

H. Auterhoff und W. Huth*)

Reaktionen des Nicotyryns mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd**

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 10. September 1970)

Es wurden die Reaktionen, die Nicotyryn mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in saurer Lösung gibt, untersucht. Beim Molverhältnis 2 + 1 entstanden die Substanzen A und B, beim Verhältnis 2 + 2 bildete sich die Substanz B. Substanz A wurde als Bisnicotyrynyl-dimethylaminophenylmethan erkannt, Substanz B als Cyclohexadien-1, 4-Derivat der im Text angegebenen Formel. Die rotgefärbten Verbindungen, die entstehen, wenn Nicotyryn mit überschüssigem Aldehyd umgesetzt wird, konnten als licht- und oxidationsempfindliche Substanzen nicht rein dargestellt werden.

Zur Darstellung von Nicotyryn wurde Nicotin mit Schwefel umgesetzt. Das entstehende Produkt erwies sich entgegen der Literatur als Bisnicotyrynyldisulfid, das zum Mercaptan reduziert werden konnte. Das Disulfid gab mit Kupferpulver beim Erhitzen Nicotyryn.

Reactions of Nicotyrine with 4-Dimethylaminobenzaldehyde

The reactions resulting from nicotyrine with 4-dimethylaminobenzaldehyde in acidic solution were examined. At the molar ratio 2 + 1 the substances A and B and at the ratio 2 + 2 the substance B were formed. Substance A was recognized as bisnicotyrynyl-dimethylaminophenylmethane, substance B as a cyclohexadiene-1, 4-derivative of the structure mentioned in the text. The red-coloured compounds which arise when nicotyrine reacts with excess aldehyde could not be prepared in a pure form because of their light- and oxidation sensitivity.

For the preparation of nicotyrine nicotine was reacted with sulphur. In contrast to the literature the product proved to be bisnicotyrynyldisulphide which could be reduced to the mercaptan. The disulphide on heating with powdered copper gave nicotyrine.

Nach älteren Angaben soll Nicotin mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (DB) in konzentrierter Salzsäure Rotfärbung geben¹⁾, wie aber bereits Wenusch fand, ist die Farbreaktion auf Verunreinigungen des Nicotins zurückzuführen²⁾. Tatsächlich erhält man keine Färbung, wenn man Nicotin zur Reinigung als Pikrat mehrmals umkristallisiert. Behandelt man dagegen Nicotin mit Silberoxid, so resultiert ein rohes Gemisch von Nicotin und Nicotyryn³⁾, das mit DB und Salzsäure eine intensive Rotfärbung gibt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß die Färbung einer Nicotyrynreaktion entspricht.

* Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H.-H. Inhoffen zum 65. Geburtstag am 9. März 1971 gewidmet.
** Teil der Dissertation von Wolfgang Huth, Tübingen 1970.

1 O. Tunmann, Dtsch. Apotheker-Ztg. 33, 485 (1918).

2 A. Wenusch, Z. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 67, 601 (1934).

3 F. Blau, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2535 (1894).

Zur Untersuchung der Reaktion mußte reines *Nicotyrin* (I) gewonnen werden. Von den bekannten Darstellungsmethoden – Dehydrierung von Nicotin mit Silberoxid³⁾, mit Kaliumhexacyanoferrat(III)⁴⁾, mit Katalysatoren in der Dampfphase⁵⁾, Umsetzung von Nicotin mit Schwefel und Entschwefelung der „Thioverbindung“ mit Kupfer⁴⁾ – schien letztere unter den gegebenen Verhältnissen am günstigsten. Nach⁶⁾ erhielten wir aus Nicotin und Schwefel in siedendem Toluol die beschriebene Verbindung, die in der Literatur⁴⁾⁶⁾ als „Thioaether“ beschrieben worden ist. Wir ermittelten aber die Summenformel mit $C_{20}H_{18}N_4S_2$ und das Mol.-Gew. mit 378 (ms). Der Basispeak im Massenspektrum lag bei 189, was auf ein fragmentiertes Disulfid (II) hinwies. Es handelt sich also nicht um einen „Thioaether“. Die Stellung der Disulfidbrücke in α -Stellung der Pyrrolringe wurde durch das NMR-Spektrum bewiesen, denn es finden sich die Protonen 3 und 4 der Pyrrolringe als zwei Dubletts bei $\tau = 3,40$ und $3,77$ ppm mit der Kopplungskonstanten $J = 3$ Hz.

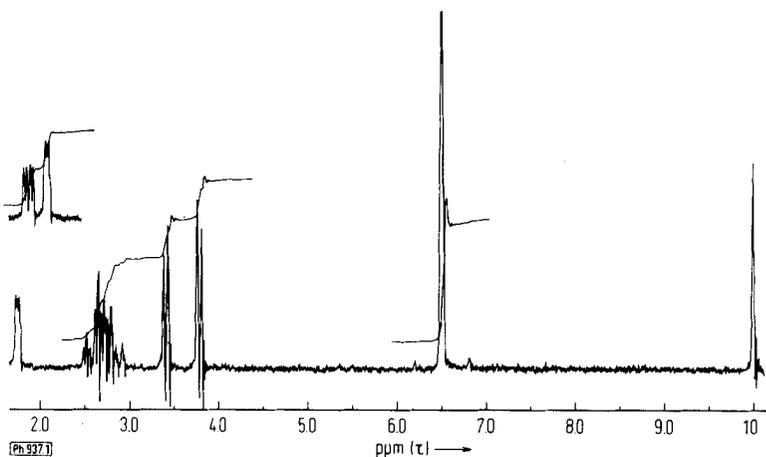
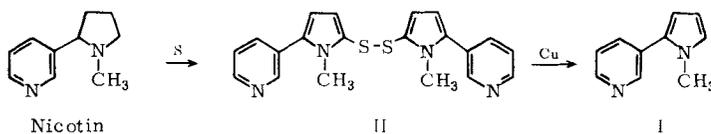


Abb. 1. NMR-Spektrum von II.

Die Darstellung von Nicotyrin aus II erfolgte durch Destillation bei trockenem Erhitzen mit Kupferpulver.

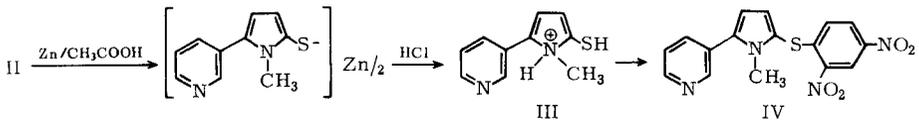


4) A. Cahours und A. Etand, Bull. soc. chim. 34, 454 (1880).

5) J. P. Wibaut und J. Overhoff, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 47, 935 (1928)

6) A. A. Morton und D. Horvitz, J. Amer. chem. Soc. 57, 1860 (1935).

Zur weiteren Charakterisierung von II wurde dieses mit Zink und Essigsäure reduziert. Bei Verdünnen der Lösung mit Wasser fiel das Zinkmercaptid aus. Wurde dieses in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung wiederholt mit Chloroform extrahiert, so erhielt man aus der Chloroformlösung das Nicotrynylmercaptan-hydrochlorid (III) als hellgelbes Pulver; III ist als Hydrochlorid recht beständig, die entsprechende Base wird an der Luft aber leicht zum Disulfid oxidiert, so daß z. B. bei der DC stets auch der Fleck des Disulfids auftritt. Zum sicheren Beweis der freien Sulfhydrylgruppe wurde III mit 2,4-Dinitrochlorbenzol zum Dinitrophenylthioaether IV umgesetzt.



Zur Untersuchung der *Farbreaktion* des Nicotyrins mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd wurden beide Komponenten in verschiedenem stöchiometrischen Verhältnis in der Regel in Aethanol – Perchlorsäure-Mischungen gelöst, diese Lösung im Dunkeln stehen gelassen und anschließend mit Aether versetzt, wobei Perchlorate der Umsetzungsprodukte ausfielen (vgl. Abb. 2):

Nicotyrin (I)	Aldehyd (DB)	Umsetzungsprodukte
2 Mol	1 Mol	A + B (Hellgelbe Perchlorate)
2 Mol	2 Mol	B (Orangegelbes Perchlorat)
2 Mol	6 Mol	Dunkelrote Perchlorate

Zum reinen *Produkt A* kamen wir durch Umsetzung von I mit DB im Molverhältnis 2 + 1 in *schwach* perchlorsaurem Aethanol. Am Boden des Reaktionsgefäßes setzte sich eine rote amorphe Masse ab, die die Perchlorate von A und I enthielt und aus Aceton umkristallisiert werden konnte. Das gelbgrüne A-Perchlorat war dc einheitlich, hatte einen Schmp. von 232° und färbte sich am Tageslicht in einigen Std. an der Oberfläche dunkelgrün. Unter Ausschluß von Licht wurde nach Ammoniakalisieren mit Aether die farblose Base extrahiert, die bei ca. 53° unter Blaufärbung

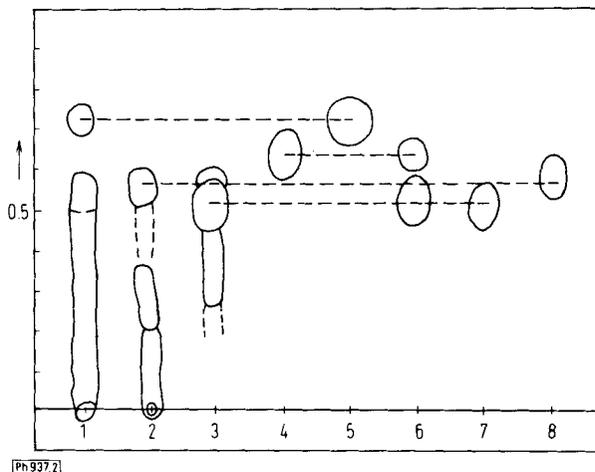


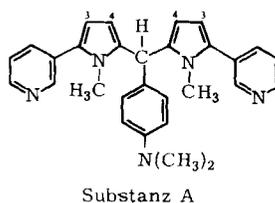
Abb. 2: Schematisches DC der durch Umsetzung von I und DB erhaltenen Produkte auf einer Kieselgel G-Platte, mit 0,5 n KOH imprägniert.

Fließmittel: Chloroform/Äthanol 19+1; Sprühreagens: Reagens nach Dragendorff/Munier. Zur Chromatographie wurden die Perchloratgemische in Aceton gelöst, dem wenig Wasser zugesetzt war.

1. Produkt aus 2 Mol I und 6 Mol DB aus stark saurer Lsg.
2. Produkt aus 2 Mol I und 2 Mol DB aus stark saurer Lsg.
3. Produkt aus 2 Mol I und 1 Mol DB aus stark saurer Lsg.
4. I
5. DB
6. Produkt aus 2 Mol I und 1 Mol DB aus schwach saurer Lsg.
7. Isolierte Substanz A
8. Isolierte Substanz B

sinterte, nach dem Massenspektrum ein Mol.-Gew. von 447 hatte und der Summenformel $C_{29}H_{29}N_5$ entsprach. Sie färbte sich am Tageslicht an der Oberfläche nach wenigen Stunden intensiv blau.

Die Struktur aus 2 Mol I und 1 Mol DB wurde durch das NMR-Spektrum bestätigt. Die Dubletts bei $\tau = 4,33$ und $3,82$ ppm können den Protonen 3 und 4 zugeordnet werden und beweisen die α -Substitution. Das Proton am zentralen tertiären C-Atom erscheint bei $\tau = 4,68$ ppm, bedingt durch die Nähe der drei aromatischen bzw. quasiaromatischen Ringe.



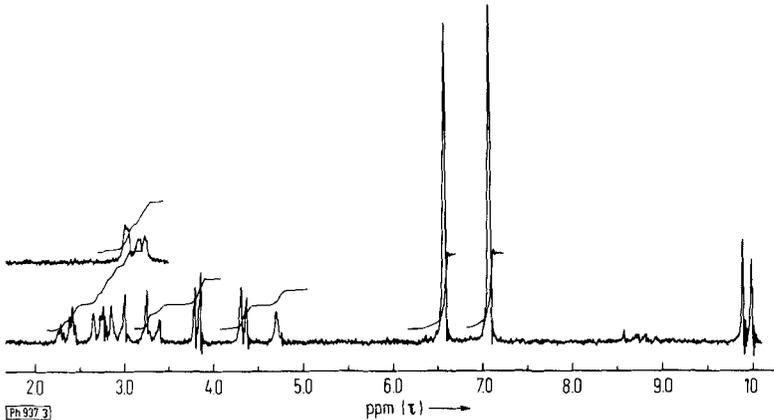
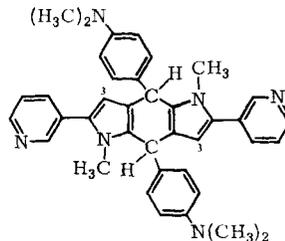
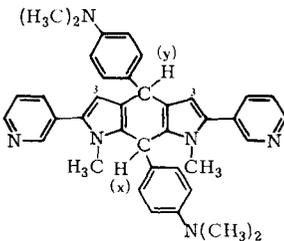


Abb. 3. NMR-Spektrum von Substanz A.

Zum **Produkt B** kommt man durch Umsetzung von **I** mit **DB** im Molverhältnis 2 + 2 in stark perchlorsaurem Aethanol. Die Abtrennung von den übrigen, lichtempfindlichen Reaktionsprodukten erfolgte nach Ammoniakalisieren einer wäßrigen Lösung des Perchloratgemisches, Ausschütteln mit Dichlormethan und Chromatographie an einer desaktivierten basischen Aluminiumoxidsäule. Eluiert wurde mit Dichlormethan; alle Fraktionen wurden untersucht und diejenigen, die **B** enthielten, vereinigt. Umkristallisieren aus Aethanol lieferte das lichtbeständige **B** vom Schmp. 285°. Nach dem Massenspektrum hatte **B** ein Mol.-Gew. von 578; zusammen mit der Elementaranalyse ergab sich die Summenformel $C_{38}H_{38}N_6$. **B** mußte also aus 2 Mol **I** und 2 Mol **DB** unter Abspaltung von 2 Mol Wasser entstanden sein. Das Vorhandensein des Massenpeaks 289, der dem halben Mol.-Gew. entspricht, machte eine symmetrische Struktur wahrscheinlich. Zu diskutieren waren die Formeln **B 1** und **B 2**:



Da aber Substanz **A**, in der beide α -Stellungen der Pyrrolringe über das C-Atom der Aldehydgruppe verknüpft sind, mit überschüssigem **DB** die Substanz **B** gibt, kommt nur die Formel **B 1** für **B** in Frage.

Dieser Auffassung widerspricht auch nicht das NMR-Spektrum, das dadurch kompliziert wird, daß von der Verbindung cis-trans-Isomere existieren können. Im Spektrum fallen die Signale für die Dimethylaminogruppen zusammen und geben ein Signal bei $\tau = 7,12$ ppm (12 Protonen). Auch die Signale der Protonen der aromatischen Ringe bei $\tau = 2,92$ und $\tau = 3,35$ ppm und der Pyridinringe (zusammen 16) fallen zusammen. Die Signale für die Protonen x und y fallen wider Erwarten zusammen ($\tau = 4,81$ ppm). Für die N-Methylgruppen erscheinen zwei Signale bei $\tau = 6,61$ und $\tau = 6,82$ ppm im Intensitätsverhältnis 1:1,3; im gleichen Intensitätsverhältnis erscheinen bei $\tau = 4,05$ und $\tau = 3,95$ ppm zwei Signale, die den Pyrrolprotonen 3 zuzuordnen sind. Es liegt also wohl ein Isomerengemisch eines cis- und eines trans-Derivates vor, etwa im Verhältnis 1 + 1.

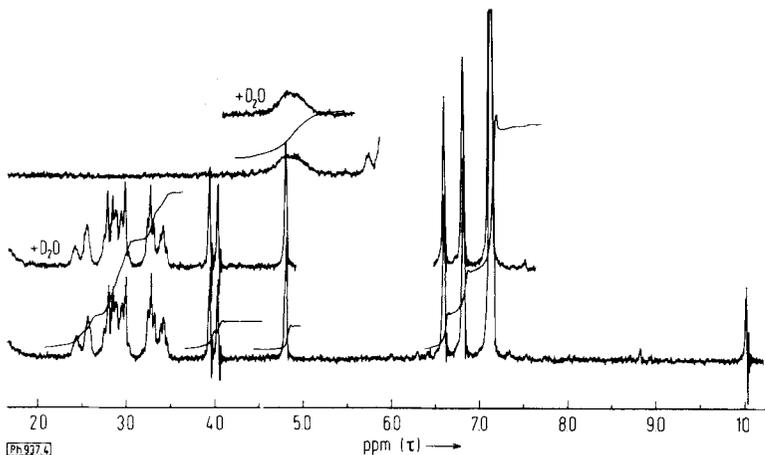


Abb. 4. NMR-Spektrum von Substanz B.

Setzt man Nicotyryn und 4-Dimethylaminobenzaldehyd im *Molverhältnis* 2 + 6 in stark perchlorsaurem Aethanol um und fällt mit Aether, so entsteht ein dunkelroter Niederschlag. Seine Fraktionierung, z. B. durch Extraktion mit Chloroform oder Chromatographie an Aluminiumoxid mit Methylenchlorid, ergibt Fraktionen, die nicht einheitlich sind, auf die aber offensichtlich die Rotfärbung des Nicotyryns mit dem Aldehyd unter der Einwirkung von Salzsäure zurückgeführt werden muß. Die Substanzen sind aber so licht- und oxidationsempfindlich, daß ihre Reindarstellung nicht einwandfrei gelang.

Beschreibung der Versuche

Bisnicotyrynyldisulfid

150 g Nicotin wurden mit 75 g Schwefel in 1 l Toluol 72 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung nach⁶⁾. Ausbeute nach 4-maligem Umkristallisieren aus 99proz. Aethanol 57 g (= 33 % d. Th.). Schmp. 155°.

$C_{20}H_{18}N_4S_2$ (378,5) Ber.: C 63,48 H 4,80 N 14,81 S 16,91
 Gef.: C 63,27 H 4,57 N 14,73 S 16,03

Zinkmercaptid

10 g Bisnicotyrinyldisulfid, 20 g Zinkpulver und 160 g Essigsäure wurden 2 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und das Filtrat mit 1,5 l Wasser verdünnt. Der Niederschlag wurde nach 12 Std. filtriert, gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute: 6,1 g gelbes Pulver (= 52 % d. Th.).

Nicotyrinylmercaptanhydrochlorid

5 g Zinkmercaptid wurden in einer Mischung von 100 ml 25proz. Salzsäure und 400 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert und 20 mal mit je 300 ml Chloroform extrahiert. Aus dem Chloroform wurden 2,2 g gewonnen (= 51 % d. Th.). Das Rohprodukt konnte bei 130° i. Vak. durch Sublimation gereinigt werden. Schmp. 163–167°.

$C_{10}H_{11}N_2S_2Cl$ (226,7) Ber.: C 52,98 H 4,89 N 12,56 S 14,15 Cl 15,64
 Gef.: C 53,20 H 5,53 N 12,21 S 13,60 Cl 15,54

200 mg Mercaptanhydrochlorid wurden in 10 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 10 ml 10proz. Natronlauge versetzt und 24 Std. stehengelassen. Es fiel das Disulfid, Schmp. 155°, aus.

Nicotyrinyl-dinitrophenyl-thioaether-hydrochlorid

680 mg durch Sublimation gereinigtes Mercaptanhydrochlorid wurden in 60 ml Aethanol gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 120 mg NaOH in wenig Wasser gegeben und sofort eine Lösung von 609 mg 2,4-Dinitrochlorbenzol in 10 ml Aethanol hinzugefügt. Der Ansatz wurde 15 Min. am Rückfluß erhitzt, filtriert und auf 15 ml eingeeengt. Die Kristallisation wurde im Kühlschrank vervollständigt, die Kristalle abgetrennt und aus Aethanol umkristallisiert, wobei eine 3tägige Kühlung auf –15° erforderlich war. Ausbeute: 630 mg (= 53 % d. Th.). Schmp. 160–168°.

$C_{16}H_{13}N_4O_4S_2Cl$ (392,8) Ber.: C 48,93 H 3,34 N 14,46
 Gef.: C 48,73 H 3,40 N 14,12

Die *Base* kristallisiert ebenfalls aus Aethanol. Schmp. 149–150°.

$C_{16}H_{12}N_4O_4S_2$ (356,4) Ber.: C 53,93 H 3,40 N 15,73 S 8,98
 Gef.: C 53,95 H 3,25 N 15,53 S 8,23

Nicotyrin (I)

Darstellung nach⁴⁾. 20 g Bisnicotyrinyldisulfid gaben 6,5 g (= 39 % d. Th.). Sdp.₁₄ 145–147°.

Umsetzung von 2 Mol I und 1 Mol 4-Dimethylaminobenzaldehyd (=DB) in stark perchlorsaurem Aethanol

630 mg I in 20 ml Aethanol wurden mit 300 mg DB in 10 ml Aethanol und 20 ml 70proz. Perchlorsäure zusammengegeben. Die zuerst dunkelrote Mischung wurde nach wenigen Minuten gelb. Nach 12stdg. Stehen im Kühlschrank wurden 150 ml Aether hinzugegeben, der gelbe Niederschlag abgenutscht und mit Aethanol und Aether gewaschen. Ausbeute 1,3 g. DC siehe Abb. 2.

Substanz A

1,5 g I wurden in 30 ml Aethanol gelöst und mit 0,7 g DB in 15 ml Aethanol und 3 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Über Nacht entstand im Kühlschrank eine rote, am Boden des Gefäßes haftende Masse, die zweimal mit Aethanol und Aether dekantiert und i. Vak. getrocknet wurde. Der Rückstand ließ sich aus wenig Aceton umkristallisieren. Ausbeute: 850 mg, Schmp. 232 bis 235° (Zers.).

$C_{29}H_{32}N_5(ClO_4)_3$ (749,0)	Ber.: C 46,50	H 4,31	N 9,35	Cl 14,21
	Gef.: C 46,53	H 4,48	N 9,34	Cl 13,46

300 mg Perchlorat wurden unter Lichtschutz in 50 ml Wasser gelöst, ammoniakalisiert und mit Aether extrahiert. Ausbeute: 150 mg. Schmp. ca. 53° unter Blaufärbung.

$C_{29}H_{29}N_5$ (447,6)	Ber.: C 77,81	H 6,53	N 15,65
	Gef.: C 77,87	H 6,57	N 14,35

Umsetzung von 2 Mol I und 2 Mol DB in stark perchlorsaurem Aethanol

1,56 g I wurden in 20 ml Aethanol gelöst und mit 1,47 g DB in 40 ml Aethanol und 40 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 12 Std. Stehen im Kühlschrank wurden zu der schwach rotgefärbten Lösung 200 ml Aether gegeben. Ausbeute: 5,3 g orangegelbes Pulver. DC siehe Abb. 2.

5 g des Perchloratgemisches wurden in 150 ml Wasser gelöst, die Lösung filtriert, das Filtrat ammoniakalisiert und zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert.

Die getrocknete Dichlormethanolösung wurde über eine Säule mit 500 g bas. Aluminiumoxid „Woelm“, Aktiv. St. IV, ϕ 3,5 cm gegeben. Eluiert wurde mit Dichlormethan. Es wurden 20 Fraktionen je 50 ml aufgefangen. Die Fraktionen, die nach der DC Substanz B enthielten, wurden vereinigt und zur Trockne gebracht. Es blieben 211 mg gelbe Substanz, die aus Aethanol umkristallisiert wurden. Ausbeute: 70 mg Substanz B. Schmp. 285° (Zers.).

$C_{38}H_{38}N_6$ (578,8)	Ber.: C 78,85	H 6,62	N 14,52
	Gef.: C 78,14	H 6,71	N 14,66

Darstellung von Substanz B aus Substanz A

1,5 g A.-Perchlorat wurden in 15 ml 70 proz. Perchlorsäure und 15 ml Aethanol gelöst und mit 0,3 g DB in 7,5 ml Aethanol versetzt. Nach 12 Std. Stehen im Kühlschrank wurde mit 100 ml Aether gefällt. Ausbeute: 2,1 g gelbes Pulver.

Mit Dichlormethan wurde wie vorstehend die Base extrahiert und die Lösung über 220 g Aluminiumoxid chromatographiert. Die gelbgefärbten Fraktionen wurden dc untersucht und die geeigneten vereinigt. Ausbeute: 43 mg Substanz B, Schmp. 275–276° (Zers.).

$C_{38}H_{38}N_6$ (578,8)	Ber.: C 78,85	H 6,62	N 14,52
	Gef.: C 78,98	H 6,61	N 14,41

Umsetzung von 2 Mol I und 6 Mol DB in stark perchlorsaurem Aethanol

2,7 g I wurden in 25 ml Aethanol gelöst und mit 7,5 g DB in 50 ml Aethanol und 50 ml 70 proz. Perchlorsäure versetzt. Die Perchlorate wurden nach 12 Std. Stehen im Kühlschrank mit 300 ml Aether gefällt. Ausbeute: 12,2 g dunkelrotes Perchloratgemisch.

10 g Perchloratgemisch wurden in 400 ml Wasser gelöst und die rote, saure Lösung 10 mal mit je 200 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms

hinterblieben 600 mg schwarzer Masse. Im DC auf neutraler Kieselgel G-Platte mit dem Fließmittel Chloroform/Toluol/Aethanol 10 + 5 + 2 zeigte sich ein Hauptfleck beim Rf-Wert 0,48. Beim Besprühen der Platte mit verd. Salzsäure färbte sich der Fleck intensiv rot.

300 mg des Rohproduktes aus dem Chloroform wurden in wenig Dichlormethan gelöst und über 65 g neutral. Aluminiumoxid „Woelm“, Aktivitätsstufe IV, chromatographiert. Eluiert wurde mit 10 x 50 ml Dichlormethan. Die ersten Fraktionen enthielten DB, die mittleren als Hauptprodukt die Substanz mit dem Rf-Wert 0,48. Nach nochmaliger SC wurden 73 mg einer bräunlich-gelben Substanz, Schmp. 59–61°, gewonnen. Mol.-Gew. 713 (ms). Elementaranalyse:

C 75,28 H 7,24 N 10,87 Diff. zu 100 = 6,61 (O).

NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60-A Gerät bei 60 MHz aufgenommen. Lösungsmittel: CDCl_3 . Bezug: Tetramethylsilan.

Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen mit einem Spektrometer AEI-Typ M S9 aufgenommen.

Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Anschrift: Prof. Dr. H. Auterhoff, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27.

[Ph 937]