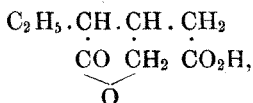


Constitution des Alkaloïds.

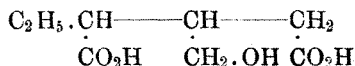
[II. Mittheilung.]

(Vorgetragen in der Sitzung am 28. April von Hrn. A. Pinner.)

Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen über das Pilocarpin) sind wir dahin gelangt, die Constitution des Alkaloïds oder vielmehr des aus ihm entstehenden Isopilocarpins, welches vielleicht nur sterisch von ihm verschieden ist, als mit grosser Wahrscheinlichkeit aufgeklärt annehmen zu dürfen. Dabei sind es vornehmlich zwei Reactionen, welche zu diesem Ziel geführt haben; 1. die Oxydation des Alkaloïds und 2. die Einwirkung von Alkalien auf dessen quaternäre Ammoniumsalze. Wie früher mitgetheilt worden ist, entstehen bei der Oxydation des Pilocarpins und des Isopilocarpins mit Kaliumpermanganat und mit Wasserstoffsuperoxyd in der Kälte im Wesentlichen eine Säure $C_8H_{14}O_5$, Ammoniak, Methylamin und Kohlensäure, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in der Wärme, wie Jowett nachgewiesen hat, eine Säure $C_7H_{10}O_4$, Pilopsäure, welche durch lactonartige Anhydrisirung aus einer Säure $C_7H_{12}O_5$ sich bildet, und neben dieser in kleinerer Menge eine Säure $C_8H_{12}O_4$, Homopilopsäure, welche nichts anderes ist als das Lacton der von uns beschriebenen Säure $C_8H_{14}O_5$, weil beide dasselbe Amid $C_8H_{12}O_3(NH_2)_2$ liefern. Nun ist es Jowett gelungen, die Constitution der Homopilopsäure mit grosser Wahrscheinlichkeit festzustellen und zwar als



sodass die Säure $C_8H_{14}O_3$ (»Homopilomalsäure«)



constituirt sein würde.

Da Pilocarpin und Isopilocarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$ zusammengesetzt sind, so werden also bei der Oxydation ausser Ammoniak und Methylamin noch zwei Kohlenstoffatome abgespalten, hauptsächlich als Kohlensäure. Ammoniak und Methylamin werden unter den Oxydationsproducten stets in äquivalenten Mengen erhalten; folglich ist das eine der beiden Stickstoffatome in Form von NH_3 , das andere in für sich leicht abspaltbarer Form an Kohlenstoff gebunden. Aber beide Formen des Alkaloids, das Pilocarpin und das Isopilocarpin, sind

¹⁾ vergl. diese Berichte 35, 192 [1902].

bitertiäre Basen. Zwar giebt Hr. Jowett an, im Isopilocarpin sei eine Imidogruppe vorhanden, weil er gefunden hat, dass das Isopilocarpin-Methyljodid, $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot CH_3J$, mit Silberoxyd ein Hydroxyd liefert, welches weder mit Platinchlorid noch mit Pikrinsäure direct krystallinische Niederschläge giebt, wohl aber nach dem Kochen mit Salzsäure oder mit den erwähnten Reagentien. Nach Jowett soll durch das Kochen mit Salzsäure das Isopilocarpin-Methylhydroxyd oder vielmehr das -Chlorid, $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot CH_3Cl$, in salzsaures Methylisopilocarpin, $C_{11}H_{15}(CH_3)N_2O_2 \cdot HCl$, übergehen.

Den Beweis für seine Annahme findet Hr. Jowett darin, dass er durch Erhitzen des Isopilocarpin-Jodmethylats mit Kalilauge auf 150° die Verbindung zersetzt und hierbei ausschliesslich Methylamin, kein Ammoniak gefunden hat. Wir werden gleich sehen, dass seine Beobachtung richtig, seine Schlussfolgerung falsch gewesen ist.

Wäre schon eine derartige Reaction höchst merkwürdig, so wird sie durch die weitere Angabe von Jowett, dass bei dem vermeintlichen Methylisopilocarpin durch Jodmethyl keine weitere Methylierung bewirkt werden kann, noch unwahrscheinlicher. Wir selbst haben uns vergeblich bemüht, in das Pilocarpin und in das Isopilocarpin einen Säurerest einzuführen, wodurch das Vorhandensein einer Imidogruppe hätte nachgewiesen werden können. So z. B. bleibt das Isopilocarpin auch beim stundenlangen Kochen mit Benzoylchlorid am Rückflussrohr unverändert.

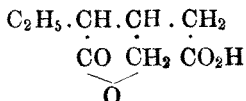
Aber das scheinbar auffallende Verhalten des Isopilocarpin-Methylhydroxyds dem Platinchlorid und der Pikrinsäure gegenüber ist sehr einfach zu erklären. Pilocarpin und Isopilocarpin sind bekanntlich Lactone und gehen durch Basen sehr leicht unter Aufnahme von Wasser in Pilocarpinsäure und Isopilocarpinsäure, $C_{11}H_{18}N_2O_3$, über. Durch Digeriren mit Silberoxyd wird das Isopilocarpin-Methyljodid nicht nur in das Hydroxyd übergeführt, sondern es liefert das Isopilocarpinsäure-Methylhydroxyd, $C_{11}H_{18}N_2O_3 \cdot CH_3 \cdot OH$. Diese Verbindung giebt weder mit Platinchlorid, noch mit Pikrinsäure Niederschläge. Wird sie aber mit Salzsäure oder mit diesen sauren Reagentien gekocht, so geht die Isopilocarpinsäure unter Abspaltung von Wasser wieder in ihr Lacton über, es entsteht Isopilocarpin-Methylchlorid, welches nun mit Platinchlorid u. s. w. Niederschläge liefert.

Wir selbst haben früher mitgetheilt, dass die Isopilocarpinsäure, welche etwas beständiger ist als die Pilocarpinsäure, mit Platinchlorid eine leicht lösliche und schlecht krystallisirende Verbindung liefert, im Gegensatz zum Isopilocarpin selbst.

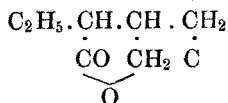
Nun war es uns früher gelungen, unter den Oxydationsproducten des Pilocarpins, wenn auch nur in kleiner Menge, eine Substanz zu

isoliren, welche wir als Methylharnstoff ansprechen konnten¹⁾. Dadurch war es recht wahrscheinlich geworden, dass in dem Alkaloid neben dem aus acht Kohlenstoffatomen bestehenden und die Homopilomalsäure bezw. Homopilopsäure liefernden Kern noch die Gruppe $C \begin{smallmatrix} \text{N} \cdot \text{CH}_3 \\ < \end{smallmatrix}$ enthalten sei, d. h. also zusammen zehn Kohlenstoff- und die beiden Stickstoffatome, sodass nur noch ein C zu dem Gesamtgehalt der Base an Kohlenstoff fehlt, welches als Kohlensäure abgespalten wird.

Da ferner sowohl Pilocarpin als auch Isopilocarpin, wie bereits erwähnt, Lactone sind, ebenso aber auch die bei der Oxydation entstehende Homopilopsäure, $C_8H_{12}O_4$, deren Constitution nach Jowett, wie oben erwähnt, sehr wahrscheinlich



ist, so kann wohl mit Sicherheit angenommen werden, dass durch die Oxydation der Lactonring unverändert bleibt, und dass im Pilocarpin und Isopilocarpin der Complex



enthalten ist. An das $\overset{\text{CH}_2}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$ würde sich dann entweder Kohlenstoff oder Stickstoff anschliessen und zwar im Ganzen die Gruppe $C_3H_5N_2$, oder vielmehr $C_2H_2N \cdot NCH_3$. Es musste deshalb nicht nur zwischen dem Kohlenstoff des $\overset{\text{CH}_2}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$ und einem Stickstoffatom, sondern auch

zwischen zwei Kohlenstoffatomen Doppelbindung angenommen werden. Dem schien freilich die Thatsache entgegen zu stehen, dass bei der Einwirkung von Brom durchaus keine Addition des Halogens, sondern stets sofort Substitution erfolgt, wie wir in unserer letzten Mittheilung berichtet, und wie wir uns durch weitere Versuche überzeugt haben. Denn schon nach dem Zusatz eines Tropfens einer Lösung von Brom in Chloroform zu einer abgekühlten Lösung von Pilocarpin oder Isopilocarpin in derselben Flüssigkeit lässt sich Bromwasserstoffsäure nachweisen, und zwar erhält man stets genau die Hälfte des angewandten Broms als Bromwasserstoffsäure, bis sich das Perbromid des zuerst entstehenden Dibromsubstitutionsproductes bildet. Aber es

¹⁾ Leider ist die Substanz vor ihrer Isolirung durch sehr anhaltendes Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge fast vollständig zersetzt worden.

Denn es konnte das Pilocarpin oder das Isopilocarpin nur entweder



Die erstere Formel musste die geringere Wahrscheinlichkeit für sich haben, weil die Entstehung von Methylharnstoff alsdann nur schwierig zu erklären war. Bei Annahme der zweiten Formel war es wohl verständlich, dass unter günstigen Bedingungen Methylharnstoff entstehen konnte, ausserdem aber Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin, die Säure $C_8H_{12}O_4$, und bei stärkerer Oxydation die Säure $C_7H_{10}O_4$, welche nach Jowett die Constitution



In jedem Falle aber erschien das Pilocarpin bei dieser Auffassung als ein Derivat des Glyoxalins oder Imidazols, und es handelte sich darum, zu erfahren, ob es die charakteristischen Eigenschaften der Glyoxalinderivate thatsächlich besitzt.

nt, dass sie mit Brom keine Additionsproducte liefern, sondern
glichen Bromsubstitutionsproducte, was mit dem Verhalten des
carpins gegen Brom übereinstimmt.

Rung und Behrend¹⁾ theilen nämlich auf Grund einer Beobachtung von Wallach²⁾ mit, »dass die gegen Alkali sehr beständigen Glyoxalinbasen sehr unbeständig werden, sobald man sie in Ammoniumverbindungen überführt«. Sie haben Methylglyoxalin,



²⁾ Diese Berichte 16, 535 [1883].

mit Methyljodid, Aethyljodid, Propylchlorid und Amylchlorid zu den entsprechenden Ammoniumsalzen vereinigt und diese mit Kalilauge gekocht. Dabei haben sie Methylamin und Ameisensäure erhalten, jedoch neben Methylamin keine andere Base nachweisen können, obwohl sie die verschiedenen Alkylate angewandt hatten. Sie haben ferner Benzylglyoxalin mit Methyljodid vereinigt und dieses Ammoniumsalz mit Kalilauge zersetzt, dabei »einen schwachen, an Trimethylamin erinnernden Geruch« wahrgenommen, aber in reinem Zustande nur Benzylamin erhalten.

Es heisst dann wörtlich¹⁾:

»Wird Glyoxalin durch Einführung von Alkyl in eine tertiäre Base und dann durch Addition von Alkylhalogen in eine Ammoniumbase verwandelt, so spaltet Alkali das letztentstandene Product verhältnissmässig leicht auf. Dabei wird aber lediglich derjenige Alkylrest in Form einer Aminbase eliminirt, welcher zuerst mit dem Glyoxalin in Verbindung gebracht wurde. Daraus darf man schliessen, dass bei der Entstehung von Glyoxalinammoniumbasen das Alkylradical des Alkylhalogens gar nicht oder wenigstens in einer nur sehr lose gebundenen Form an eines der beiden im Molekül enthaltenen Stickstoffatome tritt.«

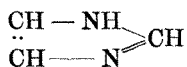
Wie die Reaction erfolgt, wird nicht angegeben. Bei dem Methylglyoxalin-Propylchlorid haben sie die Menge des durch Kalilauge entstandenen Methylamins und der Ameisensäure im Verhältniss zum Ausgangsmaterial bestimmt. Indem sie annehmen, dass nur ein Stickstoffatom aus dem Methylglyoxalin-Propylchlorid austritt, haben sie 59 pCt. der berechneten Menge Methylamin und 63 pCt. Ameisensäure erhalten, also nahezu gleiche Aequivalente. Da sie die Reaction nicht zu Ende geführt haben und über den Verbleib des zweiten Stickstoffatoms, sowie über etwaige neben Methylamin und Ameisensäure entstehende Producte keinen Aufschluss erhalten haben, ist ihre Annahme, nur ein Stickstoffatom trete aus, durchaus nicht begründet und, wie weiter gezeigt wird, auch nicht richtig. Dagegen theilen sie mit, dass sie bei der Zersetzung des Methylglyoxalin-Aethyljodids mit Kalilauge Basen erhalten haben, bei denen das »nicht weiter gereinigte« Platinsalz 40.76 pCt. Platin, nach dem Umkrystallisiren 41.36 pCt. ergab (das Methylaminsalz enthält 41.25, das Aethylaminsalz 38.94 pCt. Platin). Bei allen übrigen Versuchen wurden nur umkrystallisirte Platinsalze analysirt. Sie theilen nicht mit, nach welchen Methoden sie die Menge der entstandenen Basen und der gleichzeitig entstandenen Ameisensäure ermittelt haben. Ausserdem geben sie nicht an, ob sie bei der Herstellung ihrer Platinsalze zur

¹⁾ Ann. d. Chem. 271, 39.

Analyse Rücksicht genommen haben auf das etwaige Vorhandensein leichter löslicher und durch Auswaschen entfernbare Platinsalze¹⁾.

Durch diese zum Theil unzureichenden, zum Theil irrigen Angaben ist uns die Constaturung der Thatsache, ob das Pilocarpin ein Glyoxalinderivat ist, erheblich erschwert worden. Denn wir fanden, dass die auffallende Eigenschaft der alkylirten Glyoxaline, beim Kochen mit Kalilauge sehr beständig zu sein, dagegen nach Vereinigung mit einem weiteren Alkylhalogen mit Leichtigkeit durch Kalilauge zersetzt zu werden, auch das Pilocarpin besitzt. Dagegen fanden wir bei genauerer Erforschung der Reaction, dass beide Stickstoffatome gleichzeitig als Aminbasen abgespalten werden, und zwar das Eine als Methylamin, das Andere als Amin desjenigen Alkyls, welches in das Pilocarpin eingeführt worden war. Wir haben deshalb die Versuche von Rung und Behrend wiederholt und gefunden, dass auch bei den Glyoxalinen beide Stickstoffatome abgespalten werden.

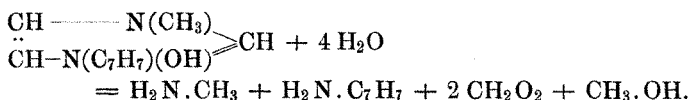
Um die beiden Stickstoffatome des Glyoxalins an möglichst verschiedene Alkyle zu binden, haben wir das Glyoxalin selbst



durch Methyljodid, Amylbromid und Benzylchlorid in Methylglyoxalin, $\text{CH} - \text{N}(\text{CH}_3) > \text{CH}$, Amylglyoxalin, $\text{CH} - \text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11}) > \text{CH}$, und Benzylglyoxalin, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} - \text{N}(\text{C}_7\text{H}_7) > \text{CH}$, übergeführt, alsdann das erstere durch Amylbromid in Methylglyoxalin-Amylbromid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NCH}_3) - \text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})\text{Br}$, die beiden anderen durch Methyljodid in die entsprechenden Jodmethyle verwandelt und die entstandenen Salze mit 33-procentiger Kalilauge in einem mit langem Rückflusskühler verbundenen Kolben gekocht. An den Kühler schloss sich ein mit einer gewogenen Menge Salzsäure beschickter Kugelapparat an. Dadurch wurde ohne Weiteres erreicht, dass nur die leicht flüchtige Aminbase überging, während die schwer flüchtige, nach 4—5-stündigem Kochen, am absteigenden Kühler mit Wasserdampf abgetrieben werden konnte. Die Zersetzung erfolgt genau in derselben Weise wie beim Pilocarpin. Es ist gleichgültig, welches der beiden Alkyle man zuerst in das Glyoxalin einführt, in jedem Falle erhält man beide Alkyle als Amine.

¹⁾ Wir selbst haben bei unseren ersten Versuchen mit Pilocarpin-Aethyljodid und Pilocarpin-Aethylsulfat Platinsalze erhalten, welche aus alkoholischer Lösung gefällt und mit Alkohol gewaschen worden waren und Zahlen lieferten, die uns veranlassten, in Uebereinstimmung mit der Literaturangabe anzunehmen, es werde ausschliesslich Methylamin abgespalten. Erst später haben wir erkennen können, dass neben Methylamin auch Aethylamin abgespalten wird.

Es ist diese Reaction noch nach einer anderen Richtung bemerkenswerth. Bamberger¹⁾ hat darauf aufmerksam gemacht, dass wahrscheinlich bei der Ueberführung der alkylirten Glyoxaline in Ammoniumverbindungen das zweite Alkylhalogen nicht an das bereits alkylirte, sondern an das zweite Stickstoffatom tritt. Diese Anschauung wird durch unsere Versuche als richtig erwiesen. Denn wir haben bei den drei erwähnten Glyoxalinderivaten stets Methylamin neben Amylamin oder Benzylamin erhalten. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint die Zersetzung in folgender Weise zu verlaufen:

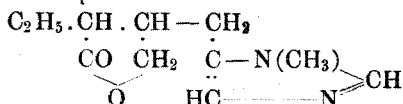


Wir haben jedoch die Entstehung des Methylalkohols bisher noch nicht nachgewiesen. Wir hoffen, die Reaction an Derivaten des Glyoxalins, bei welchen der Wasserstoff eines oder beider »CH« ersetzt ist, völlig aufklären zu können.

Das Pilocarpin, welches nach unserer Auffassung ein Methylglyoxalinderivat ist, verhält sich genau in gleicher Weise wie andere Methylglyoxalinderivate.

Während man Pilocarpin oder Isopilocarpin mit 25—30-procentiger Kalilauge längere Zeit kochen kann, ja sogar, wie früher mitgetheilt ist, mit Baryumhydrat auf 160° erhitzen kann, ohne dass die geringsten Spuren von Aminbasen entstehen, entwickeln Pilocarpin-Alkylsalze schon bei mässigem Erwärmen mit gleich concentrirter Kalilauge deutlich den Geruch nach Aminbasen. Hierbei entsteht keine Spur von Ammoniak, sondern Methylamin und diejenige Aminbase, deren Alkylsalz angewendet worden war, ausserdem Ameisensäure, in kleiner Menge Homopilomalsäure, welche durch ihr Amid nachgewiesen worden ist, und ein durch Säuren fällbares, leicht verharzendes Oel, welches wir noch nicht in analysenfähigem Zustande erhalten haben.

Endlich verdient noch hervorgehoben zu werden, dass nach der Zersetzung die alkalische Flüssigkeit den charakteristischen Geruch nach Carbylaminen jedes Mal deutlich wahrnehmen liess, eine Thatsache, welche in gleicher Weise auch bei den von uns untersuchten Glyoxalinderivaten beobachtet werden konnte. Danach wäre also die Constitution des Pilocarpins mit hoher Wahrscheinlichkeit als



aufzufassen.

¹⁾ Ann. d. Chem. 273, 274.

Eine weitere Stütze unserer Auffassung des Pilocarpins als einfaches Glyoxalinderivat finden wir darin, dass das Pilocarpin sich mit Chloressigester zu einer in Wasser sehr leicht löslichen Verbindung vereinigt, gerade so wie Glyoxalin und Methylglyoxalin¹⁾.

Auch das Verhalten des Pilocarpins gegen Oxydationsmittel zeigt, dass das Alkaloïd ein Glyoxalinderivat ist. Als solches besitzt es die merkwürdige Eigenschaft, sehr beständig gegen Chromsäure und sehr empfindlich gegen Kaliumpermanganat zu sein und sogar durch Wasserstoffsuperoxyd leicht oxydirt zu werden. Das Pilocarpin wird zwar, wenn auch sehr schwierig durch Chromsäure oxydirt, hierbei aber bleibt der Glyoxalinring unverändert, nur ein Methyl wird in Carboxyl verwandelt. Diese Erscheinungen deuten darauf hin, dass bei der Oxydation mit Permanganat der erste Angriff bei der Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen erfolgt, indem zunächst zwei OH sich anlagern:

$$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{NH} \\ \text{CH} \quad \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH} \text{ giebt zunächst } \begin{array}{c} \text{CH(OH)}. \text{NH} \\ \text{CH(OH)}. \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}, \text{ welches dann}$$

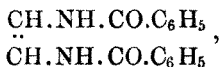
$$\text{weiter entweder zu } \begin{array}{c} \text{CO}-\text{NH}_2 \\ \text{CO}-\text{NH}_2 \end{array} + \text{CO}_2 \text{ oder zu } 3 \text{ CO}_2 + 2 \text{ NH}_3 \text{ oxy-}$$

$$\text{dirt wird. In gleicher Weise wird Pilocarpin } \begin{array}{c} \text{R.C-N(CH}_3\text{)} \\ \text{HC}-\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}$$

$$\text{erst zu } \begin{array}{c} \text{R.C(OH)-N(CH}_3\text{)} \\ \text{HC(OH)-N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH und dieses weiter zu R.CO}_2\text{H}$$

$$+ 2 \text{ CO}_2 + \text{NH}_3 + \text{NH}_2.\text{CH}_3 \text{ oxydirt.}$$

Die durch Bamberger aufgefundene Thatsache, dass die Glyoxaline durch Benzoylchlorid sehr leicht aufgespalten werden, sodass das Glyoxalin selbst auf Zusatz von Benzoylchlorid zu seiner Lösung in Natronlauge sofort Dibenzoyldiamidoäthylen,



liefert, steht unserer Anschauung nicht entgegen. Denn diese charakteristische Reaction zeigen nur diejenigen Glyoxaline, welche die Imidogruppe NH enthalten. Wir haben, so selbstverständlich dies auch war, uns doch durch einen besonderen Versuch davon überzeugt, indem wir neben einander Glyoxalin und Methylglyoxalin, in Natronlauge gelöst, mit Benzoylchlorid versetzten. Beim Glyoxalin entstand sofort ein krystallinischer Niederschlag, der nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 205° schmolz²⁾, während das Methyl-

¹⁾ Rung und Behrend, Ann. d. Chem. 271, 31.

²⁾ Bamberger und Berlé geben für das Dibenzoyldiaminoäthylen den Schmelzpunkt 202–203° an. Ann. d. Chem. 273, 253.

glyoxalin unverändert blieb und durch Ueberführung in das Goldsalz nachgewiesen werden konnte. Es ist daher nicht auffallend, dass Pilocarpin durch Benzoylchlorid nicht angegriffen wird.

Schliesslich sei nochmals darauf hingewiesen, dass der von uns geführte Nachweis der Glyoxalinnatur streng genommen für das Isopilocarpin gilt, obwohl wir stets Pilocarpin als Ausgangsmaterial benutzt haben, weil durch die Einwirkung von Kalilauge Pilocarpin in Isopilocarpin übergeht.

Ferner wollen wir noch hervorheben, dass der Methylglyoxalinring zwar in verschiedenen Pflanzenalkaloiden bereits mit Sicherheit nachgewiesen worden ist, es sei nur an das Theobromin und Caffeïn erinnert, jedoch bisher nur in den methylierten Xanthinen, die im Pflanzenreich vorkommen. Sonst dürften Glyoxalinderivate noch nicht als natürlich vorkommend beobachtet worden sein.

Was nun die Isomerie zwischen Pilocarpin und Isopilocarpin betrifft, so lässt sich vorläufig eine Erklärung dafür nicht mit Sicherheit geben. Bei dem leichten Uebergang des Pilocarpins in die isomere Base, welcher durch Kochen von Pilocarpin mit alkoholischer Kalilauge oder durch Erhitzen seines Chlorhydrats zum Schmelzen erfolgt¹⁾, würde man zunächst an eine sterische Isomerie denken können. Das würde zur Genüge erklären, dass bei der Oxydation beide Basen, wenn auch nicht mit gleicher Leichtigkeit, dieselben Zerfallproducte liefern. Allein das Pilocarpin wird beim Erwärmen mit Chromsäure zu Pilocarpoësäure, $C_{11}H_{16}N_2O_5$, oxydirt, deren Entstehung einfach durch Umwandlung eines Methyls in Carboxyl zu erklären ist. Das Isopilocarpin liefert jedoch diese Säure nicht, sondern zerfällt sehr langsam unter Kohlensäureentwicklung. Ferner erhält man beim Erhitzen von Pilocarpin mit Brom und Wasser auf 100° eine Säure $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$, während bei gleicher Reaction aus Isopilocarpin eine Säure $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$ entsteht. Während also durch Brom und Wasser beim Pilocarpin ein Kohlenstoffatom abgespalten wird, bleiben beim Isopilocarpin alle elf Kohlenstoffatome im Molekül vereint. Dazu kommt, dass die Verbindung $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$ das Brom ziemlich fest gebunden enthält, während die Verbindung $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$ beide Bromatome äusserst leicht abspaltet, wie später ausführlicher mitgetheilt ist. Diese beiden Reactionen sprechen vielleicht gegen die sterische Isomerie. Es sind jedoch zu wenig Thatsachen bekannt, um jetzt schon die mögliche Structurisomerie zu discutiren.

Dagegen ist die Einwirkung von Brom auf die beiden Basen und die Bildung von Dibrompilocarpin und Dibromisopilocarpin leicht zu

¹⁾ Petit und Polonowski, Bull. soc. chim. 1897.

erklären. Glyoxalin wird durch Brom leicht in Tribromglyoxalin, $\text{BrC} \begin{smallmatrix} \text{NH} - \text{CBr} \\ \text{N} - \text{CBr} \end{smallmatrix}$, übergeführt; folglich muss ein Derivat des Glyoxalins, bei welchem ein Wasserstoffatom von einem der drei Kohlenwasserstoffatome durch ein complexes Radical ersetzt ist, während die beiden anderen CH noch unverändert sind, ein Dibromderivat liefern. Bemerkenswerth ist, dass sowohl Dibrompilocarpin, als auch Dibromisopilocarpin, selbst bei mehrstündigem Kochen mit concentrirtestem Barytwasser, keine Spur von Brom abspalten.

Im Anschluss an diese Auseinandersetzungen mögen die weiteren Erfahrungen, die wir seit unserer letzten Mittheilung¹⁾ zu machen Gelegenheit gehabt haben, hier Erwähnung finden. Es ist dort bereits angegeben (S. 205), dass beim Kochen von Dibrompilocarpin mit Barytwasser ein Niederschlag entsteht, nachdem das in der heissen Flüssigkeit zunächst geschmolzene Dibromproduct sich fast vollständig aufgelöst hat. Wir haben diese Reaction näher studirt.

Sowohl beim Kochen von Dibrompilocarpin, als auch von Dibromisopilocarpin, mit Barytwasser entsteht eine und dieselbe Verbindung, nämlich dibromisopilocarpinsaures Baryum, $(\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3)_2\text{Ba}$. Beim Dibrompilocarpin entsteht jedenfalls zunächst dibrompilocarpinsaures Salz, das aber schnell in die Isoverbindung sich verwandelt. Deshalb löst sich das Dibrompilocarpin zunächst in dem heissen Barytwasser, während beim Dibromisopilocarpin eine vorherige Lösung nicht beobachtet werden konnte. Das in Wasser auch in der Hitze kaum lösliche dibromisopilocarpinsaure Baryum wird durch kalte, verdünnte Essigsäure leicht zersetzt, indem es sich löst, und liefert hierbei die allmählich sich ausscheidende freie Dibromisopilocarpinsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Diese Säure, welche nicht so leicht wie die Isopilocarpinsäure selbst und noch mehr die Pilocarpinsäure in ihr Lacton sich zurückverwandelt, bildet schöne Nadelsterne, welche bei 120° schmelzen und bei 122° aufschäumen, indem sie in das bei 134° schmelzende Dibromisopilocarpin (ihr Lacton) übergehen. (Dibrompilocarpin schmilzt bei 94° .) Erwärmt man die saure Lösung, so erhält man sofort das bei 134° schmelzende Dibromisopilocarpin. Hr. Jowett nennt die Verbindung, welche er durch Erhitzen von Isopilocarpin mit Brom und Wasser auf 100° gewonnen hat und welche die Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$ besitzt, Dibromisopilocarpinic acid, also Dibromisopilocarpinsäure. Da dieser Name der Säure $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$, welche ja die zweifach bromirte Isopilocarpinsäure ist, zukommt, möchten wir für die von

¹⁾ Diese Berichte 35, 192 [1902].

Jowett beschriebene Säure die Bezeichnung Dibromisocarpoë-säure vorschlagen.

Ferner haben wir bei der Oxydation des Pilocarpins mit Chromsäure und Schwefelsäure, wobei bekanntlich die Pilocarpoëssäure, $C_{11}H_{16}N_2O_5$, entsteht, aus den letzten Mutterlaugen des Baryumsalzes in sehr kleinen Mengen ein nicht saures Oxydationsproduct isoliren können, welches bei 153° schmilzt und $C_8H_{10}N_2O_2$ (oder $C_8H_{12}N_2O_2$) zusammengesetzt ist. Es besitzt die im Pilocarpin enthaltene Lactongruppe wahrscheinlich nicht mehr, weil es sonst ebenso wie die Pilocarpoëssäure als Baryumsalz hätte erhalten werden müssen. Ueber seine Constitution lässt sich augenblicklich nichts weiter sagen, als dass der Glyoxalincomplex in ihm wohl noch erhalten ist. Es ist dies recht interessant, wenn man erwägt, wie leicht dieser Complex durch Permanganat und durch Wasserstoffsuperoxyd aufgespalten wird, trotzdem die Einwirkung dieser Oxydationsmittel in der Kälte, dagegen die der Chromsäure stets in der Wärme erfolgte. Auch Glyoxalin wird leicht durch Kaliumpermanganat, nicht aber durch Chromsäure oxydirt.

Mehrere Versuche zur Ermittlung der Thatsache, ob die von Jowett als Hauptproduct bei der Oxydation von Isopilocarpin mit Kaliumpermanganat in der Wärme erhaltene Pilopsäure, $C_7H_{10}O_4$, das Lacton der von uns bei der Oxydation der Pilocarpoëssäure gewonnenen Pilomalsäure, $C_7H_{12}O_5$, ist oder nicht, haben zwar noch kein völlig entscheidendes Ergebniss geliefert, jedoch die Verschiedenheit beider Verbindungen mehr als wahrscheinlich gemacht. Wir konnten feststellen, dass beim Erhitzen der Pilomalsäure auf $135-150^{\circ}$ anfangs sehr rasch, allmählich immer mehr sich verlangsamend, Wasser entweicht und schliesslich in sehr geringem Maassstabe Kohlen-säure sich abspaltet und auch nach 7—8-stündigem Erhitzen die Schmelze noch nicht ruhig fliesst, sondern noch, wenn auch äusserst langsam, Gasbläschen entwickelt. Der Rückstand krystallisirt zum Theil und besteht augenscheinlich aus zwei verschiedenen Verbindungen. Er zeigt sich jedoch im Gegensatz zur Pilopsäure zwei-basisch. Schüttelt man ihn mit Baryumcarbonat, so erhält man ein durch Alkohol fällbares Baryumsalz, dessen Analyse Zahlen gab, welche auf eine nicht ganz reine Verbindung $C_7H_{10}BaO_5$ stimmen¹⁾. Wir haben ferner eine kleine Menge Pilomalsäure mittels Alkohol und Salzsäure esterificirt und den Ester nach der Destillation durch Zusammenstehenlassen mit Ammoniak in das Amid übergeführt, in der Hoffnung, dadurch das von Jowett beschriebene, bei 160° schmelzende Amid $C_7H_{10}O_3(NH_2)_2$ zu erhalten. Wir haben zwar eine sehr geringe Menge Krystalle erhalten, diese schmolzen aber bei $190-191^{\circ}$.

¹⁾ Vergl. diese Berichte 35, 199 [1902].

Dann haben wir zu ermitteln versucht, ob in der Bromcarpinsäure, $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$, welche durch Einwirkung von Brom und Wasser auf Pilocarpin in der Wärme entsteht, Lactonbindung vorhanden ist, und gleichzeitig die in gleicher Reaction aus Isopilocarpin entstehende Dibromisocarpoësäure, $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$, zur Untersuchung gezogen. Dabei stellte sich heraus, dass die letztgenannte Säure so leicht Brom abspaltet, dass ihre Basicität auf gewöhnlichem Wege (durch Neutralisation mit Baryumcarbonat) nicht festzustellen ist, wie bereits Jowett beobachtet hat, welcher die Monobasicität der Säure auf indirectem Wege wahrscheinlich gemacht hat. Die Bromcarpinsäure dagegen besitzt keine Lactongruppe, weil sie nur zweibasisch auftritt.

Es ist der grosse Unterschied in der Beständigkeit zwischen der Bromcarpinsäure und der Dibromisocarpoësäure sehr zu beachten. Während die Bromcarpinsäure auch beim Erwärmen mit Baryumcarbonat völlig unverändert bleibt, spaltet die Dibromisocarpoësäure schon beim Schütteln mit Baryumcarbonat mehr als ein Atom Brom ab. Um zu ermitteln, wie die Zersetzung erfolgt, haben wir eine Reihe von Versuchen begonnen, deren erste Ergebnisse hier mitgetheilt werden sollen. Es ist nämlich recht wahrscheinlich, dass der durch Basen bewirkte Zerfall der Säure Aufschluss über ihre Constitution geben wird. Vorläufig haben wir festgestellt, dass beide Bromatome mit gleicher Leichtigkeit abgespalten werden, dass aber zugleich flüchtige Basen auftreten (wahrscheinlich Ammoniak ohne oder neben Methylamin).

a) 0.1958 g wurden mit 20 ccm einer 5-proc. chlorfreien Natronlauge eine Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt, dann die Lösung angesäuert und mit Silbernitrat gefällt: erhalten 0.1766 g AgBr.

b) 0.1893 g wurden mit derselben Menge Natronlauge wie bei dem ersten Versuch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach dem Ansäuern etc. wurden 0.1669 g AgBr erhalten.

Die Verbindung $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$ enthält 40.2 pCt. Br, gefunden wurden bei a) 38.27, bei b) 37.51 pCt.

Experimenteller Theil.

Die Versuche zur Ermittlung der bei der Zersetzung der Pilocarpin-Alkylammoniumsalze auftretenden Producte, namentlich der Natur der flüchtigen Basen, wurden mannigfach variirt. In den meisten Fällen wurde das Pilocarpin-Aethyljodid, ausserdem das Pilocarpin-Propylbromid und das Pilocarpin-Amylbromid dargestellt und zersetzt.

Pilocarpin-Aethyljodid, $C_{10}H_{16}N_2O_2 \cdot C_2H_5J$, (von Jowett bereits beschrieben) bildet sich sehr leicht und unter Erwärmung, wenn man die beiden Stoffe mit einander vermischt. Bei Anwendung etwas grösserer Mengen, etwa 10 g Pilocarpin oder mehr, ist die

allmähliche Erwärmung so stark, dass heftiges Kochen eintritt. Die syrupförmige Base ist zunächst in dem Aethyljodid völlig unlöslich, in dem Maasse wie die Reaction vorschreitet, entsteht theilweise Lösung, während das überschüssige Aethyljodid ungelöst bleibt. Beim Stehen krystallisirt das Pilocarpin-Aethyljodid in langen, gelben Nadeln, sodass die Gesamtmasse allmählich erstarrt, zwischen sich die Oeltropfen des unveränderten Aethyljodids erkennen lassend. Wir haben stets einen Ueberschuss von Aethyljodid angewendet (etwa das $1\frac{1}{2}$ —2-fache der berechneten Menge), um sicher sämmtliches Pilocarpin in das Ammoniumsalz überzuführen.

Das so gewonnene Pilocarpin-Aethyljodid wurde nur beim ersten quantitativen Versuch nach Entfernung des unveränderten Jodäthyls ohne Weiteres mit Kalilauge zersetzt. Da sich aber herausstellte, dass alsdann die Erkennung der neben Methylamin und Ameisensäure entstehenden nicht flüchtigen Producte in Folge des Freiwerdens von Jod vereitelt wurde, wurde bei den weiteren Versuchen in der Weise verfahren, dass das Pilocarpin-Aethyljodid in Wasser gelöst, dazu kochend heiss ein Brei von Silbersulfat gesetzt wurde, bis in der klaren Flüssigkeit kein Niederschlag mehr entstand, und nach der Filtration zur Entfernung etwa gelöster geringer Mengen von Silbersulfat einige Tropfen Kaliumphosphat und Kalilauge (um Trikaliumphosphat zu erzeugen) hinzugefügt wurden. Die klare Flüssigkeit wurde auf ein geringes Volumen eingedampft und das so gewonnene Pilocarpin-Aethylsulfat mit Kalilauge zersetzt. Wir haben bei allen Versuchen etwa 6—8 Mol. Kaliumhydroxyd auf jedes Molekül des Ammoniumsalzes und soviel Wasser angewendet, dass die Reaktionsflüssigkeit 20—25 pCt. Kaliumhydroxyd enthielt. Es wurde deshalb das Kaliumhydroxyd in wenig Wasser gelöst, sodass eine etwa 50-proc. Lauge entstand, und diese der concentrirten Lösung des Pilocarpin-Aethylsulfats hinzugefügt.

Durch den Zusatz der Lauge entsteht zunächst sowohl bei Anwendung des Jodids als auch des Sulfats eine ölige Abscheidung, die nicht weiter untersucht wurde, und die beim Kochen schnell verschwindet, also wahrscheinlich das in der concentrirten Lauge schwerer lösliche Hydroxyd darstellt. Bei Anwendung des Sulfats zeigte sich, dass die Lösung stets geringe Mengen Silbersalz enthielt.

Um nicht nur die Natur der sich beim Kochen entwickelnden flüchtigen Basen, sondern auch deren Menge festzustellen, haben wir die Zersetzung in einem mit Rückflusskühler verbundenen Kolben ausgeführt und die nicht verdichteten Dämpfe in einen Kugelapparat, welcher mit einer gewogenen Menge verdünnter Salzsäure von bekanntem Gehalt beschickt war, geleitet. Nach mehrstündigem Kochen

wurde der Rest der im Reactionsproduct enthaltenen freien flüchtigen Basen am absteigenden Kühler mit Wasserdampf übergetrieben.

Die zurückbleibende Flüssigkeit wurde mit 40—50-procentiger Schwefelsäure angesäuert. Hierbei scheidet sich ein gelbes, leicht verharzendes Oel ab, dessen Natur noch nicht aufgeklärt werden konnte, und welches bei einem Versuche mit Aether ausgeschüttelt wurde. Da aber hierbei die Ameisensäure und die Homopilomalsäure mit in den Aether übergehen, wurde meist ohne Rücksicht auf das abgeschiedene Oel die saure Flüssigkeit, nach Trennung vom niedergefallenen Kaliumsulfat direct im Dampfstrom destillirt, so lange das Destillat sauer reagirte, wobei das abgeschiedene Oel allmählich sich auflöst. Das Destillat giebt mit Quecksilberchlorid versetzt beim Erwärmen eine Trübung von Calomel. In concentrirtem Zustande zeigt es den charakteristischen stechenden Geruch der Ameisensäure.

Bei einem Versuch wurde die nach Entfernung der flüchtigen Basen bleibende kalihaltige Flüssigkeit nur mit soviel verdünnter Schwefelsäure versetzt, dass sie schwach alkalisch blieb, Alkohol hinzugefügt, um das Kaliumsulfat vollständig zu fällen, und das Filtrat unter Einleiten von Kohlensäure auf ein geringes Volumen verdampft. Der halbfeste, braun gewordene, noch stickstoffhaltige Rückstand (die Zersetzung mittels Kali war nicht vollständig gewesen) wurde nun mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Beim Verjagen des Aethers machte sich die Ameisensäure durch ihren intensiven stechenden Geruch erkennbar. Der Rückstand, der sich als völlig stickstofffrei erwies, wurde mit Alkohol und Salzsäure esterificirt, im Wasserbad die Salzsäure, der Ameisensäureester und der Alkohol zum grössten Theil entfernt, der Rückstand in Wasser gegossen, ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach Verjagung des Aethers im Vacuum destillirt. Unter etwa 12—15 mm Druck destillirte bei 165—170° der Ester, der mit alkoholisch wässrigem Ammoniak ein schwer lösliches Amid ergab, dessen Krystallform, Löslichkeit und Schmelzpunkt (201° statt 206°) es als Diamid der Homopilomalsäure sicher erkennen liessen.

Es macht, wie wir durch besondere Versuche feststellen konnten, keinerlei Unterschied, ob man Pilocarpin-Aethyljodid oder Isopilocarpin-Aethyljodid der Zersetzung mit Kalilauge unterwirft.

Bei unseren ersten Versuchen haben wir die beim Kochen am Rückflusskühler gasförmig entweichenden und die bei der darauf folgenden Destillation mit Wasserdampf abgetriebenen Basen gemeinschaftlich in Salzsäure aufgefangen, die saure Lösung zur Trockne verdampft, den Rückstand in Alkohol aufgenommen und fractionirt mit wässriger 10-procentiger Platinchloridlösung gefällt. Die Niederschläge wurden mit Alkohol gewaschen. Dabei erhielten wir Platin-

salze, deren Platingehalt dem des Methylaminsalzes so nahe liegend gefunden wurde, dass wir namentlich im Hinblick auf die Angaben von Rung und Behrend der Ansicht waren, es entstände nur Methylamin, und das Aethyl des Jodäthylats werde als Alkohol abgespalten. So stellten wir aus den bei der Zersetzung von Pilocarpin-Jodäthylat erhaltenen Basen Platinsalze in 5 Fractionen dar und fanden in der ersten Fraction 40.91, in der vierten Fraction 40.98 pCt. Platin, während das Methylamin Platinchlorid 41.25 pCt. enthält.

Aus den bei der Zersetzung von Isopilocarpin-Jodäthylat gewonnenen Basen stellten wir in genau gleicher Weise in 4 Fractionen Platinsalze dar und fanden in der ersten 40.97, in der dritten 40.83 pCt. Platin.

Allein die Thatsache, dass wir stets wenigstens 0.3 pCt. Platin zu wenig fanden, machte uns stutzig, und wir gingen dazu über, nicht nur höhere Alkylhalogene in das Pilocarpin einzuführen, sondern auch beim Pilocarpin-Aethylsulfat die durch die Einwirkung von Kalilauge gewonnenen Basen so in die Platinsalze überzuführen, dass unzweifelhaft der Niederschlag das Salz sämmtlicher Basen in sich schliessen musste. Zu dem Ende wurde das gut getrocknete salzsaure Salz in absolutem Alkohol gelöst, dazu eine alkoholisch-ätherische Lösung von überschüssigem Platinchlorid gefügt und die Flüssigkeit mit dem dreifachen Volumen Aether versetzt. Der Niederschlag wurde mit einem Gemisch von einem Theil Alkohol und 3 Theilen Aether gewaschen und analysirt. Gefunden wurden in 0.3765 g Sbst. 0.1507 g Pt, also 40.02 pCt. Das Platinsalz eines Gemisches gleicher Moleküle Methyl- und Aethylamin enthält 40.06 pCt. Platin. Es waren also sowohl Methylamin als auch Aethylamin in vollkommen gleichen Molekülen entstanden.

Bei einem anderen Versuch wurde das erhaltene Basengemisch in alkoholischer Lösung mit Platinchlorid gefällt, der Niederschlag mit Alkohol gut ausgewaschen und nun darin 41.21 pCt. Platin gefunden, sodass es also reines Methylaminsalz war. Die Mutterlauge wurde mit dem vierfachen Volumen Aether versetzt und dadurch ein reichlicher Niederschlag erhalten, welcher 39.7 pCt. Platin enthielt, also zum überwiegenden Theile aus Aethylaminsalz bestand.

Ausserdem wurden mittels Propylbromid Pilocarpin-Propylbromid und mittels Amylbromid Pilocarpin-Amylbromid dargestellt und die bei der Zersetzung entstehenden Basen möglichst getrennt aufgefangen und analysirt. Die Darstellung der beiden Pilocarpinverbindungen geschah durch sechsstündiges Erhitzen des Alkaloids mit überschüssigem Bromid im Wasserbad, Lösen des Röhreninhalts in Wasser und Verjagen der letzten Spuren von über-

überschüssigem Bromid durch Abdampfen der klaren Lösung. Das so gewonnene Salz wurde am aufsteigenden Kühler mit Kalilauge erhitzt, die hierbei sich verflüchtigende Base in Salzsäure aufgefangen und für sich weiter behandelt, während die im Kolbenrückstand noch vorhandene Base mit Wasserdampf abgetrieben (beim Amylat in verschiedenen Fractionen aufgefangen), in das salzsaure Salz übergeführt und als Platinsalz analysirt wurde.

Bei dem Propylat, dessen Zersetzung durch etwa 10-stündiges Kochen mit Kalilauge anscheinend vollständig durchgeführt worden war, weil das Abtreiben der weniger flüchtigen Base mit Wasserdampf in sehr kurzer Zeit sich beenden liess, wurden folgende Resultate erhalten:

Die flüchtigere Base gab ein Platinsalz, welches 41.19 pCt. Platin enthielt (0.2243 g Sbst.: 0.0924 g Pt), während die weniger flüchtige, mit Wasserdampf aus dem Kolbenrückstand übergetriebene Base ein Platinsalz mit 37.18 pCt. Platin ergab (0.2442 g Sbst.: 0.0908 g Pt). Das Platinsalz des Methylamins enthält 41.25, das des Propylamins 36.87 pCt. Pt.

Beim Amylat ist folgendes Ergebniss erzielt worden:

Ein Theil des getrockneten Salzes der am Rückflusskühler verflüchtigten Base wurde in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Platinchlorid in 4 Fractionen in das Platinsalz übergeführt: Fraction I, enthielt 41.29 pCt., Fraction 4, 40.41 pCt. Platin (Methylaminsalz enthält 41.25 pCt.).

Von einem anderen Theil wurde mit Hülfe von Alkohol-Aether sämtliche Base als Platinsalz gefällt und im Niederschlag 40.76 pCt. Platin gefunden. Es war demnach eine geringe Menge Amylamin mit dem Methylamin übergegangen.

Die mit Wasserdampf aus dem Kolbenrückstand abgetriebene Base enthielt noch etwas Methylamin, bestand aber der Hauptsache nach aus Amylamin, denn das zur Trockne verdampfte und dann in Alkohol gelöste salzsaure Salz der Base gab mit alkoholischem Platinchlorid einen Niederschlag in welchem 35.7 pCt. Platin gefunden wurde, während das Platinsalz des Amylamins 33.33 pCt. Platin enthält. Es wurde deshalb die Mutterlauge dieses Salzes, welche noch reichlich Platinsalz enthielt, im Vacuum auf ein kleines Volumen gebracht und nun mit Aether-Alkohol versetzt. In dem so erhaltenen Niederschlag wurden 33.99 pCt. Platin gefunden. Es war also fast reines Amylaminsalz.

Bei verschiedenen Versuchen haben wir auch ermittelt, wie viel Base jedesmal bei der Zersetzung entstand, indem wir durch Titration feststellten, wieviel von der vorgelegten Salzsäure durch die Basen neutralisirt worden war. Je nach der Concentration der Lauge

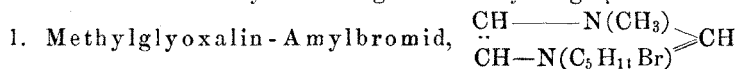
geht natürlich die Zersetzung mehr oder weniger schnell vor sich, bei 30procentiger Kalilauge ist sie im Wesentlichen in etwa 9—10 Stunden beendet.

Hier sei nur ein Beispiel angeführt.

Aus 5.5 g Pilocarpin, entsprechend etwa 5 g völlig wasser- und chloroformfreier Base, wurde das Jodäthylat dargestellt, daraus das Sulfat bereitet und dieses mit Kalilauge (12 g KOH in 45 g Flüssigkeit) 9 Stunden gekocht, die Basen in Salzsäure aufgefangen und der Rückstand durch Destillation mit Wasserdampf von flüchtigen Basen völlig befreit. Es zeigte sich bei der Titration, dass 1.5295 g Salzsäure verbraucht worden waren statt der berechneten 1.75 g. Hier war also die Zersetzung fast zu Ende geführt und beide Stickstoffatome als Methylamin und Aethylamin abgespalten worden.

Eine gleiche Zersetzungsdauer erfordern übrigens nach unseren Erfahrungen auch die Glyoxalinderivate. Rung und Behrend haben bei ihren Versuchen jedenfalls eine schwächere Lauge angewendet, da sie nach neunstündigem Kochen nur etwa $\frac{1}{3}$ der Substanz zersetzt hatten.

Vom Glyoxalin selbst haben wir, wie oben erwähnt, Methylglyoxalin-Amylbromid, Amylglyoxalin-Methyljodid und Benzylglyoxalin-Methyljodid der Zersetzung mit Kalilauge unterworfen, um zu erfahren, ob die Angabe von Rung und Behrend richtig ist, dass nur das zuerst in das Glyoxalin eingeführte Alkyl abgespalten wird.



wurde mit 33procentiger Kalilauge am Rückflusskühler 4—5 Stunden erhitzt¹⁾.

Die übergegangene Base (ca. 60 pCt. der nach der Theorie möglichen Menge) lieferte ein Platinsalz, welches 41.28 pCt. Platin ergab, also Methylaminsalz war. (0.2524 g Sbst.: 0.1042 g Pt.)

Der Kolbenrückstand mit Wasserdampf destillirt ergab eine Base, deren Platinsalz 36.48 pCt. Platin enthielt, also im Wesentlichen Amylaminsalz war. (0.2853 g Sbst.: 0.1041 g Pt.) Es ist selbstverständlich, dass in den mit Wasserdampf übergetriebenen Basen stets noch reichliche Mengen Methylamin enthalten sein muss. Ausserdem war bei beiden Amylverbindungen das mit Wasser übergetriebene

¹⁾ Die Zersetzung war nicht zu Ende gelangt, weil der Kolben schadhafte und der Versuch zugleich mit No. 2 vorzeitig unterbrochen wurde. In Folge dessen fand noch beim Abtreiben mit Wasserdampf eine theilweise Zersetzung und eine nicht unerhebliche Verunreinigung des Amylamins mit Methylamin statt. Dieser Umstand ist von geringer Bedeutung, weil es lediglich darauf ankam, den Nachweis zu führen, dass Methylglyoxalin-Amylbromid und Amylglyoxalin-Methyljodid beim Kochen mit Kalilauge vollkommen die gleichen beiden Aminbasen liefern.

Destillat etwas gefärbt und gab ein gefärbtes, salzsaures Salz. Auch deshalb ist vielleicht der Platingehalt des Platinsalzes etwas zu hoch gefunden worden.

2. Amylglyoxalin-Methyljodid, $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11}) \\ \text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3.\text{J}) \end{array} \rangle \text{CH}$, in gleicher Weise behandelt, wurde ebenfalls zu etwa 60 pCt. zersetzt. Die am Rückflusskühler übergegangene Base lieferte ein Platinsalz mit 41.32 pCt. Platin (0.2231 g Sbst.: 0.0922 g Pt). Die mit Wasserdampf übergetriebene Base lieferte ein Platinsalz mit 36.49 pCt. Platin (0.4416 g Sbst.: 0.1611 g Pt). Also auch hier waren beide Alkyle in gleicher Weise abgespalten.

3. Benzylglyoxalin-Methyljodid, $\begin{array}{c} \text{CH N}-(\text{C}_7\text{H}_7) \\ \text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3.\text{J}) \end{array} \rangle \text{CH}$, lieferte bei gleicher Behandlung eine am Rückflusskühler flüchtige Base, deren Platingehalt 41.31 pCt. betrug, statt der für Methylaminsalz berechneten 41.25 pCt.; und eine mit Wasserdämpfen übertreibbare Base, deren Platingehalt zu 34.81 pCt. statt der für Benzylaminsalz berechneten 31.34 pCt. gefunden wurde.

Wir haben es für überflüssig gehalten, dieses Salz zu reinigen, da nach den Litteraturangaben nur Benzylamin abgespalten werden sollte.

Dibromisopilocarpinsäure.

10 g Dibrompilocarpin wurden in eine heisse filtrirte Lösung von 10 g Baryumhydrat in 100 g Wasser eingetragen. Die Verbindung schmilzt zunächst, löst sich zum grössten Theil, aber nach etwa 5—10 Minuten scheidet sich aus der Lösung in schönen Nadeln das Baryumsalz aus, während zugleich allmählich die geschmolzene Masse erstarrt. Zur Beendigung der Umwandlung wurde das Kochen der Barylösung etwa eine Stunde lang fortgesetzt. Das abfiltrirte Salz wurde mit etwas 5procentiger Essigsäure gewaschen, damit es von einer kleinen Menge durch Kohlensäureanziehung entstandenen Baryumcarbonats befreit wird.

Dabei löste sich zugleich ein sehr erheblicher Theil des Baryumsalzes. Aus dieser sauren Lösung scheidet sich bei 24stündigem Stehen in feinen, strahlenförmig angeordneten Nadeln die entstandene freie Dibromisopilocarpinsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$, aus.

Das Baryumsalz sowohl wie die freie Säure konnten nicht umkrystallisirt werden, das erstere wegen seiner fast vollständigen Unlöslichkeit in Wasser, die letztere, weil sie sich hierbei wenigstens theilweise unter Wasserabspaltung zersetzt. Sie schmilzt bei 120° , schäumt bei 122° auf und schmilzt nun nach dem Erkalten und Wiedererstarren bei 134° , dem Schmelzpunkt des Dibromisopilocarpins.

In gleicher Weise erhält man bei 134° schmelzendes Dibromisopilocarpin, wenn man die essigsäure Lösung der Säure oder deren Mutterlauge eindampft, und die zunächst ölförmig sich abscheidende, bald fest werdende Substanz aus Alkohol umkrystallisirt. Es findet demnach entweder vor oder nach dem Uebergang des Lactons (Dibrompilocarpin) in die Oxysäure (Dibrompilocarpinsäure) die Umwandlung in die Isomodification statt.

Vom Baryumsalz gaben 0.1943 g Sbst.: 0.049 g BaSO₄ = 14.83 pCt. Ba; (C₁₁H₁₅Br₂N₂O₃)₂Ba enthält 15.17 pCt. Ba.

Die freie Säure gab folgende Zahlen:

0.1651 g Sbst.: 0.2114 g CO₂, 0.0663 g H₂O. — 0.1617 g Sbst.: 0.1570 g AgBr.

C₁₁H₁₅Br₂N₂O₃. Ber. C 34.37, H 4.16, Br 41.66.
Gef. » 34.92, » 4.46, » 41.31.

Verbindung C₈H₁₀N₂O₂.

Bei der Oxydation einer grösseren Menge (25 g) Pilocarpin mit Chromsäure und Schwefelsäure, wobei die Pilocarpoëssäure C₁₁H₁₆N₂O₅ sich bildet, ist einmal das in der Ueberschrift erwähnte Nebenproduct in krystallisirter Form, jedoch nur in kleiner Menge, erhalten worden. Wie früher mitgetheilt, geschieht die Aufarbeitung des Reactionsproductes in der Weise, dass durch Zusatz von Barytwasser die Schwefelsäure, das entstandene Chromoxyd und die unverändert gebliebene Chromsäure gefällt werden, die Lösung des pilocarpoësauren Baryums durch Kohlensäure von überschüssigem Baryumhydrat befreit, fast zur Trockne verdampft und schliesslich mit Alkohol gefällt wird. Die von dem Baryumsalz erhaltenen alkoholischen Mutterlaugen wurden verdampft, und da der Rückstand zum Theil kystallisirte, wurden die Krystalle aus Alkohol umkrystallisirt und analysirt. Sie bilden vierseitige Täfelchen, welche bei 153° ohne Zersetzung schmelzen.

0.1400 g Sbst.: 0.2939 g CO₂, 0.0796 g H₂O. — 0.1101 g Sbst.: 15.65 ccm N (16°, 749 mm).

C₈H₁₀N₂O₂. Ber. C 57.83, H 6.02 N 16.87.
Gef. » 57.25, » 6.32, » 16.32.

Ueber die Constitution dieser Verbindung konnten wir uns keinen Aufschluss verschaffen.