

4 ccm Eisessig im Kugelrohr $5\frac{1}{2}$ Stdn. auf 170—175° (Metallbad) erhitzt. Sodann wurden bei 10 mm und 100° die flüchtigen Stoffe entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 200° (Luftbad) und 0.01 mm ging die Verbindung über, erstarrte alsbald und wog 13.65 g. Schmp. nach einmaligem Umlösen aus Äther 93—94°.

2.840 mg Sbst.: 6.02 ccm $n_{D,30}$ -Na₂S₂O₃.

C₁₃H₁₈O₄N. Ber. CH₃O 36.77. Gef. CH₃O 36.54.

Da unser neuer Naturstoff aus Peyote den gleichen Schmp. zeigte wie *N*-Acetyl-mezealin und auch das Gemisch der beiden Verbindungen sich bei derselben Temperatur verflüssigte, ist ihre Identität sicher erwiesen.

Die Auffindung des *N*-Acetyl-mezealins ist aus mehrfachen Gründen bemerkenswert. Zunächst einmal ist die Zahl der bisher als Naturstoffe nachgewiesenen *N*-Acetyl-Basen besonders gering. Zu dieser Stoffklasse gehört das Colchicin und das Ammodendrin. Da diese Verbindungen in der Regel schwache Basen sind und daher schwieriger charakteristische Derivate geben, ist es erklärlich, daß sie weniger leicht aufgefunden werden können. Ferner bilden *N*-Acetyl-Derivate der primären Phenyläthylamine Zwischenprodukte bei der Synthese der 1-Methyl-isochinolin-Abkömmlinge. Obzwar man vermuten kann, daß die natürlichen 1-Methyl-isochinoline durch Kondensation der Homoamine mit Acetaldehyd gebildet werden, ist nach dem Auffinden des *N*-Acetyl-mezealins der Weg der Biosynthese dieser Basen über die Acetyl-derivate der Phenyläthylamine gleichfalls zur Diskussion zu stellen.

208. Ernst Späth und Paul Kainrath: Über die Pictetsche Nicotin-Synthese (XV. Mitteil. über Tabak-Alkaloide¹⁾).

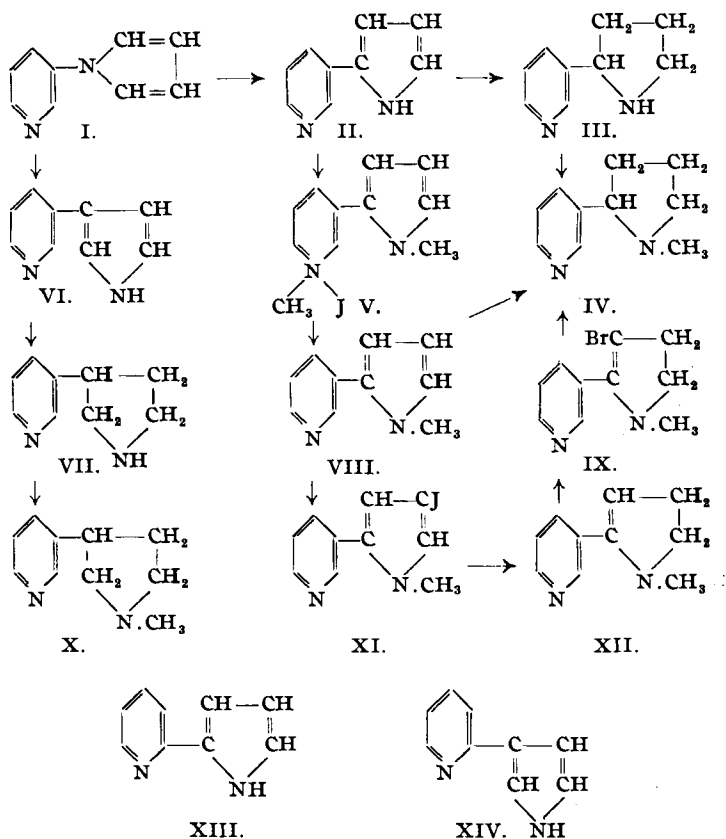
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 12. Mai 1938.)

Bei seiner bekannten Synthese des Nicotins ging Pictet²⁾ vom β -Aminopyridin aus, welches durch trockne Destillation mit Schleimsäure in 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (I) überging. Diese Verbindung lagerte sich beim Durchleiten durch eine rotglühende Röhre in eine bei 72° schmelzende isomere Base um, welche Pictet als 2-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (Nor-nicotyrin, II) auffaßte. Durch Einwirkung von Methyljodid auf die Kaliumverbindung von II erhielt er das Nicotyrin-jodmethylat (V), welches durch Destillation mit Kalk Nicotyrin (VIII) ergab. Das Nicotyrin konnte Pictet nicht unmittelbar zum Nicotin reduzieren; er verwandelte deshalb das Nicotyrin durch Einwirkung von Jod und Lauge in das Monojod-nicotyrin, für das er die Stellung des Jod-Atoms gemäß Formel XI vermutete. Die Reduktion des Monojod-nicotyrins führte zum Dihydro-nicotyrin (XII), dessen Bromderivat (IX) durch weitere Reduktion in *d,l*-Nicotin (IV) umgewandelt wurde. Schließlich hat Pictet noch die Spaltung des Racemates in die optisch aktiven Formen mit Hilfe von Weinsäure ausgeführt, womit die Synthese des *l*-Nicotins verwirklicht war.

¹⁾ Als XIV. Mitteil. zählen wir die Arbeit über *N*-Methyl-myosmin, B. 71, 100 [1938].

²⁾ A. Pictet u. P. Crépieux, B. 28, 1904 [1895]; B. 31, 2018 [1898]; A. Pictet, B. 33, 2355 [1900]; A. Pictet u. A. Rotschy, B. 37, 1225 [1904].



Einige der von Pictet im Verlaufe seiner Nicotinsynthese beschriebenen Verbindungen wurden in den letzten Jahren von anderen Autoren dargestellt. So erhielt M. Ehrenstein³⁾ bei der Dehydrierung von Nor-nicotin (III) das Nor-nicotin (II), für das er aber im Gegensatz zu Pictet den Schmelzpunkt 101° angab, der auch von uns⁴⁾ für diese Verbindung bestätigt wurde. Ehrenstein vermutete, daß die Abweichung des Pictetschen Schmelzpunktes (72°) davon herrühren könnte, daß bei der pyrogenen Umlagerung neben Nor-nicotin (II) auch das Isomere VI entsteht, ähnlich wie J. P. Wibaut und E. Dingemans⁵⁾ bei der Synthese des α -Nicotins das Auftreten von beiden Isomeren (XIII und XIV) bei der thermischen Umlagerung des 1-[Pyridyl-(2)]-pyrrols beobachtet hatten.

Die Mitteilungen von Pictet über die Jodierung des Nicotyrins und die Reduktion des Jodnicotyrins zum Dihydro-nicotin hielten der Nachprüfung durch E. Späth, J. P. Wibaut und F. Keszler⁶⁾ stand; diese Autoren haben auch die Struktur der letztgenannten Base bewiesen, welche der von Pictet vermutungsweise angegebenen Formel XII entspricht.

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

⁴⁾ E. Späth, A. Wenusch u. E. Zajic, B. **69**, 393 [1936].

⁵⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **42**, 1033 [1923].

⁶⁾ B. **71**, 100 [1938].

Da von manchen Seiten Bedenken gegen Einzelheiten der klassischen Pictetschen Nicotinsynthese geäußert worden sind, ferner Ehrenstein³⁾ sowie Späth, Wenusch und Zajic⁴⁾ gezeigt haben, daß das Nor-nicotyrin (II) und sein Pikrat um etwa 30° höher schmelzen, als Pictet angab, schien uns die kritische Überprüfung der wichtigsten Stufen dieser Synthese von einigem Interesse; auch waren wir bestrebt, die Pictetsche Reaktionsfolge, die vom 3-Amino-pyridin bis zum *d,l*-Nicotin 8 Stufen umfaßt, wesentlich zu vereinfachen. Einen ersten Erfolg in dieser Richtung haben Späth und Kuffner⁷⁾ erreicht, indem sie das Nicotyrin (VIII) durch katalytische Hydrierung direkt in *d,l*-Nicotin (IV) verwandelten, womit 3 Stufen der Pictetschen Methode in Fortfall kamen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir auf anderem Wege eine entscheidende Vereinfachung der Pictetschen Synthese vorgenommen. Während Pictet vom Nor-nicotyrin bis zum *d,l*-Nicotin 6 Reaktionsstufen benötigte, kamen wir mit 2 Umsetzungen zum Ziel.

Wir haben ein Gemisch von 3-Amino-pyridin mit Schleimsäure unter den Bedingungen, welche Wibaut und Dingemanse⁵⁾ bei ihrer Synthese des 1-[Pyridyl-(2)]-pyrrols genau beschrieben haben, trocken destilliert und erhielten so das 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (I). Um diese Verbindung zu reinigen und insbesondere von unverändertem 3-Amino-pyridin zu befreien, wandten wir nicht wie Pictet die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und anschließende fraktionierte Destillation an, sondern benützten die leichte Löslichkeit des 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrols in Petroläther zur Abtrennung von dem in diesem Lösungsmittel schwer löslichen 3-Amino-pyridin. So konnten wir auf einfache Weise eine genügende Reinigung erzielen. Zur Umlagerung in das Nor-nicotyrin wurde die Base I durch ein auf 700° erhitztes, mit Bimsstein gefülltes Rohr destilliert. Da das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf schwer flüchtig war, mußten wir zur Reindarstellung den Weg des mehrfach wiederholten Umkrystallisierens der freien Basen und ihrer Pikrate wählen. So erhielten wir zwei Verbindungen der Zusammensetzung $C_8H_8N_2$; die eine schmolz bei 97° und lieferte ein bei 200—202° schmelzendes Pikrat, war also mit dem Nor-nicotyrin (II) identisch, wie es von Ehrenstein³⁾ und von uns⁴⁾ beschrieben worden war. Die zweite Base zeigte den Schmp. 140°, ihr Pikrat schmolz bei 198—199°; nach der Bildungsweise und der Analyse kann ihr nur die Konstitution des 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrols (VI) zukommen. Zum Beweis, daß die Base tatsächlich ein β -Derivat des Pyridins ist, wurde die Oxydation zur Nicotinsäure durchgeführt. Wie wir also feststellen konnten, verläuft die Umlagerung des 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrols nicht, wie Pictet stillschweigend annahm, nur in die α -Stellung des Pyrrolringes, sondern es tritt daneben auch in beträchtlicher Menge das β -Isomere auf, ebenso wie in dem analogen Falle von Wibaut und Dingemanse⁶⁾.

Um weiterhin vom Nor-nicotyrin (II) zum Nicotin zu gelangen, wurde ein experimentell vom Pictetschen Verfahren völlig verschiedener Weg betreten: Durch katalytische Hydrierung des Nor-nicotyrins mit Hilfe von Pd-Mohr erhielten wir neben anderen Produkten Nor-nicotin, das als Dipikrat vom Schmp. 194° identifiziert wurde. Dieses Ergebnis ist eine neue Synthese des *d,l*-Nornicotins, das ebenso wie das *d*- und das *l*-Nornicotin als Naturstoff vorkommt. In einem zweiten Versuch wurde das rohe Hydrierungs-

7) B. 68, 494 [1935].

produkt ohne Isolierung des Nicotins der Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure nach den Angaben von E. Späth, C. St. Hicks und E. Zajic⁸⁾ unterworfen, wobei, wie erwartet, *d,l*-Nicotin entstand, das als Dipikrat, Di-pikrolonat und Di-trinitro-*m*-kresolat identifiziert wurde.

Beim 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (VI) verfahren wir in der gleichen Weise. Die Base ließ sich beim Erwärmen glatt hydrieren, ihr Tetrahydroderivat (VII) bildete ein bei 239° schmelzendes Dipikrat; da die Basen der Nicotinreihe, welche einen nichthydrierten Pyrrolkern enthalten, ausnahmslos nur Monopikrate liefern, ist es wahrscheinlich, daß die Hydrierung den Pyrrolring erfaßt hat.

Durch Methylierung von VII mit Formaldehyd und Ameisensäure gelangten wir zur Base X, deren Dipikrat den Schmp. 193—195° besaß.

Unsere vorliegenden Versuche zeigen somit, daß die Synthese des Nicotins (IV), ausgehend vom 3-Amino-pyridin und Schleimsäure, über die Stufen I, II und III ausführbar ist; der von Pictet beschrittene Weg über I, II, V, VIII, XI, XII, IX zu IV ist wesentlich länger und heute als Umweg zu werten. Ferner hat sich ergeben, daß Pictet bei der thermischen Umlagerung des 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrols das in erheblicher Menge auftretende 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol ganz entgangen ist, während der von ihm für das 2-[Pyridyl-(3)]-pyrrol angegebene Schmp. von 72° unzutreffend ist; vielmehr konnten wir den von Ehrenstein gefundenen Schmp. des auf anderem Wege erhaltenen 2-[Pyridyl-(3)]-pyrrols bestätigen.

In Anbetracht des Umstandes, daß diese thermische Umlagerung 2 isomere Verbindungen (II und VI) in vergleichbarer Menge ergibt, verliert die Argumentation von Pictet, der aus dem Weg seiner Nicotinsynthese auf die 2.3'-Verknüpfung der beiden Heteroringe schloß, sehr an Beweiskraft. Doch haben andere Befunde die gleiche Formel sichergestellt.

Beschreibung der Versuche.

16.5 g 3-Amino-pyridin⁹⁾ und 19 g Schleimsäure wurden miteinander gut vermengt und in einem Destillierkolben im Metallbad erhitzt. Bei 180° begann das Gemisch unter Wasserabgabe zu schmelzen; bei weiterer Erhöhung der Badtemperatur auf 250—300° destillierte ein gelbliches, ziemlich dickflüssiges Öl über, die letzten Reste wurden mit freier Flamme übergetrieben. Das Destillat (22 g) wurde mit Wasser vermischt und mit Petroläther (Sdp. unter 40°) erschöpfend ausgeschüttelt. Der Petrolätherauszug wurde bei 1 mm und 120—130° (Luftbad) destilliert. 5.6 g (22% d. Th.) 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (I), das eine farblose, blau fluoreszierende Flüssigkeit vorstellt.

Die Darstellung dieser Verbindung unter Zusatz von Aluminiumoxyd als Katalysator, welche in ähnlichen Fällen empfohlen wurde¹⁰⁾, hat sich hier nicht bewährt.

6.8 g 1-[Pyridyl-(3)]-pyrrol wurden durch ein Rohr aus Supremaxglas von 7 mm lichter Weite, das in einer Länge von 40 cm mit Bimsstein („erbsengroß“) beschickt war und in einem Verbrennungsofen auf 700° erhitzt wurde, destilliert. Das Destillat wurde bei 0.05 mm und 160° (Luftbad) übergetrieben (4.96 g). Zur Trennung des Gemisches wurde aus Äther-Petroläther kristalli-

⁸⁾ B. 68, 1388 [1935].

⁹⁾ A. Binz u. O. v. Schickh, B. 68, 315 [1935].

¹⁰⁾ A. E. Tschitschibabin u. J. G. Bylinkin, B. 56, 1745 [1923].

sieren gelassen (Krystalle A); die Mutterlauge wurde eingedampft, in Äther aufgenommen und mit überschüss. ätherischer Pikrinsäure gefällt. Das erhaltene Rohpikrat wurde mehrmals aus Methylalkohol umgelöst, bis der Schmp. 200—203° (Vak.-Röhrchen) erreicht war; keine Depression im Gemisch mit dem Pikrat des Nor-nicotyrins, 2-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (II). 2.1 g Pikrat. Das Pikrat wurde mit 170 ccm 5-proz. Salzsäure zersetzt, 3-mal ausgeäthert, sehr stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Destillation bei 1 mm und 120—130° (Luftbad) und Umlösen aus Äther-Petroläther (Mutterlauge M) schmolz das freie Nor-nicotyrin bei 95—97°, war also zur Weiterverarbeitung genügend rein; Mischprobe.

Die methylalkoholischen Mutterlaugen des Nor-nicotyrinpikrats wurden eingedampft, wie oben die freie Base dargestellt und gemeinsam mit der Mutterlauge M wieder über das Pikrat auf reines Nornicotyrin verarbeitet.

Die Krystalle A wurden mit Wasser ausgekocht, vom Unlöslichen (U) abfiltriert und die nach dem Erkalten abgeschiedenen Krystalle abgesaugt. Schmp. nach dem Umlösen aus Äther und Hochvakuum-Sublimation: 139° bis 140°. Ausb. an 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (VI): 1.08 g.

3.807 mg Sbst.: 10.520 mg CO₂, 1.920 mg H₂O.

C₉H₈N₂. Ber. C 74.96, H 5.60. Gef. C 75.36, H 5.64.

Zur Darstellung des Monopikrates wurden 0.02 g Base in wenig Wasser in der Hitze gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von 0.136 g Pikrinsäure gefällt. Nach dem Umlösen aus 0.5-proz. wäßriger Pikrinsäure lag der Schmp. bei 198—199° (Vak.-Röhrchen) unt. Zers.

3.666 mg Sbst.: 0.604 ccm N (17°, 741 mm).

C₁₅H₁₁O₇N₅. Ber. N 18.77. Gef. N 18.91.

Das Unlösliche U bestand im wesentlichen aus Nor-nicotyrin, das durch Destillation im Hochvakuum und Umlösen aus Äther-Petroläther gereinigt wurde; Gesamtausbeute an Nornicotyrin (II): 1.51 g. Die Mutterlaugen enthielten noch Gemenge von II und VI; auf ihre Aufarbeitung haben wir verzichtet.

0.460 g Nor-nicotyrin wurden in 10 ccm Eisessig mit 0.3 g Pd-Mohr katalytisch hydriert; bei 747 mm und 18° wurden 163.6 ccm Wasserstoff zugeführt (ber. 155.4 ccm), die Hydrierung unterbrochen, filtriert, mit heißem Wasser nachgewaschen, im Vak. eingedampft, mit gesättigter Kalilauge versetzt und mit Äther im Extraktionsapparat erschöpfend extrahiert. Der Äther wurde 3-mal mit je 30 ccm Wasser ausgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Lösungen mit einer heißen Lösung von 2 g Pikrinsäure in 60 ccm Wasser gefällt, das Pikrat mehrmals aus Wasser, dann aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 193—194°, keine Depression im Gemisch mit *d,l*-Nornicotin-dipikrat. Ausb. 0.135 g.

Da die Isolierung des Nornicotins infolge des uneinheitlichen Verlaufes der Hydrierung verlustreich ist, haben wir zur Umwandlung in *d,l*-Nicotin auf die Reindarstellung des Zwischenproduktes verzichtet. Die essigsäure Lösung von der Hydrierung von 0.405 g Nor-nicotyrin wurde zu diesem Zwecke auf freie Rohbasen wie oben verarbeitet, deren ätherische Lösung 3-mal mit je 30 ccm Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung mit KOH stark alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und im Hochvakuum fraktioniert; bei 120—130° (Luftbad) gingen 0.111 g einer farblosen Flüssigkeit über, die in einer Mikrobombe mit 0.206 ccm 22-proz. wäßriger Formaldehyd-Lösung und 0.057 ccm wasserfreier Ameisensäure auf dem Wasserbad bis

zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt wurde. Sodann wurde zugeschmolzen und 15 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde alkalisch gemacht und mit Wasserdampf übergetrieben. Im Destillat (20 ccm) wurde mit 1-proz. wäßriger Pikrinsäurelösung das Nicotin als Dipikrat gefällt, das nach dem Absaugen und Nachwaschen mit Wasser der Schmp. 223° (Vak.-Röhrchen, unt. Zers.) zeigte und im Gemisch mit *d,l*-Nicotin-dipikrat keine Schmp.-Erniedrigung ergab. Ausb. 0.310 mg Dipikrat = 0.081 g Nicotin.

0.20 g dieses Pikrates wurden mit 20 ccm 5-proz. Salzsäure gespalten, ausgeäthert, die wäßrige Schicht alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat (10 ccm) wurde in 2 gleiche Teile geteilt; in dem einen wurde mit 0.112 g Pikrolonsäure (in Methanol gelöst) das Pikrolonat ausgefällt, aus dem anderen wurde mit 0.126 g Trinitro-*m*-kresol (in Methanol gelöst) das Trinitro-*m*-kresolat dargestellt. Das Pikrolonat schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 238° (Vak.-Röhrchen, unt. Zers.) und zeigte im Gemisch mit dem *d,l*-Nicotin-di-pikrolonat keine Depression. Der Schmp. des Trinitro-*m*-kresolates lag bei 205—206° (Vak.-Röhrchen); Mischprobe.

0.10 g 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (VI) wurden mit 6.95 ccm n_{10} -Schwefelsäure und 20 ccm Wasser in Lösung gebracht. Unter Rühren wurde, anfangs bei 15°, später bei 70°, mit n_{10} -KMnO₄ oxydiert. Nach einem Verbrauch von 250 ccm (rund 11 O-Atome) trat Stabilität der Färbung ein; die filtrierte Lösung wurde mit wenig Natriumbisulfit entfärbt, ganz schwach angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt sublimierte bei 130—140° (Luftbad) und 0.05 mm und schmolz bei 234—236°; keine Depression im Gemisch mit Nicotinsäure.

0.49 g 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (VI) wurden mit 0.3 g Pd-Mohr in 10 ccm Eisessig bei 747 mm und 20° hydriert; ber. 167 ccm. Nachdem unter häufigem Erwärmen auf 50° innerhalb 24 Stdn. 174 ccm Wasserstoff aufgenommen worden waren, wurde die Hydrierung unterbrochen, die vom Katalysator filtrierte Lösung im Vak. eingedampft, mit gesättigter Lauge in einen Extraktor gespült und mit Äther extrahiert. Der Rückstand wurde bei 0.01 mm und 130—140° (Luftbad) übergetrieben; 0.44 g. Durch Verreiben der Rohbase mit Wasser konnte etwas unverändertes 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrol abgeschieden werden.

Das Di-pikrat der hydrierten Base (VII) wurde in wäßriger Lösung gewonnen und schmolz nach dem Umlösen aus Wasser bei 239° (Vak.-Röhrchen, unt. Zers.).

4.671 mg Sbst.: 7.090 mg CO₂, 1.265 mg H₂O.

C₂₁H₁₈O₁₄N₆. Ber. C 41.57, H 2.99. Gef. C 41.40, H 3.03.

Zur Methylierung wurde wie oben beim *d,l*-Nor-nicotin vorgegangen. 0.1275 g der gereinigten Base VII ergaben nach der Umsetzung mit Formaldehyd und Ameisensäure, Wasserdampfdestillation und Fällung mit wäßriger Pikrinsäure 0.245 g Dipikrat der Base X (entspr. 0.064 g freier Base). Es schmolz nach dem Umlösen aus Wasser bei 193—195°.

3.297 mg Sbst.: 5.170 mg CO₂, 0.990 mg H₂O. — 5.246 mg Sbst.: 0.841 ccm N (19°, 743 mm).

C₂₂H₂₀O₁₄N₆. Ber. C 42.57, H 3.27, N 18.07. Gef. C 42.77, H 3.36, N 18.32.

Aus 0.10 g Pikrat wurden bei der wie oben durchgeführten Spaltung 0.0218 g der freien Base (X) erhalten, die eine farblose Flüssigkeit vorstellte.