

der Weise hergestellt, daß die genau abgewogene Menge Albumose mit Phosphatpuffer angerieben und nach dem Filtrieren im Meßkolben auf ein bestimmtes Volumen verdünnt wurde.

Von jeder Verbindung wurden in der Konzentration geometrisch abgestufte Lösungen von 0.05 m bis 0.005 m dem Sol zugesetzt, so daß die Grenz-flockungskonzentration jeweils ziemlich genau bestimmt werden konnte. Die Versuche wurden in Reagenzgläsern derart ausgeführt, daß je 10 ccm der verschiedenen konzentrierten Lösungen zu je 5 ccm Albumosesol zugesetzt und nach kurzem Umschütteln die Trübung oder Flockung nach Ablauf einer halben Stunde festgestellt wurde.

Bestimmung der „relativen Lipoidlöslichkeit“.

Wie schon erwähnt, wurde die vergleichende Bestimmung der relativen Lipoidlöslichkeit nicht im System Öl/Wasser, sondern im System Äther/Wasser durchgeführt. Die Mengenverhältnisse von Äther und Wasser wurden dabei so gewählt, daß nach dem Schütteln stets noch eine überschüssige Menge wässriger bezw. ätherischer Phase zur Lösung der freien Basen vorhanden war. Eine Trübung durch Ausscheiden zu großer Basenmengen konnte nach dem Schütteln nie beobachtet werden. Die Temperatur der Schüttelversuche lag zwischen 17 und 20°.

Die Bestimmung wurde in folgender Weise ausgeführt: 50 ccm $m/20$ wässriger, äthergesättigter Lösung der Hydrochloride wurden mit 100 ccm äthergesättigtem Wasser verdünnt. Nach Zugabe von 50 ccm äthergesättigter $m/15$ Phosphatlösung (p_H 7.3) und 20 ccm wassergesättigtem Äther wurde $1\frac{1}{2}$ Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt und nach Trennung von der wässrigen Phase 10 ccm der ätherischen Aminlösung in tariertem Wägeläschen auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Die erhaltenen Werte wurden auf die Mengenverhältnisse des Versuchs umgerechnet; die Angaben der Tabelle stellen Mittelwerte dar.

688. K. Feist und M. Kuklinski:

Synthetische Versuche in der 2-Phenyl-chinolin-Reihe I.

(Synthese einiger brom-substituierter 2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäuren, Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit des Bromatoms in ihnen sowie Abbau von 6- und 4'-Bromatophan nach Curtius¹).

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen; Dir. Prof. Dr. K. Feist).

Eingegangen am 20. Januar 1936.

Im Jahre 1908 erkannten Nicolaier und Dohrn²) die wertvollen Eigenschaften der 2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäure, des Atophans, als Mittel gegen Gicht und gegen akuten und chronischen Rheumatismus. Im Laufe der Zeit erweiterte sich die therapeutische Wirkungsbreite dieser Verbindung noch erheblich. Neben der nur ihr eigentlichen Wirkung, die Harnsäure aus dem Körper auszu-

¹) Siehe auch Dissertation M. Kuklinski, Göttingen 1935.

²) Dtsch. Arch. klin. Med. 93, 331 (1908).

schwemmen, erwies sie sich als vorzügliches Antipyreticum, Analgeticum, und Antiphlogisticum. Man untersuchte nun auch eine große Anzahl von Derivaten. Weit über hundert deutsche Reichspatente beschäftigen sich mit der Herstellung des Atophans und seiner Abkömmlinge.

Das Ziel dieser mannigfachen Bemühungen war einmal, Mittel zu finden, die ohne Einbuße der Wirkung die unangenehmen Eigenschaften des Atophans vermissen ließen. Diese bestehen in dem bitteren Geschmack, der die Magenerven beeinflusst und die Verträglichkeit herabsetzt, ferner in der Gefahr von Harnsteinbildung bei längerem Gebrauch, sowie in verschiedentlich beobachteten Schädigungen der Niere und der Leber. Außerdem ist es unerwünscht, daß die Harnsäureausscheidung, die nach dem Gebrauch sehr schnell und stark einsetzt, auch schnell wieder abklingt. Nach dem Aussetzen des Mittels sinkt sie schon nach 6 bis 8 Stunden unter die Norm und steigt erst allmählich wieder zu normalen Werten an³⁾. Ferner hoffte man, Derivate zu finden, die entweder eine im ganzen verstärkte Wirkung besitzen oder auf Kosten der einen therapeutischen Wirkungsrichtung eine andere desto ausgeprägter hervortreten lassen.

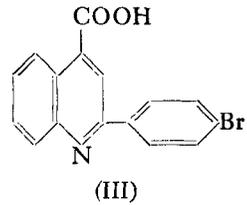
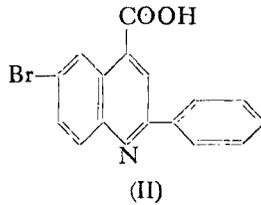
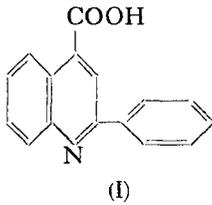
Außer der 2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäure (I) selbst haben namentlich ihr Methylester, das Novatophan⁴⁾, und ihr Äthylester, das Acitrin, als Arzneimittel Verwendung gefunden. In der 2-Phenyl-chinolinreihe ist noch kein Stoff gefunden worden, der das Atophan übertrifft oder seine Nebenwirkungen in erwünschter Weise ausschaltet. Voraussagen kann man nicht machen, da unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu gering sind. Wir kennen aber viele wirksame Chinolinderivate, und besondere Wirksamkeit scheint vorzuliegen, wenn an den C-Atomen 2, 4, 6, 8 Substituenten vorhanden sind (Atophan 2,4-Derivat, Plasmochin 6,8-Derivat, Perkain 2,4-Derivat). Auch bei den Naturstoffen, die Chinolinabkömmlinge sind, scheint meist eine Substitution an diesen C-Atomen vorzuliegen (Chinin 4,6-Derivat, Kynurensäure 2,4-Derivat, Angostura-alkaloide 2,4-Derivate).

Das Atophan kann man als synthetisches Alkaloid bezeichnen. Wir bezogen die 2-Phenylchinolinreihe in unser Arbeitsgebiet ein, weil die Einführung einer Phenylgruppe am C-Atom 2 die Reaktionsfähigkeit der H-Atome oder anderer Substituenten im Chinolinkern günstig zu beeinflussen und eine Reihe von Umsetzungen zu ermöglichen schien, deren Ausführung im Sinne der Arzneimittelsynthese wünschenswert sein konnte.

³⁾ E. Poulsson, Lehrb. der Pharmakologie (7. Aufl.) 258 (1925).

⁴⁾ Als Novatophan bezeichnet das D.A.B. 6: 2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäure-methylester. Die Bücher bringen verschiedenartige Bezeichnungen: E. Schmidt, Pharmazeutische Chemie, organ. Teil, Seite 1635 (1923), versteht darunter 6-Methyl-2-phenyl-chinolin-4-karbonsäure-methylester. Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, Bd. III (1931), bezeichnet als Novatophan den Äthylester des Atophans.

Man kann das 2-Phenylchinolin in gewisser Hinsicht mit den Benzylisochinolininen vergleichen, die einer Stoffklasse angehören, aus der viele wichtige Arzneimittel hervorgegangen sind. Nach einer früher geäußerten



Anschaungsweise, die aber wohl nur in beschränktem Maße zutrifft, soll es für die therapeutische Wirksamkeit von untergeordneter Bedeutung sein, ob in einem kompliziert zusammengesetzten Stoff⁵⁾ ein Chinolin- oder Isochinolinkern vorliegt. Was aber den Unterschied eines Benzyl- und Phenylderivates betrifft, so sei kurz auf eine Arbeit von K. H. Slotta und G. Haberland⁶⁾ verwiesen, nach der ein Derivat des 1-Phenylisochinolins wirksamer und ungiftiger ist als das bekannteste Derivat des 1-Benzylisochinolins, das Papaverin.

Das Atophan (I) ist nach der zuerst von W. Pfitzinger⁷⁾ ausgeführten Synthese durch Erhitzen einer Mischung von Isatin, Azetophenon, absolutem Alkohol und 33%iger Kalilauge zugänglich. Die Kondensation läßt sich nach dem DRP. 287 304 Kl. 12 p ohne Alkoholzusatz durchführen, was wir bestätigen konnten. Ebenso lassen sich auch substituierte 2-Phenylchinolin-4-karbonsäuren gewinnen, u. a. stellten wir auf diesem Wege, ausgehend vom 5-Bromisatin und Azetophenon bzw. Isatin und p-Bromazetophenon, die bisher unbekannten 6-Brom- und 4'-Brom-2-phenylchinolin-4-karbonsäuren (Form. II und III) dar. Es erschien uns aussichtsreich, in diesen Bromverbindungen, in denen wir, der reaktionsfähigen p-Stellung entsprechend, ein nur locker haftendes Bromatom vermuteten, das Brom durch basische Gruppen zu ersetzen oder die Bromverbindungen als Ausgangsmaterial für Grignard-Verbindungen zu benutzen.

Besonders die Umsetzung mit primären und sekundären Aminen schien naheliegend, da 6-Halogenchinoline durch Erhitzen mit Ammoniak leicht in 6-Amino-chinoline⁸⁾ überführbar sind, ebenso konnten 2- und 4-Chlorchinolin von verschiedenen Autoren⁹⁾ mit Aminen leicht umgesetzt werden.

Wider Erwarten erwies sich aber das Brom in den Bromatophanen recht fest gebunden. Trotz Anwendung verschiedener Lösungsmittel und Versuchsbedingungen konnte mit mehreren aromatischen oder aliphatischen Aminen keine Umsetzung erzielt

⁵⁾ R. Stockmann, J. Physiology 15, 245; vgl. S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, V. Aufl., S. 209—210 (1921).

⁶⁾ Angew. Chem. 1933, 766.

⁷⁾ Dissertation Leipzig 1896.

⁸⁾ DRP. 489 458, Kl. 12 p.

⁹⁾ E. Fournau, Ann. Inst. Pasteur 44, 731 (1930). B. Backeberg, J. chem. Soc. London (1932) 1987; Chem. Ztrbl. II, 1785 (1932). H. John, J. prakt. Chem. (2) 133, 350 (1932).

werden. Vielleicht verhindert die Karboxylgruppe die Umsetzung, indem die Säureamidbildung die bevorzugte Reaktion ist. So wurde bei 7stündigem Erhitzen von 6-Bromatophan in amylalkoholischer Lösung mit 33 $\frac{1}{3}$ %iger alkoholischer Methylaminlösung im Bombenrohre das 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-methylamid (IV) gewonnen. Bei Verseifung dieses Methylamids mit alkoholischer Lauge resultierte die Ausgangssäure, so daß das prozentual etwa gleich zusammengesetzte bromwasserstoffsäure Salz des 6-Methyl-amino-atophans nicht vorliegen konnte.

Leider war es auch nicht möglich, die Bromatophane als Ausgangsmaterial für Organo-Magnesium-Verbindungen zu benutzen, wodurch viele interessante Untersuchungen ermöglicht worden wären. Wir versuchten die Umsetzung zunächst mit 4-Brom-2-phenyl-chinolin (V), da die Estergruppe in Bromatophanestern unübersichtliche Nebenreaktionen wahrscheinlich machte. Weder 4-Brom-2-phenyl-chinolin noch die Ester des 6-Brom- und 4'-Brom-atophans oder der bisher noch unbekannte Äthylester des 3-Brom-atophans¹⁰⁾ konnten mit Magnesium oder aktiviertem Magnesium¹¹⁾ zur Reaktion gebracht werden.

Wir gelangten also zu demselben Ergebnis wie F. und L. S a c h s¹²⁾ bei den Brom-chinolinen, als sie aus diesen Grignard-Reagenzien zu bereiten versuchten. Bei den Bromatophanen lag aber die Vermutung nahe, daß durch den Eintritt von Substituenten in den Chinolinkern eine gewisse Auflockerung der Haftfestigkeit und damit eine größere Reaktionsfähigkeit der Bromatome eingetreten war. Außerdem ist inzwischen durch Benutzung des „aktivierten“ Magnesiums eine Reihe vorher noch nicht verwendbarer Halogenverbindungen der Grignard-Reaktion zugänglich gemacht worden.

Ob die Einführung von Bromatomen in das Molekül des Atophans diesen Stoffen eine besondere Wirkung verleiht, kann nicht gesagt werden. Hypnotisch wirken im allgemeinen nur aliphatische Bromverbindungen. Wie sich eine Bromsubstitution im Chinolinkern, besonders im Pyridinring des Chinolins auswirkt, ist nicht bekannt.

Zur Charakterisierung der neuen Bromatophane haben wir weitere Derivate hergestellt.

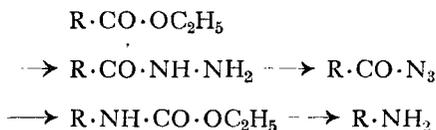
Es erschien uns aussichtsreich, die Estergruppe in den Bromatophanen zu verändern und das 6-Brom-acitrin und 4'-Brom-acitrin

¹⁰⁾ Am Kohlenstoffatom 3 läßt sich das Brom verhältnismäßig leicht einführen (M. Dominikiewicz, Roczniki Chem. 11, 664—669 (1931); Chem. Ztrbl. II, 3485 (1931). Daher glaubten wir, das Bromatom am C₃ sei sehr reaktionsfähig, und bezogen das 3-Bromatophan in den Kreis der Untersuchungen ein.

¹¹⁾ Auch durch eine vorhergehende Aktivierung der Magnesiumspäne nach der Vorschrift von A. v. Baeyer (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 2759 [1905]) war ein Erfolg nicht zu erzielen. Diese Aktivierung erfolgt durch allmähliche Zugabe von Jod zu Magnesiumpulver bei schwacher Rotglut, wobei sich das Magnesium mit einer dünnen Schicht Magnesiumjodür überziehen soll. Es wird halb soviel Jod hinzugefügt, wie Magnesiumpulver vorhanden ist.

¹²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 3089 (1904).

dem Abbau nach Curtius¹³⁾ zu unterwerfen: Dieser durchläuft, ausgehend vom Äthylester, folgende Stufen:



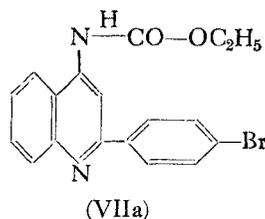
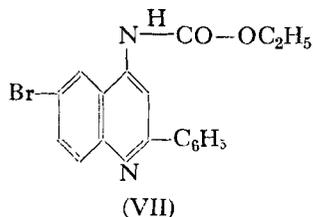
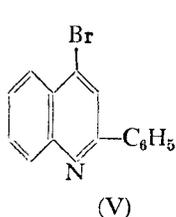
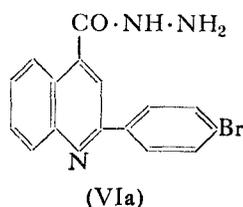
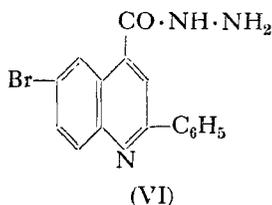
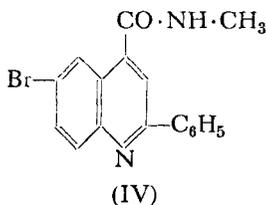
Dabei treten außer den pharmazeutisch interessierenden Urethanen auch die Hydrazide auf, die durch eine antipyretische Wirkung¹⁴⁾ ausgezeichnet sein können. Diese kann hier infolge der an sich schon dem Atophan eigenen antipyretischen Wirkung noch verstärkt sein.

Sonst sind Hydrazide aber häufig Blut- und Protoplasmagifte¹⁵⁾; doch kann man eine solche Wirkungsweise durch Herstellung von Benzylidenverbindungen und ähnlichen Derivaten korrigieren.

Als Endprodukte des Abbaues nach Curtius resultieren Amine, die stets gesuchte Ausgangsstoffe für weitere Arbeiten sind.

Der Abbau der beiden Bromacitrine nach Curtius ließ sich recht glatt durchführen. Die Hydrazide (VI) wie die Urethane (VII) konnten als gut kristallisierende Stoffe isoliert werden, ebenso die Amine, von denen auch Diazetylverbindungen erhalten wurden.

Von den Hydraziden haben wir außer den Benzyliden- auch die Salizyliden-Verbindungen dargestellt, weil möglicherweise durch die Reaktion mit Salizylaldehyd eine noch verstärkte antipyretische Wirksamkeit erreicht werden kann.



¹³⁾ Ebenda 27, 779 (1894).

¹⁴⁾ „Die Arzneimittelsynthese“, von S. Fränkel, V, 219 ff. (1921).

¹⁵⁾ O. Loew, Natürl. System d. Giftwirk., München 1893. G. Hoppe-Seyler, H. S. 9, 34 (1885).

Experimenteller Teil.

a) Synthese einiger brom-substituierter 2-Phenyl-chinoline.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure.

50.7 g 5-Bromisatin vom Schmp. 247° bis 248° werden in 250 ccm 33%iger Kalilauge gelöst und nach Zugabe von 30 g Azetophenon unter andauerndem Rühren 30 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, vorsichtig mit konz. Salzsäure neutralisiert und nach 24stündigem Stehen im Eisschrank filtriert. Die klare, rot gefärbte Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und der in dichten Flocken ausfallende, braungelb gefärbte Niederschlag nach eintägigem Stehen im Eisschrank abgenutscht, chlorionenfremd und neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach dem Lösen in 20%iger Sodalösung wird er in gleicher Weise mit verd. Essigsäure gefällt, und dieser Vorgang nochmals wiederholt. Beim Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle entstehen schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 239.5°¹⁶⁾.

5.125 mg Sbst.: 0.192 ccm N₂ (20° 752 mm) .

C₁₆H₁₀O₂NBr. (328.01) Ber.: N 4.27. Gef.: N 4.32.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-äthylester.

Eine Lösung von 20 g 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure in 225 ccm absolutem Äthylalkohol wird nach Zusatz von 35 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung zu schwachem Sieden erhitzt. Die Hälfte der Flüssigkeit wird im Vakuum abdestilliert, der Inhalt des Kolbens nach dem Erkalten in etwa 600 ccm Eiswasser gegossen und zur Vervollständigung der Ausfällung mit kalt gesättigter Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank ist der sich zunächst in schmutziggelben, zähen Massen abscheidende Ester zu festen, hellbräunlichen Krusten erstarrt. Er wird abgenutscht, im Mörser zerrieben, mit Wasser neutral und sulfatfrei gewaschen, über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet und zweimal aus absolutem Äthylalkohol umkristallisiert. Weiße, seidenartige Nadeln vom Schmp. 97.5°.

3.132 mg Sbst.: 7.005 mg CO₂, 1.120 mg H₂O. — 4.428 mg Sbst.: 0.146 ccm N₂ (19°, 753 mm).

C₁₈H₁₄O₂NBr (356.04). Ber.: C 60.66, H 3.96, N 3.93.
Gef.: C 61.00, H 4.00, N 3.82.

2-(4'-Brom-phenyl)-chinolin-4-karbonsäure.

Die 2-(4'-Brom-phenyl)-chinolin-4-karbonsäure wird durch Kondensation von 28 g Isatin mit 34 g p-Brom-azetophenon vom Schmp. 53.5°, das nach der Vorschrift von R. Adam¹⁷⁾ aus Brombenzol und Essigsäureanhydrid mit Hilfe von Aluminiumchlorid gewonnen wurde, in 128 ccm 33%iger Kalilauge in gleicher

¹⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert angegeben.

¹⁷⁾ Amer. Soc. **46**, 1889 (1924).

Weise wie die 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure hergestellt.
Aus Alkohol: feine, fast weiße Nadeln vom Schmp. 241°.

4.058 mg Sbst.: 0.156 ccm N₂ (19°, 753 mm).
C₁₆H₁₀O₂NBr (328.01). Ber.: N 4.27. Gef.: N 4.45.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-
äthylester.

Der Ester wird nach der oben beim entsprechenden 6-Bromderivat gegebenen Vorschrift aus 30 g 2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure in einer Lösung von 335 ccm absol. Äthylalkohol bei Gegenwart von 47 ccm konz. Schwefelsäure gewonnen. Die aus Alkohol umkristallisierten weißen, seidenglänzenden Nadeln schmelzen bei 95°.

3.010 mg Sbst.: 6.720 mg CO₂; 1.036 mg H₂O. — 4.490 mg Sbst.: 0.145 ccm N₂ (22°, 751 mm).

C₁₈H₁₄O₂NBr (356.04). Ber.: C 60.66, H 3.96, N 3.93.
Gef.: C 60.89, H 3.85, N 3.69.

Darstellung der 2-Phenyl-3-brom-chinolin-
4-karbonsäure.

Die Säure wurde von M. Dominikiewicz¹⁸⁾ dargestellt. Die Originalvorschrift ist verhältnismäßig schwer zugänglich. Unter einigen Abänderungen ergab folgende Arbeitsweise die beste Ausbeute:

2-Phenyl-3-azetoxymerkuri-chinolin-4-karbonsäure.

5 g Atophan und 6.4 g Merkuriazetat werden mit 100 ccm Eisessig 2 Stunden auf dem Drahtnetz rückfließend zum Sieden erhitzt. Die zunächst klare Lösung scheidet allmählich einen hellgelben Niederschlag mikrokristallinischer Nadelchen aus. Sie werden nach dem Erkalten abgesaugt, mit verd. Essigsäure, dann mit Alkohol ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Sie sind unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln und besitzen keinen Schmelzpunkt.

2-Phenyl-3-oxymerkuri-chinolin-4-karbonsäure.

5 g des Quecksilberderivates werden in einem Gemisch von je 250 ccm Alkohol und 10%iger Sodalösung heiß gelöst. In die Lösung wird nach dem Erkalten Kohlendioxyd bis zur Sättigung eingeleitet, wobei sich die Oxymerkuriverbindung in Form eines rein weißen Niederschlages abscheidet. Nach 12stündigem Stehen im Eisschrank wird sie abgenutscht und wiederholt mit Wasser und Alkohol ausgewaschen. Sie ist ebenfalls unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln und hat keinen Schmelzpunkt.

2-Phenyl-3-brom-chinolin-4-karbonsäure.

5 g des frisch gefällten, noch feuchten Oxymerkuriderivates werden in 400 ccm Wasser aufgeschlämmt und dazu in kleinen Anteilen eine Lösung von 1.8 g Brom und 2.3 g Natriumbromid in 30 ccm Wasser gegeben, wobei nach der jedesmaligen Zugabe der Bromlösung so lange geschüttelt wird, bis Geruch und Farbe des Broms verschwunden sind. Nach 2 Stunden wird filtriert und unter

¹⁸⁾ Chem. Ztrbl. 1931, II, 3485. Roczniki Chem. 11, 664—669 (1931).

Kühlung mit Essigsäure angesäuert. Die hierdurch ausgefällte Säure wird nach eintägigem Stehen im Eisschrank abgesaugt, mit verd. Essigsäure und Wasser ausgewaschen und im Vakuumexsikkator über Ätzkali getrocknet. Aus Alkohol umkristallisiert, erhält man schwach gelblich gefärbte Nadeln in Rhombenform vom Schmp. 236° (Dominikiewicz: rötlich gefärbte Nadeln vom Schmp. 231°).

2-Phenyl-3-brom-chinolin-4-karbonsäure-äthylester.

Der Ester wird entsprechend den vorher beschriebenen Bromatophanestern aus 5 g Säure und 50 ccm absolutem Äthylalkohol bei Gegenwart von 8 ccm konz. Schwefelsäure dargestellt. Aus Alkohol: feine weiße, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 88.5°.

2.955 mg Sbst.: 6.560 CO₂; 1.100 mg H₂O. — 4.862 mg Sbst.: 0.164 ccm N₂ (16.5°, 744 mm).

C₁₈H₁₄O₂NBr (356.04). Ber.: C 60.66, H 3.96, N 3.93.
Gef.: C 60.54, H 4.17, N 3.89.

2-Phenyl-4-brom-chinolin.

Das 2-Phenyl-4-brom-chinolin wurde nach den Angaben von H. John¹⁹⁾ durch Diazotieren von 2-Phenyl-4-amino-chinolin²⁰⁾ und darauffolgende Behandlung mit Kaliumbromid bei Gegenwart von Kupferbronze nach Sandmeyer-Gattermann hergestellt. Weiße Nadeln vom Schmp. 89°.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-methylamid.

1 g 6-Bromatophan wird mit 10 ccm Amylalkohol und 10 ccm einer 33%igen alkoholischen Methylaminlösung im Bombenrohr 7 Stunden auf 200° erhitzt. Die nach dem Erkalten sich ausscheidenden Nadeln werden von der dunkelbraunen Mutterlauge abgetrennt und aus Alkohol fraktioniert umkristallisiert. Während sich die zweite und die folgenden Fraktionen wie auch der durch Eindampfen der amyalkoholischen Mutterlauge erhaltene Rückstand durch Schmp. (239°) und Mischschmp. als Ausgangsmaterial erweisen, zeigt die erste Fraktion den Schmp. 243°. Der Mischschmp. mit 6-Bromatophan liegt bei 205°. Aus Alkohol umkristallisiert, erhält man hellgelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 244°.

3.858 mg Sbst.: 8.460 mg CO₂; 1.320 mg H₂O. — 3.268 mg Sbst.: 0.238 ccm N₂ (19°, 743 mm). — 0.1840 g Sbst.: 0.1010 g AgBr.

C₁₇H₁₃ON₂Br (341.06). Ber.: C 59.82, H 3.84, N 8.22, Br 23.43.
Gef.: C 59.80, H 3.83, N 8.32, Br 23.36.

Verseifung des 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-methylamids.

0.3 g des Methylamids werden in 10 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe von 10 ccm 15%iger Natronlauge 7 Stunden rückfließend zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird mit Essigsäure angesäuert, der Nieder-

¹⁹⁾ J. prakt. Chem. 126, 222 (1930).

²⁰⁾ S. dieses.

schlag abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol besitzt er den Schmp. 239° und zeigt mit 6-Brom-atophan keine Mischschmelzpunktsdepression.

b) Abbau der 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure nach Curtius.

5 g 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-äthylester werden mit 3 g Hydrazinhydrat 8 Stunden unter Rückflußkühlung in einem Kolben, der in siedendes Wasser taucht, erwärmt. Der feste, schwach gelblich gefärbte Kristallkuchen wird in 800 ccm absol. Alkohol gelöst. Aus dieser Lösung scheidet sich bei starkem Abkühlen in einer Eis-Kochsalz-Mischung das Hydrazid in langen, rein weißen, filzigen Nadeln vom Schmp. 226° mit 1 Mol Kristallalkohol so gut wie vollständig aus.

3.806 mg Sbst.: 0.370 ccm N₂ (21°, 741 mm).

C₁₆H₁₂ON₃Br + C₂H₅OH (388.03). Ber.: N 10.83. Gef.: N 11.01.

Getrocknet bei 110°: 3.300 mg Sbst.: 0.361 ccm N₂ (20°, 738 mm).

C₁₆H₁₂ON₃Br (342.04). Ber.: N 12.29. Gef.: N 12.37.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-benzyliden-hydrazid.

0.5 g Hydrazid und 0.2 g frisch destillierter Benzaldehyd werden in 120 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und 6 Stunden rückfließend auf dem Wasserbade gekocht. Die Hälfte der Flüssigkeit wird abdestilliert und der Rückstand in Eis gestellt. Die auskristallisierten Nadeln werden aus absol. Alkohol umgelöst. Feine weiße, verfilzte Nadeln vom Schmp. 271°.

2.742 mg Sbst.: 0.229 ccm N₂ (18°, 738 mm).

C₂₃H₁₆ON₃Br (430.07). Ber.: N 9.77. Gef.: N 9.51.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-(2'-oxy-benzyliden-)hydrazid.

Eine Lösung von 0.2 g Hydrazid und 0.1 g Salizylaldehyd in 60 ccm absolutem Alkohol wird 8 Stunden unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen auf 0° scheidet sich das erhaltene Produkt nach Verlauf von etwa 2 Stunden quantitativ in hellgelben Kristallen aus. Beim Umlösen aus absol. Alkohol erhält man kleine, hellgelb gefärbte Nadeln, die mit 2 Mol Kristallalkohol, den sie erst bei längerem Erhitzen auf 130° verlieren, auskristallisieren. Sie zersetzen sich unter Verlust des Kristallalkohols bei 153°, erstarren dann wieder, um bei 237° von neuem zu schmelzen.

3.269 mg Sbst.: 0.225 ccm N₂ (19°, 748 mm).

(C₂₃H₁₆O₂N₃Br + 2C₂H₅OH) (538.17). Ber.: N 7.81. Gef.: N 7.92.

Getrocknet bei 130°: 3.530 mg Sbst.: 0.288 ccm N₂ (18°, 734 mm).

C₂₃H₁₆O₂N₃Br (446.07). Ber.: N 9.42. Gef.: N 9.24.

2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-azid.

4 g Hydrazid werden in 250 ccm 1/5-n-Salzsäure unter schwachem Erwärmen gelöst. Die gelbe, klar filtrierte Lösung wird auf -3°

abgekühlt, und es werden langsam 55 ccm 1/2-n-Natriumnitritlösung im Verlauf einer halben Stunde dazugetropft. Der dabei sich ausscheidende gelbe Niederschlag wird sofort scharf abgesaugt und im Vakuum über Schwefelsäure und Ätzkali getrocknet. Nach dem Umlösen aus Petroläther besitzen die gelblichen Nadelchen den Schmp. 113°.

2-Phenyl-6-brom-chinolyl-4-urethan.

3.4 g Azid werden in 100 ccm absol. Äthylalkohol gelöst und 2 Stunden auf dem Wasserbad rückfließend erhitzt. Zwei Drittel der Flüssigkeit werden abdestilliert, die sich ausscheidenden Kristalle nach eintägigem Stehen in Eis abgenutscht und aus absolutem Äthylalkohol umkristallisiert. Feine, schwach gelblich gefärbte Nadeln vom Schmp. 192°.

4.240 mg Sbst.: 0.266 ccm N₂ (15°, 750 mm).

C₁₈H₁₆O₂N₂Br (371.06). Ber.: N 7.55. Gef.: N 7.34.

2-Phenyl-6-brom-4-amino-chinolin.

1 g Urethan wird mit 300 ccm konz. Salzsäure 20 Stunden rückfließend auf dem Asbestdrahtnetz zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit werden jedesmal nach Verlauf von 6 Stunden noch je 50 ccm konz. Salzsäure (im ganzen 150 ccm) hinzugegeben. Die Lösung wird sodann auf dem Wasserbade auf etwa 40 ccm eingedampft und 24 Stunden in den Eisschrank gestellt. Hierbei scheidet sich das einfach-salzsäure Salz des Amins in weißen Nadeln ab, die nach dem Umlösen aus salzsäurehaltigem Wasser den Schmp. 328° zeigen.

4.302 mg Sbst.: 0.312 ccm N₂ (17°, 736 mm).

C₁₅H₁₁N₂BrHCl (335.49). Ber.: N 8.35. Gef.: N 8.27.

Zwecks Gewinnung der freien Base versetzt man die wässrige Lösung des salzsauren Salzes unter Kühlung langsam mit 2-n-Ammoniak bis zur ammoniakalischen Reaktion. Der gut ausgewaschene Niederschlag wird zunächst aus Alkohol, dann aus Benzol umkristallisiert. Schwach gelbliche, rechteckige Blättchen vom Schmp. 209°.

4.069 mg Sbst.: 0.332 ccm N₂ (17.5°, 735 mm).

C₁₅H₁₁N₂Br (299.03). Ber.: N 9.37. Gef.: N 9.27.

Diazetylderivat des 2-Phenyl-6-brom-4-amino-chinolins.

0.5 g Amin werden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid am Steigrohr 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der fast weiße Rückstand aus absolutem Alkohol umgelöst. Glänzende, weiße Blättchen vom Schmp. 166°.

3.792 mg Sbst.: 0.254 ccm N₂ (21°, 750 mm). — 3.707 mg Sbst.: 0.239 ccm N₂ (20°, 733 mm).

C₁₉H₁₅O₂N₂Br (383.05). Ber.: N 7.31. Gef.: N 7.67, 7.25.

c) Abbau der 2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure nach Curtius.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-hydrazid.

Dargestellt aus 5 g 2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-äthylester und 3 g Hydrazinhydrat analog dem 2-Phenyl-6-brom-chinolin-4-karbonsäure-hydrazid. Aus absol. Alkohol: kleine weiße Nadeln vom Schmp. 247,5°.

3.505 mg Sbst.: 0.376 ccm N₂ (20°, 742 mm).

• C₁₆H₁₂ON₃Br (342.03). Ber.: N 12.29. Gef.: N 12.20.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-benzyliden-hydrazid.

Durch Kochen einer Lösung von 0,5 g Hydrazid und 0,2 g frisch destill. Benzaldehyd in 120 ccm absol. Äthylalkohol, wie beim entsprechenden Derivat des 6-Brom-atophans. Aus absol. Alkohol: weiße, verfilzte Nadelchen mit 1 Mol Kristallalkohol vom Schmp. 245°.

4.215 mg Sbst.: 0.333 ccm N₂ (18°, 748 mm).

(C₂₃H₁₆ON₃Br + C₂H₅OH) (476.12). Ber.: N 8.83. Gef.: N 9.12.

Getrocknet bei 110°: 4.924 mg Sbst.: 0.441 N₂, (20°, 742 mm).

C₂₃H₁₆ON₃Br (430.07). Ber.: N 9.77. Gef.: N 10.19.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-(2'-oxy-benzyliden-)hydrazid.

Wie oben aus einer Lösung von 0,8 g Hydrazid und 0,3 g Salizylaldehyd in 75 ccm absol. Äthylalkohol. Hellgelb gefärbte Kristallblättchen vom Schmp. 274°.

3.450 mg Sbst.: 0.291 ccm N₂ (21°, 733 mm).

C₂₃H₁₆O₂N₃Br (446.07). Ber.: N 9.42. Gef.: N 9.45.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolin-4-karbonsäure-azid.

4 g Hydrazid werden in 300 ccm 1/5-n-Salzsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und nach der beim Azid des 6-Bromatophans gegebenen Vorschrift weiter behandelt. Aus Petroläther erhält man hellgelbe Nadelchen vom Schmp. 96°.

2-(4'-Brom-phenyl-)chinolyl-4-urethan.

Wie oben aus einer Lösung von 3,5 g Azid in 120 ccm absol. Äthylalkohol. Man gewinnt es, umgelöst aus absol. Alkohol, in Form von feinen weißen Nadelchen mit dem Schmp. 154°.

4.574 mg Sbst.: 0.298 ccm N₂ (18°, 735 mm).

C₁₈H₁₅O₂N₂Br (371.06). Ber.: N 7.55. Gef.: N 7.39.

2-(4'-Brom-phenyl-)4-amino-chinolin.

1 g Urethan wird mit 300 ccm konz. Salzsäure 30 Stunden gekocht, indem nach jedesmaligem Verlauf von 5 Stunden noch je 50 ccm konz. Salzsäure hinzugegeben werden. Nachdem die Lösung auf dem

Wasserbad auf etwa 50 ccm eingedampft worden ist, wird sie zur Kristallisation 24 Stunden in den Eisschrank gesetzt. Das einfachsalzsaure Salz wird abgesaugt, ausgewaschen, bei 110° getrocknet und aus salzsäurehaltigem Wasser umgelöst. Weiße Nadeln vom Schmp. 326°.

3.110 mg Sbst.: 0.219 ccm N (20°, 747 mm).

$C_{16}H_{11}N_2Br \cdot HCl$ (335.49). Ber.: N 8.35. Gef.: N 8.06.

Die freie Base gewinnt man aus der wässerigen Lösung des Hydrochlorids durch Ausfällen mit verdünntem Ammoniak unter Kühlung. Aus Alkohol und Benzol umkristallisiert: flache, weiße Nadeln vom Schmp. 164°.

4.310 mg Sbst.: 0.356 ccm N (20°, 738 mm).

$C_{15}H_{11}N_2Br$ (299.03). Ber.: N 9.37. Gef.: N 9.34.

Diazetylderivat des 2-(4'-Brom-phenyl)-4-aminochinolins.

0.3 g Amin werden mit 8 ccm Essigsäureanhydrid 10 Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum aus absolutem Äthylalkohol umkristallisiert. Kleine weiße Würfel vom Schmp. 231.5°.

I. 5.430 mg Sbst.: 0.337 ccm N (16°, 746 mm).

II. 2.995 mg Sbst.: 0.194 ccm N (20°, 737 mm).

$C_{19}H_{15}O_2N_2Br$ (383.05). Ber.: N 7.31. Gef.: I. N 7.20.

II. N 7.32.

689. Horst Böhme:

Die Herstellung isotonischer Lösungen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 29. Januar 1936.

In immer größerem Umfang geht die pharmazeutische Industrie dazu über, Lösungen zur subkutanen Injektion isotonisch herzustellen, d. h., sie durch indifferente Zusätze auf den osmotischen Druck des Blutes einzustellen. Die Zeit dürfte nicht fern liegen, wo der Arzt an den Apotheker mit der gleichen Forderung herantritt und es dürfte dann ein fühlbarer Mangel nach einer brauchbaren Arbeitsvorschrift eintreten.

Es bestehen nun zwei Möglichkeiten, um Lösungen isotonisch zu machen; entweder ermittelt man experimentell die Menge zuzusetzender indifferenter Substanz, oder man versucht sie rechnerisch festzustellen. Der erste Weg, der unzweifelhaft der genauere ist, wird wohl allgemein von der Industrie beschritten, für die Apotheke dürfte er aber aus technischen und finanziellen Gründen unmöglich sein. Man wird also hier den zweiten Weg wählen müssen, und es wurde dies auch schon vom Schweizerischen Arzneibuch V in seiner Tabelle VII zum erstenmal getan. Hier wird die Herstellung