von 8 ccm einer gesättigten, siedendheißen Silbersulfatlösung ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde bei Zimmertemperatur stehengelassen, bis das Azeton verdunstet war (etwa 2 Tage). Der Rückstand wurde mit 10 ccm Wasser aufgenommen und das überschüssige Silber mit Schwefelwasserstoff gefällt. Nach dem Filtrieren wurde der überschüssige Schwefelwasserstoff durch Luftdurchsaugen entfernt. Nach Zugabe von 0,5 ccm 10%iger Ammoniaklösung wurde das Cholin mit 5 ccm Dipicrylamin-Reagenz (0,5 g Dipicrylamin in 5 ccm Wasser warm gelöst, mit 1 ccm 10%igem Ammoniak versetzt und filtriert) gefällt. Der Niederschlag wurde 2mal aus warmem Wasser umkristallisiert. In gleicher Weise wurde aus Cholin. chloratum „Merck“ das Cholinhexylat dargestellt. Der Schmelzpunkt sowohl für das Hexylat aus dem Reineckat aus Digitalisblättern, als auch für das aus synthetischem Cholin gewonnene betrug auf der Kofler-Heizbank 238°. Der Mischschmelzpunkt ergab den gleichen Wert.

Die Stickstoffbestimmung des Reineckates aus Digitalisblättern nach Kjeldahl zeigte folgendes Ergebnis:

Reineckat I	0,1796 g	29,5 ccm	n/10 H ₂ SO ₄ ,	N gef. 23,0%
Reineckat II	0,2267 g	37,5 ccm	n/10 H ₂ SO ₄ ,	N gef. 23,2%

Der theoretische Wert für Cholinreineckat beträgt 23,2%.

Die biologische Prüfung des aus dem Reineckat aus Fingerhutblättern durch Umsetzen mit Silbersulfat hergestellten schwefelsauren Salzes an der Blutdruckkatze durch *G. Zöllner* ergab die gleiche Wirksamkeit wie die einer gleichen Dosis von synthetischem Cholin-sulfat.

Die kristallographische Untersuchung des aus Digitalisdroge isolierten Reineckates durch Herrn Prof. Dr. *J. Lietz*, Hamburg, dem ich auch an dieser Stelle dafür Dank sagen möchte, ergab keine Unterschiede gegenüber Cholinreineckat, das aus Cholin. chloratum „Merck“ dargestellt war.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Pharmazeutischen Fabrik *P. Beiersdorf & Co. A.G.* danke ich für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

1199. Alfred Dornow und Anneliese Schwarze*)

Notiz zur Darstellung einiger α -Pyridyl-chinolin-4-carbonsäuren

Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 21. September 1952)

Im Atophan ist der in 2-Stellung befindliche Phenylrest mehrfach durch andere Substituenten ersetzt worden, um zu überprüfen, ob die pharmakologische Wirkung des Atophans erhalten bleibt oder dadurch gesteigert werden kann. So wurde eine Verbindung hergestellt, die anstatt des Phenylrestes einen Thiophenring¹⁾ enthält, die eine verstärkte antiphlogistische und analgetische Wirkung besitzen soll. Auch ein atophanähnlicher Stoff mit einer Furylgruppe²⁾, sowie eine Verbindung, die an Stelle des in 2-Stellung befindlichen Phenylrestes einen Antipyrinring³⁾ trägt, wurden synthetisiert. Selbst Chinolin-4-carbonsäuren, die in α -Stellung durch einen Pyridin⁴⁾- oder Chinolinabkömmling⁴⁾ substituiert sind, wurden bereits beschrieben.

*) Vgl. Diplomarbeit *A. Schwarze*, T. H. Hannover 1949.

1) *M. Hartmann* und *E. Wybert*, Helv. chim. Acta 2, 62 (1919).

2) *A. Mangini*, C 36 II, 3444.

3) Dtsch. Reichs-Pat. 270 487.

4) *E. Benary*, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1569 (1933).

Häufig besitzen die nur in β -Stellung substituierten Pyridinderivate pharmazeutisch verwertbare Wirkung. Wir haben deshalb die 2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure dargestellt, indem wir 3-Acetyl-pyridin nach der Methode von *Pfitzinger*⁵⁾ mit Isatin umsetzten. Da sich einige Ester des Atophans als Heilmittel bewährt haben, wurde die Pyridyl-chinolin-carbonsäure auch in den Methyl- und Äthylester übergeführt.

Zum Vergleich zur schon bekannten 2-(2-Methyl-pyridyl-5-)chinolin-4-carbonsäure wurde die 2-(4-Methyl-pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure, sowie deren Methyl- und Äthylester dargestellt.

Die erhaltenen Substanzen sollen auf atophanähnliche Wirkung geprüft werden.

Beschreibung der Versuche

2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure

9 g 3-Acetyl-pyridin⁶⁾ und 8 g Isatin werden in 60 ccm Alkohol mit 32 ccm 33%iger Kalilauge $4\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene braunrote Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Auf Zusatz von 30 ccm 50%iger Essigsäure fällt die 2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure als hellbrauner Niederschlag aus. Durch mehrmaliges Umfällen aus Sodalösung mit Essigsäure wird die erhaltene Säure gereinigt und anschließend mit heißem Methanol gewaschen. Ausbeute: 12 g (70% der Theorie).

Zur Analyse wurde die so gewonnene Carbonsäure in den Methylester übergeführt und daraus durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge und anschließendem Ausfällen mit 50%iger Essigsäure zurückgewonnen. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Methyl- und Äthylalkohol erhält man die reinweiße Säure mit einem Schmelzpunkt von 290° (Zers.)

$C_{15}H_{10}O_2N_2$ (250,25)	Ber. C 72,00	H 4,00	N 11,19
	Gef. » 71,51	» 3,72	» 11,20

2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure-methylester

8 g der rohen Säure werden mit einer Mischung von 14 ccm Methanol und 7,2 g konz. H_2SO_4 drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Sodalösung unter Kühlung alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert. Der Rückstand, der nach dem Abdampfen der mit Na_2SO_4 getrockneten Ätherextrakte verblieb, wurde aus Ligroin umkristallisiert. Schmelzpunkt des so erhaltenen Esters $94,5^\circ$. Ausbeute 5 g (59% der Theorie).

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ (264,29)	Ber. C 72,65	H 4,54	N 10,58
	Gef. » 72,66	» 5,10	» 10,85

Das Pikrat des Methylesters schmilzt bei 221° (aus Alkohol)

$C_{22}H_{15}O_9N_5$ (493,34)	Ber. N 14,20	Gef. N 14,51
-------------------------------	--------------	--------------

2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure-äthylester

6 g 2-(Pyridyl-3-)chinolin-4-carbonsäure werden mit 12 g absol. Äthylalkohol und 12 g konz. H_2SO_4 drei Stunden unter Rückfluß erhitzt und, wie beim Methylester beschrieben, aufgearbeitet. Der Ätherrückstand kristallisierte erst nach längerem Stehen. Der Ester wurde aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 100° , Ausbeute: 3,5 g (55% der Theorie).

$C_{17}H_{14}O_2N_2$ (278,28)	Ber. N 10,07	Gef. N 10,25
-------------------------------	--------------	--------------

Das Pikrat des Äthylesters schmilzt bei 200° (Zers.) (Alkohol)

$C_{23}H_{17}O_9N_5$ (507,33)	Ber. N 13,80	Gef. N 14,19
-------------------------------	--------------	--------------

⁵⁾ J. pr. (2) 38, 588 und 56, 293.

⁶⁾ F. M. Strong und S. M. Mc. Elvain, J. Amer. chem. Soc. 55, 818 (1933); vgl. auch Journ. Chem. Soc. 2, 1739 (1939).

2-(4-Methyl-pyridyl-3-)-chinolin-4-carbonsäure

9,5 g 4-Methyl-3-acetyl-pyridin⁷⁾ und 8 g Isatin werden in 60 ccm Alkohol und 32 ccm 33%iger Kalilauge 4½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die braunrote Lösung wird wie bei der 2-(Pyridyl-3)chinolin-4-carbonsäure beschrieben, aufgearbeitet. Ausbeute an Rohprodukt 7 g (41% der Theorie).

Zur Analyse wurde die Säure über den Methylester gereinigt. Schmp. 235°

$C_{16}H_{12}O_2N_2$ (264,29) Ber. C 72,70 H 4,58 N 10,60
Gef. » 72,44 » 4,49 » 10,55

2-(4-Methyl-pyridyl-3-)-chinolin-4-carbonsäure-methylester

9 g der ungereinigten Säure werden mit einem Gemisch von 15 ccm Methanol und 8 ccm konzentrierter H_2SO_4 drei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Verdünnen der Lösung mit dem dreifachen Volumen Wasser wird mit Soda alkalisch gemacht. Dabei fällt der Methylester der Säure in gelblichen Kristallen aus. Schmp. 148,5° (aus Ligroin). Ausbeute 5 g (53% der Theorie).

$C_{17}H_{14}O_2N_2$ (278,28) Ber. C 73,37 H 5,07 N 10,07
Gef. » 73,63 » 5,16 » 10,54

Das Pikrat des Methylesters schmilzt bei 213° (aus Methyl/Äthylalkohol)

$C_{23}H_{17}O_9N_5$ (507,33) Ber. N 13,80 Gef. N 13,73

2-(4-Methyl-pyridyl-3-)-chinolin-4-carbonsäure-äthylester

8 g der ungereinigten Säure werden mit einem Gemisch von 14 g absol. Äthylalkohol und 14 g konz. H_2SO_4 vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Verdünnen der Lösung mit Wasser und Neutralisieren mit Soda fällt der Äthylester aus. Schmp. 145° (aus Ligroin). Ausbeute 3 g (34% der Theorie).

$C_{18}H_{16}O_2N_2$ (292,31) Ber. N 9,59 Gef. N 9,66

Das Pikrat des Äthylesters schmilzt bei 197° (Alkohol)

$C_{24}H_{19}O_9N_5$ (521,36) Ber. N 13,43 Gef. N 13,91

⁷⁾ P. Rabe und E. Jantzen, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 925 (1921).

1200. Alfred Dornow und Albert Frese

Über die Darstellung papaverinähnlicher Stoffe II

Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 21. September 1952)

Es wird die Darstellung einiger Phenylalkylamine und Bis-(phenyl-alkyl)-amine beschrieben und gezeigt, welche Regelmäßigkeiten bezüglich der Bildung von primären und sekundären Aminen bei der Reduktion von Oximen auftreten.

Auf der Suche nach Ersatzpräparaten für das Papaverin (A) ging man von der schon häufig gemachten Erfahrung aus, daß bei der Hydrierung oder gar Aufspaltung von aromatischen Ri.gsystemen die Verbindungen ihre pharmakologische Wirksamkeit beibehalten. Durch gedachte Sprengung des hydrierten stickstoffhaltigen Ringes des Papaverins erhält man das Bis-(β -3,4-dimethoxyphenyl-äthyl)amin (B), das, wie auch andere Bis-(phenyl-alkyl)-amine, spasmolytische Wirkung besitzt.

*) Mitteilung I: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 284, 153 (1951).