

ZUM MECHANISMUS DER PILOCARPIN-ISOMERISIERUNG

W. Döpke und G.d'Heureuse

II. Chemisches Institut Humboldt-Universität, Berlin

(Received in Germany 11 January 1968)

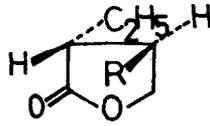
Das zur Senkung des intraokularen Drucks bei Glaukom-Patienten dienende Jaborandi-Alkaloid Pilocarpin,  $C_{11}H_{16}N_2O_2$ , erleidet im Verlauf der Aufarbeitung aus dem Pflanzenmaterial bei der Behandlung mit Alkali stets eine weitgehende Isomerisierung <sup>1)</sup> in das therapeutisch fast unwirksame Isopilocarpin  $[α]_D^{24} + 43$ (Wasser), Nitrat:157°.

Aus Betrachtungen des Dreiding-Modells geht hervor, daß bei der zu erwartenden Öffnung und Relactonisierung des Butyrolacton-Ringes stets das Pilocarpin wieder erhalten wird.

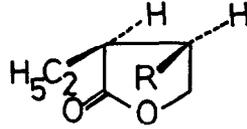
Wie wir durch experimentelle Untersuchungen jetzt zeigen konnten, verläuft die durch Alkalieinwirkung zu erzielende Umlagerung des Pilocarpins mit 2S:3R-Konfiguration in das Isopilocarpin mit 2R:3R-Konfiguration <sup>2)</sup> ausschließlich über eine Isomerisierung am C-2, und damit über ein isolierbares Enolsalz (IR-Spektrum in KBr: 1580, 1510, 1470, 1410, 1380 und 1310  $cm^{-1}$ ), das bei der anschließenden Behandlung mit Wasser eine Hydrolyse zum Isopilocarpin und zur Isopilocarpinsäure erfährt.

Für die leichte Austauschbarkeit des Protons am C-2 im Pilocarpin spricht die durch NMR-Untersuchungen nachweisbare Deuterierung. Während im Protonenintegral des Pilocarpins im "aliphatischen Bereich" sechs Protonen nachweisbar sind, können im deuterierten Pilocarpin im Protonenintegral nur noch fünf Protonen nachgewiesen werden.

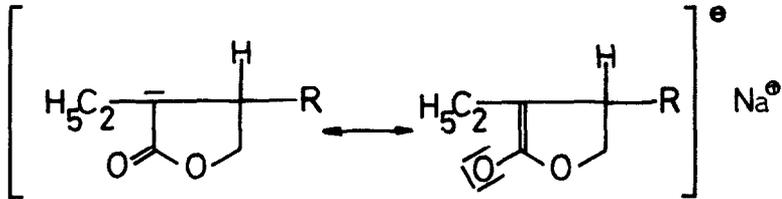
In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen läßt sich z.B. keine Komponente mit geöffnetem Butyrolacton-Ring, selbst bei fünf-stündiger Einwirkung von Na-äthylat und mehrstündigem Erwärmen, isomerisieren.



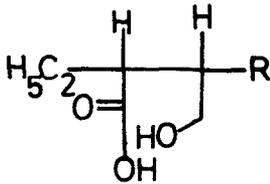
ISOILOCARPIN



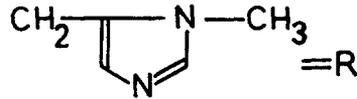
PILOCARPIN



ENOL



ISOILOCARPINSÄURE



## Literatur

- 1) H.G.Boit: Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960  
Akademie Verlag Berlin
- 2) R.K.Hillund S. Barcza Tetrahedron 22, 2889(1966)