

33. Rothlin, Helvetica Med. Acta I, 460 (1934).
34. Weese, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 135, 228 (1928).
35. Bauer und Fromherz, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 172, 693 (1933).
36. v. Brücke, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 174, 92 (1934), 182, 444 (1936).
37. Johannessohn, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 78, 83 (1915), 78, 92 (1915).
38. Holste, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 68, 323 (1912), 70, 435 (1912).
39. Flury, Erg. Inn. Med. u. Kindhik. 63, 418 (1943).
40. Neumann, Dissert. Würzburg (1934).
41. Johannessohn und Schaechl, Dtsch. Med. Wschr. (1914) II, S. 1412.
42. Linzenmeier, Dissertation Heidelberg 1909.
43. Goodall und Reid, Lancet 186, 1678 (1914).
40. Lhota, Arch. intern. d. Pharmac. et de Thérap. Vol. XXIII/307 (1913).
45. Loewy, Wien. Klin. Wschr. (1906) 39.
46. Hildebrandt, Nauheimer Fortbildungslehrgänge 16, 58 (1951); Klin. Wschr. 29, 372 (1951).
47. Robinson, Am. J. med. Sci. 159, 121 (1920).
48. Eggleston, J. am. med. Assoc. 74, 733 (1920).
49. Eggleston und Wyckóff, Arch. intern. Med. 30, 133 (1922).
50. Pardum, J. Am. Pharmac. Assoc. 24, 367 (1935).
51. Lendle und Pusch, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 177, 550 (1934).  
Haarmann, Hagemeister und Lendle, *ibid.* 194, 205 (1940).  
Haarmann und Korfmacher, *ibid.* 194, 205 (1940).  
Lendle, *ibid.* 194, 205 (1940).
52. Rothlin und Kallenberger, Arch. int. pharmakodyn 81, 520 (1950).
53. Weese, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 141, 329 (1929).
54. Issekutz: a) zit. n. 15, b) Biochem. Ztrbl. 20, 316 (1918).
55. Rothlin, Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. S. 437 (1932).
56. Heubner und Nyarý, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 177, 60 (1935).
57. Neuwald, Antrittsvorlesung 18. 2. 1949 „Pflanzliche Pfeilgifte“.
58. Lendle, Dtsch. Med. Wschr. 75, 797 (1950).
59. v. Boros, Ärztl. Praxis II, 35 (1950).
60. Nissen, Med. Klinik 1950: 974.
61. Wollheim, zit. n. Frank (63).
62. Schwiegl, Klin. Wschr. 1950, 33.
63. Frank, Ärztl. Praxis II/51 (1950).
64. Kestermann und Thöne, Ärztl. Wschr. 5, 1039 (1950).
65. Gold und Mitarbeiter, J. Am. Med. Assoc. 136, 1027 (1948).

Karl Winterfeld und Erich Müller

## Eine Synthese des $\delta$ -Coniceins\*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 23. Juli 1951)

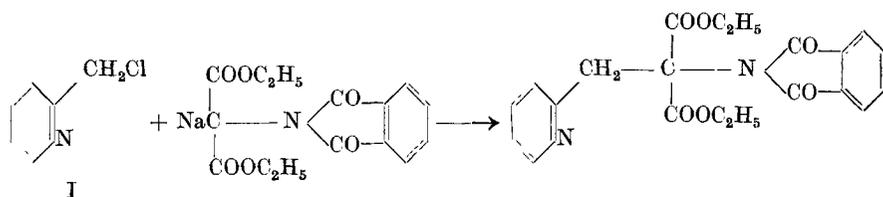
Bei dem Versuch, eine vereinfachte Synthese des 4-Lupinins ausfindig zu machen, gelangten wir auf einem neuen Wege zum  $\delta$ -Conicein.

In einer früheren Abhandlung hatten K. Winterfeld<sup>1)</sup> und F. W. Holschneider vergeblich versucht, Piperidylpropionsäurechlorid und Natriummalonester zu kondensieren, um auf diesem Wege zum Allolupinin (4-Lupinin) zu gelangen. Vermutlich hatte sich in dem alkalischen Milieu aus dem Piperidylpropionsäurechlorid das Lakton, das Piperolidon gebildet. Um diesen Schwierigkeiten auszuweichen, sollte 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan mit Malonester kondensiert werden. Für der-

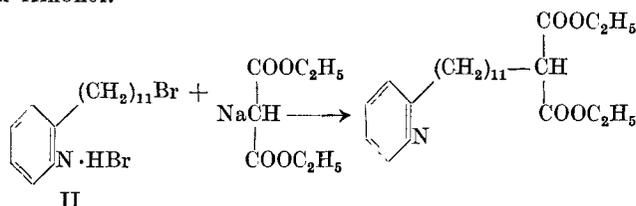
\*) Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen zum 65. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> Ar. 277, 192 (1939).

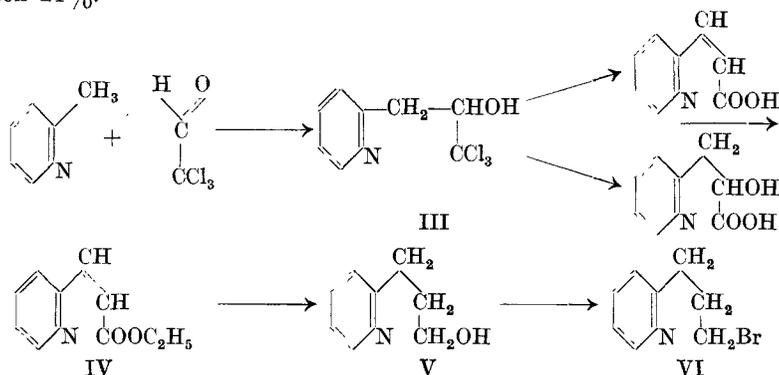
artige Kondensationen bestanden in der Literatur Vorbilder. *Overhoff*<sup>2)</sup> kondensierte 2-Pyridylchloromethan (I) mit Phthalimidomalonester in Xylol.



*Prelog*<sup>3)</sup> 1-(2-Pyridyl)-11-bromundekanhidrobromid (II) mit Natriummalonester in absolutem Alkohol.



Das für unsere Umsetzung erforderliche 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan (VI) wurde einmal durch Addition von  $\alpha$ -Picolin an Chloral über das 1-(2-Pyridyl)-2-oxy-3,3,3-trichlorpropan (III) erhalten. Dieses wurde nach *Einhorn*<sup>4)</sup> verseift und das Gemisch der entstandenen  $\beta$ -Pyridyl-acrylsäure und  $\beta$ -Pyridyl-milchsäure direkt mit absolutem Alkohol und Salzsäuregas in den  $\beta$ -(2-Pyridyl)-acrylsäure-äthylester (IV) übergeführt. Die Reduktion des Acrylsäureesters zum 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 (V) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid einmal in siedendem Äthyläther, zum anderen in siedendem Tetrahydrofuran durchgeführt. Ausbeute im ersten Fall 37%, im zweiten 24%.



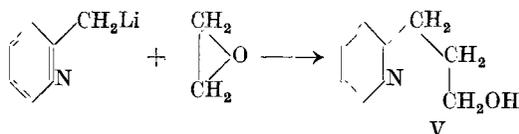
Besser gelingt jedoch die Darstellung des 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 (V), wenn man nach *Walter*<sup>5)</sup> Picollythium und Äthylenoxyd zur Umsetzung bringt.

<sup>2)</sup> R. 55, 195 (1936).

<sup>3)</sup> Helv. 29, 1207 (1946).

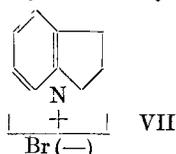
<sup>4)</sup> A. 265, 209 (1891).

<sup>5)</sup> Org. Synth. 23, 85.



Mit Bromwasserstoff in Eisessig wurde der Alkohol in das 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan (VI) übergeführt und als bromwasserstoffsäures Salz isoliert und analysiert.

Eine der *Prelog'schen* Umsetzung entsprechende Kondensation mit dem Hydrobromid in Alkohol wie auch in Xylol bei  $120^\circ$  schlug fehl. Neben harzartigen Massen fiel ein rotbraunes, harziges Öl in geringer Menge an. Ein Versuch die freie Base aus dem Hydrobromid nach *Löffler*<sup>6)</sup> zu erhalten, führte beim Stehen oder beim Erwärmen zu einem bicyclischen Pyridoniumsalz (VII).



Selbst als die Base aus der eiskalten Lösung nach *Löffler* als Öl abgeschieden wurde, setzte schon bei etwa  $10^\circ$  unter Erwärmung die Pyridoniumsalzbildung ein. Auch in Äther und Chloroformlösung geht die Cyclisierung stetig vor sich. Beim raschen Eindunsten der über Pottasche entwässerten Alkohol- bzw. Chloroformauszüge i. V. bilden sich neben dem stechend riechenden, zu Tränen reizenden 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan in der Hauptsache Kristalle des Pyridoniumbromids und nach längstens einer Stunde ist die ganze Masse kristallin erstarrt. Die große Unbeständigkeit des 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan und sein Bestreben, zum Pyridoniumbromid den Ring zu schließen, erklärt sich aus der leichten Bildung des Fünferinges.

Ein Versuch, die Kondensation ohne Lösungsmittel bzw. mit Malonester als Lösungsmittel durchzuführen, in Umkehrung des von *K. Ziegler* zur Synthese vielgliedriger Ringketone benutzten Verdünnungsprinzips blieb erfolglos. In allen Fällen resultierte stets bicyclisches Pyridoniumbromid (VII).

Wenn auch die angestrebte Kondensation durch die geschilderten Schwierigkeiten scheiterte, so bot die Neigung des 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan zur innermolekularen Salzbildung einen bequemen Weg in übersichtlicher Weise  $\delta$ -Conicein darzustellen. In schwach salzsaurer Lösung läßt sich das Pyridoniumsalz katalytisch zum  $\delta$ -Conicein hydrieren, wie durch die Analyse einer Anzahl von Salzen und Derivaten bewiesen wurde.

### Beschreibung der Versuche

#### 1-(2-Pyridyl)-2-oxy-3,3,3-trichlorpropan

122 g wasserfreies Chloral und 230 g = 242 ccm (3 Mol) 2-Picolin (Kp.  $128-129^\circ$ ) wurden in einem 500 ccm Rundkolben in ein Ölbad von  $110-115^\circ$  eingestellt. Die Flüssigkeit färbte sich nach einigen Stunden dunkelbraun und schied feine, frei schwimmende Harzkörnchen ab. Nach 36 Stunden wurde das überschüssige Picolin im Vakuum (20 mm)

<sup>6)</sup> B. 37, 161 (1904); B. 38, 3330 (1905).

auf dem siedenden Wasserbad abdestilliert (= 123 g) und der noch heiße viskose Rückstand zweimal mit je 100 ccm Ligroin (Kp. 110—140°) ausgeschüttelt. Der hiervon zurückbleibende steife Brei wurde dreimal mit Wasser unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zum Sieden erhitzt, filtriert und die vereinten salzsauren Auszüge mit wasserfreier Soda alkalisch gemacht. Hierbei schieden sich bräunliche Flocken ab, die abgenutscht und an der Luft getrocknet zusammen mit den ersten Ligroinauszügen unter Verwendung von Aktivkohle aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert wurden. Ausbeute 130 g = 65% der Theorie. Nach erneutem Umkristallisieren aus Ligroin: weiße Nadeln F. 84—85°.

#### $\beta$ -(2-Pyridyl)-acrylsäure und $\beta$ -(2-Pyridyl)-milchsäure

In einem 2-l-Kolben mit Anschützaufsatz, Rückflußkühler und Schliffstopfen wurden 720 ccm absoluter Alkohol mit 207 g Kaliumhydroxyd zum Sieden erhitzt und in mehreren kleinen Portionen 95 g 1-(2-Pyridyl)-2-oxy-3,3,3-trichlorpropan eingetragen. Nach 6-stündigem Sieden wurde eben salzsauer gemacht, vom abgeschiedenen Kaliumchlorid abgesaugt, mit Alkohol ausgekocht und die vereinten Auszüge mit dem Filtrat der angesäuerten Reaktionsmasse i. V. (20 mm) zur Trockne eingedampft.

#### $\beta$ -(2-Pyridyl)-acrylsäureäthylester

Der bei der vorstehenden Reaktion hinterbleibende rotbraune Rückstand — ein Gemisch des Pyridylacrylesters mit der entsprechenden Milchsäure — wurde in 300 ccm absolutem Alkohol aufgenommen und nach der Sättigung mit Salzsäuregas 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand in 500 ccm Wasser gelöst, mit fester Pottasche alkalisch gemacht, ausgeäthert und nach dem Trocknen mit geglühter Pottasche der Äther abgedampft. Nach der Vakuumdestillation hinterblieb ein klares, schwach gelbes Öl, Kp.<sub>11</sub> 142—145°. Ausbeute 41,8 g = 60% der Theorie.

Die ausgeätherte, wäßrige, alkalische Phase wurde salzsauer zur Trockne eingedampft und mit 100 ccm absol. Alkohol erneut der Veresterung unter obigen Bedingungen unterworfen. Bei der Aufarbeitung fielen weitere 10,4 g = 15% Pyridylacrylester an.

#### 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von $\beta$ -(2-Pyridyl)-acrylester in Äther

In einem 1000 ccm Dreihalskolben, mit Rückflußkühler, Tropftrichter und mechanischem Rührer, sowie einem in den Kühler eingesetzten Gaseinleitungsrohr, wurden zu einer siedenden Suspension von 3 g Lithiumaluminiumhydrid (in einer Porzellankugelmühle unter Stickstoffatmosphäre pulverisiert) in 500 ccm absolutem Äther innerhalb 20 Minuten 15 g (0,8 Mol) Pyridylacrylester eingetropft. Währenddessen wurde ein schwacher Strom von über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-getrocknetem Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Nachdem aller Ester zugetropft war, wurde noch eine Stunde am Sieden erhalten und das gelbe Alkoholat, das sich bei der Zugabe des Esters gebildet hatte, unter Kühlung mit feuchtem Äther zersetzt. Auf Zugabe von 200 ccm Wasser setzte sich der Hydroxydschlamm unter Rotfärbung an der Kolbenwand ab, löste sich aber nach Zusatz von konzentrierter Salzsäure bis zur sauren Reaktion mit rotbrauner Farbe. Nach gutem Durchschütteln wurde die wäßrige Phase abgetrennt und unter mechanischem Rühren mit warmer Sodalösung alkalisch gemacht. Die so entstandene Aufschlammung von Lithiumkarbonat und gelartigem Aluminiumhydroxyd wurde mit Chloroform durchgeschüttelt und in der Zentrifuge getrennt. Nach 5maliger Wiederholung dieser Extraktion ergaben die vereinigten, mit geglühter Pottasche getrockneten und abgedampften Chloroformauszüge bei der Vakuumdestillation (Kp.<sub>11</sub> 115—120°) ein schwach gelb gefärbtes, klares Öl, das Kaliumpermanganat in Azeton nur sehr schwach entfärbte. Ausbeute 4,3 g = 37% der Theorie.

#### Pikrat

0,5 ccm der Base wurden mit 2 ccm einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Essigester vermischt. Nach 24 Stunden waren bernsteingelbe, seidig glänzende Blättchen ent-

standen. Sie wurden abgesaugt, mit Essigester gewaschen und aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. F. 70—73°.

#### Quecksilbersalz

Eine etwa 50%ige, wäßrige Lösung der Base wurde bis zum Aufhören der entstehenden Trübung mit gesättigter Sublimatlösung versetzt. Beim Reiben mit einem Glasstab entstand eine mikrokristalline, seidig glänzende Fällung von rein weißem Aussehen. Unter dem Mikroskop stäbchenförmige Kristalle. F. 102—105° (aus Wasser).

#### Reineckat

0,5 ccm der Base wurden in 1 ccm Wasser mit 2n-Salzsäure angesäuert, mit überschüssiger, kaltgesättigter Reineckesalzlösung gefällt und bis zur Lösung des sehr feinkörnigen Niederschlags erwärmt. Beim langsamen Abkühlen entstanden karminrote, rautenförmige Blättchen. F. 136—137°.

#### Phenylurethan

1 ccm der freien Base wurde mit 3 ccm Phenylcyanat vermischt. Unter Erwärmung bildete sich ein weißer, kristalliner Niederschlag. Das überschüssige Phenylcyanat wurde in Benzol aufgenommen, der Rückstand aus absolutem Alkohol zweimal umkristallisiert. Weiße krümelige Kristalle. F. 80—82°.

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ (256,14)	Ber. C 70,40	H 6,28	N 10,91
	Gef. » 70,85	» 6,08	» 10,70

#### 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von $\beta$ -(2-Pyridyl)-acrylester in Tetrahydrofuran

Unter Stickstoffeinleiten wurden zu einer siedenden Lösung von 5,0 g (1,67 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ccm absolutem Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten eine Lösung von 18 g (1 Mol) Pyridylacrylester in 50 ccm des gleichen Lösungsmittels hinzugesetzt. Unter starker Wärmeentwicklung ging die Farbe des Reaktionsgemisches von weiß in gelbrotbraun über. Es war keine Alkoholabscheidung zu beobachten wie bei der Reduktion in Äthyläther. Unter Rühren wurde noch 2½ Stunden gekocht und über Nacht unter schwachem Stickstoffstrom erkalten lassen. Anderen Tages wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit 50 ccm Wasser zersetzt und mit 10%iger Schwefelsäure angesäuert, wobei die Farbe von gelbbraun nach dunkelgrünbraun sich vertiefte und sich zwei Schichten bildeten. Das Tetrahydrofuran wurde i. V. bei 40—50° abdestilliert und der dunkelbraun-grüne Rückstand mit festem Ätznatron stark alkalisch gemacht. Der ausgefallene Hydroxydschlamm wurde in der Zentrifuge abgeschleudert und mehrmals mit 96%igem Alkohol ausgekocht. Die vereinten Extrakte wurden i. V. abdestilliert und der Rückstand in 150 ccm Chloroform aufgenommen. Die beim Zentrifugieren erhaltene klare, wäßrige Phase wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Sämtliche Chloroformauszüge wurden vereint, über wasserfreier Pottasche getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. V. destilliert. Kp.<sub>3</sub> 111—115°. Ausbeute 3,3 g = 23,6% der Theorie. Dickflüssiges, schwach gelbes Öl, das Kaliumpermanganat in Azeton nur schwach entfärbte.

#### Pikrat

F. 69—72° aus Essigester umkristallisiert. Gelbe rautenförmige Blättchen.

#### Quecksilbersalz

F. 98—101°. Weiße Mikrokristalle.

#### Reineckat

F. 136—139°. Rotviolett Pulver.

#### 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 durch Addition von Picolyllithium an Äthylenoxyd

Unter Stickstoffeinleiten wurden zu 400 ccm absolutem Äther 6,9 g (1 Mol) feine Lithiumschnitzel mit frischer Schnittfläche gegeben und unter Rühren langsam ein Ge-

misch von 79 g (1 Mol) Brombenzol und 100 ccm Äther eingetropf. Die Reaktion kam erst in Gang, als nach Zugabe der ersten 15 ccm Brombenzollösung erwärmt wurde. Die weitere Zugabe war so eingestellt, daß durch die Reaktionswärme ein guter Ätherückfluß erzeugt wurde. Nach einer Stunde war alles Lithium umgesetzt, der Kolbeninhalt hatte sich getrübt und eine schmutzig-graubraune Farbe mit Stich ins Violette angenommen. Hierauf wurden innerhalb 10 Minuten 46 g (1 Mol) 2-Picolin (Kp. 128—129°), über Bariumoxyd getrocknet, zugetropft. Auch hierbei wurde eine beachtliche Reaktionswärme frei, die Farbe schlug von grau in dunkelrotbraun über. Nachdem bei Zimmertemperatur noch eine Stunde weitergerührt worden war, wurde mit Eis-Kochsalzgemisch auf etwa —5° abgekühlt und nun statt Stickstoff Äthylenoxydgas (aus Äthylenchlorhydrin und Ätzkali entwickelt und über Natronkalk getrocknet) eingeleitet, wobei das untere Ende des Gasleitungsrohres sich 3 cm über der Ätheroberfläche befand. Dabei schied sich das Lithiumalkoholat des Pyridylpropanols in großer Menge feinkörnig ab. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet, leicht erkennbar an dem plötzlichen restlosen Verschwinden der rotbraunen Farbe des Picolylithiums. Jetzt wurde mit 100 ccm Wasser vorsichtig zersetzt und etwa 100 ccm konzentrierte Salzsäure bis zur sauren Reaktion zugefügt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und unter mechanischem Rühren zu einer warmen Lösung von 110 g wasserfreier Soda in 300 ccm Wasser gegossen. Die rohe Base trennte sich als braunes, nach Picolin riechendes Öl ab, das grobkristalline Lithiumkarbonat wurde abgenutscht. Der Rückstand und das Filtrat wurden mehrfach mit Chloroform extrahiert, die vereinten Auszüge mit geglühtem Natriumsulfat entwässert und das Lösemittel abdestilliert. Nach der Vakuumdestillation über eine Raschigkolonne hinterblieb ein klares, fahlgelbes Öl. Kp.<sub>4</sub> 116—117°. Ausbeute 35,5 g = 52% der Theorie.

#### Pikrat

F. 72—74° (aus Essigester umkristallisiert).

$2C_8H_{11}N \cdot 3C_6H_5O_7N_3$ (929,34)	Ber. C 42,50	H 3,25	N 16,03
	Gef. » 42,54	» 3,18	» 15,96

#### Quecksilbersalz

F. 105—107° aus Wasser umkristallisiert. Weiße, feinkristalline seidengänzende Nadeln, leicht löslich in verdünnten Säuren, Alkohol, Methanol und Azeton, schwer in Wasser.

#### Reineckat

F. 137—138°. Violettglänzende Blättchen, leicht löslich in Azeton, mäßig in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther.

#### Phenylurethan

F. 81—82° aus Alkohol umkristallisiert, weiße feine Kristalle.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256,14)	Ber. C 70,40	H 6,28	N 10,91
	Gef. » 70,84	» 6,01	» 10,81

#### Goldsalz

0,15 g der Base wurden in 5 ccm 2n-Salzsäure gelöst und mit 1 ccm 10%iger Goldchloridlösung versetzt, die entstandene Trübung abfiltriert und weitere 3 ccm der Goldlösung zugefügt. Als sich nach einem Tag keine Kristallisation zeigte, wurde auf dem Wasserbad auf etwa 5 ccm eingeeengt. Nach 3 Tagen hatten sich am Gefäßboden harte, kompakte, goldgelbe Kristalle gebildet, F. 84,5—86°. Nach dem Umkristallisieren aus siedend heißer 2n-Salzsäure lag der F. bei 102—105°.

#### 1-(2-Pyridyl)-3-brompropanhydrobromid

17 g 1-(2-Pyridyl)-propanol-3 wurden mit 70 ccm bei 0° gesättigtem Bromwasserstoff-Eisessig 8 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Röhreninhalt i. V. (10 mm) eingedampft, der braune sirupöse Rückstand kristallisierte über Nacht durch. Die klebrige Kristallmasse wurde mit Aktivkohle aus Azeton um-

kristallisiert. Farblose körnige, feste Kristalle, leicht löslich in Wasser und Methanol, mäßig in Alkohol und Azeton, unlöslich in Äther. F. 104—107°. Ausbeute 21,5 g.

$C_8H_{11}NBr_2$  (280,94) Ber. C 34,23 H 3,95 N 4,98 Br 56,80  
Gef. » 34,17 » 4,24 » 4,73 » 57,10

#### Kondensationsversuch von 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan-hydrobromid mit Natriummalonester in Alkohol

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 4,6 g Natrium (1 Mol) in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und unter mechanischem Rühren 38 g Malonester (3,2 Mol) eingetropft. Sodann wurden 21,5 g des Hydrobromids (1 Mol) in fester Form in kleinen Anteilen innerhalb 2½ Stunden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch färbte sich bald dunkelbraun, es wurde 15 Stunden am Sieden erhalten (Temperatur des Metallbades 100—110°). Danach wurde der Alkohol i. V. abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser zersetzt, mit auf 0° vorgekühlter 2 n-Salzsäure kongosauer gemacht und wiederholt mit Äther zur Entfernung des Malonesters geschüttelt. Die vereinten, mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge wurden abgedampft und der Rückstand i. V. (0,005 mm) bei einer Badtemperatur von 135—150° aus dem Kugelrohr destilliert. Ausbeute 0,8 g rotbraunes, harziges Öl, aus dem sich nach einer halben Stunde wenige Kristalle abschieden. Wegen der geringen Menge und der Uneinheitlichkeit der Substanz wurde auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet.

#### Versuch zur Darstellung des freien 1-(2-Pyridyl)-3-brompropan aus dem Hydrobromid

1 g Hydrobromid wurde in 2 ccm Wasser gelöst und bei 0° mit 3 ccm 50%iger Pottaschelösung versetzt. Unter  $CO_2$ -Entwicklung schied sich die freie Base am Boden des Reagenzglases als Öl ab. Dieses wurde in etwa 3 ccm Äther aufgenommen, zweimal mit der gleichen Menge Wasser gewaschen, kurz mit Pottasche entwässert und i. V. eingedampft. Beim Abdunsten des Äthers hinterblieben farblose Kristalle, Ausbeute etwa 0,1 g. Diese waren unlöslich in Äther und Chloroform, stark hygroskopisch, gaben mit Silbernitrat eine starke Fällung von Silberbromid und mit starkem Alkali eine für Pyridoniumsalze charakteristische Rotfärbung. Ein mit Salzsäure benetzter Fichtenspan wurde durch die beim Erhitzen der Substanz auftretenden Dämpfe tiefrot gefärbt.

#### Reindarstellung des Pyridoniumsalzes

1 g des Hydrobromids wurde in 5 ccm Wasser gelöst und danach mit 50%iger Pottaschelösung alkalisch gemacht. Die abgeschiedene freie Base wurde zur Vervollständigung der Reaktion im Wasserbad auf 70° erwärmt, mit 10%iger Bromwasserstoffsäure angesäuert und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Das Gemisch von Kaliumbromid und Pyridoniumsalz wurde über  $P_2O_5$  i. V. getrocknet, mit 10 ccm absol. Alkohol aufgenommen, mit wenig Aktivkohle versetzt und vom ungelösten Kaliumbromid abfiltriert. Die kalte alkoholische Lösung schied nach Zugabe von Äther bei Tiefkühlung großflächige, farblose Blättchen aus. Sie wurden abgesaugt, mit absol. Alkohol und Äther gewaschen und sofort eingeschmolzen. F. 140°.

#### $\delta$ -Conicein aus dem Pyridoniumsalz durch katalytische Hydrierung

3 g Hydrobromid wurden in 5 ccm Wasser gelöst und durch Zugabe 50%iger Pottaschelösung über die freie Base in das Pyridoniumsalz verwandelt. Die alkalische Lösung wurde mit 2 n-Salzsäure schwach angesäuert, auf 20 ccm verdünnt und nach Zusatz von 0,1 g Platinoxid in der Schüttelbirne hydriert. Nach 9½ Stunden waren 767 ccm Wasserstoff (ber. 770 ccm) angelagert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Pottasche gesättigt, die Base mit Äther aufgenommen und letzterer über geglühter Pottasche getrocknet.

**Pikrat**

Die Ätherlösung schied auf tropfenweise zugesetzte gesättigte alkoholische Pikrinsäurelösung feine gelbe Nadeln aus. F. 224—227° (aus Alkohol).

$C_{14}H_{18}N_4O_7$  (354,172) Ber. C 47,41 H 5,13 N 15,87  
Gef. » 47,45 » 5,14 » 15,54

Zur Darstellung der Quecksilber, Platin- und Goldsalze wurde die ätherische Lösung der Base mit Wasser geschüttelt und bis zur sauren Reaktion der wäßrigen Phase 2 n-Salzsäure zugetropft. Der Äther wurde abgehoben und die wäßrige Schicht auf dem Wasserbad auf etwa 5 ccm eingengt.

**Goldsalz**

2 ccm der salzsauren Lösung wurden mit 10%iger Goldchloridlösung versetzt. Die ausgeschiedenen gelben Flocken wurden abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Harte, feine, orangerote Nadeln. F. 185—188°.

$C_8H_{15}N \cdot HCl \cdot AuCl_3$  (465,17) Ber. Au 42,39; Gef. Au 42,53

**Platinsalz**

Die salzsaure Lösung wurde mit 10%iger Platinchloridlösung versetzt. Der ausgefallene feinkristalline Niederschlag wurde abgesaugt, in wenig siedend heißem Wasser eben gelöst und langsam erkalten lassen. Harte, derbe, dunkelbraune Nadeln. F. 209—211°.

**Quecksilbersalz**

Die salzsaure Lösung wurde mit gesättigter, wäßriger Sublimatlösung bis zum Aufhören der Fällung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert. Weiße, feine Kristalle. F. 233—237°.

L. Hörhammer und R. Hänsel

**Nachweis und Bestimmung von Rutin neben Quercetin\*)**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München,  
Direktor Prof. Dr. L. Hörhammer

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen im Juli 1951)

Flavonole sind als „sekundäre Pflanzenstoffe“ weit verbreitet: wohl trifft man sie vorwiegend in glykosidischer Bindung, doch hat man auch mit dem Vorhandensein in freier Form zu rechnen.

Für gewisse Fragestellungen scheinen uns einfache Methoden des Nachweises und der quantitativen Bestimmung von Glykosid und Aglykon nebeneinander nützlich. In Anbetracht der gleichzeitigen Bedeutung des Rutins in der Therapie haben wir vorerst eine entsprechende Vorschrift für das Flavonolpaar Rutin-Quercetin ausgearbeitet.

Zur Einzelbestimmung von Flavonolen und speziell des Rutins wurden bereits mehrere gravimetrische und photometrische Methoden vorgeschlagen.

Bei der gravimetrischen Methode<sup>1)</sup> wird die Probe im Soxhlet mit Äthanol extrahiert; nach Entfernen des Alkohols kristallisiert Rutin leicht aus wäßriger Lösung aus und kann

\*) Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen zum 65. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> B. C. King und A. E. Schwarting, J. Americ. Pharmac. Assoc. sci. Edit. 39, 531 (1950).