

380. A. Pinner und E. Kohlhammer: Ueber Pilocarpin.

[II. Mittheilung.]

(Vorgetragen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

In unserer ersten Mittheilung über diesen Gegenstand haben wir darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Oxydation des Alkaloids mit Kaliumpermanganat nicht eine Pyridintartronsäure entsteht, wie Hardy und Calmels angeben, sondern augenscheinlich eine stickstofffreie Säure, sodass ein sicherer Beweis, das Pilocarpin sei ein einfaches Pyridinderivat, nicht mehr vorhanden sei. Wir haben ferner die Vermuthung ausgesprochen, es sei nicht unmöglich, dass die Oxydation des Pilocarpins mittels Kaliumpermanganats zunächst in derselben Weise erfolge, wie die Oxydation der Base mit Brom und Wasser bei 100°, weil im letzteren Falle 10 Atome Brom zur Wirkung kommen und die sogenannte Bromcarpinsäure, $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$, sich bilde, während in der Kälte zur Oxydation des Pilocarpins so viel Permanganat verbraucht wird, als 5 Atomen Sauerstoff entspricht. Es könnte demnach zunächst das Pilocarpin zu einer Oxycarpinsäure, $C_{10}H_{16}N_2O_5$, oxydiert werden, welche durch weitere Oxydation in eine stickstofffreie Säure übergeführt werde. Diese Vermuthung hat sich nicht bestätigt. Vielmehr findet bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat schon in der Kälte die Abspaltung sämmtlichen Stickstoffs, zur Hälfte als Ammoniak, zur Hälfte als Methylamin, statt, und es entsteht eine zweibasische, stickstofffreie Säure $C_8H_{14}O_6$, deren Salze in der Wärme, ohne die zweibasische Natur einzubüssen, 1 Mol. Wasser abgeben und in Verbindungen der Säure $C_8H_{12}O_5$ übergehen. Auch der bei 100° aus dem Kaliumsalz bereitete Diäthylester der Säure zeigte die Zusammensetzung $C_8H_{10}O_5(C_2H_5)_2$. Es erscheint die Leichtigkeit, mit welcher bei dieser Oxydation das Pilocarpin beide Stickstoffatome abspaltet, in hohem Maasse auffallend.

Der leichte Uebergang der Säure $C_8H_{14}O_6$ in die Säure $C_8H_{12}O_5$ ohne Einbusse an Basicität, kaum vorläufig seine Erklärung nur in der Annahme finden, dass die Säure $C_8H_{14}O_6$ ausser zwei Carboxylgruppen zwei Hydroxyle enthalte, welche Letzteren, vielleicht unter Schliessung eines Furanringes, Wasser abspalten. Die Kenntniss der erhaltenen Verbindungen ist noch nicht genügend vorgeschritten, um sichere Schlüsse zu erlauben.

Ausser mit Kaliumpermanganat haben wir das Pilocarpin noch mit Wasserstoffsuperoxyd und mit Chromsäure oxydiert. Das Wasserstoffsuperoxyd (wir haben destillirtes, von Merck bezogenes, 30-prozentiges Wasserstoffsuperoxyd benutzt) wirkt sehr langsam auf die freie Base ein, führt aber zu derselben Säure $C_8H_{14}O_6$. Auch hier wird schon in der Kälte Ammoniak, Methylamin und Kohlensäure abgespalten.

Ganz anders jedoch verhält sich Chromsäure. Diese scheint auf eine kalte, schwefelsaure Lösung der Base überhaupt nicht einzutreten, auf dem Wasserbade nur sehr langsam. Es findet keine Kohlensäureentwicklung und keine Abspaltung von Ammoniak und Methylamin statt. Vielmehr entsteht hierbei eine zweibasische Säure $C_{11}H_{16}N_2O_5$, welche wir Pilocarpoësäure nennen wollen.

Da somit sowohl bei der Oxydation mit Chromsäure als auch mit Brom und Wasser sämmtlicher Stickstoff dem Pilocarpin erhalten bleibt, lag die Annahme nahe, dass die Oxydation der freien Base in alkalischer Flüssigkeit vielleicht die Abspaltung des Stickstoffs bedinge. Wir haben daher auch einen Versuch mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung ausgeführt, indem die Base in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit einer 1-proc. Lösung von Kaliumpermanganat versetzt wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Oxydation zwar viel langsamer erfolgt als sonst, dass aber auch in der Kälte dieselbe gleichmässig weiter vorschreitet, bis etwas mehr als acht O auf jedes Molekül der Base verbraucht sind. Dann erfolgt die weitere Entfärbung langsamer, sodass angenommen werden musste, dass nun hauptsächlich das Methylamin der Oxydation unterliegt. Auch unter diesen Bedingungen werden sofort Ammoniak und Methylamin abgespalten, man beobachtete ununterbrochene Kohlensäureentwicklung, und das Oxydationsproduct ist hier dasselbe wie bei der Oxydation in alkalischer Lösung, sodass also ein Theil dieser Säure weiter oxydiert, vielleicht völlig verbraucht worden ist.

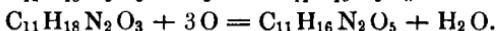
Es mag nicht unerwähnt bleiben, dass die Säuren $C_8H_{14}O_6$ und $C_8H_{12}O_5$ grosse Aehnlichkeit besitzen mit den gleich zusammengesetzten von Balbiano durch Oxydation der Camphersäure mit Kaliumpermanganat erhaltenen Säuren. Es muss späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, festzustellen, wie weit diese Aehnlichkeit auf Gleichheit oder Aehnlichkeit der Constitution zurückzuführen ist.

Als Oxydationsproducte des Pilocarpins sind also bisher von uns erhalten worden:

1. Die Säure $C_8H_{14}O_6$, welche wir vorläufig als Piluvinsäure bezeichnen möchten, bzw. deren Anhydrisirungsproduct $C_8H_{12}O_5$ nach der Gleichung:



2. Die Pilocarpoësäure, $C_{11}H_{16}N_2O_5$, welche augenscheinlich dadurch entsteht, dass das Pilocarpin zunächst unter Aufnahme von Wasser in Pilocarpinsäure sich verwandelt und diese ein Methyl in Carboxyl oxydiren lässt:



3. Die Bromcarpinsäure, $C_{10}H_{15}N_2BrO_4$, welche früher beschrieben worden ist.

Die Zersetzung der Bromcarpinsäure, $C_{10}H_{15}N_2BrO_4$, wurde eingehender untersucht und quantitativ die Menge des abgespaltenen Stickstoffs, der Kohlensäure u. s. w. bestimmt. Hierbei stellte sich beim Erhitzen der Säure mit Barytwasser heraus, dass erst bei 10—12-stündiger Einwirkung bei 200° die Reaction zu Ende geführt ist und dass die Zersetzung nicht ganz glatt verläuft, indem neben einer Säure, welche ein fast unlösliches Baryumsalz liefert, in sehr kleiner Menge eine flüchtige, intensiv nach Buttersäure riechende Säure entsteht. Wegen der zu geringen Menge, in welcher wir diese Säuren erhalten haben, haben wir nicht einmal die Zusammensetzung derselben feststellen können, noch weniger, ob Buttersäure oder Isobuttersäure entsteht.

Hr. Jowett hat neuerdings in den Proceedings Chem. Soc. (16, 123) eine kurze Notiz über Pilocarpin veröffentlicht, in welcher er angiebt, dass er festgestellt habe, bei der Zersetzung des Pilocarpins durch schmelzendes Alkali entstehe Isobuttersäure, nicht Buttersäure. Leider giebt er nicht an, auf welche Weise er dies ermittelt hat; man kann daher nicht beurtheilen, wie sicher der Grund ist, auf welchem seine Schlüsse aufgebaut sind.

Es erscheint uns diese Angabe ebenso wünschenswerth, wie die ausführliche Mittheilung über seine Versuche, die Constitution des Pilocarpins durch die Oxydation der Base mittels Kaliumpermanganats aufzuklären. Hr. Jowett giebt nämlich weiter an, dass er hierbei eine Säure $C_7H_{10}O_4$ als Aethylester $C_9H_{14}O_4$ (neben Essigsäure) erhalten habe, theilt jedoch weder Analysen, noch die Methode mit, wie er zu der Säure gelangt ist. Wie man sieht, weichen unsere Resultate von denen des Hrn. Jowett ab. Aber da wir die Zusammensetzung der Säure $C_8H_{12}O_5$ bzw. $C_8H_{14}O_6$ durch Analyse des Kaliumsalzes, des Silbersalzes, des Esters, und bei dem Oxydationsversuch mit Wasserstoffsuperoxyd auch des Baryumsalzes festgestellt haben, scheint es uns nicht unmöglich zu sein, dass bei dem geringen Unterschied im Kohlenstoff- und Wasserstoff-Gehalt zwischen dem Monäthylester der Säure $C_7H_{10}O_4$ und dem Diäthylester der Säure $C_8H_{12}O_5$, Hr. Jowett dasselbe Product in Händen gehabt hat wie wir, ihm aber irrtümlich eine andere Zusammensetzung zugeschrieben hat:

Der Ester $C_9H_{14}O_4$ enthält 58.1 pCt C und 7.5 pCt. H.

* * $C_{12}H_{20}O_5$ * 59.0 * * * 8.2 * *

Denn wir haben den Siedepunkt des Diäthylesters bei 293° gefunden (Barometerstand 755 mm), während Hr. Jowett den Kochpunkt seines Monäthylesters zu 299° angiebt. Jedoch ist es selbstverständlich, dass wir diese Vermuthung nur unter aller Reserve aussprechen.

Dagegen erscheint es uns in hohem Maasse plausibel, dass die falschen Angaben von Hardy und Calmels, welche die Constitution

des Pilocarpins vollkommen aufgeklärt haben wollen, daher röhren, dass sie nicht nur mit nicht reinem Material gearbeitet haben, sondern dass sie die erhaltenen Producte nicht vollständig durchanalysirt haben. Sie geben nämlich an, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat eine Pyridintartronsäure, $C_5H_7N \cdot C(OH)(CO_2H)_2$, erhalten zu haben, von welcher sie Salze und den Diäthylester beschreiben. Eine solche Säure, die $C_8H_7NO_5$ zusammengesetzt ist, unterscheidet sich im Kohlenstoffgehalt nicht wesentlich von der Piluvinsäure, $C_8H_{14}O_6$, ebenso ist der Metallgehalt der Salze beider Säuren ziemlich der gleiche. Nicht zu erklären ist jedoch die Angabe, dass diese vermeintliche Pyridintartronsäure bei weiterer Oxydation in der Hitze Nicotinsäure, $C_5H_4N \cdot CO_2H$, liefere, deren Schmelzpunkt angegeben ist. Allein bei dem Fehlen irgend welchen Analysenmaterials in den verschiedenen Abhandlungen von Hardy und Calmels ist nicht zu erkennen, auf welche Weise sie die Bildung von Nicotinsäure festgestellt haben. Auch wir sind ja, wie in unserer ersten Mittheilung erwähnt ist, erst spät zu der Vermuthung gekommen, die Oxydationsproducte des Pilocarpins seien überhaupt stickstoffreie Verbindungen. Erwägt man, dass die meisten Salze und die Säuren selbst äusserst hygroskopische, spröde Harze sind, welche sich kaum mit Kupferoxyd mischen lassen, welche also der Ermittelung des Stickstoffgehalts nach Dumas grosse Schwierigkeit darbieten, so ist es leicht begreiflich, dass die HH. Hardy und Calmels es für überflüssig erachtet haben, die Menge des in ihren Substanzen enthaltenen Stickstoffs zu bestimmen.

Experimenteller Theil.

Die Versuche wurden sowohl mit freiem Pilocarpin, als auch mit salzaurem Pilocarpin, welche beide von Merck bezogen worden waren, ausgeführt. Das freie Pilocarpin enthielt Spuren von Chloroform, welche stets durch Lösen der Base in Wasser und Abdampfen der Lösung entfernt wurden. Ob die Base neben dem eigentlichen Pilocarpin auch das leicht daraus entstehende sogenannte Isopilocarpin enthielt, wurde nicht weiter untersucht, weil für die Oxydationsversuche, welche wir angestellt haben, dieser Umstand völlig gleichgültig war.

I. Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Flüssigkeit.

Zu einer 5-prozentigen Lösung von freiem Pilocarpin wurde so viel einer $1/2$ -prozentigen Lösung von Kaliumpermanganat in 3—4 Portionen hinzugesetzt, als 5 Atomen Sauerstoff für 1 Mol. der Base entspricht, und nachdem völlige Entfärbung eingetreten war, filtrirt. das Filtrat auf etwa 200 ccm verdampft, nochmals filtrirt und zur Trockne eingedampft. Da die Flüssigkeit schwach alkalisch reagirte,

ging mit den Wasserdämpfen ein erheblicher Theil des Ammoniaks und des Methylamins fort. Der Rückstand wurde in absolutem Alkohol aufgenommen, vom zurückgebliebenen Kaliumpermanganat die Lösung filtrirt, nochmals verdampft und in absolutem Alkohol wiederum aufgenommen. Wie sich bei der weiteren Untersuchung herausstellte, enthält der Rückstand etwas Methylaminsalz, und es scheint der geringe Stickstoffgehalt desselben zum Theil durch diese Beimengung veranlasst zu sein. Deshalb wurde die alkoholische Lösung mit Aether versetzt und in verschiedenen Fractionen die Kaliumsalze gefällt, von denen in der ersten Fraction das Kalium bestimmt wurde, während die mittlere Fraction zur Darstellung des Silbersalzes benutzt wurde.

Das Kaliumsalz ist sehr leicht zerfließlich, ist schwer in absolutem Alkohol löslich und besitzt nach dem Trocknen über Schwefelsäure die Zusammensetzung $C_8H_{12}O_6K_2$, nach dem Trocknen bei 100° die Zusammensetzung $C_8H_{10}O_5K_2$:

0.1624 g verloren bei 110° 0.0126 g und gaben 0.1012 g K_2SO_4 .

$C_8H_{12}O_6$. Ber. K 27.66. Gef. K 27.93.

$C_8H_{10}O_5$. Ber. K 29.55. Gef. K 30.29.

Das Silbersalz ist ein weisser Niederschlag, sehr empfindlich gegen Licht und Wärme. Obwohl es im Dunkeln und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet wurde, ist es doch nur als graues Pulver erhalten worden. Es zeigte die Zusammensetzung $C_8H_{12}Ag_2O_6$. Obwohl bei der qualitativen Untersuchung es als stickstofffrei erkannt wurde, ist doch der Versuch, die Menge des in ihm trotzdem möglicher Weise enthaltenen Stickstoffs nach der Methode von Dumas festzustellen, mit 0.2 g wiederholt und nicht ganz 0.7 ccm N, d. h. weniger als 0.4 pCt. erhalten worden. Ob diese winzige Menge Stickstoff einer geringen Verunreinigung der Substanz zuzuschreiben ist, mag dahingestellt bleiben.

0.2443 g Sbst.: 0.2060 g CO_2 , 0.0750 g H_2O . — 0.1803 g Sbst.: 0.1259 g AgCl.

$C_8H_{12}Ag_2O_6$. Ber. C 22.86, H 2.86, Ag 51.43.

Gef. » 23.00, » 3.42, » 52.55.

Der Aethylester wurde aus dem Kaliumsalz einer anderen Darstellung bereitet, indem 5 g Kaliumsalz in 50 g absolutem Alkohol gelöst, mit 6 g Bromäthyl versetzt und mehrere Stunden im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt wurden. Die nach Zusatz von Aether vom Bromkalium abfiltrirte Flüssigkeit wurde vom Alkohol und Aether im Wasserbad befreit und im Vacuum destillirt. Der Ester siedet bei einem Druck von 26 mm bei $181-183^{\circ}$, bei gewöhnlichem Druck (755 mm) bei 293° . Der destillirte Ester besitzt die Zusammensetzung $C_8H_{10}O_5(C_2H_5)_2$.

0.2394 g Sbst.: 0.5208 g CO_2 , 0.1728 g H_2O .

$C_{12}H_{20}O_5$. Ber. C 59.02, H 8.20.

Gef. » 59.33, » 8.02.

II. Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung.

1.9 g Pilocarpin wurden in 50 ccm Wasser gelöst, 30 g verdünnte Schwefelsäure (1:5) hinzugesetzt und mit je 100 ccm einer 1-prozentigen Lösung von Kaliumpermanganat versetzt, bis nach 18-stündigem Stehen keine Entfärbung eingetreten war. Verbraucht wurden etwa 900 ccm. Nun wurde vom Braunstein filtrirt, das Filtrat mit Kali neutralisiert und eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen, und, da die Lösung auf Zusatz von Kali zu einer Probe sofort Methylamineruch erkennen liess, alkalisch gemacht, die flüchtige Base abdestillirt, mit Schwefelsäure neutralisiert, verdampft und der Rückstand wieder in absolutem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wurde mit Aether gefällt und der Niederschlag nochmals in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt.

So wurde ein Salz erhalten, welches schon äusserlich mit dem Kaliumsalz der Säure $C_8H_{12}O_6$ sich identisch zeigte und durch Analyse als solches sichergestellt wurde.

0.1842 g bei 110° getrockneter Substanz gaben 0.1228 g K_2SO_4 .

$C_8H_{10}K_2O_5$. Ber. K 29.55. Gef. K 29.89.

In dem Alkohol-Aether blieb eine nicht unerhebliche Menge Salz gelöst, welches schwach stickstoffhaltig sich erwies. Wir hoffen, später seine Natur ermitteln zu können.

III. Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd.

Freies Pilocarpin wurde mit der 9-fachen Menge 30-prozentigem destillirtem Wasserstoffsuperoxyd versetzt und mehrere Wochen stehen gelassen. Die Lösung reagierte nach dieser Zeit schwach sauer. Da beim Alkalischmachen einer Probe sofort Ammoniak- und Methylamin-Geruch sich bemerkbar machte, wurde die Flüssigkeit mit Barytwasser versetzt, vom gefällten Baryumsuperoxyd filtrirt, das Filtrat durch Kochen von flüchtigen Basen befreit, durch Aussieben mit Chloroform eine kleine Menge unveränderten Pilocarpins entfernt und durch Kohlensäure der überschüssige Baryt beseitigt. Das Filtrat wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und aus der Lösung das Baryumsalz der Säure mit Alkohol gefällt.

Das Baryumsalz ist ein amorphes, weisses Pulver, ein wenig hygroskopisch. Es besitzt die Zusammensetzung $C_8H_{12}BaO_6$, verliert bei 110° kein Wasser, bei 180° nur $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser.

0.1830 g Sbst.: 0.1233 g $BaSO_4$. — 0.2040 g Sbst.: 0.2122 g CO_2 , 0.0765 g H_2O .

$C_8H_{12}BaO_6$. Ber. C 28.15, H 3.52, Ba 40.17.
Gef. » 28.37, » 4.16, » 39.60.

IV. Oxydation mit Chromsäure.

Erwärmte man eine mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Pilocarpinlösung mit Chromsäure auf dem Wasserbad, so tritt, ohne dass irgend welche Kohlensäureentwickelung bemerkbar wird, innerhalb einiger Stunden Grünfärbung ein, bis soviel Chromsäure verbraucht ist, dass auf jedes Mol. Pilocarpin drei Atome Sauerstoff kommen. Bei weiterem Zusatz von Chromsäure erhält man auch nach zehnständigem Erwärmen keine reine Grünfärbung mehr. Auf 5 g Pilocarpin werden nicht ganz 5 g Chromsäureanhydrid verbraucht. Zu dem Reactionsproduct wurde eine Lösung von reinem Baryumhydroxyd bis zur deutlich alkalischen Reaction gesetzt, von dem Niederschlag (BaSO_4 , $\text{Cr}_2(\text{OH})_6$ und BaCrO_4) abfiltrirt, in das Filtrat etwas Kohlensäure eingeleitet, filtrirt, eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit absolutem Alkohol das Baryumsalz gefällt. Es ist ein amorpher, kaum hygroskopischer Niederschlag, der, lufttrocken analysirt, die Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Ba}$ zeigte.

0.2160 g Sbst.: 0.1247 g BaSO_4 . — 0.3604 g Sbst.: 0.4583 g CO_2 , 0.1565 g H_2O . — 0.3885 g Sbst.: 21.4 ccm N (22°, 758 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Ba}$. Ber. C 33.76, H 3.58, N 7.16, Ba 35.04.
Gef. » 34.68, » 4.82, » 7.14, » 33.94.

Ein Versuch, aus dem Baryumsalz das unlösliche Silbersalz darzustellen und zu analysiren, scheiterte an der zu grossen Zersetzungskraft des Silbersalzes.

Aus dem Baryumsalz wurde die freie Säure durch genaue Zersetzung mit verdünnter Schwefelsäure und Verdunstenlassen der Lösung als ein farbloses Gummi erhalten, welches unterhalb 100° schon schmilzt, äusserst leicht in Wasser, schwer in Alkohol, kaum in Aether sich löst und die Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O}$ besitzt.

0.1816 g Sbst. verloren bei 100° 0.0116 g H_2O = 6.39, berechnet 6.57. — 0.1650 g der getrockneten Säure gaben 0.3076 g CO_2 , 0.1006 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. C 51.56, H 6.25.
Gef. » 50.84, » 6.77.