

242. A. M. Poljakowa, W. A. Preobrashenski und N. A. Preobrashenski: Über die Alkaloide der Jaborandi-Blätter, IX. Mitteil.: Die Synthese des racem. Iso-pilocarpins.

[Aus d. „Lasyn“-Institut d. Akad. d. Wissensch. d. U. d. S. S. R. für Erforsch. pflanzl. u. tier. Stoffe.]

(Eingegangen am 27. April 1936.)

Von dem Alkaloid Pilocarpin können, da es zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, 6 Stereoisomere existieren: die beiden natürlichen *d*-Pilocarpin und *d*-Iso-pilocarpin, ferner *l*-Pilocarpin und *l*-Iso-pilocarpin, sowie die entsprechenden Racemate.

Zur Ergänzung der von uns veröffentlichten Synthesen des *d*-Pilocarpins¹⁾ und des *d*-Iso-pilocarpins²⁾ haben wir die Synthese aller möglichen Pilocarpin-Stereoisomeren durchgeführt.

Durch die Synthese dieser Substanzen liegt ein interessantes Material für eine vergleichende pharmakologische Untersuchung vor, die die stereochemisch bedingte Verschiedenheit der physiologischen Wirkung dieser Alkaloide aufzuklären hätte.

Die Synthese des racem. Iso-pilocarpins aus racem. Iso-pilopsäure führten wir analog der des *d*-Pilocarpins aus *d*-Pilopsäure durch. Die Methodik haben wir aber dabei etwas abgeändert: früher stellten wir racem. Homo-isopilopsäure aus racem. Iso-pilopsäure auf dem Wege über Chlorid, Aldehyd, Alkohol, Halogenid, Nitril dar³⁾, während wir sie jetzt nach dem für *d*-Homo-pilopsäure beschriebenen Verfahren⁴⁾, d. h. über Diazomethyl-racem.-isopilopyl-keton, bereiteten. Jedoch änderten wir, verglichen mit der *d*-Homo-pilopsäure-Synthese, die Methode des Übergangs vom Diazo-keton zur Homo-Säure: wir erreichten ihn nach 3 verschiedenen Methoden, 1) über Oxysäureamide, 2) unmittelbar zur Säure, 3) und am besten über den Ester.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Darstellung des synthetischen racem. Iso-pilocarpidins und racem. Iso-pilocarpins. Über die Darstellung der übrigen stereoisomeren Pilocarpine werden wir alsbald berichten.

Beschreibung der Versuche.

racem. Homo-isopilopsäure-äthylester.

Die Lösung von 7 g des durch Einwirkung von Diazomethan auf das Hydrochlorid der racem. Iso-pilopsäure erhaltenen Diazomethyl-racem.-isopilopyl-ketons in 40 ccm absol. Alkohol wurde in eine Mischung von 0.55 g AgOH und 22 ccm absol. Alkohol eingerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Schütteln bis zum Aufhören der Stickstoff-Entwicklung (1 Stde.) auf 35—70° erwärmt. Nach Abkühlung wurde filtriert, der Alkohol unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert: Sdp._{0.5} 106—108°, Sdp._{0.5} 114°, Sdp._{2.5} 129—130°, Sdp._{4.5} 144—145°. Erhalten wurde ein farbloses, bewegliches Öl; Ausbeute 82.1% d. Th.

0.1396 g Sbst.: 0.3063 g CO₂, 0.1012 g H₂O.

C₁₀H₁₆O₄ (200.13). Ber. C 59.96, H 8.06. Gef. C 59.85, H 8.10.

d_4^{20} : 1.1018. n_D^{20} : 1.4548; Mol.-Refr: 49.27, ber. aus At.-Refraktionen 49.48.

¹⁾ B. 66, 1536 [1933].

²⁾ B. 66, 1187 [1933].

³⁾ B. 67, 710 [1934].

⁴⁾ B. 68, 850 [1935].

racem. Homo-isopilopsäure.

a) *racem.* Homo-isopilopsäure-äthylester wurde 2 Stdn. mit verd. Salzsäure (1:2) gekocht. Nach Abdestillieren des Wassers und der Salzsäure im Vakuum erstarrte der Rückstand bald zu Krystallen, die, aus Äther umgelöst, schneeweiß wurden: Schmp. 74.2°, Sdp._{1.0} 163°. Ausbeute 94% d. Th. bei Berechnung auf den Ester. Eine Mischprobe mit der von uns früher³⁾ dargestellten *racem.* Homo-isopilopsäure zeigte keine Depression.

0.0638 g Sbst. verbraucht, zum Neutralisieren in der Kälte 3.10 ccm, beim Kochen 6.20 ccm n_{10} -Natronlauge ($\lg T = 4.07400$).

$C_9H_{13}O_4$ (172.1). Ber. Äquiv.-Gew. 172.1, 86.05. Gef. Äquiv.-Gew. 173.2, 86.7.

b) Die Lösung von 2.83 g Diazo-keton in 50 ccm Wasser wurde zu einem Gemisch von 3 g Natriumthiosulfat, 2 g Silberhydroxyd und 100 ccm Wasser gefügt. Das Gemisch wurde unter Schütteln bis zum Aufhören der Stickstoff-Entwicklung auf 60° erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde es mit Salzsäure kongo-sauer gemacht, filtriert und mit Äther extrahiert; der Auszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der krystallinische Rückstand auf dem Tonteller getrocknet: Schmp. 72.5—74°. Eine Mischprobe mit der aus dem Ester dargestellten Säure zeigte keine Depression.

c) Zu einer Lösung von 3 g Diazo-keton in 10 ccm Alkohol wurden 36 ccm 2-n. Ammoniak und 2 ccm einer 10-proz. Silbernitrat-Lösung eingerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn., bis zum Aufhören der Stickstoff-Entwicklung, auf 35—70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 30—35° eingedampft. Der zurückgebliebene Sirup wurde mit überschüssiger verd. Salzsäure (1:1) gemischt und 3 $\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Nachdem die Salzsäure im Vakuum abdestilliert war, wurde der Sirup mit Natriumbicarbonat-Lösung behandelt, mit Äther extrahiert, mit Salzsäure angesäuert (Kongo-Reaktion) und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wurde mit Äther extrahiert, nach dessen Abdestillieren Krystalle vom Schmp. 73.5—74.2° zurückblieben. Eine Mischprobe mit der aus dem Ester erhaltenen Säure zeigte keine Depression.

Chlormethyl-*racem.*-homo-isopilopyl-keton.

Die *racem.* Homo-isopilopsäure wurde in ihr Chlorid (Sdp._{1.0} 122°) übergeführt, dann über das Diazomethyl-*racem.*-homo-isopilopyl-keton in das Chlormethyl-*racem.*-homo-isopilopyl-keton, wie bei der Synthese des *d*-Iso-pilocarpins³⁾ beschrieben. Das so erhaltene Keton hatte den Schmp. 47—47.5°. Es bildet schneeweiße, in warmem Äther, Benzol und Alkohol gut lösliche Krystalle; Ausbeute 73% d. Th.

0.1141 g Sbst.: 0.0861 g AgCl.

$C_9H_{13}O_2Cl$ (204.56). Ber. Cl 17.33. Gef. Cl 17.68.

Phthalimido-methyl-*racem.*-homo-isopilopyl-keton.

Es wurde durch 8-stdg. Erhitzen des Chlor-ketons mit Phthalimidkalium in absol. Alkohol dargestellt. Das Produkt ist in Wasser unlöslich, es löst sich aber gut in Benzol. Schmp. 129—130°; Ausbeute 60% d. Th.

5.398 mg Sbst.: 0.231 ccm N (24°, 744 mm).

$C_{17}H_{17}O_4$ (315.14). Ber. N 4.45. Gef. N 4.71.

Aminomethyl-*racem.*-homo-isopilopyl-keton-Hydrochlorid.

Wurde durch Verseifen des obigen Phthalimid-Derivates mit verd. Salzsäure (1:1) dargestellt. Schneeweiße, in Wasser und Alkohol gut lösliche Krystalle. Schmp. 148—149°; Ausbeute 64% d. Th.

2-Mercapto-4(5)-*racem.*-homo-isopilopyl-imidazol [*racem.* Iso-pilocarpidin-thiol-(2)].

Wurde durch 6-stdg. Erhitzen einer wäßrigen Lösung des vorangehenden Amins mit Kaliumrhodanid auf dem Wasserbade dargestellt. Das aus absol. Alkohol umkrystallisierte Produkt hatte den Schmp. 207—208.5°; Ausbeute 74% d. Th.

4.928 mg Sbst.: 0.540 ccm N (20°, 747 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_2S$ (226.17). Ber. N 12.39. Gef. N 12.30.

racem. Iso-pilocarpidin und sein Nitrat.

Durch Oxydation des *racem.* Iso-pilocarpidin-thiols-(2) in wäßriger Lösung mit Eisenchlorid dargestellt. Das Iso-pilocarpidin-nitrat krystallisiert aus absol. Alkohol in schneeweißen Krystallen. Schmp. 114—114.5°. Ausbeute: 68% d. Th.

6.168 mg Sbst.: 0.894 ccm N (18°, 747 mm).

$C_{10}H_{14}O_3N_3$. Ber. N 16.34. Gef. N 16.39.

racem. Iso-pilocarpin-nitrat.

Das *racem.* Iso-pilocarpidin-nitrat wurde in die entsprechende Base und durch Einwirkung von Methyljodid in die sirupöse *racem.*-Iso-pilocarpin-Base übergeführt. Das *racem.*-Iso-pilocarpin-nitrat krystallisiert aus absol. Alkohol in farblosen Krystallen; Schmp. 134—135°.

5.622 mg Sbst.: 0.770 ccm N (17°, 742 mm).

$C_{11}H_{17}O_3N_3$ (271.14). Ber. N 15.50. Gef. N 15.43.

243. Bruno Emmert und Oskar Schneider: Über die Einwirkung von Phenylhydrazin auf Metall-acetyl-acetonate.

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

(Eingegangen am 2. Mai 1936.)

In der vorliegenden Arbeit sollte festgestellt werden, ob Acetyl-aceton, das an Metalle innerkomplex gebunden ist, noch mit Phenylhydrazin zu reagieren vermag, oder ob die Keton-Gruppe durch die Addition des Metall-Atomes ihre Reaktionsfähigkeit teilweise oder ganz eingebüßt hat.

In diesem Zusammenhang ist zunächst ein Versuch von Hantzsch und Desch¹⁾ zu erwähnen, welche Phenylhydrazin in ätherischer Lösung auf Acetyl-aceton-Eisen(III) (Formel I) einwirken ließen. Dabei entstanden nur Substanzen von schwankender Zusammensetzung, so daß kein Schluß auf deren Konstitution möglich war.

¹⁾ A. 323, 16 [1902].