

Bemerkenswerth ist noch, dass sich das aus 1-(*N*-)Methylindol und Phtalsäureanhydrid durch Wasseraustritt gewonnene isomere Phtalylmethylindol,  $C_{26}H_{20}N_2O_2$ , wesentlich anders verhält. Es krystallisirt in farblosen Prismen.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

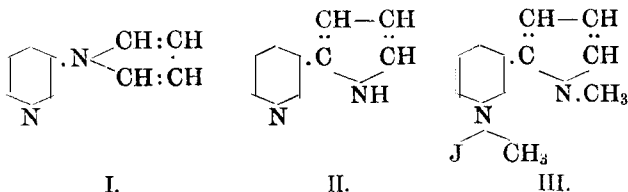
Breslau, Chemisches Universitätslaboratorium.

189. **Ame Pictet und A. Rotschy: Synthese des Nicotins.**  
(Eingeg. am 14. März 1904; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. P. Jacobson.)

Die Versuche, die der Eine von uns in Gemeinschaft mit P. Crépieux schon vor längerer Zeit unternommen hatte, um das Nicotin synthetisch darzustellen, hatten bis jetzt zu keiner vollständigen Lösung der Aufgabe geführt. Einerseits blieben in der Reihe der bereits veröffentlichten Beobachtungen einige noch auszufüllende Lücken, andererseits ermangelten manche intermediär erhaltene Körper einer sicheren Identificirung. Vorliegende Mittheilung hat den Zweck, die nöthigen Ergänzungen beizubringen.

Zuerst sei an die bereits gewonnenen Resultate kurz erinnert:

Wie in ihrer ersten Abhandlung<sup>1)</sup> über den Gegenstand angeben, gingen Pictet und Crépieux von  $\beta$ -Aminopyridin aus und stellten durch trockne Destillation seines schleimsauren Salzes das *N*- $\beta$ -Pyridylpyrrol (I) dar. Beim Durchleiten der Dämpfe dieses Körpers durch ein schwach rothglühendes Rohr erlitt derselbe eine Umwandlung in das isomere  $\alpha$ - $\beta$ -Pyridylpyrrol (II). Es wurde dann durch Behandlung des Kaliumsalzes des Letzteren mit Methyljodid das  $\alpha$ - $\beta$ -Pyridyl-*N*-methylpyrroljodmethylat (III) erhalten, welches sich als identisch mit dem Jodmethylat des durch gemässigte Oxydation von Nicotin bereits dargestellten Nicotyryns erwies:



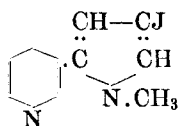
In einer zweiten Mittheilung<sup>2)</sup> beschäftigten sich Pictet und Crépieux mit der Reduction des Nicotyryns. Um diesen Körper in

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 1904 [1895].

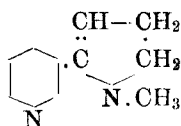
<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 2018 [1898].

Nicotin (VI) überzuführen, handelte es sich darum, den Pyrrolkern desselben zu hydriren, ohne zu gleicher Zeit den Pyridinkern anzugreifen. Dies gelang durch Darstellung des Jodnicotyryns (IV) und Behandlung desselben mit Zinn und Salzsäure. Auf diese Weise wurden aber nur zwei Atome Wasserstoff aufgenommen, unter Bildung des entsprechenden Pyrrolins, des Dihydronicotyryns (V).

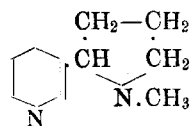
Um die Hydriung des Pyrrolkerns zu vervollständigen, versuchte später Pictet<sup>1)</sup> einen ähnlichen Weg einzuschlagen; durch Behandeln des Dihydronicotyryns mit Brom erhielt er ein Perbromid, welches er wieder der Reduction mittels Zinn und Salzsäure unterwarf. Es entstand eine Base, welche die grösste Aehnlichkeit mit dem Nicotin (VI) zeigte und optisch inaktiv war. Dieselbe wurde aber in so kleiner Menge erhalten, dass eine Identificirung mit dem von uns<sup>2)</sup> auf anderem Wege dargestellten inactiven Nicotin in genügender Schärfe nicht ausgeführt werden konnte.



IV.



V.



VI.

Aus diesem kurzen Ueberblick geht hervor, dass, damit die Synthese eine vollständige sei, noch die folgenden Aufgaben zu lösen blieben:

1. Die Gewinnung des Nicotyryns aus seinem Jodmethylat.
2. Die endgültige Identificirung des Tetrahydronicotyryns mit dem inactiven Nicotin.
3. Die Spaltung des Letzteren in seine optischen Antipoden und die Vergleichung der *l*-Form mit dem natürlichen Alkaloid.

Im Folgenden wird nun über diese drei Punkte berichtet.

#### Gewinnung des Nicotyryns aus seinem Jodmethylat.

Zur Abspaltung des Jodmethyls aus dem Nicotyrynjodmethylat versuchten wir zuerst die trockne Destillation. Dieselbe lieferte ein gelbes Oel, welches nach Pyrrol roch, den Fichtenspahn roth färbte und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung keinen Niederschlag gab, während Nicotyryrin unter diesen Umständen sofort gefällt wird. Es hatte also bei der Destillation eine tiefgehende Zersetzung des Moleküls stattgefunden, sodass diese Methode sich als unbrauchbar erwies.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2355 [1900].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 33, 2353 [1900].

In einem zweiten Versuche wurde hierauf das Jodmethylat mit Wasser im Einschmelzrohr während 3 Stunden auf 200° erhitzt, ein Verfahren, welches in anderen ähnlichen Fällen gute Dienste geleistet hatte. Wir erhielten zwar ein basisches Product, welches ein aus Alkohol in kleinen, kugeligen Aggregaten krystallisirendes Pikrat lieferte. Dasselbe schmolz aber bei 120°, während das pikrinsaure Nicotyrin lange, charakteristisch gekrümmte Nadeln vom Schmp. 162° bildet. Diese zweite Methode hatte also das gewünschte Resultat auch nicht ergeben.

In sehr befriedigender Weise konnten wir aber zum Ziele gelangen, indem wir das Jodmethylat mit gebranntem Kalk erhitzten. Das Gemisch der beiden Substanzen wurde in Verbrennungsröhren eingefüllt und daraus bei möglichst niedriger Temperatur abdestillirt. Es ging ein Oel über (Ausbeute ca. 50 pCt.), welches in warmer, alkoholischer Pikrinsäure gelöst wurde. Beim Erkalten schieden sich braungelbe Nadeln aus, die bei 160° schmolzen. Durch einmaliges Umkrystallisiren aus Wasser wurde ihre Farbe eine rein goldgelbe, während ihr Schmelzpunkt sich auf 162° erhöhte.

Aus dem so gereinigten Pikrat wurde die Base durch Ammoniak in Freiheit gesetzt, mit Aether extrahirt und rectificirt. Sie ging bei 272—274° (uncorr.) über, einer Temperatur, die mit der von Cahours und Etard<sup>1)</sup>, sowie von Blau<sup>2)</sup> für den Siedepunkt des Nicotyrius angegeben, zusammenfällt.

0.2713 g Sbst.: 0.7569 g CO<sub>2</sub>, 0.1496 g H<sub>2</sub>O. — 0.2567 g Sbst.: 0.7149 g CO<sub>2</sub>, 0.1428 g H<sub>2</sub>O. — 0.1646 g Sbst.: 26.4 ccm N (16.2°, 723 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 75.95, H 6.33, N 17.72.

Gef. » 76.09, 75.95, » 6.13, 6.18, » 17.79.

Die anderen Eigenschaften unserer Base stimmen ebenfalls mit denen des Nicotyrius überein. Sie ist schwerer als Wasser, darin sehr wenig löslich, riecht eigenthümlich nach Morcheln und färbt den Fichtenspann langsam schmutzig grün. Ihr Platinsalz bildet orange-rothe Nadeln vom Schmp. 158°.

#### Identificirung des Tetrahydronicotyrius mit inactivem Nicotin.

In der oben citirten vorläufigen Mittheilung gab der Eine von uns an, dass das Perbromid des Dihydronicotyrius durch Reduction mittels Zinn und Salzsäure eine Base liefert, die nach Uebersättigen mit Alkali durch Wasserdampf übergetrieben werden kann und ähnliche Eigenschaften wie das Nicotin aufweist. In Gegenwart überschüssiger Schwefelsäure entfärbt sie Kaliumpermanganat nicht mehr,

<sup>1)</sup> Bull. soc. chim. [2] 34, 449 [1880]. <sup>2)</sup> Diese Berichte 27, 2538 [1894].

während Dihydronicotyryl es augenblicklich thut. Ihre Salze entsprechen in ihrem Aussehen und in ihrem Verhalten denjenigen des Nicotins. Leider wurde bei diesem ersten Versuche zu wenig von dieser Verbindung erhalten, um Siedepunkt, spec. Gewicht u. s. w. bestimmen, sowie eine Analyse ausführen zu können.

Nach Wiederholung des Versuches in grösserem Maassstab können wir nun die seiner Zeit ausgesprochene Vermuthung bestätigen und durch die noch fehlenden Daten die Identität der erhaltenen Base mit dem von uns<sup>1)</sup> durch Erhitzen von schwefelsaurem *l*-Nicotin in wässriger Lösung erhaltenen inactiven Nicotin scharf feststellen.

0.2469 g Sbst.: 0.6716 g CO<sub>2</sub>, 0.1913 g H<sub>2</sub>O — 0.1642 g Sbst.: 25.4 cem N (16°, 727 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 74.08, H 8.64, N 17.28.

Gef. » 74.19, » 8.61, » 17.24.

Das synthetische Tetrahydronicotyryl besitzt denselben Geruch, dieselben Löslichkeitsverhältnisse und denselben Siedepunkt (242—243° uncorr.) wie das inactive und das natürliche Nicotin.

Sein spec. Gewicht wurde bei  $\frac{20^{\circ}}{4^{\circ}}$  zu 1.0084 bestimmt (*i*-Nicotin 1.0082.)

Das Pikrat bildete, aus Wasser umkrystallisirt, lange, gelbe Nadeln vom Schmp. 218°, das Dijodhydrat lange Nadeln (aus Alkohol), Schmp. 195°, das Dijodmethylat farblose Krystalle (aus Methylalkohol), Schmp. 219°. Das Chlorplatinat zeigte die gleichen Eigenschaften (Krystallform, Zersetzungspunkt bei ca. 280°) und die gleiche Zusammensetzung, wie das Platinsalz des natürlichen Nicotins.

0.1017 g Sbst.: 0.0032 g Gewichtsverlust bei 110°; 0.0336 g Pt.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>.2HCl.PtCl<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 3.05, Pt 33.04.

Gef. » 3.15, » 33.04.

Natürliches Nicotin:

0.1996 g Sbst.: 0.0062 g Gewichtsverlust bei 120°; 0.0658 g Pt.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>.2HCl.PtCl<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 3.05, Pt 33.04.

Gef. » 3.11, » 32.96.

Spaltung des inactiven Nicotins in die optischen Antipoden.

Zur Spaltung des inactiven Nicotins bedienten wir uns der Weinsäure, nachdem es sich herausgestellt hatte, dass andere optisch active Säuren, die wir in dieser Richtung auch prüften, wie Camphersäure, Chinasäure, Bromcamphersulfosäure u. a. m., zu diesem Zwecke

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2353 [1900].

unbrauchbar waren, indem sie mit dem Nicotin nur unkrystallisirbare Salze liefern.

Vor allem schien es uns aber nothwendig, die Eigenschaften der Tartrate des natürlichen linksdrehenden Alkaloïds kennen zu lernen. Ueber diesen Gegenstand konnten wir in der Literatur nur eine einzige Angabe auffinden. Dieselbe stammt von Dreser<sup>1)</sup>, welcher das Bitartrat,  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ , nach folgender Vorschrift darstellte:

Nicotin wird allmählich mit einer heissen, concentrirten, alkoholischen Weinsäurelösung so lange versetzt, als noch eine Trübung entsteht. Das Salz, welches sich theilweise als eine syrupöse Masse abscheidet, wird durch Zusatz von Aether vollständig gefällt und in wenig kochendem Alkohol wieder aufgenommen. Beim Erkalten scheiden sich Krystallbüschel aus, die obiger Zusammensetzung entsprechen.

Bei Wiederholung des Versuches fanden wir nun, dass man unter den angegebenen Bedingungen das Bitartrat nicht in reinem Zustande erhält, sondern dass es immer von einem zweiten Salze begleitet ist, welches sich durch eine andere Krystallform und eine etwas grössere Löslichkeit in Alkohol unterscheidet. Dieses Salz ist das neutrale Tartrat,  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ .

Will man dagegen dieses letztere Salz durch Vermischen äquimolekularer Mengen von Nicotin und Weinsäure in alkoholischer Lösung bereiten, so bekommt man es umgekehrt immer mit einer gewissen Quantität des Bitartrats verunreinigt. Dies ist auch der Fall, wenn man einen Ueberschuss an Nicotin anwendet.

Beide Salze können zwar durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol vollständig von einander getrennt werden, doch konnte ihre gleichzeitige Entstehung die beabsichtigte Spaltung nur in hohem Grade stören, und wir mussten zuerst die Bedingungen auffinden, unter welchen nur das eine oder das andere sofort in reinem Zustande erhältlich ist.

Wir fanden, dass man das Bitartrat ganz frei vom neutralen Salze bekommt, wenn man nicht mehr in alkoholischer, sondern in wässriger Lösung arbeitet. Zu einer möglichst concentrirten, kalten Lösung von Weinsäure (2 Mol.) in Wasser wird unter Umrühren die berechnete Menge (1 Mol.) Nicotin zugegeben. Im Laufe eines Tages erstarrt das Gemisch zu einem Brei kleiner Blättchen, welche, abgeseugt und einmal aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt, das Bitartrat in ganz reinem Zustande, ohne Beimengung des neutralen Salzes, darstellen.

Die Eigenschaften der beiden Salze sind folgende:

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. [3] 27, 266 [1889].

Saures *d*-weinsaures *l*-Nicotin,  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ .  
Kleine, flache, rosettenartig gruppirte Prismen. In Wasser sehr leicht löslich, in Alkohol leicht löslich, in Aether fast unlöslich. Die wässrige Lösung reagirt stark sauer. An der Luft getrocknet, schmilzt das Salz bei 88—89°. Bei 100° erhitzt, verliert es Wasser, aber auch Nicotin, sodass eine directe Bestimmung des Krystallwassers nicht möglich war. Die Verbrennung des wasserhaltigen Salzes ergab:

0.2415 g Sbst.: 0.3832 g  $CO_2$ , 0.1283 g  $H_2O$ .

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ . Ber. C 43.37, H 6.02.

Gef. » 43.27, » 5.90.

Eine Bestimmung des Nicotins durch Fällen desselben als Chlorplatinat und Glühen des Niederschlages gab folgendes Resultat:

0.2234 g Sbst.: 0.0875 g Pt.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ . Ber.  $C_{10}H_{14}N_2$  32.53. Gef.  $C_{10}H_{14}N_2$  32.57.

Bestimmung des spec. Drehungsvermögens:

Wasser,  $c = 8.9347$  (wasserhaltiges Salz),

$t = 27^\circ$ ,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +2.205^\circ$ ,

$[\alpha]_D^{27}$  (auf das wasserfreie Salz bezogen)  $= +26.60^\circ$ .

Neutrales *d*-weinsaures *l*-Nicotin,  $C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ .  
Lange, sehr feine, zu Büscheln vereinigte Nadeln. In Wasser und Alkohol noch leichter löslich als das saure Salz, in Aether unlöslich. Die wässrige Lösung zeigt eine schwach saure Reaction. Schmp. 68.5°. Verliert im Vacuum über Schwefelsäure nichts an Gewicht. Bei 100° findet Verlust des Krystallwassers, aber auch eines Theiles des Nicotins statt.

0.1212 g Sbst.: 0.2159 g  $CO_2$ , 0.0741 g  $H_2O$ .

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$ . Ber. C 48.28, H 6.90.

Gef. » 48.58, » 6.79.

Bestimmung des spec. Drehungsvermögens:

Wasser,  $c = 5.5133$  (wasserhaltig),  $t = 29.5^\circ$ ,

$l = 1$  dm,  $\alpha_D = +1.285^\circ$ ,

$[\alpha]_D^{29.5}$  (auf das wasserfreie Salz bezogen)  $= +25.99^\circ$ .

#### *l*-Nicotin aus *i*-Nicotin.

Nachdem es uns gelungen war, unter Verwendung vorstehender Methode das Bitartrat des *l*-Nicotins rein zu gewinnen und seine Eigenschaften genau festzustellen, schritten wir zu den entsprechenden Versuchen mit der inactiven Base. 35 g (1 Mol.) dieses Körpers (nach unserer Vorschrift aus natürlichem Nicotin dargestellt) wurden zu einer Lösung von 65 g (2 Mol.) Rechtsweinsäure in möglichst wenig Wasser zugegeben. Die Krystalle, die sich im Laufe eines Tages abgeschieden hatten, wurden abgesaugt (ca. 30 g) und so oft

aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt, bis sie denselben Schmp. 88–89° wie das Bitartrat des natürlichen Nicotins zeigten.

Zuerst wurde ihr spec. Drehungsvermögen bestimmt:

$$\text{Wasser, } c = 8.572, t = 15^{\circ}, l = 1 \text{ dm, } \alpha_D = +2.16^{\circ},$$

$$[\alpha]_D^{15} \text{ (für das wasserfreie Salz)} = +27.16^{\circ}.$$

Dann wurde aus dem Salze die Base durch Natronlauge in Freiheit gesetzt, mit Aether extrahirt, über Kali getrocknet und destillirt. Bei 246–246.5° ging sie als farblose Flüssigkeit über (ca. 5 ccm). Ihre physikalischen Constanten zeigten eine befriedigende Uebereinstimmung mit denen des natürlichen Nicotins:

	<i>l</i> -Nicotin aus <i>i</i> -Nicotin	Natürliches Nicotin
Siedepunkt (T. i. D.)	246–246.5° unter 734.5 mm	246.1–246.2° unter 730.5 mm
Spec. Gewicht		
bei $\frac{10^{\circ}}{4^{\circ}}$	1.0177	1.0180
bei $\frac{20^{\circ}}{4^{\circ}}$	1.0092	1.0097
$\alpha_D^{20}$	–81.204° ( $l = 0.5 \text{ dm}$ )	–168.004° ( $l = 1 \text{ dm}$ )
$[\alpha]_D^{20}$	–160.93°	–166.39°

Eine bessere Uebereinstimmung in dem Werthe des spec. Drehungsvermögens konnte man wohl kaum von einer Substanz erwarten, die wir in so kleiner Menge in Händen hatten, und die ausserdem die Eigenschaft der Hygroskopicität in so hohem Grade besitzt und von den letzten Spuren von Feuchtigkeit so schwer zu befreien ist, wie das Nicotin. Uebrigens ist die Differenz der Drehungswerthe zwischen unserem Producte und der natürlichen Base kaum grösser als diejenigen, welche zwischen den Werthen herrschen, die von verschiedenen Beobachtern für das natürliche Nicotin angegeben worden sind, und offenbar auf den gleichen Umstand zurückzuführen sind:

Nasini und Pezzolato <sup>1)</sup>	$[\alpha]_D = . . . . .$	–161.09° bei 18°
Landolt <sup>2)</sup>	$. . . . .$	–161.55° » 20°
Gennari <sup>3)</sup>	$. . . . .$	–162.84° » 20°

<sup>1)</sup> Zeitschr. für physikal. Chem. 12, 501 [1893].

<sup>2)</sup> Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen und Ann. d. Chem. 189, 241.

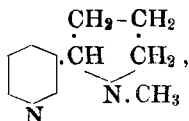
<sup>3)</sup> Zeitschr. für physikal. Chem. 19, 130 [1896].

Hein <sup>1)</sup> . . . . .	— 163.79° bis — 165.12° bei 20°
Pribram und Glücksmann <sup>2)</sup> . . . . .	— 164.55° » — 165.04° » 20°
Pictet und Rotschy <sup>3)</sup> . . . . .	— 166.39° » 20°.

Indem so die Identität unserer Spaltbase mit dem natürlichen *l*-Nicotin erwiesen ist, liegt also die vollständige Synthese dieses Alkaloïds vor. Vom  $\beta$ -Aminopyridin geht dieselbe über die folgenden 9 Verbindungen:

- $\beta$ -Aminopyridin,
- N*- $\beta$ -Pyridylpyrrol,
- $\alpha$ - $\beta$ -Pyridylpyrrol,
- $\alpha$ - $\beta$ -Pyridyl-*N*-methylpyrrol-jodmethylat,
- $\alpha$ - $\beta$ -Pyridyl-*N*-methylpyrrol = Nicotyryn,
- Jodnicotyryn,
- Dihydronicotyryn,
- Tetrahydronicotyryn = *i*-Nicotin,
- l*-Nicotin.

Diese Synthese beweist die Richtigkeit der Constitutionsformel:



welche Pinner<sup>4)</sup> vor 11 Jahren für das Nicotin aufgestellt hat.

#### *d*-Nicotin.

Behufs Isolirung des zweiten Productes der Spaltung wurden die Mutterlaugen der verschiedenen Krystallisationen des *l*-Nicotinbitartrats vereinigt und auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterblieb eine syrupartige Masse, die mit der Zeit nur noch wenige Krystalle (offenbar noch das Salz der *l*-Base) abschied, der Hauptsache nach aber in dem amorphen Zustande verblieb. Indem also die fractionirte Krystallisation der Salze uns nicht zum Ziele führen konnte, mussten wir zur Reingewinnung der Rechtsbase ein anderes Mittel zu Hülfe nehmen. Ein ganz vortreffliches fanden wir in der Methode, die Marckwald<sup>5)</sup> in einem ähnlichen Falle (Isolirung des *l*- $\alpha$ -Pipecolins) zum ersten Male benutzte, und welche auf der Anwendung der Linkswensäure beruht.

<sup>1)</sup> Ueber das specifische Drehungsvermögen und Molekulargewicht des Nicotins in Lösungen. Inaugural-Dissertation, Berlin 1896.

<sup>2)</sup> Monatsb. f. Chem. 18, 317 [1897].

<sup>3)</sup> Dieser Werth rührt von einer Probe Nicotin her, die von dem beigemischten Nicotimin (vergl. diese Berichte 34, 698 [1901]) befreit worden war.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 26, 294 [1893].

<sup>5)</sup> Diese Berichte 29, 43 [1896].



Aus den oben erwähnten, syrupösen Mutterlaugen wurde die Base durch Natronlauge freigemacht; dieselbe zeigte eine schwache Rechtsdrehung. 18.5 g dieser Base wurden in eine concentrirte, wässrige Lösung von 34.3 g (2 Mol.) Linkswinsäure eingetragen. Es erfolgte bald die Ausscheidung eines weissen Salzes, welches durchaus das gleiche Aussehen wie das *l*-Nicotin-*d*-bitartrat besass, und dessen Menge 13 g betrug. Mehrmals aus wenig Wasser umkrystallisirt, zeigte es ebenfalls denselben Schmp. 88–89°. Die Bestimmung seines spec. Drehungsvermögens ergab:

Wasser,  $c = 7.966$ ,  $t = 15^{\circ}$ ,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = -1.89^{\circ}$ .

$[\alpha]_D^{15}$  (für das wasserfreie Salz) =  $-25.58^{\circ}$ .

Die daraus in gewöhnlicher Weise gewonnene Base (ca. 3 cem) zeigte folgende Eigenschaften, die wir wieder in Vergleich mit denen des natürlichen Nicotins setzen:

	<i>d</i> -Nicotin	Natürliches <i>l</i> -Nicotin
Siedepunkt (T. i. D.)	245.5–246.5° unter 729 mm	246.1–246.2° unter 730.5 mm
Spec. Gewicht		
bei $\frac{10^{\circ}}{4^{\circ}}$	1.0171	1.0180
bei $\frac{20^{\circ}}{4^{\circ}}$	1.0094	1.0097
$\alpha_D^{20}$	+ 82.35 ( $l = 0.5$ dm)	– 168.004° ( $l = 1$ dm)
$[\alpha]_D^{20}$	+ 163.17°	– 166.39°

Physiologische Eigenschaften der beiden activen Nicotine.

Bis jetzt sind nur wenige Untersuchungen über die Wirkung optischer Antipoden auf den thierischen Organismus gemacht worden<sup>1)</sup>. Chabrié<sup>2)</sup> hat Lösungen der isomeren Weinsäuren in das Peritoneum von Meerschweinchen injicirt und dabei gefunden, dass die Linkswinsäure ungefähr doppelt so giftig ist als die Rechtsweinsäure. Eine Verschiedenheit im Geschmack haben Piutti<sup>3)</sup> bei *d*- und *l*-Asparagin, sowie Menozzi und Appiani<sup>4)</sup> bei *d*- und *l*-Glutaminsäure beobachtet. Dagegen giebt Ladenburg<sup>5)</sup> an, dass nach Versuchen von Falck, welcher die physiologischen Wirkungen von synthetischem, inactivem  $\alpha$ -Propylpiperidin und von natürlichem Coniin in qualitativer und quan-

1) Vergl. Landolt, das optische Drehungsvermögen, 2. Aufl. 66.

2) Compt. rend. 116, 1410 [1893].

3) Gazzetta chim. ital. 17, 126, 182 [1887].

4) Acc. d. Lincei 1893 [2] 421.

5) Ann. d. Chem. 247. 83 [1888].

titativer Beziehung an Kaninchen und Mäusen prüfte, die beiden Basen sich vollständig identisch verhalten.

Es schien uns interessant, die beiden activen Nicotine einer ähnlichen Prüfung zu unterziehen. Auf unsere Bitte unternahm Hr. Prof. A. Mayor dieselbe mit der grössten Bereitwilligkeit und theilte uns folgende erste Resultate seiner Versuche mit, wofür wir ihm zu grossem Danke verpflichtet sind:

»Sowohl beim Meerschweinchen als beim Kaninchen sind die von mir beobachteten Wirkungen äusserst verschieden, je nachdem Rechts- oder Links-Nicotin zur Anwendung kam, gleichwohl ob natürliches oder künstliches Links-Nicotin gebraucht wurde.

Vor allem ist festzuhalten, dass Links-Nicotin eine zweimal stärkere allgemeine Giftigkeit besitzt als Rechts-Nicotin, wenn man als Versuchsthier das Meerschweinchen benutzt und wässrige Lösungen unter die Haut einspritzt, welche 1 pCt. durch Salzsäure genau neutralisirtes Alkaloid enthalten. Für das Links-Nicotin beträgt die tödtliche Dosis bei Meerschweinchen von nicht über 300 g Gewicht 1 mg pro 100 g. Beim Rechts-Nicotin braucht es 2 mg pro 100 g Gewicht, um den Tod herbeizuführen.

Ausserdem ist das Vergiftungsbild ganz bedeutend verschieden. Das Links-Nicotin, und zwar sowohl das natürliche, als das künstliche, bewirkt beim Meerschweinchen sogleich nach der Einspritzung eine gewisse Erregung; das Thier stösst Schreie aus, was auf heftigen Schmerz schliessen lässt. Die Einspritzung von Rechts-Nicotin scheint dagegen schmerzlos zu sein.

Nach Vergiftung mit Links-Nicotin treten alsbald Lähmungerscheinungen auf; die hinteren Extremitäten sind zuerst ergriffen, die anderen folgen bald nach. Die Athmung verschnellert sich, sie wird tief, ausgezogen und mühsam. Bald darauf durchlaufen kleine Zuckungen den Rumpf und die Glieder, und schliesslich tritt ein heftiger Krampfanfall auf. Wenn die verabreichte Dosis tödtlich ist, lassen dann die Krampferscheinungen allmählich nach; die Athmungsbewegungen werden immer seltener, das Herz schlägt langsamer und der Tod tritt durch Stillstand der Athmung ein.

Ganz anders verhält es sich mit dem Rechts-Nicotin. Die gleiche Dosis von 1 mg pro 100 g Versuchsthier bewirkt nichts anderes als ein Sträuben des Felles und ein leichtes Zittern. Auch diese geringfügigen Symptome zeigen sich nur vorübergehend, und das Thier kehrt darauf ziemlich schnell in seinen Normalzustand zurück. Vergrössert man die Dosis bis zu 1.5 mg, so verstärkt sich nur das Zittern, nach und nach erholt sich aber das Thier.

Nimmt man Kaninchen zu diesen Versuchen und spritzt man das Gift in die hintere Randvene des Ohres ein, so findet man den glei-

chen Unterschied in der Wirkungsweise der zwei Nicotinarten. Eine Dosis von 2.5 mg Links-Nicotin, natürliches oder künstliches, pro Kilogramm Kaninchen, ruft plötzlich einen heftigen, Eclampsia-ähnlichen, dann subtetanischen Anfall hervor. Die gleiche Dosis von Rechts-Nicotin hingegen bewirkt nur ein leichtes, oft aussetzendes Zittern, sowie eine gewisse Schwäche, die aber gewöhnlich nicht länger als 1 oder 2 Stunden dauert.

Es kann nun die Frage aufgeworfen werden, ob es sich bei meinen Thierversuchen um eine qualitative Verschiedenheit der beobachteten Symptome handle, oder ob im Gegentheil die verschiedenen Vergiftungsbilder, die durch die beiden optisch isomeren Substanzen hervorgerufen werden, sich durch die ungleiche Intensität einer im Grunde gleichen Wirkung erklären lassen. Um diese Frage zu lösen, habe ich einer gewissen Anzahl von Kaninchen steigende Dosen von Rechts-Nicotin eingespritzt. Ich bin dazu gekommen, einem Kaninchen auf einmal 6.5 mg pro Kilo einzuspritzen. Das Ergebniss war eine gewaltige Steigerung des Zitterns, das schliesslich einen subconvulsivischen Charakter annahm und von einem ausgeprägten Erregungszustande begleitet wurde. Aber diese Symptome dauerten immer nur kurze Zeit.

Wenn man andererseits die Dosis des Links-Nicotins verkleinert und schliesslich 1.5 mg pro Kilo einspritzt, so wird freilich die Dauer des Krampfanfalles bedeutend verringert, aber er tritt mit der gleichen Plötzlichkeit auf und der Charakter der Krämpfe bleibt unverändert.

Es verbleibt noch festzustellen, ob die Wirkungen auf das Herz und die Blutgefässe, die bei Nicotinvergiftungen eine hervorragende Rolle spielen, sich verschieden gestalten, je nachdem man die eine oder die andere der beiden optisch isomeren Nicotinarten zu Thierversuchen verwendet.«

Wir begnügen uns, die vorstehenden interessanten Beobachtungen von Prof. Mayor wiederzugeben, ohne irgendwie die Frage nach der Ursache dieser verschiedenen Wirkung der beiden Nicotine auf den thierischen Organismus berühren zu wollen. Offenbar liegen hier ähnliche Verhältnisse vor, wie im Verhalten optischer Antipoden gegen organisirte und nicht organisirte Fermente, welche besonders durch die klassischen Arbeiten von Pasteur und von E. Fischer bekannt geworden sind.

Genf, Pharm.-chem. Laboratorium der Universität.