupinins zeigt, in einer späteren Arbeit noch zurückkommen. Um eine gute Ausbeute an Reduktionsprodukt zu erzielen, war es notwendig, die ätherische Lösung des Tosylats, ohne den Ester zu isolieren, sofort mit LiAlH_4 zu reduzieren. Es wurde so eine flüchtige Base erhalten, die in Äthanol eine spezifische Drehung von $+17,1^\circ$ zeigte. Das Pikrat schmolz bei 234° u. Zers., das Pikrolonat bei 165° . Die Mischschmp. mit den bei gleicher Temperatur schmelzenden Derivaten des synthetischen (+)-Pseudoheliotridans⁵ bewiesen die Identität des Abbauproduktes des Laburnins mit dieser Verbindung.

Es wurde nun auch die Umwandlung des Laburnins in Pseudoheliotridan durch Ersatz der OH-Gruppe durch Brom und katalytische Reduktion des Bromlaburnans (IV) mit PtO_2 und Wasserstoff in schwach ammoniakal-wäßr. Lösung durchgeführt. Das erhaltene Pseudoheliotridan zeigte die gleiche Drehung wie das aus dem Tosylat, auch das Pikrat besaß den oben angegebenen Schmp.

Wir hatten in unserer ersten Arbeit über das Laburnin das Alkaloid mit Chromsäure zur Laburninsäure (V) oxydiert und diese dann zum Pyrrolizidin decarboxyliert, ohne die Säure selbst zu isolieren. Wir tragen dies hier nach. Die Laburninsäure konnte nach der üblichen Aufarbeitung leicht kristallisiert erhalten werden. Das 1 Mol H_2O enthaltende Hydrat der Säure schmolz bei 215 bis 216° , die spezifische Drehung in Wasser betrug $+44,2^\circ$. Das Pikrat zeigte den Schmp. von 176° . Fast die gleichen Schmelzpunkte werden von *Menschikov* und Mitarbeitern⁶ für die Trachelanthamidinsäure und ihr Pikrat angegeben, ihre Drehung beträgt $-43,4^\circ$. Sie ist also der der Laburninsäure fast gleich, nur von entgegengesetztem Vorzeichen. Diese Tatsachen lassen es als sicher erscheinen, das Laburnin und Trachelanthamidin, wie wir schon in der ersten Arbeit vermutet haben, optische Antipoden vorstellen.

⁴ *H. Schmid* und *P. Karrer*, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1371 (1949). — *P. Karrer* und *K. Ehrhardt*, *ibid.* **34**, 2202 (1951) und weitere Arbeiten.

⁵ Wir danken Herrn Prof. *N. J. Leonard*, Urbana, Illinois, bestens für die Übersendung dieser Substanzen.

⁶ *G. P. Menschikov*, *Chem. Abstr.* **41**, 3092 (1947). — *A. Ss. Labenski*, *N. A. Sserowa* und *G. P. Menschikov*, *Chem. Zbl.* **1953**, 4862.

Mit der Überführung des Laburnins in Pseudoheliotridan ist nicht nur die Konstitution (I) dieses Nebenalkaloids des Cytisins sichergestellt, sondern auch seine Konfiguration gegeben. *Leonard* und *Felley*³ konnten nämlich durch Modellbetrachtungen am Anhydro-platynecin die sterische Anordnung der CH₃-Gruppen von Heliotridan und Pseudoheliotridan festlegen. Da im Pseudoheliotridan die CH₃-Gruppe in cis-Stellung zum H-Atom an C-8 steht, so befindet sich auch im Laburnin die Oxy-methylgruppe in cis-Stellung zum Wasserstoff der Methingruppe.

Experimenteller Teil.

Reduktion des Laburnins zum Laburnan [(+)-Pseudoheliotridan].

1. Über das Tosylat.

Laburnintosylat: 0,3 g frisch destilliertes Laburnin wurden in 2,45 ml absol. Pyridin gelöst, mit der Hälfte einer Lösung von 0,6 g p-Toluolsulfonsäurechlorid in 3,7 ml absol. Pyridin versetzt und über Nacht bei 0° belassen. Nach Zusatz des Restes wurde 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann am Wasserbad bei 50° und 50 Torr unter Durchleiten eines trockenen Luftstromes von dem überschüssigen Pyridin befreit. Der dunkelrotbraune ölige Rückstand wurde nun in Wasser gelöst, mit 5 ml 2 n HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösung wurde dann sodaalkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther ausgezogen, mit KOH getrocknet und anschließend am Wasserbad auf ein Volumen von 30 ml eingengt.

Reduktion des Tosylats mit LiAlH₄: Die ätherische Lösung des Tosylats wurde zunächst nochmals mit Na₂SO₄ getrocknet und dann mit 60 ml absol. Äther aufgenommen, 0,25 g LiAlH₄ eingeworfen und 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen mit Wasser wurde stark alkalisch gemacht und 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand ging bei der Destillation im Kugelrohr bei 12 Torr und 65 bis 75° Luftbadtemp. als farblose, heuartig riechende Flüssigkeit über. Ausbeute an Laburnan: 50—60% d. Th.

Drehung: $\alpha_D^{19} = +0,89^\circ$ (absol. Äthylalkohol, $c = 5,2$, 1-dm-Rohr)
 $[\alpha]_D^{19} = +17,1^\circ$.

Pikrat: Das Laburnan wurde in ätherischer Lösung mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt, das Pikrat abgesaugt und mehrere Male mit Äther nachgewaschen. Aus Äthanol umkristallisiert zeigt das in gelben Blättchen kristallisierende Pikrat einen Schmp. von 234 bis 235° u. Zers.⁷ Mischschmp. mit synthetischem (+)-Pseudoheliotridan-pikrat vom gleichen Schmp.: 234°.

Pikrolonat: Eine methanol. Lösung von Laburnan wurde mit der berechneten Menge Pikrolonsäure in Methanol versetzt und auf dem Wasserbad etwas eingengt. Das auskristallisierte Pikrolonat wurde aus Methanol umgelöst und zeigte einen Schmp. von 165° u. Zers. Mischschmp. mit (+)-Pseudoheliotridan-pikrolonat vom Schmp. 163°: 164° u. Zers.

2. Über das Bromid.

0,27 g Laburnin wurden mit 20 ml einer bei 0° gesättigten wäbr. Bromwasserstoffsäure versetzt und im Bombenrohr 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Die

⁷ Die Schmelzpunkte der Pikrate und Pikrolonate wurden im Vakuumröhrchen bestimmt.

Lösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand von Bromlaburnanhydrobromid in wenig Wasser gelöst und mit vorhydriertem PtO_2 (0,20 g) nach Zusatz von 2 ml konz. Ammoniak bei 16° und 745 Torr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 6 Stdn. beendet. Aufnahme: 43 ml, ber.: 46 ml H_2 . Anschließend wurde das Reaktionsprodukt aus der wäßr. Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert und bei 12 Torr im Kugelrohr bei 65 bis 70° Luftbadtemp. destilliert.

Drehung: $\alpha_{\text{D}}^{16} = +1,40^\circ$ (absol. Äthylalkohol, $c = 8,0$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +17,5^\circ$.

Pikrat: Fällung aus äther. Lösung, mehrfach aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 234 bis 236° u. Zers.

Laburninsäure.

0,28 g Laburnin wurden wie früher beschrieben¹ mit CrO_3 in schwefelsaurer Lösung oxydiert. Der nach der üblichen Aufarbeitung durch Eindampfen der wäßr. Lösung erhaltene Rückstand wurde in Siedehitze mehrfach mit Äthanol digeriert. Beim Abdampfen der alkohol. Lösung im Vak. kristallisierte die Laburninsäure aus. Ausbeute: 0,3 g, beinahe quantitativ.

Zur weiteren Reinigung wurde die Rohsäure bei 0,02 Torr und 135 bis 140° Luftbadtemp. sublimiert. Durch Umkristallisieren aus Äthanol-Äther wurde die Laburninsäure in Form feiner nadelförmiger Kristalle erhalten. Sie ist hygroskopisch und nimmt beim Stehen an der Luft 1 Mol Wasser auf. Schmp. im offenen Röhrchen: 215 bis 216° .

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 55,47, H 8,73. Gef. C 55,46, H 8,77.

Drehung: $\alpha_{\text{D}}^{21} = +1,78^\circ$ (dest. Wasser, $c = 4,03$, 1-dm-Rohr); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +44,2^\circ$ (berechnet für wasserfreie Säure).

Pikrat: Eine äther. Lösung von Laburninsäure wurde mit äther. Pikrinsäurelösung versetzt und das Pikrat aus Methanol-Äther umkristallisiert. Laburninsäure-pikrat kristallisierte in Form feiner gelber Nadeln vom Schmp. 175 bis 176° .

Modellversuch mit Lupinin. Überführung von Lupinin in Lupinan über das Tosylat.

Lupinintosylat: 0,25 g Lupinin wurden in 2 ml absol. Pyridin gelöst und mit der Hälfte einer Lösung von 0,5 g Tosylchlorid in 3 ml absol. Pyridin versetzt und über Nacht bei 0° belassen. Nach Zusatz der 2. Hälfte wurde 48 Stdn. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann am Wasserbad bei 50° und 50 Torr unter Durchleiten eines trockenen Luftstromes von dem überschüssigen Pyridin befreit. Der rotbraune ölige Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit 5 ml 2 n HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßr. Lösung wurde sodaalkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther ausgezogen, mit KOH getrocknet und am Wasserbad auf ein Volumen von 25 ml eingengt.

Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß sowohl beim Lupinin als auch beim Laburnin bei der Aufarbeitung der Tosylate weitgehend eine Umlagerung zu einem in Äther unlöslichen Stoff eintreten kann, wenn die beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht genau eingehalten werden.

Reduktion des Tosylats mit LiAlH_4 : Die oben erhaltene äther. Lösung des Tosylats wurde zunächst nochmals mit Na_2SO_4 getrocknet, in 50 ml absol. Äther aufgenommen, 0,21 g LiAlH_4 eingeworfen und 7 Stdn. unter

Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen mit Wasser wurde stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der Rückstand von 0,2 g wurde bei 12 Torr und 80 bis 85° Luftbadtemp. destilliert. Farblose, heuartig riechende Base.

Drehung: $\alpha_D^{18} = -0,38^\circ$ (Methanol, $c = 8,66$, 0,5-dm-Rohr); $[\alpha]_D^{18} = -8,8^\circ$. (Literaturangabe⁸: $[\alpha] = -9,4^\circ$.)

Pikrat: Aus äther. Lösung mit Pikrinsäure gefällt, aus Äthanol umkristallisiert, gelbe Blättchen, Schmp. 185 bis 186°. (Lit.: 185°⁸.)

Pikrolonat: In methanol. Lösung mit Pikrolonsäure gefällt, auf dem Wasserbad etwas eingengt. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 236 bis 237° u. Zers.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

⁸ P. Karrer und A. Vogt, Helv. Chim. Acta **13**, 1073 (1930).