

333. N. A. Preobrashenski, A. M. Poljakowa und W. A. Preobrashenski: Über die Alkaloide der Jaborandi-Blätter, X. Mitteil.: Synthese und Isomerisation des *racem.* Pilocarpins.

[Aus d. „Lasyn“-Laborat. d. Akad. d. Wissensch. d. U. d. S. S. R. für Erforsch. u. Synthese pflanzl. u. tierisch. Stoffe.]

(Eingegangen am 8. Juni 1936.)

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Darstellung des synthetischen *racem.* Pilocarpidins und *racem.* Pilocarpins.

Im wesentlichen ist die Synthese wie die der anderen, früher von uns dargestellten Isomeren durchgeführt worden. Wir gingen von der *racem.* Pilopsäure aus und parallel damit stellten wir viele der beschriebenen *racem.* Produkte noch durch Mischen der entsprechenden *d*- und *l*-Isomeren dar. Es ist interessant, zu vermerken, daß bei der Bestimmung der spezif. Drehung der Ester der optisch aktiven Homopilopsäuren in Acetylentetrachlorid sofort nach der Herstellung der Lösungen hohe Drehungen beobachtet werden, die allmählich sinken und nach einigen Stdn. konstant bleibende Werte erreichen.

Bei der Durchführung der Synthese von *racem.* Pilocarpin sind oft Umgruppierungen in die entsprechenden Iso-Verbindungen beobachtet worden. Nur bei Einhaltung gewisser milder Reaktionsbedingungen, durch sorgfältige Vermeidung von Alkalitäts-Steigerungen über eine gewisse Norm hinaus und durch möglichste Abkürzung der Versuchsdauer gelingt es, die Isomerisation zu vermeiden.

Zum Schluß führten wir die Isomerisation des erhaltenen *racem.* Pilocarpins durch: beim Erwärmen mit Natriumalkoholat geht es in das stabile Isomere, das *racem.* Iso-pilocarpin, über.

Beschreibung der Versuche.

Das Diazomethyl-*racem.*-pilopyl-keton wurde nach demselben Verfahren dargestellt, wie es gelegentlich der *d*-Pilocarpin-Synthese für das Diazomethyl-*d*-pilopyl-keton beschrieben worden ist¹⁾. Die Verbindung stellt schwach gelbliche, in Äther wenig lösliche Krystalle dar. Schmp. 113—113.5°. Ausbeute 85% d. Th.

9.008 mg Sbst.: 1.245 ccm N (21°, 755 mm).

$C_8H_{10}O_3N_2$ (182.08). Ber. N 15.38. Gef. N 15.59.

Das Diazomethyl-*l*-pilopyl-keton wurde nach demselben Verfahren dargestellt: Schwach gelbliche Krystalle. Schmp. 105—107°. Ausbeute 78% d. Th.

6.499 mg Sbst.: 0.894 ccm N (22°, 756 mm).

$C_8H_{10}O_3N_2$ (182.08). Ber. N 15.38. Gef. N 15.51.

racem. Homopilopsäure-äthylester wurde aus 5 g Diazoketon in 160 ccm absol. Alkohol und 0.4 g Silberhydroxyd in 18 ccm absol. Alkohol dargestellt: farblose, bewegliche Flüssigkeit. Sdp._{0.5} 116—118°. Ausbeute 84% d. Th. d_4^{20} 1.1089; n_D^{20} 1.4568. MR (berechnet aus Atom-Refraktionen) 49.48; MR (gefunden) 49.13.

3.747 mg Sbst.: 8.206 mg CO₂, 2.720 mg H₂O.

$C_{10}H_{18}O_4$ (200.13). Ber. C 59.96, H 8.06. Gef. C 59.73, H 8.12.

¹⁾ B. 68, 851 [1935].

d-Homopilopsäure-äthylester aus der Lösung von 5.09 g Diazomethyl-*d*-pilopyl-*keton* in 110 ccm absol. Alkohol bei 40° und dem Gemisch von 0.4 g Silberhydroxyd und 18 ccm absol. Alkohol: farblose, bewegliche Flüssigkeit. Sdp._{0.01} 106—108°, Sdp._{0.01} 116—118°. Ausbeute 83.3 % d. Th. d_4^{20} 1.1101; n_D 1.4569. MR (berechnet) 49.48; MR (gefunden) 49.10.

0.7074 g Sbst. in 38.9373 g Acetylentetrachlorid im 2-dm-Rohr bei 25° und d_4^{20} 1.5873; α_D : +3.64°; $[\alpha]_D^{25}$: +64.26°.

l-Homopilopsäure-äthylester aus 2.9 g *l*-Diazoketon in 67 ccm absol. Alkohol und 0.228 g Silberhydroxyd in 10 ccm absol. Alkohol. Sdp._{0.5} 115—117°. d_4^{20} 1.111; n_D 1.4614. MR (ber.) 49.48; MR (gef.) 49.46.

0.7122 g Sbst. in 38.9350 g Acetylentetrachlorid im 1-dm-Rohr bei 21° und d_4^{20} 1.5874; α_D = -2.69, $[\alpha]_D^{21}$: -94.33; am folgd. Tag bei 20°: α_D = -1.83°, $[\alpha]_D^{20}$: -64.17°. Im 2-dm-Rohr bei 21°: α_D = -4.53°, $[\alpha]_D^{21}$: -79.43°; am folgd. Tag bei 20°: α_D = -3.60°, $[\alpha]_D^{20}$: -63.13°.

racem. Homopilopsäure wurde durch Verseifung des *racem.* Homopilopsäure-äthylesters mit Salzsäure (1:2) im Laufe von 2 Stdn. erhalten: schneeweiße Krystalle. Schmp. 106—107°. Ausbeute nach Umkrystallisieren aus Äther 94 % d. Th.

0.1302 g Sbst.: 0.2653 g CO₂, 0.0813 g H₂O.

C₈H₁₂O₄ (172.1). Ber. C 55.78, H 7.03. Gef. C 55.57, H 6.99.

Diazomethyl-*racem.*-homopilopyl-*keton*: Das aus 5 g Homosäure erhaltene Homopilopsäure-chlorid wurde in ätherischer Lösung in gekühlte äther. Diazomethan-Lösung gegossen. Aus dem über Nacht in Eis aufbewahrten Gemisch war ein geringer Diazoketon-Niederschlag ausgefallen. Zur vollständigeren Ausfällung wurde das Gemisch eingengt. Der Diazoketon-Niederschlag wurde abfiltriert: 5.06 g = 88.7 % d. Th. Schmp. 60—62°.

8.250 mg Sbst.: 1.049 ccm N (21°, 755 mm).

C₈H₁₂O₄N₂ (196.09). Ber. N 14.27. Gef. N 14.37.

Diazomethyl-*d*-homopilopyl-*keton*: *d*-Homopilopsäure wurde in ihr Chlorid übergeführt und dieses, genau wie bei Diazomethyl-*racem.*-homopilopyl-*keton* beschrieben, mit Diazomethan behandelt. Schwach gelbliche Krystalle. Schmp. 80—81°.

Chlormethyl-*racem.*-homopilopyl-*keton* wurde durch Einleiten eines trocknen Chlorwasserstoffstromes in die ätherische Lösung des krystallinischen Diazomethyl-*racem.*-homopilopyl-*ketons* unter Kühlung dargestellt. Schneeweiße Krystalle. Schmp. 64—64.5°. Ausbeute fast quantitativ.

0.1379 g Sbst.: 0.0974 g AgCl.

C₈H₁₂O₄Cl (204.56). Ber. Cl 17.33. Gef. Cl 17.48.

Chlormethyl-*l*-homopilopyl-*keton* wurde über die *l*-Homopilopsäure mit 91-proz. Ausbeute (berechnet auf den verwendeten *l*-Homopilopsäure-ester) erhalten. Lange, schneeweiße, in warmem Äther, Benzol und Alkohol gut lösliche Nadeln. Reizt die Haut, führt zu Ekzem. Schmp. 82.5° bis 83.5°.

0.2612 g Sbst. in 39.6054 g Acetylentetrachlorid im 1-dm-Rohr bei 22° und d_4^{20} 1.5962; α_D = -1.04°, $[\alpha]_D^{22}$: -99.45°. Im 2-dm-Rohr bei 22°: α_D = -2.08°, $[\alpha]_D^{22}$: -99.45°. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Äther: 0.1527 g Sbst. in 15.7775 g Acetylentetrachlorid im 1-dm-Rohr bei 22° und d_4^{20} 1.5996; α_D = -1.56°, $[\alpha]_D^{22}$: -102.06°.

Phthalimidomethyl-*racem.*-homopilopyl-keton wurde durch Erhitzen des Chlorketons mit Phthalimid-Kalium in absol. Alkohol erhalten. Bei dieser Reaktion trat außerordentlich leicht Isomerisation zu Phthalimidomethyl-*racem.*-homoisopilopyl-keton ein. Jedoch fand diese Isomerisation unter bestimmten, von uns ausgearbeiteten Bedingungen nicht statt, und es konnte reines Phthalimidomethyl-*racem.*-homopilopyl-keton erhalten werden. Dieses bildete nach Umkrystallisieren aus absol. Alkohol farblose, in Wasser unlösliche, in Benzol gut lösliche Krystalle. Schmp. 142.5° bis 143°. Ausbeute 62% d. Th.

Aminomethyl-*racem.*-homopilopyl-keton-Hydrochlorid wurde durch 6-stdg. Kochen des Phthalimid-Derivats mit verd. Salzsäure (1:1) dargestellt. Schneeweiße, in Wasser und Alkohol gut lösliche Krystalle. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol ist der Schmp. 163—164°. Ausbeute 67.9% d. Th.

8.941 mg Subst.: 0.510 ccm N (18°, 784 mm).

$C_9H_{16}O_2NCl$ (221.6). Ber. N 6.32. Gef. N 6.34.

racem. Pilocarpidin-thiol-(2) wurde durch Erhitzen eines Gemisches der Amino-Verbindung mit Kaliumrhodanid in wäbr. Lösung auf dem Wasserbade erhalten. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte Produkt schmolz bei 203—204°. Ausbeute 72% d. Th. Dank der verschiedenen Löslichkeit des Pilocarpidin-thiols-(2) und der entsprechenden Iso-Verbindung war es in diesem Stadium leicht, das Präparat durch Umkrystallisieren von Beimengungen der Iso-Verbindung zu befreien, welche letztere bei nicht genügend genauem Einhalten der Bedingungen während der vorangehenden Reaktionen entstanden sein könnte.

racem. Pilocarpidin-Base wurde durch Oxydation des *racem.* Pilocarpidin-thiols-(2) in wäbr. Lösung dargestellt. Farblose, in Chloroform lösliche Krystalle. Schmp. 128—129°.

racem. Pilocarpin und sein Nitrat: Die *racem.* Pilocarpidin-Base wurde durch Einwirkung von Methyljodid und sich anschließende Operationen in die *racem.* Pilocarpin-Base übergeführt. Das *racem.* Pilocarpin-nitrat krystallisiert aus absol. Alkohol in schneeweißen Krystallen. Schmp. 139—140°.

8.498 mg Subst.: 1.198 ccm N (20°, 742 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N_3$ (271.14). Ber. N 15.50. Gef. N 15.71.

Isomerisation des *racem.* Pilocarpins zu *racem.* Isopilocarpin: Zu 0.05 g Natrium in 1 ccm absol. Alkohol wurde eine Lösung von 0.45 g *racem.* Pilocarpin-nitrat in 2 ccm absol. Alkohol hinzugefügt. Nach 12-stdg. Erhitzen wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde vorsichtig und unter Kühlung mit Wasser zersetzt und mit verd. Salzsäure (1:1) neutralisiert. Die saure Lösung wurde mit Chloroform extrahiert, die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Sirup in Wasser gelöst und mit Salpetersäure neutralisiert. Es fiel dabei der krystallinische Niederschlag des reinen *racem.* Isopilocarpin-nitrats aus. Bei langsamer Abscheidung konnten aus dem Filtrat bis zu 1 cm lange Krystalle erhalten werden. Aus absol. Alkohol glänzende, weiße Krystalle. Schmp. 134—135°. Ausbeute fast quantitativ. Eine Mischprobe mit synthetischem *racem.* Isopilocarpin schmolz gleichfalls bei 134—135°. Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (*racem.* Pilocarpin) schmolz bei 105—110°.