

Aus der pharmazeutischen Abteilung des chemischen
Instituts der Universität Greifswald.

Die Löslichkeit der Alkaloide in basischen Lösungsmitteln.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 7. VII. 1912.)

Bei der Beschreibung der Isolierung des Chondrodins aus dem aus der Pareirawurzel gewonnenen Alkaloidgemisch wies ich im vorigen Jahre¹⁾ darauf hin, daß sämtliche Alkaloide in Anilin leicht löslich sind. Diese Beobachtung regte dazu an, das Verhalten der Alkaloide gegen basische Flüssigkeiten im allgemeinen zu untersuchen. In den Arbeiten über Alkaloide finden sich hierüber keinerlei Angaben, da stets nur die üblichen organischen Lösungsmittel, Aether, Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und Petroläther berücksichtigt sind. Daß auch die Löslichkeit in basischen Lösungsmitteln von praktischer Bedeutung sein kann, hat sich bei der Untersuchung des Chondrodins gezeigt, das auf Grund seiner Löslichkeit in Anilin, aus dem es durch Alkohol wieder gefällt werden konnte, isoliert wurde. Von den Homologen des Anilins, wie o-Toluidin und Dimethylanilin, war vorauszusehen, daß sie sich dem Anilin ähnlich verhalten würden. Beide sind auch tatsächlich von sehr starker lösender Wirkung für Alkaloide. Wichtiger war es, solche basischen Flüssigkeiten zu untersuchen, die ganz verschiedenen chemischen Verbindungsklassen angehören. Ich wählte zum Vergleich Anilin, Pyridin, Piperidin und Diäthylamin und prüfte ihre lösende Wirkung auf die Alkaloide Chinin, Cinchonin, Strychnin, Brucin, Morphin, Narkotin, Papaverin, Thebain, Veratrin, Kokain und Atropin. Die am Schlusse der Arbeit mitgeteilte Tabelle, die angibt, wieviel Gewichtsteile der einzelnen Alkaloide von je 100 Gewichtsteilen der verschiedenen Lösungsmittel bei 20° gelöst werden, läßt erkennen, daß die chemische Natur des Lösungsmittels auf die Löslichkeit der Alkaloide in ganz verschiedener Weise einwirkt. In etwa der Hälfte der Fälle ist die Löslichkeit in Anilin am größten, während sie in anderen Fällen von der in Pyridin und Piperidin bei weitem übertroffen wird. Eine gewisse Ueberein-

¹⁾ Dieses Archiv 1911, 410.

stimmung zeigt sich in der lösenden Kraft des Pyridins und Piperidins, die nur beim Brucin und Morphin größere Verschiedenheiten zeigen. Auch das Verhalten des Diäthylamins ähnelt einigermaßen dem des Piperidins. Hier zeigen sich starke Unterschiede nur beim Morphin und Veratrin, indem das Piperidin vom Morphin achtmal so viel löst als das Diäthylamin, während umgekehrt Diäthylamin gegenüber dem Veratrin eine enorme lösende Kraft besitzt, indem es schon in der Kälte nahezu die dreifache Menge dieses Alkaloids zu lösen vermag. Sonst ist die Löslichkeit in Diäthylamin nicht sehr bedeutend, nur beim Chinin, Kokain und Atropin erreicht sie noch höhere Werte. Auffallend ist in allen Lösungsmitteln die sehr geringe Löslichkeit des Cinchonins im Vergleich mit der des Chinins, eine Erscheinung, die auch bei den sonstigen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aether, Chloroform hervortritt. Während die lösende Kraft des Anilins in der Kälte in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle hinter der der anderen Lösungsmittel zurücksteht, löst es bei höherer Temperatur sämtliche Alkaloide bei weitem am reichlichsten. Das in allen sonstigen Lösungsmitteln schwer lösliche Strychnin braucht bei 20° zur Lösung 5 Teile Anilin, siedendes Anilin aber löst gegen 100% Strychnin und etwa 300% Chinin. Und selbst das Cinchonin, das in der Kälte mehr als 50 Teile Anilin zur Lösung braucht, löst sich in etwa zwei Teilen siedenden Anilins mit Leichtigkeit auf.

Diese Untersuchungen legten es nahe, auch den Einfluß des Ammoniaks auf die Löslichkeit der Alkaloide festzustellen. Kali- und Natronlauge drücken bekanntlich die Löslichkeit organischer Basen in Wasser stark herab, so daß selbst in Wasser leicht lösliche Basen, wie Pyridin und Piperidin, durch Kali völlig aus der Lösung abgeschieden werden. Die Verminderung der Löslichkeit wird zwar von dem Gesetz der Löslichkeitsbeeinflussung durch gleichionige Zusätze gefordert, sie ist hier aber so stark, daß sie durch dieses Gesetz allein nicht erklärt werden kann. Soweit sie aber darauf zurückzuführen ist, sollte sie auch durch Ammoniak, wenn auch in viel schwächerem Maße, hervorgerufen werden. Das ist indessen beim Chinin nicht der Fall, von dem es bekannt ist, daß es sich in wässrigem Ammoniak leichter löst als in Wasser. Genauere Angaben über die Erhöhung der Löslichkeit durch Ammoniak liegen nicht vor. Ich fand, daß wasserfreies Chinin 1900 Teile Wasser von 20° zur Lösung beansprucht, von 10%iger Ammoniaklösung aber nur 1060 Teile. Hieraus ergab sich die Frage, ob dieser Einfluß des Ammoniaks allgemein ist, oder sich auf das Chinin beschränkt. Die Bestimmung der Löslichkeit des Strychnins und

Cinchonins in reinem Wasser und in 10%igem Ammoniak zeigte, daß auch deren Löslichkeit durch die Gegenwart von Ammoniak erhöht wird. Um die Bildung übersättigter Lösungen zu vermeiden, wurden die Mischungen nicht erwärmt, sondern die Bestimmungen wurden in der Weise ausgeführt, daß das sehr fein gepulverte Alkaloid mit destilliertem Wasser angerieben und in einen Kolben aus Jenenser Glas gebracht wurde. Dieser verblieb mehrere Tage lang unter sehr häufigem Umschütteln in einem Wasserbade von 20°. Das zur Lösung dienende destillierte Wasser war vorher durch längeres Kochen von Ammoniak und Kohlensäure befreit und hierauf nochmals destilliert worden. Nach fünf bis acht Tagen wurde die Mischung filtriert. Die ersten Anteile des Filtrats, die infolge der Adsorption, die das Filtrierpapier auf den gelösten Stoff ausübt, eine geringere Konzentration besitzen, als die gesättigte Lösung, wurden verworfen, von dem späteren Filtrat wurde eine bestimmte Menge in einem gewogenen Schälchen eingedampft, der Rückstand bei 100° getrocknet und gewogen. Zur Darstellung der 10%igen Ammoniaklösung wurde das in derselben Weise vorbereitete destillierte Wasser benutzt und im übrigen ebenso verfahren. Daß die Dauer der Einwirkung des Wassers auf das Alkaloid in allen Fällen ausreichte, um gesättigte Lösungen herzustellen, ergibt sich daraus, daß die Lösung bei den nachfolgend unter 1. aufgeführten Versuchen vom ungelösten Alkaloid nach fünftägiger, bei den unter 2. aufgeführten Versuchen nach achttägiger Einwirkung abfiltriert wurde, wobei sich stets eine genügende Uebereinstimmung zeigte.

Löslichkeit des Strychnins in Wasser.

1. 130,6 g Lösung hinterließen beim Eindampfen 0,0180 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert zur Lösung 7255 Teile Wasser von 20°.

2. 105,3 g Lösung hinterließen 0,0147 g Alkaloid, oder 1 Teil Strychnin erfordert 7163 Teile Wasser.

Diese Resultate stimmen mit der Angabe in Beilstein's „Handbuch der organischen Chemie“ überein, wonach sich Strychnin in etwa 7000 Teilen kalten Wassers lösen soll. Erheblich größer ist die Löslichkeit in 10 % igem Ammoniak.

1. 102,6 g Lösung hinterließen beim Eindampfen 0,0350 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert zur Lösung 2930 Teile des officinellen Liquor Ammonii caustici.

2. 118,2 g Lösung hinterließen 0,0398 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert 2970 Teile Ammoniaklösung.

Demnach löst sich Strychnin in etwa 7000 Teilen Wasser von 20°, aber schon in 3000 Teilen 10%iger Ammoniaklösung.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich beim Cinchonin. Nach O. Hesse¹⁾ erfordert 1 Teil Cinchonin zur Lösung 3670 Teile kalten Wassers. Ich fand die Löslichkeit bei 20° nur etwa halb so groß. Auch Hesse hat seine Lösungen nicht erwärmt, eine Uebersättigung kann also nicht stattgefunden haben, hingegen gibt er an, daß er frisch gefälltes Cinchonin benutzt hat. Hierin dürfte die Ursache der Verschiedenheit der Resultate liegen, denn es ist bekannt, daß viele Niederschläge unmittelbar nach der Fällung, ehe sie noch völlig in den krystallisierten Zustand übergegangen sind, erheblich leichter löslich sind, als nach längerer Zeit. Meine Bestimmungen ergaben:

1. 91,8 g Lösung gaben 0,0120 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Cinchonin löst sich in 7650 Teilen Wasser.

2. 108 g Lösung gaben 0,0140 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Cinchonin löst sich in 7710 Teilen Wasser.

Hingegen in 10%igem Ammoniak:

1. 111,5 g Lösung gaben 0,0275 g Verdunstungsrückstand, das Löslichkeitsverhältnis ist mithin 1 : 4055.

2. 109,4 g Lösung gaben 0,0272 g Rückstand, oder das Löslichkeitsverhältnis ist 1 : 4022.

Demnach erfordert 1 Teil Cinchonin zur Lösung etwa 7600 Teile Wasser von 20° oder 4000 Teile 10%iges Ammoniak.

Diese Erhöhung der Löslichkeit durch Ammoniak findet aber nur in wässriger Lösung statt, alkoholisches Ammoniak löst beträchtlich weniger Strychnin und Cinchonin als reiner Weingeist. Nach Dragendorff²⁾ lösen 100 Teile Alkohol von 95% 0,936 Teile Strychnin, was einem Löslichkeitsverhältnis von 1:106 entspricht. Ich fand, daß 1 Teil Strychnin zur Lösung rund 120 Teile officinellen Weingeist (spezifisches Gewicht 0,832) von 20° erfordert.

1. 78,4 g Lösung gaben 0,6500 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Strychnin löst sich in 119,5 Teilen Weingeist.

2. 88,2 g Lösung gaben 0,7110 g Rückstand, oder 1 Teil Strychnin erfordert 123 Teile Weingeist.

In denselben Weingeist wurde Ammoniak eingeleitet, bis er genau 10% davon enthielt. Von diesem ammoniakalischen Weingeist erfordert 1 Teil Strychnin etwa 390 Teile zur Lösung.

¹⁾ Liebig's Annalen 122, 228 (1862).

²⁾ Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie 1865, 739.

1. 57,8 g Lösung gaben 0,1500 g Rückstand, das Löslichkeitsverhältnis ist also 1 : 385.

2. 63,6 g Lösung gaben 0,1632 g Rückstand, Löslichkeitsverhältnis 1 : 389.

Cinchonin löst sich nach O. Hesse bei 20° in 125,7 Teilen Alkohol vom spezifischen Gewicht 0,852. Ich fand das Löslichkeitsverhältnis in offizinellem Weingeist (0,832) = 1 : 116.

1. 63,9 g Lösung gaben 0,5531 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 115.

2. 76,0 g Lösung gaben 0,6423 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 117.

Von ammoniakalischem Weingeist hingegen sind etwa 240 Teile zur Lösung erforderlich:

1. 76 g Lösung gaben 0,318 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 238.

2. 80,5 g Lösung gaben 0,326 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 246.

Die Wirkung des Ammoniaks in wässriger Lösung ist also der in alkoholischer entgegengesetzt. Zur Erklärung dieses Verhaltens wird man am besten von der Eigenschaft des Ammoniaks als Base ganz absehen. Die Hauptmengen des Ammoniaks sind in der wässrigen Lösung als NH_3 -Molekeln enthalten und nur ein geringer Teil als Ammoniumhydroxyd, von dem wiederum nur ein Bruchteil in Ammoniumionen und Hydroxylionen dissoziiert ist. Die Beeinflussung der Lösungsfähigkeit des Wassers gegen Alkaloide wird also hauptsächlich den NH_3 -Molekeln zuzuschreiben sein. In noch höherem Maße gilt das für die alkoholische Lösung. Man wird demnach das wässrige und das alkoholische Ammoniak einfach als ein Gemisch zweier Lösungsmittel betrachten können, von denen das eine Wasser bzw. Alkohol und das andere Ammoniak ist. Liegt nun die Lösungsfähigkeit des Ammoniaks für Alkaloide zwischen der des Alkohols und der des Wassers, so wird Ammoniak die Löslichkeit in Alkohol vermindern, die in Wasser erhöhen, ebenso wie sich eine Substanz, die in Chloroform leicht, in Alkohol mäßig und in Wasser sehr wenig löslich ist, in der Regel in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol weniger leicht löst, als in Chloroform allein, in einem Gemisch von Alkohol und Wasser aber leichter als in Wasser.

Die Bestimmung der Löslichkeit der Alkaloide in Anilin, Pyridin, Piperidin und Diäthylamin wurde in folgender Weise ausgeführt: Das Alkaloid wurde mit einer zur Lösung unzureichenden Menge des Lösungsmittels mehrere Tage

in ein konstant auf 20° gehaltenes Wasserbad gestellt und die Mischung sehr häufig geschüttelt. Hierauf wurde filtriert und aus einer gewogenen Menge des Filtrats das Lösungsmittel unter Einleiten von Wasserdampf abdestilliert. Das zurückbleibende Alkaloid wurde mit dem im Destillierkölbchen zurückgebliebenen Wasser auf ein bei 100° getrocknetes und gewogenes Filter gespült und wieder bei 100° getrocknet und gewogen. Da aber auch, wie hierbei ausdrücklich festgestellt wurde, die Löslichkeit der meisten Alkaloide in Wasser keineswegs zu vernachlässigen ist, so wurde die bei der letzten Filtration gewonnene wässrige Flüssigkeit in einem gewogenen Schälchen eingedampft und das Gewicht des Rückstandes festgestellt. Beide Wägungen zusammen geben das Gewicht des Alkaloids, das in dem abgewogenen Teile der bei 20° gesättigten Lösung enthalten war. Die Genauigkeit der Resultate wurde durch mehrere Parallelversuche festgestellt, die niemals größere Abweichungen als 0,2% des gelösten Alkaloids, berechnet auf 100 Teile Lösungsmittel, ergaben. Beim Atropin und Kokain, die infolge ihrer Natur als Ester gegen das Erhitzen mit Alkalien empfindlich sind, wäre eine teilweise Zersetzung während des Abdestillierens des Lösungsmittels nicht ausgeschlossen, doch zeigte der Rückstand den Schmelzpunkt der reinen Alkaloide. Auch gaben die Parallelversuche in beiden Fällen gute Resultate. Die Menge der Lösung, die der Destillation unterworfen wurde, betrug im Mittel etwa 10 g, so daß das Abdestillieren schnell vonstatten ging. Der Rückstand, der zur Wägung gelangte, war, mit Ausnahme des Morphins, das schwach gelb gefärbt hinterblieb, rein weiß. Das Morphin gelangte in krystallwasserhaltigem Zustande, alle anderen Alkaloide wasserfrei zur Anwendung.

Die folgende Tabelle gibt an, wieviel Gewichtsteile der einzelnen Alkaloide von je 100 Gewichtsteilen der betreffenden Flüssigkeit bei 20° gelöst werden.

	Anilin	Pyridin	Piperidin	Diäthylamin
Chinin	14,5	101	119	57
Cinchonin . .	1,6	1,4	3,5	1,3
Strychnin . .	20	1,5	0,7	1,7
Brucein	12	28	1	1,6
Morphin	6,5	19	66	8
Narkotin . . .	25	2,3	1,7	0,4
Papaverin . .	29	8	1	0,4
Thebain	30	9	2	0,7
Veratrin . . .	37	175	83	271
Cocain	76	80	56	36
Atropin	34	73	114	67