

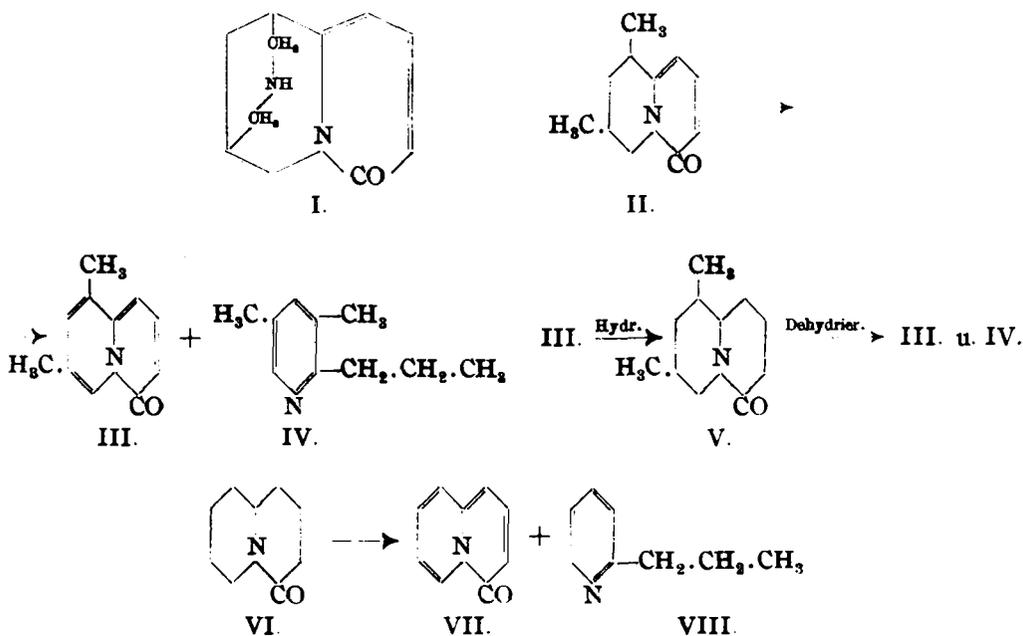
145. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Über die Dehydrierung des Cytisins und einiger Abbauprodukte dieser Base.

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

(Eingegangen am 4. März 1936.)

E. Späth und F. Breusch¹⁾ haben durch Erhitzen von Cytisin mit Pd-Asbest auf 270° 2-Oxy-6-methyl-chinolin erhalten. In einer kürzlich erschienenen Arbeit weisen nun H. Kondo und K. Tsuda²⁾ im Anschluß an ihre Versuche zur Dehydrierung des Matrins auf dieses Ergebnis hin und schreiben: „Hierbei soll das Cytisin eine Aufspaltung des Nor-lupinan-Ringes unter Bildung des Chinolin-Kernes erlitten haben.“ Wir haben daher die Dehydrierung des Cytisins mit frisch bereitetem Pd-Mohr wiederholt und erhielten wieder das 2-Oxy-6-methyl-chinolin in einer Menge, die es leicht auffindbar macht. Es muß also, wie wir schon früher erwähnten, bei dieser Reaktion des Cytisins, dessen Konstitution (I) wir³⁾ im wesentlichen sicher gestellt haben, ebenso wie beim Erhitzen dieser Base mit Jodwasserstoff nach Abspaltung der Iminogruppe eine Ablösung der hydrierten Kette vom ring-tertiären Stickstoff mit neuerlichem Ringschluß gegen die andere Seite des Pyridon-Ringes eintreten. Die Bildung des 2-Oxy-6-methyl-chinolins verläuft aber durchaus nicht glatt. Neben anderen Stoffen entstehen in reichlicher Menge noch hochmolekulare, dunkel gefärbte Verharzungsprodukte.

In ganz anderer Weise verläuft die Dehydrierung der Hofmannschen Abbauprodukte des Cytisins. Hierbei entstehen interessante, neuartige Stoffe, die auch für die Chemie ähnlicher Alkaloide Bedeutung erlangen dürften. Erhitzt man nämlich Tetrahydro-hemi-cytisylen³⁾ (II) mit



¹⁾ Dissertat. F. Breusch, Wien 1927.

²⁾ B. 68, 644 [1935].

³⁾ B. 66, 1526 [1932], 66, 1338 [1933].

Pd-Mohr auf 270—280°, so erhält man bei anschließender Destillation im Hochvakuum eine bei 60° übergehende farblose Flüssigkeit und eine bei 130—140° als grünlich gelbes Öl destillierende Substanz, die bald zu gelben Krystallen erstarrt. Die Reaktion verläuft sehr glatt, es zeigen sich nur geringe Verharzungs-Erscheinungen. Das Dehydrierungsprodukt schmilzt im Vakuum-Röhrchen bei 83° und besitzt nach der Analyse die Formel $C_{11}H_{11}ON$. Es unterscheidet sich also vom Tetrahydro-hemi-cytisylen durch einen Mindergehalt von 4 H-Atomen. Beim Stehen an der Luft geht der erhaltene Stoff in ein bei 64—65° schmelzendes Hemi-hydrat $C_{11}H_{11}ON, \frac{1}{2}H_2O$ über, das man auch durch Umlösen der wasser-freien Verbindung aus gewöhnlichem Äther erhält. Das Dehydrierungsprodukt zeigt die den Pyridonen eigene geringe Basizität und gibt mit Ferrichlorid eine Blaufärbung. Die Gelbfärbung der Verbindung bleibt auch nach mehrfachem Umlösen und nach wiederholter Destillation im Hochvakuum bestehen, sie kommt ihr also unbedingt zu. Die verdünnten wäßrig-essigsäuren Lösungen fluorescieren stark violett. Bei der katalytischen Hydrierung nimmt die Verbindung eine der Absättigung von 4 Doppelbindungen entsprechende Menge Wasserstoff auf und geht hierbei in eine farblose Flüssigkeit von der Formel $C_{11}H_{19}ON$ über. Bei der Dehydrierung verhält sich dieser Stoff ebenso wie das Oktahydro-hemi-cytisylen⁴⁾ (V), man erhält nämlich wieder die gelbe krystallisierte Verbindung vom Schmp. 83° und den Vorlauf, letzteren in reichlicherer Menge als bei der Dehydrierung des Tetrahydro-hemi-cytisylens.

Die Entstehung, die Bruttoformel und die anderen angeführten Eigenschaften führen zum Schluß, daß der gelben krystallisierten Verbindung die Konstitutionsformel III (2,4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizin-(8)⁵⁾) zukommt. Es liegt also hier ein Stoff von einer Konstitution vor, die in ihrem Gesamtaufbau bisher noch bei keiner Verbindung festgestellt werden konnte. Die Lage der Doppelbindungen in der Molekel läßt die Farbigekeit der Verbindung erklärlich erscheinen.

Wir haben auch die Dehydrierung des Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisins⁶⁾ mit Pd-Mohr untersucht. Bei dieser Reaktion entstehen, unter Abspaltung von Dimethylamin, dieselben Produkte wie beim Tetrahydro-hemi-cytisylen, nur erhält man die krystallisierte Verbindung in größerer Ausbeute. Es ist bemerkenswert, daß die Abspaltung von Dimethylamin glatt und fast quantitativ verläuft. In ähnlicher Weise haben Kindler und Peschke⁷⁾ beobachtet, daß beim Erhitzen von β -Phenyl-äthylamin mit Pd und Tetralin unter Abspaltung von Ammoniak Äthyl-benzol gebildet wird.

Der bei der Dehydrierung der Hofmannschen Abbauprodukte des Cytisins erhaltene Vorlauf stellt eine farblose, leicht bewegliche, basische Flüssigkeit vor. Sie liefert ein bei 150—151° schmelzendes Pikrat, ein Jodmethylat vom Schmp. 127—128° und besitzt nach der Analyse die Formel $C_{10}H_{15}N$, also um ein C-Atom weniger als der Ausgangs-Stoff. Sie wird von $KMnO_4$ bei 20° nur langsam angegriffen, besitzt also keine leicht aufspaltbare

⁴⁾ E. Späth u. F. Galinovsky, B. **65**, 1535 [1932].

⁵⁾ In der Bezifferung dieses Ringsystems folgen wir den Vorschlägen von R. Stelzner, Lit.-Reg. 1914/15, S. (53).

⁶⁾ E. Späth u. F. Galinovsky, B. **65**, 1531 [1932].

⁷⁾ A. **497**, 193 [1932].

Doppelbindung. Diese Eigenschaften und die Formel der Base machten das Vorliegen eines Pyridin-Derivates wahrscheinlich. Bei schonender Oxydation mit KMnO_4 wurde eine Dicarbonsäure erhalten, die nach der partiellen Abspaltung von CO_2 eine Säure lieferte, die bei $214\text{--}215^\circ$ schmolz und sich mit 5-Methyl-nicotinsäure identisch erwies. Als hauptsächliches Oxydationsprodukt entstand eine Pyridin-monocarbonsäure, die bei 110° (0.1 mm) sublimierte, bei $152\text{--}153^\circ$ schmolz und die Eigenschaften und Zusammensetzung der 3.5-Dimethyl-picolinsäure zeigte. Die erhaltene Base ist demnach 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin (IV).

Um nun diese Ergebnisse noch in anderer Weise zu bestätigen, wurde die der Verbindung III entsprechende Stammsubstanz, der Stoff von der Formel VII, darzustellen versucht. Zu diesem Zwecke führten wir die Dehydrierung des α -Nor-lupinons (VI) durch, das bereits von mehreren Autoren⁶⁾ synthetisch erhalten worden war. Wir gewannen das α -Nor-lupinon im wesentlichen nach den Angaben von Clemo, Ramage und Raper. Bei der Dehydrierung dieser Verbindung mit Pd-Mohr in der früher angegebenen Weise erhielten wir einen gelben krystallisierten Stoff vom Vak.-Schmp. $72\text{--}73^\circ$ und eine flüchtige Base, die sich unserer Erwartung gemäß als 2-Propyl-pyridin (Conyryn) erwies. Sie lieferte bei der Oxydation Picolinsäure. Ihr Pikrat schmolz bei 70° und gab mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Pikrat des aus Coniin dargestellten Conyrins keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die krystallisierte Verbindung besitzt die Formel $\text{C}_9\text{H}_7\text{ON}$, stellt also ein Oktadehydroprodukt des α -Nor-lupinons dar. Ihre Eigenschaften entsprechen denen des gelben Dehydrierungs-Produktes des Tetrahydro-hemi-cytisylens. Die Konstitution ist in analoger Weise durch die Formel VII (8-Oxo-*ps*-chinolizin-(8)) gegeben.

Das α -Nor-lupinon wird demnach beim Erhitzen mit Palladium zum Teil unter Abspaltung von 8 H-Atomen zur Verbindung VII dehydriert, zum Teil wird unter [Hydrierungs- und] Dehydrierungs-Vorgängen die Carbonylgruppe abgesprengt und α -Propyl-pyridin gebildet (VIII).

Es ist von Interesse, daß Kondo und Tsuda²⁾ bei der Dehydrierung des Matrins, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2$, mit Pd-Asbest ein gelbes, krystallisiertes Oktadehydro-matrin $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ und eine um ein C-Atom ärmere sauerstoff-freie Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ erhielten, wobei sie zeigen konnten⁹⁾, daß in der letzterwähnten Verbindung die im Matrin vorhandene Lactamgruppe zur Propyl-Kette abgebaut worden war. Ob es sich hierbei um unseren Verbindungen ähnliche, wenn auch durch das Vorhandensein eines weiteren Nor-lupinan-Ringes kompliziertere Stoffe handelt, und ob unsere beim α -Nor-lupinon und beim Tetrahydro-hemi-cytisylen aufgefundene Dehydrierungs-Reaktion auch bei höher molekularen Derivaten des α -Nor-lupinons in analoger Weise vor sich geht, ist wohl wahrscheinlich, kann aber erst nach Beibringung weiteren experimentellen Materials sicher entschieden werden.

Wir werden versuchen, die aus dem Cytisin erhaltenen Abbauprodukte III und IV synthetisch darzustellen, um die von uns angenommene Konstitution dieser Verbindungen und damit den Aufbau des Cytisins selbst zu bestätigen.

⁶⁾ G. R. Clemo, G. R. Ramage u. R. Raper, Journ. chem. Soc. London **1922**, 2959; E. Ochiai, K. Tsuda u. J. Yokoyama, B. **68**, 2291 [1935].

⁹⁾ H. Kondo, E. Ochiai u. K. Tsuda, B. **68**, 1899 [1935]; K. Tsuda, B. **69**, 429 [1936].

Beschreibung der Versuche.

Dehydrierung des Cytisins.

0.90 g Cytisin wurden mit 0.4 g frisch bereitetem Pd-Mohr 3 Stdn. auf 270—280° (Metallbad) erhitzt. Es setzte bald unter Dunkelfärbung Entwicklung flüchtiger Basen ein. Bei der nachfolgenden Destillation bei 0.01 mm ging bei 150—200° (Luftbad) ein mit zähem Öl verunreinigtes Sublimat über, das beim Behandeln mit Wasser als weiße Krystallmasse zurückblieb. Schmp. nach dem Umlösen aus Wasser und neuerlicher Hochvakuum-Sublimation 238° im Vakuum-Röhrchen, keine Depression mit 2-Oxy-6-methyl-chinolin¹⁰⁾. Die anderen, hierbei gebildeten Verbindungen wurden nicht näher untersucht: Außer einer Mittelfraktion, die sichtlich ein Gemisch mehrerer Substanzen vorstellte, wurde ein flüssiger Vorlauf bei 80° (Luftbad) beobachtet, der ein krystallisiertes Pikrat (Schmp. 107°) lieferte.

Dehydrierung des Tetrahydro- und Oktahydro-hemi-cytisylens und Konstitution der Dehydrierungsprodukte.

1.1 g Tetrahydro-hemi-cytisylen (II) wurde mit 0.45 g Pd-Mohr 5 Stdn. auf 270—280° (Metallbad) erhitzt. Die Destillation bei 0.01 mm ergab einen bei 60—80° (Luftbad) übergehenden Vorlauf von 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin (IV), eine bei 100—120° übergehende Mittelfraktion, die aus Ausgangsprodukt und Oktahydro-hemi-cytisylen bestand, und schließlich die als grünlichgelbes Öl bei 130—140° destillierende Hauptfraktion, die bald zum größten Teil erstarrte. Durch erneute Destillation wurde davon noch etwas Tetrahydro-hemi-cytisylen abgetrennt. Die Ausbeute an 2.4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizin-(8) (III) betrug 0.55 g. Nach dem Umlösen aus Äther schmolz die im Vakuum eingeschmolzene Verbindung bei 83°, ihre Analyse bewies die Zusammensetzung $C_{11}H_{11}ON$.

4.325, 3.292 mg Sbst.: 12.070, 9.175 mg CO_2 , 2.445, 1.840 mg H_2O (Pregl).

$C_{11}H_{11}ON$. Ber. C 76.26, H 6.41.

Gef. „ 76.11, 76.01, „ 6.33, 6.26.

Beim Stehen an der Luft zeigte die gelbe Substanz bald tiefere, unscharfe Schmp., bis sie nach einigen Tagen konstant bei 64—65° schmolz. Dieses Hydrat wurde auch beim Umlösen der wasser-freien Verbindung aus gewöhnlichem Äther erhalten.

3.709 mg Sbst.: 9.865 mg CO_2 , 2.070 mg H_2O .

$C_{11}H_{11}ON, \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 72.48, H 6.64. Gef. C 72.54, H 6.25.

Im Vakuum-Exsiccator oder bei der Hochvakuum-Destillation ging das Hydrat wieder in die bei 83° schmelzende wasser-freie Form über. Das in Äther, Alkohol, Chloroform und Aceton gut lösliche 2.4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizin-(8) gibt in wäßriger Lösung mit $FeCl_3$ eine intensive blauviolette Färbung; die verdünnten Lösungen fluorescieren stark violett, die konzentrierten mehr blau. Die Verbindung ist aus saurer Lösung mit Äther extrahierbar. Im Gegensatz zum Tetrahydro- und Oktahydro-hemi-cytisylen gibt sie leicht ein Pikrat, das in ätherischer Lösung dargestellt und aus Methylalkohol umgelöst wurde. Schmp. unter Dunkelfärbung bei 149—150° im Vakuum-Röhrchen.

18.07 mg Sbst.: 2.27 ccm N (26°, 744 mm).

$C_{17}H_{14}O_8N_4$. Ber. N 13.93. Gef. N 14.04.

¹⁰⁾ F. Späth, Monatsh. Chem. 40, 122 [1919].

0.30 g 2.4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizin-(8)(III) nahmen bei der Hydrierung mit Pd-Tierkohle in Eisessig in 15 Stdn. 179 ccm Wasserstoff auf (ber. für 4 Doppelbindungen 171 ccm, 20°, 740 mm). Ebenso wurde bei einer Mikro-hydrierung mittels PtO₂ in Eisessig nach H. Bretschneider und G. Burger¹¹⁾ eine rasche Aufnahme von 4.947 ccm Wasserstoff bei einer Einwaage von 9.86 mg des Hydrates, ber. für 4 Doppelbindungen 4.852 ccm (0°, 760 mm), gefunden.

Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Soda schwach alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Bei 110° und 0.01 mm gingen 0.27 g einer farblosen Flüssigkeit über, deren Analyse die Aufnahme von 8 H-Atomen bei der Hydrierung bestätigte.

3.195 mg Sbst.: 8.520 mg CO₂, 2.995 mg H₂O.

C₁₁H₁₉ON. Ber. C 72.87, H 10.57. Gef. C 72.73, H 10.49.

Diese Verbindung, sowie Oktahydro-hemi-cytisylen, das durch Hydrierung⁴⁾ von Tetrahydro-hemi-cytisylen gewonnen worden war, wurden der Dehydrierung unter den oben beim Tetrahydro-hemi-cytisylen angegebenen Bedingungen unterworfen. Sie gaben dieselben Dehydrierungsprodukte wie die letztgenannte Verbindung, nur in anderer Ausbeute; so entstanden 0.09 g der Verbindung vom Schmp. 83° (III) und 0.28 g 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin aus 0.57 g. Das 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin (IV) geht bei 10 mm und 100—110° (Luftbad) als farblose, in Wasser schwer lösliche Flüssigkeit von narkotischem Geruch über.

9.307, 3.061 mg Sbst.: 27.305, 8.985 mg CO₂, 8.220, 2.695 mg H₂O.

C₁₀H₁₄N. Ber. C 80.47. H 10.14.

Gef. „ 80.01, 80.06, „ 9.88, 9.85.

Das in ätherischer Lösung in Nadeln erhaltene Pikrat schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton-Äther unzersetzt bei 150—151°.

3.752 mg Sbst.: 7.025 mg CO₂, 1.625 mg H₂O.

C₁₆H₁₈O₇N₄. Ber. C 50.77, H 4.80. Gef. C 51.06, H 4.85.

Das Jodmethylat der Base schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 127—128°.

0.23 g der über das Pikrat gereinigten Base wurden in verd. schwefelsaurer Lösung bei 15—20° im Laufe von 6 Tagen nach und nach mit 85 ccm 1-proz. KMnO₄-Lösung (d. s. 5 Atome O) versetzt. Dann wurde schwach alkalisch gemacht, filtriert, die Lösung auf ein kleines Volumen eingengt, mit HCl kongo-sauer gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Bei der fraktionierten Sublimation bei 0.01 mm ging bei 110° (Luftbad) die 3.5-Dimethyl-pyridin-2-carbonsäure¹²⁾ über, welche nach dem Waschen mit Äther und Umlösen aus Aceton bei 152—153° schmolz.

3.575 mg Sbst.: 8.355 mg CO₂, 2.020 mg H₂O.

C₈H₈O₂N. Ber. C 63.56, H 6.00. Gef. C 63.74, H 6.32.

Die bis 170° nicht übergegangenen Anteile wurden kurze Zeit im Metallbade bis auf 250° erhitzt. Bei der nachfolgenden Sublimation im Hochvakuum ging bei 140° die bei 214—216° schmelzende 5-Methyl-nicotinsäure über; Mischprobe.

Dehydrierung des Dihydro-*des-N*-dimethyl-cytisins.

0.29 g dieser Base wurden unter Durchleiten von Stickstoff mit 0.15 g Pd-Mohr zuerst 2 Stdn. auf 230° erhitzt, wobei schon lebhaftes Dimethyl-

¹¹⁾ H. Bretschneider u. G. Burger, noch nicht publiziert.

¹²⁾ E. Dürkopff u. H. Götsch, B. 28, 687, 1111 [1890].

amin-Entwicklung auftrat, dann noch 3 Stdn. auf 270°. Als Dehydrierungs-Produkte wurden 0.16 g der Verbindung III und geringe Mengen der Base IV erhalten. Das gebildete Dimethylamin wurde in einer mit verd. HCl beschickten Waschflasche aufgefangen, als Chlorhydrat gewogen (84% d. Th.), aus dem Salz mittels Lauge frei gemacht und im Stickstoffstrom in eine ätherische Lösung von *p*-Nitro-benzoylchlorid geleitet. Die Äther-Lösung wurde mit verd. Lauge ausgeschüttelt, eingedampft und der Rückstand bei 0.01 mm und 140° (Luftbad) destilliert. Schmp. 97–98°, keine Depression mit synthet. *p*-Nitro-benzoesäure-dimethylamid vom Schmp. 98°.

Dehydrierung des α -Nor-lupinons und Konstitution der Dehydrierungsprodukte.

Bei der Synthese des Nor-lupinons wurde die nach Clemo⁸⁾ erhaltene γ -(α -Pyridyl)-buttersäure nicht mit Natrium und Alkohol, sondern katalytisch mit PtO₂ in salzsaurer Lösung unter Erwärmen auf 60° reduziert. 1.2 g Säure-Chlorhydrat nahmen 430 ccm Wasserstoff auf (ber. für 3 Doppelbindungen 435 ccm, 16°, 742 mm). Die klar filtrierte Lösung des γ -(α -Piperidyl)-buttersäure-Chlorhydrates wurde mit Silbercarbonat entchlort, das Silber mit H₂S gefällt und die filtrierte Lösung eingedampft. Die krystallisierte γ -(α -Piperidyl)-buttersäure (1.02 g) wurde 10 Min. im Kugelrohr auf 160–170° erhitzt und das gebildete α -Nor-lupinon (VI) im Vakuum destilliert. Das noch gefärbte Produkt wurde in verd. HCl gelöst und mit Äther aus der sauren Lösung extrahiert. Das gereinigte α -Nor-lupinon wurde bei 0.1 mm und 90–100° (Luftbad) destilliert; die Ausbeute war, auf γ -(α -Pyridyl)-buttersäure berechnet, fast theoretisch.

0.45 g α -Nor-lupinon wurden mit 0.23 g Pd-Mohr 5 Stdn. auf 270° (Metallbad) erhitzt und die flüchtige Base, die den intensiven Geruch des Conyryns zeigte, bei 10 mm und 80–90° abdestilliert. Die im Hochvakuum destillierten höheren Fraktionen wurden mit frischem Katalysator zur Vervollständigung der Dehydrierung wieder 5 Stdn. auf 270° erhitzt. So wurden insgesamt 0.22 g 2-Propyl-pyridin (VIII) und 0.08 g 8-Oxo-*ps*-chinolizin-(8) (VII) gewonnen, das bei 110–120° bei 0.01 mm als gelbes Öl destillierte und bald krystallinisch erstarrte. Aus wenig Äther ungelöst, schmolz die Verbindung bei 72–73° im Vakuum. Im Gegensatz zu dem Dimethyl-Homologen (III) aus Tetrahydro-hemi-cytisylen wird es an der Luft nach einiger Zeit unter Dunkelfärbung schmierig.

3.822 mg Sbst.: 10.365 mg CO₂, 1.530 mg H₂O.

C₉H₇ON. Ber. C 74.45, H 4.86. Gef. C 73.96, H 4.48.

Das Pikrat schmilzt bei 136–137° im Vak.-Röhrchen unter Dunkelfärbung.

Die flüchtige Base VIII gab in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure ein bald krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 70°, das mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Pikrat des Conyryns (aus Coniin durch katalytische Dehydrierung mit Pd-Mohr dargestellt) nach der Mischprobe identisch war.

4.926 mg Sbst.: 8.635 mg CO₂, 1.675 mg H₂O.

C₁₄H₁₃O₇N₄. Ber. C 47.98, H 4.03. Gef. C 47.81, H 3.81.

0.057 g der Base wurden in verd. schwefelsaurer Lösung mit 25 ccm 1-proz. KMnO₄-Lösung bei 15–20° im Laufe von 4 Tagen versetzt. Die filtrierte Lösung wurde eingeeengt, kongo-sauer gemacht, mit Äther extrahiert und die erhaltene Säure bei 110° (Luftbad) und 0.01 mm übergetrieben. Schmp. 136–137°, Mischprobe mit α -Picolinsäure 137–138°.