

Alkoholyse der methylierten Stärke.

1.6 g methylierte Stärke mit einem Methoxyl-Gehalt von 39% und einer spezif. Drehung (in Chloroform) von $+186^{\circ}$ wurden mit 30 ml wasserfreiem Methylalkohol in einem mit Stickstoff gefüllten Einschmelzrohr im beweglichen Ofen 11 Std. auf 200° erhitzt. Nach Abdampfen des Methylalkohols wurde das Reaktionsprodukt destilliert. Sdp._{0.04-0.05} 115° (Bad-Temp. 140°). Das Destillat stellte einen farblosen Sirup dar, dessen Eigenschaften mit denjenigen des 2.3.6-Trimethyl-($\alpha+\beta$)-methylglucosids übereinstimmen.

$$n_D = 1.4585; [\alpha]_D^{20} = +60.8^{\circ} \text{ (Wasser, } c = 1.3 \text{)}.$$

J. C. Irvine und E. L. Hirst⁸⁾ geben für n_D 1.4583 und 1.4590 und für $[\alpha]_D^{20} +63.0^{\circ}$ an.

0.0665 g Sbst.: 0.2566 g AgJ. $\text{CH}_3\text{-CO}$. Gef. 51.0, ber. 52.55%.

Kryoskopische Molekulargewichts-Bestimmung: 0.0919 g Sbst. in 16.24 g Wasser: $\Delta = 0.047^{\circ}$. $M = 224$ (ber. 236).

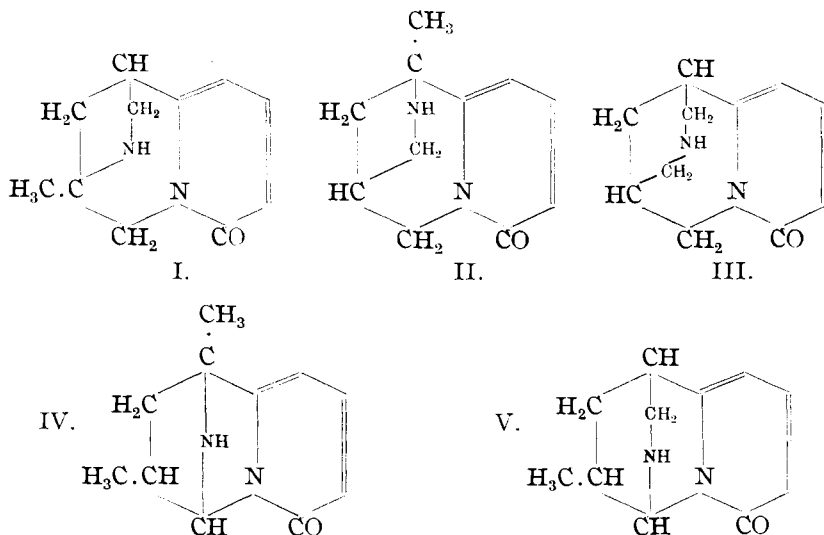
Diese Arbeit ist mit Unterstützung von Statens Videnskabelige Forskningsfond in Oslo ausgeführt.

283. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Die Konstitution des Cytisins.

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

(Eingegangen am 14. August 1933.)

In einer vor einem Jahre erschienenen Abhandlung¹⁾ konnten wir unter Ablehnung aller bis dahin aufgestellten Konstitutionsformeln des Cytisins auf Grund eindeutiger experimenteller Beweise die Zahl der für dieses Alkaloid möglichen Strukturen auf 5 (I–V) einschränken. Einige Monate später

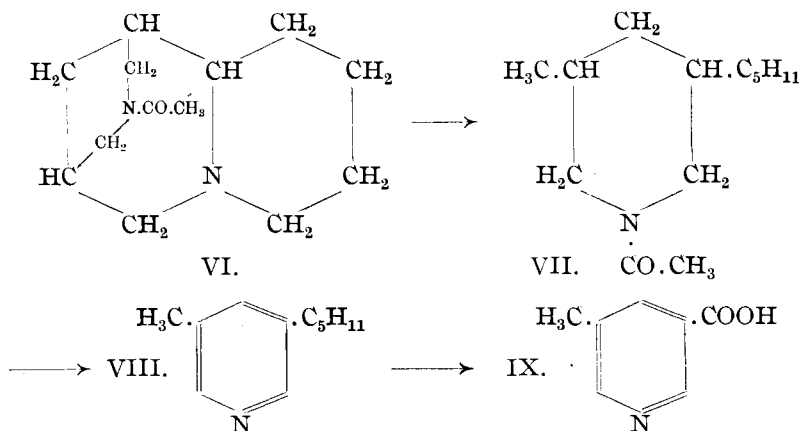


⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **121**, 1213 [1922], **123**, 518 [1923].

¹ E. Späth u. F. Galinovsky, B. **65**, 1526 [1932].

veröffentlichte Ing eine Untersuchung²⁾, in der er von diesen 5 Möglichkeiten die Formel III als die wahrscheinlichste Konstitution des Cytisins ansieht, ohne aber sichere experimentelle Beweise dafür beibringen zu können. Er erhielt nämlich bei der Oxydation des *N*-Methyl-cytisins mit Bariumpermanganat 2 isomere Produkte von der Zusammensetzung $C_{12}H_{14}O_2N_2$, die beide Lactam-Charakter aufwiesen. Das Auftreten von 2 verschiedenen Lactamen bei dieser Reaktion schien am besten mit der Formulierung III übereinzustimmen.

Wir waren bei der Fortsetzung unserer Untersuchungen zunächst bestrebt, festzustellen, ob der die NH-Gruppe des Cytisins enthaltende Heteroring ein Piperidin- oder ein Pyrrolidin-Ring ist. Zu diesem Zwecke haben wir das dem Pyridon-Ring angehörende bicyclisch gebundene Stickstoffatom durch 3-maligen Hofmannschen Abbau eliminiert, um den in seiner Konstitution noch unsicheren Kern durch Aufspaltung aller anderen Ringe herauszuschälen. Wir führten daher das Cytisin durch elektrolytische Reduktion in das Tetrahydro-desoxy-cytisin über und schützten das sekundäre Stickstoffatom dieser Verbindung durch Acetylierung. Dadurch wurde erreicht, daß die Jodmethylat-Bildung beim *N*-Acetyltetrahydro-desoxy-cytisin nur mehr an dem in seiner Basizität erhöhten ring-tertiären Stickstoffatom eintrat. Das krystallisierte erhaltene Jodmethylat wurde nun in die quartäre Base umgewandelt und diese dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Die entstandene *des*-Base wurde katalytisch hydriert, die hydrierte Verbindung wieder nach Hofmann abgebaut und das erhaltene Produkt neuerdings hydriert. Schließlich wurde das basische Stickstoffatom durch die dritte Stufe des Hofmannschen Abbaues in Form von Trimethylamin abgespalten und so eine Verbindung erhalten, die nur mehr das schwach basische acetylierte Stickstoffatom enthielt. Nach neuerlicher Hydrierung und Abspaltung der Acetylgruppe wurde die erhaltene Base mittels Palladiummohrs bei 180° dehydriert und das Dehydrierungsprodukt mit Kaliumpermanganat oxydiert. Dabei wurde eine Säure erhalten, die sich nach der Analyse, durch ihren Schmelzpunkt und die Mischprobe als β -Methylnicotinsäure (IX) erwies. Dieses Ergebnis zeigt mit aller Sicherheit, daß



²⁾ H. R. Ing, Journ. chem. Soc. London 1932, 2778.

der Ring, welcher das sekundäre Stickstoffatom des Cytisins enthält, ein Piperidin-Ring ist. Die aus dem *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin (VI) durch dreimaligen Hofmannschen Abbau und Hydrierung nach jeder Abbaustufe entstandene Verbindung muß demnach das *N*-Acetyl-3-methyl-5-*n*-amyl-piperidin (VII) sein, das aus dieser Verbindung durch Entacetylierung und Dehydrierung gewonnene Produkt ist als 3-Methyl-5-*n*-amyl-pyridin (VIII) anzusprechen.

Da das sekundäre Stickstoffatom des Cytisins einem Piperidin-, nicht einem Pyrrolidin-Ring angehört, müssen die auf Grund unserer früheren Ergebnisse möglichen Formeln I, II und IV nunmehr ausgeschlossen werden; es bleiben für das Cytisin somit noch die durch die Formeln III und V wiedergegebenen Strukturen übrig. Wie wir schon früher erwähnt haben¹⁾, sollte unter Zugrundelegung der Konstitution V die Oxydation des Alkaloids zur Methyl-bernsteinsäure, eventuell zur α -Methyl-glutarsäure, führen. Wir konnten aber keine dieser beiden Säuren nachweisen, obwohl z. B. Methyl-bernsteinsäure, wie wir uns überzeugt haben, unter den Bedingungen der Oxydation leicht aufzufinden gewesen wäre. Bei einem unter bestimmten Bedingungen, die im experimentellen Teil näher angegeben sind, ausgeführten Oxydationsversuch erhielten wir nur eine geringe Menge Bernsteinsäure, die nach Formel III dadurch entstanden gedacht werden kann, daß zuerst ein dem Imino-Stickstoffatom benachbartes Kohlenstoffatom aufoxydiert wird; im weiteren Verlauf der Reaktion wird dann Carboxy-bernsteinsäure gebildet, die beim Erhitzen durch CO₂-Abspaltung in Bernsteinsäure übergeht. Dagegen könnte das alleinige Auftreten von Bernsteinsäure nach unseren Erfahrungen bei der Oxydation von Stoffen, die bezüglich des hydrierten Teiles der Molekel ähnliche Bauart haben, nicht erklärt werden, wenn man für das Cytisin die Formel V annimmt.

Auf Grund des bisher erbrachten experimentellen Tatsachen-Materials muß man daher dem Cytisin die Konstitutionsformel III zuerteilen. Diese Formel erklärt bestens den Abbau zum Tetrahydro-hemi-cytisylen, das in seiner Konstitution einwandfrei geklärt werden konnte¹⁾, das Auffinden von β -Methyl-nicotinsäure als Oxydationsprodukt nach Eliminierung des bicyclisch gebundenen Stickstoffatoms, das Auftreten von 2 isomeren Lactamen bei der vorsichtigen Oxydation des *N*-Methyl-cytisins²⁾ und schließlich den Verlauf der energisch geführten Oxydationsversuche am Cytisin selbst.

Die Sicherstellung der Konstitutionsformel des Cytisins erscheint um so wichtiger, als ja kürzlich von Ing³⁾ gezeigt werden konnte, daß das dem Cytisin nahe verwandte Anagyrin wieder in naher Beziehung steht zu den Lupinen-Alkaloiden Spartein und Lupanin. Die von Ing angegebene Struktur des Anagyrins baut sich auf der des Cytisins auf und konnte zum Teil nach der von uns zuerst beim Cytisin angewendeten experimentellen Methodik auch sicher bewiesen werden. Dagegen sind die weiter hydrierten Alkaloide dieser interessanten Gruppe von Naturstoffen, z. B. Spartein, Lupanin und Matrin, experimentell schwieriger zugänglich.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß neuerdings von Orechoff und Mitarbeitern⁴⁾ aus Sophora-Arten 2 Alkaloide Thermopsin

³⁾ H. R. Ing, Journ. chem. Soc. London **1933**, 504.

⁴⁾ A. Orechoff, S. Norkina u. H. Gurewitch, B. **66**, 625 [1933]; A. Orechoff, B. **66**, 948 [1933].

und Sophoramin gewonnen werden konnten, die isomer mit dem Anagryrin sind, aber im Gegensatz zu diesem krystallisiert erhalten wurden. Wenn, was nach der bisherigen Beschreibung wahrscheinlich ist, diese Alkaloide den im Cytisin und Anagryrin aufgefundenen Pyridon-Ring enthalten, so sind sie einer experimentellen Bearbeitung nach der von uns beim Cytisin verwendeten Methodik ebenso leicht zugänglich wie das Anagryrin.

Beschreibung der Versuche.

Hofmannscher Abbau des *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisins.

13.6 g Tetrahydro-desoxy-cytisin wurden unter Kühlung mit 9 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt, einige Stdn. stehen gelassen, das Anhydrid dann mit Wasser zersetzt, die Lösung mit Soda alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Wir erhielten so 16 g *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin, das im Vakuum von 0.01 mm bei 130° Luftbad-Temperatur überging. Die Verbindung krystallisierte und schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther und neuerlichem Destillieren bei 70–71°. Es ist zu erwähnen, daß auch die wiederholt gereinigte Substanz sich beim Stehen an der Luft braun färbt und dann beim Destillieren einen harzigen Rückstand hinterläßt.

3.593 mg Subst.: 9.195 mg CO₂, 3.200 mg H₂O. — 4.630 mg Subst.: 0.524 ccm N (23°, 744 mm).

C₁₃H₂₂ON₂. Ber. C 70.21, H 9.98, N 12.61. Gef. C 69.79, H 9.97, N 12.78.

12.3 g *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin (VI) wurden im Einschmelzrohr mit überschüssigem Jodmethyl 3 Stdn. auf Wasserbad-Temperatur erhitzt. Der zum größten Teil krystallinisch erstarrte Inhalt wurde aus Methylalkohol umgelöst. Es wurden so 14.5 g krystallisiertes Produkt erhalten, das im Vakuum-Röhrchen bei 249–250° unter Aufschäumen schmolz. Die aus der Mutterlauge gewonnene restliche Menge des Jodmethylates (5 g) konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

6.525 mg Subst.: 4.200 mg AgJ.

C₁₄H₂₅ON₂J. Ber. J 34.86. Gef. J 34.79.

14 g krystallisiertes *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin-Jodmethylat wurden in Wasser gelöst, mit überschüssigem Silberoxyd digeriert und die filtrierte wäßrige Lösung der freien Base im Vakuum eingengt. Bei der Zersetzung der Quartärbasis mit nachfolgender Destillation gingen 8.8 g *des*-Base, die noch beim Abbau zurückgebildetes Ausgangsprodukt enthielt, im Vakuum von 0.01 mm bei 130–140° über. Bei der Hydrierung in verd. essigsaurer Lösung mit Palladium-Tierkohle als Katalysator wurden 670 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. für 1 g *des*-Base 104 ccm bei 19°, 741 mm). Die Lösung wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde in wenig Methylalkohol gelöst und mit 2 ccm Jodmethyl versetzt. Nach einigen Stdn. wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand wieder in wenig warmem Methylalkohol gelöst, mit Äther versetzt, vom ausgeschiedenen sirupösen Jodmethylat abdekantiert, mit Äther nachgewaschen und der Lösungs- und Fällungsvorgang nochmals wiederholt. Die vereinigten Äther-Lösungen hinterließen 1.8 g beim Abbau zurückgebildetes *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin; von dem amorphen Jodmethylat

erhielten wir 10,5 g (entspr. 6,58 g Dihydro-*des*-base). Der Hofmannsche Abbau wurde wieder wie früher durchgeführt, wobei es sich bei dieser und der folgenden Stufe als zweckmäßig erwies, den Abbau in kleineren Mengen vorzunehmen, um so eine teilweise Entacetylierung bei der Zersetzung der quartären Base zu vermeiden. Das Abbauprodukt (5,5 g) nahm bei der katalytischen Hydrierung in essigsaurer Lösung eine 65 % d. Th. (für die Absättigung einer Doppelbindung) entsprechende Menge Wasserstoff auf. Die hydrierte Verbindung wurde in das Jodmethylat verwandelt und der Abbau nach Hofmann durchgeführt. Das im Hochvakuum bei 100–130° übergehende Destillat (3,8 g) wurde zur Abtrennung des schwach basischen, nur mehr ein Stickstoffatom enthaltenden Acetylproduktes von den basischen Verbindungen mit verd. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand ging bei einem Vakuum von 0,6 mm bei 100° als farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit über. Die Ausbeute betrug 0,8 g. Weitere Mengen der Verbindung können dadurch gewonnen werden, daß man die salzsaure Lösung nach der Extraktion wieder alkalisch macht, ausäthert, die erhaltene Substanz hydriert und weiter nach Hofmann abbaut. Die Ausbeute kann so, berechnet auf das leicht zugängliche *N*-Acetyl-tetrahydro-desoxy-cytisin als Ausgangsprodukt, wenn man dessen amorphes Jodmethylat, das dieselben Abbauprodukte gibt, mitverarbeitet, auf durchschnittlich 15 % d. Th. gesteigert werden.

4,282 mg Subst.: 0,251 ccm N (20°, 749 mm).

$C_{13}H_{23}ON$. Ber. N 6,70. Gef. N 6,73.

Die Verbindung, die noch die beim Abbau entstandene Doppelbindung enthielt, wurde in 50-proz. Essigsäure mit Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert und nahm dabei 98 ccm Wasserstoff auf (ber. 94 ccm, 20°, 746 mm).

Entacetylierung und Dehydrierung des *N*-Acetyl-3-methyl-5-*n*-amyl-piperidins (VII).

0,70 g des Acetylproduktes wurden mit 10 ccm rauchender Salzsäure im Rohr 2 Stdn. auf 150° erhitzt. In die alkalisch gemachte Lösung wurde Wasserdampf eingeleitet, wobei die entacetylierte Verbindung in öligen Tröpfchen überging. Das Destillat wurde mit Äther ausgezogen. Das 3-Methyl-5-*n*-amyl-piperidin (0,5 g) destillierte im Vakuum von 10 mm bei einer Luftbad-Temperatur von 110–120°.

0,4 g 3-Methyl-5-*n*-amyl-piperidin wurden im Kugelrohr mit 0,2 g Palladium-Mohr 3 Stdn. auf 180–190° erhitzt, wobei eine lebhafte Gasentwicklung eintrat. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum abdestilliert (0,37 g) und mit Essigsäure-anhydrid einige Stdn. stehen gelassen, um die unveränderte Base wieder in das Acetylprodukt überzuführen. Nach Zersetzung des Essigsäure-anhydrids wurde mit Soda alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde angesäuert, ausgeäthert, wieder alkalisch gemacht und das 3-Methyl-5-*n*-amyl-pyridin nochmals mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde mit Äther ausgezogen und der Rückstand nach dem Vertreiben des Äthers bei 10 mm destilliert. Er ging in einer Menge von 0,18 g, d. i. 47 % d. Th., bei einer Luftbad-Temperatur von 120° über. Das 3-Methyl-5-*n*-amyl-pyridin stellt

eine in Wasser schwer lösliche Flüssigkeit von wohl starkem, aber nicht mehr pyridin-ähnlichem Geruch dar.

2.826 mg Sbst.: 8.325 mg CO₂, 2.765 mg H₂O.

C₁₁H₁₇N. Ber. C 80.91, H 10.51. Gef. C 80.34, H 10.95.

Die Verbindung gab in methylalkohol. Lösung mit einer Lösung von Pikrinsäure ein krystallisiertes, in Nadeln ausfallendes Pikrat, das bei 145° schmolz.

2.732 mg Sbst.: 5.230 mg CO₂, 1.275 mg H₂O. — 6.038 mg Sbst.: 0.775 ccm N (24°, 746 mm).

C₁₇H₂₀O₇N₄. Ber. C 52.01, H 5.14, N 14.29. Gef. C 52.21, H 5.22, N 14.48.

Oxydation des 3-Methyl-5-*n*-amyl-pyridins (VIII).

0.09 g Substanz wurden mit der berechneten Menge verd. Schwefelsäure in Lösung gebracht und unter Erwärmen am Wasserbade nach und nach 60 ccm 1-proz. KMnO₄-Lösung (d. s. 10 O-Atome) hinzugefügt. Nach Beendigung der Oxydation, die ziemlich rasch vor sich ging, wurde der Braunstein abfiltriert, die Lösung eingengt, kongo-sauer gemacht und mit Äther extrahiert. Die aus dem Äther ausgeschiedene, weiße Krystallmasse wurde im Hochvakuum sublimiert. Bei 140° Luftbad-Temperatur gingen Krystalle über, die, aus Wasser umgelöst, bei 214–215° schmolzen. Der Misch-Schmp. mit β-Methyl-nicotinsäure (IX) lag bei 214–216°. Ebenso gab die Analyse auf diese Säure stimmende Werte.

3.630 mg Sbst.: 8.155 mg CO₂, 1.645 mg H₂O.

C₇H₉O₂N. Ber. C 61.29, H 5.15. Gef. C 61.27, H 5.07.

Außer der β-Methyl-nicotinsäure wurden noch geringe Mengen einer Säure erhalten, die im Hochvakuum bei 200° sublimierte. Sie schmolz über 300° unt. Zers. und ging dabei in eine Verbindung über, die bei 140° sublimierte und sich mit Nicotinsäure identisch erwies (Schmp. 228–230°, Misch-Schmp. 231–233°). Die bei 200° übergehende Verbindung stellte nach diesen Eigenschaften durch Aboxydation beider Seitenketten des Pyridins entstandene Dinicotinsäure vor.

Die zum Vergleich benötigte β-Methyl-nicotinsäure stellten wir durch Oxydation von β-Methyl-chinolin dar. Entgegen einer Angabe von v. Miller⁵⁾, der bei der Oxydation dieser Base nur Oxalsäure und Ammoniak erhalten hat, erhielten wir, neben anderen Oxydationsprodukten, auch eine geringe Menge β-Methyl-chinolinsäure, die dann durch CO₂-Abspaltung in die gewünschte Säure überging. 2 g β-Methyl-chinolin wurden unter Erwärmen am Wasserbade im Laufe von einigen Stdn. mit 600 ccm 2-proz. KMnO₄-Lösung versetzt. Dann wurde der Braunstein abfiltriert, die Lösung etwas eingengt, angesäuert und einige Tage mit Äther extrahiert. Der in Äther schwer lösliche Teil des Extraktes wurde gesondert im Hochvakuum erhitzt. Bei einer Temperatur von 150° ging die β-Methyl-nicotinsäure über und zeigte nach dem Umlösen aus Wasser und nochmaligem Sublimieren einen Schmp. von 214–216°.

Oxydationsversuche mit Cytisin.

Die Versuche, durch Oxydation des Cytisins zur Methyl-bernsteinsäure zu gelangen, lieferten unabhängig von der Menge des verwendeten Oxydationsmittels keine nachweisbare Spur dieser Säure.

⁵⁾ W. v. Miller, B. **24**, 1900 1891; s. a. C. Riedel, B. **16**, 1609 1883.

Um uns von der Stabilität und der leichten Auffindbarkeit der Methyl-bernsteinsäure zu überzeugen, setzten wir bei einem Oxydationsversuch mit KMnO_4 als Oxydationsmittel absichtlich eine Menge der Säure zu, die einer 10-proz. Ausbeute entsprochen hätte. Es wurde fast die ganze Methyl-bernsteinsäure, die sich leicht identifizieren läßt, zurückgewonnen.

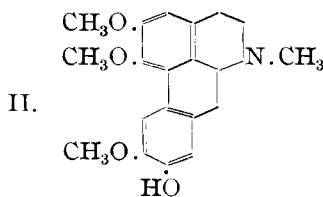
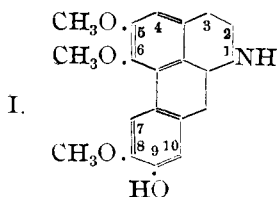
Schließlich sei noch ein Versuch angeführt, bei dem Bernsteinsäure als Oxydationsprodukt des Cytisins erhalten wurde. 2.5 g Cytisin wurden zuerst in der Kälte mit 1000 ccm einer 1-proz. KMnO_4 -Lösung versetzt. Die filtrierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die Salzmasse wurde mehrmals mit heißem Methylalkohol ausgezogen und der Rückstand nach Vertreiben des Methylalkohols zur Aufspaltung ev. noch vorhandener Lactamgruppen mit konz. Salzsäure im Rohr 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde nun eingedampft und in kleinem Volumen zur Überführung der Aminogruppen in Hydroxyl mit 1 g Natriumnitrit versetzt. Nach einigen Stdn. wurde angesäuert, eingedampft, schließlich neutralisiert und mit 1-proz. KMnO_4 -Lösung weiteroxydiert, wobei in der Kälte 540 ccm verbraucht wurden. Nach Abtrennung der Oxalsäure wurde der bei der Extraktion erhaltene Äther-Rückstand im Vakuum von 0.01 mm destilliert. Bei einer Luftbad-Temperatur von $90-100^\circ$ kam ein geringer Vorlauf von Bernsteinsäureanhydrid, bei $100-130^\circ$ ging eine zum Teil krystallisierte Substanz über, aus der durch Erhitzen mit Anilin nur Bernsteinsäure in Form ihres Anils abgeschieden werden konnte. Dieses ging im Hochvakuum bei 140° über, schmolz nach dem Waschen mit Äther und Umlösen aus Wasser bei 155° und zeigte, mit synthetischem Bernsteinsäure-anil gemischt, keine Schmp.-Depression.

284. Ernst Späth und Eero E. Suominen: Über *N*-Methyl-laurotetanin, ein neues Alkaloid aus *Litsea citrata*.

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

(Eingegangen am 14. August 1933.)

Aus der Rinde von *Litsea citrata* Bl. wurde bisher nur ein Alkaloid isoliert, das von Greshoff¹⁾ entdeckte Laurotetanin. Die Konstitution dieser Base wurde von Späth^{2), 3)}, sowie von Barger⁴⁾ aufgeklärt und läßt sich durch die Formel I, die einwandfrei gesichert wurde, wiedergeben.



¹⁾ M. Greshoff, *Eerste Verslag van het onderzoek naar de plantenstoffen van Nederlandsch-Indie* [1890]; B. **23**, 3546 [1890].

²⁾ E. Späth u. F. Strauhal, B. **61**, 2395 [1928].

³⁾ E. Späth u. K. Tharrer, B. **66**, 583 [1933].

⁴⁾ G. Barger, J. Eisenbrand, I. Eisenbrand u. E. Schlittler, B. **66**, 450 [1933]; G. Barger u. R. Silberschmidt, *Journ. chem. Soc. London* **1928**, 2919. Diese Autoren isolierten noch eine Rohbase, der sie eine Ähnlichkeit mit dem Boldin zusprechen.