

## Reindarstellung des 2-Äthyl- und 2,3-Dimethyl- cinchoninsäuremethylesters.

Beitrag zur Methode des Warmabsaugens IV.

Von

J. Lindner, Innsbruck.

(Eingelangt am 11. April 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 11. Mai 1950.)

Das Warmabsaugen als Reinigungsverfahren beruht auf teilweisem Schmelzen einer Substanz in Berührung mit einer aufsaugenden porösen Masse. Schließt man aus einer Schmelzpunktserniedrigung auf eine Verunreinigung, richtiger Begleitsubstanz, so muß sich diese folgerichtig in der zuerst auftretenden Schmelze anreichern. Der fest gebliebene Anteil muß demnach einen erhöhten und bei zunehmendem Schmelzen einen zunehmenden Reinheitsgrad aufweisen. Diese Erwartung erfüllte sich erstmals<sup>1</sup> an einem Chinaldinderivat, das üblichen Reinigungsmethoden hartnäckig widerstand, durch Erwärmen auf porösem Ton aber unschwer einheitlich erhalten und identifiziert werden konnte. Der Vorgang bewährte sich in gleicher Weise in einer Reihe folgender Arbeiten<sup>2</sup>. Der Sinn der Methode, ihre physikalisch-chemischen Grundlagen, die Bedingungen für die Anwendbarkeit sind in einer besonderen Abhandlung<sup>3</sup> (im folgenden als Mittlg. I bezeichnet) dargelegt und an einem Modellversuch mit Diphenyl und Diphenylamin erläutert worden. Herr Prof. *L. Kofler*, auf das Verfahren und seine Brauchbarkeit im Falle von Schmelzpunktsbestimmungen in persönlicher Aussprache hingewiesen, hat es zu gleicher Zeit in einer Arbeit mit *R. Wannemacher*<sup>4</sup> erprobt und auf eine für seine Zwecke geeignete Form um-

<sup>1</sup> *J. Lindner, M. Djulgerowa und A. Mayr*, Mh. Chem. **44**, 337. (1923).

<sup>2</sup> *J. Lindner* und Mitarbeiter, Mh. Chem. **46**, 231 (1925); **72**, 330, 354, 361 (1939).

<sup>3</sup> *J. Lindner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 231 (1941).

<sup>4</sup> *L. Kofler* und *R. Wannemacher*, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1388 (1940).

modifiziert. Unter Hervorhebung seiner Vorteile ist es auch in die bekannte Monographie<sup>5</sup> von *L. und A. Kofler* aufgenommen worden.

Während ich auf die Erwähnung einer ähnlichen Arbeitsweise in der Literatur nicht hinzuweisen wußte, geben *L. und A. Kofler* an, daß „Erwärmen auf Ton von *Braun*<sup>6</sup> und später von *Lindner*<sup>1, 2</sup> mit gutem Erfolg zur Trennung von Chinolin- und Chinaldinderivaten benutzt“ worden sei. Die Originalität der Methode, die ich zwar nicht als sicher feststehend hinstellen konnte, wäre damit entscheidend in Abrede gestellt. Gegenüber dem Warmabsaugen nach näherer Festlegung in der erwähnten, von *L. und A. Kofler* nicht angeführten Mittlg. I<sup>3</sup> weist aber der Vorgang *Brauns* und seiner Mitarbeiter grundlegende Unterschiede auf, die schon in der verfolgten Absicht, in der Art der Durchführung und besonders in der Auffassung der sich abspielenden Vorgänge zur Geltung kommen. Während das Warmabsaugen auf die Reinigung einer Substanz ausgeht, indem ein möglichst vollständiges Absaugen der Begleitstoffe durch Vermittlung eines mitschmelzenden Anteiles der Substanz bei entsprechend gesteigerter Temperatur bewirkt wird, müßte der Absaugvorgang bei *v. Braun* und Mitarbeitern die angenommene „Trennung“ einer binären Mischung in die beiden einheitlichen Komponenten herbeigeführt haben, indem im untersten Temperaturbereich der Verflüssigung die feste Substanz den Begleitstoff vollständig abgegeben hätte, letzterer aber einheitlich vom porösen Ton aufgenommen worden wäre. Der Vorgang stünde mit der Darlegung in Mittlg. I in vollem Widerspruch.

Um das Unzutreffende in der Gleichstellung der beiden Arbeitsvorgänge und das Maßgebende im Reinigungsprozeß klar herauszustellen, ist der Versuch zur neuerlichen Herstellung der von *J. v. Braun, W. Gmelin* und *A. Schultheiß*<sup>6</sup> behandelten Mischung und zu ihrer wirksamen Trennung, in erster Linie durch den Absaugvorgang, unternommen und mit Erfolg durchgeführt worden. Die auf der Anwendung der Absaugmethode beruhenden Ergebnisse und die dabei erreichten Vervollkommnungen der Methode selbst sind in zwei Abhandlungen (Mittlg. II<sup>7</sup> und III<sup>8</sup> über Warmabsaugen) in der „Mikrochemie“ veröffentlicht worden. Eine Behandlung der vorwiegend organisch-chemischen Fragen wurde für die vorliegende Wiedergabe vorbehalten.

<sup>5</sup> *L. und A. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Innsbruck. 1948. — Vgl. auch *L. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen, Beiheft z. Z. d. Ver. Dtsch. Chem., Nr. 46 (1940).

<sup>6</sup> *J. v. Braun, W. Gmelin* und *A. Schultheiß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1338 (1923).

<sup>7</sup> *J. Lindner*, Mikrochem. **34**, 382 (1949).

<sup>8</sup> *J. Lindner*, Mikrochem. **35** 205 (1950).

Das fragliche Gemisch der genannten Autoren bestand aus den isomeren Methylestern der 2-Äthyleinchoninsäure, im folgenden Ester A, und der 2,3-Dimethyleinchoninsäure, Ester B. Das Gemisch der beiden Säuren wurde, wie auch von den Obgenannten, durch Kondensation von Isatin mit Methyläthylketon nach *W. Pfützinger*<sup>9</sup> erhalten und nach *v. Braun* und Mitarbeitern über die Silbersalze in das Gemisch der Ester übergeführt. Das Vakuumdestillat der letzteren erstarrte zu einer Kristallmasse, die sich im Bereich von weniger als 35° bis mehr als 100° verflüssigte, während die älteren Autoren 37 bis 95° angeben. Die höhere Temp. erklärte sich einfach aus dem deutlichen Absetzen von Kriställchen des Esters B (siehe unten) in der Schmelzpunktkapillare. Das tiefere Einsetzen des Schmelzbeginnes könnte zum Teil auf ein abweichendes Erfassen der ersten unscharfen Erscheinungen bei der Schmelzpunktbestimmung zurückzuführen sein, wie im folgenden Falle. Indessen ist eine stärkere Verunreinigung als bei den Vorgängern mit einem Nebenprodukt der Herstellung nicht ausgeschlossen.

Bei *v. Braun* und Mitarbeitern gestattete die unscharf schmelzende Masse „in unerwartet einfacher Weise eine Trennung in zwei Komponenten“. Man brauchte sie bloß auf porösem Ton auf 40° zu erwärmen. Der feste Rückstand schmolz bei 120 bis 121° und wurde als Ester B erkannt. Der in den Ton gegangene Anteil, mit Äther extrahiert und im Vakuum destilliert, schmolz „scharf bei 38°“ und sollte den Ester A darstellen.

In Nachahmung dieses Vorganges habe ich kleine Mengen des kristallisierten Körpers nach näherer Angabe der Mittlg. I in dünner Schicht zwischen zwei Tonscherben auf 40° erwärmt. Der weiße, fest gebliebene Rückstand zeigte zwar eine auffällige vollständige Verflüssigung in der Kapillare bei 120 bis 121°, unbestreitbare Schmelzerscheinungen traten aber schon zwischen etwa 110 und 115° ein. Wie zu erwarten, lag also der Ester B nach der Behandlung bei 40° (Absaugen der eutektischen Schmelze) noch nicht vollständig einheitlich vor. Gleiche Behandlung bis 116° im Sinne des Warmabsaugens bewirkte eine Erhöhung des Schmp. auf 122 bis 123° (vgl. Mittlg. II), der sich auch durch Umkristallisieren des Esters aus organischen Lösungsmitteln, z. B. Petroläther, bestätigen ließ.

Zur Gewinnung des leicht schmelzenden Anteiles wurde die ursprüngliche Kristallmasse nach näherer Angabe in Mittlg. II unter Verwendung von Glasfiltern bei 37,5 bis 38°, der mutmaßlichen eutektischen Temp. der Mischung A + B, einer Filtration unterworfen. Das erstarrte Filtrat wich im Schmelzvorgang noch auffälliger vom leicht schmelzbaren Anteil bei *v. Braun* und Mitarbeitern ab, als es bei den anfänglichen Massen (siehe oben) der Fall war. Durch Abpressen auf Ton in üblicher Art und partielle Fällung der Verbindungen aus salzsaurer Lösung mit Kaliumjodid wurde, ebenfalls nach Mittlg. II, ein Produkt erhalten, das zwischen etwa 35 und 40° schmolz, stets noch abweichend von der Substanz *v. Brauns* und seiner Mitarbeiter. Für die Gewinnung des reinen Esters A aus diesem Produkte, die nach Mittlg. II durch Warmabsaugen gelungen war, wurde, wie oben bei B, ebenfalls im Wege einer üblichen Trennungsmethode eine Bestätigung zu erlangen gesucht, womöglich eine vorteilhafte Trennung nach Maßgabe der in Mischung vorhandenen Substanzmengen.

Versuche mit Fällung der Jodide, mit Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln u. dgl. führten zu keinem befriedigenden Erfolg, feststellbare Wirkungen konnten aber mit Umkristallisieren des Chlorides aus Aceton, aus Aceton-Äther-Mischung, anscheinend auch aus Alkohol-Äther-Mischung

<sup>9</sup> *W. Pfützinger*, J. prakt. Chem. (2) 56, 283 (1897).

erreicht werden. Die Fällung wurde durch Abkühlung oder durch Zufügung von mehr Äther hervorgerufen. Die Schmp. konnten so auf etwa 39 bis 40° gesteigert werden, doch lagen die gereinigten Substanzen nur in Bruchteilen des Ausgangsproduktes vor, so daß eine wiederholte Vornahme des Prozesses nicht möglich war. Immerhin konnte der Beweis erbracht werden, daß sich eine Substanz mit einem Schmp. von mehr als 38° auch auf diesem Wege isolieren läßt.

Der richtige Schmp. der Reinsubstanz A konnte nach einem vervollkommenen Absaugvorgang zufolge Mittlg. III mit 41° festgestellt werden. Wie zu erwarten war, gibt dieser Ester A mit B Schmelzpunkterniedrigungen und bei einem Verhältnis von etwa 89,5% A auf 10,5% B ein eutektisches Gemisch, das bei 35 bis 36° schmilzt (Mittlg. II). Damit ist eindeutig erwiesen, daß die Substanz mit einem Schmp. von scharf (?) 38° nach Angabe der älteren Autoren nicht der einheitliche Ester A sein konnte. Ein rationeller Weg zur „Trennung“ der Komponenten A und B, die in der Mischung vorlagen, konnte demnach nicht gefunden werden.

Der Ester B schied sich aus organischen Lösungsmitteln in Drusen aus übereinandergeschichteten Platten aus. Gut ausgebildete Einzelkristalle entstanden beim Stehen oder Abkühlen einer wäbr.-alkohol. Lösung, meist in länglicher Sechseckform, manchmal in längeren Leisten mit doppelt oder vereinzelt mit einfach abgeschrägtem Ende. In gleichen, scharf abgegrenzten Formen wurde er vielfach bei der Mikroschmelzpunktbestimmung beobachtet.

Der Ester A ist schwerer in gut ausgebildeten Kristallen zu erhalten. In wäbr.-alkohol. Lösung bildeten sich prismatische starke Täfelchen, manchmal auch Leisten, mit schrägen Abschlußflächen, die anscheinend entweder zur schmalen oder zur breiten Prismafläche geneigt sein können. — Das Chlorid von A schied sich aus der Lösung in dünnen Nadeln aus, die unter Umständen die Mutterlauge mit einem feinen Gitterwerk durchsetzten.

Als Ergebnis der Untersuchung kann festgestellt werden, daß der Absaugvorgang, wie er von *v. Braun* und Mitarbeitern ausgeführt wurde, die beiden Ester A und B nicht in der von ihnen angenommenen Einheitlichkeit geliefert hat, die durch den Vorgang des „Warmabsaugens“ bezweckt wird und erreicht werden kann. Anzunehmen ist aber, daß der reiner gewonnene Körper B, der fest auf dem Ton zurückblieb, eine für die Untersuchung der Autoren hinreichende Einheitlichkeit aufwies. Das ungleiche Mischungsverhältnis der eutektischen Schmelze (siehe Mittlg. II) hatte weiter zur Folge, daß der methodisch ungeeignete Vorgang auch im leicht schmelzenden Anteil die vorausgesetzte Verbindung A doch in stark überwiegender Menge auftreten ließ.

Bezüglich der Praxis des Warmabsaugens, die für den organischen Chemiker Interesse beanspruchen kann, muß auf die wiederholt genannten Mittlg. I<sup>3</sup>, II<sup>7</sup> und III<sup>8</sup> verwiesen werden. Die Gewinnung des Esters A in vollkommener Reinheit hat im Vergleich zu den bisherigen Erfahrungen erhöhte Anforderungen gestellt, indem die befriedigenden Erfolge sonst mit geringerer Mühe und Präzision erzielt werden konnten. Eine wenigstens teilweise Erklärung kann mit folgendem Hinweis gegeben werden:

Das Emporschnellen des Schmelzpunktes einer Substanz kann nach einmaligem Absaugen um so stärker und auffälliger hervortreten, je mehr sie von Anfang vermischt und der Schmelzpunkt erniedrigt war. Für den erzielten Reinheitsgrad ist daher mit der Größe des Ausschlages kein Maßstab gegeben. Mit der Erscheinung hängt zusammen, daß schon das Absaugen der eutektischen Schmelze, das heißt das Absaugen bei der tiefstmöglichen Temperatur, einen bedeutsam erscheinenden Erfolg erbringen kann. Für die Entfernung des letzten Restes von Begleitstoffen muß nach Darlegung an früheren Stellen beim Absaugen zu höheren Temperaturen übergegangen werden, die wegen des engen Bereiches, in dem sich die Schmelztemperaturen nunmehr bewegen, genauer eingehalten werden müssen und keine Wirkungen im vorerwähnten Ausmaß äußern können.

Die den Abhandlungen zugrunde liegenden Arbeiten sind am chemischen Institut der Universität ausgeführt worden, was mir durch das freundliche Entgegenkommen Herrn Prof. *E. Hayeks* ermöglicht war. Es sei ihm hiefür auch an dieser Stelle der gebührende Dank ausgesprochen.