

**Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.**

1935, Nr. 9.

— Abteilung B (Abhandlungen) —

11. September.

**328. Ernst Späth und Friederike Keszler: Synthese des Anhalonins und des Lophophorins (XVI. Mitteil. über Kakteen-Alkaloide).**

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]  
(Eingegangen am 20. Juli 1935.)

Die Kaktee Anhalonium Lewinii Hennings bildet in getrockneter Form als Peyote ein uraltes Berausungsmittel der Eingeborenen von Mittelamerika. Die eigenartige Wirksamkeit dieser Droge wird durch basische Inhaltsstoffe bedingt. Das erste, gut charakterisierte Alkaloid von Anhalonium Lewinii ist das von Lewin erhaltene Anhalonin,  $C_{12}H_{16}O_3N^1$ ). Neben dieser krystallisierten Base wurden in derselben Pflanze die öligen Verbindungen Mescaline und Lophophorin, sowie das krystallisierte Anhalonidin von Heffter<sup>2)</sup>, Pellotin und Anhalamin von Kauder<sup>3)</sup> und neuerdings Anhalinin und Anhalidin von Späth und Becke<sup>4)</sup> entdeckt. Auch die vier letztgenannten Alkaloide krystallisieren. Es besteht kein Zweifel, daß sich bei Verwendung frischen Materials in ausreichender Menge noch weitere Basen in dieser interessanten Droge finden lassen werden<sup>5)</sup>.

Die Konstitutionsformeln aller bisher aufgeklärten Kakteen-Alkaloide sind von Späth und seinen Mitarbeitern aufgestellt und bewiesen worden. Aus diesen Formeln geht hervor, daß das Anhalonidin, Pellotin, Anhalonin und Lophophorin in der Stellung 1 des Tetrahydro-isochinolin-Ringes ein asymmetrisches C-Atom aufweisen. Schon Lewin<sup>1)</sup> hat angegeben, daß das Anhalonin optisch aktiv ist, und Späth und Gangl<sup>6)</sup> haben das von ihm gefundene spez. Drehungsvermögen des Anhalonin-Chlorhydrats bestätigen können. Sie fanden ferner, daß das natürliche Lophophorin gleichfalls optische Aktivität zeigt, während Anhalonidin und Pellotin nach dem Befund von Heffter als Racembasen auftreten.

<sup>1)</sup> L. Lewin, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **34**, 374 [1894]; C. **1895**, I 219.

<sup>2)</sup> A. Heffter, B. **26**, 216 [1896].

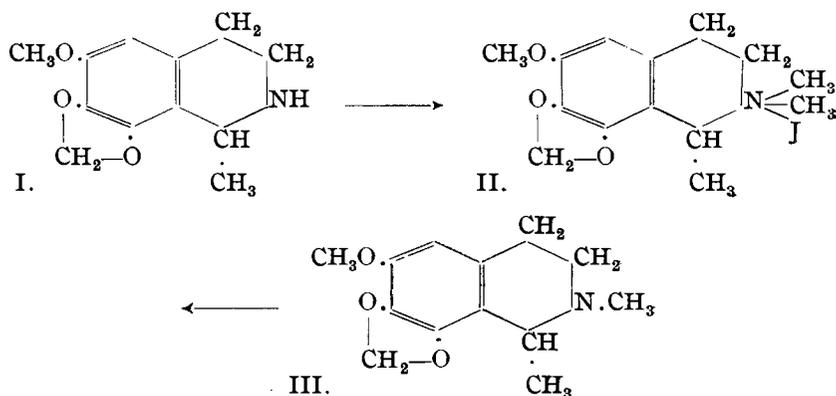
<sup>3)</sup> E. Kauder, Arch. Pharmaz. **237**, 190 [1899].

<sup>4)</sup> E. Späth u. F. Becke, B. **68**, 501, 944 [1935].

<sup>5)</sup> E. Späth u. F. Becke, Monatsh. Chem. **66** [1935], im Druck, geben eine Literatur-Zusammenstellung über Konstitution und Synthese der Kakteen-Basen.

<sup>6)</sup> E. Späth u. J. Gangl, Monatsh. Chem. **44**, 103 [1923].

Späth und Gangl<sup>6)</sup> haben seinerzeit das *rac.* Anhalonin (I) synthetisch



dargestellt und durch Vergleich der Salze des quartär methylierten *d, l*-Anhalonins (II) mit den entsprechenden Salzen des racemisierten, quartär methylierten *l*-Anhalonins die Konstitution des natürlichen Anhalonins und ebenso auch die des Lophophorins (III) aufklären können.

Späth und Gangl haben gelegentlich dieser Arbeit versucht, das von ihnen erhaltene *d, l*-Anhalonin in die optisch aktiven Formen zu zerlegen und so einen neuerlichen Beweis für die Richtigkeit ihrer Formeln zu gewinnen. Diese Bestrebungen führten aber zu keinem abschließenden Ergebnis. In der vorliegenden Untersuchung haben wir die Spaltversuche am *d, l*-Anhalonin wieder aufgenommen und sind schließlich zur Darstellung von *d*- und *l*-Anhalonin und von *l*-Lophophorin gelangt.

Das nach Späth und Gangl dargestellte, reine *d, l*-Anhalonin wurde zur Durchführung der Spaltung in die optisch aktiven Formen als *l*-weinsaures Salz aus Methylalkohol ungestört krystallisieren gelassen. Entweder von selbst oder beim Impfen mit einer Spur des *l*-weinsauren Salzes des natürlichen Anhalonins trat eine Krystall-Abscheidung ein, die nach der Überführung in die freie Base ziemlich reines *l*-Anhalonin vorstellte. Durch Wiederholung der Salzbildung und Umlösen wurde reines *l*-Anhalonin vom Schmp. 85—86° erhalten. Das natürliche Anhalonin zeigte denselben Schmelzpunkt und gab im Gemisch mit dem synthetischen *l*-Anhalonin keine Schmp.-Erniedrigung. Auch die Drehwerte waren gleich, und zwar  $[\alpha]_D = -56.3^\circ$  in Chloroform.

Aus den Mutterlauge des *l*-weinsauren Salzes des *l*-Anhalonins wurde in analoger Weise mit *d*-Weinsäure das bisher in der Natur noch nicht aufgefundene *d*-Anhalonin dargestellt. Schmp. 84.5—85.5° und  $[\alpha]_D^{25} = +56.7^\circ$  in Chloroform.

Das synthetische *l*-Anhalonin ließ sich nach der Methode von Eschweiler-Hess<sup>7)</sup> in das *N*-Methyl-*l*-anhalonin überführen. Der Vergleich des Pikrates dieser Base mit dem Pikrat des natürlichen Lophophorins zeigte das Vorliegen von identischen Verbindungen. Da auch die Drehungen Über-

<sup>7)</sup> W. Eschweiler, Dtsch. Reichs-Pat. 80520 [1893]; B. 38, 880, 882 [1905]; K. Hess, F. Merck u. Cl. Uibrig, B. 48, 1886 [1915].

einstimmung aufwiesen, darf man die erhaltene Base als synthetisches Lophophorin ansprechen.

Bei der Hochvakuum-Destillation der optisch aktiven Formen von Anhalonin und Lophophorin tritt keine merkliche Verminderung des spez. Drehungsvermögens dieser Basen ein.

Mit der Synthese des Anhalonins und des Lophophorins sind alle bisher aufgeklärten Kakteen-Basen von uns künstlich aufgebaut.

### Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung des *d, l*-Anhalonins.

Im wesentlichen wurde nach den Angaben von Späth und Gangl gearbeitet und die von diesen Autoren erzielte Ausbeute erhalten. Die Spaltung des Ozonids des Iso-myristicins wurde nach Whitmore und Church<sup>8)</sup> durch Verkochen mit Wasser bei Anwesenheit von Zinkstaub und Spuren von Hydrochinon und AgNO<sub>3</sub> vorgenommen. Die Reduktion des Dihydro-isochinolins, das beim Ringschluß des *N*-Acetyl-homo-myristicylamins erhalten worden war, erfolgte im vorliegenden Falle besonders leicht durch 1-stdg. Kochen mit Zink-Granalien in 2-proz. wäßriger Salzsäure. Die Reinigung des Tetrahydro-isochinolins (*d, l*-Anhalonins) geschah durch Krystallisation des Chlorhydrates aus etwa 5-proz. Salzsäure.

Spaltung des *d, l*-Anhalonins in die optisch aktiven Formen.

2.953 g synthet. *d, l*-Anhalonin wurden in 60 ccm Methylalkohol gelöst und mit 2.2 g *l*-Weinsäure (10% Überschuß) in wenig Methylalkohol versetzt. Nun wurde eine Spur des aus dem natürlichen Anhalonin bereiteten *l*-weinsäuren Salzes eingetragen, ohne mit dem Glasstab zu kratzen, und 1—2 Tage ruhig stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt (Filtrat I) und in der gerade notwendigen Menge heißen Methylalkohols gelöst. Nach längerem ruhigem Stehen bei 15—20° bildeten sich Krystalle, die von der Mutterlauge getrennt wurden (Filtrat II). Sie wurden in Wasser gelöst und nach dem Hinzufügen von Lauge die freie Base mit Äther aufgenommen. Nach der Destillation bei 0.02 mm Druck und 140—150° Luftbad-Temperatur krystallisierte die Base, war aber noch nicht völlig rein.  $[\alpha]_D^{21} = -49.7^\circ$  ( $c = 1.77$ , in Chloroform). Die aus dem Filtrat II zurückgewonnene freie Base wog 0.91 g und zeigte  $[\alpha]_D = -3.3^\circ$  (in Chloroform). Sie wurde neuerlich mit *l*-Weinsäure in der eben beschriebenen Weise gespalten (Filtrat III). Auch diese Base war bereits hochaktiv.

Die beiden aktiven Basen-Fractionen wurden vereinigt (0.373 g), in 20 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0.28 g *l*-Weinsäure versetzt. Nach 8-stdg. Stehen bei 15—20° wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgetrennt, nach dem Lösen in Wasser mit Lauge alkalisch gemacht und mit Äther geschüttelt. Nach dem Destillieren im Hochvakuum wurden 0.297 g *l*-Anhalonin von dem spez. Drehungsvermögen  $[\alpha]_D^{23} = -54.7^\circ$  ( $c = 1.975$  in Chloroform) erhalten. Durch mehrfaches Umlösen dieser Base aus Äther-Petroläther stieg der Schmp. auf 85—86°.

$c = 2.645$  (CHCl<sub>3</sub>, 1-dm-Rohr. . . . .  $\alpha_D^{25} = -1.49^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -56.3^\circ$ ,  
 $c = 2.62$  (CH<sub>3</sub>.OH, 1-dm-Rohr) . . . .  $\alpha_D^{25} = -1.68^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -64.1^\circ$ .

<sup>8)</sup> F. C. Whitmore u. J. M. Church, Journ. Amer. chem. Soc. 54, 3710 [1932].

Das zum Vergleich zur Verfügung stehende natürliche Anhalonin schmolz nach Hochvakuum-Destillation und Umlösen aus Äther-Petroläther bei 85—86° und gab im Gemisch mit synthet. *l*-Anhalonin denselben Schmp. Auch die Drehwerte waren dieselben.

$$\begin{aligned} c = 3.89 \text{ (CHCl}_3, 1\text{-dm-Rohr)} & \dots\dots \alpha_D^{25} = -2.19^\circ, [\alpha]_D^{25} = -56.3^\circ, \\ c = 3.275 \text{ (CH}_3\text{, OH, 1-dm-Rohr)} & \dots \alpha_D^{25} = -2.09^\circ, [\alpha]_D^{25} = -53.8^\circ. \end{aligned}$$

Diese Ergebnisse beweisen, daß synthet. *l*-Anhalonin vorliegt.

Nun wurde die Darstellung des in der Natur noch nicht aufgefundenen *d*-Anhalonins in Angriff genommen. Zunächst wurden die Filtrate I und III vereinigt, der Methylalkohol im Vakuum abdestilliert und aus dem mit wäßriger Lauge versetzten Rückstand die freie Base mit Äther aufgenommen. Sie wog 2.46 g. Diese Base und 1.88 g *d*-Weinsäure wurden in 90 ccm Methylalkohol gelöst und 3 Tage bei 20—25° stehen gelassen. Die aus dem abgeschiedenen Salz gewonnene freie Base wog nach der Hochvakuum-Destillation 0.5106 g und zeigte  $[\alpha]_D^{25} = +51.6^\circ$  ( $c = 3.645$ , CHCl<sub>3</sub>). Durch nochmalige Bildung des *d*-weinsäuren Salzes stieg die Drehung auf  $[\alpha]_D^{25} = +54.4^\circ$ . Nach 1-maligem Umlösen aus Äther-Petroläther wurde der endgültige Drehwert erreicht.

$$c = 4.18 \text{ (CHCl}_3, 1\text{-dm-Rohr)} \dots\dots \alpha_D^{25} = +2.37^\circ, [\alpha]_D^{25} = +56.7^\circ.$$

Der Schmelzpunkt des erhaltenen *d*-Anhalonins lag bei 84.5—85.5°.

#### Synthese des Lophophorins.

0.112 g *l*-Anhalonin, 0.038 ccm wasser-freie Ameisensäure und 0.138 ccm 22-proz. wäßriger Formaldehyd wurden im offenen Rohr im Wasserbade erwärmt, bis die auftretende Gasentwicklung vorüber war. Dann wurde zugeschmolzen und 12 Stdn. auf 95° erhitzt. Aus dem alkalisierten Reaktionsprodukt wurde mit Äther die freie Base aufgenommen und dann im Hochvakuum destilliert. 0.02 mm und 140—150° Luftbad. Ausbeute 0.114 g.  $[\alpha]_D^{25} = -45.0^\circ$  ( $c = 5.69$ , Chloroform). Zur Reinigung wurde die gesamte Base in absol. Äther gelöst und nach dem Hinzufügen von 1 ccm Essigsäure-anhydrid 1 Stde. bei 25° stehen gelassen. Nun wurde mit Äther verdünnt und die ätherische Lösung mehrfach mit wäßriger Salzsäure (1 : 10) ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge wurden mit Lauge alkalisiert, die freie Base ausgeäthert und im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 0.1014 g.

$$c = 5.07 \text{ (CHCl}_3, 1\text{-dm-Rohr)} \dots\dots \alpha_D^{25} = -2.40^\circ, [\alpha]_D^{25} = -47.3^\circ.$$

Aus dieser reinsten Base wurde in ätherischer Lösung das Pikrat dargestellt. Es schmolz nach dem Waschen mit Äther bei 162—163° und gab im Gemisch mit dem Pikrat des natürlichen Lophophorins keine Schmelzpunkts-Depression.

0.0737 g synthet. Lophophorin wurden mit 0.05 ccm rauchender HCl versetzt und im Vakuum-Exsiccator zur Trockne gebracht. Mit dem Rückstand wurde die Drehung bestimmt.

$$c = 4.425 \text{ (H}_2\text{O, 1-dm-Rohr)} \dots\dots \alpha_D^{25} = -0.72^\circ, [\alpha]_D^{25} = -16.3^\circ.$$

Das uns zur Verfügung stehende natürliche Lophophorin stammte von A. Heffter und war noch nicht völlig rein, wie das Drehungsvermögen zeigte:

$$c = 2.23 \text{ (CHCl}_3, 1\text{-dm-Rohr)} \dots\dots \alpha_D^{25} = -0.92^\circ, [\alpha]_D^{25} = -41.2^\circ.$$

Zur Reinigung wurden 0.04 g dieses Lophophorins mit 0.04 g Pikrinsäure in absol. Äther angesetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Methylalkohol umkrystallisiert. Das Pikrat wurde mit 5-proz. wäßriger Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure mit Äther ausgeschüttelt und die Base aus der wäßrigen Schicht nach dem Alkalisieren ausgeäthert. Nach der Destillation im Hochvakuum wurde die Drehung bestimmt.

$$c = 1.255 (\text{CHCl}_3, 1\text{-dm-Rohr}) \dots \alpha_D^{25} = -0.59^\circ, [\alpha]_D^{25} = -47.0^\circ.$$

Sie stimmte also mit der des synthetischen *l*-Lophophorins gut überein.

### 329. Ernst Späth und Emil Zajic: Über das *l*-Nor-nicotin (III. Mitteil. über Tabak-Basen).

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

(Eingegangen am 20. Juli 1935.)

Das *l*-Nor-nicotin ist im Laufe der letzten Jahre von mehreren Autoren beschrieben worden. J. v. Braun<sup>1)</sup> erhielt diese Base bei der Entmethylierung des *l*-Nicotins und beschrieb einige Derivate. Als spez. Drehungsvermögen des *l*-Nor-nicotins wurde  $[\alpha]_D = -5.5^\circ$  bestimmt, doch vermutete J. v. Braun, daß sein Präparat z. T. racemisiert sei. Ehrenstein<sup>2)</sup> hat dann das *l*-Nor-nicotin als Begleitbase des *l*-Nicotins, das aus der Tabak-Lauge von Kentucky-Tabak gewonnen worden war, dargestellt. Die Befunde von Ehrenstein standen im allgemeinen in Übereinstimmung mit den Angaben von J. v. Braun, nur war das Drehungsvermögen, das Ehrenstein für sein *l*-Nor-nicotin angab ( $-17.7^\circ$ ), mehr als 3-mal so hoch wie das von J. v. Braun gefundene.

Wir<sup>3)</sup> haben kürzlich über eine Base aus *Duboisia Hopwoodii* F. v. Muell. berichtet und ihre Konstitution als Nor-nicotin beweisen können. Die Drehung der Base war  $[\alpha]_D^{24} = +38.3^\circ$ , doch zeigte sich bei der Methylierung des Naturstoffes, daß keineswegs optisch reines *d*-Nor-nicotin vorlag. Wir erhielten nämlich bei der Einwirkung von Formaldehyd und Ameisensäure<sup>4)</sup> ein zu etwa 40% racemisiertes *d*-Nicotin. Für das reine *d*-Nor-nicotin ließ sich eine Drehung von etwa  $[\alpha]_D = +62^\circ$  abschätzen. Wir gaben aber schon damals an, daß dieser Wert durch die Darstellung von einer der beiden optisch reinen<sup>5)</sup> Formen von Nor-nicotin zu überprüfen sei. Da uns vom *Duboisia*-Alkaloid nur sehr wenig zur Verfügung stand, war es vorläufig aussichtslos, reines *d*-Nor-nicotin zu erhalten. Wir wandten uns daher der Gewinnung von *l*-Nor-nicotin aus gewöhnlichem Nicotin zu, vermieden aber, im Gegensatz zu M. Ehrenstein, alle Operationen, welche eine Racemisierung des *l*-Nor-nicotins möglich erscheinen ließen.

Zu diesem Zwecke haben wir eine aus Kentucky-Tabak-Lauge erhaltene Rohbase durch Destillation bei 1 mm unter Anwendung eines sehr wirksamen Siedeaufsatzes in eine konstant siedende Nicotin-Fraktion und das Gemisch der höher siedenden Basen getrennt. 1800 g dieses Nicotins wurden in äthe-

<sup>1)</sup> J. v. Braun u. K. Weißbach, B. 63, 2018 [1930].

<sup>2)</sup> M. Ehrenstein, Arch. Pharmaz. 269, 627 [1931].

<sup>3)</sup> E. Späth, C. S. Hicks u. E. Zajic, B. 68, 1388 [1935].

<sup>4)</sup> W. Eschweiler, Dtsch. Reichs-Pat. 80520 [1893]; B. 38, 880, 882 [1905]; K. Hess, F. Merck u. Cl. Uibrig, B. 48, 1886 [1915].