

Über Nicotin und dessen optisches Drehungsvermögen

(I. Mitteilung)

von

Dr. Florian Ratz.

Aus dem chemischen Institute der k. k. Universität in Graz.

Vorgelegt in der Sitzung am 13. Juli 1905.

Vor einer Reihe von Jahren habe ich eine größere Untersuchung begonnen, durch welche Beiträge zur Theorie der Lösungen unter anderem auf polarimetrischem und refraktometrischem Wege geliefert werden sollten. Die Untersuchung, welche aus besonderen Gründen am Nicotin begonnen wurde, mußte nach Ausführung größerer Vorarbeiten abgebrochen werden.

Ich teile von diesen Versuchen im folgenden die auf die Reinigung des Nicotins abzielenden mit und möchte — da ich nunmehr in der Lage bin, die Untersuchung zu beenden — an die Fachgenossen in einem die Bitte richten, mir die Bearbeitung des Nicotins in der gedachten Richtung für die nächste Zeit zu überlassen.

Reinigung des Nicotins.

Fast alle Forscher, die sich mit dem polarimetrischen Verhalten des Nicotins beschäftigen, stützen sich bezüglich seiner Reindarstellung auf die Untersuchungen Landolt's.¹ Dieser Autor hatte das zu seinen Messungen verwendete Nicotin durch Destillation der getrockneten Rohsubstanz im

¹ Lieb. An. 189, 317.

Wasserstoffströme bei gewöhnlichem Drucke gereinigt und seine Reinheit durch Elementaranalyse und Titration einer ausgewogenen Menge kontrolliert.

Über die Größe der spezifischen Rotation des Nicotins lagen zu Beginn meiner Untersuchung nur die recht gut übereinstimmenden Werte Landolt's $[\alpha]_D^{20} = -161.55$ und Nisini-Pezzolato's¹ $[\alpha]_D^{18} = -161.09$ vor. Trotz dieser Übereinstimmung habe ich vor Ausführung meiner Messungen die Reinheitsfrage des Ausgangsmaterials sorgfältig geprüft.

Von späteren Autoren behandelten nur Glücksmann und Příbram² die Reindarstellung des Nicotins etwas eingehender, während sowohl Gennari³ als Hein⁴ die alte Landolt'sche Methode beibehielten, obwohl gerade diese Autoren durch die etwas höheren Drehungswerte ihrer Präparate beziehungsweise durch die polarimetrischen Abweichungen verschiedener Fraktionen auf diesen Punkt hätten aufmerksam werden können. Glücksmann und Příbram haben die Reinigung ihrer Präparate in der Weise versucht, daß sie zitronensaures Nicotin in wässriger Lösung für sich, sodann nach Behandlung mit der äquivalenten Menge Kaliumcarbonat, endlich in Gegenwart überschüssiger Kalilauge wiederholt mit Äther ausschüttelten. Dieser nimmt aus der wässrigen und pottaschehaltigen Lösung neben etwas Nicotin vorwiegend dessen Verunreinigungen auf, so daß die kalischen Ausschüttelungen schon sehr reines Nicotin enthalten. Nach Abdunsten des Äthers wurde der Rückstand in viel Ligroin aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet, das Ligroin abgedunstet und der nunmehr erhaltene Rückstand nach nochmaligem gründlichen Trocknen mittels Kalk im Wasserstoffströme bei gewöhnlichem Drucke destilliert. Auf diese Weise gelangten Glücksmann und Příbram zu einem Präparate $[\alpha]_D^{20} = 164.91$. Diese Autoren heben auch zum ersten Male die großen experimentellen Schwierigkeiten, welche das Arbeiten mit Nicotin bietet,

¹ Zeitschr. für physik. Chemie, 12, 501.

² Monatshefte für Chemie, 18, 312.

³ Zeitschr. für physik. Chemie, 19, 130.

⁴ Dissert. Berlin 1896 (Ebering).

gebührend hervor. In Würdigung derselben räumen sie trotz höchst sorgfältiger Versuche ein, daß ihr Nicotin »wenn auch ganz unbedeutend, noch immer nicht ganz rein sei«.

Ich bin bei der Reindarstellung von zwei Präparaten verschiedener Provenienz ausgegangen und untersuchte den Einfluß zweier verschiedener Reinigungsmethoden. Von den beiden Präparaten entstammte das eine — ein sehr altes Präparat — der Präparatensammlung des hiesigen chemischen Institutes (*L*), das zweite wurde erst zum Zwecke der Untersuchung als »purissimum« von Merk (Darmstadt) bezogen (*M*).

Zunächst wurde eine Reinigung durch fraktionierte Destillation versucht. Bis auf Glücksmann und Přibram beschränkten sich alle Autoren auf einmalige Destillation im Wasserstoffstrom und führen diese trotz des hohen Siedepunktes des Nicotins (246°) bei gewöhnlichem Drucke durch. Glücksmann und Přibram, die auch versuchten, im Vakuum zu destillieren, haben davon Abstand genommen, weil hiebei angeblich die Korkverbindungen angegriffen würden und unreine, gefärbte Destillate resultieren. Ich habe mit Nicotin eine große Anzahl solcher Vakuumdestillationen durchgeführt, ohne derartige Übelstände zu bemerken. Durch entsprechend dimensionierte Fraktionierkolben und durch eventuelle Kühlung des obersten Teiles des Kolbenhalses kann man die Einwirkung der heißen Nicotindämpfe auf den Kork gänzlich vermeiden. Ich habe außerdem das Abzugsrohr knieförmig aufgebogen, so daß, falls wirklich etwas von der Korkmasse gelöst wird, dieselbe im Rückstand verbleibt.

Als zweite Reinigungsmethode kam die fraktionierte Kristallisation geeigneter kristallisierender Nicotinverbindungen in Anwendung, aus denen nach ihrer durchgeführten Reinigung das Nicotin wieder abgeschieden wurde.

Als Reinheitskriterien sind analytische Daten bei höhermolekularen organischen Verbindungen, insbesondere wenn Verunreinigungen mit ähnlich zusammengesetzten Stoffen vorliegen können, unzureichend und versagen bei Anwesenheit isomerer (stereoisomerer) Beimengungen natürlich gänzlich.

Man ist daher auf die Ermittlung physikalischer Konstanten angewiesen, die um so schärfer den Reinheitsgrad anzeigen werden, je größer die Abweichungen der gemengten Bestandteile voneinander sind und je genauere Werte die betreffende Meßmethode liefert.

Im gegebenen Fall ist es wohl das Naheliegendste, das Drehungsvermögen selbst als Reinheitskriterium zu benützen, da dessen numerischer Wert sehr hoch ist und die Beimengung einer Substanz mit ähnlichem Drehungsvermögen wohl unwahrscheinlich ist. Aber auch in diesem seltenen Falle würde bei der hohen Empfindlichkeit und Genauigkeit der polarimetrischen Messungen die Wahrnehmung nicht zu geringer Beimengungen noch möglich sein.

Die Änderungen in der Dichte sind, wie aus den unten angeführten Messungen ersichtlich, so gering, daß die Genauigkeit von Zehntel-Promilles, über welche man mit den gewöhnlichen Methoden und Mengen von 5 bis 10 g schwer hinauskommt, noch unzureichend ist. Selbstverständlich ist der Siedepunkt noch viel weniger als Kontrollmittel verwendbar.

Es wurde deshalb jede der erhaltenen Fraktionen polarimetrisch geprüft. Hierbei kam ein Lippich'scher Halbschattenapparat mit zweiteiligem Gesichtsfelde zur Verwendung, der noch 0.005° abzulesen gestattete. Als Lichtquelle diente Bromnatriumlicht durch Kaliumbichromat und Uranosulfat, nach Lippich gereinigt. Alle Fraktionen wurden in demselben Rohre (Länge 99.773 mm) polarisiert, dessen Temperatur durch eine eng umwickelte Wasserzirkulationsspirale möglichst auf 20° gehalten wurde. Zu Vergleichszwecken war die hierbei erreichte Genauigkeit vollständig ausreichend, als absolute Werte mögen die Bestimmungen immerhin mit einem Fehler von einigen Zehntelgraden behaftet sein.

Ich gebe daher die Drehungskoeffizienten mit einem gewissen Vorbehalt an und verweise betreffs der genauen Werte auf meine nächste Publikation.

Fraktionierte Destillation von L.

Das Nicotin wurde allmählich auf 100° erhitzt, längere Zeit bei dieser Temperatur belassen und fortwährend bei zirka

20 *mm* Druck ein Strom sorgfältig gereinigten und getrockneten Wasserstoffes durchgeleitet. Nachdem bei dieser Temperatur nichts mehr überging, wurde allmählich bis zum Siedepunkt des Nicotins erhitzt und bei möglichst niedriger Badetemperatur langsam fraktioniert. Je nach der Güte des Vakuums war hiebei die Temperatur des Dampfes 115 bis 125°. In jenen Fällen, bei welchen der Druck während der ganzen Destillation konstant erhalten werden konnte, war eine Änderung der Dampftemperatur verschiedener Fraktionen nicht wahrzunehmen. 175 g *L* wurden in dieser Weise viermal ausfraktioniert. In den folgenden Fraktionier-Schemata entsprechen die den Buchstaben angefügten Indices der Reihenfolge der bei den einzelnen Destillationen erhaltenen Fraktionen.

Zur Destillation verwendet	Anzahl der Fraktionen	Bezeichnung der Fraktionen
<i>L</i>	5	$A_1 \dots 5$
A_{2+3+4}	4	$B_1 \dots 4$
B_2	5	$C_1 \dots 5$
C_3	3	$D_1 \dots 3$

Sämtliche Vorläufe nochmals in fünf Fraktionen destilliert, ergaben als mittleres Hauptdestillat die Fraktion *V*, die Nachläufe zweimal ausfraktioniert, die Fraktion *N*.

Zur Berechnung der unten angeführten spezifischen Drehungen dieser Fraktionen wurde die Dichte 1·01101 zu Grunde gelegt, welche Zahl jedenfalls bis auf Zehntel-Promille für sämtliche Fraktionen gültig ist. Von den später zu erwähnenden reinen Fraktionen wurden die Dichten besonders ermittelt.

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$
<i>L</i>	158·16
A_1	158·55
A_2	160·36
A_3	160·86

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$
A_4	160·51
A_5	156·77
B_2	161·51
B_3	160·83
C_3	163·19
D_2	163·18
V	162·41
N	162·57

Hieraus ist ersichtlich, daß man durch fraktionierte Vakuumdestillation zu anscheinend einheitlichen Produkten gelangt, deren Rotation sich bei weiterer Fraktionierung nicht mehr ändert (C_3 163·19, D_2 163·18).

Fraktionierte Kristallisation.

Es wurde nunmehr untersucht, ob eine wesentlich andere Reinigungsmethode die Zusammensetzung dieser anscheinend einheitlichen Produkte beeinflusst, wobei es sich zeigte, daß dies in ganz erheblichem Maße der Fall ist. Von den verschiedenen in Betracht gezogenen kristallisierenden Verbindungen des Nicotins erwies sich eine Chlorzinkdoppelverbindung am geeignetsten. Zu ihrer Darstellung wurde Nicotin in konzentriert alkoholischer Lösung mit etwas mehr als der berechneten Menge konzentrierter (zirka 36%) wässriger Salzsäure übersättigt und darauf mit etwas mehr als der berechneten Menge alkoholischer Chlorzinklösung versetzt. Folgende Mengenverhältnisse ergaben gute Ausbeuten: 100 g Nicotin, 170 bis 180 cm^3 95prozentiger Alkohol, 135 bis 140 g konzentrierter HCl, 170 bis 180 cm^3 alkoholische Chlorzinklösung (50 g auf 100 cm^3 aufgefüllt). Nach längerem Stehen kristallisiert das Doppelsalz in einer Ausbeute von 94 bis 95% der theoretischen Menge aus; der Rest kann nahezu quantitativ durch etwas Äther ausgefällt werden. Man erhält auf diese Weise das Doppelsalz mit 1 Mol. Kristallwasser in folgender Zusammensetzung:

0·2400 g gaben 0·3524 g AgCl.

0·9879 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure, bis zur Gewichtskonstanz belassen, 0·0411 g.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für Nicotin 2HCl·ZnCl ₂ +H ₂ O
Cl.....	36·31	36·46
H ₂ O.....	4·16	4·63

Dieses Doppelsalz ist bei gewöhnlicher Temperatur in zirka 2 Teilen Wasser, 4 bis 4½ Teilen 60prozentigem Alkohol löslich, von den kochenden Lösungsmitteln genügen 0·1, beziehungsweise 0·35 Teile.

In dieser Weise wurden die drei reinsten der obigen Destillate (*D*₂, *V* und *N*) ins Doppelsalz verwandelt und dieses dreimal aus je 1·1 Teilen kochendem, 60prozentigem Alkohol umkristallisiert, bei welchen Mengenverhältnissen je 80 bis 85% des Salzes auskristallisieren. 91 g Nicotin lieferten so schließlich 123 g reinstes Doppelsalz.

Behufs Abscheidung der Base wird die wässrige Lösung des Doppelsalzes mit Kali zerlegt. Bei der Kostbarkeit des Materiales ist es ökonomisch, mit einem so großen Überschuß von Kali zu arbeiten, daß nicht bloß sämtliches Zinkhydroxyd wieder als Zinkat in Lösung geht, sondern noch eine weitere Menge freien Kalis in der Lösung vorhanden bleibt, um das Nicotin vollständiger auszusalzen. Wenn man hiebei in möglichst konzentrierten Lösungen arbeitet, so gelingt es, über 90% der Base direkt abzuscheiden und vermeidet so die Verwendung von Ausschüttelungsmitteln, deren Abdampfung etc. — Operationen, die nur zu leicht die Reinheit des Präparates wieder beeinträchtigen. Der in Lösung verbleibende Anteil (zirka 10%) wird mittels Äther ausgeschüttelt und zweckmäßig sofort wieder als Doppelsalz ausgefällt. Zur Zerlegung erwiesen sich folgende Mengenverhältnisse als recht geeignet:

100 g Doppelsalz werden in 190 g Wasser gelöst und unter Kühlung 160 g Kaliumhydroxyd, in der gleichen Menge Wasser gelöst, zugegeben.

Das (mittels Scheidetrichters) abgehobene Nicotin wird mittels Ätzkali vollständig getrocknet, filtriert und im Vakuum fraktioniert.

Die oben erwähnten 123 g reinsten Doppelsalzes lieferten auf diese Weise direkt abgeschieden 47·6 g getrocknete und filtrierte Base. Sie wurde in fünf Fraktionen destilliert, die untereinander ein nahezu völlig gleiches, aber nun über 6° (das sind fast 4⁰/₀) höheres Drehungsvermögen zeigten als die reinsten Destillate, von welchen ausgegangen wurde.

Frakt. Nr.	$[\alpha]_D^{20}$
L'_1	169·12
L'_2	169·44
L'_3	169·01
L'_4	169·04
L'_5	169·02

Ausgangs-Destillat:

D_2 163·18

Daß diese durch den zweiten Reinigungsprozeß bewirkte bedeutende Erhöhung der Rotation nur durch die Abscheidung von Beimengungen und nicht etwa durch irgend welche chemische Veränderungen des Nicotins hervorgerufen wurden, wie sie vielleicht bei der Verwandlung ins Doppelsalz und dessen Zerlegung durch Kali denkbar wären, wurde auf folgende Weise nachgewiesen.

Es wurde einerseits Nicotin anderer Provenienz (M) in der nämlichen Weise verarbeitet wie L , andererseits wurde das nach beiden Methoden gereinigte Nicotin, welches schon das hohe Drehungsvermögen besaß, neuerdings beiden Reinigungsprozessen unterworfen.

Marke M (150 g) ergab bei einmaliger Fraktionierung im Vakuum fünf Fraktionen (MA bezeichnet), von welchen die drei mittleren Hauptfraktionen untereinander nahezu dasselbe, jedoch ein um 3·3° höheres Drehungsvermögen besaßen als das reinste aus L gewonnene Destillat.

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$
M	161·49
MA_2	166·59
MA_3	166·77
MA_4	166·31

Diese drei Fraktionen, genau wie vorherbeschrieben in das Doppelsalz verwandelt und dreimal umkristallisiert, ergaben nach Abscheidung der Base und deren Fraktionierung drei Fraktionen M' von folgender spezifischer Drehung:

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$
M'_2	169·58
M'_3	169·60
M'_4	169·54

Die reinsten Fraktionen L' und M' , neuerdings ins Doppelsalz verwandelt, dreimal umkristallisiert, die Base in Freiheit gesetzt und im Vakuum destilliert, ergaben:

Fraktion	$[\alpha]_D^{20}$
$(L+M)_2$	169·10
$(L+M)_3$	169·29

Es wurden sonach aus Präparaten ganz verschiedener Provenienz sowohl bei einfacher als auch wiederholter Überführung ins Doppelsalz und Abscheidung der Base, Produkte desselben Drehungsvermögens und derselben Dichte erhalten (bezüglich der Abweichungen von einigen Zehntelprozenten vergl. p. 1244), so daß mit größter Wahrscheinlichkeit die Annahme gilt, daß in diesem Produkte völlig reines Nicotin vorliege, dessen Isolierung bisher noch nicht gelungen war.

Die beschriebene Reinigungsmethode liefert relativ gute Ausbeuten, da aus den Mutterlaugen der unreinen Fraktionen mit Hilfe des Doppelsalzes der größte Teil des Nicotins, und zwar

in fast ganz reiner Form zurückgewonnen werden kann. Was das zum Umkristallisieren geeignetste Lösungsmittel und die nötige Anzahl von Kristallisationen anbelangt, so wurde festgestellt, daß das Doppelsalz aus Wasser in etwas reinerer Form auskristallisiert als aus 60prozentigem Alkohol und daß einmaliges Umkristallisieren schon zu sehr reinen Produkten führt. 100 g Doppelsalz, das den unreineren Mutterlaugen entstammte, wurde in 23 Teilen siedenden Wassers gelöst, gestört kristallisieren gelassen, der Kristallkuchen zerrieben, scharf abgesaugt, nacheinander mit 60prozentigem konzentrierten Alkohol und Äther gewaschen und dieses Salz zerlegt und fraktioniert. Die Fraktionen zeigten ein nur um einige Zehntelprozent geringeres Drehungsvermögen als ganz reines Nicotin.

I.....	168·67
II.....	169·02
III.....	168·79

Vergleicht man Drehungsvermögen und Dichte der verschiedenen bisher zu polarimetrischen Zwecken verwendeten Nicotinsorten, so ist ersichtlich, daß die Dichte mit zunehmender Reinheit abnimmt, sich aber über einen gewissen Reinheitsgrad hinaus (etwa 165°) nur sehr wenig ändert.¹

	$[\alpha]_D^{20}$	d_4^{20}
Landolt.....	161·55	1·01101
Nasini u. Pezzolato.....	161·29	—
Gennari.....	162·84	1·01071
Hein.....	164·18	1·01049
Glücksman und Přibram..	164·91	1·0095
Ratz <i>M</i> dest.....	166·77	1·00947
» <i>L</i> (aus Doppelsalz).....	169·22	1·00924
» <i>M</i> » »	169·54	1·00925

¹ Der folgenden Tabelle wäre noch ein in letzter Zeit von Pictet angegebener Wert anzufügen. Dieser Autor (Berl. Ber. 37, 1225) fand für ein von sekundären Basen mittels salpetriger Säure befreites Nicotin die Werte $[\alpha]_D^{20} = 166·39$; $d_4^{20} = 1·0097$.

Den Siedepunkt des reinsten Nicotins ermittelte ich bei 719·8 *mm* Druck zu 246·2°. Das Thermometer, dessen Quecksilberfaden vollständig im Dampfe war, zeigte für reines Naphthalin bei 727·0 *mm* einen Siedepunkt von 215·8°.

Natur des beigemengten Körpers.

Das Drehungsvermögen des reinen Nicotins ist um zirka 8° größer als das von Landolt gereinigte und untersuchte Präparat. Rührt diese Differenz von der Beimengung eines inaktiven oder schwach drehenden Körpers her, so müßte dieser in einer Menge von fast 5%₀ enthalten sein. Ein so großer Gehalt würde aber wohl schon auf analytischem Wege nachweisbar sein, es wäre denn, daß Zusammensetzung und Äquivalent dieser Beimengung nicht oder nur äußerst wenig von der des Nicotins abweiche.

Nun haben zwar Pictet und Rotschy¹ in der Tabakslauge in der Tat eine dem Nicotin isomere, zweisäurige Base, das Nicotimin, aufgefunden, welche in ihrem Siedepunkte nur wenig (4°) vom Nicotin verschieden und wie dieses mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Es ist deshalb sehr wohl möglich, daß bei der gewöhnlichen Darstellungs- und Reinigungsart dieses Isomere zum größten Teile in das rektifizierte Nicotin übergeht, in dem es selbstredend durch die von Landolt angewandten analytischen Methoden nicht nachweisbar wäre. Da aber der Gehalt an Nicotimin von obigen Autoren — selbst im Rohnicotin — auf bloß ein halbes Prozent geschätzt wird, so kann das zu geringe Drehungsvermögen der bisher polarimetrisch untersuchten Nicotinsorten nur zum geringen Teile auf einem Gehalte an Nicotimin beruhen.

Bei dieser Sachlage drängt sich die Frage auf, ob die bisher zu nieder und bei verschiedenen Präparaten verschieden gefundene spezifische Rotation nicht vielleicht auf einem variablen Gehalte an anderen noch unbekanntem isomeren Basen oder racemisierten Nicotins beruhe. Die Bildung des letzteren bei der gebräuchlichen Abscheidung des Nicotins

¹ Berl. Ber. 34, 696.

wäre nicht so unwahrscheinlich, da dessen Racemisierung, wie von Pictet und Rotschy¹ gezeigt wurde, z. B. schon durch Erhitzen wässriger Lösungen des Sulfates oder Chlorhydrates erfolgt.

Ich habe zur gelegentlichen Aufklärung dieser nicht unwichtigen Frage die bei den Reinigungen erhaltenen Mutterlaugen reserviert.

¹ Berl. Ber. 33, 2353.
