

Eine neue Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins. Zur Kenntnis des Bispidins*

III. Mitteilung über Versuche zur Synthese des Cytisins¹

Von

F. Galinovsky, F. Sparatore** und H. Langer

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingelangt am 21. Dezember 1955)

Es wird eine neue, im wesentlichen dreistufige Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI) beschrieben. Durch Kondensation von Dinikotinsäureester und N-Benzoylpiperidon und nachfolgendem Erhitzen des Kondensationsproduktes I mit Salzsäure wurde der Anabasein-carbonsäureester (II) erhalten, der durch Hydrierung und Ringschluß in das Lactam V übergeführt wurde, das bei der Reduktion mit LiAlH_4 VI ergab.

Reines Bispidin (VII) kristallisiert (Schmp. 135°), was mit seinem, dem Bicyclononan entsprechenden räumlichen Bau in Einklang steht.

Wenn man das trieyclische Ringsystem des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI) betrachtet, so sieht man, daß in seinem C-N-Gerüst das Ringsystem des hydrierten Anabasins enthalten ist. Von dieser Überlegung ausgehend, wurde versucht, das Tetrahydro-desoxy-cytisin entsprechend der Anabasinsynthese von *Späth* und *Mamoli*² aufzubauen, wobei das eine C-Atom, welches die Base mehr besitzt als das Anabasin, dadurch eingefügt werden sollte, daß statt des von *Späth* und *Mamoli*

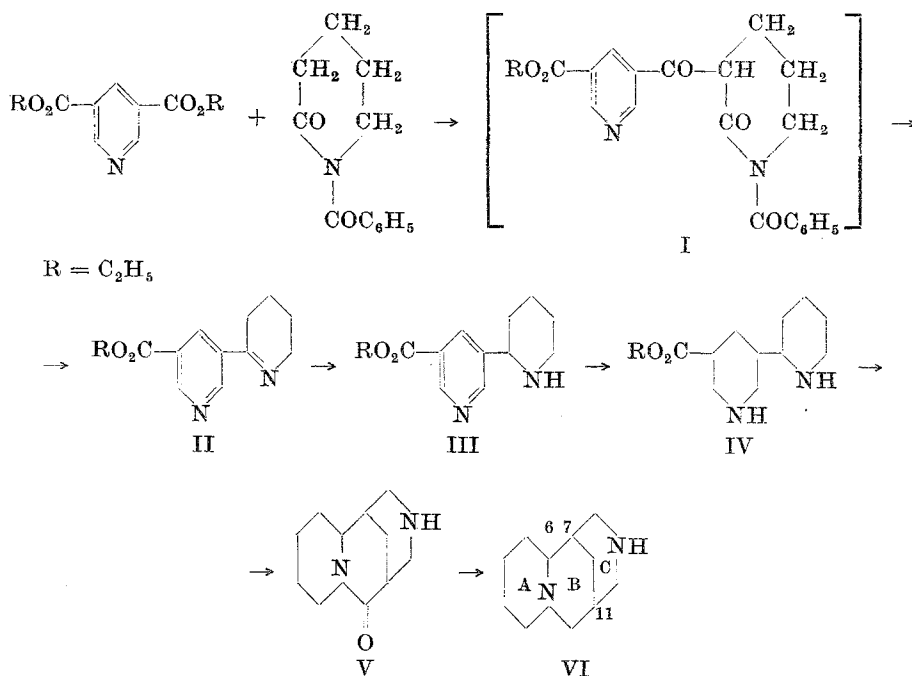
* Prof. Dr. A. Wacek zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.

** Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Farmaceutica, Università di Genova, Genova, Italien.

¹ a) I. Mitt.: F. Galinovsky, O. Vogl und W. Moroz, Mh. Chem. **83**, 242 (1952). — b) II. Mitt.: F. Galinovsky, O. Vogl und W. Moroz, ibid. **85**, 1137 (1954).

² E. Späth und L. Mamoli, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1082 (1936).

zur Anabasinsynthese verwendeten Nikotinsäureäthylesters Dinikotinsäure-diäthylester mit N-Benzoyl- α -piperidon kondensiert wurde. Nach Erhitzen des Kondensationsproduktes, das wahrscheinlich die Formel I besitzt, aber nicht weiter isoliert wurde, mit konz. Salzsäure im Rohr und Verestern wurde erwartungsgemäß eine Verbindung erhalten, der man nach ihren Eigenschaften die Konstitution II zuteilen kann, wobei man nach neueren Arbeiten von *Witkop*³ die Doppelbindung im Piperidinring zwischen dem quartären C-Atom und dem Stickstoff liegend annehmen muß.



Die Verbindung II enthält bereits alle C- und N-Atome des Tetrahydro-desoxy-cytisins (VI). Sie ließ sich mit Pd als Katalysator zum Anabasin-carbonsäureester (III) hydrieren, der ebenso wie II ein kristallisiertes Pikrolonat gibt. Aus III konnte mit PtO_2 nach *Adams* die hydrierte Verbindung IV erhalten werden, die auch aus II direkt durch sofortige Hydrierung mit PtO_2 entsteht. Beim Erhitzen von IV auf 200° wurde bei der nachfolgenden Destillation das Lactam V erhalten, das eine CO-Gruppe im Ring B enthält, die durch Reduktion mit LiAlH_4 in die CH_2 -Gruppe übergeführt werden konnte. Es resultierte ein Basengemisch, aus dem sich das racem. Tetrahydro-desoxy-cytisin in Form des Di-

³ B. *Witkop*, Exper. 10, 420 (1954); J. Amer. Chem. Soc. 76, 5597 (1954).

pikrates vom Schmp. 227° abtrennen ließ. Es war identisch mit dem Pikrat des von uns früher auf andere Weise hergestellten Tetrahydro-desoxy-cytisins^{1a}. Die geringe Menge des erhaltenen Pikrates vom Schmp. 227° läßt darauf schließen, daß bei der hier beschriebenen Synthese hauptsächlich die stereoisomere Verbindung der Konstitution VI entsteht. Nach den Erfahrungen, die man bei den Alkaloiden der Sparteingruppe gesammelt hat⁴, kann man annehmen, daß das bei der Hydrierung von Cytisin gebildete Tetrahydro-desoxy-cytisin, das auch durch Spaltung der synthetischen Base vom Pikratschmp. 227° erhalten werden kann^{1a}, den Wasserstoff an C₆ (Formel VI) in cis-Stellung zur CH₂-Brücke zwischen C₇ und C₁₁ enthält. Damit ist aber auch gegeben, daß die Ringe A und B einem trans-Norlupinanring angehören. Bei der diastereomeren Verbindung steht der Wasserstoff an C₆ in trans-Stellung zur Brücke, was in gleicher Weise wie bei den Alkaloiden vom Sparteintyp⁴ nur beim Vorliegen eines cis-Norlupinanringes möglich ist.



Wir haben vor einigen Monaten eine Synthese des Bispidins (VII) beschrieben⁵, das auch von *Bohlmann*, *Ottawa* und *Keller*⁶ und von *Stetter* und *Henning*⁷ auf anderen Wegen synthetisiert wurde. Bei der letzten Stufe unserer Synthese wurde das Bispidin durch intramolekularen Ringschluß von 3,5-Di-(brommethyl)-piperidin mit Ammoniak in alkoholischer Lösung erhalten. Wir vermuteten damals, daß die Ausbeute an Bispidin abhängig ist von den Konzentrationsbedingungen und bei höheren Konzentrationen eine intermolekulare HBr-Abspaltung überwiegt, die zu höhermolekularen Produkten führt. Dies ließ sich jetzt auch experimentell bestätigen. Wir erhielten das Bispidin wie *Bohlmann* und Mitarbeiter⁶ zuerst als Flüssigkeit⁸, bei einem weiteren Versuch wie *Stetter* und *Henning*⁷ eine teilweise kristalline Masse, die sublimierte. Wir haben nun Bispidin über das konstant schmelzende Dipikrat rein dargestellt und erhielten es nach gutem Trocknen der ätherischen Lösung kristallisiert. Die Base schmolz, unter Wasserausschluß in eine Kapillare sublimiert, bei 134 bis 135° . Die Kristallisationsfähigkeit und der relativ hohe Schmelzpunkt des Bispidins finden ihre Erklärung in dem halbkugelförmigen räumlichen Bau der Base, der dem des Bicyclonons

⁴ Siehe dazu: *F. Galinovsky*, *P. Knoth* und *W. Fischer*, Mh. Chem. 86, 1014 (1955). Dort auch weitere Literaturangaben.

⁵ *F. Galinovsky* und *H. Langer*, Mh. Chem. 86, 449 (1955).

⁶ *F. Bohlmann*, *N. Ottawa* und *R. Keller*, Ann. Chem. 587, 162 (1954). — *F. Bohlmann* und *N. Ottawa*, Chem. Ber. 88, 1828 (1955).

⁷ *H. Stetter* und *H. Henning*, Chem. Ber. 88, 789 (1955).

⁸ Die Flüssigkeit ist ein Hydrat des Bispidins: *F. Bohlmann* und *N. Ottawa*⁶. Ann. bei der Korr.

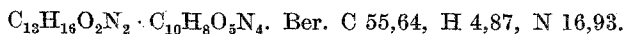
(Schmp. 145 bis 146°) von *Meerwein*⁹ — zwei Sesselformen in 1,3-Stellung miteinander verknüpft — völlig entspricht.

Experimenteller Teil

Synthese des Tetrahydro-desoxy-cytisins (THDC, VI)

Anabasein-carbonsäure-äthylester (II). 4 g Dinikotinsäure-diäthylester und 3,64 g N-Benzoylpiperidon wurden in 20 ml absol. Benzol mit bei 100° im Vak. getrocknetem Natriumalkoholat (aus 0,56 g Na) 24 Stdn. unter Rückfluß auf 110 bis 115° (Metallbadtemp.) erhitzt. Das Benzol wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand mit 60 ml konz. Salzsäure durchmischt und auf 2 Bombenrohre verteilt. Diese wurden 7 Stdn. auf 130° erhitzt, der Inhalt dann mit wenig Wasser herausgespült und mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand im Exsikkator gut getrocknet und dann in üblicher Weise mit Äthylalkohol. Salzsäure verestert. Die Lösung wurde nun im Vak. eingedampft, das Esterhydrochlorid in wenig Wasser aufgenommen, mit K₂CO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der Ätherrückstand wurde zweimal bei 1 Torr destilliert. Bis 140° Luftbadtemp. gingen 1,4 g einer langsam kristallisierenden Flüssigkeit (hauptsächlich Ausgangsmaterial) über, bei 140 bis 160° destilliert der Anabasein-carbonsäureester als gelbe Flüssigkeit, die sich an der Luft langsam dunkler färbte (0,81 g, d. i. 19,6% d. Th., bezogen auf Dinikotinsäureester).

Monopikrolonat. Der Ester (II) gab in alkohol. Lösung ein Monopikrolonat, das sich nach dem Umlösen aus absol. Alkohol bei 170 bis 171° zersetzte.



Anabasin-carbonsäure-äthylester (III). 0,5 g II, wie es bei der Destillation erhalten worden war, wurden in 15 ml Eisessig mit 0,2 g vorhydriertem Pd-Mohr hydriert. Innerhalb von 3 Stdn. wurden 58 ml H₂ aufgenommen. Ber. für 1 Doppelbindung: 53 ml (22°, 746 Torr). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Bei 1 Torr und 130 bis 140° (Luftbad) gingen 0,34 g schwach gelblich gefärbtes Öl über.

Dipikrolonat. Das in alkohol. Lösung gefällte Pikrolonat zeigte nach zweimaligem Umlösen aus absol. Alkohol einen Zersp. von 207 bis 208° (Vak.-Röhrchen).



Hydrierung von III mit PtO₂. 0,7 g Dipikrolonat von III wurden mit 30 ml Salzsäure (1:1) versetzt und die Pikrolonsäure durch erschöpfende Extraktion mit Äther entfernt. Die salzsaure Lösung wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand im Exsiccator getrocknet. Das Hydrochlorid wurde mit 0,2 g PtO₂ in 40 ml verd. HCl hydriert, in 16 Stdn. wurden 71 ml H₂ aufgenommen. Ber. für 3 Doppelbindungen: 68 ml (18°, 738 Torr). Die salzsaure Lösung wurde nach Abfiltrieren des Platins eingedampft und

⁹ H. Meerwein, F. Kiel und G. Klösigen, J. prakt. Chem. (2) 104, 161 (1922).

das Hydrochlorid der Dipiperidylcarbonsäure dann, wie weiter unten beschrieben, in das Lactam V übergeführt.

Hydrierung von II mit PtO_2 . 0,6 g frisch destillierter Anabasein-carbonsäureester wurden in 25 ml Eisessig mit Pt aus 0,3 g PtO_2 hydriert. In 10 Stdn. wurden 232 ml H_2 aufgenommen. Ber. für 4 Doppelbindungen: 253 ml (18°, 740 Torr). Der Eisessig wurde nach Abfiltrieren des Katalysators im Vak. abgedampft und der Rückstand zum Lactam ringgeschlossen.

Ringschluß zum Lactam V. a) Der im vorigen Versuch erhaltene Ester IV wurde im Kugelrohr 20 Min. in N_2 -Atmosphäre auf 200 bis 220° (Metallbad) erhitzt und das Reaktionsprodukt dann bei 0,01 Torr destilliert. Bei 130 bis 140° (Luftbad) gingen 0,32 g (64% d. Th., bez. auf II) einer schwach gefärbten, viskosen Flüssigkeit über.

b) In einem weiteren Versuch wurden die 4 Doppelbindungen des Anabasein-carbonsäureesters in verdünnt salzsaurer Lösung mit PtO_2 als Katalysator aushydriert. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende Hydrochlorid wurde in Wasser gelöst, mit frisch gefälltem Silbercarbonat von Chlorionen befreit, mit H_2S entsilbert und der Eindampfrückstand (Dipiperidylcarbonsäure), wie oben beim Ester beschrieben, zum Lactam V ringgeschlossen. Es wurde die gleiche Ausbeute an destillierbarer Substanz wie bei a erhalten.

Reduktion von V mit $LiAlH_4$. Zu 0,3 g $LiAlH_4$ in 20 ml absol. Äther wurde eine Lösung von 0,32 g Lactam V in 15 ml Äther tropfenweise zugefügt und am Wasserbad unter Rückfluß 5 Stdn. erhitzt. Dann wurde mit Wasser zersetzt, mit 30%iger KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die nach Entfernung des Äthers zurückbleibende Base wurde im Wasserstrahlvak. bei 120 bis 130° destilliert (0,11 g).

Abtrennung von THDC. 0,11 g Base wurden mit der für ein Dipikrat ber. Menge Pikrinsäure in alkohol. Lösung gefällt. Der erhaltene Niederschlag wurde mehrmals mit Alkohol ausgekocht, bis das Dipikrat einen Zersp. von 225 bis 227° zeigte. Der Mischschmp. mit dem früher erhaltenen Dipikrat des racem. THDC^{1a} ergab keine Depression.

Bispidin

Ringschlußversuche. Das in unserer früheren Arbeit⁵ nicht weiter gereinigte Hydrobromid des 3,5-Di-(brommethyl)-piperidins, das auch schon von Bohlmann, Ottawa und Keller⁶ erhalten worden war, wurde durch Umlösen aus Methanol-Wasser (4:1) rein erhalten. Schmp. u. Zers. 226 bis 227°.

a) 1,16 g Hydrobromid wurden im Rohr in 60 ml absol. Alkohol, der bei 0° mit NH_3 gesättigt war, 6 Stdn. bei 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde zuerst im Vak. etwas eingengt, dann mit HCl angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die über KOH getrocknete Ätherlösung hinterließ einen Rückstand, aus dem bei der Destillation bei 10 Torr und 80 bis 100° 0,21 g Bispidin als halb feste, teils sublimierende, teils destillierende Verbindung erhalten wurde. Ausbeute 51% d. Th., bez. auf das Hydrobromid.

b) Bei einem 2. Versuch wurde die gleiche Menge Hydrobromid in 13 ml Alkohol mit NH_3 reagieren gelassen. Nach der gleichen Aufarbeitung wie oben wurden 0,085 g (21% d. Th.) Bispidin erhalten.

Schmelzpunkt des Bispidins. Aus dem Destillationsprodukt wurde das Dipikrat hergestellt und aus Alkohol-Wasser umgelöst. Zersp. 234 bis 236° nach vorheriger Braunfärbung. Nach der üblichen Zersetzung des Pikrats wurde die Base in ätherischer Lösung über Natrium stehen gelassen. Aus

einem kleinen Kugelrohr wurde dann das Bispidin über Na im Wasserstrahlvak. nach Abtrennung des Vorlaufes in eine Kapillare sublimiert. Der Schmp. des Bispidins im abgeschmolzenen Kapillarröhrchen lag bei 134 bis 135°.

Die Analyse wurde ebenfalls mit der in eine Kapillare sublimierten Base ausgeführt.

$C_7H_{14}N_2$. Ber. C 66,62, H 11,18

Gef. C 66,83, H 11,04.

Das Ditosylbispidin schmolz, wie bei *Stetter* und *Henning*⁷ angegeben, bei 239 bis 241°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.