

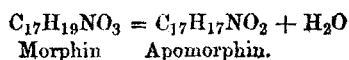
Ueber Cinchonin und verwandte Verbindungen;

von

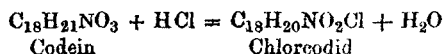
W. Zorn.

Die interessanten Untersuchungen von Matthiesen und Wright über die Opiumalkaloide, welche zu der Entdeckung des durch seine physiologischen Wirkungen so ausgezeichneten Apomorphins führten und die nahe Beziehung des Codeins zu dem Morphin darlegten, waren die Veranlassung zur vorliegenden Untersuchung über die Chinaalkaloide, indem ich in erster Linie unternahm, das Verhalten dieser gegen dasselbe Reagens zu prüfen, durch welches bei den Opiumbasen die erwähnten Resultate erhalten worden waren.

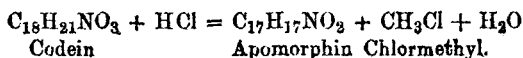
Bekanntlich wird das Apomorphin durch mehrstündiges Erhitzen mit concentrirter Salzsäure aus Morphin oder Codein erhalten. Bei dieser Behandlung kann die Salzsäure auf dreierlei Weise wirken. Sie kann erstens, ohne dabei selber in Reaction zu treten, Wasser entziehen. — Auf diese Weise entsteht z. B. das Apomorphin aus dem Morphin.



Sie kann zweitens an der Reaction selber theilnehmen und so die Gruppe HO durch Cl ersetzen, während sich nebenbei noch Wasser bildet. Auf diese Weise führt sie z. B. das Codein in Chlorcodid über.



Die Salzsäure kann aber endlich aus dem Alkaloid die Methyl- oder Aethylgruppe als Chlormethyl- Aethyl abspalten, so z. B. das Codein in Morphin überführen, welches dann durch die weitere Einwirkung der Säure in Apomorphin und Wasser zerfällt.



280 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

In der Hoffnung, dass eine der genannten Zersetzungen auch bei den Chinaalkaloiden stattfinden werde, stellte ich folgende Versuche an.

Verhalten des Cinchonins gegen concentrirte Salzsäure.

Salzsaures Cinchonin wurde mit concentrirter Salzsäure in zugeschmolzenen Röhren mehrere Stunden auf 140—150° erhitzt. Die hierzu verwendete Säure war in der Absicht ihre wasserentziehende Kraft zu vermehren, dadurch dargestellt worden, dass Salzsäure von gewöhnlicher Concentration in einer Kältemischung von Eis und Kochsalz mit trockenem Salzsäuregas gesättigt wurde. In der That gelingt die gewünschte Reaction nicht, wenn Salzsäure von geringerer Concentration angewendet wird, indem dann höchst wahrscheinlich das Cinchonin in das ihm isomere Cinchonidin übergeht; wenigstens erhält man in diesem Falle beim Verdunsten des Röhreninhaltes eine vollständig amorphe Masse, die alle Eigenschaften des Cinchonidins zeigt. Bei Anwendung der hochconcentrirten Säure verläuft die Reaction nach etwa 6 stündigem Erhitzen fast vollständig.

Beim Oeffnen der Röhren ist kein oder nur ein sehr schwacher Druck bemerkbar, Chlormethyl-Aethylbildung hat demnach nicht stattgefunden. Beim Verdampfen des Röhreninhaltes erhält man eine Krystallmasse, welche zwar dem sauren salzsauren Cinchonin sehr ähnlich ist, sich aber durch ihre Schwerlöslichkeit in Wasser sofort von diesem unterscheidet. Während jenes in Wasser äusserst leicht löslich ist, löst sich das erhaltene Product erst in 20 Theilen Wasser und ist also dieses Verhalten zugleich ein Mittel, um den entstandenen Körper von etwa unzeretzt gebliebenem Cinchonin zu trennen.

Noch leichter jedoch gelingt dies, wenn man von der Eigenschaft des neuen Körpers, in Salzsäure von mittlerer Concentration fast ganz unlöslich zu sein, Gebrauch macht. Versetzt man die den Röhren entnommene Lösung mit etwa dem gleichen Volumen Wasser, so scheidet sich die

entstandene Verbindung in kurzer Zeit als Krystallmehl aus, welches durch Auswaschen mit mässig concentrirter Salzsäure ohne Verlust von der anhaftenden Mutterlauge befreit werden kann.

Der so gereinigte Körper krystallisirt aus Wasser in durchsichtigen sechsseitigen Prismen, die mit reinem Wasser befeuchtet undurchsichtig werden, welche Trübung aber durch Benetzen mit Salzsäure wieder verschwindet. Ich erwähne dieses Verhalten, welches auf Aenderungen des Krystallwassergehalts beruhen kann, weil ich glaube, dass dasselbe die Ursache ist, dass die analytischen Resultate der Substanz mit keiner möglichen Formel eine genaue Uebereinstimmung zeigen. — Die wässrige Lösung der Krystalle reagirt stark sauer; Alkalien fällen aus ihr die Basis als voluminösen weissen Niederschlag und bis auf den Mangel an Fluorescenz zeigt sie alle Reactionen der Cinchoninsalze. Bei der Analyse derselben zeigt sich aber, dass nicht alles in der Substanz enthaltene Chlor, aus ihrer Lösung ausscheidbar ist und es wurde daher die Chlorbestimmung sowohl durch Fällen der Lösung der Substanz mit salpetersaurem Silber, als auch durch Glühen derselben mit chlorfreiem Kalk ausgeführt. — Die Analyse gab folgende Resultate:

Chlorbestimmung durch Fällen der Lösung mit Silbernitrat:

0,7275 Grm. Substanz gaben 0,5140 Grm. AgCl, entsprechend 17,47 p.C. Cl.

0,5304 Grm. Substanz gaben 0,3772 Grm. AgCl, entsprechend 17,59 p.C. Cl.

Chlorbestimmung durch Glühen der Substanz mit Kalk:

0,7744 Grm. Substanz gaben 0,8165 Grm. AgCl, entsprechend 26,09 p.C. Cl.

0,4904 Grm. Substanz gaben 0,5187 Grm. AgCl entsprechend 26,16 p.C. Cl.

0,3462 Grm. Substanz gaben 0,3653 Grm. AgCl, entsprechend 26,11 p.C. Cl.

Verbrennung (mit chromsaurem Blei):

0,4020 Grm. Subst. gaben 0,2490 H₂O und 0,8355 CO₂, entspr. 6,86 p.C. H und 56,69 p.C. C.

282 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

0,8070 Grm. Subst. gaben 0,1855 H₂O und 0,6880 CO₂, entspr.
6,78 p.C. H und 56,67 p.C. C.

0,2708 Grm. Subst. gaben 0,1658 H₂O und 0,5630 CO₂, entspr.
6,79 p.C. H und 56,68 p.C. C.

Eine Krystallwasserbestimmung war nicht ausführbar, weil die Substanz auf 120° erhitzt nichts an Gewicht verlor, bei höherer Temperatur aber sich zu bräunen begann. Die wahrscheinlichste Zusammensetzung der Verbindung ist die dem salzsauren Chlorcodid analoge: C₂₀H₂₃N₂Cl + 2 HCl + H₂O. Diese Formel verlangt 57,4 p.C. C, 6,4 p.C. H und 25,5 p.C. Cl. Es scheint demnach, dass den Krystallen hartnäckig Salzsäure anhaftet, was zur Folge haben muss, dass der Chlorgehalt derselben etwas zu hoch und der Kohlenstoffgehalt etwas zu niedrig gefunden wird.

Allen Zweifel über die Art und Weise der stattgefundenen Zersetzung nimmt aber die Analyse der aus dem Salz abgeschiedenen Basis. — Wird die Lösung der besprochenen Verbindung mit Ammoniak versetzt, so wird die Basis als erdiger Niederschlag gefällt und kann dann aus Alkohol in glänzenden Schüppchen rein krystallisiert erhalten werden. In ihrem Aussehen und Verhalten zeigt sie die grösste Aehnlichkeit mit dem Cinchonin. Die Analyse gab folgende Resultate:

Chlorbestimmung durch Glühen der Substanz mit Kalk:

0,4769 Grm. Substanz gaben 0,2030 AgCl, entspr. 10,53 p.C. Cl.

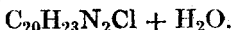
0,4250 „ „ „ 0,1804 „ „ 10,49 „ „

Verbrennung:

0,3005 Grm. Subst. gaben 0,1992 H₂O und 0,7644 CO₂, entspr.
7,35 p.C. H und 69,42 p.C. C.

0,2828 Grm. Subst. gaben 0,1885 H₂O und 0,7238 CO₂, entspr.
7,39 p.C. H und 69,85 p.C. C.

Die Krystallwasserbestimmung wurde aus demselben Grunde, wie bei dem Salze nicht ausgeführt. — Die gefundenen Zahlen ergeben für die Basis die Formel



Berechnet: C — 69,66 p.C., H — 7,25 p.C., Cl — 10,31 p.C.

Gefunden: $\left\{ \begin{array}{l} \text{C} - 69,42 \\ \text{C} - 69,85 \end{array} \right. \text{ „ } \left\{ \begin{array}{l} \text{H} - 7,35 \\ \text{H} - 7,39 \end{array} \right. \text{ „ } \left\{ \begin{array}{l} \text{Cl} - 10,53 \\ \text{Cl} - 10,49 \end{array} \right. \text{ „}$

Es ist ersichtlich, dass im Cinchonin bei Behandlung

mit Salzsäure die Gruppe HO durch Cl ersetzt wird und eine dem Chlorcodid analog zusammengesetzte Verbindung entsteht. Ich wähle daher für dieselbe die Bezeichnung Chloreinchonid. — Ehe ich auf die weiteren Eigenschaften desselben besprechend eingehe, halte ich für angezeigt, vorher das Verhalten der übrigen Chinaalkaloide gegen concentrirte Salzsäure zu erwähnen.

Verhalten des Cinchonidins gegen concentrirte Salzsäure.

Wird salzsaures Cinchonidin mit der auf besprochene Weise dargestellten hochconcentrirten Salzsäure in Röhren eingeschlossen und mehrere Stunden auf 140—150° erhitzt, so zeigt sich wie bei der analogen Behandlung des Cinchonins in den Röhren kein Druck. Es hat also auch hier keine Chlormethyl-, -Aethylbildung stattgefunden. Wird der Röhreninhalt mit Wasser versetzt, so ist keine Krystallausscheidung bemerkbar, und es unterscheidet sich demnach hierdurch das Cinchonidin bedeutend vom Cinchonin.

Aus dem mit Wasser verdünnten Röhreninhalt fällt Ammoniak die Basis als einen weissen voluminösen Niederschlag, welcher sich aus Alkohol krystallisiren lässt und so die vollständige Reindarstellung erlaubt. Man erhält alsdann die Basis in Form von Krystallschuppen, welche einen ausgezeichneten Perlmutterglanz besitzen und sich schon durch diesen vom Chloreinchonid auffallend unterscheiden. Die Analyse derselben gab folgende Resultate:

Chlorbestimmung durch Glühen mit Kalk:

0,3331 Grm. Substanz gaben 0,1382 AgCl, entspr. 10,47 p.C. Cl.

Verbrennung:

0,5990 Grm. gaben 0,3970 H₂O und 1,5247 CO₂, entspr. 7,36 p.C.

H und 69,42 p.C. C.

Diese Zahlen sind nahezu dieselben, wie die bei dem Chloreinchonid gefundenen, was auch natürlich erscheint, da das Cinchonidin mit dem Cinchonin isomer ist und eine viel zu grosse Aehnlichkeit mit diesem zeigt, als dass

284 Zorn: Ueber Cinchonin u verwandte Verbindungen.

ein anderes Verhalten gegen das angewandte Reagens wahrscheinlich gewesen wäre. Der Verbindung kommt also die Formel $C_{20}H_{23}N_2Cl + H_2O$ zu.

Berechnet: 69,86 p.C. C; 7,25 p.C. H; 10,31 p.C. Cl.

Gefunden: 69,42 „ C; 7,36 „ H; 10,47 „ Cl.

Da dieselbe dem Chlorcinchonid isomer und analog ist, so schlage ich für sie die Bezeichnung Chlorcinchonidid vor.

Verhalten des Chinins gegen concentrirte Salzsäure.

Erhitzt man schwefelsaures Chinin mit Salzsäure von angegebener Concentration in zugeschmolzenen Röhren auf etwa 140° , so ist beim Oeffnen der Röhren kein Druck vorhanden, was wiederum die Bildung von Chlormethyl-Aethyl ausschliesst. Wird der Röhreninhalt eingedampft, so erhält man einen krystallinischen Rückstand, vermengt mit einer syrupartigen Mutterlauge, welche die Reindarstellung des krystallisirten Productes sehr erschwert und fast unmöglich macht. Wendet man aber das bei der Darstellung des salzsauren Chlorcinchonids beobachtete Verfahren an, so kann man den entstandenen Körper sehr leicht vollständig rein erhalten. Versetzt man nämlich die den Röhren entnommene Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Wasser, so beginnt, wenn die durch die Verdünnung der concentrirten Salzsäure entstandene Erwärmung abnimmt, durch die ganze Masse der Flüssigkeit eine prachtvolle Krystallisation, deren Schönheit wohl dadurch gefördert wird, dass die entstehenden Krystalle fast dasselbe specifische Gewicht besitzen, wie die sie umgebende Mutterlauge, so dass dieselben nicht zu Boden sinken und sich daher nach allen Richtungen ungestört ausbilden können. Man erhält so leicht über $\frac{1}{2}$ Cm. grosse, sternförmig gruppirte Krystallaggregate; unter geeigneten Verhältnissen kann aber auch die ganze Flüssigkeit zu einem Krystallbrei erstarren. — Die auf diese Weise erhaltenen Krystalle sind sowohl in Wasser, als auch in absolutem Alkohol äusserst leicht löslich, und können daher beim Abfiltriren nur durch Auswaschen mit

mässig concentrirter Salzsäure von der ihnen anhaftenden Mutterlauge befreit werden. In feuchtem Zustande lassen sich dieselben nicht ohne Zersetzung bei 100° trocknen, und man ist daher genöthigt, sie zu diesem Zwecke längere Zeit im luftleeren Raume über Kalihydrat stehen zu lassen. — Obwohl die Substanz aus dem schwefelsauren Chininsalz gewonnen wurde, erweist sich dieselbe als ein salzsaures Salz und vollständig schwefelsäurefrei. Ihre Lösung reagirt stark sauer, zeigt keine Fluorescenz und wird durch Chlorwasser und Ammoniak nicht mehr grün gefärbt, wie das angewendete Chininsalz. Durch Ammoniak wird die Basis als weisser voluminöser Niederschlag abgeschieden, welcher besonders in der Wärme leicht zusammenbackt. — Da derselbe nur sehr schwer und unvollständig aus Alkohol, in welchem er sehr leicht löslich ist, zur Krystallisation gebracht werden kann, so wurde von dessen weiterer Untersuchung abgesehen und nur das erwähnte salzsaure Salz der Analyse unterworfen. Es zeigte sich hierbei, dass, wie dies bei dem entsprechend dargestellten Cinchoninderivat der Fall ist, nicht alles in der Verbindung enthaltene Chlor direct aus der Lösung derselben abscheidbar ist, und es wurde daher auch hier die Chlorbestimmung auf zweierlei Weise ausgeführt:

Chlorbestimmung durch Füllen der Lösung mit Silbernitrat:

0,5978 Grm. Substanz gaben 0,3995 AgCl, entspr. 16,53 p.C. Cl.

Chlorbestimmung durch Glühen mit Kalk:

0,2566 Grm. Substanz gaben 0,2555 AgCl, entspr. 24,63 p.C. Cl.

0,3435 „ „ „ 0,3389 „ „ 24,43 „ Cl.

Krystallwasserbestimmung:

0,4245 Grm. Substanz verloren 0,0167 Grm., entspr. 3,93 p.C. H₂O.

Diese Daten ergeben die Formel $C_{20}H_{23}N_2OCl + 2 HCl + H_2O$.

Berechnet: (Gesammt) Cl — 24,56 p.C.; (als HCl enthaltenes) Cl — 16,37 p.C. H₂O — 4,15 p.C.

Gefunden: (Gesammt) Cl — $\begin{cases} 24,63 \\ 24,43 \end{cases}$ p.C.; (als HCl enthaltenes) Cl — 16,53 p.C. H₂O — 3,93 p.C.

Es ist demnach ersichtlich, dass das Chinin, dem Cinchonin sowie dem Cinchonidin sich analog verhaltend, bei

der Behandlung mit Salzsäure ein Molekül Hydroxyl und zwar nur eines gegen Chlor austauscht. — Da das Chinin zwei Atome Sauerstoff enthält, von denen aber nur eines in Verbindung mit einem Atom Wasserstoff (als Hydroxyl) durch Chlor ersetzt werden kann, so wird dadurch in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, dass das Chinin nur eine Hydroxylgruppe enthält, wodurch schon von vornherein die Unmöglichkeit erhellt, durch Behandeln von Monochloreinchonin mit alkoholischer Kalilauge eine mit dem Chinin identische Basis zu erhalten, worauf frühere Versuche hinzielten.

Da das Cinchonin, wie die erwähnten Versuche beweisen, ein Molekül Hydroxyl besitzt, so muss das auf genannte Weise darstellbare Oxycinchonin mit zwei Molekülen Hydroxyl begabt sein und kann daher mit dem Chinin nur isomer, nicht aber identisch sein.

Verhalten des Chinidins gegen concentrirte Salzsäure.

In die Reihe der angeführten Versuche gehört auch das Verhalten des Chinidins gegen Salzsäure. Da jedoch das Chinidin diejenige Chinabase ist, welche am schwierigsten vollständig rein erhalten werden kann, so konnte ich diesen Versuch mit nur so wenig der Substanz anstellen, dass ich nicht genug von dem Derivat erhielt, um eine vollständige Analyse auszuführen. Ich erwähne daher nur das qualitative Verhalten des Chinidins gegen das genannte Reagens.

Wie bei den besprochenen Basen, findet auch hier keine Chlormethylbildung statt; beim Versetzen des Röhreninhaltes mit dem halben Volum Wasser, scheiden sich grosse glänzende Prismen aus, welche die grösste Aehnlichkeit mit dem salzsauren Chlorcinchonid besitzen. Sie unterscheiden sich aber von diesem, wie auch von den aus Chinin und Cinchonidin erhaltenen Derivaten durch die Eigenschaft, in Lösung durch Chlorwasser und Ammoniak intensiv grün gefärbt zu werden. Die aus der Lösung durch Ammoniak gefällte Basis erweist sich als stark chlor-

haltig. Eine Chlorbestimmung durch Füllen der Lösung mit salpetersaurem Silber ergab folgendes Resultat:

0,5588 Grm. Substanz gaben 0,3844 Grm. AgCl , entspr. 17,02 p.C. Cl

Die für die Verbindung wahrscheinliche Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$ + 2HCl verlangt 17,21 p.C. auf diese Weise ausscheidbares Chlor, so dass man also wohl annehmen darf, dass sich das Chinidin den übrigen Chinabasen analog verhält und ein Molekül Hydroxyl gegen Chlor austauscht.

Verhalten des Chlorcinchonids gegen a) Wasser.

Nachdem sich das Chlorcinchonid in allen seinen Eigenschaften als dem Cinchonin sehr nahe stehend gezeigt hatte, erschien die Vermuthung nicht ungerechtfertigt, dass aus demselben mit Leichtigkeit das Cinchonin regenerirt werden könne. Zu diesem Zwecke wurde zuerst dieselbe Behandlung vorgenommen, durch die das Chlorcodid wieder in Codein übergeführt werden kann, nämlich Behandlung mit Wasser bei hoher Temperatur und hohem Druck, und sowohl die freie Basis als auch ihr salzsaures Salz in zugeschmolzenen Röhren mit Wasser auf 150° erhitzt. Es zeigt sich aber, dass hierbei die gewünschte Umwandlung nicht stattfindet, indem die Basis nicht nur ihrer Krystallform, sondern auch ihrem Chlorgehalte nach nicht die geringste Veränderung erlitten hat. Als aber die Temperatur auf 170 — 180° gesteigert worden war, erwies sich der Röhreninhalt dunkelbraun gefärbt und mit einem deutlichen chinolinartigen Geruche behaftet, was darauf hinweist, dass bei genannter Temperatur bereits tiefer gehende Zersetzung eingetreten war. Nachdem also auf diesem Wege wohl kaum zu dem gewünschten Resultate zu gelangen war, wandte ich ein Reagens an, dem nur die wenigsten chlorhaltigen Körper widerstehen:

b) alkoholische Kalilösung.

Reines Chlorcinchonid wurde mit starker alkoholischer Kalilösung während 6 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Nach dieser Zeit war jedoch nicht die geringste Abscheidung von Chlorkalium bemerkbar und die durch Wasser

aus der alkoholischen Lösung abgeschiedene Basis zeigte sich als vollkommen identisch mit dem ursprünglich angewandten Chlorcinchonid, so dass daraus hervorgeht, dass alkoholische Kalilösung auch bei langdauernder Einwirkung keine oder eine höchst unbedeutende Zersetzung des Chlorcinchonids veranlasst. — Dieses Verhalten ist in hohem Grade bemerkenswerth; es beweist, dass das Chlor im Chlorcinchonid mit einer ausserordentlichen Festigkeit gebunden ist, wie sich dies sonst nur bei aromatischen Körpern findet, so dass man sich demnach genöthigt sieht, dem Chlor im Chlorcinchonid, sowie dem Hydroxyl im Cinchonin eine besondere Bedeutung bei der Constitution dieser Körper zuzuschreiben. — Obwohl nach diesen Versuchen, kaum anzunehmen war, dass durch Cyankalium eine Einwirkung auf das Chlorcinchonid stattfindet, so unternahm ich dennoch, der grossen Verwendbarkeit eines etwa entstehenden Cyancinchonids wegen, das Verhalten des Chlorcinchonids gegen:

c) Cyankalium

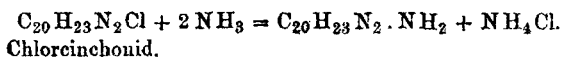
zu untersuchen. Wie vorausszusehen war, wirkt eine alkoholische Lösung von Cyankalium auch bei tagelangem Kochen nicht im Geringsten auf Chlorcinchonid und selbst beim Erhitzen dieses Gemenges in zugeschmolzenen Röhren auf 130—140°, war weder eine Chlorkaliumausscheidung bemerkbar, noch konnte in der durch Wasser aus der alkoholischen Lösung ausgeschiedenen Basis Cyan nachgewiesen werden.

Es lag nahe zu untersuchen, in welcher Weise das Chlorcinchonid sich gegen:

d) alkoholisches Ammoniak

verhalten würde. Zu diesem Zwecke wurde reines Chlorcinchonid mit starkem alkoholischem Ammoniak in Röhren eingeschlossen und zunächst auf 130° erhitzt. Da sich jedoch hierbei noch keine Einwirkung kennbar machte, wurde die Temperatur auf 150—160° gesteigert. Es war nun das vorher ungelöste Chlorcinchonin vollständig in

Lösung übergegangen, dagegen war der Röhreninhalt von grossen federförmig gruppirten Krystallen durchzogen. Diese erwiesen sich sofort durch ihre Krystallform, ihre Leichtlöslichkeit in Wasser, ihren Chlorgehalt, sowie durch die Ammoniakentwicklung beim Versetzen mit Natronlauge als reiner Salmiak. Derselbe konnte nur dadurch entstanden sein, dass das Chlor des Chlorcinchonids durch die Gruppe NH_2 ersetzt und in Verbindung mit Ammonium als Salmiak ausgetreten war; etwa nach der Formel:



Um dieses voraussichtlich entstandene Amidocinchonid zu isoliren, wurde der Röhreninhalt, nach Verjagen des überschüssigen Ammoniaks, in der Wärme mit Wasser versetzt. Beim Erkalten schieden sich zunächst Krystalle ab, welche sich aber sofort als reines unverändertes Chlorcinchonid erwiesen; später sonderte sich eine braune, harzartige Masse von deutlichem chinolinartigem Geruche ab. Beim Behandeln derselben mit Aether löste sich der grösste Theil; der sehr geringe Rückstand zeigte sich aber krystallinisch und chlorfrei, doch war es mir nicht möglich, von demselben grössere Mengen zu erhalten, so dass ich es dahin gestellt sein lassen muss, ob derselbe das gesuchte Amidocinchonid ist. Die ätherische Lösung des genannten harzigen Körpers hinterlässt beim Verdunsten eine chlorfreie, zähflüssige braune Masse, welche nicht analysirbar war.

Es ist demnach ersichtlich, dass eine Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Chlorcinchonid zwar stattfindet, aber entweder nicht glatt verläuft, oder dass sich wenigstens eine tiefer gehende Spaltung nur sehr schwer vermeiden lässt. Vielleicht lässt sich dieselbe verhüten, wenn man hohe Temperatur vermeidet und dafür die Einwirkung längere Zeit dauern lässt und behalte ich mir derartige Versuche noch vor.

Nachdem die Anwendung der genannten Agentien zu keinen befriedigenden Resultaten geführt hatte, versuchte

290 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

ich ein solches zu erhalten durch Behandeln des Chlorcinchonids mit

e) Wasserstoff im *status nascendi*.

Derselbe ist wohl das energischste Mittel, aus Substanzen Chlor zu entfernen (und an dessen Stelle Wasserstoff zu setzen). Ich erwartete durch denselben aus dem Chlorcinchonid das Chlor entfernen und durch Wasserstoff ersetzen zu können und auf diese Weise den Körper $C_{20}H_{24}N$ (Cinchonin minus Sauerstoff), zu erhalten.

Zu diesem Zwecke behandelte ich die alkoholische Lösung des Chlorcinchonids mit fünfprocentigem Natriumamalgam. — Nachdem die Einwirkung längere Zeit gedauert hatte, wurde die warme Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und erkalten gelassen. Es schieden sich dann mikroskopisch kleine, concentrisch gruppirte Krystallaggregate (Sphärokrystalle) aus, welche aus Alkohol umkrystallisirt folgende Eigenschaften zeigten. Obwohl sie vollständig weiss sind, lösen sie sich in Säuren mit intensiv gelber Farbe und erzeugen mit concentrirter Schwefelsäure und etwas chromsaurem Kali behandelt eine starke blutrothe Färbung. Trotzdem sie sich durch ihren Habitus und die erwähnten Farbenreactionen gänzlich vom Chlorcinchonid unterscheiden, ergab jedoch auffallender Weise die Analyse, dass sie dieselbe Zusammensetzung wie dieses besitzen.

Chlorbestimmung durch Glühen mit Kalk:

0,4227 Grm. Substanz gaben 0,1758 AgCl, entspr. 10,29 p.C. Cl.

Verbrennung:

0,8502 Grm. Substanz gaben 0,2325 H_2O und 0,8926 CO_2 , entspr. 7,36 p.C. H und 69,50 p.C. C.

Die Formel des Chlorcinchonids verlangt:

Berechnet: C — 69,66 p.C.; H — 7,25 p.C.; Cl — 10,31 p.C.

Gefunden: C — 69,50 „ H — 7,36 „ Cl — 10,29 „

Die Zahlen erweisen zur Evidenz die gleiche Zusammensetzung beider Substanzen; auf welche Weise aber dieser dem Chlorcinchonid isomere Körper entsteht, ist bis

jetzt vollständig unerklärlich und erwähne ich daher nur das beobachtete Faktum.

Der besprochene Körper ist jedoch nicht der einzige, welcher bei der Behandlung des Chloreinchonids mit Natriumamalgam entsteht, sondern es bildet sich neben ihm, besonders reichlich bei lange dauernder Einwirkung des nascirenden Wasserstoffes noch eine andere Substanz, welche sich im Aether löst und daher leicht von dem erstgenannten sich trennen lässt. Wird das durch Wasser aus der alkoholischen Lösung abgeschiedene Gemenge beider Körper mit Aether behandelt, so bleibt der schon besprochene ungelöst; der andere aber geht in Lösung, wobei er dem Aether eine schöne violette Fluorescenz verleiht. Der ätherische Auszug hinterlässt beim Verdunsten eine gelbliche, spröde, vollkommen amorphe Masse, welche weder für sich noch in Form eines Salzes zur Krystallisation gebracht werden kann. Sie ist, wie die qualitative Untersuchung zeigt, stark chlorhaltig, so dass also auch dieses Product nicht das erwartete war. Es ist daher bloß anzunehmen, dass bei der Behandlung des Chloreinchonids mit nascirendem Wasserstoff nicht eine Chlorsubstitution sondern eine Wasserstoffaddition stattfindet, oder dass möglicher Weise beiderlei Reactionen gleichzeitig auftreten. Letzteres macht die Zusammensetzung des aus diesem Product durch Einwirkung von concentrirter Salpetersäure entstehende Derivat in hohem Grade wahrscheinlich. Behandelt man nämlich die genannte, in Aether lösliche Substanz mit concentrirter Salpetersäure, so findet eine heftige Reaction statt; aus der entstehenden dunkel rothbraunen Lösung wird durch Wasserzusatz ein gelber voluminöser Niederschlag erzeugt, welcher sich bei näherer Untersuchung als eine Nitroverbindung kennzeichnet. Dieselbe ist vollständig amorph und unkrystallisirbar, löst sich nur in concentrirten Säuren und wird, wie dies schon ihre Darstellung zeigt, durch Verdünnen mit Wasser aus solcher Lösung wieder abgeschieden. Erhitzt, oder in Berührung mit einem glühenden Körper gebracht, brennt sie rasch mit leuchtender Flamme und unter Hinterlassung einer

292 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

schwer verbrennlichen Kohle ab, ohne jedoch explosive Eigenschaften zu zeigen. Die Analyse derselben gab folgende Resultate:

Chlorbestimmung durch Glühen der Substanz mit Kalk:

0,4127 Grm. Substanz	gaben	0,0713 Ag Cl,	entspr.	4,26 p.C. Cl.
0,4655 „ „ „		0,0759 „ „		4,38 „ „

Verbrennung:

0,3826 Grm. Subst. gaben 0,1490 H₂O und 0,6591 CO₂, entspr.
4,31 p.C. H und 46,96 p.C. C.

Stickstoffbestimmung.

0,4969 Grm. Subst. gaben bei 24° und 756 Mm. 70,5 Cc. N, entsprechend 15,85 p.C. N.

Die angenommene Formel C₂₀H₂₃N₂Cl + 4(NO₂), welche die entstandene Nitroverbindung von einem Wasserstoffadditionsproduct des Chlorcinchonids ableitet, verlangt:

Berechnet:	C — 47,00 p.C.;	H — 4,38 p.C.;	N — 16,45 p.C.;	Cl — 6,95 p.C.
Gefunden:	C — 46,96 p.C.;	H — 4,31 p.C.;	N — 15,85 p.C.;	Cl — $\begin{matrix} 4,26 \text{ p.C.} \\ 4,38 \text{ p.C.} \end{matrix}$

Während demnach der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt mit der angenommenen Formel übereinstimmt, zeigt sich beim Chlor ein Mindergehalt von 2,5 p.C. Es lässt dies vermuthen, dass die untersuchte Substanz ein Gemenge zweier verschiedener und zwar einer chlorhaltigen, vermuthlich von oben genannter Zusammensetzung, und einer chlorfreien Substanz ist.

Die Entstehung des in Aether löslichen Körpers, sowie der Nitroverbindung lässt keine andere Interpretation zu, als dass bei Behandlung des Chlorcinchonids mit nascirendem Wasserstoff das Chlor nicht oder nur unvollkommen substituirt wird, dagegen höchst wahrscheinlich dem Chlorcinchonid Wasserstoff sich anlagert, welcher durch die Gruppe NO₂ ersetzbar, die Verbindung nitrirfähig macht.

Dieses überraschende Verhalten des Chlorcinchonids war die Veranlassung, dass ich vorläufig die Untersuchungen über dieses und seine Homologen schloss und dagegen das Verhalten des freien Cinchonins gegen nascirenden Wasserstoff einer näheren Untersuchung unterwarf.

Verhalten des Cinchonins gegen Wasserstoff
im status nascendi.

Wird eine Lösung von essigsauerm Cinchonin mit Natriumamalgam behandelt, so zeigt sich bald, dass die Einwirkung des letzteren eine complicirte und je nach ihrer Dauer eine verschiedene ist. Nimmt man die Behandlung in saurer Lösung vor, setzt demnach von Anfang an der Cinchoninlösung einen grossen Ueberschuss von Essigsäure zu, so bewirkt ein Zusatz von Natriumamalgam anfangs nur eine äusserst geringe Wasserstoffentwicklung, die Flüssigkeit erwärmt sich sehr bedeutend und wenn nach einiger Zeit bei erneutem Zusatz von Natriumamalgam die Wasserstoffentwicklung stürmisch zu werden beginnt, so trübt sich jetzt ein, der Flüssigkeit entnommener Tropfen beim Erkalten sofort milchig, und es beginnt in der Flüssigkeit die Ausscheidung einer ölartigen Substanz, welche beim Erkalten bedeutend zunimmt. Dieselbe lässt sich mittelst eines Scheidetrichters leicht von der darunter stehenden Flüssigkeit trennen und stellt so das essigsauere Salz mindestens zweier Körper dar. Schon ihre ölige Beschaffenheit und ihre relative Schwerlöslichkeit in Wasser kennzeichnet auf das Deutlichste ihre wesentliche Verschiedenheit vom essigsaueren Cinchonin.

Ehe ich aber die einzelnen Bestandtheile derselben näher bespreche, muss ich einer merkwürdigen Eigenschaft dieses Gemenges Erwähnung thun, welche die aus demselben dargestellten reinen Substanzen nicht besitzen, und für die es mir nicht gelang, eine genügende Erklärung zu finden. — Löst man nämlich das erwähnte Oel in Wasser, am besten unter Zusatz von etwas Alkohol, auf, filtrirt von dem beigemengten fein zertheilten Quecksilber und erwärmt die gelbliche Flüssigkeit in einer Kochflasche auf dem Wasserbade, so färbt sich dieselbe in kurzer Zeit intensiv weinroth, so dass sie fast undurchsichtig wird. Schüttelt man nun die Flüssigkeit heftig um, oder bläst durch dieselbe einen Luftstrom, so verschwindet augenblicklich die rothe Färbung und die Flüssigkeit hat ihre

frühere gelbliche Farbe wieder angenommen, um aber beim ruhigen Stehen in kürzester Zeit sich wiederum zu röthen. Am schnellsten erfolgt diese Rothfärbung im directen Sonnenlichte, ist also sicher eine Folge des Lichteinflusses, während die Entfärbung wohl nur durch den oxydirenden Einfluss der atmosphärischen Luft erfolgt. Letzteres wird auch dadurch wahrscheinlich, dass die Röthung nicht, oder in viel geringerem Grade eintritt, wenn man diesen Versuch mit zu wenig Substanz oder in einer Schaaale vornimmt, weil dann die Oxydation natürlich sich überwiegend geltend macht. — Wie erwähnt, ist es mir bis jetzt noch nicht gelungen, den lichtempfindlichen Körper, welcher diese Erscheinungen verursacht, zu isoliren, was auch bei der leichten Oxydirbarkeit desselben ziemlich schwer fallen dürfte.

Aus der wässerigen Lösung der ölartigen Substanz wird durch Ammoniak ein weisser, manchmal zusammenbackender Niederschlag gefällt. Derselbe wurde behufs der Trennung seiner Bestandtheile mit Aether geschüttelt, welcher den grössten Theil desselben ungelöst zurücklässt. — Betrachten wir zunächst diesen in Aether unlöslichen Theil des Gemenges näher. — Derselbe ist in Alkohol ziemlich leicht löslich, und zwar in der Siedehitze desselben bedeutend leichter als bei gewöhnlicher Temperatur, so dass eine heisse alkoholische Lösung im gesättigten Zustande beim Erkalten vollständig zu einem Krystallbrei erstarrt. Die durch mehrmalige Krystallisation gereinigte Substanz stellt farblose Schüppchen von ausgezeichnetem Glanz dar, welche sich bei der qualitativen Untersuchung als wasserfrei erweisen. Die Analyse derselben ergab folgende Resultate:

Verbrennung:

0,1681 Grm. Substanz gaben 0,1272 H_2O und 0,4790 CO_2 , entspr.
8,39 p.C. H und 77,16 p.C. C.

Die Formel (Cinchonin + 2 Wasserstoff) $C_{20}H_{26}N_2O$ verlangt:

Berechnet: C — 77,41 p.C.; H — 8,39 p.C.

Gefunden: C — 77,16 p.C.; H — 8,39 p.C.

Diese Substanz unterscheidet sich demnach vom Cinchonin durch den Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen und wähle ich daher zu ihrer Bezeichnung den Namen (krystallisirtes) Hydrocinchonin. Die angegebene Formel wird durch die Analyse des aus der Basis darstellbaren neutralen schwefelsauren Salzes noch weiter bestätigt. Dieses wird dadurch erhalten, dass man die Basis mit einer zu ihrer Lösung unzureichenden Menge verdünnter Schwefelsäure behandelt. Die hierdurch gewonnene Lösung, bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, erstarrt beim Erkalten zu einem Krystallbrei, der aus langen, in einander verfilzten Krystallnadeln besteht. Bei der Krystallisation aus weniger concentrirter Lösung erhält man das Salz in prachtvollen, concentrisch gruppirten, oft zolllangen Nadeln, welche sich als wasserfrei erweisen. (Das Cinchoninsalz krystallisirt unter denselben Verhältnissen in kurzen dicken Prismen mit $1\frac{1}{2}$ Aequivalent Krystallwasser.) Die Analyse dieser Verbindung ergab folgende Resultate:

Verbrennung:

0,4567 Grm. Subst. gaben 0,3056 H_2O und 1,1165 CO_2 , entspr. 7,48 p.C. H und 66,67 p.C. C.

Schwefelbestimmung:

0,5792 Grm. Subst. gaben 0,1926 $BaSO_4$, entspr. 4,57 p.C. S.

Die Formel für das neutrale schwefelsaure Salz des Hydrocinchonins verlangt:

Berechnet: C — 66,85 p.C.; H — 7,52 p.C.; S — 4,45 p.C.

Gefunden: C — 66,67 p.C.; H — 7,43 p.C.; S — 4,57 p.C.

Das Salz ist demnach nach der Formel:

$$\left. \begin{array}{l} C_{20}H_{26}N_2O \cdot HO \\ C_{26}H_{26}N_2O \cdot HO \end{array} \right\} SO_2 \text{ zusammengesetzt und unterscheidet} \\ \text{sich von dem entsprechenden Cinchoninsalz durch den} \\ \text{Mehrgehalt von 4 Wasserstoffatomen und dem Fehlen des} \\ \text{Krystallwassers.}$$

Da das genannte Hydrocinchonin durch einfache Wasserstoffaddition aus dem Cinchonin erhalten wird, so war in erster Linie zu untersuchen, wie weit der in demselben enthaltene Wasserstoff sich durch Alkoholradikale ersetzen

lässt. Bekanntlich besitzt das Cinchonin keinen durch Alkoholradikale ersetzbaren Wasserstoff, sondern verbindet sich direct mit Jod- oder Bromäthyl zu einem Ammoniumsalz, dem Aethylcinchoninbromid (Cinchonyläthylammoniumbromid) $C_{20}H_{24}N_2O \cdot C_2H_5 \cdot Br$. Aus diesem kann nicht mehr durch Alkalien wohl aber durch Silberoxyd die Basis frei gemacht werden, welche in Wasser äusserst löslich, stark alkalisch reagirt, so dass sie sogar sich mit der Kohlensäure der Luft verbindet, durch welches Verhalten sie sich eben als Ammoniumbase charakterisirt.

Ich behandelte demnach das Hydrocinchonin $C_{20}H_{26}N_2O$ in der Weise, dass ich dasselbe mit Bromäthyl in zugeschmolzenen Röhren auf 100° erhitzte. Der Röhreninhalt war alsdann roth gefärbt und vollständig in Wasser löslich, ein Zeichen, dass die Basis in ein Salz verwandelt worden war. Dampft man diese wässrige Lösung auf dem Wasserbade ein, so erhält man eine tief roth gefärbte syrupartige Masse, aus welcher sich trotz ihres ungünstigen Aussehens das Product leicht rein gewinnen lässt. Behandelt man nämlich die soweit wie möglich eingedampfte Masse mit absolutem Alkohol, so löst dieser die rothfärbende Substanz und etwaige andere Beimengungen auf und hinterlässt ein schweres krystallinisches Pulver, welches durch Auswaschen mit absolutem Alkohol von der Mutterlauge vollständig befreit werden kann. Dieser Körper ist, wie schon aus seiner Isolirung hervorgeht, in Alkohol so gut wie unlöslich, sehr leicht löslich aber in Wasser aus dem er leicht in grossen, vollständig ausgebildeten, farblosen Rhomboëdern krystallisirt erhalten werden kann. Er unterscheidet sich von dem auf die gleiche Weise darstellbaren Aethylcinchoninbromid ausser seiner Zusammensetzung sehr deutlich durch das Verhalten gegen die genannten Lösungsmittel. Während das Aethylcinchoninbromid in Wasser sehr schwer und in Alkohol sehr leicht löslich ist, verhält sich der besprochene Körper gerade umgekehrt, und erlaubt daher dieses Verhalten bei der Behandlung eines Gemenges von Cinchonin und Hydrocinchonin mit Bromäthyl die aus dem Hydrocinchonin ent-

stehende Verbindung leicht zu isoliren. Die Analyse dieses Körpers gab folgende Resultate:

Brombestimmung durch Fälln der Lösung mit Silbernitrat:

0,4727 Grm. Substanz gaben 0,3413 AgBr, entspr. 30,55 p.C. Br.
Verbrennung:

0,3593 Grm. Substanz gaben 0,2227 H₂O und 0,7164 CO₂, entspr.
6,87 p.C. H und 54,39 p.C. C.

Dies ergibt die Formel C₂₀H₂₃N₂O + 2(C₂H₅Br), welche verlangt:

Berechnet: C — 54,64 p.C.; H — 6,64 p.C.; Br — 30,36 p.C.

Gefunden: C — 54,89 p.C.; H — 6,87 p.C.; Br — 30,55 p.C.

Die erhaltene Substanz lässt sich daher als Diäthylcinchonindibromid bezeichnen und unterscheidet sich ihrer Zusammensetzung nach von dem Aethylcinchoninbromid durch den Mehrgehalt von einem Molekül Bromäthyl.

Ihr Verhalten gegen Alkalien ist das eines Ammoniumsalzes: Es entsteht weder durch Ammoniak noch durch Natronlauge in der Lösung derselben ein Niederschlag, dagegen erhält man beim Digeriren derselben mit feuchtem Silberoxyd eine stark alkalisch reagirende Flüssigkeit, welche sich aber an der Luft in kürzester Zeit dunkelbraun färbt und sich wie es scheint zersetzt. Dieselbe Erscheinung zeigt die mit einem Alkali versetzte Lösung der Verbindung, welche die freigemachte Ammoniumbase enthalten muss. Obwohl dieselbe anfangs vollständig farblos und klar ist, beginnt sie doch nach etwa 10 Minuten sich zu bräunen, nach längerer Zeit ist die Flüssigkeit schwarzbraun gefärbt und es hat sich ein ebenso gefärbter Niederschlag zu Boden gesetzt. Dieser ist vollständig amorph und unkrystallisirbar, löst sich in Säuren mit brauner Farbe und wird aus dieser Lösung durch Ammoniak sofort wieder gefällt, ein Beweis, dass derselbe mit der in der Bromverbindung enthaltenen Basis nichts mehr gemein hat, sondern jedenfalls durch Zersetzung aus dieser entstanden ist. Seine Eigenschaften machten selbstverständlich eine Analyse unmöglich.

Ich wende mich jetzt zu der Besprechung des zweiten Körpers, welcher neben dem besprochenen bei der Behandlung des Cinchonins mit Natriumamalgam entsteht und

von demselben durch Aether getrennt werden kann. Wie schon erwähnt, besteht das auf angegebene Weise erhaltene Oel nur zum kleineren Theil aus dem essigsauren Salz einer in Aether löslichen Basis. Dieser Theil kann jedoch durch eine Abänderung des Verfahrens in solcher Weise vermehrt werden, dass es gelingt, nahezu alles angewendete Cinchonin in die ätherlösliche Base überzuführen. Man erreicht dies dadurch, dass man einestheils die Ausscheidung jenes Oeles, welches sich sonst der weiteren Reaction entziehen würde, durch Zusatz von Alkohol verhindert, andernteils die Einwirkung des Natriumamalgams länger andauern und daher am besten in alkalischer Lösung verlaufen lässt. Durch vergleichende Versuche wurde festgestellt, dass die aus saurer, wie auch die in alkalischer Lösung dargestellte in Aether lösliche Verbindung genau dieselben Eigenschaften zeigt.

Um also grössere Mengen derselben zu erhalten, versetzt man essigsaure Cinchoninlösung mit so viel Alkohol, dass in der Siedehitze alles frei gemachte Cinchonin gelöst bleiben kann und behandelt dieselbe längere Zeit mit Natriumamalgam. Versetzt man dann die heisse alkalisch reagirende Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Wasser, so scheidet sich die entstandene Verbindung zum grössten Theil sofort, beim Erkalten aber vollständig als ein in der Wärme flüssiges, in der Kälte zähes Oel ab. Die über dem Oele stehende Flüssigkeit enthält dann nur noch geringe Spuren durch Wasser ausscheidbarer Substanz. Bei der Behandlung mit Aether löst sich die ölige Masse fast vollständig auf; der Rückstand besteht dann aus dem schon besprochenen krystallisirbaren Hydrocinchonin, während die von dem Aether gelöste Substanz, welche demselben eine prachtvolle violette Fluorescenz, besonders in verdünnter Lösung, verleiht, beim Verdunsten desselben als gelbliche, vollständig amorphe Masse erhalten wird. Bisweilen erscheinen in derselben Krystallaggregate, welche von dem krystallisirten Hydrocinchonin herrühren, welches, in Aether nicht absolut unlöslich, in geringen Mengen in den ätherischen Auszug übergehen kann. Man entfernt

dasselbe vollständig, wenn man den Rückstand der ätherischen Lösung wiederholt mit wenig Aether behandelt, welcher dann die krystallinischen Ausscheidungen ungelöst lässt. Wird dieser Auszug verdunstet und wieder mit Aether behandelt, so erhält man schliesslich eine gelbliche, vollständig amorphe Masse, welche sich als vollkommen homogen erweist. — Dieselbe ist in der Wärme zähe, jedoch keineswegs flüssig, in der Kälte aber fest und so spröde, dass sie sich mit Leichtigkeit pulvern lässt. Sie zeigt immer einen, wenn auch äusserst schwachen, eigenthümlichen, süsslichen Geruch, welcher beim Erwärmen etwas deutlicher hervortritt. — Die auf angegebene Weise gereinigte Substanz gab folgende analytische Resultate:

Verbrennung:

0,3828 Grm. Substanz gaben 0,3038 H_2O und 1,0840 CO_2 , entspr. 8,83 p.C. H und 77,22 p.C. C.

Die Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (Cinchonin + 4 H) verlangt:

Berechnet: C — 76,92 p.C.; H — 8,97 p.C.

Gefunden: C — 77,22 p.C.; H — 8,83 p.C.

Es unterscheidet sich demnach diese Substanz vom Cinchonin durch einen Mehrgehalt von 4 Atomen Wasserstoff und von dem besprochenen krystallisirbaren Hydrocinchonin durch einen Mehrgehalt von 2 Atomen Wasserstoff. — Da sowohl die Basis selbst, als auch alle ihre Salze und Derivate vollständig amorphe Massen sind, so nenne ich dieselbe vorläufig „unkrystallisirbares Hydrocinchonin.“ — Dasselbe ist eine stärkere Base, als das Cinchonin, was sich aus der viel bedeutenderen Erwärmung schliessen lässt, welche beim Lösen in Säuren stattfindet.

Verhalten des unkrystallisirbaren Hydrocinchonins a) gegen Salpeter.

In der Hoffnung, ebenso wie aus der bei Behandlung des Chlorcinchonids mit Natriumamalgam entstehenden unkrystallisirbaren Substanz ein Nitroproduct zu erhalten, behandelte ich das unkrystallisirbare Hydrocinchonin zunächst mit concentrirter Salpetersäure. Es verhält sich dasselbe auch wie erwartet; die Einwirkung der rothen rauchenden Salpetersäure ist jedoch eine so ausserordent-

300 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

lich heftige, dass sofortige Entzündung eintritt, wenn man auch nur kleine Mengen beider Substanzen zusammenbringt. Man ist daher gezwungen, die Nitrirung entweder mit schwächerer Säure vorzunehmen oder, was sich besser empfiehlt, einer Lösung von Hydrocinchonin in schwacher Salpetersäure allmählich rothe rauchende Salpetersäure zuzusetzen. Es verläuft dann die Reaction vollkommen ruhig und es resultirt eine tief rothbraune Lösung, aus welcher Wasser die erwartete Nitroverbindung als gelben Niederschlag abscheidet. Dieselbe erscheint als rein gelbes amorphes Pulver, welches in Alkohol, Aether, Benzol, so gut wie unlöslich ist, ersterem ertheilt sie jedoch, wie auch dem Wasser eine gelbe Färbung. Leicht löst sie sich in allen concentrirten Säuren, aus welchen Lösungen sie aber ebenfalls nicht krystallisirt erhalten werden kann, durch Wasserezusatz aber als gelber flockiger Niederschlag gefällt wird. — Durch Ammoniak wird die Verbindung intensiv roth gefärbt, die hierbei durch die Farbenreaction angedeutete Verbindung beider ist aber so locker, dass sie beim Verdunsten des Ammoniaks wieder zerfällt und die gelbe Nitroverbindung unverändert zurückbleibt. — Beim Erhitzen brennt die Substanz unter Hinterlassung einer schwer verbrennlichen nicht abfärbenden Kohle rasch ab, zeigt jedoch, wie sich dies schon aus ihrem hohen Kohlenstoffgehalt vermuthen lässt, keinerlei explosive Eigenschaften. Die Analyse derselben gab folgende Data:

Verbrennung:

0,4035 Grm. Substanz gaben 0,1703 H_2O und 0,7226 CO_2 , entspr.
4,68 p.C. H und 48,84 p.C. C.

Die Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} + 4(\text{NO}_2)$, (Cinchonin + 4 NO_2) verlangt:

Berechnet: C — 48,78 p.C.; H — 4,87 p.C.

Gefunden: C — 48,84 p.C.; H — 4,68 p.C.

Die Entstehung dieser Verbindung lässt demnach keine andere Deutung zu, als dass im unkrystallisirbaren Hydrocinchonin $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ vier Wasserstoffatome durch ebenso viele NO_2 -Gruppen ersetzt worden sind.

In der Hoffnung, aus dieser Nitroverbindung durch

Reduction die entsprechende Amidoverbindung zu erhalten, unterwarf ich sie der Behandlung mit dem einzigen in diesem Falle anwendbaren Agens: Zinn und Salzsäure. — Wird die Lösung der Nitroverbindung in concentrirter Salzsäure mit granulirtem Zinn versetzt, so findet anfangs gar keine Wasserstoffentwicklung statt, dagegen erwärmt sich die Flüssigkeit höchst bedeutend. Ist die Reaction beendigt, so enthält die Lösung keine durch Wasser ausfällbare Substanz mehr, ein Zeichen, dass die Nitroverbindung vollständig in Reaction getreten ist. Leider sind aber die Eigenschaften des entstandenen Körpers derart, dass mir vorläufig eine genauere Untersuchung desselben unmöglich war. Entfernt man nämlich aus der stark verdünnten Lösung das Zinn mittelst Schwefelwasserstoff, filtrirt vom Schwefelzinn ab und sucht die goldgelbe Lösung zu concentriren, so färbt sich dieselbe immer dunkler, bis sie schliesslich schwarz gefärbt erscheint. Ebenso verhält sich dieselbe beim längeren Stehen. Der Versuch, durch Platinchlorid aus derselben die voraussichtlich entstandene Amidoverbindung als Platinverbindung zu isoliren, ergab ebenfalls ein negatives Resultat, indem dadurch kein Niederschlag hervorgerufen wird. Auch Alkalien bewirken keine Fällung, was beweist, dass bei der Reduction nicht etwa Cinchonin regenerirt wurde, was zwar unwahrscheinlich, jedoch nicht unmöglich gewesen wäre. Ich muss es demnach vorläufig noch unentschieden lassen, welcher Art die stattgefundene heftige Einwirkung des Reductionsmittels auf die Nitroverbindung ist.

Nachdem sich das unkrystallisirbare Hydrocinchonin in seinem Verhalten gegen Salpetersäure viel reactionsfähiger als das Cinchonin gezeigt hatte, welches bekanntlich von dieser nicht angegriffen wird, lag es nahe die Einwirkung von Chlor auf ersteres zu untersuchen.

Verhalten des unkrystallisirbaren Hydrocinchonins b) gegen Chlor.

Leitet man in eine salzsaure Lösung des Hydrocinchonin's einen Strom von Chlor, so beobachtet man

302 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

bald eine sehr starke Erwärmung derselben; nach vollendeter Reaction ist sie tief rothgelb gefärbt und verhält sich jetzt gegen Wasser ganz ebenso wie die Lösung der Nitroverbindung, d. h. sie wird dadurch gefällt. Der hierdurch entstehende voluminöse gelbliche Niederschlag ist wie die Nitroverbindung in concentrirten Säuren leicht löslich und wird durch Verdünnen dieser Lösung mit Wasser wieder abgeschieden. Ausserdem löst er sich aber mit Leichtigkeit in Alkohol, nicht aber in Aether und ist aus keiner Lösung krystallisirt zu erhalten. Behufs seiner Reindarstellung wurde der getrocknete Niederschlag mit absolutem Aether ausgewaschen (warum? davon später) und so analysirt:

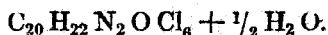
Chlorbestimmung durch Glühen mit Kalk:

0,3115 Grm. Substanz gaben 0,5081 AgCl, entspr. 40,12 p.C. Cl.

Verbrennung:

0,5916 Grm. Substanz gaben 0,2448 H₂O und 0,9827 CO₂, entspr. 4,59 p.C. H und 45,32 p.C. C.

Eine Hydratwasserbestimmung konnte wegen der leichten Zersetzbarkeit der Substanz in der Wärme nicht ausgeführt werden. Obige Zahlen ergeben die Formel



Dieselbe verlangt:

Berechnet: C — 45,45 p.C.; H — 4,35 p.C.; Cl — 40,34 p.C.

Gefunden: C — 45,32 p.C.; H — 4,59 p.C.; Cl — 40,12 p.C.

Der Körper leitet sich demnach vom Hydrocinchonin dadurch ab, dass sechs Wasserstoffatome durch eben so viele Chloratome ersetzt worden sind. Es geht hieraus hervor, dass das Hydrocinchonin eine grössere Affinität zu Chlor als zu Salpetersäure besitzt, wie dies ja auch das Cinchonin zeigt, welches wohl zwei Wasserstoffatome gegen Chlor, dagegen keines gegen die Gruppe (NO₂) austauschen kann.

Das in der Verbindung enthaltene Chlor scheint ziemlich fest gebunden zu sein, wenigstens ist dasselbe aus der alkoholischen Lösung der Substanz durch salpetersaures Silber nicht ausscheidbar.

Der besprochene Körper, welcher als sechsfach gechlortes Hydrocinchonin bezeichnet werden kann, ist jedoch nicht das einzige durch Einwirkung von Chlor auf unkrystallisirbares Hydrocinchonin entstehende Produkt, sondern es bildet sich hierbei neben dem Hydrocinchonin-Derivat auch noch ein Spaltungsprodukt desselben, dessen Entstehung eben so interessant als schwer zu deuten ist. — Wird die oben erwähnte gechlorte Flüssigkeit behufs der Fällung des sechsfach gechlorten Hydrocinchonins mit Wasser versetzt, so macht sich sofort ein eigenthümlicher aromatischer Geruch bemerkbar, welchen Ersteres in reinem Zustande nicht zeigt. Er rührt von einer in geringer Quantität beigemengten flüchtigen krystallinischen Substanz her, welche von dem nicht flüchtigen gechlorten Hydrocinchonin durch Destillation mit Wasserdämpfen leicht getrennt werden kann. Da jedoch bei dieser Trennungsweise letzteres zu einer schwarzen Masse zusammenbackt, hierbei den flüchtigen Körper offenbar einhüllt und daher ein sehr langes Destilliren nothwendig ist, so ist die wiederholte Behandlung des Gemenges beider Körper mit Aether, in welchem nur der flüchtige sich löst, vorzuziehen. Es ist hierbei nur darauf zu achten, dass der angewendete Aether frei von Alkohol ist, weil sonst das Gemenge zusammenbackt und so die Extraction sehr erschwert. Der ätherische Auszug hinterlässt beim Verdunsten eine Krystallmasse, welche durch Destillation mit Wasserdämpfen leicht und vollkommen gereinigt werden kann. Man erhält so die Verbindung in weissen Krystallflocken, welche in Alkohol sehr leicht, in Aether etwas schwerer, in Wasser aber nicht löslich sind, letzterem jedoch ihren Geruch verleihen. Aus ihren Lösungsmitteln krystallisirt die Substanz sehr leicht in feinen Nadeln, welche den Schmelzpunkt bei 135° zeigen. — Man erhält auf angegebene Weise ungefähr den 10. bis 15. Theil vom Gewicht des angewendeten Hydrocinchonins an diesem flüchtigen Körper, welche Ausbeute jedoch, wie es scheint, durch längere Einwirkung des Chlors nicht vermehrt wird.

304 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen

Die Analyse ergab folgende Resultate:

Verbrennung:

0,3138 Grm. Substanz gaben 0,0651 H_2O und 0,5192 CO_2 , entspr.
2,29 p.C. H und 45,12 p.C. C.

Chlorbestimmung:

0,1173 Grm. Substanz gaben 0,2284 AgCl , entspr. 48,16 p.C. Cl

Stickstoffbestimmung:

0,2165 Grm. Substanz gaben bei 15,4° und 753,5 Mm. 11,3 Cc. N.
entsprechend 5,04 p.C. N.

Diese Zahlen ergeben für die Körper die Formel $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$.
Berechnet: C—44,74 p.C.; H—2,37 p.C.; N—4,74 p.C.; Cl—48,13 p.C.
Gefunden: C—45,12 p.C.; H—2,29 p.C.; N—5,04 p.C.; Cl—48,16 p.C.

Die angegebene Formel ist die des vierfach gechlorten Cryptidins; (eines Homologen des Chinolins, von der Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$). — Auf welche Weise dieser Körper entsteht, muss ich bis jetzt noch unentschieden lassen. Entweder findet bei der Behandlung des Hydrocinchonins mit Chlor theilweise eine tiefergehende Zersetzung statt und halte ich dies für das Wahrscheinlichste, oder ist der Grund der Spaltung schon bei der Darstellung und Bildung des unkrystallisirbaren Hydrocinchonins zu suchen, worauf dessen eigenthümlicher, wenn auch sehr schwacher Geruch hinweisen würde. Versuche, die zu diesem Zwecke angestellt wurden, ergaben aber ein negatives Resultat, indem auf keine Weise direkt aus dem Hydrocinchonin ein flüchtiger, chinolinartiger Körper abgeschieden werden konnte, so dass das Vorhandensein eines solchen in jenem in hohem Grade unwahrscheinlich ist.

Jedenfalls involvirt aber die Entstehung des gechlorten Cryptidins auf genanntem Wege den Schluss, dass im Cinchonin ein Radikal mit 11 Kohlenstoffatomen enthalten sein muss. Ausserdem beweist sie die nahe Beziehung der Körper der Chinolinreihe zum Cinchonin, welche bis jetzt sich nur aus dem Grunde vermuthen liess, weil bei der trockenen Destillation von Cinchonin (und fast aller nicht flüchtiger Alkaloide) mit Kalihydrat die sogenannten Chinolinbasen entstehen, während die Bildung einer derselben auf angegebenem Wege keine andere als die genannte Deutung zulässt. —

Verhalten des unkrystallisirbaren Hydrocinchonins gegen c) Bromäthyl.

Wie schon bei der Besprechung des krystallisirten Hydrocinchonins $C_{20}H_{26}N_2O$ erwähnt wurde, bietet die Behandlung der Wasserstoffadditionsproducte des Cinchonins mit Bromäthyl ein besonderes Interesse dar. Ich unterwarf daher das unkrystallisirbare Hydrocinchonin ebenfalls der Einwirkung des Bromäthyls und zwar in der Weise, dass ich beide Körper in zugeschmolzenen Röhren auf 100° erhitzte. Die hierbei entstehende amorphe Masse ist, wie erwartet, in Wasser vollständig löslich, Beweis, dass sich aus der Basis ein Salz gebildet hat. Diese Lösung reagirt stark sauer, Ammoniak fällt daraus einen weissen, anfangs erdigen Niederschlag, welcher jedoch beim Abfiltriren, vermuthlich in Folge des oxydirenden Einflusses der Luft, sich zu bräunen und zusammen zu backen anfängt.

Da weder das Salz noch die daraus abgeschiedene Basis zur Krystallisation gebracht werden konnte, und die Fällbarkeit des ersteren durch Alkalien zeigte, dass die Aethylirung noch keine vollständige war, so wurde von einer Analyse dieser Körper abgesehen und die aus dem Salze gefällte Basis aufs Neue der Behandlung mit Bromäthyl unterworfen. In der That entstand auch hierbei wiederum ein Salz, was aus der Löslichkeit des entstandenen Productes in Wasser geschlossen werden muss. — Dasselbe ist jedoch ebenfalls nicht krystallisirbar; beim Versetzen seiner Lösung mit Ammoniak verhält es sich ebenso wie das besprochene Diäthyleinchonindibromid, indem erst nach längerer Zeit eine Dunkelfärbung und eine amorphe Ausscheidung stattfindet.

Da, wie gezeigt, alle aus dem unkrystallisirbaren Hydrocinchonin durch Einwirkung des Bromäthyls erhaltenen Substanzen nicht in analysirbarem Zustande erhalten werden konnten, so versuchte ich, aus dem letztgenannten, durch zweimalige Anwendung des Bromäthyls aus dem Hydrocinchonin erhaltenen Salz, durch Nitrirung ein ana-

lysirbares Derivat zu erhalten, indem ich von der Voraussetzung ausging, dass die im Hydrocinchonin durch die Gruppe (NO_2) ersetzbaren Wasserstoffatome, auch in den äthylirten Derivaten dieselbe Eigenschaft besitzen würden. In der That ist dies auch der Fall. — Behandelt man nämlich das zuletzt besprochene Salz mit concentrirter Salpetersäure, so resultirt ein Nitroderivat, welches ebenso wie das direkt aus dem Hydrocinchonin dargestellte sich nur in concentrirten Säuren löst und aus solcher Lösung durch Wasserzusatz als gelber Niederschlag gefällt wird. Es besitzt auch in seinem sonstigen Verhalten die grösste Aehnlichkeit mit Jenem, nur brennt es beim Erhitzen etwas weniger rasch ab und wird auch durch Ammoniak nicht roth gefärbt, was neben der Zusammensetzung das grösste Unterscheidungsmerkmal sein dürfte.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

Verbrennung:

0,4390 Grm. Substanz gaben 0,2190 H_2O und 0,7044 CO_2 , entsprechend 5,54 p.C. H und 43,75 p.C. C.

Brombestimmung:

0,3326 Grm. Substanz gaben 0,1653 AgBr, entsprechend 21,14 p.C. Br.

Stickstoffbestimmung:

0,1959 Grm. Substanz gaben bei $19,5^\circ$ und 754,5 Mm. 18,5 Cm. N, entsprechend 10,72 p.C. N.

Dies ergibt für den Körper die Formel $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_9\text{Br}_2$, welche nach der Entsehungsweise desselben $\text{C}_{20}\text{H}_{22}(\text{C}_2\text{H}_5)_4(\text{NO}_2)_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{Br}_2$ geschrieben werden muss. Dieselbe verlangt:

Berechnet: C—43,86 p.C.; H—5,48 p.C.; N—10,96 p.C.; Br—20,89 p.C.

Gefunden: C—43,75 p.C.; H—5,54 p.C.; N—10,72 p.C.; Br—21,14 p.C.

Obwohl bei der Darstellung dieser Nitroverbindung aus dem Hydrocinchonin die intermediären Producte, ihrer Eigenschaften wegen, nicht analysirt werden konnten, so kann man doch den Verlauf der genannten Reactionen sich leicht erklären.

Bei der Behandlung des Hydrocinchonins $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ mit Bromäthyl muss durch Ersetzung zweier Wasserstoffatome durch zwei Atome Aethyl zunächst die Verbindung $\text{C}_{20}\text{H}_{26}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HBr}$ entstehen; die aus die-

sem Salze durch Ammoniak gefällte Basis wird dann die Formel $C_{20}H_{26}(C_2H_5)_2N_2O$ besitzen. Wird diese wiederum mit Bromäthyl behandelt, so muss ein Ammoniumsalz von der Formel $C_{20}H_{26}(C_2H_5)_2N_2O + 2(C_2H_5Br)$ resultiren, welches durch Ammoniak nicht mehr gefällt werden kann. In dieser Verbindung erweisen sich nun vier Wasserstoffatome durch (NO_2) ersetzbar und die resultirende Nitroverbindung muss nach der Formel $C_{20}H_{22}(NO_2)_4(C_2H_5)_4N_2OBr_2$ zusammengesetzt sein, wie dies auch durch die Analyse derselben bestätigt wird. —

Um die Resultate der bis hierher geführten Untersuchung über Cinchonin und verwandte Verbindungen kurz zu wiederholen, so haben die Versuche mit Salzsäure ergeben, dass im Cinchonin, Chinin, Cinchonidin und wahrscheinlich auch im Chinidin, die Gruppe HO durch Chlor ersetzbar ist, und dass die bei dieser Behandlung entstehenden Körper mit grosser Energie das Chlor festhalten.

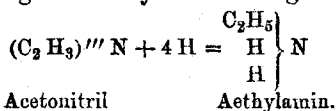
Durch die Eigenschaft des Chloreinchonids, das Chlor selbst gegen nascirenden Wasserstoff nur unvollkommen auszutauschen, dagegen mit demselben Additionsproducte zu liefern, wurde ich zu der Untersuchung des Verhaltens des Cinchonins gegen nascirenden Wasserstoff veranlasst.

Dieselbe zeigte, dass das Cinchonin fähig ist, sich mit zwei und mit vier Atomen Wasserstoff direct zu verbinden und hierbei sich in Körper umzuwandeln, welche ein resp. zwei durch Aethyl ersetzbare Wasserstoffatome enthalten. Der durch Addition von vier Wasserstoffatomen aus dem Cinchonin entstehende Körper (das unkrystallisirbare Hydrocinchonin) erweist sich als eine stärkere Basis als das Cinchonin und als viel reactionsfähiger als dieses, so dass aus demselben ausser einem Nitroderivat (mit $4NO_2$ Gruppen) und einem Chlorderivat (mit 6 Atomen Cl) sich auch Spaltungsproducte, welche der Chinolinreihe anzugehören scheinen, bilden können.

Das Cinchonin verhält sich demnach nascirendem Wasserstoff gegenüber wie eine Nitrilbase, und so z. B.

308 Zorn: Ueber Cinchonin u. verwandte Verbindungen.

analog dem Acetonitril, welches bekanntlich bei der gleichen Behandlung in Aethylamin übergeht.



Ebenso verhalten sich die aus dem Cinchonin hervorgehenden Wasserstoffadditionsproducte wie secundäre, beziehungsweise primäre Aminbasen, indem sie ein resp. zwei Wasserstoffatome gegen Aethyl austauschen können.

Die Auffassung des Cinchonins als Nitrilbase findet eine weitere Bestätigung durch die Thatsache, dass dasselbe keinen durch Aethyl ersetzbaren Wasserstoff enthält und sich mit Bromäthyl direct zu einer wohlcharakterisirten Ammoniumbase verbindet.

Auf bedeutende Schwierigkeiten stösst man aber bei der Frage, ob hierbei das Cinchonin von dem Typus $\text{R}'''\text{N}$, (wobei R''' ein dreiwertiges stickstoffhaltiges Radikal darstellt) oder von dem Typus $\text{R}^{\text{VI}}\text{N}_2$ abzuleiten ist. Bei der ersten Annahme ist wohl sein Verhalten gegen Bromäthyl, sowie gegen nascirenden Wasserstoff leicht zu erklären; dagegen steht mit derselben die anerkannte Zweisäurigkeit des Cinchonins, sowie die Zusammensetzung der aus seinen Wasserstoffadditionsproducten entstehenden äthylirten Derivaten in Widerspruch; bei der anderen Annahme dagegen müsste sich dasselbe nothwendiger Weise mit zwei Molekülen Bromäthyl zu einem Ammoniumsalz vereinigen, während dies erfahrungsmässig schon mit einem Molekül Bromäthyl stattfindet.

Es ist ersichtlich, dass diese Frage sich jetzt noch nicht entscheiden lässt und erst dann zur Lösung gelangen kann, wenn die Eigenschaften der Nitrile höherer Ordnung und die der sogenannten Amid-amine genauer bekannt geworden sind. — Jedenfalls aber dürfte ausser bei den Chinaalkaloiden auch bei den meisten anderen Alkaloiden der genannte Weg der Wasserstoffaddition sich als ein allgemeiner empfehlen, um über die Bindungsverhältnisse des Stickstoffs in denselben einigen Aufschluss zu erhalten, wobei auch noch, nach dem Verhalten des

Cinchonins zu schliessen, von den entstehenden Wasserstoffadditionsproducten eine grössere Zersetzbarkeit und selbst Spaltbarkeit sich erwarten liesse, und behalte ich mir daher dessen Anwendung auf die übrigen Chinaalkaloide einstweilen vor, hoffe aber in Bälde hierüber weitere Mittheilungen machen zu können. —

Zum Schlusse sei es mir vergönnt, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Kolbe, für das stete Interesse, das er meinen Arbeiten erwiesen und seinen Rath, mit dem er mich jederzeit unterstützt hat, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Ueber Nitrocarbol;

von

Dr. Reinhard Preibisch.

Da die in der Fettreihe bekannten Salpetrigsäureäther, mit reducirenden Mitteln behandelt, in Ammoniak und die betreffenden Alkohole zerfallen und somit nicht den eigentlichen Nitroverbindungen, die durch Wasserstoff nascens in Aminbasen übergehen, zugerechnet werden können, so beschränkte sich bis vor Kurzem die genaue Kenntniss eigentlicher in die Fettreihe gehöriger Nitroverbindungen auf das Chlorpikrin und das Nitroform mit den diesen nahe stehenden Körpern, und auf die Derivate des Acetonitrils. Alle diese Verbindungen entstehen nach complicirten Reactionen. Eine allgemein gültige Methode zur Einführung der Nitrogruppe, wie wir eine solche für die aromatische Reihe besitzen, war für die Fettreihe nicht bekannt.

Kolbe¹⁾ und Victor Meyer²⁾ gaben zuerst Methoden an, nach denen Nitroverbindungen der Fettreihe erhalten werden können: Kolbe stellte das Nitrocarbol durch Erhitzen von monochloressigsurem Kali mit salpe-

¹⁾ Dies Journ. [2] 5, 427.

²⁾ Ber. Berl. Chem. Ges. 1872, S. 399.