

Die Umwandlung des aus Wasser krystallisierten und bei 130–150° getrockneten, stark doppelbrechenden Thalliumsalzes verläuft reversibel temperatur-auf- und -abwärts unter plötzlicher Änderung der Polarisationsfarben und des Volums. Einzelne Krystallteile springen Zentimeter weit davon; die auf Glas geschmolzene und wieder erstarrte Masse erleidet keine wesentliche Lage-Änderung, doch bleibt der Umwandlungspunkt auch bei der bis auf 530° erhitzten Masse an der Änderung der Doppelbrechung gut kenntlich. Mikroskopisch temperatur-aufwärts gemessen, fand Heinz Borchert⁸⁾ den Übergangspunkt zwischen den beiden anisotropen Formen bei 123° (temperatur-abwärts mit geringer Unterkühlung bei etwa 114°). Durch Aufnahme von Zeit-Temperatur-Kurven ergab sich 120–123° als möglicher Umwandlungspunkt; der thermische Effekt war deutlich, aber auffallend klein. Der Schmelzpunkt liegt bei 527° (korr., $\pm 3^{\circ}$), unzersetzt, also etwas tiefer als der des Kaliumperrhenats. Die aus Wasser und aus Eisessig dargestellten Krystalle des Thalliumperrhenats zeigten keine Unterschiede im Verhalten.

Silberperrhenat

hat eine geringere Thermo-stabilität als die Alkalisalze und das Thalliumsalz. Eine dimorphe Verwandlung nach optisch anisotroper oder isotroper Seite wird unter dem Heiz-Polarisations-Mikroskop nicht sichtbar. Nach dem Eintauchen des Glasröhrchens mit Silbersalz in das auf 230° unterkühlte Salpeterbad und bei weiterem Erhitzen bräunt sich das Silbersalz ein wenig und schmilzt bei 430° (korr.) zu einer hellgelben, klaren Schmelze; bei etwa 455° (korr.) beginnt eine tiefgehende Zersetzung unter Bräunung und Gasentwicklung.

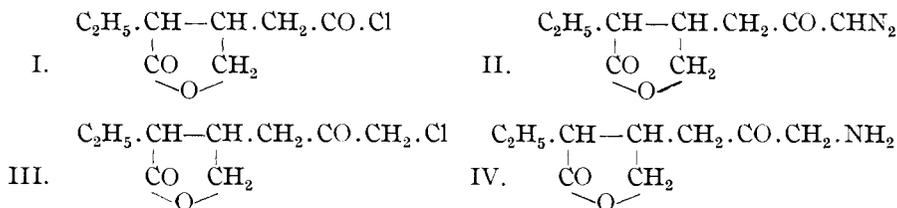
316. N. A. Preobraschenski, A. F. Wompe, W. A. Preobraschenski und M. N. Schtschukina: Über Alkaloide der Jaborandi-Blätter, III. Mitteil.: Synthese des Pilocarpins und des Pilocarpidins.

(Eingegangen am 15. August 1933.)

Das Pilocarpin ist raum-isomer mit dem Iso-pilocarpin und wurde von uns nach demselben Verfahren synthetisch dargestellt wie letzteres¹⁾. Als Ausgangsmaterial diente uns die mit der *d*-Homo-isopilopsäure enantiostereoisomere *d*-Homo-pilopsäure. Um die sehr leicht erfolgenden räumlichen Iso-Umgruppierungen zu vermeiden, mußten im Verlauf der ganzen Arbeit gewisse Operationen, wie zu starkes Erhitzen, Anwendung konz. Säuren, Alkalien und anderer, die Umgruppierung begünstigender Reagenzien, ausgeschaltet werden. Als Beispiel sei hier angeführt, daß während die *d*-Homo-isopilopsäure in hohem Vakuum leicht destilliert werden kann, die *d*-Homo-pilopsäure unter denselben Bedingungen sich quantitativ isomerisieren läßt. Derselbe Vorgang findet statt beim Kochen mit Säuren, z. B. beim Verseifen der Derivate. Aus diesem Grunde wählten wir zur Pilocarpin-Synthese das gleiche Verfahren, wie das bei der Iso-pilocarpin-

⁸⁾ Staats-Examens-Arbeit 1933. ¹⁾ II. Mitteil.: B. 66, 1187 [1933].

Synthese bereits beschriebene, nämlich die Überführung des *d*-Homopilopsäure-chlorids (I) in [Diazo-methyl]-*d*-homopilopyl-keton



(II), das dann durch Einwirkung von Chlorwasserstoff in [Chlor-methyl]-*d*-homopilopyl-keton (III) und weiter durch Einwirkung von Phthalimid-Kalium in das Amin IV übergeführt wurde. Mittels wäßriger Kaliumrhodanid-Lösung ließ sich aus letzterem das 2-Mercapto-4(5)-*d*-homopilopyl-imidazol erhalten, das dann durch Oxydation in Pilocarpidin übergeführt wurde; dieses war mit dem natürlichen, von Späth und Kunz²⁾ beschriebenen Alkaloid identisch und lieferte beim Methylieren das Pilocarpin. Das Nitrat des letzteren hatte den Schmp. 175.5–176.5° und war sowohl nach allen seinen Eigenschaften als auch nach dem Schmp. einer Mischprobe mit dem Nitrat des natürlichen Pilocarpins identisch.

Im ganzen Verlauf der Synthese ist von allen Zwischenprodukten nur das Chlor-keton zu isolieren und zu reinigen; alle anderen werden unmittelbar der weiteren Verarbeitung unterzogen.

Unser Verfahren der Pilocarpin-, Pilocarpidin- und Iso-pilocarpin-Synthesen eröffnet einen breiten Weg zur Synthese einer Reihe ihnen verwandter Substanzen; in dieser Richtung führen wir Versuche, die bereits die ersten erfolgreichen Resultate geliefert haben; hierüber hoffen wir in naher Zukunft berichten zu können.

Beschreibung der Versuche.

d-Homo-pilopsäure-chlorid (I).

10 g *d*-Homo-pilopsäure wurden mit 50 g Thionylchlorid gemischt, einige Stunden auf dem Wasserbade auf 50–60° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach nochmaligem mehrstündigem Erwärmen wurde das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Den Rückstand versetzten wir mit trockenem Benzol, das dann abdestilliert wurde; diese Operation wurde mehrmals wiederholt. Das *d*-Homo-pilopsäure-chlorid ist ein hellgelbes, dickes, zähes, charakteristisch riechendes Öl; es ist in Benzol und in Äther leicht löslich. Die Ausbeute ist quantitativ.

[Chlor-methyl]-*d*-homopilopyl-keton (III).

Aus 35 ccn Nitroso-methylurethan wurde eine absol.-ätherische Lösung von 2.87 Mol. Diazo-methan hergestellt. Diese Lösung wurde auf –15° abgekühlt und tropfenweise mit einer ätherischen Lösung von *d*-Homo-pilopsäure-chlorid versetzt; während dieser Operation findet eine

²⁾ B. 58, 513 [1925].

energische Entwicklung von Stickstoff-Bläschen statt. Die schwach gelbe Lösung wurde im Kältegemisch über Nacht stehen gelassen; dann von der geringen, flockenförmigen Ausscheidung abfiltriert und der Äther bis etwa zur Hälfte des ursprünglichen Volumens, 350–400 ccm, unter vermindertem Druck abdestilliert. Destilliert man den gesamten Äther ab, so hinterbleibt das Diazo-keton als dunkelgelbes, dickes Öl, das beim Aufbewahren ganz dunkel wird und sich allmählich unter Bläschen-Entwicklung zersetzt, beim Abkühlen auf -15° nicht krystallisiert, aber sich noch mehr verdickt; nach Entfernung des gesamten Äthers löst sich das Diazo-keton in Äther nicht mehr restlos auf, vielmehr bleibt der größere Teil auch bei Anwendung eines großen Überschusses an Äther ungelöst. Die ätherische Diazo-keton-Lösung wurde auf -15° abgekühlt und durch 1-stdg. Einleiten trocknen Chlorwasserstoffs zersetzt; es findet dabei starke Entwicklung von Stickstoff-Bläschen statt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert. Hierbei blieben öldurchtränkte Krystalle zurück; Ausbeute 9.72 g = 81.56% d. Th. Das aus Äther umkrystallisierte Chlor-keton schmolz bei $86-87^{\circ}$. Die langen, seidigen, schneeweißen Nadeln lösen sich gut in warmem Äther, Benzol, Acetylen-tetrachlorid und Alkohol, sind aber in Wasser unlöslich. Sie reizen die Haut und die Schleimhäute.

0.1539 g Sbst.: 0.2959 g CO_2 , 0.0897 g H_2O . — 0.1522 g Sbst.: 0.1089 g AgCl. — 0.1976 g Sbst.: 0.1400 g AgCl.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$. Ber. C 52.80, H 6.40, Cl 17.33.

Gef. „ 52.44, „ 6.52, „ 17.69, 17.52.

0.0223 g Sbst. in 1.6273 g Acetylen-tetrachlorid ($d = 1.5942$) im 0.5-dm-Rohr bei 17° : $\alpha_D = +1.26^{\circ}$; $[\alpha]_D^{17} + 115.35^{\circ}$.

[Phthalimido-methyl]-*d*-homopilopyl-keton.

2.11 g Chlor-keton wurden in 15 ccm absol. Alkohol gelöst, 2.06 g Phthalimid-kalium zugefügt und das Ganze 7.5 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Über Nacht schieden sich dann kleine, nadelförmige Krystalle ab; die Ausbeute an mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschenem und hiernach getrocknetem Produkt betrug 1.35 g = 41.53% d. Th. Eine weitere Menge des Produkts ließ sich folgendermaßen gewinnen: die Mutterlaugen wurden zur Trockne eingedampft, der krystallinische Rückstand im Soxhlet-Apparat mit trockenem Benzol extrahiert, das Benzol unter vermindertem Druck abgedampft und das zurückbleibende, dunkelgelbe Öl durch Verreiben mit einigen ccm absol. Äthylalkohol zur Krystallisation gebracht. Die abgesogenen und mit Alkohol gewaschenen Krystalle wurden getrocknet; sie wogen 0.44 g, so daß die Gesamtausbeute an Phthalimidoketon 55.07% d. Th. betrug. Die Substanz ist durch Krystallisation aus absol. Alkohol oder durch Sublimation leicht zu reinigen; sie bildet lange, farblose Nadelchen vom Schmp. $157-158.5^{\circ}$, die in Wasser unlöslich, aber in Benzol und Petroläther gut löslich sind.

6.198 mg Sbst.: 0.265 ccm N (27° , 748 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ (315.14). Ber. N 4.45. Gef. N 4.70.

0.0181 g Sbst. in 1.6328 g Acetylen-tetrachlorid ($d = 1.5942$) im 1-dm-Rohr bei 16° : $\alpha_D = +1.18^{\circ}$; $[\alpha]_D^{16} = +66.77^{\circ}$.

2-Mercapto-4(5)-*d*-homopilopyl-imidazol
(Pilocarpidinthiol-(2)).

1.35 g zerkleinertes Phthalimid-Derivat wurden mit 30 ccm 20-proz. Salzsäure versetzt und 6 Stdn. gekocht. Am folgenden Tage konnte die Ausscheidung der charakteristischen Nadeln des nicht in Reaktion getretenen Phthalimid-Derivates beobachtet werden. Nach Zusatz weiterer 40 ccm 20-proz. Salzsäure und neuem $7\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen setzte die abgekühlte Lösung Phthalsäure-Täfelchen ab: 0.6910 g (ber. 0.7114 g). Beim Eindampfen des Filtrats unter vermindertem Druck wurde das Hydrochlorid des [Amino-methyl]-*d*-homopilopyl-ketons in der Form charakteristischer Knäuelchen ausgeschieden. Die Verbindung wurde durch 5-maligen Zusatz von absol. Alkohol, der jedesmal unter vermindertem Druck abgetrieben wurde, getrocknet. Das so behandelte salzsaure Amino-keton wurde mit einer Lösung von 0.48 g Kaliumrhodanid in 2.0 ccm Wasser versetzt und die anfangs farblose Lösung ungefähr 5 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sie sich allmählich gelblich färbte und nach dem Erkalten gelbliche Krystalle abschied, die abgesaugt wurden. Die wäßrige Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit siedendem absol. Äthylalkohol extrahiert. Nach Abdampfen des Alkohols unter vermindertem Druck wurde die Substanz aus absol. Alkohol durch Ausfrieren krystallisiert, wobei 0.4070 g = 42.01 % d. Th. (berechnet auf das Phthalimid-Derivat) krystallisiertes Thiol gewonnen wurden. Es kann auch aus Wasser umkrystallisiert werden, doch ist es zweckmäßig, um Verluste zu vermeiden, Alkohol zu verwenden. Das Thiol bildet farblose Krystalle vom Schmp. 207—208.5°; beim Schmelzen zersetzen sie sich unter starker Dunkelfärbung. Die Verbindung löst sich gut in heißem Wasser, viel schlechter in kaltem, ziemlich gut in heißem, schlecht in kaltem Äthylalkohol; in Methanol ist sie ebenfalls löslich.

3.520 mg Sbst.: 0.386 ccm N (26°, 745.5 mm).

$C_{10}H_{11}O_2N_2S$ (226.17). Ber. N 12.39. Gef. N 12.03.

0.0115 g Sbst. in 0.8163 g Methylalkohol ($d = 0.7909$) im 1-dm-Rohr bei 14°: $\alpha_D = +1.37^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +122.96^\circ$.

Pilocarpin-Nitrat.

Eine Lösung von 0.0961 g Mercapto-pilocarpidin und 0.7000 g Eisenchlorid in 13 ccm Wasser wurde 3 Stdn. gekocht. Die anfangs dunkelgelbe Lösung hellte sich bald auf. Sie wurde über Nacht stehen gelassen und dann mit 3.25 ccm einer 50-proz. Pottasche-Lösung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Das ausgeschiedene Ferri-ferro-hydroxyd wurde abgesaugt und mit Wasser, dann mit Chloroform ausgewaschen. Das Gesamtvolumen der wäßrigen Lösungen wurde auf 28 ccm gebracht. Die wäßrigen alkalischen Lösungen wurden 10-mal mit insgesamt 100 ccm Chloroform extrahiert, der Chloroform-Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und dann das Chloroform unter vermindertem Druck auf dem Wasserbade abgedampft. Der Rückstand, ein ganz schwach gelbliches Öl, wurde, um die letzten Spuren Chloroform zu vertreiben, $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter vermindertem Druck bei 40—50° gehalten. Die Ausbeute an Pilocarpidin-Base ist quantitativ. Fügt man zu dieser Base 2 ccm Methyljodid, so tritt rasch Mischung ein, bald aber scheiden sich Öltröpfchen aus, und die Lösung trübt sich von neuem. Nach 16-stdg. Stehen wurde das überschüssige Methyljodid unter

Evakuieren abgetrieben und das zurückbleibende, schwach gelbe Öl 1 Stde. unter vermindertem Druck bei 40–50° gehalten. Das Öl wurde dann bei gelinder Wärme auf dem Wasserbade in 2.5 ccm Wasser gelöst und zur Lösung tropfenweise bis zu stark alkalischer Reaktion 10-proz. Pottasche-Lösung hinzugegeben. Die Pilocarpin-Base wurde durch 8-maliges Ausschütteln mit insgesamt 100 ccm Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand 1 Stde. bei 40–50° unter vermindertem Druck gehalten. Die zurückbleibende Pilocarpin-Base, ein hellgelbes, dickes Öl, wog 0.0525 g, während theoretisch aus 0.0961 g Thiol 0.0884 g zu erwarten waren. Die Base wurde auf dem Wasserbade in 1.5 ccm Wasser gelöst, mit 0.0412 g Salpetersäure ($d = 1.4$) in 1.5 ccm Wasser versetzt und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Um das zurückbleibende gelbliche Öl zum Krystallisieren zu bringen, wurde es 4-mal mit absol. Äthylalkohol versetzt und letzterer unter vermindertem Druck abgetrieben. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt; aus den alkohol. Mutterlaugen wurde durch Abdampfen unter vermindertem Druck und Ausfrieren noch eine weitere Menge Krystalle erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 0.0290 g = 25.17% d. Th. (berechnet auf Mercapto-pilocarpidin). Das Pilocarpin-Nitrat löst sich gut in Wasser, in heißem absol. Äthylalkohol und in Methanol, bedeutend schlechter in kaltem absol. Äthylalkohol. Beim Umkrystallisieren aus absol. Äthylalkohol bildet es sehr schöne, schneeweiße Krystalle. Zur Bestimmung des Schmelzpunktes einer Mischprobe mit dem Nitrat des natürlichen Pilocarpins wurde das erhaltene Produkt 2-mal, das natürliche 7-mal aus absol. Äthylalkohol umkrystallisiert. Die gefundenen Schmp. waren: beim Nitrat des synthetischen Pilocarpins 175.5–176.5°, bei dem des natürlichen 175–175.5°, bei dem Gemisch 175–176°.

3.167 mg Sbst.: 5.664 mg CO₂, 1.825 mg H₂O. — 9.321 mg Sbst.: 1.312 ccm N (22°, 745 mm).

C₁₁H₁₇O₃N₃ (271.14). Ber. C 48.68, H 6.32, N 15.50.

Gef. „ 48.78, „ 6.45, „ 15.65.

0.0166 g Sbst. in 1.1725 g Wasser im 1-dm-Rohr bei 21°: $\alpha_D = +1.17^\circ$; $[\alpha]_D^{21} = +82.64^\circ$.

Die optische Drehung des 7-mal umkrystallisierten Nitrats aus natürlichem Pilocarpin zeigte: 0.5732 g Sbst. in 22.2933 g Wasser im 2-dm-Rohr bei 11.5°: $\alpha_D = +4.17^\circ$; $[\alpha]_D^{11.5} = +81.09^\circ$.

Bei unseren ersten Versuchen hatten wir das Hydrochlorid des Aminoketons und das Nitrat des Pilocarpidins gleichfalls in reinem Zustande isoliert; dies führt jedoch zur Abnahme der prozentualen Ausbeute an Pilocarpin-Nitrat.

Das Hydrochlorid des [Amino-methyl]-*d*-homopilopyl-ketons, das nach dem Umkrystallisieren mit einer Ausbeute von 44.3% (berechnet auf das Phthalimid-Derivat) erhalten wurde, ist in Wasser, warmem Methylalkohol und absol. Äthylalkohol leicht löslich. Farblose Krystalle aus absol. Äthylalkohol; Schmp. 179–181°.

6.613 mg Sbst.: 0.395 ccm N (24.5°, 764.9 mm).

C₉H₁₆O₃NCl (221.6). Ber. N 6.32. Gef. N 6.60.

0.0221 g Sbst. in 1.0359 g Wasser im 0.5-dm-Rohr bei 12.75°: $\alpha_D = +0.96^\circ$; $[\alpha]_D^{12.75} = +90.00^\circ$.

Das Pilocarpidin-Nitrat, das mit einer Ausbeute von 82.17% d. Th. (berechnet auf Mercapto-pilocarpidin) erhalten wurde, löst sich gut in Wasser, sehr gut in heißem absol. Äthylalkohol, schlechter in kaltem. Es krystallisiert aus absol. Äthylalkohol in kleinen, glänzenden Nadelchen. Das synthetische Pilocarpidin-Nitrat schmilzt (unter Bläschen-Entwicklung) bei 132.5–133⁰, das synthetische Iso-pilocarpidin-Nitrat bei 112–113.5⁰, ihr Gemisch bei 110–112⁰.

3.832 mg Sbst.: 6.544 mg CO₂, 1.991 mg H₂O. — 10.587 mg Sbst.: 1.543 ccm N (21⁰, 754 mm).

C₁₀H₁₅O₅N₃ (257.12). Ber. C 46.67, H 5.88, N 16.34.

Gef. „ 46.57, „ 5.81, „ 16.45.

0.0208 g Sbst. in 0.5832 g Wasser im 1-dm-Rohr bei 19⁰: α_D = +2.56⁰; [α]_D¹⁹ = +71.78⁰.

Wir halten es für unsere Pflicht, unseren schon in der vorausgegangenen Arbeit zum Ausdruck gebrachten Dank an das Mitglied der Akademie A. E. Tschitschibabin auf alle unsere Arbeiten in diesem Gebiet auszudehnen, da er, als unser Lehrer, uns veranlaßt hat, dieses Thema zu wählen, und die Anfänge der Bearbeitung geleitet hat.

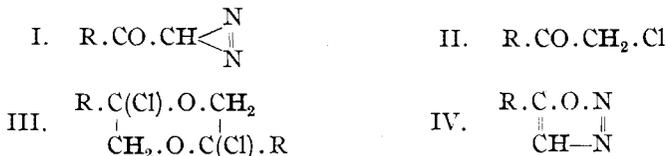
Moskau, 10. August 1933.

317. N. A. Preobrashenski und M. J. Kabatschnik: Über die Alkaloide der Jaborandi-Blätter, IV. Mittel.: Diazomethyl-racem.-isopilopyl-keton und seine Umwandlungsprodukte.

(Eingegangen am 26. August 1933.)

Für unsere Arbeiten über die Synthese der Jaborandi-Alkaloide brauchten wir das Diazomethyl-pilopyl-keton.

Zahlreiche Chemiker¹⁾ haben sich bereits mit der Reaktion zwischen Diazo-methan und den Chloriden organischer Säuren befaßt. Als Ergebnis ihrer Untersuchungen läßt sich folgendes feststellen: Bei niedrigen Temperaturen und bei allmählichem Zusatz der Säure-chlorid-Lösung zur überschüssigen Diazo-methan-Lösung entsteht fast ausschließlich das entsprechende Diazo-keton (I). Bei Zimmer-Temperatur und langsamem Zusatz der Diazo-methan-Lösung zur überschüssigen Säure-chlorid-Lösung bilden sich dagegen vorwiegend ω-Chlor-ketone (II). In einigen seltenen Fällen erhält man



¹⁾ M. Nierenstein u. Mitarbeiter, Journ. chem. Soc. London **107**, 1481 [1915], **117**, 1153 [1920]; Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 2551 [1924], **47**, 1728 [1925], **52**, 1504 [1930]; B. **60**, 1026 [1927], **61**, 797 [1928]; Nature **121**, 940 [1928], **122**, 313 [1928]. — Staudinger, B. **49**, 1978 [1916]. — Arndt u. Mitarbeiter, B. **60**, 1364 [1927], **61**, 1122, 1949 [1928]; Ztschr. angew. Chem. **40**, 1099 [1927]. — W. Bradley u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1928**, 1310; Nature **122**, 130 [1928]; Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 1558 [1930]. — Bradley u. Schwarzenbach, Journ. chem. Soc. London **1928**, 2904.