

540. Ad. Claus u. Kemperdick: Aethylderivate des Cinchonins¹⁾.

[Mitgetheilt von Ad. Claus.]

(Eingegangen am 7. December; verl. in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Das Ausgangsmaterial zu unseren Untersuchungen, das bekannte:

Jodäthylcinchonin wird am bequemsten durch Kochen der alkoholischen Lösung des Cinchonins in einem offenen, mit Rückflusskühler verbundenen Kolben unter allmählichem Zusatz der entsprechenden Menge Jodäthyl dargestellt. Wenn man dabei die Einwirkung des Lichtes möglichst ausschliesst, so erhält man die Verbindung nach einmaligem Umkrystallisiren aus Wasser rein in weissen, seideglänzenden Nadeln, welche krystallwasserfrei sind und bei etwa 260° C. sich unter starkem Aufschwellen zersetzen und dann zu einem braunen Oel schmelzen. Die Zersetzung der Verbindung durch Kalihydrat unter Entziehung von Jodwasserstoff geht im Ganzen nicht so schwer vor sich, wie wir anfangs vermutheten, und es bedarf dazu auch nicht gerade einer sehr concentrirten Lauge (allerdings bei grösserer Verdünnung längerer Zeit); allein trotz der in der mannigfaltigsten Weise abgeänderten Versuche ist es uns nicht gelungen, die Umsetzung so zu leiten, dass die äthylirte Base (wie das z. B. beim Methylcinchonin leicht gelingt) dabei direkt in fester, krystallisirter Form erhalten wurde. Es ist eine wie schon sonst so auch bei diesen Untersuchungen von mir wiederholt gemachte Beobachtung, dass die Addition von Methylhalogenüren bei weitem leichter erfolgt, als die der entsprechenden Aethylverbindungen: Und dem-

¹⁾ Das zu diesen, wie zu den, in den folgenden Mittheilungen beschriebenen, Versuchen dienende Cinchonin war aus der Braunschweiger Chininfabrik bezogen und zeigte nach verschiedenem Umkrystallisiren und sonstigem Reinigen in den zu verschiedenen Zeiten erhaltenen Sendungen den constanten Schmelzpunkt 253° C. resp. 254° C. Die Analysen des freien Alkaloïds sowohl, wie fast aller, von uns dargestellten Derivate führen merkwürdiger Weise zu Zahlen, die am besten auf eine, zwischen den beiden streitigen Formeln: $C_{19}H_{22}N_2O$. $C_{20}H_{24}N_2O$ liegende Zusammensetzung oder die Summen dieser beiden Formeln stimmen:

	Gefunden			Berechnet für	
				C_{19}	C_{20}
C	77.61	77.81	77.63	77.55	77.92 pCt.
H	7.54	7.54	7.7	7.48	7.79 -
N	9.27	9.27	—	9.52	9.09 -

Nur bei einer der letzten Sendungen ergab das gereinigte Alkaloid den constanten, nicht mehr zu verändernden Schmelzpunkt 257° C., während die analytischen Resultate der, mit diesem Präparate dargestellten, Derivate kaum einen nennenswerthen Unterschied — vielleicht der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O$ etwas näher liegende Zahlen — ergaben. Nach meinen Erfahrungen halte ich die Frage nach der Zusammensetzung des Cinchonins auch durch die neuesten, mir soeben im Separatdruck zugekommenen, Mittheilungen des Hrn. O. Hesse (Lieb. Ann. 205, 211) nicht für erledigt, und behalte deshalb die alte Formel: $C_{20}H_{24}N_2O$ vor der Hand noch bei.

gegenüber ist es eine gewiss auffallende Thatsache, die ich aber nicht nur an den Verbindungen der Chinaalkaloide zu beobachten Gelegenheit hatte, dass nun gerade die ersteren, die Methyl führenden Additionsprodukte durch Kali weit leichter angegriffen und zersetzt werden, als die analogen Aethyl-derivate. Diesen Umstand, der verhältnissmässig schwereren Zersetzbarkeit des Jodäthylcinchonins durch Kali schreibe ich es zu, dass in Folge des längeren Kochens mit Kali die neu entstehende Base, das Aethylcinchonin seine Krystallisationsfähigkeit bis zu einem gewissen Grad eingebüsst hat, wie es ja längst bekannt ist, dass alle Chinaalkaloide durch bestimmte Behandlungsweisen in unkrystallinische Modificationen übergehen. Wenn man nach beendigter Einwirkung des Kalis das auf der Lauge schwimmende Oel mit Aether aufnimmt und die entwässerte ätherische Lösung eindunsten lässt, so hinterbleibt in allen Fällen das Aethylcinchonin als ein mehr oder weniger dunkelrothes Oel, das durch starkes Abkühlen wohl die Consistenz eines weichen Harzes annimmt, aus dem sich aber erst nach Monate langem Stehen Krystalle abzuscheiden beginnen, ohne dass es bis jetzt gelungen wäre, die ganze Masse in den krystallinischen Zustand übergeführt zu erhalten. Die Krystalle wurden mit wenig kaltem Alkohol und Aether abgespült und dann zwischen Fliesspapier getrocknet: Sie enthalten kein Krystallwasser und schmelzen bei 49 — 50° C. zu einem gelben Oel, das auch erst nach längerem Stehen allmählig wieder krystallinisch erstarrt. Die Verbrennung ergab

	Gefunden	Berechnet für	
		$C_{19}H_{21}(C_2H_5)_2N_2O$	$C_{20}H_{22}(C_2H_5)_2N_2N$
C	78.10	78.02	78.34 pCt.
H	8.73	8.36	8.61 -

Die Salze, theils aus den Krystallen, theils aus dem Oel direkt dargestellt, sind ungemein löslich und zerfliesslich: ihre wässrigen Lösungen dampfen zu meist schwach gelbgefärbten Syrupen ein, in denen sich erst nach sehr langem Stehen Spuren von Krystallbildungen erkennen lassen.

Das Platindoppelsalz fällt aus der neutralen Lösung des salzsauren Salzes auf Zusatz von Platinchlorid als schön gelber, aus mikroskopisch kleinen Blättchen bestehender Niederschlag aus, der in freien Säuren leicht löslich ist und beim Kochen mit Wasser unter Abscheidung einer braunrothen, harzartigen Masse, die sich an den Gefässwänden ansetzt, und unter Bildung einer gelben Lösung, aus der sich beim Erkalten ein helles Pulver niederschlägt, Zersetzung erleidet. Es enthält 2 Mol. Krystallwasser, von denen das eine beim Trocknen auf 100 — 105° C., das zweite aber erst bei 150° C. entweicht. Das lufttrockne Salz verlor bei 105° C. = 2.54 pCt.; bei 150° C. = 5.28 pCt. H_2O ; die bei 150° C. getrocknete Substanz gab:

Gefunden	Berechnet für	
	$C_{20}H_{23}(C_2H_5)N_2O$ · 2HCl + PtCl ₄	$C_{19}H_{21}(C_2H_5)N_2O$ · 2HCl + PtCl ₄
C 34.63	35.20	34.20 pCt.
H 4.10	4.13	3.94 -
Pt 26.69	26.40	26.90 -

Das Golddoppelsalz fällt aus der neutralen Lösung des salzsauren Salzes auf Zusatz von Goldchlorid als ein prachtvoll gelber, aus feinen Schüppchen bestehender Niederschlag, der aber sehr unbeständig ist, im Licht sofort Gold ausscheidet und schon unter 100°C. schmilzt.

Auch als das reine Platindoppelsalz mit Schwefelwasserstoff zerlegt und nach dem Abfiltriren des Schwefelplatins aus dem salzsauren Salz durch Ammoniak das Aethylcinchonin abgeschieden wurde, konnte dasselbe nicht direkt in krystallisirter Form erhalten werden, sondern blieb aus allen angewandten Lösungsmitteln: Aether, Alkohol, Chloroform, Benzol u. s. w. immer als Oel zurück.

Mit Jodäthyl vereinigt sich das Aethylcinchonin leicht zu einer krystallisirenden Verbindung: Schon wenn man die ölförmige Base in überschüssigem Jodäthyl auflöst und dieses Gemisch bei gewöhnlicher Temperatur stehen lässt, ist nach Verlauf von 10—12 Tagen die Ausscheidung von Krystallen erfolgt: Schneller (nach 3—4 Stunden) erfolgt die Entstehung der Verbindung beim Erhitzen des Gemisches im zugeschmolzenen Rohr auf die Temperatur des Wasserbades. Die neue Verbindung:

Das Jodäthyläthylcinchonin: $C_{20}H_{23}(C_2H_5)N_2O \cdot C_2H_5J$, krystallisirt aus Wasser oder Weingeist dem Jodäthylcinchonin sehr ähnlich, in feinen, weissen, seideglänzenden Nadeln, die bei etwa 242° C. unter Zersetzung und Bräunung zu schmelzen beginnen. Die Analysen ergaben:

C	58.12	58.42 pCt.
H	7.02	6.89 -
J	25.47	25.76 -

Durch Kochen mit Kalilauge wird auch diese Jodäthylverbindung unter Abspaltung von Jodwasserstoff zersetzt und es entsteht dabei eine neue, in Aether leicht lösliche, in Wasser unlösliche Base, die, dem Aethylcinchonin sehr ähnlich, voraussichtlich ein Diäthylcinchonin sein wird: Von besonderem Interesse wird es bei der bevorstehenden Untersuchung dieser Base sein, in welcher Beziehung dieselbe zu einer anderen, aus dem gleich zu beschreibenden Diäthylcinchonin durch Verseifung mit Kali entstehenden, Base von wahrscheinlich der gleichen Zusammensetzung steht.

Di-Jodäthylcinchonidin: $C_{20}H_{24}N_2O \cdot (C_2H_5J)_2$, entsteht durch Erhitzen der Monojodäthylverbindung mit einem Mol. Jodäthyl

im geschlossenen Rohr auf 150° C., oder auch fast ebenso leicht aus dem Cinchonin direct, wenn man dasselbe mit etwas mehr als 2 Mol. Jodäthyl 12 — 14 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 150 bis 160° C. erhitzt, die Verbindung ist in heissem Wasser sehr leicht löslich und krystallisirt beim Erkalten in grossen, tief dunkelgelben, prismatischen Krystallen, die ein Mol. Krystallwasser enthalten: Beim Erhitzen fängt sie gegen 264° C. an zu schmelzen, indem sie sich unter Schwärzung zersetzt und zu ihrem 20—30fachen Volumen aufschwillt. Von der Monojodäthylverbindung ist sie leicht zu trennen, da sie in Wasser leichter, in Alkohol dagegen schwerer löslich ist, als diese. Bis auf 150° C. erhitzt, verloren die Krystalle in 2 Bestimmungen: 1) 3.02 pCt.; 2) 2.96 pCt. H₂O. Und die so getrocknete Substanz ergab bei 2 Analysen:

	C	45.90	45.81 pCt.
	H	5.35	5.44 -
	J	40.60	— -
	Berechnet für		
	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O . (C ₂ H ₅ J) ₂		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O . (C ₂ H ₅ J) ₂
C	46.45		45.55 pCt.
H	5.48		5.28 -
J	40.97		41.91 -

Durch längeres Kochen mit Kalilauge wird aus dem Dijodäthylcinchonin, wie schon oben erwähnt, eine jodfreie, in Aether leicht lösliche Base in Form eines rothbraunen Harzes erhalten, das bis jetzt nicht in krystallinischen Zustand gebracht werden konnte. Allein auch schon in der Kälte wird aus der wässrigen Lösung der Dijodäthylverbindung durch Kali und ebenso durch Ammoniak bei längerem Stehen ein jodfreier, in Aether leicht löslicher Körper von basischen Eigenschaften abgeschieden. Auf diese letztere Reaktion, deren weitere Verfolgung für die Cinchoninderivate Hr. Schenk übernommen hat, bin ich durch eine, in Gemeinschaft mit Hrn. Ulrich ausgeführte Untersuchung über Additionsprodukte des Cinchonidins mit verschiedenen Alkyljodiden aufmerksam geworden. Wir hatten nämlich gefunden, dass je nach der Reihenfolge, in der Jodmethyl und Jodäthyl zu Cinchonidin addirt werden, zwei isomere Verbindungen von der Formel: C₁₉H₂₂N₂O . CH₃J entstehen; hatten dann aber beobachtet, dass bei der Darstellung solcher Verbindungen in grösserem Maassstab unter Umständen nicht die gewünschten Körper, sondern jodwasserstoffsäure Salze des Monojodalkylcinchonidins erhalten werden. Verbindungen der letzteren Art, wie z. B. das von uns näher untersuchte jodwasserstoffsäure Jodmethylcinchonidin: C₁₉H₂₂N₂O . CH₃J . HJ, sind leicht daran zu erkennen, dass ihre intensiv gelben Lösungen durch Zusatz von Ammoniak sofort entärbt werden und die farblosen

Nadeln der einfachen Jodalkylverbindungen ausscheiden. Diese Prüfung auf das Vorhandensein von jodwasserstoffsäuren Salzen musste natürlich öfters mit den Lösungen von Dijodalkylcinchonidinen vorgenommen werden und dabei zeigte es sich dann, dass wenn solche Lösungen nach dem Versetzen mit Ammoniak stehen bleiben, nach etwa 12 -- 14 Stunden in ihnen dicke Niederschläge entstehen. Ich möchte gleich hinzufügen, dass diese Niederschläge zwei verschiedene Basen zu enthalten scheinen, die sich durch Aether trennen lassen, und dass beim Zerreiben der Dijodalkylverbindungen mit wenig Silberoxyd die eine, in Aether leicht lösliche und jodfreie Base ebenfalls gebildet wird, dass also unter diesen Umständen durch Silberoxyd, obgleich dem Molekül alles Jod entzogen wird, gar kein Ammoniumoxydhydrat entsteht, sondern dass dieses erst dem Vorhandensein einer grösseren Menge von Silberoxyd (durch Oxydation?) seine Entstehung verdankt: Bei Anwendung eines Ueberschusses von Silberoxyd von vornherein, namentlich wenn man zu ihm allmählig in kleinen Portionen die Dijodalkylverbindung einträgt, erhält man nur in Wasser zerfliessliches, in Aether unlösliches, Ammoniumoxydhydrat. Natürlich wird die nähere Untersuchung dieser höchst auffallenden Reaktionen auch auf die anderen Chinaalkaloide ausgedehnt.

541. Ad. Claus und H. Müller. Methylderivate des Cinchonins.

[Mitgetheilt von Ad. Claus.]

(Eingegangen am 7. December; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Zur Darstellung des Methyleinchonins sind wir hauptsächlich von Brommethylcinchonin ausgegangen, da wir bei vorläufigen Versuchen fanden, dass diese Verbindung leichter und glatter als die Jodmethylverbindung¹⁾ durch Kali zersetzt wird. — Wir haben das Brommethylcinchonin direkt dargestellt, indem wir in eine abgekühlte Lösung von 60 g Cinchonin in 1 L abs. Alkohol 20 g Brommethyl einleiteten und die Mischung in gut geschlossener Flasche bei mittlerer Temperatur sich selbst überliessen: Nach 1—1½ Tagen ist die Addition beendet. — Durch Abdestilliren des Alkohols und Umkrystallisiren aus Wasser wird die Verbindung rein erhalten in grossen, vierflächigen, oft zu treppenförmigen Gruppen aneinandergelagerten, meist schwach gelb gefärbten, Krystallen. — Sie ist in kochendem

¹⁾ Das reine in weissen, wasserfreien Nadeln krystallisirende Jodmethylcinchonin schmilzt bei 254° C. unter Zersetzung und starker Ausdehnung.