

Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins.

Von

F. Galinovsky, O. Vogl und W. Moroz.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 11. Dez. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

Die Ermittlung der Konstitution des Cytisins, das im Goldregen und einer Reihe anderer Cytisus- sowie Sophora-Arten aufgefunden wurde, bereitete ziemliche Schwierigkeiten. Da sich bei einigen mit dem Alkaloid durchgeführten Reaktionen Chinolinderivate gebildet hatten, zog man zuerst Strukturformeln in Betracht, die als Grundgerüst den Chinolinring enthielten. Nachdem schon *Ing*¹ auf die Möglichkeit von Umlagerungen bei diesen Reaktionen hingewiesen hatte, gelang es *Späth* und *Galinovsky*²⁻⁴, durch Beibringung neuer experimenteller Tatsachen in der Frage der Konstitution des Cytisins entscheidende Fortschritte zu erzielen. Sie konnten den *Hofmanns*chen Abbau des Alkaloids selbst, der bis dahin bei der ersten Stufe immer zu einem dimeren Produkt geführt hatte, so durchführen, daß die Dimerisierung vermieden wurde². Schließlich wurde dabei nach Eliminierung des sekundären Stickstoffs des Cytisins (I) das Tetrahydro-hemi-cytisylen erhalten, dem auf Grund weiterer Abbauergebnisse, die später auch eine synthetische Bestätigung fanden³, die Formel III zukommt. Durch dieses Resultat konnten die möglichen Cytisinformeln auf fünf eingeschränkt werden.

Durch einen weiteren *Hofmanns*chen Abbau, der vom Tetrahydro-desoxy-cytisin (IV) bzw. dem N-Acetylderivat dieser Verbindung ausgeht, konnte das bicyclisch gebundene N-Atom eliminiert werden, wobei das 3-Methyl-5-n-amylo-piperidin (V) erhalten wurde⁴. Nach diesem Ergebnis kamen für das Cytisin von den fünf zuerst für möglich erachteten

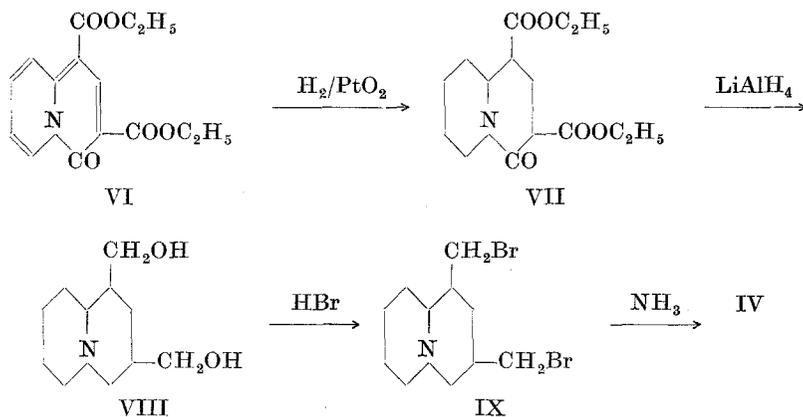
¹ *H. R. Ing*, J. chem. Soc. London **1931**, 2195.

² *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1526 (1932).

³ *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 761 (1936); **71**, 721 (1938).

⁴ *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1338 (1933).

Die kristallisierte gelbe Verbindung wurde mit PtO_2 nach *Adams* in Alkohol-Dioxan katalytisch hydriert, wobei die aufgenommene Menge Wasserstoff einer Absättigung von vier Doppelbindungen entsprach. Das farblose Hydrierungsprodukt VII kristallisierte beim Stehenlassen zum Teil, durch Umlösen aus Äther gelang es dann, eine einheitliche Verbindung vom Schmp. 80° zu erhalten. Daß die hydrierte Verbindung nur teilweise kristallisiert, ist damit zu erklären, daß sie infolge des Vorliegens von 3 asymmetrischen C-Atomen ein bei der Hydrierung entstandenes Racematgemisch vorstellt. Die kristallisierte Verbindung vom Schmp. 80° ist eines der möglichen Racemate.

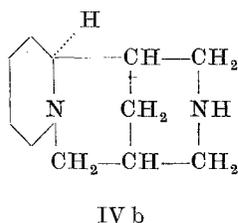
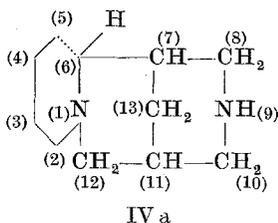


Für die nächste Stufe der Synthese wurde nicht die kristallisierte Verbindung VII verwendet, sondern das rohe Hydrierungsprodukt. Es wurde mit überschüssigem LiAlH_4 in Äther umgesetzt, wobei die beiden Carbäthoxygruppen zu den primären Alkoholgruppen und die Carbonyl- zur Methylengruppe reduziert wurden. Der entstandene Dialkohol VIII stellt ein farbloses, viskoses, nicht sehr beständiges Öl dar, das ebenfalls als ein Gemisch von Racematen anzusehen ist. Die Verbindung wurde sofort mit konz. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr durch Erhitzen auf 100° zum Dibromid IX umgesetzt. Das Dibromid ließ sich durch Destillation im Hochvak. reinigen und gab dann bei der Analyse richtige Bromwerte. Die Bromverbindung IX wurde nun im Bombenrohr im siedenden Wasserbad mit absolut. alkohol. Ammoniak erhitzt und dadurch, wie sich zeigte, unter Eliminierung des Broms als HBr der angestrebte Ringschluß zum Piperidinring gemäß Formel IV erzielt. Nach entsprechender Aufarbeitung ließ sich aus der alkalisch gemachten Lösung mit Wasserdampf eine Base überreiben, die nach den Eigenschaften, Bezifferung des Ringsystems, wie sie *Boekelheide* und *Lodge*⁹ verwenden, beibehalten.

⁹ *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3681 (1951).

dem Geruch und dem Siedepunkt Tetrahydro-desoxy-cytisin (IV) vorstellen konnte.

Es war zu erwarten, daß die synthetische Verbindung IV das Gemisch zweier Racemate darstellte. Sie enthält wohl 3 asymmetrische C-Atome, da aber die Methylenbrücke zwischen C₍₇₎ und C₍₁₁₎¹⁰ wie in ähnlichen Fällen nur in cis-Stellung angeordnet sein kann, wird die Zahl der Stereoisomeren eingeschränkt. Es kann das H-Atom am C₍₆₎ dann in cis- (Formel IV a) oder in trans-Stellung (IV b) zur Methylenbrücke stehen, dementsprechend sind 2 Antipodenpaare und 2 Racemate möglich.



Die Trennung der Racemate von IV gelang ausgezeichnet über die Dipikrate. Das zuerst ölig ausfallende Dipikrat kristallisierte nach einiger Zeit völlig durch und konnte durch Umlösen rein erhalten werden. Die daraus wieder in Freiheit gesetzte Base ließ sich mit *D*-Weinsäure spalten. Das ausfallende *D*-Tartrat kristallisierte, konnte durch Umlösen rein erhalten werden und war dann nach Drehung und Schmp. identisch mit dem *D*-Tartrat des aus dem Cytisin hergestellten Tetrahydro-desoxy-cytisins. Die aus dem synthetischen *D*-Tartrat gewonnene Base erwies sich nach allen Eigenschaften, der Drehung ($[\alpha]_D = +26,0^\circ$), dem Schmp. und Mischschmp. des Dipikrats (232°), Dipikrolonats (240°) und der Acetylverbindung (70 bis 71°) identisch mit Tetrahydro-desoxy-cytisin.

Diese Synthese stellt die erste Synthese des dem Cytisin eigenen tricyclischen Ringsystems vor und erbringt auch den endgültigen Beweis für die Richtigkeit der Strukturformel I des Cytisins.

Experimenteller Teil.

1,3-Dicarbäthoxy-4-chinolizon (VI). Das Kondensationsprodukt VI wurde aus α -Pyridyllessigester¹¹ und Äthoxymethylenmalonester¹² in der von *Boekel-*

¹⁰ Die Bezifferung des Ringsystems (siehe Formel IV a) erfolgt hier in ähnlicher Weise wie beim Spartein nach *Couch* [J. Amer. chem. Soc. 58, 688 (1936)].

¹¹ *W. Gruber* und *K. Schlögl*, Mh. Chem. 81, 473 (1950). — *R. B. Woodward* und *E. C. Kornfeld*, Org. Syntheses 29, 44 (1949).

¹² *L. Claisen* und *E. Haase*, Liebigs Ann. Chem. 297, 75 (1897). — *W. E. Parham* und *L. J. Reed*, Org. Syntheses 28, 60 (1948).

heide und *Lodge*⁹ beschriebenen Weise hergestellt. Wir erhielten die gelbgefärbte Verbindung in zirka 60%iger Ausbeute; sie zeigte nach 2maligem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 132 bis 133°. Aus den Mutterlaugen konnte durch chromatographische Reinigung an Al_2O_3 (Lösungsmittel Chloroform) noch eine geringe Menge des Kondensationsproduktes erhalten werden. Die Destillation der Verbindung im Ölvakuum, in dem sie bei 220° (Luftbad, Kugelrohr) übergeht, eignet sich nicht gut zur Reinigung größerer Mengen.

Katalytische Hydrierung von 1,3-Dicarbäthoxy-4-chinolizone (VI). 0,93 g PtO_2 in 30 ml absol. Alkohol wurden aushydriert und die Lösung von 5,00 g VI in 35 ml Dioxan und 180 ml Alkohol zugegeben. In 22 Stdn. war die Hydrierung beendet und die Substanz hatte die für 4 Doppelbindungen berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen. Die ursprünglich gelbe, bläulich fluoreszierende Lösung war völlig farblos geworden. Der H_2 -Verbrauch betrug 1775 ml (20°, 750 Torr), während sich für 4 Doppelbindungen 1688 ml H_2 berechnen. Nach dem Abfiltrieren vom Pt wurde die Lösung im Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein schwach gefärbtes, sehr viskoses Öl, welches im Laufe von einigen Tagen zu kristallisieren begann. Dieses mit Kristallen durchsetzte Öl wurde mit Äther und Petroläther angerieben und abgesaugt. Schmp. 65 bis 68°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus absol. Äther schmolz das Hydrierungsprodukt bei 80 bis 81°. Es ging im Ölvakuum bei 175 bis 185° (Luftbad) als farbloses, sehr viskoses Öl über.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 60,57, H 7,80. Gef. C 60,66, H 7,74.

Reduktion des 1,3-Dicarbäthoxy-4-chinolizidons (VII) mit LiAlH_4 . Eine Lösung von 10,04 g des rohen Hydrierungsproduktes in 250 ml absol. Äther wurde zu einer Lösung von 5 g LiAlH_4 in 200 ml absol. Äther unter guter Kühlung und dauerndem Schütteln zugetropft; die Reaktionsflüssigkeit nahm dabei eine gelblichgrüne Färbung an. Hierauf wurde noch 3 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reduktion wurden unter guter Kühlung 50 ml Alkohol und hernach 20 ml Wasser vorsichtig zugesetzt, wobei die Lösung wieder farblos wurde. Zur Trennung von dem Al-Hydroxyd wurde abfiltriert und der Hydroxydniederschlag 7mal mit je 70 bis 100 ml Alkohol ausgekocht. Die vereinigten alkohol. Lösungen wurden eingedampft und zur Abtrennung der organischen Basen von den nicht basischen und anorganischen Bestandteilen in soviel HCl (1 : 1) gelöst, daß die Lösung gegen Kongopapier deutlich sauer reagierte. Nun wurde erschöpfend mit Äther extrahiert (0,20 g Rückstand). Die wäbr. Lösung wurde stark alkalisch gemacht und weiter erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der so erhaltene Dialkohol wog 6,2 g (92% d. Th.). Er destillierte bei 165 bis 175°/0,1 Torr (Luftbad) als völlig farbloses, fast unbewegliches Öl; die Verbindung ist in Methyl- und Äthylalkohol gut löslich, schwerer löslich in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 66,27, H 10,62. Gef. C 66,22, H 10,37.

Der vorliegende Dialkohol gab außer einem Goldsalz vom Schmp. 157 bis 159° (ohne Umlösen) keine charakteristischen Salze.

Umsetzung des Dialkohols VII zum Dibromid VIII. 4,7 g 1,3-Dioxy-methylchinolizidin wurden im Einschlußrohr mit 100 ml bei 0° gesättigter wäbr. Bromwasserstoffsäure im siedenden Wasserbad 10 Stdn. erhitzt. Der Rohrinhalt wurde hernach im Vak. eingedampft und der Rückstand über KOH im Exsikkator von überschüssiger Bromwasserstoffsäure befreit. Das

so erhaltene, ölige Dibromid-hydrobromid wurde zur Umsetzung mit Ammoniak gleich weiter verarbeitet, ohne das freie Dibromid zu isolieren.

Zur Charakterisierung des Dibromids wurde aus 0,5 g Dialkohol mit 15 ml gesättigter wäßr. HBr, wie vorhin beschrieben, das Dibromid-hydrobromid hergestellt, mit Alkohol aufgenommen, Wasser zugesetzt und der Alkohol im Vak. vertrieben. Die wäßr. Lösung wurde mit Äther überschichtet, bicarbonatalkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Das so erhaltene Dibromid destillierte bei 145 bis 150°/0,1 Torr (Luftbad) als farbloses, gut bewegliches Öl. Es verharzt ziemlich rasch beim Stehenlassen bei Zimmertemp., schneller beim Erhitzen.

$C_{11}H_{10}NBr$. Ber. Br 49,18. Gef. Br 49,07.

Umsetzung des Dibromids IX mit alkohol. Ammoniak. Das vorhin erhaltene Dibromid-hydrobromid wurde in 100 ml absol. Alkohol aufgenommen und im Bombenrohr bis zur Sättigung bei 0° trockenes NH_3 eingeleitet. Das Rohr wurde zugeschmolzen und 4 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Rohrinhalt wurde sodann in einen Kolben gespült und unter vermindertem Druck weitgehend eingeeengt, zum Schluß mit HCl angesäuert und völlig eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, mit KOH stark alkalisch gemacht und solange Wasserdampf durchgeleitet, bis das Destillat Lackmus nicht mehr bläute (400 ml). Das Wasserdampfdestillat, das basischen Geruch aufwies, wurde mit HCl angesäuert und zur Trockene eingedampft. Es blieb das Hydrochlorid, welches noch etwas Ammonchlorid enthielt, als farblose Kristallmasse zurück. Es wurde in Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wurde nun 2mal im Wasserstrahlvak. destilliert. Bei 125 bis 135°/12 Torr ging ein schwach gefärbtes, leicht bewegliches Öl über, welches ein Gemisch von 2 Racematen der Formel IV vorstellt. Die Ausbeute betrug 1,60 g, das sind 38% d. Th., ber. auf eingesetzten Dialkohol (VII).

Trennung der Racemate über die Dipikrate. 1,56 g Racematgemisch wurden in 100 ml Alkohol gelöst und in der Hitze mit der Lösung von 4,00 g Pikrinsäure in 100 ml Alkohol versetzt. Das Dipikrat fiel sogleich ölig aus, begann beim Aufkochen zu kristallisieren und kristallisierte bei weiterem Kochen durch. Kleine Mengen dieses Dipikrats konnten durch Umlösen aus Alkohol-Wasser völlig gereinigt werden, größere Mengen wurden durch Auskochen mit Alkohol weitgehend rein erhalten. Schmp. aus Alkohol-Wasser: 227 bis 229° (u. Zers.)*.

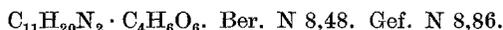
Das Dipikrat des racem. Tetrahydro-desoxy-cytisins (THDC) gab mit dem Dipikrat des aus Cytisin hergestellten THDC (Schmp. 231 bis 232°) eine Depression des Schmp.

$C_{11}H_{20}N_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 43,24, H 4,11.
Gef. C 43,43, 43,42, H 4,19, 4,30.

Spaltung des racem. THDC (IV). 2,6 g Dipikrat des racem. THDC wurden mit der ber. Menge 2 n HCl zersetzt und die Pikrinsäure mit Äther extrahiert, sodann alkalisch gemacht und das racem. THDC mit Äther ausgezogen. Es wog nach 2maliger Destillation 0,633 g. Die Base wurde in Methanol gelöst und mit einer methanol. Lösung von 0,530 g D-Weinsäure versetzt, so daß das Endvolumen 10 ml betrug. Nach mehrstündigem Stehen der Lösung, die man

* Die angegebenen Schmp. wurden im Vak.-Röhrchen bestimmt und sind korrigiert.

am besten mit dem D-Tartrat des natürl. THDC animpft, war das D-Tartrat der (+)-Form des THDC auskristallisiert. Aus den Mutterlaugen konnte durch Eindunstenlassen noch eine kleinere Menge erhalten werden. Es war nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol rein und zeigte einen Zersp. von 223 bis 225°. Ausbeute 180 mg. Schmp. des natürl. THDC-D-Tartrats: 224 bis 225° (u. Zers.). Mischschmp. 223 bis 225° (u. Zers.).



Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = + 37,9^\circ$ ($\alpha_{\text{D}}^{15} = + 1,07^\circ$, $l = 0,5 \text{ dm}$, $c = 5,65$ in Wasser). Vergleichsdrehung des D-Tartrats des natürl. THDC: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = + 37,4^\circ$ ($\alpha_{\text{D}}^{15} = + 1,09^\circ$, $l = 0,5 \text{ dm}$, $c = 5,84$ in Wasser).

Synthetisches (+)-THDC. 180 mg D-Tartrat wurden in 5 ml Wasser gelöst, mit 3 ml 30%iger NaOH alkalisch gemacht und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach der Destillation wog die so erhaltene Base 94 mg.

Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = + 26,0^\circ$ ($\alpha_{\text{D}}^{15} = + 0,97^\circ$, $l = 0,5 \text{ dm}$, $c = 7,47$ in absol. Alkohol). Vergleichsdrehung des natürl. THDC: $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = 25,8^\circ$ ($\alpha_{\text{D}}^{15} = + 0,90^\circ$, $l = 0,5 \text{ dm}$, $c = 6,97$ in absol. Alkohol).

Eine kleine Menge der Base wurde in das Dipikrat übergeführt. Schmp. (aus Alkohol-Wasser): 230 bis 232° (u. Zers.). Keine Depression des Schmp. mit dem bei 231 bis 232° schmelzenden Dipikrat des aus Cytisin hergestellten THDC.

Aus 15 mg der Base wurde noch das Dipikrolonat in Alkohol hergestellt. Aus Alkohol-Wasser: Schmp. 239 bis 240° (u. Zers.); keine Depression mit dem Dipikrolonat des THDC vom gleichen Schmp.



Das N-Acetylprodukt des synthetischen THDC wurde durch mehrstündiges Stehenlassen mit Essigsäureanhydrid und Zersetzen der Lösung mit Wasser und Lauge erhalten. Nun wurde mit Chloroform ausgezogen und der Rückstand im Ölvakuum destilliert. Das N-Acetyl-THDC ging bei 130 bis 140°/0,1 Torr über und wurde aus wenig absol. Äther umgelöst. Schmp. 70 bis 71°. Das N-Acetylprodukt des natürl. THDC schmolz bei 70°, der Mischschmp. lag bei der gleichen Temp.

Die Mikroanalysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Über die Auflösung von Eisen durch verdünnte Schwefelsäure im Magnetfeld.

(Kurze Mitteilung.)

Von

F. Blaha.

Aus dem I. Physikalischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. Dez. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

Die von F. Ehrenhaft¹ gemachte Feststellung, daß beim Angriff von verdünnter Schwefelsäure auf magnetisierte Eisenproben im Reaktions-

¹ F. Ehrenhaft, *Physic. Rev.* **63**, 216, 461 (1943); **65**, 62, 287, 349 (1944); *Acta Phys. Austr.* **4**, 461 (1951).