

Über Einwirkung von Jodwasserstoff auf Chinin und das Isochinin

von

Ed. Lippmann und F. Fleissner.

Aus dem chemischen Laboratorium des Prof. Ed. Lippmann an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 18. Juni 1891.)

Die Verbindungen von Cinchonin mit drei Molekülen Chlor wie Bromwasserstoffsäure sind zuerst von Zorn¹ dann von Skraup² beobachtet und beschrieben worden. Letzterer sprach bereits die Vermuthung aus, dass zwei Moleküle der Säure wie in den sauren Salzen der Chinabasen gebunden seien, dass aber das dritte Molekül der Säure durch Lösung einer doppelten Bindung zweier Kohlenstoffatome sich an diese angelagert habe.

Chinin verhält sich nach den Versuchen von Königs und Comstock³ ganz analog dem Cinchonin. Auch hier können Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 3HBr$ und $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 3HCl$ dargestellt werden. Auch hier sind zwei Moleküle Säure an den Stickstoff getreten, während ein Molekül durch Lösung einer doppelten Bindung zweier Kohlenstoffatome von diesen letzteren gebunden gedacht werden soll.

Da wir annehmen, dass das Chininmolekül aus zwei Atom-complexen $CH_2O-C_9H_6N$ und dem hydrirten $C_{10}H_{15}NO$ besteht und erfahrungsgemäss sich weder Chinolin noch seine Derivate in dieser Weise mit Halogensäuren vereinigen, so muss der Eintritt der Chlor- oder Bromwasserstoffsäure im Atomcomplexen

¹ Annalen von Liebig, 8. 201.

² J. f. pr. Chemie, [2] 8. Bd.

³ Berichte, Bd. 20, S. 2519.

$C_{10}H_{15}NO$ erfolgt sein. Nach den grundlegenden Arbeiten von v. Baeyer¹ verhalten sich theilweise hydrirte Säuren, wie die Dihydro- oder Tetrahydroterephthalsäuren, wie gewöhnliche ungesättigte Säuren, wie Zimmt- oder Fumarsäure, indem sie ein Molekül Brom addiren. Dies spricht für die Vermuthung, dass die Anlagerung der Halogenverbindungen im hydrirten Theile erfolgt sei.

Die nachfolgenden Versuche mit Jodwasserstoff wurden in der Voraussetzung unternommen, dass, wie dies durch weiter unten folgende Thatsachen gerechtfertigt wird, der an zwei Kohlenstoffatome gebundene Jodwasserstoff weniger fest gebunden sei, also leichter durch alkoholisches Kali eliminirt werden könne, wie Chlor und Bromwasserstoffsäure. Während sich diese Säuren nur verhältnissmässig schwierig anlagern, erfolgt die Addition der Jodwasserstoffsäure überraschend leicht.

Hydrojodchininjodhydrat $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 3HJ$.

Die Bildung dieser Verbindung erfolgt beim Erwärmen mit einer rauchenden Säure von der Dichte 1.7—1.8. Die zuerst zur Anwendung gebrachte Chininverbindung war das käufliche Chininsulfat von Boeringer & Söhne in Mannheim. Beim geringen Erwärmen mit sehr verdünnter Jodwasserstoffsäure erfolgt sofort Jodausscheidung, begleitet von Bildung brauner Substanzen.

Zur Darstellung der Chininbase wurde das käufliche Sulfat durch Ammon gefällt und das Ammoniumsulfat durch Waschen entfernt. Bei kleinen Mengen ist das Ausschütteln mit Äther bequem; grössere Quantitäten hingegen können durch Waschen und Absaugen kaum hinreichend rein erhalten werden. Auf alle Fälle muss die Base auf ihren Gehalt an Schwefelsäure geprüft werden, da selbst geringe Mengen derselben die Ausbeute und Reinheit des Jodids sehr beeinträchtigen. Da nun die Darstellung der reinen Base sich etwas umständlich erweist, so haben wir das durch Fällung mit Chlorbaryum dargestellte Chininchlorhydrat verwendet.

Ob nun die Chinabase oder das letztere Product in concentrirter Jodwasserstoffsäure eingetragen werden, in beiden Fällen

¹ Berichte, Bd. 19.

erfolgt Lösung; hierauf erwärmt man am Wasserbade; schon nach kurzer Zeit erfolgt die Bildung eines gelben, schweren, krystallinischen Niederschlages, dessen Menge bedeutend zunimmt. Nachdem man 1—2 Stunden in dieser Weise verfahren, wird einige Stunden erkalten gelassen, wo dann bei gut gewählten Verhältnissen der Kolbeninhalt gewöhnlich zu einem Krystallbrei erstarrt, der über Glaswolle filtrirt, mit Jodwasserstoffsäure gewaschen, ein Filtrat liefert, welches auf Zusatz von concentrirter Jodwasserstoffsäure beim weiteren Kochen neue Mengen Jodids fallen lässt.

Zur weiteren Reinigung wird der Niederschlag so lange mit Weingeist gewaschen, bis die freie Säure entfernt ist, dann mit demselben Mittel ausgekocht und erweist sich dann hinreichend rein. Derselbe besteht aus hellgelben Prismen, die sich bei 215° zu zersetzen beginnen und bei 230° unter Aufbrausen schmelzen, in kaltem Wasser schwer, in heissem dagegen nur unter Zersetzung leichter löslich sind. Alkohol löst nur wenig, kann aber doch zum Krystallisiren dieser Verbindung dienen.

0·4400 g gaben, mit Silbernitrat und Salpetersäure zersetzt, 0·4404 g Jodsilber.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 3HJ$	
J	53·81	54·06.

Hydrojodechinin. Man reibt die vorher beschriebene Verbindung mit verdünntem Ammon, bis der Geruch des letzteren bleibend ist. Man erhält eine weisse krystallinische Masse, welche mit Äther ausgeschüttelt wird. Dieser wird mit Chlorcalcium getrocknet. Beim Abdestilliren desselben hinterbleibt eine amorphe opake Substanz, die in wenig Benzol gelöst und durch Eingiessen in Petroleumäther gefällt wird. Feine Nadelchen, die bei 95° C. zu erweichen beginnen und später sich zersetzen, die beim Erhitzen mit Silbernitratlösung unter Jodsilberbildung sich vollkommen zersetzen. Wasser löst nichts, dagegen nimmt Alkohol und Äther leicht diese Substanz auf, während Petroleumäther

dieselbe aus den obigen Mitteln fällt.¹ Säuren bilden lösliche Salze, Jodwasserstoff regenerirt das Hydrojodchininjodhydrat.

0·29 g gaben, mit Silbersalpeter und Salpetersäure erhitzt,
0·1526 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2HJ$
J	28·40	28·09.

Chloroplatinat. Wird eine kalte salzsaure Lösung dieses Jodhydrates mit Platinchlorid gefällt, so erhält man das Platinsalz in hellbraunen Kryställchen, die Krystallwasser enthalten.

0·594 g verloren bei 105° C. getrocknet 0·0245 g Wasser.

0·5695 g der wasserfreien Substanz hinterliessen beim Glühen
0·1271 g Platin.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2HJ + PtCl_6H_2 + 2H_2O$
H ₂ O . . .	4·01	4·12
Pt	22·31	22·56. ²

Hydrojodapochinin. Entsteht, wenn das Hydrojodchininjodhydrat mit rauchender, bei 0° C. gesättigter Jodwasserstoffsäure unter Druck einige Stunden bei 100° C. erhitzt wird. Das Jodid, welches sich anfangs nicht löst, verschwindet allmählig unter Abscheidung von Jodmethyl. Beim Erkalten krystallisirt das Hydrojodapochininjodhydrat $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 3HJ$ in gelben un- deutlichen Krystallen, welche aus Weingeist umkrystallisirt sich bei 120° zu verfärben beginnen und bei 237° unter starker Zer- setzung schmelzen.

0·285 g Jodverbindung gaben mit Höllenstein und Salpetersäure
erhitzt 0·2919 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 3HJ$
J	55·25	54·89.

Die Verbindung ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich, fällt beim Erkalten amorph und wird aus ersterem durch über-

¹ Die wasserfreie Substanz ist dagegen in Äther schwieriger löslich.

² Auf wasserfreies Salz bezogen.

überschüssige Lauge nicht gefällt. Mit Ammon werden nur zwei Moleküle Säure abgespalten und das Hydrojodapochinin $C_{19}H_{22}N_2O_2HJ$ gebildet. Dasselbe wurde mit Äther ausgeschüttelt, die getrocknete ätherische Lösung destillirt. Bei genügender Concentration scheidet sich das Hydrojodid in kleinen in Äther schwierig, dagegen leicht in Alkohol löslichen Kryställchen aus.

0·4375 g gaben mit salpetersaurem Silber und Salpetersäure erhitzt 0·2336 g Jodsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_2HJ$
J	28·85	29·03.

Chloroplatinat. Fällt auf Zusatz von Platinchlorid Anfangs flockig, geht aber beim Erhitzen in ein braunes schweres Krystallpulver über, welches sehr schwer löslich in heissem Wasser ist. Das lufttrockene Salz hält ein Molekül Krystallwasser zurück.

0·5700 g verloren beim Trocknen auf $110^{\circ} C.$ 0·0113 g Wasser.
0·5587 g wassérfreien Salzes gaben gegläht 0·1277 g Platin.

	Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_2EJ + PtCl_6H_2 + H_2O$
H_2O	1·98	2·08
Pt	22·99	22·85.

Isoapochinin. Wird das Hydrojodapochinin in weingeistiger Lösung längere Zeit bei aufsteigendem Kühler mit Kalihydrat gekocht, so wird Jodkalium ausgeschieden.

Wenn das Product nach einiger Zeit als jodfrei gefunden worden, so wird die durch Ammon in Freiheit gesetzte Base mit Äther ausgeschüttelt. Dieser wird getrocknet, destillirt. Aus dem Rückstand scheidet sich krystallinisch die Apobase $C_{19}H_{22}N_2O_2$ aus. Dieselbe schmilzt bei $176^{\circ} C.$, während Hesse's Apochinin bei $160^{\circ} C.$ zersetzt wird. Die erstere löst sich wie das Apochinin leicht in verdünnter Lauge. Wir werden auf die weiteren Eigenschaften dieser Base und ihrer Derivate demnächst zurückkommen.

Chloroplatinat. Dasselbe wird erhalten, wenn man eine wässrige Lösung des Isoapochininchlorhydrats mit Platinchlorid fällt. Gelber, körnig krystallinischer Niederschlag, der in Wasser schwer löslich ist.

0·3336 g lufttrockener Substanz verloren bei 105° C. 0·0091 g Wasser.

0·3245 g wasserfreies Salz gaben beim Glühen 0·0872 g Platin.

	Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_2 + PtCl_6H_2 + H_2O$
Pt.	26·90	27·02
H ₂ O . . .	2·72	2·44.

Isochinin.

Während das von Königs und Comstock dargestellte Hydrochlorchinin beim Kochen mit alkoholischem Kali Chinin regenerirt, erhielten wir, als wir das Hydrojodchinin mit demselben Reagenz behandelten, eine mit dem Chinin isomerische Base, die wir als Isochinin bezeichnen und die sich durch ihre Eigenschaften und ihre Salze von dem Chinin und von Hesse's Conchinin wie Chinicin wesentlich unterscheidet.

Man kocht einige Stunden das Hydrojodchinin oder sein Jodhydrat mit dem gleichen Gewicht Ätzkali in weingeistiger Lösung, bis das Product als jodfrei befunden wurde, destillirt den grössten Theil des Alkohols ab und engt die angesäuerte Lösung ein. Dann zersetzt man das Chlorhydrat mit Ammon und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung soll nicht zu concentrirt sein, damit dieselbe beim jetzt folgenden Trocknen mit Chlorealcium nicht Krystalle ausscheidet.

Nach dem Abdestilliren des getrockneten Äthers scheiden sich oft auch während der Destillation kleine Nadelchen der Base aus, die, aus demselben Mittel umkrystallisirt, mit Äther gewaschen werden.¹ Das Isochinin ist selbst in viel trockenem Äther, sowohl in der Kälte wie in der Wärme schwer löslich, während Chinin bekanntlich in kaltem wie heissem Äther leicht löslich erscheint.

¹ In den Mutterlaugen konnte kein Chinin nachgewiesen werden.

In Weingeist ist das Isochinin zerfliesslich, auch in gewöhnlichem wasserhaltigen Äther leichter löslich. Dampft man eine alkoholische oder ätherische Lösung des nicht völlig reinen Productes ein, so bleibt eine zähe gummiartige Masse, die amorph nicht zum Krystallisiren gebracht werden konnte. Auch aus verdünntem Weingeist konnte das Isochinin in deutlichen kleinen Nadeln erhalten werden.

Obgleich das Alkaloid in Benzol sehr leicht löslich ist, so konnte dieses Lösungsmittel doch nicht mit Vortheil zur Reinigung desselben verwendet werden. Wasser löst in der Siedehitze nur Spuren der Base. Die bekannte Chininreaction mit Chlorwasser und Ammoniak tritt auch beim Isochinin ein. Wenn man die Chinabase in Alkohol löst, Chlorwasser, später Ammon zusetzt, so erhält man eine intensiv smaragdgrüne Färbung. Die Lösungen in verdünnter Schwefelsäure wie Salpetersäure zeigen ausgezeichnete blaue Fluorescenz, die durch Salzsäure, Chlorverbindungen, wie beim Chinin aufgehoben wird. Das neutrale Sulfat der Isobase ist in Wasser leicht löslich, während das schwefelsaure Chinin bekanntlich durch seine Schwerlöslichkeit ausgezeichnet ist. Das Chromat unserer Base konnte nur ölförmig dargestellt werden, während das Chininchromat krystallinisch und schwer löslich erhalten wird.

Der Schmelzpunkt des Isochinins wurde wiederholt bestimmt. Ein wiederholt aus Äther und verdünntem Weingeist umkrystallirtes Präparat schmolz bei 186° C. (uncorr.), während Hesse neuerdings den Schmelzpunkt des Chinins $174\cdot4$ — 175° C., Lenz $170\cdot4$ — $174\cdot4^{\circ}$ C. fanden. Das Thermometer, welches zu dieser Schmelzpunktbestimmung diente, war ein in der physikalischen technischen Reichsanstalt zu Charlottenburg geprüftes Normalthermometer.

Was die Bestimmung der specifischen Drehung des Isochinins betrifft, so war Prof. Dr. Julius Mauthner, Assistent am hiesigen pathologisch-chemischen Institute, so freundlich, dieselbe auszuführen und mir hierüber Folgendes mitzutheilen:

Das Isochinin ist linksdrehend. Die Bestimmung des Drehungswinkels geschah mit einem von Rothe in Prag gebauten Lippich'schen Halbschattenapparat, dessen Theilung $0\cdot005$ Grade ablesen lässt, bei Natriumlicht. Als Lösungsmittel diente Alkohol

von 97 Vol. Proc. Die Temperatur war 27° C. Von der bei 100 bis 110° C. zum constanten Gewicht getrockneten Substanz wurden zwei verschieden concentrirte Lösungen bereitet.

Im Folgenden bedeutet c die Anzahl der Gramme in 100 cm^3 Lösung, l die Länge des Beobachtungsrohres in Decimeter, α den abgelesenen Winkel.

I.

$$\begin{array}{ll}
 a) \quad c = 0.9644 & b) \quad c = 0.9644 \\
 \quad \quad \quad l = 1 & \quad \quad \quad l = 3 \\
 \quad \quad \quad \alpha = -1.80^\circ & \quad \quad \quad \alpha = -5.41^\circ \\
 \text{Daraus } [\alpha]_D = -186.6^\circ. & [\alpha]_D = -186.9^\circ
 \end{array}$$

Mittel 186.75.

II.

$$\begin{array}{l}
 v = 3.9936 \\
 l = 1 \\
 \alpha = -7.22^\circ \\
 [\alpha]_D = -180.8^\circ.
 \end{array}$$

Wie dies bei den Chinaalkaloiden festgestellt ist, sinkt also auch hier die spezifische Drehung mit steigender Concentration.

Hesse fand die spezifische Drehung für wasserfreies krystallisiertes Chinin in 97 Vol. Proc. Alkohol —170.5, während die Rechnung —168.49° ergibt.

- I. 0.171 g der bei 110° C. getrockneten Substanz gaben mit Kupferoxydasbest verbrannt 0.4647 g Kohlensäure und 0.1203 g Wasser.
- II. 0.1528 g lieferten 0.414 g Kohlensäure und 0.1082 g Wasser.
- III. 0.2150 g gaben bei 17° C., 756 mm Barometerstand, 16.8 cm^3 feuchtes Stickgas.

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$C_{20}H_{24}N_2O_2$
C	74.11	73.89	—	74.07
H	7.81	7.86	—	7.40
N	—	—	9.01	8.76.

Der Geschmack des Isochinins und seiner Salze ist intensiv bitter.

Hydrat. Fällt man eine salzsaure Lösung des Isochinins mit Ammon, schüttelt mit Äther aus, lässt diesen an der Luft langsam verdunsten, so scheidet sich das Hydrat in kleinen Nadeln aus.

0·4724 g verloren nach vorhergehendem Trocknen im Vacuum bei 100° C. 0·049 g Wasser.

	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2H_2O$	Gefunden
H ₂ O . . .	10·00	10·37.

Sulfat. Neutralisirt man das Anhydrid oder Hydrat vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure, dass kein Uberschuss der Säure vorherrscht, so kann man durch Verdunsten der wässerigen Lösung in zu Büscheln vereinigte Nadeln erhalten, die zum Unterschied von Chininsulfat in Wasser sehr leicht löslich sind.

0·3818 g lufttrockenes Sulfat verloren bei 110° C. 0·0724 g Wasser und gaben 0·0933 g BaSO₄.

	Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 H_2SO_4 + 10H_2O$
H ₂ O	18·96	19·43
H ₂ SO ₄	10·26	10·58

Neutrales Chlorhydrat. Wird erhalten, wenn die Base genau mit Salzsäure neutralisirt und diese Lösung sich selbst überlassen wird. In Wasser leicht lösliche Nadeln.

0·4561 g verloren beim Trocknen 0·0386 g H₂O.

0·4175 g wasserfreie Substanz gaben beim Fällen mit Silbernitrat 0·1569 g Chlorsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 HCl + 2H_2O$
H ₂ O	8·46	9·08.
	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 HCl$
Cl	9·82	9·84.

Saures Salz. Dasselbe bildet sich wenn eine freie Salzsäure enthaltende Lösung der Base verdunstet wird. Es ist in Wasser etwas schwerer löslich wie das vorbergehende neutrale Salz. Da das correspondirende Chininsalz nur durch Überleiten von Salzsäuregas über trockenes Chinin erhalten werden kann, so ist die leichte Bildung dieser Verbindung charakteristisch für die Isobase.

0·1938 *g* der lufttrockenen, auch wasserfreien Substanz lieferten, mit Salpetersäure und Silbernitrat zersetzt, 0·1440 *g* Chlorsilber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$
Cl	18·47	17·88.

Chloroplatinat. Wird eine salzsaure Lösung der Base mit Platinchlorid gefällt, so erhält man einen hellgelben Niederschlag, der krystallinisches Gefüge zeigt. Derselbe wurde mit verdünnter Salzsäure gewaschen, abgesaugt. Da dieser stets wechselnde Mengen Wasser enthielt, so wurde er bei 110° getrocknet.

0·388 *g* gaben 0·4637 *g* Kohlensäure und 0·1313 *g* Wasser.

0·2487 *g* lieferten beim Glühen 0·0656 *g* Platin.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl + PtCl_4$
C	32·59	32·72
H	3·76	3·54
Pt	26·37	26·50.

Isochininsilbernitrat. Diese Verbindung entsteht leicht, wenn eine alkoholische Lösung des Isochinins mit einer gleichen von salpetersaurem Silber gefällt wird. Gelatinöse Masse, die beim Erwärmen in ein Haufwerk feiner Nadelchen übergeht, die sich beim Trocknen bei 100° etwas schwärzen.

0·1948 *g* hinterliessen beim Glühen 0·0434 *g* Silber.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{22}N_2O_2 + AgNO_3$
Ag	22·24	21·86.

Das Resumé dieser Abhandlung ist Folgendes:

Rauchende Jodwasserstoffsäure liefert beim Kochen mit Chinin Hydrojodechininjodhydrat, das mit Ätzkali Isochinin mit Ammon Hydrojodechinin gibt. Die Einwirkung von Wasserstoff in statu nascenti auf das letztere Jodid, sowie das Verhalten gegen Silbersalze soll weiters untersucht werden.

Während beim Erhitzen unter Druck mit concentrirter, bei 0° gesättigter Jodwasserstoffsäure, unter Methylabspaltung Isoapochinin entsteht, liefert die verdünnte Säure (1·5—1·6) bei 150° eine jodfreie Base, deren weitere Untersuchung, die sich auch auf ihre Derivate erstrecken soll, vorbehalten wird.
