

483. Ernst Späth und Friederike Keszler: Synthese von *l*-Nor-nicotin und *d*-Nor-nicotin (IX. Mitteil. über Tabak-Alkaloide).

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

(Eingegangen am 7. November 1936.)

Die beiden optisch aktiven Nor-nicotine sind erst seit kurzer Zeit bekannt. Die Linksform haben E. Späth und E. Zajic¹⁾ optisch rein aus der Tabakklauge isoliert, die Rechtsform fanden E. Späth, C. St. Hicks und E. Zajic²⁾ in einer australischen Solanacee, *Duboisia Hopwoodii* F. v. Muell. Es war zu erwarten, daß bei der Entmethylierung des gewöhnlichen Nicotins, das bekanntlich die Linksform darstellt, *l*-Nor-nicotin auftreten werde. Diese Reaktion führten zuerst J. v. Braun und K. Weißbach³⁾ aus, doch ging hierbei die optische Aktivität des erhaltenen Nor-nicotins nahezu völlig verloren. Erst E. Späth, L. Marion und E. Zajic⁴⁾ erreichten auf oxydativem Wege die Abspaltung der *N*-Methylgruppe des *l*-Nicotins unter Bildung von reinem *l*-Nor-nicotin. Diese Base hat eine erhöhte Bedeutung dadurch gewonnen, daß sie nicht nur als Begleitalkaloid des *l*-Nicotins im gewöhnlichen Tabak nachgewiesen werden konnte, sondern daß sie auch in den neuen nicotinschwachen deutschen Zuchttabaken als Hauptalkaloid in einer Menge bis zu etwa 2% vorkommt⁵⁾. Bemerkenswert ist, daß das Nor-nicotin im Gegensatz zum Nicotin nur wenig in den Rauch übergeht⁶⁾.

Eine Synthese des *d*-Nor-nicotins hätten wir, analog wie die des *l*-Nor-nicotins, durch eine milde Oxydation des *d*-Nicotins, das nach der Arbeit von A. Pictet und A. Rotschy⁷⁾ synthetisch zugänglich ist, durchführen können. Wir haben aber auf diese Möglichkeit verzichtet und haben das *racem.* Nor-nicotin als Ausgangsmaterial für unsere Versuche gewählt. Diese Base wurde bereits von L. C. Craig⁸⁾ aus Pyridin- β -sulfonsäure über das 4-Äthoxy-1-oximino-1-[β -pyridyl]-butan dargestellt. Unsere Aufgabe war daher, eine Spaltung dieses Racemates vorzunehmen, um eine neue Synthese des *l*-Nor-nicotins und den ersten künstlichen Aufbau des *d*-Nor-nicotins zu bewerkstelligen.

Die Spaltung des synthetischen racemischen Nicotins haben A. Pictet und A. Rotschy⁷⁾ durch Anwendung der aktiven Weinsäuren erzielt. Beim Nor-nicotin haben wir mit diesen Säuren bisher keine guten Erfolge gehabt. Es schien uns vorteilhaft, eine optisch aktive Säure zur Spaltung heranzuziehen, die ähnlich der Pikrinsäure, der Pikrolonsäure und verwandten Nitro-Verbindungen gut krystallisierende Salze mit den Tabakbasen und anderen Alkaloiden gibt. Hierbei schienen uns die *l*- und *d*-6.6'-Dinitro-2.2'-diphen-säuren besonders geeignet, die auch schon zur Spaltung einfacher Basen herangezogen worden sind⁹⁾.

Zur Spaltung des *racem.* Nor-nicotins in die optisch aktiven Formen wurde dieses Racemat in methylalkohol. Lösung mit der für die Bildung des neutralen Salzes berechneten Menge *l*-Dinitro-diphen-säure versetzt und die Lösung mit einer Spur *l*-Nor-nicotin-*l*-dinitrodiphenat geimpft. Das erhaltene

¹⁾ B. **68**, 1667 [1935].

²⁾ B. **68**, 1388 [1935]; **69**, 250 [1936].

³⁾ B. **63**, 2018 [1930].

⁴⁾ B. **69**, 251 [1936].

⁵⁾ P. Koenig in Bömer-Juckenack-Tillmans, Handbuch d. Lebensmittel-chemie, Berlin 1934, Bd. 6, S. 296ff.

⁶⁾ A. Wenusch, Pharmaz. Zentralthalle **77**, 141 [1936]; C. **1936** I, 3765.

⁷⁾ B. **37**, 1225 [1904].

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 2854 [1933].

⁹⁾ A. W. Ingersoll u. J. R. Little, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 2123 [1934].

krystallisierte Salz wurde mehrfach umgelöst, dann mit verd. Salzsäure zerlegt und die gewonnene Base auf ihre spezif. Drehung geprüft. Diese lag bei -49° . Zur weiteren Reinigung wurde das erprobte Verfahren über das Perchlorat von Späth und Zajic¹⁾ herangezogen und so reines *l*-Nor-nicotin, $[\alpha]_D^{17}$: -87.85° (statt 88.8°), dargestellt. Aus den Mutterlaugen ließ sich durch Anwendung von *d*-Dinitro-diphensäure unter den gleichen Bedingungen *d*-Nor-nicotin erhalten, das nach der Reinigung über das Perchlorat die Drehung $[\alpha]_D^{18}$: $+86.08^{\circ}$ zeigte.

Beschreibung der Versuche.

racem. 6.6'-Dinitro-2.2'-diphensäure wurde an unserem Laboratorium von Hrn. cand. phil. G. Englaender (†) nach den vorhandenen Literaturangaben¹⁰⁾ dargestellt. Zur optischen Spaltung wurden heiße Lösungen von 2.5 g Säure in 63 ccm absol. Äthylalkohol und von 5.8 g Chinin in 50 ccm absol. Alkohol zusammengossen. Beim Erkalten schied sich das Chininsalz der *l*-Dinitro-diphensäure ab. Die Mutterlauge hinterließ das Salz der *d*-Säure. Die Chininsalze wurden mit verd. HCl zerlegt und durch Ausschütteln mit Äther die freien Säuren isoliert. Sie zeigten nach dem Abdampfen des Äthers ohne Umkrystallisieren die richtige Drehung^{9) 11)}. Schmp. 231—233° im Vak.-Röhrchen.

l-Säure in absol. Methylalkohol: $c = 2.155$, $l = 0.5$ dm, α_D^{19} : -1.32° , $[\alpha]_D^{19}$: -122.5° .

0.0572 g Na-Salz der *l*-Säure in 2 ccm H₂O, $l = 0.5$ dm, α_D^{19} : -3.16° , $[\alpha]_D^{19}$: -221° .

d-Säure in absol. Methylalkohol: $c = 2.025$, $l = 0.5$ dm, α_D^{16} : $+1.29^{\circ}$, $[\alpha]_D^{16}$: $+127.4^{\circ}$.

1.4755 g *racem.* Nor-nicotin und 3.324 g *l*-Dinitro-diphensäure wurden in 36.5 ccm Methylalkohol gelöst und mit einer Spur *l*-Nor-nicotin-*l*-dinitrodiphenat geimpft. Nach 36-stdg. Stehen bei 20° wurden die Krystalle durch Abgießen von der Mutterlauge getrennt, mit Methylalkohol-Äther (1:1) gewaschen und getrocknet (1.693 g). Beim Einengen der Mutterlauge wurde eine zweite Fraktion (F, 0.59 g) erhalten. Die erste Fraktion wurde aus 15.5 ccm Methylalkohol umgelöst (1.077 g). Diese Krystalle wurden in wenig 3-proz. HCl gelöst, mit Äther ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung unter Kühlung mit festem KOH gesättigt und mit Äther extrahiert. 0.2625 g Base, $[\alpha]_D^{19}$: -48.9° .

Die Mutterlauge dieser Krystallfraktion wurde mit F vereinigt, 2-mal aus 5 ccm Methylalkohol umgelöst und das erhaltene Salz (0.876 g) mit dem *l*-Dinitrodiphenat der Base ($[\alpha]_D^{19}$: -48.9°) vereinigt. Nach 2-maligem Umlösen lagen 1.30 g Salz vor, die wie oben auf freie Base verarbeitet wurden. 0.383 g Base, $[\alpha]_D^{17}$: -49.5° . Diese Base wurde in absol. Äther gelöst und mit 0.45 ccm 70-proz. wäßr. Überchlorsäure versetzt. Beim Eindunsten im Exsiccator blieben Krystalle des Dipchlorates zurück, die nach 4-maligem Umfällen aus Methylalkohol-Äther bei $183-186^{\circ}$ schmolzen und im Gemisch mit dem Dipchlorat des natürl. *l*-Nor-nicotins keine Depression gaben (0.336 g).

4.121 mg Sbst.: 4.660 mg CO₂, 1.520 mg H₂O. — 28.44 mg Sbst.: 22.92 mg KClO₄.

C₈H₁₄O₈N₂Cl₂. Ber. C 30.94, H 4.05, ClO₄ 57.00.

Gef. „ 30.84, „ 4.13, „ 57.84.

¹⁰⁾ J. Kenner u. W. V. Strubbings, Journ. chem. Soc. London **119**, 593 [1921]; R. Kuhn u. O. Albrecht, A. **455**, 272 [1927].

¹¹⁾ G. H. Christie u. J. Kenner, Journ. chem. Soc. London **121**, 614 [1922].

Drehung des Perchlorats in H_2O : $c = 5.28$, $l = 0.5$ dm, α_D^{18} : $+0.36^\circ$, $[\alpha]_D^{18}$: $+13.6^\circ$.

Drehung des Perchlorats von natürl. *l*-Nor-nicotin in H_2O : $c = 5.23$, $l = 0.5$ dm, α_D^{18} : $+0.35^\circ$, $[\alpha]_D^{18}$: $+13.4^\circ$.

Synthet. *l*-Nor-nicotin-Base: α_D^{17} : -9.40° , $l = 0.1$ dm, $[\alpha]_D^{17}$: -87.85° .

Die Mutterlauge der Fraktion F wurde auf freie Base verarbeitet (0.661 g). Diese wurde mit 1.42 g *d*-Dinitro-diphensäure in 10 ccm Methylalkohol gelöst und zur Anregung der Krystallabscheidung mit wenig des Antipoden, *l*-Nor-nicotin-*l*-dinitrodiphenat, geimpft. Die ausgeschiedenen Krystalle von *d*-Nor-nicotin-*d*-dinitrodiphenat (0.886 g) wurden 2-mal aus je 5 ccm Methylalkohol umgelöst (0.590 g). Die daraus bereitete freie Base (0.178 g) besaß $[\alpha]_D^{17}$: $+48.0^\circ$. Das Perchlorat dieser Base wurde 4-mal aus Methylalkohol-Äther umgelöst (0.170 g).

Drehung des Perchlorats in H_2O : $c = 5.24$, $l = 0.5$ dm, α_D^{16} : -0.34° , $[\alpha]_D^{16}$: -12.98° .

Drehung der freien Base: α_D^{18} : $+9.21^\circ$, 0.1-dm-Rohr, $[\alpha]_D^{18}$: $+86.08^\circ$.

484. Ernst Späth und Josef Lintner: Über die Bildung von Lactamen aus Lactonen.

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

(Eingegangen am 7. November 1936.)

Die Einwirkung von Ammoniak auf Lactone führt vielfach zur Aufspaltung des Lactonringes unter Bildung von Oxysäureamiden, welche zumeist beim Erhitzen unter Ammoniakverlust wieder in die Lactone übergehen. In anderen Fällen wurde hingegen beobachtet, daß entweder direkter Ersatz des Ringsauerstoffatoms der Lactongruppe gegen den NH-Rest erfolgt, daß also Lactambildung eintritt, oder daß das zunächst gebildete Oxysäureamid Wasser abspaltet und dabei gleichfalls in ein Lactam übergeht. Hans Meyer¹⁾ hat im Jahre 1899 in einer sehr bemerkenswerten Abhandlung aus dem damals vorliegenden Versuchsmaterial, welches etwa 50 Lactone umfaßte, Regeln abgeleitet, welche aussagten, in welcher Weise Ammoniak auf Lactone von bestimmter Konstitution einwirkt. Nach H. Meyer ist die Anzahl der ringbildenden Atome für die Frage der Lactambildung nicht von Belang. Das Verhalten der einzelnen Lactontypen gegen Ammoniak ist vielmehr nur vom Charakter der lactonisierten Hydroxylgruppe abhängig, und zwar tritt Lactambildung mit wäßrigem, alkoholischem oder sonstwie gelöstem Ammoniak nur dann ein, wenn das lactonisierte Hydroxyl tertiär oder ungesättigt sekundär ist. Wenn aber die Oxysäuren, die den Lactonen zu Grunde liegen, ein primäres, ein gesättigtes sekundäres oder ein phenolisches Hydroxyl besitzen, so geben die entsprechenden Lactone bei der Einwirkung von Ammoniak entweder Oxysäureamide oder es bleiben die Lactone unverändert. Naturgemäß führt hier die Umsetzung keinesfalls zur Bildung eines Lactams. Auch andere Autoren haben sich mit der Frage der Einwirkung von Ammoniak auf Lactone beschäftigt. Einschlägige Literatur möge in H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, Berlin 1931, S. 420, eingesehen werden.

¹⁾ Monatsh. Chem. 20, 717 [1899].