

stofftetroxyd störte nicht, da er ja in dem Fällungsmittel sich glatt löst. Es wurden  $\frac{2}{3}$  Mol. (44 g) Aluminiumchlorid in 2 Mol. (160 g) Brom-benzol verteilt und dazu die Lösung von 1.1 Mol. (50 g) Stickstofftetroxyd in 1 Mol. (80 g) Brom-benzol gegeben. Die Masse erstarrte nach dem Eintragen des Stickstofftetroxyds bei etwa 5°. Es wurde nunmehr sehr rasch unter kräftigem Schütteln viel getrockneter Petroläther hinzugegeben und hierbei eine gelbe pulverige Masse erhalten. Diese wurde unter Ausschluß der Feuchtigkeit der Luft abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Nach dem Verdampfen des Petroläthers im Vakuum-Exsiccator über Phosphor-pentoxyd wurden 453 g erhalten, d. h. 90% d. Th. 100 g dieses Produktes lieferten bei der Zersetzung mit Eiswasser 58 g Nitro-brom-benzol, d. h. 94% d. Th. Beim Eintragen der Masse in verd. Natronlauge erhält man neben dem Nitro-chlor-benzol eine entsprechende Menge von Natrium-nitrit, die durch Titration bestimmt werden kann. Über diese Versuche soll in einer ausführlicheren Abhandlung berichtet werden.

#### V. Versuch zur Chlorierung des Komplexes.

In 284 g Benzol wurden 280 g Aluminiumchlorid eingetragen und dazu bei etwa 20 bis 23° 92 g Stickstofftetroxyd eingerührt. Darauf wurde bei 25° 3 Stdn. unter gutem Rühren Chlor durch die Masse geleitet. Eine Gewichtszunahme konnte nicht beobachtet werden. Nach Aufgießen der Masse auf Eis und Verarbeitung in bekannter Weise wurden etwa 60 g Benzol, ca. 124 g Chlor-benzol und 120 g Nitro-benzol neben einer geringen Menge Rückstand erhalten. Der Versuch zeigt, daß der Komplex unter den gegebenen Umständen kein Chlor aufnimmt. Das letztere wurde im wesentlichen für die Chlorierung von unverändertem Benzol verbraucht. Das Resultat steht im Einklang mit Versuch If, durch den nachgewiesen wurde, daß auch Stickstofftetroxyd auf den Komplex nicht einwirkt.

#### 402. Wolfgang Langenbeck: Über die Isomerie zwischen Pilocarpin und Iso-pilocarpin.

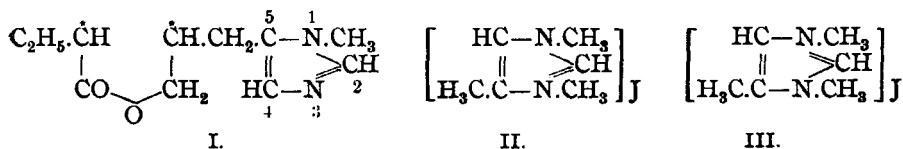
[Aus d. Chem. Institut d. Techn. Hochschule Karlsruhe.]  
(Eingegangen am 29. Oktober 1924.)

Über die Konstitution des Pilocarpins, des pharmakologisch wichtigen Alkaloids der Jaborandi-Blätter, sind wir durch eine Reihe von Arbeiten ziemlich genau unterrichtet<sup>1)</sup>. Nicht sicher aufgeklärt ist bisher die Natur der Isomerie zwischen Pilocarpin und seinem Nebenalkaloid Iso-pilocarpin. Diese Frage ist auch für die Konstitution des Hauptalkaloids von Bedeutung, da die Konstitutionsaufklärung zum Teil am Iso-pilocarpin durchgeführt wurde. Beide Alkaloide lassen sich leicht ineinander umlagern, und sie wurden daher schon früh als enantio-stereomere Verbindungen betrachtet<sup>2)</sup>, zumal auch das Pilocarpin nach der jetzt gebräuchlichen Formel I zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt. Pinner<sup>3)</sup> dagegen glaubte, im chemi-

<sup>1)</sup> Literatur s. Wolfenstein, Pflanzenalkaloide, 3. Aufl., S. 378 [1922].

<sup>2)</sup> Jowett, P. Ch. S. 21, 172 [1905]; ferner neuerdings Polonowski, Bl. [3] 31, 1314 [1922].

<sup>3)</sup> Pinner und Schwarz, B. 35, 2442 [1902]; Pinner, B. 38, 1510 [1905].



schen Verhalten der beiden Alkaloide größere Unterschiede festgestellt zu haben, und nahm daher an, daß sich im Iso-pilocarpin die Seitenkette am Imidazol-Kern in der 5-Stellung, im Pilocarpin dagegen in der 4-Stellung befinde.

Es läßt sich leicht zeigen, daß die Annahme von Pinner nicht zutrifft. Pyman<sup>4)</sup> hat nämlich gefunden, daß die Jodmethylate von 1.4-Dimethylimidazol und 1.5-Dimethylimidazol (II und III, nach Werner formuliert) identisch sind. Daraus darf man schließen, daß allgemein die Jodmethylate von Imidazolen, die in 1-Stellung eine Methylgruppe, in 4-Stellung einen beliebigen Rest R tragen, identisch sind mit solchen, die R in der 5-Stellung enthalten. Auf das vorliegende Problem angewendet: Stünde im Iso-pilocarpin die Seitenkette in der 5-Stellung, im Pilocarpin dieselbe Kette in der 4-Stellung, so müßten ihre Jodmethylate identisch sein.

Isopilocarpin-Jodmethylat schmilzt bei 114<sup>05)</sup>. Pilocarpin-Jodmethylat ist noch nicht beschrieben. Es wurde durch 1/2-stdg. Erhitzen von Pilocarpin mit Methyljodid im Druckgefäß auf 100° als Sirup erhalten. Um zwei kristallisierte Vergleichspräparate zu bekommen, wurden beide Jodmethylate in wäßriger Lösung mit überschüssigem Silberchlorid einige Zeit geschüttelt, die entstandenen Chloride mit Platinchlorwasserstoffsäure gefällt und die Niederschläge aus angesäuertem, heißem Wasser umkrystallisiert.

Pilocarpin-Methyl-chloroplatinat, orangefarbene, rhombische Blättchen, Schmp. 223—224<sup>0</sup>.

5.175 mg Subst.: 1.185 mg Pt, 5.260 mg AgCl (nach Pregl).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pt}$ . Ber. Pt 22.85, Cl 24.90. Gef. Pt 22.90, Cl 25.14.

Iso-pilocarpin-Methyl-chloroplatinat, äußerlich seinem Isomeren sehr ähnlich, Schmp. 224—225<sup>0</sup>.

5.915 mg Subst.: 1.355 mg Pt, 5.910 mg AgCl.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Pt}$ . Ber. Pt 22.85, Cl 24.90. Gef. Pt 22.91, Cl 24.72.

Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Platinsalze ergab eine starke Depression, er lag bei etwa 210<sup>0</sup>.

Die Methyl-chloroplatinate — und damit auch die Jodmethylate — von Pilocarpin und Iso-pilocarpin sind also nicht identisch, somit kann auch keine 4.5-Isomerie vorliegen.

Es galt nun zu beweisen, daß die Isomerie tatsächlich im Bau der Seitenkette begründet ist. Dies mußte durch den Vergleich der Abbau-Säuren gelingen, die schon Jowett sowie Pinner und Mitarbeiter durch Oxydation des Pilocarpins und Iso-pilocarpins mit Permanganat erhalten hatten. Diese Säuren enthalten nämlich nicht mehr den Imidazol-Ring, eine Isomerie in der Seitenkette müßte also klar bei ihnen hervortreten, sie müßten ebenfalls isomer sein.

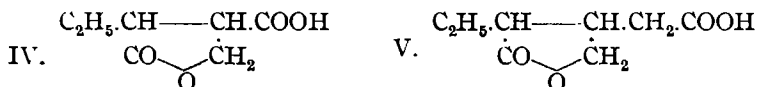
Jowett<sup>6)</sup> gewann durch Oxydation des Iso-pilocarpins ein Gemisch zweier Säuren von der Formel  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$  und  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ , die er Pilopsäure und Homo-pilopsäure nannte und für die er die Formeln IV und V wahrscheinlich machte. Pinner und

<sup>4)</sup> Soc. **97**, 1814 [1910].

<sup>5)</sup> Jowett, Soc. **77**, 473 [1900].

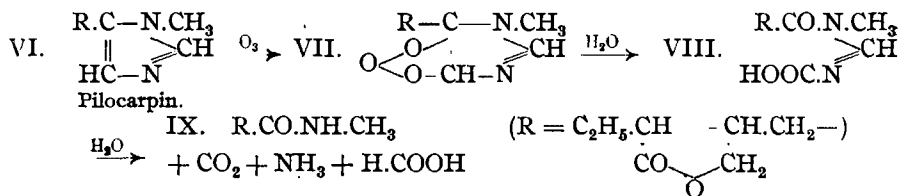
<sup>6)</sup> P. Ch. S. **17**, 198 [1901].

Mitarbeiter oxydierten hauptsächlich das Pilocarpin selbst und erhielten ebenfalls ein Gemisch zweier Säuren mit 7 und 8 C-Atomen. Nach Pinner und Schwarz<sup>7)</sup> sollen die Diamide der Säuren mit 8 C-Atomen aus Pilocarpin und Iso-pilocarpin identisch sein. Dieser Befund ist aber noch nicht beweisend für das vorliegende Problem, da die Art der Aufarbeitung eine Umlagerung der Säuren nicht ausschloß.



Es gelang mir nun, die Oxydation unter milderen Bedingungen durchzuführen und nachzuweisen, daß die entsprechenden Abbau-Produkte aus Pilocarpin und Iso-pilocarpin nicht identisch, sondern isomer sind. Die Isomerie der beiden Alkaloide liegt also sicher in der Seitenkette.

Sowohl Pilocarpin wie Iso-pilocarpin werden überraschend leicht schon durch 1-proz. Ozon angegriffen, und die Zersetzung der Ozonide liefert in guter Ausbeute einheitliche Stoffe, die nach Analyse und Verhalten unzweifelhaft Methylamide von Säuren der Zusammensetzung  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  sind. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich nach folgendem Schema:



Danach würde vom Ozon die Kohlenstoff-Doppelbindung des Imidazol-Kerns angegriffen, die übrigen Bindungen durch Hydrolyse gesprengt werden. Der Reaktionsmechanismus soll gelegentlich an einem einfachen Imidazol-Derivat näher verfolgt werden.

Wie die Gleichung zeigt, ist durch die Bildung der Methylamide auch die 5-Stellung der Seitenkette in beiden Alkaloiden erneut bestätigt worden. Bisher war sie nur dadurch bewiesen, daß bei der Destillation mit Natronkalk das 1,5-Dimethyl-imidazol gebildet wird<sup>8)</sup>, indes war bei dieser Behandlung eine Umlagerung möglich.

Für die Säure  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  aus Pilocarpin soll der Name Homo-pilopsäure beibehalten werden, die Säure aus Iso-pilocarpin mag entsprechend Homo-iso-pilopsäure genannt werden<sup>9)</sup>.

### Beschreibung der Versuche.

#### Homo-pilopsäure-methylamid (IX).

3 g reines Pilocarpin-Chlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst, mit dem doppelten Volumen 50-proz. Pottasche-Lösung versetzt und die Mischung mit Chloroform zweimal ausgeschüttelt. Der Chloroform-Auszug wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat gut getrocknet. Durch diese Lösung, deren Volumen etwa 50 ccm betrug, wurde mehrere Stunden mit einer Geschwindigkeit von 0.2 Litern in der Minute unter Eiskühlung ein 1-proz.

<sup>7)</sup> B. 35, 192 [1902].    <sup>8)</sup> Pyman, Soc. 97, 1814 [1910].

<sup>9)</sup> Es ist aber zu beachten, daß Jowetts „Homo-pilopsäure“, da sie aus Iso-pilocarpin gewonnen wurde, identisch sein muß mit der Säure, die hier Homo-iso-dilopsäure genannt wird. Dieser Namenwechsel ließ sich nicht vermeiden.

Ozon-Strom geleitet. Der austretende Gasstrom zeigte keinen Ozon-Geruch. Dieser trat erst auf, wenn alles Pilocarpin in das Ozonid verwandelt war.

Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung, aus der sich nur eine geringe Menge farbloses Harz ausgeschieden hatte, mit etwas Wasser versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gelinde gekocht. Dann wurde sie von dem Harz abgegossen und das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand erstarrte sofort krystallinisch. Er wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet., Ausbeute 2.2 g rohes Homo-pilopsäure-methylamid (= 97% d. Th.). Zur Reinigung kann man das Amid direkt aus Alkohol umkrystallisieren. In diesem Falle wurde es aber der Hochvakuum-Destillation unterworfen, um es unter denselben Bedingungen aufzuarbeiten, wie sein Isomeres, das sich nur auf diese Weise reinigen läßt. Bei 0.5 mm Druck und einer Badtemperatur von etwa 215° ging es als farbloser Sirup über, der sofort zu krystallisieren begann. Nach einmaligem Umkrystallisieren schmilzt es konstant bei 104°. Es bildet lange, glänzende Nadeln.

3.635 mg Sbst.: 7.845 mg CO<sub>2</sub>, 2.585 mg H<sub>2</sub>O. — 5.825 mg Sbst.: 0.376 ccm N (17°, 748 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 58.34, H 8.16, N 7.56. Gef. C 58.88, H 7.96, N 7.47.

Das Amid zeigt ein starkes Drehungsvermögen:

	t = 15°.
[α] <sub>633</sub> = + 103.7° (in Acetylen-tetrachlorid, c = 3.47)	
[α] <sub>578</sub> = + 127.7° („ „ „ c = 3.47)	
[α] <sub>546</sub> = + 147.0° („ „ „ c = 3.47)	
[α] <sub>486</sub> = + 252.9° („ „ „ c = 3.47)	

Es ist schwer löslich in Wasser und Äther, leichter in Alkohol, leicht in Essigester und Chloroform. Als Lacton löst es sich auch in Alkalien bei gelindem Erwärmen, bei stärkerem Erhitzen tritt Geruch nach Methylamin auf.

#### Homo-iso-pilopsäure-methylamid

wurde aus reinem Iso-pilocarpin-Chlorhydrat ebenso dargestellt wie sein Isomeres. Nur wurde die Chloroform-Lösung des Ozonids nach der Zersetzung im Scheidetrichter von der wäßrigen Schicht getrennt, getrocknet und dann erst das Chloroform im Vakuum abgedampft. Als Rückstand hinterblieb ein farbloses Öl, das bei der Destillation bei 0.5 mm Druck und einer Badtemperatur von etwa 210° überging. Das Destillat wurde erst nach längerem Stehen in der Kälte krystallinisch. Die Krystalle wurden unter schwachem Erwärmen in möglichst wenig Alkohol gelöst. Bei Zusatz von Wasser fiel das Amid als Öl aus, das beim Impfen und Reiben mit einem Glasstab sofort krystallisierte. Das Homo-iso-pilopsäure-methylamid bildet kleine Prismen vom Schmp. 53°. Es ist im allgemeinen leichter löslich als das Isomere.

2.610 mg Sbst.: 5.590 mg CO<sub>2</sub>, 1.935 mg H<sub>2</sub>O. — 16.885 mg Sbst.: 1.065 ccm N (16°, 764 mm). — 2.630 mg Sbst.: 0.163 ccm N (17°, 759 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 58.34, H 8.16, N 7.56. Gef. C 58.43, H 8.30, N 7.49, 7.29.

	t = 15°.
[α] <sub>633</sub> = + 74.5° (in Acetylen-tetrachlorid, c = 3.19)	
[α] <sub>578</sub> = + 93.9° („ „ „ c = 3.19)	
[α] <sub>546</sub> = + 104.9° („ „ „ c = 3.19)	
[α] <sub>486</sub> = + 173.5° („ „ „ c = 3.19)	

Homo-pilopsäure-methylamid und Homo-iso-pilopsäure-methylamid unterscheiden sich somit sehr erheblich in der Krystallform, dem Schmelzpunkt, der Löslichkeit und dem Drehungsvermögen.

Zur Hydrolyse wurde jede der beiden Verbindungen mit 2-n. Salzsäure 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, die salzsaure Lösung wiederholt mit Essigester extrahiert und dann eingedampft. Der Rückstand bestand in beiden Fällen aus reinem Methylamin-Chlorhydrat vom Schmp. 225°. Die Essigester-Auszüge hinterließen beim Abdampfen die Homo-pilopsäure und Homo-iso-pilopsäure als Öle, die noch nicht näher untersucht wurden.

Es bleibt nun noch die Frage zu beantworten, ob die Isomerie, die, wie gezeigt wurde, sicher in der Seitenkette liegt, Struktur- oder Stereoisomerie ist. Ist die bisher angenommene Formel der Homo-pilopsäure richtig, so ist wohl nur Stereoisomerie möglich. Die Untersuchung soll fortgesetzt werden.

Hrn. Prof. Freudenberg möchte ich für die freundliche Förderung meiner Arbeit auch an dieser Stelle herzlich danken. Ferner bin ich der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und der Japan-Stiftung für Unterstützung mit Geldmitteln, der Firma E. Merck, Darmstadt, für Überlassung von wertvollem Material zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

#### 403. Ernst Koenigs und Heinrich Geisler: Über 3-Oxy- $[\alpha, \beta]$ -pyrido-thiophen].

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 24. Oktober 1924.)

Das Erscheinen der Arbeit von Reindel<sup>1)</sup> über die Synthese eines Pyridin-indigos sowie derjenigen von Sucharda<sup>2)</sup> mit demselben Ziele veranlaßt uns, Versuche, die ähnliches bezwecken, zu veröffentlichen, obgleich sie noch nicht abgeschlossen sind. Wir hatten gleichfalls die Absicht, ein Pyridin-Analogon des Indigos darzustellen, aber da wir fürchteten, daß bei der Einwirkung von Chlor-essigsäure auf  $\alpha$ -Amino-pyridin die Anlagerung des Essigsäure-Restes an dem Pyridin-Stickstoff erfolgen werde — eine Möglichkeit, mit der auch Reindel rechnete, — sind wir von der  $\alpha$ -Pyrido-thioglykolsäure,  $C_5H_4N.S.CH_2.COOH$ , die bereits Marckwald, Klemm und Trabert<sup>3)</sup> erhalten haben, ausgegangen, um einen Pyridin-thioindigo zu gewinnen.

Das  $\alpha$ -Pyridylmercaptan ist durch die von Tschitschibabin und Seide<sup>4)</sup> aufgefundene, bequeme Methode zur Darstellung des  $\alpha$ -Aminopyridins ein verhältnismäßig leicht zugänglicher Stoff. In Übereinstimmung mit Marckwald<sup>5)</sup> fanden wir, daß beim Diazotieren in bei 0° gesättigter Salzsäure  $\alpha$ -Amino-pyridin fast vollständig in  $\alpha$ -Chlor-pyridin übergeht, wenn man das Natriumnitrit in nicht zu konzentrierter, wäßriger Lösung langsam zufließen läßt und gleichzeitig gasförmige Salzsäure einleitet;

1) F. Reindel, B 57, 1381 [1924].

2) E. Sucharda, Roczniki Chemji 3, 236 [1923]; C. 1924, III 659.

3) W. Marckwald, W. Klemm und H. Trabert, B. 33, 1556 [1900].

4) A. E. Tschitschibabin und O. Seide, ZK. 46, 1216 [1914].

5) W. Marckwald, B. 27, 1322 [1894].