

48. Ernst Späth und Friederike Keszler: *l*-Anatabin, ein neues Tabakalkaloid (XI. Mitteil. über Tabak-Basen).

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

(Eingegangen am 29. Dezember 1936.)

Unsere Kenntnisse über die Begleitalkaloide des Nicotins im Tabak gehen zunächst auf Pictet¹⁾ und Noga²⁾ zurück. Nach diesen Arbeiten bildet die Hauptmenge der Nebenbasen das Nicotin, $C_{10}H_{12}N_2$ (I), daneben wurden Nicotimin (II), das gleich dem Nicotin der Formel $C_{10}H_{14}N_2$ entsprechen soll, ferner Iso-nicotin $C_{10}H_{12}N_2$, Nicotoin $C_8H_{11}N$ und das kristallisierende Nicotellin (Schmp. 147⁰, $C_{10}H_8N_2$) beschrieben. Die erste experimentelle Kritik an diesen älteren Ergebnissen findet sich in einer Abhandlung von M. Ehrenstein³⁾, in der vor etwa 5 Jahren gezeigt wurde, daß sich die Nicoteinfraction in zwei Anteile zerlegen läßt, von denen der eine als *l*-Nor-nicotin aufgefaßt wurde, tatsächlich aber, wie wir zeigen konnten, nur etwa 20% dieser Base enthielt. In optisch reiner Form wurde das *l*-Nor-nicotin von E. Späth und E. Zajic⁴⁾ aus der Tabaklauge dargestellt.

Ehe wir auf den zweiten Bestandteil der Nicoteinfraction eingehen, welche damit naturgemäß nicht mehr als chemisches Individuum anzusehen war, wollen wir noch erwähnen, daß als weitere neue Tabak-Basen Trimethylamin, Piperidin und 2,3'-Dipyridyl (III) von E. Späth und E. Zajic⁵⁾ gefunden wurden, während A. Pictet und G. Court⁶⁾ in den niedrigst siedenden Anteilen der Tabak-Basen Pyrrolidin und *N*-Methyl-pyrrolin nachgewiesen haben.

Neben dem *l*-Nor-nicotin erhielt Ehrenstein aus der Nicoteinfraction eine weitere Base, der er die Bruttoformel $C_{10}H_{14}N_2$ zuschrieb, und die einerseits zur Nicotinsäure oxydiert, andererseits zum 2,3'-Dipyridyl (III) dehydriert werden konnte. Im Verein mit der von Ehrenstein angenommenen Bruttoformel konnte die Base also nur die *l*-Form von II vorstellen, welche Konstitution von Pictet dem Nicotimin zugeschrieben worden war. Nach der von diesem Autor gegebenen Beschreibung konnten aber die beiden Verbindungen nicht identisch sein. Eine dritte Base, der auch die Konstitution II zukommen soll, ist das von A. Orechhoff⁷⁾ in *Anabasis aphylla* entdeckte Anabasin, das A. Orechhoff und G. Menschikoff⁸⁾ analysiert, zu Nicotinsäure und 2,3'-Dipyridyl abgebaut und später eingehend untersucht haben. Auch das Anabasin weicht in seinen Eigenschaften vom Nicotimin ab. Mit der Ehrensteinschen Tabakbase stimmte das Anabasin, wie Ehrenstein aussprach, bis auf kleine Differenzen überein, so daß dieser Autor von der Wahl eines eigenen Namens für sein Tabakalkaloid absah.

Wir können zunächst leicht feststellen, daß Ehrenstein keinesfalls *l*-Anabasin im Tabak gefunden haben kann, da er für die optische Drehung der salzsauren Lösung seines linksdrehenden Tabak-Alkaloides ausdrücklich Linksdrehung angab, während das *l*-Anabasin (gleich den ihm ähnlich gebauten linksdrehenden Tabak-Alkaloiden) in saurer Lösung Umkehr der Drehungsrichtung zeigt, wie Orechhoff fand, und wie wir bestätigen können.

1) A. Pictet u. A. Rotschy, B. **34**, 696 [1901].

2) E. Noga, Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie **1914**, 1.

3) Arch. Pharmaz. **269**, 627 [1931].

4) B. **68**, 1667 [1935].

5) B. **69**, 2448 [1936].

6) B. **40**, 3773 [1907].

7) Compt. rend. Acad. Sciences **189**, 945 [1929].

8) B. **64**, 266 [1931].

Die Konstitution des Anabasins aus *Anabasis aphylla* ist außer durch die eindeutigen Abbau-Ergebnisse von Orechhoff auch durch die Synthese von E. Späth und L. Mamoli⁹⁾ und die optische Spaltung, welche E. Späth und F. Keszler durchführten¹⁰⁾, völlig sichergestellt. Von C. R. Smith¹¹⁾ wird behauptet, daß *Nicotiana glauca* überhaupt kein Nicotin enthält, sondern nur Anabasin; wir können zu diesem Befunde vorläufig nicht Stellung nehmen, da Smith zwar seine freie Base als linksdrehend ($[\alpha]_D$: -9.1° , reines Anabasin zeigt -82.45°) beschreibt, über die Drehungsrichtung in saurer Lösung aber keine Daten veröffentlicht hat.

Im Anschluß an die kürzlich von Späth und Zajic in Angriff genommene genaue Untersuchung der Nebenbasen des Tabaks haben wir die bei 120° bis $140^\circ/1$ mm redestillierte Fraktion C₃, wie schon kurz beschrieben, mit HCl fraktioniert ausgeschüttelt und so 10 Fraktionen C₃I bis C₃X erhalten, von denen die letzte schon als 2.3'-Dipyridyl erkannt worden ist. Alle Fraktionen wurden in wäßriger Lösung als Pikrate gefällt. Das Pikrat von C₃VI schmolz ohne Reinigung bei $195-196^\circ$, zeigte demnach einen ähnlichen Schmp. wie *l*-Anabasin-dipikrat. Da aber die daraus in Freiheit gesetzte Base eine spezif. Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -141° besaß, also fast das Doppelte des für *l*-Anabasin festgestellten Wertes, war ersichtlich, daß in unserer Base kein *l*-Anabasin vorlag. Ferner zeigte sich, daß die Base aus der Fraktion C₃VI in salzsaurer Lösung linksdrehend war, was gleichfalls gegen das Vorhandensein von *l*-Anabasin sprach. Zur Reinigung unserer neuen Tabakbase bedienten wir uns der Krystallisation des Salzes mit *l*-6.6'-Dinitro-2.2'-diphensäure aus Methylalkohol, was sich leicht durchführen ließ. Das Umlösen wurde so oft wiederholt, bis die aus dem Salz gewonnene freie Base die konstante spezif. Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -177.8° aufwies. Sowohl die Dichte (1.091) als auch der Brechungsindex n_D^{20} : 1.5676 zeigten höhere Werte als die der anderen Basen dieser Gruppe. Die Analyse führte zur Bruttoformel C₁₀H₁₂N₂, der Siedepunkt der Base bei 10 mm lag bei $145-146^\circ$. Mit der angegebenen Zusammensetzung stimmte die Verbrennung eines leicht erhältlichen Benzoyl-Derivates überein, dessen Existenz die sekundäre Natur der neuen Tabak-Base erwies. Die Bruttoformel legte es nahe, daß auch die neue Base chemisch dem Nicotin oder dem Anabasin verwandt sein konnte. Klarheit darüber brachte die Dehydrierung mit Pd-Mohr unter milden Bedingungen, bei der glatt die Bildung von 2.3'-Dipyridyl (III) nachgewiesen werden konnte. Da somit die Base in Beziehung zum Anabasin steht, schlagen wir für sie unter Berücksichtigung des Vorkommens im Tabak den Namen *l*-Anatabin vor. Für die Konstitution des Anatabins war zu vermuten, daß einer der beiden Pyridinringe in nichthydrierter Form vorlag, während der andere offenbar partiell hydriert, also ungesättigt sein mußte. Demgemäß nahm das Anatabin bei der katalytischen Hydrierung Wasserstoff auf und ergab dabei neben anderen, jedenfalls im zweiten Kern hydrierten Verbindungen, *l*-Anabasin, das als Dipikrat identifiziert werden konnte. Der nichthydrierte Kern war damit nachgewiesen und mit dem des Anabasins identisch befunden. Für die Lage der Doppelbindung im partiell hydrierten Kern war zunächst die optische Aktivität des Anatabins zu berücksichtigen, ferner die Tatsache, daß bei der Benzoylierung keine Ring-

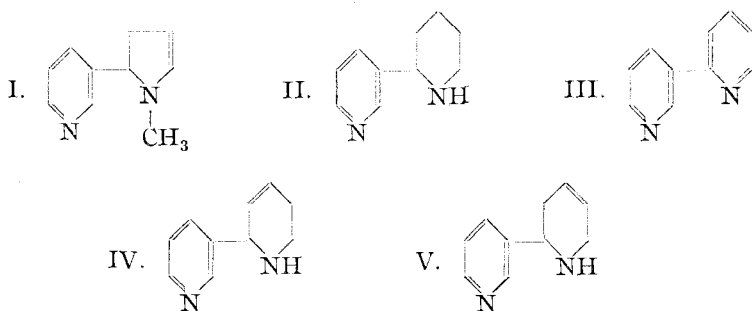
⁹⁾ B. **69**, 1082 [1936].

¹⁰⁾ B. **70**, 70 [1937].

¹¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 959 [1935].

öffnung unter Anlagerung von H_2O (Reaktion von Lipp-Widmann) beobachtet wurde, demgemäß also die Lagen in Nachbarschaft zum sekundären *N*-Atom wegen der Verlässlichkeit der Lipp-Widmannschen Reaktion auszuschließen waren. Demnach blieben für das Anatabin nur noch die Formeln IV und V übrig. Entscheidend für die Aufklärung der Konstitution des Anatabins war die unter milden Bedingungen durchgeführte Oxydation des *N*-Benzoyl-anatabins mit $KMnO_4$. Neben Benzoesäure erhielten wir dabei Nicotinsäure, die neuerlich den nicht-hydrierten Kern samt seiner Verknüpfungsstelle anzeigte, und schließlich als besonders wichtiges Ergebnis Hippursäure. Da unter den gewählten Bedingungen der Oxydation die Weiteroxydation der nach der Formel IV zu erwartenden 3-Benzoyl-amino-propionsäure nicht eintritt (Modellversuch), beweist das Entstehen der Hippursäure, daß von den noch möglichen Formeln IV und V dem Anatabin nur die Konstitution V zukommen kann. Ähnlich angeordnete Doppelbindungen weisen die Areca-Alkaloide auf und das als Wasser-Abspaltungsprodukt des Pseudo-conhydrins bekannte Pseudo-conicein. Die Drehung der letztgenannten Verbindung liegt nicht allzu weit von der des Anatabins ab.

Abgesehen von dem schon genannten Salz unserer Base mit *l*-6.6'-Dinitro-2.2'-diphenylsäure, welches bei 238—238.5° schmilzt, haben wir noch das Dipikrat (Schmp. 191—193°), das Trinitro-*m*-kresolat (Schmp. 191—192°) und das Pikrolonat (Schmp. 234—235°) dargestellt.



Das Anatabin zeigt gewisse Ähnlichkeiten mit dem von M. Ehrenstein beschriebenen und fälschlich als *l*-Anabasin betrachteten Tabakalkaloid, so namentlich das Fehlen der Umkehrung der Drehrichtung bei der Salzbildung. Man darf wohl vermuten, daß die Ehrensteinsche Base und das Nicotein von Pictet, das gleichfalls als Chlorhydrat dieselbe Drehrichtung hat wie das freie Alkaloid, Anatabin enthalten haben, jedenfalls aber unreine Verbindungen vorstellten.

Beschreibung der Versuche.

Als Ausgangsmaterial für diese Untersuchung diente die Fraktion C_3VI , die in Form des Pikrates (6.2 g) vorlag. Vak.-Schmp. 195—196°. Das Pikrat von C_3VI wurde mit 5-proz. HCl zersetzt, nach dem Ausäthern der Pikrinsäure alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Rohbase ging bei 115—120°/1 mm Luftbad-Temperatur über (1.552 g). Die spezif. Drehung lag bei -141° , das Chlorhydrat zeigte eine Linksdrehung von -6° .

Zur Reinigung wurde die Base mit 3.103 g *l*-Dinitro-diphensäure in 50 ccm Methylalkohol gelöst; bei geringem Einengen erhielten wir Kristalle, die 6-mal aus Methylalkohol umgelöst wurden (Vak.-Schmp. 238^o bis 238.5^o), worauf die Drehung der freien Base nicht mehr zunahm. Sdp.₁₀ 145—146^o (korr.), d_4^{20} : 1.091 (nach Pregl), n_D^{20} : 1.5676.

5.848 mg Sbst.: 15.970 mg CO₂, 3.850 mg H₂O (Pregl).

C₁₀H₁₂N₂. Ber. C 74.95, H 7.55. Gef. C 74.48, H 7.37.

Drehung der freien Base: $l = 0.1$ dm, α_D^{20} : —19.40°, $[\alpha]_D^{20}$: —177.8°.

Drehung als Salz: 31.0 mg Base, 1 Äquivalent HCl, auf 2 ccm aufgefüllt: $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : —0.48°, $[\alpha]_D^{20}$: —61.9°.

30.6 mg Base, 2 Äquiv. HCl, 2 ccm, $l = 0.2$ dm, α_D^{20} : —0.20°, $[\alpha]_D^{20}$: —65.4° (hier wie beim *l*-Anabasin wurde bei der Berechnung der Konzentration die Base allein in Rechnung gestellt).

Das Dipikrat der Base schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 191—193^o unter Bläschenbildung im evakuierten Röhrchen.

Das Trinitro-*m*-kresolat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 191—192^o im evakuierten Röhrchen zu einer bräunlichen Schmelze.

Das Pikrolonat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 234—235^o unt. Zers. im evakuierten Röhrchen.

Hydrierung und Dehydrierung.

24.065 mg Base wurden in 5 ccm Eisessig mit 40 mg Pd-Mohr nach der Methode von H. Bretschneider und G. Burger¹²⁾ bei 130/746 mm katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 3972 cmm wurde abgebrochen (ber. für 1 Doppelbindung 3717 cmm). Das rohe Hydrierungsprodukt wurde in das Dipikrat übergeführt, welches nach dem Umlösen aus 0.5-proz. wäbr. Pikrinsäure bei 201—203^o schmolz. Es gab mit *l*-Anabasin-dipikrat keine Depression, im Gemisch mit *d*-Anabasin-dipikrat wurde der Schmp. 208—210^o erhalten, der dem des *d,l*-Anabasin-dipikrates recht gut entspricht.

0.05 g Base wurden in einem Sublimierröhrchen mit 0.05 g Pd-Mohr 20 Min. im Metallbade in N₂-Atmosphäre auf 200^o erhitzt und darauf bei 110^o/1 mm (Luftbad) überdestilliert. Die dehydrierte Base wurde mit wenig Wasser versetzt und eine gesättigte wäbr. Lösung von 0.22 g Pikrinsäure zugefügt. Nach dem Umkrystallisieren aus 0.5-proz. wäbr. Pikrinsäure schmolz das Pikrat bei 167—168.5^o und zeigte im Gemisch mit 2.3'-Dipyridyl-dipikrat (aus Anabasin) keine Depression.

Benzoylierung der neuen Tabak-Base und Oxydation des Benzoyl-Derivates.

30 mg Base und 42.4 mg Benzoesäure-anhydrid wurden in Äther gelöst, der Äther bei 40^o (Bad-Temperatur) abgedampft und dann 12 Stdn. bei 15—20^o stehen gelassen. Dann wurde mit Äther aufgenommen, das noch basische Benzoylierungsprodukt mit 3-proz. HCl ausgezogen, die saure Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das Benzoyl-Derivat ging bei 160—170^o/0.01 mm (Luftbad-Temperatur) über. Ausbeute 41 mg.

5.741 mg Sbst.: 16.200 mg CO₂, 3.100 mg H₂O.

C₁₇H₁₆ON₂. Ber. C 77.23, H 6.11. Gef. C 76.96, H 6.04.

Drehung in Methanol: $c = 1.05$, $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : —0.81°, $[\alpha]_D^{20}$: —15.4°.

¹²⁾ Im Druck.

0.112 g Benzoyl-Derivat wurden in 30 ccm Wasser, enthaltend 0.3 ccm konz. Schwefelsäure, gelöst und mit $n/_{10}$ -KMnO₄ in Portionen von 2 ccm bei 15—20° versetzt. Nach Verbrauch der $6\frac{1}{2}$ O-Atomen entsprechenden Menge wurde unterbrochen, obwohl keine Stabilität zu beobachten war, und die gesamte Lösung samt dem Braunstein im Extraktor mit Äther erschöpft. Der Extrakt wurde bei 0.01 mm fraktioniert: Zuerst gingen bei 110° (Luftbad-Temperatur) 0.0108 g Benzoesäure über, die durch den Schmp. (118—119°) und die Mischprobe identifiziert wurden; bei 130° folgten 0.0330 g Nicotinsäure (Schmp. 232—234° im Vak.-Röhrchen, Mischprobe). Als Nachlauf wurde bis 200° eine ölige Fraktion aufgefangen, die nach öfterem Umlösen aus Äther unter Druck und Hochvakuumdestillation bei 187—189° schmolz und sich durch die Mischprobe als Hippursäure erwies.

Drehung von Anabasin (als Salz): 34.0 mg Base, 1 Äquiv. HCl, auf 2 ccm aufgefüllt: $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : +0.20°, $[\alpha]_D^{25}$: +23.5°.

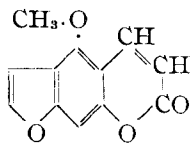
32.9 mg Base, 2 Äquiv. HCl, auf 2 ccm aufgefüllt: $l = 0.5$ dm, α_D^{20} : +0.17°, $[\alpha]_D^{25}$: +20.7°.

49. Ernst Späth, Fritz Wessely und Günther Kubiczek: Synthese des Allo-bergaptens (XXII. Mittel.¹⁾ über natürliche Cumarine).

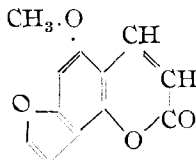
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1936.)

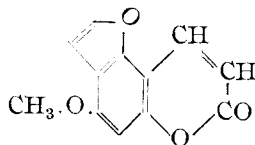
Vom Phloroglucin leiten sich drei isomere Methoxy-furocumarine ab, von denen zwei, nämlich das Bergapten (I) und das Iso-bergapten (II), als Naturstoffe aufgefunden worden sind. Das dritte Isomere (III) wollen wir als Allo-bergapten bezeichnen.



I.



II.



III.

Während die Konstitutionsermittlung des Bergaptens²⁾ und des Iso-bergaptens vor einiger Zeit durchgeführt werden konnte, hat die Synthese dieser Verbindungen trotz zahlreicher Bemühungen verschiedener Autoren bisher keinen Erfolg gehabt. Indes gelang aber die Synthese einiger anderer natürlicher Furo-cumarine: So haben E. Späth und M. Pailer³⁾ das Angelicin und das Psoralen, welche die Stammringssysteme der bekannten natürlichen Furo-cumarine sind und auch in mehreren Pflanzen als Naturstoffe

¹⁾ Als XXI. Mittel. dieser Reihe zählen wir die Arbeit über die Identität von Ficusin mit Psoralen, B. 70, 73 [1937].

²⁾ Eine möglichst vollständige Literaturzusammenstellung eigener und fremder Arbeiten über natürliche Cumarine findet man bei E. Späth, Monatsh. Chem. 69, 75 [1936].

³⁾ B. 67, 1212 [1934]; 68, 940 [1935]; 69, 767 [1936].