

Helv. Chim. Acta 35, 1577-1581 (1952)

**198. Notiz über eine neue Synthese von Mezcalin, N-Methyl-
und N-Dimethylmezcalin**

von **K. Banholzer, Tod W. Campbell und H. Schmid.**

(13. VI. 52.)

In der letzten Zeit sind zu den zahlreichen Synthesen von Mezcalin¹⁾ zwei neue hinzugetreten, bei denen ein geeignetes Zwischenprodukt, wie 3,4,5-Trimethoxy- ω -nitrostyrol²⁾ oder 3,4,5-Trimethoxyphenylacetonitril³⁾⁴⁾, mit LiAlH₄ zum Alkaloid reduziert wurde.

Wir haben nun auf eine weitere, einfache Art das Mezcalin herstellen können: 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid⁵⁾ wurde mit Diazomethan in das Diazoketon I umgewandelt und dieses mit Ammoniak und Silbernitrat in das 3,4,5-Trimethoxy-phenyllessigsäureamid (II) umgelagert. Beide Stoffe sind schon früher von *K. H. Slotta & J. Müller* beschrieben worden⁶⁾. Die Ausbeute an Amid II konnte aber

¹⁾ Vgl. die Zfssg. über Kakteenalkaloide von *L. Reti* in „Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe“, Bd. 6, Seite 242, Springer Verlag, Wien 1950; *T. A. Henry*, The Plant Alkaloids, Seite 156, London 1949.

²⁾ *F. Benington & R. D. Morin*, Am. Soc. **73**, 1353 (1951).

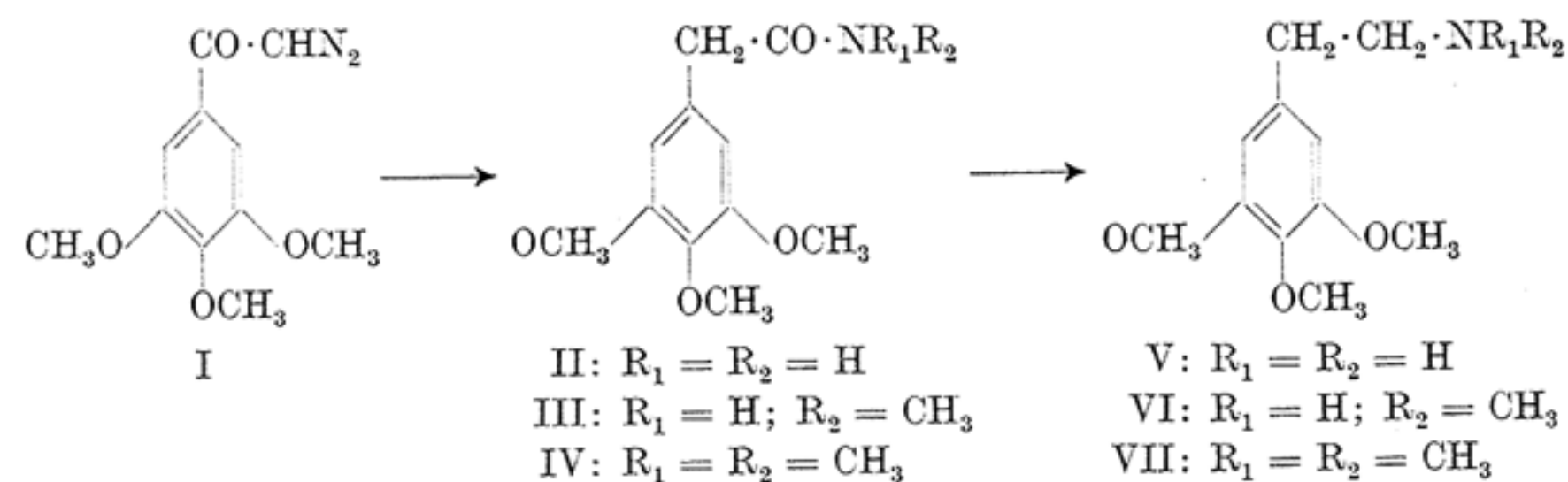
³⁾ *M. U. Tsao*, Am. Soc. **73**, 5495 (1951).

⁴⁾ *W. Block & K. Block*, Angew. Ch. **64**, 166 (1952).

⁵⁾ *K. H. Slotta & H. Heller*, B **63**, 3029 (1930).

⁶⁾ *Z. physiol. Ch.* **238**, 14 (1936).

von uns auf 90% verbessert werden. Es lieferte bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in 40-proz. Ausbeute Mezcalin (V), das als Pikrat vom Smp. 216° gefasst wurde.



Auf ähnliche Weise liess sich auch die Synthese des natürlich vorkommenden N-Methylmezcalins (VI)¹⁾ und des N-Dimethylmezcalins (Trichocerein) (VII), das kürzlich aus *Trichocereus terscheckii* gewonnen wurde²⁾, verwirklichen: Der Umsatz von I mit Methyl- bzw. Dimethylamin im Bombenrohr führte zu den entsprechenden, kristallinen Amiden III und IV, die sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Basen VI und VII reduzieren liessen. Sie wurden als Pikrate vom Smp. 178° bzw. 171° isoliert. VI und VII sind bisher synthetisch nur ausgehend vom Mezcalin erhalten worden¹⁾²⁾.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir auf eine schon vor längerer Zeit gemachte Beobachtung hinweisen, wonach am Indolstickstoff acylierte Indole und Carbazole mit LiAlH₄ reaktiv zum Indol bzw. Carbazol und dem prim. Alkohol gespalten werden. So gaben z. B. N-Acetylkatol und N-Acetylcarbazol in 80—95-proz. Ausbeute Skatol und Carbazol. Bei der Reduktion von N-Acetyldiphenylamin resultierte hingegen ein Gemisch von Diphenylamin und N-Äthyl-diphenylamin. Ein weiteres Beispiel wurde inzwischen auch von *K. Eiter & O. Svierak*³⁾ in der reductiven Spaltung von 1, ω-Diformyl-7-methyltryptophan zum 7, ω-Dimethyl-tryptophan beschrieben. Diese Reaktionsweise von Lithiumaluminiumhydrid deckt sich im übrigen mit derjenigen von *Grignard*-Verbindungen. *W. Awe*⁴⁾ fand nämlich, dass Säureamid-artige Indolyl- und Carbazolylderivate mit *Grignard*-Reagens in Indole bzw. Carbazole und tert. Alkohole übergehen.

Der eine von uns (*T.W.C.*) dankt dem „*The Jane Coffin Childs Memorial Fund*“, Yale University, USA., bestens für ein Stipendium.

¹⁾ *E. Späth & J. Bruck*, B. **70**, 2446 (1937).

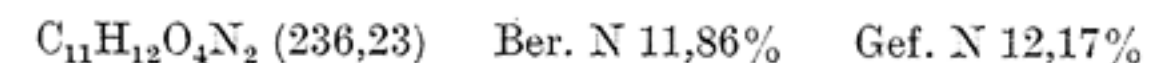
²⁾ *L. Reti & J. A. Castrillón*, Am. Soc. **73**, 1767 (1951); vgl. *J. A. Castrillón*, Am. Soc. **74**, 558 (1952).

³⁾ M. **82**, 186 (1951).

⁴⁾ *Angew. Ch.* **62**, 482 (1950).

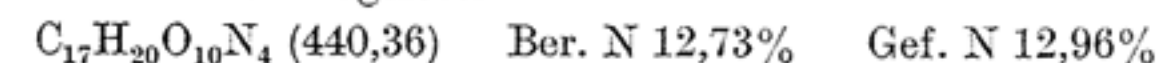
Experimenteller Teil¹⁾.

3, 4, 5-Trimethoxy-ω-diazo-acetophenon²⁾: 19,8 g reines 3, 4, 5-Trimethoxybenzoylchlorid wurden in absolutem Äther gelöst und unter Kühlung allmählich mit überschüssiger, über KOH getrockneter, ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Man liess 24 Std. bei -15° stehen und saugte dann das ausgeschiedene Diazoketon ab (14,53 g). Durch fraktioniertes Einengen der Mutterlauge wurden nochmals 1,42 g Diazoketon vom Smp. 102—103° gewonnen. Ausbeute 78%. Die späteren Fraktionen lieferten 3,19 g rohes Chlorketon. Das Diazoketon schmolz nach dem Umlösen aus Aceton-Äther bei 103—104°.

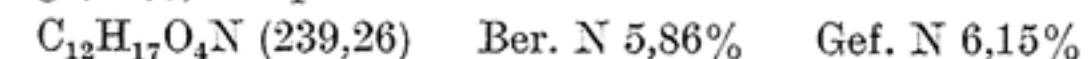


3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäureamid: Die nachstehende Arbeitsvorschrift liefert bedeutend höhere Ausbeuten als diejenige von *K. H. Slotta & J. Müller*²⁾: 5,0 g Diazoketon, gelöst in 12 cm³ frisch über Natrium destilliertem Dioxan, 7 cm³ 10-proz. wässrige Silbernitratlösung und 70 cm³ konz. wässriges Ammoniak wurden unter Durchleiten von gasförmigem Ammoniak 2 Std. auf 90° (Badtemperatur) und anschliessend noch 3 Std. auf 125° erhitzt. Dann wurde heiss filtriert und im Vakuum bei 50° zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in der minimalen Menge siedenden Wassers aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 3,2 g bereits reines Säureamid aus. Die dunkel gefärbte Mutterlauge hat man eingedampft, mit Alkohol ausgekocht, den Alkoholauszug wieder eingedampft und mit heissem Benzol ausgekocht. Aus der erkalteten Lösung schieden sich 1,06 g Amid aus. Die verbleibenden Mutterlauge hat man zuletzt bei 115—120° (Luftbadtemperatur) im Hochvakuum destilliert und das Destillat aus Benzol umkristallisiert. Insgesamt erhielt man 4,3 g (90%) 3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäureamid vom Smp. 124—125°³⁾.

Mezcalin: Zur Ausführung der Reduktion diene eine geeignete Schliffapparatur mit eingebauter Glassinternutsche, durch die der rückfliessende Äther durchtropfte. Man wog in die Nutsche 371 mg homogenisiertes, trockenes 3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäureamid ein und erhitzte mit überschüssigem ätherischem Lithiumaluminiumhydrid (300—400 mg) in Stickstoffatmosphäre, bis alles Säureamid gelöst war (24—48 Std.). Anschliessend wurde auf -5° gekühlt, das überschüssige Hydrid mit feuchtem Äther zersetzt, dann mit überschüssiger 30-proz. Kalilauge versetzt und schliesslich unter Stickstoff erschöpfend mit peroxydfreiem Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherauszug wurde bei 120—130° (Luftbadtemperatur) unter 0,05 mm Druck destilliert. Das fast farblose Destillat (195 mg) gab aus Alkohol 292 mg (40%) Mezcalinpikrat vom Smp. 216°⁴⁾. Zur Analyse wurde aus Alkohol umgelöst.



3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäure-methylamid: 1,5 g Diazoketon, 4 cm³ reines Dioxan, 20 cm³ 40-proz. wässriges Methylamin und 2,5 cm³ 10-proz. Silbernitratlösung wurden in einem Bombenrohr 2 Std. auf 90° und 3 Std. auf 125° erhitzt. Man filtrierte heiss vom Silberniederschlag ab, dampfte im Vakuum ein, kochte mit Alkohol erschöpfend aus, dampfte wieder ein und zog diesen Rückstand mit siedendem Benzol aus. Beim Abkühlen schied sich das Methylamid kristallin aus. Die vereinigten Mutterlauge hat man durch Hochvakuumdestillation (140°; Badtemperatur) gereinigt und das Destillat aus Benzol umgelöst. Ausbeute an 3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäure-methylamid 1,05 g (69%). Smp. nach dem Umlösen aus Aceton-Petroläther 90,5—91,5°.



N-Methylmezcalin: 300 mg des vorstehenden Methylamids wurden in derselben Weise mit LiAlH₄ reduziert, wie es für Mezcalin angegeben ist. Durch Hochvakuum-

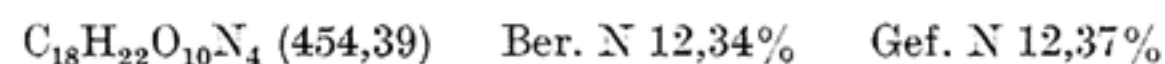
¹⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt.

²⁾ *K. H. Slotta & J. Müller*, Z. physiol. Ch. **238**, 14 (1936).

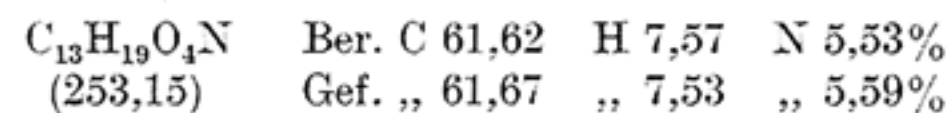
³⁾ *K. H. Slotta & J. Müller*, Z. physiol. Ch. **238**, 14 (1936), finden den Smp. 125°.

⁴⁾ *E. Späth*, M. **40**, 129 (1919), gibt den Smp. 216—218° an.

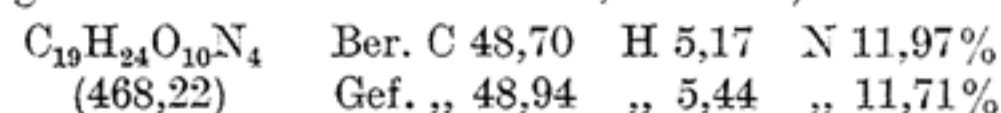
destillation bei 105—120° (Luftbadtemperatur) erhielt man 103 mg eines nicht einheitlichen, farblosen Öles, das aus Wasser 91 mg (16%) N-Methyl-mezcalin-pikrat vom Smp. 178⁰¹) gab.



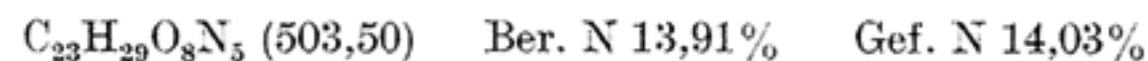
3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäure-dimethylamid: 1,5 g Diazoketon, 4,0 cm³ reines Dioxan, 2,5 cm³ wässrige 10-proz. Silbernitratlösung und 10 cm³ Dimethylamin wurden im Bombenrohr 2 Std. auf 80° und 3 Std. auf 125° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das rotbraun gefärbte rohe Dimethylamid an Aluminiumoxyd (Brockmann; 13 × 140 mm) adsorbiert. Benzol und Äther eluierten nur wenig Substanz. Das Amid wurde mit Äther-Methanol (4:1) herausgewaschen. Zur Reinigung wurde bei 135° (Luftbadtemperatur) und 0,03 mm als rötliches, bald erstarrendes Öl destilliert. Smp. nach dem mehrmaligen Umlösen aus Äther-Petroläther 50—51°. Ausbeute 60%.



N-Dimethylmezcain (Trichocerein): 417 mg Dimethylamid wurden bei 20° unter Rühren portionenweise zu einer Lösung von 344 mg LiAlH₄ in 40 cm³ frisch über LiAlH₄ destilliertem Äther zugefügt. Es trat eine Fällung und Geruch nach Dimethylamin auf. Im Verlauf von 5 Tagen wurden weitere 350 mg LiAlH₄ zugefügt. Die Reaktion auf unverbrauchtes LiAlH₄ war dann positiv. Unter guter Kühlung hat man mit feuchtem Äther das überschüssige Hydrid zersetzt und nach dem Zufügen von überschüssiger 20-proz. Kalilauge erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand bei 115—135° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm als uneinheitliches Öl (275 mg) destilliert. Dieses wurde mit 300 mg in Äther gelöster Pikrinsäure 1 Std. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene kristalline Pikrat wog 457 mg (59%). Smp. nach dem mehrmaligen Umlösen aus Aceton 170,5—171⁰²).



Ein Teil des Pikrates wurde in 50-proz. Aceton gelöst und durch eine kleine Säule von mit Cl-Ionen beladenem Amberlit IRC 400 filtriert und mit 50-proz. Aceton nachgewaschen. Das eingedampfte Filtrat lieferte aus Alkohol-Äther (Norit!) farblose, bei 203—205⁰²) schmelzende Kristalle des N-Dimethylmezcain-hydrochlorids. Das aus dem Chlorid hergestellte, aus Alkohol in Nadeln kristallisierende Pikrolonat schmolz bei 134,5—135,5°.



*L. Reti & J. A. Castrillón*²⁾ geben für ihr N-Dimethylmezcain-pikrolonat, das aus Aceton-Alkohol in Prismen kristallisierte, den Smp. 166° (175°) an. Sehr wahrscheinlich handelt es sich bei den zwei bei 135 und 166° schmelzenden Präparaten um dimorphe Formen.

LiAlH₄-Reduktion von N-Acetylcarbazol: 1 g Substanz in 20 cm³ frisch über LiAlH₄ destilliertem Äther wurde mit 275 mg LiAlH₄ 6 Std. zum Sieden erhitzt. Anschliessend wurde unter Kühlung mit Essigester und dann mit 2-n. Salzsäure versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterliess 781 mg (98%) farblose Kristalle, die nach dem Umlösen bei 242° schmolzen. Keine Depression mit Carbazol.

LiAlH₄-Reduktion von N-Acetylscatol: 112 mg Substanz wurden in 7 cm³ absolutem Äther, wie vorher beschrieben, mit 44 mg LiAlH₄ reduziert und aufgearbeitet. Nach der Vakuum-Destillation schmolz das Skatol bei 95°. Ausbeute 69 mg (81%).

LiAlH₄-Reduktion von N-Acetyldiphenylamin: 500 mg Substanz wurden in einem Gemisch von 9 cm³ absolutem Äther und 4 cm³ Benzol mit 140 mg LiAlH₄ 4½ Std. zum Sieden erwärmt. Die Aufarbeitung lieferte 412 mg eines bei 90—100° (Luft-

badtemperatur) und 0,01 mm übergehenden, fast farblosen Öles, das auf Grund des Brechungsindex $n_D^{14,2} = 1,6304$ und der Analyse (gef. N 7,66; 7,59%) ein Gemisch von Diphenylamin und N-Äthyldiphenylamin darstellte. Durch Kristallisation bei tiefer Temperatur wurde ein Teil des Diphenylamins abgetrennt und durch Analyse, Schmelz- und Mischsmp. identifiziert.

Zusammenfassung.

Aus 3, 4, 5-Trimethoxy- ω -diazo-acetophenon wurden in guter Ausbeute 3, 4, 5-Trimethoxy-phenylessigsäureamid und das entsprechende N-Mono- und Dimethylamid hergestellt. Diese Amide führten bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu Mezcalin, N-Methylmezcain und N-Dimethylmezcain (Trichocerein).

Bei der Behandlung von N-acylierten Indolen mit LiAlH₄ wird der Säurerest reaktiv abgespalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *E. Späth & J. Bruck*, B. **70**, 2446 (1937), geben für N-Methylmezcain-pikrat den Smp. 177,5—178,5° an.

²⁾ *L. Reti & J. A. Castrillón*, Am. Soc. **73**, 1767 (1951), geben für Trichocerein-pikrat einen Smp. 171—172°, für das Hydrochlorid den Smp. 205° an.