

Zur Konstitution des β -*i*-Cinchonicins

von

K. Kaas.

Aus dem chemischen Institut der Universität Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Juni 1904.)

Wie Zd. H. Skraup¹ gezeigt hat, geht das β -*i*-Cinchonin beim Schmelzen des sauren Sulfates in eine isomere Base über; es verhält sich in dieser Beziehung ganz so wie das Cinchonin, welches bei derselben Behandlung sich in das Cinchonicin umwandelt.

Die Umlagerung des Cinchonins ist nach der Untersuchung von v. Miller und Rhode² der Übergang einer tertiären Hydroxylverbindung in eine sekundäre Ketobase.

Ob die Umwandlung des β -*i*-Cinchonicins in derselben Art verläuft wie beim Cinchonin bedarf aber noch weiterer Aufklärung.

Denn ebensowenig wie es bisher gelungen ist, im β -*i*-Cinchonin eine Hydroxylgruppe nachzuweisen, gelang es, dessen Umlagerungsprodukt als Ketoverbindung zu charakterisieren und eben deshalb ist für das letztere statt der einfacheren Bezeichnung β -*i*-Cinchonicin der Name β -*i*-Pseudocinchonicin gewählt worden.

Zweck vorliegender Untersuchung war, festzustellen, ob das β -*i*-Pseudocinchonicin eine Enol- oder eine Ketoverbindung sei.

Der Nachweis wurde zunächst durch die Einwirkung von Phosphorpentachlorid versucht, welches in einer Hydroxyl-

¹ Wiener Monatshefte, 21, 523 (1900).

² Berliner Berichte, 27, 1279 (1894).

base an die Stelle eines OH ein Cl einführen mußte, in einer Ketoverbindung aber ein O allein durch 2 Cl ersetzen konnte.

Tatsächlich wurde eine Base erhalten, die nun ein Chloratom enthielt, es war aber dabei doch recht auffallend, daß auch bei Anwendung möglichst trockenen Materials bei der Einwirkung sehr reichlich Salzsäuregas entwich. Deshalb war es nicht unmöglich, daß die für die Ketoverbindung mögliche Reaktion eintritt, das Reaktionsprodukt aber sofort ein Molekül Salzsäure abspaltet.

Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid lieferte keine kristallisierende Substanz. Dafür war die Benzoylverbindung leicht rein darzustellen. Die Existenz einer solchen kann selbstverständlich nichts für die Anwesenheit der Hydroxylgruppe beweisen, da eine sekundäre Ketobase doch auch ein Benzoylderivat liefern muß.

Doch war es wieder auffallend, daß die erhaltene Benzoylverbindung gegen alkoholisches Kali sehr beständig war.

Ein unzweideutiger Beweis für die Ketonatur wurde endlich durch die Einwirkung von Jodmethyl erbracht.

Das β -*i*-Cinchonicin, wie unter Weglassung des jetzt überflüssigen Wortes pseudo die Base von nun an heißen soll, gibt bei vorsichtiger Behandlung eine Jodmethylverbindung, aus welcher Ammoniak eine methylierte Base abspaltet, die in Form des Chlorhydrates sehr gut kristallisiert. In dieser Base ist das Methyl nicht an Sauerstoff gebunden, wie ihr Verhalten gegen Jodwasserstoff zeigte, sondern an Methyl; sie ist deshalb ganz so wie das Cinchonicin eine sekundäre Base und deshalb zweifellos eine Ketoverbindung.

Das läßt sich aber noch in einer anderen Art feststellen.

Wie Miller und Rhode¹ gezeigt haben, geht das Jodmethylat des Cinchonins, mit Kalilauge zerlegt, unter Abspaltung von Jodwasserstoff in eine Base über, welche identisch ist mit jener, die durch Methylierung des Cinchonicins entsteht.

Ganz Analoges stellte sich für das β -*i*-Cinchonin heraus.

¹ Berl. Ber., 27, 1187 (1894).

Dessen Jodmethylat gab, mit wässrigem Kali gekocht, eine Base, deren Chlorhydrat identisch ist mit jenem, das durch Methylierung des β -*i*-Cinchonicins entsteht.

Letzteres muß also auch deshalb zum β -*i*-Cinchonin in derselben Beziehung stehen wie das Cinchonin zum Cinchonin.

Durch diese Versuche gewinnt die Auffassung von Skraup, β -*i*-Cinchonin sei trotz seines abweichenden Verhaltens bei Reaktionen, die sonst für Hydroxyverbindungen beweisend sind, doch nur ebenso wie das Cinchonin eine Hydroxyverbindung und das β -*i*-Cinchonicin trotz analoger Anomalien eine Ketoverbindung, eine weitere Stütze.

Und was für das β -*i*-Cinchonin und das β -*i*-Cinchonicin hier auseinandergesetzt ist, gilt dann auch für das α -*i*-Cinchonin und das α -*i*-Cinchonicin.

Einwirkung von Phosphorpentachlorid.

Das β -*i*-Cinchonicin wurde nach der Vorschrift von Skraup in Form des gut kristallisierenden Chlorhydrates dargestellt.

5 g des bei 105° getrockneten Salzes wurden mit 10 g Phosphorpentachlorid und 40 g Chloroform vermischt. Hierbei trat geringe Erwärmung ein. Nun wurde durch zwei Stunden am Wasserbade erwärmt, wobei Entwicklung von Salzsäuregas zu beobachten war. Dann wurde der Kolbeninhalt unter Kühlung mit Wasser vermischt, das Chloroform von der wässrigen Lösung getrennt und letztere mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. Die nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Masse ist sirupös und konnte auch nach genauem Neutralisieren mit Salzsäure eine Kristallisation nicht erzielt werden. Der Sirup, in Salpetersäure gelöst, gibt keine Chlorreaktion. Nach dem Glühen mit Kalk ist aber die Chlorreaktion des Sirups sehr deutlich. Um zu einer analysenfähigen Substanz zu kommen, wurde der Sirup in absolutem Äther gelöst und in diese Lösung trockenes Salzsäuregas eingeleitet, worauf reichliche Abscheidung eines gelblichen, hygroskopischen, in mikroskopischen kurzen derben Prismen kristal-

lisierenden Körpers eintrat. Der Schmelzpunkt dieses Körpers lag bei 150°. Dieser änderte sich auch nicht, nachdem das Salz in Wasser gelöst, diese Lösung mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt, letzterer getrocknet und durch neuerliches Einleiten von Salzsäuregas das Salz wieder ausgefüllt worden war. Die durch Glühen mit Kalk ausgeführte Chlorbestimmung lieferte folgendes Resultat:

0·1342 g bei 105° getrocknete Substanz gab 0·1386 g AgCl.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2Cl \cdot 2 HCl$	Gefunden
Cl.	<u>27·3</u>	<u>25·56</u>

Bei der Titration nach Vollhard verbrauchten:

0·1045 g bei 105° getrocknete Substanz 5·2 cm^3 $\frac{1}{10}$ normale Silberlösung.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2Cl \cdot 2 HCl$	Gefunden
Cl.	<u>18·40</u>	<u>17·7</u>

Dieses saure Chlorhydrat wurde in einer Lösung von Eisessig mit Silberacetat behandelt. Es trat schwache Erwärmung ein. Nach öfterem Schütteln, Erwärmen und 24stündigem Stehenlassen wurde filtriert, mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren des letzteren war ölig und gab nach dem Glühen mit Kalk eine starke Chlorreaktion. Eine Abspaltung des im Molekül befindlichen Chlors hat also nicht statt. Auch Cinchoninchlorid gab, in derselben Weise behandelt, dasselbe negative Resultat.

Einwirkung von Benzoylchlorid.

10 g im Vakuum getrocknete Base, mit 20 g trockenem Benzol und 17 g Benzoylchlorid vermischt, ließen nach drei Minuten langem Schütteln unter Erwärmung eine reichliche Menge eines gelben Körpers ausfallen, so daß der Kolbeninhalt

fast erstarrte. Der Körper abgesaugt und mit Äther bis zum Verschwinden des Geruches nach Benzoylchlorid gewaschen, schmolz bei 220°. Aus Wasser läßt sich der Körper sehr gut umkristallisieren und schießt er in schönen Nadeln aus. Nach dreimaligem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt bei 228°. Die Kristalle enthalten 1 Molekül Kristallwasser.

0·2194 g verloren, bei 105° getrocknet, 0·0075 g.

	Berechnet für $C_{26}H_{25} \cdot N_2O_2 \cdot HCl + H_2O$	Gefunden
1 H ₂ O.....	3·9	3·88

0·2009 g bei 105° getrocknet gaben 0·0646 g AgCl.

0·1268 g, bei 105° getrocknet, gaben 0·3334 g CO₂ und 0·0691 H₂O.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{26}H_{25}N_2O_2 \cdot HCl$	Gefunden
Cl.....	8·39	7·95
C.....	71·81	71·71
H.....	6·21	6·10

Mit Ammoniak in Wasser suspendiert und mit Äther ausgeschüttelt, trat nach einiger Zeit völlige Lösung ein; die vom Äther getrennte wässrige Schicht gab, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert, keine Benzoësäure im Destillat. Auch mit alkoholischem Kali durch eine halbe Stunde am Dampfbade erhitzt, gab die Flüssigkeit, mit Äther ausgeschüttelt und mit Schwefelsäure angesäuert, beim Destillieren im Wasserdampfstrom keine Spur von Benzoësäureabscheidung.

Die freie Benzoylbase in fester Form zu erhalten, gelang nicht.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid.

5 g Base wurde mit 50 g Essigsäureanhydrid durch 5 Stunden am Wasserbade erhitzt, zum Sirup verdunstet, mit Alkohol nochmals eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Äther unter Zusatz von Sodalösung ausgeschüttelt.

Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein dicker Sirup, der weder aus trockenem Äther noch aus Ligroin oder Benzol fest erhalten werden konnte. Auch beim Fällen einer Lösung des Körpers in Benzol mit Ligroin fiel er wieder ölig aus. Auch der Versuch, ein neutrales Chlorhydrat kristallisiert zu erhalten, scheiterte.

Daß Acetylierung erfolgt ist, geht aus folgendem Versuch hervor. Der ölige Körper wurde mit alkoholischem Kali eine Stunde erwärmt, der größte Teil des Alkohols sodann verdunstet, sodann mit Wasser aufgenommen und von der abgeschiedenen Base abfiltriert. Das eingetrocknete Filtrat gab deutlichen Geruch nach Essigäther, als es mit Alkohol und Schwefelsäure erwärmt wurde.

Einwirkung von Jodmethyl.

Reines β -*z*-Cichonicin-Chlorhydrat wurde mit Ammoniak zerlegt, mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrocknet und der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet. Die so im Gewichte von 4·8 g erhaltene Base wurde in wenig absolutem Methylalkohol gelöst und mit der für den Eintritt eines Methyls berechneten Menge Jodmethyl (2·9 g) vermischt, wobei mäßige Temperaturerhöhung zu beobachten war. Nach mehrstündigem Stehen war eine ziemlich beträchtliche Menge eines gelblichen Körpers ausgeschieden, der abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und dann aus einem Gemenge von 7 Teilen Methylalkohol und 3 Teilen Wasser öfters umkristallisiert wurde. Erhitzt, wird der Körper bei 200° dunkler und zersetzt sich bei 268°. Die ausgeführte Jodbestimmung gab folgende Zahlen:

0·2505 g bei 105° getrocknete Substanz gaben 0·1336 AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O \cdot (CH_3)HJ$	Gefunden
J.	29·13	28·82

Der so erhaltene Körper ist schwach gelblich und besteht aus kurzen dicken Prismen.

2 g dieses Körpers wurden in wässrigem Methylalkohol gelöst, diese Lösung mit Ammoniak in der Kälte zerlegt, die in Freiheit gesetzte Base mit Äther ausgeschüttelt und letzterer bis zum Verschwinden der Jodreaktion gewaschen.

Der nach dem Verdunsten des Äthers bleibende Rückstand ist ölig und jodfrei. Das daraus hergestellte neutrale Chlorhydrat war erst ölig, kristallisierte aber nach mehreren Tagen größtenteils, und zwar in rundlichen Kristallnestern, die aus feinen Nadeln bestanden und dem Ansehen nach von β -*i*-Pseudocinchonicinchlorhydrat sicher verschieden waren. Durch öfteres Umkristallisieren aus Wasser wurde der Körper in langen, feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln erhalten. Eine versuchte Methoxylbestimmung nach Zeisel verlief ergebnislos, die nach Herzig-Mayer ausgeführte Bestimmung des Methyls am Stickstoff gab folgende Zahlen:

0·3067 g in Vakuum getrocknet gaben 0·2163 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O(CH_3)HCl$	Gefunden
CH ₃	4·35	4·50

Somit ist die Methylgruppe an Stelle des Wasserstoffes der Imidogruppe getreten.

Da es von Interesse war, wie sich das Jodmethylat des β -*i*-Cinchonins bei der Behandlung mit Kaliumhydroxyd verhält, wurde das Jodmethylat dieser letzteren Base dargestellt, wie dies von Skraup¹ beschrieben ist.

Ich konnte diesen Körper schon nach mehrstündigem Stehen in der Kälte in reichlicher Ausbeute erhalten.

8 g dieses Jodmethylates wurden mit 2 g Kaliumhydroxyd und 500 g Wasser durch 6 Stunden am Wasserbade erhitzt, wobei die Kristalle verschwanden und statt dessen ein öliges Körper in großen Tropfen ausfiel. Die erkaltete trübe Flüssigkeit wurde

¹ Monatshefte für Chemie, 21, 520 (1900).

mit Äther ausgeschüttelt, dieser bis zum Verschwinden der Jodreaktion mit Wasser gewaschen und mit Ätzkali völlig getrocknet. Bei langsamem freiwilligen Verdunsten blieb ein Sirup zurück, der in neutrales Chlorhydrat verwandelt wurde. Da dieses nach einem Tage noch nicht kristallisierte, impfte man es mit dem beim vorigen Versuche erhaltenen Methylkörper, worauf sogleich Kristallisation eintrat. Die erhaltenen Kristalle, mehrmals aus Wasser umkristallisiert, zeigen ganz dieselben Kristallformen wie das Chlorhydrat des Methyl- β -*i*-Pseudocinchonicin. Die nach Zeisel ausgeführte Methoxylbestimmung verlief negativ. Hingegen gab die nach Herzig und Mayer ausgeführte Methylbestimmung am Stickstoff nachstehendes Resultat:

0·4140 g, im Vakuum getrocknet, gaben 0·2993 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O(CH_3)HCl$	Gefunden
CH ₃	<u>4·35</u>	<u>4·61</u>
