

Lösung die  $\text{NH.NH}_2$ -Gruppe durch Wasserstoff ersetzt werden. Aethert man nun die Reactionsflüssigkeit verschiedene Male aus und verdampft das Lösungsmittel, so hinterbleibt die Knorr'sche Säure, die nach einmaligem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol sofort den richtigen Schmp.  $250^\circ$  zeigt.

0.2501 g Sbst.: 12.2 ccm N ( $20^\circ$ , 730 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. N 5.15. Gef. N 5.3.

Aus dieser Säure wurde durch Destillation bei 694 mm Druck, unter Abspaltung von Kohlensäure, das Knorr'sche *p*-Tolyldimethylpyrrol als farbloses, bald krystallinisch erstarrendes Oel erhalten. Es besitzt, nach dem Umkrystallisiren aus Aether, den Schmp.  $45\text{--}46^\circ$ , ist unlöslich in Wasser, Alkalien und verdünnten Säuren, leicht flüchtig mit Wasserdämpfen und zeigt in ausgezeichneter Weise die Pyrrolreaction.

0.1357 g Sbst.: 8.6 ccm N ( $15^\circ$ , 740 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ . Ber. N 7.6. Gef. N 7.33.

Wir sind damit beschäftigt, die relative Basicität der Amidogruppen des unsymmetrischen (*v*-)*o*-Toluyldiamins [ $\text{CH}_3\text{:NH}_2\text{:NH}_2 = 1\text{:}2\text{:}3$ ] und des *p*-Toluyldiamins [ $\text{CH}_3\text{:NH}_2\text{:NH}_2 = 1\text{:}2\text{:}5$ ] zu untersuchen, um zu sehen, ob das vicinale und das unsymmetrische, orthoständige, oder ob das metaständige Amid das chemisch activere sei.

### 35. A. Pinner und R. Schwarz: Ueber Pilocarpin.

(Eingegangen am 27. December 1901; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

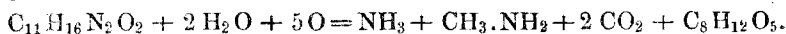
Im Decemberheft des Journal of the Chemical Society (79, 1331) veröffentlicht Hr. Jowett eine dritte Mittheilung seiner Untersuchungen »über die Constitution des Pilocarpins«. Hr. Jowett hat von Anfang an nicht das Pilocarpin selbst, sondern das daraus durch Erhitzen des Chlorhydrats oder durch Einwirkung von Alkalien entstehende isomere Alkaloïd, das Isopilocarpin, zum Gegenstand seiner Forschungen gemacht. In seiner ersten Abhandlung<sup>1)</sup> theilte er u. a. mit, dass er das salpetersaure Isopilocarpin bei  $80^\circ$  mit 6 Mol. Permanganat oxydirt habe, sodass also neun Atome Sauerstoff verbraucht wurden, und dass er hierbei, neben Essigsäure, eine lactonartige Säure  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$  zu 70 pCt. der berechneten Menge erhalten habe. Isolirt habe er die Säure, indem er die alkoholische Lösung der Kaliumsalze mittels Salzsäuregas esterificirt und das im Vacuum rectificirte, bei gewöhnlichem Druck fast constant (nämlich zu  $90\text{ pCt.}$ ) bei  $299^\circ$  siedende Oel, aus dessen Analyse er die Formel

<sup>1)</sup> Journ. Chem. Soc. 77, 851.

$C_9H_{14}O_4$  berechnete, sowohl mittels Kalilauge als auch mittels wässriger Salzsäure verseift habe.

Gleichzeitig mit Hrn. Jowett haben A. Pinner und E. Kohlhammer behufs Aufklärung der Constitution des Pilocarpins das Alkaloid selbst, nicht sein Isomeres, der Oxydation mit Kaliumpermanganat unterworfen, und zwar bei gewöhnlicher Temperatur, nicht bei  $30^\circ$ , unter allmählicher Zugabe einer halb- oder ein-procentigen Lösung des Oxydationsmittels so lange, bis fünf Atome Sauerstoff zur Wirkung gekommen waren, weil sie die Beobachtung gemacht hatten, dass die Oxydation ziemlich gleichmässig und schnell verläuft, so lange weniger als 5 Atome Sauerstoff eingewirkt haben, dass sie aber sehr viel längere Zeit in Anspruch nimmt, sobald ein darüber hinausgehender Zusatz von Permanganat erfolgt. Dabei haben sie das Kaliumsalz einer Säure erhalten, der sie nach der Analyse des Kalium- und des Silber-Salzes, sowie des Aethylesters die Zusammensetzung  $C_8H_{12}O_5$  zuschrieben. Dieselbe »Piluvinsäure« genannte Säure erhielten sie bei der Oxydation des Pilocarpins mit Wasserstoffsuperoxyd, indem sie das Baryumsalz der Analyse unterwarfen.

Dagegen entstand bei der Oxydation des Pilocarpins mit Chromsäure eine Säure  $C_{11}H_{16}N_2O_5$ , welche, wie in einer späteren Mittheilung<sup>1)</sup> nachgewiesen wurde, durch Kaliumpermanganat sich weiter oxydiren liess und dabei eine schön krystallisirende, bei  $145^\circ$  unter Aufschäumen schmelzende Säure lieferte, deren Zusammensetzung zu  $C_7H_{10}O_5$  angenommen wurde, obwohl die Analysen besser einer Formel  $C_7H_{12}O_5$  entsprachen. Auch die Analyse der sogenannten Piluvinsäure passte besser zur Formel  $C_8H_{14}O_5$  als zu  $C_8H_{12}O_5$ . Trotzdem wurde die letztere Formel allein in Betracht gezogen, weil das Pilocarpin fünf Atome Sauerstoff mit fast gleicher Leichtigkeit aufnahm, sodass die Reaction als nach folgender Gleichung verlaufend gedacht wurde:



Allein wenn auch die »Piluvinsäure« als Hauptproduct erhalten wurde, so verläuft die Oxydation doch nicht so ausschliesslich in dem erwähnten Sinne, dass aus der Anzahl der verbrauchten Sauerstoffatome ein bündiger Schluss auf die Zusammensetzung des Hauptoxydationsproductes gezogen werden kann.

Jetzt hat Hr. Jowett zur Aufklärung der anscheinend verschiedenen Auffassung der bei der Oxydation entstehenden Producte eine beneidenswerth grosse Menge (1 kg) der so kostbaren Substanz der Oxydation unterworfen, aber wiederum nicht Pilocarpin, sondern salpetersaures Isopilocarpin, und in der früher von ihm beschriebenen

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 734 [1901].

Weise. Wie früher hat er die Oxydationsproducte (wahrscheinlich doch mittels Salzsäuregas) esterificirt und nachgewiesen, dass das bei  $299^{\circ}$  constant siedende Oel ein Gemenge gewesen ist zweier homologer Lactonsäuren, der früher beschriebenen  $C_7H_{10}O_4$  und einer neuen  $C_8H_{12}O_4$ . Er hat nämlich bei der Esterificirung des rohen Oxydationsproductes, ausser Essigester und Propionsäureester, ein Oel erhalten, welches weder im Vacuum noch bei gewöhnlichem Luftdruck constant siedete und dessen bei  $290-300^{\circ}$  siedender Theil die Zusammensetzung eines Monoäthylesters der Säure  $C_7H_{10}O_4$  zeigte, dessen bei  $300-312^{\circ}$  siedender Theil die Zusammensetzung des Monoäthylesters einer Säure  $C_8H_{12}O_4$  besass, während der zwischen  $300^{\circ}$  und  $310^{\circ}$  siedende Antheil in seiner Zusammensetzung etwa die Mitte hielt. Wie viel er von diesen drei Fractionen erhalten hat, giebt er nicht an. Aber merkwürdiger Weise hat er trotz der grossen, ihm zur Verfügung stehenden Substanzmengen nicht ein Mal den Versuch gemacht, aus den beiden Lactonsäuren  $C_7H_{10}O_4$  und  $C_8H_{12}O_4$  die so sehr leicht daraus entstehenden Oxysäuren  $C_7H_{12}O_5$  und  $C_8H_{14}O_5$  darzustellen und zu untersuchen. Er würde sonst das überraschende Resultat erhalten haben, dass die Oxysäure  $C_8H_{14}O_5$  identisch ist mit der von Pinner und Kohlhammer beschriebenen Säure  $C_8H_{12}O_5$ , und die Säure  $C_7H_{12}O_5$  wahrscheinlich mit der Säure  $C_7H_{10}O_5$ , d. h., dass die beiden Säuren, welche von Pinner und Kohlhammer früher als Oxydationsproducte des Pilocarpins nach einander erhalten worden sind, denen aber eine um 2 Atome Wasserstoff zu arme Zusammensetzung zugesprochen worden war, bei der Oxydation des für diesen Zweck viel weniger geeigneten Isopilocarpins gleichzeitig entstehen, und zwar bei der so sehr starken Oxydation mittels neun Atomen Sauerstoff und bei  $80^{\circ}$ , wobei ein grosser Theil dieser Säuren wieder zerstört wird, in vorwiegender Weise  $C_7H_{12}O_5$ . Es ist selbstverständlich, dass bei der Oxydation selbst, bei welcher die Flüssigkeit alkalisch ist, zunächst die Säure  $C_8H_{14}O_5$  und die Säure  $C_7H_{12}O_5$  entstehen, aus denen Jowett bei seiner Arbeitsmethode anfangs nur die um ein Mol. Wasser ärmeren Säuren  $C_7H_{10}O_4$ , jetzt ausserdem die Säure  $C_8H_{12}O_4$  hat isoliren können, während Pinner und Kohlhammer, obwohl sie stets zur Oxydation nur Quantitäten bis zu 10g verwenden konnten, zuerst die Säure  $C_8H_{14}O_5$ , dann die Säure  $C_7H_{12}O_5$  dargestellt haben<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Gegen die von Jowett ausgesprochene Unterstellung, l. c., S. 1340, dass Pinner und Kohlhammer ebenso wie er ein Gemenge von  $C_7H_{10}O_4$  und  $C_8H_{12}O_4$  in Händen gehabt und als  $C_8H_{12}O_5$  aufgefasst haben, muss mit aller Entschiedenheit protestirt werden. Hr. Jowett hat es unterlassen, ein Mal das Pilocarpin selbst zur Untersuchung zu ziehen und genau nach unseren Angaben zu arbeiten, er würde bei der Oxydation mit Wasserstoff-superoxyd und mit Permanganat dieselbe Säure  $C_8H_{14}O_5$  erhalten haben.

Es ist sehr verdienstlich von Hrn. Jowett, bei der grossen Menge ihm zu Gebote stehenden Materials nicht nur bestätigt zu haben, dass die von ihm früher beschriebene Lactonsäure  $C_7H_{10}O_4$  thatsächlich existirt, sondern auch glückliche, wenn auch nicht völlig entscheidende Versuche zur Ermittlung der Constitution dieser Säure gemacht zu haben.

Wir haben bereits früher bei Fortsetzung unserer Versuche Gelegenheit gehabt, in Erwägung zu ziehen, ob die »Piluvinsäure« thatsächlich  $C_8H_{12}O_5$  oder nicht vielmehr  $C_8H_{14}O_5$  zusammengesetzt sei, weil wir bereits seit längerer Zeit aus dieser Säure das Amid in schön krystallisirter Form gewonnen und bei dessen dreimaliger Analyse (ebenso wie früher bei der Säure  $C_8H_{12}O_5$  selbst) einen etwa um 1 pCt. zu hohen Wasserstoffgehalt gefunden hatten. Wir haben die Veröffentlichung unserer Beobachtungen aufgeschoben, weil wir nicht nur unsere früheren Versuche sämmtlich nochmals zur Controlle wiederholen, sondern auch erst die von Hrn. Jowett mitgetheilten Versuche mit Isopilocarpin, welches wir bis dahin für eine kaum anders reagirende stereomere Verbindung des Pilocarpins hielten und deshalb ausser Betracht liessen, nachprüfen wollten.

In Folgendem sind die bisherigen Ergebnisse unserer Versuche mitgetheilt. Es kann jedoch schon hier hervorgehoben werden, dass wir unsere sämmtlichen Angaben, abgesehen von der um 2 Wasserstoffatome reicheren Zusammensetzung der beiden Säuren  $C_8H_{14}O_5$  und  $C_7H_{12}O_5$ , bestätigt gefunden haben, namentlich die eigenthümliche Reaction von Brom bei Gegenwart von Wasser und bei höherer Temperatur auf Pilocarpin, wobei die Bromcarpensäure,  $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$ , entsteht, während das Isopilocarpin bei gleicher Behandlung die von Jowett als Dibromisopilocarpinsäure,  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$ , bezeichnete Säure liefert. Ebenso haben wir im Allgemeinen die von Jowett für das Isopilocarpin mitgetheilten Resultate bestätigt gefunden, aber fast immer erst die Versuchsbedingungen ganz anders gestalten müssen, um überhaupt zu einem positiven Ergebniss zu gelangen. Wir haben sämmtliche, von Pinner und Kohlhammer bisher beschriebenen Verbindungen nochmals dargestellt und analysirt.

Der Amylester, dessen leichte Zersetzlichkeit bei der Destillation wir hervorheben und den wir trotz seiner augenscheinlichen Unreinheit (er war ein hellbraunes Oel) analysirt haben, kann in keiner Weise zur Bekräftigung der Annahme, dass Gemenge der beiden erwähnten Lactonsäuren vorlagen, herangezogen werden, wie es Hr. Jowett thut. Denn die mitgetheilten Analysenzahlen weichen von den für ein Gemenge der Ester der beiden Lactonsäuren geforderten in weit höherem Grade ab als von den für den Diamylester der Piluvinsäure berechneten.

Hierbei haben wir Folgendes feststellen können: Oxydirt man Pilocarpin oder auch Isopilocarpin, welches für diese Reaction nicht so gut sich zu eignen scheint, bei gewöhnlicher Temperatur mit etwa 3 Mol.-Gew. Kaliumpermanganat, so erhält man als Hauptproduct eine der Aepfelsäure homologe Säure  $C_8H_{14}O_5$ . Bei der Oxydation des Pilocarpins mit Chromsäure bei etwa  $80-90^\circ$  entsteht eine Säure  $C_{11}H_{18}N_2O_5$ , welche durch Kaliumpermanganat schon bei gewöhnlicher Temperatur sich zu der Säure  $C_7H_{12}O_5$  oxydiren lässt. Dagegen entsteht, wie Hr. Jowett nachgewiesen hat, bei der Oxydation des Isopilocarpins mit 5 Mol.-Gew. Kaliumpermanganat bei  $80^\circ$  als Hauptproduct die Säure mit 7 C, in geringerer Menge die Säure mit 8 C. Bei seiner Arbeitsmethode hat er nicht diese Säuren selbst isolirt, sondern deren durch Wasserabspaltung entstehende Lactonsäuren  $C_7H_{10}O_4$  und  $C_8H_{12}O_4$ .

Wie früher beschrieben, haben wir behufs Oxydation je ca. 10 g Pilocarpin, um es von den letzten Resten hartnäckig anhaftenden Chloroforms zu befreien, in wässriger Lösung auf dem Wasserbade eingedampft, den Rückstand mit etwa der 20-fachen Menge Wasser verdünnt, dazu eine  $\frac{1}{2}$ - oder 1-procentige Lösung von Kaliumpermanganat in der Weise hinzugefügt, dass genau je ein Atom Sauerstoff zur Wirkung gelangte, und die Zeit beobachtet, bis zu welcher das Permanganat reducirt war. Für die ersten 4 Atome Sauerstoff war dies in  $\frac{1}{2}-1$  Std. erreicht, das fünfte Atom Sauerstoff erforderte schon 5—6 Stdn., dann wurde noch so viel vom Oxydationsmittel hinzugefügt, als  $\frac{1}{2}$  Atom Sauerstoff entsprach, über Nacht stehen gelassen, und wenn, was fast immer der Fall war, die Lösung noch roth gefärbt sich zeigte, durch Einstellen des Gefässes in ein Wasserbad die Oxydation schnell zu Ende geführt, filtrirt und das Filtrat, welches stets stark alkalisch reagirte, verdampft und der Rückstand zur Entfernung von Kaliumcarbonat oder anderen Oxydationsproducten in wenig absolutem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wurde entweder mit der zehn- bis zwanzig-fachen Menge absoluten Alkohols versetzt, wodurch (freilich unter reichlichem Verlust) das Kaliumsalz der »Piluvinsäure« abgeschieden werden konnte, oder es wurde das Salz mit Aether gefällt. Dieses Kaliumsalz diente zur Darstellung der übrigen Verbindungen. Die Esterificirung desselben geschah durch Erhitzen mit etwas mehr als der doppelten erforderlichen Menge Bromäthyl. Es konnte deshalb nur der Diäthylester der zweibasischen Säure entstehen. Dass eine zweibasische Säure mit acht Kohlenstoff- und fünf Sauerstoff-Atomen vorlag, wurde durch die Analyse des Kaliumsalzes, des Silbersalzes, der freien Säure, des Äthylesters und, was namentlich beweiskräftig ist, durch die Analyse

des Baryumsalzes der bei der Oxydation mittels Wasserstoffsperoxyd entstehenden Säure gleicher Zusammensetzung festgestellt.

Da wir in gleicher Weise wie Hr. Jowett die Beobachtung gemacht hatten, dass das so leicht und glatt aus dem Pilocarpin erhältliche Isopilocarpin, mit welchem Hr. Jowett ausschliesslich seine Versuche ausgeführt hat, sich in viel erheblicherer Weise vom Pilocarpin unterscheidet als man erwarten konnte, haben wir auch dieses isomere Umwandlungsproduct des Alkaloïds in vorher beschriebener Art (zweimal je 10 g) der Oxydation unterworfen und hierbei beobachtet, dass nur drei Sauerstoffatome in kurzer Zeit (innerhalb einer Stunde) verbraucht werden, dass zum Verbrauch des vierten Sauerstoffatoms schon etwa 16 Stdn. erforderlich sind und das fünfte Atom bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb 24 Stdn. nicht verbraucht wird. Das Filtrat der durch kurzes Erwärmen farblos gemachten Lösung hinterliess beim Verdampfen einen ganz anders aussehenden, nämlich theilweise krystallinischen Rückstand. Dieser wurde mit 60-procentigem Alkohol ausgelaugt, dabei blieb organisches Kaliumsalz zurück, welches sich bald als der Hauptsache nach aus Oxalat bestehend entpuppte. Es gab nämlich nach dem Ansäuern mit Essigsäure (um das Kaliumcarbonat zu zersetzen), mit Chlorcalcium einen Niederschlag, der beim Auskochen mit grossen Mengen Essigsäure nur zum geringen Theil sich löste und bei der Analyse die Zusammensetzung  $\text{CaC}_2\text{O}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$  ergab.

0.7592 g der nicht mit Essigsäure ausgekochten Subst. verloren bei  $115^\circ$  0.0818 g und gaben nach dem Glühen 0.253 g CaO. — Bei  $115^\circ$  verliert Calciumoxalat ein  $\text{H}_2\text{O} = 10.97$  pCt.

$\text{CaC}_2\text{O}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ . Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  10.97, CaO 34.14.  
Gef. » 10.77, » 33.33.

Oxalsäure war in recht beträchtlicher Menge gefunden worden. Die alkoholische Substanz wurde wieder zur Trockne verdampft und der Rückstand in wenig absolutem Alkohol aufgenommen, damit die letzten Reste von Carbonat entfernt werden, und, da für die weitere Reinigung die Menge zu gering war, mit überschüssigem Bromäthyl bei  $100^\circ$  esterificirt. Das Reactionsproduct wurde auf ein kleines Volumen verdampft, durch Zusatz von Aether das Bromkalium vollständig entfernt, die ätherische Lösung getrocknet und nach Verjagung des Aethers im Vacuum destillirt. Das bei  $180-190^\circ$  übergehende Destillat, welches zur Reinigung durch Rectification zu gering war, wurde mit alkoholischem Ammoniak versetzt, um daraus das so leicht krystallisirende Amid darzustellen. Dieses wurde auch erhalten, zeigte sich aber nicht völlig rein. Es schmolz bei der einen Darstellung bei  $158^\circ$ , nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei  $164^\circ$  und lieferte folgende Zahlen:

0.1756 g Sbst.: 0.3412 g  $\text{CO}_2$ , 0.1168 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0972 g Sbst.: 0.1875 g  $\text{CO}_2$ , 0.0757 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1178 g Sbst.: 15.4 ccm N (18°, 750.5 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3(\text{NH}_2)_2$ . Ber. C 51.06, H 8.51, N 14.90.  
Gef. » 52.72, 52.61, » 7.36, 8.65, » 14.91.

Bei der anderen Darstellung wurde es in bei 182° schmelzenden Prismen, aber in zu geringer Menge erhalten, um analysirt werden zu können.

Die Oxydation des Isopilocarpins verläuft nicht so glatt, wie die des Pilocarpins. Wird das in Alkohol aufgenommene Kaliumsalz des Oxydationsproductes des Pilocarpins, bei welchem das Vorhandensein von Oxalat nicht beobachtet worden ist, in gleicher Weise in nicht ganz reinem Zustande mit Bromäthyl esterificirt, das Reactionsproduct auf ein kleines Volumen verdampft, durch Aether Bromkalium entfernt, die Lösung nach Verjagung des Aethers im Vacuum destillirt und das Destillat mit alkoholischem Ammoniak stehen gelassen, so beginnt in wenigen Stunden bereits das sehr schön krystallisirende Amid sich abzuscheiden. Nach zweitägigem Stehenlassen filtrirt man ab und krystallisirt aus Alkohol um. Man erhält es in prachtvollen, glänzenden Nadelsternen, welche schwer in Wasser und Alkohol, kaum in Aether sich lösen und bei 206° schmelzen. Die Analysen stimmen auf die Formel  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3(\text{NH}_2)_2]$ , d. h. auf das Amid einer Säure  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$ .

0.1188 g Sbst.: 0.2226 g  $\text{CO}_2$ , 0.090 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1162 g Sbst.: 0.2181 g  $\text{CO}_2$ , 0.0912 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1453 g Sbst.: 18.5 ccm N (15.5°, 759 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 51.06, H 8.51, N 14.90.  
Gef. » 51.10, 51.19, » 8.41, 8.72, » 14.85.

(Eine Verbindung  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  enthält 51.61 C, 7.52 H, 15.05 N.)

Das Amid ist rechtsdrehend.

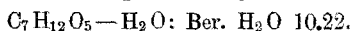
0.4387 g Sbst., in 16.2 g verdünntem Alkohol gelöst, also in 2.708-proc. Lösung,  $d = 0.944$ , bei 18°,  $\alpha = 1^\circ 4'$ ,  $[\alpha]_D = +20.8^\circ$ .

Die Versuche waren lange vor Veröffentlichung der letzten Mittheilung von Jowett ausgeführt. Jowett giebt als Schmelzpunkt seines Amids 208° an. Es entsteht also sowohl aus Pilocarpin als auch aus Isopilocarpin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur als Hauptproduct eine Säure mit acht Kohlenstoffatomen.

Da, wie Hr. Jowett angiebt, die Diamide der beiden Säuren  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5$  und  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$  aus den Monäthylestern der Lactonsäuren  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  und  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$  schon bei gewöhnlicher Temperatur in wenigen Stunden durch wässriges Ammoniak entstehen sollen, so würde dies auf sehr leichten Uebergang der einbasischen Lactonsäuren in die zweibasischen Hydroxydicarbonsäuren hinweisen, und daraus zu schliessen sein, dass diese Letzteren ziemlich beständig sind. Um so bedauerlicher ist es, dass Hr. Jowett, welcher die Monäthylester

nicht nur mit wässriger Salzsäure, sondern auch mit Kalilauge verseift und in diesem Falle doch wohl die Dikaliumsalze der zweibasischen Säuren erhalten hat, nicht angiebt, wie er aus diesen Salzen die Lactonsäuren isolirt hat. Dass diese Säuren in freiem Zustande existiren, ist durch die Darstellung der »Piluvinsäure« bewiesen. Es ist bereits früher constatirt worden, dass die Piluvinsäure beim Verweilen im Vacuumexsiccator fortdauernd an Gewicht verliert (Berichte 34, 731 [1901]). Jedenfalls findet eine sehr langsame Wasserabspaltung statt. Die Säure  $C_7H_{12}O_5$  schmilzt bei  $145^{\circ}$  unter Aufschäumen, leider erstarrt die so zersetzte Säure nicht mehr krystallinisch. Es ist deshalb die Säure vor längerer Zeit bereits zu dem Zwecke in etwas grösserer Menge dargestellt worden, um die Art der Zersetzung genauer zu verfolgen. Die Versuche haben nun Folgendes ergeben. Durch das Erhitzen bis zum Schmelzpunkt verliert die Säure  $C_7H_{12}O_5$  so viel an Gewicht als einem Molekül Wasser entspricht. Das entstandene Product ist aber nicht identisch mit der von Jowett als Pilopsäure bezeichneten Säure  $C_7H_{10}O_4$ . Denn diese liefert mit Baryumcarbonat das Salz  $(C_7H_9O_4)_2Ba$ , ist also einbasisch, während das aus  $C_7H_{12}O_5$  beim Erhitzen sich bildende Product mit Baryumcarbonat das Salz  $C_7H_{10}O_5Ba$  oder  $C_7H_8O_4Ba$  liefert.

0.5442 g Subst. verloren beim Erhitzen auf  $150-155^{\circ}$ , bis nur noch wenig Blasen sich entwickelten,  $0.0651\text{ g} = 11.96\text{ pCt.}$



Der lackartige Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Baryumcarbonat digerirt, die wässrige Lösung nach Filtration auf ein kleines Volumen verdampft und mit Alkohol gefällt. Der so erhaltene mikrokrySTALLINISCHE Niederschlag wurde nach dem Trocknen analysirt.

0.1978 g Subst.:  $0.1536\text{ g } BaSO_4 = 45.66\text{ pCt. Ba.}$

$C_7H_{10}O_5Ba$ . Ber. Ba 44.05.

$C_7H_8O_4Ba$ . Ber. Ba 46.76.

Aus der Verschiedenheit der durch Wasserabspaltung der Säure  $C_7H_{12}O_5$  entstehenden und der von Jowett beschriebenen Pilopsäure,  $C_7H_{10}O_4$ , folgt noch keineswegs etwa die Verschiedenheit der beiden Säuren  $C_7H_{12}O_5$  selbst. Denn erstens ist die Säure  $C_7H_{12}O_5$  eine Aepfelsäure, welche wie diese unter Abspaltung von Wasser in eine ungesättigte, zweibasische Säure überzugehen vermag; ausserdem aber, und das scheint uns vorläufig zutreffender, ist die Säure sehr wahrscheinlich ein Derivat der Bernsteinsäure, welche beim Erhitzen in ihr Anhydrid übergeht und beim Digeriren mit Baryumcarbonat wieder regenerirt wird. Es sind Versuche im Gange, welche diesen Punkt aufklären sollen.



In der letzten Mittheilung von Pinner und Kohlhammer wurde die Möglichkeit ausgesprochen, dass die Säure  $C_7H_{12}O_5$ , welcher die Zusammensetzung  $C_7H_{10}O_5$  zugesprochen und welche Isohydrochelidonsäure benannt worden war, identisch sei mit der Hydrochelidonsäure. Ein Vergleich der Säure mit der Hydrochelidonsäure, welche uns in liebenswürdigster Weise von Hrn. Volhard zur Verfügung gestellt wurde, und dem wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aussprechen, ergab sehr bald die völlige Verschiedenheit beider Substanzen. Zudem haben wir gefunden, dass unsere Säure optisch activ ist, was selbstverständlich unmöglich wäre, wenn sie eine der Hydrochelidonsäure nur ähnliche Constitution hätte. Jetzt wo wir genöthigt sind, sie als  $C_7H_{12}O_5$  zusammengesetzt zu betrachten, sodass sie eine der Aepfelsäure analoge Säure wäre, ist auch ihr optisches Verhalten leicht verständlich.

Die früher ausgeführten Analysen hatten auf die Zusammensetzung  $C_7H_{12}O_5$  hinweisende Zahlen ergeben (vergl. Berichte 34, 735 [1901]): C 48.7, 47.7, 48.0 pCt., H 7.3, 6.8, 6.5 pCt., eine Säure  $C_7H_{10}O_5$  erfordert für C 48.3, für H 5.7 pCt., dagegen eine Säure  $C_7H_{12}O_5$  für C 47.73, für H 6.82 pCt. Trotz dieser auf die Zusammensetzung  $C_7H_{12}O_5$  hinweisenden Analysen ist damals der Formel  $C_7H_{10}O_5$  der Vorzug gegeben worden, weil zur Oxydation des »pilocarpoësauren Baryums«  $C_{11}H_{14}N_2O_5Ba$  fünf Atome Sauerstoff verbraucht wurden. Allein es ist in gleicher Weise wie bei der Oxydation des Pilocarpins zu der Säure  $C_8H_{14}O_5$  zu erwägen, dass ausser der Säure  $C_7H_{12}O_5$  noch andere Oxydationsproducte entstehen, z. B. Malonsäure (s. das.), sodass der Mehrverbrauch von einem Atom Sauerstoff leicht erklärlich wird.

Der Name »Isohydrochelidonsäure« kann für die Säure  $C_7H_{12}O_5$  nicht mehr aufrecht erhalten werden, wir möchten jetzt den Namen »Pilomalsäure« für sie vorschlagen.

Die Säure ist linksdrehend. 1.107 g in 12 ccm Wasser gelöst, also in 9.225-procentiger Lösung,  $d = 1$ ,  $l = 2.2$  dm,  $\alpha = -2^\circ 23'$ ,  $[\alpha]_D = -11.7^\circ$ .

Da demnach sowohl die Säure  $C_8H_{14}O_5$  als auch die Säure  $C_7H_{12}O_5$  Oxydicarbonsäuren, also Aepfelsäuren, sind, halten wir auch die Bezeichnung »Pilavinsäure« für die Erstere nicht mehr für zutreffend und schlagen für sie den Namen »Homopilomalsäure« vor. Es würde also  $C_7H_{12}O_5$  Pilomalsäure, die ihr entsprechende Lactonsäure  $C_7H_{10}O_4$  nach dem Vorschlage von Jowett Pilopsäure, die Säure  $C_8H_{14}O_5$  Homopilomalsäure und deren Lactonsäure  $C_8H_{12}O_4$  Homopilopsäure zu bezeichnen sein.

Es verdient noch erwähnt zu werden, dass sowohl die Salze der Pilomalsäure als auch der Homopilomalsäure durch Silbernitrat und

beim Kochen durch Quecksilberchlorid langsam weiter oxydirt werden, in ersterem Falle unter Abscheidung von Silber, in letzterem unter Abscheidung von Calomel.

Wie oben erwähnt, haben wir alle früher von Pinner und Kohlhammer beschriebenen Verbindungen nochmals aus Pilocarpin und die meisten von Hrn. Jowett beschriebenen Verbindungen aus Isopilocarpin dargestellt. Das Isopilocarpin selbst haben wir durch  $\frac{1}{2}$ —1-stündiges Erhitzen des salzsauren Pilocarpins auf 210—220° im Paraffinbade (nach der Vorschrift von Petit und Polonowski) bereitet und die Reinheit durch Darstellung des charakteristischen Platinsalzes, dessen Form und Schmelzpunkt erheblich von dem des Pilocarpins abweichen, sowie durch Darstellung und Bestimmung des Drehungsvermögens des Nitrats festgestellt. Wir haben für das Nitrat  $[\alpha]_D = 36.36^\circ$  gefunden (nach Jowett ist es  $35.68^\circ$ , nach Petit und Polonowski  $38.5^\circ$ ).

In gleicher Weise wie das Pilocarpin wird es, wie die erwähnten Forscher bereits gefunden haben, durch Kali- oder Natron-Lauge unter Aufnahme von Wasser in eine Säure  $C_{11}H_{15}N_2O_3$ , Isopilocarpinsäure, übergeführt. Aber es gelingt viel leichter, die Isopilocarpinsäure zu isoliren, als die Pilocarpinsäure. Setzt man nämlich zu einer Lösung von salzsaurem Isopilocarpin in concentrirter Lauge, die man zur Entfernung etwa vorhandenen unveränderten Isopilocarpins mehrmals mit Chloroform ausschüttelt, eine 50-procentige Lösung von Kaliumcarbonat, so scheidet sich ein Oel ab, welches das Salz der Isopilocarpinsäure ist und beim Ausschütteln mit Chloroform nichts an das Lösungsmittel abgibt. Eine gleich concentrirte Lösung von salzsaurem Pilocarpin bleibt auf Zusatz von Kaliumcarbonat klar. Man erhält erst eine ölige Abscheidung, wenn man in die concentrirte Lösung des Pilocarpins in Kalilauge Kohlensäure einleitet. Das isopilocarpinsäure Salz ist sehr leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Aceton, nicht in Aether und Chloroform löslich. Sättigt man die Lösung des Salzes in absolutem Alkohol mit Kohlensäure, so wird das Salz zersetzt, es scheidet sich Alkalicarbonat aus, und man erhält eine Lösung der freien Isopilocarpinsäure, welche ebenfalls in Chloroform unlöslich ist. Beim Eindampfen dieser Lösung auf dem Wasserbade geht die Säure schnell, aber immer nur zum Theil, in Isopilocarpin über, wie man an der theilweisen Löslichkeit in Chloroform und dem aus der Chloroformlösung nach Verjagung des Lösungsmittels erhaltlichen, schwer löslichen Platinsalz erkennen kann. Beim Verdunsten der Lösung im Vacuum bleibt die Säure ziemlich lange unverändert bestehen, erst nach Wochen kann man mit Platinchlorid geringe Abscheidung von Isopilocarpinsalz beobachten. Der alkoholische Rückstand ist unlöslich in Chloroform.

Die Analyse eines Präparates, welches längere Zeit im Vacuum-exsiccator verweilt hatte, deutete auf eine Verbindung  $C_{11}H_{18}N_2O_3 + H_2O$  hin.

0.1406 g Sbst.: 0.2789 g  $CO_2$ , 0.1075 g  $H_2O$ .

$C_{11}H_{18}N_2O_3 + H_2O$ . Ber. C 54.09, H 8.19.

Gef. » 54.09, » 8.49.

Setzt man zur Lösung möglichst wenig Salzsäure und Platinchlorid, so erhält man keinen Niederschlag; beim Verdunsten der Lösung scheiden sich warzenförmige Krystalle aus, welche bei  $180^\circ$  schmelzen, und deren Zusammensetzung  $(C_{11}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl)_2PtCl_4$  zu sein scheint.

0.0885 g Sbst.: 0.0199 g Pt. — 0.1014 g Sbst.: 0.0229 g Pt.

Ber. Pt 22.53. Gef. Pt 22.48, 22.58.

Macht man die Lösung mit Salzsäure stark sauer, so erhält man auf Zusatz von Platinchlorid beim Stehenlassen über Nacht die Krystalle des Isopilocarpinsalzes.

Aus dem Salze der Pilocarpinsäure die freie Säure in gleicher Weise darzustellen, gelingt nicht. Zersetzt man die alkoholische Lösung der oben erwähnten öligen Abscheidung mit Kohlensäure, so erhält man ein Filtrat, welches mit Salzsäure und Platinchlorid sofort das Platinsalz des Pilocarpins liefert.

Ein weiterer charakteristischer Unterschied zwischen den beiden isomeren Basen ist, dass die Lösung des salzsauren Pilocarpins auf Zusatz von Quecksilberchlorid klar bleibt, während die des salzsauren Isopilocarpins einen öligen, allmählich zu wetzsteinförmigen Krystallen erstarrenden Niederschlag giebt.

Die wässrigen Lösungen der freien Basen geben mit Quecksilberchlorid weisse Niederschläge, die in heissem Wasser löslich sind und daraus umkrystallisiert werden können. Beide Verbindungen haben die Zusammensetzung  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HgCl_2$ . Die Verbindung des Pilocarpins beginnt bei  $127^\circ$  zu erweichen und schmilzt bei  $145^\circ$ , die des Isopilocarpins schmilzt bei  $164^\circ$ .

a) 0.1523 g Pilocarpinverbindung: 0.08999 g AgCl. — b) 0.1351 g Isopilocarpinverbindung: 0.0810 g AgCl.

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HgCl_2$ . Ber. Cl 14.82. Gef. Cl a) 14.60, b) 14.82.

Hr. Jowett nimmt an, dass das Isopilocarpin eine Imidogruppe enthalte, während das Pilocarpin Nitrilbase ist. Es wurden deshalb auch verschiedene Versuche unternommen, das Isopilocarpin nach der Methode von Schotten-Baumann in alkalischer Lösung, ausserdem durch Erhitzen mit Benzoylchlorid zu benzoyliren, stets aber ohne Erfolg. Es wurde nur die unveränderte Base zurückgewonnen.

Einwirkung von Brom auf Pilocarpin und Isopilocarpin bei gewöhnlicher Temperatur und bei Gegenwart von

Wasser in der Hitze. In einer früheren Mittheilung<sup>1)</sup> hat Hr. Jowett angegeben, dass bei der Einwirkung von Brom auf Isopilocarpin bei gewöhnlicher Temperatur ein Perbromid entsteht, welches dieselbe Zusammensetzung besitzt, wie das von P. und K. vorher in diesen Berichten (33, 1428 [1900]) beschriebene, jedoch nicht damit identisch sei. Wir haben die Versuche mit Isopilocarpin wiederholt und können seine Angaben bestätigen. Wir fanden den Schmelzpunkt des Dibromisopilocarpinperbromids bei  $164^{\circ}$  (Jowett giebt  $165^{\circ}$  an), während das Dibrompilocarpinperbromid bei  $106^{\circ}$  schmilzt; ebenso fanden wir den Schmelzpunkt des aus dem Perbromid nach der a. a. O. von uns angegebenen Methode bereiteten und in schönen, langen Nadeln krystallisirenden Dibromisopilocarpins bei  $133^{\circ}$  (nach Jowett  $135^{\circ}$ ), während das Dibrompilocarpin bei  $94^{\circ}$  schmilzt. Jowett giebt ferner an, dass das Dibromisopilocarpin in 6-procentiger Lösung in Aceton optisch inactiv sei. Das Dibrompilocarpin hingegen ist in alkoholischer Lösung optisch activ.

0.4204 g Sbst. in 19.16 g Alkohol gelöst = 2.19 pCt.,  $d = 0.835$ ,  $t = 18^{\circ}$ ,  $l = 2$  dm,  $\alpha = +10'10''$ .

$$[\alpha]_D = +31^{\circ}9'.$$

Für die Aufklärung der Constitution des Pilocarpins ist die Entscheidung der Frage von erheblicher Bedeutung, ob und wie viele Doppelbindungen in dem Molekül vorhanden sind. Nach allen bisher gemachten Erfahrungen war die Annahme nicht ausgeschlossen, dass im Pilocarpinmolekül eine Doppelbindung vorhanden ist, und dass der leichte Uebergang der Base in Isopilocarpin auf einer Verschiebung der Doppelbindung beruht. Gestützt wird diese Annahme durch die leichte Oxydirbarkeit des Pilocarpins (und des Isopilocarpins) durch Kaliumpermanganat und Wasserstoffsuperoxyd bei gewöhnlicher Temperatur, wobei merkwürdigerweise sämtlicher Stickstoff als Ammoniak und Methylamin und ausserdem zwei Kohlenstoffatome abgespalten werden, wohingegen Chromsäure nur schwierig und nur bei höherer Temperatur ohne Abspaltung von Stickstoff oder Kohlenstoff reagirt. Es würde dann die Oxydation bei Verwendung von Kaliumpermanganat und Wasserstoffsuperoxyd an der doppelten Bindung unter gleichzeitiger Hydrolyse einsetzen und zunächst aus  $C_{11}H_{16}N_2O_2$  durch Addition von Wasserstoffsuperoxyd eine Substanz  $C_{11}H_{18}N_2O_4$  entstehen, die ihrerseits sofort weiter oxydirt wird.

Wir haben deshalb eine Versuchsreihe begonnen, deren erste Ergebnisse nicht für das Vorhandensein von Doppelbindungen sprechen, jedoch nicht als entscheidend erachtet werden können, weil wahrscheinlich eine Doppelbindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff sich be-

<sup>1)</sup> Transact. Chem. Soc. 1901, 585.

findet. Wir haben nämlich genau 2 Atome Brom auf 1 Mol. Pilocarpin, beide in getrocknetem Chloroform gelöst, einwirken lassen und gefunden, dass hierbei unter Wärmeentwicklung sofort Bromwasserstoffsäure und Dibrompilocarpin,  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_2$ , nicht ein Additionsproduct entsteht. Immerhin ist es eigenthümlich, dass es uns nicht möglich gewesen ist, das Vorhandensein von noch unverändertem Pilocarpin mittels Platinchlorid nachzuweisen (das Dibrompilocarpin giebt kein schwer lösliches Platindoppelsalz). Noch auffallender ist es, dass auf Zusatz von etwas weniger als vier Atomen Brom zu je einem Mol. Pilocarpin aus der Chloroformlösung ausschliesslich das Perbromid  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_2 \cdot HBr_3$  auskrystallisirt, während man lediglich die Entstehung von Dibrompilocarpinsalz neben Bromwasserstoffsäure erwarten sollte.

Setzt man eine 10-procentige Bromlösung zu einer ebensolchen Lösung des Alkaloids, so schwindet zunächst die Farbe des Broms fast augenblicklich, bis etwa die Hälfte des erforderlichen Broms (2 Atome) hinzugefügt ist; dann beginnt die Lösung sich gelblich zu färben, und nach Zusatz von etwa  $\frac{2}{3}$  des Broms trübt sich die Flüssigkeit, und es scheidet sich ein gelbrothes, dickflüssiges Oel ab. Die Chloroformlösung hinterlässt nach dem Verdunsten oder Verdampfen das gleiche dicke Oel. Uebergiesst man das Oel mit verdünntem Ammoniak, so erstarrt es ziemlich schnell. Auch wenn es mit Wasser übergossen wird, erstarrt es, wenn auch erst nach vieltägigem Stehen. Das Oel ist aller Wahrscheinlichkeit nach nichts anderes als das bromwasserstoffsäure Salz des Dibrompilocarpins; wenigstens enthält das verdünnte Ammoniak, wie ein besonderer Versuch gezeigt hat, nahezu die berechnete Menge Bromammonium.

Das Dibrompilocarpin selbst wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt und in langen, farblosen, stark glänzenden, bei  $94^\circ$  schmelzenden Prismen erhalten. Es ist identisch mit dem früher beschriebenen Dibrompilocarpin, dessen Schmelzpunkt seinerzeit zu  $79^\circ$  gefunden worden ist, ist sehr leicht in Alkohol, schwer in Wasser, wenig in Aether löslich, löst sich nicht in verdünnten Säuren, wird aber durch Wasser wieder, und zwar zunächst ölig, gefällt.

Da nach den früheren Analysen nicht sicher entschieden war, ob das Dibrompilocarpin die Zusammensetzung  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_2$  und nicht vielmehr  $C_{11}H_{16}Br_2N_2O_2$  besitze, d. h. nicht ein Substitutionsproduct, sondern ein Additionsproduct des Pilocarpins sei, wurde es jetzt, wo es in sehr reinem und sehr schön krystallisirtem Zustande vorlag, noch einmal analysirt und die Formel  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_2$  wohl ausser Zweifel gesetzt.

0.2016 g Sbst.: 0.269 g  $CO_2$ , 0.0692 g  $H_2O$ . — 0.222 g Sbst.: 14.8 ccm N ( $17^\circ$ , 754 mm).

$C_{11}H_{14}Br_2N_2O_2$ . Ber. C 36.07, H 3.82, N 7.65.

Gef. » 36.39, » 3.81, » 7.67.

In der Absicht, die beiden Bromatome durch Hydroxyl zu ersetzen und dadurch das Pilocarpinmolekül aufzulockern, um es ohne tiefere Zersetzungen aufspalten zu können, wurde das Dibrompilocarpin mit 10-proc. Barytwasser gekocht. Dabei zeigte sich die eigenthümliche Erscheinung, dass beim Eintragen des Dibrompilocarpins in die heisse Barytlösung die geschmolzene Base sich zunächst zum grössten Theil auflöste, dass aber nach etwa 5 Minuten sowohl die geschmolzene Substanz erstarrte, als auch aus der Lösung in dicken Nadeln ein Niederschlag sich ausschied, der sich als kaum schmelzbar erwies, in Salzsäure und nicht zu verdünnter Essigsäure sich löste und auf Zusatz von Ammoniak zur Lösung eine zunächst ölige Abscheidung lieferte. Der Niederschlag wurde — zur Entfernung von etwas anhängendem Baryumcarbonat — mit ganz verdünnter Essigsäure gewaschen, und dann mit Alkohol ausgekocht, damit durch die Essigsäure ausgeschiedene freie Säure beseitigt wird. Er besteht sehr wahrscheinlich aus dibrompilocarpinsäurem oder dibrom-*iso*-pilocarpinsäurem Baryum. Wir haben ihn noch nicht in reinem Zustande erhalten. Aber aus der essigsäuren Lösung krystallisirt eine aschenfreie Substanz heraus, welche bei  $119^\circ$  erweicht und bei  $122^\circ$  unter Gasentwicklung schmilzt. Das Dibrompilocarpin bleibt nach dem Schmelzen bei  $94$ — $190^\circ$  unverändert, das Dibromisopilocarpin schmilzt bei  $133^\circ$  ohne Zersetzung.

Pinner und Kohlhammer haben früher mitgetheilt, dass beim Erhitzen von Pilocarpin mit Brom und Wasser eine eigenthümliche gebromte Säure, die Bromcarpinsäure  $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$ , entsteht. Hr. Jowett hat diese Säure nicht in krystallisirtem Zustande erhalten können. Es sei deshalb hier nochmals hervorgehoben, dass unsere Angaben vollkommen zutreffend sind. Beim Eindampfen des Röhreninhalts in der früher beschriebenen Weise erhält man zuweilen keine Krystalle, wenn das Eindampfen zu weit erfolgt, weil die immer concentrirter werdende, wässrige Bromwasserstoffsäure entweder die Krystallisation verhindert oder die Substanz zersetzt. Wir haben deshalb stets den Röhreninhalt nur auf etwa die Hälfte eingedampft, zum Rückstand so viel Wasser gespritzt, dass keine bleibende ölige Ausscheidung erfolgte, wieder auf etwa die Hälfte eingedampft, den Rückstand wieder vorsichtig mit Wasser verdünnt und so fort, bis beim Eindampfen eine Krystallhaut sich bildete. Beim langsamen Erkaltenlassen erhält man alsdann schöne Krystalle, die, aus heissem Wasser umkrystallisirt, prachtvolle, grosse Prismen bilden. Der Schmelzpunkt der vollkommen reinen Substanz liegt bei  $209^\circ$ , nicht, wie früher angegeben, bei  $194^\circ$ . Die Verbindung wurde nochmals vollständig durchanalysirt.

0.1489 g Sbst.: 0.2112 g CO<sub>2</sub>, 0.0627 g H<sub>2</sub>O. — 0.1726 g Sbst.: 0.1062 g AgBr. — 0.1562 g Sbst.: 12.0 ccm N (25°, 764 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 39.09, H 4.89, Br 26.06, N 9.12.

Gef. » 38.68, » 4.68, » 26.18, » 8.59.

Die Substanz ist linksdrehend.

1.0085 g in 16.48 g Alkohol = 6.12 pCt., d = 0.816, l = 2 dm,  
α = - 90 3'; [α]<sub>D</sub> = - 90.5°.

Auf das Isopilocarpin wirkt Brom bei 100° und in Gegenwart von Wasser anders ein; man erhält, wie Jowett angegeben hat, neben krystallisirter Dibromisopilocarpinsäure der Zusammensetzung C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, ölige, nicht analysirbare Producte. Für die Darstellung der krystallisirten Säure giebt Jowett eine Vorschrift, deren Unrichtigkeit schon bei oberflächlicher Betrachtung leicht erkennbar und durch einen Druckfehler veranlasst ist<sup>1)</sup>. Danach (a. a. O., 584) sollten die besten Ausbeuten erhalten werden, wenn 3.5 g Isopilocarpin in 40 ccm Wasser gelöst, dazu 2.5 g Brom gesetzt werden und die Mischung 6 Stunden auf 100° erhitzt wird. Da das Molekulargewicht des Isopilocarpins 208 ist, so betragen 2.5 g Brom auf 3.5 g C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> noch nicht 2 Atome Brom auf je ein Molekül der Base (nämlich 148 statt 160), zur Bildung von C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> aus C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sind aber wenigstens 8 Atome Brom erforderlich. Wir haben gefunden, dass man die besten Resultate erzielt, wenn man Isopilocarpin in etwa der siebenfachen Menge Wasser löst, dazu wenigstens die fünffache Menge Brom zusetzt und 6 Stunden in geschlossener Röhre auf 100° erhitzt. Den Röhreninhalt braucht man nur ein wenig abzudampfen, dann krystallisirt die Dibromisopilocarpinsäure in glänzenden Nadeln heraus. In Folge der weit geringeren Löslichkeit der Dibromisopilocarpinsäure in Wasser und namentlich in Bromwasserstoffsäure gegenüber der Bromcarpinsäure erhält man sie leichter krystallisirt. Nach unseren Erfahrungen erweicht die aus verdünntem Alkohol umkrystallisirte Säure bei 215° und zersetzt sich unter lebhaftem Aufschäumen bei 224°. Jowett giebt den Zersetzungspunkt zu 235° an. Auch diese Säure ist analysirt worden.

0.1523 g Sbst.: 0.1858 g CO<sub>2</sub>, 0.0425 g H<sub>2</sub>O. — 0.1377 g Sbst.: 0.1262 g AgBr.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 33.16, H 3.52, Br 40.2.

Gef. » 33.27, » 3.10, » 39.0.

Die Säure ist, wie Jowett gefunden hat, rechtsdrehend.

Es ist recht auffallend, dass die gleiche Reaction, Brom und Wasser bei 100°, aus dem Isopilocarpin eine Verbindung mit unveränderter Kohlenstoffzahl, aus dem Pilocarpin dagegen eine um ein Kohlenstoffatom ärmere Verbindung entstehen lässt. Es muss demnach

<sup>1)</sup> Erst jetzt im Decemberheft des Journ. Chem. Soc. ist der Druckfehler berichtigt. Es soll statt 2.5 g heissen 21 g.

ein Kohlenstoffatom beim Pilocarpin exponirter sein als beim Isopilocarpin. Ein ähnlich verschiedenes Verhalten zeigen die beiden isomeren Basen gegenüber der oxydirenden Wirkung der Chromsäure. Der Name Dibromisopilocarpinsäure für die Verbindung  $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$  ist von Hrn. Jowett recht unglücklich gewählt, da die Isopilocarpinsäure  $C_{11}H_{18}N_2O_3$  ganz anders zusammengesetzt ist und deren Dibromproduct  $C_{11}H_{16}Br_2N_2O_3$  wahrscheinlich ebenfalls existirt.

Es ist früher von Pinner und Kohlhammer<sup>1)</sup> mitgetheilt worden, dass bei mehrstündigem Erwärmen von Pilocarpin mit Chromsäure eine eigenthümliche Säure, die Pilocarpoëssäure,  $C_{11}H_{16}N_2O_5$ , sich bildete, die sowohl in freiem Zustande, als auch als Baryumsalz analysirt worden war. Hr. Jowett hat später<sup>2)</sup> Isopilocarpin mit Chromsäure erwärmt und gefunden, dass das Alkaloïd erst nach langer Zeit angegriffen würde, und dass dabei Fettsäuregeruch aufträte. Er knüpft daran, obwohl er unsere Versuche nicht wiederholt hat, die völlig unberechtigte und unzutreffende Bemerkung, dass unsere Analysenzahlen nicht gut auf die von uns angenommene Substanz stimmen; das soll wohl heissen, dass wir ein Gemisch von Pilocarpin mit Fettsäure unter Händen gehabt haben. Freilich hätte schon das völlig andersartige Ergebniss der Oxydation der Pilocarpoëssäure mittels Kaliumpermanganat Hrn. Jowett die Unrichtigkeit seiner Vermuthung erkennen lassen können. Gleichwohl haben wir wiederum mehrfach Pilocarpin, ausserdem jedoch Isopilocarpin, der Oxydation mit Chromsäure unterworfen und dabei auffallende Verschiedenheiten feststellen können.

Isopilocarpin wurde in der siebenfachen Menge 16-procentiger Schwefelsäure gelöst, dazu eine Chromsäurelösung in der Menge hinzugefügt, dass ein Atom wirksamen Sauerstoffs für jedes Molekül des Alkaloïds vorhanden war, und in einem Kölbchen auf dem Wasserbade erhitzt. Erst nach sechsstündigem Erhitzen war eine Veränderung der gelben Farbe zu beobachten, und erst nach zwölfstündigem Erhitzen erschien die Farbe grün. Es wurde nun noch Chromsäurelösung hinzugefügt, zweimal zwei Sauerstoffatomen entsprechend, und weiter erhitzt, da bei Anwendung von 3 Atomen Sauerstoff zu einer Probe nach Entfernung des Chroms und der Schwefelsäure durch Baryumhydrat das Vorhandensein von noch unverändertem Isopilocarpin durch Platinchlorid nachgewiesen werden konnte. Auch nach mehrtägigem Erhitzen bei Anwendung von 5 Atomen Sauerstoff war unverändertes Alkaloïd vorhanden, und erst bei Anwendung von stark überschüssiger Chromsäure und siebentägigem Erhitzen konnte kein Isopilo-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2363 [1900].

<sup>2)</sup> Journ. Chem. Soc. 78, 600 [1900].



carpin mehr nachgewiesen werden. Dabei war das Entweichen von Kohlensäure zu beobachten, sodass das Alkaloid durch Chromsäure sehr allmählich verbrannt wurde. Die Flüssigkeit roch nach Fettsäure und wurde nicht weiter verarbeitet.

Anders verhält sich das Pilocarpin. Wir haben auch jetzt wieder mit so viel Chromsäure oxydirt, dass 4 Atome wirksamer Sauerstoff für jedes Molekül der Base vorhanden waren, und haben nach sechsstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade die grüne Flüssigkeit mit Baryhydrat gefällt. Beiläufig sei bemerkt, dass man, um ein gutes Resultat zu erhalten, so viel Schwefelsäure nehmen muss, dass auf jedes Molekül entstehenden Chromoxyds drei Moleküle Schwefelsäure vorhanden sind, sonst kann beim Erhitzen leicht Fettsäuregeruch auftreten. Der Niederschlag von Baryumsulfat, Chromoxydhydrat und etwas Baryumchromat schliesst viel Baryumsalz der Säure  $C_{11}H_{16}N_2O_5$  ein und muss wenigstens 7 — 8 Mal mit Wasser ausgekocht werden. Die wässrigen Lösungen werden zum Syrup eingedampft und das Baryumsalz mit Alkohol gefällt. Wir haben es nochmals analysirt. In lufttrocknem Zustande enthält es 2 Mol. Wasser.

0.499 g Sbst. verloren bei  $105^0$  0.0396 g  $H_2O$ . — 0.2911 g Sbst.: 17.2 ccm N ( $20^0$ , 757.5 mm). — 0.1686 g Sbst.: 0.1003 g  $BaSO_4$ .

$C_{11}H_{14}N_2O_5Ba + 2 H_2O$ . Ber.  $H_2O$  8.43, N 7.16, Ba 35.04.

Gef. » 7.94, » 6.74, » 34.94.

Die Ausbeute an Baryumsalz beträgt etwa so viel als man Pilocarpin angewendet hat, d. h. zwischen 50 — 60 pCt. der berechneten Menge.

Bei der Oxydation des Baryumsalzes mit Kaliumpermanganat entsteht, wie früher mitgetheilt, die Säure  $C_7H_{12}O_5$  (früher als  $C_7H_{10}O_5$  beschrieben), welche leicht in vollkommen reinem Zustande erhalten werden kann, weil ihr Kaliumsalz mit Bleiacetat, besser noch mit Bleisubacetat, einen Niederschlag von basischem Bleisalz liefert, der, durch Schwefelwasserstoff zersetzt, die schön krystallisirende und aus Aether umzukrystallisirende, bei  $145^0$  unter Aufschäumen schmelzende Säure liefert. Neben dieser Säure haben wir jetzt als Oxydationsproduct Oxalsäure constatiren können, nicht wie früher Malonsäure. Bei der leichten Oxydirbarkeit der Malonsäure zu Oxalsäure ist dies nicht zu verwundern<sup>1)</sup>.

Zum Schluss sei noch einer wichtigen Thatsache Erwähnung gethan, welche zur Aufhellung der Constitution des Pilocarpins recht erhebliche Bedeutung haben kann. In der letzten Mittheilung (diese Berichte 34, 734 [1901]) ist angegeben, dass unter den Oxydations-

<sup>1)</sup> In der Mittheilung diese Berichte 34 befindet sich S. 736, Zeile 4 v. f. o. ein Druckfehler, es muss heissen  $C_3H_2K_2O_4 + H_2O$  statt  $1\frac{1}{2} H_2O$ .

producten des Pilocarpins mit Kaliumpermanganat auch eine indifferente Substanz aufgefunden worden ist, die nur in sehr kleiner Menge in aschenfreiem Zustande erhalten wurde. Leider wurde damals der grösste Theil der in ziemlich beträchtlicher Menge gewonnenen, noch nicht reinen Substanz zerstört. Da sie nämlich auf Zusatz von Kalilauge allmählich Ammoniak- und Methylamin-Geruch entwickelte, wurde angenommen, dass sie mit etwas Ammonium- und Methylamin-Salz verunreinigt sei. Sie wurde deshalb mit alkoholischer Kalilauge wiederholt eingedampft. Als aber auch nach 4—5-maligem Abdampfen der Geruch nicht abnahm und um so stärker auftrat, je concentrirter die Lauge wurde, da erst erkannte man, dass die Entwicklung von Ammoniak und Methylamin die Folge der Zersetzung einer stickstoffhaltigen, organischen Verbindung sei. Es ist deshalb nur eine sehr kleine Menge der erwähnten indifferenten Substanz in analysenfähigem Zustande erhalten worden, sodass nur eine Kohlenstoff- und Wasserstoff-, keine Stickstoff-Bestimmung ausgeführt werden konnte.

0.1614 g Sbst.: 0.1947 g  $\text{CO}_2$ , 0.1244 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

Die Substanz enthielt demnach 32.90 pCt. Kohlenstoff und 8.56 pCt. Wasserstoff. Sie war noch nicht absolut rein und schmolz bei  $94^\circ$ . Nach unserer Auffassung ist diese Substanz nichts anderes als Methylharnstoff,  $\text{NH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ , welcher in reinem Zustande bei  $104^\circ$  schmilzt und 32.43 pCt. Kohlenstoff und 8.11 pCt. Wasserstoff enthält. Wir haben nach der von Hofmann angegebenen Methode Methylharnstoff aus Acetamid, Brom und Kalilauge dargestellt und gefunden, dass dessen Verhalten gegenüber Lösungsmitteln vollkommen dem unserer Verbindung entspricht. Wie diese ist er sehr leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Chloroform, wenig in Benzol, sehr wenig in Aether, ziemlich leicht in einem Gemisch von Alkohol und Aether löslich. Vielleicht gelingt es bei weiterer Fortsetzung der Versuche mit grösseren Mengen, diese Verbindung wieder zu erhalten und ihre Identität mit Methylharnstoff ausser allem Zweifel zu setzen.

Es verdient schon jetzt hervorgehoben zu werden, dass Pilocarpin und Isopilocarpin durch chemische Angriffsmittel eine verschiedenartige Veränderung erleiden und verschiedene Umwandlungsproducte liefern, so lange die Umwandlungsproducte noch beide Stickstoffatome enthalten, dass aber mit dem Stickstoff wenigstens zwei Kohlenstoffatome abgespalten werden und dann aus beiden isomeren Alkaloiden identische Producte gewonnen werden.

Schliesslich sei der interessanten Thatsache Erwähnung gethan, dass das Pilocarpin selbst nicht, wie bisher beschrieben, ein Syrup

ist, sondern in langen Nadeln krystallisirt und bei  $34^{\circ}$  schmilzt. Es scheint, dass die sehr hartnäckig anhaftenden, letzten Reste von Chloroform und Feuchtigkeit die Krystallisation bisher verhindert haben. Das Pilocarpin war von Merck bezogen. Durch Impfung mit krystallisirtem Material kann man den dicken Syrup allmählich vollständig zum Erstarren bringen.

Berlin, Weihnachten 1901.

### 36. A. Hantzsch und Ad. Barth: Charakteristik von Pseudo-säuren durch abnorme Beziehungen zwischen der Affinitätsconstante und der Hydrolyse ihrer Salze.

(Eingeg. am 23. Dec. 1901; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. W. Marckwald.)

#### Allgemeiner Theil.

Die Beziehungen zwischen der Affinitätsconstante schwacher Säuren und der Hydrolyse ihrer Alkalisalze werden bekanntlich durch die von van Laar<sup>1)</sup> auf Grund der Arrhenius'schen Arbeit<sup>2)</sup> »Ueber Gleichgewichtsverhältnisse zwischen Elektrolyten« entwickelte Gleichung zum Ausdruck gebracht:

$$\frac{x^2}{(1-x)v} = \frac{\alpha^2}{k} \quad \dots \dots \dots \text{(I)}$$

In dieser Gleichung ist  $x$  der hydrolysirte Antheil des Natriumsalzes,  $v$  die Verdünnung in Litern,  $\alpha$  der Dissociationsgrad des Wassers nach van't Hoff<sup>3)</sup> und  $k$  die Affinitätsconstante.

Ist der Grad der Hydrolyse  $x$  kleiner als 0.0010, so darf für  $1-x=0.9990$  in obige Gleichung der Werth 1 eingesetzt werden, weil die Affinitätsconstante nur auf zwei Stellen genau bestimmt werden kann.

Aus der Gleichung I ergibt sich, je nachdem man sie entweder nach  $k$  oder nach  $x$  auflöst:

$$k = \frac{\alpha^2(1-x).v}{x^2} \text{ bzw. } = \frac{\alpha^2 v}{x^2} \quad \dots \dots \dots \text{(II)}$$

$$x = \sqrt{\frac{\alpha^2 v}{k}} \quad \dots \dots \dots \text{(III)}$$

Die Richtigkeit obiger Gleichungen ist neuerdings von Walker<sup>4)</sup> auch für sehr schwache Säuren experimentell bewiesen worden, welcher unter Anwendung möglichst reinen Wassers die bis dahin noch nicht, bzw. noch nicht genau bestimmten Affinitätsconstanten ver-

<sup>1)</sup> Zeitschr. phys. Chem. 12, 742.

<sup>2)</sup> Zeitschr. phys. Chem. 5, 1.

<sup>3)</sup> Vergl. van't Hoff, Vorlesungen 1, 127 [1898].

<sup>4)</sup> Zeitschr. phys. Chem. 32, 137.