

Über die Cinchotinsulfosäure

von

Theodor Schmid.

Aus dem chemischen Institute der Universität Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1901.)

Die Chinaalkaloide gehen bekanntlich in concentrirter Schwefelsäure aufgelöst leicht in Sulfosäuren über. Dies gilt nicht bloß von den vier bekannteren, dem Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin, sondern auch von den wasserstoffreicheren, Cinchotin, Hydrochinin.

Es bestehen nebenbei auch Differenzen, die nicht unwesentlich sein dürften. So ist die Cinchotinsulfosäure ein gut krystallisierender Körper, während die sogenannte Cinchoninsulfosäure ein nicht krystallisierender Syrup ist. Dieser sonst schwer verständliche Unterschied ist in einer wesentlich verschiedenen Constitution der zwei Sulfosäuren begründet. Die letztgenannte Sulfosäure ist, wie Skraup vor kurzer Zeit als wahrscheinlich hingestellt hat und durch die gleichzeitig erscheinende Untersuchung von W. Widmar sichergestellt worden ist, überhaupt nicht eine Cinchoninsulfosäure, sondern eine additionelle Verbindung des Cinchonins mit den Elementen der Schwefelsäure, die also ganz ähnlich entsteht wie die Halogenwasserstoffadditionsverbindungen des Cinchonins.

Da nun das Cinchotin Halogenwasserstoff zu addieren nicht vermag, so kann es auch Schwefelsäure additionell nicht aufnehmen, und der als Cinchotinsulfosäure beschriebene Stoff wird voraussichtlich die Constitution einer Sulfosäure in Wirklichkeit besitzen.

Sulfosäuren des Cinchotins können in großer Zahl bestehen. Zur Führung des Constitutionsbeweises war es vor allem wichtig,

festzustellen, ob die Sulfogruppe in den Chinolinkern oder in die von Skraup sogenannte zweite Hälfte des Cinchotins eingetreten sei. Dieses war voraussichtlich durch Oxydation der Säure festzustellen.

Es war zu erwarten, dass im ersteren Falle bei der Oxydation mit Chromsäure eine Sulfocinchoninsäure $C_9H_5N \cdot SO_3H \cdot COOH$ entsteht, im letzterem Falle aber Cinchoninsäure $C_9H_6N \cdot COOH$. Da letzteres in Wirklichkeit eintritt, wäre die Frage sehr einfach erledigt gewesen, wenn das sonstige Verhalten der Cinchotinsulfosäure nicht einige Vorsicht aufgenöthigt hätte.

Diese ist im Gegensatze zu anderweitigen Beobachtungen gegen Ätzkali so beständig, dass erst in der Kalischmelze bei hoher Temperatur und bei andauernder Einwirkung die Sulfogruppe abgespalten werden kann. In saurer Lösung erfolgt die Zerlegung aber ziemlich rasch, und zwar wird in normaler Weise unter Abspaltung von Schwefelsäure Cinchotin regeneriert. Dadurch hat nun die Thatsache, dass die Cinchotinsulfosäure oxydiert in Cinchoninsäure und nicht in Sulfocinchoninsäure übergeht, an Beweiskraft verloren, da ja doch die Oxydation durch stundenlanges Kochen mit Chromsäure und Schwefelsäure vorgenommen wurde und unter diesen Umständen der Oxydation die Regenerierung des Cinchotins vorhergehen konnte.

Auch die Hydrochininsulfosäure zeigt dieses Verhalten. Bei Wasserbadwärme wirkt Kaliumhydroxyd auch bei großer Concentration nicht ein. Salzsäure zerlegt aber ziemlich leicht in Schwefelsäure und Hydrochinin.

Nach verschiedenen Schwierigkeiten ist es aber gelungen, die Cinchotinsulfosäure durch die Kalischmelze in ein Oxycinchotin zu zerlegen, und dessen Oxydation lieferte wiederum Cinchoninsäure und keine Oxycinchoninsäure. Deshalb kann mit Sicherheit angenommen werden, dass die Sulfonierung des Cinchotins in der sogenannten zweiten Hälfte erfolgt.

Das Oxycinchotin wurde krystallisiert nicht erhalten; auch alle salzartigen Verbindungen desselben sind amorph. Die Reindarstellung war daher nur mit großen Verlusten möglich, und eine genaue Charakterisierung musste unterbleiben.

Bei sehr energischem Schmelzen mit Ätzkali lieferte die Cinchotinsulfosäure Basen, die ebenfalls amorph und nach Analyse der Pikrate sauerstofffrei sind. Auch diese konnten weiter nicht charakterisiert werden.

Das von mir beschriebene Oxycinchotin ist von der isomeren Verbindung, die Widmar gleichzeitig mit mir in diesen Monatsheften beschreibt, bestimmt nicht identisch.

Experimenteller Theil.

Das zu diesen Versuchen nöthige Cinchotin ist im hiesigen Institute gelegentlich der Darstellung von β -Isocinchonin als Nebenproduct erhalten und durch Umkrystallisieren des basischen Sulfates gereinigt worden.

Die Darstellung der Sulfosäure wurde mannigfach variiert. Die Ausbeute war durchwegs kleiner als Skraup¹ und auch viel kleiner als Hesse² angibt, welcher letzterer der Theorie nahezu entsprechende Ausbeute erhalten hatte.

Unter sonst gleichen Umständen hatte zwölfstündiges Erhitzen oder 6 Tage lange Einwirkung bei gewöhnlicher Temperatur nahezu gleichen Erfolg, und ebenso war beim Erhitzen und auch in der Kälte kein wesentlicher Unterschied wahrzunehmen, ob auf Base gerechnet die fünf-, die $7\frac{1}{2}$ - oder zehnfache Menge concentrirter Schwefelsäure in Anwendung kam.

Den Schmelzpunkt fand ich in Übereinstimmung mit Skraup bei nicht zu langsamem Erhitzen bei 245 bis 246° uncorr.

Oxydation der Sulfosäure.

5 g lufttrockene Sulfosäure wurde in 12 g H_2SO_4 und 112 g Wasser gelöst und unter stetem Kochen die Lösung von 8·5 g Chromsäure zufließen gelassen. Da die Farbenänderung in Grün sehr langsam eintrat, wurde im ganzen 9 Stunden gekocht und von Zeit zu Zeit 30 cm^3 abdestilliert. Hierauf wurde mit Schwefeldioxyd entfärbt, in überschüssige Kalilauge eingegossen und in der schon öfter beschriebenen Weise die organischen

¹ Monatshefte für Chemie, 18, 414 (1897).

² Liebigs Ann., 300, 54 (1898).

Kalisalze vom Chromniederschlage und vom Kaliumsulfat getrennt. Kupferacetat zur siedenden Lösung gefügt, gab einen schwarzvioletten Niederschlag, aus welchem durch Lösen in Salzsäure, Fällen mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen lange Nadeln erhalten wurden, die, durch Umkrystallisieren aus Salzsäure entfärbt, sodann in der zwanzigfachen Menge siedenden Wassers gelöst, beim Erkalten die charakteristischen Tafeln der Cinchoninsäure abschieden. Diese zeigten den Schmelzpunkt 249° , erwiesen sich nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter frei von Schwefel und gaben mit Kupferacetat das schön violette Kupfersalz.

0.2120 g, getrocknet bei 110° , gaben 0.0404 g CuO.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_9H_6N.CO_2)_2Cu$
Cu	15.00	15.60

Die durch Oxydation der Cinchotinsulfosäure entstandene Säure ist demnach zweifelsohne Cinchoninsäure.

Spaltung der Cinchotinsulfosäure.

Hesse¹ hat angegeben, dass die Sulfosäure beim Erwärmen mit Ammoniak, zum Theil verseift wird und in ihre beiden Componenten zerfällt. Ich habe Versuche mit Ammoniak nicht angestellt, wohl aber mit Kalilauge, und gefunden, dass diese bei Temperaturen bis 100° fast ohne Wirkung ist, und deshalb die Angabe von Hesse nicht richtig sein dürfte.

2.5 g Sulfosäure wurden in 2 g KOH und 30 *cm*³ Wasser gelöst und sodann in kleinen Antheilen festes Ätzkali zugefügt. Es trat Trübung, später Abscheidung des Kalisalzes in langen feinen Nadeln ein, die sich auf Zusatz von Wasser wieder lösten. Es wurde sodann am Wasserbade 5 Stunden erwärmt, nachdem durch Zusatz von Wasser gerade völlige Lösung erreicht war.

Nach schwachem Ansäuern mit Salzsäure und Eindampfen wurden 2 g Sulfosäure zurückgewonnen, und die Mutterlauge gab, mit Ammoniak übersättigt, nur eine schwache Trübung,

¹ Liebigs Ann., 300, 56 (1898).

so dass Rückbildung von Cinchotin höchstens in Spuren erfolgt sein konnte.

Viel energischer verseift Salzsäure.

Eine Lösung der Sulfosäure in concentrirter Salzsäure zeigte, im Wasserbade erwärmt, schon nach etwa einer Stunde starke Schwefelsäurereaction, die nach etwa weiteren 3 Stunden nicht mehr zunahm. 0·206 g bei 105° getrocknete Sulfosäure, mit 16 g concentrirter Salzsäure im kochenden Wasserbade erhitzt, gaben dann 0·1275 g BaSO₄, was 0·205 g Sulfosäure entspricht.

Die Abspaltung ist demnach quantitativ.

Bei einem in größerem Maßstabe ausgeführten Versuche wurde schließlich mit Ammoniak ausgefällt und die Base aus Alkohol umkrystallisiert, wobei ihr Schmelzpunkt schließlich constant 266° uncorr. war. Die bei 105° getrocknete Base wurde analysiert.

- I. 0·1658 g lieferten 0·4665 g CO₂ und 0·1399 g H₂O.
 II. 0·1898 g lieferten 0·5322 g CO₂ und 0·1355 g H₂O.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O
	I	II	
C	76·77	76·47	76·96
H	9·44	7·99	8·16

Es schien von Interesse, der Cinchotinsulfosäure ähnliche Verbindungen nach denselben Richtungen zu untersuchen. Da alle Versuche, die Cinchoninsulfosäure krystallisiert zu erhalten, fehl schlugen, wurde hiëzu die von Hesse beschriebene Sulfosäure des im Handelschinin vorkommenden Hydrochinins verwendet, die ziemlich leicht zugänglich ist.

5 g des käuflichen Hydrochininsulfates wurden in 50 g concentrirter H₂SO₄ in der Kälte gelöst, 3 Tage sich selbst überlassen, hierauf auf 200 g Eis geworfen und, wie Hesse es vorschreibt, mit Ammoniak die Säure fast vollständig abgestumpft. Hierbei scheidet sich die Sulfosäure aber nur zum geringen Theil ab. Wird ihre Mutterlauge mit Ammoniak übersättigt, so fällt unverändertes Hydrochinin aus und aus dem Filtrat erhält man nach starkem Concentriren, wobei wieder

von selbst saure Reaction eintritt, erst die Hauptmenge der Verbindung. Die wiederholt aus verdünntem Weingeist umkrystallisierte Substanz zeigt beim Erhitzen ähnliche Eigenschaften wie die Cinchotinsulfosäure. Bei langsamem Erhitzen tritt schon bei 210° starke Zersetzung und das Schmelzen bei 225 bis 230° ein, bei raschem Erhitzen (von 170 bis 235° in 5 Minuten, von 235 bis 240° in einer Minute) schmilzt sie erst bei 240° und so gut wie ohne Zersetzung.

Zerlegung der Hydrochininsulfosäure.

2 g Sulfosäure, mit 40 g concentrirter Salzsäure $5\frac{1}{2}$ Stunden im Wasserbade erhitzt, schieden mit Ammoniak übersättigt reichlich Base ab, die in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung hinterließ, nach dem Trocknen mit Pottasche verdunstet, einen klebrigen Rückstand, der aber mit wenig trockenem Äther verrührt in feine Nadeln übergieng, die den Schmelzpunkt 170° hatten. Denselben Schmelzpunkt zeigte das Hydrochinin, welches aus dem käuflichen Sulfat abgeschieden und aus trockenem Äther unkrystallisiert war.

Die durch Hydrolyse zurückgewonnene Base zeigte die richtige Zusammensetzung.

0·1389 g, bei 100° getrocknet, gaben 0·3755 g CO_2 und 0·0974 g H_2O .

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
C	73·34	73·56
H	7·84	8·03

Als 2 g Sulfosäure, ähnlich wie es bei der Cinchotinsulfosäure beschrieben ist, mit überschüssigem Alkali (8 g) in sehr concentrirter Lösung 9 Stunden am Dampfbad erhitzt wurden, nahm Äther beim Extrahieren nur einige Milligramm organische Substanz auf. Die alkalische Lösung, mit Schwefelsäure neutralisiert, zur Trockene gedampft und mit Alkohol extrahiert, gab einen beträchtlichen Rückstand, aus dem 1·3 g Sulfosäure als erste Krystallisation wieder gewonnen wurden.

Die Hydrochininsulfosäure verhält sich daher bei der Hydrolyse ganz so wie die Cinchotinsulfosäure.

Kalischmelze der Cinchotinsulfosäure.

Da die Überführung der Sulfosäure durch Oxydation in Cinchoninsäure wegen der schon erwähnten leichten Verseifbarkeit für die Stellung der Sulfogruppe nicht beweisend ist, wurde versucht, die Sulfogruppe gegen eine Hydroxylgruppe auszutauschen, also ein Oxycinchotin darzustellen, dessen Oxydation bestimmte Anhaltspunkte geben konnte.

Da die Chinaalkaloide in der Kalischmelze leicht totalen Zerfall erleiden, also allzu hohe Temperaturen vermieden werden mussten, hat die Hydroxylierung Schwierigkeiten gegeben, welche erst nach verschiedenen Versuchen überwunden werden konnten. Um leichter bestimmte Temperaturen einhalten zu können und außerdem zu erreichen, dass das in concentrirt wässriger Ätzkalilösung nicht lösliche Kalisalz der Sulfosäure sich nicht ausscheidet, wurden die Schmelzen in amyalkoholischer Lösung vorgenommen; Äthylalkohol verdampft zu leicht.

5 g Sulfosäure wurden mit 15 g KOH und 30 g Amylalkohol in einem kleinen Kölbchen gelöst und dieses im Ölbad erhitzt, bis der Siedepunkt der Flüssigkeit 184° erreicht hatte, hierauf ein Kühler aufgesetzt und $1\frac{1}{2}$ Stunden weiter erwärmt. In der Schmelze ist dann reichlich Sulfit vorhanden. Der Amylalkohol ist braun gefärbt, aber kohlige Zersetzung nicht eingetreten. Die Schmelze, in Wasser eingetragen, gab zwei Schichten, von denen die amyalkoholische die organischen Verbindungen so gut wie vollständig enthielt und sie beim Verdunsten in Form eines chinolinartig riechenden Syrups hinterließ.

Alle Versuche, diese ölige Base in krystallisierte Form zu bringen oder doch irgend ein krystallisiertes Salz darzustellen, blieben fruchtlos. Ich musste mich deshalb begnügen, das Pikrat zu untersuchen, das aus der verdünnt alkoholischen Lösung bei Zusatz einer überschüssigen, kalt bereiteten Lösung von Pikrinsäure in Wasser, als hellgelber voluminöser Niederschlag ausfällt. Auch dieser konnte in deutlichen Krystallen nicht erhalten werden, sondern fiel unter allen Umständen harzig oder als undeutlich krystallinisches Pulver aus. Zur Reinigung

wurde es in Alkohol gelöst, kochendes Wasser bis zur Trübung zugefügt, von der zuerst ausgefallenen öligen Abscheidung abgossen und dann langsam erkalten gelassen.

Durch wiederholtes derartiges Umfällen stieg der Schmelzpunkt auf 183° und blieb dann constant. Bei raschem Erhitzen tritt Zersetzung erst bei 175° ein. Bei längerem Erhitzen im Trockenschranke zersetzt es sich aber schon bei 90° .

Zur Analyse wurde im Vacuum getrocknet.

- I. $0\cdot2748\text{ g}$ lieferten $0\cdot5230\text{ g CO}_2$ und $0\cdot1085\text{ g H}_2\text{O}$.
- II. $0\cdot1715\text{ g}$ lieferten $0\cdot3201\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0653\text{ g H}_2\text{O}$.
- III. $0\cdot2205\text{ g}$ lieferten $0\cdot4207\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0857\text{ g H}_2\text{O}$.
- IV. $0\cdot0900\text{ g}$ lieferten $12\cdot0\text{ cm}^3$ Stickstoff bei 21° und 722 mm .

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3(\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7)_2$
C	51·91	50·91	52·03	—	50·65
H	4·42	4·26	4·35	—	3·57
N	—	—	—	14·71	15·29

Aus den ermittelten Zahlen geht hervor, dass in dem Pikrat eine Base $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3$ anzunehmen ist, die aus dem primär gebildeten Oxycinchotin durch Abspaltung von 2 Moleculen Wasser entsteht.

Die bei der Reinigung des beschriebenen Pikrates ab- geschiedenen, in verdünntem Alkohol schwer löslichen Partien wurden in heißem Eisessig gelöst und durch langsames Verdunsten über Ätzkalk anfänglich bräunlich gefärbte, später hellgelbe Anschüsse erhalten, die, wiederholt in derselben Art gereinigt, den schon beschriebenen ähnlich sind, aber etwas tiefer, d. i. bei 181° schmelzen.

- I. $0\cdot1848\text{ g}$ lieferten $0\cdot3310\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0674\text{ g H}_2\text{O}$.
- II. $0\cdot2092\text{ g}$ lieferten $0\cdot3376\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0750\text{ g H}_2\text{O}$.
- III. $0\cdot2680\text{ g}$ lieferten $0\cdot4873\text{ g CO}_2$ und $0\cdot0990\text{ g H}_2\text{O}$.
- IV. $0\cdot1846\text{ g}$ lieferten $23\cdot4\text{ cm}^3$ Stickstoff bei 17° und 728 mm .

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}(\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7)_2$
C	48·85	49·23	49·59	—	49·43
H	4·08	4·01	4·13	—	3·75
N	—	—	—	14·30	14·94

Ob dieses Pikrat ein Gemenge des früher beschriebenen mit einem sauerstoffreicheren ist oder als Pikrat einer Base $C_{19}H_{22}N_2O$ angesehen werden kann, bleibt zweifelhaft.

Die Kalischmelze lässt sich durch Einhaltung niedriger Temperatur aber so leiten, dass durch sie eine Base von der Zusammensetzung eines Oxycinchotins entsteht. Es ist hiezu nothwendig, weniger hoch und kürzer zu erhitzen.

10 g Sulfosäure wurden in 35 g KOH und 100 g Alkohol gelöst und unter allmählichem Zusatze von 40 g Amylalkohol im Ölbade bis auf den Siedepunkt 140° gebracht und dann bei dieser Temperatur erhalten. Die Gesamtdauer des Erhitzens war $2\frac{1}{2}$ Stunden. Die Schmelze wurde in Wasser gegossen, das sie größtentheils löste, und Äther zugefügt, der einen krystallinischen Niederschlag gab, welcher das Kalisalz unveränderter Sulfosäure ist. Die Filtrate von dieser wurden wiederholt ausgeäthert. Die ätherischen Lösungen gaben abdestilliert einen öligen Rückstand, der wieder nicht krystallisierte und auch krystallisierte Salze nicht gab. Er wurde wieder in das Pikrat verwandelt und dieses, wie früher beschrieben, gereinigt, wobei es aber den constanten Schmelzpunkt 156° erreichte, also einen weit tieferen wie die früher beschriebenen Pikrate.

- I. 0·2602 g gaben 0·4665 g CO_2 und 0·1014 g H_2O .
 II. 0·2512 g gaben 0·4452 g CO_2 und 0·0992 g H_2O .
 III. 0·2204 g gaben 28·0 cm^3 Stickstoff bei 17° und 736 mm.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II	III	$C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot (C_6H_3N_3O_7)_2$
C	48·56	48·34	—	48·28
H	4·33	4·42	—	3·92
N	—	—	14·77	14·58

Die im Pikrat enthaltene Base hat daher die Formel $C_{19}H_{24}N_2O_2$ des Oxycinchotins.

Das in verdünntem Alkohol gelöste reine Pikrat, mit Natriumcarbonat zersetzt, gab beim wiederholten Schütteln mit Äther die Base an diesen ab. Sie wurde auch jetzt als Syrup erhalten, der in krystallisierte Form nicht überzuführen war und dessen neutrale und saure Salze durchwegs nicht

krystallisierten. Auch das aus der mit Salzsäure angesäuerten alkoholischen Lösung der Base ausgefällte saure Platindoppelsalz derselben bildete nur ein gelbes amorphes Pulver. Dasselbe wurde bei 105° getrocknet und analysiert.

I. $0\cdot2150\text{ g}$ hinterließen als Verbrennungsrückstand $0\cdot0583\text{ g Pt}$.

II. $0\cdot1345\text{ g}$ hinterließen als Verbrennungsrückstand $0\cdot0360\text{ g Pt}$.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II		$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{H}_2\text{PtCl}_6$
Pt	27·12	26·77		26·99

Oxydation der Base aus dem Pikrat vom Schmelzpunkt 156.

Die Oxydation erfolgte mit Chromsäure ähnlich, wie es für das Cinchonin beschrieben ist. Die Verarbeitung der Oxydationsflüssigkeit geschah, wie es weiter oben schon angegeben wurde. Es wurde Cinchoninsäure, als freie Verbindung vom richtigen Schmelzpunkt, erhalten und durch Überführung in das Kupfersalz weiter charakterisiert.

$0\cdot1680\text{ g}$ Kupfersalz, bei 107° getrocknet, gaben $0\cdot0325\text{ g CuO}$.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
			$(\text{C}_9\text{H}_6\text{N}\cdot\text{CO}_2)_2\text{Cu}$
Cu	15·45		15·60

Da durch Oxydation des Oxycinchotins also wirklich Cinchoninsäure entsteht, ist nunmehr wohl sichergestellt, dass die Cinchotinsulfosäure in der zweiten Hälfte substituiert ist.