

Zur Konstitution des Cytisins

Von

Ernst Späth

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. Oktober 1918)

Allgemeines.

Das Cytisin wurde im Jahre 1864 von Husemann und Marmé¹ im Goldregen aufgefunden. Später wurde das Vorkommen dieser giftigen Pflanzenbase auch in einer Reihe anderer Papilionaceen nachgewiesen.

Unter den vielen seither über das Cytisin erschienenen Arbeiten sind wohl die wichtigsten die von Partheil², Freund³ und Ewins⁴.

Partheil fand, daß die Bruttoformel des Cytisins nicht die von Husemann und Marmé aufgestellte $C_{20}H_{27}O_3N$ sei, sondern daß ihm die Zusammensetzung $C_{11}H_{14}N_2O$ zukomme. Derselbe Forscher hat dann auch in mehreren interessanten Abhandlungen verschiedene Abkömmlinge des Cytisins und den Hoffmann'schen Abbau desselben beschrieben. Die von ihm diskutierten Konstitutionsformeln kommen aber bei der heutigen Kenntnis dieses Alkaloids nicht mehr in Betracht.

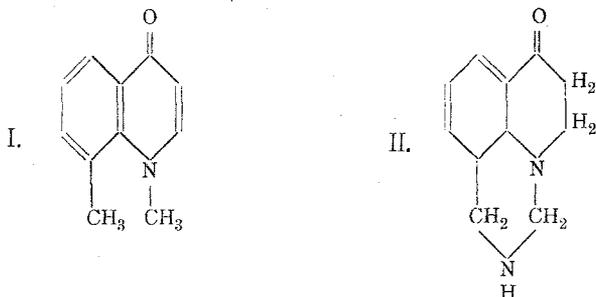
¹ Husemann und Marmé, Z. Chem. 1865, 161.

² Partheil, Arch. d. Pharm. 230, 448 (1892); 232, 161 (1894).

³ Freund und Mitarbeiter, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 34, 605 (1901); 37, 16 (1904); 39, 814 (1906).

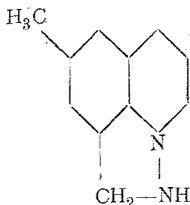
⁴ J. A. Ewins, Journ. of the Chem. Soc., 103, 97 (1913).

Es war ein bedeutender Fortschritt, als es Freund¹ gelang, durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor auf Cytisin bei 230° einige gut charakterisierte Abbauprodukte zu fassen, vor allem das Cytisolin $C_{11}H_{11}NO$ (I) und das β -Cytisolidin $C_{11}H_{15}N$. Für das Cytisolin und für das Cytisin (II) vermutete Freund folgende Konstitutionen:



Freund hat ohne ausreichende experimentelle Grundlage in diesen Körpern den Chinolinring richtig erkannt.

Indes erfuhren seine Angaben durch die Arbeit von Ewins² eine Richtigstellung und Erweiterung. Ewins fand, daß die von Freund als β -Cytisolidin bezeichnete Base $C_{11}H_{15}N$ die Zusammensetzung $C_{11}H_{11}N$ besitze und mit 6, 8-Dimethylchinolin identisch sei. Das Cytisolin ließ sich ebenfalls als Abkömmling des 6, 8-Dimethylchinolins charakterisieren, da das bei der Reduktion dieses Körpers mit Natrium und Alkohol erhaltene α -Cytisolidin sich als 6, 8-Dimethyltetrahydrochinolin erwies. Die Stellung der Hydroxylgruppe im Cytisolin konnte nicht festgelegt werden. Ewins glaubte aber, daß dem Cytisolin die Konstitution eines 3- oder 4-Oxy, 6, 8-Dimethylchinolins zukommen müsse. Für das Cytisin nimmt er folgendes Ringsystem an,

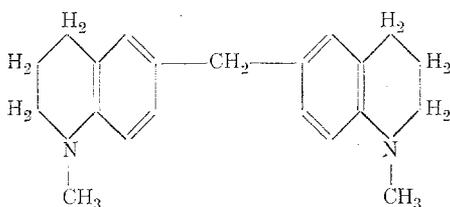


¹ Freund, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 34, 605 (1901); 37, 16 (1904).

² Ewins, Journ. of the Chem. Soc., 103, 97 (1913).

da eine derartig gebaute Verbindung durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure Ammoniak abspalten und in ein 6, 8-Dimethylchinolinderivat übergehen könnte.

Letzthin ist eine Arbeit von Freund¹ erschienen, welche gegen das Ringsystem von Ewins Stellung nimmt. Vor allem ist nach Freund unwahrscheinlich, daß im Chinolinderivat des Cytisins eine Methylgruppe an der Stelle 6 stehen könnte. Um seine Ansicht zu beweisen, versucht er im Methylcytisin die etwa vorhandene freie Parastellung festzulegen, da ja bekanntlich Kairolin mit Formaldehyd zu einem Körper von folgender Konstitution²



sich vereinigt. Tatsächlich bekam er ein Kondensationsprodukt. Im Gegensatz zu dieser Ansicht war aber der Befund, daß das Cytisin nicht wie das Tetrahydrochinolin mit einem Diazoniumsalz einen Azokörper von intensiver Färbung liefert. Freund kommt zum Schlusse, daß ein Beweis für das Vorhandensein einer Methylgruppe im Cytisin bis heute nicht erbracht ist, daß die Stellung 6 unbesetzt erscheint und daß Methylgruppen bei Substanzen und Bedingungen, wie sie zu den Abbauprodukten führen, aus denen Ewins seine Annahme folgert, umgelagert werden.

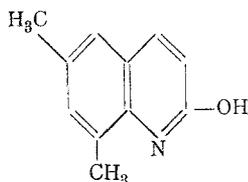
Gegen einen Teil dieser Ausführungen ließe sich vor allem einwenden, daß Freund gar nicht die Möglichkeit in Betracht zieht, daß der Pyridinring und nicht die anschließende Kette von 4 Kohlenstoffatomen die Doppelbindungen trägt. Bei einer solchen Lage der Doppelbindungen ist der Eintritt der Diazoreaktion nicht zu erwarten. Die Bildung eines Kondensationsproduktes von Methylcytisin mit Formaldehyd ließe sich dann auch dadurch erklären, daß eine andere

¹ Freund und Gauff, Arch. d. Pharm. 256, 33 (1918).

² Braun, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 49, 505 (1916).

reaktionsfähige Gruppe, etwa die zwischen den beiden Stickstoffatomen sitzende Methylengruppe, mit Formaldehyd reagiert.

Noch vor dem Erscheinen der Arbeit von Ewins hatte ich mich mit der Untersuchung über die Konstitution des Cytisins beschäftigt. Infolge der Unterbrechung durch den Krieg habe ich erst letztthin die Arbeit wieder aufgenommen und eine Synthese des Cytisolins versucht. Wie ich in der etwa gleichzeitig erscheinenden Untersuchung bewies, kommt dem von Freund aus Cytisin gewonnenen Cytisolin die Konstitution eines 2-Oxy, 6, 8-Dimethylchinolins zu.



Die Kenntnis dieses Körpers gewährt einigen Einblick in die Struktur des Cytisins.

Erwägt man die Bildung des Cytisolins aus dem Cytisin, so wäre vor allem zu entscheiden, ob im Cytisin der Chinolinring vorkommt oder nicht. Die Annahme, daß der Pyridin- oder gar der Benzolring des Cytisolins durch Ringerweiterung aus einem Fünferingsystem entstanden wäre, ist völlig unwahrscheinlich. Übergänge von Indolverbindungen in Chinolinabkömmlinge sind wohl bekannt, doch werden bei diesen Umwandlungen zumeist β -substituierte Chinoline gebildet. Außerdem geben die später angeführten Versuche mit der van de Moer'schen Reaktion einen deutlichen Hinweis für das Vorhandensein eines α -Pyridonrestes im Cytisin. Freund und Ewins haben im Cytisin einen Chinolinring von vornherein angenommen.

Eine weitere Frage ist die schon von Freund und Ewins diskutierte Stellung der Methylgruppen des Cytisolins im Cytisin. Ewins meint, daß die beiden Methylgruppen des Cytisolins auch im Cytisin an der Stelle 6 und 8 des Chinolinringes sitzen, während Freund die Ansicht vertritt, daß das Methyl an der Stelle 6 durch Wanderung hinzugekommen ist. Ganz allgemein sind drei Annahmen möglich:

Entweder sind beide Methylgruppen im Cytisin an derselben Stelle des Chinolinkernes wie im Cytisolin oder ist das Methyl in 6 oder 8 durch Wanderung entstanden. Der besseren Übersicht wegen werden bei der Aufstellung der Konstitutionsformeln alle drei Fälle in Betracht gezogen werden.

Nun die Beurteilung des Ortes und der Funktion des Sauerstoffs in Cytisin. Am wahrscheinlichsten erscheint mir die Annahme, daß im Cytisin der Sauerstoff an derselben Stelle des Chinolinringes steht wie im Cytisolin. Freund meint zwar, daß bei den komplizierten Vorgängen, die sich im Rohr abspielen, die hypothetisch im Cytisin angenommene Hydroxylgruppe zu Wasserstoff reduziert und der durch Wanderung entstandene Abkömmling des 6, 8-Dimethylchinolins durch eine oxydierende Wirkung in Cytisolin übergeführt wird. Gegen diese Ausführung spricht aber, daß Phosphor und Jodwasserstoffsäure eines der stärksten Reduktionsmittel ist und daß bisher kein Fall bekannt ist, wo aus einem Chinolin durch Erhitzen mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure ein 2-Oxychinolin erhalten wurde. Zudem konnte ich in einer etwa gleichzeitig erscheinenden Arbeit zeigen, daß die direkte Einführung von Hydroxyl in das dem Cytisolin zugrundeliegende 6, 8-Dimethylchinolin nach der gebräuchlichen Chlorkalkmethode¹ nicht gelingt, während bekanntlich Chinolin bei gleicher Behandlung gute Ausbeuten an 2-Oxychinolin gibt. Und angenommen, daß freies Jod auf intermediär gebildetes 6, 8-Dimethylchinolin einwirkt, ist zu erwarten, daß das Jod wie Halogene auf Chinoline überhaupt in Stellung 3 oder in eine Methylgruppe eintritt. Aus solchen Verbindungen ist aber durch Ersatz von Halogen gegen die Hydroxylgruppe kein Carbostyryl-Abkömmling zu erhalten.

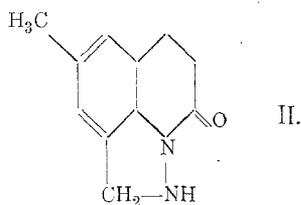
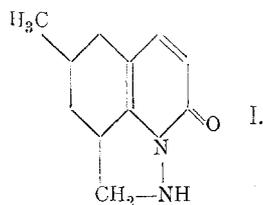
Betreffs der Funktion des Sauerstoffatoms im Cytisin kann folgendes gesagt werden: Ein Hydroxylsauerstoff ist im Cytisin nicht vorhanden. Das Cytisin hat bekanntlich eine NH-Gruppe, gibt aber bei der Bestimmung nach Zerevitinoff nur einen aktiven Wasserstoff entsprechend der vorhandenen Imidgruppe. Eine normale Ketogruppe kann nicht

¹ J. Roos, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 21, 610 (1888).

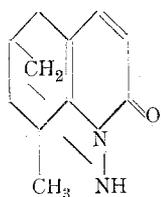
vorliegen, da das Cytisin mit den gebräuchlichen Carbonylreagentien keine Verbindungen gibt. Ein Brückensauerstoff kann auch nicht angenommen werden, da eine solche Verbindung bei starkem Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäure Aufspaltung der Sauerstoffbrücke geben müßte, was für das Cytisin durchaus nicht zutrifft. Ewins hat beim Erhitzen des Cytisins mit Chlor- und auch Bromwasserstoffsäure auf Temperaturen von 200 bis 250° keine Veränderung desselben bemerken können. Mit Rücksicht auf die Konstitution des Cytisoflins und der Annahme, daß der Sauerstoff in diesem Carbostyryl an derselben Stelle steht wie im Cytisin, ist es naheliegend gewesen, an eine säureamidartig gebundene Carbonylgruppe, genauer gesagt, an den α -Pyridon- oder α -Piperidontypus zu denken. Solche Verbindungen geben entsprechend dem Verhalten des Cytisins mit den Carbonylreagentien keine Umsetzung.¹

Demgemäß besitzt das Cytisin, das nach Freund bei der elektrolytischen Reduktion in einen Körper $C_{11}H_{20}N_2$ übergeht, zwei Doppelbindungen. Sie können so gruppiert sein, daß sie beide in einem Ringe stehen oder sich auf zwei Ringe verteilen. Da bekanntlich das Cytisin gegen Reduktionsmittel sehr widerstandsfähig ist, liegt die Vermutung nahe, daß die beiden Doppelbindungen konjugiert in einem Ringe stehen, da isolierte Doppelbindungen in verschiedenen Ringen gegen Reduktionsmittel weniger beständig sein dürften.

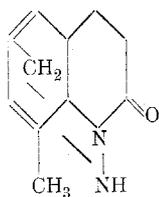
Auf Grund dieser Überlegungen kann man für das Cytisin folgende Konstitutionsformeln in Betracht ziehen:



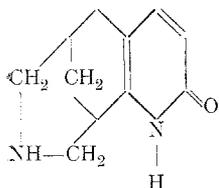
¹ P. Friedländer und F. Müller, Ber, Deutsch. Chem. Ges., 30, 2011 (1887).



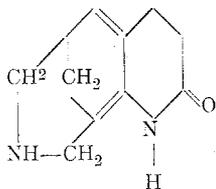
III.



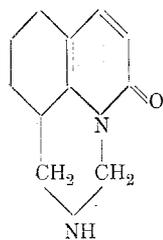
IV.



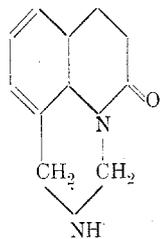
V.



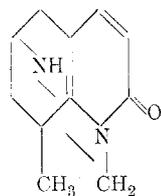
VI.



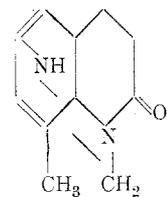
VII.



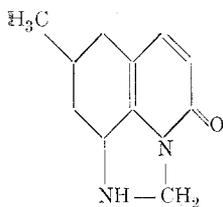
VIII.



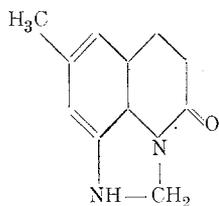
IX.



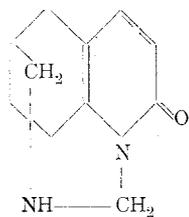
X.



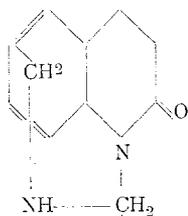
XI.



XII.



XIII.



XIV.

Ich will gleich bemerken, daß bei jenen Formeln, welche die ungesättigten Bindungen im Cyclohexanringe tragen, die Lage der Doppelbindungen zwar konjugiert, aber in bezug auf den anschließenden Pyridinring willkürlich angenommen worden ist. Ferner dürften bei denselben Konstitutionen einige Fälle auf sterische Schwierigkeiten stoßen. Diese Verhältnisse vereinfachen sich aber dadurch, daß zufolge der weiteren Ausführungen diese Formeln in Wegfall kommen. Angeführt wurden sie dennoch, weil Freund die Doppelbindungen in dem Cyclohexanring verlegt.

Die Formeln I und II enthalten das von Ewins aufgestellte Ringsystem. Ich halte diese Konstitutionen für unwahrscheinlich, weil das Cytisin bei dem von Partheil¹ durchgeführten Hoffmann'schen Abbau einen Körper von der Formel $C_{10}H_{13}NO_2$ gibt, was nur durch die Annahme erklärbar ist, daß hierbei eine zwischen den beiden Stickstoffatomen sitzende Methylengruppe abgespalten wird. Auch sind bisher trotz ausgedehnter Forschung auf dem Gebiete der Alkaloide keine aminartigen Verbindungen in der Natur gefunden worden, in welchen zwei Stickstoffatome direkt aneinander haften.

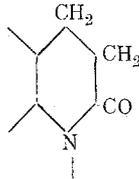
Die Formeln III und IV verwerfe ich aus denselben Gründen.

Die Konstitutionen V und VI sind deshalb nicht möglich, weil das Cytisin nach der Methode von Zerewitinoff nur einen aktiven Wasserstoff enthält, während nach den vorliegenden Formeln deren zwei nachweisbar sein müßten.

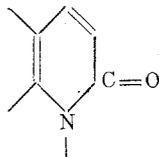
Von den folgenden acht Strukturformeln liegt VII, IX, XI und XIII ein α -Pyridon und VIII, X, XII und XIV ein α -Piperidonring zugrunde. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ließ sich durch die ungewöhnliche charakteristische van de Moer'sche Reaktion erbringen. Versetzt man nämlich Cytisin mit Eisenchlorid, so entsteht eine blutrote Färbung, die durch Zusatz von Wasserstoffsperoxyd heller und beim darauffolgenden Erwärmen schön blau wird. Durch Ammoniak wird die Lösung rotviolett und durch Säuren wieder blau. Diese Reaktion gaben nun alle untersuchten Substanzen,

¹ Partheil, Arch. d. Pharm., 230, 487 (1892).

die den α -Pyridonring enthielten, versagte aber, wenn dieser Ring hydriert war. Eine positive wenn auch in bezug auf die Intensität der Färbung nicht immer gleichstarke van de Moer'sche Reaktion erhielt ich beim *N*-Methyl, α -pyridon, bei den *N*-Methyl, 2-chinolonen und 2-Oxyverbindungen von Chinolin, 6-Methyl- und 8-Methylchinolin und schließlich 6, 8-Dimethylchinolin. Dagegen gab ein Abkömmling eines hydrierten α -Pyridons, das Hydrocarbostyryl und dessen *N*-Methyläther, die van de Moer'sche Reaktion nicht. Auf Grund dieser Unterscheidung ist es wohl zulässig, einen α -Pyridonring im Cytisin anzunehmen. Ein weiterer Hinweis für diese Ansicht ist auch die Tatsache, daß Ringsysteme wie das folgende



durch Säuren oder Alkalien verhältnismäßig leicht zur entsprechenden Aminosäure aufgespalten werden,¹ während eine derartige Ringöffnung bei α -Pyridonen



nicht bekannt ist. Nach Ewins wird aber Cytisin durch Erhitzen mit Säuren oder Alkalien auf höhere Temperaturen nicht zersetzt. Husemann und Marmé erhitzen sogar zur Reinigung des Cytisins die rohe Base mit Kalilauge von solcher Konzentration, daß sie beim Erkalten fest wurde, ohne indes ein Auflösen durch Sprengung der säureamidartigen Bindung beobachten zu können. Aus den beiden angeführten Gründen sind die Formeln VIII, X, XII und XIV zu streichen.

Von den nun noch übrigbleibenden Konstitutionen VII, IX, XI und XIII enthält VII das von Freund angenommene Ringsystem.

¹ C. Schotten, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 21, 2242 (1888).

IX enthält einen Doppelsebennerring und XIII einen Doppelachtring. Diese beiden Konstitutionen treffen vielleicht für das Cytisin nicht zu. Da aber ein direkter Beweis gegen sie nicht erbracht werden konnte, müssen sie noch in Betracht gezogen werden.

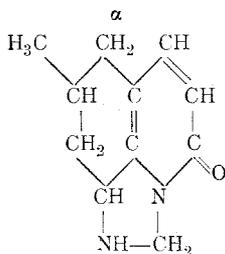
Aus diesen vier möglichen Formeln entsteht das Cytisolin bei VII und IX durch Wanderung der Methylgruppe an die Stelle 6, bei XI und XIII durch Wanderung an die Stelle 8. Eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten suchte ich dadurch zu erbringen, daß ich solche Methylwanderungen an 2-Oxychinolinen und deren *N*-Methyläther studierte. 2-Keto, 1, 6-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin und 2-Keto, 1, 8-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin gaben beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor unter Bedingungen, wie sie der Bildung des Cytisolins entsprachen, nur Entmethylierung. Eine Methylwanderung tritt also nicht ohne weiteres ein.

Ferner war an die Möglichkeit zu denken, daß die zwischen den beiden Stickstoffatomen sitzende Methylengruppe unter Bildung von Formaldehyd oder eines Abkömmlings desselben abgespalten wird, sich dann mit dem Oxychinolin an Stelle 6 oder 8 kondensiert und durch weitere Einwirkung von Jodwasserstoffsäure im Cytisolin übergeführt wird. Ähnliche Kondensationen haben Braun¹ bei Tetrahydrochinolinen und Reissert² bei der Bildung der Julolverbindungen beobachtet. Ich versuchte daher die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor bei 240° auf Trioxymethylen, beziehungsweise Methylenjodid und 2-Oxy, 6-Methyl- und 2-Oxy, 8-Methylchinolin. In allen Fällen traten Veränderungen ein, aber in keinem konnte Cytisolin isoliert werden. Während beim 2-Oxy, 8-Methylchinolin überhaupt kein charakteristisches Reaktionsprodukt gefaßt werden konnte, erhielt ich aus 2-Oxy, 6-Methylchinolin schöne Krystalle einer neuen Verbindung leider in zu kleiner Menge, als daß eine genauere Untersuchung derselben unternommen werden konnte. Demnach war auch auf Grund dieser Versuche keine Entscheidung möglich.

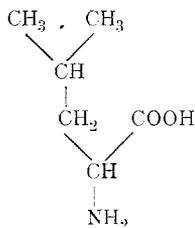
¹ Braun, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 49, 505 (1916).

² Reissert, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 24, 846 (1891)

Ein Hinweis, welche von diesen vier Formeln für das Cytisin zutreffen könnte, ließ sich durch einen orientierenden Oxydationsversuch erbringen. Bei der Einwirkung von Bariumpermanganat auf 5g Cytisin erhielt ich eine geringe Menge einer mit Wasserdämpfen flüchtigen Säure, die nach Butter- oder Valeriansäure roch, aber mit Äthylalkohol und Schwefelsäure deutlich den charakteristischen Geruch des Isovaleriansäureäthylesters gab. Nach Gewinnung einer größeren Menge Cytisin werde ich diesen Versuch im Großen wiederholen, um festzustellen, ob die obige Vermutung richtig ist oder nicht. Trifft diese Annahme zu, so hat das Cytisin folgende Konstitutionsformel (XI), wobei allerdings über die Loslösung der CH_2 -Gruppe α unter Bildung eines Methylrestes nichts Näheres ausgesagt werden kann.



Es ist wohl mehr als Zufall, daß man gemäß dieser Formel die Entstehung des Cytisins aus dem in den Papilionaceen häufig frei vorkommenden Leucin, dem bekannten Bestandteil des Eiweißes, bequem erklären kann. Wenn man diese Aminosäure in folgender Weise darstellt,



ist die Ähnlichkeit mit der eben angegebenen Konstitution direkt augenscheinlich.

In den vorliegenden beiden Arbeiten ist es wohl gelungen, die Struktur des Cytisolins durch die Synthese desselben auf-

zuklären, auf Grund dieser Kenntniss und einiger anderer Tatsachen vier mögliche Konstitutionsformeln (VII, IX, XI und XIII) für das Cytisin aufzustellen und aus ihnen eine (XI) als die wahrscheinlichste auszuwählen. Es werden aber noch neue Beweise erbracht werden müssen, um eine sichere Entscheidung treffen zu können.

Versuche.

Die van de Moer'sche Reaktion.

Cytisin gibt eine sehr charakteristische Reaktion, die von van de Moer¹ aufgefunden und von K. Gorter² genauer studiert wurde.

Übergießt man nach van de Moer das freie Alkaloid oder eines seiner Salze mit einer Ferrisalzlösung, so entsteht eine rote Lösung, die durch Hinzufügen von einigen Tropfen Wasserstoffsuperoxyd heller wird und beim Erwärmen am Wasserbad in Blau übergeht. Durch Ammoniak wird diese Lösung rotviolett und durch Säurezusatz wieder blau. K. Gorter fand, daß die Blaufärbung am stärksten ist, wenn einem Molekül Cytisin 1 Atom Eisen und 2 Atome Sauerstoff entsprechen. Nach diesem Forscher wird entgegen dem Befund van de Moer's die blaue Lösung auch durch Kali- und Natronlauge genau so wie durch Ammoniak rotviolett gefärbt, was ich bestätigen kann.

Die van de Moer'sche Reaktion tritt mit einer Reihe von Abkömmlingen des α -Pyridons auf. Besonders schön, etwa von gleicher Intensität wie beim Cytisin, erhält man sie beim *N*-Methyl, α -pyridon, das nach dem Verfahren von H. Decker³ aus dem Additionsprodukt von Dimethylsulfat an Pyridin erhalten worden war.

0.03 g *N*-Methyl, α -pyridon wurden in 2 cm³ Wasser gelöst und mit 2.7 cm³ Eisenchloridlösung (1 cm³ enthielt

¹ Van de Moer, Dissertation Groningen 1890.

² K. Gorter, Arch. d. Pharm., 233, 527 (1895).

³ H. Decker, Journ. f. prakt. Chem., [2] 47, 29 (1893).

0·0056g Fe) versetzt, wobei eine blutrote Färbung auftrat. Beim Hinzufügen von 6 cm^3 Wasserstoffsperoxyd (1 cm^3 enthielt 0·0034g H_2O_2) und schwachen Erwärmen entstand nach kurzer Zeit eine Farbenwandlung über Grün in Blau. Nach längerem Stehen wurde die Färbung rotviolett, durch eine geringe Menge Schwefelsäure aber wieder blau. Durch Kalilauge wird die Lösung über Grün rotviolett und durch verdünnte Schwefelsäure wird die grünlichblaue Färbung zurückgebildet.

Eine ähnliche, schwächere und im Farbton etwas mehr grünlichblaue Reaktion bekam ich bei den *N*-Methyl-, 2-chinolonen und 2-Oxychinolinen. Diese Dämpfung scheint durch den Einfluß des benachbarten Benzolkernes hervorgerufen zu sein.

0·03g *N*-Methyl-, 2-Chinolon wurden in 2 cm^3 Aceton gelöst und mit 1·9 cm^3 Eisenchlorid (1 cm^3 enthielt 0·0056g Eisen) versetzt, wodurch sich die Lösung rot färbte. Auch diese Färbung war wesentlich schwächer als beim Cytisin und beim *N*-Methyl-, α -pyridon. Nach dem Hinzusetzen von 3·4 cm^3 Wasserstoffsperoxyd (1 cm^3 enthielt 0·0034g H_2O_2) und Erwärmen entstand allmählich eine grünlichblaue Färbung. Diese Lösung wird auf Zusatz von Ammoniak rötlich und gibt einen Niederschlag, wird aber durch verdünnte Schwefelsäure wieder grünlichblau. Dieselbe Farbenwandlung konnte durch Kalilauge und Natriumacetat erzielt werden.

Die van de Moer'sche Reaktion wurde auch erhalten beim 2-Oxychinolin, 2-Oxy-, 6-Methylchinolin, 2-Oxy-, 8-Methylchinolin und 2-Oxy-, 6-, 8-Dimethylchinolin. Auch andere *N*-Methylchinolone, und zwar 2-Keto-, 1-, 6-Dimethyl-, 1-, 2-Dihydrochinolin, 2-Keto-, 1-, 8-Dimethyl-, 1-, 2-Dihydrochinolin und 2-Keto-, 1-, 6-, 8-Trimethyl-, 1-, 2-Dihydrochinolin gaben bei dieser Reaktion eine deutliche Grünlichblaufärbung. Zur Einwirkung wurden diese Körper in reinem Aceton gelöst.

Ein hydrierter α -Pyridonabkömmling, das Hydrocarbostyryl, und dessen *N*-Methyläther verhielten sich gegen Eisenchlorid und Wasserstoffsperoxyd wesentlich anders.

0·03g Hydrocarbostyryl wurden in 6 cm^3 Azeton gelöst und mit 1·9 cm^3 Ferrichlorid (1 cm^3 0·0056g Fe) versetzt.

Die so entstandene gelbliche Färbung unterschied sich kaum von der, die man erhielt, wenn man 6 cm^3 Aceton mit 1.9 cm^3 Ferrichlorid derselben Konzentration vermischte. Nun wurde die Hydrocarbostyryl enthaltende Lösung mit 3.4 cm^3 Wasserstoffsperoxyd (1 cm^3 enthielt $0.0034\text{ g H}_2\text{O}_2$) versetzt und erwärmt, wobei eine starke Braunrotfärbung, aber keine Blaufärbung eintrat. Dieselbe Braunrotfärbung erhält man auch, wenn man die obige Lösung aus Aceton und Eisenchlorid noch mit 3.4 cm^3 Wasserstoffsperoxyd versetzt und erwärmt. Die Braunrotfärbung beruht eben auf der längst bekannten Bildung von kolloidalem Eisenhydroxyd.

Dasselbe negative Resultat bekam ich beim *N*-Methyläther des Hydrocarbostyryls.

Auch 4-Oxychinolin (Kynurin) gab bei derselben Umsetzung nur eine rotbraune Färbung.

Darstellung des Hydrocarbostyryl-*N*-methyläthers.

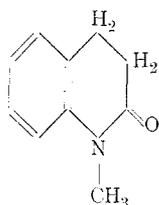
Das Hydrocarbostyryl wurde gemäß den Angaben von Friedländer und Weinberg¹ aus *o*-Nitrozimtsäureäthylester in guter Ausbeute gewonnen. Das so erhaltene Hydrocarbostyryl schmolz bei 163° und destillierte bei 15 mm und 201° .

Die Methylierung desselben am Stickstoff war nicht leicht durchführbar. Nach mehreren erfolglosen Versuchen wurde schließlich folgendes Verfahren verwendet:

0.7 g Natrium wurden in 20 cm^3 Methylalkohol gelöst und mit 4 g Hydrocarbostyryl in 20 cm^3 Methylalkohol vermischt. Die Lösung wurde am Wasserbade eingedampft und dann im Vakuum einige Zeit auf 130° erhitzt. Der erkaltete Rückstand wurde mit 3 cm^3 Dimethylsulfat unter gutem Umschütteln und Kühlen vermischt. Nach Ablauf der ziemlich lebhaften Reaktion wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei einige Öltropfen übergingen, die aber wegen der geringen Menge nicht weiter untersucht wurden. Das mit Wasserdampf nicht flüchtige Öl wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und dann im Vakuum destilliert. Bei 11 mm und 158 bis 164°

¹ Friedländer und Weinberg, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 15, 1423 (1882).

gingen 2·8g eines farblosen, schwach und angenehm riechenden Öles über. Beim neuerlichen Fraktionieren destillierte die Hauptmenge bei 13 mm und 165 bis 166°. Nach der Analyse, Nichtflüchtigkeit mit Wasserdämpfen, schwere Entmethylierung mit Jodwasserstoffsäure liegt die Verbindung



vor. Die isomeren *O*-Alkyläther des Hydrocarbostyrils sind nach Friedländer und Weinberg¹ ebenso leicht verseifbar wie die *O*-Methyläther des Carbostyrils.

- I. 0·1713g Substanz gaben 0·4663g CO₂ und 0·1068g H₂O.
 II. Bei der Methylimidbestimmung nach Herzig und Meyer gaben 0·2491g Substanz bei der ersten Destillation 0·1042g AgJ, bei der zweiten 0·0947g AgJ, bei der dritten 0·0441g AgJ und bei der vierten 0·0202g AgJ, insgesamt 0·2632g AgJ.

Gef. I. C 74·27, H 6·98, CH₃ am Stickstoff 6·76₁₀°.

Ber. für C₉H₈ONCH₃ I. C 74·50, H 6·88, CH₃ am Stickstoff 9·32₁₀°.

Der geringere Methylimidgehalt ist nicht verwunderlich, da nach Herzig und Lieb² schwach basische Verbindungen bei der Methylimidbestimmung zumeist etwas kleinere Werte geben, als man berechnen kann.

Die Bestimmung nach Zerewitinoff an Cytisin und Cytisolin.

Die Bestimmung wurde in Anisol vorgenommen, welches durch Kochen mit Natrium gereinigt worden war. Im Cytisin konnte nur ein aktiver Wasserstoff nachgewiesen werden. Um zu entscheiden, ob eine im Cytisin vorhandene Hydroxylgruppe durch sterische Behinderung nicht reagiert, wurde auch das Cytisolin, in welchem der Sauerstoff jedenfalls an

¹ Friedländer und Weinberg, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 15, 1424 (1882).

² Herzig und Lieb, Mon. f. Chem., 39, 289 (1918).

derselben Stelle steht wie im Cytisin, auf ersetzbaren Wasserstoff geprüft und der Erwartung gemäß die einer Hydroxylgruppe entsprechende Menge Methan erhalten.

Eine kleine Probe mit Anisol allein gab eine zu vernachlässigende Menge Methan.

0·1176g Cytisin gaben bei gewöhnlicher Temperatur 6·4 cm^3 Methan, bei 5 Minuten langem Erwärmen auf 100° 12·9 cm^3 Methan, gemessen bei 23° und 745 mm. Das Gasvolumen hatte sich bei 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur nicht geändert.

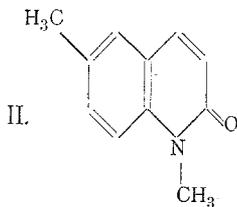
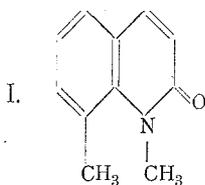
Gef. aktiver Wasserstoff 0·46%, berechnet für einen aktiven Wasserstoff im Cytisin 0·52%.

0·1612g Cytisin gaben bei 23° und 745 mm 23 cm^3 Methan.

Gef. OH 9·85%, ber. für $C_{11}H_{10}N(OH)$ 9·82%.

Methylwanderungsversuche.

Zunächst wurde geprüft, ob beim Erhitzen von 2-Keto, 1, 8-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin (I) und 2-Keto, 1, 6-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin (II)



mit Jodwasserstoffsäure eine Wanderung der Methylgruppe vom Stickstoff in den Kern stattfindet. In beiden Fällen tritt in der Hauptsache Entfernung des Methyls vom Stickstoff unter Bildung von 2-Oxychinolinen und teilweiser Reduktion dieser Körper zu Tetrahydrochinolinen und Kohlenwasserstoffen ein.

3 g 2-Keto, 1, 8-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin wurden mit 10 cm^3 Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) und 1 g rotem Phosphor 2 Stunden auf 235 bis 240° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Natriumsulfit entfärbt und dann mit Wasserdampf destilliert. Es ging eine geringe Menge eines Kohlenwasserstoffs über. Nach dem Neutralisieren des Destillationsrückstandes mit Soda fielen 1·5g eines in Blättchen krystallisierenden Körpers aus, der bei 190° erweichte und

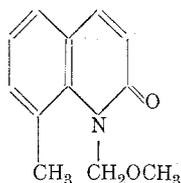
bei 240° durchgeschmolzen war. Nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 215 bis 217°. Mit dem bei 219 bis 220° schmelzenden 8-Methylcarbostyryl gemischt, lag der Schmelzpunkt bei 217 bis 218°, wodurch die Anwesenheit von 2-Oxy, 8-Methylchinolin nachgewiesen erscheint.

Ein ähnliches Resultat erhielt ich beim Erhitzen von 2-Keto, 1, 6-Dimethyl, 1, 2-Dihydrochinolin mit Jodwasserstoffsäure.

1·5 g dieses Körpers wurden mit 7·5 *cm*³ Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) und 0·75 g rotem Phosphor zunächst 2 Stunden auf 220 bis 230° und dann noch 2 Stunden auf 235 bis 240° erhitzt. Die Aufarbeitung geschah genau so wie im vorangehenden Versuch und ergab außer einer geringen Menge eines Kohlenwasserstoffs und eines nach 6-Methyl, Tetrahydrochinolin riechenden Öles 0·6 g Krystalle vom Schmelzpunkt 220 bis 225°. Es liegt 2-Oxy, 6-Methylchinolin vor, da der Mischschmelzpunkt einer Probe dieses Körpers und des Reaktionsproduktes bei 229 bis 230° lag.

Die zweite Erklärung der Bildung einer Methylgruppe an der Stelle 6 oder 8 war die Annahme, daß Formaldehyd oder ein Abkömmling desselben sich an diesen Orten kondensiert und das entstandene Produkt zu einem 6, 8-Dimethylchinolinderivat reduziert wird.

Zum Studium dieser Verhältnisse schien mir am geeignetesten ein Chinolon, welches am Stickstoff in irgend einer Form verankert Formaldehyd trägt. Ich versuchte daher, die Verbindung

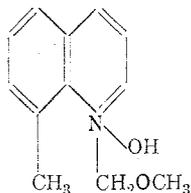


nach Art der bekannten 2-Chinolonsynthese¹ zu gewinnen.

Die erste Stufe, die Anlagerung von Brommethyläther an 8-Methylchinolin, verlief glatt. Indes wurde aber bei der Einwirkung von Kalilauge und Ferricyankalium auf das ge-

¹ Decker, Journ. f. prakt. Chem., [2], 47, 29 (1893).

bildete Additionsprodukt wieder 8-Methylchinolin zurückgebildet, da die wahrscheinlich intermediär entstandene Base



unter Abspaltung von Formaldehyd und Methylalkohol weiter zerfällt.

Da sich dieser Gedanke nicht durchführen ließ, wurde 6-Methyl und 8-Methyl, 2-Oxychinolin mit Trioxymethylen und rotem Phosphor erhitzt. Auch bei diesen Versuchen entstand kein Cytisolin.

1 g 6-Methyl, 2-Oxychinolin wurde mit 0·28 g Trioxymethylen, 5 cm^3 Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) und 0·25 g rotem Phosphor 2 Stunden auf 235 bis 240° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde am Wasserbade eingedampft und der Rückstand wurde mit einer Lösung von 20 g Ätzkali in 150 cm^3 Wasser unter schwachem Erwärmen behandelt. Das in warmer verdünnter Kalilauge lösliche 2-Oxy, 6-Methylchinolin wurde dadurch abgetrennt. Das unlösliche Produkt wurde aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert, wodurch eine kleine Menge schöner, schwach bräunlich gefärbter Krystalle erhalten wurde, die bei 225° erweichten und bei 234 bis 236° unter Bräunung schmolzen. Mit etwa gleichen Teilen 2-Oxy, 6-Methylchinolin gemischt, lag der Schmelzpunkt bei 190 bis 195°. Daher kann dieser Körper mit dem Ausgangsmaterial nicht identisch sein. Aus der alkalischen Lösung wurde durch Eintragen von konzentrierter Kalilauge das Kaliumsalz des 2-Oxy, 6-Methylchinolins abgeschieden. Das daraus erhaltene freie 6-Methylcarbostyryl schmolz bei 215 bis 223°.

Ein ebenso ungünstiges Resultat erhielt ich beim 2-Oxy, 8-Methylchinolin.

1 g 2-Oxy, 8-Methylchinolin wurde mit 0·28 g Trioxymethylen, 5 cm^3 Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) und 0·25 g rotem Phosphor 2 Stunden auf 235 bis 240° erhitzt.

Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches hatte sich eine harzige, an den Wänden haftende Masse abgeschieden. Die wässrige Lösung gab beim Neutralisieren mit Kaliumcarbonat 0·06 g Krystalle, die bei 177 bis 185° schmolzen und nach dem Umlösen aus Methylalkohol das Schmelzintervall 198 bis 205° gaben. Dieser Körper ist mit dem Cytisolin nicht identisch, da eine Mischprobe beider Substanzen bei 180 bis 183° schmolz. Es liegt jedenfalls unverändertes 2-Oxy, 8-Methylchinolin vor, weil ein Gemenge von gleichen Teilen beider Stoffe bei 210 bis 213° sich verflüssigte. Aus der beim Versuch noch erhaltenen harzigen Masse konnte trotz vielfachen Umlösens keine Fraktion erhalten werden, welche eine Hindeutung auf Cytisolin ergeben hätte.

Auch Methylenjodid gab nicht die erwünschte Umwandlung.

1 g 2-Oxy, 8-Methylchinolin wurden mit 0·5 g rotem Phosphor, 1·2 cm^3 Methylenjodid und 5 cm^3 Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1·7) 2½ Stunden auf 235 bis 240° erhitzt. Das eingedampfte Reaktionsprodukt wurde mit verdünnter Kalilauge erwärmt und das Filtrat schwach sauer gemacht. Die hierbei ausfallenden Krystalle schmolzen nach dem Umlösen aus Äthylalkohol bei 208 bis 213° und waren 2-Oxy, 8-Methylchinolin. Die in der Kalilauge unlösliche Masse wurde im Äthylalkohol gelöst. Beim Versetzen mit Wasser bekam man zunächst ein Harz und später Krystalle, die nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt unverändertes 2-Oxy, 8-Methylchinolin waren.