

Mitteilung aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg,
Hansische Universität

Zur Charakterisierung und Herstellung des Epichinins und Epichinidins

[Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXXI. Mitteilung¹⁾]

Von Paul Rabe und Helmut Höter

(Eingegangen am 5. Oktober 1939)

Zur Gewinnung der Epibasen der China-Alkaloide stehen zwei Wege zur Verfügung, der ältere (weniger bequeme) durch Reduktion der China-Ketone²⁾, also Umwandlungsprodukten der Alkaloide, der jüngere (bequemere) durch direkte Umlagerung der Alkaloide³⁾.

Die beiden Epibasen der wichtigsten Reihe, der Chininreihe, sind zuerst⁴⁾ auf dem zweiten Wege aufgefunden worden. Kocht man nämlich ein China-Alkaloid mit amylnalkoholischem Kali, so entsteht ein Gemisch der vier zueinander gehörenden stereoisomeren Alkohole. Das so aus Chinin oder aus Chinidin entstehende Gemisch enthält Chinin, Chinidin, Epichinin und Epichinidin. Dieses Gemisch ließ sich in seine Bestandteile auf Grund folgender Eigenschaften zerlegen: es wurde abgetrennt zuerst das Chinin durch die Schwerlöslichkeit seines

¹⁾ XXX. Mitteilung: Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 263 (1939).

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 67 (1908); Liebigs Ann. Chem. **492**, 242 (1932); Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2498 (1931). Außerdem Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 466 (1918).

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **492**, 242 (1932). Vgl. auch Liebigs Ann. Chem. **514**, 61 (1934).

⁴⁾ Jüngst auch auf dem ersten Wege, vgl. Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 263 (1939).

neutralen d-Tartrats in Alkohol, dann das Chinidin durch die Schwerlöslichkeit seines sauren d-Tartrats in Wasser, endlich die beiden Epibasen gemeinsam durch die Schwerlöslichkeit ihrer sauren Chlorhydrate in absolutem Äthanol. Die Einzelisolierung der Epibasen beruht auf Unterschieden in der Löslichkeit der neutralen Dibenzoyl-d-tartrate (das Salz des Epichinins ist in siedendem Aceton und das Salz des Epichinidins in kaltem Äthanol schwer löslich).

Nun war es wünschenswert, die Charakterisierung dieser Epibasen zu vervollkommen und dadurch sowohl ihre analytische Erkennung wie ihre präparative Herstellung zu erleichtern — dieses für ihre physiologische Prüfung¹⁾ und gegebenenfalls eine medizinische Verwendung, jenes für Fragen ihrer Synthese, sei es der künstlichen aus dem Chininon²⁾, sei es der natürlichen in der Pflanze³⁾.

Hierbei kam zu Hilfe eine besondere, bisher wenig beachtete Fähigkeit von China-Alkaloiden, nämlich die zur Assoziation, zur Bildung von Molekülen höherer Ordnung⁴⁾. Es fiel mir nämlich ein neutrales Sulfat in die Hände, das die Epibasen im Verhältnis von 1:1 enthält und die Zusammensetzung $[C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot H_2SO_4 + 6H_2O]$ hat. Das Salz besitzt großes Krystallisationsvermögen und löst sich bei Raumtemperatur etwa in der 4-fachen Menge Wasser. Es eignet sich besonders gut zur Abtrennung dieser Epibasen in den

¹⁾ Vgl. hierzu Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 144 (1917) die ersten vier Absätze.

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 263 (1939) berichtet über die so erzielten Fortschritte.

³⁾ Hierauf wird erst später eingegangen werden. Indessen sei schon verwiesen auf die Arbeit von Wilhelm Dirscherl und Heinrich Thron, Liebigs Ann. Chem. 521, 48 (1935).

⁴⁾ Auf die Assoziation von Molekülen eines und desselben China-Alkaloids werde ich bei der Behandlung der Frage des „Alterns der Alkaloide“, des behaupteten Rückgangs der therapeutischen Wirkung von Alkaloiden zurückkommen. Zu dieser Frage vgl. die Dissertation von Berthold Arendt, Hamburg 1923, „Zur Frage der Veränderung von wässerigen Alkaloidlösungen“.

Die Assoziation von Molekülen zweier China-Alkaloide haben beobachtet Word u. Barret, Chemical News 45, 6; 48, 4 und O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 241, 259 (1887); 243, 145 (1888).

Fällen, bei denen sie in annähernd äquivalenten Mengen vorliegen.

Was die einzelne Epibase angeht, so wurde aufgefunden als charakteristisches Salz für das Epichinin das neutrale Hydrobromid und für das Epichinidin das neutrale Rhodanid.

Die Anwendung dieser einfachen Salze gestattet leicht die Ausbringung erst des Epichinidins, dann des Epichinins aus dem Doppelsalz¹⁾.

Der C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, insbesondere Herrn Dr. F. C. Engelhorn danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Epichinin-Epichinidin-sulfat

Dieses Doppelsulfat bildet sich bei Gegenwart von Wasser und scheidet sich aus wäßriger Lösung in farblosen, durchsichtigen, derben, harten Krystallen ab. Ihre Zusammensetzung ist: $(C_{20}H_{24}O_2N_2)(C_{20}H_{24}O_2N_2) \cdot H_2SO_4 \cdot 6H_2O$.

0,2954 g Subst.: 0,1605 g $BaSO_4$. — 1,4321 g Subst. verloren i. V. über H_2SO_4 0,1790 g H_2O .

$(C_{40}H_{28}O_4N_4) \cdot H_2SO_4 \cdot 6H_2O$ (854,57)	Ber. H_2SO_4 11,41	H_2O 12,65
	Gef. „ 11,47	„ 12,49

$[\alpha]_D^{20}$ in Wasser = + 38,5° ($c = 0,5909$, $l = 2$, $\alpha = + 0,455$)

Das Salz verwittert nicht an der Luft. Sein Schmelzpunkt ist von der Art des Erhitzens abhängig; in ein Bad von 95° gebracht, sintert es gegen 100°, schmilzt bei 101—103° und schäumt bei etwa 115° auf. Es löst sich in heißem Wasser leicht und scheidet sich beim Abkühlen langsam (Bildung eines Doppelsalzes) ab. Daher empfiehlt sich Animpfen und Rühren. Bei Raumtemperatur löst sich 1 Teil Salz in etwa 4 Teilen

¹⁾ Man benutzt zuerst die Schwerlöslichkeit des neutralen Epichinidin-rhodanids $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCNS$ in Äthanol, dann die erheblich geringere Löslichkeit des neutralen Epichinin-hydrobromids $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HBr + 3H_2D$ in Wasser gegenüber dem neutralen Epichinidin-hydrobromid.

Wasser. In Äthanol löst es sich spielend und kommt auf Zusatz von Wasser in jener Krystallform wieder heraus, ein Verhalten, das zur raschen Charakterisierung dienen kann.

Über die Abscheidung jeder der beiden Basen aus dem Doppelsalz vgl. unten.

Das neutrale Epichinin-hydrobromid (Monohydrobromid) löst sich nicht leicht in Wasser und eignet sich daher zur Isolierung des Epichinins. Es kommt aus Wasser in derben Krystallen der Zusammensetzung $(C_{20}H_{24}O_2N_2) \cdot HBr \cdot 3H_2O$.

0,5920 g Subst.: 0,2420 g AgBr. — 0,3154 g Subst. verloren i. V. über H_2SO_4 0,0362 g H_2O .

$(C_{20}H_{24}O_2N_2) \cdot HBr + 3H_2O$ (459,17)	Ber. Br 17,40	H_2O 11,72
	Gef. „ 17,40	„ 11,48

$[\alpha]_D^{20}$ in Wasser = + 32,9° ($c = 0,7592$, $l = 2$, $\alpha = + 0,50^\circ$)

Das wasserhaltige Salz vom Schmp. 71—77° (Aufschäumen um 108°) ist in heißem Wasser sehr leicht löslich, in Wasser von Raumtemperatur im Verhältnis von 1 Teil auf etwa 14 Teilen und in Äthanol sehr leicht löslich.

Das neutrale Epichinin-rhodanid $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCNS$ ist in Äthanol leicht löslich und scheidet sich aus wäßrigen Lösungen ölig ab.

Epichinidin

Zu der früheren Beschreibung¹⁾ dieser Base fügen wir hinzu: Wie aus Äther, so läßt sie sich auch aus Essigester (und zwar besser noch) umkrystallisieren. Man löst sie in der doppelten Menge heißem Essigester und erhält filzige, glänzende Nadelchen. Sein Schmelzpunkt ist 113°.

Das Mono-hydrobromid des Epichinidins: aus Wasser farblose, gedrungene Krystalle der Zusammensetzung $(C_{20}H_{24}O_2N_2) \cdot HBr + 1H_2O$. Schmelzpunkt bei langsamem Erhitzen um 240°, höher erhitzt Aufschäumen. In Wasser bei Raumtemperatur 1 Teil in 3,4 Teilen löslich.

0,4657 g Subst.: 0,0195 g H_2O .

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HBr + 1H_2O$ (423,14)	Ber. H_2O 4,26	Gef. H_2O 4,18
---	------------------	------------------

Das Monorhodanid des Epichinidins kommt aus Äthanol oder aus wäßrigem Äthanol in farblosen Krystallen

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 492, 261 (1932).

der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCNS$. — Bereitet man es aus der Base und Rhodan-ammonium in alkoholischer Lösung, so tut man gut, das entstehende NH_3 mit Alkoholdämpfen zu entfernen.

0,7976 g Subst.: 0,3470 g $AgCNS$.

$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCNS$ (383,28) Ber. CNS 15,15 Gef. CNS 15,11

$[\alpha]_D^{20}$ in Wasser = + 44,5° ($c = 0,4496$, $l = 2$, $\alpha = + 0,40^\circ$)

Schmp. 193°. Löst sich leicht in heißem, schwer in kaltem Äthanol; sehr schwer löslich in Wasser und kommt aus Auflösungen in heißem Wasser zuerst ölig.

Herstellung von Epichinin und Epichinidin durch Umlagerung von Chinin¹⁾

1. Umlagerung von Chinin²⁾ mit amyalkoholischem Kali. 324,2 g wasserfreies Chinin (1 Mol) werden mit 3 Liter wasserfreiem Amylalkohol und 150 g KOH in einem Ölbade (Temperatur des Bades um 142°) 48 Stunden erhitzt. (Das bei der Alkoholatbildung entstehende Wasser wurde entgegen der früheren Angabe nicht entfernt.) — Die abgekühlte Lösung wird 3-mal mit je 750 ccm Wasser (zur besseren Absetzung unter Zusatz von Kochsalz) durchgeschüttelt. Der so von Alkali befreiten amyalkoholischen Lösung werden die Basen mit verd. Schwefelsäure ($\frac{8}{5}$ Mol in 3,5 Liter Flüssigkeit) entzogen. Nun entfernt man den in der wäßrigen Lösung noch vorhandenen Amylalkohol durch Ausschütteln mit Äther (1 Liter, dann 2-mal je $\frac{1}{2}$ Liter). Die saure Lösung versetzt man mit 30%-iger Natronlauge unter gutem Rühren bis zur neutralen Reaktion auf Lackmus und animpft mit Chininsulfat und Chinidinsulfat. Beim Stehen im Eisschrank scheidet sich ein Gemenge von (viel) Chininsulfat mit (wenig) Chinidinsulfat ab (z. B. 32 g). — Das aus der Mutterlauge durch Natronlauge und Äther gewonnene Gemisch von Basen wird mit wäßriger Weinsäure in ihre sauren Tartrate übergeführt zur Abtrennung weiterer Mengen von Chinidin (270 g Basen, 125 g wasserfreier Weinsäure, 1450 g Wasser). [Eine voraufgehende Herausnahme

¹⁾ Vgl. früher Liebigs Ann. Chem. 492, 253, 258 (1932).

²⁾ An Stelle von Chinin kann ebenso gut Chinidin angewendet werden.

von restlichem Chinin¹⁾ in Form des neutralen Tartrats in alkoholischer Lösung lohnt nicht; in einem Beispiele erhielt man nur 1 g Tartrat.] Die angeimpfte Lösung läßt man unter häufigem Umschütteln etwa 24 Stunden im Eisschrank stehen. Ausbeute an saurem Chinidin-tartrat z. B. 71 g.

2. Abscheidung der beiden Epibasen als Doppelsulfat. Das aus der weinsauren Mutterlauge mittels Natronlauge und Äther abgeschiedene Gemisch von Basen (210 g) wird mit verd. wäßriger Schwefelsäure in ihre neutralen Sulfate verwandelt (wobei man Alkohol zu Hilfe nehmen kann, aber wieder zu entfernen hat). Die mit Doppelsulfat angeimpfte Lösung (540 g) bleibt unter Umrühren 24 Stunden im Eisschrank. Erste Krystallisation 146 g lufttrockne Substanz. Nach dem Einengen der Mutterlauge auf 250 g zweite Krystallisation 37 g. Insgesamt 47,5% d. Th. — Noch weiteres Einengen der Mutterlauge lohnt nicht. Denn nun stören die anderen Basen wie noch vorhandenes Chinin und Chinidin und vielleicht gebildete Desoxybasen²⁾ die Krystallisation. Man müßte also den ganzen Trennungsgang von neuem beginnen.

3. Isolierung der einzelnen Epibasen aus dem Doppelsalz. Sie geschieht, wie wir durch besondere Versuche feststellten, nicht in der Reihe erst Epichinin, dann Epichinidin, sondern umgekehrt.

Isolierung des Epichinidins als Mono-rhodanid. Heiße Auflösungen von 53,4 g Doppelsalz ($\frac{1}{18}$ Mol) in 150 ccm Äthanol und 9,5 g Ammonium-rhodanid ($\frac{1}{8}$ Mol) in 100 ccm Äthanol gab man zusammen. Nach Abkühlung und Absetzung des gebildeten Ammoniumsulfates filtrierte man von diesem ab und engte das Filtrat auf 85 g ein. Die noch warme alkoholische Lösung ließ man nach dem Animpfen langsam erkalten, damit keine ölige, sondern gleich eine krystalline Abscheidung statt hatte. Nach 2-tägigem Stehen im Eisschrank wurde abgenutscht. Ausbeute 15,8 g neutrales Epichinidin-rhodanid oder 66% d. Th.

¹⁾ Vgl. Liebigs Ann. Chem. 492, 258 (1932).

²⁾ Herbert Haecussler, Inaug.-Diss. Hamburg 1933, isolierte bei analogen Versuchen mit Cinchonin die entsprechenden Desoxybasen Desoxycinchonin und Desoxycinchonidin.

Isolierung des Epichinins als Mono-hydrobromid. Die aus der alkoholischen Lösung in Freiheit gesetzte Base wurde in alkoholischer Lösung mit wäßriger Bromwasserstoffsäure neutralisiert (Lackmus). Nach der Entfernung des Lösungsalkohols schieden sich aus der wäßrigen Lösung (82 g) im Verlauf von 24 Stunden 16,3 g des Hydrobromids $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HBr + 3H_2O$ ab. Aus der auf 25 g eingeeengten Mutterlauge kristallisierten noch 5,7 g des Salzes aus. Ausbeute insgesamt = 77 % d. Th.