

Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

Oxidation von Nicotin und Chelatbildner durch Quecksilber(II)-Verbindungen

H. MÖHRLE, J. BERLITZ

Eingegangen am 2. Mai, 2007, angenommen am 9. Juli 2007

Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Universitätsstraße 1,
D-40225 Düsseldorf
h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Pharmazie 63: 7–13 (2008)

doi: 10.1691/ph.2008.7620

Die Dehydrierung von (S)-Nicotin (**1**) mit Quecksilberacetat in verdünnter Essigsäure ergibt kein Cotinin (**3**), sondern verläuft nur bis zur Iminiumstufe, wobei ganz überwiegend die 5'-Iminiumstruktur (**5**) ohne Beeinflussung des chiralen Zentrums 2' resultiert, weshalb die Borhydrid-Reduktion fast quantitativ wiederum zu (S)-Nicotin (**1**) führt. Für die Darstellung von Cotinin (**3**) erweist sich die Oxidation von (S)-**1** mit dem äquimolaren Komplex von Hg(II)-EDTA in reinem Wasser als beste Methode. Bei vorausgehender Alkalisierung des Ansatzes erfolgt dagegen auch eine Oxidation von freigesetztem EDTA bis zur Iminodiessigsäure (**10**) und Oxalsäure (**15**). Diese Nebenreaktion wird noch verstärkt bei Zugabe eines Überschusses von Chelatbildner, wodurch die Hg-Abscheidung als Maß für die Kontrolle der Dehydrierung von **1** wertlos wird. Überraschend ist das fast völlige Ausbleiben der Dehydrierung von **1** zum tertiären Carbenium-Ion **7** und die Folgereaktion des sekundären Carbenium-Ions **5**, das über sein Gleichgewicht mit dem Carbinolamin **5a** durch Hg(II)-EDTA erneut zur Lactamstufe **3** unter Konfigurationserhalt dehydriert wird.

Oxidation of nicotine and chelating agent by mercury(II)-compounds

The dehydrogenation of (S)-nicotine (**1**) with mercuric acetate in diluted acetic acid yields no cotinine (**3**), but reacts only to the iminium stage, resulting far predominant the 5'-iminium structure without affecting the chiral center at 2', therefore the reduction with borohydride nearly quantitatively gives rise to (S)-nicotine (**1**). For the preparation of cotinine (**3**) the best method proves the oxidation of (S)-**1** with the equimolecular complex Hg(II)-EDTA in pure water. With preliminary alkalization of the preparation an oxidation also of the liberated EDTA to iminodiacetic acid (**10**) and oxalic acid (**15**) occurs. This side reaction increase with an excess of chelating agent, which makes the precipitation of mercury as measuring system for control of the dehydrogenation invalid. Surprising is the nearly complete failure of the dehydrogenation to the tertiary carbenium ion and the consecutive reaction of the secondary carbenium ion **5**, which in equilibrium with its carbinolamine **5a** is again dehydrogenated with Hg(II)-EDTA to the lactam **3** with retention of the configuration.

1. Einleitung

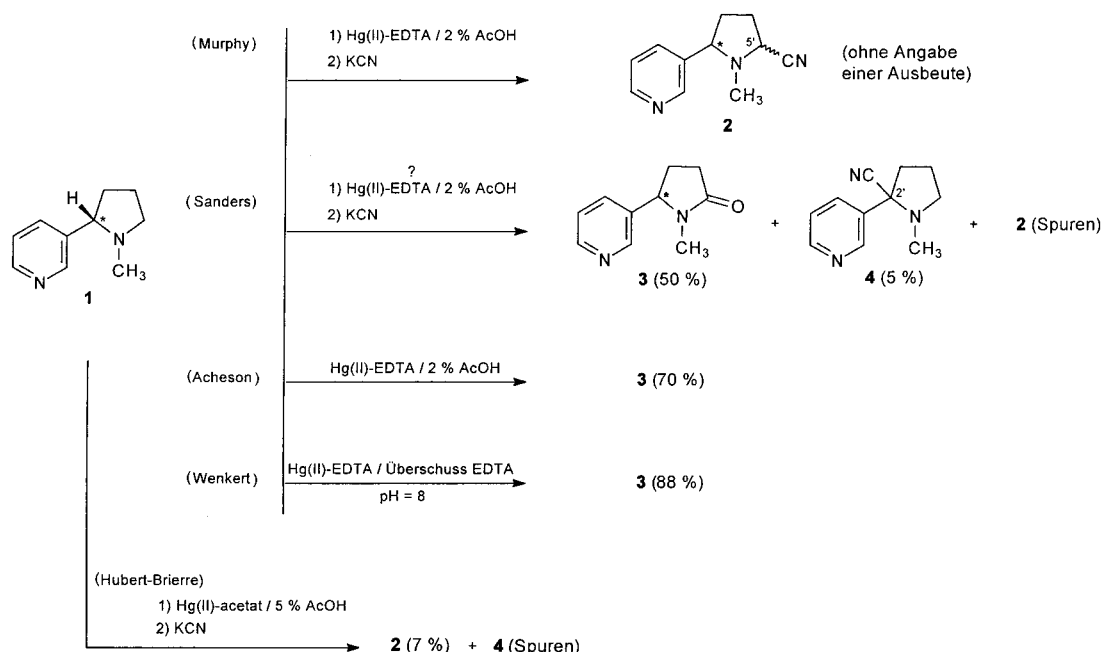
Bislang war Cotinin (**3**) allein als Hauptmetabolit und Biomarker zum Nachweis von Nicotin (**1**) bei Tabak-Konsum oder in Raucher-Atmosphäre von Bedeutung (Oruc et al. 2006). Während Nicotin nur eine Plasmahalbwertszeit von 1–2 Stunden aufweist, besitzt Cotinin eine solche von 15–20 Stunden (Ghosheh et al. 2000). Die Metabolisierung von Nicotin findet hauptsächlich in der Leber statt und führt in einer Ausbeute von 70 % zu Cotinin (Tutka et al. 2005).

Da nach neueren Untersuchungen (Terry et al. 2005) Cotinin in Labortests Gehirnzellen vor dem Absterben schützt,

in Versuchen an Affen eine Verbesserung der Gedächtnisleistungen bewirkt und an Ratten antipsychotische Eigenschaften aufweist, gilt Cotinin als potentieller Arzneistoff gegen Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen, sowie zur Behandlung von Schizophrenie.

In diesem Zusammenhang ist der einfache Zugang zu Cotinin durch Oxidation von Nicotin von Interesse. Diese Darstellung ist grundsätzlich in verschiedenen Modifikationen durch Quecksilber(II)-Dehydrierungen (Berlitz 1994) zu erreichen. Jedoch machen die wechselnden, teilweise ungenau beschriebenen Bedingungen eine Untersuchung des Reaktionsverlaufs mit entsprechender Optimierung notwendig.

Schema 1



2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-acetat wurde erstmals von Gadamer (1919) beschrieben, wobei die Oxidation über eine Oxidationsstufe zum Quecksilber(I)-acetat verläuft. Genauere Untersuchungen (Leonard und Morrow 1958) ergaben, dass im Allgemeinen aus der Reaktion die Iminiumverbindungen bzw. entsprechende Enamine resultieren. Bei Anwendung dieser Methode traten insbesondere bei bei Alkaloiden zuweilen C-Mercurierungen auf, wobei diese Produkte aufgrund ihrer schwierigen Spaltbarkeit nicht nur die Ausbeute minderten, sondern auch die Aufarbeitung erschwerten. Um dies zu vermeiden, führte Knabe (1959) die Dehydrierung unter Zusatz des Dinatriumsalzes der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) durch. Tatsächlich ergab sich hierdurch eine weitgehende Verhinderung von C-Mercurierungen und die Oxidation erfolgte nunmehr über zwei Oxidationsstufen unter Abscheidung von metallischem Quecksilber. Trotzdem wurde auch danach immer davon ausgegangen, dass der Reaktionsverlauf nach gleichem Mechanismus erfolgt. Untersuchungen von Möhrle et al. (1965) zeigten indes, dass bei Nicotin nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeit durch Zusatz von EDTA stark erhöht wird, sondern dabei auch eine über einen Zweielektronenentzug hinausgehende Oxidation eintritt. Um übersichtlichere Verhältnisse zu erhalten, wurde deshalb Dinatrium-quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] *in situ* aus gelbem Quecksilberoxid und EDTA hergestellt (Möhrle und Gundlach 1969), wobei auch auf den üblichen Essigsäurezusatz verzichtet werden konnte. Diese Methode der Dehydrierung bei höherem pH-Wert erwies sich als vorteilhaft, insbesondere wenn noch Nachbargruppen mitreagierten.

Murphy (1973) oxidierte Nicotin (**1**) nach der Knabe-Methode und beschrieb als Reaktionsprodukt nach Zugabe von KCN die Bildung von 5'-Cyannicotin (**2**) als einziges Produkt ohne Angabe einer Ausbeute. Die Nacharbeitung dieser Arbeit durch Sanders et al. (1975) – wobei allerdings nicht sicher hervorgeht, ob er mit oder ohne EDTA-Zusatz mit Hg(OAc)₂ dehydriert hat – ergab zu 50 % Cotinin (**3**)

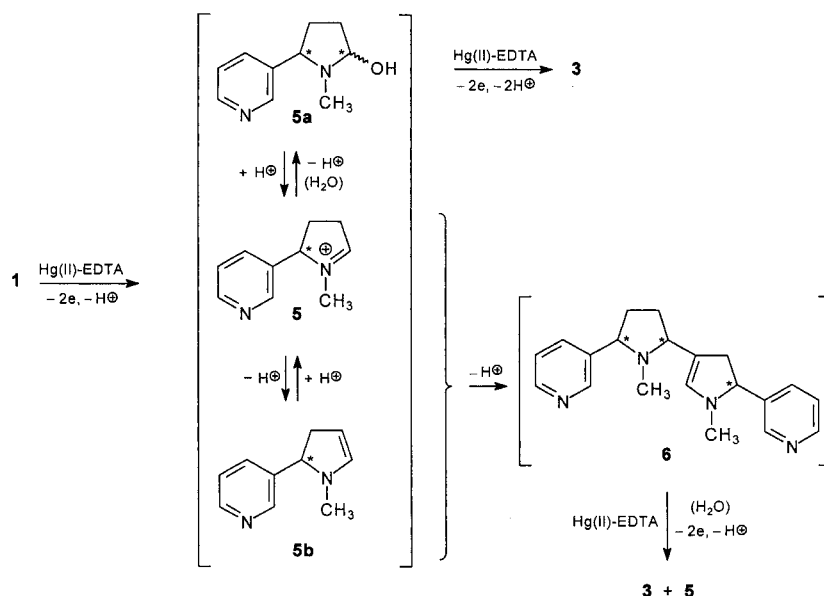
und nach KCN-Behandlung des Ansatzes 2'-Cyannicotin (**4**), während 5'-Cyannicotin (**2**) nur gaschromatographisch in Spuren nachgewiesen werden konnte. Hubert-Brierre et al. (1975) dehydrierte **1** mit Quecksilber(II)-acetat ohne EDTA-Zusatz und erhielt nach Umsatz mit KCN nur die beiden Cyannicotine **4** bzw. **2** in geringer Ausbeute. Acheson et al. (1980) oxidierte **1** weitgehend nach der Knabe-Methode in 2 % Essigsäure mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA und gewann als einziges Produkt 70 % **3**. Wenkert und Angell (1988) beschreiben ohne genaue experimentelle Angaben die Oxidation von **1** entsprechend einer Methode von Bosch et al. (1983) mit Hg(II)-EDTA bei pH 8.0 und extrem langer Reaktionszeit mit einem Umsatz zu 88 % **3**. Da die Ausbeuten meist nicht spezifiziert sind, d.h. nicht klar ist, ob es sich um Rohprodukt oder Reinsubstanz handelt und auch die Methodik beispielsweise eine Pufferung oder einen Überschuss an EDTA nicht erkennen lässt, waren vergleichende Untersuchungen notwendig.

2.1. Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen

Bei Modellversuchen mit Hg(II)-EDTA analog Acheson et al. (1980) in 2 % Essigsäure konnten auch wir aus **1** als einziges Reaktionsprodukt nur **3** erhalten, wobei sich allerdings bei der Aufarbeitung eine erschöpfende Extraktion mit Methylenchlorid einer wiederholten Ausschüttelung mit Chloroform als überlegen erwies. Weiterhin zeigte sich, wie bereits früher an anderem Substrat beobachtet (Möhrle und Gundlach 1969; Möhrle und Claas 1986), dass in Wasser ohne Essigsäurezusatz eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit mit gleichzeitiger Verbesserung der Ausbeute an **3** erfolgte. Eine weitere Steigerung der Ausbeute durch eine Verlängerung der Reaktionszeit von einer auf 18 Stunden war nicht festzustellen.

Bei der Aufarbeitung konnte durch Zugabe von Kaliumcarbonat die Extraktionshäufigkeit bei gleicher Ausbeute herabgesetzt werden. Dagegen ergab der Zusatz von Ammoniumsulfat, wohl durch einen Einsalzeffekt, eine Verminderung der Ausbeute.

Schema 2



Nach mehrfacher Kugelrohrdestillation fällt **3** als hygroskopischer Feststoff analysenrein an. Die Ausbeute an **3** wurde bei den Modellversuchen gaschromatographisch ermittelt, wozu die Rohextrakte über eine kurze Chromatographiesäule mit neutralem Aluminiumoxid gegeben und das Eluat mit einem gewogenen internen Standard versetzt wurde. Als Ergebnis der Modellversuche zur Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1** ist festzustellen, dass es sich bei der Angabe von Acheson et al. (1980) nur um eine Rohausbeute gehandelt haben kann. Als optimales Verfahren erwies sich vielmehr der Einsatz des reinen Hg(II)-EDTA-Komplexes in Wasser, der bereits nach einstündiger Reaktionszeit und nachfolgender erschöpfender Extraktion mit Methylenchlorid zu 84 % Rohprodukt mit 58 % reinem Cotinin (**3**) führte.

Bei der Dehydrierung von **1** ist für die Bildung des Lactams **3** als Primärstufe die Iminiumstufe **5** anzunehmen, die in Wasser im Gleichgewicht mit dem unter Protonenabgabe entstehenden Carbinolamin **5a** steht. Durch eine weitere Dehydrierung dieser Spezies resultiert hieraus **3**. Allerdings kann auch grundsätzlich **5** durch Protonenabgabe in das Enamin **5b** übergehen und aus diesem Gleichgewicht in einer Aldimin-Kondensation das „Dimer“ **6** entstehen, aus dem durch eine erneute Dehydrierung **3** unter Regenerierung von einem Mol **5** resultiert. Realiter müsste dann jedoch entsprechend Wenkert und Angell (1988) mit längerer Reaktionsdauer die Lactamausbeute deutlich ansteigen, was jedoch nicht beobachtet wird und damit auszuschließen ist.

Bei keiner der bislang beschriebenen Hg(II)-Dehydrierung von **1** wurde eine Aussage zur optischen Aktivität des Dehydrierungsprodukts getroffen, obwohl jeweils enantiomerenreines Edukt vorlag. Deshalb wurde nunmehr die spezifische Drehung des gewonnenen Cotinins (**3**) bestimmt und die Übereinstimmung in Drehsinn und Größe mit einem auf anderen Wege von Möhrle und Sieker (1976) gewonnenen (*S*)-Cotinin festgestellt. Die Reduktion des Oxidationsprodukts **3** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab mit dem Ausgangsmaterial **1** identische Werte.

Der vollständige Erhalt der Konfiguration bei der Dehydrierung beweist, dass innerhalb der Messgenauigkeit der Methode das tertiäre C-Atom im Pyrrolidinring auch inter-

mediär keinen sp^2 -hybridisierten Zustand durchläuft, und schließt damit die 2'-Methyleniminiumverbindung **7** als Vorstufe bei der Lactambildung aus.

2.2. pH-modifizierte Dehydrierung

Am Beispiel der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-Methylpiperidin wurde von Claas (1980) gezeigt, dass die Lactamausbeute mit abnehmendem Essigsäureanteil am Lösungsmittel und damit steigendem pH-Wert zunimmt. Bosch et al. (1983) stellten ihre Dehydrierungslösung mit Natronlauge auf pH = 9 ein, wobei aber gleichzeitig mit einem Überschuss an EDTA gearbeitet wurde, und überführten so Indolylmethylpiperidin-Derivate in die entsprechenden Lactame. Diese Methode aufgreifend, erhielten Wenkert und Angell (1988) bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von **1** und *N*-Methylanabasin unter schwach alkalischen Bedingungen die zugehörigen Lactame in hoher Ausbeute. Allerdings fehlen genaue experimentelle Angaben über Pufferung und Quecksilberabscheidung.

Die Nacharbeitung der Versuche, bei denen die Hg(II)-EDTA-Lösung vor der Dehydrierung auf pH 8 bzw. pH 9 eingestellt wurde, generierte aus **1** die gleichen Roh- und Lactamausbeuten wie in denen ohne pH-Wert-Veränderung. In der Dünnschicht- und Gaschromatographie konnten keine weiteren Produkte detektiert werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit führte zum selben Ergebnis.

Im Verlauf der Dehydrierung sank der pH-Wert auf ca. 6 und erreichte damit das Niveau der Dehydrierung ohne Alkalizusatz. Die Quecksilberabscheidung überstieg den Wert unter Standardbedingungen beträchtlich. Diese Beobachtungen ließen vermuten, dass im schwach alkalischen Milieu neben der Dehydrierung von **1** zum Lactam **3** weitere Oxidationen unter Bildung saurer Substanzen ablaufen. Dass diese Nebenprodukte aus Nicotin (**1**) entstehen, ist aufgrund der unveränderten Produktverteilung unwahrscheinlich. So kommt eine „Selbstdehydrierung“ des Komplexbildners in Betracht. Jedenfalls erhöht die Alkalizugabe bei der Dehydrierung von **1** die Ausbeute an **3** nicht, obwohl dies bei einem größeren Carbinolaminanteil des Primär-Dehydrierungsprodukts und einer höheren Stabilität des Hg(II)-EDTA-Komplexes plausibel wäre.

Tabelle: Selbstdehydrierung von Hg(II)-EDTA

| Versuch | Molares Verhältnis HgO Na ₂ EDTA | | pH-Wert vor Dehydrierung | Hg ⁰ -Abscheidung bez. auf HgO | pH-Wert nach Dehydrg. (1 h) |
|---------|---|---|--------------------------|---|-----------------------------|
| I | 1 | 1 | 6 | 1% | 6 |
| II | 1 | 2 | 6 | 15% | 6 |
| III | 1 | 1 | 9* | 43% | 6 |
| IV | 1 | 2 | 9* | 97% | 6–7 |
| V** | 1 | 1 | 9* | 95% | 9 (2 h) |

* Durch NaOH-Zugabe eingestellt

** pH-Wert durch NaOH-Zugabe konstant gehalten (Reaktionszeit hier 2 h)

2.3. Selbstdehydrierung von Hg(II)-EDTA

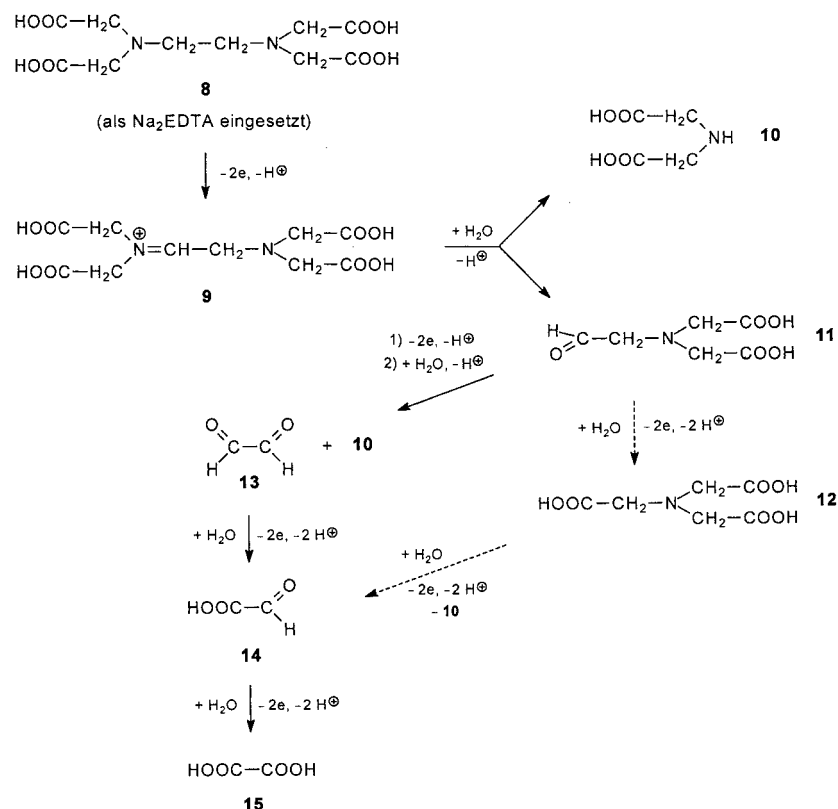
Bereits Möhrle und Mehrens (1999) hatten bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von *N*-Arylpiperidinen neben anderen Produkten „Dimere“, die über eine Methylenbrücke verbunden waren, in Spuren beobachtet. Die Herkunft dieser Methylengruppe wurde aus einer oxidativen Zersetzung von EDTA vermutet, da Dimere dieses Typs bei der Umsetzung mit Hg(II)-acetat allein ausblieben. Deshalb sollte nunmehr geklärt werden, ob und unter welchen Bedingungen eine „Selbstdehydrierung“ des Hg(II)-EDTA-Komplexes abläuft. Dazu wurden Lösungen von Quecksilberoxid und Na₂EDTA in wechselndem Verhältnis und bei unterschiedlichem pH-Wert im Wasserbad erhitzt. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Quecksilberabscheidung und des pH-Werts.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, war die Umsatzrate der äquimolaren Hg(II)-EDTA-Lösung – analog zu den Ergebnissen von Möhrle und Mehrens (1999) – marginal. Bei molarem Überschuss an Komplexbildner stieg die Hg-Abscheidung jedoch signifikant an, woraus zu schließen ist, dass zumindest teilweise freies EDTA als Dehydrierungssubstrat fungiert. Überraschend waren die Ergebnisse

nach dem Wechsel in den schwach alkalischen Bereich. So fielen aus der vor dem Erhitzen alkalisch gestellten Lösung bei der Reaktion fast die Hälfte des eingesetzten HgO als Quecksilber aus, wobei der pH-Wert auf 6 abfiel (III). Bei einem molaren Überschuss an Komplexbildner und Alkalisierung (IV) wird nahezu die gesamte Quecksilbermenge als Metall abgeschieden und der pH-Wert liegt nach der Dehydrierung geringfügig über dem einer äquimolaren Lösung. Der Überschuss an Na₂EDTA wirkt offensichtlich als Puffer und hält die Wasserstoffionenkonzentration in einem für die Selbstdehydrierung günstigen Bereich und erhöht zusätzlich die Menge Oxidationssubstrat. Im Ansatz V wurde der pH-Wert während der Umsetzung einer äquimolaren Hg(II)-EDTA-Lösung durch Zugabe von Natronlauge konstant gehalten, bis kein pH-Abfall mehr eintrat. Erwartungsgemäß war die Quecksilberabscheidung auch hier nahezu quantitativ.

Durch Ausschütteln der Ansätze mit organischen Lösungsmitteln konnten keine definierten Oxidationsprodukte gewonnen werden. Aus dem filtrierten Dehydrierungsansatz von V fiel nach Ansäuern die freie EDTA-Säure in 69 % Ausbeute aus. Dieses Ergebnis war erstaunlich, da bei fast vollständiger Quecksilberabscheidung höchstens 31 % des

Schema 3



Komplexbildners oxidiert wurden. Des Weiteren erfolgte bei Zugabe von Calciumchloridlösung zu dem neutralisierten Ansatz die Bildung eines Niederschlags von 22 % Calciumoxalat-dihydrat, wobei nachgewiesenermaßen Na_2EDTA , Hg(II)-EDTA , Iminodiessigsäure (**10**), Glyoxal (**13**) und Glyoxylsäure (**14**) nicht stören. Glyoxylsäure konnte auch dünnschichtchromatographisch ausgeschlossen werden. Dagegen wurde Iminodiessigsäure (**10**), durch ein- und zweidimensionale Dünnschichtchromatographie identifiziert. Der Haupt-Reaktionsweg der Dehydrierung von EDTA (**8**) kann daher wie in Schema 3 dargestellt angenommen werden:

Die Oxidation von **8** entspricht, wenn keine *N*-Protonierung vorliegt, der normalen Hg(II)-EDTA -Dehydrierung eines tertiärenamins zur Iminiumverbindung mit anschließender Hydrolyse zur Iminodiessigsäure (**10**) und **11**. Als sekundäres Amin wird **10** nicht weiter oxidiert, wogegen **11** als α -Aminoaldehyd äußerst leicht durch Hg(II)-EDTA (Möhrle und Schittenhelm 1971) zur Dicarboxonylverbindung, hier Glyoxal (**13**), dehydriert wird. **13** erfährt eine Oxidation zur Glyoxylsäure (**14**), die bei $\text{pH} = 6$ weitgehend stabil ist (Möhrle und Mehrens 1999). Indessen zeigt eine neutralisierte Glyoxylsäurelösung mit auf $\text{pH} = 9$ eingestellter Hg(II)-EDTA -Lösung unter sofort einsetzender Quecksilberabscheidung nach der üblichen Reaktionszeit 92 % Hg bezogen auf einen Zwei-Elektronen-Übergang. Durch Fällung mit überschüssiger Calciumchloridlösung wird Calciumoxalat-dihydrat in 93 % Ausbeute gewonnen. Somit indiziert die Entstehung von Oxalsäure bei der „Selbstdehydrierung“ von Hg(II)-EDTA die Oxidationsfolge über Glyoxal und stimmt mit dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus überein. Der pH-Abfall ist dabei auf die Bildung einer Carbonsäurefunktion aus der neutralen Aldehydfunktion zurückzuführen. Die Ausbeute von 22 % Calciumoxalat-dihydrat bei einer Rückgewinnung von 69 % freier EDTA steht damit in Einklang. Aus einem Molekül EDTA entstehen unter Übergang von insgesamt 8 Elektronen 2 Moleküle Iminodiessigsäure (**10**) und 1 Mol Oxalsäure (**15**).

Die „Selbstdehydrierung“ von Hg(II)-EDTA läuft nur deswegen unbedeutend ab, weil die Komplexdissoziationskonstante extrem gering ist und auch bei $\text{pH} = 6$ fast ausschließlich das undissoziierte Chelat vorliegt. Der minimale Anteil an freiem Komplexbildner bildet – entsprechend Natriumedetat – ein Dianion aus, in dem beide Aminfunktionen protoniert und damit der Dehydrierung praktisch nicht zugänglich sind. Bei einer Erhöhung des pH-Werts erfolgt jedoch eine sukzessive Deprotonierung der EDTA-Dianionen was zur Dehydrierbarkeit von entsprechenden EDTA-Spezies führt.

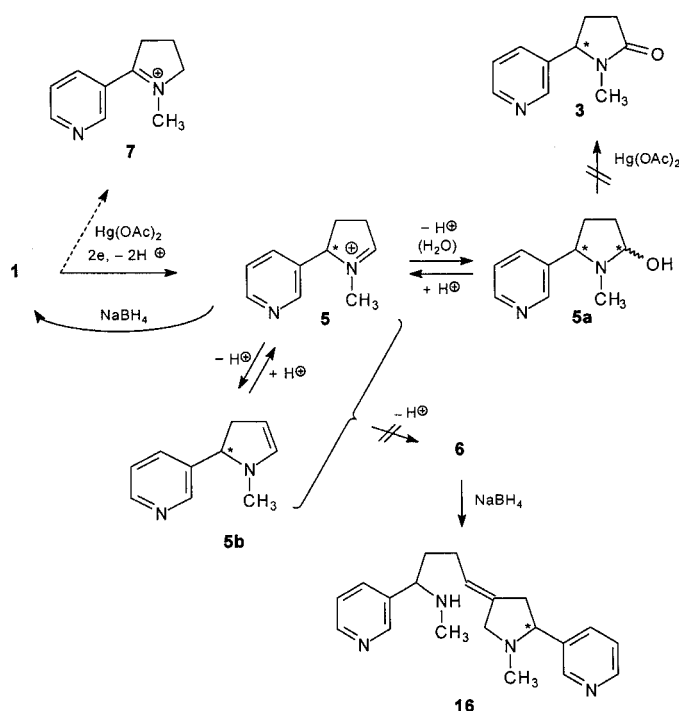
2.4. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von Nicotin

Nachdem Murphy (1973) aus Nicotin (**1**) mit der Knabe-Methode nur das Pseudocyanid **2** aus einer Iminiumverbindung aber kein Cotinin (**3**) erhielt, Sanders et al. (1975) ohne eindeutige Angaben zur Methode eine mittlere Ausbeute an **3** beschrieb und schließlich Hubert-Brierre et al. (1975) bei der Hg(OAc)_2 -Dehydrierung nach KCN-Behandlung lediglich die Pseudocyanide **4** und **2** nachwies, war zu klären, inwieweit der Zusatz des Komplexbildners für die Lactambildung erforderlich ist. Dabei erschien Kaliumcyanid als „Abfangreagens“ aufgrund der geringen Ausbeute an Produkten wenig geeignet.

Unter einstündigem Erhitzen von **1** mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-acetat in 3 % Essigsäure schied sich praktisch exakt die für einen Zwei-Elektronen-Übergang berechnete Menge Hg(I)-acetat ab. Nach der modifizierten Aufarbeitung wurden weder **3** noch unverändertes **1** extrahiert. Dünnschichtchromatographisch erschien lediglich ein sich nur geringfügig vom Start lösender Fleck, der mit Dragendorffs Reagenz rot angefärbt wurde. Eine schwache Gelbfärbung der Reaktionslösung machte eine Polymerisierung größeren Ausmaßes unwahrscheinlich.

Deshalb wurde ein erneuter Reaktionsansatz nach Filtration eingeengt und anschließend mit Methanol und Natriumborhydrid im Überschuss versetzt. Neben umfangreicher

Schema 4



Quecksilberabscheidung wurde nach üblicher Aufarbeitung und Destillation Nicotin (**1**) in einer Ausbeute von 91 % bezogen auf die zur Dehydrierung eingesetzte Menge isoliert. Die Messung des Drehwinkels ergab zu 98 % den Wert des Ausgangsmaterials bei gleicher Orientierung. Es ist daher davon auszugehen, dass durch Hg(II)-acetat-Dehydrierung fast ausschließlich die Iminiumverbindung **5** und wenn überhaupt nur marginal die isomere Struktur **7** generiert wird, jedoch keine dimere Verbindung **6** oder das Lactam **3** entsteht. Somit werden die an Piperidinen gemachten Beobachtungen (Möhrle und Claas 1988) auch für das Pyrrolidin **1** bestätigt, nach der die Lactamstufe leichter durch Dehydrierung mit Hg(II)-EDTA als mit Hg(II)-acetat erreicht wird. Desweiteren wird trotz der Produktverteilung die Übereinstimmung der bevorzugten Reaktionsrichtung in beiden Dehydrierungsverfahren gesichert.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linstrom-Apparatur, unkorrigiert; Reichert Thermovar-Heiztischmikroskop. Elementaranalysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer; die Ergebnisse lagen bei den beschriebenen Verbindungen innerhalb von 0.3 % absolut. IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 177, Perkin-Elmer FT-IR-Spektralphotometer 1600. ¹H-NMR-Spektren: 80 MHz Varian FT-80A, 200 MHz Bruker AC 200F. ¹³C-NMR: 50 MHz Bruker AC 200F. Simulationen und Iterationen von NMR-Spektren: Programm: Bruker WIN-DAISY in Verbund mit WIN-NMR auf IBM PC 386, Laokoon III auf Atari 1040 ST^F. Optische Drehung: Halbschattenpolarimeter Zeiss, Typ V Dr Na, Küvettenlänge 2 dm, Messtemperatur 20 °C. EI-Massenspektren: MS Finnigan 3500 und Finnigan 4000, Ionisierungsenergie 70 eV; Verdampfungstemperatur in Klammern. Säulenchromatographie: „Kieselgel“ (Kieselgel 0.063-0.2 mm); „Aluminiumoxid, neutral“ (Aluminiumoxid Fluka, neutral, Aktivitätsstufe II nach Brockmann, Korngröße 0.05–0.15 mm; bei Angabe eines R_f-Werts bezieht sich dieser auf das Elutionsmittel als Fließmittel. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) Detektion: UV-Lösung bei 254 und 365 nm, Iod-Dampf, Dragendorffs Reagenz (Nachsprühen mit 10 % H₂SO₄), Ninhydrin-Reagenz.

3.2. Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (AV 1)

Analog Möhrle und Gundlach (1969) werden, sofern nicht anderes angegeben, 8 Oxidations-Äquivalente (entspr. der vierfachen molaren Menge bezogen auf die zu dehydrierende Substanz) gelbes Quecksilberoxid und Dinatriumethyldiamintetraacetat-dihydrat (Na₂EDTA · 2 H₂O) bei RT unter Rühren – falls nichts anderes angegeben – in 40 ml H₂O gelöst. Die ausgewiesene Menge Dehydrierungssubstrat wird zur im siedenden Wasserbad erwärmt und mit N₂ begasten Hg(II)-EDTA-Lösung gegeben. Unter Rückflusskühlung und N₂ wird der Ansatz 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird noch heiß filtriert und das elementare Hg gravimetrisch bestimmt (Kontrolle durch rhodanometrische Titration). Falls in einem H₂O/EtOH-Gemisch gearbeitet wird, entfernt man das EtOH i. Vak. weitgehend. Wenn nicht abweichend vermerkt, wird die Lösung tropfenweise mit 20 % NaOH-Lösung alkalisiert und mit CH₂Cl₂ erschöpfend ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

3.3. Modell-Dehydrierungen von (S) 3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin = (S) Nicotin (**1**)

Standard-Ansatz: 1.62 g (10 mmol) **1**, 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO/14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O (= 8 Oxid.-Äquiv.). Reaktions-Volumen: 40 ml. Reaktionslösungsmittel (RL). Reaktionszeit (RZ).

Aufarbeitung: Filtration vom abgeschiedenen Hg, anschließende Alkalisierung des Filtrats und Extraktion mit organischem Lösemittel (LM). Die eingeeingten LM-Extrakte werden über eine „Reinigungssäule“ (Aluminiumoxid (neutral), Länge 4 cm, Durchmesser 2 cm) gegeben und mit CHCl₃/EtOH (100 : 5) eluiert. Das Eluat wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Gaschromatographische Beurteilung der Ausbeute: Gerät: Hewlett-Packard HP 5790. Säule: gepackt, 10 % Carbowax + 10 % KOH auf Chromosorb WAW. Injektortemperatur: 230 °C, Ofentemperatur: 210 °C, Detektortemperatur: 230 °C. Probenlösung: 0.5 % in *tert*-Butylmethylether, Einspritzvolumen: 0.8 µl, Vergleichssubstanz: 2-Pyrrolidon. Trägergas: Stickstoff 30 ml/min. Detektor: FID, Detektorgase: Wasserstoff 30 ml/min, synth. Luft 240 ml/min, t_R (2-Pyrrolidon): 2.86 min, t_R (Cotinin (**3**)): 24 min.

Neben **3** werden keine weiteren Produkte detektiert, durch Vergleich mit einer eingewogenen Mischung von kristallinem, analysenreinem **3** und 2-Pyrrolidon wird die Ausbeute auch bei öligem Anfall von **3** verifiziert.

3.3.1. Dehydrierungen in 2 % Essigsäure (RL)

Standardansatz nach 3.3.

A) RZ: 2 h. Hg-Abscheidung: 3.25 g (81 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: 3 × 100 ml CHCl₃. Ausb. an **3**: 34 % (GC).

B) RZ: 2 h. Hg-Abscheidung: 3.29 g (82 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: CH₂Cl₂, erschöpfend. Ausb. an **3**: 46 % (GC). Trennung von **1** und **3** durch SC (Kieselgel, Länge 18 cm, Durchmesser 2 cm) Elution mit CHCl₃/EtOH (100 : 5): **3** (R_f = 0.3); **1** (R_f = 0.15) Ausb. 10 %.

C) RZ: 4 h. Hg-Abscheidung: 3.95 g (98 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.48 g). Ausb. an **3**: 56 % (GC).

3.3.2. Dehydrierungen in Wasser (RL)

Standardansatz nach 3.3.

D) RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 4.05 g (101 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.48 g). Ausb. an **3**: 58 % (GC).

E) RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 4.03 g (100 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: 3 × 100 ml CH₂Cl₂ (Rohausbeute: 1.15 g). Ausb. an **3**: 53 % (GC).

F) RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 4.09 g (102 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Nach Sättigung mit Ammoniumsulfat, LM: 3 × 100 ml CH₂Cl₂ (Rohausbeute: 1.09 g). Ausb. an **3**: 42 % (GC).

G) RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 4.05 g (101 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Nach Sättigung mit Kaliumcarbonat, LM: 3 × 100 ml CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.50 g). Ausb. an **3**: 58 % (GC).

H) RZ: 18 h. Hg-Abscheidung: 4.31 g (107 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.30 g). Ausb. an **3**: 56 % (GC).

3.3.3. Dehydrierungen in Wasser/Ethanol (RL)

Standardansatz nach 3.3.

I) RL: Wasser/Ethanol (1 : 1). RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 4.11 g (102 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Nach weitgehender Entfernung von EtOH, LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.39 g). Ausb. an **3**: 52 % (GC).

3.3.4. Dehydrierungen bei verschiedenem pH-Wert

Standardansatz nach 3.3.

K) RL: Wasser, aber Hg(II)EDTA-Lösung mit 20 % NaOH auf pH = 8 eingestellt. RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 5.09 g (127 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). pH-Wert nach Dehydrierung: 6. LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.44 g). Ausb. an **3**: 56 % (GC).

L) RL: Wasser, aber Hg(II)EDTA-Lösung mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt. RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 5.58 g (139 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). pH-Wert nach Dehydrierung: 6. LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.39 g). Ausb. an **3**: 56 % (GC).

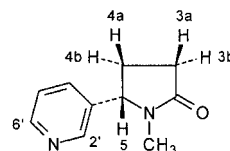
M) RL: Wasser, aber Hg(II)EDTA-Lösung mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt. RZ: 18 h. Hg-Abscheidung: 6.26 g (146 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.46 g). Ausb. an **3**: 55 % (GC).

3.3.5. Dehydrierungen mit Überschuss an Natriumedetat

N) Standardansatz nach 3.3 mit zusätzlich 14.89 g Na₂EDTA · 2 H₂O. RL: Wasser, aber Ansatz mit 20 % NaOH auf pH = 8 eingestellt. RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 7.55 g (188 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). pH-Wert nach Dehydrierung: 7. LM: CH₂Cl₂, erschöpfend (Rohausbeute: 1.39 g). Ausb. an **3**: 52 % (GC).

3.4. (S)-1-Methyl-5-(3-pyridyl)-2-pyrrolidinon = (S)-Cotinin (**3**)

Darstellung aus **1** vgl. insbesondere 3.3.2. Sdp. 170 °C (Luftbadtemperatur)/0.27 mbar (Acheson et al. (1980): 142–144 °C/0.13 mbar). Weiße, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 50 °C (Acheson et al. (1980): 40–43 °C). IR (CHCl₃) entspr. Möhrle und Sieker (1976). MS entspr. Nguyen und Castagnoli Jr (1978). Optische Drehung (Wasser, c = 1 mol/l) entspr. Möhrle und Sieker (1976).



¹H NMR [vergl. Hubert-Brierre et al. (1975), Shibagaki et al. (1985): a) (CDCl₃, 200 MHz, c = 0.7 mol/l): δ (ppm) = 1.79–2.01 (m, 1 H, 4b-H), 2.69 (s, 3 H, CH₃), 2.39–2.75 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 4.60 (t', 1 H, 5-H) (Kopplungen sind iterativ bestimmt). 7.37 (ddd, 1 H, 5'-H, ³J_{5'4'} = 7.7 Hz, ³J_{5'6'} = 4.8 Hz, ⁵J_{5'2'} = 0.7 Hz), 7.56 (d't', 1 H, 4'-H, ³J_{4'5'} = 7.9 Hz, ⁴J' = 2 Hz), 8.53 (d, 1 H, 2'-H, ⁴J_{2'4'} = 2.1 Hz), 8.61 (dd, 1 H, 6'-H, ³J = 4.8 Hz, ⁴J_{6'4'} = 1.6 Hz). ¹H/¹H-Korrelation in CDCl₃ sichert die Zuordnung. b) (CDCl₃, 200 MHz, 0.134 Hz/Pt = 0.2 mol/l, sämtliche Kopplungen sind iterativ bestimmt): δ (ppm) = 1.77–2.02 (m, 1 H, 4b-H), 2.69 (s, 3 H, CH₃), 2.39–2.73 (m, 3 H, 3-H₂, 4a-H), 4.58 (t', 1 H, 5-H), 7.35 (dddd, 1 H, 5'-H), 7.53 (dddd, 1 H, 4'-H), Linienverbreiterung bei 8.52 (dd, 1 H, 2'-H), 8.61 (dd, 1 H, 6'-H). – ¹³C NMR [vgl. Wenkert und Angell

(1988), Shibagaki et al. (1985), Nishida et al. (1980)) (CDCl₃, 50 MHz, $c = 0.7 \text{ mol/l}$): δ (ppm) = 28.25 (C-4, CH₃), 29.98 (C-3), 62.15 (C-5), 124.01 (C-5'), 133.76 (C-4'), 136.55 (C-3'), 148.47 (C-2'), 149.74 (C-6'), 175.35 (C-2). Zuordnung durch ¹³C/¹H-Korrelation in CDCl₃. C₁₀H₁₂N₂O (176.2)

3.5. Reduktion von (S)-Cotinin (3) zu (S)-Nicotin (1)

3.0 g **3** nach 3.3.2. D dargestellt, wurde mit LiAlH₄ nach Möhrle und Sieker (1976) zu 2.4 g **1** reduziert. Die spezifische Drehung (Wasser, $c = 0.6 \text{ mol/l}$) des so erhaltenen Nicotins entspricht in Drehsinn und Größe dem zur Dehydrierung eingesetzten Material und den Angaben von Tate und Warren (1937).

3.6. Hg(II)-acetat-Dehydrierung von Nicotin (1)

α) 0.81 g (5 mmol) **1** werden mit einer Lösung von 12.75 g (40 mmol) Hg(II)-acetat (4 Oxid.-Äquiv.) in 40 ml 3 % Essigsäure 1 h unter Rühren und N₂-Begasung im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abfiltrieren von 2.73 g (105 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.) Hg(I)-acetat wird das Filtrat i. Vak. eingengt, dann mit 50 ml Methanol und portionsweise mit insgesamt 1.5 g NaBH₄ versetzt. Nach 1 h Rühren wird das ausgefallene metallische Quecksilber abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 30 ml Wasser versetzt und wiederholt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten CH₂Cl₂-Extrakte werden eingengt und im Kugelrohr i. Vak. destilliert, woraus 0.74 g (91 %) **1** resultieren. Optische Drehung des Produkts: $\alpha_D^{20} = -77.8^\circ$ (Wasser, $c = 0.4 \text{ mol/l}$) (Tate und Warren (1937) $\alpha_D^{20} = -79.4^\circ$).

β) wie α) davon abweichend wird der Ansatz nach Abtrennen des ausgefallenen Hg(I)-acetats mit 14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O versetzt und mit 20 % NaOH alkalisiert. Weder mit Ether noch mit Methylenchlorid können Produkte ausgeschüttelt werden. DC des Ansatzes: 1 Fleck mit $R_f = 0 - 0.1$ FM: CHCl₃/Ethanol/konz. NH₃-Lösung (80:20:1); Rotorange Färbung mit Dragendorff-Reagenz.

3.7. Selbstdehydrierung von Hg(II)-EDTA

I) Umsetzung nach AV 1, jedoch ohne eigentliches Dehydrierungssubstrat. Standardansatz: 8.66 g (40 mmol) gelbes HgO/14.89 g (40 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O, 40 ml Wasser. RZ: 1 h. Hg-Abscheidung: 0.07 g (1 % bez. auf HgO). pH-Wert nach Reaktionszeit: 6. Weder direkt aus dem Ansatz mit unverändertem pH-Wert noch nach Alkalisierung oder Ansäuern können durch Ausschütteln mit Methylenchlorid Reaktionsprodukte isoliert werden.

II) Ansatz wie bei I) jedoch insgesamt 29.78 g (80 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O suspendiert. Hg-Abscheidung: 1.20 g (15 % bez. auf HgO). pH-Wert nach Reaktionszeit: 6.

III) Ansatz wie bei I) jedoch wird vor der Umsetzung mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt. Hg-Abscheidung: 3.45 g (43 % bez. auf HgO). pH-Wert nach Reaktionszeit: 6.

IV) Ansatz wie bei I) jedoch wird vor der Umsetzung mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt. Hg-Abscheidung: 7.78 g (97 % bez. auf HgO). pH-Wert nach Reaktionszeit: 6–7.

V) Ansatz wie bei I) jedoch wird vor der Umsetzung mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt und während der Dehydrierung durch Zugabe von 20 % NaOH auf pH = 9 gehalten. RZ: 2 h. Hg-Abscheidung: 7.62 g (95 % bez. auf HgO). pH-Wert nach Reaktionszeit: 9. Der filtrierte Ansatz wird mit 35 % Salzsäure bis zum Auftreten einer Trübung angesäuert und zur Vervollständigung der Fällung 6 h kühl gestellt. Anschließend wird die ausgefallene Edetinsäure (**8**) [8.07 g; 69 %] abfiltriert, das Filtrat mit 20 % NaOH neutralisiert und mit 11 ml 20 % CaCl₂-Lösung versetzt. Durch Zentrifugieren wird der feinkörnige Niederschlag abgetrennt, zweimal mit Wasser und zuletzt mit Ethanol gewaschen. Nach 24 h Trocknen bei 50 °C im Feinvakuum werden 1.44 g (22 %) Calciumoxalat-dihydrat erhalten.

Die gewonnene Edetinsäure (**8**) entspricht im Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Massenspektrum der authentischen Substanz. Im Ansatz kann dünn-schichtchromatographisch Iminodiessigsäure (**10**) nachgewiesen werden: $R_f = 0.5$ (FM: n-Propanol/Wasser 70:20), $R_f = 0.3$ (FM: n-Butanol/Eisessig/Wasser 80:20:20), wobei die Detektion mit Ninhydrin-Reagenz erfolgt.

3.8. Calciumoxalat-Dihydrat

Darstellung: a) Durch Selbstdehydrierung von Hg(II)-EDTA vgl. 3.7 V. b) Durch Hg(II)-EDTA-Oxidation von Glyoxylsäure (**14**) nach AV 1. Dazu wird 0.92 g (10 mmol) Glyoxylsäuremonohydrat in 5 ml Wasser gelöst und mit 20 % NaOH neutralisiert, 4.33 g (20 mmol) gelbes HgO/7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O in 30 ml Wasser gelöst und mit 20 % NaOH auf pH = 9 eingestellt. Reaktionszeit: 1 h. Hg-Abscheidung: 1.85 g (92 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Nach Abtrennung von Hg durch Filtration werden 11 ml 20 % Calciumchlorid-Lösung zugegeben. Aufarbeitung wie bei a). c) Aus Oxalsäure (**15**): Eine Lösung von 1.26 g (10 mmol) **15**, 4.33 g (20 mmol) gelbes HgO/7.45 g (20 mmol) Na₂EDTA · 2 H₂O in 35 ml Was-

ser werden mit 11 ml 20 % Calciumchlorid-Lösung (entspr. 20 mmol CaCl₂) versetzt. Aufarbeitung wie bei a).

Feinkörnige weiße Kristalle. Ausb. a) vgl. 3.7 V (22 %), b) 1.53 (93 %), c) 1.63 (99 %). Schmelzverhalten: Substanz bleibt bis 300 °C unverändert. Die nach a) und b) gewonnenen Substanzen stimmen im IR-Spektrum mit der nach c) gewonnenen authentischen Probe überein.

CaC₂O₄ · 2 H₂O (164.1)

Herrn Dr. Robert Spiske, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Universität Düsseldorf, danken wir für wertvolle Hinweise bei der Iteration der NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- Acheson RM, Ferris MJ, Sinclair NM (1980) Transformations involving the pyrrolidine ring of nicotine. JCS Perkin 1: 579–585.
- Berlitz J (1994) Dehydrierungsrichtungen bei Pyrrolidinen und Piperidinen als Nicotin-Analoga. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Bosch J, Mauleón D, Feliz M, Granados R (1983) Mercuric acetate cyclization of 4-(pyrrolylmethyl) and 4-(indolylmethyl)piperidines to bridged polycyclic systems. J Org Chem 48: 4836–4841.
- Claas M (1980) Zweistufendehydrierung ohne Nachbargruppeneffekt bei N-tertiären Piperidinen. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Gadamer J (1919) Mercuriacetat als Oxydationsmittel in der Alkaloidchemie. Ber Dtsch Pharm Ges 29: 156–167.
- Ghosheh OA, Browne D, Rogers T, de Leon J, Dwoskin LP, Crooks PA (2000) A simple high performance liquid chromatographic method for the quantification of total cotinine, total 3'-hydroxycotinine and caffeine in the plasma of smokers. J Pharm Biomed Anal 23: 543–549.
- Hubert-Brierre Y, Herlem D, Khuong-Huu F (1975) Oxydation photochimique d'amines tertiaires et d'alcaloïdes-VI. Tetrahedron 31: 3049–3054.
- Knabe J (1959) Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber-II-azetat in Gegenwart von Aethylendiamintetraessigsäure. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 292: 416–430.
- Leonard NJ, Morrow DF (1958) Unsaturated amines. XII, steric requirements of mercuric acetate oxidation of tertiary amines. J Am Chem Soc 80: 371–375.
- Möhrle H, Rohrer H, Altenschmidt W (1965) Umsetzungsgeschwindigkeiten bei der Quecksilberacetat-Dehydrierung von Spartein und Nicotin mit und ohne Zusatz von ÄDTA. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 298: 350–356.
- Möhrle H, Gundlach P (1969) Raumerfüllung und Acidität bei Amindehydrierungen. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 302: 291–296.
- Möhrle H, Schittenhelm D (1971) Eine neue Methode zur Darstellung von 1,2-Dicarbonylverbindungen. Chem Ber 104: 2475–2482.
- Möhrle H, Sieker K (1976) Abbau von Cotinin und Anabasin zu cycloaliphatischen Aminderivaten. Pharmazie 31: 540–546.
- Möhrle H, Claas M (1986) Vergleich von Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat und Dinatriumquecksilber(II)-EDTA. Pharmazie 41: 384–388.
- Möhrle H, Claas M (1988) Quecksilber(II)-Dehydrierungen N-tertiärer Piperinderivate verschiedenen Substitutionsmustern. Pharmazie 43: 749–753.
- Möhrle H, Mehrens J (1999) Cyclisierungen über Enamin-Zwischenstufen bei Amindehydrierungen. Z Naturforsch 54b: 214–224.
- Murphy PJ (1973) Enzymatic oxidation of nicotine to nicotine $\Delta^{1(5)}$ iminium ion. J Biol Chem 248: 2796–2800.
- Nishida T, Pilotti A, Enzell CR (1980) Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Nicotine Metabolites and Related Compounds. Org Magn Reson 13: 434–437.
- Nguyen T-L, Castagnoli Jr N (1978) The syntheses of deuterium labelled tobacco alkaloids: nicotine, norm nicotine and cotinine. J Labelled Compd Radiopharm 14: 919–934.
- Oruc EE, Kocyigit-Kaymakcioglu B, Yilmaz-Demircan F, Gürbüz Y, Kalaca S, Küçükgülçel SG, Ülgen M, Rollas S (2006) An high performance liquid chromatographic method for the quantification of cotinine in the urine of preschool children. Pharmazie 61: 823–827.
- Sanders EB, DeBardeleben JF, Osden TS (1975) Nicotine chemistry. 5'-cyanonicotine. J Org Chem 40: 2848–2849.
- Shibagaki M, Matsushita H, Kaneko H (1985) The syntheses of 4-aminonicotine and 4-aminocotinine. Heterocycles 23: 1681–1684.
- Tate FGH, Warren LA (1937) The optical rotation and refractivity of nicotine and nicotine sulfate in dilute aqueous solution. J Soc Chem Ind London Trans Commun 56: 39–40.
- Terry AV, Hernandez CM, Hohnadel EJ, Bouchard KP, Buccafusco JJ (2005) Cotinine, a neuroactive metabolite of nicotine: Potential for treating disorders of impaired cognition. CNS Drug Reviews 11 (3): 229–252.
- Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M (2005) Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. Pharmacol Rep 57: 143–153.
- Wenkert E, Angell EC (1988) Preparation of lactams via oxidation of cyclic, tertiary and secondary Amines with Hg(II)-EDTA Complex in alkaline Medium. Synth Commun 18: 1331–1337.