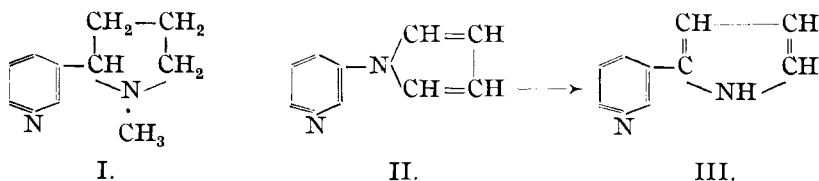


101. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Eine Vereinfachung der Pictetschen Nicotin-Synthese (II. Mittel. über Tabak-Basen).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 7. Februar 1935.)

Den ersten verlässlichen Schritt in der Ermittlung der Konstitutionsformel des Nicotins bildete, was bisher wenig beachtet wurde, der von Skraup gelieferte Beweis¹⁾, daß die zuerst von Huber²⁾ aus Nicotin erhaltene und analysierte Nicotinsäure als Pyridin- β -carbonsäure aufzufassen ist. Die Untersuchungen von Pinner³⁾ zeigten dann, daß die übrigen C- und H-Atome mit dem zweiten Stickstoff-Atom mit großer Wahrscheinlichkeit in der durch Formel I wiedergegebenen Weise verbunden sind.



Diese Nicotin-Formel wurde aber zunächst nicht von allen Fachgenossen widerspruchlos angenommen⁴⁾; Pictet versuchte daher, auf folgendem Wege⁵⁾ die Pinnerische Nicotin-Formel I durch Synthese zu stützen: Aus schleimsaurem 3-Amino-pyridin wurde das 1-[3'-Pyridyl]-pyrrol (II) dargestellt, das sich beim Leiten durch glühende Röhren in Analogie zu einigen *N*-Alkyl-pyrrolen zum 2-[3'-Pyridyl]-pyrrol (Nor-nicotyrin, III) umlagerte. Das Produkt der Einwirkung von CH_3J auf die K-Verbindung dieses Stoffes lieferte bei der Destillation mit Kalk eine Verbindung, die mit Nicotyrin identisch war; Nicotyrin (IV) war schon früher bei gemäßigter Oxydation von Nicotin erhalten worden⁶⁾ 7). Die Reduktion des Nicotyryns zum Nicotin gelang Pictet auf direktem Wege nicht, sondern nur auf folgendem Umwege: Bei der Einwirkung von Jod auf Nicotyryrin entstand Monojod-nicotyrin (V), das bei der Reduktion mittels Zinks und Salzsäure ein Dihydro-nicotyrin (VI) lieferte. Das Perbromid des Brom-Derivates (VII) dieses Dihydro-nicotyryns ließ sich schließlich mittels Zinns und Salzsäure zum Tetrahydro-nicotyrin reduzieren, das mit dem von Pictet⁸⁾ gewonnenen *d, l*-Nicotin in allen Eigenschaften identisch war. Auch die Spaltung des synthetischen *d, l*-Nicotins in die optisch aktiven Formen hat Pictet beschrieben.

¹⁾ Zd. H. Skraup u. A. Cobenzl, Monatsh. Chem. **4**, 459 [1883].

²⁾ C. Huber, A. **141**, 271 [1867].

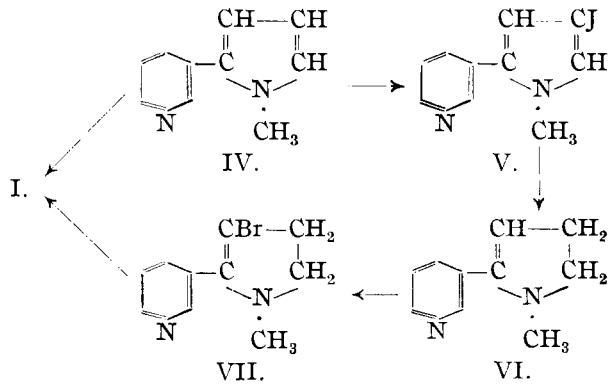
³⁾ A. Pinner u. Röwer, B. **25**, 2807 [1892], **26**, 292 [1893]; A. Pinner u. N. Caro, B. **27**, 2861 [1894]. ⁴⁾ F. Blau, B. **26**, 628 [1893].

⁵⁾ A. Pictet u. P. Crépieux, B. **28**, 1904 [1895], **31**, 2018 [1898]; A. Pictet u. A. Rotschy, B. **37**, 1225 [1904].

⁶⁾ A. Cahours u. A. Etard, Bull. Soc. chim. France [2], **34**, 449 [1880].

⁷⁾ F. Blau, B. **27**, 2535 [1894].

⁸⁾ A. Pictet, B. **33**, 2353 [1900].



Diese schöne und experimentell schwierige Synthese des Nicotins war dennoch nicht geeignet, alle Zweifel an der Konstitution des Nicotins zu beseitigen, da sie in 2 wesentlichen Stufen von Reaktionen bei hoher Temperatur Gebrauch machte. Wir haben daher⁹⁾ eine Synthese ausgearbeitet, die sich nur nasser Reaktionen bedient: Nicotinsäure-äthylester wurde mit *N*-Methyl-pyrrolidon kondensiert, der Lactam-Ring geöffnet, die Keton-Spaltung des resultierenden Produktes durchgeführt, das erhaltene Keton katalytisch zum Alkohol reduziert und schließlich mittels HJ der Ringschluß zum *d, l*-Nicotin ausgeführt. Übrigens ist in einem älteren Patent auch eine technische Synthese¹⁰⁾ von Nicotin und Nicotyrin angegeben worden, von der aber in der chemischen Literatur nichts verlautet und die wahrscheinlich der weiteren Bestätigung bedürftig ist.

Da wir bei zahlreichen Hydrierungen die auswählende Wirkung des Pd-Tierkohle-Katalysators kennengelernt hatten, schien es uns möglich, ihn zu einer selektiven Hydrierung des Pyrrol-Kernes im Nicotyrin unter Schonung des Pyridin-Ringes anwenden zu können, wodurch die Synthese von Pictet sehr wesentlich vereinfacht würde. Tatsächlich nahm reinstes, nicotinfreies Nicotyrin, das wir aus natürlichem Nicotin nach den Angaben von Blau⁷⁾ dargestellt haben, unter dem Einfluß dieses Katalysators bei mäßiger Temperatur ziemlich schnell Wasserstoff auf; wir unterbrachen die Hydrierung nach Addition eines geringen Überschusses Wasserstoff gegenüber der für die Absättigung der Pyrrol-Doppelbindungen berechneten Menge und trennten zunächst das Tetrahydro-nicotyrin durch seine höhere Wasserdampf-Flüchtigkeit grob vom Nicotyrin. Durch Darstellung des sehr schwer löslichen Nicotin-Dipikrates ließ sich das Nicotyrin leicht völlig abtrennen. Die Identität des Hydrierungs-Produktes mit *d, l*-Nicotin folgte aus den Schmelz- und Misch-Schmelzpunkten des Pikrates, Trinitro-*m*-kresolates und des Pikrolonates. Das Pikrolonat bot gleichzeitig eine Möglichkeit, auszuschließen, daß in der isolierten Base dem Nicotyrin von seiner Darstellung her anhaftendes *l*-Nicotin vorliegt, da das *l*-Nicotin-Dipikrolonat bei 218° schmilzt, während unser Tetrahydro-nicotyrin ein bei 238° schmelzendes Pikrolonat lieferte, das mit dem bei der gleichen

⁹⁾ E. Späth u. H. Bretschneider, B. 61, 327 [1928].

¹⁰⁾ J. A. A. Auzies, Franz. Pat. 425370 [1911], Zus.-Pat. 13894 [1911].

Temperatur schmelzenden *d, l*-Nicotin-Dipikrolonat keine Schmelzpunkts-Depression zeigte. Schließlich wies auch das aus dem reinen Pikrat gewonnene freie Tetrahydro-nicotyrin nicht die geringste Drehung auf, so daß also synthetisches *d, l*-Nicotin vorlag. Die Ausbeute betrug, bezogen auf das angewandte Nicotyrin, 25% d. Th.

Vor kurzem haben G. Hahn und O. Schales¹¹⁾ in dieser Zeitschrift eine Abhandlung über die Synthese von Benzyl-isochinolininen unter physiologischen Bedingungen veröffentlicht. Die Autoren geben nicht an, daß die von ihnen mitgeteilte Reaktion schon von Späth und Berger¹²⁾ vor mehr als 4 Jahren durchgeführt worden war. Späth und Berger haben damals Homo-veratrylamin mit Homo-veratrumaldehyd unter bestimmten Bedingungen zu Tetrahydro-papaverin kondensiert und so einen Modell-Versuch für die natürliche Bildung dieses häufig in Pflanzen vorkommenden Alkaloid-Typs geschaffen. Hahn und Schales haben lediglich an Stelle der von Späth und Berger wegen der Konstitution des Tetrahydro-papaverins angewandten Derivate des Veratrumaldehyds mit Piperonal-Abkömmlingen gearbeitet und diese Stoffe unter sogenannten „physiologischen Bedingungen“ reagieren lassen, d. h. bei größerer Verdünnung, bestimmter H-Ionen-Konzentration und bei mäßiger Temperatur. Solche Arbeiten, die in letzter Zeit zur Wiederholung vieler an sich bekannter Synthesen geführt haben, sind gewiß sehr interessant, könnten aber leicht trotz der Einschränkungen, die Schöpf¹³⁾ seinerzeit machte, die Meinung hervorbringen, daß derartige Versuche unter den Bedingungen stattfinden, welche tatsächlich in der Pflanze maßgebend sind. Diese Auffassung wäre aber verfehlt, da in vivo die Vorgänge jedenfalls unter weit komplizierteren Bedingungen verlaufen.

Beschreibung der Versuche.

Die Oxydation von 40 g *l*-Nicotin zum Nicotyrin führten wir nach der Vorschrift von Blau⁷⁾ durch. Zur Aufarbeitung wurde vom Silber abgesaugt, der Niederschlag mit heißer 3-proz. HCl gewaschen, das Filtrat mit NaCl gesättigt, stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Rückstand wurde bei 11 mm fraktioniert; wir erhielten 16 g Roh-nicotin bei 117–130° (Faden g. i. D.) und 7.7 g Roh-nicotyrin bei 130–150°. Die Roh-nicotin-Fraktion wurde in Äther gelöst und mit 66 ccm einer mit NaCl gesättigten 4.74-proz. HCl (entsprechend etwa 14 g Nicotin) ausgeschüttelt. Die im Äther verbleibenden schwächer basischen Anteile wurden mit dem Roh-nicotyrin vereinigt und wieder bei 11 mm und 133–150° destilliert (8.8 g).

Diese 8.8 g Roh-nicotyrin wurden in etwa 300 ccm Äther gelöst und mit 4.74-proz. Salzsäure, welche jeweils mit 30 ccm gesättigter NaCl-Lösung versetzt wurde, fraktioniert ausgeschüttelt. Für die erste Fraktion wurden 2.4 ccm HCl (entsprechend 0.5 g Base) angewandt, für die folgenden Fraktionen je 4.8 ccm HCl. Jeder Auszug wurde stark alkalisch gemacht, mit Äther zweimal ausgeschüttelt und der Äther-Rückstand mit einer heißen Lösung von 3.5 g Pikrinsäure in 70 ccm Wasser versetzt, zur besseren Krystalli-

¹¹⁾ G. Hahn u. O. Schales, B. **68**, 24 [1935].

¹²⁾ E. Späth u. F. Berger, B. **63**, 2098 [1930].

¹³⁾ C. Schöpf, A. **497**, 6 [1932].

sation aufgeköcht und nach dem Erkalten abgesaugt. Die ersten 3 Fraktionen (entsprechend 2.5 g Base) stellten im wesentlichen Nicotin-Dipikrat vor. Die Fraktionen 6—10 lieferten schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus 1000 ccm 0.5-proz. Pikrinsäure-Lösung reines, bei 170—171° im Vak.-Röhrchen schmelzendes Nicotyrim-Pikrat; es erstarrte nach dem Schmelzen leicht und schmolz dann wieder bei derselben Temperatur. 9.6 g Nicotyrim-Pikrat.

2.5 g dieser Verbindung wurden in 100 ccm heißer, 4-proz. NaOH gelöst, abgekühlt und ausgeäthert. Das entstandene Na-Pikrat wurde in Wasser gelöst und gleichfalls alkalisch ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Rückstände lieferten bei der Destillation im Vakuum 0.978 g Base. Es lag also, wie schon Blau fand, ein Monopikrat vor.

0.978 g Nicotyrim wurden in 10 ccm reinstem Eisessig gelöst und mit 0.25 g aushydriertem Pd-Tierkohle-Katalysator unter zeitweiliger Erwärmung auf 40—50° hydriert. Nach Aufnahme von 343 ccm Wasserstoff (berechnet für 2 Doppelbindungen bei 14°, 745 mm: 295.3 ccm) wurde die Hydrierung abgebrochen, die mit Wasser verdünnte Lösung vom Katalysator filtriert, unter Kühlung alkalisch gemacht, überschüssige Pottasche zugesetzt und mit Wasserdampf fraktioniert übergetrieben. Die ersten 35 ccm des Destillates wurden mit überschüssiger wäßriger Pikrinsäure-Lösung gefällt und 2-mal aus Wasser umkrystallisiert (0.96 g). Schmp. im Vak.-Röhrchen: 218—219° unter Schwarzfärbung und Aufschäumen; keine Depression in der Mischprobe mit dem Pikrat des racemisierten Nicotins⁸⁾.

Die ätherische Lösung einer kleinen Menge Tetrahydro-nicotyrim wurde mit der berechneten Menge Pikrolonsäure (in methylalkoholischer Lösung) versetzt und das krystallisierte Pikrolonat mehrmals mit Methylalkohol gewaschen. Vak.-Schmp. 238° unter Aufschäumen und Dunkelfärbung. Keine Depression mit dem Pikrolonat⁹⁾ des racemisierten Nicotins.

Auch das Trinitro-*m*-kresolat des Tetrahydro-nicotyrins wurde (in ätherischer Lösung) gewonnen; es schmolz im evakuierten Röhrchen bei 204—205° unter Aufschäumen und Braunfärbung und war nach der Mischprobe identisch mit dem Trinitro-*m*-kresolat des racemisierten Nicotins⁹⁾.

102. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Norbert Platzer: Die Konstitution von Peganin (Vasicin).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 7. Februar 1935.)

Die wahrscheinlichste Formel für das von Merck in den Mutterlaugen der Harmala-Alkaloide aufgefundene Peganin war vor einem Jahre, soweit die Versuche damals ergaben, die von Späth und Nikawitz angegebene Konstitution I¹⁾. Kurz vorher hatten Ghose, Krishna, Narang und Rây²⁾ dem von Sen und Ghose³⁾ entdeckten Alkaloid aus *Adhatoda Vasica*, Nees, dem Vasicin, eine ähnliche Formel (II) zugeschrieben. Wir stellten bald fest, daß das Peganin mit einem von Merck (Darmstadt)

¹⁾ E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

²⁾ T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2740.

³⁾ J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **1**, 315 [1924].