

Über Isochinin und Nichin

von

Ed. Lippmann und F. Fleissner.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 13. Juli 1893.)

Vor einiger Zeit haben wir eine Abhandlung über die Darstellung von Hydrojodchinin und Isochinin veröffentlicht,¹ in welcher gezeigt wurde, dass die erstere Verbindung mit alkoholischem Ätzkali gekocht, 1 Molekül Jodwasserstoff an letzteres wieder abgibt und dass hiebei eine Base entsteht, die wir, weil sie isomer mit dem Chinin, Isochinin² nannten.

1892 hat Skraup in einer vorläufigen Mittheilung behauptet,³ dass »aller Wahrscheinlichkeit nach Lippmann und Fleissner eine einheitliche Verbindung überhaupt nicht in der Hand gehabt haben und besonders zur Darstellung der Salze ihres Isochinins Fractionen verwendet, die erhebliche Quantitäten der Base enthielten, die ich Nichin nenne«.

Skraup meinte, dass unser Isochinin ein Gemenge von drei Basen, Chinin, Pseudochinin und Nichin, später von den beiden letzteren, ohne einen Beweis für diese Behauptung zu bringen, wenn man den Schmelzpunkt des Pseudochinins, 191°, nicht als solchen ansehen will. Unter Nichin versteht

¹ Monatshefte für Chemie 1891.

² Wir haben uns überzeugt, dass wenn man nach Hesse's Angaben (Lieb. Ann. 243) Chinin mit Schwefelsäure behandelt, hauptsächlich sich Chinin-sulfonsäure bildet und nur kleine Mengen einer Substanz entstehen, die H. Isochinin genannt, aber bisher nicht beschrieben hat.

³ Ber. 1892, 2909.

Skraup $C_{19}H_{24}N_2O_2$, welche Substanz aus Hydrojodchinin mittelst Silbersalzen entstanden ist. Diese Mittheilung war für uns bestimmend, unsere früheren Versuche wieder aufzunehmen, um einerseits festzustellen, ob das von uns beschriebene Isochinin ein Gemenge mehrerer Basen wäre. Die anfangs angewendete Methode bestand darin, dass das Alkaloid wiederholt aus trockenem Äther umkrystallisirt wurde. Jetzt sind wir durch die Schwerlöslichkeit eines Salzes zu einer Base gelangt, die sich identisch mit der aus Äther gereinigten erwies, so dass wir keine Veranlassung finden, das Isochinin als ein Gemenge von Pseudochinin und Isochinin zu betrachten.

Es muss daran erinnert werden, dass das getrocknete Isochinin im wasserfreien Äther sehr schwer löslich ist, so dass der Niederschlag nur in sehr grossen Mengen dieses Mittels gelöst werden kann, und dass beim theilweisen Abdestilliren desselben der grösste Theil der Base krystallinisch herausfällt, so dass man bei verschiedenen Darstellungen ein identisches Product erhält. Ferner fanden wir, dass das neutrale Isochininchlorhydrat sich zur Reinigung gut eignet. Es ist in wenig Wasser schwer löslich, während das Bichlorhydrat gelöst bleibt.¹ Dasselbe wurde aus Wasser 5—6mal umkrystallisirt, die jeweiligen Mutterlaugen vereinigt und der gleichen Behandlung unterworfen. Man erhält so ein Chlorhydrat, welches mit Ammon zersetzt, ausgeäthert eine bei 185° C. schmelzende Base liefert. Der von mir ursprünglich angegebene Schmelzpunkt war 186° C., der irrthümlich später auf 182° C. corrigirt wurde.

Auch die anderen Eigenschaften der so dargestellten Base stimmen mit den von uns angegebenen vollständig überein, so dass wir an der Einheitlichkeit dieses Körpers zu zweifeln keinen Grund haben, da wir eine Base vom Schmelzpunkt des Pseudochinins 190—191° nicht auffinden konnten.

¹ Irrthümlicherweise wurde an Stelle des salzsauren Salzes das saure Chlorhydrat als ein schwerer lösliches Salz beschrieben, während es leicht löslich ist, was wohl Skraup veranlasst haben mag, an eine Beimengung von Nichin zu glauben. Das letztere war aber vorher durch Waschen mit viel trockenem Äther bereits entfernt worden. Auch das Jodhydrat ist in kaltem Wasser schwer löslich und fällt, wenn das Chlorhydrat mit Jodkaliumlösung versetzt wird.

Nichin.

Skraup hat diese Base beim Erhitzen von Hydrojodchinindijodhydrat mit alkoholischem Ätzkali, wie durch Behandlung mit Silbersalzen erhalten. In seiner vorläufigen Mittheilung finden die Eigenschaften des Nichins nur dürftige Erwähnung. Wir erhielten diese Base nach beiden Bereitungsarten, von denen die erstere nur kleine Mengen liefert. Als wir obige Jodverbindung mit verdünnter alkoholischer Kalilauge zersetzten, ansäuerten, einengten, mit Ammon fällten, ausätherten, und die ätherische Lösung sich einige Zeit selbst überliessen, erhielten wir lange, verfilzte, asbestartige Nadeln, die sich aus Äther ausschieden, in welchem Mittel sie schwer löslich sind. Dieselben stellen ein Hydrat des Nichins dar, dessen Bildung für dieses Alkaloid sehr charakteristisch ist, so dass, wie wir uns wiederholt überzeugten, selbst kleine Mengen Nichin durch Bildung dieses Hydrats erkannt werden. Bessere Ausbeute lieferte die Zersetzung mit Silbersalzen. Da das Hydrojodchinindijodhydrat 2 Moleküle Jodwasserstoff leicht an wässrige Alkalien abgibt und nur 1 Molekül Jodwasserstoff an Kohlenstoff gebunden ist, um dessen Abspaltung es sich gerade handelt, so verwandten wir an Stelle obiger Jodverbindung das Hydrojodchinin, aber nicht im reinsten krystallinischen Zustande, wie man dasselbe aus Äther erhalten kann, sondern die mit Ammon gefällte Base, deren Jodgehalt durch Titriren nach Volhard vor jedem Versuche genau ermittelt wurde. Hieraus wurde die zur Ausfällung des Jods benötigte Silbermenge berechnet, wir verwendeten stets aber einen kleinen Überschuss von salpetersaurem Silber. Das Hydrojodchinin wurde gerade in soviel Weingeist gelöst, dass durch Zusatz der Silberlösung die langsame Ausscheidung der Base erfolgte. Das nach längerem Stehen ausgeschiedene Jodsilber wurde mit heissem Wasser gewaschen. Erwärmt man den Kolbeninhalt, was nicht nöthig, so wird metallisches Silber ausgeschieden.

Aus dem Filtrate fällt man, nachdem die Lösung mit Salzsäure entsilbert worden, mit Ammon die Base, die sich anfangs weich ausscheidet, um erst nach einiger Zeit fest zu werden. Schüttelt man nun mit Äther, so erhält man die oben

erwähnten Nadeln, welche sich im alkoholhaltigen Äther lösen. Schüttelt man diesen mit Wasser, hebt ersteren ab, so erstarrt das Ganze zu einem Brei.¹ Fügt man zu dem Magma Chlorcalcium, oder besser Ätzkali schüttelt, so löst sich dieses in Äther klar auf. Gibt man zu dieser Lösung Wasser, so erstarrt Alles zu einem Haufwerk von Nadeln.

Wie wir uns überzeugten, stellen die asbestartigen Nadeln ein Hydrat des Chinins dar, welches, im Vacuum längere Zeit getrocknet, nur einen Theil des Wassers verliert.

I. 0·1661 g gaben mit Kupferoxydasbest verbrannt 0·4283 g Kohlensäure und 0·1134 g Wasser.

II. 0·1686 g lieferten 0·432 g Kohlensäure und 0·1154 g Wasser.

| | Gefunden | | Berechnet für $3 C_{19}H_{24}N_2O_2 + 2H_2O$ |
|-------------|----------|-------|---|
| | I. | II. | |
| C | 70·32 | 69·88 | 70·37 |
| H | 7·60 | 7·60 | 7·81 |

Wird dem Hydrat bei Gegenwart von Äther mit Kalihydrat oder Chlorcalcium Wasser entzogen, so gelangt man zur wasserfreien Base, feine schneeweisse Nadelchen, die, zu grösseren Aggregaten vereinigt, in Weingeist, Chloroform, Benzol leicht löslich sind und aus viel heissem Wasser umkrystallisirt werden können.

Wird die Benzollösung mit Wasser versetzt, so erhält man wieder die Ausscheidung des Hydrats in Nadeln. Dieselben schmelzen, wenn sie wasserfrei sind, bei 130—132° C.,² nachdem sie vorher etwas zusammengesintert sind. Das Hydrat hingegen schmilzt bereits bei sehr niedriger Temperatur, bei ungefähr 70° C.

In saurer Lösung fluoresciren die Krystalle, mit Chlorwasser und Ammon zeigen sie die Chininreaction. Analysen verschieden dargestellten und gereinigten Materials führten zu der von Skraup aufgestellten Formel $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

¹ Chinin zeigt nicht diese Reaction, ebensowenig Isochinin.

² Producte verschiedener Darstellungen zeigten denselben Schmelzpunkt.

- I. 0·1697 g der im Vacuum bei 100° C. getrockneten Substanz gaben verbrannt 0·4542 g Kohlensäure und 0·122 g Wasser.
- II. 0·1505 g der im Vacuum bei Zimmertemperatur getrockneten Base gaben 0·403 g Kohlensäure und 0·1075 g Wasser.
- III. 0·1504 g lieferten 0·4025 g Kohlensäure und 0·106 g Wasser.
- IV. 0·1474 g der aus Wasser umkrystallisirten und bei 120° C. im Wasserstoffstrom getrockneten Substanz, die zu einer glasartigen grauen Masse geschmolzen, lieferten 0·3938 g Kohlensäure und 0·1068 g Wasser.
- V. 0·1464 g neuer Darstellung, aus dem sauren Oxalat isolirt, welches wiederholt umkrystallisirt, mit NH₃ gefällt, aus vollständig Alkohol und wasserfreiem Äther krystallisirt wurde, lieferten 0·3922 g Kohlensäure und 0·1037 g Wasser.

| | Gefunden | | | | | Berechnet für |
|--------|----------|-------|-------|-------|-------|----------------------|
| | I | II | III | IV | V | $C_{19}H_{24}N_2O_2$ |
| C..... | 72·99 | 73·02 | 72·98 | 72·86 | 73·06 | 73·07 |
| H..... | 7·98 | 7·93 | 7·83 | 8·0 | 7·87 | 7·69 |

Bichlorhydrat. Kleine, körnige Krystalle, in kaltem, namentlich salzsäurehaltigem Wasser schwer löslich.

0·264 g erforderten nach Volhard 13·5 cm^3 $\frac{1}{10}$ -Normal-Silbersolution.

| | Gefunden | Berechnet für |
|---------|----------|---------------------------------|
| | | $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ |
| Cl..... | 18·25 | 18·44 |

Das saure Sulfat krystallisirt in langen Nadeln und ist, wie das saure Oxalat in H₂O schwer, in Weingeist noch schwieriger löslich.

Da diese Salze von Skraup bereits analysirt worden und derselbe sich die Ausführung dieser Arbeit vorbehalten, so sind wir von der Fortführung dieser Versuche abgestanden.

Was nun den chemischen Vorgang bei der Bildung von Nichin betrifft, so können wir uns mit der von Skraup aufgestellten Gleichung



nicht befreunden, da wir weder Formaldehyd, noch Ameisensäure beim sorgfältigen Arbeiten mit grösseren Mengen circa 50 g Hydrojodchinin im Destillate nachweisen konnten.¹ Merkwürdigerweise fällt das Nichin, das in alkoholischer Lösung stark alkalisch reagiert, in der Wärme bei Gegenwart von Weingeist Silberlösung, indem sich Silberoxyd ausscheidet, so dass eine etwaige Reduction auf Kosten der Substanz selbst stattfinden könnte, ohne die Bildung von Formaldehyd als nothwendig anzunehmen. Es wird jedenfalls die Aufgabe von Skraup sein, die Formel des Nichins mit den experimentellen Thatsachen, auf welchen die Reaction beruht, in Einklang zu bringen.

¹ Da diese Reaction auch in der Kälte vor sich geht, so ist vorderhand eine Condensation des Formaldehyds nicht anzunehmen.
