

# Über das Nicotellin und die Synthese eines neuen Terpyridyls.

Von

Friedrich Kuffner und Ernst Kaiser\*.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 24. April 1954.)

Das Nicotellin enthält wahrscheinlich nicht, wie die meisten anderen Tabakalkaloide, 2 N-Atome in der Molekel, sondern hat die Formel  $C_{15}H_{11}N_3$ . Es werden gewichtige Gründe dafür beigebracht, es als 3,2';6',3''-Terpyridyl (I) aufzufassen. Diese Hypothese wird durch Synthese des damit isomeren 3,2';4',3''-Terpyridyls (V) und Vergleich der Infrarotspektren der beiden Terpyridyle mit denen von 4 bekannten Bipyridylen gestützt. Betrachtungen über eine mögliche Synthese des Nicotellins in der Pflanze führen zu Versuchen, diese Synthese in vitro nachzuahmen; diese Versuche geben aber eine andere Verbindung, wahrscheinlich das 1,5-Di- $\beta$ -pyridyl-pentadien-(1,4)-on-(3).

Unter den Nebenalkaloiden eines technischen Extraktes aus Kentucky-Tabak, welche 1901 von *Pictet* und *Rotschy*<sup>1</sup> beschrieben wurden, ist das am besten definierte das Nicotellin, welches sich von den übrigen heute näher bekannten Tabakalkaloiden durch seinen hohen Schmelzpunkt (147 bis 148°) und seine große Beständigkeit, insbesondere gegen Oxydation, charakteristisch unterscheidet. Das Nicotellin wurde dann in der Literatur nur noch einmal, von *E. Noga*<sup>2</sup>, beschrieben, der es aus einem Extrakt von türkischem Tabak isolierte, schließlich wurde es durch ein Patent als Schädlingsbekämpfungsmittel geschützt.

Herr Direktionsrat Dr. *A. Wenusch* † (Österr. Tabakregie) hatte das große Entgegenkommen, Herrn Prof. *Späth* das Originalpräparat von

---

\* Herrn Prof. Dr. *L. Ebert* zum 60. Geburtstage in aufrichtiger Verehrung gewidmet.

<sup>1</sup> *A. Pictet* und *A. Rotschy*, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 696 (1901); *A. Pictet*, Arch. Pharmaz. **244**, 388 (1906).

<sup>2</sup> *E. Noga*, Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie **1914**, Heft 1; Chem. Zbl. **1915 I**, 434.

*E. Noga* (0,3 g) zu überlassen. Es konnte daher eine Konstitutionsermittlung des Nicotellins versucht werden.

Zunächst zeigten Analysen, welche der eine von uns (F. K.) im Jahre 1931 anstellte, zwar zum Teil gute Übereinstimmung mit den von *Pictet* und *Rotschy* veröffentlichten Zahlen, und eine bei Dr. Ing. *A. Schoeller* (Berlin) etwa 10 Jahre später durchgeführte Analyse bestätigte alle diese Befunde, es schien uns aber, daß sich aus diesen Werten, welche an zwei verschiedenen Präparaten, an drei verschiedenen Orten und von drei verschiedenen Analytikern gewonnen wurden, nicht so sehr die von *Pictet* und *Rotschy*, offenbar wegen eines vermuteten Zusammenhanges mit Nicotin ( $C_{10}H_{14}N_2$ ) angenommene Formel des Nicotellins ( $C_{10}H_8N_2$ ) errechnen lasse als vielmehr mindestens ebensogut die Formel  $C_{15}H_{11}N_3$ . Obwohl *Noga* kurz bemerkt, Molekulargewichtsbestimmungen hätten mit der *Pictetschen* Formel gute Übereinstimmung gezeigt, haben wir nach den Methoden von *Rast* sowie von *Pirsch*<sup>3</sup> wesentlich höhere Ergebnisse erhalten, die wieder für eine  $C_{15}$ -Formel sprachen.

In der Folge haben noch *E. Späth* † und *F. Niederheim*<sup>4</sup> das Nicotellin untersucht, doch führten diese aus äußeren Gründen abgebrochenen Untersuchungen zu keinerlei Schlüssen betreffs der Konstitution des Alkaloides.

Uns schienen in dieser Arbeit zwei Befunde bemerkenswert, nämlich die Analyse des Goldsalzes, deren zunächst überraschende Werte für Kristallwasser und Gold sehr gut mit der Zusammensetzung  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 HAuCl_4 \cdot 2 H_2O$  verträglich waren, und eine präparative Bestimmung des Pikrinsäuregehaltes im Nicotellinpikrat, welche wieder zwanglos mit der Bruttoformel  $C_{10}H_8N_2$  für das Alkaloid in Einklang zu bringen war, dagegen befriedigend auf  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$  stimmte. Beide Bestimmungen waren von Prof. *Späth* ausgeführt worden, wurden aber vorwiegend im Hinblick auf  $C_{10}$ -Formeln interpretiert.

Wir erblickten in ihnen eine starke Stütze für die  $C_{15}$ -Formel, um so mehr, als auch ein im Nachlaß von Prof. *Späth* vorgefundenes Bromhydrat einen Bromgehalt aufwies, der neuerlich für  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 HBr$  sprach, dagegen wieder mit  $C_{10}$  nicht in erkennbarer Beziehung stand;  $C_{15}H_{11}N_3$  ist aber die Bruttoformel der Terpyridyle.

Schon *Pictet* und *Rotschy* haben daran gedacht, daß Nicotellin mit einem der sechs denkbaren Bipyridyle identisch sein könnte, wofür die von ihnen angenommene Bruttoformel und der allerdings nicht sehr genau ermittelte Siedepunkt (300 bis 310°) sprach; der nähere Vergleich seiner Eigenschaften mit denen der vier damals bereits bekannten Bipyridyle zeigte ihnen allerdings, daß es mit keinem der bekannten

<sup>3</sup> *J. Pirsch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 815 (1933).

<sup>4</sup> *F. Niederheim*, Dissertation Univ. Wien (1947).

Isomeren identisch sein könne. Als später *C. R. Smith*<sup>5</sup> das letzte Isomere aufgefunden zu haben vermeinte, stellte er fest, daß gar keines der Bipyridyle mit Nicotellin identisch sein könne; z. B. schmilzt das höchstschmelzende Bipyridyl bei 114°. Inzwischen hat *Krumholz* die Frage der Konstitution des als  $\beta,\gamma'$ -Bipyridyl aufgefaßten Isomeren neuerlich aufgeworfen<sup>6</sup>, so daß hier vielleicht noch nicht das letzte Wort gesprochen ist.

Wichtig scheint uns, daß es unter den Bipyridylen einige gibt, welche Monopikrate liefern, während z. B. das  $\beta,\beta'$ -Bipyridyl ein Dipikrat bildet. Es ist also sehr plausibel, daß es unter den Terpyridylen solche geben kann, deren Pikrate keine Tri-, sondern z. B. Dipikrate sind, sei es, daß diese basischen Salze schwerer löslich sind als diejenigen, in welchen die Base dreisäurig fungiert, sei es aber auch, daß die Basizität der dritten Stufe überhaupt zu gering ist, um noch pikratbildend zu wirken. *Krumholz* hat die 1. und 2. Dissoziationskonstante der Bipyridyle bestimmt<sup>6</sup>; es hat sich gezeigt, daß die Fähigkeit zur Mono- oder Dipikratbildung nicht parallel geht mit dem Wert der Dissoziationskonstanten der 2. Stufe.

Wir haben versucht, durch Aufnahme der Titrationskurve Anzeichen für die Dreisäurigkeit des Nicotellins zu finden, doch ermöglichte die potentiometrische Titration keine Entscheidung dieser Frage.

Zur Prüfung unserer Hypothese schien uns die Untersuchung des Infrarotspektrums des Nicotellins wichtig zu sein, da die Formel eines Terpyridyls, z. B. I, die sehr bemerkenswerte Eigentümlichkeit besitzt, weder  $\text{CH}_3$ - noch  $\text{CH}_2$ -,  $\text{NH}_2$ - oder  $\text{NH}$ -Gruppen aufzuweisen. Eine Untersuchung des kurzwelligen Gebietes der Aufnahmen bestätigte unsere Vermutung in bester Weise.

Wir haben daher unsere Hypothese weiter verfolgt. Von den 48 möglichen Terpyridylen sind zur Zeit nur 4 in der Literatur erwähnt, nur 2 davon ausreichend beschrieben, und zwar das  $\alpha,\alpha',\alpha''$ -Tripyridyl<sup>7</sup> (besser als 2,2';6',2''-Terpyridyl zu bezeichnen, wobei die einfach gestrichelten Stellungsbezeichnungen sich auf den mittleren, die gar nicht bzw. doppelt gestrichenen auf die beiden einfach substituierten Pyridinringe beziehen), und das sog.  $\beta,\beta',\beta''$ -Tripyridyl (3,3';5',3''-Terpyridyl)<sup>8</sup>, schließlich zwei weitere<sup>7,8</sup>, die wegen ihrer Farbreaktion mit Ferrosalz als  $\alpha,\alpha',\alpha''$ -Tripyridyle aufgefaßt werden. Die Schmelzpunkte dieser wenigen Terpyridyle liegen in einem sehr weiten Bereich, in welchen das Nicotellin ohne weiters hineinpassen würde, während, wie erwähnt, die Bipyridyle im Vergleich zu dem Naturstoffe zu tief schmelzen. Der Siedepunkt des Nicotellins würde dagegen sehr viel besser zu den Bi-

<sup>5</sup> *C. R. Smith*, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 414 (1924).

<sup>6</sup> *P. Krumholz*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3487, 4449 (1951).

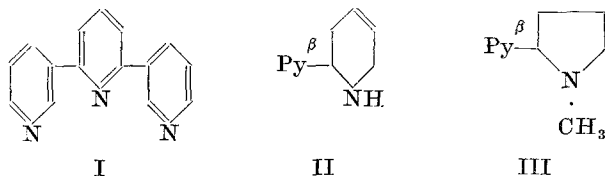
<sup>7</sup> *G. T. Morgan* und *F. H. Bursall*, J. Chem. Soc. London **1932**, 20.

<sup>8</sup> *P. Krumholz*, Chem. Abstr. **44**, 3993d (1950).

<sup>9</sup> *M. Busch* und *W. Weber*, J. prakt. Chem. [2] **146**, 1 (1936).

pyridylen passen als zu Terpyridyl, doch kann bezweifelt werden, ob er 1901 bei so kleinen Mengen richtig bestimmt worden ist. Sehr auffällig ist die hohe Oxydationsbeständigkeit der Bi- und besonders der Terpyridyle; gerade diese Eigenschaft gehört zu den wenigen, auch vom Nicotellin bekannten chemischen Eigenschaften.

Vergleicht man die Formeln der in ihrer Konstitution sicher erkannten Alkaloide des Tabaks, z. B. des Anatabins (II) und des Nicotins (III),



so erkennt man, daß ihnen allen ein Pyridinring gemeinsam ist, welcher in seiner  $\beta$ -Stellung mit einem weiteren Heterocyclus verknüpft ist, und zwar so, daß er in die  $\alpha$ -Stellung des zweiten Ringes eingreift. Besondere Beachtung verdienen dabei jene fünf Tabak-Alkaloide, bei denen der zweite Heteroring wieder ein hydrierter oder nicht hydrierter Pyridinring ist, nämlich das in relativ großer Menge vorhandene *l*- und *d,l*-Anatabin (II), sein N-Methylderivat, das *l*- und *d,l*-Anabasin und sein N-Methylderivat, schließlich das als einziges Bipyridyl im Tabak vorkommende  $\alpha,\beta'$ -Bipyridyl, welches zugleich im Sinne der chemischen Systematik die Muttersubstanz der übrigen aufgezählten Alkaloide vorstellt. Wir vermuteten nun, daß diese Gruppierung auch im Nicotellin vorkommen müsse; da kein anderes tricyclisches Alkaloid im Tabak nachgewiesen worden ist, konnte über die Verknüpfung des dritten Pyridylrestes zunächst nichts ausgesagt werden. Wir nehmen nun aber an, daß die Verwandtschaft der Tabakalkaloide darauf zurückzuführen ist, daß sie aus einer gemeinsamen Vorstufe entstehen, und daß dieser gemeinsame Baustein einen in  $\beta$ -Stellung substituierten Pyridinring enthält, sei es in hydrierter, sei es in partiell oder ganz dehydrierter Form. Aus diesem gemeinsamen Baustein würden dann durch Anbau weiterer Gruppen die 5- bzw. 6-Ringe entstehen, welche wir in Formel II und III explizit formuliert haben; diese Ringe könnten also einen wesentlich anderen Ursprung haben als der „gemeinsame Baustein“, den wir als irgendwie präformiert auffassen. Zu einem Terpyridyl müßte aber dann ein Weg führen, bei welchem der „präformierte Baustein“ zweimal eingebaut wird, wieder in der charakteristischen  $\alpha$ -Stellung zum Ringstickstoff des nunmehr das Mittelstück des Moleküls bildenden „andersartigen“ Ringes: diesen Bedingungen genügt aber als wahrscheinlichste Formel des Nicotellins nur eines der möglichen 48 Terpyridyle, nämlich das der Formel I.

Unsere Vermutungen betreffs der Biogenese der Nicotiana-Alkaloide weichen wohl mindestens teilweise von denen von *Robinson* ab, aber doch nicht mehr als die von *Schöpf*, von welchen sich unsere wieder unterscheiden; schließlich ist wichtig, daß Nicotinsäure selbst als physiologischer Vorläufer des Nicotins durch Versuche mit isotop markierter Nicotinsäure ausgeschlossen werden darf<sup>10</sup>. Die Biogenese der Tabakalkaloide ist auch mit der der Hygringruppe, dem Hyoscin-, dem Matrin- und dem Lupinintyp verknüpft worden<sup>11</sup>.

Da unser Hypothesengebäude vielleicht noch nicht den Einsatz des schwer zugänglichen Naturstoffes rechtfertigte, haben wir uns erst synthetischen Arbeiten zugewandt, und zwar versuchten wir durch eine auf den Wegen der *Hantzsch-Tschitschibabinschen* Methoden verlaufende Synthese das 3,2';6',3''-Terpyridyl (I) zu synthetisieren, und dann eine nach den Grundsätzen von *Schöpf*s „Synthesen unter zellmöglichen Bedingungen“ operierende Synthese.

Der zuerst genannte Weg wird besonders durch neuere amerikanische Arbeiten nahegelegt, welche z. B. die Synthese des 2,4,6-Tri- $\beta$ -pyridylpyridins, also eines Quaterpyridyls (IV) beschreiben, indem 2 Moleküle 3-Acetopyridin mit einem Molekül Nicotinsäurealdehyd und 1 Molekül Ammoniak in Acetatpuffer kondensiert wurden<sup>12</sup>. Für die von uns gewünschte Verbindung war also nur der Nicotinsäurealdehyd gegen Formaldehyd zu ersetzen. Allerdings haben Versuche von *R. Frank*<sup>13</sup> ergeben, daß die Reaktion auf aromatische Aldehyde beschränkt ist, weil insbesondere Formaldehyd Verharzung ergibt.

Deshalb haben wir zunächst versucht, auf diesem Wege das dem Terpyridyl I entsprechende 2,6-Diphenylpyridin zu synthetisieren. Die Synthese gab mit allerdings präparativ unbefriedigender Ausbeute ein Gemisch zweier Basen, welche über die Pikrate getrennt werden konnten: dem schwerer löslichen Pikrat entsprach eine Base, welche zwar den Schmelzpunkt des erwarteten 2,6-Diphenylpyridins aufwies, doch bewies der Schmelzpunkt des Pikrates, daß es sich um eine andere Base handeln muß. Da die durchgeführte Synthese bekanntlich nicht nur zu 2,6-disubstituierten Pyridinen führen kann, sondern auch zu den 2,4-Isomeren<sup>13,14</sup>, liegt hier offenbar das 2,4-Diphenylpyridin vor. Das leichter lösliche Pikrat war das des 2,6-Diphenylpyridins. Die beiden Basen waren auch papierchromatographisch deutlich verschieden.

<sup>10</sup> *R. F. Dawson, D. R. Christman und Ch. Anderson*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5114 (1953).

<sup>11</sup> *C. Schöpf*, Naturwiss. **38**, 186 (1951); Ann. Chem. **518**, 127 (1935). — *P. I. Mortimer*, Nature **172**, 74 (1953).

<sup>12</sup> *M. Weiss*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 200 (1952).

<sup>13</sup> *R. L. Frank und E. F. Riener*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4182 (1950).

<sup>14</sup> *R. L. Frank und R. P. Seven*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2631 (1949).

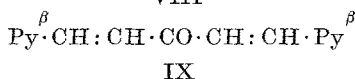
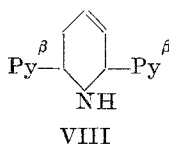
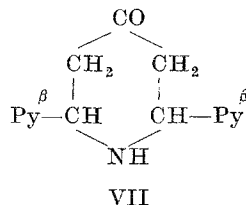
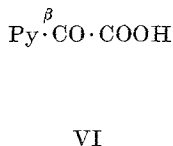
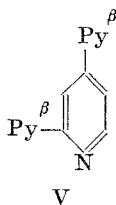
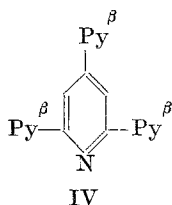
Jedenfalls war klargestellt, daß auch Formaldehyd verwendet werden kann.

Im Hauptversuch wurde nun 3-Acetopyridin mit Formaldehyd und Ammoniak-Eisessigpuffer umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch konnte eine Base isoliert werden, deren Analyse auf ein Terpyridyl stimmte, die aber niedriger (109 bis 111°) schmolz als Nicotellin und deren Salze zum Teil andere Schmelzpunkte zeigten als die des Alkaloides; auch der  $R_F$ -Wert im Papierchromatogramm war von dem des Nicotellins deutlich verschieden. Wir haben auch von dieser Verbindung das Infrarotspektrum untersucht und es mit dem des Nicotellins sowie den gut bekannten Bipyridylen sowie anderen substituierten Pyridinderivaten verglichen. Das synthetische Produkt zeigte Bande, welche auf in Stellung 2, 3 und 4 substituierte Pyridinringe hinwiesen, d. h. es entsprach einer Formulierung nach Formel V (2,4-Di- $\beta$ -pyridylpyridin). Im Infrarotspektrum des natürlichen Nicotellins waren die gleichen Gruppen nachweisbar, ausgenommen jene Absorptionen, welche mit der  $\gamma$ -Stellung eines Substituenten in Beziehung zu bringen waren, weil sie, mit etwa doppelter Intensität wie im synthetischen Terpyridyl V, auch im  $\gamma,\gamma'$ -Bipyridyl, aber nicht in den übrigen untersuchten Bipyridylen ( $\alpha,\alpha'$ -,  $\alpha,\beta'$ -,  $\beta,\beta'$ -) vorhanden waren. In Übereinstimmung mit unserer Erwartung zeigt das Infrarotspektrum des Nicotellins (I) höhere Symmetrie an als das des synthetischen Produktes V. Das Infrarotspektrum kann somit als wertvoller Beweis für die Konstitution des Nicotellins als 3,2';6',3''-Terpyridyl (I) gewertet werden. Auch der gerade auch bei den Bipyridylen erfüllten Regel, daß die symmetrischere Verbindung höher schmilzt als ihre Isomeren<sup>15</sup>, würde diese Zuordnung entsprechen. Schließlich ist das Pikrat von V ein Dipikrat.

Wir haben daraufhin unsere Vorstellungen über die Entstehung des Nicotellins in der Pflanze weiter entwickelt; zu den üblicherweise für solche Synthesen in Betracht zu ziehenden Stoffen gehören Aldehyde und Ketosäuren. Für den oben postulierten  $\beta$ -Pyridylbaustein kommt, wie besprochen, die Nicotinsäure nicht in Betracht; wir haben an ihren Aldehyd, auch an die zwar nicht beschriebene, vielleicht aber gar nicht so sehr unbeständige  $\beta$ -Pyridyl-glyoxylsäure (VI) gedacht, und zwar würden 2 Moleküle dieser Verbindung zum Aufbau von I benötigt. Als zweite Komponente ergibt sich dann die sehr oft für solche Synthesen herangezogene Acetondicarbonsäure. Unter spontaner Decarboxylierung käme man von diesen Grundstoffen aus zu einem Zwischenprodukt VII. Dieses könnte nach Reduktion der Piperidon-CO-gruppe zu CHOH Wasser abspalten, wodurch eine ungesättigte Verbindung VIII entstünde, die durch weitere Dehydrierung das Terpyridyl I ergeben würde. Natürlich

<sup>15</sup> E. R. Ward und L. A. Day, Research 5, 439 (1952).

käme auch direkte Reduktion der CO-Gruppe zu  $\text{CH}_2$  mit anschließender Dehydrierung zu I in Frage. Was uns aber an dem Zwischenprodukt VIII besonders interessierte, war die Lage der Doppelbindung, denn gerade diese Lage wurde im Anatabin (II), dem unter den Nebenalkaloiden des Tabaks vorwaltenden Produkte, nachgewiesen<sup>16</sup>.



Wir haben nun eine Versuchsreihe angesetzt, in welcher Nicotinaldehyd mit Aceton-dicarbonsäure und Ammoniak in gepufferter Lösung, also unter den von *Schöpf* eingehend untersuchten Bedingungen zur Reaktion gebracht wurde. Dieser synthetische Weg wäre wichtig gewesen, weil er für die Konstitution des entstehenden Terpyridyls beweisend gewesen wäre. Alle Versuche bei mittlerem pH (5 bis 8) ergaben ein und dasselbe Produkt, dem man nach dem angewandten synthetischen Wege und der durch Analyse ermittelten Bruttoformel die Struktur IX zuschreiben muß. Es ist also nicht mit dem erwarteten Produkt VII identisch, sondern unterscheidet sich von ihm dadurch, daß das  $\text{NH}_3$  nicht in das Endprodukt eingebaut wurde<sup>17</sup>. Versuche,  $\text{NH}_3$  wenigstens nachträglich in das Molekül einzubauen, haben bisher keinen Erfolg geübt.

### Experimenteller Teil.

#### *Untersuchungen am natürlichen Nicotellin.*

Analysen des im Hochvak. sublimierten Alkaloides ergaben:

C 77,38	H 5,02	( <i>Pictet</i> und <i>Rotschy</i> ) <sup>1</sup>
76,85	4,50	( <i>Kuffner</i> , nicht veröffentlicht, 1931)
77,20	4,87	” ” ” ”
77,0	4,7	( <i>Schoeller</i> )

<sup>16</sup> *E. Späth* und *F. Keszler*, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 239 (1937).

<sup>17</sup> Die Reaktion verläuft also unter den gewählten Bedingungen anders als unter denen der Synthesen von *P. Petrenko-Kritschenko* (Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1358 [1906]).

Ber. C 77,23      4,75 für  $C_{15}H_{11}N_3$  (MG ber. 233,26)  
 76,90            5,16 für  $C_{10}H_8N_2$  (MG ber. 156,18)

Molekulargewicht in Campher bzw. Campherchinon:

Gef. 195, 266, 271.

Der  $R_F$ -Wert des Nicotellins, aufsteigend auf Schleicher & Schüllpapier 2043a mit dem Gemisch von *Porter*, *Naghski* und *Eisner*<sup>18</sup> Butanol-Benzol-Acetatpuffer (pH 5,7) lag bei 0,78; mit Bromcyan und Benzidin ergibt die Base violette *König*-Reaktion.

Analyse des Goldsalzes (Schmp. 203 bis 204°; *Koflerblock*).

Gef. Kristallwasser 3,41%, Au 41,37% (Analyse *E. Späth*).

Ber.  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 HAuCl_4 \cdot 2 H_2O$ : Wasser 3,79, Au 41,55.

Nicotellinpikrat fällt in methylalkohol. Lösung als hellgelbes Gel, das beim Erwärmen auf dem Wasserbad kristallisiert. Nach Umlösen aus Methanol liegt sein Schmp. bei 219° u. Zers.<sup>4</sup>.

Aus dem Pikrat konnten präparativ (im Halbmikromaßstab) 60,8% Pikrinsäure isoliert werden, ber. für  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$ : 66,3%. Nach der Methode von *Kuffner* und *Schick*<sup>19</sup> gab auch das Pikrat den  $R_F$ -Wert 0,78 für das Alkaloid.

Ein vorhandenes Bromhydrat (Schmp. 253°; *Koflerblock*) enthielt 41,2% Br, ber.  $C_{15}H_{11}N_3 \cdot 2 HBr$ : 40,5%.

#### *Synthese des 2,4- und des 2,6-Diphenylpyridins.*

25 g Acetophenon, 18 g 38%iger Formaldehydlösung, 100 g Ammonacetat und 300 g Eisessig wurden 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die homogene Lösung wurde dann mit Wasser verdünnt und weitgehend eingedampft. Das Kondensat wurde auf dem Wasserbade mit 2 n  $H_2SO_4$  digeriert, filtriert und das Filtrat mit 5 n NaOH alkalisch gemacht. Die braune, ölige Abscheidung wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand ging bei 4 Torr und etwa 130° (Luftbadtemp.) als teilweise kristallisierendes Öl über (3,8 g). Durch Umsetzung mit alkohol. Pikrinsäure wurde ein Rohpikrat gefällt, das durch fraktionierte Kristallisation ein schwerer lösliches Pikrat vom Schmp. 194° (*Koflerblock*; bei etwa 170° ist ein Umwandlungspunkt erkennbar) und ein leichter lösliches vom Schmp. 170° ergab.

Analyse des Pikrates vom Schmp. 194°:

$C_{17}H_{13}N \cdot C_6H_5O_7N_3$ . Ber. C 60,00, H 3,50. Gef. C 60,45, H 3,85.

Die aus dem leichter löslichen 2,6-Diphenylpyridinpikrat erhaltliche Base haben wir nicht zur Kristallisation gebracht. Aus dem schwerer löslichen 2,4-Diphenylpyridinpikrat, Schmp. 194° erhielten wir durch Zersetzung mittels Colamin das bald kristallisierende 2,4-Diphenylpyridin (Schmp. nach Hochvakuumdestillation und Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser: 79 bis 81°; *Koflerblock*).

Im aufsteigenden Papierchromatogramm auf Schleicher & Schüllpapier 2043a zeigte bei Gegenwart einer Spur Essigsäure das 2,6-Diphenylpyridin

<sup>18</sup> *W. L. Porter, J. Naghski und A. Eisner*, Arch. Biochemistry **24**, 461 (1949).

<sup>19</sup> *F. Kuffner und K. Schick*, Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie, im Druck.



mit Wasser als Solvens einen  $R_F$ -Wert von 0,46, mit 80%igem wäßr. Dioxan 0,77. Die entsprechenden Werte für das unter gleichen Bedingungen aufgenommene 2,4-Diphenylpyridin waren 0,25 bzw. 0,59. Die Basen geben keine *König*-Reaktion, sie wurden mit alkohol. Jodlösung sichtbar gemacht.

*Synthese des 2,4-Di- $\beta$ -pyridyl-pyridins (3,2';4',3''-Terpyridyls, Formel V).*

10 g 3-Acetylpyridin, 7 g 38%iger Formaldehydlösung, 42 g Ammonacetat und 100 ml Eisessig wurden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, etwa 80 ml abdestilliert, mit 2 n NaOH alkalisch gemacht und die Base in Chloroform aufgenommen. Sie ging nach einem Vorlauf von Acetylpyridin bei 2 Torr und 180 bis 200° (Lufttemperatur) über. Durch Fällung mit Pikrinsäure (in Alkohol) wurden 6 g Dipikrat erhalten, dessen Schmp. durch Umkristallisieren aus Alkohol auf 203 bis 206° (*Kofler*block) gebracht wurde.

Das 2,4-Di- $\beta$ -pyridylpyridin-dipikrat wurde mit Diäthanolamin zersetzt, das Terpyridyl mit Chloroform aufgenommen und durch Abdampfen des Lösungsmittels und Stehen im Eisschrank zur Kristallisation gebracht. Schmp. nach nochmaliger Hochvakuumdestillation und Umkristallisieren aus absol. Äther: 109 bis 111° (*Kofler*). Erst nach gründlichem Trocknen bei 0,5 Torr und 80° gibt die Base die letzten Lösungsmittelspuren ab und liefert dann folgende Analysenzahlen:

$C_{15}H_{11}N_3$ . Ber. C 77,23, H 4,75. Gef. C 77,05, H 5,06.

Bei aufsteigender Chromatographie auf Schleicher & Schüll-Papier 2043a liefert das 2,4-Di- $\beta$ -pyridylpyridin unter den beim Nicotellin beschriebenen Bedingungen einen  $R_F$ -Wert von 0,82; die *König*-Reaktion ist ebenfalls violett.

*Infrarotspektren des Nicotellins (I) und des 2,4-Di- $\beta$ -pyridyl-pyridins (V).*

Das Infrarotspektrum des Nicotellins weist auf höhere Symmetrie hin als das des 2,4-Di- $\beta$ -pyridylpyridins. Beide Spektren weisen im kurzwelligen Gebiet die für  $CH_3$ ,  $CH_2$ ,  $NH_2$  und  $NH$  bekannten Absorptionen nicht auf. Sie zeigen Linien, welche im  $\alpha, \alpha'$ -,  $\alpha, \beta'$ -, sowie  $\beta, \beta'$ -Dipyridyl ausgeprägt sind und auch durch Vergleich mit anderen substituierten Pyridinen der  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Substitution im Pyridinring zugeschrieben werden können. Absorptionen bei 11,72 und 13,56  $\mu$ , welche im 2,4-Di- $\beta$ -pyridylpyridin, aber nicht im Nicotellin vorhanden sind, finden sich (in etwa doppelter Intensität) nur im  $\gamma, \gamma'$ -Dipyridyl; sie sind also offenbar für den  $\gamma$ -substituierten Pyridinring charakteristisch. Die Spektren sind also den Isomeren I bzw. V in der oben angegebenen Zuordnung zuzuschreiben.

*Versuche, das 2,6-Di- $\beta$ -pyridyl-pyridin I (Nicotellin?) unter sog. physiologischen Bedingungen zu synthetisieren.*

Wir beschreiben nur kurz Versuche, welche bei pH 5 (in Citratpuffern) und pH 6, 7, 8 (in Phosphatpuffern) ausgeführt wurden. Die Ansätze enthielten je 0,5 g Nicotinaldehyd (Pyridin-3-aldehyd); sie wurden hinsichtlich des Aldehyds auf  $\frac{m}{21}$ , hinsichtlich der Acetondicarbonsäure auf  $\frac{m}{42}$  eingestellt und enthielten je  $\frac{m}{13}$  Ammonchlorid und  $\frac{m}{15}$  Phosphatpuffer bzw.  $\frac{m}{10}$  Citratpuffer in der endgültigen Versuchslösung.

Aufarbeitung erfolgte nach mindestens 2wöchigem Stehen bei 15 bis 20°. Um sichere Decarboxylierung zu erreichen, wurde jeder Ansatz 30 Min. gekocht, dann mit 100 g Pottasche ungefähr gesättigt, die unter starker CO<sub>2</sub>-Entwicklung ausgeschiedene braune Masse im Ätherextraktor mittels Chloroform extrahiert (Chloroform bildet auf dieser Lösung die obere Schicht!), der Extrakt bei 0,4 Torr im Dreikugelrohr destilliert. Die bei 140 bis 180° übergelende Hauptfraktion kristallisierte, enthielt aber, wie im Papierchromatogramm leicht festzustellen, Nicotinsäure und drei weitere Verbindungen, welche positive *König*-Reaktion geben (Pyridinderivate mit freien  $\alpha$ -Stellungen in der Regel). Durch Umlösen aus Äther konnte eine ziemlich einheitliche Verbindung, Schmp. 145 bis 148° (*Kofler*) gewonnen werden, die im aufsteigenden Papierchromatogramm unter den beim Nicotellin angegebenen Bedingungen ein  $R_F$  von 0,77 zeigte, im Lichte der Analysenquarzlampe blaugrau fluoreszierte und violette *König*-Reaktion gab (die hartnäckigste Verunreinigung,  $R_F$  0,83, fluoresziert nicht und gibt rosa *König*-Reaktion). Die Analysen dieser Verbindung sind nicht befriedigend, weisen aber auf das 1,5-Di- $\beta$ -pyridyl-pentadien-(1,4)-on-(3) (Formel IX) hin.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76,25, H 5,12, N 11,86.  
Gef. C 75,27, 75,10; H 5,18, 5,22; N 11,78.

Die Verbindung gibt mit *Brady*-Reagens ein kristallisiertes 2,4-Dinitrophenyl-hydrizon<sup>20</sup>, Schmp. 181 bis 183° und Zers., aber keine *Duke*-Reaktion<sup>21</sup> auf sekundäre Amine, wie sie von Verbindung VII erwartet werden müßte.

Das Chlorhydrat schmolz ohne weitere Reinigung bei 200 bis 205° (*Kofler*), das Bromhydrat zersetzte sich bei 270°, das aus saurer Lösung gefällte Reineckat bleibt bis über 340° ungeschmolzen, das Pikrat schmilzt bei 205°, das Styphnat bei 218 bis 221°, das Pikrolonat bei 238° (Zers.).

Versuche, durch Stehenlassen mit flüssigem Ammoniak eine Ammoniak-anlagerung an IX unter Bildung von VII zu erzielen, wurden unter Bedingungen, wie sie zur Umwandlung von Phoron in Triacetonamin gebräuchlich sind, angestellt, doch wurde nur die eingesetzte Base wiedergewonnen.

C,H- und N-Bestimmungen, bei welchen nicht ausdrücklich andere Analytiker genannt wurden, hat Herr Dr. G. Kainz am hiesigen Institute ausgeführt.

Die vorliegende Arbeit wurde von der Austria Tabakwerke A. G. großzügig unterstützt<sup>22</sup>. Wir danken hierfür herzlichst, ferner danken wir der Dr. F. Raschig G. m. b. H. für die Überlassung von Nicotinaldehyd, den Herren Dr. H. Tschamler, R. Leutner und F. Grass für die Aufnahme und Interpretation der Infrarotaufnahmen und Herrn Dr. J. Derkosch für die Durchführung der potentiometrischen Titration.

<sup>20</sup> O. L. Brady, J. Chem. Soc. London 1931, 756.

<sup>21</sup> F. R. Duke, Ind. Eng. Chem., Analyt. Edit. 17, 196 (1945).

<sup>22</sup> Österr. Chem.-Ztg. 53, 94 (1952). — Fachl. Mitt. Österr. Tabak-Regie 1952/III, 23.