

Über die Umlagerung des Chinidins (Conchinins) durch Schwefelsäure

von

Dr. Michael Pfannl.

Aus dem II. chemischen Universitätslaboratorium in Wien.

(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Jänner 1911.)

Das Cinchonin ist in verschiedene isomere Alkaloide übergeführt worden; das Cinchotoxin (Cinchonicin) entsteht durch Erhitzen der Salze des Cinchonins in trockenem Zustande und ist eine Ketoverbindung, während das Cinchonin Enolcharakter hat. Dieser Unterschied gilt nicht bei anderen Isomeren, die aus dem Cinchonin beim Lösen in wenig verdünnter Schwefelsäure oder dadurch entstehen, daß man an das Cinchonin Halogenwasserstoff anlagert und dann durch Kalilauge, Erhitzen mit Wasser oder Salzen wieder abspaltet. Diese Basen, das α -, das β -*i*-Cinchonin etc. geben die Ketoreaktion des Cinchotoxins nicht.

Diese Basen sind ziemlich gut studiert worden; weniger trifft dieses bei dem ψ -Chinin zu, welches aus Chinin durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Jodwasserstoff gebildet wird. Ebenso verdienen die Umwandlungsprodukte des Cinchonidins eine genauere Untersuchung und beim Chinidin (Conchinin) ist außer einer ganz kurzen Notiz von O. Hesse über dieses Thema nichts bekannt. Prof. Skraup hat mich aufgefordert, beim Chinidin diese Reaktion zu studieren. Der eine Weg, Isomerisierung durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Jodwasserstoffsäure, ist hier nicht gangbar.

Die jodwasserstoffsäuren Salze des Chinidins sind in Jodwasserstoff so schwer löslich, daß zur Darstellung des Additions-

produktes die Menge und Temperatur der Jodwasserstoffsäure sehr erhöht werden muß und infolgedessen der größte Teil des Chinidins gleichzeitig auch entmethoxyliert würde.

Deshalb wurde die Umlagerung mit relativ konzentrierter Schwefelsäure ausgeführt. Es hat sich gezeigt, daß das Chinidin tatsächlich in eine isomere Verbindung übergeht; da es, wenn auch nicht sicher, doch nicht unwahrscheinlich ist, daß die von mir isolierte Verbindung mit der von Hesse identisch ist, führe ich keinen neuen Namen ein und bezeichne sie als Isochinidin. Bemerkenswert ist, daß die Isomerisierung und Sulfonierung des Chinidins viel schwieriger erfolgt als die des Cinchonins. Bei Konzentrationen, Temperaturen und Zeiten, bei welchen das Cinchonin so gut wie vollständig in die Isobasen übergeht, bleibt ein beträchtlicher Teil des Chinidins unverändert und wird ein bedeutend geringerer Anteil sulfoniert. Ferner besteht der Unterschied, daß, während beim Cinchonin gleichzeitig mehrere Isobasen entstehen, beim Chinidin nur eine sich bildet. Wie im experimentellen Teile näher angegeben ist, habe ich die schwer krystallisierbaren Mutterlaugen des *i*-Chinidins einer recht umständlichen Fraktionierung unterzogen und diese so vollständig in krystallisierte Produkte zerlegt, aber nichts anderes als unverändertes Ausgangsmaterial und *i*-Chinidin nachweisen können. Da Skraup¹ erst nach Umwandlung alles Ausgangsmaterials in das Umlagerungsprodukt ersten Grades Umlagerungsprodukte zweiten und dritten Grades fand, unterwarf ich auch reines Umlagerungsprodukt derselben Prozedur, so das Ausgangsmaterial ausschließend, konnte aber auch dann weder Umlagerungsprodukt zweiten Grades noch Rückumlagerung zu Ausgangsmaterial, also kein Gleichgewicht konstatieren, ein Ergebnis, das gleichfalls von den erwähnten Untersuchungen Skraup's über das Cinchonin abweicht. Herr Paneth wurde von Hofrat Skraup aufgefordert, die Einwirkung von Schwefelsäure stärkerer Konzentration auf das Conchinin zu untersuchen sowie das analoge Verhalten des Cinchonidins zu studieren, welche Arbeit an meine angeschlossen erscheint.

¹ Skraup, Monatshefte für Chemie, 22, 171 (1901).

Schließlich möchte ich noch kurz erwähnen, in welcher Weise die Identifizierung einer Krystallfraktion als unverändertes Ausgangsmaterial, respektive Umlagerungsprodukt in allen Fällen erfolgte. Aus dem jeweils durch fraktionierte Krystallisation tunlichst rein erhaltenen Salze wurde die Base (I) in Freiheit gesetzt und deren Schmelzpunkt bestimmt; aus der Base (I) wurde das neutrale Sulfat (I) dargestellt und der spezifische Drehungskoeffizient ermittelt; aus dem Sulfat wurde wieder die Base, aus der Base das Jodhydrat, aus dem Jodhydrat wieder die Base (II) und abermals das Sulfat (II) dargestellt; erst wenn jedesmal die Schmelzpunkte der Basen und die Drehungskoeffizienten der Sulfate den gleichen Wert ergaben, wurde die Substanz als einheitlich angesprochen. Nebenher wurden noch Löslichkeitsbestimmungen und Krystallformbeobachtungen vorgenommen. Die genaue Beschreibung des Umlagerungsproduktes und die Angabe seiner physikalischen Konstanten findet sich im experimentellen Teil.

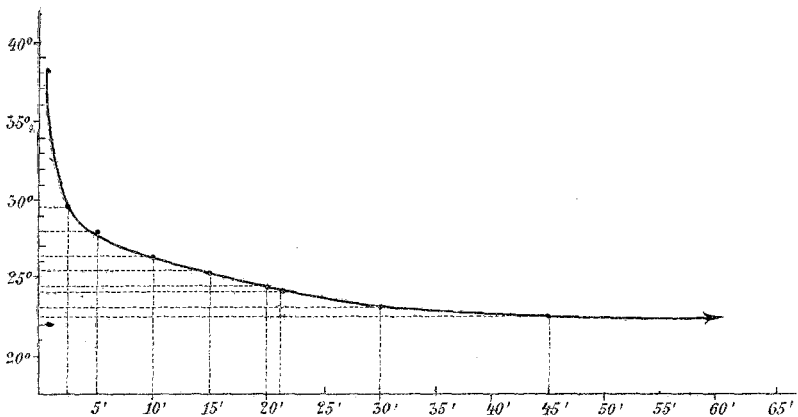
Experimenteller Teil.

Die Reinheit meines Ausgangsmaterials, des Conchininsulfats, wurde nach der im Beilstein, III, p. 824, angegebenen Probe mit Jodkalium, durch eine Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens des Sulfats und endlich durch eine Bestimmung des Schmelzpunktes der zugrundeliegenden Base erwiesen. Erstere ergab das spezifische Drehungsvermögen berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2]_2\text{H}_2\text{SO}_4 + 2\text{aq}$ mit $\alpha_j = +177\cdot5$, letztere den korrigierten Schmelzpunkt $170\cdot5$, Werte, die den in der Literatur für diese Substanz angegebenen innerhalb der Fehlergrenze entsprechen. (Angegeben ist $\alpha_j = +179\cdot5$, $S_k = 171\cdot7$).

In Festhaltung der Analogie mit der von Skraup¹ beim Cinchonin durchgeführten Arbeit wurde die je 1 g freier Base entsprechende Menge krystallwasserhaltigen Sulfats in je 6 cm^3 66·5prozentiger Schwefelsäure gelöst. Um Anhaltspunkte über die Höhe der anzuwendenden Temperatur und die Länge der Einwirkungszeit zu erhalten, wurde als Vorversuch eine solche

¹ Skraup, Monatshefte für Chemie, 22, 171 (1901).

Lösung in einem Beobachtungsrohr eingeschlossen und das Drehungsvermögen, respektive dessen Änderung in periodischen Zeitabschnitten beobachtet, das eine Mal bei Zimmertemperatur, das andere Mal unter Erhitzen auf 100° . Es ergab sich hierbei, daß das Drehungsvermögen abnehme, und zwar anfänglich rasch, dann langsamer, um schließlich einen konstanten, nicht mehr veränderlichen Wert anzunehmen; nur geschah dies bei gewöhnlicher Temperatur äußerst langsam, so daß nur die Tendenz zur Annäherung an eine Konstanz festgestellt, nicht diese selbst erreicht werden konnte; bei 100° wurde diese Konstanz



Kurve der Drehungsabnahme bei 100° . Die Abszisse gibt die Minuten des Erhitzens, die Ordinate die abgelesenen Drehungswinkel an.

schon nach zweistündigem Erhitzen erreicht; am besten wird dies die Beobachtungskurve selbst zeigen.

Auch nach zweistündigem Erhitzen betrug die Drehung noch 22° .

Da also nach zweistündigem Erhitzen auf 100° ein Gleichgewichtszustand erreicht schien, wurde diese Zeit und Temperatur festgehalten.

Da zu vermuten war, daß auch hier ein mit dem Umlagerungsprozeß Hand in Hand gehender Additions-, respektive Substitutionsprozeß einen Teil der zur Umlagerung verwendeten Substanzmenge in wasserlösliche Sulfonsäure überführen würde, bestimmte ich zuerst die Größe dieses sulfonierten Anteils. Die Säure wurde unter Kühlung mit NH_3 neutralisiert,

die Base mit Äther ausgeschüttelt, zur Entfernung eventuell in Lösung gegangener Sulfonsäure mit Wasser nachgewaschen, nach dem Abdestillieren des Äthers in Alkohol gelöst und die noch vorhandene Base mit Normalschwefelsäure und Phenolphthalein als Indikator titrimetrisch bestimmt; die Differenz zwischen der zur Umlagerung verwendeten und der durch Titration als noch vorhanden ermittelten Basenmenge gibt den in der wässerigen Lösung gebliebenen, mutmaßlich sulfonierten Anteil. Hierbei wurden von 4·496 g Base, die in Form des Sulfats den Umlagerungsbedingungen unterworfen wurden, 3·646 g wieder erhalten, bei einem zweiten Versuch von 6·44 g 5·56 g, was einer durchschnittlichen Sulfonierung von 17% Base entspricht.

Der sulfonierte, d. h. der als Base nicht mehr zu fassende Anteil ist, wie in der Einleitung erwähnt, bedeutend geringer als der beim Cinchonin bei Anwendung schwächerer Schwefelsäure nicht mehr zu fassende.

Nachdem so festgestellt war, wieviel Prozent der zur Umlagerung verwendeten Base in der alkoholischen Basenlösung vorhanden waren, suchte ich, diese Basen selbst in eine zu ihrem Erkennen günstige Form zu bringen; ich neutralisierte zu diesem Zwecke die tunlichst mit Wasser versetzte alkoholische Lösung mit reiner wässriger Jodwasserstoffsäure; da das neutrale Conchininjodhydrat das schwerstlösliche Jodhydrat der Chinabasen überhaupt ist, war anzunehmen, daß ein allfälliges Umlagerungsprodukt keine so exzeptionelle Schwerlöslichkeit zeigen würde und auf diese Weise am ehesten die unveränderte Stammsubstanz zurückerhalten würde. Beim Neutralisieren schied sofort ein weißer, fein krystallinischer Niederschlag ab. Durch sukzessives Eindampfen und Absaugen des auskrystallisierten Niederschlages wurden dann die restlichen Salzmengen gewonnen; die letzten Laugen krystallisierten nicht mehr und hinterließen beim Eindampfen einen sirupösen, gelben Rückstand. Zufällig lag die ersten Male gerade eine solche Konzentration der alkoholischen Basenlösung vor, daß beim Neutralisieren sofort fast reines unverändertes Conchininjodhydrat, bei den durch Eindampfen gewonnenen Nachtragsfraktionen reines Umlagerungsprodukt ausschied; aber wenn

auch, wie dies bei späteren Versuchen des öfteren der Fall war, ein Gemenge beider auskrystallisiert, kann durch fraktionierte Krystallisation aus heißem Wasser das Conchininjodhydrat doch sehr leicht von dem etwa fünfmal so leicht löslichen Jodhydrat des Umlagerungsproduktes getrennt werden. Ich erhielt so:

aus 20 g Conchinin 5·4 g Conchininjodhydrat und 11·1 g Jodhydrat eines Umlagerungsproduktes;

aus 60 g Conchinin 21 g Conchininjodhydrat und 33·2 g Jodhydrat eines Umlagerungsproduktes.

Um die zuerst auskrystallisierten 21 g als einheitlich und als Conchininjodhydrat zu erweisen, wurde der in der Einleitung¹ besprochene Weg eingeschlagen; ich beschränke mich daher hier auf die tabellarische Zusammenstellung der Drehungskoeffizienten des Conchininsulfats, des Sulfats I aus den 21 g Jodhydrat und des aus diesem auf dem Umweg über das Jodhydrat wieder gewonnenen Sulfats II; desgleichen auf die Zusammenstellung der Schmelzpunkte des Conchinins, der Base I aus den 21 g Jodhydrat und der Base II aus dem daraus bereiteten Sulfat; die Übereinstimmung dieser Werte erweist gleichzeitig die Homogenität dieser 21 g sowie ihre Identität mit Conchinin.

Der Drehungskoeffizient des Ausgangsmaterials ergab sich mit $\alpha_j = +177\cdot5$,
 der des Sulfats I mit $\alpha_j = +170\cdot5$,
 der des Sulfats II mit $\alpha_j = +173\cdot8$.

Der Schmelzpunkt des Conchinins ist $S_k = 170\cdot5^\circ$,
 der Schmelzpunkt der Base I $S_k = 168^\circ$,
 der Schmelzpunkt der Base II $S_k = 169^\circ$.

Somit wurden die 21 g erstauskrystallisierten Jodhydrats als reines Conchinin erwiesen. Derselben Prozedur wurden die 33 g der leichter löslichen Fraktion des Jodhydrats unterzogen.

¹ Siehe letzter Absatz.

Der Drehungskoeffizient des Ausgangsmaterials ergab sich mit $\alpha_j = +177\cdot5$,
 der des Sulfats I mit $\left\{ \begin{array}{l} \alpha_j = -39\cdot6, \\ \alpha_j = -40\cdot4, \end{array} \right.$
 der des Sulfats II mit $\alpha_j = -43\cdot05$.

Der Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials ist ... $S_k = 170\cdot5^\circ$,
 der Schmelzpunkt der Base I $S_k = 142^\circ$,
 der Schmelzpunkt der Base II $S_k = 142^\circ$.

Die Übereinstimmung der physikalischen Konstanten der Base und der Salze des leichter löslichen Jodhydrats beweist die Homogenität der Fraktion.

Nachdem nun das Auftreten eines selbständigen chemischen Individuums einwandfrei sichergestellt war, mußte ermittelt werden, ob ein Isomeres des Conchinins vorliegt; dies geschah durch zwei Jodbestimmungen im Jodhydrat, zwei Verbrennungen des Jodhydrats, eine Stickstoffbestimmung desselben und eine SO_4 -Bestimmung im neutralen Sulfat. Alle Analysen ergaben die empirische Formel $C_{20}H_{24}\cdot N_2O_2$, also die Formel des Conchinins.

Jodbestimmungen:

- I. $0\cdot8514$ g Jodhydrat, vakuumtrocken, gaben $0\cdot4433$ g AgJ.
 II. $0\cdot3206$ g Jodhydrat, vakuumtrocken, gaben $0\cdot1665$ g AgJ.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{25}N_2O_2J$
	I	II	
J.....	28·13	28·06	28·07

Verbrennungen:

- I. $0\cdot2030$ g Jodhydrat gaben $0\cdot3835$ g CO_2 und $0\cdot1047$ g H_2O .
 II. $0\cdot2079$ g Jodhydrat gaben $0\cdot3961$ g CO_2 und $0\cdot0949$ g H_2O .

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{25}N_2O_2J$
	I	II	
C.....	53·49	53·18	53·08
H.....	5·77	5·11	5·57

Stickstoffbestimmung nach Dumas:

0·3700 g Jodhydrat gaben $20\cdot1\text{ cm}^3\text{ N}_2$, $p = 751\text{ mm}$, $t = 18^\circ$, $p_W = 0$.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{J}$
N	6·3	6·21

0·16637 g bei 120° getrocknetes Sulfat gaben $0\cdot0522\text{ g BaSO}_4$.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2]_2\text{SO}_4\text{H}_2$
SO_4	12·91	12·86

Bevor ich zur genauen Besprechung der Eigenschaften dieses Isomeren schreite, möchte ich noch einiges über die beste Gewinnung seines Sulfats sagen, da diese wegen der außerordentlich großen Löslichkeit desselben schwierig ist. Nach dem Neutralisieren der alkoholischen Basenlösung mit Schwefelsäure dampft man bis zur beginnenden Dickflüssigkeit (eher etwas weniger) ein und läßt ein bis zwei Tage ruhig stehen; es bildet sich ein aus vierkantigen Prismen bestehendes Krystallparrenwerk, das man dann auf die Nutsche bringt und mit tunlichst wenig Wasser nachwäscht.

Nicht leicht ist auch die Reingewinnung der umgelagerten Base für die Schmelzpunktbestimmung, da sie nur sehr schwer krystallisiert. Die Base kann am besten aus heißem, ammoniakalischem Wasser beim Abkühlen oder besser beim Stehen über Schwefelsäure erhalten werden; sie krystallisiert dann in sehr langen, weißen, seidenglänzenden Nadeln; diese Nadeln schmelzen aber, wenn man sie im Trockenschrank zu trocknen versucht, in ihrem Krystallwasser, um dann amorph zu erstarren; sie können daher nur im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet werden. Ein zweiter Weg, die Base krystallisiert zu erhalten, ist die Umkrystallisation aus Benzin; nach längerem Stehen der stark eingedunsteten Lösung krystallisiert die Substanz in Nadeldrusen; auch diese Krystalle schmelzen beim Trocknen, erstarren jedoch wieder krystallinisch; die auf verschiedenen Wegen gewonnenen Basen zeigen den gleichen Schmelzpunkt.

Bei Aufzählung der Eigenschaften und Angabe der physikalischen Konstanten möchte ich die entsprechenden Werte für das Ausgangsmaterial beifügen, da dann das Umlagerungsprodukt nicht nur in seinen Eigenschaften festgelegt, sondern gleichzeitig von der Stammsubstanz scharf geschieden wird. Die Krystallwasserbestimmungen wurden durch Trocknen bei 115° ausgeführt. Beim Sulfat und beim Bisulfat trat Gewichtskonstanz nach zirka drei- bis vierstündigem, beim Bitartrat schon nach ein- bis zweistündigem Erhitzen ein.

I. 0·195 g Isoconchininsulfat gaben 0·0279 g Wasser.

II. 0·203 g Isoconchininsulfat gaben 0·0286 g Wasser.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $[C_{20}H_{24}N_2O_2]_2H_2SO_4 \cdot 7H_2O$
H ₂ O	14·34	14·1

0·3979 g Isoconchininbisulfat gaben 0·0322 g Wasser.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$
H ₂ O	8·09	7·86

0·5748 g Isoconchininbitartrat gaben 0·0423 g Wasser.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2H_2O$
H ₂ O	7·36	7·06

Das Jodhydrat enthält kein Krystallwasser.

Vergleichstabelle der Krystallwassergehalte.

Es krystallisiert			
als	aus	Conchinin	Isoconchinin
Sulfat	Wasser	mit 2 Mol H ₂ O	mit 7 Mol H ₂ O
Bisulfat	>	mit 4 Mol H ₂ O	mit 2 Mol H ₂ O
Bitartrat	>	mit 3 Mol H ₂ O	mit 2 Mol H ₂ O
Jodhydrat	>	ohne	ohne

Nach Löslichkeitsbestimmungen im Thermostaten lösen sich:

0·0175 g Conchininjodhydrat in 20·959 g H₂O von 30°, $L = 1 : 1197$.

0·0677 g Isoconchininjodhydrat in 17·5003 g H₂O von 30°, $L = 1 : 259$.

Isoconchininjodhydrat ist also bei 30° etwa 4·6 mal so leicht löslich als Conchininjodhydrat.

Der korrigierte Schmelzpunkt des Conchinins ist in der Literatur angegeben: $S_k = 171·5$. Der korrigierte Schmelzpunkt des Isoconchinins, gleichgültig ob die Base aus ammoniakhaltigem Wasser oder wässrigem Alkohol vakuumtrocken erhalten oder aus Benzin kristallisiert und bei 115° getrocknet wurde, ist: $S_k = 142°$.

Die Fadenkorrektur wurde aus der Differenz zwischen Schmelzpunkt und mittlerer Fadentemperatur nach der Kopp-schen Formel berechnet.

Vergleichstabelle der spezifischen Drehung der Basen und einiger Salze:

Lösungs- mittel	Substanz	Prozent- gehalt	Kry- stall- wasser	L	Beob- achtete Drehung	Spezifischer Drehungs- koeffizient
97prozent. Alkohol ..	Conchinin	1	2 $\frac{1}{2}$	20	$\alpha = +4·67$	$\alpha_j = +233·6$
97prozent. Alkohol ..	Isoconchinin	1·394	0	20	$\alpha = -0·25$	$\alpha_j = - 9$
Wasser	Conchinin- sulfat	1	2	20	$\alpha = +3·59$	$\alpha_j = +179·5$
»	Isoconchinin- sulfat	1·406	7	20	$\alpha = -1$	$\alpha_j = - 35·5$
»	Conchinin- bisulfat	2	4	20	$\alpha = +8·42$	$\alpha_j = +210·5$
»	Isoconchinin- bisulfat	2·464	2	20	$\alpha = +0·5$	$\alpha_j = + 10·2$

Der Prozentgehalt bezeichnet den Gewichtsprozentsatz an »krySTALLwasserhaltiger Substanz«.

Schließlich möchte ich die wichtigsten Unterschiede im KrySTALLisationsvermögen der beiden Basen und ihrer Salze

kurz erwähnen; Conchinin krystallisiert aus 97prozentigem Alkohol in Prismen, aus stark verdünntem Alkohol in rhombischen Blättchen, Isoconchinin aus ersterem nicht, aus dem zweiten in sehr langen, seideglänzenden Nadeln; das Jodhydrat des Conchinins scheidet aus Wasser oder stark verdünntem Alkohol in kleinen, gleichdimensionierten Krystallkörnern aus, das Isoconchininjodhydrat krystallisiert aus den gleichen Lösungsmitteln in vierkantigen Prismen mit abgedachten Enden; während die doppelthalogenvasserstoffsauren Salze des Conchinins krystallisieren, konnte ich die entsprechenden Salze des Isoconchinins nicht krystallisiert erhalten; im Krystallisationsvermögen anderer Salze bestehen kleinere Unterschiede. Die Krystallformen für Conchinin und dessen Salze sind zum Teil der Literatur, Beilstein, III, p. 824, entnommen.

Aus all diesen vergleichenden Zahlen und Angaben geht hervor, wie verschieden in allen physikalischen Konstanten, im Krystallwassergehalt, in Löslichkeit, Schmelzpunkt, Drehungsvermögen und Krystallform das Conchinin und seine Salze vom Umlagerungsprodukt sind.

Um eventuell vorhandene weitere Umlagerungsprodukte zu isolieren, setzte ich aus den nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen der Jodhydratdarstellung die Base mit NH_3 in Freiheit und fügte zur alkoholischen Lösung dieser Base die doppelte zur Neutralisation nötige Weinsäuremenge; da das Isoconchininbitartrat sehr schwer löslich ist, konnte ich so am ehesten hoffen, eventuell vorhandenes, durch Beimengungen am Auskrystallisieren als Jodhydrat verhindertes Isoconchinin in dieser Form zu fassen. Ich erhielt auf diese Weise 16 g krystallisierte Substanz. Sonach erhielt ich aus 100 g den Umlagerungsbedingungen unterworfenen Base: 16·5 Gewichtsteile als Sulfonsäure, 66 Gewichtsteile in Form von Conchinin und Isoconchininjodhydrat und 13·4 Gewichtsteile als Bitartrat; falls also noch ein Umlagerungsprodukt entstanden war, mußte es zur Gänze in diesen letzten Krystallmengen sein, da die eingedampften Mutterlaugen des Bitartrats so gut wie keinen Rückstand hinterlassen und nur mehr 4 Gewichtsteile des Ausgangsmaterials ausstehen; 4 % aber fällt in die Fehlergrenze der Sulfonsäurebestimmung.

Eine sehr weitgehende und mühevoll fraktionierte Kristallisation von 67 g dieses Bitartrats, das neuerlich auf dem alten Wege gewonnen wurde, führte zu 5 Fraktionen von annähernd konstanter Löslichkeit; nämlich: Fraktion I $L = 170$, Fraktion II $L = 117$, Fraktion III $L = 80$, Fraktion IV $L = 60$ und Fraktion V $L = 45$. $L = 170$ bezeichnet: 1 Gewichtsteil der betreffenden Fraktion löst sich in 170 Teilen Wasser. Die Löslichkeitsbestimmungen wurden so vorgenommen, daß in eine gewogene Epruvette eine bekannte Gewichtsmenge feinst gepulverter Substanz eingetragen und sodann unter Rühren vorsichtig Wasser aus einer Bürette zufließen gelassen wurde, bis nur noch Spuren ungelöster Substanz zurückblieben; die Methode ist bis auf 6 bis 8 Einheiten genau.

Die vier anscheinend konstanten Fraktionen wurden mit Ausnahme der Fraktion von der Löslichkeit 170, welche mit der des Isoconchinibitartrats übereinstimmt, in folgender Weise untersucht: Aus der Fraktion von der Löslichkeit 117 wurde die Base in Freiheit gesetzt. 0·5 g trockener amorpher Base wurden in Alkohol gelöst und die Lösung mit Jodwasserstoffsäure neutralisiert; der erst ausfallende amorphe Niederschlag wandelte sich beim Stehen in die vierkantigen Prismen um, die für das Isoconchininjodhydrat charakteristisch sind. Ich erhielt: 0·6 g Jodhydrat, entsprechend 0·43 g Base, also 86%. Auch die Löslichkeit dieses Jodhydrats in Wasser von 100° stimmt überein mit der des Isoconchininjodhydrats. Ferner wurden 0·8802 g trockener Base in NH_3 -haltigem Wasser gelöst und die erkaltete Lösung über Schwefelsäure stehen gelassen; es schieden in langen, weißen, seideglänzenden Nadeln aus: 0·44 g; weiteres Eindunsten im Vakuum führte nur mehr zur Abscheidung unkrystallinischer Substanz. Die 0·44 g krystallisierte Base zeigten außer der erwähnten charakteristischen Krystallform den Schmelzpunkt des Isoconchins: $S_k = 141^\circ$. Außerdem ergab eine Drehungsbestimmung in 97prozentigem Alkohol $\alpha_j = -8$, was mit dem für das Isoconchinin ermittelten Wert $\alpha_j = -9$ übereinstimmt. Zum Überfluß wurde die Base noch ins Sulfat übergeführt und dessen spezifische Drehung bestimmt; sie steht mit $\alpha_j = -35\cdot5$ in schöner Übereinstimmung mit der des Isoconchininsulfats

$\alpha_j = -35.5$. Um auch die unkrystallinisch gebliebenen Anteile der Base auf das Drehungsvermögen zu prüfen, führte ich sie ins Bisulfat über und erhielt gerade genug zur Drehungsbestimmung; der ermittelte Drehungskoeffizient $\alpha_j = +10.3$ ist identisch mit dem des Isoconchininbisulfats $\alpha_j = +10.2$. Die Fraktion $L = 117$ ist hiermit endgültig als zum größten Teil aus Isoconchininbitartrat bestehend erwiesen. Zur Untersuchung der Fraktion $L = 80$ wurde gleichfalls krystallisiertes Jodhydrat zu erhalten gesucht; dabei erhielt ich aus 0.6145 g trockener, amorpher Base 0.444 g Jodhydrat, entsprechend 0.32 g freier Base, also 52% des Ausgangsmaterials; das Jodhydrat zeigte die charakteristischen Eigenschaften. Auch die Umkrystallisation der Base aus Ammoniak wurde versucht; es resultierte zwar nur wenig krystallisierte Substanz; ihre Menge wurde nicht bestimmt; doch zeigte sie die charakteristischen weißen längen Nadeln und den Schmelzpunkt 140° . Es sind also mindestens 52% der Fraktion von der Löslichkeit 80 Isoconchinin.

0.1271 g trockener amorpher Base aus Bitartrat, $L = 60$, gaben 0.0557 g Jodhydrat von Krystallform und Löslichkeit des Isoconchininjodhydrats; dies entspricht 0.0399 g freier Base, also 31% des Ausgangsmaterials. Die Base selbst krystallisierte aus Ammoniak nicht mehr; doch krystallisierte die Base aus obigem Jodhydrat und zeigte den Schmelzpunkt 141° . Das Bitartrat von der Löslichkeit 45 war schon durch seine Verfärbung als verunreinigt charakterisiert und wurde, da es nur etwa 2 bis 3% des der Umlagerung unterzogenen Materials ausmacht, nicht mehr untersucht.

Wie es scheint, liegt also nur verunreinigtes Isoconchinin vor; und zwar scheint die Verunreinigung am meisten die Base, weniger das Jodhydrat und am wenigsten das Bitartrat an der Krystallisation zu hindern. Ich erhielt krystallisiert:

aus Bitartrat, $L = 117$: 85% als Jodhydrat und 50% als Base;

aus Bitartrat, $L = 80$: 52% als Jodhydrat und Spuren Base;

aus Bitartrat, $L = 60$: 31% als Jodhydrat und nichts als Base.

Ich glaube, daß die verunreinigende Substanz Spuren von Sulfonsäure sind, da einzelne Salze, die vordem nicht krystallisierten, nach einmaliger Infreiheitsetzung der Base Krystallisationsvermögen zeigten.

Nachdem also $16\cdot5\%$ des Ausgangsmaterials als Sulfonsäure verloren gingen, 66 als Conchinin und Isoconchinin sich fanden und die $13\cdot4\%$ dem Bitartrat zugrunde liegender Base als Isoconchinin sich erwiesen, im ganzen also 96% des Ausgangsmaterials wieder gefunden wurden, kann mit Sicherheit gesagt werden, daß kein zweites Umlagerungsprodukt entstand.

Es wurde bereits in der Einleitung erwähnt, daß der Umstand, daß ich nur ein einziges Umlagerungsprodukt erhielt, im Widerspruch steht mit dem Verhalten des Cinchonins bei gleicher Behandlung. Nun hat aber Skraup nachgewiesen, daß ein Umlagerungsprodukt zweiten Grades erst entsteht, wenn kein unverändertes Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist; dies ist nun hier nicht der Fall; doch wurde dieser Fall künstlich herbeigeführt, indem reines Isoconchinin den Umlagerungsbedingungen unterworfen wurde; es trat weder Umlagerung noch Sulfonierung ein.

$6\cdot374\text{ g}$ Isoconchininbisulfat, 2 Moleküle Krystallwasser enthaltend — zugrunde liegen $4\cdot53\text{ g}$ Base — wurden zwei Stunden mit $66\cdot5\%$ prozentiger Schwefelsäure auf 100° erhitzt. Die Titration der wie immer bereiteten alkoholischen Basenlösung, die mit Jodwasserstoffsäure vorgenommen wurde, ergab $4\cdot24\text{ g}$ Base, der Basenverlust beträgt also $0\cdot3\text{ g}$, etwa 6% des Ausgangsmaterials. Da die Base schwer zur Gänze mit Äther ausgeschüttelt werden kann, fällt dieser Wert in die Fehlergrenze der Arbeit und kann höchstens die Bildung minimaler Sulfonsäuremengen angenommen werden. Die mit Jodwasserstoffsäure neutralisierte Basenlösung schied beim Eindampfen 4 g krystallinisches Jodhydrat, entsprechend $3\cdot1\text{ g}$ freier Base, ab; es zeigte die charakteristische Krystallform und die Löslichkeit des Isoconchininjodhydrats in heißem Wasser (1:30); die Base krystallisierte aus wässrigem Alkohol in langen weißen Nadeln, die vakuumtrocken den Schmelzpunkt des Isoconchinins $141\cdot5^\circ$ zeigten. Die nicht krystallisierenden

Reste gaben ein Bitartrat von der Löslichkeit 90, das keinerlei Verschiedenheit von den bei der Umlagerung des Conchinins gewonnenen Bitartraten ähnlicher Löslichkeit zeigte. Eine zahlenmäßige Zusammenfassung der ganzen Arbeit ergibt, daß unter den eingehaltenen Umlagerungsbedingungen von je 100 g umgelagerter Substanz zirka 16·5 g als Sulfonsäure, 26 g in unverändertem Zustand und 54 g als Isoconchinin sich finden; unausgewiesen sind 3·5 g. Reversible Rückbildung oder Weiterumlagerung unter gleichen Bedingungen ist nicht nachweisbar.

Schließlich sei es mir noch vergönnt, dankend meines inzwischen verstorbenen Lehrers Prof. Zd. H. Skraup zu gedenken, auf dessen Anregung diese Arbeit entstand und der mir bei der Ausführung derselben in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat zur Seite stand.
