Einwirkung ist eine viel weniger energische, und man kann sie z. B. mit Aethylalkohol lange am Rückflußkühler erhitzen, ohne mehr als ganz schwache Ausscheidungen von Quecksilber zu erhalten.

Was aus allen diesen Körpern unter dem Einfluß der alkalischen Quecksilberjodidlösungen wird, bedarf noch weiterer Untersuchung. Die primären Alkohole werden wohl zunächst zu Aldehyden oxydiert werden, die dann durch das Alkali weiter verändert werden; dagegen dürfte es möglich sein, Ketone aus sekundären Alkoholen mit Hilfe von Neßler's Reagens zu gewinnen, da dieses durch einige Ketone, z. B. Aceton, Diäthyl- und Methyläthylketon, wenigstens beim Reagensglasversuch, nicht reduziert wird¹⁾. Jedenfalls läßt sich das Neßler'sche Reagens zur Prüfung auf primär- und sekundär-alkoholische Hydroxylgruppen anwenden und zur Unterscheidung dieser von tertiären. Handelt es sich um einen Oxyaldehyd, dessen Aldehydgruppe ja gleichfalls auf Neßler's Reagens reduzierend wirkt, so muß diese, ehe man auf Alkoholgruppen prüft, auf bekannte Weise oxydiert werden.

Als weitere Nutzenwendungen aus den beschriebenen Reaktionen kommen in Betracht: die Prüfung des Amylenhydrats auf Gärungsamylalkohol und die der Zitronensäure auf Weinsäure. Ferner mahnt das Verhalten alkalischer Quecksilberjodidlösungen gegen hydroxylhaltige Körper zur Vorsicht bei ihrer Verwendung zum Nachweis und zur Bestimmung des Zuckers in der Harnanalyse.

Untersuchungen über die Alkaloide des Tabaks.

Von Amé Pictet.

Bei Betrachtung der zahlreichen Arbeiten, deren Gegenstand der Tabak gewesen ist, möchte es scheinen, daß seine chemische Zusammensetzung jetzt bis in die kleinsten Details bekannt sein müßte. Indessen ist dies durchaus nicht der Fall. Zwar besitzen wir zur Genüge genaue Angaben über die mineralischen Bestandteile und die in dem Tabak enthaltenen organischen Säuren, sowie über das hauptsächliche Alkaloid desselben, das Nikotin, wogegen wir über die sonstigen basischen Bestandteile sehr wenig wissen. Ueber die in dem Tabak enthaltenen Harze, Terpene oder Kampfer, denen zwar keine physiologische Wirkung zukommt, auf die jedoch das Aroma zum Teil zurückzuführen ist, ist

¹⁾ Auch auf doppelte Bindung ist, wie aus dem Verhalten gegen Zimmtsäure zu entnehmen, Neßler's Reagens ohne Einfluß.

fast nichts bekannt. Weiter sind wir noch nicht genau orientiert über die Veränderungen, denen diese verschiedenen Substanzen bei der Verbrennung des Tabaks unterliegen, sowie über die Produkte, welche hierbei einen guten oder schlechten Einfluß auf den Raucher ausüben. Ueber alle diese Punkte haben die bisher ausgeführten Untersuchungen nur unvollständige und sich häufig widersprechende Resultate geliefert. Die Ursache hiervon liegt zunächst in dem Umstande, daß die aus dem Tabak isolierten Substanzen meistens flüssig oder nicht krystallisierbar sind, und weiter auch darin, daß sich dieselben an der Luft leicht oxydieren, infolgedessen verharzen und Eigenschaften annehmen, die die weitere Untersuchung sehr erschweren.

Die Widersprüche, welche über die Natur und Beschaffenheit der Tabakbestandteile obwalten, werden nach meiner Ansicht auch dadurch bedingt, daß die Zusammensetzung des Tabaks von einer Art zur anderen eine viel wechselndere ist, als man denkt, einer Tatsache, welche viele Autoren vernachlässigt haben Rechnung zu tragen.

Ich habe leider keine neuen Mitteilungen über die neutralen oder saueren Bestandteile des Tabaks zu machen. Ich werde mich daher nur an die Alkaloide desselben halten, welche mich von verschiedenen Gesichtspunkten aus in den letzten Jahren beschäftigt haben. Die Resultate, zu denen ich hierbei gelangt bin, sind bisher nur in fragmentarischer Gestalt veröffentlicht worden; sie finden sich dem Maße, wie dieselben erhalten wurden, zerstreut in verschiedenen Zeitschriften¹⁾.

Als Ganzes, vervollständigt durch einige bisher nicht veröffentlichte Beobachtungen, habe ich diese Untersuchungen zum ersten Male in einem Vortrage dargelegt, welchen ich am 2. Juni in der chemischen Gesellschaft zu Paris gehalten habe, dessen Inhalt im nachstehenden zur Kenntnis der Leser dieser Zeitschrift gebracht werden soll.

Das Nikotin, welches bereits im Jahre 1809 von Vauquelin beobachtet und 20 Jahre später von Posselt und Reimann isoliert wurde, hat lange Zeit als das einzige Alkaloid des Tabaks gegolten. Es war dies eine bemerkenswerte Tatsache, da die Pflanzen, welche Alkaloide produzieren, im allgemeinen mehrere Alkaloide erzeugen, die häufig infolge ihrer Aehnlichkeit in den chemischen Eigenschaften nur schwierig von einander zu trennen sind. Heute wissen wir jedoch, daß der Tabak in dieser Beziehung keine Ausnahme von der Regel macht, da derselbe, im Einklang mit anderen Vegetabilien, neben dem

¹⁾ Compt. rend. 132, 971; 137, 860. — Arch. des Sc. phys. et nat. (4. période) 4, 313; 5, 113; 7, 15; 12, 209; 17, 401; 19, 429. — D. chem. Ges. 28, 1904; 30, 2118; 31, 2018; 33, 2353 u. 2355; 34, 696; 37, 1225 u. 2792; 38, 1946 u. 1951.

Nikotin noch eine ganze Reihe von anderen organischen Basen, wenn auch nur in relativ kleiner Menge enthält.

Den ersten Anhalt, welcher uns in dieser Richtung geliefert wurde, verdanken wir Etard, der in einem, dem Nikotin in dem Wurtz'schen Diktionär gewidmeten Artikel auf die Tatsache hinweist, daß bei der Destillation des Rohnikotins gegen Ende des Versuchs stets eine Erhöhung der Temperatur zu konstatieren ist, die die Gegenwart eines anderen Alkaloids in dem Tabak anzuzeigen scheint.

Ein wenig später hat A. Gautier¹⁾ angezeigt, daß er aus dem Tabak von Lot mehrerer Alkaloide isoliert habe, von denen die einen sauerstoffhaltig, die anderen sauerstofffrei waren, und zwar unter letzteren eine Base, der die Formel eines Homologen des Nikotins zukam. Jedoch sah Gautier sich auf diese eine Mitteilung beschränkt; es ist sehr bedauerlich, daß er, wenigstens soweit meine Kenntnis reicht, seine Erfahrungen nicht weiter verfolgt hat. Ich habe mich für berechtigt gehalten, dieselben wieder aufzunehmen. Da ich für meine Arbeiten eine sehr große Menge von Nikotin darzustellen hatte, so habe ich diese Gelegenheit benutzt, um die Nebenprodukte dieser Darstellung einer Prüfung zu unterwerfen und die darin enthaltenen Nebenalkaloide aufzusuchen. Den größten Teil dieser Untersuchungen habe ich gemeinsam mit Herrn A. Rotschy ausgeführt, beendet habe ich dieselben neuerdings mit Herrn G. Court.

Das Ausgangsmaterial, dessen wir uns für diese Arbeiten bedienten, war nicht der Tabak selbst. Wir haben uns einen Teil der Extraktionsarbeit dadurch erspart, daß wir den konzentrierten Saft der Zigarrenfabrik von Ormond in Vevey benutzten. Diese Säfte werden dadurch erhalten, daß man trockene Tabakblätter (in diesem besonderen Falle aus Kentucky stammend) sehr kurze Zeit in lauwarmem Wasser mazerieren läßt und den Auszug dann im Vakuum bis zu 40° B. eindampft. Dieses Extrakt enthält ungefähr 10% Nikotin. Wir isolierten dasselbe durch ein sehr einfaches Verfahren, indem wir es durch Zusatz von Soda frei machten und dann durch Wasserdämpfe abdestillierten.

Bei der Aufsuchung der Nebenalkaloide haben wir unser Augenmerk einestheils auf das so erhaltene Rohnikotin gerichtet, anderenteils aber auch auf die alkalische, als Rückstand verbleibende Flüssigkeit. Indem wir letztere mit Aether auszogen, konnten wir daraus zwei Basen isolieren, welche wir weiter durch fraktionierte Destillation trennten. Von diesen Basen ist die erste flüssig und besitzt die Zusammensetzung $C_{10}H_{13}N_2$, enthält also zwei Atome

¹⁾ Compt. rend. 115, 993; Bull. de la soc. chim. 7, 468.

Wasserstoff weniger als das Nikotin; wir bezeichneten dieselbe als Nikotein; die zweite fest, entsprechend der Formel $C_{10}H_8N_2$, Nikotellin genannt.

Bei der Rektifikation des Rohnikotins konnten wir zwei Nebenfractionen isolieren, von denen die eine schon unter 100^0 , die andere etwas höher als das Nikotin übergang. Die erste dieser Fractionen enthält eine Base der Formel C_4H_9N , die zweite ein Isomeres des Nikotins, welchem wir den Namen Nikotimin gegeben haben.

Die Menge, in welcher diese vier neuen Alkaloide sich in dem Tabaksafte finden, ist eine geringe; auf je 100 g Nikotin haben wir ungefähr erhalten:

Nikotein	2 g
Nikotimin	0,5 „
Base C_4H_9N	0,2 „
Nikotellin	0,1 „

Das Gesamtgewicht der Nebenalkaloide überstieg in dem Tabaksafte, welchen wir untersuchten, nicht 3% von dem Gewicht des Nikotins.

Ich habe jedoch den Eindruck gewonnen, daß die Zahl der Alkaloide des Tabaks keineswegs durch diese ersten Untersuchungen erschöpft ist. Nicht allein der Tabak von Kentucky scheint mir noch gewisse Basen zu enthalten, welche dem von uns angewendeten Extraktionsverfahren entgangen sind, sondern ich glaube auch, daß man noch andere Alkaloide entdecken wird, wenn man sich nicht an eine einzige Art des Tabaks hält, vielmehr die verschiedenen Varietäten desselben mit berücksichtigt. Zu dieser Kategorie von Basen dürften ohne Zweifel die Alkaloide gehören, welche Gautier aus französischem Tabak erhalten hat. Letztere Untersuchung könnte jedoch nur dann von Erfolg und Nutzen sein, wenn dieselbe im großen und mit umfangreicheren Hilfsmitteln zur Ausführung gelangte, als die sind, welche im Laboratorium zur Verfügung stehen. Dieselbe würde z. B. leicht zu realisieren sein, wenn jemals das Nikotin oder eines seiner Derivate eine therapeutische Anwendung finden sollte, die seine Extraktion durch ein industrielles Verfahren erforderlich machte.

Von Eigenschaften der Tabakalkaloide sind die des Nikotins in physikalischer und physiologischer Beziehung so bekannt, daß ich mich auf das beschränke, was auf seine chemische Konstitution Bezug hat.

Konstitution des Nikotins.

Aus den zahlreichen Arbeiten, welche ausgeführt sind, um die Konstitution des Nikotins festzustellen, scheinen mir drei Hauptresultate hervorgegangen zu sein, welche fast allein genügen, um

dieses Problem zu lösen. Wie in vielen ähnlichen Fällen ist es die Oxydation, welche dieselben geliefert hat:

1. Oxydation mit Chromsäure (Huber)¹⁾;
2. Oxydation durch Ferricyankalium (Cahours und Etard)²⁾;
3. Oxydation durch die successive Einwirkung von Brom und Barytwasser (Pinner)³⁾.

Bei der Behandlung des Nikotins mit Chromsäure erhielt Huber im Jahre 1867 eine Säure der Formel $C_6H_5NO_2$, welche er Nikotinsäure nannte, und welche später von Hoogewerff und van Dorp⁴⁾ als Pyridin- β -Karbonsäure erkannt wurde:

Aus diesen Beobachtungen folgt, daß das Nikotin ein Derivat des Pyridins ist, in welchem ein Atom Wasserstoff durch das Radikal $C_5H_{10}N$ ersetzt ist:

Dieses Radikal hat die Zusammensetzung des Piperidins; man betrachtete das Nikotin daher ziemlich allgemein als ein Piperidyl-Pyridin oder als ein hexahydrogenisiertes Dipyridyl. Unter den drei theoretisch möglichen Formeln gab man aus verschiedenen Gründen der folgenden den Vorzug:

Die weniger energische Oxydation mit Ferricyankalium bewirkt nur eine Abspaltung von vier Atomen Wasserstoff aus dem Nikotin, unter Bildung einer Base $C_{10}H_{10}N_2$, welche Cahours und Etard als ein dihydrogenisiertes Dipyridyl betrachteten und als Isodipyridin bezeichneten, zum Unterschied mit dem damit isomeren Dipydrin, welches Anderson beim Erhitzen von Pyridin mit Natrium erhalten

¹⁾ Ann. d. Chem. **141**, 271.

²⁾ Bull. de la soc. chim. **34**, 452.

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 292.

⁴⁾ Rec. des Pays-Bas **1**, 1 und 107.

hatte. Das Isodipyridin unterscheidet sich merkwürdigerweise von dem Nikotin durch seine optische Inaktivität und durch seinen Charakter als einsäurige Base. Der Verlust von vier Atomen Wasserstoff hebt somit die Asymetrie eines Kohlenstoffatoms und die Basizität eines Stickstoffatoms auf.

Bei der Oxydation des Nikotins mit Brom- und Barytwasser gelangte Pinner zu einem nicht minder interessanten Resultate. Hierbei erfolgte eine Spaltung des Nikotinmoleküls in drei Teile, unter Bildung von Nikotinsäure, Malonsäure und Methylamin. Hieraus kann man schließen, daß von den fünf Kohlenstoffatomen der Gruppe $C_5H_{10}N$ vier durch eine normale Kette zu einem Pyrrolkern vereinigt sind, während das fünfte Kohlenstoffatom als Methylgruppe an das Stickstoffatom gebunden ist. Diese Tatsache, welche die Möglichkeit des Vorhandenseins eines Piperidinkerns in dem Molekül des Nikotins ausschließt, veranlaßte Pinner die folgende Formel für dieses Alkaloid vorzuschlagen, in welcher das Piperidinradikal durch das des N-Methylpyrrolidins ersetzt ist:

Diese neue Interpretation steht mit der Mehrzahl der beobachteten Tatsachen im Einklang; sie bringt besonders die optische Inaktivität und den einbasischen Charakter des Isodipyridins zum Ausdruck, indem letzteres hiernach als Methyl-pyridyl-Pyrrol anzusprechen ist:

Auf Grund dieses Schlusses schlug Blau¹⁾ vor, den Namen Isodipyridin durch Nikotyryn zu ersetzen.

Die von Pinner dem Nikotin zuerteilte Formel ist zwar sehr wahrscheinlich, aber sie war noch nicht absolut sicher bewiesen. Dieselbe wurde daher noch ziemlich lebhaft diskutiert. Besonders machten Etard und Blau ernste Einwendungen und erwarteten die definitive Bewahrheitung erst durch die Erfahrung.

Dies geschah, als ich mich anschickte, auf dem Wege der Synthese zu einer Entscheidung dieser Frage zu gelangen. Es erschien auf den ersten Blick nicht schwierig, die durch die Pinner'sche Formel ver-

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 27, 2536.

anschaulichte Atomgruppierung künstlich zu reproduzieren und durch das dabei erzielte Resultat die Frage zu lösen.

Ich muß heute bekennen, daß das Unternehmen, welchem ich mich gewidmet habe, sich als viel schwieriger herausgestellt hat, als ich erwartete. Abgebrochen und mehrfach wieder aufgenommen, hat mich dasselbe acht Jahre lang beschäftigt, und wenn ich diese Untersuchungen zu einem guten Abschluß bringen konnte, so ist dies der intelligenten und ausdauernden Hilfe meiner beiden ausgezeichneten Mitarbeiter, Herrn Pierre Crépieux und Herrn Arnold Rotschy zu verdanken.

Es liegt nicht in meiner Absicht an dieser Stelle alle die successiven Operationen dieser langen Synthese darzulegen oder die hierzu erforderlichen 14 Zwischenprodukte zu beschreiben. Ich möchte nur in großen Zügen die Ideen, welche uns geleitet haben, hier erörtern.

Synthese des Nikotins.

Unsere Arbeit ist in drei Teile zerfallen:

1. Die Synthese des Nikotyrins,
2. die Umwandlung des Nikotyrins in inaktives Nikotin durch Reduktion,
3. die Spaltung des inaktiven Nikotins.

Der erste Teil dieser Arbeit ist unter Mitwirkung von Herrn Crépieux, der dritte Teil unter der von Herrn Rotschy erledigt worden.

Um die Synthese des Nikotyrins zu realisieren, handelt es sich nicht allein um die Einfügung eines Pyridinkerns in einen Pyrrolkern, sondern auch um die Einfügung an der gewünschten Stelle, d. h., daß sich der Anlagerungspunkt im Pyridinkern in der β -Stellung, in dem Pyrrolkern in der α -Stellung befand. Die erste dieser Bedingungen konnte dadurch erfüllt werden, daß wir als Ausgangsmaterial ein β -Derivat des Pyridins wählten, und zwar die Nikotinsäure. Zur Realisierung der zweiten Bedingung haben wir eine Beobachtung von Ciamician und Magnaghi¹⁾ verwertet. Diese Forscher haben gezeigt, daß beim Erhitzen des N-Acetyl-Pyrrols auf 280° eine molekulare Umlagerung eintritt, indem die Acetylgruppe sich von dem Stickstoffatom löst, um an dem benachbarten Kohlenstoffatom einzutreten:

Wir haben unsererseits gefunden, daß die Radikale Methyl, Phenyl, Naphthyl etc. unter den gleichen Bedingungen einer ganz ähnlichen

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 18, 1828.

Wanderung fähig sind. Wir konnten daher hoffen, daß das Gleiche auch bei dem Radikal Pyridyl der Fall sein würde, eine Reaktion, welche gestatten würde ausgehend von dem N-Pyridyl-Pyrrol (I) zu dem α -Pyridyl-Pyrrol (II) zu gelangen.

Wir haben den ersten dieser Stoffe dadurch dargestellt, daß wir die Nikotinsäure (I) mit Hilfe der Hofmann'schen Reaktion in β -Amidopyridin (II) verwandelten:

und dieses mit Schleimsäure, entsprechend dem allgemeinen Verfahren zur Darstellung von Pyrrol nach Schwanert¹⁾ der Destillation unterworfen (A).

Nachdem wir diese Verbindung erhalten hatten, haben wir dieselbe durch ein bis zur schwachen Rotglut erhitztes Glasrohr destilliert. Hierbei konstatierten wir die fast vollständige Umlagerung (B) zu einem Isomeren, welches unter anderem dadurch charakterisiert war, daß es ein Kalium-salz lieferte, das nach Analogie nur ein Salz des α -Pyridyl-Pyrrols sein konnte:

¹⁾ Ann. d. Chem. 116, 278.

Betrachtet man die Formel des α -Pyridyl-Pyrrols, so findet man, daß sie sich von der des Nikotyryns nur durch das Vorhandensein der Gruppe NH an Stelle der Gruppe N·CH₃ unterscheidet. Es blieb daher nur noch übrig diese Base, zur Umwandlung in Nikotin, am Stickstoffatom des Pyrrolkerns zu methylieren, was durch Einwirkung von Jodmethyl auf das Kaliumsalz derselben realisiert wurde.

Zur Umwandlung des Nikotyryns in Nikotin bedurfte es weiter der Addition von vier Atomen Wasserstoff am Pyrrolkern, und zwar derartig, daß der Pyridinkern nicht gleichzeitig angegriffen wurde. Diese Reduktion der einen Hälfte des Nikotyrynmoleküls bot einige Schwierigkeiten; dieselbe gelang, indem ich zunächst ein Atom Halogen in dasselbe einführte. Dieses Halogenatom tritt in den Pyrrolkern ein und macht denselben leichter zugänglich für die Reduktion, und zwar derartig, daß bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure nur der Pyrrolkern allein angegriffen wird. Man erhält indessen dabei nicht direkt ein Tetrahydroprodukt, welches das Nikotin darstellen würde, vielmehr werden nur zwei Atome Wasserstoff addiert unter Bildung einer Base der Formel C₁₀H₁₂N₂: Dihydronikotin.

Um die Reduktion zu beenden, muß die Operation wiederholt werden, indem das Dihydronikotin zunächst abermals mit Brom behandelt und dann von neuem mit Zinn und Salzsäure reduziert wird. Das auf diese Weise schließlich erhaltene Produkt besitzt die Zusammensetzung und alle Eigenschaften des naturellen Nikotins, mit einziger Ausnahme des optischen Drehungsvermögens. Dasselbe stellt das optisch inaktive Nikotin dar, sodaß um die Synthese zu vollenden noch übrig blieb, diese Base in ihre beiden optischen Modifikationen zu zerlegen.

Dieser letzte Teil unserer Arbeit erforderte, als der nicht am wenigsten delikate, eine genügend große Menge von Substanz, deren Herstellung auf dem beschriebenen Wege der Synthese zu lange Zeit in Anspruch genommen haben würde. Wir waren daher gezwungen, einen vorteilhafteren Weg zur Erlangung des inaktiven Nikotins ausfindig zu machen.

Herr Rotschy und ich fanden, daß, wenn man eine wässrige Lösung des Hydrochlorids oder besser noch des Sulfats des naturellen Nikotins etwa 40 Stunden lang auf 200° erhitzt, die optische Aktivität vollständig verloren geht. Die Base, welche wir auf diese Weise erhielten, erwies sich in jeder Beziehung als identisch mit dem synthetisch dargestellten, optisch inaktiven Nikotin. Wir haben dieselbe daher benutzt für unsere weiteren Spaltungsversuche.

Das Verfahren, welches wir hierzu nach einigen Vorversuchen anwendeten, war dasselbe, das von Ladenburg zur Spaltung des

synthetisch dargestellten Coniins benutzt wurde, die fraktionierte Krystallisation der Bitartrate. Mischt man das inaktive Nikotin mit einer sehr konzentrierten wässerigen Lösung von Rechts-Weinsäure im Verhältnis von einem Molekül der Base mit zwei Molekülen der Säure und überläßt die Mischung sich selbst, so scheiden sich bald Krystalle aus. Dieselben wurden durch wiederholte Krystallisation aus Wasser gereinigt, und zwar so lange, bis ihr Schmelzpunkt und ihr Drehungsvermögen konstant waren. Die Krystalle sind dextrogyr; sie bestehen aus dem Rechts-Bitartrat des Links-Nikotins. Bei der Zerlegung durch ein Alkali lieferten sie eine linksdrehende Base, welche ein Drehungsvermögen besitzt, das sich dem des naturellen Nikotins außerordentlich nähert: -161° anstatt -166° . Die vollständige Synthese des Nikotins war hiermit realisiert, unter Bestätigung der Formel, die demselben von Pinner zuerteilt worden war.

Wir haben diese Gelegenheit benutzt, um auch das Rechts-Nikotin darzustellen. Dasselbe mußte sich in der wässerigen Mutterlauge des Bitartrats der Links-Base vorfinden. Wir haben indessen daraus kein krystallisierbares Salz abscheiden können; die Base, welche wir auf Zusatz von Alkali daraus erhielten, war nur schwach rechtsdrehend. Es ist uns jedoch gelungen das gesteckte Ziel unter Anwendung eines Verfahrens zu erreichen, welches von Marckwald¹⁾ in einem ähnlichen Falle benutzt worden war. Indem wir diese schwach rechtsdrehende Base mit Links-Weinsäure verbanden, erhielten wir ein Links-Bitartrat des Rechts-Nikotins, welches absolut in allen seinen Eigenschaften dem zuerst gewonnenen Bitartrat gleich, auch das gleiche Drehungsvermögen besaß, nur im entgegengesetzten Sinne. Bei der Zerlegung dieses Salzes durch ein Alkali resultierte Rechts-Nikotin mit einem Drehungsvermögen von $+163^{\circ}$.

Es war interessant, diese neue Base vom physiologischen Gesichtspunkte aus einer Prüfung zu unterziehen, da man bisher nur eine sehr geringe Zahl von Angaben findet über die Wirkung, welche die verschiedenen optischen Modifikationen ein und derselben Substanz auf den tierischen Organismus ausüben. Chabrie²⁾ hat beobachtet, daß die Links-Weinsäure nahezu zweimal so stark toxisch für das Meer-schweinchen ist, als die Rechts-Weinsäure. Piutti³⁾ hat eine Differenz in dem Geschmack des Rechts- und des Links-Asparagins bemerkt. Ein ähnliches Faktum ist von Menozzi und Appiani⁴⁾

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. **29**, 43.

²⁾ Compt. rend. **116**, 1410.

³⁾ Gazz. chim. ital. **17**, 126 u. 182.

⁴⁾ Acc. dei Lincei 1893 (2), 421.

für die beiden Formen der Glutaminsäure konstatiert. Ganz neuerdings hat endlich Cushny⁵⁾ von dem gleichen Gesichtspunkte aus die beiden optischen Modifikationen des Hyoscyamins und deren Racemform, das Atropin, studiert. Cushny fand dabei erhebliche Unterschiede in der physiologischen Wirkung, und zwar stand die des Atropins in der Mitte von den beiden anderen Basen, dem + und — Hyoscyamin.

Die vergleichende Prüfung der beiden optisch aktiven Nikotine, welche von Herrn Professor Mayor in Genf ausgeführt wurde, hat am Meerschweinchen und am Kaninchen in gleicher Weise sehr bemerkenswerte Verschiedenheiten in der Wirkung ergeben, und zwar nicht allein in der Giftigkeit (das Rechts-Nikotin ist ungefähr zweimal weniger giftig als das Links-Nikotin), sondern auch in den bei der Einspritzung hervorgerufenen Symptomen. Die Details dieser Untersuchungen sind an anderer Stelle veröffentlicht⁶⁾. Dieselben bestätigen, das was bereits bekannt war, und zeigen, daß in gleicher Weise sich die niederen Organismen und gewisse Zellen der höheren Tiere verschieden verhalten gegen die stereochemischen Isomeren derselben Verbindung.

Nikotein: $C_{10}H_{12}N_2$.

Das Nikotein ist ebenso wie das Nikotin eine farblose, stark alkalische Flüssigkeit, die sich in jedem Verhältnis mit Wasser mischt und bei -80° in einer Mischung von fester Kohlensäure und Aether noch nicht fest wird. Das Nikotein unterscheidet sich indessen von dem Nikotin durch seinen Siedepunkt, welcher 20° höher liegt (266 bis 267°), durch sein höheres spez. Gew. ($1,077$ bei 12°), durch seinen Geruch, welcher an den der Petersilie erinnert, und endlich durch sein Drehungsvermögen, welches ungefähr viermal schwächer ist (-46° bei 17°). Während die Salze des Nikotins den polarisierten Lichtstrahl nach rechts ablenken, sind die des Nikoteins, ebenso wie die Base selbst, linksdrehend.

Was die Konstitution des Nikoteins anbetrifft, so haben die ersten Beobachtungen, die ich mit Herrn Rotschy machte, ergeben, daß es, ebenso wie das Nikotin, einen Pyridinkern und einen Pyrrolkern enthält. Die beiden Alkaloide dürften somit einander sehr nahe stehen. Da das Nikotein in schwefelsaurer Lösung Kaliumpermanganat sofort entfärbt, was bei dem Nikotin nicht der Fall ist, so glaubten wir, daß dasselbe ein Nikotin sein könnte, dessen Pyrrolkern nicht vollständig reduziert ist.

⁵⁾ Journ. of Physiol. 30, 176.

⁶⁾ Archives des sc. phys. et nat. 17, 418.

Wenn in der Tat zwischen dem Nikotein und dem Nikotin die angegebene Beziehung obwaltete, so müßten beide Basen bei mäßiger Oxydation dasselbe Nikotyrin liefern. Zur Prüfung dieses Verhaltens habe ich die wässerige Lösung des Nikoteins mit Silberoxyd erhitzt. Ich war dabei überrascht, daß selbst nach mehrstündigem Erhitzen die Bildung eines Silberspiegels nicht eintrat, während dies bei dem Nikotin bereits nach wenigen Augenblicken der Fall ist. Es hatte sich somit keine Oxydation vollzogen. Indessen war eine Veränderung des Nikoteins eingetreten. Als ich die wässerige, von dem Silberoxyd abfiltrierte Lösung einer Prüfung unterzog, fand ich nicht mehr das Nikotein, sondern eine andere Base vor, die ich mit dem Dihydronikotyrin identifizieren konnte, welches ich als erstes Reduktionsprodukt des Nikotyris erhalten hatte. Es war somit unter dem Einfluß des Silberoxyds, welches vermutlich ähnlich wie ein Alkali gewirkt hatte, eine Isomerisation des Nikoteins eingetreten. Diese Isomerisation erfolgt durch die Verschiebung einer doppelten Bindung; sie ist analog z. B. der Umwandlung des Eugenols in das Isoeugenol.

Theoretisch existieren drei Isomere der Formel $C_{10}H_{12}N_2$, welche entstehen, wenn zwei Atome Wasserstoff aus dem Pyrrolkern des Nikotins austreten:

In meiner ersten Mitteilung über das Nikotein glaubte ich dieser Base die Formel III zuerteilen zu sollen, die Formel I für das synthetisch dargestellte Dihydronikotyrin vorbehaltend. Bei näherer Prüfung der Frage habe ich jedoch meine Meinung über diesen Punkt geändert. Es ist bekannt, daß die Reduktion der Gruppe

immer die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ liefert.

Nun aber existiert die erste dieser Gruppen in dem Nikotyrin. Die Hydrogenisation dieser Base dürfte daher eine Verbindung von der Formel III liefern. Dies würde infolgedessen diejenige sein, welche dem Dihydronikotyrin zukommt. Dem Nikotein des Tabaks ist somit

eine der beiden anderen Formeln zuzuerteilen. Die einzig mögliche Formel, welche der optischen Aktivität des Alkaloids Rechnung trägt, ist jedoch die Formel II, welche ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Die Isomerisation des Nikoteins erfolgt unter dem Einfluß des Silberoxyds daher dadurch, daß die Form Δ^3 in die Form Δ^8 übergeht.

Diese Unbeständigkeit des Nikoteins bedingt, daß man dasselbe weder durch Oxydation des Nikotins, noch durch Reduktion des Nikotyrins erhalten kann, ebenso ist dieselbe ein ernstes Hindernis für die synthetische Darstellung dieser Base.

Die physiologischen Eigenschaften des Nikoteins sind von Herrn Dr. Veyrassat¹⁾ zum Gegenstande einiger Untersuchungen gemacht worden. Aus denselben geht hervor, daß das Nikotein sich in seiner Wirkung auf den Organismus sehr dem Nikotin nähert. Es unterscheidet sich jedoch durch die Giftigkeit, welche ein wenig stärker ist; und durch einige sekundäre Symptome, wie das Fehlen des Phänomens der Zusammenziehung und des Erkalten der Extremitäten.

Bezüglich der übrigen Alkaloide des Tabaks kann ich mich nur kurz fassen, da die geringe Menge, welche wir bisher davon in Händen hatten, ein eingehenderes Studium derselben nicht gestattete.

Nikotimin $C_{10}H_{14}N_2$.

Das Nikotimin, ein Isomeres des Nikotins, gleicht dem Nikotin viel mehr als das Nikotein. Sein Siedepunkt ist nur um wenige Grade höher, auch sein Geruch und seine physikalischen Eigenschaften sind dem Nikotin sehr ähnlich. Das Nikotimin unterscheidet sich jedoch davon durch seinen chemischen Charakter, indem es eine sekundäre Base ist.

Letztere Tatsache hat es uns allein ermöglicht, diese Base zu isolieren. Bei der Annäherung der beiderseitigen Siedepunkte läßt sich eine Trennung des Nikotins und Nikotimins durch fraktionierte Destillation nicht bewirken. Wir konnten dieselbe nur realisieren durch Behandlung des Rohnikotins, bzw. der höher siedenden Fraktionen desselben, mit salpetriger Säure oder mit Benzoylchlorid, bei Gegenwart von Soda. Hierbei entsteht ein Nitrosamin, bzw. ein Benzoylderivat, aus denen man die sekundäre Base durch Verseifung im reinen Zustande gewinnen kann.

Das Nitrosamin und das Benzoylderivat des Nikotimins besitzen noch basische Eigenschaften. Dies beweist, daß das Nikotimin neben der NH-Gruppe noch ein zweites, tertiäres Stickstoffatom enthält.

¹⁾ Archives des sc. phys. et nat. (4) 12, 220.

Das Nikotimin scheint einen Pyrrolkern nicht zu enthalten. Seine sauren Lösungen nehmen keine Rosafärbung an, wenn man dieselben verdampft, ebensowenig zersetzen sich die Salze bei hoher Temperatur unter Entwicklung von Dämpfen, die einen Fichtenholzspan rot färben (Pyrrolreaktion). Diese Tatsachen veranlassen mich, zu glauben, daß die Isomerie des Nikotins und des Nikotimins durch die folgenden Formeln zum Ausdruck gelangt:

Nikotin.

Nikotimin.

Das Nikotimin würde somit die Konstitution besitzen, welche man früher dem Nikotin zuschrieb.

Nikotellin $C_{10}H_8N_2$.

Das Nikotellin ist in jeder Beziehung sehr verschieden von den drei im vorstehenden besprochenen Tabakalkaloiden. Es ist fest und krystallisiert in kleinen prismatischen Nadeln von rein weißer Farbe. Es schmilzt bei $147-148^\circ$ zu einem farblosen Liquidum, welches ohne Zersetzung einige Grade über 300° siedet. Es ist wenig löslich in Wasser und in Aether. Seine wässrige Lösung ist neutral gegen Lackmus; die sauren Lösungen röten sich nicht beim Eindampfen. In überschüssiger verdünnter Schwefelsäure gelöst, entfärbt es Kaliumpermanganat nicht. Unter den Tabakalkaloiden liefert es allein ein in Wasser wenig lösliches Bichromat.

Alle diese Eigenschaften weisen dem Nikotellin einen besonderen Platz an in der Gruppe der Alkaloide, welche uns beschäftigt. Sie zeigen, daß es, trotz seines geringen Wasserstoffgehaltes, keine doppelten Aethylenbindungen besitzt und keinen Pyrrolkern enthält. Es nähert sich durch viele seiner Eigenschaften den Dipyridinen, deren Zusammensetzung es auch besitzt. Es ist jedoch, wie es scheint, nicht identisch mit einem der bis jetzt bekannten vier Dipyridine, von denen theoretisch sechs existieren.

Base C_4H_9N .

Wenn man das Rohnikotin der Destillation unterwirft, so beobachtet man, daß die Flüssigkeit bei 80° anfängt zu siedend. Zwischen dieser Temperatur und 90° geht ein farbloses, sehr bewegliches, stark alkalisch reagierendes Liquidum über von einem penetranten, an Piperidin erinnernden Geruche. Bei dem Studium dieser Base

habe ich dieselbe, im Verein mit Herrn Court, mit dem Pyrrolidin identifizieren können:

Auf die Gegenwart dieser sehr flüchtigen Base ist der unangenehme, ammoniakalische Geruch des Rohnikotins zurückzuführen, der sich vollständig durch die Rektifikation verliert.

Man muß sich fragen, ob das Pyrrolidin in dem Tabak präexistiert oder ob dasselbe sich erst durch Zersetzung des Nikotins unter dem Einfluß der verschiedenen Extraktionsmethoden gebildet hat. Es ist nicht leicht, diese Frage bestimmt zu beantworten. Ich habe mich jedoch überzeugt, daß das reine Nikotin bei siebenstündigem Kochen mit einer 20%igen Aetznatronlösung kein Pyrrolidin liefert. Es ist daher wenig wahrscheinlich, daß eine solche eintreten kann bei der Destillation des Tabaksaftes mit verdünnter Sodalösung. Noch weniger wahrscheinlich erscheint es mir, daß es sich bei der Konzentration des sauren Tabaksaftes, die bei einer niedrigen Temperatur im Vakuum stattfand, bildet. Ich betrachte daher vorläufig das Pyrrolidin als präexistierend in den Tabakblättern.

Wenn sich dieses Faktum bestätigt, so würde das Pyrrolidin das einfachste vegetabilische Alkaloid sein, sowohl nach Zusammensetzung, als auch nach Konstitution, welches wir gegenwärtig kennen.

Ueber die Bildungsweise der Alkaloide in den Pflanzen.

Von Amé Pictet.

Die Beobachtungen, welche in der vorstehenden Abhandlung niedergelegt sind, stellen zwar nicht die Konstitution aller Alkaloide des Tabaks fest, immerhin die der beiden hauptsächlichsten, des Nikotins und des Nikoteins. Sie lehren, daß das Molekül dieser Basen durch Vereinigung von zwei Kernen, einem Pyridinkern und einem Pyrrolkern, von denen der erstere normal, der andere ganz oder teilweise reduziert und am Stickstoffatom methyliert ist, gebildet ist. Diese beiden Kerne sind durch eine einfache Bindung zusammengefügt, welche das α -Kohlenstoffatom des einen mit einem β -Kohlenstoffatom des anderen vereinigt. Durch diese Konstellation wird in bemerkenswerter Weise eine asymmetrische Struktur des Gesamtmoleküls herbeigeführt.