

119. K. Buchka und A. Magalhaës: Ueber das Cytisin.

[Zweite Mittheilung.]

(Eingegangen am 27. Februar.)

Gleichzeitig mit unserer ersten Mittheilung über das Cytisin in diesen Berichten, 1891, S. 253 ff., ist in dem Archiv der Pharmacie, Bd. 29, Heft 1, S. 48 ff., durch Hrn. P. C. Plugge ein Auszug einer Dissertation von J. van de Moer: »Ueber Cytisin, das Gift des Goldregens und über die Identität von Cytisin und Ulexin« veröffentlicht worden. In dieser Abhandlung kommt v. d. Moer zu dem Schlusse, dass das Cytisin die Zusammensetzung $C_{11}H_{16}N_2O$, und nicht, wie dies von Partheil zuerst angegeben, die Formel $C_{11}H_{14}N_2O$ besitze. Da Hr. A. Partheil in einer gleichzeitig mit unserer Arbeit erschienenen Abhandlung¹⁾ bereits darauf hingewiesen hat, dass die von v. d. Moer bei der Analyse des Cytisins gefundenen Zahlen zum Theil besser auf die Formel $C_{11}H_{14}N_2O$, als auf die Formel $C_{11}H_{16}N_2O$ stimmen, und dass sich ferner doch ziemlich erhebliche Differenzen bei den für den Kohlenstoff und den Wasserstoff von v. d. Moer gefundenen Zahlen zeigen, so beschränken wir uns darauf, zu betonen, dass auch wir, in Uebereinstimmung mit A. Partheil, auf Grund unserer früher mitgetheilten Analysen, sowie neuer Versuche die Formel $C_{11}H_{14}N_2O$ für das Cytisin als richtig anzusehen müssen.

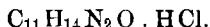
In der angeführten Arbeit erhebt v. d. Moer ferner Bedenken dagegen, dass nach den von Partheil mitgetheilten Analysen des Gold- und Platinchloriddoppelsalzes des Cytisins, denen die Formel $C_{11}H_{14}N_2O \cdot HCl \cdot AuCl_3$ bzw. $C_{11}H_{14}N_2O \cdot 2HCl \cdot PtCl_4 + 2\frac{1}{2}H_2O$ zukommt, diese Base das eine Mal einsäurig, das andere Mal zweisäurig auftrete. Auch in Bezug auf diesen Punkt wollen wir uns darauf beschränken, nochmals hervorzuheben, dass, wie wir a. a. O. bereits mittheilten, dass das Cytisin sich mit 1 Mol. und mit 2 Mol. Chlorwasserstoffsäure zu gut charakterisierten Salzen zu vereinigen vermag, und dass die beiden jetzt bekannten Platinchloriddoppelsalze des Cytisins diesen beiden salzsäuren Salzen entsprechen²⁾.

Die andern von uns dargestellten Doppelsalze des Cytisins mit Metallechloriden sind dagegen bisher nur in einer Form erhalten worden: das Goldchloriddoppelsalz entspricht dem einfach salzsäuren Cytisin, das Zinkchloriddoppelsalz aber dem zweifach salzsäuren Salze. Man hat dann die folgenden beiden Reihen von Salzen:

¹⁾ Apotheker-Zeitung, 1891, No. 11.

²⁾ Vergl. dazu auch die Bemerkung von E. Schmidt zu der Plugge'schen Abhandlung, Archiv der Pharm. 29, p. 68.

Einfach salzaures Cytisin:

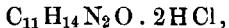


Platindoppelsalz: $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl})_2\text{PtCl}_4 \leftarrow 2\text{H}_2\text{O}$.

Golddoppelsalz: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$.

Zinkdoppelsalz: nicht bekannt.

Zweifach salzaures Cytisin:



Platindoppelsalz: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{PtCl}_4 + 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$.

Golddoppelsalz: nicht bekannt.

Zinkdoppelsalz: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{ZnCl}_2$.

Unsere in der ersten Mittheilung über die freie Base und ihre Salze gemachten Angaben haben wir nun zunächst noch durch einige weitere Beobachtungen zu ergänzen:

1. Die Eigenschaften des Cytisins

betreffend, haben wir eine Bestimmung des elektrischen Leitvermögens dieser Base nachzutragen, welche Hr. Privatdocent Dr. Nernst im hiesigen physikalischen Institut auszuführen die Güte hatte, wofür wir ihm zu besonderem Danke verpflichtet sind.

Die Messung geschah nach der Methode von Kohlrausch. Die Lösungen befanden sich in einem Widerstandsgefäß nach Arrhenius. Bezeichnet λ die molekulare Leitfähigkeit bei 18° , bezogen auf Quecksilber, und m die Aequivalente im Liter, so wurden folgende Werthe gefunden:

I. 1.635 g Cytisin wurden in 100 ccm Wasser gelöst; also $m = 0.0856$.

$$\lambda = 0.000000203$$

$$\lambda_\infty = 0.000019$$

$$\text{Dissociationsgrad} = \frac{\lambda}{\lambda_\infty} = 0.0107.$$

II. 0.1635 g Cytisin wurden in 100 ccm Wasser gelöst, also $m = 0.00856$.

$$\lambda = 0.000000497$$

$$\lambda_\infty = 0.000019$$

$$\text{Dissociationsgrad} = \frac{\lambda}{\lambda_\infty} = 0.0262.$$

Aus dieser Bestimmung ergibt sich, wie wir dies in unserer ersten Mittheilung schon hervorhoben, dass das Cytisin, entgegen der Annahme von Husemann und Marmé¹⁾, sowie von v. d. Moer, eine nur schwache Base ist²⁾. Dass das Cytisin, wie dies von den

¹⁾ Zeitschr. für Chemie 1865, 161. Neues Jahrb. f. Pharm. 26, 172 und 31, 193.

²⁾ Vgl. dazu auch die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung in unserer ersten Mittheilung.

genannten Autoren besonders betont wird, aus Ammoniumsalzen Ammoniak abzuscheiden vermag, erklärt sich durch die Nichtflüchtigkeit des Cytisins in Lösungen, im Gegensatz zu der leichten Flüchtigkeit des Ammoniaks.

2. Die Salze des Cytisins.

Zu den in unserer ersten Mittheilung sich findenden Angaben über die Salze des Cytisins haben wir noch das Folgende nachzutragen.

Das Einfach salzaure Cytisin krystallisiert, wie wir a. a. O. bereits erwähnten, aus Alkohol in prachtvollen, schwach gelbgefärbten, wasserklaren Krystallen. Die Analysen des so erhaltenen Salzes schienen darauf hinzudeuten, dass dasselbe $\frac{1}{2}$ Molekül Krystallalkohol enthalte. Wiederholte ausgeführte Analysen haben uns aber gezeigt, dass dieses aus wasserhaltigem (90prozentigem) Alkohol umkrystallisierte Salz nicht $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallalkohol, sondern 1 Mol. Krystallwasser enthält. Das Einfach salzaure Cytisin besitzt mithin die Zusammensetzung: $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl + H_2O$.

Die Analyse ergab Folgendes:

- I. 0.1798 g Substanz gaben 0.3596 g Kohlensäure und 0.1198 g Wasser.
- II. 0.2142 g Substanz gaben bei $9^{\circ}C$. und 757 mm Druck 20.7 ccm feuchten Stickstoff.
- III. 0.652 g Substanz gaben 0.3802 g Chlorsilber.
- IV. 0.3793 g Substanz gaben 0.2244 g Chlorsilber.
- V. 0.652 g Substanz verloren bei 100° 0.049 g Wasser.

	Gefunden					Berechnet
	I.	II.	III.	IV.	V.	für $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl + H_2O$
C	54.54	—	—	—	—	53.96 pCt.
H	7.41	—	—	—	—	6.96 »
N	—	11.57	—	—	—	11.46 »
Cl	—	—	14.41	14.60	—	14.49 »
H_2O	—	—	—	—	7.51	7.36 »

Eine Analyse des

Zweifach salzauren Cytisins, $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot 2HCl + 2\frac{1}{2}H_2O$

haben wir ebenfalls bereits früher mitgetheilt. Da die Analyse dieses Salzes nicht sehr scharfe Zahlen ergeben hatte, so haben wir noch einige fernere Bestimmungen ausgeführt:

- I. 0.1932 g Substanz gaben 0.3048 g Kohlensäure und 0.1222 g Wasser.
- II. 0.1956 g Substanz gaben bei $11^{\circ}C$. und 763 mm Druck 15.5 cc feuchten Stickstoff.
- III. 0.3006 g Substanz gaben 0.2731 g Chlorsilber.
- IV. 0.1974 g. Substanz gaben 0.18 g Chlorsilber.

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$C_{11}H_{14}ON_2 \cdot 2HCl + 2\frac{1}{2}H_2O$
C	43.02	—	—	—	42.83 pCt.
H	7.04	—	—	—	6.83 »
N	—	9.48	—	—	9.11 »
Cl	—	—	22.45	22.55	23.02 »

Die krystallographischen Eigenschaften des zweifach salzauren Cytisins, sowie des Cytisinnitrates, welche Hr. A. Tornquist im hiesigen mineralogischen Institut zu untersuchen die Güte hatte, werden demnächst an einem anderen Orte mitgetheilt werden, ebenso wie auch eine von Hrn. Tornquist ausgeführte erneute Messung des einfach salzauren Salzes.

Ein essigsaures Salz des Cytisins haben wir bisher nicht krystallisiert erhalten können.

3. Weitere Derivate des Cytisins.

Wir haben sodann noch einige weitere Abkömmlinge des Cytisins darzustellen versucht, um eine Aufklärung über die Natur der Base zu gewinnen. Dabei haben wir gefunden, dass das Cytisin bei der Einwirkung von Jodmethyl sich mit 1 Mol. Jodmethyl zu einer Verbindung vereinigt, welche schon durch Alkalien in wässriger Lösung wieder zerlegt und in eine neue, gleichfalls gut charakterisierte Base, das Methylcytisin, $C_{11}H_{13}ON_2CH_3$, übergeführt wird.

Da es ferner gelingt, bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das Cytisin eine schön krystallisirende Mononitrosoverbindung darzustellen, und da endlich beim Erhitzen des Cytisins mit Essigsäureanhydrid eine schön krystallisirende Monoacetylverbindung entsteht, so ergiebt sich, dass das Cytisin eine einfache secundäre Base ist.

Das zweite Stickstoffatom ist vermutlich tertiär gebunden.

Wir lassen nunmehr eine kurze Beschreibung der so erhaltenen Verbindungen folgen.

Das Cytisin-Methyljodid, $C_{11}H_{14}N_2O \cdot CH_3J$, oder richtiger, das jodwasserstoffsaure Methylcytisin, $C_{11}H_{13}ON_2CH_3 \cdot HJ$, bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, schöne farblose Krystalle, Schmelzpunkt 253.5°.

Die Analyse ergab Folgendes:

I. 0.189 g Substanz gaben 0.3038 g Kohlensäure und 0.092 g Wasser.

II. 0.2182 g Substanz gaben bei 7° C. und 758 mm Druck 15.3 ccm feuchten Stickstoff.

III. 0.2809 g Substanz gaben 0.1996 g Jodsilber.

IV. 0.2483 g Substanz gaben 0.1759 g Jodsilber.

	I.	II.	Gefunden	III.	IV.	Ber. für C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O + CH ₃ J
C	43.80	—	—	—	—	43.37 pCt.
H	5.41	—	—	—	—	5.13 »
N	—	8.48	—	—	—	8.46 »
J	—	—	38.38	38.26	38.17	38.17 »

Durch Erhitzen mit einer wässerigen Lösung von Kaliumhydroxyd wird das Cytisin-Methyljodid zerlegt, und Chloroform entzieht der alkalischen Lösung das Methylcytisin, C₁₁H₁₃ON₂CH₃, das nach dem Verdunsten des Chloroforms als ein langsam krystallinisch erstarrender Syrup hinterbleibt, Schmelzpunkt 245°.

Die freie Base ist bisher noch nicht analysirt worden, dahingegen zeigten uns die Analysen, dass das Salzsäure Methylcytisin die Formel: C₁₁H₁₃ON₂CH₃ · 2 HCl + 1½ H₂O besitzt.

Das Salz bildet farblose, in Wasser leicht lösliche Krystalle, Schmelzpunkt 249—250°.

Die Analyse ergab Folgendes:

- I. 0.1822 g Substanz gaben 0.3198 g Kohlensäure und 0.1176 g Wasser.
II. 0.2005 g Substanz gaben 0.1868 g Chlorsilber.

	Gefunden	Berechnet für	
	I.	II.	C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ CH ₃ · 2 HCl + 1½ H ₂ O
C	47.78	—	47.35 pCt.
H	7.18	—	6.92 »
Cl	—	28.00	23.32 »

Methylcytisingoldchlorid, C₁₁H₁₃ON₂CH₃ · HCl · AuCl₃.

Goldgelbe Krystalle. Schmelzpunkt 196° (uncorr.).

0.1876 g Substanz gaben 0.0685 g metallisches Gold.

	Gefunden	Berechnet für
		C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ CH ₃ · HCl · AuCl ₃
Au	36.51	36.18 pCt.

Acetylcytisin, C₁₁H₁₃ON₂ · COCH₃.

Das Acetylcytisin entsteht beim Erhitzen des Cytisins mit Essigsäureanhydrid, und wird durch Umkristallisiren aus Alkohol in schönen nahezu farblosen Krystallen gewonnen, Schmelzpunkt 208°.

Die Analyse ergab Folgendes:

- I. 0.1688 g Substanz gaben 0.4172 g Kohlensäure und 0.112 g Wasser.
II. 0.1721 g Substanz gaben bei 11° C. und 763 mm Druck 17.9 ccm feuchten Stickstoff.

	Gefunden	Berechnet	
	I.	II.	für C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ · COCH ₃
C	67.35	—	67.20 pCt.
H	7.36	—	6.90 »
N	—	12.45	12.09 »

Beim Erhitzen mit Alkalien wird das Acetylcytisin verseift, und Cytisin wieder zurückgebildet.

Nitroso-Cytisin, $C_{11}H_{13}ON_2 \cdot NO$.

Das Nitroso-Cytisin wird erhalten, wenn man zu einer kalt gehaltenen Lösung von salzaurem Cytisin (1 Mol.) eine Lösung von Natriumnitrit (1 Mol.) hinzufliessen lässt. Die entstandene Nitrosoverbindung wird am besten der alkalisch gemachten Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform entzogen, und aus der Chloroformlösung durch Zusatz von Aether abgeschieden.

Das Nitroso-Cytisin bildet farblose feine Nadeln, Schmelzpunkt 174°.

Die Analyse ergab Folgendes:

I. 0.1812 g Substanz gaben 0.402 g Kohlensäure und 0.0981 g Wasser.
II. 0.1352 g Substanz gaben bei 13° C. und 759 mm Druck 22.4 ccm feuchten Stickstoff.

	Gefunden		Berechnet für $C_{11}H_{13}ON_2 \cdot NO$
	I.	II.	
C	60.48	—	60.22 pCt.
H	6.02	—	5.94 »
N	—	19.55	19.22 »

Das Nitroso-Cytisin gibt die Liebermann'sche Nitrosoreaction in ausgezeichnet schöner Weise.

4. Die Identität des Cytisins und Ulexins.

Zum Schlusse wollen wir noch einige Worte in Bezug auf die Frage hinzufügen, ob das Cytisin, für das wir, wie erwähnt, an der Formel $C_{11}H_{14}N_2O$ festhalten müssen, mit dem Ulexin, das nach den Untersuchungen von Gerrard und Symons¹⁾ die gleiche Zusammensetzung besitzt, identisch, oder nur isomer ist.

Die Identität beider Basen wird von v. d. Moer (a. a. O.) auf Grund ihres gesamten chemischen Verhaltens, von Kobert²⁾ auf Grund physiologischer Versuche, und von Partheil³⁾ auf Grund einer eingehenden Vergleichung der freien Basen (beide schmelzen bei 152 – 153°⁴⁾), sowie des Nitrates und des Platinchloriddoppel-salzes angenommen. Immerhin aber war es wünschenswerth, zur endgültigen Entscheidung dieser Frage noch weitere Vergleiche zwischen beiden Basen zu ziehen.

¹⁾ Pharm. Journ. and Transact. 1889, 1029.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1890, 406.

³⁾ Apoth.-Zeitung 1891, No. 11.

⁴⁾ Bei dieser Gelegenheit wollen wir berichtigen, dass der Schmelzpunkt des Cytisins bei 152 – 153°, und nicht, wie versehentlich angegeben, bei 156° liegt.

Da nunmehr aber eine grössere Anzahl von Salzen und einfachen Abkömmlingen des Cytisins bekannt ist, so lag es nahe, die gleichen Verbindungen aus dem Ulexin darzustellen, und mit den entsprechenden Cytisinverbindungen zu vergleichen.

Zu dem Zwecke stellten wir uns Ulexin aus dem Samen von *Ulex europaeus* dar, und führten die, in ihrer ganzen Beschaffenheit dem Cytisin völlig gleichende Base in das Golddoppelsalz über. Dasselbe schmilzt bei 205° , während der Schmelzpunkt des Cytisingoldchlorides bei 213° liegt.

Ferner stellten wir uns durch Erhitzen des Ulexins mit Essigsäureanhydrid eine Acetylverbindung dar, welche völlig in ihren Eigenschaften dem Acetylcytisin glich, und bei $202 - 204^{\circ}$ schmolz, während der Schmelzpunkt des Acetylcytisins bei 208° liegt.

Die Abweichungen dieser Schmelzpunkte sind so gering, dass sie durch eine noch nicht völlig beseitigte Unreinheit des Ulexins erklärt werden können. Diese Beobachtungen würden also für die Identität beider Basen sprechen. Dahingegen beobachteten wir aber eigenthümlicher Weise, dass bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Ulexin ein bei 290° schmelzendes Jodmethylat entstand, während das Cytismethyljodid bei 253.5° schmilzt.

Da diese Beobachtung allein gegen die Annahme der Identität beider Basen spricht, so müssen weitere Versuche noch dieses auffallende Ergebniss aufklären. Schliesslich wird es auch noch nothwendig sein, die physikalischen Eigenschaften beider Basen (optisches Drehungsvermögen, elektrische Leitfähigkeit) zu vergleichen, und so die nach den vorliegenden Beobachtungen allerdings sehr wahrscheinliche Annahme endgültig zu bestätigen, dass das Cytisin mit dem Ulexin identisch ist.

Unsere Untersuchung wird weiter fortgesetzt.

Göttingen, 26. Februar 1891.

Nächste Sitzung: Montag, 9. März 1891, Abends $7\frac{1}{2}$ Uhr,
im Grossen Hörsaal des chemischen Universitäts-Laboratoriums,
Georgenstrasse 35.
