

1.9 g Trityl-*p*-tolyläther vom Schmp. 113—114° wurden aus 3 g K. (II) vom Schmp. 105—112° nach Umkrystallisieren mit Alkohol isoliert. K. (III) war Tritylcarbinol. Man löste K. (I), Harz und K. (IV) in einem andern Lösungsmittel als Alkohol, und zwar wurden K. (I) in 7, Harz in 7, K. (IV) in 9 Teile geteilt. Ein vorsichtiger Versuch, Äthyläther zu isolieren, war erfolglos.

411. Ernst Späth und Johann Bruck: Über ein neues Alkaloid aus den Mezcal buttons (XVIII. Mitteil. über Kakteen-Alkaloide).

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

(Eingegangen am 12. November 1937.)

Seit 40 Jahren haben die Alkaloide der Mezcal buttons das Interesse der Chemiker und Physiologen in hohem Maße in Anspruch genommen, da insbesondere das Mezcalin (I) durch seine Fähigkeit, Farbvisionen hervorzurufen, eine einzigartige Einwirkung auf den Organismus besitzt. Die Indianer von Nord- und Mittelamerika schätzen die Droge seit alters ungemein, da sie ihr neben zahlreichen anderen Wirkungen eine belebende Kraft zuschreiben, die auch von weißen Forschern, z. B. von A. V. Frič, bestätigt wird. Aus der Verehrung, die den Mezcal buttons, in den indianischen Sprachen vorwiegend Peyote genannt, in der Mythologie der Indianer von jeher zukam, hat sich in letzter Zeit, etwa seit 20 Jahren, eine wohlorganisierte, viele Zehntausende von Mitgliedern zählende Peyote-Kirche entwickelt. Allein die nördlich des Rio Grande del Sul ansässigen Stämme haben einen Peyoteverbrauch für rituelle Zwecke, den R. E. Schultes¹⁾ auf mindestens 5 Millionen Stück im Jahre schätzt.

Neben diesen ethnologisch und religionshistorisch ungemein bedeutungsvollen Umständen ist für den Chemiker die Peyotepflanze deshalb interessant, weil im Laufe der Zeit darin 8 Alkaloide aufgefunden worden sind, von denen 4 (Mezcalin, Anhalonin, Lophophorin und Anhalinin) nichtphenolisch sind, während die übrigen (Anhalamin, Anhalonidin, Pellotin und Anhalidin) Phenolbasen vorstellen. Alle diese Basen sind in ihrer Konstitution miteinander nahe verwandt, was für die Frage der Entstehung von Alkaloiden überhaupt im Pflanzenorganismus von höchstem Interesse ist.

Im Anschluß an unsere Untersuchungen²⁾ haben wir endlich eine ausreichende Menge tadelloser Mezcal buttons, die ja ein nicht ganz leicht erhältlicher Handelsartikel sind, beschaffen können. Wie wir schon kürzlich vermutet haben³⁾, müssen bei Anwendung größerer Drogenmengen in frischem Zustand neben den bekannten Alkaloiden der Peyote-Kaktee noch viele andere, verwandte Basen erwartet und gefunden werden. Wir haben zunächst festzustellen, daß die Ausbeute an Alkaloiden, von denen wir vorläufig nur die Nichtphenolbasen betrachten wollen, etwa 10-mal größer ist, als sie bei der alten Droge, mit der E. Späth und F. Becke³⁾ sich begnügen mußten, war.

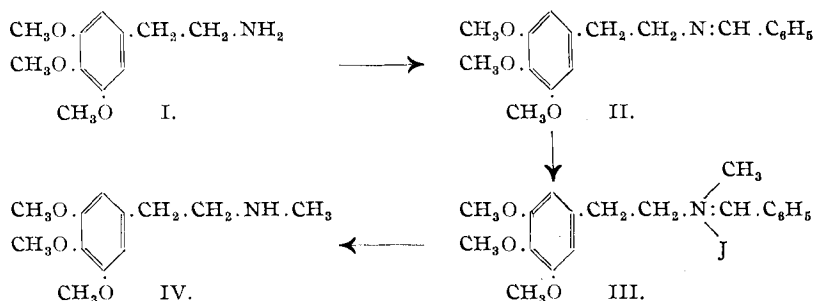
Die Isolierung eines neuen Alkaloides, seine Konstitutionsermittlung und Synthese bilden den Inhalt der vorliegenden Abhandlung.

¹⁾ Botanical Museum Leaflets Harvard Univ. **4**, 129 [1937].

²⁾ XVII. Mitteil.: B. **69**, 755 [1936].

³⁾ Zusammenfassende Arbeit: Monatsh. Chem. **66**, 327 [1935].

Die Nichtphenolbasen-Fraktion wurde durch Abscheidung von Chlorhydraten und Sulfaten grob aufgearbeitet und die Mutterlauge dieser Salze durch fraktionierte Ausschüttelung mit Salzsäure, die zur Verminderung des Einflusses der Wasserlöslichkeit mit Kochsalzlösung versetzt war, in 7 Basenfraktionen zerlegt. Die Fraktion I enthielt zunächst reichlich Mezcalin, das durch Darstellung seines schwerlöslichen Sulfates zum Großteil abgeschieden wurde. Die Mutterlauge wurde eingedunstet und nunmehr aus Methylalkohol eine weitere Sulfat-Fraktion abgeschieden. Die aus der Endmutterlauge gewonnene freie Base wurde in das Chlorhydrat übergeführt und dieses mehrmals aus Methylalkohol-Äther umgefällt. Es schmolz bei 201—202° und gab bei der Methoxylbestimmung und Analyse Werte, die für das Vorliegen von *N*-Methyl-mezcalin sprachen. Diese Base, welche von A. Heffter nur unvollkommen rein durch Einwirkung von Jodmethyl auf Mezcalin dargestellt worden war⁴⁾, haben wir auf folgendem Wege synthetisch gewonnen: Mezcalin (I), das zuerst von E. Späth⁵⁾ aufgeklärt und synthetisch erhalten wurde, und für das in der Folgezeit von zahlreichen Autoren eine große Anzahl von Synthesen ausgearbeitet wurde, reagierte mit Benzaldehyd unter Bildung der Benzalverbindung II, die wir nach dem allgemeinen Prozeß von H. Decker und P. Becker⁶⁾ mit Jodmethyl umsetzten, um die quartäre Verbindung III zu erhalten, die leicht zum *N*-Methylmezcalin (IV) hydrolysiert werden konnte.



Die Identität unserer natürlichen Base mit dem synthetischen *N*-Methylmezcalin wurde durch die Darstellung und die Mischprobe der Pikrate (Schmp. 177.5—178.5°), Trinitro-*m*-kresolate (Schmp. 189.5—190.5°) sowie der *p*-Nitrobenzoylderivate (Schmp. 142—143°) vollkommen sichergestellt.

Schon die bisher vorliegenden Untersuchungen über die neben den Hauptalkaloiden vorkommenden Basen der Mezcal buttons zeigen, daß als Baustein aller bekannten und aufgeklärten Alkaloide ausschließlich das [3.4.5-Trioxo-phenyl]-äthylamin in Betracht kommt, das durch *N*- oder *O*-Methylierung, ferner durch Ringschluß mit Verbindungen vom Typus des Form- und Acetaldehydes und schließlich auch durch Bildung von Methyleneäther-Gruppen zu den komplizierteren Alkaloiden aufgebaut wird. Die Suche nach weiteren, wenn auch in geringeren Mengen vorhandenen Alkaloiden, die manchem flüchtigen Beurteiler an sich nicht lohnend erscheinen mag, gewinnt aus diesem Gesichtspunkt heraus größere Bedeutung und wird von uns mit Energie fortgesetzt.

⁴⁾ B. **31**, 1195 [1898]; **34**, 3011 [1901].

⁵⁾ Monatsh. Chem. **40**, 129 [1919].

⁶⁾ A. **395**, 362 [1913].

Beschreibung der Versuche.

Isolierung von *N*-Methyl-mezealin aus den Mezeal-buttons.

Getrocknete Mezeal buttons wurden in tadellosem Zustand von einer Firma in Texas, welche die indianischen Anhänger der Peyote-Religion damit dauernd beliefert, direkt bezogen und mittelfein gemahlen. 7500 g dieser schönen Droge wurden unter vermindertem Druck bei etwa 300 mm mit Methanol erschöpfend extrahiert. Der Extrakt wurde im Vak. zur Sirupkonsistenz eingedickt, mit 6 l Wasser versetzt und der Rest des Methanols im Vak. abdestilliert. Die wäßrige Schicht wurde durch ein 3-faches Filter gegossen, das Filter samt dem Filter-Rückstand mit 2-proz. Essigsäure in der Wärme ausgezogen und die filtrierte essigsäure Lösung mit dem Filtrat vereinigt. Dieses wurde neutralisiert, mit rund 6% seines Gewichtes an Kaliumhydroxyd versetzt und mit Äther erschöpfend (150 Stdn.) extrahiert. Täglich wurde der in Äther gelöste Extrakt 2-mal mit je 80 ccm 50-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, die gebildeten Phenolate der Phenolbasen abgetrennt und die Ätherlösung mit festem Ätzkali behandelt, um die letzten Reste an Phenolbasen zu entfernen. Von den verbleibenden Nichtphenolbasen wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand in 400 ccm 2-*n*. HCl gelöst und bei 20° 24 Stdn. stehen gelassen. Das erhaltene Chlorhydrat (Mutterlauge A) wurde in 600 ccm heißem Wasser gelöst, mit 20 ccm 12-*n*. HCl gefällt und nach dem Erkalten abgesaugt (vorwiegend Anhalonin-chlorhydrat, B, 21.5 g). Die Mutterlauge von der Umfällung wurde mit A vereinigt, sauer 4-mal ausgeäthert (indifferente Anteile C), die wäßrige Schicht stark alkalisch gemacht, erschöpfend mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit festem Ätznatron getrocknet, wobei sich wieder Phenolat (D) abschied. Die Nichtphenolbasen wurden vom Äther befreit und in Portionen von 12—20 g bei 1 mm und 140—160° Luftbad-Temperatur übergetrieben (Rückstand E). Die bei 140—160° erhaltene Fraktion (137.5 g) wurde mit 370 ccm 10-proz. Schwefelsäure versetzt, wodurch sich reichlich Mezealinsulfat ausschied, das bei 0° abgesaugt wurde (Mutterlauge F); von dem Sulfat wurde in 200 ccm siedenden Wassers so viel eingetragen, bis Sättigung erzielt war, abgekühlt und abgesaugt und mit der Mutterlauge davon der Prozeß so lange wiederholt, bis alles solcherart umgelöst war (69.8 g Mezealinsulfat). Schließlich wurde die Mutterlauge alkalisch mit Äther extrahiert und aus der freien Base neuerlich Mezealinsulfat (13.37 g) abgeschieden (Mutterlauge G). Die Hauptmutterlauge F wurde mit 100 g NaCl versetzt und dadurch die Abscheidung einer Chlorhydrat-Fraktion erzielt. Diese wurde nach 3 Tagen bei 0° abgesaugt (Mutterlauge F'), das Chlorhydrat in 200 ccm Wasser gelöst und in der Hitze mit 7 ccm 12-*n*. HCl gefällt (6.03 g, im wesentlichen Anhalonin-chlorhydrat H). Die salzsaure Mutterlauge wurde mit F' vereinigt, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die erhaltene Base wurde mit 160 ccm 10-proz. Schwefelsäure in das Sulfat verwandelt, das nach 12-stdg. Stehenlassen bei 0° abgesaugt und wie oben aus 40 ccm Wasser portionsweise umgelöst wurde (J, hauptsächlich Mezealinsulfat, 13.09 g). Die schwefelsauren Mutterlauen wurden mit G vereinigt, alkalisch mit Äther extrahiert und mit Äther auf 700—800 ccm verdünnt. Diese Ätherlösung K wurde nun der fraktionierten Ausschüttelung unterworfen. 10 ccm einer 2.7-*n*. verd. Salzsäure, welche in einem ccm 0.1 g HCl enthielt, wurden mit 200 ccm gesättigter NaCl-Lösung vermischt und damit die Ätherlösung K 300-mal kräftig durchgeschüttelt (Fraktion I); mit gleichen

Portionen der gleichen NaCl-haltigen Salzsäure wurde noch 6-mal ausgeschüttelt, wodurch die Fraktionen II—VII erhalten wurden; dann enthielt eine 8. Ausschüttelung keine Basen mehr. Fraktion I wurde alkalisch gemacht, 18 Stdn. mit Äther extrahiert und die Basen bei 1 mm und 140—160° (Luftbad-Temperatur) übergetrieben; die höhere Fraktion wurde nicht destilliert, sondern mit E vereinigt. Das Destillat (9.5 g) wurde in 30 ccm 10-proz. Schwefelsäure in der Hitze gelöst, 8 Stdn. bei 0° stehen gelassen, abgesaugt und mit wenig Methylalkohol gewaschen (L_1 , 5.21 g Mezcalinsulfat). Die Mutterlauge wurde im Vak. über Schwefelsäure eingedunstet, die gebildeten Krystalle wurden aus 20 ccm Methylalkohol umgelöst, nach 3-tägigem Stehenlassen bei 0° abgesaugt und mit wenig auf —80° abgekühltem Methylalkohol nachgewaschen und in gleicher Weise nochmals aus 20 ccm Methylalkohol umgelöst (0.74 g Sulfat M_1). Die methylalkohol. Mutterlauge wurden gemeinsam im Vakuumexsiccator eingedunstet, ohne daß weitere Krystallabscheidung zu beobachten war. Die aus dem Rückstand gewonnene freie Base wurde bei 0.08 mm destilliert und die bei 140° übergehende Menge gewogen (4.7 g). Sie wurde mit 10 ccm 10-proz. Salzsäure versetzt und im Vak. auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende Chlorhydrat wurde durch Eindampfen mit Methylalkohol im Vak. getrocknet, in 35 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit 80 ccm absol. Äther versetzt. Als bald begann die Abscheidung eines Chlorhydrates, das tiefgekühlt, abgesaugt und nochmals aus Methylalkohol-Äther umgefällt wurde (1.83 g *N*-Methyl-mezcalin-chlorhydrat). Das so erhaltene Chlorhydrat schmolz nach nochmaligem Umlösen aus Methylalkohol-Äther bei 201—202° im Vak.-Röhrchen. Im Gemisch mit dem Chlorhydrat des synthet. *N*-Methyl-mezcalins trat keine Depression ein.

3.672 mg Subst.: 7.480 mg CO₂, 2.555 mg H₂O. — 2.212 mg Subst.: 4.53 ccm $n_{D_{30}}$ -Na₂S₂O₃.

C₁₂H₂₀O₃NCl. Ber. C 55.04, H 7.72, CH₃O 35.57.

Gef. „ 55.56, „ 7.78, „ 35.30.

0.05 g des Chlorhydrates der neuen Kakteenbase wurden in wenig Wasser gelöst und mit der berechneten Menge wäßriger gesättigter Natriumpikrat-Lösung versetzt, durch Erwärmen das Pikrat gelöst, nach dem Erkalten abgesaugt und nochmals aus Wasser umgelöst. Schmp. im Vak.-Röhrchen: 177.5—178.5°.

2.840 mg Subst.: 3.354 ccm $n_{D_{30}}$ -Na₂S₂O₃-Lösung.

C₁₆H₂₂O₁₀N₄. Ber. CH₃O 20.49. Gef. CH₃O 20.33.

In gleicher Weise wurde das Trinitro-*m*-kresolat bereitet. Es schmolz im Vak.-Röhrchen bei 189.5—190.5°.

4.806 mg Subst.: 8.645 mg CO₂, 2.210 mg H₂O.

C₁₉H₂₄O₁₀N₄. Ber. C 48.69, H 5.17. Gef. C 49.06, H 5.14.

0.05 g des Chlorhydrates wurden in wenig Wasser gelöst und mit etwas Ätzkali die Base freigemacht. Nun wurden 0.05 g *p*-Nitrobenzoylchlorid in ätherischer Lösung zugefügt und kurze Zeit geschüttelt. Durch Zusatz von Petroläther wurde das *p*-Nitrobenzoyl-*N*-methyl-mezcalin ausgefällt. Schmp. nach dem Umlösen aus Methylalkohol-Wasser: 142—143°.

Synthese des *N*-Methyl-mezcalins.

4.5 g reines Mezcalin und 2.36 g Benzaldehyd wurden in einem Kugelröhrchen zusammengebracht, die unter Erwärmen eintretende Reaktion

auf dem Wasserbade vollendet, das abgeschiedene Wasser durch Evakuierung bei 50° vertrieben, bis das Gewicht nicht weiter abnahm. Eine kleine Probe der Verbindung II ging bei 190° (Luftbad) und 0.03 mm als farblose ölige Flüssigkeit über.

3.037 mg Sbst.: 5.41 ccm $n_{D30}^{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Ber. CH_3O 31.11. Gef. CH_3O 30.70.

Die Hauptmenge wurde mit 3.3 g Jodmethyl eingeschmolzen, 16 Stdn. bei 20° belassen und dann 9 Stdn. auf 60—70° erhitzt. Das zähflüssige, gelbrote Reaktionsprodukt, das die Verbindung III vorstellte, wurde in 40 ccm Methylalkohol gelöst, 5 ccm Wasser zugesetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurden im offenen Becherglas 100 ccm heißes Wasser zugesetzt und der Methylalkohol und Benzaldehyd weggekocht. Nach Zusatz von etwas Eisessig und Wasser wurde ausgeäthert, um indifferenten Verunreinigungen zu entfernen, alkalisch gemacht und das gebildete *N*-Methyl-mezcalin mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit festem KOH ging die Base (IV) bei 130—140° (Luftbad) bei 1 mm über (3.95 g).

Das Pikrat wurde in wäßriger Lösung dargestellt. Schmp. 177.5—178.5° im Vak.-Röhrchen. Es erstarrt leicht wieder und schmilzt dann bei der gleichen Temperatur. Keine Depression mit natürlichem *N*-Methyl-mezcalin-pikrat.

Ebenso wurde das Trinitro-*m*-kresolat (Schmp. 189.5—190.5°) erhalten. Keine Depression im Gemisch mit dem natürlichen *N*-Methyl-mezcalin-trinitro-*m*-kresolat.

Das *p*-Nitrobenzoyl-Derivat des synthet. *N*-Methyl-mezcalsins schmolz im Vak.-Röhrchen bei 142—143° und gab ebenfalls im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat des Naturproduktes keine Depression.

412. Ernst Späth und Friederike Kesztlér: Über neue Basen des Tabaks (XIII. Mitteil. über Tabak-Alkaloide).

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

(Eingegangen am 12. November 1937.)

Bei der fraktionierten Destillation der Rohbasen aus Tabaklauge (Kentucky- mit 20% Virginia-Tabak) haben E. Späth und E. Zajic¹⁾ eine Roh-Nicotin-Fraktion B erhalten, aus der sie durch fraktionierte Ausschüttelung mit Salzsäure, die zur Verminderung des Einflusses der Wasserlöslichkeit der Tabak-Alkaloide mit Kochsalz gesättigt worden war, *l*-Nor-nicotin isolieren konnten. E. Späth und F. Kesztlér²⁾ fanden in der Mutterlauge des *l*-Nor-nicotins das *d,l*-Nor-nicotin. Es war mit Sicherheit anzunehmen, daß im Roh-Nicotin, das nur eine einmalige Destillation durchgemacht hatte, noch weitere Basen enthalten sind.

Wir haben deshalb 1800 g des von *l*-Nor-nicotin und *d,l*-Nor-nicotin in der angegebenen Weise befreiten Roh-nicotins in das *d*-Bitartrat umgewandelt, um die Hauptmenge des Nicotins zu entfernen. Das Filtrat dieses Salzes wurde auf freie Base verarbeitet und in dem entsprechend kleineren Volumen

¹⁾ B. 68, 1667 [1935].

²⁾ B. 70, 704 [1937].