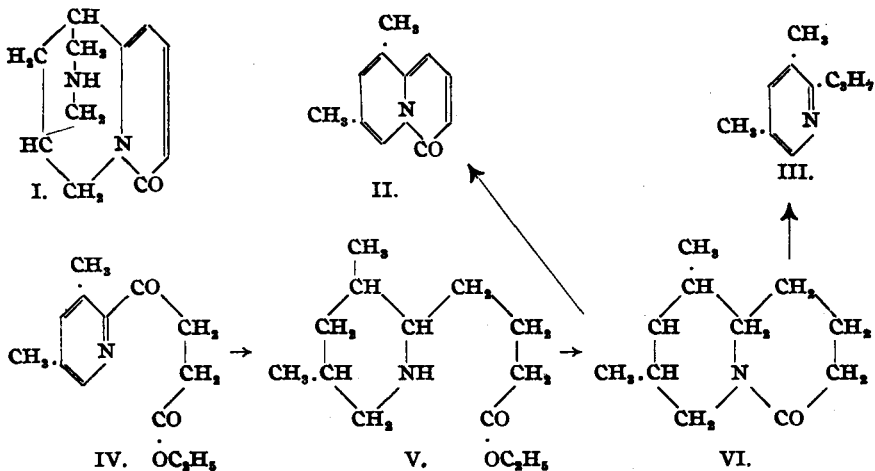


117. Ernst Späth und Friedrich Galinovsky: Synthese des 2,4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizins-(8), eines Abbauproduktes des Cytisins (VI. Mittel. über Cytisin¹⁾).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 7. März 1938.)

Bei der katalytischen Dehydrierung einiger Abbauprodukte des Cytisins (I) wie des Oktahydro-hemicytisylens (VI) und des Tetrahydro-hemicytisylens erhielten wir²⁾ eine gelbe kristallisierte Verbindung $C_{11}H_{11}ON$, für die wir die Konstitution II eines 2,4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizins-(8) annehmen, und eine flüssige Base, die sich als 3,5-Dimethyl-2-*n*-propylpyridin (III) erwies.



Wir konnten nun beide Dehydrierungsprodukte synthetisch gewinnen. Zur Synthese des 2,4-Dimethyl-8-oxo-*ps*-chinolizins-(8) wählten wir einen ähnlichen Weg wie zur Darstellung des früher von uns beschriebenen 8-Oxo-*ps*-chinolizins-(8)³⁾. Wir kondensierten 3,5-Dimethyl-picolinsäure-äthylester bei Anwesenheit von Natriumäthylat mit Bernsteinsäure-diäthylester und erhielten nach entsprechender Aufarbeitung den β -[3,5-Dimethylpyridoyl-(2)]-propionsäure-äthylester (IV), eine gut kristallisierende Verbindung vom Schmp. 68—69°. Bei der Reduktion dieses Stoffes nach Clemmensen wurde die γ -[3,5-Dimethyl-pyridyl-(2)]-buttersäure gewonnen, die bei der katalytischen Hydrierung in die γ -[3,5-Dimethylpiperidyl-(2)]-buttersäure überging. Der Äthylester (V) dieser Verbindung ging leicht unter Alkoholabspaltung in das Oktahydro-2,4-dimethyl-8-oxo-chinolizin (VI) über, das dieselbe Konstitution wie das Oktahydro-hemicytisylens²⁾ besitzen muß. Da dieselbe Substanzen nicht kristallisiert erhalten werden konnten und zumindest das Abbauprodukt

¹⁾ I. Mittel.: Monatsh. Chem. **40**, 15 [1919]; II.: Monatsh. Chem. **40**, 93 [1919]; III.: B. **65**, 1526 [1932]; IV.: B. **66**, 1338 [1933]; V.: B. **69**, 761 [1936].

²⁾ E. Späth u. F. Galinovsky, B. **69**, 761 [1936].

³⁾ s. auch G. R. Clemo, G. R. Ramage u. R. Raper, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2959. ⁴⁾ E. Späth u. F. Galinovsky, B. **65**, 1526 [1932].

des Cytisins ein Gemisch von der Konstitution nach gleichen, der Konfiguration nach aber verschiedenen Verbindungen vorstellt⁵⁾, bemühten wir uns nicht um ihre Identifizierung, sondern führten sofort die Dehydrierung des synthetischen Produktes mit Pd-Mohr durch. Die Dehydrierung verlief genau wie die des Oktahydro-hemicytisylens: Wir erhielten eine gelbe, krystallisierte Substanz, die bei 83° schmolz und sich in allen ihren Eigenschaften identisch erwies mit dem Abbauprodukt des Cytisins.

Daneben trat wieder eine flüssige Base auf, die mit dem als 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin erkannten Dehydrierungsprodukt der natürlichen Verbindung identisch war. Zur Synthese des 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridins kondensierten wir 3.5-Dimethyl-picolinsäure-äthylester mit Propionsäure-äthylester und erhielten nach Verseifung und Abspaltung der Carboxylgruppe das bei 46° schmelzende Äthyl-[3.5-dimethyl-pyridyl-(2)]-keton. Bei der Reduktion dieser Verbindung nach Clemmensen wurde hauptsächlich das Äthyl-[3.5-dimethyl-pyridyl-(2)]-carbinol erhalten. Durch Wasserabspaltung mit nachfolgender Hydrierung der ungesättigten Verbindung entstand schließlich das 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin, das identisch war mit der bei der Dehydrierung von Tetrahydro-hemicytisylen, Oktahydro-hemicytisylen und synthetischem Oktahydro-2.4-dimethyl-8-oxo-chinolizin erhaltenen flüssigen Base. Die Identität dieser Verbindungen wurde durch den Vergleich der charakteristischen Pikrate bewiesen.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des Oktahydro-2.4-dimethyl-*ps*-chinolizins-(8).

3.6 g 3.5-Dimethyl-picolinsäure⁶⁾ (Schmp. 151—152°) wurden in siedendem Alkohol gelöst und durch Einleiten von HCl verestert, die Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit gesättigter Pottasche-Lösung versetzt und mehrmals ausgeäthert. Der so erhaltene 3.5-Dimethyl-picolinsäure-äthylester (3.9 g) ging bei 0.01 mm und 90—100° (Luftbadtemperatur) über.

5.525 mg Sbst.: 5.51 ccm $n_{D,30}$ -Na₂S₂O₃.

C₁₀H₁₃O₂N. Ber. C₂H₅O 25.15. Gef. C₂H₅O 24.95.

Das Pikrat dieses Esters wurde in ätherischer Lösung dargestellt. Es schmolz bei 111—112°.

3.655 mg Sbst.: 0.434 ccm N (17°, 745 mm).

C₁₆H₁₆O₉N₄. Ber. N 13.72. Gef. N 13.70.

Ein Gemisch von 1.85 g 3.5-Dimethyl-picolinsäure-äthylester und 1.8 g Bernsteinsäure-diäthylester wurde in 4 ccm Benzol mit frisch bereitetem alkoholfreiem Natriumäthylat (aus 0.3 g Na) zur Reaktion gebracht und noch 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, dann das Benzol im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 10 ccm HCl (2:1) versetzt und 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nun wurde eingedampft, mit Äthylalkohol und HCl verestert und das Estergemisch in der oben beschriebenen Weise isoliert. Durch

⁵⁾ B. **65**, 1531 [1932].

⁶⁾ E. Dürkopf u. H. Göttisch, B. **23**, 685, 1110 [1890]; s. auch A. E. Tschitschibabin u. M. P. Oparina, Journ. prakt. Chem. [2] **107**, 145 [1924].

Destillation bei 0.01 mm konnte das unveränderte Ausgangsmaterial leicht abgetrennt werden. Der β -[3.5-Dimethyl-pyridoyl-(2)]-propionsäure-äthylester (IV) ging bei 110—120° (Luftbad) über und krystallisierte sofort (50% d. Th.). Er ließ sich aus verd. Salzsäure mit Äther leicht extrahieren und zeigte nach dem Umlösen aus wenig Äther den Schmp. 68—69°.

3.872 mg Sbst.: 9.430 mg CO₂, 2.575 mg H₂O.

C₁₃H₁₇O₃N. Ber. C 66.34, H 7.29. Gef. C 66.42, H 7.49.

0.94 g β -[3.5-Dimethyl-pyridoyl-(2)]-propionsäure-äthylester wurden mit 10 ccm konz. HCl und 7 g amalgamierten Zn-Spänen 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, 5 ccm 6-n. HCl zugesetzt und noch 3 Stdn. erhitzt. Dann wurde vom Metall filtriert, das Filtrat auf 600 ccm verdünnt, H₂S eingeleitet und mit NaOH schwach alkalisch gemacht. Nach dem Abfiltrieren des ZnS wurde eingedampft, der Rückstand mit heißem Alkohol ausgezogen und durch Einleiten von HCl verestert. Der γ -[3.5-Dimethyl-pyridyl-(2)]-buttersäure-ester (0.80 g) ging bei 0.01 mm und 90° (Luftbad) als alkalisch reagierende Flüssigkeit über.

5.465 mg Sbst.: 4.39 ccm n_{20}^D -Na₂S₂O₃.

C₁₃H₁₉O₂N. Ber. C₂H₅O 20.37. Gef. C₂H₅O 20.10.

0.534 g dieses Esters wurden mit 6 ccm 6-n. HCl verseift und die Lösung des Chlorhydrates unter Verwendung von 0.08 g Platinoxyd katalytisch hydriert. Bei 40—50° wurden 168 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich zur Absättigung von 3 Doppelbindungen 172 ccm (9°, 741 mm) berechnen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die wäßrige Lösung eingedampft. Das Chlorhydrat der γ -[3.5-Dimethyl-piperidyl-(2)]-buttersäure schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 194—196° (Vak.-Röhrchen).

6.75 mg Sbst. (bei 80°/10 mm getrocknet): 4.145 mg AgCl.

C₁₁H₂₂O₂NCl. Ber. Cl 15.05. Gef. Cl 15.19.

0.35 g γ -[3.5-Dimethyl-piperidyl-(2)]-buttersäure-chlorhydrat wurden mit Alkohol und HCl verestert, der Ester (V) isoliert und 10 Min. auf 200° erhitzt. Bei anschließender Destillation bei 10 mm ging das Oktahydro-2.4-dimethyl-8-oxo-chinolizin (VI) bei 160° (Luftbad) als farblose Flüssigkeit über, die nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte (85% d. Th.). Zur Analyse wurde das nur schwach basische Produkt in verd. Salzsäure gelöst, mit Äther ausgezogen und neuerlich destilliert.

7.446 mg Sbst.: 19.870 mg CO₂, 6.800 mg H₂O.

C₁₁H₁₉ON. Ber. C 72.87, H 10.57. Gef. C 72.78, H 10.22.

0.20 g der Verbindung VI wurden nun mit 0.1 g Pd-Mohr 4 Stdn. auf —280° (Metallbad) erhitzt. Die Dehydrierung lieferte einen flüssigen Verlauf (10 mm, 90—100° [Luftbad-Temperatur]), dessen Pikrat bei 150° bis 151° schmolz und identisch war mit dem Pikrat des bei der Dehydrierung von Oktahydro-hemicytisylen entstehenden 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridins. Als zweites Dehydrierungsprodukt ging bei 0.01 mm und 130—140° ein grünlichgelbes Öl (0.030 g) über, das bald erstarrte; es wurde im Hochvakuum in eine Capillare destilliert, zugeschmolzen und der Schmp. bestimmt: 83°. Die Mischprobe mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Dehydrierungsprodukt des Oktahydro-hemicytisylens schmolz ohne Erniedrigung. Ebenso waren die Hydrate (Schmp. 64°) und die Pikrate (Schmp. 149—150°) beider Verbindungen identisch. Das synthetische Produkt zeigte

auch die gleiche violette Fluorescenz und die blauviolette FeCl_3 -Reaktion wie das Abbauprodukt des Cytisins.

Synthese des 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridins.

0.59 g 3.5-Dimethyl-picolinsäure-äthylester und 0.5 g Propionsäure-ester wurden in 2 ccm Benzol auf alkoholfreies Na-Äthylat (bereitet aus 0.1 g Na) einwirken gelassen, noch 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, das Benzol im Vak. eingedampft und der Rückstand 4 Stdn. mit 6 ccm Salzsäure (2:1) zum Sieden erhitzt. Nun wurde die Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das Äthyl-[3.5-dimethyl-pyridyl-(2)]-keton ging bei 10 mm und 120° (Luftbad) über und erstarrte sofort (0.28 g). Die Verbindung, welche einen stark aromatischen Geruch aufwies, schmolz bei $45\text{--}46^\circ$.

4.966 mg Sbst.: 13.290 mg CO_2 3.555 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ON}$. Ber. C 73.57, H 8.03. Gef. C 72.99, H 8.01.

0.26 g dieses Ketons wurden mit 2 g amalgamiertem Zn und 9 ccm 8-n. HCl, die im Laufe von 6 Stdn. zugesetzt wurde, erhitzt, dann alkalisch gemacht und ausgeäthert. Bei 10 mm und $90\text{--}100^\circ$ ging eine geringe Menge Vorlauf über, die das gewünschte 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridin vorstellte, die Hauptmenge destillierte bei $110\text{--}120^\circ$ (0.23 g) und war nach den Eigenschaften und Analysenergebnissen das Äthyl-[3.5-dimethyl-pyridyl-(2)]-carbinol.

Das Pikrat des Carbinols schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei $116\text{--}117^\circ$.

4.616 mg Sbst.: 8.275 mg CO_2 , 1.925 mg H_2O . — 4.23 mg Sbst.: 0.527 ccm N (19° , 745 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{N}_4$. Ber. C 48.71, H 4.60, N 14.21. Gef. C 48.89, H 4.67, N 14.28.

0.2 g Äthyl-[3.5-dimethyl-pyridyl-(2)]-carbinol wurden in 4 ccm Toluol gelöst und mit 1.5 g P_2O_5 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nun wurde Wasser bis zur Lösung zugesetzt, die saure Lösung mit Äther ausgezogen, alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Die ungesättigte Verbindung (3.5-Dimethyl-2-propenyl-pyridin) ging bei $90\text{--}100^\circ$ unter 10 mm über und lieferte ein bei $179\text{--}180^\circ$ (Vak.-Röhrchen) schmelzendes Pikrat.

4.320 mg Sbst.: 0.563 ccm N (20° , 755 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_4$. Ber. N 14.90. Gef. N 15.08.

Die Hydrierung bestätigte das Vorhandensein einer Doppelbindung: 0.123 g der ungesättigten Base nahmen in Eisessig bei Gegenwart von Pd-Mohr rasch 20 ccm Wasserstoff auf (ber. 20.5 ccm bei 17° und 735 mm). Nach Filtration des Katalysators wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert und destilliert. Das Pikrat des erhaltenen 3.5-Dimethyl-2-propyl-pyridins schmolz sofort bei $151\text{--}152^\circ$ und gab im Gemisch mit den Pikraten der bei der Dehydrierung von Tetrahydro- und Oktahydro-hemicytisylen und von synthet. Oktahydro-2.4-dimethyl-8-oxo-chinolin (VI) erhaltenen Verbindungen der gleichen Konstitution keine Erniedrigung des Schmelzpunkts.