

203. A. Pinner und R. Wolfenstein: Ueber Nicotin.

[III. Mittheilung.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom 28. März von Hrn. A. Pinner.)

Bei den weiteren Versuchen, zur Aufklärung der Constitution des Nicotins Beiträge zu liefern, haben wir einige Erfahrungen gesammelt, welche wir trotz ihrer Lückenhaftigkeit schon jetzt mittheilen wollen, weil bei der Schwierigkeit der Materialbeschaffung und der Schwierigkeit der Herstellung einigermaßen analysenfähiger Substanz die Untersuchung nur langsam fortschreitet. In unserem ersten Bericht haben wir mittheilen können, dass durch Zusammenstellen von Nicotin mit Wasserstoffsperoxyd ein mit Wasserdämpfen so gut wie nicht flüchtiger, krystallisirender, ausserordentlich hygroskopischer Körper gewonnen wird, aus dessen Platindoppelsalz und dessen Pikrat, den einzigen im analysirbaren Zustande zu erhaltenden Verbindungen desselben, die Zusammensetzung $C_{10}H_{12}N_2O$ berechnet werden konnte. Jedoch ist es kaum nöthig hervorzuheben, dass auch die Formel $C_{10}H_{14}N_2O$ nicht völlig ausgeschlossen ist, weil bei der Complicirtheit der analysirten Verbindungen ein Mehr oder Weniger von 2 Atomen Wasserstoff nicht mit aller Sicherheit erkannt werden kann. Wir haben für den Körper seiner Zeit den Namen Oxynicotin vorgeschlagen. Dieses Oxynicotin hofften wir als Ausgangsmaterial für die Aufklärung der Constitution des Nicotins benutzen zu können, da es möglich schien, das Molekül an der Stelle, wo das Sauerstoffatom eingetreten ist, aufzuspalten und so zu Verbindungen bekannter oder leicht zu ermittelnder Structur zu gelangen. Eine derartige Sprengung des Oxynicotinmoleküls haben wir durch Erhitzen desselben mit Salzsäure und mit Baryumhydrat versucht. Das Nicotin selbst ist, wie Laiblin angiebt, gegen concentrirte Salzsäure auch bei 200° unveränderlich. Wenn demnach Salzsäure eine Spaltung des Oxynicotins bewirkte, so musste naturgemäss die Spaltung an der Stelle erfolgt sein, wo das Sauerstoffatom eingetreten war. Dieselbe Schlussfolgerung galt für das Baryumhydrat. Es war die Annahme gerechtfertigt, dass in beiden Fällen durch Anlagerung der Elemente des Wassers eine Sprengung des Moleküls erfolgen würde. Aber die Reaction verläuft in ganz anderer Weise, ist verschieden bei der Salzsäure und beim Baryumhydrat, in beiden Fällen in hohem Maasse überraschend. Bei der Einwirkung der Salzsäure entsteht als Hauptproduct ein mit Wasserdämpfen flüchtiger Körper von der unzweifelhaften Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2O$, also entweder isomer dem Oxynicotin, oder was viel wahrscheinlicher ist, um 2 Atome Wasserstoff reicher als jenes. Daneben entsteht ein mit Wasserdämpfen nicht flüchtiger Körper,

den wir in reinem Zustande nicht darzustellen vermochten, der aber wahrscheinlich nichts anderes als das Verharzungsproduct des ersteren ist.

Dagegen entsteht bei dem Erhitzen von Oxynicotin mit Baryumhydrat zwar auch ein mit Wasserdämpfen flüchtiger basischer Körper, neben einem braunen harzigen, nicht flüchtigen. Der flüchtige Körper aber erwies sich als Nicotin selbst. Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, dass das zur Reaction verwandte Oxynicotin vorher auf einen etwaigen Gehalt an Nicotin untersucht worden war. Auch hier ist es nicht gelungen, den braunen harzigen Körper in reinem Zustande zu gewinnen. Dagegen konnte in sehr geringer Menge Ammoniak mit Sicherheit nachgewiesen werden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass bei der Rückbildung des Oxynicotins zu Nicotin der Sauerstoff zur völligen Oxydation eines Theils des Nicotins unter Bildung von Ammoniak verbraucht wird.

Die vorhin erwähnte mit Wasserdämpfen flüchtige Verbindung $C_{10}H_{14}N_2O$ zeigt noch das interessante Verhalten, bei der Destillation für sich Wasser abzuspalten und in ein Dehydronicotin $C_{10}H_{12}N_2$ überzugehen.

Einwirkung von Salzsäure auf Oxynicotin.

Oxynicotin wurde mit der achtfachen Menge stark rauchender Salzsäure 8—10 Stunden lang auf 140° erhitzt, die dunkel gefärbte Masse mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasserdampf so lange destillirt, als das Destillat noch alkalisch reagirte. Das Destillat wurde wieder mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Hierbei wurde eine in Wasser sehr leicht lösliche Krystallmasse erhalten, welche aus Alkohol in weissen Blättchen krystallisirt. Das Salz ist nur wenig hygroskopisch, schmilzt bei 192° und verliert bei 100° kein Wasser.

| | Gefunden | | Ber. für $C_{10}H_{14}N_2O \cdot 2 HCl$ |
|----|----------|------|---|
| C | 47.6 | 47.5 | 47.8 pCt. |
| H | 6.9 | 6.5 | 6.4 „ |
| N | 11.26 | — | 11.25 „ |
| Cl | 28.6 | — | 28.5 „ |

Mit Quecksilberchlorid liefert das Salz als weissen Niederschlag ein Doppelsalz, welches bei 212° schmilzt, während salzsaures Nicotin mit Sublimat eine bei 130° schmelzende, und salzsaures Oxynicotin eine bei ca. 80° schmelzende Verbindung liefern.

Das daraus dargestellte Platinsalz krystallisirt in kleinen Nadeln, die bei 100° keinen Gewichtsverlust erleiden und bei 120° sich zu zersetzen beginnen. Sie besitzen die Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2O \cdot 2 HCl \cdot PtCl_4$

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|-----------|
| C | 20.16 | 20.4 pCt. |
| H | 3.32 | 2.7 » |
| Pt | 32.38 | 33.0 » |

Die freie Base, welche als Pseudonicotinoxyd bezeichnet werden mag, scheint sehr luftempfindlich zu sein. Sie ist in Wasser in allen Verhältnissen löslich, nur durch concentrirte Natronlauge scheidet sie sich ölförmig ab. Dasselbe Verhalten zeigt bekanntlich das Nicotin selbst. Wird die Base aus ihrem salzsauren Salz durch Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Aether ausgeschüttelt, so hinterbleibt sie nach Verjagung des Aethers als ein an der Luft schnell sich roth färbendes, leicht verharzendes Oel, dessen Weiterverarbeitung schnell erfolgen muss.

Die Ausbeute an salzsaurem Pseudonicotinoxyd beträgt ungefähr 50 pCt. des Oxynicotins. Bei der Destillation des Pseudonicotinoxyds mit Wasserdämpfen hinterbleibt aber in erheblicher Menge ein braunschwarzes basisches Harz. Die Untersuchung desselben hat zu keinem entscheidenden Resultat geführt. Zunächst wurde ermittelt, ob dasselbe etwa verharztes, im Uebrigen unverändertes Oxynicotin sei. Es wurde daher nochmals mit Salzsäure erhitzt und das Reactionproduct nach Uebersättigen mit Natronlauge mit Wasserdampf destillirt. Dabei gingen nur geringe Spuren Base über. Nun wurde das Harz in der Weise zu reinigen gesucht, dass es in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Quecksilberchlorid fractionirt gefällt wurde, die späteren helleren Niederschläge mit Schwefelwasserstoff zersetzt und die concentrirten Filtrate mit Platinchlorid gefällt wurden. Es entstanden hellgelbe, unschmelzbare Niederschläge, deren Analysen darauf hindeuten, dass Gemenge von $C_{10}H_{14}N_2O \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$ und $(C_{10}H_{14}N_2O \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ neben etwas Platinchlorürsalz, welches bekanntlich bei Nicotin und nicotinähnlichen Stoffen so leicht entsteht, vorliegen. Beispielsweise gab die Analyse eines Platinsalzes folgende Zahlen: C = 22.2 pCt., H = 2.4 pCt., N = 5.11 pCt., Pt = 32.9 pCt., Cl = 33.7 pCt. Die Summe der gefundenen Bestandtheile beträgt 96.3 pCt., das Salz enthält also noch Sauerstoff und zwar auf 10 Atome Kohlenstoff etwa 1 Atom Sauerstoff; ferner ist das Verhältniss des Stickstoffs zum Kohlenstoff wie 2 : 10; es ist daher mehr als wahrscheinlich, dass das Salz aus einer Verbindung $C_{10}H_{14}N_2O$ entstanden ist, wobei freilich die Zahl der Wasserstoffatome am wenigsten sichergestellt ist.

Dehydronicotin.

Wird das salzsaure Pseudonicotinoxyd mit Natronlauge versetzt, die freigemachte Base mit Aether ausgeschüttelt und nach Verjagen des Aethers sofort der Destillation unterworfen, so geht bei 265 bis

275° ein Oel über, welches sich von dem freien, nicht destillirten Pseudonicotinoxyd wesentlich unterscheidet. An der Luft färbt es sich nicht roth wie jenes, und in Wasser ist es nicht mehr in allen Verhältnissen löslich. Vielmehr scheint es in Wasser recht schwer löslich zu sein und gleicht in dieser Beziehung dem von Cahours & Etard aus Nicotin dargestellten Isodipyridin $C_{10}H_{10}N_2$. Wir haben dieses durch Destillation des Pseudonicotinoxyds entstehende Oel, welches wir verschiedentlich bereitet haben, noch nicht in völlig reinem Zustande erhalten, gleichwohl geht aus den Analysen der verschiedenen Präparate hervor, dass es durch Wasserabspaltung aus dem Pseudonicotinoxyd sich bildet und die Zusammensetzung $C_{10}H_{12}N_2$ besitzt. Sein Geruch ist verschieden von dem des Nicotins, von welchem es sich auch durch seine geringe Löslichkeit in Wasser unterscheidet (Nicotin ist in allen Verhältnissen in Wasser löslich). Der Geruch erinnert etwas an den von Pyridinderivaten. Die Base mag vorläufig als Dehydronicotin bezeichnet werden.

| | Berechnet für $C_{10}H_{12}N_2$ | Gefunden | | | | Berechnet für $C_{10}H_{14}N_2O$ |
|---|------------------------------------|----------|------|-------|------|-------------------------------------|
| C | 75.0 | 71.2 | 72.9 | 73.14 | 73.2 | 67.4 pCt. |
| H | 7.5 | 7.7 | 8.2 | 7.86 | 8.5 | 7.8 „ |
| N | 17.5 | 16.7 | 17.6 | — | — | 15.7 „ |

Zum Schluss sei bemerkt, dass das Dehydronicotin verglichen worden ist sowohl mit Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$ als auch mit dem Isodipyridin von Cahours und Etard $C_{10}H_{10}N_2$, welches wir nach der von den beiden Autoren gegebenen Vorschrift mittels Ferricyankalium uns dargestellt haben. Dabei hat sich die Verschiedenheit der drei Basen mit Sicherheit herausgestellt, auch wenn man von dem Resultat der Analysen absieht.

Das Pikrat des Nicotins bildet, wie früher von uns mitgetheilt worden ist, gelbe, bei 218° schmelzende Nadelchen. Das Pikrat des Dehydronicotins ($C_{10}H_{12}N_2$) bildet schlecht ausgebildete sehr kleine prismatische Kryställchen, welche bei 208° schmelzen; das Pikrat des Isodipyridins ($C_{10}H_{10}N_2$) endlich bildet feine bei 159° schmelzende Nadeln. Die beiden letzteren Pikrate sind umkrystallisirt worden, ohne ihre Schmelzpunkte zu verändern.

Das Platinsalz des Dehydronicotins ist orangefarben und schmilzt noch nicht bei 260°, das Platinsalz des Isodipyridins ist gelb und schmilzt bei 157.5°.

Erwähnenswerth ist noch die physiologische Wirkung sowohl des Pseudonicotinoxyds als auch des daraus entstehenden Dehydronicotins, welche von Hrn. Dr. Heinz im pharmakologischen Institut zu Breslau in dankenswerther Weise studirt worden ist. Beide Basen kamen in Form ihrer salzsauren Salze zur Verwendung. Beide wirken im Allgemeinen nicotinähnlich, jedoch zeigt sich ein erheblicher Unterschied

in der Intensität der Wirkung. Während nämlich die sauerstofffreie Base ($C_{10}H_{12}N_2$) ebenso intensiv wirkt wie Nicotin selbst, zeigt die sauerstoffhaltige Base ($C_{10}H_{14}N_2O$) eine etwa 20 mal schwächere Wirkung.

Durch welche Reaction das mit Wasserdämpfen flüchtige Pseudonicotinoxid $C_{10}H_{14}N_2O$ aus dem mit Wasserdämpfen nicht flüchtigen Oxynicotin, dessen Zusammensetzung mit grösserer Wahrscheinlichkeit als $C_{10}H_{12}N_2O$ angenommen werden muss, ist völlig dunkel. Wir wollen deshalb etwaige Muthmaassungen hier unterlassen.

Einwirkung von Baryumhydrat auf Oxynicotin.

Man erhitzt am besten Oxynicotin mit einer heiss gesättigten Lösung von Baryumhydrat 12—15 Stunden lang auf 140° , filtrirt den Röhreninhalt und destillirt ihn mit Wasserdampf, so lange das Filtrat alkalisch reagirt. Da die Dämpfe eigenthümlichen Geruch besaßen, wurde bei einem Versuche in etwas grösserem Maassstabe hinter eine dicht schliessende leere Vorlage noch ein mit verdünnter Salzsäure beschickter Apparat vorgelegt, um etwa vorhandene gasförmige Basen (Methylamine) festzuhalten. Thatsächlich ging etwas basische Substanz in die Salzsäure, welche beim Verdunsten der Säure zurückblieb, sich aber als lediglich aus Ammoniak bestehend erwies. Die Destillation wurde unter wiederholtem Zusatz von Wasser so lange fortgesetzt, bis das Destillat kaum noch alkalisch reagirte. Dann wurde das Destillat mit Salzsäure angesäuert und eingedampft, das erhaltene stark hygroscopische Salz zum Theil in das Platinsalz verwandelt, zum Theil die Base daraus freigemacht und durch Destillation gereinigt. Diese Base zeigte sich als Nicotin. Es war demnach beim Erhitzen mit Baryumhydrat das Oxynicotin in Nicotin zurückverwandelt worden.

Das Platinsalz ist etwas hygroscopisch und bildet orangefarbene Prismen von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4 + H_2O$.

Bei 100° verlor das Salz 3.4 pCt. Wasser, berechnet für $1 H_2O = 3.2$ pCt. Das trockene Salz verschiedener Darstellung lieferte folgende Zahlen:

| | Gefunden | | Berechnet |
|----|----------|------|-----------|
| C | 21.4 | 20.6 | 21.0 pCt. |
| H | 2.8 | 3.3 | 2.8 „ |
| N | 5.0 | — | 4.9 „ |
| Pt | 34.1 | 33.4 | 34.0 „ |
| Cl | 36.8 | — | 37.3 „ |

Die freie Base zeigte sich in jeder Weise identisch mit Nicotin, namentlich hatte das daraus dargestellte Pikrat den früher angegebenen Schmelzpunkt von 218° .

Auch hier entsteht neben dem mit Wasserdämpfen leicht über-
treibbaren Nicotin in wechselnder Menge ein braunes Harz, von
welchem um so mehr erhalten wird, je höher man das Oxynicotin
mit Baryumhydrat erhitzt hat. Dasselbe ist aller Wahrscheinlichkeit
nach nichts anderes als verharztes Nicotin. Wir haben es fractionirt
mit Platinchlorid gefällt, aber auch hier Gemenge von Platinchlorid-
mit Platinchlorürdoppelsalzen erhalten. Es geht jedoch aus den
Analysen hervor, dass hier eine sauerstofffreie Base vorliegt, welche
auf 10 Kohlenstoffe 2 Stickstoffe enthält. Es ist ohne Interesse, die
verschiedenen Analysen hier mitzuthellen.

Anknüpfend an diese Beobachtungen sei zum Schluss erwähnt,
dass die Bromderivate des Nicotins, über welche in der Literatur
theilweise einander widersprechende Angaben vorhanden sind, einer
erneuten Untersuchung unterworfen worden sind, namentlich um ihr
Verhalten gegenüber Baryumhydrat und Salzsäure zu studiren. Mit
Sicherheit sind zwei in ihrem Verhalten von einander völlig ab-
weichende Verbindungen erhalten worden. Auch die Verbindung des
Nicotins mit Jodmethyl wurde dargestellt und die Angaben von
Stahlschmidt¹⁾ bestätigt gefunden. Endlich wurde auch die Ver-
bindung von Nicotin mit Benzylchlorid $C_{10}H_{14}N_2(C_7H_7Cl)_2$ darge-
stellt. Beide vereinigen sich langsam schon bei gewöhnlicher Tem-
peratur zu einer harten, völlig amorphen, glasähnlichen Masse, welche
in Wasser langsam, aber sehr reichlich sich löst, jedoch daraus nicht
krystallisirt. Die wässrige Lösung scheidet auf Zusatz von Natron-
lauge eine weisse, harzige, in kurzer Zeit sich dunkelfärbende Masse
ab. Mit Platinchlorid giebt sie einen gelben amorphen, mit Pikrin-
säure einen canariengelben, unter Wasser leicht schmelzenden Nieder-
schlag, der auch nicht in krystallisirtem Zustande zu erhalten war.
Derselbe enthielt 14.35 pCt. Stickstoff, während das Pikrat
 $C_{10}H_{14}N_2(C_7H_7)_2 \cdot 2 C_6H_5(NO_2)_3OH$ 13.96 pCt. Stickstoff besitzt.
Es geht daraus hervor, dass das Dibenzylnicotin ebenso wie Nicotin
selbst und wie das Oxynicotin mit 2 Pikrinsäuremolekülen sich ver-
bindet.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 90, 222.
