

Über die Umlagerung des Cinchonins durch Schwefelsäure

von

Zd. H. Skraup,

w. M. k. Akad.

(Vorgelegt in der Sitzung am 24. Jänner 1901.)

Die Regelmäßigkeiten, die sich für die Umlagerung des Cinchonins durch Halogenwasserstoffsäuren ergeben hatten,¹ legten es nahe, die Untersuchung auf andere Fälle auszudehnen, und wurde zunächst die Einwirkung von Schwefelsäure auf Cinchonin in Angriff genommen. Dabei hat sich herausgestellt, dass sie im wesentlichen ganz ähnliche Verhältnisse darbietet, wie sie bei Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure gelten.

Die Reaction zwischen Cinchonin und Schwefelsäure ist schon mehrfach studiert worden. Schützenberger² hat angegeben, dass rauchende Schwefelsäure eine Sulfonsäure liefert, welche nach seiner Analyse des Barytsalzes die einfachste Formel $C_{19}H_{21}N_2O \cdot SO_3H$ haben muss, die aber in der Literatur mehrfach, so auch im »Beilstein« mit der unrichtigen Formel $(C_{19}H_{21}N_2O)_2SO_3$ angeführt wird.

Später zeigten Jungfleisch und Léger,³ dass beim Kochen von Cinchonin mit mäßig verdünnter, 50procentiger Schwefelsäure eine Umlagerung in verschiedene isomere Basen und gleichzeitig die Bildung von Oxycinchonin eintritt.

Gleichzeitig fand O. Hesse,⁴ dass die Isomerisierung bei Anwendung von concentrirter Schwefelsäure schon in der

¹ Monatshefte für Chemie, 1899, 585.

² Journal für prakt. Chemie, 75, 255.

³ Bull., 49, 747.

⁴ Liebigs Ann., 243, 150.

Kälte eintritt. Späterhin machte Hesse¹ auch die wichtige Beobachtung, dass die Umlagerung in verschiedenen Stufen erfolgt, dass zunächst α,i -Cinchonin (das Cinchonilin von Jungfleisch und Léger), späterhin erst β,i -Cinchonin (Cinchonigin von Jungfleisch und Léger) entsteht, und zeigte außerdem, dass die Ausbeute an den Basen so gering ist, dass neben der Isomerisierung gleichzeitig Sulfonierung erfolgen müsse. Hesse² nimmt an, dass bei Anwendung von rauchender Schwefelsäure zunächst Isobasen, also α - und β,i -Cinchonin entstehen, die aber bald verschwinden, und deshalb geschlossen, dass die gebildete Sulfonsäure nicht ein Derivat des Cinchonins, sondern der Isobasen ist.

Nach den im folgenden beschriebenen Beobachtungen dürfte diese Annahme aber nur theilweise richtig sein und für Schwefelsäure geringerer Concentration bestimmt nicht zutreffen.

Bei Verfolgung des genannten Themas hat sich vorerst herausgestellt, dass Schwefelsäure nicht bloß concentrirt und kalt, sondern bei jeder Concentration und Temperatur aus Cinchonin vorerst α,i -Cinchonin bildet, dass diese Umlagerung aber immer dann erst zu beobachten ist, wenn gleichzeitig ein anderer Theil des Cinchonins sulfonirt worden ist, und unabhängig von Zeit, Concentration und Temperatur schreiten die zwei Processe der Umlagerung und Sulfonierung gleichmäßig vorwärts, ganz so wie bei der Einwirkung von Halogenwasserstoff die Umlagerung in α,i -Cinchonin und additioneller Bindung von Halogenwasserstoff.

Diese Übereinstimmung legte es nahe, festzustellen, ob die als Sulfonierung des Cinchonins aufgefasste Veränderung nicht etwa in einer Schwefelsäureaddition, also etwa in der Bildung von Oxy-sulfonsäure bestehe. Eine solche Annahme würde auch erklären, wieso beim Kochen von Cinchonin mit mäßig verdünnter Schwefelsäure das Cinchonin eine Hydroxylierung erfahren kann, welche Jungfleisch und Léger bestimmt annehmen, Hesse allerdings nicht bestätigen konnte.

¹ Liebigs Ann., 276, 95.

² Ebenda, 267, 139.

Denn wie ich gefunden habe, tritt unter genauer Einhaltung der von den zwei französischen Forschern angegebenen Bedingungen schwefelige Säure auch nicht in Spuren auf; die Bildung des Oxycinchonins kann also nicht so erklärt werden, dass zunächst Sulfonierung erfolge, die Sulfonsäure aber dann hydrolytisch unter Bildung von schwefeliger Säure und eines hydroxylierten Cinchonins erfolge, oder dass die Schwefelsäure oxydierend gewirkt hat. Sie wäre aber verständlich, wenn Addition von Schwefelsäure unter Entstehung einer Oxysulfonsäure vor sich geht, und die Oxysulfonsäure hydrolytisch die Sulfogruppe gegen Wasserstoff austauscht.

Der versuchte Nachweis, dass die letztere Auffassung gültig sei, ist vorläufig nicht gelungen. Weder die Sulfonsäure, noch irgend ein Derivat derselben war krystallisiert zu erhalten, und weiterhin zeigte sich, dass bei den Reinigungsversuchen eine Zersetzung in schwefelfreie Producte nicht zu vermeiden war.

Diese von Herrn phil. cand. Swoboda ausgeführten Versuche lehrten aber doch, dass die Zusammensetzung des Kupfersalzes der »Sulfonsäure« von jener, die sich für die Verbindung $(C_{19}H_{21}N_2O \cdot SO_3)_2Cu$ berechnet, weit abweicht, dagegen leidlich für eine Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_3Cu$ stimmt, welche unter anderem auch als basisches Salz einer Cinchoninoxysulfonsäure gedeutet werden kann. Der Gegenstand wird im hiesigen Institute weiter verfolgt.

Ist in Folge dieses Misserfolges die Reaction, durch welche ein Theil des Cinchonins »sulfoniert« wird, d. h. praktisch genommen in eine wasserlösliche Verbindung übergeht, nicht klar gestellt, so bleibt doch die Thatsache bestehen, dass diese Reaction stets parallel der Isomerisierung des Cinchonins verläuft.

Diese gleichzeitige Veränderung des Cinchonins in zwei Richtungen verläuft aber durch die Schwefelsäure viel langsamer, als es bei den Halogenwasserstoffsäuren der Fall ist.

Bei diesen war schon bei Concentrationen von 10, beziehungsweise 14 Moleculen im Liter die Reaction leicht nachweisbar. Zehnfach normale Jodwasserstoffsäure hatte nach wenig Minuten schon 60% des Cinchonins, ebenso concentrirte

Bromwasserstoffsäure nach 12 Stunden 28%, vierzehnfach normale Bromwasserstoffsäure hatte nach einer halben Stunde 70% und ebenso concen-trierte Salzsäure nach einem Tage 36% des Cinchonins verändert.

Bei einer vierzehnfach normalen Schwefelsäure ist unter auch sonst gleichen Bedingungen, also bei einer Temperatur von 25° und einer Concentration von 10 g Cinchonin in 60 cm³, dagegen nach 8 Tagen Einwirkung noch nicht nachweisbar, und nach 5 Monaten sind erst 5% des Cinchonins in Reaction getreten.

Deshalb wurden die Versuche mit viel größeren Concentrationen ausgeführt, d. i. Schwefelsäure vom sp. G. 1·525 = 19·5fach normal, sp. G. 1·649 = 25fach normal und sp. G. 1·768 = 30·5fach normal.

Bei den zwei letzteren Concentrationen sind die Reactions-geschwindigkeiten derart, dass Schwefelsäure von 30·5 Molecülen im Liter nach 1 Stunde 25% des Cinchonins umwandelt, die von 25 Molecülen im Liter nach 6 Stunden 14%. Schwefel-säure von 19·5 Molecülen im Liter reagiert aber schon sehr langsam, so dass erst nach vielen Tagen eine Veränderung nachweisbar ist.

O. Hesse hat wie erwähnt gefunden, dass α,i -Cinchonin durch concen-trierte Schwefelsäure in β,i -Cinchonin verwandelt wird; es war nun sehr wahrscheinlich, dass auch mäßig ver-dünnte Schwefelsäure diese Umwandlung bewirken, ja dass auch β,i -Cinchonin noch eine weitere Umlagerung erfahren könnte.

Und deshalb war nothwendig festzustellen, inwieweit diese Prozesse der Bildung von α,i -Cinchonin parallel laufen und Messungen der Umwandlung von Cinchonin in α,i -Cinchonin stören. Dieses geschah nach zwei Richtungen, einmal dadurch, dass bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Cinchonin nicht bloß die Mengen von unverändertem Cinchonin, α,i -Cinchonin und der »Sulfonsäure« ermittelt, sondern auch nach sonstigen Reactionsproducten, vor allem β,i -Cinchonin gesucht wurde.

In diesen Richtungen ist durch zahlreiche Versuche fest-gestellt worden, dass insbesondere bei niedriger Temperatur β,i -Cinchonin dann erst auftritt, wenn die Umlagerung des

Cinchonins ganz oder nahezu beendet ist und bis dahin andere Producte als α, i -Cinchonin und »Sulfonsäure« überhaupt nicht zu fassen sind. Die Mengen von α, i -Cinchonin, die in Form des aus Wasser umkrystallisierten Dijodhydrates zur Wägung kamen, sind allerdings durchwegs kleiner als die Gesamtmenge der Basen, die sich durch ihre Leichtlöslichkeit in Äther vom Cinchonin unterscheiden. Hierbei muß aber in Betracht kommen, dass scharfe Bestimmungen nicht erzielt werden können, da die Basen in freiem Zustande sowohl, wie in Form ihrer Salze sich in ihrer Löslichkeit gegenseitig sehr beeinflussen. Dass die erwähnte Differenz von keiner wesentlichen Bedeutung ist, ließ sich weiter dadurch erbringen, dass in den Mutterlaugen des α, i -Cinchonindijodhydrates in allen Fällen, in welchen die Umlagerung des Cinchonins nicht über eine gewisse Zeit hinausgegangen war, wieder nur Cinchonin und α, i -Cinchonin und sonst nichts Fassbares aufzufinden war.

Die unvermeidlichen und gewiss nicht kleinen Fehler wurden derart zu eliminieren getrachtet, dass die Trennungen experimentell peinlich gleich erfolgten. Die erhaltenen Zahlen gestatten deshalb wenigstens graduelle Vergleiche.

Um weiter festzustellen, ob und wie α, i -Cinchonin und eventuell auch β, i -Cinchonin der Einwirkung von Schwefelsäure unterliegen, wurden directe Versuche angestellt. Es hat sich dabei gezeigt, dass diese zwei Basen ganz ähnlich wie das Cinchonin sich verhalten, indem auch bei ihnen Schwefelsäure jeder Concentration umlagert, und dass auch bei ihnen die Umlagerung wieder von gleichzeitiger Sulfonierung begleitet ist, dass aber diese Prozesse mit so geringer Geschwindigkeit verlaufen, dass sie bei der des Cinchonins in α, i -Cinchonin praktisch vernachlässigt werden können. Für die Umwandlung des α, i -Cinchonins durch Schwefelsäure ist bemerkenswert, dass neben β, i -Cinchonin auch Allocinchonin auftritt. Die Rückbildung von Cinchonin war nicht zu bemerken.

β, i -Cinchonin gibt Allocinchonin und geht auch zum Theile in α, i -Cinchonin über. Cinchonin, α, i -Cinchonin und β, i -Cinchonin sind in der gewählten Reihenfolge demnach metastabile Gebilde einer Reihe, deren Endglied vorläufig noch nicht festzustellen ist, und in welcher Reihe das Allocinchonin vielleicht

nach dem β, i -Cinchonin zu setzen kommt. Die Überführung von β, i -Cinchonin durch Schwefelsäure in α, i -Cinchonin ist also der Übergang in eine labilere Stufe.

Da, wie O. Hlavnička im hiesigen Institute festgestellt hat, bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Allocinchonin β, i -Cinchonin entsteht und, wie oben angegeben ist, β, i -Cinchonin in Allocinchonin sich umwandelt, ist damit ein solcher zweiter Übergang in eine labilere Stufe festgestellt, unabhängig davon, ob das Allocinchonin oder β, i -Cinchonin die stabilere Base ist.

Nachdem sich mit Sicherheit feststellen ließ, dass die Isomerisierung und die Sulfonierung des Cinchonins zwei zeitlich verknüpfte Vorgänge sind, war der Nachweis von Wichtigkeit, ob die an den zwei Processen beteiligten Quantitäten von Cinchonin in stöchiometrischem Verhältnisse stehen, wie es für die Prozesse bei Einwirkung der Halogenwasserstoffsäuren auf Cinchonin thatsächlich der Fall ist.

Die hierfür nöthigen Messungen boten hier besondere Schwierigkeiten, da nur die Menge des gebildeten α, i -Cinchonins direct zu ermitteln war, nicht aber die der Sulfonsäure. Dahin zielende Versuche blieben erfolglos. Letztere musste also aus der Differenz berechnet werden, was sehr erhebliche Fehler herbeiführt. Die im experimentellen Theile näher angegebenen, oft sehr großen Differenzen zwischen sonst ganz gleichen Bestimmungen können deshalb nicht überraschen.

Aus den mitgetheilten Zahlen kann aber doch geschlossen werden, dass im allgemeinen die Mengen von Cinchonin, die in das α, i -Cinchonin, und jene die gleichzeitig in die »Sulfonsäure« übergehen, auch wieder in einem constanten Verhältnisse stehen, auf welches die Temperatur einen merklichen Einfluss nicht hat.

Dieses Umwandlungsverhältnis: $\frac{\alpha, i\text{-Cinchonin}}{\text{Sulfonsäure}}$ ist für 19·5fach normale Schwefelsäure und für 25fach normale Schwefelsäure etwa 3, für concentrirtere Schwefelsäure (30·5fach normal) aber bestimmt kleiner, etwa 1·5.

Aller Wahrscheinlichkeit nach dürften secundäre Prozesse diese Differenz hervorbringen; es ist indes nicht gelungen,

diese ihrer Natur nach festzustellen. Im Gegentheil hat sich gezeigt, dass weder die Einwirkung von Schwefelsäure verschiedener Concentration auf das α, i -Cinchonin oder auf die entstehende Sulfonsäure eine Erklärung für die oben erwähnte erhebliche Abweichung bringt.

Ganz abgesehen von der Abweichung des Umwandlungsverhältnisses mit veränderter Concentration der Säure ist auch der Zahlenwert für jede bestimmte Concentration gewiss um vieles nicht richtig und aller Wahrscheinlichkeit viel zu klein gefunden, mit anderen Worten für 1 Theil Cinchonin, das sulfoniert wird, geht aller Wahrscheinlichkeit nach viel mehr wie 3 Theile Cinchonin in α, i -Cinchonin über.

Experimenteller Theil.

Bei den Versuchen diente durchwegs Cinchoninbisulfat $C_{19}H_{22}N_2O \cdot H_2SO_4 + 3 aq$, welches dreimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert war, deshalb nur Spuren von Cinchotin enthalten konnte. Da das Salz etwas verwittert, wurde von Fall zu Fall der Krystallwassergehalt festgestellt und diesem entsprechend die Menge gewogen.

Um Vergleiche mit den für die Halogenwasserstoffsäuren gefundenen Werten zu erleichtern, wurde die bei jenen gewählte Concentration des Cinchonins beibehalten, so dass die 10 g Cinchonin enthaltende Menge von Bisulfat mit 60 cm^3 der Säure in Lösung kam. Feingepulvertes Salz löst sich beim Schütteln ohne Schwierigkeit auf, die geringe Temperaturerhöhung hiebei wurde durch Kühlen mit fließendem Wasser eventuell Eis unschädlich gemacht.

Die Lösungen kamen hierauf in einen Ostwald'schen Thermostaten.

Die Messungen.

Die Lösung von Cinchonin in Schwefelsäure kam nach den bestimmten Zeiträumen in einen Rundkolben, der das gleiche Volum Wasser enthielt und in einer Kältemischung stand. Bei lebhaftem Drehen konnte ohne besondere Erwärmung concentrirtes Ammoniak bis zum Überschusse zugefügt werden. Dabei scheiden sich nicht nur die vorhandenen Basen ab, sondern auch die Sulfonsäure (Oxysulfonsäure?) in Form des

in Ammoniumsulfatlösung praktisch unlöslichen Ammoniumsalzes. Letzteres fällt aber nicht aus, wenn das der Schwefelsäurelösung gleiche Volum Weingeist zugefügt wird. Zweckmäßig wird mit dem Weingeist das Auswaschen des die Cinchonin-Schwefelsäurelösung enthaltenden Gefäßes vorgenommen. In jenen Fällen, wo die Sulfonsäure direct bestimmt werden sollte, kam der Weingeist dann erst zu, als der größte Theil der Schwefelsäure schon abgestumpft, daher die Bildung von Ätherschwefelsäure nicht mehr zu befürchten war.

Bei viel unverändertem Cinchonin schwamm nach bewerkstelligter Ausfällung auf der gesättigten Ammoniaksalzlösung ein von Öl durchtränkter Niederschlag oder ein bald erstarrendes Öl. Es wurde abgesaugt, mit eiskaltem Wasser ausgewaschen und hierauf mit 50procentigem Weingeist, wobei der Inhalt des Saugfilters mit einem Glasstabe gut verrührt wurde. Das Auswaschen wurde fortgesetzt, bis das Filtrat nicht mehr ölig trüb, sondern ganz klar abließ. Das Ungelöste wurde als Cinchonin gewogen. In zahlreichen Fällen wurde der Schmelzpunkt bestimmt und jedesmal constatirt, dass die in verdünntem Weingeiste ungelöste Base Cinchonin war. Dieses traf auch dann jedesmal zu, wenn die Cinchoninmenge gering, die Reaction also weit vorgeschritten war.

Filtrat und Waschflüssigkeiten wurden jedesmal dreimal, und zwar mit 100, 50 und 50 cm^3 Äther ausgeschüttelt, die Auszüge durch ein trockenes Filter gegossen, mit Äther nachgewaschen, abdestillirt, in einer Platinschale zum völligen Verjagen des Ammoniaks eingedampft, durch Alkohol die ölige Abscheidung in Lösung gebracht und mit Normalsalzsäure titriert.

Bei jenen Versuchen, in welchen die Hauptmenge des Cinchonins umgewandelt war, schied das durch Ammoniak abgeschiedene Öl auch bei langem Abkühlen nichts Festes ab; dann wurde natürlich sofort in der beschriebenen Weise ausgeäthert.

Die mit normaler Salzsäure neutralisierte alkoholische Lösung der Basen wurde, mit Ausnahme jener Fälle, in welchen die Bildung erheblicher Mengen von β, γ -Cinchonin vorauszusehen war, mit der zur Neutralisation schon verbrauchten Menge von Salzsäure nochmals versetzt, zum Syrup gedampft, noch heiß

mit der für $2\frac{1}{2}$ Molecüle Kaliumjodid berechneten Menge in feingepulvertem Zustande verrührt, nach völligem Erkalten (in Eis) von dem auskrystallisierten α, i -Cinchoninsalze abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen, bis die Lösung klar ablief und sodann aus der eben nöthigen Menge kochendem Wasser umkrystallisiert. Das getrocknete Jodid $[C_{19}H_{22}N_2O \cdot (HJ)_2]$ wurde auf α, i -Cinchonin umgerechnet. Die beiden Jodidmutterlaugen wurden mit Äther überschichtet, mit Ätzkali übersättigt und geschüttelt, wobei stets in Äther unlösliche Base ausfiel. Diese wurde durch Filtration getrennt. Die kalische Lösung wurde dreimal (mit 50, 25 und 25 cm^3) ausgeäthert, der Äther abdestilliert und wieder mit Salzsäure titriert. In jenen Fällen, wo sehr wenig Cinchonin umgewandelt war, war die Menge der aus den Jodidlaugen abgeschiedenen Cinchoninmenge sehr gering. In den anderen Fällen, wo aber sehr viel α, i -Cinchonin entstand, verhinderte dieses recht beträchtliche Mengen von Cinchonin am Auskrystallisieren, und diese fanden sich dann erst beim Verarbeiten der Jodidmutterlauge. Die bei der zweiten Ausschüttelung mit Äther in das neutrale Chlorhydrat übergeführten Basen wurden eingedampft, falls Krystallisation eintrat, wurde diese abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und auf einen Gehalt von β, i -Cinchonin geprüft.

Die mit Äther ausgeschüttelte wässrige Lösung von Ammoniumsulfat (siehe oben) enthält die Sulfonsäure als Ammoniumsalz. In einzelnen Fällen wurde diese zur Ausfällung des Ammoniumsulfats mit dem gleichen Volum Alkohol vermischt, die alkoholische Lösung weiter durch öfteres Eindampfen, Ausfällen, beziehlich Extrahieren mit Alkohol von Ammoniumsulfat befreit. Da das Ammoniumsalz der Sulfonsäure aber amorph schwierig zu trocknen ist und überdies beim Eindampfen Ammoniak verliert, die Wägung des Rückstandes also wenig Sicherheit bietet, wurde ein anderes Verfahren versucht.

Dieses beruht darauf, dass die Sulfonsäure oder wahrscheinlich Oxysulfonsäure, mit starken Säuren gekocht, ziemlich leicht Schwefelsäure abspaltet. Darauf fußend, wurde die von der Hauptmenge des Ammoniumsulfates befreite Lösung in gelinder Wärme mit Chlorbaryum ausgefällt und die vom

Baryumsulfat abfiltrierte Lösung mit concentrirter Salzsäure mehrere Stunden am Wasserbade erwärmt. Hierauf wurde die Hauptmenge der Salzsäure verdampft, mit Wasser verdünnt, das Baryumsulfat filtrirt und gewogen und auf ein Molecül derselben ein Molecül Cinchonin gerechnet. Die Filtrate von Baryumsulfat nochmals, wie beschrieben, behandelt, schieden kein Baryumsulfat mehr ab.

Während nun in einigen Fällen die so ermittelte Menge von Cinchonin, welche in Sulfonsäure (Oxysulfonsäure) übergegangen war, mit jener recht gut übereinstimmte, die sich berechnet, wenn man die Summen von unverändertem Cinchonin und der in den ersten Ätherauszug übergegangenen Basen von der Cinchoninmenge, die zur Reaction verwendet worden war, in Abzug bringt, traten bei anderen Versuchen sehr große Differenzen auf. Da das sehr mühsame Verfahren daher keinerlei Sicherheit versprach, begnügte ich mich daher, durchgehends die in Sulfonsäure übergegangene Cinchoninmenge durch Subtraction zu berechnen, derart, dass die Summe von Cinchonin, welches unverändert gewogen und aus der Titration des Ätherauszuges sich berechnet, von der ursprünglich verwendeten in Abzug kam. Die so ermittelte Menge von in »Sulfonsäure« übergegangenem Cinchonin wird in den Tabellen einfach als »Rest« angeführt. Selbstverständlich werden dadurch die Zahlen sehr unsicher, denn alle Fehler häufen sich in dieser einen Berechnung an.

Insbesondere kommt in Betracht, dass die mit Äther dreimal ausgeschüttelte Ammoniumsulfatlösung, obzwar sie bei weiteren Ausschüttelungen mit Äther keine Basen mehr abgibt, solche doch noch enthält und dadurch die für die Sulfonsäure berechneten Zahlen von vorneherein zu groß sein müssen.

Vierzehnfach normale Schwefelsäure bei 25°

	Zeitdauer in Tagen: 8 Tage	124 Tage
Cinchonin anfänglich	5·02	4·95
Cinchonin, noch unverändert	4·93	4·75
Ätherlösliche Base	Spuren	0·19
Hierin α, β -Cinchonin		0·14
Rest, in Wasser löslich		0·01

In dem acht Tage dauernden Versuche gab das Filtrat vom unveränderten Cinchonin an Äther Basen ab, die beim Verjagen des Lösungsmittels fast vollständig auskrystallisierten, demnach zum großen Theile auch Cinchonin sind, welches zu dem in der Tabelle angeführten noch zuzurechnen wäre. Beim Extrahieren dieser Basen mit wenig Äther und Eindunsten hinterblieb spurenweise ein Rückstand, der amorph war und neutral reagierte. α, i Cinchonin war also nicht entstanden. Das bei dem 124 Tage dauernden Versuche erhaltene Dijodhydrat wurde in nicht umkrystallisiertem Zustande gewogen, seine Menge erscheint deshalb viel höher als bei den anderen Versuchen. Aus Wasser krystallisiert, zeigt es die charakteristische Krystallform.

Bei diesem zweiten Versuche wurde weiter die mit Äther erschöpfte Salzlösung durch Alkohol vom Ammoniumsulfat größtentheils befreit, hierauf mit reinem Barythydrat gekocht, mit Kohlendioxyd behandelt und eingedunstet. Der amorphe Rückstand, mit Natriumnitrat geschmolzen, gab beim Lösen beträchtliche Mengen von Baryumsulfat, hatte also eine Sulfonsäure enthalten.

Schwefelsäure, sp. G. 1·533, 19·5fach normal.

In allen Fällen 10 g Cinchonin als Disulfat in 60 cm^3 .
Temperatur 25°.

	Zeitdauer in Tagen: 16 18	
Noch unverändertes Cinchonin	8·76 g	8·16 g
Ätherlösliche Base	0·90	1·35
Rest	—	—
α, i -Cinchonin	0·73	0·99
<u>α, i-Cinchonin</u>	0·8	1·5
Rest		

Temperatur 100°, sonst dieselben Verhältnisse.

	Zeitdauer in Stunden: 1 2 3 4			
Noch unverändertes Cinchonin	3·94	1·72	} 8·82	8·90
Ätherlösliche Base	5·11	5·99		
Rest	0·95	2·29	1·18	1·10
α, i -Cinchonin	2·68	3·47	3·20	3·40
<u>α, i-Cinchonin</u>	2·8	1·51	2·53	3·00
Rest				

Bei dreistündiger Einwirkung blieb die durch Ammoniak abgeschiedene Base auch in der Kältemischung flüssig. Trotzdem war noch unverändertes Cinchonin vorhanden; dies zeigte sich beim Aufarbeiten der Mutterlaugen vom Dihydrojodid des α, i -Cinchonins.

Schwefelsäure, sp. G. 1·649, 25fach normal.

In allen Fällen die 10 g Cinchonin entsprechende Menge Cinchonindisulfat. Temperatur 25°.

	Zeitdauer in Stunden: 6 24 45 72			
Noch unverändertes Cinchonin	8·63	6·14	4·36	2·69
Ätherlösliche Basen	0·88	3·08	4·64	6·32
Rest	0·49	0·78	1·00	0·99
α, i -Cinchonin	0·58	1·97	2·93	3·90
<u>α, i-Cinchonin</u>	1·2	2·6	2·9	3·9
Rest				

In einer anderen Versuchsreihe, die Herr mag. pharm. Zechner ausgeführt hatte, wurden andere Zahlen gefunden, welche mit jenen bei größerer Concentration der Schwefelsäure besser übereinstimmen.

	Zeitdauer in Stunden: 12 24 48 18×24			
Noch unverändertes Cinchonin	7·84	6·80	4·56	—
Ätherlösliche Basen	1·35	1·63	3·70	8·35
Rest	0·81	1·57	1·74	1·65
α, i -Cinchonin	0·93	1·15	2·17	3·87
<u>α, i-Cinchonin</u>	1·1	1·4	1·3	2·3
Rest				

Bei 12 bis 48 Stunden Dauer war in den Jodidmutterlaugen β, i -Cinchonin als Chlorhydrat nicht krystallisiert zu erhalten, nach 18 Tagen war es aber schon nachweisbar (1·4 g Chlorhydrat).

Schwefelsäure vom sp. Gew. 1·76, dreißigfach normal.

In allen Fällen die 10 g entsprechende Menge von Cinchoninbisulfat. Temperatur 25°

	Zeitdauer in Stunden:			
	1	1	2	3
Unverändertes Cinchonin	6·47	6·94	5·22	3·62
Ätherlösliche Basen	1·41	1·58	2·44	3·62
Rest	2·12	1·48	1·34	2·33
<i>α, i</i> -Cinchonin	0·70	1·01	1·67	2·53
<i>α, i</i> -Cinchonin	0·31	0·69	0·71	1·09
Rest				
	Zeitdauer in Stunden:			
	4	6	8	9
Unverändertes Cinchonin	3·28	1·38	1·20	1·19
Ätherlösliche Basen	4·41	5·96	6·17	6·29
Rest	2·31	2·66	2·63	2·52
<i>α, i</i> -Cinchonin	2·72	3·37	3·64	3·67
<i>α, i</i> -Cinchonin	1·17	1·26	1·38	1·45
Rest				

Nach 24 Stunden schied sich beim Ausfällen mit Ammoniak nichts mehr ab, und neben viel *α, i*-Cinchonin waren geringe Mengen, etwa 8% des Ausgangsmateriales, *β, i*-Cinchonin als Chlorhydrat abzuscheiden. Nach 18 Tagen war nur mehr wenig *α, i*-Cinchonin vorhanden; aus 10 g Cinchonin waren 7·58 g ätherlösliche Base entstanden, welche 7 g *β, i*-Cinchoninchlorhydrat lieferten.

Die Jodidmutterlauge des 8 Stunden dauernden Versuches, alkalisch gemacht und ausgeäthert, gab noch kleine Mengen unveränderten Cinchonins und *α, i*-Cinchonin. *β, i*-Cinchonin war aber nicht vorhanden. Auch bei allen den Versuchen mit 1 bis 6 Stunden Zeitdauer wurde auf dieses vergeblich gesucht.

Schwefelsäure sp. G. 1·76 bei anderen Temperaturen.

1. Temperatur 53°. Verhältnisse wie sonst, Dauer 55 Minuten. Die durch Ammoniak abgeschiedene Base löst sich in Äther vollständig. Es war aber trotzdem Cinchonin noch unverändert, und zwar 2·82 g, welches beim Ausschütteln der Jodidmutterlauge mit Ätzkali und Äther unlöslich ausfiel. Es schmolz bei 247°.

Ätherlöslich	8·33 g
Hierin <i>α, i</i> -Cinchonin	3·61
Rest	1·67

2. Temperatur 0°. Dauer 14·5 Stunden.

Unverändertes Cinchonin	8·95 g
Ätherlöslich	0·54
Hierin α, i -Cinchonin	0·34
Rest	0·46

Die Quotienten $\frac{\alpha\text{-Isocinchonin}}{\text{Rest}}$ ergeben sich für den Ver-

such 1 mit 2·1, für 2 mit 0·73. Sie weichen von jenen, die bei anderen Temperaturen, aber ähnlichen Versuchsbedingungen erhalten worden sind, nur unerheblich ab; denn auch bei 25° ist der Quotient klein, so lange noch viel Cinchonin unverändert ist (0·69 bei einstündiger Dauer), und er wird immer größer, wenn die Cinchoninmenge immer kleiner wird (1·45 nach 9 Stunden).

 α, i -Cinchonin.

Die Versuche hatten in erster Linie den Zweck, festzustellen, ob während der Zeit, in welcher die beim Cinchonin ausgeführten Versuche gedauert haben, das α, i -Cinchonin, welches bei ihnen entsteht, secundär weiter verändert wird, in zweiter Linie die näheren Umstände festzustellen, unter welchen α, i -Cinchonin eine Umlagerung erfährt.

Weder das sogenannte neutrale, noch das saure Sulfat des α, i -Cinchonins krystallisiert, und die von mir und Zwirger betreffend des letztgenannten Salzes gemachte gegentheilige Angabe¹ ist irrthümlich, indem das von uns beschriebene Salz gar nicht α, i -Cinchonin, sondern eine andere, vermuthlich isomere Basis enthält, die beim Eindampfen durch Umlagerung entsteht.

Es musste daher die freie Base in Schwefelsäure gelöst werden. Dabei konnte Temperaturerhöhung dadurch vermieden werden, dass in der berechneten Wassermenge die Base suspendiert, in einer guten Kältemischung bis zum Gefrieren gebracht und dann langsam und unter sehr guter Kühlung die berechnete Menge concentrirter Schwefelsäure zugesetzt wurde.

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 558.

Schwefelsäure sp. G. 1·649.

Concentration wie sonst, in 6 cm^3 1 g Base. Dauer 48 Stunden. Temperatur 25° . $4\cdot06$ Base mit 11 g Wasser und $16\cdot5\text{ cm}^3$ concentrirter Schwefelsäure in Lösung. Verarbeitung wie sonst, nur wurde vor dem Neutralisieren mit Ammoniak nicht Weingeist zugefügt. Einige Klumpen durch Ammoniak abgeschiedener Base giengen leicht in den Äther über, als im Scheidetrichter die wässrige Schicht abgelassen und starkes Ammoniak zugesetzt wurde.

Ätherextract braucht $13\cdot5$ normale HCl = $3\cdot96$ Base. Daraus α, i -Cinchoninjodhydrat umkrystallisiert $6\cdot77\text{ g}$ = $3\cdot61\text{ g}$. Aus den Jodidmutterlaugen $0\cdot41$ Base, die auch α, i -Cinchonin ist.

Dauer 42 Tage. Dieselben Verhältnisse. Die Ätherlösung scheidet beim Abdestillieren eine kleine Menge schwerer wie α, i -Cinchonin lösliche Krystalle ab (Allocinchonin?) und fordert $12\cdot8\text{ cm}^3$ normale HCl = $3\cdot176\text{ g}$ Base, daraus α, i -Cinchonindijodhydrat umkrystallisiert, $6\cdot56\text{ g}$ = $3\cdot50\text{ g}$ Base.

Aus den beiden Jodidmutterlaugen wurde mit Äther eine Base ausgeschüttelt, die beim Verdampfen als krystallinisches Öl zurückblieb, und von welchem bei vorsichtigem Behandeln mit verdünntem Weingeist ein Theil krystallisiert ungelöst blieb. Die ganze Base brauchte $9\text{ cm}^3 \frac{1}{10}$ normale HCl. Die neutralisierte Lösung krystallisierte nicht. Vermuthlich hinderte Allocinchonin das β, i -Cinchoninsalz am Krystallisieren.

Die mit Äther extrahierte Ammoniumsulfatlösung schied beim Eindampfen geringe Mengen eines in der Kälte erstarrenden Harzes ab, vom Aussehen der »Cinchoninsulfonsäure«. Es ließ sich in der Wärme mit einem Glasstab leicht sammeln. In wässriger Lösung mit Chlorbaryum vollständig ausgefällt und sodann filtriert, resultierte eine klare Lösung, die, eingedampft und mit concentrirter Salzsäure erwärmt, erhebliche Mengen Baryumsulfat gab. Demnach liegt auch hier eine Sulfonsäure vor.

In Zeiten also, in welchen bei sonst gleichen Verhältnissen Cinchonin schon zur Hälfte, beziehungsweise vollständig verändert wäre, ist α, i -Cinchonin noch gar nicht in Reaction getreten, beziehlich nur zum sehr geringen Theil.

Schwefelsäure sp. G. 1·76.

4·06 g Base, 8·6 g Wasser, 21 cm^3 concentrirte Schwefelsäure, also in 6 cm^3 1 g Base. Dauer 8 Stunden, Temperatur 25°. Verarbeitung wie vorher.

Äther extrahierte 3·93 g Base, welche 7·05 g umkrystallisiertes Dijodhydrat = 3·76 g Base geben. Die Dijodidlauge gab in Äther 0·20 g Base ab, die auch α, i -Cinchonin war.

Also auch bei stärkerer Concentration der Schwefelsäure bleibt α, i -Cinchonin in einer Zeit unverändert, in welcher Cinchonin unter sonst gleichen Bedingungen zum größten Theil angegriffen wäre.

Bei einer Temperatur von 100° wird es aber von Schwefelsäure des sp. G. 1·76 rasch in Reaction gebracht. Nach 15 Minuten Aufenthalt im kochenden Wasserbade wurde rasch abgekühlt. In Äther gehen 3·38 g Base, die 3·67 g Dijodhydrat = 1·96 α, i -Cinchonin geben. Die Jodidmutterlauge mit Ätzkali zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt, hinterlassen ein halb krystallinisches Öl, das bei vorsichtigem Lösen in Alkohol und Zusatz von Wasser 0·23 g Base vom Schmelzpunkt 214 bis 216°, also Allocinchonin geben. Die Mutterlauge braucht 4 cm^3 normal HCl und liefert 0·93 g schwerlösliches β, i -Cinchoninchlorhydrat.

Es ist also β, i -Cinchonin und Allocinchonin entstanden. Aber auch Sulfonierung ist nachweisbar. Die mit Äther extrahierte Ammonsulfatlösung mit Alkohol von der Hauptmenge des Ammoniaksalzes befreit und mit Chlorbaryum ausgefällt, gibt, mit concentrirter Salzsäure gekocht, reichlich Baryumsulfat und dabei entstehen aus der Sulfonsäure gleichzeitig Basen, von denen ein Theil in Alkohol schwer löslich ist.

 β, i -Cinchonin.

Da β, i -Cinchonin in guter Ausbeute aus Cinchonin nur bei starker Concentration der Schwefelsäure, beziehungsweise Erwärmung entsteht, ist die Reactionsgeschwindigkeit desselben bei niedriger Temperatur und geringer Concentration voraussichtlich sehr gering.

Es wurde deshalb nur Schwefelsäure vom sp. G. 1·76 und bei 100° angewendet. 7·50 g saures Sulfat mit einem Krystall-

wassergehalte von $16.9\% = 4.66 \text{ g}$ Base in 30 cm^3 Säure gelöst und 1 Stunde erhitzt.

Beim Ausschütteln mit Äther schied sich zwischen diesen und der wässrigen Salzlösung ein Öl ab, das bei weiterem Ätherzusatz nicht, wohl aber nach Zufügung von Alkohol in Lösung gieng. Ätherrückstand braucht 14 cm^3 Normal-HCl $= 4.11 \text{ g}$ Base. Die eingedampfte Flüssigkeit scheidet 2.36 g β, i -Cinchoninsalz $= 2.1 \text{ g}$ Base ab.

Die Mutterlauge dunstet zu einem Syrup ein, der, in alkoholischem Ammoniak gelöst und heiß mit Wasser bis zur beginnenden Trübung vermischt, 0.53 g Krystalle vom Schmelzpunkte 208 bis 210 abschied, die ein feinnadeliges Sulfat gaben und, aus diesem wieder abgeschieden, bei mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt nicht veränderten. Sie sind zweifellos Allocinchonin, welches, wie schon früher beobachtet worden ist,¹ mitunter hartnäckig niedriger wie in der Regel schmilzt. Die Mutterlauge der Wasserfällung gab ein Dijodhydrat, 0.33 g , welches die Form und Löslichkeit des α, i -Cinchoninsalzes hatte und eine Base vom Schmelzpunkte 122° abschied.

Das β, i -Cinchonin geht daher mit Schwefelsäure zum Theil in Allocinchonin über, welches nach den Untersuchungen von Hlavnička umgekehrt in β, i -Cinchonin verwandelt wird, gleichzeitig entsteht aber auch etwas α, i -Cinchonin.

Auch aus dem β, i -Cinchonin wird hiebei eine Sulfonsäure gebildet. Die wässrige Ammonsulfatlösung, in gleicher Weise wie beim α, i -Cinchonin beschrieben, verarbeitet, gab ein leicht lösliches Barytsalz, welches, mit concentrirter Salzsäure gekocht, reichlich Baryumsulfat und Basen abschied, von denen ein Theil in verdünntem Alkohol schwer löslich ist.

Verhalten der Sulfonsäure gegen Schwefelsäure.

Da die Reindarstellung der »Sulfonsäure« bisher nicht gelungen ist, wurden die Versuche mit der Rohsubstanz ausgeführt. Sie entstammte als Nebenproduct der Darstellung von

¹ Monatshefte für Chemie, 20, 577.

β, i -Cinchonin durch Erwärmen von Cinchonin mit Schwefelsäure vom sp. G. 1.76 und hatte sich beim Eindampfen der wässrigen Lösung von Ammoniumsulfat in amorphen Harzklumpen abgeschieden, die beim Erkalten spröde wurden.

Sie enthielten schon etwas freie Base. Denn 7 g unter Zusatz von Ammoniak in Wasser gelöst, dreimal mit Äther ausgeschüttelt, hinterließen beim Verdampfen des Äthers eine Base, die 0.9 cm^3 normale HCl brauchte. Das so erhaltene Chlorhydrat krystallisiert nach dem Eindampfen sofort und ist wahrscheinlich β, i -Cinchonin, welches in der Ammoniumsulfatlösung zurückgeblieben war.

Die Menge mit Äther extrahierbarer Base nimmt nun nach dem Behandeln der Sulfonsäure mit mäßig verdünnter Schwefelsäure merklich zu, je 10 g wurden in 60 g Schwefelsäure vom sp. G. 1.76 (1), beziehlich 1.64 (2) gelöst. Die erste Lösung blieb 8 Stunden, die zweite 88 Stunden bei 25° stehen.

Beide wurden in der bei den Versuchen mit Cinchonin beschriebenen Weise verarbeitet. Es schied sich keine in Äther unlösliche Base ab. Der Ätherrückstand war in beiden Fällen sehr beträchtlich, brauchte aber in (1) nur 5, in (2) 7.5 cm^3 normale HCl.

Die neutralisierten Flüssigkeiten krystallisierten nicht, gaben auch kein festes Dijodhydrat; zum Syrup gedampft, wogen sie in beiden Fällen 7.5 g.

In wenig Alkohol gelöst und mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt, scheiden beide nach Zusatz von Wasser eine krystallinische Base ab (0.75 g, beziehlich 0.82 g), die sich aus verdünntem Alkohol umkrystallisieren lässt, also darum weder α - noch β -Isocinchonin sein kann.

Die Filtrate dieser Base, von Alkohol befreit, mit Ätzkali versetzt und mit Äther mehrfach ausgeschüttelt, gaben an diesen Basen ab, die 2.5, beziehlich 3 cm^3 normale HCl braucht, die sehr schön krystallisierende Chlorhydrate gaben und α, i -Cinchonin in nennenswerten Mengen nicht enthielten, da das Dijodhydrat amorph und in kaltem Wasser sehr löslich war.

In beiden Fällen sind daher als Hauptproducte Basen entstanden, die auf Lackmus nicht reagieren. Es soll noch

festgestellt werden, ob diese nicht etwa das Oxycinchonin von Jungfleisch und Léger sind.

Anhang.

Über die Zusammensetzung der »Cinchoninsulfonsäure«.

Herr phil. cand. Josef Swoboda hat die schon früher erwähnte Rohsubstanz untersucht, welche bei der Gewinnung von β, γ -Cinchonin als Nebenproduct ausfiel. Es sei hierüber in aller Kürze berichtet. Die rohe Verbindung wurde mit überschüssigem Baryt gekocht und nach den üblichen Operationen zur Vertreibung des Ammoniaks und Beseitigung von überschüssigem Baryt zur Trockne gebracht.

Die Analyse des so erhaltenen Barytsalzes zeigte, dass dieses ein Gemenge vom Salz der Sulfonsäure mit einer schwefelfreien Verbindung vorstellt, die muthmaßlich durch partielle Zersetzung der Sulfonsäure entstanden ist.

0·4090 g des bei 100° getrockneten Barytsalzes gaben 0·0355 g BaSO₄.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{19}H_{21}N_2OSO_3)_2Ba$
Ba	5·1	15·5

Die wässrige Lösung des Barytsalzes wird von den Nitraten oder Acetaten der meisten Metalle nicht gefällt, erhebliche Niederschläge geben nur Kupfer und Silber; die letzte Fällung wird sehr bald braun und harzig. Der Kupferniederschlag löst sich in überschüssigem Kupferacetat.

Analyse des im Vacuum getrockneten Kupfersalzes zweier verschiedener Darstellungen:

Gefunden:	C	H	Cu	S
a.	49·8	5·7	10·2	10·8
b.	50·6	5·5	8·9	—
Berechnet für:				
$(C_{19}H_{21}N_2OSO_3)_2Cu$	56·3	5·1	7·8	7·9
$(C_{19}H_{22}N_2O \cdot SO_4H)_2Cu$	54·0	5·4	7·5	7·5
$C_{19}H_{22}N_2O \cdot SO_4Cu$	50·2	4·9	14·0	7·0

Demnach wäre es immerhin nicht unmöglich, dass ein basisches Kupfersalz einer Oxycinchoninsulfonsäure vorliegt.

Aus einer größeren Menge des erwähnten Barytsalzes wurde mit Schwefelsäure das Baryum genau ausgefällt, die freie Säure mit überschüssigem Kupfercarbonat gekocht (Niederschlag *A*) und das Filtrat *B* durch Behandeln mit Schwefelsäure und Ätzbaryt wieder in das Barytsalz übergeführt. Dieses enthielt nur mehr 0·7% Baryum, enthielt also vorwiegend schwefelfreie Substanz. Versuche, diese durch Erwärmen mit concentrirter Jodwasserstoffsäure in eine krystallisierbare Verbindung zu verwandeln, oder irgend ein Salz krystallisiert zu erhalten, schlugen fehl. Ebenfalls ohne solchen Erfolg war die Untersuchung der Niederschläge, die Cadmiumjodid und sodann Phosphormolybdänsäure gaben.

Das mit Kupfercarbonat erhaltene Kupfersalz wurde mit Wasser ausgekocht, in der eben nöthigen Menge kalter, verdünnter Schwefelsäure gelöst und nach dem Ausfällen mit Schwefelwasserstoff wieder in das Barytsalz verwandelt. Dieses enthielt nur 3·5% Ba, es ist darum anzunehmen, dass die »Sulfonsäure« schon während der Operationen, die das Kupfersalz in das Barytsalz verwandelten, theilweise zersetzt worden ist.

Das aus dem Barytsalz mit Kupferacetat bereitete Kupfersalz gab die oben unter *b* schon angeführten Daten.

Ist die Annahme richtig, dass Cinchonin Schwefelsäure aufnimmt, so hätte die entstehende »Sulfonsäure« selbstverständlich die Zusammensetzung einer Oxycinchotinsulfonsäure.
