

auf dem Wasserbade vollendet, das abgeschiedene Wasser durch Evakuierung bei 50° vertrieben, bis das Gewicht nicht weiter abnahm. Eine kleine Probe der Verbindung II ging bei 190° (Luftbad) und 0.03 mm als farblose ölige Flüssigkeit über.

3.037 mg Sbst.: 5.41 ccm $n_{D30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Ber. CH_3O 31.11. Gef. CH_3O 30.70.

Die Hauptmenge wurde mit 3.3 g Jodmethyl eingeschmolzen, 16 Stdn. bei 20° belassen und dann 9 Stdn. auf 60—70° erhitzt. Das zähflüssige, gelbrote Reaktionsprodukt, das die Verbindung III vorstellte, wurde in 40 ccm Methylalkohol gelöst, 5 ccm Wasser zugesetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurden im offenen Becherglas 100 ccm heißes Wasser zugesetzt und der Methylalkohol und Benzaldehyd weggekocht. Nach Zusatz von etwas Eisessig und Wasser wurde ausgeäthert, um indifferenten Verunreinigungen zu entfernen, alkalisch gemacht und das gebildete *N*-Methyl-mezcalin mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit festem KOH ging die Base (IV) bei 130—140° (Luftbad) bei 1 mm über (3.95 g).

Das Pikrat wurde in wäßriger Lösung dargestellt. Schmp. 177.5—178.5° im Vak.-Röhrchen. Es erstarrt leicht wieder und schmilzt dann bei der gleichen Temperatur. Keine Depression mit natürlichem *N*-Methyl-mezcalin-pikrat.

Ebenso wurde das Trinitro-*m*-kresolat (Schmp. 189.5—190.5°) erhalten. Keine Depression im Gemisch mit dem natürlichen *N*-Methyl-mezcalin-trinitro-*m*-kresolat.

Das *p*-Nitrobenzoyl-Derivat des synthet. *N*-Methyl-mezcalsins schmolz im Vak.-Röhrchen bei 142—143° und gab ebenfalls im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat des Naturproduktes keine Depression.

412. Ernst Späth und Friederike Kesztlér: Über neue Basen des Tabaks (XIII. Mitteil. über Tabak-Alkaloide).

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

(Eingegangen am 12. November 1937.)

Bei der fraktionierten Destillation der Rohbasen aus Tabaklauge (Kentucky- mit 20% Virginia-Tabak) haben E. Späth und E. Zajic¹⁾ eine Roh-Nicotin-Fraktion B erhalten, aus der sie durch fraktionierte Ausschüttelung mit Salzsäure, die zur Verminderung des Einflusses der Wasserlöslichkeit der Tabak-Alkaloide mit Kochsalz gesättigt worden war, *l*-Nor-nicotin isolieren konnten. E. Späth und F. Kesztlér²⁾ fanden in der Mutterlauge des *l*-Nor-nicotins das *d,l*-Nor-nicotin. Es war mit Sicherheit anzunehmen, daß im Roh-Nicotin, das nur eine einmalige Destillation durchgemacht hatte, noch weitere Basen enthalten sind.

Wir haben deshalb 1800 g des von *l*-Nor-nicotin und *d,l*-Nor-nicotin in der angegebenen Weise befreiten Roh-nicotins in das *d*-Bitartrat umgewandelt, um die Hauptmenge des Nicotins zu entfernen. Das Filtrat dieses Salzes wurde auf freie Base verarbeitet und in dem entsprechend kleineren Volumen

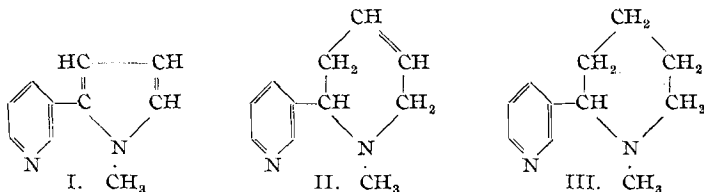
¹⁾ B. 68, 1667 [1935].

²⁾ B. 70, 704 [1937].

neuerlich als *d*-Bitartrat krystallisieren gelassen. Dieser Prozeß wurde so lange wiederholt (9-mal), bis nur noch etwa 0.14% der ursprünglichen Basenmenge in der Mutterlauge verblieben waren. Dieses Basengemisch wurde in Äther gelöst und mit Salzsäure, die mit Kochsalzlösung versetzt worden war, fraktioniert ausgeschüttelt. Dabei wurden 7 Fraktionen erhalten. Jede wurde in das Pikrat übergeführt, wobei sich zeigte, daß das Pikrat der Fraktion VII nach dem Umkrystallisieren recht scharf bei 168—169° schmolz. Bei dieser Temperatur liegt der Schmelzpunkt des Pikrates des von E. Späth und E. Zajic³⁾ in einer etwas höher siedenden Tabakbasenfraktion (C) entdeckten 2.3'-Dipyridyls. Unser Pikrat war aber von dem 2.3'-Dipyridyldipikrat verschieden, da das Gemisch beider Verbindungen Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte. Ein zweites Pikrat, das einen ähnlichen Schmelzpunkt, 170—171°⁴⁾, besitzt, ist das des Nicotyrins (I). Diese Verbindung, welche in ihrer Konstitution dem Nicotin nahe steht und daraus gewöhnlich durch Oxydation oder Dehydrierung dargestellt wird, lag tatsächlich in unserem Tabak-Alkaloid vor. Dies wurde zunächst durch die Mischprobe der Pikrate wahrscheinlich gemacht und dann noch durch Darstellung und Vergleich der Trinitro-*m*-kresolate (Schmp. 171—172°) weiter bewiesen. Vor einiger Zeit hat A. Wenusch⁵⁾ im Brasil-Tabak eine Base gefunden, die er wegen einer Farbreaktion und wegen der Ähnlichkeit des Schmelzpunktes ihres Pikrates mit dem Nicotyrin-pikrat als Nicotyrin ansprach. Mischschmelzpunkte, Vergleich anderer Derivate und Analysen wurden nicht vorgenommen. Unsere Versuche zeigen in exakter Weise das Vorkommen des Nicotyrins in der von uns untersuchten Tabaklauge.

Aus der Fraktion I ließ sich ein wenig *l*-Nicotin als *d*-Bitartrat abscheiden, wodurch ihre Linksdrehung vermindert wurde. Die Fraktionen II und III wurden als Pikrate umgelöst und lieferten reichlich *l*-Nicotin-dipikrat. Die Mutterlauge von I, II und III wurden auf freie Basen verarbeitet, vereinigt (0.318 g), wie oben neuerlich fraktioniert ausgeschüttelt und 4 Unterfraktionen (a—d) erhalten, die sämtlich in die Pikrate übergeführt wurden.

Das der letzten Unterfraktion (d) schmolz bei 207—208°. Wir hatten unser Augenmerk schon lange auf das Vorkommen von *N*-Methyl-anatabin (II) und *N*-Methyl-anabasin (III) gerichtet. Um nicht ziellos danach suchen



zu müssen, haben wir diese beiden Verbindungen aus *l*-Anatabin bzw. aus *l*-Anabasin durch Methylierung mittels Formaldehyds und Ameisensäure gewonnen und charakteristische Derivate davon dargestellt. Das Pikrat des *l*-*N*-Methyl-anatabins schmolz bei 207—208° und zeigte im Gemisch mit dem aus dem Tabak erhaltenen Pikrat vom gleichen Schmp. keine Depression. Zur Sicherung der hierdurch sehr wahrscheinlich gemachten

³⁾ B. 69, 2448 [1936].

⁴⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. 68, 494 [1935].

⁵⁾ Biochem. Ztschr. 275, 261 [1935].

Identität der beiden Basen diente uns die Mischprobe der Trinitro-*m*-kresolate (Schmp. 228—229°) und die Drehung der freien Basen. Diese war in gleicher Konzentration hinreichend übereinstimmend (—171.4° bzw. —168.8° in Methylalkohol).

Das Pikrat der zweiten Unterfraktion (b) schmolz nach erfolgter Reinigung bei 237—238°. Dieser Schmp. kommt nach A. Orechoff und S. Norkina⁶⁾ dem *l*-*N*-Methyl-anabasin-dipikrat zu. Auch unser Methylierungsprodukt des *l*-Anabasins gab dieses Pikrat, das nach dem Ergebnis der Mischprobe mit dem unserer neuen Tabakbase aus der Unterfraktion b identisch war. Die Trinitro-*m*-kresolate des Tabakalkaloids und des *l*-*N*-Methyl-anabasins schmolzen beide bei 231—232°. Da auch das Gemisch denselben Schmp. aufwies, steht die Identität außer Zweifel. Für die Drehung des *l*-*N*-Methyl-anabasins fanden wir $[\alpha]_D^{15}$: —136.9°, einen ähnlichen Wert (—137.3°) zeigte es in methylalkoholischer Lösung. Das natürliche *l*-*N*-Methyl-anabasin drehte in Methanol $[\alpha]_D^{15}$: —143.8°. Der von Orechoff und Norkina für *l*-*N*-Methyl-anabasin ermittelte Wert $[\alpha]_D^{15}$: —84.34° ist viel zu gering; wahrscheinlich ist bei ihren Versuchen partielle Racemisierung eingetreten. Wir haben ja festgestellt, daß die sekundären Tabakalkaloide oft als Gemische von aktiver und racemischer Base isoliert worden sind. Da ferner die Salze des *l*-*N*-Methyl-anatabins und des *l*-*N*-Methyl-anabasins mit optisch aktiven Säuren bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnten, ist es nicht ausgeschlossen, daß der Wert der Drehung dieser beiden Basen noch etwas höher liegt, als wir gefunden haben.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung der Nebenbasen aus dem Rohnicotin.

Etwa 1800 g Rohnicotin („Fraktion B“) wurden, wie von E. Späth und E. Zajic beschrieben, durch Ausschütteln mit NaCl-HCl-Lösung aus der ätherischen Lösung der Rohbase von Nicotin befreit¹⁾. Die im Äther zurückbleibende Base wurde mit 3310 g *d*-Weinsäure und 5000 ccm Wasser versetzt, die Mischung zur Auflösung der Weinsäure erwärmt und der Äther durch Evakuieren entfernt. Nach Abkühlen und Impfen mit *l*-Nicotin-*b*-*d*-tartrat trat Krystallisation ein. Nach 20-stdg. Stehenlassen bei 12° wurde abgesaugt, das Filtrat mit Soda neutralisiert, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 114°/10 mm destilliert (742.5 g). In genau gleichen Proportionen wurde damit diese Art der Krystallisation des Nicotin-bitartrates noch 9-mal wiederholt, wobei zwar jedesmal die freie Base isoliert, aber von der Destillation abgesehen wurde. Nach der letzten Krystallisation betrug die Menge der in der Mutterlauge enthaltenen Base 2.585 g. Sie wurde in viel Äther gelöst und der fraktionierten Ausschüttelung unterworfen. 2 ccm 12-*n*. HCl wurden zu diesem Zwecke mit halbgesättigter NaCl-Lösung auf 200 ccm verdünnt und für jede Fraktion die Ätherlösung der Base mit 22 ccm dieser salzhaltigen Säure gründlich durchgeschüttelt, die wäßrige Schicht mit 1 ccm 15-proz. KOH versetzt und mit 50 ccm bei 15° gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung gefällt. So wurde die Base auf 7 Fraktionen aufgeteilt. Die Schmelzpunkte lagen bei: I. Frakt. 199—210° (Sintern 195°), II. Frakt.: 212—217° (210°), III. Frakt.: 215—219° (214°), IV. Frakt.: 214—216° (211°), V. Frakt. unscharf

⁶⁾ B. 65, 724 [1932].

von 145—175°, VI. Frakt.: 150—170° (145°), VII. Frakt.: 160—162° (158°). Alle Schmelzpunkte sind im Vak.-Röhrchen bestimmt worden.

Fraktion VII wurde einmal aus 0.5-proz. wäßriger Pikrinsäure umgelöst und schmolz nun bei 168—169° (Sintern 166°). Dieses Pikrat war nicht mit 2.3'-Dipyridyl-dipikrat identisch, da es damit starke Depression gab. Im Gemisch mit Nicotyrin-monopikrat (Schmp. 170—171°) trat dagegen keine Erniedrigung des Schmp. ein, die Tabakbase ist also mit Nicotyrin identisch; es lagen 0.0401 g Base vor.

Das Trinitro-*m*-kresolat der neuen Base wurde in wäßriger Lösung dargestellt und schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 171—172°. Bei der gleichen Temperatur schmolz auch das Trinitro-*m*-kresolat unseres Vergleichspräparates (Mischprobe).

3.839 mg Sbst. (aus Tabaklauge): 7.190 mg CO₂, 1.335 mg H₂O.

C₁₀H₁₀N₂, C₇H₅O₇N₃. Ber. C 50.85, H 3.77. Gef. C 51.08, H 3.89.

Frakt. I (1.4 g Pikrat) wurde in 3-proz. HCl unter Erwärmen zersetzt, die Pikrinsäure ausgeäthert und die wäßrige Lösung alkalisch extrahiert. Bei 1 mm und 120—130° (Luftbad) gingen 0.3466 g Base über ($[\alpha]_D^{25}$: —91.25°/d). Sie wurde wie oben in das Bitartrat übergeführt, abgesaugt, mit Alkohol-Äther (1:4) gewaschen und die Mutterlauge alkalisch mit Äther extrahiert (0.2752 g Base B, $[\alpha]_D^{24}$: —77.40°/d). Frakt. II und III (zusammen 3.3 g Pikrat) wurden aus 0.5-proz. wäßriger Pikrinsäure umgelöst. Schmp. 222—223°, keine Depression mit *l*-Nicotin-dipikrat. Die Mutterlauge davon wurde wie oben auf freie Base verarbeitet (0.0425 g); diese wurde mit der Base B vereinigt, in viel Äther gelöst und fraktioniert ausgeschüttelt. Für jede Fraktion wurde der 10. Teil einer Lösung von 0.5 ccm 12-*n*. HCl in 100 ccm halbgesättigter NaCl-Lösung verwendet, jede Fraktion mit 1 ccm 4-proz. KOH versetzt und mit 400 ccm bei 12° gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung gefällt. So wurden 4 Fraktionen (a—d) erhalten. Die Vak.-Schmelzpunkte lagen bei: Frakt. a: 192—197° (Sintern 179°), b: 212—234 (210°), c: 208—211° (205°), d: 207—208° (206°).

Fraktion d gab keine Depression mit dem Dipikrat von *l*-*N*-Methylanatabin. Das Pikrat des *l*-*N*-Methyl-anatabins (aus Tabak) wurde mit 3-proz. HCl unter Erwärmen zersetzt, die Pikrinsäure ausgeäthert, die wäßrige Schicht alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand ging bei 1 mm und 120° (Luftbad) über (0.0185 g). Die Base wurde in absol. Äther gelöst und mit 0.08 g Trinitro-*m*-kresol, das in absol. Äther aufgelöst war, versetzt. Das ausgeschiedene Salz schmolz bei 228—229° (Sintern 226°). Keine Depression im Gemisch mit einem aus *l*-Anatabin hergestellten Trinitro-*m*-kresolat des *l*-*N*-Methyl-anatabins.

4.882 mg Sbst. (aus Tabaklauge): 8.235 mg CO₂, 1.730 mg H₂O.

C₁₁H₁₄N₂, 2C₇H₅O₇N₃. Ber. C 45.44, H 3.66. Gef. C 46.00, H 3.96.

Das Salz der natürlichen Base wurde wie oben in die freie Base übergeführt (0.0161 g) und die Drehung bestimmt.

c = 0.805, absol. Methylalkohol, 0.5-dm-Rohr, α_D^{18} : —0.69°, $[\alpha]_D^{18}$: —171.4°. Die Drehungsbestimmung des Vergleichspräparates aus *l*-Anatabin ergab: c = 0.77, absol. Methylalkohol, 0.5-dm-Rohr, α_D^{18} : —0.65°, $[\alpha]_D^{18}$: —168.8°.

Fraktion b wurde aus 0.5-proz. wäßriger Pikrinsäurelösung 3-mal umgelöst. Schmp. 237—238° (Sintern 235°). Keine Depression mit *l*-*N*-Methyl-

anabasin-dipikrat. Die aus dem Pikrat zurückgewonnene Base (0.089 g) zeigte folgende Drehung:

$c = 0.445$, absol. Methylalkohol, 0.5-dm-Rohr, α_D^{17} : -0.32° , $[\alpha]_D^{17}$: -143.8° . Das Vergleichspräparat ergab: $c = 0.51$, absol. Methylalkohol, 0.5-dm-Rohr, α_D^{16} : -0.35° , $[\alpha]_D^{16}$: -137.3° .

Das Trinitro-*m*-kresolat der Tabakbase wurde in absol.-ätherischer Lösung gewonnen. Schmp. im Vak.-Röhrchen: 231—232⁰ (Sintern 230⁰), keine Depression im Gemisch mit dem Trinitro-*m*-kresolat von *l*-*N*-Methyl-anabasin (aus *l*-Anabasin).

4.281 mg Sbst. (aus Tabaklauge): 7.110 mg CO₂, 1.570 mg H₂O.

C₁₁H₁₆N₂, 2C₇H₆O₇N₃. Ber. C 45.30, H 3.96. Gef. C 45.30, H 4.10.

Darstellung von *l*-*N*-Methyl-anatabin.

0.5328 g *l*-Anatabin wurden in einer Bombe mit 0.14 ccm wasserfreier Ameisensäure und 0.31 ccm 22-proz. wäßriger Formaldehyd-Lösung versetzt, im Wasserbade bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt, zugeschmolzen und 5 Stdn. bei 80⁰ belassen. Das Reaktionsgemisch wurde ätzalkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und der Äther-Rückstand bei 1 mm und 110—115⁰ (Luftbad) übergetrieben. Das Destillat wurde mit 0.8 g Benzoesäure-anhydrid in Äther bei Zimmertemperatur versetzt, 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach 24-stdg. Stehenlassen bei 20⁰ die Base aus sodaalkalischer Lösung mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde mit gesättigter wäßriger Pikrinsäure-Lösung gefällt; Schmp. des Pikrats nach dem Umlösen aus 0.5-proz. Pikrinsäure-Lösung: 207—208⁰ (Sintern 206⁰). Das so erhaltene *l*-*N*-Methyl-anatabin-dipikrat gibt mit den Pikraten von *l*-Anatabin, *l*-Anabasin, *d*,*l*-Anabasin, *l*-*N*-Methyl-anabasin und *l*-Nicotin bei geeignetem Mischungsverhältnis starke Depression. Das aus dem Pikrat erhaltene *N*-Methyl-anatabin hat die Dichte d_4^{18} 1.036. Drehung: 0.2-dm-Rohr, α_D^{19} : -34.60° , $[\alpha]_D^{19}$: -167.0° . Das Trinitro-*m*-kresolat wurde wie bei dem natürlich vorkommenden *l*-*N*-Methyl-anatabin bereitet und schmolz bei 228—229⁰.

Darstellung von *l*-*N*-Methyl-anabasin.

0.6375 g *l*-Anabasin wurden mit Formaldehyd und Ameisensäure in der beim *l*-Anatabin beschriebenen Weise methyliert und die Trennung von sekundärer und tertiärer Base in analoger Weise durch Benzoylierung und Wasserdampfdestillation bewirkt. Das Wasserdampf-Destillat wurde mit wäßriger gesättigter Pikrinsäure-Lösung versetzt; der Schmp. des *l*-*N*-Methyl-anabasin-dipikrates lag bei 237—238⁰. Die Drehung der freien Base, deren Dichte wir mit d_4^{18} 1.003 bestimmten, wurde im 0.2-dm-Rohr gemessen. α_D^{15} : -27.47° , $[\alpha]_D^{15}$: -136.9° .

Das Trinitro-*m*-kresolat wurde in ätherischer Lösung dargestellt und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 231—232⁰.