

Über die Umlagerung des Chinidins (Conchinins) und Cinchonidins durch Schwefelsäure

von

Dr. Fritz Paneth.

Aus dem II. chemischen Universitätslaboratorium in Wien.

(Mit 3 Textfiguren.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Jänner 1911.)

Über die Umlagerung des Chinidins (Conchinins) durch Schwefelsäure.

Die Kenntnis der Umlagerungen, die Chinaalkaloide durch die Einwirkung von Säuren erleiden, hat in letzter Zeit durch eine Arbeit von Pfannl eine Bereicherung erfahren. Pfannl hat das Conchinin untersucht und gefunden, daß daraus bei der Behandlung mit 25normaler Schwefelsäure in der Hitze neben Sulfonsäuren eine neue Base, das Isoconchinin, entsteht; ein zweites Umlagerungsprodukt war nicht nachzuweisen. Auch beim Cinchonin bildet sich (Hesse, *Annalen*, 276, 95; Skraup, *Monatshefte für Chemie*, 22, 171) zuerst nur ein Isomeres, das α -*i*-Cinchonin; bei weiterer Einwirkung von Schwefelsäure aber entstehen noch β -*i*- und *allo*-Cinchonin. Durch vorliegende Arbeit sollte nun festgestellt werden, ob sich durch energischere Einwirkung von Schwefelsäure auch beim Conchinin neben der von Pfannl isolierten Base noch andere Umlagerungsprodukte erzielen lassen.

Zunächst wurde der Versuch mit der von Pfannl angewendeten Schwefelsäurekonzentration wiederholt, mit der einzigen Änderung, daß statt 2 Stunden diesmal 9 Stunden erhitzt wurde; das Resultat wurde dadurch nicht beeinflußt, es

fanden sich unverändertes Conchinin, Sulfonsäuren und Isoconchinin in demselben Verhältnis vor wie nach zweistündigem Erhitzen. Wie im experimentellen Teile näher ausgeführt wird, entspricht dieses Ergebnis auch völlig den Erwartungen, die man auf Grund der mit einer Vorprobe gemachten Polarisationsbestimmungen hegen konnte.

Wesentlich anders aber waren die Resultate bei der Verwendung von konzentrierter (96prozentiger = 36normaler) Schwefelsäure. Diese wirkt — zum Unterschied von 25normaler — schon bei Zimmertemperatur verändernd auf das Conchinin ein; zwei Untersuchungen, die mit ihr angestellt wurden — die eine bei Zimmertemperatur, die andere in der Hitze — führten übereinstimmend zu dem merkwürdigen Resultat, daß neben großen Mengen (bis 86%) Sulfonsäuren nur unverändertes Conchinin, also weder Isoconchinin noch ein anderes Isomeres festgestellt werden konnte. Während demnach 25-normale Schwefelsäure auf Conchinin zugleich umlagernd und sulfonierend wirkt, wirkt konzentrierte nur sulfonierend.

Diese auffallende Erscheinung, daß zwei Säuren von nur mäßig verschiedener Konzentration ein so differentes Verhalten gegen Chinaalkaloide zeigen, scheint übrigens nicht vereinzelt dazustehen; neuere Versuche, die von Ziffer in diesem Laboratorium angestellt wurden, haben ergeben, daß beim Cinchonin die Umlagerung in die Isomere nur von Schwefelsäure bis zu 96% H_2SO_4 -Gehalt bewirkt wird, während bei wasserfreier Schwefelsäure die Hauptreaktion in der Bildung von Sulfonsäuren (bis über 90%) besteht, und die geringen Mengen nicht angegriffener Base wahrscheinlich unverändertes Cinchonin sind. Sollte sich dies bestätigen, so hätten wir es beim Cinchonin mit einem völlig analogen Falle zu tun, nur daß dort die Schwefelsäure, die keine Umlagerung mehr bewirkt, eine höhere Konzentration hat als beim Conchinin, wo schon bei Verwendung 96prozentiger Schwefelsäure keine Isomere nachgewiesen werden konnten.

Über die Umlagerung des Cinchonidins durch Schwefelsäure.

Die Behandlung von Conchinin mit Schwefelsäure hat Pfannl zur Auffindung einer neuen — oder wenigstens noch

nicht näher beschriebenen — Chinabase, des Isoconchinins, geführt. Der Gedanke war daher naheliegend, daß eine analoge Behandlung auch beim Cinchonidin die Umlagerung in ein noch unbekanntes Isomeres veranlassen könnte; diese Vermutung wurde durch die vorliegende Arbeit bestätigt.

In genauer Einhaltung der Bedingungen, die Pfannl bei der Umlagerung des Conchinins gewählt hat, wurde Cinchonidintetrasulfat in 25normaler Schwefelsäure gelöst (je 1 g Base in 6 cm^3 Säure) und 2 Stunden auf 100° erhitzt; die Untersuchung ergab, daß sich hierbei das Cinchonidin, von der Bildung geringer Mengen Sulfonsäuren abgesehen, quantitativ in eine neue Base umlagert, was sich am einfachsten dadurch nachweisen läßt, daß mit Seignettesalz in neutraler schwefelsaurer Lösung keine Fällung mehr eintritt.

Zunächst handelte es sich nun darum, nachzuweisen, ob die neue Base ein einheitliches Produkt ist. Zu diesem Zwecke wurde sie aus Alkohol bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert und ihr optisches Drehungsvermögen in einem Chloroform-Alkoholgemisch festgestellt; sodann wurde sie in das Jodhydrat überführt, dieses aus Wasser umkrystallisiert, die Base mit Ammoniak wieder in Freiheit gesetzt, abermals aus Alkohol umkrystallisiert und nun wieder Schmelzpunkt und Drehungsvermögen bestimmt. Die erhaltenen Werte zeigten eine so gute Konstanz, daß der Beweis für die Einheitlichkeit der Base damit wohl erbracht sein dürfte. Die mit der Base ausgeführten Elementaranalysen zeigten, daß sie tatsächlich als ein Isomeres des Cinchonidins aufgefaßt werden muß. Die Resultate der Analysen sowie die zur Identifizierung der Base dienenden Konstanten finden sich im experimentellen Teil angegeben.

Ein Vergleich des Cinchonidins und Conchinins zeigt also, daß beide Alkaloide durch Schwefelsäure von der angegebenen Konzentration in Isomere umgewandelt werden; bei beiden bilden sich nebenher auch Sulfonsäuren (beim Conchinin 14 bis 19%, beim Cinchonidin 6·5 bis 11·5%). Ein wesentlicher Unterschied besteht nur darin, daß beim Conchinin noch etwas über 20% des Ausgangsmaterials unverändert bleiben, während beim Cinchonidin die Umwandlung quantitativ verläuft. Die angewendete Schwefelsäurekonzentration erwies sich also

zufällig gerade für die Umlagerung des Cinchonidins als äußerst günstig und es ist wohl möglich, daß sich auch beim Conchinin ein noch besseres als das erreichte Umwandungsverhältnis erzielen ließe, wenn man durch geeignete Versuche die günstigste Konzentration der Schwefelsäure ermittelte.

Die neu gefundene Base wurde als Isocinchonidin bezeichnet; dies bedarf einer kurzen Erläuterung. Der Name ist bereits von Hesse für ein Produkt verwendet worden, das er aus Cinchonidin durch Behandlung mit Schwefelsäure erhalten hat. In der kurzen Notiz, die darüber veröffentlicht ist (*Annalen*, 243, 147; die am Schluß in Aussicht gestellte ausführliche Mitteilung ist nicht erschienen), gibt er nur an, daß diese Base in farblosen, bei 235° schmelzenden Blättchen krystallisiert, sich schwer in Äther, leicht in Alkohol und Chloroform löst, daß das neutrale Sulfat schwer zu krystallisieren scheint und in wässriger Lösung mit Seignettesalz keine Fällung entsteht. Diese Angaben treffen auch auf die in vorliegender Arbeit erhaltene Base zu, mit Ausnahme des Schmelzpunktes, der bei ihr beträchtlich höher liegt (unkorrigiert 252°). Trotzdem also die einzige exakte Angabe von Hesse, die zur sicheren Identifizierung dienen könnte, nicht stimmt, erscheint es doch bei der Möglichkeit, daß der Schmelzpunkt des Hesse'schen Produktes durch Verunreinigung so stark erniedrigt war, ratsam, vorläufig die Identität der beiden Körper anzunehmen und darum auch den Namen Isocinchonidin beizubehalten, solange nicht die Existenz einer Base von den angegebenen Eigenschaften und dem Schmelzpunkt 235° neuerdings nachgewiesen wird.

Experimenteller Teil.

I. Chinidin (Conchinin).

A. Untersuchung mit 25 normaler Schwefelsäure.

Conchininbisulfat zeigt in wässriger Lösung starke Rechtsdrehung ($[\alpha] = 210.5$), Isoconchininbisulfat eine viel geringere ($[\alpha] = 10.2$); wenn nun der Einfluß des Lösungsmittels auf die Drehung bei diesen Sulfaten kein sehr großer ist, muß sich

die allmähliche Umwandlung von Conchinin in Isoconchinin in schwefelsaurer Lösung erkennen lassen; dies ist in der Tat der Fall. So läßt sich mit Hilfe dieser einfachen Beobachtung feststellen, daß 25normale Schwefelsäure in der Kälte auf Conchinin fast nicht einwirkt; die Rechtsdrehung ist auch nach vielstündigem Stehen beinahe unverändert. Beim Erhitzen auf 100° dagegen nimmt sie anfangs sehr rasch, später immer

Grade (Rechtsdrehung; Rohrlänge 1 dm).

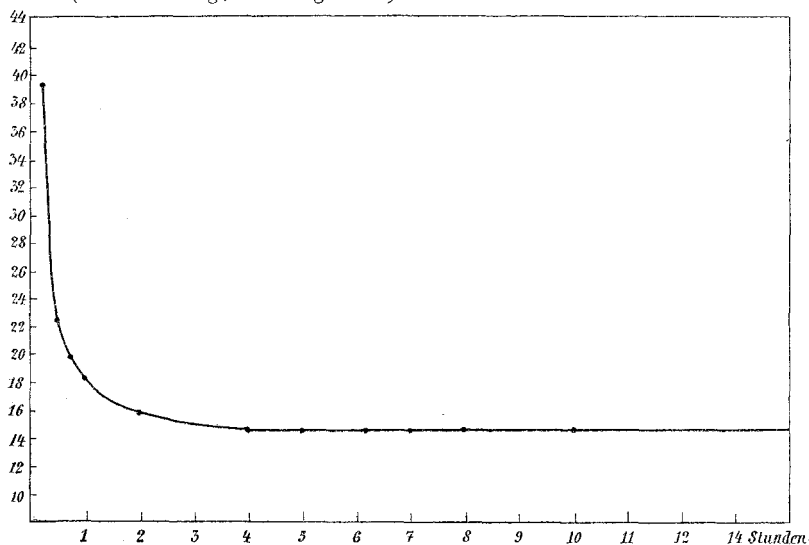


Fig. 1.

Änderung der Drehung des Conchinins durch 25 normale H_2SO_4 bei 100°.

langsamer ab, so daß man, wenn man die Zeit als Abszisse, die Stärke der Drehung als Ordinate aufträgt, eine Kurve erhält, die zunächst der Ordinaten-, später der Abszissenachse fast parallel verläuft. Nach 2 Stunden hat die Kurve schon fast ihren tiefsten Punkt erreicht und von 4 Stunden an (die Beobachtung wurde durch 14 Stunden durchgeführt) ist überhaupt keine Abnahme des Drehungsvermögens zu bemerken (siehe Fig. 1).

Aus dieser Beobachtung konnte von vornherein geschlossen werden, daß ein mehr als zweistündiges Erhitzen keinen wesentlichen Einfluß auf das Resultat der Umlagerung haben würde.

Zum Versuch wurde Conchininbisulfat ($\text{Co} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$) der Firma Zimmer in Frankfurt verwendet; die übliche Reinheitsprobe (Verwandlung ins Sulfat und Fällern mit der für Conchinin gerade nötigen Menge Jodkalium) ergab die Abwesenheit anderer Chinaalkaloide. 50 g dieses Bisulfats ($= 0.101 \text{ Mol}$) wurden in der Kälte in 197 cm^3 25 normaler Schwefelsäure gelöst, so daß auf je 1 g Base 6 cm^3 Säure kamen, und 9 Stunden im Wasserbad erhitzt, wobei die Drehung, die an herausgenommenen Proben gemessen wurde, in einem 10 cm langen Rohre von $39^\circ 50'$ auf $15^\circ 45'$ sank. Nach 9 Stunden wurde mit Ammoniak annähernd neutralisiert, die Base im Scheidetrichter mit überschüssigem Ammoniak in Freiheit gesetzt und gleich in Äther aufgenommen, der Äther sodann abdestilliert und die Base in Alkohol gelöst; nachdem soviel Wasser hinzugefügt war, daß gerade noch nichts ausfiel, wurde mit Jodwasserstoffsäure genau neutralisiert. Die Menge der verbrauchten Säure entsprach 77.4 cm^3 einer normalen Jodwasserstoffsäure, woraus sich ergibt, daß von der ursprünglich vorhandenen Menge Base (0.1 Mol) nur mehr $0.077 \text{ Mol} = 77\%$ übrig waren; 23% waren also in wasserlösliche Sulfonsäuren übergegangen.

Bei der Neutralisation mit Jodwasserstoffsäure fielen gleich 13.63 g weißes krystallisiertes Jodhydrat aus; durch Einengen des Filtrats wurden noch 12.7 g krystallisiert erhalten. Der Rest (eine stark braun gefärbte Lösung) war nicht mehr zur Krystallisation zu bringen. Das erhaltene Jodhydrat wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser in mehrere Fraktionen zerlegt, die einzeln auf ihre Löslichkeit untersucht wurden (in der von Pfannl angegebenen Weise in der Epruvette; das Conchininjodhydrat hat bei 100° ungefähr die Löslichkeit 1:140, das Isoconchininjodhydrat 1:80). Dabei ergab sich, daß von den zuerst ausgefallenen 13.6 g 8.6 g ($= 19\%$ des Ausgangsmaterials) in der Löslichkeit dem Conchininjodhydrat entsprachen, der Rest und alle weiteren Fraktionen dem Isoconchininjodhydrat ($17.7 \text{ g} = 39\%$). Zur sicheren Identifizierung der beiden Isomeren wurden aus einzelnen Fraktionen durch Ammoniak die Basen in Freiheit gesetzt; nach dem

Entwässern zeigten sie die erwarteten Schmelzpunkte (S_K von Conchinin = 172° , von Isoconchinin = 142°).

Nach neunstündigem Erhitzen mit 25normaler Schwefelsäure waren also

19% Conchinin unverändert geblieben,
23% in Sulfonsäuren und
39% in Isoconchinin überführt worden;
19% wurden nicht krystallisiert erhalten.

Nach zweistündigem Erhitzen waren bei Pfannl

26% unverändert geblieben,
19% in Sulfonsäuren und
40% in Isoconchinin überführt worden, während
15% als Jodhydrat nicht mehr krystallisierten (13% wurden
als Bitartrat krystallisiert erhalten und erwiesen sich als
Isoconchinin).

Wie nach dem Verlauf der Kurve erwartet werden mußte, blieb also das längere Erhitzen ohne wesentlichen Einfluß auf das prozentuale Verhältnis der erhaltenen Produkte. Man könnte sogar den Mehrgehalt an Sulfonsäuren gegenüber dem unveränderten Conchinin in Zusammenhang bringen mit dem geringen Sinken der Kurve, das von 2 bis 9 Stunden noch zu beobachten war; doch darf bei der Größe der bei diesen Untersuchungen möglichen Versuchsfehler auf diese weiter gehende Übereinstimmung wohl kein Gewicht gelegt werden.

B. Untersuchung mit konzentrierter Schwefelsäure.

Auch diese Arbeit wurde eingeleitet durch Polarisationsversuche, die mit Vorproben angestellt wurden. Sie zeigten, daß die konzentrierte (96prozentige = 36normale) Schwefelsäure schon in der Kälte auf Conchinin einwirkt, im übrigen aber hatten die erhaltenen Kurven einen so komplizierten Verlauf, daß keine sicheren Schlüsse auf den Gang der Reaktion gezogen werden konnten. Statt des regelmäßigen Abfalles gegen die Abszissenachse, der bei den früheren Kurven zu beobachten war, sanken die bei der Behandlung des Conchinins

mit konzentrierter Schwefelsäure von Zimmertemperatur erhaltenen zwar anfangs in ähnlicher Weise, hatten aber etwa nach $3\frac{1}{2}$ -Stunden einen Minimumpunkt, von wo sie wieder langsam anstiegen, um nach 24 Stunden annähernd ebenso hohe Werte zu erreichen wie zur Zeit der ersten Ablesung. Außerdem erwies sich der Verlauf der Kurven als stark von der Temperatur abhängig; wurde z. B. die Lösung des Sulfats

Grade (Rechtsdrehung; Rohrlänge 2 dm).

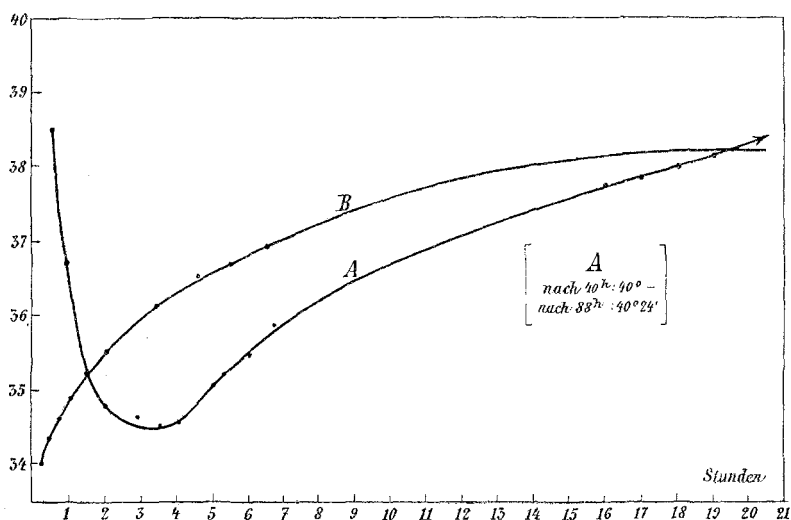


Fig. 2.

Änderung der Drehung des Conchinins durch konzentrierte Schwefelsäure,
A bei Zimmertemperatur, B bei der Anfangstemperatur 40° .

in Schwefelsäure statt bei Zimmertemperatur bei 40° oder einer höheren Temperatur vorgenommen, so ergab gleich die erste Ablesung, die (etwa 15 Minuten nach dem Beginn des Lösens) vorgenommen werden konnte, einen tiefen Kurvenpunkt und von da an konnte überhaupt nur mehr ein Steigen der Kurve beobachtet werden (siehe Fig. 2).

Es sei gleich hier bemerkt, daß auch die Untersuchung der erhaltenen Umlagerungsprodukte keine Aufklärung über den sonderbaren Verlauf der Kurven gab. Die Verfolgung dieser

Frage scheint auch so lange wenig aussichtsreich, als nicht die Sulfonsäuren¹ näher untersucht und vor allem ihre spezifische Drehung in konzentrierter Schwefelsäure festgestellt worden ist.

1.) Untersuchung bei Zimmertemperatur.

50 g Conchininbisulfat (≈ 0.101 Mol) wurden in 250 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 46 Stunden stehen gelassen; sodann wurde unter guter Eiskühlung mit Ammoniak neutralisiert, die Base im Scheidetrichter in Freiheit gesetzt und mit Äther aufgenommen. Die ammoniakalische Flüssigkeit wurde noch zweimal ausgeäthert, die ätherischen Lösungen vereinigt, zur Entfernung von Ammoniak und Sulfonsäuren mit geringen Mengen Wasser gewaschen und abdestilliert, worauf die Base amorph zurückblieb. Nachdem sie durch Erhitzen in einem Luftstrom von anhaftendem Ammoniak befreit war, wurde sie in wässrigem Alkohol gelöst und mit normaler Schwefelsäure titriert. Verbraucht wurden 21.4 cm^3 , was einem Gehalt an Base von $0.021\text{ Mol} = 20\%$ des Ausgangsmaterials entspricht. 80% waren daher in Sulfonsäuren übergegangen.

Da das Sulfat nicht zur Krystallisation zu bringen war, wurde die Base wieder mit Ammoniak abgeschieden, in wässrigem Alkohol aufgenommen und mit Jodwasserstoffsäure neutralisiert. Nach dem Eindampfen und Erkalten schieden sich schöne weiße Krystalle ab; es wurden 7 g Jodhydrat ($\approx 15\%$ des Ausgangsmaterials) krystallisiert erhalten, die durch Umkrystallisieren aus Wasser und Bestimmen der Löslichkeit der einzelnen Fraktionen als einheitliches Produkt erwiesen wurden. Bei weiterem Eindampfen der Mutterlauge schieden sich braune ölige Tropfen ab, die auch nach längerem Stehen nicht krystallisierten.

¹ Diese scheiden sich zwar beim Eindampfen der ammoniumsulfathaltigen Flüssigkeit in schwarzen Klumpen ab und lassen sich auch mechanisch leicht von der Hauptmenge anhaftenden Ammonsulfats trennen; ihre weitere Untersuchung stößt aber auf große Schwierigkeiten (Skraup, Monatshefte für Chemie, 22, 171; Widmar, Monatshefte für Chemie, 22, 977).

Die Untersuchung des erhaltenen Jodhydrats zeigte zunächst, daß es frei von Krystallwasser war. Zwei Jodbestimmungen ergaben die Werte:

aus 0·5816 g Substanz 0·3019 g AgJ, entsprechend 28·06% J,

aus 0·4110 g Substanz 0·2122 g AgJ, entsprechend 27·90% J,

während sich für $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HJ$ als Jodgehalt 28·07% berechnet.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Jodhydrat von unverändertem Conchinin oder das von Isoconchinin vorliegt, wurden folgende Bestimmungen vorgenommen.

Löslichkeitsbestimmungen im Thermostaten.

Eine gesättigte Lösung von 30° enthielt

in 19·2715 g Wasser 0·012 g Substanz,

in 87·257 g Wasser 0·0473 g Substanz;

daraus ergibt sich als Wert für die Löslichkeit 1:1600, respektive 1:1850 (Pfannl gibt an für Conchininjodhydrat bei 30° 1:1200, dagegen für Isoconchininjodhydrat 1:260).

Krystallwasserbestimmungen.

Aus einem Teile des Jodhydrats wurde durch Kalilauge die Base frei gemacht, in wässrigem Alkohol gelöst und mit Schwefelsäure neutralisiert; bei starkem Eindampfen schieden sich Krystalle ab, die abfiltriert und untersucht wurden.

0·6294 g Sulfat wogen nach dem Erhitzen auf 110° bis zum konstanten Gewicht 0·5968 g.

0·2883 g Sulfat wogen nach dem Erhitzen auf 110° bis zum konstanten Gewicht 0·2758 g.

Nach der Formel $g_1 : g_2 = (746 + x) : 746$ erhält man als Gehalt des Mols an Krystallwasser im ersten Falle 40, im zweiten 35, was der Formel $Co_2 \cdot H_2SO_4 + 2 H_2O$ entspricht (Conchininsulfat krystallisiert mit 2, Isoconchininsulfat mit 7 Molen Krystallwasser).

Drehungsbestimmungen.

Gewichtsmenge des krystallwasserhaltigen Sulfats g	In Wasser gelöst zum Volumen v	Konzentration $k = \frac{g}{v}$	Rohrlänge l	Drehung α	Spezifische Drehung $[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot k}$
0.2623 g	27.5 cm^3	0.00954	2 dm	+3° 14'	+169
0.1206	27.5	0.0044	2	+1° 38'	+185

(Conchininsulfat hat die spezifische Drehung $[\alpha] = 179.5$, Isoconchininsulfat $[\alpha] = -35.5$.)

Schmelzpunktsbestimmung.

Aus dem Sulfat wurde mit Kalilauge wieder die Base in Freiheit gesetzt und der Schmelzpunkt bestimmt; es wurde gefunden $S_K = 172^\circ$ (für Conchinin wird angegeben 171.5° , für Isoconchinin 142°).

Aus diesen Bestimmungen ergab sich, daß das erhaltene Produkt das Jodhydrat von Conchinin war. Beim Behandeln von Conchinin mit konzentrierter Schwefelsäure von Zimmertemperatur waren demnach

15% Conchinin unverändert geblieben und
80% in Sulfonsäuren übergeführt worden;
5% krystallisierten nicht als Jodhydrat und wurden nicht weiter untersucht.

2.) Untersuchung bei höherer Temperatur.

Wie schon erwähnt, ergibt die Bestimmung der optischen Drehung unmittelbar nach dem Lösen von Conchininbisulfat in konzentrierter Schwefelsäure von erhöhter Temperatur einen bedeutend geringeren Wert als nach dem Lösen in der Kälte. Es war von Interesse, zu untersuchen, ob diesem tiefen Punkte, von dem aus die Kurve kontinuierlich steigt, eine besondere Zusammensetzung des Gemisches entspricht und ob sich vielleicht ein Zwischenprodukt fassen ließe.

50 g Conchininbisulfat wurden mit 250 cm^3 Schwefelsäure von der Temperatur 75° übergossen (das Mengenverhältnis

von Base und Säure war also das gleiche wie bei dem früheren Versuch); sobald vollständige Lösung eingetreten war, was nach 10 Minuten der Fall war, wurde die Säure mit Ammoniak neutralisiert, die Base in der oben beschriebenen Weise ausgefällt, in Äther aufgenommen, nach dem Abdestillieren des Äthers in wässrigem Alkohol gelöst und mit Jodwasserstoffsäure titriert. Es wurden 14 cm^3 normaler Säure verbraucht, entsprechend 0.014 Mol ; es waren also 14% Base unangegriffen geblieben und 86% Sulfonsäure gebildet worden.

Durch sukzessives Eindampfen der Lösung wurden zwei Fraktionen krystallisierten Jodhydrats (im ganzen $5\text{ g} = 10\%$) erhalten; ein geringer Teil der Lösung blieb wieder als nicht krystallisierbarer Sirup zurück. Aus beiden Fraktionen wurden die Basen in Freiheit gesetzt und der Schmelzpunkt bestimmt; es wurde gefunden $S_K = 172^\circ$, respektive $S_K = 171^\circ$, was also wieder auf Conchinin zutrifft, für dessen Vorhandensein auch ungefähre Löslichkeitsbestimmungen des Jodhydrats sprachen (Löslichkeit bei Zimmertemperatur geringer als $1:1000$).

Beim Lösen von Conchininbisulfat in konzentrierter Schwefelsäure von 75° sind also

10% Conchinin unverändert geblieben und

86% in Sulfonsäuren verwandelt worden;

4% krystallisierten nicht als Jodhydrat und wurden nicht untersucht.

Obwohl also sofort nach dem Lösen neutralisiert wurde, hatten sich etwas mehr Prozent Sulfonsäuren gebildet als bei 46stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Doch haben beide Bestimmungen das gemeinsam, daß keine Umlagerungsprodukte erhalten wurden, und sie weichen auch in den Prozentzahlen nicht wesentlich voneinander ab.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Resultate, die bei der Untersuchung der Einwirkung von Schwefelsäure auf Conchinin gefunden wurden.

	25 normale Schwefelsäure		Konzentrierte Schwefelsäure	
	2 Stunden bei 100° (nach Pfannl)	9 Stunden bei 100°	46 Stunden bei Zimmertemperatur	10 Minuten bei 75°
Unverändertes Conchinin.....	260/0	19	15	10
Sulfonsäuren.....	19	23	80	86
Isoconchinin.....	40	39	—	—
Nicht krystallisiert....	15	19	5	4

H. Cinchonidin.

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde ein Cinchondintetrasulfat der Firma Zimmer in Frankfurt verwendet, das nach den vorgenommenen Krystallwasser- und Schwefelsäurebestimmungen völlig der Formel $\text{Cid} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ entsprach. Durch Verwandlung in das neutrale Sulfat, Fällern mit Seignettesalz und Übersättigen des Filtrats mit Ammoniak wurde die Abwesenheit von Cinchonin konstatiert. Als Schmelzpunkt der Base wurde 210° gefunden.

Vorversuche, die angestellt wurden, um die Änderung des Drehungsvermögens unter der Einwirkung von Schwefelsäure festzustellen, ergaben, daß 25 normale Schwefelsäure bei Zimmertemperatur in 17 Stunden noch gar nicht auf Cinchonidin einwirkt; beim Erhitzen auf 100° zeigte sich zuerst eine Abnahme der Linksdrehung, nach 10 bis 15 Minuten war der geringste Wert erreicht und von da an stieg die Drehung ununterbrochen, bis sie nach etwa 2 Stunden bei einem Werte, der höher als der zuerst beobachtete lag, konstant blieb. Auch hier sind also, wie beim Conchinin unter der Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure, die Verhältnisse zu kompliziert, als daß man von vornherein einen Schluß auf die sich in der Lösung abspielenden Vorgänge hätte ziehen können (siehe die Kurve auf der nächsten Seite).

Bei der ersten Ausführung der eigentlichen Untersuchung wurden 52.6 g (= 0.1 Mol) Tetrasulfat in 176 cm³ 25normaler

Schwefelsäure (spezifisches Gewicht 1·66 gelöst), so daß also auf jedes Gramm Base 6 cm^3 Säure kamen, und die Lösung 2 Stunden auf 100° erhitzt. Hierauf wurde unter guter Kühlung mit Ammoniak neutralisiert und, da ein Versuch ergab, daß die Base auch frisch gefällt in Äther sehr schwer löslich ist, durch einen Überschuß von Ammoniak die ganze Base in weißen amorphen Flocken abgeschieden und 12 Stunden stehen gelassen. Hierbei wurde sie feinpulverig und ließ sich recht

Grade (Linksdrehung; Rohrlänge 1 dm).

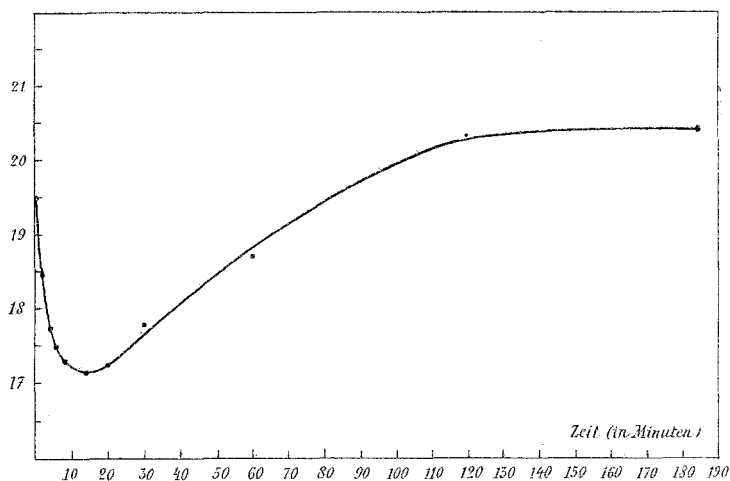


Fig. 3.

Änderung der Drehung des Cinchonidins durch 25 normale H_2SO_4 bei 100°.

gut absaugen und mit Wasser waschen. Nach dem Trocknen wog sie 27·5 g; von den 0·1 Mol (= 29·4 g Base) Ausgangsmaterial waren also noch 93·6% vorhanden; 6·4% waren in wasserlösliche Sulfonsäuren übergegangen. Bei einem zweiten Versuch, der mit 105·2 g (= 0·2 Mol) Tetrasulfat in ganz gleicher Weise ausgeführt wurde, waren nach dem Neutralisieren noch 52 g trockener Base vorhanden; diesmal waren also 88·5% Base erhalten geblieben, folglich 11·5% Sulfonsäuren gebildet worden.

Ein Teil der Base wurde in der genau nötigen Menge Schwefelsäure gelöst und Seignettesalz zugegeben; es trat — auch beim Reiben mit dem Glasstab — keine Fällung ein,

ein Beweis, daß kein unverändertes Cinchonidin mehr vorhanden war. Nur in ganz konzentrierter Lösung des Sulfats entstand eine Trübung, die aber wahrscheinlich nicht durch Cinchonidintartrat, sondern durch Isocinchonidintartrat hervorgerufen wird, das nicht ganz so leicht löslich ist wie das Sulfat; denn auch die konzentrierte schwefelsaure Lösung des reinen Isocinchonidins gibt mit Seignettesalz eine Trübung bis Fällung. Es sei gleich hier erwähnt, daß es nicht gelungen ist, durch Eindampfen der Lösungen Krystalle von Isocinchonidinsulfat zu erhalten.

Die Base wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt, bis ihr Schmelzpunkt konstant blieb; da die Möglichkeit bestand, daß zwei in Alkohol verschieden leicht lösliche Basen vorliegen, wurden mehrere (sechs) Fraktionen gebildet — es blieb nur ein ganz geringer Rest stark braun gefärbter Mutterlauge zurück — und diese getrennt untersucht. Es zeigte sich aber zwischen der ersten und letzten Fraktion kein Unterschied; der Schmelzpunkt lag bei beiden zuerst in der Nähe von 243° (solange die Base unrein ist, färbt sie sich schon 10 bis 15° vor dem Sintern braun und schmilzt unscharf und unter starker Zersetzung, so daß keine genaue Bestimmung möglich ist) und stieg bei mehrfachem Umkrystallisieren sukzessive bis 252° (unkorr.). Dieses gleiche Verhalten der einzelnen Fraktionen sprach schon für die Einheitlichkeit der Substanz. Nochmaliges Umkrystallisieren hatte kein weiteres Steigen des Schmelzpunktes zur Folge; die Substanz blieb jetzt auch bis nahe an 250° ganz weiß und schmolz scharf bei 252° zu einer nur schwach gelb gefärbten Flüssigkeit; für ihre Reinheit sprachen auch ihr glänzend weißes Aussehen und die sehr gut ausgebildeten Krystalle (rhombische Plättchen mit abgestumpften Ecken), die unter dem Mikroskop zu sehen waren. Die so gereinigte Base zeigte in der von Hesse angegebenen »Chloroformmischung« bei einer Konzentration $k = 0.02$ die spezifische Drehung $[\alpha] = -128^{\circ}$.

Zur weiteren Prüfung auf Homogenität wurde die Base zunächst ins Jodhydrat überführt; aus einigen Vorversuchen hatte sich nämlich ergeben, daß dieses Salz leicht zum Krystallisieren zu bringen ist, wenn man die Base in der geringsten

Menge wässriger Jodwasserstoffsäure löst, die neutral reagierende Flüssigkeit eindampft und erkalten läßt. Ein Titrieren der wässrig-alkoholischen Lösung der Base mit Jodwasserstoffsäure hat sich als nicht so praktisch erwiesen, da das Jodhydrat aus einer alkoholhaltigen Lösung nicht so gut auskrystallisiert wie aus reinem Wasser. Allzuweit darf das Eindampfen aber auch hier nicht getrieben werden, da das Jodhydrat aus einer zu stark gesättigten Lösung nicht krystallinisch, sondern in öligen Tropfen ausfällt.

Die erste Fraktion des in schönen weißen Nadeln krystallisierenden Jodhydrats wurde aus heißem Wasser noch einmal umkrystallisiert, sodann in verdünnter Schwefelsäure gelöst und die Base mit Ammoniak ausgefällt; hierbei erscheint sie amorph. Nach dem Krystallisieren aus Alkohol zeigte sie den Schmelzpunkt 252° ; eine Drehungsbestimmung ergab (bei einer Konzentration $k=0.018$) den Wert $[\alpha] = -127^{\circ}$. Die Übereinstimmung dieser Daten mit den vor der Umwandlung ins Jodhydrat gefundenen beweist die Einheitlichkeit der untersuchten Base.

Bei den Verbrennungen, die mit der vollständig gereinigten und getrockneten Base vorgenommen wurden, stimmten die für Wasserstoff und Stickstoff erhaltenen Prozentzahlen zufriedenstellend mit den für die Formel $C_{19}H_{22}N_2O$ berechneten überein; der Kohlenstoffgehalt wurde aber stets um etwa 1% zu niedrig gefunden. Dem Vorgang von Skraup folgend, der beim Cinchonin dieselbe Erfahrung gemacht hat (Sitzungsber. der k. Akad. der Wissensch., Bd. LXXVIII, II. Abt.) wurde die Base nun nicht im Schiffchen verbrannt, sondern, mit Kupferoxyd gemischt, direkt ins Rohr eingefüllt; die Verbrennung wurde bei geschlossenem Hahne vorgenommen und erst am Schluß ein Sauerstoffstrom durchgeleitet. Die jetzt für Kohlenstoff erhaltenen Zahlen blieben nur mehr um wenige Zehntelprozent hinter den berechneten zurück, so daß man wohl dem Isocinchonidin die gleiche Zusammensetzung zuschreiben kann wie dem Cinchonidin. Auch die Analyse des Jodhydrats ergab mit der Formel $C_{19}H_{22}N_2O.HJ$ übereinstimmende Werte für den Prozentgehalt an Jod

Resultate der Verbrennungen.

Im offenen Rohre:

0·1807 g Substanz (Base):	0·5059 g CO ₂ ,	0·1190 g H ₂ O	1)
0·1769	0·4968	0·1172	2)
0·1626	0·4560	0·1071	3)

Im geschlossenen Rohre:

0·2097 g Substanz (Base):	0·5936 g CO ₂ ,	0·1494 g H ₂ O	4)
0·1779	0·5026	0·1291	5)

C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O.	Berechnet:	77·520% C,	7·540% H	
	Gefunden:	76·35	7·37	1)
		76·59	7·41	2)
		76·48	7·37	3)
		77·18	(7·97)	4)
		77·05	(8·12)	5)

(Bei den Verbrennungen im geschlossenen Rohre wurde der Wasserstoffgehalt naturgemäß etwas zu hoch gefunden.)

Stickstoffbestimmung.0·2148 g Substanz (Base): 18·6 cm³ N (20°, 752 mm).

C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O.	Berechnet:	9·530% N.
	Gefunden:	9·98

Analyse des Jodhydrats.

(Die lufttrockene Substanz wurde bei 105° bis zum konstanten Gewicht erwärmt, wobei nur eine minimale, dem Entweichen der Luftfeuchtigkeit entsprechende Gewichtsabnahme stattfand.)

0·6500 g Substanz:	0·3574 g AgJ.	1)
0·6406	0·3567	2)
C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O·HJ. Berechnet: 30·08% J.		
	Gefunden: 29·72	1)
	30·10	2)

Zusammenstellung einiger Konstanten des Isocinchonidins.

Die Base (C₁₉H₂₂N₂O) krystallisiert aus Alkohol in farblosen rhombischen Plättchen mit abgestumpften Ecken.

Korrigierter Schmelzpunkt $S_K = 235·5^\circ$.

Sie löst sich leicht in Alkohol, Chloroform und einem Gemisch beider, schwer in Äther.

Sie ist linksdrehend; im »Chloroformgemisch« (2 Volumen Chloroform, 1 Volumen 97prozentiger Alkohol) wurde beobachtet:

Abgewogene Substanzmenge g	Gelöst zum Volumen v	Konzentration $k = \frac{g}{v}$ (= Menge aktiver Substanz im Kubikzentimeter)	Rohrlänge l	Drehung α	Spezifische Drehung $[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot k}$
0·4907	25 cm^3	0·0196 (rund 0·02)	2 dm	—5° 00'	—128°
0·7483	25	0·0299 (rund 0·03)	2	—7 44	—129

Das Sulfat und Tartrat ist in Wasser leicht löslich.

Das Jodhydrat ($C_{19}H_{22}N_2O \cdot HJ$) krystallisiert ohne Kristallwasser in nadelförmigen farblosen Prismen.

Es schmilzt bei 225° (bei raschem Erhitzen etwas höher) unter plötzlicher starker Zersetzung.

Es ist im Chloroformgemisch linksdrehend, und zwar wurde beobachtet:

g	v	k	l	α	$[\alpha]$
0·4998	25 cm^3	0·0200 (rund 0·02)	2 dm	—2° 20'	—58°
0·4394	14·5	0·0303 (rund 0·03)	2	—3 32	—58

Zum Schluß sei es mir gestattet, in warmer Dankbarkeit meines verehrten Lehrers, Hofrat Skraup, zu gedenken, unter dessen Leitung ich diese Arbeit ausgeführt habe. Sie sollte einen Teil jener methodischen Untersuchungen bilden, die seit vielen Jahren im Skraup'schen Laboratorium über die Chinaalkaloide angestellt wurden und deren letzter Zweck die sichere Aufklärung der Strukturverhältnisse dieser Basen war, ein Problem, das Skraup während der ganzen Zeit seiner wissenschaftlichen Tätigkeit beschäftigte, das völlig zu lösen, ihm aber nicht mehr vergönnt war.