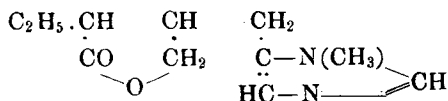


263. A. Pinner: Ueber Pilocarpin¹⁾.

[VI. Mittheilung.]

(Eingegangen am 29. März 1905.)

Nachdem mir der Nachweis gelungen war, dass das Pilocarpin ein Glyoxalderivat ist, und dadurch die Constitution des Alkaloids mit der Zusammensetzung $C_{11}H_{16}N_2O_2$ als höchst wahrscheinlich



ermittelt worden war, habe ich eine grössere Reihe von Versuchen ausgeführt, um wenn möglich auch die Constitution von einigen der zahlreichen, aus dem Pilocarpin und dem Isopilocarpin bereiteten Producte aufzuklären.

Vornehmlich waren es die bei der Einwirkung von Brom bei Gegenwart von Wasser in höherer Temperatur aus Pilocarpin entstehende Brom-carpinsäure, $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$, und die in gleicher Reaction später von Jowett aus Isopilocarpin dargestellte Dibrom-isocarpoëssäure oder Dibrom-isopilocarpininsäure, $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$, aus deren Zersetzung mit Basen ein Rückschluss auf den eigenthümlichen Verlauf der Reaction erhofft wurde, und dann die durch Einwirkung von Chromsäure auf Pilocarpin entstehende Pilocarpoëssäure, $C_{11}H_{16}N_2O_5$. Für diese letztere ist die Aufklärung der Constitution so gut wie vollständig gelungen, weniger vollkommen für die beiden gebromten Säuren.

Hierbei möchte ich vorausschicken, dass ich aus dem Baryumsalz der Pilocarpoëssäure zunächst eine anhydrische Säure $C_{11}H_{14}N_2O_4$ in gut krystallisirtem Zustande erhalten habe und aus der letzteren in eigenthümlicher Weise eine Säure $C_{11}H_{16}N_2O_5$, die ebenfalls gut krystallisirt. Wenn man nämlich das pilocarpoëssäure Baryum mit der eben hinreichenden Menge Schwefelsäure zersetzt und die wässrige Lösung auf dem Wasserbade verdampft, so bleibt, wie früher²⁾ bereits mitgetheilt, ein syrupförmiger Rückstand, der auch nach sehr langem Stehen nicht die geringste Neigung zum Krystallisiren zeigt. Wird jedoch der Rückstand unter allmählichem Zusatz mit der 4–6-fachen Menge Alkohol verrührt, so löst er sich zunächst auf, sehr bald aber (oder nach dem Stehen über Nacht) scheidet sich ein kör-

¹⁾ Der wesentliche Inhalt dieser Abhandlung ist bereits in der Sitzung vom 14. November 1904 vorgetragen worden.

²⁾ Diese Berichte 33, 2363 [1900].

bei denen diese Gruppe nicht mehr vorhanden ist, ist es gleichgültig, ob Pilocarpin oder Isopilocarpin als Ausgangsmaterial gewählt worden ist. Folglich kann die Isomerie nicht bei dem Complex $C_2H_5 \cdot CH-CH \cdot CH_2 \cdot CO.O \cdot CH_2$, sondern muss im Glyoxalinring $\begin{array}{c} -C-N(CH_3) \\ | \quad \diagup \\ HC \quad N=CH \end{array}$ sich befinden.

Hier ist eine sterische Isomerie nicht möglich, wohl aber können drei isomere Verbindungen entstehen, je nachdem

in $\begin{array}{c} HC-N(CH_3) \\ | \quad \diagup \\ HC \quad N=CH \end{array}$ das eine oder das andere der drei CH sein

Wasserstoffatom gegen die Gruppe $C_7H_{11}O_2$ ausgetauscht hat. Dass die Isomerie auch darauf beruhen könnte, dass das Pilocarpin

selbst $\begin{array}{c} HC-N(CH_3) \\ | \quad \diagup \\ HC \quad N=C \cdot C_7H_{11}O_2 \end{array}$ sei und sich in Isopilocarpin,

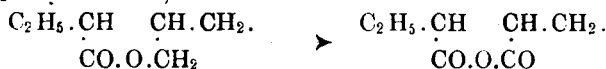
$\begin{array}{c} HC-N(CH_3) \\ | \quad \diagup \\ HC \quad N=CH \end{array} \cdot C_7H_{11}O_2$ umwandle, hat zwar wegen des später

zu besprechenden Verhaltens der Brompilocarpoësäure weniger Wahrscheinlichkeit für sich, obwohl die bisher bekannten Thatsachen diese Möglichkeit nicht völlig ausschliessen. Ja diese Constitution des Pilocarpins würde sogar die stets beobachtete Entstehung nicht unbeträchtlicher Mengen Oxalsäure neben einer Säure mit 8 Kohlenstoffatomen bei der Oxydation der Pilocarpoësäure mit Kaliumpermanganat besser erklären. Im Isopilocarpin dagegen muss man die Constitution $\begin{array}{c} HC-N(CH_3) \\ | \quad \diagup \\ HC \quad N=CH \end{array} \cdot C_7H_{11}O_2$ annehmen, weil aus den Versuchen von

Jowett hervorgeht, dass bei der Destillation der Base mit Natronkalk ein Methylglyoxalin $\begin{array}{c} CH_3 \cdot C \\ | \quad \diagup \\ HC-N(CH_3) \end{array} \cdot N=CH$ entsteht, und bei der

Oxydation des Dibromisopilocarpins die Pilopininsäure, $C_8H_{11}NO_4$, sich bildet, welche die 8 C der Homopilopsäure enthält und bei weiterer Oxydation lediglich Pilopsäure, Kohlensäure und Ammoniak liefert, kein Methylamin. Es kann deshalb mit dem achten Kohlenstoffatom nur N, nicht $N \cdot CH_3$ verbunden sein. Bei dem leichten Uebergang des Pilocarpins in Isopilocarpin lässt sich mit Sicherheit nur die Constitution der Isoverbindung feststellen.

Dass bei der Oxydation des Pilocarpins mit Chromsäure, wobei die Pilocarpoësäure, $C_{11}H_{16}N_2O_5$, entsteht, die Lactongruppe des $C_7H_{11}O_2$ oxydirt wird, dass also aus



sich bildet und bei der Behandlung mit Barythydrat in die zweibasische Gruppe $C_2H_5 \cdot CH(CO_2H) \cdot CH(CO_2H) \cdot CH_2$ übergeht, konnte

dadurch nachgewiesen werden, dass die Pilocarpoëssäure bei weiterer Oxydation mit Kaliumpermanganat die von Jowett durch Schmelzen der Homopilopsäure mit Kaliumhydrat erhaltene und von ihm mit Sicherheit als Aethyl-tricarballysäure, $C_2H_5 \cdot CH(CO_2H) \cdot CH(CO_2H) \cdot CH_2(CO_2H)$, ermittelte Säure liefert. So war im Pilocarpin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, der Ersatz von 2 Wasserstoffatomen durch ein Sauerstoffatom erklärt. Allein das Oxydationsproduct war um zwei Sauerstoffatome reicher, und dieses zweite Atom konnte nur in den Glyoxalinring eingetreten sein. Hierbei liegt die Annahme am nächsten, dass die Gruppe $HC \begin{smallmatrix} N \cdot CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ N \end{smallmatrix}$ zu $OC \begin{smallmatrix} N \cdot CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ NH \end{smallmatrix}$ oxydirt wird, weil bereits früher die Bildung von Methylharnstoff bei der Oxydation constatirt worden war¹⁾, und auch bei der oxydirenden Einwirkung von Brom und Wasser auf Pilocarpin der Complex $CO \begin{smallmatrix} N \cdot CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ NH \end{smallmatrix}$ entsteht, wie weiter berichtet werden wird. So war also die zweibasische Säure $C_{11}H_{16}N_2O_5$ in ihrer Constitution leicht aufzuklären. Die hieraus entstehende Säure $C_{11}H_{14}N_2O_4$ ist das Anhydrid, das in wässriger Lösung sofort in eine zweibasische Säure sich zurückverwandelt. Denn beide Säuren lassen sich mit Natronlauge glatt titiren, wenn Phenolphthaleïn als Indicator gewählt wird. Wird Lakmus als Indicator genommen, so tritt schon lange vor Zusatz von 2 Mol. NaOH Blaufärbung ein, ohne dass Kochen mit etwas überschüssiger Lauge eine wesentliche Aenderung herbeiführt.

So erforderten bei Anwendung von Phenolphthaleïn als Indicator 0.1989 g $C_{11}H_{14}N_2O_4$ 16.55 statt berechneter 16.71 cem $\frac{1}{10}$ -n. Lauge; 0.2002 g erforderten 16.80 statt 16.82 cem; und 0.1889 g $C_{11}H_{16}N_2O_5$ erforderten 15.6 cem statt 14.76 cem. Dagegen trat bei Anwendung von Lakmus scheinbare Neutralität ein bei 0.2083 g $C_{11}H_{14}N_2O_4$ nach Zusatz von 10.05 cem, statt der berechneten 17.5 cem, und bei 0.1904 g $C_{11}H_{16}N_2O_5$ nach Zusatz von 8.05 cem statt der berechneten 14.87 cem.

Bei der Oxydation der Pilocarpoëssäure mit Kaliumpermanganat erhält man eine stickstofffreie Säure, welche vor 4 Jahren sowohl in freiem Zustande wie auch als Baryum- und als Blei-Salz analysirt worden ist, auf eine Säure $C_7H_{12}O_5$ hindeutende Zahlen ergeben hat und mit dem Namen Pilomalsäure belegt wurde. Als jedoch behufs näherer Untersuchung eine grössere Menge dieser Säure dargestellt und aus ihr neben dem Ester auch das Amid bereitet wurde, stellte sich heraus, dass der Säure eine ganz andere, in der procentischen Zusammensetzung der Bestandtheile nicht sehr verschiedene Formel zu-

¹⁾ Diese Berichte 35, 208 [1902].

kommt, und dass sie mit der von Jowett beschriebenen Aethyltricarballysäure, $C_8H_{12}O_6$, identisch ist.

Die Säure $C_7H_{12}O_5$ enthält 47.7 pCt. C, 6.8 pCt. H; eine Säure $C_8H_{12}O_6$ enthält 47.1 pCt. C, 5.9 pCt. H. Immerhin könnte es auffallend erscheinen, dass auch die Baryum- und Blei-Salze zu den Salzen jener Säure ziemlich stimmende Zahlen gaben. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Aethyltricarballysäure leicht nur 2 H durch Metall ersetzt, und dass die damals von mir untersuchte Säure sehr wahrscheinlich ein weiter oxydirtes Product der Pilocarpoëssäure beigemischt enthalten hat, welches sich nur wenig in seinen Eigenschaften von der Aethyltricarballysäure unterscheidet, nämlich die Aethylbernsteinsäure. Denn es sind damals¹⁾ zur Oxydation der Pilocarpoëssäure $C_{11}H_{16}N_2O_5$ je 5 Sauerstoffatome verwendet worden, und ebenso wie aus der Säure $C_8H_{14}O_5$ (dem Oxydationsproduct des Pilocarpins, Homopilomalsäure) bei weiterer Oxydation die Säure $C_7H_{12}O_5$ (Pilomalsäure) entsteht, würde die Säure $C_8H_{12}O_6$ (Tricarballysäure) sich zunächst zu $C_7H_{10}O_6$ oxydiren. Diese Säure aber, welche $C_2H_5.CH(CO_2H).CH(CO_2H)_2$ constituirt sein würde, spaltet Kohlensäure ab und geht in Aethylbernsteinsäure über. Die Aethylbernsteinsäure aber enthält 49.3 pCt. C und 6.8 pCt. H, und die damals von mir für die Säure gefundenen Zahlen des Kohlenstoffs und Wasserstoffs waren für eine Säure $C_8H_{12}O_6$ zu hoch, nämlich 48.7, 47.7, 48.0 pCt. C und 7.3, 6.8, 6.5 pCt. H.

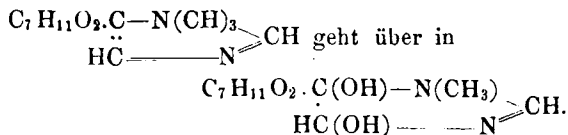
Dass aber bei vorsichtiger Oxydation das aus Pilocarpoëssäure entstehende Product nichts anderes ist als Aethyltricarballysäure, konnte nicht nur durch neue Analysen der Säure und ihrer Ester nachgewiesen werden, sondern auch durch das charakteristische Verhalten ihres Calciumsalzes, beim Erwärmen seiner Lösung zu einer steifen Gallerte zu erstarren und beim Abkühlen wieder eine dünnflüssige Lösung zu bilden, vor allem aber durch Darstellung seines Triamids $C_8H_9O_3(NH_2)_3$. Jowett giebt zwar an²⁾, dass er beim Stehenlassen des Esters der Säure mit Ammoniak kein Amid erhalten habe. Wenn man aber den Ester 3—4 Tage lang mit starkem, am besten methylalkoholischem Ammoniak im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt, erhält man das in den gebräuchlichen Lösungsmitteln fast unlösliche Triamid. Es muss also der Name Pilomalsäure für das Oxydationsproduct der Pilocarpoëssäure gestrichen werden und nur für die aus der Pilopsäure durch Basen entstehende Säure $C_7H_{12}O_5$, deren Lactonsäure die Pilopsäure ist, reservirt bleiben.

Jetzt ist der bei der Oxydation des Pilocarpins und des Isopilocarpins sich abspielende Process leicht zu verstehen. Durch Kaliumpermanganat und durch Wasserstoffsuperoxyd erfolgt der Angriff zu-

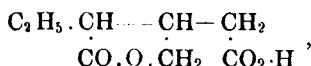
¹⁾ Vergl. diese Berichte 34, 734 [1901].

²⁾ Transact. Chem. Soc. 79, 1351 [1901].

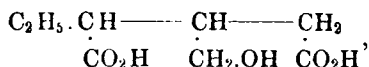
nächst dort, wo Doppelbindung zwischen Kohlenstoff ist, d. h. im Glyoxalinring, indem sich 2 OH addiren und die Doppelbindung gelöst wird:



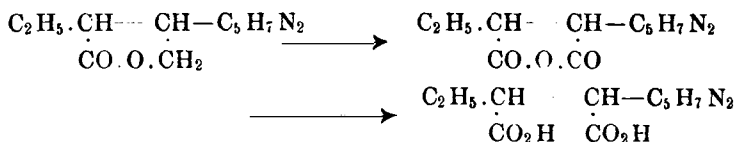
Dieses Zwischenproduct ist weiterer Oxydation leicht zugänglich, verwandelt sich zunächst in $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2.\text{C}(\text{OH})-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ $\begin{array}{c} \text{CO} \text{-----} \text{NH} \end{array} > \text{CO}$, welches zerfällt in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin (unter gleichzeitiger Bildung von etwas Methylharnstoff) und in $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$, d. h.



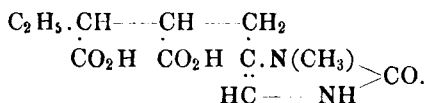
oder vielmehr, da die Substanz alkalisch ist, in:



Homopilomalsäure. Dagegen wirkt die Chromsäure zunächst oxydierend auf den Lactonring in der stickstofffreien Gruppe des Pilocarpins:



Gleichzeitig wird noch das CH im Glyoxalinring oxydirt, sodass die Pilocarpoëssäure die Constitution besitzt:



Wird diese Verbindung mit Kaliumpermanganat oxydirt, so resultirt die Säure: $\text{C}_2\text{H}_5.\text{CH} \text{-----} \text{CH} \text{-----} \text{CH}_2$
 $\text{CO}_2\text{H} \quad \text{CO}_2\text{H} \quad \text{CO}_2\text{H}$

Eine grössere Reihe von Versuchen, die Constitution der durch Einwirkung von Brom und Wasser bei 100° auf Pilocarpin entstehenden Brom-carpinsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$, und auf Isopilocarpin sich bildenden Dibrom-isopilocarpininsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$, aufzu-

klären, führte zu keinem vollkommen entscheidenden Ergebniss. Wie früher bereits mitgeteilt, ist die Dibromisopilocarpininsäure durch Basen äusserst leicht zersetzbar, sodass man auf gewöhnlichem Wege Salze von ihr nicht darstellen kann. Vielmehr spaltet sie schon bei gewöhnlicher Temperatur beide Bromatome ab¹⁾.

Aber wie man leicht beobachten kann, beginnt schon bei gewöhnlicher Temperatur eine sehr langsame Abspaltung von flüchtigen Basen. Behufs bequenerer Verfolgung der Zersetzung wurde, nachdem zahlreiche andere Versuche resultatlos verlaufen waren, die Dibromisopilocarpininsäure in eine warme, concentrirte, frisch filtrirte Lösung von Baryhydrat eingetragen. Zunächst löst sich die Säure klar auf, sehr bald aber trübt sich die Flüssigkeit, und es scheidet sich ein Niederschlag ab, der sich als oxalsaures Baryum, vermisch mit kohlen-saurem Baryum, erwiesen hat. Das alkalische Filtrat liefert bei der Destillation Ammoniak und Methylamin, ausserdem scheidet sich noch Baryumcarbonat ab. Es wurde deshalb vermuthet, dass sich zunächst Methylharnstoff gebildet habe, der durch das Kochen der überschüssige Base enthaltenden Lösung zersetzt würde. Aber es ist mir erst nach vielen vergeblichen Versuchen gelungen, den Methylharnstoff in kleiner Menge als solchen zu gewinnen, als von der Destillation zur Entfernung des Ammoniaks und des Methylamins bei Gegenwart des überschüssigen Baryumhydrats Abstand genommen wurde. Vor der Destillation wurde nämlich der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt, die hinterbleibende Lösung auf ein kleines Volumen eingedampft, mit Alkohol versetzt und dadurch ein Niederschlag hervorgerufen, der so lange in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol wieder gefällt wurde, bis er fast vollkommen bromfrei geworden war. Der Niederschlag ist $C_7H_{10}O_5Ba$ zusammengesetzt, also pilomalsaures Baryum. Aus dem Filtrat dieses Niederschlags wurde dann der Methylharnstoff gewonnen.

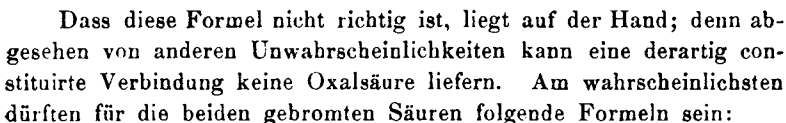
Anders verhält sich die durch Einwirkung von Brom und Wasser auf Pilocarpin bei 100° entstehende Bromcarpinsäure, $C_{10}H_{15}BrN_2O_4$. In warmem, concentrirtem Barytwasser löst sie sich klar auf und scheidet sich beim Ansäuern der Lösung unverändert wieder aus. Sie ist sogar dadurch gereinigt worden, dass sie in 20-procentiger Natron-lauge gelöst und mit Salzsäure daraus wieder gefällt wurde. Beim Kochen mit Lauge oder concentrirtem Barytwasser spaltet sie auch flüchtige Basen ab, aber so langsam, dass sie zu ihrer völligen Zersetzung mit Baryt (von welchem ebenfalls eine klare, heiss filtrirte Lösung verwendet wurde) etwa 8—10 Stunden auf 130—140° erhitzt worden ist. Dabei liefert sie neben Brombaryum Ammoniak

¹⁾ Vergl. diese Berichte 35, 2452 [1902].

Aus dieser Thatsache ist mit Sicherheit zu folgern, dass in der Dibromisopilocarpininsäure, $C_{11}H_{14}Br_2N_2O_4$, die zwei den Glyoxalinring bildenden Kohlenstoffatome noch aneinander haften, aber mit dem übrigen Kohlenstoffcomplex nur so lose zusammenhängen, dass eine Abspaltung durch Basen sehr leicht, schon bei schwachem Erwärmen in kürzester Zeit bewirkt wird, dagegen bei der Bromcarpaminsäure, $C_{10}H_{13}BrN_2O_4$, eins von diesen beiden Kohlenstoffatomen schon abgetrennt ist.

$$\begin{aligned} 1. & \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4 + 5\text{H}_2\text{O} + 2\text{O} \\ &= \text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 + \text{NH}_3 + \text{CH}_3\cdot\text{NH}_2 + \text{CO}_2 + 2\text{HBr}; \\ 2. & \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4 + 3\text{H}_2\text{O} + 2\text{O} \\ &= \text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5 + 2\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + \text{CH}_3\cdot\text{NH}_2 + \text{HBr}; \end{aligned}$$

In der letzten Abhandlung von Jowett, in welcher dieser Forscher, in freilich sonst nicht gebräuchlicher Weise, meine Constitutionsformel für Pilocarpin bestätigt, ist auch für die Dibromisopilocarpinsäure eine durch kein Experiment gestützte Formel aufgestellt, nämlich:


$$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH} - \text{CH} - \text{CHBr} \\ \quad \quad \quad \text{CO} \quad \text{CH}_2 \quad \text{BrC} \cdots \cdots \text{NH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_3) \end{array} > \text{CO},$$
$$\begin{array}{ccccccc} \text{C}_2\text{H}_5 & \cdot\text{CH} & - & \cdot\text{CH} & - & \cdot\text{CHBr} & \\ & \text{CO} & & \text{CH}_2 & & \text{CO} - \text{N}(\text{CH}_3) & \\ & \diagdown & & & & \text{H}_2\text{N} > & \text{CO} \\ & \text{O} & & & & & \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5.\dot{\text{C}}\text{H} . \dot{\text{C}}\text{H}-\dot{\text{C}}\text{H}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \quad | \\ \quad \quad \quad \text{CO} \quad \text{CH}_2 \quad \dot{\text{C}}(\text{OH})-\text{NH} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \quad | \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3) > \text{CO}. \end{array}$$
$$\text{C}_2\text{H}_5\cdot\overset{\cdot}{\underset{\text{CO}}{\text{CH}}}-\overset{\cdot}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\overset{\cdot}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}-\overset{\text{NH}}{\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)} > \text{CO},$$

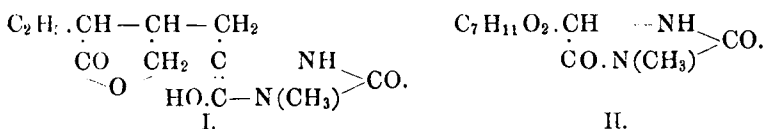
Durch Einwirkung von Natriumamalgam auf die Dibromverbindung hat Jowett nur $C_7H_{12}O_5$ erhalten, d. h. es wirkte lediglich das zunächst entstandene Natriumhydroxyd.

$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4 + 3\text{H}_2\text{O} = \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_7 + 2\text{HBr} + \text{NH}_3.$$

Schliesslich sei noch erwähnt, dass ich bei Einwirkung von Brom und Wasser auf Isopilocarpin stets kleine Ausbeuten an krystallisirter Dibromisopilocarpinsäure, höchstens $\frac{1}{3}$ des angewandten Isopilocarpins, erhalten habe. Daneben wurden Dibromisopilocarpin, Methylamin, Ammoniak, Kohlensäure und Oxalsäure in den Mutterlaugen nachgewiesen. Während also die Oxydation des stets zunächst entstehenden Dibromisopilocarpins bei einem Theil noch nicht begonnen hatte, war ein anderer und zwar viel beträchtlicherer Theil der entstandenen Dibromisopilocarpinsäure bereits weiterer Zersetzung unterlegen, und nur ihre Spaltproducte waren geblieben. Bei den vielfachen Darstellungen habe ich aber zweimal ausschliesslich, sonst mehrere Male in kleinerer Menge, eine völlig davon verschiedene Verbindung erhalten, nämlich das Perbromid eines Monobromisopilo-

carpins, welches auch verschieden ist von dem von Jowett beschriebenen, und welches bei wiederholtem Erhitzen mit Brom und Wasser auf 100° sich nicht verändert. gut krystallisirt erhalten werden kann, aber kein krystallisirendes Monobromisopilocarpin liefert. Es ist mir nicht gelungen, die Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen die Reaction in dieser Richtung verlief.

Die von Jowett erwähnte¹⁾ Isopilocarpininsäure, $C_{11}H_{16}N_2O_4$, welche sich bei der Einwirkung von Brom auf Isopilocarpin in der Kälte in kleiner Menge bilden soll, hat wahrscheinlich die Constitution I oder durch Umlagerung II.



Pilocarpoösaure.

Die Oxydation des Pilocarpins mittels Chromsäure geschah in der früher²⁾ angegebenen Weise, indem das freie Alkaloid in der 10-fachen Menge 20-proc. Schwefelsäure gelöst (1:4 Mol.), dazu eine 10-proc. Lösung einer dem Alkaloid gleichen Menge Chromsäureanhydrid gefügt und die Masse 6—8 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Hierbei findet eine geringe Kohlensäureentwicklung statt, die bei den ersten Versuchen nicht beobachtet werden konnte und vielleicht bei Verwendung verdünnterer Lösungen umgangen werden kann. Nach vollendeter Oxydation wird bekanntlich die nun auf das 10-fache weiter verdünnte Lösung heiss mit Baryumhydroxyd neutralisirt, wodurch die Schwefelsäure, etwa noch vorhandene Chromsäure und das Chromoxyd entfernt werden. Da aber das niederfallende Chromhydroxyd sehr viel pilocarpoösaures Salz mitreisst und ein 8—10-maliges Auskochen des Niederschlages erforderlich macht, wurde eine wesentliche Verbesserung darin gefunden, dass vor der Neutralisation der Reactionsflüssigkeit eine der Chromsäure gleiche Menge Phosphorsäure zugesetzt wird, um bei dem Neutralisiren das Chromphosphat $CrPO_4$ statt des Hydrats in dem Niederschlag zu erhalten. Es genügt alsdann ein einmaliges Auskochen des Niederschlages, um das entstandene pilocarpoösaure Baryum fast vollständig zu entfernen, ausserdem ist der Niederschlag viel leichter filtrirbar. Die Ausbeute beträgt 70—75 pCt. der berechneten.

Wird das Baryumsalz, welches sehr leicht in Wasser, nicht in Alkohol, sich löst, mit der nöthigen Menge Schwefelsäure genau zersetzt und das vom Baryumsulfat erhaltene Filtrat auf dem Wasserbade verdampft, so hinterbleibt, wie früher bereits angegeben, ein allmählich erstarrender Sirup. Man verdampft am besten so weit, dass die Masse nach dem Erkalten Honigconsistenz besitzt, verrührt sie mit der vier- bis sechs-fachen Menge absoluten

¹⁾ Transactions chem. Soc. 79, 582 [1901].

²⁾ Diese Berichte 33, 2363 [1900].

Alkohols, den man allmählich zusetzt, und lässt die klare Lösung stehen. In mehr oder minder kurzer Zeit scheidet sich die Säure in körnigen Kryställchen ab. Die Krystallisation erfolgt zuweilen während des Alkoholzusatzes, zuweilen beginnt sie noch nicht nach 24-stündigem Stehen. In letzterem Falle setzt man etwas Aether zu, um die Krystallisation einzuleiten. Es scheidet sich fast die gesamte Menge der Säure ab. Aus dem Filtrat kann man durch Eindampfen und abermaliges Verrühren mit Alkohol noch kleine Mengen der Säure erhalten.

Sie wird am besten umkrystallisirt, indem sie in wenig Wasser gelöst (sie ist sehr leicht löslich) und durch Zusatz von Alkohol und Aether daraus gefällt wird. Sie besitzt lediglich saure Eigenschaften, giebt nur mit Basen, nicht mit Säuren Salze, und auch kein Platinsalz. Sie schmilzt bei 180°, bei etwa 200° entwickelt sie langsam kleine Bläschen, die reichlicher werden, je höher die Temperatur steigt. Immerhin beträgt der Substanzverlust bei einstündigem Erhitzen auf 210–220° noch nicht 10 pCt.

0.2284 g Sbst.: 0.4574 g CO₂, 0.1364 g H₂O. — 0.2348 g Sbst.: 0.4704 g CO₂, 0.1345 g H₂O. — 0.1507 g Sbst.: 15.3 ccm N (20°, 770 mm). — 0.1661 g Sbst.: 17.0 ccm N (23°, 765 mm). — 0.1430 g Sbst.: 14.8 ccm N (22°, 754 mm).

C₁₁H₁₄N₂O₄. Ber. C 55.46, H 5.88, N 11.76.

Gef. » 54.62, 54.64, » 6.64, 6.36, » 11.70, 11.61, 11.63.

Die Substanz ist schwer verbrennlich.

Es hat also beim Verdampfen eine Anhydrisirung der Säure stattgefunden ¹⁾.

Zur Ueberführung in die Isoverbindung C₁₁H₁₆N₂O₅ wurde die Säure im Schwefelsäurebade eine halbe Stunde auf 200–210° erhitzt, die nach dem Erkalten zu einem völlig durchsichtigen, gelb-

¹⁾ Beiläufig sei erwähnt, dass die Säure mit Baryumhydrat nicht nur das Salz C₁₁H₁₄N₂O₅Ba zu bilden vermag, sondern anscheinend auch Salze, welche (C₁₁H₁₃N₂O₄)₂Ba zusammengesetzt sind. Nur wenn man die Säure mit überschüssigem Baryt erhitzt und den Ueberschuss der Base mit Kohlensäure entfernt, erhält man das Salz C₁₁H₁₄N₂O₅Ba. Wenn man jedoch mit Baryt nur neutralisirt oder schwach alkalisch macht, entstehen anscheinend Doppelsalze von C₁₁H₁₄N₂O₅Ba und (C₁₁H₁₃N₂O₄)₂Ba. So wurde ein Barytsalz analysirt, welches C₁₁H₁₄N₂O₅Ba + (C₁₁H₁₃N₂O₄)₂Ba zusammengesetzt sich erwies:

Ber. C 39.52, H 3.99, Ba 27.35.

Gef. » 39.06, » 4.15, » 27.12.

Bei einer anderen Darstellung wurde die Lösung des Baryumsalzes mit Silbernitrat gefällt und dadurch ein schleimiger, amorpher Niederschlag erhalten. Dieses Salz enthielt 40.16 Ag und 7.19 N, für die Zusammensetzung C₁₁H₁₄N₂O₅Ag₂ + C₁₁H₁₃N₂O₄Ag werden 40.6 Ag und 7.0 N gefordert.

Jedoch ist, da die Salze völlig amorph sind, ein sicherer Schluss auf die Zusammensetzung nicht zu ziehen.

braunen Glase erstarrte Masse in warmem Wasser gelöst und daraus krystallisiren gelassen. Sie bildet farblose Nadeln, die bei 150° glatt schmelzen, bei ca. 200° ebenfalls wie die vorhergehende Verbindung kleine Bläschen zu entwickeln beginnen, in kaltem Wasser schwer, in warmem Wasser leicht, sehr wenig in Alkohol, nicht in Aether sich lösen. Die Säure giebt mit Basen nicht krystallisirende Salze.

0.2183 g Subst.: 0.4124 g CO_2 , 0.1292 g H_2O . — 0.2684 g Subst.: 0.5070 g CO_2 , 0.1607 g H_2O . — 0.1347 g Subst.: 13.1 ccm N (19° , 755 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. C 51.56, H 6.25, N 10.94.

Gef. » 51.52, 51.52, » 6.58, 6.65, » 11.11.

Beide Säuren können sehr leicht esterificirt werden und geben, soweit die Platinsalze erkennen lassen, identische Ester, welche basisch sind und mit Säuren sehr leicht lösliche, an der Luft zerfließliche, gut krystallisirende Salze liefern.

Bei mehrstündigem Erwärmen der Säure mit Schwefelsäure und Alkohol entsteht der Isopilocarpoësäure-diäthylester, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}_2\text{O}_5$. Es ist gleichgültig, ob man von der anhydri-schen Pilocarpoësäure oder der Isopilocarpoësäure ausgeht. In beiden Fällen erhält man nach dem Verjagen des Alkohols, Versetzen des Rückstandes mit Wasser und Alkalischemachen der Lösung ein in Wasser wenig lösliches Oel, das in Aether leicht aufgenommen werden kann, während die Säure selbst völlig unlöslich ist in Aether.

Das Chlorhydrat, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{HCl}$ ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich und bildet eine leicht zerfließliche, strahlige krystallinische Masse.

0.2997 g Subst.: 0.1277 g AgCl .

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$. Ber. Cl 10.59. Gef. Cl 10.47.

Das Platindoppelsalz, $(\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5)_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$, ist ein in kleinen Blättchen krystallisirender, auch in heissem Wasser sehr schwer löslicher Niederschlag, der bei 200° , ohne sich dunkler zu färben, schmilzt und kurz darauf unter Gasentwicklung sich zersetzt.

0.2422 g Subst.: 0.3108 g CO_2 , 0.1040 g H_2O . — 0.2122 g Subst.: 0.2729 g CO_2 , 0.0941 g H_2O . — 0.2154 g Subst.: 0.2784 g CO_2 , 0.0961 g H_2O . — 0.2031 g Subst.: 10.5 ccm N (20° , 754 mm). — 0.1657 g Subst.: 0.0324 g Pt. — 0.0988 g Subst.: 0.0194 g Pt.

$[\text{C}_{11}\text{H}_{14}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}_2\text{O}_5]_2\cdot\text{H}_2\text{PtCl}_6$:

Ber. C 34.85, H 4.84, N 5.42, Pt 18.83,

Gef. » 35.00, 35.07, 35.25, » 4.77, 4.61, 4.93, » 5.87, » 19.59, 19.63.

Wenn man hingegen die Pilocarpoësäure mit 2 Aequivalenten Kaliumhydroxyd und überschüssigem Bromäthyl etwa 10 Stunden auf 100° erhitzt, so erhält man neben dem vorhergehend erwähnten Ester dessen Bromäthylat. Zur Trennung der entstandenen Verbindungen wurde das durch Verdampfen vom Alkohol befreite Reactionsproduct in

etwas Wasser aufgenommen, mit concentrirter Kaliumcarbonatlösung versetzt und das abgeschiedene Oel (das Bromid) erst mit Aether, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. In reinem Aether ist das Oel unlöslich. Mit Platinchlorid versetzt, liefert es ein bei 107° schmelzendes, bei ca. 190° sich zersetzendes Platinsalz, welches die Zusammensetzung $[C_{11}H_{14}(C_2H_5)_2N_2O_5 \cdot C_2H_5Br]_2PtCl_4$ besitzt.

0.1475 g Sbst.: 0.0252 g Pt. — 0.2258 g Sbst.: 0.2835 g CO_2 , 0.0968 g H_2O
 $(C_{17}H_{29}N_2O_5Br)_2PtCl_4$. Ber. Pt 16.50, C 34.63, H 4.98.

Gef. » 17.08, » 34.24, » 4.76.

Bemerkenswerth ist, dass der sehr leicht entstehende Ester der Pilocarpoëssäure auch bei mehrtägigem Erhitzen mit Ammoniak nicht verändert wird.

Die Oxydation der Pilocarpoëssäure wurde in der früher beschriebenen Weise mit 2-procentiger Kaliumpermanganatlösung ausgeführt, indem entweder zur Lösung des Baryumsalzes oder zur Lösung der freien Säure so viel vom Oxydationsmittel hinzugefügt wurde, als 4 O entspricht. Die vom Brauneisen abfiltrirte, alkalisch reagirende Flüssigkeit, welche etwas kohlen-saures und oxalsaures Kalium enthält, wurde eingeeengt, durch Zusatz von so viel Alkohol, dass eine etwa 60-procentige alkoholische Lösung entstand, vom oxalsauren Kalium befreit und mittels vorsichtigen Zusatzes von essigsaurem Blei das Bleisalz der Säure gefällt. Es ist jedoch zu beachten, dass das Bleisalz im Ueberschuss des Kaliumsalzes und namentlich im Ueberschuss von essigsaurem Blei löslich ist. Der Niederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt und der Rückstand der wässrigen Lösung aus Aether umkrystallisirt. Den Schmelzpunkt der zweimal umkrystallisirten Substanz habe ich zu $145-146^{\circ}$ gefunden, wie früher angegeben.

Da die Säure sich als Aethyl-tricarballylsäure herausstellte und der Schmelzpunkt dieser Säure von Jowett bei 157° angegeben ist, so ist der Unterschied vielleicht darin zu suchen, dass die Säure von Jowett durch Schmelzen der Homopilopsäure mit Kali erhalten worden ist und optisch inactiv sich erwies, während die von mir durch zweifache Oxydation des Pilocarpins gewonnene optisch activ ist (vergl. diese Berichte 35, 200 [1902]).

Trotz der vielen, früher ausgeführten und für eine Säure $C_7H_{12}O_5$ stimmenden Analysen mussten Zweifel an der Richtigkeit einer solchen Zusammensetzung der Säure entstehen, als Versuche, das vermeintliche alkoholische Hydroxyl der Säure durch Chlor zu ersetzen, unternommen und die Substanz mit Phosphoroxychlorid behandelt wurde. Hierbei trat erst beim Erwärmen Reaction ein, und da das Reaction-product nicht direct zu reinigen war, wurde es durch absoluten Alkohol verestert und so Verbindungen erhalten, deren Analysen mit einer Ursubstanz $C_7H_{12}O_5$ nicht in Einklang zu bringen waren. Es wurde deshalb nicht nur die Säure selbst nochmals analysirt, sondern auch eine Reihe von Derivaten.

0.2254 g Sbst.: 0.3880 g CO₂, 0.1169 g H₂O. — 0.1977 g Sbst.: 0.3404 g CO₂, 0.1039 g H₂O.

C₈H₁₂O₆. Ber. C 47.06, H 5.88.
Gef. » 46.96, 46.96, » 5.76, 5.79.

Wird die Säure mit Aetzkalk-haltigem Calciumcarbonat versetzt und filtrirt, so zeigt das Filtrat das schon von Jowett beobachtete eigenthümliche Verhalten, beim Erwärmen zu einer steifen Gallerte zu erstarren und beim Erkalten wieder dünnflüssig zu werden; das durch Verdunstenlassen erhaltene Salz wurde bei ca. 150° getrocknet und analysirt.

0.2357 g Sbst.: 0.3003 g CO₂, 0.0858 g H₂O und 0.0741 g CaO. — 0.2541 g Sbst.: 0.3224 g CO₂, 0.0824 g H₂O und 0.0797 g CaO.

(C₈H₉O₆)₂Ca₃.2H₂O. Ber. C 34.41, H 3.94, Ca 21.51.
Gef. » 34.75, 34.60, » 4.04, 3.60, » 22.46, 22.51.

Um mit aller Sicherheit die Zusammensetzung der Base festzustellen, wurden 6 g mit alkoholischer Kalilauge und Bromäthyl mehrere Stunden auf 100° erhitzt. Vor dem Erhitzen hatte sich ein Oel, wahrscheinlich das Kaliumsalz, abgeschieden. Das Reactionsproduct wurde vom grössten Theil des Alkohols befreit, der Rückstand mit Aether versetzt und die ätherische Lösung im Vacuum destillirt. Die Siedetemperatur konnte nicht beobachtet werden.

0.2669 g Sbst.: 0.5606 g CO₂, 0.1968 g H₂O.

C₈H₉(C₂H₅)₃O₆. Ber. C 58.3, H 8.3.
Gef. » 57.3, » 8.2.

Dieser nicht ganz reine Ester wurde mit methylalkoholischem Ammoniak 72 Stunden lang im Wasserbade erhitzt. (Nach 10-stündigem Erhitzen war noch keine Einwirkung zu bemerken). Es hatte sich in der Röhre eine aus feinen Nadelchen bestehende, farblose Substanz ausgeschieden, welche, da sie sich in Wasser, Alkohol und Aether äusserst wenig löslich zeigte, mit diesen Lösungsmitteln gewaschen und ohne Umkrystallisiren analysirt wurde. Sie ist das Triamid der Aethyltricarballicsäure, C₈H₉O₃(NH₂)₃.

Beim Erhitzen beginnt sie oberhalb 260°, langsam sich zu zersetzen, indem zunächst in der weissen Substanz kleine, schwarze Punkte entstehen, die bei weiterem Erhitzen sich langsam vermehren, sodass die bei schnellem Erhitzen selbst bei 280° noch nicht schmelzende Substanz allmählich schon bei 265° zu einer schwarzen, pechähnlichen Masse zusammenschmilzt.

0.2226 g Sbst.: 0.3872 g CO₂, 0.1461 g H₂O. — 0.1803 g Sbst.: 31.8 ccm N (18°, 762 mm).

C₈H₁₅N₃O₃. Ber. C 47.76, H 7.46, N 20.89.
Gef. » 47.44, » 7.29, » 20.37.

Wird die Säure mit Phosphoroxychlorid übergossen, so findet in der Kälte keine Einwirkung statt, beim Anwärmen entwickeln sich Ströme von Salz-säure, und die Säure löst sich langsam unter tiefer Färbung und Abscheidung einer pechähnlichen Masse auf. Die Reaction ist, nachdem die Säure als Aethyltricarballysäure erkannt ist, leicht zu verstehen. Es findet natürlich erst die Anhydrisirung und dann eine geringe Bildung von Chlorid der anhydrischen Säure statt. Die Lösung wurde von dem Pech abgegossen, im Vacuum bei 100° vom überschüssigen Phosphoroxychlorid befreit und der Rückstand mit Alkohol übergossen. Hierbei trat starke Erwärmung ein. Es scheint hierbei neben dem Triäthyl-, vielleicht auch Diäthyl-Ester, die nicht in reinem Zustande erhalten worden sind, hauptsächlich der Monäthylester, $C_8H_{11}O_6 \cdot C_2H_5$, zu entstehen. Wird nämlich die alkoholische Lösung verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert, so erhält man eine tief dunkle, ätherische Lösung, die auf Zusatz von Pottasche sich aufhellt, aber nun nur noch sehr wenig Oel enthält, welches, im Vacuum destillirt, sehr hoch siedet und einen Kohlenstoffgehalt zeigte (53.5 pCt.), der höher als der des Monäthylesters, aber niedriger als der des Diäthylesters (55.4 pCt.) war. Der grösste Theil des Oels war an das Kaliumcarbonat gebunden. Es wurde deshalb die Pottasche in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und das nun sich wieder abscheidende dunkle Oel in Aether aufgenommen. Ein Theil der ätherischen Lösung wurde im Vacuum destillirt, der andere mit Barytwasser bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt, diese durch ein paar Tropfen der ätherischen Lösung wieder aufgehoben, von einer dunklen Abscheidung filtrirt und durch Zusatz von Alkohol das Baryumsalz gefällt.

Der Monäthylester, $C_8H_{11}O_6 \cdot C_2H_5$, dessen Siedepunkt wegen der zu geringen Menge nicht beobachtet werden konnte, jedenfalls aber oberhalb 250° liegt, gab folgende Zahlen:

0.2600 g Sbst.: 0.4936 g CO_2 , 0.1472 g H_2O .

$C_{10}H_{16}O_6$. Ber. C 51.7, H 6.9.

Gef. » 51.8, » 6.3.

Das Baryumsalz, $C_{10}H_{14}O_6 Ba$, welches ein amorpher Niederschlag ist, gab 37.8 pCt. Ba (0.2175 g Sbst.: 0.1399 g $BaSO_4$), während das Salz 37.3 pCt. enthält.

Beiläufig möchte ich noch erwähnen, dass ich versucht habe, die Pilocarpoëssäure in saurer Lösung mit Kaliumpermanganat zu oxydiren, um wenn möglich, den Glyoxalinring zu oxydiren, ohne ihn abzusprengen. Es ist dies nicht gelungen, wohl aber entsteht zunächst eine stickstoffhaltige Säure, die die Monaminsäure der Tricarballysäure, $C_8H_{11}O_5 \cdot NH_2$, zu sein scheint.

Es wurde nämlich pilocarpoësaures Baryum mit so viel Schwefelsäure versetzt, dass die saure Reaction durch den Zusatz von Permanganat (etwas mehr als 30 entsprechend) nicht aufgehoben werden konnte. Die Oxydation verläuft langsamer als im anderen Fall. Die filtrirte Lösung des Oxydationsproductes wurde verdampft, der Rückstand in Methylalkohol aufgenommen,

die Lösung verdampft, in Wasser aufgenommen, durch vorsichtigen Zusatz von Bleisubacetat ein Bleisalz gefällt und aus diesem durch Schwefelwasserstoff die freie Säure dargestellt.

Die Säure unterscheidet sich von der Tricarballoylsäure schon dadurch, dass sie in Aether und Benzol kaum löslich ist und aus alkoholischer Lösung durch Aether gefällt werden kann. Da sie im freien Zustande keine Neigung zum Krystallisiren zeigte, wurde sie in das Baryumsalz übergeführt und dieses mit Alkohol gefällt.

1. 0.2120 g Sbst.: 0.1824 g CO_2 , 0.0576 g H_2O , 0.1292 g BaCO_3 , aus welchem 0.150 g BaSO_4 erhalten wurden. — 2. 0.0985 g Sbst.: 0.0671 g BaSO_4 . — 0.2127 g Sbst.: 6.8 ccm N (17° , 752 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Ba}$. Ber. C 28.2, H 3.8, N 4.1, Ba 40.3.

Gef. » 27.2, » 3.3, » 3.7, » 40.1, 41.6.

Schon vor 5 Jahren habe ich die bei hoher Temperatur erfolgende Zersetzung der Bromcarpinsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$, durch Baryt studirt, um dadurch Aufschluss über die Constitution des Pilocarpins zu erlangen¹⁾. Es wurden damals als Zersetzungsproducte Brombaryum, kohlen-saures Baryum, Ammoniak und Methylamin nachgewiesen, und zwar wurde festgestellt, dass auf jedes Atom Brom drei Mol. Kohlensäure als Carbonat abgespalten wurden und ausserdem eine zweibasische Säure entstanden sein musste. Die Versuche sind jetzt wiederholt worden, nur wurde nicht wie damals auf 180° erhitzt, sondern auf 130° , und zwar wurde die Bromcarpinsäure mit einer heissen, concentrirten, frisch in die Röhre filtrirten Barytlösung 10 Stunden lang erhitzt. Der Röhreninhalt wurde filtrirt, der Niederschlag zum Nachweis etwa entstandener Oxalsäure in Essigsäure aufgenommen, worin er sich leicht und vollständig löste, und zum Ueberfluss noch mit Chlorcalcium geprüft. Es war keine Spur von Oxalsäure nachzuweisen. Das Filtrat vom Baryumcarbonatniederschlage wurde im Vacuum destillirt, im Destillat wiederum Ammoniak und Methylamin nachgewiesen, und der Rückstand wieder in Wasser gelöst, durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, die filtrirte Lösung etwas eingengt, erst mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt, nochmals filtrirt, und nun mit dem dreifachen Volumen Alkohol das Baryumsalz der organischen Säure gefällt. Es zeigte die Zusammensetzung $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5\text{Ba} + \text{H}_2\text{O}$.

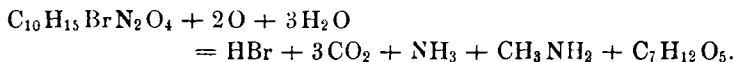
0.4358 g Sbst. (bei 105° getrocknet): 0.3508 g CO_2 , 0.1296 g H_2O und 0.2660 g BaCO_3 .

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BaO}_6$. Ber. C 25.53, H 3.65, Ba 41.64.

Gef. » 25.67, » 3.30, » 42.45.

¹⁾ Vergl. diese Berichte 33, 1430 [1900].

Da die Substanz identisch ist mit der aus der Dibrompilocarpininsäure erhaltenen muss sie als pilomalsaures Baryum bezeichnet werden. Die Zersetzung erfolgt also nach der Gleichung:



Für die Aufklärung der Constitution der Dibrom-isopilocarpininsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$, war die Schwierigkeit der Beschaffung genügenden Untersuchungsmaterials ein fast unübersteigliches Hinderniss. Jowett giebt an, beim Erhitzen von Isopilocarpin mit 6 Theilen Brom und 10 Theilen Wasser auf 100° 70 pCt. krystallisirten Dibromproductes erhalten zu haben. Ich habe niemals eine so hohe Ausbeute erzielt, vielmehr höchstens 30 pCt., d. h. also nur etwas mehr als 15 pCt. der berechneten Menge, meist noch weniger. In den nach Abscheidung der Krystalle resultirenden Mutterlaugen befand sich fast stets Dibromisopilocarpin, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$, welches durch abermaliges Erhitzen mit Brom und Wasser in die gebromte Säure übergeführt werden kann, sodass ich schliesslich die gesammten Mutterlaugen nach Verdünnung mit etwa dem gleichen Volumen Wasser nochmals mit Brom erhitze. Ferner konnte kein wesentlicher Unterschied gefunden werden, ob freies Isopilocarpin oder dessen salzsaures Salz zur Verwendung kam. (Die Umwandlung des Pilocarpins in Isopilocarpin wurde stets durch Schmelzen des salzsauren Salzes und $\frac{1}{2}$ —1-stündiges Erhalten in geschmolzenem Zustande (bei 210 — 215°) bewirkt. Aus dem salzsauren Salz wurde die Base durch concentrirte Kaliumcarbonatlösung freigemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt).

Da die Röhren nach dem Erhitzen des Alkaloids mit Brom sich stets unter Druck öffneten und, wie mit Leichtigkeit nachgewiesen werden konnte, reichliche Mengen von Kohlensäure entstanden waren, da ferner beim stärkeren Eindampfen der Mutterlaugen erhebliche Mengen von Bromammonium sich ausschieden, wurde das Reactionsproduct aus etwa 50 g Isopilocarpin in folgender Weise verarbeitet. Der Röhreninhalt, welcher aus einer stark braungefärbten, wässrigen Lösung und meist einem dicken Oel bestand, wurde auf dem Wasserbade abgedampft, bis die Lösung fast farblos geworden war und eine farblose Krystallhaut sich gebildet hatte. Nach zweitägigem Stehenlassen wurde von den Krystallen abgesaugt, die Mutterlauge bis zu etwa 100 g eingedampft, mit 200 g Wasser versetzt, dadurch ein röthlich-gelbes Harz abgeschieden, und die klare, wässrige Lösung noch dreimal mit Aether ausgezogen. Die ätherische Lösung hinterliess einen dicken Sirup. (Das Harz und der Sirup bestehen im wesentlichen aus Dibromisopilocarpin, Dibromisopilocarpininsäure und Monobromisopilocarpininsäure, wie man durch Behandeln mit Kaliumcarbonat, worin die beiden Säuren sich lösen, während das Dibromisopilocarpin zunächst harzig ausfällt und aus Aether in grossen, glänzenden Prismen krystallisirt erhalten wird, erkennen kann.) Die von dem Aether getrennte

stark bromwasserstoffhaltige Lösung wurde wieder eingedampft, bis reichlich Krystalle von Ammoniumbromid sich abgeschieden hatten, filtrirt und wieder mit Aether ausgeschüttelt. Jetzt löste der Aether eine nach seinem Verdunsten in breiten Blättern krystallisirende, bei 95° schmelzende, im Exsiccator verwitternde und nun bei 184° schmelzende, flüchtige Substanz auf, die leicht als Oxalsäure erkannt werden konnte. Die vom Aether getrennte, wässrige Lösung wurde völlig eingedampft, der dunkel gefärbte, in der Wärme sirupöse, in der Kälte feste Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen (es blieb reichlich Bromammonium zurück), die alkoholische Lösung etwas eingeeengt und mit Aceton und Aether versetzt. Es schied sich in stark glänzenden, blättrigen Krystallen, die bei $202\text{--}203^{\circ}$ schmolzen, bromwasserstoffsäures Methylamin ab, wie der Bromgehalt zeigte:

0.2820 g Subst. erforderten 25.8 ccm $\frac{1}{10}$ -n. AgNO_3 .

Ber. Br 71.43. Gef. Br 73.19.

Das Filtrat von diesen Krystallen hinterliess nach dem Verdunsten einen dunkel gefärbten Sirup, der in Aether sich nur theilweise löste. Die ätherische Lösung endlich lieferte in kleiner Menge eine in Nadeln krystallisirende, stickstofffreie Substanz, welche kaum etwas anderes als Pilopsäure sein konnte.

Trägt man Dibrom-isopilocarpininsäure in warmes, concentrirtes, frisch filtrirtes, überschüssiges (ca. 4 Mol.) Barytwasser (1:8) ein, so löst sie sich zunächst klar auf, sehr bald aber trübt sich die Flüssigkeit, und es scheidet sich ein schwerer Niederschlag ab, der aus Baryumoxalat und Baryumcarbonat besteht. Er wurde, ehe seine Natur erkannt war, da er nur schwer in verdünnter Essigsäure sich lösen liess, in heisser, verdünnter Salzsäure gelöst, und daraus krystallisirte beim Erkalten in grossen, glänzenden, durchsichtigen Prismen das saure Baryumoxalat. $(\text{C}_2\text{HO}_4)_2\text{Ba} + 2\text{H}_2\text{O}$, aus, welches bei 105° 1 Mol. Wasser verliert.

0.4542 g Subst. verloren bei 105° 0.0252 g $\text{H}_2\text{O} = 5.55$, ber. 5.13 pCt. — 0.3719 g Subst.: 0.2638 g BaSO_4 . — 0.399 g Subst.: 0.1580 g CO_2 , 0.0413 g H_2O , 0.238 g BaCO_3 , woraus 0.2804 g BaSO_4 erhalten wurden.

$(\text{C}_2\text{HO}_4)_2\text{Ba} + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 14.41, H 1.20, Ba 41.14.

Gef. » 14.49, » 1.15, » 41.32, 41.70.

Nachdem die Krystalle als saures Baryumoxalat erkannt worden waren, konnte bei späteren Versuchen der Niederschlag nach jeder Richtung als der Hauptmenge nach aus Oxalat bestehend festgestellt werden.

Für die weitere Prüfung wurde zur Vollendung der Reaction die stark alkalisch reagirende und etwas ammoniakalisch riechende Masse anfänglich gekocht, wobei der Niederschlag sich vermehrte, während Ammoniak und Methylamin entweichen, später jedoch, da sich herausgestellt hatte, dass die sofort filtrirte Lösung beim Kochen fast nur Carbonat, kaum nachweisbare Mengen von Oxalat, abschied, ungefähr eine halbe Stunde auf dem Wasser-

bade erwärmt und dann erst filtrirt. Das Filtrat wurde durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, dann auf ein kleines Volumen eingedampft, mit dem dreifachen Volumen Alkohol versetzt und so ein in Wasser sehr leicht lösliches Baryumsalz gefällt (das pilomalsäure Baryum), die Mutterlauge zur Trockne verdampft, mit absolutem Alkohol in der Kälte geschüttelt, um den grössten Theil des Brombaryums zu entfernen, die Lösung mit dem dreifachen Volumen Aether versetzt, um die letzten Reste von Brombaryum abzuscheiden und die so erhaltene, ätherisch-alkoholische Lösung verdampft. Es hinterblieb eine in der Kälte theilweise in langen Nadeln krystallisirende, kaum gefärbte Masse, welche, da sie auch nach längerem Stehen im Exsiccator und dann bei 40–50° nicht vollkommen erstarren wollte, auf Thonteller gestrichen wurde. Die so von der anhängenden, nicht festen Masse befreiten Krystalle wurden aus Alkohol umkrystallisirt.

Sie zeigen alle Eigenschaften des Methyl-harnstoffs, den ich früher bereits als Oxydationsproduct des Pilocarpins in Händen gehabt hatte. Sie waren nicht völlig rein und schmolzen bei 94° statt bei 105°.

0.0840 g Subst.: 26.7 ccm N (18°, 754 mm).

$C_2H_6N_2O$. Ber. N 37.84. Gef. N 36.42.

Das mit Alkohol gefällte Baryumsalz wurde zur Entfernung geringer Mengen von Brombaryum nochmals in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt. Es ist ein weisser, völlig amorpher Niederschlag von der Zusammensetzung $C_7H_{10}O_5Ba \cdot 11_2O$.

0.4310 g Subst.: 0.3366 g CO_2 , 0.1072 g H_2O , 0.2738 g $BaCO_3$, daraus: 0.3206 g $BaSO_4$.

$C_7H_{12}BaO_6$. Ber. C 25.5, H 3.6, Ba 41.6.

Gef. » 25.2, » 2.8, » 43.7.

In der Erwartung, aus diesem Salz die von Jowett zuerst beschriebene Pilopsäure, $C_7H_{10}O_4$, gewinnen zu können, wurde Baryumsalz einer anderen Darstellung mit nicht völlig genügenden Mengen Schwefelsäure zersetzt, das vom Baryumsulfat erhaltene Filtrat möglichst eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und die Lösung mit der vierfachen Menge Aether versetzt. Das Filtrat hinterliess eine strahlig-krystallinische Masse, welche nochmals in Wasser gelöst und verdunstet wurde. Auch hier war die Hauptmasse nicht vollkommen rein zu erhalten. Die von der Seitenwand der Krystallisationsschale entnommenen, bei 83° schmelzenden Krystalle gaben folgendes Resultat:

0.251 g Subst.: 0.4814 g CO_2 , 0.1456 g H_2O .

$C_7H_{10}O_4$. Ber. C 53.17, H 6.33.

Gef. » 52.31, » 6.44.

Dagegen gab die am Boden des Gefässes befindliche Substanz nach dem Trocknen im Exsiccator 50.60 pCt. C und 6.15 pCt. H, und da diese Zahlen auf ein Gemisch von $C_7H_{10}O_4$ und $C_7H_{12}O_5$, welche nur 47.7 pCt. C und 6.8 pCt. H enthält, Linweisen, wurde die Substanz 6 Stunden lang auf 105–110° erhitzt, ohne dass jedoch dadurch eine wesentliche Aenderung in der

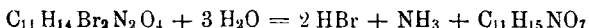
Zusammensetzung eintrat, denn nun wurden 51.0 pCt. C und 6.22 pCt. H gefunden. Die Substanz begann bereits bei etwa 50° zu schmelzen und zeigte schon dadurch, dass sie nicht einheitlich war, konnte aber durch Umkrystallisiren nicht weiter gereinigt werden.

Es wurde deshalb eine aus einem Baryumsalz anderer Darstellung bereitete krystallisirte Säure mit Schwefelsäure und Alkohol in den Ester verwandelt und dieser destillirt. Das im Vacuum bei etwa 160° übergehende Oel war auch nicht reiner Pilopsäureester, denn es wurden 56.6 pCt. C und 7.7 pCt. H gefunden, während die Verbindung $C_7H_9O_4 \cdot C_2H_5$ 58.1 pCt. C und 7.5 pCt. H verlangt, eine Verbindung $C_7H_{10}O_5(C_2H_5)_2$, welche ja auch möglich ist, 56.9 pCt. C und 8.6 pCt. H.

Eine sichere Entscheidung konnte hier das Amid bringen, denn sowohl die Pilopsäure, $C_7H_{10}O_4$, welche das Lacton der Säure $C_7H_{12}O_5$ ist, als auch diese selbst müssten das von Jowett sehr kurz beschriebene bei 160° schmelzende Pilomalsäureamid, $C_7H_{10}O_3(NH_2)_2$, liefern. Es wurde deshalb der Ester mit Ammoniak erst in der Kälte zusammen stehen gelassen. Da aber hierbei keine Veränderung eintrat, wurde das Gemisch 36 Stunden im Wasserbade erhitzt. Es wurde jedoch nur eine harzig erstarrende, nicht krystallisirende, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Substanz erhalten. Gleichwohl kann die Säure nichts anderes als Pilopsäure sein, denn Jowett giebt an, dass er bei der Einwirkung von Natriumamalgam und Alkohol auf Dibrompilocarpininsäure Pilopsäure erhalten habe. Das Natrium, oder vielmehr das sofort entstehende Natron, wirkt hier wie Baryt.

Wie vorher erwähnt, erhält man bei der Zersetzung der Dibromisopilocarpininsäure mit Kalk durch Alkohol fällbare Salze, welche stickstoffhaltig sind, auch wenn man längere Zeit die Säuren mit Kalk gekocht oder im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt hat.

So wurde durch Erhitzen krystallisirter Säure mit Kalkmilch und Versetzen der eingedampften, filtrirten und durch Kohlensäure von überschüssigem Kalk befreiten Lösung mit Alkohol ein bromfreier Niederschlag erhalten, dessen Zusammensetzung nicht sehr abwich von einem durch 10-stündiges Erhitzen im geschlossenen Rohr aus dem nicht krystallisirten, harzigen Antheil, welcher neben Monobrom- und Dibromisopilocarpininsäure auch etwas Dibrompilocarpin enthält, gewonnenen Calciumsalz. Dieses letztere Salz enthielt 3.74 pCt. N und 16.32 pCt. Ca, während das Erstere 3.83 pCt. N, 16.92 pCt. Ca, 37.75 pCt. C und 4.35 pCt. H in der Analyse ergab. Diese Zahlen würden auf ein Salz stimmen $C_{11}H_{12}Nca_3O_7 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$, welches 3.91 pCt. N, 16.77 pCt. Ca, 36.87 pCt. C und 4.19 pCt. H enthält und nach der Gleichung:



sich bilden würde. Da jedoch nur dieses eine, nicht krystallisirte Salz untersucht worden ist, ist ein abschliessendes Urtheil über den Verlauf der Reaction nicht möglich.

Unter scheinbar gleichen Bedingungen, unter denen die Dibromisopilocarpininsäure entsteht, habe ich zweimal ein zunächst harziges, gelbroth gefärbtes Product erhalten, welches beim Erhitzen von Isopilocarpin oder dessen salzsaurem Salz mit Brom und Wasser nach dem Erkalten

des Röhreninhalts ausgeschieden war, beim Abdampfen der Reaktionsmasse sich nicht entfärbte und auch bei abermaligem Erhitzen mit Brom und Wasser sich nicht veränderte. Diese harzige Masse wurde in soviel warmem Eisessig gelöst, dass die Lösung beim Erkalten zunächst klar blieb. Bei mehrtägigem Stehen schieden sich kleine, röthlich gelbe, aus kurzen, dicken Prismen bestehende Warzen aus, während die Mutterlauge, mit Alkohol versetzt und der Verdunstung überlassen, weitere Krystalle sich abscheiden liess. Bei der zweiten Operation wurde die harzige Masse in heissem Alkohol gelöst und die beim Erkalten entstehende harzige Trübung durch vorsichtigen Zusatz von Essigester wieder aufgehoben, sodass auch hier die Lösung nach dem Erkalten vollkommen klar blieb und erst bei längerem Stehen Krystalle sich ausschieden.

Die Krystalle haben die Zusammensetzung $C_{11}H_{16}N_2O_2Br_4$ und sind das Perbromid des Monobrom-isopilocarpins, $C_{11}H_{15}BrN_2O_2 \cdot HBr_3$. Die Substanz ist in Eisessig und Alkohol in der Kälte schwer, in der Wärme sehr leicht löslich, in Essigester auch in der Kälte sehr leicht, in Aether auch in der Wärme sehr schwer löslich, schmilzt bei 123° und beginnt bei 165° sich zu zersetzen. In Basen löst sie sich leicht auf, wird aber durch Säuren nicht wieder gefällt. In Ammoniak löst sie sich unter Stickstoffentwicklung.

Von den 4 Bromatomen sind drei locker gebunden, sodass die Brombestimmung in der Weise gemacht werden konnte, dass die Substanz mit Ammoniak einige Zeit ($\frac{1}{2}$ Stunde) erwärmt und nach Verjagung des überschüssigen Ammoniaks mit Silbernitrat gefällt wurde, während eine andere Menge mit Kalk geglüht und so vollständig zersetzt wurde. Das Perbromid der ersten Darstellung enthielt etwas einer bromreicheren Verbindung.

Sbst. I. 1. 0.3474 Sbst.: 0.2998 g CO_2 , 0.0862 g H_2O . — 2. 0.1736 g Sbst.: 0.1499 g CO_2 , 0.0426 g H_2O . — 3. 0.2039 g Sbst.: 0.1777 g CO_2 , 0.0494 g H_2O . — 4. 0.3096 g Sbst.: 13.8 ccm N (15° , 757 mm). — 5. 0.1090 g Sbst. mit NH_3 erwärmt: 0.1162 g AgBr. — 6. 0.1247 g Sbst. mit NH_3 erwärmt: 0.1358 g AgBr. — 7. 0.2928 g Sbst. mit CaO geglüht: 0.4288 g AgBr.

$C_{11}H_{15}BrN_2O_2 \cdot HBr_3$. Ber. C 25.0, H 3.0, N 5.30.
 Gef. » 23.5, 23.5, 23.5, » 2.8, 2.7, 2.7, » 5.20.
 Ber. Br_3 45.45, Br_4 60.60.
 Gef. » 45.35, 46.34, » 62.32.

Sbst. II.: 1. 0.4382 g Sbst.: 0.3986 g CO_2 , 0.1266 g H_2O . — 2. 0.2178 g Sbst.: 9.4 ccm N (15° , 768 mm). — 3. 0.3454 g Sbst. mit NH_3 erwärmt: 0.3724 g AgBr. — 4. 0.4001 g Sbst. mit CaO geglüht: 0.5568 g AgBr.

Ber. C 25.0, H 3.0, N 5.3, Br_3 45.45, Br_4 60.6.
 Gef. » 24.8, » 3.2, » 5.1, » 45.88, » 59.0.

Zur Darstellung des Monobromisopilocarpins wurde das Perbromid mit schwefliger Säure bis zur völligen Entfärbung versetzt und das entstandene farblose Harz in Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung hinterliess eine bei schwachem Erwärmen die

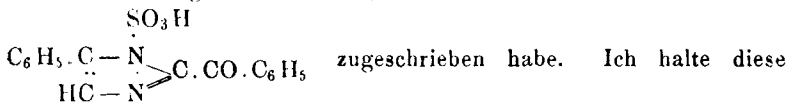
Augen heftig angreifende Substanz, welche nicht zum Krystallisieren zu bringen war.

Es ist recht unwahrscheinlich, dass die Verbindung identisch ist mit dem von Jowett beschriebenen Monobromisopilocarpin. Denn das Dibromisopilocarpin, dessen Perbromid bei der Einwirkung von Brom auf Isopilocarpin in der Kälte entsteht und neben welchem bei nicht ausreichender Bromirung die Monobromverbindung in kleiner Menge sich bildet, lässt sich durch Erhitzen mit Brom und Wasser in die Dibromisopilocarpinsäure überführen, während das beschriebene Perbromid bei gleicher Behandlung völlig unverändert bleibt. Jedenfalls ist hier der Verlauf der Reaction ein von dem gewöhnlichen völlig verschiedener und überraschender. Vielleicht gelingt es später, ihn aufzuklären.

264. A. Pinner: Ueber Glyoxaline.

(Eingegangen am 29. März 1905.)

Wie ich in meiner ersten, unter gleichem Titel veröffentlichten Mittheilung¹⁾ angegeben habe, entsteht bei der Einwirkung von Natriumbisulfit auf Isonitrosoacetophenon nach der Methode von Pechmann nur dann das von ihm dargestellte Phenylglyoxal, $C_6H_5.CO.CHO$, wenn reines, festes Bisulfit in Wasser gelöst angewendet wird. Wenn dagegen überschüssiges Schwefeldioxyd enthaltende Bisulfitlösung zur Verwendung kommt, dann entsteht eine Sulfosäure von der Zusammensetzung $C_{16}H_{12}N_2SO_4$, welcher ich die Constitutionsformel



Formel noch jetzt für die der Reaction am meisten entsprechende, obgleich ich keine weiteren Beweise für ihre Richtigkeit beibringen kann. Versuche, die Säure zu esterificiren, sind fehlgeschlagen. Beim Erwärmen mit Aethylbromid und Kaliumhydroxyd auf 100° bleibt der weitaus grösste Theil unverändert; nur ein kleiner Theil löst sich in Aether, konnte aber nur als harzige, nicht analysirbare Masse gewonnen werden. Bei den verschiedenen Versuchen zur Darstellung dieser eigenthümlichen Sulfosäure und des Phenylglyoxalats konnte ich constatiren, dass in jedem Falle beide Producte entstehen, d. h. dass auch bei Anwendung des im Handel befindlichen reinen, festen Natriumbi-

¹⁾ Diese Berichte 35, 4131 [1902].