

Über Isochinicin, ein dem Chinicin analoges Umwandlungsprodukt aus Isoconchinin

von

Dr. M. Pfannl † und Dr. E. Wölfel.

(Vorgelegt in der Sitzung am 24. April 1913.)

Schon im Jahre 1853 hat Pasteur¹ durch Erhitzen des Chinindisulfats auf 120 bis 130° das Chinicin dargestellt. Das später von ihm auf dieselbe Weise aus Conchinindisulfat gewonnene Chinicin erwies sich mit dem ersteren identisch. Zum gleichen Resultat gelangte Hesse,² welcher die Bedingungen der Pasteur'schen Umlagerungen genauer angegeben und die Konstanten des Chinicins und einiger seiner Salze bestimmt hat. Auch das von uns nach der erwähnten Methode aus Conchinin dargestellte Chinicin zeigte in den von uns bestimmten Konstanten übereinstimmende Werte mit den Angaben von Hesse. In einzelnen Werken³ findet sich die Angabe, daß sich Chinicin auch durch Erhitzen des Conchinins mit verdünnter Schwefelsäure auf 100° bilde. Diesen Angaben steht das Ergebnis einer früheren Arbeit des einen von uns⁴ gegenüber, welcher durch Erhitzen von Conchinin mit $\frac{25}{n}$ Schwefelsäure zum Isoconchinin gelangt war, welches zum Unterschied von Chinicin eine gut krystallisierende Substanz darstellt, die sich in ihrem Drehungsvermögen vom gewöhnlichen Conchinin, ebenso wie vom Chinicin wesentlich unterscheidet und, wie wir

¹ Jahresberichte (1853), p. 473.

² Annalen, p. 178 bis 245 (1875).

³ Beilstein III, p. 823; Commanducci-Hertz, p. 160 (1911).

⁴ M. Pfannl, Monatshefte für Chemie, XXXII, p. 241 (1911).

jetzt gefunden haben, mit Phenylhydrazin nicht reagiert. Übrigens hat auch Hesse¹ schon im Jahre 1887 erklärt: »Werden die Sulfate des Chinins und Conchinins mit 25-prozentiger Schwefelsäure im Verhältnis 1:8 im geschlossenen Rohr etwa 6 bis 8 Stunden auf 140° erhitzt, so färbt sich der Röhreninhalt etwas gelb; von Chinicin bildet sich keine Spur.« Es erschien uns nun interessant zu untersuchen, ob sich das durch Erhitzen mit Schwefelsäure aus Conchinin entstandene Isoconchinin durch die Pasteur'sche Methode weiter zum Chinicin umlagern lasse. Es sei vorgehend erwähnt, daß wir nach dem Pasteur'schen Verfahren aus Isoconchinin ein Produkt erhielten, das, wie aus dem Drehungsvermögen verschiedener Fraktionen des Oxalats hervorgeht, einheitlich ist, dieselbe Zusammensetzung wie Chinicin besitzt, sich ferner wie dieses als ein dickes, rotbraunes Öl darstellt, das gut krystallisierende Salze bildet, von diesem jedoch verschieden sein muß, weil das optische Drehungsvermögen der Oxalate dieser beiden Basen sich durch den Sinn und den Betrag des Drehungsvermögens wesentlich unterscheidet. Wir wollen dieses neue Umwandlungsprodukt »Isochinicin« nennen.

Experimenteller Teil.

Prüfung der Reinheit des Ausgangsmaterials.

Das von der Firma Zimmer & Co. bezogene Conchininsulfat bestand die Hesse'sche Reinheitsprobe, enthielt 2 Mol Wasser und zeigte in einprozentiger wässriger Lösung das Drehungsvermögen $\alpha = +181 \cdot 5^\circ$. Der Schmelzpunkt der aus kochendem Ammoniakwasser umkrystallisierten Base wurde bei 171° gefunden. Das Ausgangsmaterial entspricht also dem geforderten Reinheitsgrad.

Darstellung des Chinicins aus Conchinin, zwecks Vergleichs mit den Angaben von Hesse.

Zirka 10 g Conchinindsulfat wurden in einem Erlenmeyerkolben durch 2 Stunden auf 140 bis 150° erhitzt. Die

¹ Annalen, 243, p. 148.

dadurch entstandene rotbraune Schmelze wurde in Wasser gelöst, das Alkaloid mit Ammoniak ausgefällt, in Äther aufgenommen, nach Abdestillieren desselben in Alkohol aufgelöst und zur Reinigung der Base in das Oxalat übergeführt. Das entstandene Chinicinoxalat krystallisiert in langen, schön ausgebildeten Nadeln, die häufig ähnlich den Schimmelpilzkolonien zusammengewachsen sind. Aus der wässerigen Lösung des Oxalats wurde durch Fällen mit Ammoniak, Ausschütteln mit Äther und Abdestillieren desselben das Chinicin als dickes, rotbraunes Öl gewonnen, welches erst nach längerer Zeit im Vakuum über Schwefelsäure zu einer gelbroten, nicht krystallinischen Masse erstarrte. Wegen des amorphen Charakters des Chinicins bestimmten wir das Drehungsvermögen in der Form des Oxalats und fanden übereinstimmend mit Hesse:

| Substanz | Lösungsmittel | Prozentgehalt | Rohrlänge | Beobachtete Drehung | Spezifischer Drehungskoeffizient | Beobachtet von |
|-------------------------|-----------------------|---------------|-----------|------------------------|----------------------------------|----------------|
| Chinicinoxalat + 9 aqua | Wasser | 2 | 200 mm | $\alpha = +0.40^\circ$ | $\alpha \delta = +10.00$ | uns |
| | Chloroform Alkohol | 2 | 200 mm | $\alpha = +0.74^\circ$ | $\alpha \delta = +18.49$ | uns |
| | Wasser | 2 | 220 mm | $\alpha = +0.42^\circ$ | $\alpha \delta = +9.54$ | Hesse |
| | Chloroform Alkohol | 2 | 200 mm | $\alpha = +0.74^\circ$ | $\alpha \delta = +18.54$ | Hesse |

Die Krystallwasserbestimmung des Oxalats ergab gleich Hesse 9 Mol Wasser.

0.3953 g Chinicinoxalat gaben 0.069 Wasser.

In 100 Teilen:

| | Gefunden | Berechnet für ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) ₂ C ₂ H ₂ O ₄ + 9 aqua | Angegeben von Hesse |
|------------------------|----------|--|------------------------|
| H ₂ O | 17.45 | 17.98 | 17.65 17.86 |

Indem wir uns so eine Vergleichssubstanz darstellten und deren wesentliche Konstanten bestimmten, konnten wir nicht nur die Angaben von Hesse bestätigen, sondern hatten auch zugleich die Gewähr, die Bedingungen für die Pasteurische Umlagerung richtig erfüllt und kennen gelernt zu haben.

Darstellung des Isoconchinins.

Gemäß den Angaben in der bereits einmal erwähnten Arbeit des einen von uns wurde in drei Darstellungen Conchininsulfat mit $\frac{25}{n}$ Schwefelsäure (auf 1 g Sulfat 5 cm^3 Säure) durch 2 Stunden auf 100° erhitzt. Unter Eiskühlung wurde die Lösung, welche nunmehr ein Gemenge von Isoconchinin und unverändert gebliebenem Conchinin enthielt, mit Ammoniak nahezu neutralisiert, hierauf mit Äther überschichtet, durch weiteren Zusatz von Ammoniak die Base völlig ausgefällt und durch Schütteln in dem Äther gelöst. Nach dem Abdestillieren desselben wurde das zurückbleibende Basengemenge in Alkohol gelöst, mit Jodwasserstoffsäure neutralisiert und Isoconchinin vom unverändert gebliebenen Conchinin durch fraktionierte Krystallisation der Jodhydrate getrennt.

Zu in der früheren Arbeit gemachten Angaben möchten wir noch ergänzend erwähnen, daß man die Trennung der beiden Jodhydrate wesentlich vereinfachen kann, wenn man zur alkoholischen Basenlösung nur jene Menge von Jodwasserstoffsäure (unter Anwendung eines kleinen Überschusses) hinzufügt, welche zur Neutralisation des durchschnittlich unverändert bleibenden Conchinins nötig ist. Es fällt dann fast reines Conchininjodhydrat aus und das in der Lösung zurückbleibende Alkaloid ist fast reines Isoconchinin. Auch gelingt es, die Ausbeute an Isoconchininjodhydrat noch dadurch zu verbessern, daß man die Mutterlauge, aus welcher die letzten Fraktionen infolge der anhaftenden Schmierer schwer zu isolieren sind, zur Trockne eindampft. Auf Zusatz von absolutem Alkohol lösen sich die amorphen Verunreinigungen leicht auf, während das in absolutem Alkohol schwerlösliche Isoconchininjodhydrat zurückbleibt.

Das Isoconchininjodhydrat wurde nun in das Disulfat übergeführt und das Drehungsvermögen bestimmt.

| Isoconchinindisulfat + 2 aqua | Lösungsmittel | Prozentgehalt | Rohrlänge | Beobachtete Drehung | Spezifischer Drehungs- koeffizient |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------|------------------------|--|
| I. Darstellung | Wasser | 1 | 200 mm | $\alpha = +0.20$ | $\alpha \delta = +10$ |
| II. Darstellung | Wasser | 1 | 200 mm | $\alpha = +0.20$ | $\alpha \delta = +10$ |
| Frühere Arbeit ¹ | Wasser | 2.464 | 200 mm | $\alpha = +0.50$ | $\alpha \delta = +10.2$ |

Der Schmelzpunkt des aus kochendem Ammoniakwasser umkristallisierten Isoconchinins wurde gefunden:

Bei der ersten Darstellung 141°
 » » zweiten » 141.5°
 » » dritten » 141.5°
 » Pfannl's¹ früherer Arbeit . . 142°

Somit konnten wir neuerdings feststellen, daß durch Erhitzen des Conchinins mit $\frac{25}{n}$ Schwefelsäure kein Chinicin, sondern ausschließlich Isoconchinin entsteht.

Darstellung des Isochinicins.

In drei Darstellungen wurden je 10 g Isoconchinindisulfat in einem Erlenmeyerkolben im Glyzerinbade durch 2 Stunden auf 135 bis 145° erhitzt. Wie bei der Darstellung des gewöhnlichen Chinicins zeigte sich über 100° ein Abdampfen des wenigen zugefügten Wassers, ohne daß das Salz die Farbe verändert hätte. Erst über 135° schmolz das Salz zu einer rötlichbraunen Masse zusammen, welche in 250 cm³ Wasser gelöst wurde. Da es sich bei der Ausfällung des Chinins gezeigt hatte, daß die einmal zu Boden gefallene ölige Base schwer löslich ist, so wurde die Ausfällung der dem Chinicin analogen Base mit Ammoniak unter Ätherüberschichtung und Umschütteln durchgeführt, so daß die sich ausscheidende Base schon in Äther aufgenommen wurde, bevor sie sich zu Boden

¹ Monatshefte für Chemie, XXXII, p. 241 (1911).

setzen konnte. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde die Base in Alkohol wieder aufgenommen und mit $\frac{1}{1}$ Oxalsäure neutralisiert. Durch Eindampfen und Stehenlassen im Eiskasten wurde auch hier ein schön krystallisiertes Oxalat in zirka 80% Ausbeute erhalten, das ebenfalls in langen, spitzen Nadeln krystallisiert, die sich vom Chininoxalat nicht unterscheiden lassen. Jedoch ist die Löslichkeit des Isochininoxalates in Wasser und Alkohol bedeutend größer. Außerdem ist die Farbe des aus Wasser krystallisierten Oxalats dieser Verbindung rein weiß, während das aus Wasser krystallisierte Chininoxalat, wie es auch Hesse angibt, schwach gelblich ist. Der charakteristische Unterschied dieser beiden Oxalate und damit der beiden Basen zeigt sich jedoch in dem optischen Drehungsvermögen, und zwar dreht das Isochininoxalat die Ebene des polarisierten Lichtes ungefähr so weit nach links, wie sie das Chininoxalat nach rechts ablenkt.

| Isochininoxalat + 6 aqua | Substanz in Gramm | Lösungs- mittel | Rohr- länge | Beobachtete Drehung | Spezifischer Drehungs- koeffizient |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------|------------------------|--|
| I. Dar- stellung | 0·9558 | 95·6 cm ³ Wasser | 200 mm | $\alpha = -0·183$ | $\alpha_d = -9·14$ |
| II. Dar- stellung | 0·5130 | 25·7 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·43$ | $\alpha_d = -9·79$ |
| III. Dar- stellung | 0·4985 | 25 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·42$ | $\alpha_d = -9·58$ |

Aus der Lösung des Isochininoxalats stellten wir durch Ausfällen mit Ammoniak, Aufnehmen in Äther und Abdestillieren desselben die freie Base dar, welche, ebenso wie das Chinicin, ein rötlichbraunes dickes Öl darstellt, welches nach längerer Zeit im Vakuum zu einer amorphen Masse erstarrt.

Nachweis der Homogenität.

Dieser wurde in der Weise ausgeführt, daß das Oxalat, nachdem seine Drehung bestimmt war, über die freie Base vorerst in das Sulfat übergeführt wurde. Nachdem vom Sulfat

ebenfalls eine Drehungsbestimmung ausgeführt worden war, wurde wieder auf dem Wege über die freie Base in das Oxalat zurückgeführt und neuerlich das Drehungsvermögen des in drei Fraktionen zur Krystallisation gebrachten Oxalats bestimmt. Die Werte des erst dargestellten Oxalats und der drei Krystallfraktionen sind innerhalb der Fehlergrenze gleich.

| Isochinicin-oxalat + 6 aqua | Substanzmenge | Lösungsmittel | Rohrlänge | Beobachtete Drehung | Spezifischer Drehungskoeffizient |
|--|---------------|-----------------------------|-----------|---------------------|----------------------------------|
| Erstes Produkt | 0·9558 g | 95·6 cm ³ Wasser | 200 mm | $\alpha = -0·183$ | $\alpha \delta = -9·14$ |
| Nach der Überführung über Base-Sulfat-Base | I. Fraktion | 26·3 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·40$ | $\alpha \delta = -9·08$ |
| | II. Fr. | 18 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·38$ | $\alpha \delta = -8·59$ |
| | III. Fr. | 18·4 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·24$ | $\alpha \delta = -9·23$ |
| Isochinicinsulfat | 0·5907 | 29 cm ³ Wasser | 220 mm | $\alpha = -0·39$ | $\alpha \delta = -8·7$ |

Aus der Konstanz des Drehungsvermögens der drei verschiedenen Darstellungen sowie der einzelnen Fraktionen ein und derselben Darstellung geht die Homogenität des Isochinicins einwandfrei hervor.

Analysen des Isochinicinoxalats.

Die Analysen machten insofern Schwierigkeiten, als das Isochinicinoxalat die letzten Reste des Krystallwassers sehr schwer abgibt, andererseits das krystallwasserfreie Salz begierig Wasser anzieht. Erst auf folgende Weise gelang es uns, das Salz trocken zu erhalten. Die Substanz wurde in einem Verbrennungsschiffchen, das sich seinerseits in einem Wägeröhrchen befand, in das Rohr des Vakuumtrockenschrankes geschoben, nun erst das Wägeröhrchen geöffnet, der Schrank rasch geschlossen, evakuiert und bei 60° getrocknet. Beim

Herausnehmen wurde die eintretende Luft durch ein Kalilauge, Schwefelsäure und Phosphorpentoxyd enthaltendes Trockensystem getrocknet und das Wägeröhrchen noch im Apparat rasch geschlossen. Außerdem war es nötig, rasch zu wägen, da bei dem hohen Kohlenstoffgehalt der Substanz sich schon eine geringe Wasseranziehung in den Analysenwerten sehr bemerkbar machte.

- I. 0·1779 g Isochinicinoxalat, krystallwasserfrei, gaben 0·4435 g CO₂ und 0·1079 g H₂O.
 II. 0·1730 g Isochinicinoxalat, krystallwasserfrei, gaben 0·4314 g CO₂ und 0·1047 g H₂O.
 III. 0·1850 g Isochinicinoxalat, krystallwasserfrei, gaben 12·2 cm³ N, P = 754 mm, t = 23°.
 IV. 0·1688 g Isochinicinoxalat, krystallwasserfrei, gaben 11·1 cm³ N, P = 745 mm, t = 23°.

In 100 Teilen:

| | Gefunden | | | | Berechnet für |
|--------|----------|-------|------|------|--|
| | I. | II. | III. | IV. | (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂) ₂ C ₂ H ₂ O ₄ |
| C..... | 67·99 | 68·01 | — | — | 68·23 |
| H..... | 6·74 | 6·76 | — | — | 6·77 |
| N..... | — | — | 7·55 | 7·43 | 7·60 |

0·1496 g Isochinicinoxalat + Krystallwasser gaben 0·0182 g Wasser ab.

In 100 Teilen:

| | Gefunden | Berechnet für |
|-----------------------|----------|---|
| | | (C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂) ₂ C ₂ H ₂ O ₄ + 6 Mol H ₂ O |
| H ₂ O..... | 12·19 | 12·75 |

Bezüglich der chemischen Natur der neugewonnenen Verbindung, insbesondere darüber, ob sie Ketoncharakter besitze, suchten wir durch Darstellung eines Hydrazons Aufklärung zu gewinnen. Es sei von vornherein bemerkt, daß die diesbezüglichen Bemühungen an der Unmöglichkeit, krystallisierte Reaktionsprodukte zu erhalten, scheiterten.

Bevor wir jedoch diese Versuche anstellten, überzeugten wir uns, daß im Ausgangsmaterial selbst, im Isoconchinin, noch keine Ketoform vorliege. Wir verfahren nach den Angaben

von Miller und Rhode,¹ beziehungsweise Skraup,² indem wir molekulare Mengen von Phenylhydrazin und Isoconchinin in verdünnt essigsaurer Lösung erhitzten. Es wurden 3·125 g Isoconchinin mit 1·04 g Phenylhydrazin, 6 g 50prozentiger Essigsäure und 36 g Wasser durch 3 Stunden im Wasserbad auf 60 bis 70° erhitzt. Die gelblich gefärbte Flüssigkeit wurde während des dreistündigen Erhitzens wohl um eine Nuance dunkler, eine Rotfärbung trat jedoch nicht ein. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit in verdünnte, überschüssige Natronlauge gegossen. Der ausfallende Niederschlag, flockig, mehr oder weniger gelb gefärbt, wurde ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Da sich der in der Natronlauge ausgefallene Niederschlag krystallinisch und, unter dem Mikroskop betrachtet, aus langen dünnen Nadeln bestehend, wie es das Isoconchinin zeigt, erwies, während das Hydrazon des Chinicins in konzentrisch gebauten Wärczchen ausfällt, so verfolgten wir nicht weiter den Weg der Hydrazondarstellung, sondern trachteten, das mutmaßlich unverändert gebliebene Isoconchinin als solches zu identifizieren. Der erwähnte getrocknete Niederschlag wurde gewogen und betrug 2·9911 g. Zur Reaktion waren 3·125 g Conchinin genommen worden. Auch diese Wägung deutete darauf hin, daß der Niederschlag aus unverändertem Conchinin bestand, da im Falle einer Hydrazonbildung ein höheres Gewicht des Niederschlages zu erwarten gewesen wäre. Zur Identifizierung wurde der Niederschlag in Alkohol gelöst und die Lösung in Wasser gegossen. Hierbei fielen wieder die für Isoconchinin charakteristischen langen Nadeln, jetzt rein weiß, aus. Der bei 141° gefundene Schmelzpunkt wies auf die Richtigkeit unserer Annahme hin. Da der Schmelzpunkt des Hydrazons des Chinicins nach Miller und Rhode ebenfalls bei 141° liegt, so stellten wir noch das Jodhydrat der Base dar, welches die charakteristischen Formen der Krystalle des Isoconchininjodhydrats zeigte.

Bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Isochinin zeigte das Reaktionsgemisch, anders wie beim Isoconchinin,

¹ Miller und Rhode, Diese Berichte, 28, 1067 (1895).

² Monatshefte für Chemie, XXI, 535 (1900).

bald eine intensive Verfärbung in Rot. Trotz aller Bemühungen gelang es uns aber wie schon erwähnt nicht, ein krystallisiertes Reaktionsprodukt zu erhalten. Immerhin sprechen gewichtige Gründe dafür, daß wir es in diesem Falle mit einem Hydrazon zu tun haben. So ist es einmal die Verfärbung in Rot, die auch Skraup¹ als ein Zeichen der Hydrazonbildung beim Isocinchonicin, beziehungsweise beim Cinchonicin angibt.

Andrerseits gelang es uns nicht, durch Einleiten von Kohlensäure in die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes Fällung oder Ausscheidung von Krystallen zu erhalten, während freies Phenylhydrazin mit Kohlendioxyd sofort einen Niederschlag gibt. Endlich mißlang der Versuch, durch Neutralisation mit Oxalsäure eventuell vorhandene freie Isoconchinbase als Oxalat, welches gut krystallisiert, abzuscheiden. Dazu ist noch in Betracht zu ziehen, daß das Phenylhydrazin selbst in wässrig-alkoholischer Lösung bei Zusatz von Oxalsäure sofort Krystalle abscheidet, so daß das Ausbleiben der Krystallisation in diesem Falle darauf deutet, daß weder unverändertes Isochinicin noch auch freies Phenylhydrazin vorhanden ist. Von einer Analyse des Reaktionsprodukts wurde in Anbetracht der amorphen Beschaffenheit und des nur geringen Unterschiedes im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt vom Ausgangsmaterial abgesehen.

¹ Monatshefte für Chemie, XXI, 561 (1900).