

über Natriumsulfat getrocknet und der Ätherrückstand destilliert: Sdp.₁ 42°, chlorfrei, leicht bewegliche, etwas dumpfig riechende Flüssigkeit, 0.5 g.

$C_7H_{12}O_3$. Ber. C 58.3, H 8.4. Gef. C 57.6, H 8.6.

Ber. Alkoxy-O 11.1. Gef. 12.2.

Der Plusfehler bei der Alkoxybestimmung sowohl des Chlorhydrins wie des Äthylenoxyds entspricht früheren³⁾ Erfahrungen mit anderen Äthylenoxyden dieses Typs. Die aus dem Alkoxygehalt des Gesamtreaktionsproduktes berechneten Werte für dessen Gehalt an Äthylenoxyd bedürfen einer entsprechenden Korrektur nach oben.

278. Heinrich Horenstein und Herrmann Pählicke: Über eine neue Umlagerungsreaktion und ihre Anwendung zur Darstellung von Estern der Aminoalkohole*).

[Aus d. wissenschaftl. Laborat. d. Chem. Fabriken Dr. Joachim Wiernik & Co. A.-G., Berlin-Waidmannslust.]

(Eingegangen am 8. Juli 1938.)

Über die Ester des Cholins und ihre hervorragende physiologische Bedeutung besteht eine umfangreiche Literatur. Vor allem im pharmakologischen und verwandten Schrifttum findet sich eine große Reihe von Berichten über die Untersuchungen dieser Verbindungen. Versucht man aber, sich auf Grund dieser Arbeiten ein Bild über die chemischen und physiologischen Eigenschaften der Ester zu machen, so muß man bald feststellen, daß nur einige wenige tatsächlich in reinem Zustand erhalten und genau definiert worden sind. Da nämlich in den meisten Fällen die Herstellung der Ester durch Einwirkenlassen der Säuren oder Säurechloride auf Cholin oder Cholinchlorid vorgenommen wurde und eine Isolierung der reinen Salze nicht gelang, wurden für die Untersuchungen Lösungen verwendet, deren vermutlicher Gehalt an Ester lediglich rechnerisch aus der ursprünglich angewandten Menge Cholin ermittelt wurde. In anderen Fällen wurden zwar aus den Reaktionsmischungen die Platin- oder Gold-Doppelverbindungen abgeschieden und analysiert. Die für eine pharmakologische Prüfung geeigneten Lösungen konnten daraus aber erst durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff und Einstellen der erhaltenen Filtrate auf einen berechneten Gehalt erhalten werden, wobei keine Gewißheit darüber bestand, inwiefern bei dieser Behandlung auch eine Veränderung der Ester stattgefunden haben könnte.

Baeyer¹⁾ und Nothnagel²⁾ hatten durch Einwirkenlassen von Acetylchlorid auf Cholinchlorid den Essigsäureester des Cholins dargestellt und sein Platin-Doppelsalz analysiert. Trotzdem nun dieser Verbindung eine erhebliche therapeutische Bedeutung zukommt, und im Laufe der letzten 30 Jahre eine Fülle Veröffentlichungen über diesen Gegenstand erschienen sind, war erst Renshaw³⁾ imstande, das reine Acetylcholinbromid vom Schmp. 134° dar-

³⁾ s. hierzu Arndt u. Martius, A. **499**, 275 [1932], Fußnote.

*) Das neue Verfahren bildet den Gegenstand mehrerer in- und ausländischer Patentanmeldungen. ¹⁾ A. **142**, 325 [1867].

²⁾ Arch. Pharmaz. **232**, 265 [1894].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 1726 [1926].

zustellen. Major und Jones⁴⁾ erhielten dann als erste durch Umsetzung von Dimethylamino-äthylacetat mit Jodmethyl reines Acetylcholinchlorid vom Schmp. 151⁰. Schon Fourneau und Page⁵⁾ wiesen darauf hin, daß von den fast 80 Derivaten des Cholins, die Hunt und Taveau⁶⁾ pharmakologisch untersucht hatten, nicht ein einziges als reines Salz isoliert und nach seinen Eigenschaften definiert worden war. Villaret⁷⁾, der bei seinen eingehenden pharmakologischen Versuchen das Formylcholin fast ebenso wirksam wie Acetylcholin fand, führt den davon völlig abweichenden Befund von Hunt und Taveau⁶⁾ auf die mangelhafte Methode zurück, die diese Autoren für die Herstellung der Ester angewendet hatten. Fourneau⁵⁾ suchte nach einer allgemeinen Methode zur Darstellung der reinen Cholinester und gab als besten Weg die Umsetzung der entsprechenden Halogenäthylester mit Trimethylamin an. Es gelang ihm auch, eine Reihe von Cholinestern der höheren Fettsäuren in Form ihrer halogenwasserstoffsäuren Salze in reinem Zustand abzuscheiden. Allerdings kommen gerade diesen Verbindungen keine besonders interessanten physiologischen Eigenschaften zu. Le Heux⁸⁾, der die eingehendsten Untersuchungen über die Wirkung von Cholin und Cholinestern vornahm, ging wieder auf die alte Methode zurück und stellte durch Einwirkenlassen von Säuren auf Cholin oder Cholinchlorid u. a. die Ester der Ameisen-, Propion-, Butter- und Isovaleriansäure her, wobei es ihm aber wieder nicht gelang, die reinen Salze abzuscheiden. Er gibt selbst an, daß bei den von ihm verwendeten Lösungen, die durch Zersetzung der Platindoppelsalze gewonnen wurden, eine geringe Verseifung nicht ausgeschlossen gewesen sei. Von dem Brenztraubensäureester, den er sich ebenfalls herzustellen bemühte, konnte er nicht einmal die Platindoppelsalze krystallisiert erhalten. Paffrath⁹⁾, der die Untersuchungen von Le Heux fortsetzte, verwendete die Fourneausche Methode, weist aber darauf hin, daß die von ihm erhaltenen Estersalze noch durch 2—3% Trimethylaminbromhydrat verunreinigt waren. Es gelang ihm nicht, den Ester der Milchsäure zu erhalten, weil schon der entsprechende Halogenäthylester zu rasch verseift wurde. Cline¹⁰⁾ berichtet ebenfalls über die Unzulänglichkeit der bisherigen Literaturangaben und schlägt zur Veresterung des Cholins die Verwendung der Säureanhydride vor, eine Methode, die allerdings auch schon von Le Heux⁸⁾ angedeutet worden war. Cline beschreibt die Essig-, Propion- und Buttersäureester in Form ihrer reinen Chloride.

Wir hatten uns nun zum Ziel gesetzt, das Cholin mit solchen Säuren zu verestern, denen an sich eine besondere physiologische Bedeutung zukommt, wobei uns Säuren wie Brenztraubensäure, Gallensäuren und ähnliche vorschwebten. Es zeigte sich, daß die oben erwähnten Methoden versagten, da es weder möglich war, die entsprechenden Säurechloride oder Anhydride zu verwenden, noch auch die Halogenäthylester der Säuren in ausreichender Ausbeute zu erhalten und mit Trimethylamin umzusetzen. So erhält man bei Umsetzung des an sich schon in sehr schlechter Ausbeute herzustellenden

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 308 [1930].

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **15**, 544 [1914].

⁶⁾ Bull. Hygien. Laboratory Nr. 73 [1911].

⁷⁾ „Recherches experimentales sur quelques esters de la choline“, Masson et Cie., Paris 1934.

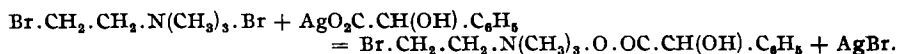
⁸⁾ Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **190**, 280 [1921].

⁹⁾ Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **207**, 247 [1925].

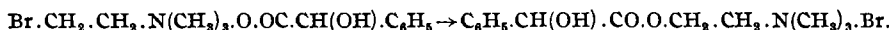
¹⁰⁾ Amer. Pat. 2012268.

Bromäthylesters der Milchsäure mit Trimethylamin ein schwer trennbares Gemisch von Cholinbromid, Milchsäurecholinesterbromid und Trimethylamin-hydrobromid, da durch die Einwirkung der Base bereits eine weitgehende Verseifung des Esters erfolgt ist. Bei der ebenfalls von uns versuchten Einwirkung von Milchsäure auf Cholinchlorid in Gegenwart eines kondensierenden Mittels erhält man eine Substanz, die wahrscheinlich mit der von Schmidt¹¹⁾ und Nothnagel¹²⁾ durch Erhitzen von milchsaurem Cholin erhaltenen und Lactocholin genannten Verbindung identisch ist. Diese stellt offenbar einen Äther-Ester von Milchsäure und Cholin dar, also nicht die von uns gesuchte Verbindung.

Schließlich kam uns eine Beobachtung zu Hilfe, die wir beim Arbeiten mit Salzen der Halogenwasserstoffsäureester des Cholins gemacht hatten. Das Bromcholinbromid (A. W. Hofmann¹²⁾) ist ein gut zugänglicher Stoff. Durch doppelte Umsetzung lassen sich daraus Salze des Bromcholins mit beliebigen Säuren erhalten. Digeriert man z. B. eine Lösung von 1 Mol. Bromcholinbromid mit 1 Mol. mandelsaurem Silber, so scheidet sich quantitativ 1 Mol. Bromsilber aus, und es sind keine Brom-Ionen mehr in der Lösung nachzuweisen. Durch vorsichtiges Eindampfen oder Ausfällen mit einem geeigneten Lösungsmittel erhält man dann das mandelsaure Bromcholin:



Es wurde nun gefunden, daß diese Salze zu einer ganz eigenartigen Umlagerung, die mit einer Umesterung verbunden ist, neigen. Bei dieser Umlagerung vertauscht der als Anion gebundene Säurerest seinen Platz mit dem in der Seitenkette gebundenen Halogen, und es bildet sich das bromwasserstoffsäure Salz des neuen Esters. Man erhält so aus dem mandelsauren Bromcholin das Bromid des Mandelsäure-cholinesters:



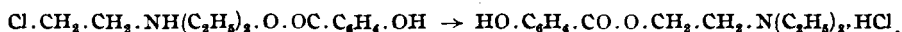
Die Umlagerung erfolgt durch einfaches Erhitzen der Salze, und man kann sich von ihrem schnellen Fortschreiten überzeugen durch Bestimmung des Quotienten von ionisiertem zum gesamt vorhandenen Brom. Während das Ausgangssalz erst nach Verseifung mit Alkali das Brom in mit Silbernitrat fällbarer Form abgibt, steigt die Menge des direkt titrierbaren Halogens nach Maßgabe der erfolgten Umlagerung rasch, bis der obige Quotient annähernd 1 geworden ist. Die Reaktion setzt schon bei gelinder Erwärmung ein, wird oberhalb 50° schneller und verläuft am besten auf dem siedenden Wasserbad, wobei sie in einigen Stunden beendet ist. In einigen der von uns untersuchten Fällen war die Veränderung schon äußerlich sichtbar dadurch, daß zunächst ein Sintern und Schmelzen der Substanz erfolgte, worauf nach beendeter Umlagerung die Masse spontan wieder krystallisierte. Diese Umlagerung findet bei allen von uns untersuchten Salzen (im ganzen etwas über dreißig) statt, und die Reaktion ist auf Säuren der verschiedensten Körperklassen anwendbar, wie aus dem Versuchsteil entnommen werden kann. Es gelang, um nur einige Vertreter verschiedener Gruppen hervorzuheben, nach diesem Verfahren die bromwasserstoffsäuren Salze von Estern des

¹¹⁾ Arch. Pharmaz. **229**, 467 [1891].

¹²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **47**, 558 [1858].

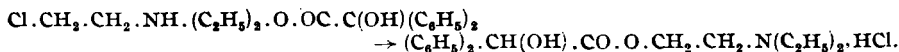
Cholins mit Brenztraubensäure, Cholsäure oder Phenylchinolincarbonsäure herzustellen. Diese Art der Veresterung ist natürlich die denkbar mildeste, da sie ja durch eine Umlagerung im Molekül selbst ohne Einwirkung irgendwelcher Hilfsstoffe vor sich geht und in dauernd neutralem Medium verläuft. Durch Umkrystallisieren erhält man aus dem Reaktionsgemisch die analysenreinen Salze der neuen Ester. Es kommt dabei nur darauf an, solche Lösungsmittel zu wählen, die eine möglichst geringe Hydrolyse der Ester hervorrufen, da diese, wie bekannt, meistens sehr leicht verseifbar sind. Eine geringe Verunreinigung mit Verseifungsprodukten ist manchmal durch Bestimmung des Halogens allein nicht ohne weiteres festzustellen. Wir haben daher vielfach bei den Endprodukten auch die Verseifungszahlen bestimmt, die ein sehr genaues Kriterium für die Reinheit der Estersalze ergeben (Hofmann¹³⁾).

Nachdem diese allgemeine Anwendbarkeit der neuen Reaktion als Methode zur Herstellung von Cholinestern erkannt war, wurde die Untersuchung auch auf die Veresterung anderer Aminoalkohole ausgedehnt und hierbei gefunden, daß sich diese genau so verhalten, wobei man an Stelle der Brom-Derivate die leichter zugänglichen Chlor-Derivate benutzen kann. Salze beliebiger Säuren mit den Chlor-Derivaten tertiärer Amine wie denjenigen des Diäthylamino-äthylalkohols, 3-Diäthylamino-propylalkohols, β -Piperidino-äthylalkohols oder 2,2-Dimethyl-3-diäthylamino-propylalkohols geben die Umlagerung in glatter Reaktion und guten Ausbeuten. So erhält man z. B. aus salicylsaurem Diäthylchloräthylamin das salzsaure Salz des Salicylsäure-diäthylaminoäthylesters:



Auch die Salze des Bromäthylamins lagern sich in derselben Weise um. Da die wohl am leichtesten zugängliche Verbindung dieser Reihe das Diäthylchloräthylamin ist, und darüber hinaus die Ester des Diäthylaminoäthylalkohols zu den wichtigsten Vertretern einer großen Gruppe der modernen Arzneimittel gehören, wurde speziell diese Verbindung zur Ausführung zahlreicher Modellversuche herangezogen.

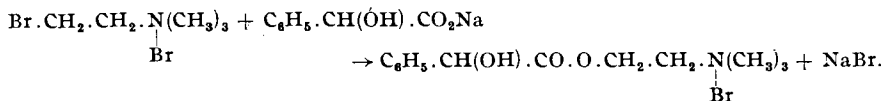
Während man bei der Herstellung der Ausgangssalze für die Cholinester infolge Unbeständigkeit der betr. Halogenalkylbasen darauf angewiesen ist, eine doppelte Umsetzung, vorzugsweise unter Benutzung des Silbersalzes der zu veresternden Säuren, anzuwenden, kann man bei den tertiären Alkylaminoalkylhalogeniden auch so vorgehen, daß man sie in freiem Zustand in Wasser oder einem geeigneten Lösungsmittel mit der Säure neutralisiert. Die Lösungen werden eingedampft und die zurückbleibenden Salze durch Erhitzen umgelagert. Noch bequemer ist es, die durch Neutralisation erhaltene Lösung ohne vorherige Abscheidung der Salze zu erhitzen, wobei die Umlagerung in dieser Lösung eintritt. Die neuen Produkte krystallisieren dann entweder beim Abkühlen direkt aus oder man erhält sie nach Verjagen des Lösungsmittels und kann sie in der üblichen Weise reinigen. Erhitzt man z. B. eine durch Vereinigung äquimolekularer Mengen Benzilsäure und Diäthylchloräthylamin in Isopropylalkohol erhaltene Lösung 2 Stdn. am Rückflußkühler, so krystallisiert beim Abkühlen das salzsaure Salz des Diäthylaminoäthyl-benzilsäure-esters in über 80-proz. Ausbeute aus:



¹³⁾ Helv. chim. Acta 13 II, 138 [1930].

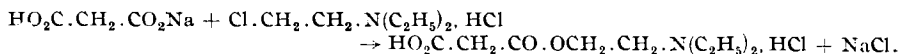
Auch die Salze der Halogenwasserstoffsäureester des Cholins lagern sich beim Erhitzen ihrer Lösungen um. Dabei ist aber die gleichzeitige oder nachträglich auftretende Verseifung der neu gebildeten Ester so erheblich, daß die Aufarbeitung allzu große Schwierigkeiten macht oder nur zu Cholin salzen führt, so daß die trockne Umlagerung für die Herstellung der Cholinester bei weitem vorzuziehen ist.

Die Tendenz zur Umlagerung ist bemerkenswerterweise so groß, daß es auch dann nicht immer notwendig ist, die Ausgangssalze zu isolieren, wenn man sie auf dem Wege einer doppelten Umsetzung gewonnen hat. Es gelingt vielmehr auch durch Erhitzen eines entsprechenden Salzpaares, die Reaktion durchzuführen, z. B.:



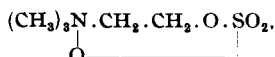
Allerdings tritt die Reaktion dann erst bei Temperaturen um 150° ein, da offenbar das umlagerungsfähige Salz erst durch doppelte Umsetzung in der Schmelze entstehen muß. So gibt z. B. die Mischung von 1 Mol. tropasäurem Kalium und 1 Mol. salzsaurem 2.2-Dimethyl-3-diäthylamino-propylchlorid nach 1-stdg. Erhitzen auf etwa 150° über 80% d. Th. des salzsauren Salzes vom Tropasäureester. Diese Ausführung der doppelten Umsetzung und Umlagerung in einem Arbeitsgang stellt einen interessanten Grenzfall dar, Es ist nämlich bekannt, daß man durch Einwirkung der freien Halogenalkylbasen auf Säuresalze die basischen Ester bekommt, und diese Reaktion bildet eine der üblichen Methoden zur Herstellung dieser Verbindungen. Es muß dabei aber das organisch gebundene Halogen mit dem Kation des angewandten Salzes reagieren, und diese Reaktion geht nur verhältnismäßig langsam vor sich. So wird im Dtsch. Reichs-Pat. 594 085 für die Herstellung des zuletzt genannten Esters eine Reaktionsdauer von 36 Stdn. angegeben, wobei die Umsetzung in Aceton geschieht. Bei Verwendung der freien Halogenalkylbasen läßt sich die Temperatur naturgemäß auch nicht zwecks Erzielung einer schnelleren Umsetzung beliebig steigern, da die meisten dieser Basen in freiem Zustand beim Erhitzen zu einem inneren Ringschluß oder anderweitiger Zersetzung neigen. Bei den quartären Verbindungen läßt sich dieses Verfahren überhaupt nicht anwenden, da es nicht gelingt, die freien Halogenwasserstoffsäure-ester der Choline herzustellen. Nach der von uns aufgefundenen Methode verläuft aber die Umsetzung ganz anders, da sich in der Schmelze der beiden Salze zuerst die doppelte Umsetzung als Ionenreaktion spontan abspielt und anschließend erst die Umlagerung vor sich geht. Obwohl sich also rein äußerlich die Mischungen nur dadurch unterscheiden, daß das eine Mal in basischem, das andere Mal in neutralem Medium gearbeitet wird, ist der Reaktionsmechanismus ein wesentlich anderer.

Die neue Methode erlaubt auch die partielle Veresterung mehrbasischer Säuren. So erhält man durch Erhitzen von saurem phthalsäuren Natrium mit salzsaurem Diäthylchloräthylamin auf 110° den Phthalsäuremono-diäthylamino-äthylester und analog die sauren Adipinsäure- und Malonsäure-ester, z. B.:



Diese Verbindungen konnten nicht krystallisiert erhalten werden, ergaben aber genaue Analysenwerte.

Das Verhalten von Salzen der Halogenwasserstoffsäure-ester der Aminoalkohole mit anorganischen Säuren ist nicht ganz so übersichtlich wie die bisher geschilderten Fälle. Es steht fest, daß auch diese Salze sich umlagern, denn es tritt sehr bald ionisiertes Halogen auf. Die Umlagerung führt aber nicht zu einheitlichen Körpern, sondern es bilden sich Gemische von Verbindungen, die wir mit Rücksicht auf ihre nur geringe pharmakologische Bedeutung nicht im einzelnen untersucht haben. So wurde festgestellt, daß das Bromcholinulfat beim Erhitzen z. Tl. in eine Verbindung übergeht, die völlig bromfrei ist, und in der die Schwefelsäure gleichzeitig als Ester und als Säurerest gebunden ist. Die Verbindung ist leicht wasserlöslich, reagiert neutral und ergibt in der Kälte mit Bariumchlorid keine Fällung. Diese tritt aber beim Erhitzen auf. Wahrscheinlich handelt es sich um die Verbindung:



die Ernst Schmidt¹⁴⁾ durch 7 Tage langes Erhitzen von Bromcholinbromid mit 2 Mol. Silbersulfat erhalten hat. Auch diese Angabe beweist wieder, wie schwer es ist, das in der Seitenkette gebundene Halogen durch einen Säurerest zu ersetzen, wenn man dies mittels direkter Einwirkung eines Metallsalzes dieser Säure erreichen will. Stellt man aber zuerst das Salz dieser Säure mit dem Halogenwasserstoffsäureester des Aminoalkohols her und unterwirft dieses Salz der Umlagerung, so ist die Umesterung in einigen Stunden beendet.

Ebenso tritt beim Erhitzen des phosphorsauren Bromcholins und des phosphorsauren Diäthylchloräthylamins eine Umlagerung ein, die sich durch Auftreten von ionisiertem Halogen kenntlich macht. Es gelang aber noch nicht, aus dem Reaktionsgemisch eine reine Verbindung zu isolieren, was wegen der Beziehungen zu den Lecithinen von einigem Interesse wäre.

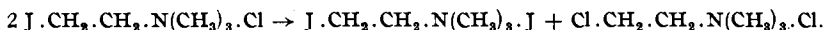
Schließlich wurde noch gefunden, daß auch die halogenwasserstoffsäuren Salze der Halogenwasserstoffsäureester einer Umlagerung fähig sind, wenn bei den Ausgangssalzen die salzbildende Säure von der esterbildenden verschieden ist. Hierbei gilt offenbar die Regel, daß in der Reihe Jod—Brom—Chlor—Rhodan jeder Säurerest nur durch einen der in dieser Reihe vorhergehenden am Stickstoff ersetzt wird. So geht Bromcholinrhodanid in Rhodancholinbromid über:



Aus rhodanwasserstoffsäurem Chloräthyl-diäthylamin erhält man analog das salzsaure Salz des Rhodanwasserstoffsäure-diäthylaminoäthylesters. Während die Reaktion beim Rhodan mit guten Ausbeuten zu reinen Körpern führt, ergaben sich in den anderen untersuchten Fällen des Platzwechsels zwischen Halogenen nur schwer trennbare Gemische. Bei der Umsetzung von Bromcholinbromid mit Chlorsilber in wäßriger Aufschwemmung erhält man nach kurzer Zeit eine Lösung, in der kein ionisiertes Brom mehr nachzuweisen ist, die also Bromcholinchlorid enthält. Beim Eindampfen dieser Lösung und Erhitzen des Rückstandes tritt wieder ionisiertes Brom auf, ohne daß aber das ionisierte Chlor ganz verschwindet. Beim Aufarbeiten

¹⁴⁾ A. 337, 78 [1904].

erhält man dann etwas Bromcholinbromid neben Chlorcholinchlorid und weiteren nicht untersuchten Verbindungen. Ebenso läßt sich aus der durch Erhitzen von Jodcholinchlorid erhaltenen Substanz Jodcholinjodid und Chlorcholinchlorid isolieren. Es liegt hier also eine Umlagerung vor, die auch als Disproportionierung bezeichnet werden könnte:

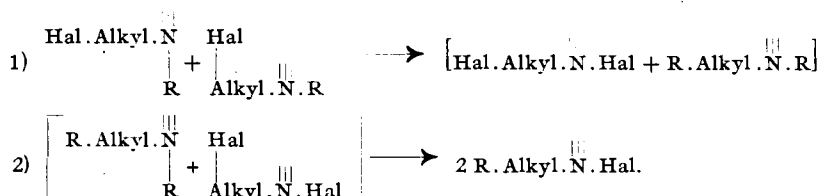


Auf diese Verhältnisse wird weiter unten noch einmal eingegangen. Hingegen bekommt man beim Erhitzen von Bromcholinjodid kein ionisiertes Brom, da nach der oben aufgestellten Regel das Brom nicht instande ist, das in der Reihe vor ihm stehende Jod am Stickstoff zu ersetzen.

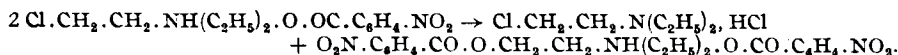
Die neue Umlagerungsreaktion ist besonders bemerkenswert durch die Leichtigkeit, mit der ein als Anion fungierender Säurerest in eine Esterbindung verschoben wird, während gleichzeitig das esterartige gebundene Halogen in ionisierte Form übergeht. Eine Analogie zu dieser Verschiebung konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Es soll daher versucht werden, dem Vorgang die Deutung einer intramolekularen doppelten Umsetzung zu geben, indem man das den Ausgangsstoff bildende Salz des Halogenwasserstoffsäure-esters des Aminoalkohols in seiner doppelten Eigenschaft einmal als Halogenalkyl, das andere Mal als Säuresalz betrachtet. Die Umsetzung von Halogenalkyl und Säuresalz führt aber zu Estern:

$\text{R} \cdot \text{X} + \text{Hal} \cdot \text{Alkyl} \rightarrow \text{R} \cdot \text{Alkyl} + \text{X} \cdot \text{Hal}$, wobei R einen Säurerest, X ein Kation bedeutet.

Man könnte demnach die Umlagerung als intramolekulare doppelte Umsetzung so formulieren:

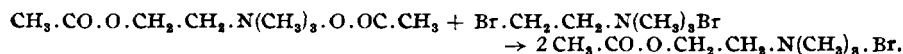


Das würde also bedeuten, daß sich intermediär das halogenwasserstoffsäure Salz des Halogenwasserstoffsäure-esters bildet. Obwohl diese Formulierung mehr den Charakter einer schematischen Arbeitshypothese bilden sollte, findet sie eine gewisse Stütze in dem Umstand, daß man bei vorzeitigem Abbruch der Umlagerung tatsächlich die beiden in der Reaktionsgleichung 1) auf der rechten Seite stehenden Produkte nachweisen kann. Es würde sich also um eine ähnliche Disproportionierung handeln wie die oben bei dem Platzwechsel zwischen den Halogenen angenommene. Unterbricht man z. B. die Umlagerung des mandelsauren Bromcholins, wenn das Verhältnis von ionisiertem zu Gesamtbrom 1:2 beträgt, und krystallisiert die Mischung aus Alkohol um, so erhält man erhebliche Mengen Bromcholinbromid. Bei vorzeitiger Unterbrechung der Umlagerung von *p*-nitrobenzoesaurem Diäthylchloräthylamin kann man aus dem Gemisch sowohl salzsaures Diäthylchloräthylamin als auch das *p*-nitrobenzoesaure Salz vom *p*-Nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthylester isolieren:



Aus der letzteren Verbindung läßt sich durch Ansäuern der salzförmig gebundene Teil der Nitrobenzoesäure direkt fällen, während der esterartig gebundene erst nach Erhitzen mit Salzsäure abgespalten und direkt nachweisbar wird.

Verwendet man zur Umlagerung Salze des Jodwasserstoffsäureesters des Cholins, so gelingt es häufig, größere Mengen neu gebildeten Jodcholinjodids zu finden, ja die Reaktion bleibt in gewissen Fällen auf diesem Punkt stehen. Auf der anderen Seite ist es auch möglich, die Reaktion so zu leiten, daß man nur den Vorgang der Gleichung 2) sich abspielen läßt. So kann man feststellen, daß beim Erhitzen einer Mischung von Acetylcholinacetat und Bromcholinbromid ebenfalls das organisch gebundene Brom völlig in ionisierte Form übergeht, und es läßt sich in der Reaktionsmasse Acetylcholinbromid nachweisen:



Es sei betont, daß diese Erklärung der Umlagerung noch nicht gesichert ist, sondern einer weiteren Bearbeitung bedarf, die wir uns vorbehalten wollen. Es bleibt auch noch die Frage zu prüfen, ob nur die Halogenwasserstoffsäureester der Aminoalkohole einer derartigen Umlagerung fähig sind, oder ob es sich hier um einen Sonderfall einer allgemeinen Regel handelt, wonach ein Platzwechsel zwischen 2 verschiedenen Säureresten, von denen der eine esterartig, der andere säurebildend an einem Aminoalkohol gebunden ist, stattfindet, wenn diese Säuren bestimmte Bedingungen erfüllen, die es gestatten, sie in eine Rangordnung noch unbekannter Art einzureihen.

Beschreibung der Versuche.

Milchsäure-cholinesterbromid.

147 Tle. Bromcholinbromid werden in etwa 800 Tln. Wasser gelöst und unter Schütteln 124 Tle. milchsaures Silber zugesetzt. Hierbei verwandelt sich das weiße Silbersalz in gelbes Bromsilber, und die Umsetzung ist nach ungefähr 10 Min. beendet. In der überstehenden Lösung lassen sich keine Brom-Ionen mehr nachweisen. Nun wird vom Bromsilber abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingeeengt. (Merkwürdigerweise ist hierbei, wie auch bei den folgenden Umsetzungen, in den Lösungen immer etwas Halogensilber gelöst, welches erst bei mehrfachem Eindampfen oder Abtrennen mit organischen Lösungsmitteln ausgeschieden wird. Fourneau⁵⁾ hatte bereits auf diese Erscheinung hingewiesen und versuchte, sie auf die Seifenwirkung der gelösten Cholinsalze zurückzuführen.) Man trennt von noch ausgeschiedenem Bromsilber ab und dampft dann zur Trockne ein, wobei zuerst ein Krystallbrei hinterbleibt, der bei weiterem Erhitzen einen sirupartigen Rückstand ergibt. Diesen beläßt man 6 Stdn. bei etwa 90° und kann dabei durch Entnahme von Proben das allmählich stärker werdende Auftreten von ionisiertem Brom beobachten. Sobald der Bromwert nicht mehr ansteigt, wird der Rückstand aufgearbeitet, und zwar am besten durch Umkrystallisieren aus Butylalkohol. Hierbei scheidet sich der größte Teil des neuen Salzes beim Abkühlen rein ab. Aus der eingeeengten Mutterlauge erhält man durch Füllen mit Äther und nochmaligem Umkrystallisieren dann noch weitere Mengen des Estersalzes. Bei einigen Versuchen stellte sich heraus,

daß noch in der umkrystallisierten Substanz Spuren von Bromsilber enthalten waren; man konnte diese nur entfernen, indem man das Ganze in Wasser löste und auf etwa 60° erwärmte. Hierbei ballte sich das Bromsilber zusammen und konnte abfiltriert werden, worauf man durch vorsichtiges Eindampfen der wäßrigen Lösung und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Butanol zu reinem und in Wasser klar löslichem Milchsäure-cholinesterbromid gelangte. Ausb. 120 g (79% d. Th.) hygroskopische farblose Krystalle.

0.5321 g Sbst.: 20.75 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₈H₁₈O₃NBr (256). Ber. Br 31.22. Gef. Br 31.20.

Mandelsäure-cholinesterbromid.

1) 24.7 Tle. Bromcholinbromid werden mit 25.9 Tln. mandelsaurem Silber wie oben in wäßr. Lösung umgesetzt und die Lösung eingedampft. Die Umlagerung geht hier besonders leicht vor sich, so daß schon beim Eindampfen ionisiertes Brom auftritt. Man beläßt den Rückstand 3 Stdn. bei 90°, wobei er vollkommen durchschmilzt, und erhält nach dem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol 25.8 Tle. (81.2% d. Th.) des neuen Salzes in leicht wasserlöslichen Krystallen vom Schmp. 152—154°.

0.6004 g Sbst.: 18.85 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₁₃H₂₀O₃NBr (318). Ber. Br 25.16. Gef. Br 25.10.

2) 12.3 Tle. Bromcholinbromid werden mit 8.7 Tln. mandelsaurem Natrium gut gemischt und im Ölbad langsam erhitzt. Bei einer Außentemperatur von 165° zeigt die Mischung eine Temperatur von 145° und fängt dabei an zu sintern. Darauf wird die Heizung entfernt, der Inhalt gut durchgearbeitet und abkühlen gelassen. Das Gemisch wird in heißem Butanol aufgenommen und vom Bromnatrium abfiltriert. Beim Abkühlen krystallisieren 12 g (75.5% d. Th.) des Mandelsäure-cholinesterbromids, das nach noch 2-maligem Umkrystallisieren aus Butanol analysenrein erhalten wird.

0.2374 g Sbst.: 7.45 ccm n_{10} -AgNO₃.

Ber. Br 25.16. Gef. Br 25.10.

Brenztraubensäure-cholinesterbromid.

24.7 Tle. Bromcholinbromid werden in Methanol gelöst und mit 19.5 Tln. brenztraubensaurem Silber verrührt. Die vom ausgeschiedenen Bromsilber befreite Lösung wird im Vak. bei etwa 30° eingedampft und der Rückstand 4 Stdn. im Ölbad auf 85—95° erhitzt. Entnommene Proben zeigen nach 1/2 Stde. einen Gehalt von 18.3% Brom an, nach 1 Stde. einen Gehalt von 25.8%, nach 2 1/2 Stdn. 28.6% und nach 3 1/2 Stdn. 30%. Der Kolbeninhalt wird mit absol. Alkohol herausgelöst, im Vak. wieder etwas eingengt und mit Äther gefällt. Hierbei scheidet sich die Substanz zunächst harzig aus, der Äther reagiert kongosauer durch etwas darin gelöste Brenztraubensäure. Die Substanz wird durch mehrmaliges Verreiben mit trockenem Äther und Stehenlassen im Vak.-Exsiccator fest. Ausb. 19.8 g (78% d. Th.).

0.3572 g Sbst.: 14.05 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₈H₁₆O₃NBr (254). Ber. Br 31.50. Gef. Br 31.50.

Die Verseifungszahl wird bestimmt durch Stehenlassen einer eingewogenen Menge mit überschüss. n_{10} -Natronlauge und Zurücktitrieren des Überschlusses nach 2 Stdn. 0.3368 g Sbst. verbr. 13.4 ccm n_{10} -NaOH (ber. 13.26 ccm).

Phenylchinolincarbonsäure-cholinesterbromid.

Durch Behandeln einer Lösung von 24.7 Tln. Bromcholinbromid in Wasser mit 39 Tln. phenylchinolincarbonsaurem Silber und Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man zunächst ein durchsichtiges Harz, das nach einiger Zeit schmilzt und nach weiterem Erhitzen wieder zu krystallisieren anfängt. Nach 8-stdg. Erhitzen im kochenden Wasserbad wird die Substanz aus Isopropylalkohol 2-mal umkrystallisiert, wobei man 23.9 g (57.4% d. Th.) der neuen Verbindung erhält. Das Salz bildet schwach gelbliche, leicht wasserlösliche Krystalle vom Schmp. 210—212°.

0.6902 g Sbst.: 16.55 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₂₁H₂₃O₂N₂Br (415). Ber. Br 19.20, Gef. Br 19.18.

Desoxycholsäure-cholinesterbromid.

Durch Umsetzung von Silbernitrat mit Desoxycholsäure in ammoniakalischer Lösung erhält man das desoxycholsaure Silber, wobei zwecks Erzielung eines filtrierbaren Niederschlages in einer Lösung gearbeitet werden muß, die etwa 50% Methanol enthält. Es gelingt nicht, durch Trocknen des Niederschlages das Wasser bzw. das Lösungsmittel zu entfernen, sondern man erhält nur ein Salz, das etwa 17.5% Silber statt der berechneten 21.6% aufweist. Es wurde daher so verfahren, daß man von einer äquivalenten Menge Desoxycholsäure ausging, diese quantitativ in ihr Silbersalz überführte und dieses dann weiter umsetzte ohne Rücksicht darauf, ob noch Lösungsmittel bzw. Wasser darin enthalten war. Es wird so das aus 22 g Desoxycholsäure gewonnene Silbersalz mit 13 g Bromcholinbromid in Wasser umgesetzt, wobei sich der gesamte Gefäßinhalt gallertartig verdickt. Man versetzt mit derselben Menge Methanol, worauf man von dem ausgeschiedenen Bromsilber leicht abfiltrieren kann. Man erhält 10 g Bromsilber (ber. 10.5 g). Das Filtrat wird im Vak. eingedampft und der Rückstand 6 Stdn. auf 60—65° erhitzt. Hierbei wird die Substanz schaumig und spröde, und man muß sie mehrfach zerkleinern und verreiben, um eine möglichst gleichmäßige Erhitzung zu erreichen. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Butanol-Äther erhält man 21.9 g (75% d. Th.) der neuen Verbindung als leicht wasserlösliches, gut krystallisierendes Salz vom Schmp. 232—234° (Zers.).

0.6498 g Sbst.: 11.6 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₂₀H₃₂O₄NBr (558). Ber. Br 14.34, Gef. Br 14.3.

Verseifungszahl: 0.3706 g Sbst. verbr. 6.7 ccm n_{10} -NaOH (ber. 6.64 ccm).

Cholsäure-cholinesterbromid.

Das Silbersalz der Cholsäure läßt sich in normaler Weise erhalten durch Versetzen einer neutralen Lösung von cholsaurem Ammoniak mit Silbernitrat. Auch hierbei muß Methanol zugesetzt werden, um ein filtrierbares Salz zu erhalten. Es wurden 16.8 g Bromcholinbromid mit 35 g cholsaurem Silber behandelt, vom Bromsilber abfiltriert und das Filtrat im Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand stellt harte Brocken dar, die gepulvert werden. Das Pulver wird 8 Stdn. auf 100° erhitzt, die Substanz dann mit Alkohol heiß extrahiert, vom Unlöslichen abfiltriert, eingedampft und der Rückstand aus Butanol-Äther umkrystallisiert. In Wasser leicht lösliche Krystalle vom Schmp. 236—238° (Zers.).

0.5879 g Sbst.: 10.1 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₂₀H₃₂O₅NBr (574). Ber. Br 13.95, Gef. Br 13.75.

Verseifungszahl: 0.7880 g Sbst. verbr. 13.8 ccm n_{10} -NaOH (ber. 13.8 ccm).

Rhodanwasserstoffsäure-cholinesterbromid.

49 Tle. Bromcholinbromid werden in Wasser gelöst und nach und nach mit 33.1 Tln. Rhodansilber versetzt. Da die Umsetzung in der Kälte nur zögernd und unvollständig verläuft, wird auf etwa 60° erwärmt, wobei das weiße Rhodansilber spontan in gelbes Bromsilber übergeht. Die Lösung gibt die charakteristischen Rhodanreaktionen. Sie wird im Vak. eingedampft, wobei der Rückstand krystallisiert. Schon hierbei geht die Umlagerung zu einem erheblichen Teil vor sich, denn man findet bereits große Mengen ionisierten Broms wieder. Man erhitzt dann noch 1 Stde. auf 70°, wobei die Rhodanreaktion immer schwächer wird. Die erhaltene Krystallmasse wird 2-mal aus Alkohol umkrystallisiert; man erhält 36 Tle. (80% d. Th.) der neuen Verbindung als farbloses wasserlösliches Salz, das mit Eisensalzen keine Rotfärbung mehr ergibt. Beim Versetzen mit Alkali tritt starker Lauchgeruch auf.

0.3632 g Sbst.: 15.95 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.3022 g Sbst.: 26.5 ccm n_{10} -HCl (nach Kjeldahl).

C₆H₁₂N₂BrS (225). Ber. Br 35.50, N 12.44. Gef. Br 35.19, N 12.30.

Rhodanwasserstoffsäure-diäthylaminoäthylester-chlorhydrat.

25.5 g Diäthylchloräthylamin werden in Alkohol gelöst und mit einer alkohol. Lösung von Rhodanwasserstoffsäure genau neutralisiert. Die Lösung wird im Vak. eingedampft und der Rückstand 6 Stdn. auf 90—95° erhitzt. Die Schmelze zeigt immer noch deutliche Rhodanreaktion, die durch weiteres Erhitzen nicht zum Verschwinden zu bringen ist. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Butanol erhält man sie aber rhodanfrei. Aus den im Vak. eingedampften Mutterlaugen wird die Base mit Alkali frei gemacht, mit Äther extrahiert und aus der ätherischen Lösung mit ätherischer Salzsäure wieder das Chlorhydrat ausgefällt und aus Butanol umkrystallisiert. Ausb. etwa 20.5 g reines Salz (56% d. Th.).

0.2458 g Sbst.: 12.6 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₇H₁₆N₂ClS (194.5). Ber. Cl 18.24. Gef. Cl 18.24.

Benzilsäure-diäthylaminoäthylester-chlorhydrat.

1) 11.4 g Benzilsäure werden in 40 ccm Isopropanol gelöst und mit 7 g Diäthylchloräthylamin neutralisiert. Man erhitzt 2 Stdn. am Rückflußkühler und kühlt dann ab, wobei die Verbindung auskrystallisiert. Nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol erhält man 15 g (82.7% d. Th.) des salzsauren Salzes vom Schmp. 173—174.5°.

0.4014 g Sbst.: 11.15 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₂₀H₂₆O₃NCl (363.5). Ber. Cl 9.78. Gef. Cl 9.85.

Das Salz ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Beim Versetzen der wäßrigen Lösung mit Pottasche erhält man die freie Base vom Schmp. 50° bis 51°.

2) 10 Tle. benzilsaures Natrium werden mit 7 Tln. salzsaurem Diäthylchloräthylamin vermischt und im Ölbad erhitzt. Bei 130° beginnt die Mischung zu sintern, schmilzt dann durch und erstarrt plötzlich wieder. Man beläßt noch kurze Zeit bei 140° und nimmt den Kolbeninhalt mit heißem Isopropylalkohol auf, trennt vom Kochsalz ab und läßt aus-

krystallisieren. Ausb. 11.6 g (80% d. Th.) salzsaurer Benzilsäure-diäthylaminoäthylester. Nach Umkrystallisieren aus absol. Alkohol Schmp. 174—175°.

0.3104 g Sbst.: 8.7 ccm $n_{D_{10}}\text{-AgNO}_3$.

Ber. Cl 9.78. Gef. Cl 9.95.

Benzoessäure-[β -piperidino-äthyl]-ester-chlorhydrat.

15 g β -Piperidino-äthylchlorid und 12.2 g Benzoessäure werden in 70 ccm Alkohol gelöst und die Lösung bei etwa 45° im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird 2 Stdn. bei 55° belassen, wobei er allmählich erstarrt. Das Produkt wird zerkleinert und wieder 6 Stdn. auf 85° erhitzt, dann in Butanol heiß gelöst, von einer geringen Menge Ungelöstem abfiltriert und mit etwas Äther versetzt. Nach kurzer Zeit krystallisiert das salzsaure Salz vom Schmp. 176° aus.

0.3034 g Sbst.: 11.25 ccm $n_{D_{10}}\text{-AgNO}_3$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (269.5). Ber. Cl 13.18, Gef. Cl 13.18.

Die Ausbeute beträgt etwa 50% d. Th.; eine weitere Menge ist durch Aufarbeiten der Mutterlaugen zu gewinnen.

Salicylsäure-diäthylaminoäthylester-chlorhydrat.

Man neutralisiert 15.7 Tle. Salicylsäure in Alkohol mit 15.5 Tln. Diäthylchloräthylamin und dampft die Lösung unter vermindertem Druck bei 40—45° ein. Man erhitzt den Rückstand 2 Stdn. auf 70° und weitere 10 Stdn. auf 90—100° und krystallisiert das Reaktionsprodukt aus Aceton um. Man erhält das salzsaure Salz vom Schmp. 144—145°. Ausb. etwa 70% d. Th. In Wasser leicht lösliche Krystalle von saurer Reaktion.

0.3169 g Sbst.: 11.65 ccm $n_{D_{10}}\text{-AgNO}_3$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}$ (273.5). Ber. Cl 12.96. Gef. Cl 13.05.

Zimtsäure-[3-diäthylamino-propyl]-ester-chlorhydrat.

14.8 g Zimtsäure und 14.9 g Diäthyl-[γ -chlor-propyl]-amin werden in 100 ccm Alkohol gelöst und das Lösungsmittel im Vak. verjagt. Der Rückstand wird 8 Stdn. auf 85—90° erhitzt, wobei zum Schluß die Schmelze zu krystallisieren beginnt. Der Kolbeninhalt erstarrt nach dem Abkühlen beim Umrühren zu einem Krystallbrei, der durch Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol das salzsaure Salz vom Schmp. 131—133° als leicht wasserlösliches Produkt ergibt.

0.4972 g Sbst.: 16.45 ccm $n_{D_{10}}\text{-AgNO}_3$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NCl}$ (297.5). Ber. Cl 11.94. Gef. Cl 11.77.

Mandelsäure-diäthylaminoäthyl-ester.

15.2 g Mandelsäure werden in Isopropylalkohol gelöst und mit 13.5 g Diäthylchloräthylamin neutralisiert. Man erhitzt die Lösung 4 Stdn. am Rückflußkühler. Beim Eindampfen hinterbleibt das salzsaure Salz der neuen Verbindung als zähes Öl, das in Alkohol leicht löslich, in Äther und Benzol unlöslich ist. Es gelang nicht, dieses Salz zum Krystallisieren zu bringen. Löst man das Salz in Wasser, fällt die Base mit Soda, nimmt mit

Äther auf und wäscht den Äther mit kaltem Wasser gut aus, so erhält man beim Eindampfen des Äthers die Esterbase als wasserunlösliches Öl.

0.2560 g Sbst. verbr. 10.3 ccm n_{10} -HCl (ber. 10.2 ccm).

Die Base läßt sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren. Es konnte kein kristallisiertes Salz erhalten werden.

d, l-Tropasäure-ester des 2.2-Dimethyl-3-diäthylamino-propylalkohols.

1) 5.15 g *d, l*-tropasäures Kalium werden mit 5.35 g salzsaurem 2.2-Dimethyl-3-diäthylaminopropylchlorid gut gemischt und im Ölbad allmählich erhitzt. Sobald die Innentemperatur 80° erreicht hat, fällt die Substanz etwas zusammen. Man steigert die Temperatur langsam. Bei 140° ist das Gemisch zähflüssig geworden; es wird unter gutem Durchkneten bis 170° erhitzt. Die Gesamtdauer der Reaktion beträgt etwa 1 Stde. Man löst den Kolbeninhalt in Wasser und fällen die gebildete Esterbase mit Natronlauge aus. Nach dem Aufnehmen in Äther, Trocknen und Verjagen des Lösungsmittels erhält man 6.3 g Base (81.6% d. Th.). Die Base ergibt in absol. Alkohol ein phosphorsaures Salz vom Schmp. 138—140°.

2) 4.1 g *d, l*-Tropasäure werden mit 4.5 g 2.2-Dimethyl-3-diäthylaminopropylchlorid vermischt und langsam im Ölbad erhitzt. Der Kolbeninhalt stellt zunächst eine aus 2 Schichten bestehende Schmelze dar, die bei allmählicher Steigerung der Temperatur auf 160—170° homogen wird. Nach 1 Stde. wird abgekühlt, der Kolbeninhalt in Wasser gelöst und wie oben aufgearbeitet. Ausb. etwa 80% d. Th.

Adipinsäure-mono-[β -diäthylamino-äthyl]-ester-chlorhydrat.

16.8 g saures adipinsäures Natrium werden mit 17.2 g salzsaurem Diäthylchloräthylamin gemischt und im Ölbad erhitzt. Die Mischung ist bei 95° durchgeschmolzen. Man erhitzt sie dann noch 2 Stdn. auf 110°, löst den Kolbeninhalt in absol. Alkohol und filtriert vom ungelösten Kochsalz ab. Das Filtrat wird im Vak. konzentriert und mit trockenem Äther gefällt. Der ölige Rückstand wird wieder in Wasser gelöst und mit Äther wiederholt extrahiert, wobei saure Anteile in das Lösungsmittel übergehen. Man dampft dann die wäßr. Lösung im Vak. wieder zur Trockne. Das hinterbleibende Öl zeigt einen Chlorgehalt von 12.3%. Man löst in Butanol heiß auf und trennt nach dem Abkühlen von wenig Auskrystallisiertem (Adipinsäure) ab. Man versetzt dann mit überschüss. trockenem Äther und wäscht das abgeschiedene Öl mehrfach mit Äther aus. Nach dem Trocknen zur Konstanz in der Vak.-Pistole erhält man 14.4 g (50% d. Th.) eines lackmus-sauer reagierenden, leicht wasserlöslichen Harzes.

0.3398 g Sbst.: 11.95 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.5384 g Sbst.: 20.48 ccm n_{10} -HCl (nach Kjeldahl).

$C_{12}H_{24}O_4NCl$ (281.5). Ber. N 5.0, Cl 12.62. Gef. N 5.3, Cl 12.51.

0.2778 g Sbst. verbr. 9.95 ccm n_{10} -NaOH (ber. 9.86 ccm).

Phthalsäure-mono-[β -diäthylamino-äthyl]-ester-chlorhydrat.

18.8 g saures phthalsäures Natrium werden mit 17.2 g salzsaurem Diäthylchloräthylamin gemischt und im Ölbad 10 Stdn. bei 110° erhitzt. Man nimmt mit absol. Alkohol auf, trennt vom Kochsalz ab und fällt das

im Vak. konzentrierte klare Filtrat mit trockenem Äther. Es wird mit Äther gut ausgewaschen, der Rückstand in Aceton gelöst und wieder mit Äther gefällt. Ausb. 23.9 g (79.4% d. Th.).

0.2128 g Sbst.: 7.05 ccm n_{10}° -AgNO₃.

C₁₄H₂₀O₄NCl (301.5). Ber. Cl 11.79. Gef. Cl 11.75.

0.3192 g Sbst. verbr. 10.60 ccm n_{10}° -NaOH (ber. 10.60 ccm).

Verseifungszahl: 0.3344 g Sbst. verbr. 21.49 ccm n_{10}° -NaOH (ber. 22.20 ccm).

***p*-Nitrobenzoesaures Salz des *p*-Nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-esters.**

Beispiel einer unvollständigen Umlagerung.

Zu einer Aufschlammung von 7 g *p*-Nitrobenzoesäure in 25 ccm Isopropylalkohol gibt man eine Lösung von 6 g Diäthylchloräthylamin, in derselben Menge Isopropylalkohol, wobei alles in Lösung geht. Man kocht kurz auf und kühlt ab. Die ausgeschiedene Substanz (9 g) ist in Wasser wenig löslich, reagiert lackmus-neutral und enthält weder ionisiertes, noch organisch gebundenes Chlor. Sie läßt sich aus Isopropylalkohol umkrystallisieren und zeigt dann den Zers.-Pkt. 125—129°. Beim Versetzen mit Salzsäure in der Kälte erhält man die freie *p*-Nitrobenzoesäure vom Schmp. 237—238°. Erhitzt man dann das Filtrat weiter mit Salzsäure, so scheidet sich nach und nach eine weitere Menge *p*-Nitrobenzoesäure aus, die durch Verseifung des Esters entstanden ist.

Versetzt man das Salz mit Pottasche und schüttelt die erhaltene Base mit Äther aus, so läßt sie sich mittels alkohol. Salzsäure in das bekannte salzsaure Salz überführen. Nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol Schmp. 174.5—176°.

0.4058 g Sbst.: 13.35 ccm n_{10}° -AgNO₃.

C₁₃H₁₉O₄N₂Cl (302.5). Ber. Cl 11.73. Gef. Cl 11.69.

Das isopropylalkoholische Filtrat von der ursprünglichen Umsetzung wird im Vak. eingedampft und mit Äther versetzt. Man erhält das leicht wasserlösliche salzsaure Diäthylchloräthylamin, das nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther oder Aceton-Äther die richtigen Analysenwerte ergibt.

279. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Über das Pyracridon (= α -Chinochinolon) (XIV. Mitteil. über Peganin).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 11. Juli 1938.)

Beim Verschmelzen von 2-Chlor-pyridin-carbonsäure-(5) (6-Chlor-nicotinsäure, Ia) mit Anthranilsäure erhielt A. Reissert¹⁾ eine Carbonsäure C₁₃H₈O₃N₂, welcher er die Formel II zuerteilte. Die daraus durch Decarboxylierung entstehende hellgelbe Verbindung vom Schmp. 210° faßte er demgemäß als α -Chinochinolon (III) auf. Es ist eine charakteristische einsäurige Base, die wohlkrystallisierte Salze liefert.

O. Seide²⁾ hat eine Verbindung mit fast übereinstimmenden Eigenschaften dargestellt, indem er 2-Amino-pyridin mit 2-Chlor-benzoe-

¹⁾ B. 28, 119 [1895].

²⁾ A. 440, 311 [1924].