

Tabelle XV. $T = 18^{\circ}$ (vergl. Fig. 10).

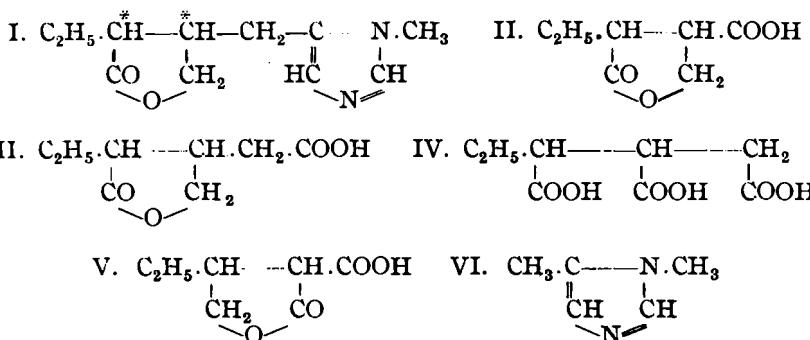
0.1240 g <i>d</i> -Methylamino-bernsteinsäure	+ 1 H_2O in Wasser:	$[\alpha]_D^{18} = -15.4^{\circ}$
1 Mol.	"	+ 0.33 Mol. NaOH: $[\alpha]_D^{18} + 2.24^{\circ}$.
I ..	"	+ 0.8 $+ 7.2^{\circ}$ ¹⁾ .
I ..	"	+ 1 $+ 8.2^{\circ}$ ²⁾ .
I ..	"	+ 1.33 0.0 [°] .
I ..	"	+ 2.67 $- 24.7^{\circ}$.
I ..	"	+ 6.67 $- 29.8^{\circ}$.
I .. <i>d</i> -Säure	"	$[\alpha]_D^{18} - 20.1^{\circ}$.
I	"	+ 4.1 $- 25.8^{\circ}$.
I	"	+ 41.7 $- 27.4^{\circ}$.

Bei diesen Untersuchungen war $T = 18^{\circ}$, $I = 2$. Je 0.1240 g *d*-Methylamino-bernsteinsäure + 1 H_2O wurden im 20-ccm-Kölbchen gelöst. Dieser Menge entspricht 0.1104 g wasser-freie Substanz. Für die Proben 1 und 2 wurden je 0.1839 g, bei 70° im Vakuum-Exsiccator getrocknete Säure abgewogen, im 25-ccm Kölbchen gelöst und im 3-dcm-Rohr polarisiert.

62. A. E. Tschitschibabin und N. A. Preobrashensky: Über die Synthese der Pilopsäuren und die Struktur des Pilocarpins.

(Eingegangen am 16. Dezember 1929.)

Die Struktur des Pilocarpins und seines Begleiters, des isomeren Iso-pilocarpins — dieser wichtigsten Alkaloide aus den Blättern der süd-amerikanischen Pflanze *Pilocarpus Jaborandi* — kann bis jetzt noch nicht als endgültig festgestellt erachtet werden. Die Untersuchungs-Ergebnisse, auf welchen die jetzt üblichen, in den wesentlichsten Punkten allerdings schon stark gestützten Strukturformeln für diese Alkaloide basieren, verdanken wir hauptsächlich dem englischen Forscher Jowett und dem Deutschen Pinner. Von diesen ist nachgewiesen worden, daß die beiden Alkaloide eine am Stickstoffatom methylierte Imidazolgruppe enthalten, und daß sich im Imidazolkern eine Lactongruppe in Stellung 4 oder 5 befindet. Sehr wahrscheinlich hat diese Seitengruppe die in der Formel I des Iso-pilocarpins (Pinner und Schwarz) angenommene Form.



Beim Oxydieren des Iso-pilocarpins mit Chamäleon hat Jowett — unter Zerstörung des Imidazolkerns — zwei Säuren erhalten, die er als Pi

lopsäure (II) und Homo-pilopsäure (III) bezeichnete. Die Strukturformel III gab Jowett der Homo-pilopsäure deshalb, weil sich beim Verschmelzen mit Ätzalkalien die infolge Racemisation optisch inaktive Äthyl-tricarballylsäure IV bildet, deren Struktur unanfechtbar durch die Synthese bewiesen wurde¹⁾. Die Pilopsäure gibt beim Schmelzen mit Ätzkali nur *n*-Buttersäure; sie enthält, wie die Homo-pilopsäure, eine Lactongruppe. Die Formel V ist wegen der Beständigkeit der Pilopsäure beim Erwärmen bis auf 200° zu verwerfen. Die Verwandtschaft der beiden Säuren wurde jedoch durch direkte Versuche nicht erwiesen. Die Homo-pilopsäure wurde von Jowett auch bei der Oxydation des Pilocarpins erhalten; jetzt (vergl. unten) ist aber sicher, daß sie sich hierbei nur infolge der Isomerisation des Pilocarpins zum Iso-pilocarpin bildete. Max und Mich. Polonowsky²⁾ erhielten dann die Pilopsäure und die Homo-pilopsäure durch Kochen von Nitro-pilocarpin mit Bariumhydroxyd-Lösung, doch bildeten sich auch hier die beiden Säuren ohne Zweifel infolge eines Isomerisations-Prozesses.

Pinner gewann durch Oxydation des Pilocarpins mit Chromsäure die stickstoff-haltige Pilocarpoesäure und durch weitere Oxydation der letzteren mit Chamäleon eine optisch aktive Säure, welche die Zusammensetzung der Äthyl-tricarballylsäure hatte, und der er, jedoch ohne hinreichende Begründung, auch die Struktur der letzteren zuschrieb³⁾.

Die Stellung der Methylgruppe im Imidazolkern wurde erst später von Pyman⁴⁾ dadurch aufgeklärt, daß er die Identität des nach Jowett⁵⁾ durch trockne Destillation des Iso-pilocarpins mit Natronkalk erhaltenen Dimethyl-imidazols mit einer Base zeigte, für welche er schon früher die Struktur des 1,5-Dimethyl-imidazols bewiesen hatte.

Das Pilocarpin ist eine labile Substanz. Beim Erwärmen seiner Salze und auch des Alkaloids selbst in alkalischen Lösungen isomerisiert es sich leicht zum Iso-pilocarpin; mit alkohol. Alkali-Lösungen scheint bei verhältnismäßig milden Temperatur-Bedingungen diese Umwandlung reversibel zu sein⁶⁾.

Die Frage, ob das Pilocarpin und das Iso-pilocarpin struktur-isomer oder nur stereo-isomer sind, blieb lange Zeit unklar und wurde erst vor kurzem von Langenbeck⁷⁾ fast endgültig gelöst. Dieser Forscher zeigte, daß die beiden Alkaloide beim Oxydieren mit Ozon — unter Zerstörung des Imidazolkerns — die Methylamide zweier verschiedener Säuren von der Zusammensetzung der Homo-pilopsäure geben. Demzufolge kann man nicht mehr mit Pinner⁸⁾ annehmen, daß sich Pilocarpin und Iso-pilocarpin voneinander durch die Stellung der Methylgruppe im Imidazolkern unterscheiden, vielmehr hat es jetzt als äußerst wahrscheinlich zu gelten, daß die Alkaloide im Sinne von Jowett⁹⁾ stereoisomer sind. Hiermit steht auch die

¹⁾ Jowett, Journ. chem. Soc. London **79**, 1343, 1349 [1900].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **81**, 1027 [1922].

³⁾ Pinner, B. **84**, 734 [1901], **88**, 1522 [1905]. Vergl. auch Pinner, Schwarz, B. **85**, 200 [1902]. ⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **97**, 1814 [1910], **121**, 2616 [1922].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **88**, 438 [1903].

⁶⁾ Jowett, Proceed. chem. Soc. London **21**, 172 [1905]; C. **1905**, II 140.

⁷⁾ B. **57**, 2072 [1924].

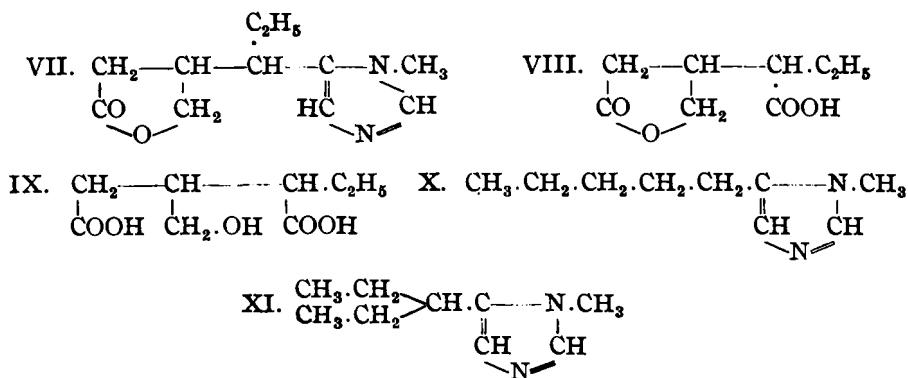
⁸⁾ B. **88**, 1510, 2560 [1905].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **88**, 438 [1903]; Proceed. chem. Soc. London **21**, 172 [1905].

Formel I im Einklang, die zwei asymmetrische (mit * bezeichnete) Kohlenstoffatome enthält.

Nicht in vollständiger Übereinstimmung mit einer Stereoisomerie der beiden Alkalioide stehen die Resultate der Bromierung, wobei sich aus den beiden Alkaloiden Produkte von verschiedener Zusammensetzung bilden, und zwar aus Pilocarpin die Brom-carpinsäure, $C_{10}H_{16}O_4N_2Br$, und aus Iso-pilocarpin die Dibrom-isopilocarpininsäure, $C_{11}H_{14}O_4N_2Br_2$, ferner die Ergebnisse der Oxydation mit Chromsäure: bei dieser wird aus Pilocarpin die Pilocarpoesäure, $C_{11}H_{16}O_5N_2$, erhalten, während sie das Iso-pilocarpin völlig zerstört (Pinner).

Die oben dargelegten Ergebnisse ermöglichen, außer der obigen Strukturformel des Iso-pilocarpins (und des Pilocarpins) I, auch die Formel VII.



Für eine Verbindung dieser Struktur müßte die Oxydation des Imidazolkerns zur Bildung der Säure führen, welche die Zusammensetzung der Homo-pilopsäure, aber die Struktur VIII hat. Diese Lactonsäure muß in alkalischen Lösungen ebenso, wie die Homo-pilopsäure III unter Aufspaltung des Lactonringes ein Salz der Oxy-säure IX bilden, und dementsprechend kann bei ihrer Kalischmelze ebenfalls die Äthyl-tricarballylsäure (IV) entstehen. Andererseits kann die Oxy-säure IX in sauren Lösungen wiederum, aber nach der anderen Seite ihrer Molekel hin, den Ring schließen, so daß auch aus der Säure VII die Homo-pilopsäure (III) sich bilden kann. Auch die umgekehrte Reaktion kann verlaufen, wobei die Säure III sich in die Säure VIII umwandelt. Demgemäß ist die Bildung der Säure von der Struktur II (der Pilopsäure) aus der Säure III und aus der Säure VIII in gleichem Maße möglich.

Die Auswahl zwischen den Formeln I und VII für das Iso-pilocarpin wurde von Jowett auf Grund der Beobachtung getroffen, daß bei der trocknen Destillation des Iso-pilocarpins mit Natronkalk, unter anderen Homologen des *N*-Methyl-imidazols, sich ein Amyl-methyl-imidazol bildet, welches bei der Oxydation, wie es scheint, die normale Hexylsäure gibt und deswegen die Struktur X haben sollte, während aus der Verbindung VII sich das Amyl-methyl-imidazol von der Struktur XI bilden müßte, welches bei der Oxydation nicht die normale Hexylsäure, sondern nur die Diäthyl-essigsäure geben könnte.

Die Erwägung der oben geschilderten Ergebnisse aus der Literatur führt zum Schluß, daß die Formel I für das Iso-pilocarpin (und für das Pilocarpin) sehr wahrscheinlich ist, doch sind auch einige Punkte vorhanden, die dazu veranlassen, nach neuen Bestätigungen und Erklärungen zu suchen:

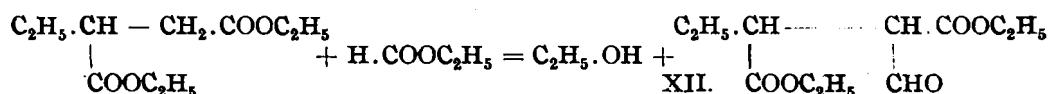
1. Hinsichtlich der Struktur der Pilopsäure und der Homo-pilopsäure haben wir nur indirekte Beweise; außerdem sind sie auf den Resultaten einer so gewaltsamen Reaktion wie die Kalischmelze begründet, wobei jedenfalls eine vollständige Racemisation stattfindet. Ferner wurde bis jetzt noch kein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Säuren nachgewiesen¹⁰⁾. Die Auswahl zwischen den Formeln III und VIII für die Homo-pilopsäure ist überhaupt nicht begründet. Auch die gegenseitigen Beziehungen zwischen den Homo-pilopsäuren von Langenbeck und der Homo-pilopsäure von Jowett sind nicht aufgeklärt. Im besonderen ist die Analogie in den gegenseitigen Beziehungen dieser Säuren mit dem Verhältnis des Pilocarpins zum Iso-pilocarpin noch nicht dargetan.

2. Obschon die Voraussetzung von Jowett, daß die verschiedenen Resultate bei der Bromierung und der Oxydation mit Chromsäure für die beiden Alkaloide durch die ungleiche Leichtigkeit der Abscheidung der Reaktionsprodukte erklärt werden können, sehr wahrscheinlich ist, ist sie doch noch nicht durch direkte Versuche bestätigt.

3. Auch die Versuche von Jowett hinsichtlich der Struktur des durch die trockne Destillation des Iso-pilocarpins mit Natronkalk erhaltenen höheren Homologen des Methyl-imidazols sind nicht in solchem Grade sicher, daß sie die letzten Zweifel beseitigen könnten.

Alles in allem kann also, wie auch Jowett ganz richtig bemerkt, der endgültige Beweis nur durch die Synthese geliefert werden. Es wurde deshalb von uns eine Reihe synthetischer Untersuchungen auf dem Gebiete dieser Alkaloide und ihrer Umwandlungsprodukte in Angriff genommen. Nach Überwinden zahlreicher Schwierigkeiten haben diese Untersuchungen nunmehr begonnen, positive Ergebnisse zu liefern. In der vorliegenden Abhandlung teilen wir die Resultate mit, welche zur Synthese der Pilopsäure und ihrer Stereoisomeren, sowie zur Aufklärung ihrer gegenseitigen Beziehungen führten.

Durch Kondensation von Äthyl-bernsteinsäure-ester mit Ameisensäure-ester wurde schon von E. Carrière¹¹⁾ der Formyl-äthyl-bernsteinsäure-ester (XII, wahrscheinlich ein Gemisch von Isomeren) erhalten, gemäß der Gleichung:

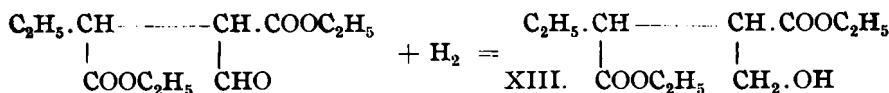


Durch Reduzieren des von uns mit besseren Ausbeuten, als nach Carrière gewonnenen Formyl-äthyl-bernsteinsäure-esters in ätherischer Lösung

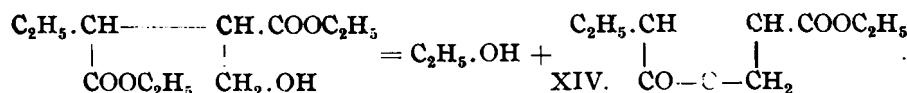
¹⁰⁾ M. u. M. Polonowsky, Bull. Soc. chim. France [4] 81/82, 1041 [1922], halten die Bildung der Pilopsäure und ihre Struktur noch nicht für aufgeklärt und die Struktur des Pilocarpins in diesem Punkte noch nicht für festgestellt.

¹¹⁾ E. Carrière, Ann. Chim. [9] 17, 61 [1922]; C. 1922, I 1362.

mit amalgamiertem Aluminium¹²⁾ kamen wir zu einem Äthyl-itamalsäure-ester (XIII), der allerdings zweifellos ebenfalls ein Isomeren-Gemisch darstellt:



Beim Erwärmen spaltet dieser Ester eine Molekel Alkohol ab und wandelt sich dadurch in ein Gemisch der Ester von zwei stereoisomeren Äthyl-paraconsäuren oder Pilopsäuren (XIV) um:



Dieses Gemisch konnte teils durch Fraktionieren, teils durch Ausfrieren in zwei Ester zerlegt werden, und zwar: 1. in einen flüssigen Ester vom Sdp.₇₅₁ 276—276.5°, 2. in einen krystallinischen Ester vom Sdp.₇₅₁ 283° und Schmp. 48.5—49°. Beim Verseifen der beiden Ester wurden zwei krystallinische Säuren erhalten: 1. aus dem flüssigen Ester: Prismen vom Schmp. 87.5—88° und 2. aus dem krystallinischen Ester: Nadeln vom Schmp. 90—91°. Die Säure aus dem krystallinischen Ester erwies sich als beim Erwärmen unbeständig: schon bei 180° wandelte sie sich allmählich in die aus dem flüssigen Ester erhaltene Säure um. Das Verhältnis der Säure aus dem krystallinischen Ester zur Säure aus dem flüssigen Ester ist also dem Verhältnis des Pilocarpins zum Iso-pilocarpin ähnlich.

Die beiden Säuren wurden in die optischen Antipoden gespalten. Bei der stabilen Säure konnte dies durch Krystallisieren von verschiedenen Alkaloidsalzen erreicht werden, besonders das Strychninsalz erwies sich als dazu gut geeignet, da das Salz der links-drehenden Säuren leichter krystallisiert. Die aus dem reinen Salz abgeschiedene Säure schmolz bei 105.5° und hatte den Drehungswert $[\alpha]_D^{25} = -58.06^\circ$. Die Säure aus dem schwerer krystallisierenden Salz hatte denselben Schmelzpunkt und drehte rechts: $[\alpha]_D^{25} = +58.92^\circ$. Diese Drehungswerte veränderten sich bei langem Stehen und auch bei mehrstündigem Kochen der Lösungen nicht.

Für die aus dem Iso-pilocarpin durch Oxydation erhaltene Pilopsäure gibt Jowett als Schmp. 104° und als Drehungswert $[\alpha]_D^{16} = +36.1^\circ$ an. Der bedeutende Unterschied in den Drehungswerten der synthetischen Säure und der Pilopsäure von Jowett läßt sich nach unserer Ansicht dadurch erklären, daß bei der Oxydation des Iso-pilocarpins teilweise Racemisation eintritt, und daß demzufolge die Pilopsäure von Jowett eine Beimischung von racemischer Säure enthielt. Deshalb wurde von uns die Oxydation des Iso-pilocarpins nach Jowett wiederholt. Die gemäß den Angaben von Jowett ausgeschiedene Pilopsäure wurde dann durch Überführung in das Strychninsalz und Krystallisieren des letzteren gereinigt. Hiernach hatte die Säure denselben Schmelzpunkt, wie die synthetische rechtsdrehende Säure sowohl in der reinen, als auch in der gemischten Probe und das $[\alpha]_D^{16} = +58.93^\circ$. Die synthetische rechts-drehende Säure gab in demselben Rohr

¹²⁾ vergl. W. Wislicenus, Böklen u. Reuthe, A. 363, 342 [1909].

$[\alpha]_D^{16} = +58.93^\circ$. Die Struktur der Pilopsäure von Jowett ist auf diese Weise endgültig festgestellt.

Die labile Säure aus dem krystallinischen Ester konnte ebenfalls in die entsprechenden optischen Antipoden zerlegt werden, und zwar durch Krystallisation des Brucinsalzes. Die aus dem leichter krystallisierenden Salz abgeschiedene Säure schmolz bei 122° und drehte nach rechts. Wir sind aber bisher noch nicht völlig überzeugt, daß die auf die obige Weise von uns erhaltene Säure, wie auch die aus dem schwerer krystallisierenden Brucinsalz abgeschiedene links-drehende Säure völlig frei von Racemat sind. Deshalb wird die Beschreibung der diesbezüglichen Versuche von uns bis zur folgenden Abhandlung zurückgestellt.

Die Analogie in den Beziehungen des Pilocarpins zum Iso-pilocarpin und der labilen zur stabilen Säure beweist aber unzweifelhaft, daß die Pilopsäure von Jowett in ihrer Konfiguration dem Iso-pilocarpin und nicht dem Pilocarpin entspricht. Deshalb soll sie als *d*-Iso-pilopsäure bezeichnet werden. Im gleichen Grade ist sicher, daß dem labilen Pilocarpin die labile rechts-drehende Säure entspricht, so daß ihr der Name *d*-Pilopsäure zugesprochen werden darf. Diese Säure muß sich bei der Oxydation des Pilocarpins bilden und kann erhalten werden, wenn bei dessen Oxydation die Isomerisation zum stabilen Isomeren ausgeschlossen wird.

In dieser Richtung, wie auch in der Richtung einer synthetischen Darstellung der Homo-pilopsäuren und ihrer Untersuchung werden jetzt von uns Versuche ausgeführt. Außerdem eröffnet unsere Synthese den Weg zur Synthese des Pilocarpins und Iso-pilocarpins selbst, ferner auch zu einer großen Reihe von mit diesen Alkaloiden verwandten Verbindungen. In dieser Richtung haben wir ebenfalls Versuche in Angriff genommen, über welche wir in einiger Zeit zu berichten hoffen.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des α -Formyl- α' -äthyl-bernsteinsäure-esters (XII).

Ein Gemisch von Äthyl-bernsteinsäure-äthylester (1 Mol.) (Sdp., 105°) und Ameisensäure-äthylester (1 Mol. + 10% Überschuß) wurde zu dem aus der theoretischen Menge Natrium und absol. Alkohol bereiteten Natriumalkoholat unter Abkühlen mittels einer Kältemischung zugesetzt. Das Gemisch blieb zunächst 3–5 Tage unter Abkühlung und dann noch 2 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen¹⁸⁾. In den meisten Fällen erstarrte die Masse hierbei zu einem Brei gelblicher Krystalle, welcher hiernach mit Eiswasser zerlegt wurde. Dabei geht das Formyl-Derivat als Kaliumsalz vollständig in die wäßrige Lösung über, und in der ätherischen Schicht bleibt nur eine kleine Menge der nicht in Reaktion getretenen Ausgangsmaterialien übrig. Die Äther-Schicht wurde noch einige Male mit Wasser geschüttelt und der wäßrige Auszug dann zu der ersten wäßrigen Lösung zugesetzt; schließlich wurde die gesamte wäßrige Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Alle diese Operationen wurden bei möglichst niedriger Temperatur ausgeführt; schließlich wurde die wäßrige Lösung, ebenfalls unter gutem Abkühlen mit Schneewasser, mit der theoretischen Menge verd. Schwefelsäure neutralisiert und das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert.

¹⁸⁾ vergl. E. Carrière, Ann. Chim. [9] 17, 61 [1922], C. 1922, I 1362, und W. Wisslicenus, Böklen u. Reuthe, A. 363, 342 [1909].

Die ätherische Lösung wurde mit Calciumcarbonat bis zum Verschwinden der Reaktion auf Kongo neutralisiert und mit ein wenig Wasser gewaschen. In einigen Fällen wurde die ätherische Lösung mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Die Ausbeute an einem hellgelben Öl, welches mit Eisenchlorid eine intensive kirschrote Färbung gab, war dem Gewicht des Ausgangs-Äthyl-bernsteinsäure-esters gleich, d. h. sie betrug etwa 86% d. Th. bzw. entsprach fast der theoretischen, wenn man die in der ätherischen Lösung gebliebene Menge des Äthyl-bernsteinsäure-esters abzieht. Für die weiteren Umsetzungen wird am besten das undestillierte Produkt verwendet, da der Formyl-äthyl-bernsteinsäure-ester sich teilweise bei der Destillation zersetzt.

Darstellung der Äthyl-paraconsäure-ester (XIV).

Die nicht getrocknete, ätherische Lösung des Formyl-äthyl-bernsteinsäure-esters wurde direkt mit einem großen Überschuß von nach Wislicenus¹⁴⁾ aktiviertem Aluminium reduziert. Die Reaktion geht ziemlich energisch unter stetem Sieden des Äthers vor sich. Schon nach 1 Stde. gibt die Masse mit Eisenchlorid nur noch eine schwache Reaktion. Zur Beendigung der Reduktion läßt man das Gemisch noch 5–8 Stdn. stehen; dann wird die ätherische Lösung, die jetzt keine Reaktion mit Eisenchlorid mehr gibt, vom Aluminiumoxyd abgegossen und das letztere mehrmals mit trockenem Äther ausgewaschen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein ungefärbtes, durchsichtiges Öl, dessen Gewicht meist etwas größer als die in Reaktion genommene Menge des Äthyl-bernsteinsäure-esters ist, d. h. die Ausbeute an rohem Äthyl-itamalsäure-ester (XIII) kommt, auf den Formyl-äthyl-bernsteinsäure-ester berechnet, fast der theoretischen gleich. Bei der Destillation unter vermindertem oder gewöhnlichem Druck geht zuerst die Abspaltung des Alkohols vor sich, welcher gesammelt und identifiziert wurde. Dann destilliert, ohne jegliches Verharzen und ohne irgendeinen Rückstand, der Lactonsäure-ester XIV über. Unter gewöhnlichem Druck siedete dieser bei 278–288°, unter 9 mm Druck zwischen 142° und 152°. Der Ester löst sich leicht in Alkohol, Äther und Aceton, ist aber in Wasser fast unlöslich. Durch mehrmaliges Fraktionieren wurde er bei 9 mm Druck in folgende Fraktionen zerlegt: 1. 142–145°, 2. 145–145.5°, 3. 145.5–149°, 4. 149–151.5°. Die Fraktionen 2 und 4 waren viel größer als die Fraktionen 1 und 3. Der kleine Rückstand im Destillierkolben erstarrte nach dem Lösen in Äther bei schnellem Verdunsten des letzteren zu langen, ungefärbten Nadeln. Die Fraktion 4 krystallisierte fast vollständig beim Impfen mit diesen Krystallchen. Auch die Fraktion 3 schied beim Abkühlen und Impfen eine gewisse Menge derselben Krystalle aus. Durch vielfältiges Fraktionieren und Ausfrieren des krystallinischen Esters wurde schließlich das Gesamtprodukt in zwei Teile zerlegt. 1. Einen flüssigen Teil, der unter 751 mm bei 276–276.5° siedete und einen schwachen, angenehmen Geruch aufwies, und 2. einen krystallinischen Teil vom Schmp. 48.5–49° und Sdp. 283° bei 751 mm Druck.

Der flüssige Ester ist in Wasser fast unlöslich, in Alkohol und Äther dagegen sehr leicht löslich. Sein spezif. Gewicht war $d_{10}^{20} = 1.1085$ und die

¹⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 54, 61 [1896].

Molekularrefraktion $MR_D = 44.93$, ber. für die Formel der Pilopsäure 44.87.

0.1273 g Sbst.: 0.2701 g CO_2 , 0.0853 g H_2O .

$C_9H_{14}O_4$. Ber. C 58.03, H 7.58. Gef. C 57.87, H 7.50.

Der krystallinische Ester kann aus warmem Äther umgelöst werden, wobei er sich in langen, glänzenden, sehr schwach riechenden Nadeln ausscheidet. Diese sind in Wasser wenig löslich, in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, Benzol, Aceton, Essigester, Chloroform und Eisessig, aber sehr gut löslich. Der Ester kann auch aus Petroläther, Alkohol und Wasser umkrystallisiert werden. Aus einem heißen Gemisch von 1 Tl. Alkohol und 6 Tln. Wasser kommt er in glänzenden, großen, einige Zentimeter langen Nadeln heraus.

0.1688 g Sbst.: 0.3582 g CO_2 , 0.1148 g H_2O .

$C_9H_{14}O_4$. Ber. C 58.03, H 7.58. Gef. C 57.88, H 7.61.

Die racemischen Äthyl-paraconsäuren (Pilopsäuren) (XIV).

Beim Kochen mit 3 Vol. 11—12-proz. Salzsäure gehen die Ester bald (nach 5—10 Min.) unter Verseifung in Lösung. Nach 1-stdg. Kochen wurden Wasser und Alkohol im Vakuum abdestilliert, wobei die krystallinischen Säuren übrig blieben, die durch Umlösen gereinigt wurden. Aus 20.5 g flüssigem Ester wurden so 17.9 g (theoret. Menge) der Säure vom Schmp. 87.5—88° erhalten. Ihr Schmelzpunkt veränderte sich nicht beim Umkrystallisieren aus Äther, Benzol oder Wasser. Die Säure löst sich leicht in Alkohol, Essigester, Aceton und Eisessig; in Petroläther ist sie fast unlöslich. Sie kann aus Wasser, Benzol, warmem Äther oder aus Äther durch Versetzen mit Petroläther umgelöst werden. Bei langsamem Krystallisieren aus Wasser erhält man sie in sehr großen, zentimeter-dicken Prismen. Sie siedet unter vermindertem und auch unter gewöhnlichem Druck ohne Veränderung: $Sdp._{7.5} 184—185^\circ$.

0.1747 g Sbst.: 0.3392 g CO_2 , 0.1007 g H_2O .

$C_9H_{14}O_4$. Ber. C 53.14, H 6.38. Gef. C 52.94, H 6.45.

Beim Verseifen des krystallinischen Esters wurden aus 12.2 g Ester 8.9 g der reinen Säure erhalten, die nach dem Umlösen aus Benzol bei 90—91° schmolz. Mit der Säure aus dem flüssigen Ester gibt sie eine starke Schmelzpunkts-Depression. Die Säure ist in Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform und Eisessig gut löslich. Sie kann aus Chloroform und Benzol, sowie aus Äther durch Versetzen mit Petroläther umkrystallisiert werden. Auch in Wasser ist sie ziemlich gut löslich: bei starkem Abkühlen der wäßrigen Lösungen scheidet sie sich in langen, feinen Nadeln ab; beim Erkalten stark konzentrierter, heißer, wäßriger Lösungen fällt sie dagegen ölförmig aus.

0.0900 g Sbst.: 0.1748 g CO_2 , 0.0526 g H_2O .

$C_9H_{14}O_4$. Ber. C 53.14, H 6.38. Gef. C 53.00, H 6.50.

Beim Destillieren siedete diese Säure unter 7 mm Druck bei 189—192°, doch schmolz sie nach der Destillation unscharf zwischen 55—67°. Dies führte uns zu der Vermutung, daß sie beim Erwärmen in die Säure aus dem flüssigen Ester übergeht. Diese Voraussetzung bestätigte sich bei folgendem Versuch vollständig: Eine gewisse Menge der Säure vom Schmp. 90—91° wurde 4 Stdn. unter vermindertem Druck auf 180—200° erwärmt und dann destilliert. Hierbei siedete sie unter 7 mm bei 212°; sie schmolz

nunmehr bei 81–84° und gab mit der Säure aus dem flüssigen Ester keine Schmelzpunkts-Depression, während sie mit der ursprünglichen Säure vom Schmp. 90–91° eine starke Depression zeigte. Wir nennen die Säure aus dem krystallinischen Ester deshalb labile *racem.* Äthyl-paraconsäure oder *racem.* Pilopsäure und die Säure aus dem flüssigen Ester stabile *racem.* Äthyl-paraconsäure oder *racem.* Iso-pilopsäure.

Spaltung der stabilen Äthyl-paraconsäure (*racem.* Iso-pilopsäure) in die optischen Antipoden.

0.5 g der Säure vom Schmp. 87.5–88° wurden in 1.2 ccm Wasser gelöst; der erwärmteten Lösung wurde dann die theoretische, auf das neutrale Salz berechnete Menge fein gepulverten Strychnins zugesetzt. Beim Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbade löste sich in 2 Stdn. alles Strychnin auf. Beim Stehen der Lösung über Nacht im Eisschrank fielen zahlreiche Krystalle aus, die, abgesogen und getrocknet, 0.7 g wogen, entspr. 89.75% der theoret. Menge. Sie wurden 3-mal aus heißem Wasser umgelöst: 1. aus 0.5 ccm Wasser schieden sich 0.62 g wieder ab, 2. aus 0.4 ccm 0.59 g, 3. aus 0.5 ccm 0.52 g. Der Schmelzpunkt der Krystalle war nicht scharf, vermutlich, weil das neutrale Salz sich beim Erwärmen allmählich in Strychnin und das saure Salz zerstetze.

l-Iso-pilopsäure: Zur Abscheidung der freien Säure wurde das umkrystallisierte Strychninsalz in 20 Tln. Wasser gelöst und dann die theoretische Menge $1/10\text{-n}$. Ätzkalilösung zugesetzt. Nach 15 Min. wurde das ausgeschiedene Strychnin abgesogen, das Filtrat 3-mal mit Äther extrahiert, dann die dem Ätzkali entsprechende Menge $1/10\text{-n}$. Salzsäure zugegossen und das Wasser unter vermindertem Druck abgedampft. Der trockne Rückstand wurde mit absol. Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers blieb die reine Säure vom Schmp. 105–105.5° zurück. Ihre Lösungen drehen links: $[\alpha]_D^{25}$ (in Wasser, $c = 3.324$) = -58.06° . Der Drehungswert verändert sich nicht beim langen Stehen und beim Kochen der Lösungen.

d-Iso-pilopsäure (Jowetts „Pilopsäure“): Die Mutterlauge wurde nach der Abscheidung des Strychninsalzes der *l*-Iso-pilopsäure im Vakuum bei 35° verdampft. Der sirup-förmige Rückstand schied nach vielmehr Auflösen in absol. Alkohol und Äther und Verdampfen der Lösungsmittel Krystalle aus. Diese an der Luft leicht zerfließenden Krystalle wurden abgesogen, in 6 g absol. Alkohol aufgelöst und 1 Tag in einem Eisschrank stehen gelassen. Dabei erstarrte die Lösung krystallinisch. Die Krystalle wurden abgesogen und getrocknet. Sie wogen 0.6 g, entspr. ungefähr 77% d. Th. Dann wurden sie noch 2-mal aus absol. Alkohol auf obige Weise umkrystallisiert: 1. aus 0.5 g Alkohol: 0.41 g; 2. aus 0.4 g Alkohol: 0.32 g Krystalle.

Die reine *d*-Iso-pilopsäure wurde auf dieselbe Weise, wie die *l*-Säure ausgeschieden. Wie letztere Säure krystallisiert sie aus Äther oder Benzol in seideglänzenden Blättchen vom Schmp. 105–105.5°. Als spezif. Drehung wurde in wässriger Lösung ($c = 3.324$) $[\alpha]_D^{25} = +58.92^\circ$ gefunden. Der Drehungswert der Lösung blieb während 10 Tage bei gewöhnlicher Temperatur, sowie beim 2-stdg. Kochen am Rückflußkühler konstant. Der gleiche Drehungswert wurde beim Wiederholen des Versuchs im großen Maßstabe nach 2-maligem Überführen in das Strychninsalz und Krystallisieren des letzteren beobachtet. In verschiedenen Lösungsmitteln löst sich die *d*-Säure leichter, als die *racem.* Säure.

Oxydation des Iso-pilocarpins nach Jowett und die Jowettsche Pilopsäure.

Zur Lösung von 270 g reinem Iso-pilocarpin-Nitrat in 5 l Wasser wurde bei 80° unter gutem Umrühren eine Lösung von 940 g Kaliumpermanganat in 25 l Wasser zugesetzt. Nach dem Entfärben des Chamäleons wurde das Mangandioxyd abfiltriert, die Lösung im Vakuum bis auf 3 l eingedampft, mit der Lösung von 50 g KOH versetzt und der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, bis das Destillat nicht mehr alkalisch auf Lackmus reagierte. Dabei geht mit dem Wasserdampf hauptsächlich Methylamin über. Im ganzen wurden 117 l Wasser abdestilliert. Dann wurde die Lösung mit Salzsäure bis zu stark saurer Reaktion versetzt und unter verminderterem Druck verdampft. Der Rückstand, eine gelbliche Masse, wurde dann im Vakuum getrocknet und mit heißem absolutem Alkohol zunächst auf einem Trichter ausgewaschen und hiernach in einem Soxhlet-Apparat extrahiert. Nach Wegdampfen des Alkohols aus dem gelben Extrakt wurden 145.5 g sirup-förmiger Säuren erhalten. Dieser Sirup wurde in absolutem Alkohol aufgelöst und in die Lösung trockner Chlorwasserstoff bis zu starker Erwärmung eingeleitet. Dann wurde das Gemisch ungefähr 3 Stdn. auf einem Wasserbade erwärmt und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumbicarbonat bis zur neutralen Reaktion geschüttelt und dann mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit wasser-freiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand (137 g) im Vakuum fraktioniert.

Dabei wurden folgende Fraktionen erhalten:

	Druck	Siedepunkt	Menge
1)	16.5 mm	84—156°	15.6 g
2)	17 ..	156—161°	57.2 g
3)	15 ..	161—189°	50.2 g
Im ganzen 123.0 g			

Der größte Teil siedete zwischen 158—161° und 170—180°. Bei der zweiten Destillation unter gewöhnlichem Druck ergaben sich folgende Fraktionen:

1)	188—222°	13.1 g
2)	222—285°	10.8 g
3)	285—290°	19.8 g
4)	290—295°	28.0 g
5)	295—300°	22.0 g
6)	300—307°	3.9 g
Im ganzen 109.8 g			

Die Fraktion 3, die hauptsächlich bei 285° siedete, wurde durch 3-stdg. Kochen mit 3 Vol. 12-proz. Salzsäure am Rückflußkühler verseift. Nach dem Abdampfen der Salzsäure unter verminderterem Druck wurde der Rückstand mehrmals in absolutem Äther aufgelöst und der Äther abdestilliert. Nachdem auf diese Weise alles Wasser entfernt war, wurde der Rückstand in der Kälte mit einem Kräställchen der synthetischen *d*-Iso-pilopsäure geimpft, worauf die gesamte Masse schnell zu krystallisieren begann. Nach einiger Zeit wurden die Krystalle unter Ausschluß von Feuchtigkeit abgesogen, auf einer Tonplatte im Exsiccator von dem flüssigen Teil befreit und 3-mal aus Benzol umgelöst; sie schmolzen dann bei 102.8—104.1°.

Zur weiteren Reinigung wurde die so erhaltene Pilopsäure von Jowett in das Strychninsalz übergeführt: 2.8367 g der seideglänzenden Krystalle wurden in 20 ccm Wasser gelöst und nach dem Erwärmen der Lösung auf einem Wasserbade allmählich 5.997 g gepulvertes Strychnin zugesetzt. Nach 2-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade und 1-stdg. Kochen am Rückflußkühler wurde die gelbliche Flüssigkeit von einer kleinen Menge ungelösten Strychnins abfiltriert und unter verminderter Druck eingedampft. Der sirup-förmige Rückstand wurde durch wiederholtes Versetzen mit Alkohol und Äther und Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum von Wasser befreit. Der Rückstand, eine glas-artige Masse, wurde in 7.5 Tln. absolut. Alkohol gelöst, mit einem Kräckelchen des oben beschriebenen Strychninsalzes der synthetischen *d*-Iso-pilopsäure geimpft und über Nacht stehen gelassen. Dann wurden die ausgeschiedenen Krystalle (8.5 g, Theorie: 8.83 g) abgesogen und 2-mal aus absolut. Alkohol umkrystallisiert.

- 1) 8.5 g, in 8 g Alkohol gelöst, lieferten 6.8 g Krystalle,
 2) 6.8 g, „ 5.6 g „ „ „ „ 5.6575 g (nach dem Trocknen im Ex-siccator).

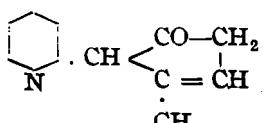
5.6575 g des Salzes wurden dann in Wasser gelöst, die Lösung abgekühlt und mit 113.6 ccm $1/10$ -n. Ätzkali-Lösung versetzt. Das gefallte Strychnin wurde nach 15 Min. abgesogen, das Filtrat 3-mal mit Äther extrahiert und in der Kälte mit 113.6 ccm $1/10$ -n. Salzsäure versetzt. Nach dem Verdampfen des Wassers im Vakuum wurde der Rückstand mit absol. Äther extrahiert und die beim Abdampfen des Äthers hinterbliebene Säure aus Benzol umkristallisiert. Sie schmolz nunmehr bei 105—105.5° und zeigte die spezif. Drehung $[\alpha]_D^{16} = +58.93^\circ$ ($c = 3.324$). Eine Mischprobe mit der synthetischen *d*-Säure schmolz ebenfalls bei 105—105.5°.

Es ist also unzweifelhaft, daß die von Jowett erhaltene Pilopsäure nicht völlig rein war, und daß die durch Überführen in das Strychninsalz gereinigte Jowettsche Pilopsäure identisch ist mit der von uns synthetisierten *d*-Iso-pilopsäure.

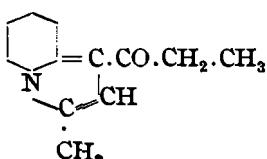
63. A. E. Tschitschibabin und F. N. Stepanow: Über das Einwirkungsprodukt des Propionsäure-anhydrids auf α -Picolin.

(Eingegangen am 31. Dezember 1929.)

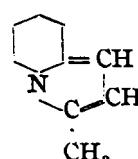
In unserer Abhandlung¹⁾ „Über das Picolid von M. Scholtz usw.“ haben wir vorausgesetzt, daß die Einwirkung des Propionsäure-anhydrids auf das α Picolin analog der Einwirkung des Essigsäure-anhydrids verläuft, und daß demgemäß das Reaktionsprodukt nicht die von Scholtz angegebene Formel I besitzt, sondern 1-Methyl-3-propionyl-indolizin (II) ist.



7



III



III

¹⁾ B. 62, 1068 [1929].