

wurde noch einmal mit Äther ausgeschüttelt, dann alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde im Hochvakuum bei 100—130° destilliert, in Methylalkohol gelöst und mit der berechneten Menge Pikrolonsäure gefällt. Nach Umlösen aus Methylalkohol schmolz das Pikrolonat bei 195—197° und gab im Gemisch mit Pegan-Pikrolonat keine Depression.

72. Ernst Späth, Adolf Wenusch und Emil Zajic: Die Konstitution des Myosmins (V. Mitteil. über Tabakbasen).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Chem. Laborat. d. Österr. Tabak-Regie in Wien.]

(Eingegangen am 28. Dezember 1935.)

Obgleich das Tabak-Rauchen zu den verbreitetesten Gewohnheiten gehört, ist die chemische Zusammensetzung des Tabak-Rauches nur teilweise erforscht. Besonderes Interesse bringt man den Alkaloiden des Tabak-Rauches entgegen, da diese bei der physiologischen Wirkung gewiß eine bestimmende Rolle spielen. Wenn auch die Meinungen der Ärzte über die Schädlichkeit mäßigen Tabak-Rauchens auseinandergehen, haben sich doch viele Tabak-Fachleute mit der Frage der Nicotin-Absorption beim natürlichen Rauchen beschäftigt, welche allerdings noch immer nicht bereinigt ist. Im Laboratorium dagegen ist die quantitative Gewinnung der Tabakrauch-Basen mit Hilfe von Glassinter-Waschflaschen leicht möglich. Wenusch und Schöller haben bei einer vorläufigen Untersuchung¹⁾ des Zigarren-Rauches (Britanica der Österr. Tabak-Regie, Brasil-, Cuba- und Havana-Tabak enthaltend) außer relativ großen Mengen von Nicotin mehrere Nebenbasen gewonnen. Eine eingehendere Untersuchung²⁾ gab diesen Autoren folgende Resultate: Es sind mindestens 5 wasserdampf-flüchtige und 3 nicht mit Wasserdampf flüchtige Basen vorhanden. Zu den ersten zählen Myosmin (Pikrat: Schmp. 178°, Pikrolonat: Schmp. 204°), Obelin (Pikrat: Schmp. 270—280°) und die Basen α -Sokratin (Pikrolonat: Schmp. 104°), β -Sokratin (Pikrolonat: Schmp. 130°) und γ -Sokratin (Pikrolonat: Schmp. 256°), zu den letzteren Anodmin (Pikrolonat: Schmp. 310°), Lathraein (Pikrolonat: Schmp. 150°) und Lohitam. Von diesen Basen haben Myosmin und die Sokratine wegen ihres Geruches Einfluß auf das Aroma des Tabak-Rauches, während die übrigen Alkalioide geruchlos sind. Die Sokratine sind auch im Zigaretten-Rauch enthalten³⁾. Über das Myosmin, welches seinen Namen dem intensiven Mäuse-Geruch verdankt, machten Wenusch und Schöller¹⁾ einige weitere Angaben: Es löst sich leicht in Äther, auch in Petroläther, und ist eine schwächere Base als Nicotin; Myosmin krystallisiert, gibt mit 1.2.4-Chlor-dinitro-benzol bzw. mit Epichlorhydrin die Farbreaktionen des Pyridin-Kernes, dagegen keine Färbung

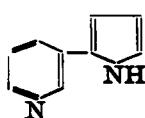
¹⁾ A. Wenusch u. R. Schöller, Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie 1933, 2. Heft, 15.

²⁾ A. Wenusch u. R. Schöller, Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie 1935, 1. Heft, 11.

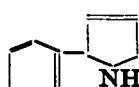
³⁾ A. Wenusch u. R. Schöller, Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie 1934, 1. Heft, 5.

mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, woraus auf Abwesenheit eines (hydrierten oder nicht-hydrierten) Pyrrol-Ringes geschlossen wurde. Schließlich erlaubte die Titration des Pikrates die Bestimmung des Äquivalentgewichtes, woraus das Molekulargewicht mit 149 errechnet wurde. Da ferner Nicotin durch Ultraviolett-Bestrahlung oder durch Oxydation unter bestimmten Bedingungen z. T. in Myosmin überging, wurde für die Konstitution dieser Base angenommen, daß in β -Stellung zu dem Pyridin-Ring eine Seitenkette mit einem Stickstoff-Atom vorhanden sei.

Wir haben nunmehr das Myosmin, von dem nur 0.20 g vorlagen, einer eingehenderen chemischen Bearbeitung unterzogen mit dem Ziele, die Konstitution dieser schwer zugänglichen Tabakrauch-Base aufzuklären. Das Pikrat wurde zunächst mehrmals aus Methylalkohol, dann aus Wasser umkrystallisiert und schmolz schließlich bei 182—183° im Vak.-Röhrchen. Aus diesem Salz wurde die Base in Freiheit gesetzt, mit Äther extrahiert und im Hochvakuum destilliert. Sie ging bei 80—100° (Luftbad) als rasch krystallisierendes, farbloses Öl über und schmolz im Vak.-Röhrchen bei 42—43°. Die bei der Mikro-analyse des freien Myosmins erhaltenen Werte bewiesen die Formel C₈H₁₀N₂, welcher das Molekulargewicht 146 entsprach. Diese Zusammensetzung wies auf ein partiell dehydriertes Nor-nicotin hin. Zur Prüfung dieser Vermutung standen zunächst 2 Wege offen, die Hydrierung und die Dehydrierung. Wir wählten die Dehydrierung, da diese nach unseren Erfahrungen bei Verwendung von Pd-Mohr vorzügliche Ausbeuten liefert und keine Nebenprodukte erwarten läßt. Bei kurzem Erhitzen von Myosmin-Base mit Pd-Mohr entstand glatt das bei 99° schmelzende 2-(β -Pyridyl)-pyrrol (I), das in reiner Form erstmalig von Ehrenstein⁴⁾ beschrieben wurde. Unser Präparat gab mit einer aus *l*-Nor-nicotin mittels Pd-Mohrs erhaltenen Verbindung der gleichen Konstitution keine Schmelzpunkts-Depression; auch die Pikrate der beiden 2-(β -Pyridyl)-pyrrole zeigten den richtigen Schmp. (200°), und ihr Gemisch schmolz bei der gleichen Temperatur. Danit war die Identität der beiden Verbindungen gesichert und bewiesen, daß im Myosmin ein Pyridin-Kern vorhanden ist, der in β -Stellung einen partiell hydrierten Pyrrol-Kern trägt, welcher am α -Kohlenstoffatom mit dem Pyridin-Ring verknüpft ist. Zur Auswahl unter den möglichen Formeln II bis VI des Myosmins wurde die optische Aktivität des



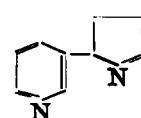
I.



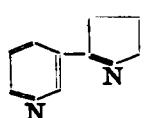
II.



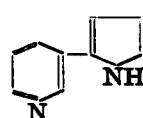
III.



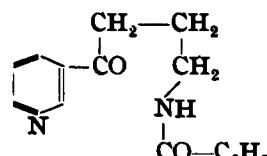
IV.



V.



VI.



VII.



VIII.

⁴⁾ M. Ehrenstein, Arch. Pharmaz. 269, 650 [1931].

Myosmins geprüft; es erwies sich in methylalkohol. Lösung als inaktiv. Wenn man die sehr wahrscheinliche Annahme macht, daß das Myosmin nicht ein Racemat ist, also kein asymmetrisches C-Atom besitzt, müssen die Formeln II bis IV ausgeschieden werden, so daß VI (oder V) die Konstitution des Myosmins darstellt. Einen gewissen Aufschluß ergab die Benzoylierung unter milden Bedingungen. Myosmin und Benzoesäure-anhydrid wurden in absolut-ätherischer Lösung zur Reaktion gebracht. Das Benzoylprodukt ging im Hochvakuum bei 190° Luftbad-Temperatur über und schmolz bei 118°. Die Analyse zeigte, daß diese Verbindung nicht ein einfaches Benzoylderivat des Myosmins war, sondern die Formel $C_{16}H_{16}O_2N_2$ besaß. Es war also eine Ringöffnung unter Wasser-Aufnahme eingetreten. Dieses Verhalten steht in gutem Einklang mit der Formel VI, bei der ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim Tetrahydro-picolin⁵⁾, beim γ -Conicein (VIII) und beim 2-Phenyl-pyrrolin⁶⁾. Auch diese Basen enthalten eine Doppelbindung in Nachbarschaft zu einem sekundären N-Atom und werden bei der Benzoylierung in analoger Weise wie das Myosmin hydrolytisch aufgespalten. Wir teilen daher unserem Benzoylprodukt des Myosmins die Struktur VII und dem Myosmin selbst die Formel VI zu. Übrigens darf man annehmen, daß zwischen den Formeln VI und V enge Tautomerie-Beziehungen bestehen werden.

Beschreibung der Versuche.

Reindarstellung von Myosmin.

Myosmin-Dipikrat von Wenusch und Schöller wurde mehrmals aus Methylalkohol und schließlich aus Wasser umgelöst. Schmp. im Vak.-Röhrchen 182—183°. Das Pikrat wurde mit 5-proz. HCl zersetzt, die Pikrinsäure mit Äther ausgeschüttelt, die wäßrige Schicht mit NaCl gesättigt und nach dem Alkalisch-machen mit starker KOH mit Äther extrahiert. Schmp. nach Destillation bei 1 mm und 80—100° (Luftbad): 42—43° im Vakuum-Röhrchen. Eine 20-proz. Lösung in Methylalkohol war optisch-inaktiv.

3.660 mg Sbst.: 9.940 mg CO₂, 2.235 mg H₂O (Pregl). — 3.160 mg Sbst.: 8.535 mg CO₂, 1.955 mg H₂O.

$C_9H_{10}N_2$. Ber. C 73.92, H 6.90. Gef. C 74.07, 73.66, H 6.83, 6.92.

Dehydrierung und Benzoylierung von Myosmin.

0.033 g Myosmin wurden in einem Kugelrohr mit Pd-Mohr (aus 0.3 g K₂PdCl₆) 20 Min. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde bei 1 mm und 140° (Luftbad-Temperatur) destilliert. Das 2-(β -Pyridyl)-pyrrol (I) ging als zähes, farbloses Öl mit Fenchel-Geruch über, das bald krystallisierte. Ausbeute quantitativ. Schmp. 98—99°. Keine Depression mit einem in ähnlicher Weise aus *l*-Nor-nicotin (0.3 g *l*-Nor-nicotin, Katalysator aus 0.3 g Pd-Salz) bereiteten Vergleichs-Präparat.

Das Pikrat wurde in wäßriger Lösung dargestellt. Schmp. 200°. Mischprobe mit dem Pikrat des Dehydrierungs-Produktes von *l*-Nor-nicotin (Schmp. 200—202°): 200°.

0.01 g Myosmin wurde mit 0.03 g Benzoesäure-anhydrid in absolut-ätherischer Lösung über Nacht bei 15—20° stehen gelassen. Das Reaktions-

⁵⁾ A. Lipp, A. 289, 198 [1896].

⁶⁾ S. Gabriel u. J. Colman, B. 41, 519 [1908].

produkt wurde mit 3 ccm 5-proz. HCl ausgeschüttelt und die wäßrige Schicht nach dem Versetzen mit genug KOH mit Äther ausgezogen. Der Äther-Rückstand wurde bei 0.02 mm und 190° (Luftbad) destilliert. Die Hauptfraktion krystallisierte bald und schmolz bei 118°. Ausbeute 0.015 g (VII).

4.155 mg Sbst.: 10.900 mg CO₂, 2.315 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₂N₂. Ber. C 71.60, H 6.01. Gef. C 71.55, H 6.23.

73. O. J. Magidson und A. M. Grigorowsky: Acridin-Verbindungen und ihre Antimalaria-Wirkung (I. Mitteil.).

[Aus d. Synthet. Abteil. d. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts N. K. T. P., Moskau.]
(Eingegangen am 26. November 1935.)

Die Untersuchung der Chinolin-Verbindungen¹⁾ vom Standpunkte ihrer Verwendbarkeit als Antimalaria-Mittel führte uns zu zahlreichen interessanten Zusammenhängen, die zwischen der chemischen Struktur und dem therapeutischen Effekt bestehen. Auf Grund dieser Zusammenhänge können gewisse Antimalaria-Präparate als aus zwei verschiedenartigen Teilen bestehend angesehen werden, und zwar aus einem Kern und einer basischen Kette. Obwohl die beiden zusammen ein einziges aktives Molekül ergeben, sind die Wirkungsweisen der beiden Bestandteile wesentlich verschieden, während der Kern — das 6-Methoxy-chinolin — den eigentlichen parasitociden Effekt hervorruft, besteht die Wirkung der Kette — Chinuclidin (wenn es sich um Chinin handelt), Diäthylamino-alkylamin (bei synthetischen Präparaten) — darin, daß sie das Eindringen des Moleküls in das Gewebe des Parasiten und des Parasiten-Trägers, gerade an der Stelle fördert, wo die toxophore Wirkung am erfolgreichsten ist.

Die therapeutische Wirkung beruht auf einem günstigen Verhältnis der Toxophorizität des Kernes und der Basizität der Kette. Da das Molekül als ganzes Träger ist eines Zusammenspiels physikalisch-chemischer Eigenschaften, von denen sowohl das Eindringen des Moleküls in das Gewebe infolge von Diffusion, als auch die biologische Wirkung infolge der chemischen Vorgänge, die bei der Einwirkung auf das Gewebe stattfinden, abhängen, muß eine Änderung im Kerne oder in der Kette sich deutlich im therapeutischen Verhalten der Substanz offenbaren.

Eine Änderung der Basizität oder der Hydrophilie der Kette, sei es durch Änderung der Alkylgröße innerhalb der Aminogruppe, oder durch Einführung einer Oxygruppe in das Alkyl, ändert das Eindringungs-Vermögen der Substanz und infolge dessen auch deren therapeutische Eigenschaften. Eine Änderung des Kernes hat eine Erniedrigung oder Erhöhung der toxophoren Wirkung zur Folge. Eine richtige Auswahl des Verhältnisses dieser beiden Faktoren ist eben das Problem beim Schaffen wertvoller therapeutischer Substanzen.

¹⁾ Magidson u. Strukow, I. Mitteil.: Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **271**, 359 [1933]; II. Mitteil.: ebenda **271**, 569 [1933]; Magidson, Delektorskaja u. Lipowitz, III. Mitteil.: ebenda **272**, 74 [1934]; Magidson, Madajewa u. Rubzow, IV. Mitteil.: ebenda **278**, 320 [1935]; s. auch Mitteill. auf d. VI. Mendelejew-Kongreß in Chem.-Pharmaz. Ind. (russ.), 1933.