habe ich dieselbe, im Verein mit Herrn Court, mit dem Pyrrolidin identifizieren können:

Auf die Gegenwart dieser sehr flüchtigen Base ist der unangenehme, ammoniakalische Geruch des Rohnikotins zurückzuführen, der sich vollständig durch die Rektifikation verliert.

Man muß sich fragen, ob das Pyrrolidin in dem Tabak präexistiert oder ob dasselbe sich erst durch Zersetzung des Nikotins unter dem Einfluß der verschiedenen Extraktionsmethoden gebildet hat. Es ist nicht leicht, diese Frage bestimmt zu beantworten. Ich habe mich jedoch überzeugt, daß das reine Nikotin bei siebenstündigem Kochen mit einer 20%igen Aetznatronlösung kein Pyrrolidin liefert. Es ist daher wenig wahrscheinlich, daß eine solche eintreten kann bei der Destillation des Tabaksaftes mit verdünnter Sodalösung. Noch weniger wahrscheinlich erscheint es mir, daß es sich bei der Konzentration des sauren Tabaksaftes, die bei einer niedrigen Temperatur im Vakuum stattfand, bildet. Ich betrachte daher vorläufig das Pyrrolidin als präexistierend in den Tabakblättern.

Wenn sich dieses Faktum bestätigt, so würde das Pyrrolidin das einfachste vegetabilische Alkaloid sein, sowohl nach Zusammensetzung, als auch nach Konstitution, welches wir gegenwärtig kennen.

Ueber die Bildungsweise der Alkaloide in den Pflanzen.

Von Amé Pictet.

Die Beobachtungen, welche in der vorstehenden Abhandlung niedergelegt sind, stellen zwar nicht die Konstitution aller Alkaloide des Tabaks fest, immerhin die der beiden hauptsächlichsten, des Nikotins und des Nikoteins. Sie lehren, daß das Molekül dieser Basen durch Vereinigung von zwei Kernen, einem Pyridinkern und einem Pyrrolkern, von denen der erstere normal, der andere ganz oder teilweise reduziert und am Stickstoffatom methyliert ist, gebildet ist. Diese beiden Kerne sind durch eine einfache Bindung zusammengefügt, welche das α -Kohlenstoffatom des einen mit einem β -Kohlenstoffatom des anderen vereinigt. Durch diese Konstellation wird in bemerkenswerter Weise eine asymmetrische Struktur des Gesamtmoleküls herbeigeführt.

Es liegt die Frage nahe: durch welchen Prozeß hat sich ein solcher Atomkomplex in der vegetabilischen Zelle aufbauen können? Diese Frage knüpft an das viel allgemeinere Problem der Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen an, ein Problem, welches die Chemiker und Physiologen bereits mehrfach beschäftigt hat, aber, in Ermangelung von genügenden experimentellen Unterlagen, noch weit entfernt von seiner Lösung ist.

Ich möchte über diese Frage hier einige Ideen entwickeln, welche mir auf eine einfache Weise die Bildung der Tabakalkaloide zum Ausdruck zu bringen scheinen.

Man nimmt jetzt allgemein wohl an, daß die Alkaloide, nicht, wie man früher glaubte, als Assimilationsprodukte der Pflanze anzusprechen sind, welche dieselbe aus sehr einfachen Materialien bildet, um sie alsdann weiter zum Aufbau komplizierter Verbindungen, wie der Eiweißstoffe, des Chlorophylls etc. zu verwenden, Stoffe, die vom biologischen Gesichtspunkte aus die wesentlichen Bestandteile ihrer Gewebe ausmachen. Alles drängt vielmehr zu der Annahme, daß die Alkaloide, gerade im Gegenteil, nur Ausscheidungs- bez. Desassimilationsprodukte sind, welche durch teilweise Zerstörung dieser komplizierten Materialien im Laufe des Stoffwechsels und der Respiration der Pflanze gebildet werden. Sie sind stickstoffhaltige Abfallprodukte zellulärer Umwandlung. Sie entsprechen dem, was im animalischen Organismus der Harnstoff, die Harnsäure, die Hippursäure, das Glykokoll, die Gallenpigmente etc. sind.

Diese Anschauung beruht in erster Linie auf der Beobachtung, daß die Alkaloide in denjenigen Geweben entstehen, in denen sich die größte vegetative Tätigkeit entfaltet und wo infolgedessen die Eiweißstoffe der schnellsten Zerstörung unterliegen. Sie steht auch im Einklang mit der Tatsache, daß alle bekannten Alkaloide, mit wenigen Ausnahmen, zyklische Verbindungen sind, welche den Stickstoff in sehr beständigen, geschlossenen Ketten enthalten. Es ist verständlich, daß bei dem Zerfall der Eiweißsubstanzen, welche bekanntlich stickstoffhaltige Kerne einschließen, diejenigen sich in dem Rückstand dieser Zersetzung befinden werden, welche am längsten widerstandsfähig sind.

Dieser Punkt gestattet einen Schritt weiterzugehen und die Frage aufzuwerfen, welches ist für jede besondere Gruppe der Alkaloide die ursprüngliche Substanz, aus der dieselbe hervorgeht. Bei dieser Untersuchung könnte die Natur des stickstoffhaltigen Kerns nützliche Anhaltspunkte liefern. Es erscheint z. B. wahrscheinlich, daß das Koffein und seine Verwandten, welche durch den doppelten Purinkern charakterisiert sind, als Abkömmlinge der Nukleine, die denselben Kern enthalten, anzusehen sind. Diese Basen würden so einen

ähnlichen Ursprung haben, wie der, den man der Harnsäure und den Xanthinbasen des tierischen Organismus zuschreibt.

Man könnte ebenso in dem Strychnin und Brucin, welche Derivate des Indols sind, Reste der Tryptophangruppe der Eiweißstoffe erblicken.

Für die viel größere Zahl von Alkaloiden, welche den Pyrrolkern enthalten, würde man die Wahl zwischen zwei Hypothesen haben. Die bemerkenswerten Arbeiten von Emil Fischer, von Nencki und von Küster haben die Existenz dieses Kerns in zwei, in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteten Substanzen, den Albuminen und dem Chlorophyll dargetan. Die eine oder die andere dieser Substanzen könnte durch ihren Zerfall die pyrrolhaltigen Alkaloide erzeugen. Ich stehe nicht an bei dieser Alternative den Albuminen den Vorzug zu geben. Aus der konstanten Bildung von α -Pyrrolidinkarbonsäure, welche bei der Hydrolyse von allen Albuminen erfolgt, geht hervor, daß dieselben einen vollständig reduzierten, mit einer in der α -Stellung befindlichen Seitenkette versehenen Pyrrolkern enthalten. Im Gegensatz hierzu scheint mir der im Chlorophyll enthaltene Pyrrolkern nicht reduziert und mit zwei, in der Stellung β und β' befindlichen Seitenketten versehen zu sein. Nun enthalten aber alle gegenwärtig bekannten Pyrrol-Alkaloide (Nikotin, Hygrin, Kokain, Atropin etc.) einen reduzierten Pyrrolkern, der stets von einer in der α -Stellung befindlichen Seitenkette begleitet ist. Ihre Ableitung von den Albuminen scheint mir daher nicht zweifelhaft zu sein.

Es bleiben noch die Alkaloide übrig, die einen Pyridinkern enthalten. Dieses sind die zahlreichsten und zugleich die nicht am wenigsten wichtigen, da dieselben die Alkaloide des Opiums, der Chinarinde, des Pfeffers, des Schierlings, der Arekanuß, der Granatrinde etc. umfassen. Welcher Ursprung ist denselben zuzuschreiben? Hier befinden wir uns gegenwärtig in einer großen Schwierigkeit. Der Pyridinkern existiert weder in den Albuminen, noch in dem Chlorophyll, noch in den Nukleinen, Lecithinen oder einer anderen komplexen vegetabilischen Substanz. Wo können daher die zahlreichen, den Pyridinkern enthaltenden Alkaloide herkommen?

Ich glaube, daß man die Entstehung dieser Alkaloide erklären kann, indem man annimmt, daß sie nicht, wie die Pyrrol-Alkaloide, die direkten Ueberbleibsel des Zerfalls komplizierterer Substanzen repräsentieren, sondern erst aus diesen Ueberbleibseln durch sekundäre Phänomene entstehen, welche erst nachträglich die Natur ihres Kernes modifizieren.

Diese Hypothese stützt sich auf eine gewisse Zahl von Beobachtungen oder Erfahrungen, von denen hier einige angeführt sein mögen:

1. Das gleichzeitige Auftreten von Basen mit Pyridinkern und mit Pyrrolkern in gewissen Vegetabilien, wie Koka, Tabak, Mohrrüben¹⁾;

2. die Konstitution von mehreren Alkaloiden, wie Atropin, Kokain, Nikotin, bei welchen wir einen Pyridinkern vereinigt mit einem Pyrrolkern in demselben Molekül finden;

3. die große Analogie, welche zwischen gewissen Alkaloiden, welche verschiedenen Pflanzen angehören, wie dem Hygrin und dem Conhydrin einerseits und dem Tropin und Pseudopelletierin andererseits, obwalten, Basen, die nur darin differieren, daß der Pyrrolkern der einen durch einen Pyridinkern bei der anderen ersetzt ist, während der Rest des Moleküls sonst nahezu der gleiche geblieben ist.

Diese Tatsachen scheinen mir eine scharfe biochemische Beziehung zwischen den beiden Kernen zu enthüllen.

Die Arbeiten, welche in der Pyrrolreihe und in der seiner Derivate ausgeführt sind, lehren weiter, daß es eine der bemerkenswertesten Eigenschaften dieser Verbindungen ist, sich dadurch in Pyridinderivate umzuwandeln, daß sie in ihren Kern ein fünftes Kohlenstoffatom einfügen. Das erste Beispiel dieser Tatsache ist bereits im Jahre 1881 durch Ciamician und Dennstedt²⁾ bekannt geworden, indem es gelang, Pyrrolkalium durch Behandlung mit Chloroform in β -Chlorpyridin zu verwandeln. Später haben zahlreiche Beobachtungen dieser Forscher und ihrer Schüler, sowohl in der Pyrrolreihe, als auch in der des Indols, gelehrt, daß es sich hierbei um eine allgemeine Reaktion handelt. Ich habe selbst³⁾ konstatiert, daß die methylierten Pyrrole schon durch die alleinige Einwirkung von Wärme sich in Pyridinderivate verwandeln. Das α -Methyl-Pyrrol lagert sich zu Pyridin, das α -Methyl-Indol zu Chinolin, das Methyl-Phthalimidin in Isochinolin, das Methylkarbazol in Phenanthridin um. In allen diesen Fällen öffnet sich der Pyrrolkern an der Stelle einer Doppelbindung und läßt das ergänzende Kohlenstoffatom sich zwischen den α - und β -Kohlenstoffatomen der ursprünglichen Kette einschieben:

¹⁾ Herr Court und ich haben aus den Blättern der Mohrrüben zwei flüchtige Basen isoliert, von denen die eine N-Methylpyrrolidin, die andere Piperidin zu sein scheint.

²⁾ Ber. d. chem. Ges. 14, 1153.

³⁾ Arch. des sc. phys. et nat. (4), 19, 429.

Ich möchte hinzufügen, daß in der jüngsten Zeit ein ähnliches Phänomen in dem tierischen Organismus beobachtet worden ist. Ellinger¹⁾ hat gezeigt, daß das Tryptophan (Skatolamidoessigsäure) nach der Einführung in den Magen des Hundes sich im Harn in der Form von Kynurensäure (γ -Oxy-Chinolin- β -Karbonsäure) wiederfindet. Ich glaube, daß man den Mechanismus dieser Umwandlung derartig interpretieren muß, daß man annimmt, daß das Tryptophan sich zunächst durch Oxydation in Skatolkarbonsäure verwandelt, die dann eine ganz ähnliche intramolekulare Umlagerung erleidet, wie wir dieselben in vitro herbeiführen können:

Wir finden daher auch im tierischen Organismus die Tendenz, welche die Pyrrolderivate zeigen, sich durch eine Art der Erweiterung ihres Kerns in Pyridinderivate umzulagern, sobald ihnen das zu dieser Umwandlung erforderliche Kohlenstoffatom geliefert ist. Diese Neigung zur Umlagerung dürfte sich auch in dem pflanzlichen Organismus bemerkbar machen und hierdurch der Ursprung der Pyridin-Alkaloide eine Erklärung finden. Dieselben dürften sich von den Pyrrol-Alkaloiden, dem ersten Zerfallprodukte der Albumine, ableiten, und zwar durch eine spätere Erweiterung ihres Kernes. Es bleibt nur noch übrig diejenige Substanz zu finden, welche in der Pflanze jenes Ergänzungs-Kohlenstoffatom liefert.

Man hat schon seit langer Zeit bemerkt, daß die Alkaloide einer und derselben Pflanze in vielen Fällen, wenn man nur ihre empirischen Formeln ins Auge faßt, als Glieder einer homologen Reihe erscheinen. In jedem Falle, wo man sich Rechenschaft über die Ursache dieser Homologie geben konnte, fand man, daß ein oder mehrere Atome Wasserstoff des einfachsten Alkaloids durch Methylgruppen ersetzt waren, sei es, daß dieselben in Hydroxyl-:OH, oder in Imidgruppen:NH, eingetreten waren.

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 37, 1801.

Diese Beziehung findet sich fast in allen Gruppen der Alkaloide wieder. Man beobachtet dieselbe bei den Alkaloiden des Schierlings, dem Coniin und Methylconiin, den Alkaloiden der Arekanuß, dem Arekaidin und dem Arekolin, bei den Kokabasen, dem Benzoylcocgonin und dem Kokain, bei den Chinaalkaloiden, dem Cuprein und dem Chinin, bei den Opiumbasen, dem Morphin und dem Codein, sowie dem Laudanin und dem Laudanosin, bei den Basen des Kaffees, dem Xanthin, Theobromin und Koffein etc.

Das bemerkenswerte ist dabei, daß das Radikal Methyl das einzige ist, welches sich auf diese Weise in den Alkaloiden findet, sei es, daß dasselbe an Sauerstoff oder an Stickstoff gebunden ist. Niemals hat man bisher in einer Pflanzenbase das Radikal Aethyl oder ein kohlenstoff-reicheres Alkyl gefunden.

Da das Radikal Methyl sich weder in den Produkten des Zerfalls des tierischen Organismus, noch unter den Zersetzungsprodukten der Proteinsubstanzen, erhalten durch rein chemische Agentien, findet, so muß man annehmen, daß es erst nachträglich in das Molekül der Abfallprodukte des pflanzlichen Organismus eingeführt ist. Nachdem die Alkaloide einmal in den Geweben der Pflanze abgelagert sind, befinden sie sich unter dem Einfluß eines methylierend wirkenden Agens. Welches ist nun dieses Agens? Ich kann kein anderes erblicken, als den Formaldehyd.

Nach der Baeyer'schen, später von Bach entwickelten Theorie, welche gegenwärtig allgemein angenommen ist, bildet der Formaldehyd das erste Assimilationsprodukt des Kohlenstoffs in der Pflanze. Es ist dasjenige, welches sich zuerst in den Blättern der Pflanze durch Reduktion der Kohlensäure bildet. Wenn man dasselbe nicht in den vegetabilischen Geweben wiederfindet, so liegt die Ursache hiervon in dem Umstande, daß der Formaldehyd sich dort sofort polemerisiert und hierdurch die Bildung von Zucker und Stärke veranlaßt.

Ich sehe jedoch keinen Grund, daß dieser Formaldehyd sich nur mit sich selbst kondensiert, und daß er sich nicht auch mit anderen Substanzen, die ihm in den Geweben begegnen, besonders mit den Phenolen und den sekundären Basen, verbinden soll, unter Bildung von Anisolen oder von tertiären methylierten Basen.

Diese Methylierung durch den Formaldehyd ist nicht nur eine einfache Behauptung. Sie vollzieht sich *in vitro*. Eschweiler¹⁾ hat konstatiert, daß der Formaldehyd in 40% wässriger Lösung bei 120—140° auf die Salze des Ammoniaks und der primären und sekundären Amine reagiert, unter Bildung der entsprechenden Methylderivate;

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 38, 880.

gleichzeitig tritt hierbei eine Bildung von Wasser und von Kohlensäureanhydrid auf:

Tollens¹⁾ hat ferner schon vor langer Zeit gezeigt, daß der Formaldehyd sich bei Gegenwart von Aetzkalk, Aetzbaryt oder einigen ihrer Salze in Methylalkohol und in Ameisensäure verwandelt. Ich habe ferner kürzlich im Verein mit Herrn Breslauer²⁾ beobachtet, daß diese Reaktion sich auch bei Gegenwart eines Phenols vollzieht, indem dabei eine gewisse Menge des entsprechenden Anisols gebildet wird.

Ich erachte daher, daß man mit Recht in dem Formaldehyd das methylierend wirkende Agens der Pflanze erblickt, so daß es sich erklärt, warum das Radikal Methyl das einzige ist, dem man begegnet, und zwar nicht allein bei den Alkaloiden, sondern auch bei anderen vegetabilischen Produkten, mit Ausschluß jeden anderen Alkyls.

Ich gehe noch weiter, indem ich glaube, daß der Formaldehyd auch diejenige Substanz ist, welche in Pyrrolderivaten das erforderliche Kohlenstoffatom liefert, um sie in Pyridinderivate umzuwandeln, die vielleicht weniger giftig für die Pflanzen sind oder in Anbetracht ihrer basischen Eigenschaften als Salze leichter diffundieren.

Durch eine ähnliche Reaktion dürfte die Indolgruppe der Albumine den Chinolinkern der Chinaalkaloide erzeugen und vielleicht kann man in dem Chlorophyll, welches nach den letzten Küster'schen Arbeiten einen Isoindolkern einzuschließen scheint, die Quelle erblicken, aus der die Alkaloide mit Isochinolinkern, wie die des Opiums, stammen.

Was den Mechanismus dieser Reaktion anbetrifft, so kann man entweder die intermediäre Bildung eines Methylderivates oder noch einfacher die eines Methylenderivates annehmen. In dem speziellen Falle der Tabakalkaloide würde nach meiner Ansicht diese letztere Hypothese auf die befriedigendste Weise die Bildung des asymmetrischen Kohlenstoffkerns erklären. In der Tat, wenn auf der einen Seite das Pyrrol, auf der anderen Seite der Formaldehyd gegeben sind, so kann durch gegenseitige Einwirkung dieser Substanzen, wenn meine Annahmen richtig sind, nur ein Produkt mit asymmetrischer Struktur resultieren.

Man weiß, daß die Aldehyde beim Zusammenbringen mit Pyrrol oder seinen Derivaten nicht auf die Gruppe NH, sondern auf eine der Gruppen CH des Kerns einwirken. Wenn der Angriff in der α -Stellung erfolgt, was keineswegs unwahrscheinlich ist, muß der Formaldehyd

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 16, 919.

²⁾ Noch nicht veröffentlichte Beobachtung.

ein Methylen-Pyrrol der folgenden Formel liefern:

Setzen wir jetzt den Fall, daß diese Verbindung der Umwandlung in ein Pyridinderivat unterliegt, so kann dieselbe sich nur in einem der Kerne vollziehen, so daß der andere intakt bleibt. Es muß dann ein Pyridylpyrrol entstehen; und wenn der Eintritt des Methylen-Kohlenstoffatoms, wie in den anderen Fällen, zwischen dem Kohlenstoffatom in der α - und β -Stellung des Kerns erfolgt, so muß ein β -Pyridylpyrrol gebildet werden:

Bei dieser Reaktion tritt eine Abspaltung von zwei Atomen Wasserstoff ein, welche vielleicht am Pyrrolkern gebunden werden. Nehmen wir noch eine durch Formaldehyd bewirkte Methylierung, welche diesmal am Stickstoffatom stattfindet, da wir es jetzt mit einem basischen Pyrrolin zu tun haben, an, so gelangen wir zu der Formel, wenn nicht des Nikotins, so doch des Nikoteins.

Es liegt nahe, diese Reihe von Annahmen durch den Versuch zu bewahrheiten; ich habe zu diesem Zwecke mit Herrn Aug. Billiet mit dem Studium der Einwirkung des Formaldehyds auf das Pyrrol begonnen. Wir sind jedoch dabei von vornherein, welches auch die getroffenen Vorsichtsmaßregeln waren, auf eine Schwierigkeit gestoßen, welche in der Bildung von viel komplizierteren Kondensationsprodukten, als es das Methylen-Pyrrol ist, bestehen. Indessen haben wir bei der Destillation dieser Produkte über Zinkstaub die Bildung von α -Picolin konstatiert. Dieses bereits bei dem ersten Versuche erzielte Resultat zeigt immerhin, daß es möglich ist, eine Pyridinbase zu erhalten, wenn man von dem Pyrrol und dem Formaldehyd ausgeht.

In der allerjüngsten Zeit ist es uns auf eine andere Weise gelungen, das Methylen-Pyrrol zu erhalten, und zwar durch Behandlung des Pyrrolkaliums mit Methylenchlorid. Wir hoffen dasselbe durch Einwirkung von Hitze in Pyridyl-Pyrrol umlagern zu können und so zu der ersten Bestätigung der im vorstehenden dargelegten Hypothese zu gelangen.