

**Über das Vorkommen von N-Methyleytisin
in Cytisus laburnum.
Papierchromatographische Trennung von Cytisin,
N-Methyleytisin und Anagyrin.**

Von
M. Pöhm und F. Galinovsky.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium und dem Pharmakognostischen
Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 29. Okt. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Nov. 1953.)

Als dritte Begleitbase des Cytisins im Goldregensamen wird das N-Methyleytisin sowohl papierchromatographisch nachgewiesen als auch direkt aus dem Alkaloidgemisch isoliert. Eine papierchromatographische Trennung der einen α -Pyridonring besitzenden Alkaloide Cytisin, N-Methyleytisin und Anagyrin wird beschrieben.

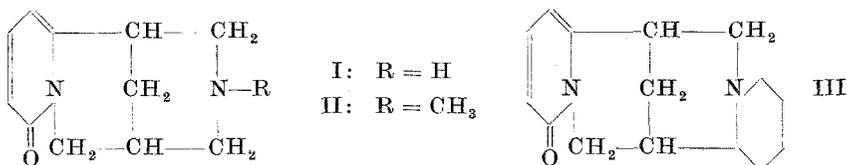
Das Hauptalkaloid und lange Zeit einzige bekannte Alkaloid des Goldregens ist das Cytisin. Von diesem konnte durch fraktionierte Destillation des aus dem Samen von Cytisus laburnum erhaltenen Alkaloidgemisches im Hochvakuum ein tiefer siedender Anteil abgetrennt werden, aus dem sich zwei Nebenalkaloide des Cytisins isolieren und reindarstellen ließen. Eine flüssige Base, die wir Laburnin nannten und der die Konstitution eines 1-Oxymethyl-pyrrolizidins zukommt¹ und eine kristallisierte Verbindung, welche die Formel $C_{12}H_{22}ON_2$ und den Schmp. 129° besitzt².

Bei der papierchromatographischen Untersuchung der Alkaloide des Goldregens konnten wir nun neben dem Cytisin (I) ein weiteres Alkaloid mit einer positiven *van de Moerschen* Reaktion auffinden, das in seinem R_F -Wert mit N-Methyleytisin (II) übereinstimmt. Diese Nachweis-

¹ F. Galinovsky, H. Goldberger und M. Pöhm, Mh. Chem. 80, 550 (1949). — F. Galinovsky, O. Vogl und H. Nesvadba, *ibid.*, im Druck.

² F. Galinovsky, O. Vogl und H. Nesvadba, *Scient. Pharmaceut.*, im Druck.

reaktion³, eine braunrote Färbung mit Eisenchlorid, weist auf einen α -Pyridonring im Alkaloidmolekül hin, wie ihn auch das Anagyridin (III) besitzt. Die Konstitution dieser Alkaloide ist schon seit längerer Zeit bekannt⁴.



Die Identität des papierchromatographisch aufgefundenen Alkaloids mit N-Methylcytisin konnten wir durch die Isolierung des letzteren aus dem Samen von *Cytisus laburnum* beweisen; aus der bei der Destillation nach den tiefsiedenden Basen übergehenden Cytisinfraction wurde die Hauptmenge des Cytisins durch Kristallisation abgeschieden und das in der Mutterlauge davon noch verbleibende Cytisin mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Bei der folgenden Destillation im Hochvakuum konnte das Methylcytisin von dem Acetylcytisin leicht getrennt werden. Durch Umlösen wurde eine kristallisierte Verbindung erhalten, die bei 136 bis 137° schmolz und nach dem Mischschmp. mit N-Methylcytisin identisch war. Mengenmäßig steht dieses Alkaloid unter den Begleitbasen des Cytisins an zweiter Stelle, es kommt zu etwa 1% in dem Alkaloidgemisch (zirka 0,02% der Samen) vor.

Das N-Methylcytisin, das durch Methylierung von Cytisin zuerst von Partheil⁵ hergestellt wurde, war in der Natur erstmalig in den Wurzeln der Berberidacee *Caulophyllum thalictroides* entdeckt worden⁶. Später wurde es in verschiedenen Papilionaceen meist gemeinsam mit Cytisin, Anagyridin, Spartein und verwandten Alkaloiden gefunden⁷.

Zur papierchromatographischen Trennung von Cytisin, N-Methylcytisin und Anagyridin erwies sich das Lösungsmittelgemisch Methylisobutylketon : Pyridin : Wasser (2 : 1 : 2) geeignet. Die Sichtbarmachung der getrennten Alkaloide erfolgt durch Eintauchen des trockenen Papierstreifens in eine ätherische Eisenchloridlösung, wobei noch 5 γ Cytisin,

³ P. C. Plugge, Arch. Pharmaz. 229, 48 (1891). — K. Gorter, ibid. 233, 527 (1895). — E. Späth, Mh. Chem. 40, 15 (1919).

⁴ E. Späth und F. Galinovsky, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1526 (1932); 66, 1338 (1933); 69, 761 (1936); 71, 721 (1938). — H. R. Ing, J. Chem. Soc. London 1931, 2195; 1932, 2778; 1933, 504.

⁵ A. Partheil, Arch. Pharmaz. 230, 448 (1892).

⁶ F. B. Power und A. H. Salway, J. Chem. Soc. London 103, 191 (1913).

⁷ Literatur dazu: Th. A. Henry, The Plant Alkaloids, 4th. ed., S. 116 bis 118, 146. London: J. & A. Churchill Ltd. 1949. — H.-G. Boit, Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933, S. 92. Berlin: Akademie-Verlag. 1950.

8 γ N-Methyleytisin und 15 γ Anagyrin sicher erkannt werden. Die Trennung wird auch durch die Anwesenheit größerer Mengen von Spartein, Lupanin und Lupinin nicht beeinflusst. Da diese Basen wegen des Fehlens eines Pyridonringes mit Eisenchlorid nicht sichtbar gemacht werden, ist das papierchromatische Verfahren zum Nachweis der α -Pyridonring-Alkaloide auch neben diesen Alkaloiden geeignet.

Was die Menge N-Methyleytisin in den Samen von *Cytisus laburnum* betrifft, so wurde bei Auswertung der papierchromatographischen Ergebnisse auf Grund quantitativer Schätzungen (spot dilution) ungefähr derselbe Wert wie bei der oben beschriebenen Isolierung der Base erhalten. Anagyrin konnte in dem Goldregensamen nicht nachgewiesen werden.

Experimenteller Teil.

Ausführung der papierchromatographischen Trennungen.

Die Chromatogramme wurden eindimensional absteigend in Glaszylindern von 50 cm Höhe und 20 cm Durchmesser nach der Methode von *Consden, Gordon und Martin*⁸ ausgeführt, wobei das Filtrierpapier 2045 a der Fa. Schleicher & Schüll verwendet wurde. Andere Papiere waren für diese Trennungen weniger geeignet. Mit dem Lösungsmittelgemisch Methyl-isobutylketon : Pyridin : Wasser (2 : 1 : 2) erhielten wir bei einer Laufzeit der Chromatogramme von zirka 8 Stdn. folgende R_F -Werte (20° C): Cytisin 0,08, N-Methyleytisin 0,31—0,01, Anagyrin 0,45—0,02.

Die Alkaloide wurden in Mengen von je 40 γ in Chloroformlösung einzeln und in Mischung der auf das Papier gebracht. Die Lokalisation erfolgte durch Eintauchen der an der Luft getrockneten Papierstreifen in eine 4%ige Eisen(III)-chlorid-Lösung in Äther-Methanol (10 : 1). Nach dem Trocknen erscheinen die Alkaloide als rotbraune Flecke auf hellgelbem Grund. Nur der Anagyrinfleck zeigt die Tendenz zu einer schwachen Kometenbildung. Neben 400 γ Cytisin konnten noch 8 γ N-Methyleytisin deutlich nachgewiesen werden.

Isolierung von N-Methyleytisin.

Aus 2 kg Goldregensamen wurden die Alkaloide, wie es an anderer Stelle genauer beschrieben ist², mit Methanol extrahiert und aus dem Rohalkaloidgemisch die Hauptmenge der tiefsiedenden Basen durch Extraktion mit Äther abgetrennt. Die wäßr. Lösung wurde nun stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Die bei der Destillation des Chloroformrückstandes bei 0,01 Torr und 150 bis 200° Luftbadtemp. anfallende Cytisinfraction wurde mit der gleichen Fraction aus dem Rückstand der Ätherextraktion vereinigt und das Cytisin durch Kristallisation aus Aceton abgetrennt. Die Mutterlaugen wurden immer wieder eingeeengt und das Cytisin neuerlich auskristallisieren gelassen. Insgesamt wurden so 23 g reines Alkaloid vom Schmp. 153° erhalten. Die letzte Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand, der neben Cytisin das Methyleytisin enthielt, nochmals bei 0,01 Torr destilliert und die bei 150 bis 200° übergehende

⁸ Biochemic. J. 38, 224 (1944).

Fraktion (0,65 g) mit 2 ml Essigsäureanhydrid über Nacht stehengelassen. Dann wurde die Lösung, aus der sich Acetylcytisin kristallisiert abgeschieden hatte, mit 5 ml Wasser versetzt, nach 2 Stdn. stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Bei der Destillation des Chloroformrückstandes im Hochvak. ging ein geringer Vorlauf bei 120 bis 130° (Luftbad) über, dann destillierte die Mittelfraktion bei 140 bis 170°, bei höherer Temp. (ab 180°) ging schließlich das N-Acetylcytisin über. Die Mittelfraktion (0,28 g), in der papierchromatographisch in der oben beschriebenen Weise N-Methylcytisin, aber kein Cytisin nachgewiesen werden konnte, kristallisierte teilweise und wurde aus Äther umgelöst. Nach 2maligem Umlösen wurde reines N-Methylcytisin vom Schmp. 136 bis 137° erhalten. Es gab mit einer Vergleichsprobe keine Erniedrigung des Schmp.