

das bei 124—126° schmelzende Goldsalz aus, das nach dem Vermischen mit dem von Herzig und Meyer dargestellten Goldsalz vom Schmp. 120—124° bei 122—124° schmolz. 0.1214 g Sbst.: 0.0447 g Au. — $C_{10}H_{14}O_2N_2$, $H AuCl_4$. Ber. Au 36.92. Gef. Au 36.82.

Zur weiteren Charakterisierung dieser Base ist das Salz des 2.4.6-Trinitro-3-methyl- α -oxy-benzols geeignet. Man erhält es beim Vermischen von wäßrigen Lösungen von Pilocarpidin-Nitrat und Trinitro-*m*-kresol-Natrium als ölige Fällung, die nach längerem Stehen krystallinisch wird. Durch Lösen in wenig Äthylalkohol, Versetzen mit Wasser und Einengen im Vakuum erhält man derbe Krystalle, die bei 149—150° schmelzen.

0.1151 g Sbst.: 0.1952 g CO_2 , 0.0466 g H_2O .

$C_{17}H_{18}O_8N_6$. Ber. C 46.66, H 4.38. Gef. C 46.26, H 4.53.

Goldsalz des Pilocarpins: Wenn man das durch Fällung von Pilocarpin-Chlorhydrat mit Goldchlorid darstellbare krystallwasserhaltige Goldsalz aus Eisessig umlöst, so erhält man ein bei 124—125° schmelzendes Salz von der Zusammensetzung $C_{11}H_{16}O_2N_2$, $H AuCl_4$. Jowett⁸⁾ hat für das Pilocarpin-Goldsalz von der genannten Zusammensetzung den Schmp. 117—130° angegeben.

0.3210 g Sbst.: 0.1155 g Au. — $C_{11}H_{16}O_2N_2$, $H AuCl_4$. Ber. Au 35.97. Gef. Au 35.98.

Für das Goldsalz des Iso-pilocarpins wird von J. Herzig und Meyer der Schmp. 151—156° angegeben, während andere Autoren höhere Werte ermitteln. Wir haben das aus reinem Iso-pilocarpin erhaltliche Goldsalz aus Eisessig umkrystallisiert und hierdurch ein bei 159° schmelzendes Salz gewonnen.

0.2148 g Sbst.: 0.0773 g Au. — $C_{11}H_{16}O_2N_2$, $H AuCl_4$. Ber. Au 35.97. Gef. Au 35.99.

108. Ernst Späth und Otto Brunner: Zur Konstitution des Physostigmins.

[Aus d. I. u. II. Chem. Laborat. d. Universität in Wien.]

(Eingegangen am 31. Dezember 1924.)

Das von Jobst und Hesse¹⁾ entdeckte Physostigmin oder Eserin, das Hauptalkaloid der Calabarbohne, ist bereits von einer großen Anzahl von Autoren bearbeitet worden, ohne daß eine Aufklärung der Konstitution dieser Verbindung gelungen wäre. Immerhin sind aber schon einige bemerkenswerte Ergebnisse hinsichtlich des Aufbaues dieser Pflanzenbase erzielt worden. Da das Physostigmin, $C_{15}H_{21}O_2N_3$, bei der Einwirkung von Alkalien in Eserolin, $C_{13}H_{18}ON_2$, Methylamin und Kohlendioxyd zerfällt, schloß Salway²⁾ auf das Vorhandensein eines Urethanrestes entsprechend der Formel $NH(CH_3).CO.O(C_{13}H_{17}N_2)$, was Polonovski und Nitzberg³⁾ schließlich experimentell beweisen konnten, als es ihnen gelang, das Eserolin durch Einwirkung einer molekularen Menge von Methylisocyanat in Eserin zurückzuverwandeln. Von den Eigenschaften des Eserolins war von besonderem Interesse, daß beim Erhitzen des Jodmethylates dieser Verbindung im Vakuum ein Zerfall in eine sehr schwache Base $C_{10}H_{11}ON$ eintritt, die Physostigmol genannt wurde⁴⁾. Diese Verbindung ist im Gegensatz zum Alkaloid optisch inaktiv und löst sich leicht in Alkalien auf. Man konnte annehmen, daß hier ein Indol-Gebilde vorliegt, welches am Stickstoff eine Methylgruppe und am Benzolkern einen phenolischen Hydroxylrest trägt,

⁸⁾ Soc. 77, 478 [1900].

¹⁾ A. 129, 115 [1864], 141, 913 [1867]. ²⁾ Soc. 99, 2148 [1911], 101, 978 [1912].

³⁾ Bl. [4] 19, 27 [1916]. ⁴⁾ A. 401, 350 [1914], 406, 332 [1914].

und welches außerdem noch eine Methylgruppe an irgendeiner Stelle angegliedert hat.

Es war klar, daß man erst dann einen Einblick in die ziemlich komplizierten Verhältnisse der Konstitution des Physostigmins bekommen konnte, wenn der Aufbau des Physostigmols als des wichtigsten Abbauproduktes dieses Alkaloids geklärt erschien. Wir haben uns bereits vor längerer Zeit mit dieser Frage beschäftigt und wollten die Konstitution des Physostigmols durch Synthese der wahrscheinlichsten Verbindungen ermitteln. Vor kurzer Zeit erschien nun eine in Bargers Laboratorium durchgeführte interessante Arbeit von Stedman⁵⁾, in welcher die Konstitution des Physostigmols bewiesen wurde. Da aber zur Zeit, als wir von dieser Arbeit Kenntnis erhielten, auch unsere Ergebnisse weit fortgeschritten waren, ferner unsere synthetischen Versuche auf anderem Wege als die Stedmans⁶⁾ durchgeführt wurden, teilen wir im Folgenden unsere Resultate mit.

Nach der Methode von Zerewitinoff⁷⁾ konnten wir feststellen, daß im Eserolin nur ein aktives Wasserstoffatom vorhanden ist, nämlich das der phenolischen Hydroxylgruppe, während der Physostigmol-methyläther kein aktives Wasserstoffatom mehr zeigte. Damit war sichergestellt, daß der Stickstoff des Physostigmols tertiär sein und wahrscheinlich, den Ergebnissen von Herzig und Lieb⁸⁾ entsprechend, eine Methylgruppe tragen müsse. Unter der Annahme, daß im Physostigmol ein Indol vorliegt, blieb nur noch die Frage nach der Stellung der phenolischen Hydroxylgruppe und der zweiten Methylgruppe, die formelgemäß noch im Molekül vorhanden sein mußte, offen. Diese Frage haben wir auf synthetischem Wege gelöst. Aus Zweckmäßigkeitsgründen wählten wir nicht die *Bz*-Oxy-indole, sondern die entsprechenden Methoxy-indole, die wir dann mit dem Physostigmol-methyläther verglichen. Da die 5- und 6-Methoxy-indole leichter zugänglich schienen und eine solche Stellung der Methoxygruppe auch aus Analogiegründen zu bevorzugen war, stellten wir zunächst diese Verbindungen dar. Ehrenberg⁹⁾ hat bei der Zinkstaub-Destillation des Physostigmins 2- neben 1-Methyl-indol erhalten. Nahm man an, daß bei dieser pyrogenen Reaktion die Stellung der Radikale erhalten bleibt, was allerdings durchaus nicht sicher war, so kamen für die Synthese in erster Linie die 2-Methyl-oxy-indole in Betracht. Wir stellten diese Verbindungen wie auch die übrigen im allgemeinen nach der bekannten Methode von E. Fischer¹⁰⁾ über die Hydrazone dar. Allerdings zeigte sich dabei, daß die normale Indol-Schmelze zu keinem Resultate führte. Als wir aber die Reaktion im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 110° vornahmen, erhielten wir ziemlich glatt die erwünschten Produkte.

Auf diese Weise wurde aus 4-Methoxyphenyl-hydrazin und Aceton das 2-Methyl-5-methoxy-indol, aus 3-Methoxyphenyl-hydrazin und Aceton das 2-Methyl-6-methoxy-indol gewonnen. Beide Körper

⁵⁾ Soc. 125, 1373 [1924].

⁶⁾ Stedman kondensierte *asymm.* *p*-Äthoxyphenyl-methyl-hydrazin mit α -Keto-glutarsäure zu 5-Äthoxy-2-carboxyl-1-methyl-indol-3 essigsäure. Diese verliert beim Erhitzen 2 CO₂ unter Bildung von 5 Äthoxy-1,3-dimethyl-indol, das mit Physostigmol-äthyläther identisch war.

⁷⁾ B. 40, 2023 [1907]; 41, 2233 [1908]; ⁸⁾ M. 89, 285 [1918].

⁹⁾ Verh. d. Naturf. u. Ärzte 1898, 102; C. 1898, II 102.

¹⁰⁾ B. 17 559 [1884], 19, 1563 [1886]; A. 296, 116 [1896].

erwiesen sich aber nach der Reduktion zum Dihydro-indol und der darauffolgenden Methylierung am Stickstoff als nicht identisch mit dem Hydrophysostigmol-methyläther. Darauf wandten wir uns der Darstellung der analogen 3-Methylprodukte zu, von denen gleich das erste, das 3-Methyl-5-methoxy-indol, nach erfolgter Reduktion und Methylierung mit Dimethylsulfat, mit dem Hydrophysostigmol-methyläther übereinstimmte. Um den direkten Vergleich mit dem Physostigmol-methyläther durchführen zu können, stellten wir das *asymm.* 4-Methoxyphenyl-methyl-hydrazin dar, kondensierten diese Verbindung mit Propionaldehyd und führten anschließend die Indol-Schmelze im Vakuum aus. Das erhaltene Produkt war sowohl als solches als auch als Pikrat mit dem Physostigmol-methyläther bzw. dessen Pikrat identisch. Unsere Ergebnisse stimmten also mit den von Stedman auf anderem Wege erhaltenen überein.

Auf Grund der vorliegenden Resultate und der von Stedman ist erwiesen, daß dem Physostigmol die Konstitution eines 1.3-Dimethyl-5-oxy-indols zukommt. Da aber diese Verbindung aus dem Eserolin-Jodmethylat bei ziemlich hoher Temperatur sich bildet, wäre die Frage zu erwägen, ob der Indol-Komplex des Physostigmins im Eserin bereits vorhanden ist oder erst bei der Darstellung dieser Verbindung entsteht. Wir nehmen gegenwärtig an, daß die erstere Ansicht die zutreffende ist, und haben Versuche im Gange, welche uns weiteren Einblick in die Konstitution dieser Pflanzenbase verschaffen sollen.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 2-Methyl-5-methoxy-indols.

Ausgehend von *p*-Anisidin wurde nach Altschul¹¹⁾ 4-Methoxyphenylhydrazin dargestellt. Dessen Chlorhydrat wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, die berechnete Menge Natriumcarbonat zugegeben und dann Aceton in geringem Überschuß zugefügt. Nach kurzem Stehen krystallisierte das Hydrazon aus, welches leicht aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert werden konnte. Gelbe Nadeln vom Schmp. 60° (Vak.).

0.0919 g Sbst.: 0.2257 g CO₂, 0.0613 g H₂O. — 0.1724 g Sbst.: 23.50 ccm N (trocken, 16°, 734 mm).

C₁₀H₁₄ON₂. Ber. C 67.37, H 7.92, N 15.73. Gef. C 66.98, H 7.46, N 15.62.

0.5 g Aceton-4-methoxyphenylhydrazon wurden mit der gleichen Menge wasserfreien Chlorzinks im Vakuum auf 110° erhitzt. Sofort beim Schmelzen trat unter starker Gasentwicklung heftige Reaktion ein. Nach 3/4-stdg. Erhitzen auf 110° wurde überdestilliert und das gebildete Indol mit Wasserdampf übergetrieben. Die so erhaltene Substanz zeigte typischen Indol-Geruch und schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 85–86° Ausbeute: 0.18 g. Zur Analyse wurde die Substanz im evakuierten Röhrchen destilliert.

0.0895 g Sbst.: 0.2445 g CO₂, 0.0505 g H₂O. — 0.1319 g Sbst.: 9.9 ccm N (trocken, 18°, 752 mm).

C₁₀H₁₁ON. Ber. C 74.48, H 6.89, N 8.70. Gef. C 74.51, H 6.31, N 8.70.

0.4 g des Indolkörpers wurden mit Zinn und Salzsäure am Wasserbad 12 Stdn. erwärmt. Nach der Reduktion wurde mit Wasser verdünnt, zur

¹¹⁾ B. 25, 1849 [1892].

Entfernung nicht reduzierter Anteile die Lösung zuerst sauer ausgeäthert, dann alkalisch gemacht und das Dihydro-indol mit Äther ausgeschüttelt. Das erhaltene Öl wurde mit Dimethylsulfat und Lauge methyliert und die quaternäre Verbindung mit Lauge destilliert. Mit den Wasserdämpfen ging ein farbloses Öl über, das mit Äther aufgenommen wurde. Das Pikrat dieser Verbindung bildete hellgelbe Nadeln, welche im Vakuum bei 171–172° schmolzen. Da der Schmelzpunkt des Pikrates des Hydrophysostigmol-methyläthers bei 128–129° liegt, war somit die Nicht-Identität erwiesen.

4.213 mg Sbst.: 7.696 mg CO₂, 1.777 mg H₂O.

C₁₇H₁₈O₈N₄. Ber. C 50.22, H 4.47. Gef. C 49.82, H 4.72.

2-Methyl-6-methoxy-indol.

Versuche zur Darstellung des als Ausgangsmaterial notwendigen 3-Methoxyphenyl-hydrazins nach den Angaben von Franzen und Schmidt¹²⁾, Altschul¹³⁾, Bamberger und Kraus¹⁴⁾ führten zu keinen guten Ergebnissen. Wir kamen aber zum Ziele, als wir ähnlich wie Kermack, Perkin und Robinson¹⁵⁾ verfahren.

2.5 g *m*-Anisidin wurden in 10 ccm absol.-alkohol. konz. Salzsäure mit 2.6 ccm Amylnitrit bei –10° diazotiert und mit einer auf die gleiche Temperatur abgekühlten Lösung von Zinnchlorür in 50 ccm absol.-alkohol. Salzsäure (bereitet durch Lösen von 12 g Zinn in konz. Salzsäure, Abdampfen bis zur Trockene und Lösen in absol.-alkohol. Salzsäure) versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde bei Gegenwart von Eis alkalisch gemacht, ausgeäthert, das Hydrazin dem Äther mit verd. Salzsäure entzogen und in dieser Lösung mit Natriumacetat und Aceton zum Hydrazon umgesetzt.

Zur Analyse wurde das Hydrazin durch Abdampfen des Äthers im Vakuum und darauffolgende Hochvakuum-Destillation erhalten.

0.1054 g Sbst.: 18.6 ccm N (trocken, 12°, 740 mm).

C₇H₁₀ON₂. Ber. N 20.29. Gef. N 20.58.

Das Hydrazon wurde sodann mit der gleichen Menge wasserfreien Chlorzinks versetzt, $\frac{1}{4}$ Stde. im Vakuum auf 110° erhitzt und sodann im Vakuum überdestilliert. Das Indol wurde aus Petroläther umgelöst, die nicht krystallisierenden Anteile nochmals im Vakuum destilliert und wieder umgelöst, wodurch noch eine beträchtliche Menge gewonnen werden konnte. Die Substanz schmolz bei 102–103° und wurde in einer Ausbeute von 1.15 g erhalten.

Die Konstitution dieser Verbindung ist nicht völlig bewiesen, da der Ringschluß nach der entgegengesetzten Seite unter Bildung des 2-Methyl-4-methoxy-indols stattgefunden haben könnte. Doch ist es wahrscheinlich, daß die Kondensation vor allem in *p*-Stellung zur Methoxygruppe eingetreten ist.

5.075 mg Sbst.: 13.86 mg CO₂, 3.10 mg H₂O. — 3.015 mg Sbst.: 4.572 mg AgJ (nach Zeisel).

C₁₀H₁₁ON. Ber. C 74.48, H 6.89, CH₃O 19.25. Gef. C 74.50, H 6.83, CH₃O 20.04.

Der Indolkörper wurde reduziert und methyliert; das Pikrat des *N*-Methyl-dihydroindols erwies sich aber ebenfalls als nicht identisch mit dem Pikrat des Hydrophysostigmol-methyläthers. Es schmolz bei 144–145°.

3-Methyl-5-methoxy-indol.

Das Verfahren zur Darstellung dieses Körpers war dasselbe wie beim 2-Methyl-5-methoxy-indol, nur daß an Stelle von Aceton Propionaldehyd

¹²⁾ J. pr. [2] 96, 23 [1917].

¹³⁾ l. c.

¹⁴⁾ B. 29, 1829 [1896].

¹⁵⁾ Soc. 119, 1640 [1921].

zur Kondensation verwendet wurde. Der Indolkörper bildet ein schwach gelbstichiges Öl, welches im Hochvakuum bereits bei ungefähr 50–60° destillierte, jedoch vorläufig nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte¹⁶⁾.

0.0446 g Sbst.: 0.0646 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{10}H_{11}ON$. Ber. CH_3O 19.25. Gef. CH_3O 19.14.

Wenn man dieses Indol, ähnlich wie in früheren Fällen angegeben wurde, reduziert und am Stickstoff methyliert, so erhält man ein mit Wasserdämpfen flüchtiges *N*-Methyl-dihydroindol, welches mit dem Hydrophysostigmol-methyläther identisch ist. Die Pikrate beider Verbindungen und auch ihr Gemisch schmolzen bei 128–129°.

1.3-Dimethyl-5-methoxy-indol.

10 g *p*-Anisidin wurden in 10 ccm Methylalkohol gelöst und unter Kühlung mit 9 ccm Dimethylsulfat versetzt. Dabei kam die Flüssigkeit in lebhaftes Sieden. Nach dem Abflauen der Reaktion wurde noch 1 Stde. am Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt, sodann der Methylalkohol im Vakuum vertrieben. Es hinterbleibt ein Öl, das bald zu einer schwach violett gefärbten Krystallmasse erstarrte. Diese wurde in Wasser gelöst, mit Kalilauge versetzt und ausgeäthert. Der ätherische Rückstand, ein bräunliches Öl, wurde im Vakuum destilliert, wobei es bei 9 mm Druck und 111–113° vollständig als fast farbloses Öl überging. Diese Verbindung enthielt noch geringe Mengen *p*-Anisidin, welches beim Stehen zum Teil auskrystallisierte.

0.2206 g Sbst.: 0.5678 g CO_2 , 0.1555 g H_2O .

$C_8H_{11}ON$. Ber. C 70.02, H 8.09. Gef. C 70.19, H 7.89.

Das nur annähernd rein erhaltene *N*-Methyl-*p*-anisidin wurde in 10 ccm konz. HCl und 25 ccm Wasser gelöst und unter guter Kühlung mit einer Lösung von 6 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser tropfenweise versetzt. Die gebildete Nitroverbindung wurde mit Äther ausgeschüttelt, welcher dieselbe beim Abdestillieren als ein rotes, dunkles Öl hinterließ. Dieses wurde sofort ohne Reinigung weiter verarbeitet.

Es wurde mit 30 ccm Eisessig und 70 ccm Wasser versetzt und Zinkstaub unter Kühlung eingetragen. Schließlich wurde in warmem Wasser schwach erwärmt, bis Entfärbung eingetreten war. Der überschüssige Zinkstaub wurde dann abfiltriert, das Filtrat mit Eis versetzt und alkalisiert. Durch Ausäthern erhält man ein rotbraunes Öl, das bei 10 mm und 135–139° schwach rötlichgelb überdestillierte. Ausbeute: 2.64 g.

0.1054 g Sbst.: 16.8 ccm N (trocken, 15°, 743 mm).

$C_8H_{12}ON_2$. Ber. N 18.43. Gef. N 18.47.

Das so gewonnene Hydrazin wurde mit 2 ccm frisch destilliertem Propionaldehyd versetzt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde bei 50° im Vakuum das gebildete Wasser vertrieben, mit 2 g wasserfreiem Chlorzink versetzt und im Vakuum $\frac{1}{2}$ Stde. auf 110° erhitzt. Bei der darauf folgenden Destillation ging bei 10 mm Druck bei ca. 140–145° ein stark gelbstichiges Öl über. Dasselbe wurde zur Entfernung basischer Verunreinigungen im Äther gelöst und mit 5-proz. Salzsäure zweimal durchgeschüttelt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren des Äthers wurde nochmals der

¹⁶⁾ K. G. Blaikie und W. H. Perkin jun., Soc. 125, 329 [1924], welche diese Verbindung auf anderem Wege darstellten, beobachteten den Schmp. 66°.

Vakuum-Destillation unterworfen, wobei er als schwach gelbstichiges Öl übergang, das sofort erstarrte. Durch Umkrystallisieren und Sublimieren im Hochvakuum stieg der Schmelzpunkt auf 59–60°. Auch das Gemisch mit dem Physostigmol-methyläther schmolz bei der gleichen Temperatur. Die Ausbeute betrug 1.3 g.

0.0927 g Sbst.: 0.2560 g CO₂, 0.0624 g H₂O. – 0.0552 g Sbst.: 0.0737 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₁H₁₃ON. Ber. C 75.38, H 7.48, CH₃O 17.71. Gef. C 75.32, H 7.53, CH₃O 17.64.

Das aus der synthetischen Verbindung hergestellte Pikrat bildete aus Benzol rote Krystalle, die bei 116–117° schmolzen. Nach dem Vermischen mit Physostigmol-methyläther-Pikrat, das bei der gleichen Temperatur flüssig wurde, trat keine Änderung des Schmelzpunktes ein.

0.0652 g Sbst.: 0.1214 g CO₂, 0.0240 g H₂O.

C₁₇H₁₆O₈N₄. Ber. C 50.47, H 3.99. Gef. C 50.78, H 4.12.

Hydrophysostigmol-methyläther wurde in der folgenden Weise erhalten: Physostigmol-methyläther wurde etwa 24 Stdn. mit Zinn und Salzsäure bei 100° reduziert. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des nicht reduzierten Indols sauer mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde stark alkalisch gemacht und das Reduktionsprodukt mit Äther aufgenommen. Dasselbe wurde durch einen Überschuß von Dimethylsulfat und Kalilauge quaternär methyliert und das Reaktionsprodukt mit überschüssiger Kalilauge destilliert, wobei die tertiäre Base in der Hauptsache zurückgebildet wurde. Dieselbe wurde über das Pikrat gereinigt und nach dem Umlösen aus verd. Alkohol in Form von gelben, bei 128–129° schmelzenden Krystallen erhalten:

0.1012 g Sbst.: 0.0598 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₇H₁₆O₈N₄. Ber. CH₃O 7.64. Gef. CH₃O 7.81.

109. D. Holde und M. Selim: Zur Kenntnis der Thalliumsälze höherer aliphatischer Fettsäuren.

[Aus d. Techn.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 28. Januar 1925.)

Vor einiger Zeit¹⁾ hatten wir in Gemeinschaft mit W. Bleyberg gezeigt, daß sich Stearinsäure und Palmitinsäure, sowie deren Gemische (feste, gesättigte Säuren aus Cottonöl) von Ölsäure und deren Gemischen mit Linolsäure (flüssige, ungesättigte Säuren aus Cottonöl) unter bestimmten Versuchsbedingungen durch Überführung der Säuren mittels Thallosulfats in ihre Thalliumsälze quantitativ trennen lassen.

Die Salze der genannten gesättigten Säuren sind in der 1800-fachen Menge neutralen, etwa 51–56-volumproz. Alkohols bei Gegenwart einer geringen Menge gelösten Thalliumsulfats bei +15° praktisch unlöslich, diejenigen der Ölsäure und der Linolsäure in der etwa 300-fachen Menge des gleichen Lösungsmittels völlig löslich.

Die Thalliumsälze haben gegenüber den früher für derartige Trennungen mit unbefriedigendem Erfolg benutzten Bleisalzen den Vorzug, daß sie

¹⁾ Ztschr. d. Dtsch. Öl- u. Fett-Ind. 44, 277 u. 298 [1924], u. Z. Ang. 37, 885 [1924].