

Über die Umlagerung des Cinchonins durch Säuren

von

Zd. H. Skrap,

w. M. k. Akad.

Aus dem chemischen Institute der k. k. Universität in Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 8. Juli 1897.)

Das Cinchonin ist in neuerer Zeit in eine grosse Zahl isomerer Basen umgewandelt worden. Diese Umlagerungen treten vorzüglich ein, wenn das Alkaloid mit starken Säuren zusammengebracht wird und erfolgen direct oder auch indirect. So ist nach dem Erhitzen von Cinchonin mit starker Salzsäure ein Theil desselben in das isomere Pseudocinchonin und das isomere Isocinchonin übergegangen, so erhält man aus den additionellen Verbindungen, die das Cinchonin mit Salzsäure, Brom- oder Jodwasserstoffsäure gibt, nach dem Abspalten des Halogenwasserstoffs neben regenerirtem Cinchonin isomere Alkaloide.

Diese Processe sind noch nicht genau studirt und ist insbesondere eine Erklärung der eintretenden Isomerisirungen nicht gewonnen. Die experimentellen Schwierigkeiten sind ja auch nicht gering, da die neuen Isomeren des Cinchonins von diesem und von einander wenig unterschieden sind und es darum zweifelhaft ist, ob alle beschriebenen wirklich selbständige Individuen vorstellen, und ob andererseits nicht für identisch angesehene Basen wieder auseinander zu halten sein werden.

So erscheint es nothwendig, das Isocinchonin, das G. P. um aus verschiedenen Jodwasserstoff - Additionsproducten des Cinchonins und seiner Isomeren dargestellt hat, neuerdings zu untersuchen, nachdem Hesse ganz zweifellos gemacht hat, dass das Isocinchonin verschiedener Darstellung bei vielen,

sehr ähnlichen Eigenschaften sich doch, z. B. im Drehungsvermögen, unterscheidet, daher eine Zeit lang zwei ganz verschiedene Basen für identisch angesehen worden sind.

Ist auch der chemische Unterschied zwischen dem Cinchonin und seinen Isomeren bisher nicht festgestellt worden, so ist doch sehr wahrscheinlich, dass er in stereochemischen Differenzen beruhen wird.

Und deshalb liegen Verhältnisse vor, auf welche die bekannte Hypothese von Wislicenus anwendbar ist, welche die Umlagerungen durch die Annahme intermediärer Additionsproducte erklärt.

Es schien mir nicht nur für die in Rede stehenden Reactionen, sondern auch allgemein von Interesse, festzustellen, ob die Theorie von Wislicenus hier gelten könne, und dem zu Folge wurden zunächst die quantitativen Verhältnisse untersucht, über die Mittheilungen bisher nicht vorliegen.

Als genau die von Hesse¹ angegebenen Bedingungen eingehalten wurden, entstanden aus 50 g saurem chlorwasserstoffsäuren Cinchonin 17 g vom sauren salzsauren Hydrochlorcinchonin, es wurden also 31 % der in Reaction getretenen Base in die Hydrochlorbase verwandelt.

Bei zwei in grösserem Massstabe durchgeführten Versuchen (je 500 g salzsaures Cinchonin) wurden 25, beziehlich 29% Cinchonin in die additionelle Verbindung umgewandelt, der Rest also in die isomeren Basen, Pseudo- und Isocinchonin.

Dieses Procentverhältniss ändert sich nebenbei bemerkt gar nicht, wenn das Erhitzen und Eindampfen der salzsauren Lösung nicht bei 85°, sondern im kochenden Wasserbade erfolgt; dabei wurden 29% umgewandelt.

Wenn das Hydrochlorcinchonin die Zwischenform von Cinchonin einerseits, und Pseudo- beziehlich Isocinchonin andererseits ist, muss es, denselben Bedingungen ausgesetzt, welche bei der gleichzeitigen Entstehung aller der genannten Verbindungen obwalten, sich in dem beobachteten Verhältniss unter Abspaltung von Salzsäure in die Isomeren des Cinchonins umwandeln lassen.

¹ Liebig's Annalen, Bd. 276, S. 91.

Diese gleichen Bedingungen sind streng genommen nicht zu erreichen, weil das salzsaure Hydrochlorcinchonin in Salzsäure, wie sie bei seiner Darstellung verwendet worden ist, so schwer löslich ist, dass eine analoge Concentration nicht hergestellt werden kann.

Um aber diesen Bedingungen möglichst nahe zu kommen, wurde das durch Lösen in kochendem Wasser und Zusatz von Salzsäure umkrystallisirte Salz, und zwar 15 g in 160 g heissem Wasser gelöst, 200 g rauchende Salzsäure zugefügt, und, um der früher obwaltenden Concentration nahe zu kommen, sodann auf 85° gebracht und Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Schon während dem Einleiten fiel ein Theil des Salzes aus, und während dem 48stündigen Erhitzen vermehrte sich dieser noch. Beim Eindampfen wurden in zwei aufeinander folgenden Krystallisationen 12·7 g des unveränderten Salzes und in der Mutterlauge 0·9 g einer in Äther leicht löslichen und 1·2 g einer in Äther schwer löslichen Base erhalten, die beide noch Chlor enthielten und nach ihren Reactionen Isocinchonin, beziehlich Pseudocinchonin sein dürften, die mit etwas Hydrochlorcinchonin verunreinigt sind.

Demnach ist das Additionsproduct unter, wenn auch nicht ganz identischen, so doch sehr ähnlichen Bedingungen, bei welchen Cinchonin etwa zu einem Drittel in das Additionsproduct übergeht, und zu zwei Dritteln umgelagert wird, nur zum sehr geringen Theil verändert worden, und darum kann man es als Zwischenform nicht annehmen; die Umlagerung verläuft, zum grossen Theil wenigstens, nicht in Folge vorhergehender Addition, sondern geht mit dieser parallel.

Um Anhaltspunkte zu gewinnen, ob nun überhaupt ein Zusammenhang zwischen Addition und Umlagerung besteht, wurde die Umlagerung des Cinchotins versucht. Dieses ist dem Cinchonin im chemischen Verhalten äusserst ähnlich und von diesem nur dadurch wesentlich unterschieden, dass es Halogenwasserstoff nicht zu addiren vermag. Bei einer früheren Gelegenheit habe ich auseinandergesetzt, dass im Cinchonin eine Vinylgruppe, im Cinchotin eine Äthylgruppe vorkommt, und dies wahrscheinlich der einzige structuelle Unterschied beider Alkaloide ist.

Versuche, das Cinchotin oder andere »Hydrochinabasen« in ähnlicher Art, wie die bekannteren Chinaalkaloide, umzulagern, scheinen niemals ausgeführt worden sein, nur beim Hydrocinchonidin erwähnt Hesse ohne nähere Angaben kurz, dass dasselbe mit Salzsäure erhitzt kein Chlormethyl abspaltet und sich sichtlich nicht verändert.

Das verwendete Cinchotin ist gelegentlich der Darstellung von Cinchotenin als Nebenproduct gewonnen und durch dreimaliges Umkrystallisiren aus Alkohol, Verwandlung in das neutrale Sulfat und mehrfaches Umkrystallisiren dieses aus Wasser gereinigt worden.

Zunächst wurde sogenannt neutrales Cinchotinchlorhydrat in dem zehnfachen Gewicht rauchender Salzsäure genau so erhitzt und dann eingedampft, wie es Hesse (siehe oben) für die Umlagerung des Cinchonins beschreibt; derart wurden vier verschiedene Krystallisationen eines in kaltem Alkohol fast unlöslichen sauren Chlorhydrates erhalten, die im Äusseren ganz gleich waren und mit Ammoniak zerlegt Basen abschieden, die, aus Alkohol umkrystallisirt, ganz dieselbe Form und denselben Schmelzpunkt, wie das Cinchotin zeigten. Sie glichen dem Cinchotin auch darin, dass sie in Alkohol in der Hitze ziemlich schwer löslich sind und aus der gesättigten Lösung beim Erkalten sehr unvollständig in weichen Fäden ausfallen. Weiter unten wird die Identität noch weiter festgestellt.

Da das Cinchonin auch durch Schwefelsäure umgelagert wird, wurde das Cinchotinsulfat einmal in der fünffachen Menge kalter, concentrirter Schwefelsäure gelöst, 40 Stunden sich selbst überlassen und das andere Mal mit der fünffachen Menge 50% Schwefelsäure 8 Stunden im kochenden Wasserbade erwärmt. Im letzteren Falle wurde das Cinchotin vollständig wieder erhalten, im ersteren aber nur theilweise, der Rest in Form einer Sulfonsäure.

Diese ist von der basischen Verbindung leicht zu trennen da sie in 50% Alkohol, der stark überschüssiges Ammoniak enthält, sich mit Leichtigkeit auflöst, und beim Eindampfen des Filtrates unter Dissociation des in Lösung befindlichen Ammoniaksalzes sich dann so gut wie vollständig in nadligen Krystallen abscheidet. Etwa drei Fünftel des in Form von

Sulfat derart behandelten Cinchotins gingen in die Sulfonsäure über.

Die Sulfonsäure wird durch Umkrystallisiren aus 50% Weingeist in Form spröder, zu Büscheln vereingter Nadeln erhalten, die in Wasser schwer, ebenso in Alkohol, am leichtesten in verdünntem Weingeist löslich sind. Beim Erhitzen färbt sie sich von 220° an gelb und schmilzt bei 245—246° unter Gasentwicklung und starker Zersetzung.

Sie krystallisirt wasserfrei.

0·3010 g im Vacuum getrocknet gaben mit Ätzkali und Salpeter geschmolzen 0·1969 g BaSO₄.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{23}N_2O \cdot SO_3H$	Gefunden
S.....	8·51	8·98

Die durch Ausfällen mit Ammoniak von der Sulfonsäure getrennte Base wurde in das neutrale Sulfat verwandelt und in verschiedenen Fractionen abgeschieden; diese zeigten unter einander und vom Sulfat des Cinchotins in Aussehen und Krystallwassergehalt wesentliche Abweichungen. So enthielt eine Krystallisation von feinen Nadeln 12% Wasser eine andere von schimmernden Blättchen 18·86% andere 8·7 und 11·5%, während der Schmelzpunkt aller Sulfate bei 195° lag, und auch die aus den einzelnen Fractionen abgeschiedenen Basen in Schmelzpunkt und Ansehen mit dem Cinchotin vollständig übereinstimmten.

Da weiterhin gefunden wurde, dass reines Cinchotinsulfat je nach Umständen, die genau zu unterscheiden nicht gelang, in Nadeln oder Blättchen krystallisirt, und dementsprechend verschiedenen Krystallwassergehalt (24·5 und 14·87%) enthalten kann, schien es wahrscheinlich, dass auch bei den Umlagerungsversuchen nicht umgelagerte Basen, sondern unverändertes Cinchotin vorliegen.

Um hierüber Sicherheit zu erlangen, wurde die Löslichkeit verschiedener Sulfatfractionen mit der des Cinchotinsulfates verglichen und gleichzeitig auch die Löslichkeit von zwei Sulfaten bestimmt, in welche die schwer, beziehungsweise

leicht löslichen Fractionen der Chlorhydrate verwandelt wurden, die von der Einwirkung von Salzsäure auf Cinchotin, wie früher beschrieben, herstammten.

Löslichkeit der Sulfate bei $19\cdot5^\circ$ nach 48stündigem Stehen im Thermostaten:

Sulfat aus Cinchotin: $14\cdot7719\text{ g}$ Lösung hinterlassen $0\cdot3667\text{ g}$ Trockensubstanz (105°).

Sulfat aus schwerst löslichem Chlorhydrat: $11\cdot1499\text{ g}$ Lösung hinterlassen $0\cdot3003\text{ g}$ Trockensubstanz (105°).

Sulfat aus leicht löslichem Chlorhydrat: $9\cdot2143\text{ g}$ Lösung hinterlassen $0\cdot2716\text{ g}$ Trockensubstanz (105°).

Von der Einwirkung concentrirter Schwefelsäure: 1. Krystallisation: $8\cdot2754\text{ g}$ Lösung hinterlassen $0\cdot1955\text{ g}$ Trockensubstanz (105°).

2. Krystallisation: $7\cdot2503\text{ g}$ Lösung hinterlassen $0\cdot1772\text{ g}$ Trockensubstanz (105°).

Die Löslichkeit der wasserfreien Sulfate berechnet sich für 100 Theile Lösung mit

$$2\cdot47, 2\cdot47, 2\cdot94, 2\cdot36, 2\cdot44 \text{ Theilen,}$$

weicht also von der des Cinchotinsulfates nicht oder nur un-erheblich ab.

Weiter wurde von reinem Cinchotin und den Basen aus dem schwerer und leichter löslichen Chlorhydrat, sowie dem leichter löslichen Sulfat das Drehungsvermögen bestimmt. Es wurden je $0\cdot2\text{ g}$ in 15 cm^3 einer Mischung von gleichen Volumtheilen absolutem Alkohol und Chloroform gelöst und bei 20° in 10 cm^3 -Rohr geprüft.

Reines Cinchotin	Drehung	$+2\cdot659^\circ$
Base aus schwer löslichem Chlorhydrat ...	»	$+2\cdot665$
» » leichter löslichem Chlorhydrat ...	»	$+2\cdot647$
» » leichter löslichem Sulfat	»	$+2\cdot654$

Endlich wurde die Löslichkeit des Cinchotins und der Base aus leicht löslichem Chlorhydrat in absolutem Alkohol bei $19\cdot5^\circ$ bestimmt.

Reines Cinchotin 100 Alkohol lösen 0·403 g
Base aus Chlorhydrat . . . » » » 0·390 g.

Es kann darum irgend ein Zweifel, dass das Cinchotin unter den beschriebenen Bedingungen, die Cinchonin leicht umlagern, ganz unverändert bleibt, nicht bestehen.

Da nun im Cinchotin die doppelte Bindung fehlt, die im Cinchonin angenommen werden muss, liegt es nahe, die Umlagerung des Cinchonins mit seiner Doppelbildung in Zusammenhang zu bringen und weiters mit der der Maleinsäure, die ja auch eine Doppelbindung hat, zu vergleichen.

Ich halte dafür, dass die Erklärung, die ich seinerzeit für die Umwandlung der Maleinsäure in Fumarsäure versucht habe, auch bei den Umwandlungen des Cinchonins gelten dürfte, begnüge mich aber mit diesem Hinweise, weil ich hoffe, in kurzer Zeit mit reichlicherem experimentellen Material auf diese Frage zurückkommen zu können.
