

443. Ernst Späth und Emil Zajic: Über neue Tabak-Alkaloide (VIII. Mitteil. über Tabakbasen) und Bemerkungen zur Kenntnis des Rhoeadins, des *l*-Peganins und des Ammosesinols.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 5. Oktober 1936.)

Das *l*-Nicotin des Tabaks wird von mehreren Nebenbasen begleitet, die von einer Anzahl von Forschern untersucht worden sind. Die Erfahrungen, die wir mit diesen zumeist schwer trennbaren Alkaloiden gemacht haben, vermittelten uns den Eindruck, daß mehrere der bisher beschriebenen Tabakbasen nicht einheitlich sind, sondern Gemische vorstellen. So konnten wir¹⁾ feststellen, daß das von M. Ehrenstein²⁾ beschriebene *l*-Nor-nicotin nur etwa 20% an dieser Verbindung enthalten haben kann, und ähnliche Verhältnisse liegen auch beim Nicotimin, Nicotein und anderen Basen des Tabaks vor.

Vor einiger Zeit haben wir aus Tabaklauge *l*-Nor-nicotin¹⁾ in optisch reiner Form dargestellt und auch eine Synthese³⁾ dieser Verbindung beschrieben. In der vorliegenden Arbeit setzen wir die Untersuchung der Nicotin-Nebenbasen fort. Im Gegensatz zum Trennungsvorgang der meisten Forscher haben wir die Aufarbeitung der Tabaklauge unter möglichst schonenden Bedingungen vorgenommen, um Racemisierungen und Zersetzungen zu vermeiden. Zur Verwendung gelangte das Material, dessen erste Bearbeitung wir¹⁾ kürzlich beschrieben haben. Die Reinigung erfolgte zunächst durch Destillation bei 18 bzw. 1 mm, wodurch mehrere Fraktionen erhalten wurden.

Aus dem Vorlauf des Nicotins haben A. Pictet und G. Court⁴⁾ einige Basen erhalten, die als *N*-Methyl-pyrrolin und Pyrrolidin angesprochen wurden. Wir haben die leicht flüchtigen Basen unseres Vorlaufes zunächst bei 15—20° mit Stickstoff übergetrieben und ihre trocknen Chlorhydrate mit Chloroform behandelt. Dadurch blieb das reichlich vorhandene Ammoniumchlorid ungelöst, während die Chlorhydrate der sekundären und tertiären Basen gelöst wurden. Die Trennung dieser Basen erfolgte mit *p*-Toluolsulfochlorid, wobei die Sulfamide der *sek.* Basen entstanden. Aus den letzteren konnte *p*-Toluolsulfonsäure-piperidid in Form schöner Krystalle vom Schmp. 96—98° erhalten werden, das mit einem aus Piperidin und *p*-Toluolsulfochlorid dargestellten Produkt nach der Mischprobe identisch war. Die untersuchte Tabaklauge enthält demnach Piperidin, das von E. Späth und G. Englaender⁵⁾ auch als Bestandteil des schwarzen Pfeffers erkannt wurde. Ein Teil der *p*-Toluolsulfamide kristallisierte nicht und dürfte andere Basen enthalten. Die durch die Behandlung mit *p*-Toluolsulfochlorid abgetrennten *tert.* Basen bestanden z. Tl. aus Trimethylamin, das durch die Bildung des charakteristischen Pikrolonates erkannt wurde.

Der bei 1 mm und 120—140° siedende Teil der Nebenbasen des Nicotins gab bei der fraktionierten Ausschüttelung mit Säure als Endfraktion eine schwache Base, deren Pikrat bei 167—168° schmolz. Das Dipikrat des 2.3'-Di-

¹⁾ E. Späth u. E. Zajic, B. 68, 1667 [1935].

²⁾ Arch. Pharmac. 269, 627 [1931].

³⁾ E. Späth, L. Marion u. E. Zajic, B. 69, 251 [1936].

⁴⁾ B. 40, 3773 [1907].

⁵⁾ B. 68, 2218 [1935].

pyridyls⁶⁾ schmolz bei der gleichen Temperatur und gab im Gemisch mit unserem Pikrat keine Schmelzpunktsdepression. Auch die Trinitro-*m*-kresolate der beiden Basen schmolzen sowohl für sich als auch im Gemisch bei 190—191°, so daß das Vorliegen des 2,3'-Dipyridyls bewiesen erscheint.

Wir haben also in der Tabaklauge Trimethylamin, Piperidin und 2,3'-Dipyridyl als neue Bestandteile aufgefunden. Trimethylamin ist allerdings ein häufiger Inhaltsstoff des pflanzlichen und des tierischen Organismus.

In der Arbeit von E. Späth, L. Schmid und H. Sternberg⁷⁾ über das Rhoeadin und das Rhoegenin haben wir durch die Bestimmung nach Zerewitinoff für das Rhoeadin 0.74 aktive H-Atome ermittelt und für das Rhoegenin 2.50 aktive H-Atome. Diese Werte, die wir nach der Makromethode erhielten, konnten uns nicht befriedigen, eine Wiederholung war aber zunächst wegen Materialmangels nicht möglich. Es zeigte sich auch, daß die Makro-Zerewitinoff-Bestimmung bei diesen Basen zur Erzielung gut auswertbarer Methanvolumina größere Substanzmengen erfordert, so daß die zur Lösung nötigen Pyridinmengen ein Mehrfaches der normalen ausmachen und daher die Fehlerquellen beträchtlich ansteigen. Wir waren bemüht, durch das sehr brauchbare Mikroverfahren von H. Roth⁸⁾ eine Entscheidung in dieser Angelegenheit herbeizuführen. Mehrere Bestimmungen nach dieser Methode zeigten, daß das Rhoeadin weder bei 18° noch bei 85° Methan entwickelte. Damit ist festgestellt, daß das Rhoeadin kein aktives H-Atom enthält.

Bei der Mikrobestimmung am Rhoegenin fanden wir:

10.060 mg Subst.: 0.59 ccm Methan (18°, 746 mm). Gef. 0.89 akt. H.

Demnach besitzt das Rhoegenin ein aktives Wasserstoffatom.

A. D. Rosenfeld und D. G. Kolesnikov⁹⁾ haben kürzlich in einer Mitteilung über *l*-Peganin die Behauptung aufgestellt, daß es uns nicht gelungen sei, aktives Peganin aus *Peganum Harmala* L. zu isolieren. Diese Angabe ist vollkommen irreführend, da wir gar nie Pflanzenmaterial von *Peganum Harmala* L. in Händen hatten. Die Charkower Autoren gaben übrigens selbst am Anfang ihrer Arbeit an, daß unser inaktives Peganin ein technisches Nebenprodukt vorstellte, also nicht von uns selbst isoliert wurde. Es ist staunenswert, wie ungenau diese Chemiker unsere Arbeiten, an denen sie zu Unrecht Kritik üben, gelesen haben.

Wir¹⁰⁾ hatten seinerzeit vermutet, daß das Peganin, welches die Firma Merck aus *Peganum Harmala* L. in Racemform erhalten hatte, ursprünglich in dieser Pflanze optisch aktiv vorhanden ist und erst durch die technische Darstellung racemisiert wird. Aus Mangel an Material haben wir diese Frage an *Peganum Harmala* L. nicht studieren können, hingegen haben wir gezeigt, daß das Peganin, welches indische Chemiker aus *Adhatoda Vasica* Nees stets inaktiv erhalten hatten, bei der vorsichtigen Aufarbeitung dieses Pflanzenmaterials als Linksform auftritt. Daß A. D. Rosenfeld und D. G. Kolesnikov über die Isolierung von *l*-Peganin aus *Peganum Harmala* berichten,

⁶⁾ A. Orechhoff u. G. Menschikoff, B. 64, 266 [1931].

⁷⁾ Monatsh. Chem. 68, 33 [1936].

⁸⁾ H. Roth in Pregl-Roth, Quantitat. organ. Mikroanalyse, Berlin 1935, S. 142.

⁹⁾ B. 69, 2022 [1936].

¹⁰⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. 68, 1384 [1935]; E. Späth u. F. Kesztler, B. 69, 384 [1936].

steht in keinem Widerspruch mit unseren Ergebnissen und beweist die Richtigkeit unserer Vermutungen.

Von H. Raudnitz und Mitarbeitern ist letzthin eine Mitteilung über das Ammoresinol erschienen¹¹⁾, in welcher sie gegen die von E. Späth, A. F. J. Simon und J. Lintner¹²⁾ ermittelte Konstitutionsformel dieses Naturstoffes Einwendungen erheben. Zunächst soll erwähnt werden, daß die von Raudnitz beim Abbau des Diacetyl-ammoresinols erhaltene 2-Oxy-4-acetoxy-benzoessäure, die bisher für γ -Resorcyssäure gehalten worden ist, zuerst von uns richtig erkannt wurde, worüber Raudnitz keinerlei Mitteilung macht. Als Hauptgrund gegen unsere Formel gibt Raudnitz an, daß die von uns erhaltene Abbausäure des Hexahydro-ammoresinols $C_{17}H_{34}O_2$ von der von Späth, Simon und Lintner aufgestellten Konstitutionsformel nicht ohne weiteres ableitbar ist. Diese Meinung stellt eine sehr flüchtige Äußerung vor, da man leicht sieht, daß das Hexahydro-ammoresinol in 2 tautomeren Formeln reagieren kann, von denen die eine zur Bildung der Säure $C_{17}H_{34}O_2$ durchaus befähigt ist. Das Vorhandensein einer vierten Doppelbindung im Diacetyl-ammoresinol, die schwer hydrierbar ist, wurde sowohl durch das Auffinden von 3-Methyl-7-oxy-benzotetronsäure als auch durch den Modellversuch der Hydrierung von 4.7-Diacetoxy-cumarin ausreichend bewiesen. Die Meinung von Raudnitz, daß jede Doppelbindung durch Brom-Addition oder durch Tetranitro-methan eindeutig erkannt werden kann, darf wohl als irrig angesehen werden. Wir sehen demnach in den Untersuchungen von Raudnitz kein Ergebnis, das uns veranlassen könnte, unsere Ammoresinol-Formel zu modifizieren.

Übrigens haben K. Kunz und L. Hoops¹³⁾ kürzlich eine Arbeit über das Ammoresinol veröffentlicht, in welcher sie die von uns ermittelte Konstitutionsformel, z. Tl. auf neue Versuche gestützt, bestätigen.

Beschreibung der Versuche.

25.37 kg Tabak-Lauge (aus Kentucky- mit 20% Virginia-Tabak, im Vakuum eingedickt, ohne Zusatz von fremden Basen, Österr. Tabak-Regie, Fabrik Stein a. D.) wurden mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, mit 10 kg 50-proz. wäbr. Kalilauge versetzt und im Extraktionsapparat mit Äther erschöpfend ausgezogen. Der ätherische Auszug wurde mit festem Ätzkali getrocknet und dann aus einem Kolben mit einem 60 cm langen Siedeaufsatz destilliert. Zuerst wurden bei 760 mm auf dem Wasserbade Äther und leicht flüchtige Basen übergetrieben und dieses Destillat auf die Seite gestellt (Fraktion A). Dann wurde bei 18 mm bis 100° destilliert und die hierbei übergehenden Basen durch gewöhnliche Kondensation und durch ein auf -80° abgekühltes U-Rohr völlig kondensiert. Diese wurden mit der Fraktion A vereinigt. Nun wurde bei 1 mm weiter fraktioniert und 1925 g Rohnicotin zwischen 94 und 95° aufgefangen. Diese Fraktion B wurde, wie wir bereits beschrieben haben, auf *l*-Nicotin und *l*-Nor-nicotin aufgearbeitet und bildet nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Abhandlung. Als Fraktion C gingen 101 g bei 1 mm und 100—140° über. Der harzige Destillationsrückstand wurde in verd. HCl gelöst, mit Äther ausgeschüttelt, um nicht-basische Verunreinigungen zu entfernen, dann alkalisch gemacht,

¹¹⁾ H. Raudnitz, F. Petrů, E. Diamant, K. Neurad u. K. Lanner, B. 69, 1956 [1936].

¹²⁾ B. 69, 1656 [1936].

¹³⁾ B. 69, 2174 [1936].

mit Kochsalz versetzt und mit Äther extrahiert. Es blieben 57 g der Fraktion D. Diese wurden nochmals destilliert und die bei 0.6 mm bis 140° übergehenden Anteile gesondert als Fraktion D₁ aufgefangen; D₂ ging von 140—180° über; der Rückstand wurde als D₃ bezeichnet.

Die in Äther gelöste Fraktion A wurde mit verd. HCl ausgeschüttelt und die saure Lösung im Vakuum zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit gesättigter wäßriger Ätzkali-Lösung versetzt und bei 15—20° Stickstoff durchgeleitet. Der Stickstoffstrom wurde durch mehrere mit verd. HCl beschickte Glassinter-Waschflaschen geleitet, in welchen die mitgeführten Basen aufgefangen wurden. Nach 2 Tgn. war die alkalische Lösung erschöpft. Die sauren Flüssigkeiten wurden vereinigt und zur Trockne abdestilliert. Die trocknen Chlorhydrate wurden mehrmals mit absol. Chloroform ausgezogen, wobei das reichlich vorhandene Ammoniumchlorid ungelöst blieb und die Chlorhydrate der *sek.* und *tert.* Basen in Lösung gingen. Nach dem Verdampfen des Chloroforms im Vakuum verblieben 2.06 g Chlorhydrate. Zur Gewinnung der *sek.* Basen wurde das Gemisch der Chlorhydrate in wenig Wasser gelöst, nach Zusatz von 3 g KOH mit einer ätherischen Lösung von 6.1 g *p*-Toluolsulfochlorid geschüttelt und schließlich mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat, das die *tert.* Basen enthielt, wurde angesäuert und das übergegangene nicht angegriffene *p*-Toluolsulfochlorid ausgeäthert. Das salzsaure Destillat wurde im Exsiccator eingedampft und so 0.799 g Chlorhydrat tertiärer Basen erhalten (A₁).

0.1 g dieses Salzgemisches wurde in wenig Wasser gelöst, mit überschüss. Ätzkali versetzt und die Basen, ähnlich wie vorher beschrieben, mit Stickstoff bei 15—20° übergetrieben. Sie wurden aber diesmal nicht in Salzsäure aufgefangen, sondern in einer Lösung von Pikrolonsäure in Methylalkohol. Bald schieden sich schöne Krystalle aus, die aus absol. Methylalkohol umgelöst wurden. Der Vak.-Schmp. lag bei 256°, keine Depression mit Trimethylamin-pikrolonat.

Der mit Wasserdampf nicht flüchtige Anteil von der Umsetzung mit *p*-Toluolsulfochlorid mußte die *p*-Toluolsulfamide der *sek.* Basen enthalten. Sie wurden durch Ausäthern und Destillieren bei 0.04 mm und 130—140° (Luftbadtemperatur) als farbloses Öl (1.77 g) erhalten und aus Methylalkohol-Wasser umkrystallisiert. Schmp. 96—98°, Ausbeute 0.722 g. Im Gemisch mit *p*-Toluolsulfonsäure-piperidid trat keine Schmelzpunkts-Depression auf. Es liegt also zweifellos Piperidin vor.

In den alkohol. Mutterlaugen des *p*-Toluolsulfonsäure-piperidids waren Verbindungen, die nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnten (A₂).

Über die Untersuchung höher siedender Fraktionen wurde z. Tl. schon berichtet; insbesondere ließ sich aus der Rohnicotin-Fraktion (B) reines *l*-Nor-nicotin isolieren, das übrigens auch in der nächsthöheren Siedefraktion enthalten ist:

Ein Teil (72 g) der bei der ersten Destillation der Tabak-Alkaloide bei 100—140° unter 1 mm siedenden Fraktion C wurde nochmals fraktioniert und bei 1 mm folgende Fraktionen erhalten: C₁ bis 110°, C₂ von 110—120°, C₃ von 120—140°. C₁ (9.2 g) war noch *l*-Nicotin. C₂ wurde ähnlich wie bei der Trennung von *l*-Nicotin und *l*-Nor-nicotin beschrieben, mit gesättigter NaCl-Lösung, der bestimmte Mengen HCl zugesetzt wurden, fraktioniert ausgeschüttelt und aus den am stärksten basischen Fraktionen noch 48.7 g Roh-*l*-Nor-nicotin-dipikrat (Schmp. 183—186°, bzw. 186—188°) gewonnen.

C₃ (19.2 g Basen) wurde gleichfalls in reichlich Äther gelöst und durch fraktionierte Ausschüttelung mit gesättigter NaCl-Lösung, welche jeweils mit einer bestimmten Menge HCl versetzt war, in Fraktionen zerlegt. Die letzte dieser Fraktionen, C₃X, lieferte 0.85 g eines bei 167—168° schmelzenden Pikrates, das im Gemisch mit dem Pikrat des 2.3'-Dipyridyls, das wir aus *l*-Anabasin (aus technischem Anabasinsulfat durch fraktionierte Destillation) gewannen, keine Depression ergab. Zur Sicherung der damit wahrscheinlich gemachten Identität unserer Tabakbase mit dem 2.3'-Dipyridyl haben wir aus beiden Verbindungen die Trinitro-*m*-kresolate dargestellt, welche bei 190—191° schmolzen. Auch ihr Gemisch schmolz bei der gleichen Temperatur.

444. Jerzy Suszko und Ludwik Wójcinski: Über einige Umwandlungen des Phthalyl-malonsäure-esters.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Universität Poznań, Polen.]

(Eingegangen am 5. Oktober 1936.)

Vor kurzem konnten wir zeigen, daß Naphthalyl-malonsäure-ester unter dem Einfluß von kalter konz. Schwefelsäure mit sehr guter Ausbeute in *peri*-Naphthindandion-carbonsäure-ester übergeht¹). Da uns diese Umwandlung zunächst etwas befremdend erschien, glaubten wir auch das Verhalten des einfacher gebauten Phthalyl-malonsäure-esters gegenüber Schwefelsäure untersuchen zu müssen. Irgend welche Angaben hierüber, auch nur andeutungsweise, waren in der Literatur nicht aufzufinden.

Ein Vorversuch lehrte, daß entgegen unseren Erwartungen der Phthalyl-malonester gegen konz. Schwefelsäure bei niedrigen Temperaturen (12—15°) ziemlich resistent ist. Wenigstens konnte nach 12-stdg. Einwirkung außer unverändertem Ester kein Umwandlungsprodukt in nennenswerter Menge isoliert werden. Als aber die Lösung des Phthalyl-malonesters (I) in konz. Schwefelsäure bei 80° gehalten wurde, erfolgte unter Gasentwicklung allmählich eine Umwandlung zum 1.3-Diketo-hydrinden (Indandion-(1.3)) (II). Daneben fanden wir im Reaktionsgemisch auch Anhydro-bis-indandion (Bindon) und Truxenchinon. Die Entstehung des Chinons ist auf Sekundärreaktionen zurückzuführen, da bekanntlich Indandion durch konz. Schwefelsäure unter sukzessiver Wasser-Abspaltung²) leicht di- bzw. trimerisiert wird.

Um diese weitergehenden Umwandlungen hintanzuhalten, haben wir konz. Schwefelsäure auf Phthalyl-malonester bei niedrigeren Temperaturen einwirken lassen. Tatsächlich ließ sich die Reaktion so leiten, daß nach Umsetzung des gesamten Ausgangsmaterials das gebildete Indandion unverändert blieb. Daneben erschien aber wieder ein neues Reaktionsprodukt, und zwar die Phthalyl-essigsäure (III). Die Ausbeute an dieser Säure wuchs mit fallender Temperatur, wogegen diejenige an Indandion sukzessive abnahm.

Aus diesen Beobachtungen schlossen wir, daß der Übergang des Phthalyl-malonsäure-esters in das Indandion über die Phthalyl-essigsäure erfolgt. Diese Auffassung erschien uns umso einleuchtender, als bereits S. Gabriel

¹) J. Suszko u. M. Wdowicki, Bull. Acad. Polon. 1936, 293.

²) W. Wislicenus u. A. Kötze, A. 252, 72 [1889]; W. Wislicenus u. F. Reitzenstein, A. 277, 362 [1893].