

flüssige Masse mit Wasser versetzt; sie erstarrt dann allmählich, so daß man die Chloracetyl-Verbindung absaugen kann. Die an der Luft sich schmutzig braun färbenden Verunreinigungen wäscht man mit wenig Alkohol aus. Das Chlorid (etwa 1.5 g) bildet aus Alkohol derbe, weiße Nadeln vom Schmp. 90—91°.

0.1050 g Subst.: 5.3 ccm N (18°, 776 mm). — C₁₄H₁₈ONCl. Ber. N 5.57. Gef. N 5.62.

Verrührt man das Chlorid mit alkohol. Kali und versetzt nach etwa 1/2 Stde. mit Wasser, so fällt das Oktahydro-carbazol vom Schmp. 102° mit den von Perkin und Plant angegebenen Eigenschaften aus. Ein schwer lösliches Sulfat letzteren Stoffes wurde in langen Nadeln erhalten, als das Chlorid mit Pyridin kurze Zeit im Wasserbade erwärmt und die Lösung nach dem Erkalten mit verd. Schwefelsäure übersäuert wurde.

9-Acetyl-1.2.3.6.7.8.10.13-oktahydro-carbazol entsteht analog beim Zufügen der doppelten Menge Cyclohexanon-azin zu Acetylchlorid in etwas Äther. Es schmolz entsprechend Perkin und Plant bei 73°.

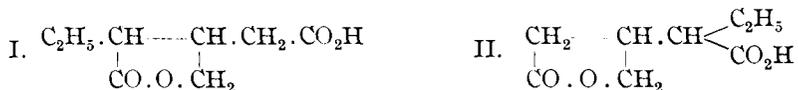
Das ähnlich hergestellte 9-[α-Brom-isobutyryl]-oktahydro-carbazol bildet aus wenig Alkohol harte Krystalle vom Schmp. 130—131°, das *p*-Nitro-benzoyl-Derivat aus heißem Alkohol gelbe Nadelchen vom Schmp. 163—165°.

131. N. A. Preobraschenski, A. M. Poljakowa und W. A. Preobraschenski: Synthese der Homo-pilopsäuren.

[Aus d. „Lasin“-Institut d. Akad. d. Wiss. d. UdSSR, Moskau.]

(Eingegangen am 23. Februar 1934.)

Die natürliche Homo-pilopsäure ist ein Produkt des oxydativen Zerfalls des Pilocarpins. Synthetisch wurde die Säure zuerst von Jowett¹⁾ durch Oxydation von Iso-pilocarpin oder Pilocarpin mit Kaliumpermanganat erhalten. Jowett erteilte der Homo-pilopsäure die Formel I, die daraus folgt, daß beim Schmelzen der Säure mit Ätzkali *rac.* Äthyl-tricarballoylsäure, C₂H₅.CH(CO₂H).CH(CO₂H).CH₂.CO₂H, erhalten wird, deren Struktur sich durch eine Synthese sicherstellen ließ. Jedoch schließt Jowetts Beweis die Möglichkeit noch einer anderen Formel (II) für die Homo-pilopsäure nicht aus.



In letzter Zeit hat diese zweite Formel ihre Bedeutung verloren, da Shiro, Akabori und Numana²⁾ bewiesen haben, daß in dem bereits von Jowett aus Pilocarpin erhaltenen 1-Methyl-5-amyl-imidazol das *n*-Amyl-Radikal und keine verzweigte Seitenkette enthalten ist. Jedoch mußte erst die völlige Synthese der Homo-pilopsäure aus der Pilopsäure, die

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **79**, 1343, 1369 [1901].

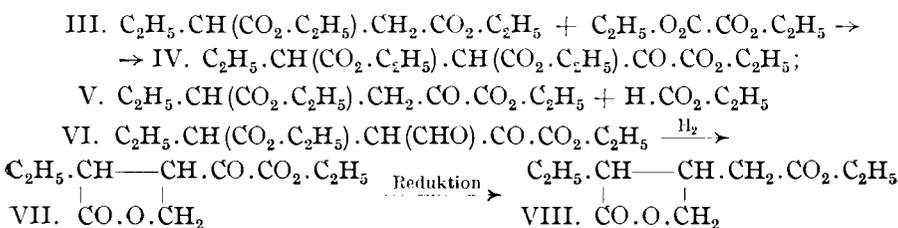
²⁾ B. **66**, 159 [1933].

wir früher³⁾ aus Brom-buttersäure-ester und Malonester dargestellt haben, die Struktur der Homo-pilopsäure endgültig beweisen.

Die von Jowett erhaltene natürliche Homo-pilopsäure ist ein nicht krystallisierender Sirup, der innerhalb weiter Grenzen siedet, ein Gemisch der Raum-Isomeren darstellt und noch mit etwas Pilopsäure verunreinigt ist. Etwas reinere stereoisomere Homo-pilopsäuren kann man durch Verseifen ihrer nach Langenbeck⁴⁾ erhaltenen Methyl-amide erzielen, wenn man auf Pilocarpin bzw. Iso-pilocarpin Ozon einwirken läßt und dann die Ozonide mit Wasser zersetzt. Jedoch wurden auch auf diesem Wege nur flüssige isomere Homo-pilopsäuren erhalten.

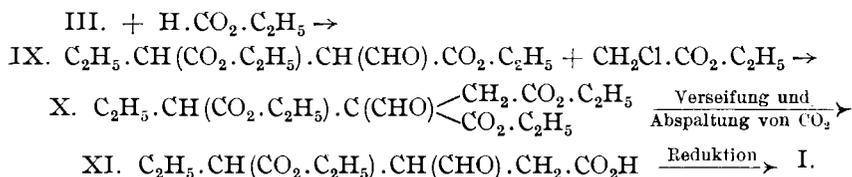
Wir arbeiten schon lange über Synthesen der Homo-pilopsäuren; hierbei wurden mehrere Verfahren erprobt, von welchen wir einige, die bereits genügend ausgearbeitet sind, hier mitteilen möchten.

1) Darstellung aus Äthyl-bernsteinsäure-ester (III) über Äthyl-keto-glutarsäure-ester (IV) und Äthyl-formyl-keto-glutarsäure-ester (V):

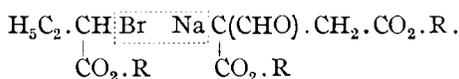


Diese Reaktionen haben wir bis Substanz VII durchgeführt, schließlich aber das Verfahren aufgegeben, da die Ausbeuten schlecht waren.

2) Darstellung aus Äthyl-bernsteinsäure-ester (III) über den Äthyl-formyl-bernsteinsäure-ester (IX), Kondensation mit Chlor-essigsäure-ester und weiter nach folgendem Schema:



Aber es gelang nicht, bei diesem sich durch Einfachheit und geringe Anzahl von Zwischenstadien auszeichnenden Schema isomere Homo-pilopsäuren zu erhalten. Wahrscheinlich haben das Produkt der Kondensation des Formyl-äthyl-bernsteinsäure-esters mit Chlor-essigsäure-ester (Sdp.₆ 195⁰) und ebenso das Produkt der Kondensation des Formyl-bernsteinsäure-esters mit α -Brom-buttersäure-ester (Sdp.₇ 187⁰), welches dieselbe Zusammensetzung hat:

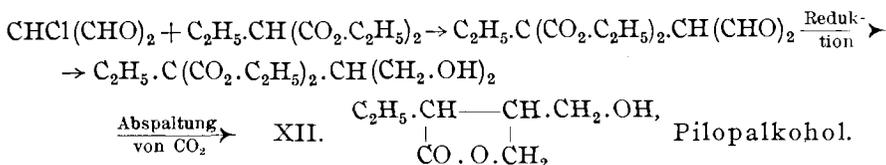


eine andere Konstitution als die in diesen Formelbildern angeführte.

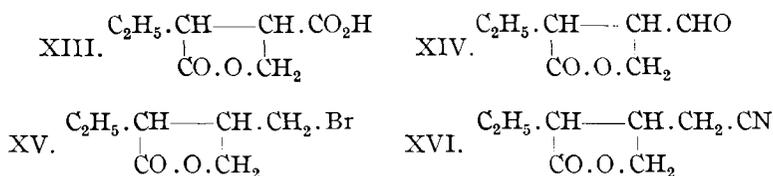
³⁾ B. 63, 460—470 [1930].

⁴⁾ B. 57, 2072 [1924].

3) Darstellung aus Glycerin- β -chlorhydrin oder aus Chlor-malondialdehyd nach dem Schema:



In seinen letzten Stadien fällt dieser Weg mit dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen zusammen. Er bietet den Vorteil, daß auf diese Weise alle optisch aktiven und racemischen Säuren synthetisiert werden können, da als Ausgangsmaterial die Pilopsäure dient, die wir schon früher in 4 optisch aktiven und 2 racemischen Formen erhalten haben. Die Arbeit gestaltet sich in diesem Falle wie folgt: Die Pilopsäure bzw. Iso-pilopsäure wurde in



ihr Chlorid übergeführt, das nach Rosenmund zum Aldehyd XIV reduziert wurde. Der Aldehyd wurde dann mit amalgamiertem Aluminium zum Pilopalkohol (XII) reduziert und dieser durch Phosphortribromid in das Bromid (XV) übergeführt. Um bessere Ausbeuten bei der folgenden Cyanid-Darstellung zu erlangen, wurde das Bromid in das entsprechende Jodid und dieses durch Erhitzen mit alkoholischer Kaliumcyanid-Lösung in das Homo-pilopsäurenitril (XVI) übergeführt. Die Verseifung des Nitrils ist sehr leicht zu erreichen, wenn man sie über das Ester-Stadium leitet, d. h. auf das Nitril alkohol. Schwefelsäure einwirken läßt. Der Homo-pilopsäure-ester (VIII) wird dann durch verd. Salzsäure zu Homo-pilopsäure verseift.

Beschreibung der Versuche.

rac. Iso-pilopsäurechlorid.

Man erhitzt 20 g der Säure XIII mit 60 g Thionylchlorid 8 Stdn. am Rückflußkühler erst auf 60°, die letzten 2 Stdn. auf 80—90°. Das überschüssige SOCl_2 destilliert man unter vermindertem Druck ab, setzt zur Entfernung seiner letzten Spuren wiederholt trocknes Benzol zu und destilliert ab (10-mal je 10 ccm). Das erhaltene Säure-chlorid destilliert man im Vakuum: Sdp.₀₋₀₅ 90.2°. Ausbeute: 20 g = 90% d. Th. Das *rac.* Iso-pilopsäurechlorid ist eine farblose, bewegliche Flüssigkeit. Es zieht an der Luft Feuchtigkeit an und geht in Iso-pilopsäure über.

rac. Iso-pilopaldehyd (XIV).

Das *rac.* Iso-pilopsäurechlorid reduziert man nach Rosenmund. Hierzu leitet man durch eine siedende Lösung von 5.44 g Substanz in 27 ccm trocknen Xylois in Gegenwart eines Palladium-Katalysators trocknen Wasser-

stoff⁵⁾. Hierbei wird Chlorwasserstoff-Entwicklung beobachtet, die nach 2 Stdn. aufhört, so daß man die Reduktion für beendet halten kann. Man unterbricht das Erhitzen und läßt die Reaktionsmasse im Wasserstoff-Strom bis auf 15—20° abkühlen. Dann filtriert man, destilliert das Lösungsmittel ab und unterwirft das zurückbleibende Öl einer Vakuum-Destillation. Sdp._{0.05} 90°. Ausbeute 3.28 g = 75% d. Th. Der Aldehyd, eine farblose, ölige, schwach riechende Flüssigkeit, gibt mit ammoniakalischer Silberoxyd-Lösung einen Silberspiegel und liefert ein Semicarbazon.

3.837 mg Sbst.: 8.328 mg CO₂, 2.445 mg H₂O.
C₇H₁₀O₃. Ber. C 59.12, H 7.09.
Gef. „ 59.19, „ 7.13.

rac. Iso-pilopalkohol (XII).

Der *rac.* Iso-pilopaldehyd wurde durch Reduktion mit amalgamiertem Aluminium in feuchtem Äther nach Wislicenus⁶⁾ in den entsprechenden Alkohol übergeführt. Man dampfte dann die filtrierte ätherische Lösung unter vermindertem Druck ein und destillierte den zurückbleibenden Alkohol: Sdp._{0.07} 116—117°. Man kann auch das nach der Rosenmundschen Reaktion erhaltene Produkt direkt, ohne es erst im Vakuum zu destillieren, mit gutem Erfolg der Reduktion mit amalgamiertem Aluminium unterwerfen. Die Ausbeute beträgt 77% d. Th., berechnet auf das Säure-chlorid. Der *rac.* Iso-pilopalkohol ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit.

3.513 mg Sbst.: 7.554 mg CO₂, 2.502 mg H₂O. — 3.276 mg Sbst.: 7.014 mg CO₂, 2.502 mg H₂O.

C₇H₁₂O₃. Ber. C 58.30, H 8.40.
Gef. „ 58.64, 58.39, „ 7.97, 8.55.

rac. Iso-pilopylbromid (XV).

Man löst 3.73 g *rac.* Iso-pilopalkohol in 3.6 g Chloroform und gibt allmählich eine Lösung von 1.7 g Phosphortribromid in 10.6 g Chloroform zu. Dann erhitzt man die Reaktionsmasse 9 Stdn. auf dem Wasserbade auf 70—80°, destilliert das Chloroform ab und gibt 15—20 ccm Eiswasser zu, bis sich 2 Schichten deutlich gebildet haben. Das in der unteren Schicht befindliche Bromid trennt man ab, wäscht es mit wenig Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert im Vakuum: Sdp._{0.06} 91°. Ausbeute 93% d. Th. Das *rac.* Iso-pilopylbromid ist eine schwere, farblose Flüssigkeit.

0.1075 g Sbst.: 0.0972 g AgBr.
C₇H₁₁O₂Br (207.008). Ber. Br 38.61. Gef. Br 38.48.

rac. Iso-pilopyljodid.

Man mischt 4.5 g Bromid mit einer Lösung von 3.3 g Natriumjodid in 22 ccm trockenem Aceton und läßt über Nacht bei 15—20° stehen. Das ausgefallene Natriumbromid filtriert man ab, destilliert $\frac{2}{3}$ des Acetons über und gießt den Rest in Wasser. Das sich ausscheidende Öl trennt man ab,

⁵⁾ Der zu benutzende Wasserstoff wurde erst gereinigt, indem er durch folgende Lösungen geleitet wurde: alkalische Bleiacetat-, gesättigte Sublimat-, Silbernitrat-, gesättigte Kaliumpermanganat-Lösung, 50-proz. Alkalilauge, konz. Schwefelsäure und zum Schluß über Phosphorsäure-anhydrid. ⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 54, 61 [1896].

entfärbt es durch Schütteln mit Quecksilber, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert im Vakuum: Sdp._{0.13} 94°. Ausbeute 90 % d. Th. Das *rac.* Iso-pilopyljodid ist eine schwere, kaum gelbliche Flüssigkeit.

rac. Homo-isopilopsäurenitril (XVI).

Man löst 2.91 g *rac.* Iso-pilopyljodid in 4.5 ccm absol. Alkohol und gibt 0.745 g feingepulvertes Kaliumcyanid zu. Man erhitzt das Gemisch 10 Stdn. auf dem Wasserbade unter häufigem Schütteln, filtriert nach Erkalten und destilliert den Alkohol unter vermindertem Druck ab. Die hinterbleibende Flüssigkeit filtriert man noch einmal, trocknet sie mit Natriumsulfat und destilliert unter 0.3 mm von 112—118°. Ausbeute 78 % d. Th. Das Nitril ist eine farblose Flüssigkeit.

8.10 mg Sbst.: 0.632 ccm N (24°, 750 mm).

C₈H₁₁O₂N (153.096). Ber. N 9.15. Gef. N 8.62.

rac. Homo-isopilopsäure-äthylester (VIII).

Man löst 1.63 g Nitril in 0.5 ccm absol. Alkohol, gibt langsam ein abgekühltes Gemisch von 2.1 ccm absol. Alkohol und 1.58 ccm konz. Schwefelsäure hinzu, und erhitzt 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade. Dann gießt man das Gemisch in 45 ccm Eiswasser, extrahiert das sich abscheidende Öl mit Äther, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und unterwirft das zurückbleibende Öl einer Vakuum-Destillation: Sdp._{0.05} 98°. Ausbeute 65.7 % d. Th. Der Ester ist ein farbloses, bewegliches Öl.

3.072 mg Sbst.: 6.726 mg CO₂, 2.235 mg H₂O.

C₁₀H₁₆O₄ (200.13). Ber. C 59.96, H 8.06.

Gef. „ 59.71, „ 8.14.

rac. Homo-isopilopsäure (I).

Man erhitzt 1.4 g *rac.* Homo-isopilopsäure-äthylester 9 Stdn. mit überschüssiger 15-proz. Salzsäure. Nach dem Abkühlen destilliert man das Wasser und die Salzsäure unter vermindertem Druck über. Zur Befreiung der Homo-isopilopsäure von den in geringer Menge beigemengten Verunreinigungen neutralisiert man den Rückstand mit 10-proz. Bicarbonatlösung und extrahiert mit Äther. Die so erhaltene Lösung von homo-isopilopsäurem Natrium versetzt man mit Salzsäure bis zur Kongorot-Reaktion und extrahiert mehrfach mit Äther. Den Auszug trocknet man mit Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und unterwirft die als farbloses Öl zurückbleibende *rac.* Homo-isopilopsäure einer Vakuum-Destillation: Sdp._{0.1} 155°. Die destillierte Säure erstarrt krystallinisch und wird nach Umlösen aus Äther in schneeweißen Krystallen erhalten. Schmp. 74.2°.

3.724 mg Sbst.: 7.584 mg CO₂, 2.320 mg H₂O.

C₈H₁₂O₄ (172.1). Ber. C 55.78, H 7.03.

Gef. „ 55.54, „ 6.98.

Zum Schluß halten wir es für unsere Pflicht, dem Mitglied der Akademie, Hrn. Prof. A. E. Tschitschibabin, der uns die Anregung zu unseren Arbeiten auf diesem Gebiete gegeben hat, unsern Dank auszusprechen.