

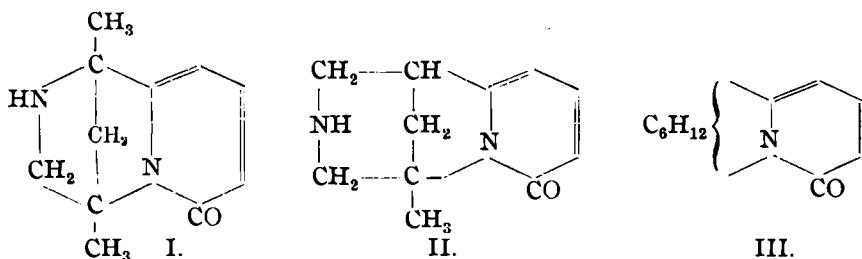
## 295. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Über die Konstitution des Cytisins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 26. Juli 1932.)

Das Cytisin, das giftige Alkaloid des Goldregens und einer Reihe anderer Papilionaceen, ist namentlich von Husemann und Marmé<sup>1)</sup>, Partheil<sup>2)</sup>, Freund<sup>3)</sup>, Ewins<sup>4)</sup> und Späth<sup>5)</sup> bearbeitet worden. Obwohl diese Pflanzenbase die verhältnismäßig einfache Bruttoformel  $C_{11}H_{14}ON_2$  besitzt, stellen sich dennoch der Konstitutions-Ermittlung beträchtliche Schwierigkeiten entgegen. So ist es begreiflich, daß alle bisher mitgeteilten Konstitutionsformeln des Cytisins nur als vorläufige Ergebnisse zu betrachten sind, die einer weiteren Bestätigung bedürfen.

In den letzten 10 Jahren wurden nur wenige Tatsachen aufgefunden, die neues Licht in die Frage der Struktur des Cytisins gebracht hätten. Späth und Breusch<sup>6)</sup> erhielten bei der Dehydrierung des Cytisins mit Palladium-Asbest in geringer Menge einen Stoff, der 2-Oxy-6-methyl-chinolin vorstellt. Damit wurde der von Späth aufgefundene Pyridon-Komplex des Cytisins von neuem bewiesen. In jüngster Zeit ist eine Mitteilung von Ing<sup>7)</sup> erschienen, in der ohne wesentliche neue experimentelle Tatsachen alle bisher aufgestellten, den Chinolinring enthaltenden Formeln verworfen werden. Auf Grund seiner Spekulationen, auf die wir noch später eingehen werden, schreibt Ing dem Cytisin die folgenden zwei Formeln, von welchen er die Konstitution II für die wahrscheinlichere hält, zu:



Wir hatten schon vor dem Erscheinen der Arbeit von Ing beim Hofmannschen Abbau des Cytisins und des vollkommen hydrierten Cytisins Ergebnisse erhalten, die uns zwangen, in bezug auf die Stellung des tertiären Stickstoffatoms ähnliche Formeln wie Ing anzunehmen. Wir waren aber bemüht, aus der großen Zahl der sich ergebenden Formeln durch neue experimentelle Tatsachen eine Auswahl zu treffen und dadurch das Problem zu einem gewissen Abschluß zu bringen.

Dem Hofmannschen Abbau des Cytisins wurde schon früher ein besonderes Interesse zugewendet. Partheil erhielt durch Erhitzen des Methyl-cytisin-Jodmethylats mit Kalilauge ein amorphes Dimethyl-cytisin,

<sup>1)</sup> Ztschr. Chem. 1, 161 [1865].<sup>2)</sup> B. 23, 3201 [1890], 24, 634 [1891]; Arch. Pharmaz. 230, 448 [1892], 232, 161 [1894].<sup>3)</sup> B. 34, 605 [1901], 37, 16 [1904].<sup>4)</sup> Journ. chem. Soc. London 103, 97 [1913].<sup>5)</sup> Monatsh. Chem. 40, 15, 93 [1919]. <sup>6)</sup> Dissertat. Breusch, Wien 1927.<sup>7)</sup> Journ. chem. Soc. London 1931, 2195.

dessen Jodmethylat beim Kochen mit Kalilauge Trimethylamin abspaltete und eine harzige Verbindung gab, der er die Formel  $C_{10}H_{13}O_2N$  zuschrieb. Ing führte den Hofmannschen Abbau des Cytisins in der Weise durch, daß er jeweils die quartäre Base in Amylalkohol einige Stunden erhitzte. Als Endprodukt des Abbaues erhielt er einen krystallisierten Stoff von der Formel  $C_{22}H_{22}O_2N_2$ , also ein bimolekulares Produkt. Dieser Umstand veranlaßte Ing zu der Annahme, daß eines der Kohlenstoffatome, die in  $\beta$ -Stellung zum sekundären Stickstoff stehen, kein Wasserstoffatom mehr trage. In diesem Falle wäre infolge der Unmöglichkeit der Bildung einer Doppelbindung die Polymerisation erklärlieh.

Späth und Breusch haben nun gefunden, daß man bei der Durchführung des Hofmannschen Abbaues nach Partheil schon bei der ersten Abbaustufe zu einem bimolekularen Produkt kommt. Damit sind aber alle von Partheil für seine Abbaukörper aufgestellten Bruttoformeln unrichtig. Ebenso hat wohl auch Ing, wenn man seine Versuchs-Bedingungen in Betracht zieht, bereits bei der ersten Stufe des Hofmannschen Abbaus eine polymerisierte Base erhalten, während er die Bildung einer bimolekularen Verbindung erst bei der zweiten Stufe annimmt.

Es ist uns nun gelungen, den Abbau des Cytisins nach Hofmann unter bestimmten Bedingungen in völlig normaler Weise durchzuführen. Wir fanden, daß die Wasser-Abspaltung bei der aus dem Methyl-cytisin-Jodmethylat gewonnenen quartären Base verhältnismäßig leicht, nämlich durch kurzes Erhitzen derselben auf  $90^\circ$  im Vakuum, vor sich geht. Bei der sogleich anschließend durchgeföhrten katalytischen Hydrierung wird in kurzer Zeit die zur Absättigung einer Doppelbindung erforderliche Wasserstoff-Menge aufgenommen, während die Hydrierung des Cytisins bei Zimmer-Temperatur ein sehr langsam verlaufender Vorgang ist. Wenn man die Zersetzung der quartären Base bei höherer Temperatur vornimmt, erhält man trotz sofortiger Hydrierung nur eine sehr geringe Menge der erwarteten Verbindung; der Hauptteil besteht aus dem schon von Partheil erhaltenen, aber nicht richtig erkannten, dimolekularen Produkt, dessen Hydrierung ähnlich langsam verläuft, wie die des Cytisins. Die von uns beim Abbau des Cytisins erhaltene Base nennen wir gemäß dem allgemeinen Vorschlag R. Willstätters für die Bezeichnungsweise derartiger Basen *des-N*-Dimethyl-cytisin und das Hydrierungsprodukt *Dihydro-des-N*-dimethyl-cytisin. Die letztere Verbindung ist eine viscose Flüssigkeit, läßt sich im Hochvakuum glatt destillieren, besitzt noch stark basische Eigenschaften, ist linksdrehend und liefert ein krystallisiertes Pikrat.

Die zweite Stufe des Abbaues des Cytisins, das ist der Abbau des *Dihydro-des-N*-dimethyl-cytisins, ging in glatter Weise ohne Tendenz zur Polymerisation vor sich. Beim Erhitzen der Ammoniumbase trat Abspaltung von Trimethylamin und Bildung eines Gemisches des erwarteten Abbauproduktes mit geringen Mengen der tertiären Ausgangsbase ein, das getrennt werden konnte. Die gebildete Base besaß die Formel  $C_{11}H_{13}ON$ , lieferte kein Pikrat, dagegen ein gut krystallisiertes Platinsalz und zeigte fast keine optische Aktivität. Bei der Behandlung mit katalytisch erregtem Wasserstoff ging sie leicht in die *Dihydrobase*  $C_{11}H_{15}ON$  über. Da die Abbaubase alle 11 Kohlenstoffatome des Cytisins besitzt, kann beim Hofmannschen Abbau nicht so, wie Partheil annimmt, die Abspaltung eines Kohlenstoffatoms eingetreten sein. Aus dem leichten Verlauf des Hofmannschen

Abbaues des Cytisins zur Verbindung  $C_{11}H_{13}ON$  unter Eliminierung des im hydrierten Komplex befindlichen Stickstoffatoms folgt, daß der hydrierte stickstoff-haltige Ring in beiden  $\beta$ -Stellungen zum Stickstoffatom dieses Ringes Kohlenstoffatome haben muß, die mindestens je ein Wasserstoffatom besitzen, da nur in diesem Falle die leichte Entstehung der beiden Doppelbindungen, falls man nicht an ganz abnorme Reaktionen denkt, erklärt werden könnte. Da die von Ing angenommenen Konstitutionen I und II des Cytisins diese Bedingungen nicht erfüllen, mußten wir die Richtigkeit dieser Strukturen in Zweifel ziehen.

Die Aufklärung des Endproduktes des Abbaues  $C_{11}H_{13}ON$ , das wir Tetrahydro-hemi-cytisyle benennen wollen, schien nun keine besonderen Schwierigkeiten zu bieten, so lange die Annahme eines Chinolingeringes, gegen den ja experimentell noch nichts sprach, zu Recht bestand. Da das Stickstoffatom der Abbaubase tertiär ist, kam nurmehr in Betracht, daß es eine Methylgruppe gebunden enthielt, die dann auch im Cytisin vorhanden sein mußte. Nun konnte bei der Bestimmung der Methyloxidgruppe in der Abbaubase nach Herzig und Meyer, ebenso wie beim Cytisin, kein Methyl am Stickstoff gefunden werden. Ebenso scheiterten alle Versuche, im Tetrahydro-hemi-cytisyle den *N*-Methyl- $\alpha$ -chinolon-Komplex nachzuweisen. So deuteten alle Beobachtungen eher darauf hin, daß der Chinolingering in den von Freund und Späth erhaltenen Abbaustoffen nicht ursprünglich im Cytisin vorhanden war. Es kam daher nurmehr in Frage, daß das Stickstoffatom des Tetrahydro-hemi-cytisyle entsprechend dem Schema III zwei Ringen gleichzeitig angehört. Das Vorhandensein eines  $\alpha$ -Pyridon-Ringes, den Späth zuerst nachgewiesen hat, kann deswegen als gesichert angenommen werden, weil er bei den verschiedensten Reaktionen — so Erhitzen des Cytisins mit Jodwasserstoffsäure, ferner bei der Dehydrierung mit Palladium — in Form charakteristischer Abkömmlinge dieses Ringsystems auftritt. Bei den genannten energischen Reaktionen, die zu Chinolonen führen, blieb der Pyridonring erhalten, während der Benzolkern der Chinolone durch Absprengung der Iminogruppe des Cytisins und durch nachfolgende Umlagerung gebildet wurde. Eine analoge Annahme hat bereits Ing ausgesprochen.

Ein weiterer Beweis dafür, daß ein Stickstoffatom des Cytisins ringtertiär ist, war durch den Hofmannschen Abbau des vollkommen hydrierten Cytisins  $C_{11}H_{20}N_2$ , des Tetrahydro-desoxy-cytisins, das durch elektrolytische Reduktion des Cytisins an Bleikathoden erhalten wird, zu erbringen. Schon Freund hatte Vorversuche zum Hofmannschen Abbau dieser Base unternommen, hierbei aber keine brauchbaren Ergebnisse erzielt. Wir verfuhr zum Unterschied von Freund in der Weise, daß wir die Doppelbindungen der bei jeder Stufe auftretenden ungesättigten Basen zunächst aushydrierten und erst dann den Abbau weiter fortsetzten. So konnten Verharzungs-Erscheinungen und die Bildung neuer Kohlenstoffringe vermieden werden.

Wir gingen vom Monojodmethyle des vollkommen hydrierten Cytisins,  $C_{11}H_{20}N_2$ , aus und führten die erste Stufe des Hofmannschen Abbaues durch. Das so erhaltene *des-N*-Dimethyl-tetrahydro-desoxy-cytisin enthielt eine Doppelbindung und ließ sich leicht in ein Dihydroderivat überführen. Die ungesättigte Base war, im Gegensatz zum entsprechenden Abbauprodukt des Cytisins, keine instabile Verbindung, sondern ließ sich

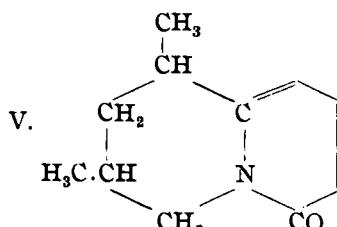
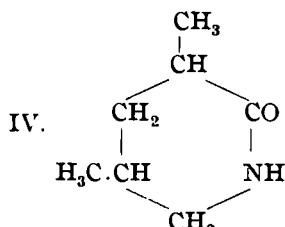
ohne Zersetzung destillieren. Das Dihydroprodukt dieser Base lieferte zwei wahrscheinlich stereoisomere Dijodmethylate, von denen das eine krystallinisch und das andere amorph war. Beim Erhitzen der aus dem Dijodmethyleat gebildeten quartären Base im Vakuum entstand unter Abspaltung von Trimethylamin eine Flüssigkeit, die bei der Hydrierung die zwei Doppelbindungen entsprechende Menge Wasserstoff aufnahm. Es war demnach nicht nur das eine Stickstoffatom — das der NH-Gruppe des Cytisins — unter Bildung einer Doppelbindung abgespalten, sondern auch ein Ring, dem das tertiäre Stickstoffatom angehört, aufgesprengt worden. Bei der Methylimid-Bestimmung dieser Verbindung wurde nur eine am Stickstoff gebundene Methylgruppe festgestellt, was von neuem das Fehlen einer Methylimidgruppe im Cytisin und im hydrierten Cytisin beweist. Bei der nächsten Stufe des Hofmannschen Abbaues wurde schließlich eine Base erhalten, die zwei Methylgruppen am Stickstoff trug, wie die Bestimmung von Herzig und Meyer eindeutig zeigte.

Damit war der Beweis erbracht, daß das tertiäre Stickstoffatom des Cytisins sowie des vollkommen hydrierten Cytisins ringtertiär ist, daß ferner alle Chinolin-Formeln des Cytisins ausgeschlossen sind, weil beim Vorliegen dieses Ringsystems bereits bei der zuletzt beschriebenen Abbaustufe eine stickstoff-freie Verbindung und nicht eine Base mit zwei Methylgruppen am Stickstoff hätte auftreten müssen.

Wir konnten einen weiteren Beweis dafür erbringen, daß der Pyridon-Komplex im Cytisin und im Tetrahydro-hemi-cytisylens gemäß der Formel III zu denken ist, indem wir diese Basen katalytisch in ihre Tetrahydroverbindungen überführten und diese Stoffe der Oxydation mit Kaliumpermanganat unterwarfen. Hierbei wurde das Auftreten von Glutarsäure beobachtet, während bei der Oxydation des Cytisins diese Säure nicht entsteht.

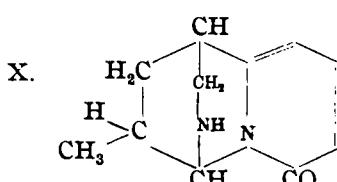
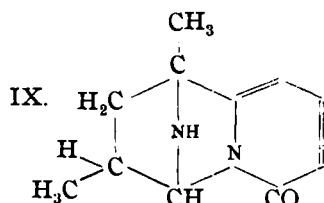
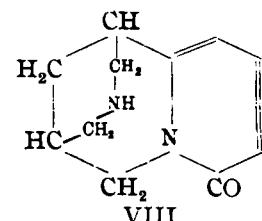
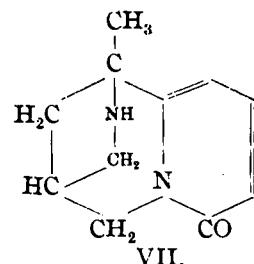
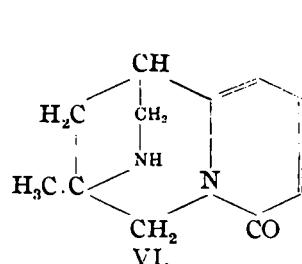
Es oblag uns nun die Aufgabe, den hydrierten Teil des Tetrahydro-hemi-cytisylens sicherzustellen. Wir konnten zunächst durch Ozonisierung dieser Base unter Zerstörung des Pyridon-Komplexes den hydrierten Ring in Form einer einfacheren Verbindung erhalten. Bei zweckmäßiger Aufarbeitung des Ozonisierungsproduktes wurde ein krystallisierter Stoff gewonnen, der in den untersuchten Eigenschaften Lactam-Charakter zeigte. Eine derartige Verbindung kann ja durch Ozonisierung des Tetrahydro-hemi-cytisylens (entsprechend der Formel III) so entstanden gedacht werden, daß das Kohlenstoffatom, das beiden Ringen angehört, durch die Zerstörung des Ozonids zu einer am Stickstoff haftenden Carbonylgruppe oxydiert wird, während der andere am Stickstoff gebundene Acylrest, der bei dieser Oxydation entsteht, abgespalten wird. Dieses krystallisierte Lactam hatte die Formel  $C_7H_{13}ON$  und ließ sich durch Erwärmen mit Salzsäure im Rohr auf  $100^\circ$  zu einer Amino-säure aufspalten. Die schwach alkalische Lösung dieser Säure wurde mit Kaliumpermanganat in der Hitze oxydiert und hierbei in guter Ausbeute ein krystallisiertes Säure-Gemisch erhalten, das nach dem Umlösen aus Benzol bei  $100-104^\circ$  schmolz.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-adipinsäure, die beim Vorliegen eines Siebenerringes eventuell zu erwarten gewesen wären, konnten wegen der tieferen Schmelzpunkte und auch durch direkten Vergleich ausgeschlossen werden. Dagegen war es wahrscheinlich, daß die erhaltene Rohsäure ein Gemisch der beiden inaktiven Formen der  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure vorstellte. Ein Gemenge von gleichen

Teilen dieser Säuren zeigte in der Tat einen ähnlichen Schmelzpunkt wie die aus Benzol umgelöste Abbausäure und gab im Gemisch mit ihr keine Schmelzpunkts-Depression. Die maleinoide Form der Roh-Abbausäure wurde nun durch Erhitzen mit Acetylchlorid in das Anhydrid verwandelt und dieser Stoff nach dem Umlösen aus Äther mit wenig Wasser erhitzt, bis Lösung eingetreten war. Beim Stehen in der Kälte krystallisierte eine Säure aus, die bei  $124-125^{\circ}$  schmolz und im Gemisch mit der maleinoiden Form der  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure keine Erniedrigung des Schmp. zeigte. Diese Ergebnisse fordern in eindeutiger Weise für das Lactam  $C_7H_{13}ON$  die Konstitution IV und für das Tetrahydro-hemi-cytisulen die Formel V.



Die Formel erklärt in jeder Hinsicht das Verhalten des Tetrahydro-hemi-cytisylens. Es nimmt bei der Hydrierung die zwei Doppelbindungen entsprechenden Mengen Wasserstoff auf, und die Oxydation der hydrierten Verbindung liefert Glutarsäure. Dieses Ergebnis und eine Reihe anderer Reaktionen, die früher mitgeteilt worden sind, beweisen die Anwesenheit eines  $\alpha$ -Pyridon-Komplexes. Ozonisation führt zur Bildung eines Lactams der Formel  $C_7H_{13}ON$ , das durch Behandeln mit Salzsäure zu einer Aminosäure aufgespalten wird. Die Oxydation dieser Verbindung gibt die  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure. Die Formel erklärt auch die Bildung von echten, an den Stellen 6 und 8 methylierten Chinolin-Derivaten durch Ablösen der hydrierten Kette vom Stickstoff und neuerlichen Ringschluß gegen die andere Seite des Pyridon-Ringes.

Während die Konstitution des Tetrahydro-hemi-cytisylens eindeutig festgelegt erscheint, sind für das Cytisin selber unter Zugrundelegung der Struktur des Tetrahydro-hemi-cytisylens die folgenden Formeln möglich:



Hierbei sind Dreier- und Vierer-Stickstoffringe ausgeschlossen worden, weil das Cytisin auch bei höherer Temperatur gegen Halogenwasserstoffsäuren sehr beständig ist, was beim Vorliegen derartiger Ringsysteme nicht erwartet werden könnte. Die Formeln IX und X unterscheiden sich von den anderen Formeln dadurch, daß bei der Oxydation dieser Stoffe die Bildung von Methylbernsteinsäure erwartet werden könnte. Da aber sowohl die früheren als auch unsere Oxydationsversuche des Cytisins in dieser Hinsicht ergebnislos geblieben sind, so dürfte den ersten drei Formeln größere Wahrscheinlichkeit zukommen als den beiden letzten. Wir werden, obwohl wir bereits eine weitere Auswahl treffen könnten, versuchen, durch strengere Beweise eine verlässliche Entscheidung herbeizuführen.

In g hat die von uns jetzt aufgestellten Formeln auf Grund seiner Spekulationen als unmöglich abgelehnt. Die von ihm für das Cytisin angenommenen Konstitutionen haben sich indes durch unsere Untersuchungen als unrichtig erwiesen.

Es ist zu erwarten, daß beim Hofmannschen Abbau des Cytisins mit nachfolgender Hydrierung Gemische von stereoisomeren Basen auftreten, die wir aber nicht trennen, weil dies für den Gang unserer Untersuchung von untergeordneter Bedeutung war.

Eine der interessantesten Tatsachen in der Chemie des Cytisins ist wohl die bei einigen Reaktionen eintretende Umlagerung zu Chinolin-Derivaten, die notwendigerweise zur Aufstellung von Formeln führen mußte, die den Chinolin-Ring als Grundgerüst enthielten.

### Beschreibung der Versuche.

#### Abbau des Cytisins nach Hofmann.

Zur Gewinnung des Methyl-cytisin-Jodmethylats wurde das Cytisin in methylalkohol. Lösung mit der berechneten Menge Jodmethyl versetzt und nach dem Ausscheiden des Methyl-cytisin-Hydrojodides die äquivalente Menge starker methylalkohol. Kalilauge und 1 Äquiv. Jodmethyl zugefügt. Das Jodmethylat schied sich nach einiger Zeit in schön ausgebildeten Krystallen aus. 17 g dieser Substanz wurden in Wasser gelöst und mit überschüssigem Silberoxyd digeriert. Der abgesaugte Niederschlag wurde mit heißem Wasser gewaschen und die wäßrige Lösung im Vakuum stark eingeeengt. Die weitere Arbeitsweise, die sich recht gut bewährte, war die, daß die konzentrierte Lösung der quartären Ammoniumbase in eine Schüttel-Ente, in der sich schon Palladium-Tierkohle befand, gebracht und im Vakuum zur Sirup-Konsistenz eingedampft wurde. Dann wurde die Schüttel-Ente mit der Substanz 5–10 Min. in Wasser von 80–90° erhitzt, um die Zersetzung durchzuführen, mit kaltem Wasser verdünnt und sofort hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert, gut ausgewaschen und die Lösung 4-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nun wurde die wäßrige Lösung nochmals im Vakuum eingedampft, erhitzt, hydriert und ausgeschüttelt wie früher. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden eingedampft und der Rückstand bei 0.001 mm und 150–160° Luftbad-Temperatur destilliert. Es wurden so im ganzen 5.5 g Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisin als viscose, schwach gefärbte Flüssigkeit gewonnen. Bei dem ersten Hydrierungsversuch nahm die Substanz 500 ccm, bei dem zweiten 150 ccm Wasserstoff auf (ber. für 1 g *des-N*-Dimethyl-cytisin 111 ccm bei 14°, 740 mm).

Die Hydrierung dauerte in allen Fällen 1, höchstens  $1\frac{1}{2}$  Stdn. Es war meist auch ein plötzliches Absinken des Wasserstoff-Verbrauches zu beobachten, ohne daß dieser ganz aufhörte, da auch die Doppelbindungen des Cytisins bei Zimmer-Temperatur langsam hydriert werden. Aus der wäßrigen, mit Chloroform ausgeschüttelten Lösung konnten 5.1 g Methyl-cytisin-Jodmethylat zurückgewonnen werden, so daß die Ausbeute an Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisin 72% d. Th. entspricht; sie war je nach der Dauer des Erhitzen und der Art der Verteilung der quartären Base etwas verschieden.

Das Pikrat wurde in Methylalkohol dargestellt. Nadeln, die nach Umlösen aus Methylalkohol konstant bei  $174-175^{\circ}$  schmolzen.

3.939 mg Sbst.: 7.307 mg CO<sub>2</sub>, 1.916 mg H<sub>2</sub>O. — 4.271 mg Sbst.: 0.593 ccm N (21°, 741 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 50.75, H 5.16, N 15.59. Gef. C 50.59, H 5.44, N 15.72.

Drehung in Methylalkohol: c = 8.905,  $\alpha_D$  =  $-4.18^{\circ}$  im 1-dm-Rohr;  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-46.94^{\circ}$ .

Aus 5.5 g Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisin wurde in Methylalkohol mit überschüssigem Jodmethyl das Jodmethylat dargestellt, Methylalkohol und Jodmethyl (zum Schluß im Vakuum) vertrieben und der amorphe Rückstand in wenig Wasser gelöst. Die durch Digerieren mit Silberoxyd erhaltenen Ammoniumbase wurde nach dem Vertreiben des Wassers in einem Kugelrohr bei 10 mm auf  $100-120^{\circ}$  erhitzt, bis die Entwicklung von Trimethylamin aufgehört hatte. Bei der nachfolgenden vorsichtigen Destillation bei 1 mm Druck ging bei  $130-160^{\circ}$  Luftbad-Temperatur eine oft rötlich gefärbte Flüssigkeit über.

2.605 mg Sbst. (2-mal destilliert): 0.205 ccm N (28°, 748 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. N 12.72. — C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ON. Ber. N 8.0. Gef. N 8.78.

Die Analyse zeigt, daß der Verbindung noch eine geringe Menge von zurückgebildetem Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisin beigegeben war. Um dieses abzutrennen, wurde mit Jodmethyl versetzt, nach Entfernen des überschüssigen Jodmethylen in Wasser gelöst, ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 0.01 mm destilliert und ging bei  $140^{\circ}$  Luftbad-Temperatur als schwach gelbgrün gefärbtes Öl über, das sich meist, wohl infolge einer geringen Verunreinigung, nach einiger Zeit dunkel färbte. Ausbeute 3.1 g Dihydro-hemi-cytisylens (70% d. Th.); 0.4 g Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisin wurden zurückerhalten.

Drehung des Dihydro-hemi-cytisylens in Benzol (c = 17.9):  $\alpha_D$  =  $-0.20^{\circ}$  im 1-dm-Rohr;  $[\alpha]_D$  =  $-1.1^{\circ}$ .

### Hydrierung des Dihydro-hemi-cytisylens.

0.98 g Dihydro-hemi-cytisylens wurden in verd. methylalkohol. Lösung mit Palladium-Tierkohle hydriert. Im Verlaufe von 3 Stdn. wurden 154 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich für die Absättigung einer Doppelbindung ein Verbrauch von 141 ccm (29°, 746 mm) berechnen läßt. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung soda-alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Die grünlich-gelbe ätherische Lösung des Tetrahydro-hemi-cytisylens zeigte ebenso wie die verd. wäßrige Lösung starke Fluoreszenz. Nach dem Abdampfen des Äthers ging bei 0.001 mm und  $130-140^{\circ}$  Luftbad-Temperatur eine schwach grünlich gefärbte Flüssigkeit über, die die van-der-Moersche Reaktion zeigte und mit ätherischer Pikrinsäure keine Fällung gab.

Drehung der reinen Substanz im 0.5-dm-Rohr:  $\alpha_D = -0.13^\circ$ ,  $[\alpha]_D = -0.26^\circ$ .

Bei der Methylimid-Bestimmung wurde nur der zehnte Teil des Wertes gefunden, der bei Anwesenheit einer Methylimidgruppe zu erwarten gewesen wäre.

Das Platinsalz schied sich in braunroten, glänzenden Krystallen aus.

4.182 mg Sbst.: 0.142 ccm N ( $21^\circ$ , 742 mm). — 5.493 mg Sbst.: 1.398 mg Pt. — 9.758 mg Sbst.: 2.488 mg Pt.

( $C_{11}H_{13}ON)_2 \cdot H_2PtCl_6$ . Ber. N 3.67, Pt 25.54. Gef. N 3.85, Pt 25.45, 25.5.

### Ozonisierung des Tetrahydro-hemi-cytisylens.

0.8 g Substanz wurden mit der berechneten Menge Ozon (3400 ccm 6-proz. Ozon) in Chloroform behandelt. Dann wurde mit Wasser versetzt, am Wasserbade einige Zeit erhitzt, etwas Natriumbisulfit zugefügt, mit Soda alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend ausgezogen. Das Ozonisierungsprodukt destillierte in einer Menge von 0.23 g (40% d. Th.) bei 0.4 mm Druck und  $100-110^\circ$  Luftbad-Temperatur über. Das teilweise krystallisierte Destillat wurde auf Ton abgepreßt und wieder destilliert. Nach Wiederholung dieses Vorganges wurden 60 mg einer fast in allen Lösungsmitteln leicht löslichen Substanz erhalten, die großes Krystallisierungsvermögen besaß. Sie schmolz bei  $70-75^\circ$  (ab  $65^\circ$  Sintern).

3.440 mg Sbst.: 8.261 mg CO<sub>2</sub>, 3.09 mg H<sub>2</sub>O. — 4.120 mg Sbst.: 9.918 mg CO<sub>2</sub>, 3.647 mg H<sub>2</sub>O.

$C_{11}H_{13}ON$ . Ber. C 66.09, H 10.31. Gef. C 65.50, 65.65, H 10.05, 9.91.

### Aufspaltung und Oxydation des Ozonisierungsproduktes.

Es wurden zuerst 27 mg des krystallisierten Ozonisierungsproduktes mit 1 ccm rauchender Salzsäure auf  $100^\circ$  2 Stdn. im Rohr erhitzt, die salzaure Lösung im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und  $2\frac{1}{2}$  Äquiv. Kalilauge zugefügt. Dann wurde mit 9 ccm (entspr. 4 Sauerstoffatomen) 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung unter Erwärmung auf dem Wasserbade bis zum Bestehenbleiben der Färbung oxydiert. Nun wurde stark alkalisch gemacht, noch einige Zeit erhitzt, der Braunstein abfiltriert, die Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Der sirupöse Rückstand, der keine Oxalsäure enthielt, ging in der Hauptmenge bei 0.01 mm Druck und  $130^\circ$  Luftbad-Temperatur über. Das Destillat erstarrte bald, wurde aus Benzol umgelöst und nochmals destilliert. Das Säure-Gemisch schmolz dann bei  $100-104^\circ$  (ab  $96^\circ$  Sintern). Der Misch-Schmelzpunkt mit einem aus Methylenjodid und Methyl-malonester gewonnenen, aus Wasser umgelösten Gemisch von fumaroider und maleinoider  $\alpha, \alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure<sup>8)</sup> vom Schmp. 98—102° lag bei  $100-102^\circ$ . Um die maleinoiden Form rein darzustellen, wurde eine größere Menge des Ozonisierungsproduktes oxydiert, wobei die ganze bei  $100-110^\circ$  und 0.4 mm übergehende Fraktion ohne Trennung des Öles von den Krystallen verwendet wurde. Die Oxydation erforderte die 3 Atome Sauerstoff entsprechende Menge Kaliumpermanganat. Die Ausbeute betrug 0.17 g Säure-Gemisch aus 0.31 g Ozonisierungsprodukt. Zur Trennung der beiden stereoisomeren Dimethyl-glutarsäuren wurde die erhaltene Rohsäure mit 0.5 ccm Acetylchlorid im Kugelrohr 1 Stde. auf  $60-70^\circ$  erhitzt, dann das Acetylchlorid abdestilliert und das entstandene Anhydrid der maleinoiden Säure bei 10 mm Druck und

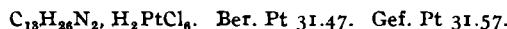
<sup>8)</sup> Auwers, A. 285, 311 [1895].

150—160° übergetrieben. Es krystallisierte bald, wurde mehrmals aus Äther umgelöst, schließlich mit wenig Wasser versetzt und solange erhitzt, bis alles gelöst war. Die in der Kälte auskrystallisierte Säure schmolz bei 124—125°, der Misch-Schmelzpunkt mit der synthetisch hergestellten maleinoiden Form der  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Dimethyl-glutarsäure (Schmp. 126—127°) lag bei 125—126°.

#### Hofmannscher Abbau des Tetrahydro-desoxy-cytisins.

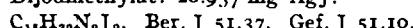
Das durch elektrolytische Reduktion des Cytisins<sup>9)</sup> gewonnene Tetrahydro-desoxy-cytisin wurde in der beim Cytisin angegebenen Weise in das *N*-Methyl-tetrahydro-desoxy-cytisin-Monojodmethyleat übergeführt. Bei der Vakuum-Destillation der aus dem Jodmethyleat hergestellten Ammoniumbase entstand die *des*-Verbindung in 90-proz. Ausbeute; sie nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in essigsaurer Lösung die der Absättigung einer Doppelbindung entsprechende Menge Wasserstoff auf. Das Dihydro-*des-N*-dimethyl-tetrahydro-desoxy-cytisin zeigte den Sdp.<sub>11</sub> 132°.

Zur Charakterisierung wurde das Platin-salz dargestellt und analysiert<sup>10)</sup>.



33 g Dihydro-*des*-Base wurden in Methylalkohol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyleat versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich Krystalle aus, die sich als Dijodmethyleat erwiesen (25.5 g). Der Zers.-Pkt. lag bei 325 bis 327° im evakuierten Röhrchen. Aus der Mutterlauge wurde eine amorphe, hygroskopische Masse erhalten, die nicht zur Krystallisation zu bringen war (51 g).

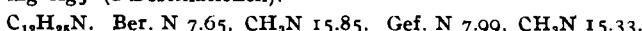
22.148 mg kryst. Dijodmethyleat: 20.937 mg AgJ.



Das amorphe Dijodmethyleat enthielt 50.71% J<sup>10)</sup>.

15 g krystallisiertes Dijodmethyleat wurden in die quartäre Base verwandelt, eingedampft und im Vakuum in einem Kolben mit Destillierzvorrichtung auf 90—100° erhitzt, wobei so lange Wasser, zum Schluß verd. Lauge zutropfen gelassen wurde, bis alles übergetrieben war. Das Trimethylamin und recht beträchtliche Mengen der Abbau-Verbindung, die ziemlich flüchtig ist, wurden in einer mit verd. Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen. Es wurden so 4 g einer ungesättigten Base gewonnen, die bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in essigsaurer Lösung 1130 ccm Wasserstoff aufnahmen, während sich für 2 Doppelbindungen ein Verbrauch von 1090 ccm (18°, 744 mm) berechnen ließ. Die aus der alkalischen Lösung mit Äther ausgeschüttelte hydrierte Verbindung, die bei 10 mm und 90—110° Luftbad-Temperatur überging, enthielt eine Methylimidgruppe.

11.406 mg Sbst.: 0.820 ccm N (28°, 745 mm). — Methylimid-Bestimmung: 4.721 mg Sbst.: 5.852 mg AgJ (2 Destillationen).



Beim Versetzen der ätherischen Lösung der Base mit Jodmethyleat schied sich das sirupöse Jodmethyleat ab, das in der oben beschriebenen Weise abgebaut wurde. Es resultierte eine Flüssigkeit, die bei 10 mm und 100° Luftbad-Temperatur destillierte und einen angenehmen, terpen-artigen

<sup>9)</sup> Freund, B. 89, 814 [1906].

<sup>10)</sup> Breusch, I. c.

Geruch aufwies. Bei der Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in Eisessig nahm die Verbindung das für die Reduktion einer Doppelbindung erforderliche Volum Wasserstoff auf. Diese Substanz enthielt zwei am Stickstoff gebundene Methylgruppen.

2.815 mg Sbst.: 6.443 mg AgJ (3 Destillationen).

$C_{13}H_{29}N$ . Ber.  $(CH_3)_2N$  22.11. Gef.  $(CH_3)_2N$  21.47.

### Tetrahydro-cytisin und Oxydation dieser Base.

1.1 g Cytisin wurden in wäßriger Lösung mit Palladium-Tierkohle hydriert. Da der Verbrauch von Wasserstoff bei Zimmer-Temperatur in der Stunde nur etwa 12 ccm betrug, wurde die Schüttel-Ente auf 65° erwärmt. Im ganzen wurden 301 ccm Wasserstoff aufgenommen, während die Absättigung von zwei Doppelbindungen einen Wasserstoff-Verbrauch von 294 ccm (29°, 746 mm) erfordert hätte. Die wäßrige Lösung wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators mit Chloroform ausgezogen und der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand bei 0.05 mm destilliert. Bei einer Luftbad-Temperatur von 150° ging eine farblose, eisblumenartig erstarrende Verbindung über, die im Vakuum-Röhrchen bei 113 bis 114° schmolz.

3.572 mg Sbst.: 8.884 mg CO<sub>2</sub>, 2.971 mg H<sub>2</sub>O.

$C_{11}H_{16}ON_4$ . Ber. C 67.98, H 9.35. Gef. C 67.83, H 9.31.

Zur Oxydation dieser Base wurden 0.34 g derselben in wäßriger Lösung mit 1-proz. KMnO<sub>4</sub> bei Zimmer-Temperatur versetzt. Anfangs erfolgte der Verbrauch ziemlich rasch, gegen Ende, als 140 ccm der 1-proz. KMnO<sub>4</sub>-Lösung (d. s. 8 O-Atome) eingetragen waren, verlief die Oxydation bereits sehr langsam. Die vom Braunstein getrennte wäßrige Lösung wurde nach dem Versetzen mit Ätzkali einige Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, dann angesäuert und mit Äther ausgezogen. Aus der schwach ammoniakalischen Lösung des Äther-Auszuges wurde durch Versetzen mit CaCl<sub>2</sub> die Oxalsäure ausgefällt und das mit Salzsäure angesäuerte Filtrat von neuem extrahiert. Der Extrakt gab beim Destillieren im Hochvakuum eine bei 130° Luftbad-Temperatur übergehende Fraktion, die sogleich erstarrte und nach dem Umlösen aus Benzol bei 96—97° schmolz. Die Mischprobe erwies das Vorliegen von Glutarsäure, die in recht guter Ausbeute erhalten wurde.

Bei der analog durchgeführten Oxydation des Cytisins wurde außer Oxalsäure keine andere Säure isoliert.

### Oktahydro-hemi-cytisylén und Oxydation dieser Base.

0.64 g Tetrahydro-hemi-cytisylén wurden bei 65° analog wie das Cytisin hydriert. Der Verbrauch an Wasserstoff betrug 168 ccm (ber. 182 ccm, 27°, 744 mm). Das aus der wäßrigen Lösung mit Äther extrahierte Reaktionsprodukt ging bei 0.05 mm und 120—130° Luftbad-Temperatur als farblose Flüssigkeit über. 0.25 g dieser Verbindung wurden in ähnlicher Weise wie das Tetrahydro-cytisin oxydiert. Das hierbei erhaltene Säure-Gemisch krystallisierte nicht, lieferte aber bei 4-stdg. Erhitzen mit Anilin auf 190—200° und nachfolgendem Sublimieren bei 220° eine mit Krystallen durchsetzte Fraktion, die beim Waschen mit wenig Aceton das bei 225° schmelzende Dianilid der Glutarsäure gab, das durch die Mischprobe identifiziert werden konnte.