

d-Nor-nicotin zum größeren Teil racemisiert vorlag. Diesen Befund haben wir²⁾ dadurch weiter sichergestellt, daß wir aus Tabak-Lauge durch ein geeignetes Verfahren optisch einheitliches *l*-Nor-nicotin isolierten. Dieses wies das spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{25} = -88.8^\circ$ auf, so daß das völlig reine *d*-Nor-nicotin den Drehwert $+88.8^\circ$ zeigen mußte. Bei der Bearbeitung des *l*-Nor-nicotins aus Tabak machten wir die Erfahrung, daß die wirksamste Erhöhung des Drehungsvermögens durch Umfällung des Perchlorates aus Methylalkohol-Äther erzielt werden kann. Obgleich die uns noch zur Verfügung stehende Menge Duboisia-Nor-nicotin sehr gering war (0.8 g), versuchten wir, mit Hilfe des Perchlorates zum optisch einheitlichen *d*-Nor-nicotin zu gelangen.

0.8 g Duboisia-Nor-nicotin wurden in 5 ccm Äther gelöst und mit 1 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Nach dem Vertreiben des Äthers wurde bei 1 mm über H_2SO_4 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, der Rückstand in 5 ccm absol. Methyl-Alkohol bei $15-20^\circ$ gelöst und mit absol. Äther bis eben zur Trübung versetzt. Nach Kratzen und mehrstündigem Stehen im Eis-Schrank schieden sich Krystalle aus, die nach dem Trennen von der Mutterlauge mehrfach in der gleichen Weise umgelöst wurden. Das so gereinigte Perchlorat wurde nun in Wasser gelöst, mit starker kalter Natronlauge versetzt und mit Äther im Extraktor rasch ausgezogen. Die erhaltene Base wurde im Hochvakuum destilliert und die Drehung in einem 0.1-dm-Rohr bestimmt.

$$\alpha_D^{25} = +9.25^\circ, \text{ daher } [\alpha]_D^{25} = +86.3^\circ.$$

Von einer noch weitergehenden Reinigung mußte aus Mangel an Duboisia-Alkaloid abgesehen werden. Jedenfalls ist aber die Base fast optisch rein, wie aus dem Vergleich ihrer Drehung mit der des reinsten *l*-Nor-nicotins, welches ihr Antipode ist, hervorgeht.

Pikrat, Trinitro-*m*-kresolat und Pikrolonat der erhaltenen Base zeigten dieselben Schmelzpunkte ($190-191^\circ$, 200° und 252°) wie die entsprechenden Salze des *l*-Nor-nicotins.

47. Ernst Späth, Léo Marion und Emil Zajic: Synthese des *l*-Nor-nicotins (IV. Mitteil. über Tabak-Basen).

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

(Eingegangen am 13. Dezember 1935.)

Das Nor-nicotin wurde in der letzten Zeit in beiden optisch aktiven Formen bekannt. Späth, Hicks und Zajic¹⁾ konnten in Duboisia Hopwoodii, einer australischen Solanacee, das *d*-Nor-nicotin vermisch mit *d*, *l*-Nor-nicotin auffinden, doch gelang damals nicht die Gewinnung des *d*-Nor-nicotins in optisch völlig reinem Zustande. In der voranstehenden Abhandlung wurde aber gezeigt, daß es möglich ist, aus dem rohen Duboisia-Alkaloid das *d*-Nor-nicotin rein abzuschcheiden. Ein *l*-Nor-nicotin von $[\alpha]_D = -17.7^\circ$ hat Ehrenstein²⁾ im Tabak gefunden, doch liegt hier bestenfalls ein Gemisch von etwa 20% *l*-Nor-nicotin mit 80% *d*, *l*-Nor-nicotin vor.

²⁾ E. Späth u. E. Zajic, B. **68**, 1667 [1935].

¹⁾ E. Späth, C. S. Hicks u. E. Zajic, B. **68**, 1388 [1935].

²⁾ M. Ehrenstein, Arch. Pharmaz. **269**, 627 [1931].

Späth und Zajic³⁾ haben kürzlich *l*-Nor-nicotin aus Tabaklauge isoliert; es gelang ihnen eine Base zu erhalten, welche $[\alpha]_D^{20} = -88.8^\circ$ zeigte und bei der Methylierung optisch reines *l*-Nicotin lieferte. Damit konnten sie einwandfrei die optische Einheitlichkeit ihres *l*-Nor-nicotins beweisen.

Wir waren nun bemüht, diese analytischen Ergebnisse durch synthetische Versuche zu erhärten. Eine entsprechende Abänderung der Nicotin-Synthese von Späth und Bretschneider⁴⁾ müßte unschwer zur Darstellung des *d, l*-Nor-nicotins und durch Spaltung zu den optisch aktiven Formen dieser Racembase⁵⁾ führen. Wir haben aber zunächst die Umwandlung des *l*-Nicotins in *l*-Nor-nicotin versucht, eine Reaktion, zu deren Durchführung die N-CH₃-Gruppe des Nicotins durch den Iminorest ersetzt werden muß. Die Entmethylierung des *l*-Nicotins haben schon J. v. Braun und Weißbach⁶⁾ durch Erhitzen mit Hydrozimsäure erreicht, hierbei aber partielle Racemisierung beobachten können. Wie wir feststellten, enthielt ihre Base nur etwa 6.3% *l*-Nor-nicotin.

Wir konnten durch Entmethylieren des *l*-Nicotins bei mäßigen Reaktions-Temperaturen unter Anwendung von zwei Methoden *l*-Nor-nicotin rein erhalten. Wir studierten vorerst die Oxydation des *l*-Nicotins mit Kaliumpermanganat und fanden, daß unter sehr milden Reaktionsbedingungen in geringer Ausbeute *l*-Nor-nicotin entsteht. Zu diesem Zwecke wurde *l*-Nicotin bei 0° in wäßriger Lösung mit der berechneten Menge KMnO₄ unter allmählichem Zufügen oxydiert. Aus dem erhaltenen Basen-Gemisch wurden die stärker basischen Anteile durch fraktioniertes Ausschütteln mit kleinen Mengen Salzsäure von der Hauptmenge des unveränderten Nicotins getrennt. Diese stärker basischen Fraktionen wurden mit Wasserdampf im Vakuum destilliert, wodurch in schonender Weise eine Trennung des *l*-Nor-nicotins vom *l*-Nicotin erreicht wird. Die erstere Base ist unter diesen Bedingungen nicht flüchtig, während das Nicotin ziemlich leicht übergeht. Das so gewonnene rohe *l*-Nor-nicotin wurde als Pikrat (Dipikrat) mehrfach umgelöst, bis der Schmp. auf 191° gestiegen war. Dieses Salz gab im Gemisch mit dem Pikrat des natürlichen *l*-Nor-nicotins keine Schmelzpunkts-Depression. Die gewonnene freie Base zeigte das Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = -76.1^\circ$, das also noch etwas zu tief war. Durch Krystallisation des Perchlorates stieg die Drehung auf -83.2° , was dem Drehwert des reinen natürlichen *l*-Nor-nicotins sehr nahe liegt.

Eine weitere Bildungsweise des *l*-Nor-nicotins wurde bei der Einwirkung von Silberoxyd auf Nicotin festgestellt. Die Umsetzung von Nicotin mit Silberoxyd hat bereits vor längerer Zeit F. Blau⁷⁾ zur Darstellung des Nicotyrins verwendet, doch wurde über die gleichzeitige Bildung von anderen Basen nichts berichtet. Gelegentlich einer Arbeit über eine Synthese des *d, l*-Nicotins aus dem Nicotyrin haben wir⁸⁾ die letztere Verbindung durch das von Blau angegebene Verfahren dargestellt. Wir hatten damals die stärker basischen Anteile, welche in der Hauptsache Nicotin enthalten, von

³⁾ E. Späth u. E. Zajic, B. **68**, 1667 [1935].

⁴⁾ E. Späth u. H. Bretschneider, B. **61**, 327 [1928].

⁵⁾ Eine Synthese des *rac.* Nor-nicotins hat L. C. Craig, Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 2854 [1933], vorgenommen.

⁶⁾ J. v. Braun u. K. Weißbach, B. **68**, 2018 [1930].

⁷⁾ F. Blau, B. **27**, 2535 [1894].

⁸⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. **68**, 494 [1935].

den schwächer basischen, die im wesentlichen Nicotyrin vorstellen, durch fraktionierte Ausschüttelung getrennt und hierbei beobachtet, daß die ersten Nicotin-Fractionen in Form der Dipikrate einen zu tiefen Schmelzpunkt aufwiesen, so daß man vermuten konnte, daß in der Spitzenfraktion noch eine stärkere Base als Nicotin vorhanden sein müsse.

Es wurde daher die Einwirkung von Ag_2O auf Nicotin wiederholt und die gebildeten Basen auf Nor-nicotin untersucht. Die Gesamt-basen wurden in ätherischer Lösung mit gesättigter wäßriger NaCl -Lösung, die eine bestimmte Menge Salzsäure enthielt, fraktioniert ausgeschüttelt, die Kopf-fractionen nach dem Alkalisieren mit Wasserdampf im Vakuum destilliert und so das Nicotin übergetrieben. Das aus dem wäßrigen Rückstand isolierte rohe *l*-Nor-nicotin wurde durch oftmaliges Umlösen des Dipikrates aus Wasser völlig rein dargestellt. Die aus diesem Salz gewonnene freie Base zeigte $[\alpha]_D^{20} = -88.8^\circ$. Sie hatte demnach dasselbe Drehungsvermögen wie das aus Tabak-Lauge erhaltene reine *l*-Nor-nicotin. Auch die Salze beider Basen hatten demselben Schmelz- und Mischschmelzpunkt.

Wir haben selbstverständlich zur Durchführung dieser Versuche ein Nicotin verwendet, welches vollkommen von *l*-Nor-nicotin befreit war. Da *d*, *l*-Nicotin nach verschiedenen Synthesen zugänglich ist, und da auch die Spaltung dieser Racembase in ihre Antipoden durchgeführt werden konnte¹⁰⁾, bedeuten die in dieser Arbeit beschriebenen Oxydationen Synthesen des *l*-Nor-nicotins, die leicht auf eine Synthese des *d*-Nor-nicotins übertragen werden könnten.

Beschreibung der Versuche.

l-Nor-nicotin aus Nicotin mit KMnO_4 .

Aus dem für die Oxydation verwendeten Nicotin war das Nor-nicotin nach dem Verfahren von Späth und Zajic⁹⁾ entfernt worden. Zur Sicherheit wurden 50 g dieses Nicotins nochmals fraktioniert ausgeschüttelt und die Spitzen-Fraktion auf *l*-Nor-nicotin in der im folgenden beschriebenen Weise geprüft. Es wurde aber keine Spur dieser Base mehr gefunden.

6.0 g dieses Nicotins wurden in 700 ccm Eiswasser gelöst und unter dauerndem Rühren mit einer Lösung von 3.94 g KMnO_4 in 700 ccm Wasser von 0° tropfenweise versetzt. Die Reaktions-Flüssigkeit wurde durch Eis dauernd gekühlt. Die Entfärbung der KMnO_4 -Lösung trat sehr rasch ein, so daß ein solcher Ansatz nur etwa 40 Min. in Anspruch nahm. Hierauf wurde zur Ausflockung des MnO_2 auf 40° erwärmt, filtriert und mit 4 ccm rauchender Salzsäure angesäuert. 10 solche Portionen wurden vereinigt, angesäuert und im Vakuum auf 200 ccm eingeeengt. Dann wurde stark alkalisiert, mit Äther im Extraktionsapparat ausgezogen, der Extrakt mit Äther verdünnt und dann mit 50 ccm gesättigter wäßriger NaCl -Lösung, der 6 ccm $n_{1/1}\text{-HCl}$ zugesetzt waren, längere Zeit geschüttelt. Die wäßrige Lösung wurde abgetrennt und stellte Fraktion I vor. In der gleichen Weise wurden noch die Fractionen II—IV erhalten.

⁹⁾ Entmethylierung tertiärer Basen durch Oxydation mit KMnO_4 ist schon öfters beobachtet worden, z. B. G. Merling, A. 216, 343 [1883]. Abspaltung einer Methylgruppe vom Stickstoff unter Bildung des NH -Restes mittels Silberoxyds hat K. Hess, B. 51, 1015 [1918], beschrieben.

¹⁰⁾ A. Pictet u. A. Rotschy, B. 37, 1228 [1904].

Die Fraktionen I und II, welche die stärksten Basen enthielten, wurden vereinigt, alkalisch gemacht und im Vakuum unter Wasser-Zusatz so lange destilliert, bis kein Nicotin mehr überging, was durch das Nicht-eintreten der Pikrat-Fällung leicht erkannt werden konnte. Der Rückstand wurde mit Äther in einem rasch wirkenden Extraktor ausgezogen und der Extrakt bei 0.5 mm und 140° (Luftbad) destilliert. Ausbeute an Rohbase 1.58 g. Die Fraktionen III und IV wurden genau so verarbeitet und lieferten 0.55 g Rohbase.

Dieses Basen-Gemisch (1.58 + 0.55 g) wurde in Wasser gelöst und mit 1-proz. wäßriger Pikrinsäure-Lösung gefällt. Schmp. des Pikrates nach mehrfachem Umlösen aus 0.25-proz. Pikrinsäure-Lösung 191°; der Misch-Schmp. mit dem Pikrat des natürl. *l*-Nor-nicotins lag bei der gleichen Temperatur. Die Ausbeute war 2.13 g. Das erhaltene Pikrat wurde mit 5-proz. Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure mit Äther aufgenommen und die saure Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Dann wurde mit starker Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das Nor-nicotin wurde hierbei nur langsam ausgezogen. Die erhaltene Base ging bei 0.5 mm und 120° (Luftbad) über und wog 0.41 g. Drehung im 0.5-dm-Rohr $\alpha_D^{20} = -40.7^\circ$, daher $[\alpha]_D^{20} = -76.1^\circ$.

Dieses noch nicht ganz reine *l*-Nor-nicotin wurde in Äther gelöst und mit 0.5 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Nun wurde bei 1 mm über H_2SO_4 zur völligen Trockne gebracht und der krystallisierte Rückstand aus absol. Methylalkohol mit absol. Äther gefällt. Das Perchlorat wurde abgesaugt, mit Methylalkohol-Äther (1:1) gewaschen und dann mit starker Natronlauge zersetzt. Nach erfolgter Extraktion mit Äther wurde die Base nochmals im Hochvakuum destilliert und die Drehung bestimmt: im 0.5-dm-Rohr $\alpha_D^{20} = -44.5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -83.2^\circ$. Schmp. des Pikrolonates 252° unt. Zers. im Vak.-Röhrchen, keine Depression mit dem Pikrolonat des natürlichen *l*-Nor-nicotins. Schmp. des Trinitro-*m*-kresolates: 200°, keine Depression in der Mischprobe.

Bei der ersten Krystallisation des Pikrates des rohen *l*-Nor-nicotins blieb in der Mutterlauge das Pikrat einer anderen Base, die wir vorläufig nicht untersucht haben. Beim Stehenlassen der Lösung und teilweisen Eindunsten schieden sich schöne Krystalle aus, die weitaus leichter löslich waren als *l*-Nor-nicotin-Dipikrat.

l-Nor-nicotin aus *l*-Nicotin mit Silberoxyd.

40 g normicotin-freies *l*-Nicotin wurden in 400 ccm Wasser gelöst und mit Silberoxyd (aus 170 g $AgNO_3$) nach den Angaben von F. Blau⁷⁾ oxydiert. Zur Aufarbeitung wurde vom Silber abgesaugt, der Niederschlag mit heißer 3-proz. Salzsäure gewaschen, das Filtrat mit Kochsalz gesättigt, stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene Rückstand wurde bei 0.5 mm und 100–140° Luftbad destilliert und so 30.7 g Basen-Gemisch erhalten. Dieses Produkt wurde in 200 ccm Äther gelöst und 3-mal mit je 50 ccm gesättigter NaCl-Lösung + 6 ccm n_{11} -HCl ausgeschüttelt. Die 3 Auszüge wurden vereinigt, alkalisch gemacht und dann mit Wasserdampf im Vakuum von Nicotin befreit. Die zurückbleibende Flüssigkeit wurde mit Äther erschöpfend ausgezogen und der Extrakt im Hochvakuum destilliert. Bei 0.5 mm und 100–125° Luftbad

gingen 4.36 g über. Das Drehungsvermögen der Robbase war $[\alpha]_D^{20} = -40^{\circ}$. Sie wurde in Wasser gelöst und mit überschüssiger 1-proz. wäßriger Pikrinsäure-Lösung versetzt. Sogleich krystallisierte das *l*-Nor-nicotin-Dipikrat in einer Ausbeute von 3.9 g vom Schmp. 190—191°. In der Mutterlauge blieb ein leichter lösliches Pikrat. Das Pikrat des *l*-Nor-nicotins wurde mehrfach aus Wasser umgelöst und dann in die freie Base übergeführt. Drehung im 0.2 dm-Rohr: $\alpha_D^{20} = -19.0^{\circ}$, daraus $[\alpha]_D^{20} = -88.8^{\circ}$.

Das Pikrolonat dieser Base schmolz ebenso wie das des natürl. *l*-Nor-nicotins bei 252°, das Gemisch beider Stoffe zeigte den gleichen Schmelzpunkt. Ferner waren auch die Trinitro-*m*-kresolate beider Basen völlig gleich.

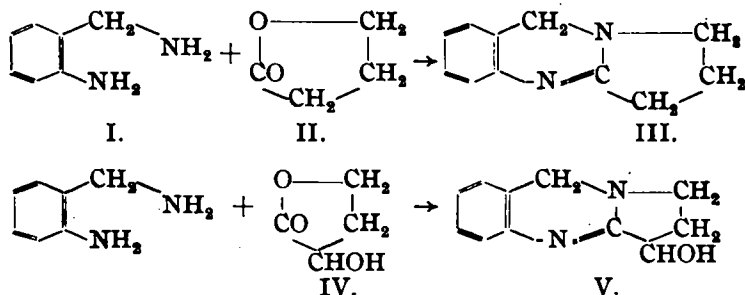
48. Ernst Späth und Norbert Platzer: Eine neue Synthese von Pegen-(9) und von Peganin (IX. Mitteil. über Peganin).

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

(Eingegangen am 13. Dezember 1935.)

Der endgültige Beweis für das dem Peganin zugrundeliegende Ringsystem beruht auf den Synthesen des Pegens-(9) (III), welches aus Peganin durch Ersatz der alkoholischen Hydroxylgruppe gegen Wasserstoff erhalten wird. Die erste Pegen-Synthese haben wir¹⁾ auf folgendem Wege durchgeführt: *o*-Nitro-benzylchlorid wurde mit Pyrrolidon zum *N*-[*o*-Nitrobenzyl]-pyrrolidon kondensiert; bei der Reduktion dieser Verbindung entstand *N*-[*o*-Aminobenzyl]-pyrrolidon, das durch Einwirkung von POCl₃ in Pegen-(9) überging. Bald nachher haben Morris, Hanford und Adams²⁾ eine andere Synthese des Pegens-(9) beschrieben. Schließlich gaben wir³⁾ noch eine besondere einfache Synthese dieser Base (III) an: Isatonsäure-anhydrid und Pyrrolidon setzten sich glatt zum Pegen-9-on-(8) um, das durch Reduktion in Pegen-(9) übergeführt werden konnte. Wir⁴⁾ haben ferner das 3-Oxy-pegen-(9) (V), welches mit dem Peganin identisch war, durch eine eindeutige Synthese aus *N*-[*o*-Aminobenzyl]-3-oxy-pyrrolidon-(2) darstellen können. Damit war die Konstitution dieses Alkaloids auch hinsichtlich der Stellung der Hydroxylgruppe vollkommen gesichert.

Wir beschreiben nun neue, sehr einfache Synthesen von Pegen-(9) und Peganin, die in der folgenden Weise verlaufen:



¹⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. 68, 497 [1935].

²⁾ R. C. Morris, W. E. Hanford u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. 57, 951 [1935].

³⁾ E. Späth u. N. Platzer, B. 68, 2221 [1935].

⁴⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. 68, 699 [1935].