

*Nachschrift.*

Die von Herrn Götting dargestellten Verbindungen sollen ihren Eigenschaften nach weiter untersucht, desgleichen soll die Einwirkung der Jodalkyle auf Natriumnitromethan und Natriumnitropropan studirt werden.

Jena, August 1887.

A. Geuther.

Beiträge zur Kenntnifs der Chinaalkaloide;  
von O. Hesse.

(Eingelaufen den 20. Juni 1887.)

I. Zur Beurtheilung der optischen Bestimmung des Chinins  
und Cinchonidins.

Vor längerer Zeit machte ich den Vorschlag, man möchte zur Bestimmung des Chinins neben Cinchonidin die neutralen Tartrate der beiden Basen aus dem Alkaloïdgemisch darstellen, welches man bei der Analyse der Chinarinden erhält und diese bezüglich ihres optischen Verhaltens in saurer Lösung beobachten \*). Bei näherer Prüfung dieses Vorschlags, die ich alsbald vornahm, stellte sich jedoch heraus, dafs die Resultate durchaus nicht so ausfielen, wie erwartet wurde, was ich anfänglich dem Umstand zuschrieb, dafs die beiden Alkaloïde in ihren Lösungen kein constantes Drehungsvermögen zeigen und später, als auch dieser Thatsache Rechnung getragen war, aber gleichwohl der fragliche Mifsstand fort dauerte, dafs die aus der Rohmasse erhaltenen Tartrate eine mehr oder weniger gelb gefärbte Auflösung gaben \*\*).

\*) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 4, 693.

\*\*) Diese Annalen 182, 153.

Obwohl nun letztere Erscheinung bei ganz farblosem Tartrat in Wegfall kommt, wie z. B. bei dem aus Chininsulfat erhältlichen, so haben doch gerade die von de Vrij \*) und Koppeschaar \*\*) mitgetheilten Resultate, welche dieselben bei solchem Tartrat nach dem Verfahren von Oudemans \*\*\*) erzielten, nur zu deutlich erkennen lassen, daß auch bei absolut farbloser Lösung dieser Uebelstand fortbesteht und daher die auf optischem Wege erhaltenen Resultate ungenau sind. Namentlich findet man danach den Chiningehalt anscheinend *durchaus zu niedrig*.

Die Hauptursache dieses Defectes dürfte nun darin zu suchen sein, daß die fraglichen Tartrate nicht ein Gemenge von ausschließlich Chinin- und Cinchonidintartrat sind, wie vorausgesetzt wurde, sondern noch, je nach dem Ausgangsmaterial, die Tartrate von Hydrochinin, Hydrocinchonidin und vielleicht von noch anderen Alkaloiden enthalten und daß somit zur Bestimmung der Mengen der einzelnen Alkaloide neben einander eine Beobachtung nicht ausreicht. Ist z. B. Hydrochinin und Hydrocinchonidin gleichzeitig vorhanden, wie in dem aus manchen ostindischen Rinden erhältlichen Tartrat, so würden dann drei Beobachtungen vorzunehmen sein.

Ganz abgesehen von dieser Complication erwächst bei dieser Probe schon daraus ein nicht unerheblicher Fehler, als die aus Salzlösungen einfach durch Fällen mit Natrium- oder Kalinatriumtartrat und Nachwaschen mit etwas Wasser erhaltenen Tartrate bezüglich ihrer durch die Darstellung bedingten Qualität nicht auf gleiche Stufe gestellt werden können mit den zur Ermittlung der betreffenden optischen Constanten dienenden völlig reinen Präparaten. Um diese Gleichheit zu er-

---

\*) Pharmaceutical Record 7, 1886; Chemist and Druggist 378, 1886.

\*\*) Pharm. Journal and Transactions [3] 15, 809.

\*\*\*) Diese Annalen 182, 65.

reichen müßten dieselben aus kochendem Wasser umkrystallisiert werden, was indess nicht angeht, weil hierdurch das Verhältniß der Basen zu einander nicht unwesentlich alterirt wird. Zudem differiren fragliche Constanten, von verschiedenen Beobachtern ermittelt, nicht unbedeutend von einander, was beweist, daß noch andere Factoren, als die genannten, bei der optischen Analyse von Einfluß auf die betreffenden Resultate sein müssen. Als Constanten wurden nämlich ermittelt von :

bei der Concentration A : Oudemans Kerner u. Weller \*) Hesse \*\*)

für Chinintartrat — 215,7° — 216,3° — 216,6°

für Cinchonidintartrat — 131,3° — 132,8° — 134,6°

bei der Concentration B :

für Chinintartrat — 211,5° — 212,0° — 212,5°

für Cinchonidintartrat — 129,6° — 130,3° — 132,0°.

Oudemans giebt bei A aus — 215,3°, 215,6°, 215,8° und 216,0° als Mittel irrthümlich — 215,8° an. Trotz dieses Irrthums findet Oudemans das Drehungsvermögen des Chinins in den Controlversuchen im Mittel noch um 0,57° höher, so daß diese Constante auf — 216,37° zu erhöhen wäre. Fraglicher Werth würde sich dann zwischen dem von Kerner und Weller ermittelten und dem von mir beigebrachten einstellen. Nun fand Oudemans in einem zur Ermittlung seiner Constanten dienenden Versuche  $(\alpha)_D = -215,3^\circ$  und in einem Controlversuche für das Gemenge von Chinin- und Cinchonidintartrat ein Drehungsvermögen, welches sich für das Chinintartrat auf — 217,36° beziffert, somit eine Differenz von 2,06°, welche auf Cinchonidintartrat berechnet 2,44 pC.  $= \pm 1,22$  pC. ergibt. Hieraus würde folgen, daß man in einem Chinintartrat, das chemisch rein ist, 1,22 pC. Cinchonidintartrat finden kann und wiederum ein anderes für chemisch rein erklären, das bis zu 1,22 pC. Cinchonidintartrat enthält.

\*) Archiv für Pharmacie **225**, 118.

\*\*) Pharmaceutical Journal and Transactions [3] **16**, 1025.

Von ganz besonderer Bedeutung für fragliche Probe ist der Wassergehalt der Tartrate; denn enthalten dieselben hygroscopisches Wasser, so fällt die Ablenkung zu niedrig aus, und haben sie in Folge von Verwitterung Krystallwasser verloren, so ist die Ablenkung eine gröfsere. Beträgt beispielsweise die Menge des hygroscopischen Wassers oder der durch Verwitterung eingetretene Verlust 0,5 pC. und ist für das normale Gemisch  $(\alpha)_D = -200^\circ$ , so würde der betreffende Werth im ersteren Falle  $-201^\circ$ , im zweiten  $-199^\circ$  sein. Wird diese Differenz in Cinchonidintartrat übersetzt, so würde man im ersteren Falle 1,18 pC. Cinchonidintartrat zu viel, im zweiten ebensoviel zu wenig finden.

Nach Koppeschaar sollen diese Tartrate bei etwa  $30^\circ$  an der Luft nur hygroscopisches Wasser verlieren, keineswegs Krystallwasser; auch soll das Cinchonidintartrat in Gemeinschaft mit Chinintartrat abgeschieden nicht 2 Mol., sondern nur 1 Mol. Krystallwasser enthalten wie das Chinintartrat, dessen Formel ich nach Arppe's Bestimmungen im neuen Handwörterbuch für Chemie **2**, 549 zu  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, C_4H_6O_6 + H_2O$  angab. Obwohl später Oudemans diese Formel bestätigte, so berechtigten mich doch anderweitige Beobachtungen zu der Vermuthung, dafs dieselbe nicht richtig sei. In der That ergab mir die nähere Untersuchung dieses Salzes, dafs dasselbe nach der Formel  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, C_4H_6O_6 + 2H_2O$  zusammengesetzt ist. Von den beiden Moleculen Krystallwasser, die es enthält, entweicht das eine leicht bei  $120^\circ$ , das andere dagegen erst bei etwa  $140^\circ$ .

Es gaben nämlich :

- |      |          |          |                 |                 |                         |
|------|----------|----------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| I.   | 0,644 g  | Substanz | bei $140^\circ$ | 0,027 $H_2O$    | und dann 0,5007 Chinin. |
| II.  | 0,675 "  | "        | "               | 0,0265 $H_2O$ . |                         |
| III. | 0,3635 g | "        | "               | 0,0148 "        |                         |
| IV.  | 0,3355 " | "        | "               | 0,0138 "        |                         |
| V.   | 0,308 "  | "        | "               | 0,0115 "        |                         |
| VI.  | 0,2947 " | "        |                 | 0,689 $CO_2$    | und 0,1885 $H_2O$ .     |

	Berechnet für (C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> + 2 H <sub>2</sub> O	Gefunden					
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
2 H <sub>2</sub> O	4,29	4,19	3,92	4,07	4,08	3,73	—
Chinin	77,69	77,74	—	—	—	—	—
C	68,31	—	—	—	—	—	63,76
H	6,95	—	—	—	—	—	7,03.

Da also das Chinintartrat 2 Mol. Krystallwasser enthält, so kommt auch das Cinchonidintartrat, wenn es gleichzeitig mit Chinintartrat krystallisirt, nicht in Gefahr, sich mit nur 1 Mol. Wasser verbinden zu müssen. Koppeschaar stützt übrigens seine gegentheilige Behauptung auf die Resultate, welche er beim Trocknen der betreffenden Gemenge bei 120 bis 130° erhielt und glaubt die Richtigkeit derselben durch die optische Analyse bewiesen zu haben. Indefs enthalten fragliche Gemenge ebenfalls 2 Mol. Krystallwasser und beruht daher der von Koppeschaar auf optischem Wege erbrachte Beweis nur auf optischer Täuschung.

Zur Darstellung der gemischten Tartrate ging ich einerseits vom salzsauren Cinchonidin aus, andererseits theils vom Chininsulfat, theils vom salzsauren Chinin. Diese Salze wurden in bestimmten Mengen zusammen in heifser wässriger Lösung mit Seignettesalzlösung ausgefällt.

A. 42,5 pC. Chinin- und 57,5 pC. Cinchonidintartrat.

I. 0,912 g verloren im Exsiccator den größten Theil Krystallwasser, den Rest bei 130 bis 135°, insgesamt 0,044 H<sub>2</sub>O.

B. 24,7 pC. Chinin- und 75,3 pC. Cinchonidintartrat.

II. 0,913 g verloren im Exsiccator den größten Theil Krystallwasser, den Rest leicht bei 135°, insgesamt 0,044 H<sub>2</sub>O.

C. 13,2 pC. Chinin- und 86,8 pC. Cinchonidintartrat.

III. 0,361 g verloren bei 120 bis 125° 0,0155 H<sub>2</sub>O und dann bei 130° nichts mehr.

D. 84,4 pC. Chinin- und 15,6 pC. Cinchonidintartrat.

IV. 0,5565 g verloren im Exsiccator nichts, bei 120 bis 125° 0,012 H<sub>2</sub>O und dann bei 140° nochmals 0,0117 H<sub>2</sub>O, zusammen 0,0237 H<sub>2</sub>O.

	Berechnet für				Gefunden			
	A	B	C	D	I.	II.	III.	IV.
2 H <sub>2</sub> O	4,50	4,55	4,60	4,36	4,82	4,81	4,28	4,25.

Der Umstand, daß die Gesamttartrate das Krystallwasser rascher verlieren als das Chinintartrat, scheint dafür zu sprechen, daß dieselben fragliches Tartrat in Verbindung mit Cinchonidintartrat enthalten. Sobald der Gehalt der Tartrate an Chinintartrat einen gewissen Procentsatz (etwa 33 pC.) überschritten hat, genügt eine Temperatur von 120 bis 130° nicht mehr zum völligen Austrocknen derselben. Damit hängt auch zusammen, daß die bei der Analyse von vielen Officialis- und wohl allen Succirubarinden erhaltenen Tartrate ihr Krystallwasser bei 20° im Exsiccator fast vollständig verlieren, während das Chinintartrat für sich unter diesen Verhältnissen höchstens 1 Mol. H<sub>2</sub>O abgibt.

## II. Verbindungen von Chinin mit Cinchonidin.

Der Umstand, daß de Vrij \*) bei seiner Chinindisulfatprobe eine aus Aether erhaltene Krystallisation von Alkaloiden *wider besseres Wissen* \*\*) für reines Cinchonidin ausgab, offenbar in der Absicht, das unter meiner Leitung dargestellte Chininsulfat mit einer gewissen Menge Cinchonidinsulfat zu belasten und so dessen Qualität zu verdächtigen, machte es mir zur Pflicht, der Base näher zu treten.

Schon früher \*\*\*) hatte ich darauf hingewiesen, daß unter gewissen Verhältnissen das aus Aether erhaltene Cinchonidin etwa  $\frac{1}{3}$  seines Gewichtes an Chinin enthalte, nur mußte ich damals die Frage unerledigt lassen, ob diese Menge chemisch gebunden, oder vielleicht nur mechanisch beigemischt

\*) Pharmaceutisch Weekblad, Nr. 24, 1886.

\*\*) Pharmaceutical Record 3, 1886.

\*\*\*) Pharmaceutisch Weekblad, 10. Februari 1884.

sei. Die oben genannte Disulfatprobe \*) ergab mir, wie ich im *Pharmaceutical Journal and Transactions* [3], **17**, 485 zeigte, darüber den gewünschten Aufschluß.

Indem ich nämlich bestimmte Mengen Cinchonidinsulfat anwandte, fand ich anstatt der erwarteten Menge Cinchonidin in acht Versuchen das 1,48 bis 1,77 fache davon, im Mittel auf 100<sup>o</sup> Thl. angewandtes Cinchonidin 161 Thl. Diese Resultate ergaben klar und deutlich, daß es sich im vorliegenden Falle, in der Hauptsache wenigstens, um eine chemische Verbindung von Cinchonidin mit Chinin handelt. Würde sich alles Cinchonidin als Verbindung mit Chinin und zwar im Verhältniß von 2 Mol. : 1 Mol. ausgeschieden haben, so hätte man 155 Thl. erhalten müssen; es wurde meist etwas mehr erhalten, weil den Krystallmassen nicht selten mechanisch Chinin anhaftete, namentlich wenn die angewandte Menge

---

\*) Nach der bezüglichen Vorschrift von de Vrij soll man 5 g Chininsulfat in 12 cbcm Normalschwefelsäure lösen und die Lösung bis zur beginnenden Krystallhaut abdampfen u. s. w. Da sich diese Vorschrift als unpraktisch erwies, so habe ich sie, um sie den praktischen Verhältnissen anzupassen, dahin abgeändert, daß man fragliche Auflösung, ohne sie vorher abzdampfen, zur Krystallisation in einen unten verschlossenen Glastrichter ausgießen soll. Die Krystallisation (von Chinindisulfat) beginnt alsbald. Nach einigen Stunden wird der Verschlus des Trichters beseitigt, die Mutterlauge abgesaugt und die etwas zusammengedrückte Krystallmasse noch mit 3 cbcm kaltem Wasser tropfenweise nachgewaschen. Zur Mutterlauge werden dann 16 cbcm reiner Aether und 3 cbcm Ammoniak von 0,960 spec. Gewicht gegeben, dann die Alkaloide ausgeschüttelt und nach 24 Stunden die abgeschiedenen Krystalle gesammelt, welche, wenn der Gehalt des Chininsulfats an Cinchonidinsulfat nicht über 10 pC. beträgt, im Wesentlichen aus der Verbindung  $C_{20}H_{24}N_2O_4$ , 2  $C_{19}H_{22}N_2O$  bestehen. In meiner ursprünglichen Vorschrift habe ich einen Aether von 0,721 bis 0,728 spec. Gewicht verlangt; inzwischen habe ich gefunden, daß solcher Aether deshalb die Abscheidung der Cinchonidinverbindung bisweilen etwas beeinträchtigt.

Cinchonidin gering und so die in der Mutterlauge enthaltene Menge Chinin verhältnißmäfsig grofs war.

Da diese Chinincinchonidinverbindung in prächtigen Rhomboëdern krystallisirt, so war es leicht, sie durch Auslesen der Krystalle hinreichend analysenrein zu gewinnen. Die betreffenden Bestimmungen wurden auf optischem Wege ausgeführt, deren Resultate der Formel  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ,  $2 C_{19}H_{22}N_2O$  entsprachen.

	Berechnet	Gefunden		
Chinin	35,56	35,6	35,4	36,2
Cinchonidin	64,44	64,4	64,6	63,8.

Diese Verbindung bildet glasglänzende Rhomboëder und löst sich sehr schwer in Aether, anscheinend noch schwieriger in chininhaltigem. Bei längerer Behandlung mit kochendem Aether wird sie zersetzt, indem sich eine cinchonidinreichere Verbindung abscheidet, während Chinin und etwas Cinchonidin in Lösung gehen. Wird die Verbindung in verdünntem heissen Alkohol gelöst, so scheiden sich beim Erkalten desselben farblose Rhomboëder aus, welche nach  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ,  $7 C_{19}H_{22}N_2O$  zusammengesetzt sind.

	Berechnet	Gefunden
Chinin	13,6	13,7
7 Mol. Cinchonidin	86,4	86,3.

Letztere Verbindung wurde inzwischen von van der Sleen \*) erwähnt, der sie unter anderen Bedingungen erhielt. Nach meiner Meinung dürfte dieselbe dem käuflichen Cinchonidinsulfat zu Grunde liegen.

Von besonderem Interesse war es natürlich, die Verbindung  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ,  $2 C_{19}H_{22}N_2O$ , eventuell in ihren Verbindungen mit Säuren, in ihren Salzen kennen zu lernen.

*Neutrales Sulfat.* — Die Verbindung wurde in verdünnter Schwefelsäure gelöst und die Lösung in der Wärme

---

\*) De Indische Mercur, Nr. 5, 1887.



genau mit Ammoniak neutralisirt. Beim Erkalten schied sich das neutrale Sulfat in langen farblosen Nadeln ab, die sich bei 15° in 167 Thln. Wasser lösen.

I. 0,564 g gaben bei 120° 0,0825 H<sub>2</sub>O und 0,1605 SO<sub>4</sub>Ba.

II. 0,632 g „ „ 120° 0,0925 „

Die optischen Bestimmungen ergaben 64,8 Cinchonidin- und 35,2 Chininsulfat, resp. 63,2 Cinchonidin- und 36,8 Chininsulfat.

	Berechnet für
$[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, SO_4H_2 + 8H_2O] + 2[(C_{19}H_{22}N_2O)_2, SO_4H_2 + 6H_2O]$	
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, SO_4H_2 + 8H_2O$	35,9
$2(C_{19}H_{22}N_2O)_2, SO_4H_2 + 6H_2O$	64,1
3 SO <sub>3</sub>	9,68
20 H <sub>2</sub> O	14,53.

	Gefunden	
	I.	II.
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, SO_4H_2 + 8H_2O$	35,2	36,8
$2(C_{19}H_{22}N_2O)_2, SO_4H_2 + 6H_2O$	64,8	63,2
3 SO <sub>3</sub>	9,77	—
20 H <sub>2</sub> O	14,62	14,63.

	Berechnet für
$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, SO_4H_2 + 2[(C_{19}H_{22}N_2O)_2, SO_4H_2] + 18H_2O$	
18 H <sub>2</sub> O	13,27

Der Krystallwassergehalt der beiden zu ganz verschiedenen Zeiten dargestellten Präparate spricht deutlich dafür, daß das Chininsulfat in dieser Doppelverbindung mit 8 H<sub>2</sub>O figurirt, die es auch für sich enthält. Bei sehr starker Concentration der Lösung bilden sich derbe glänzende Nadeln, die anscheinend nach der zweiten Formel zusammengesetzt sind. Letztere Formen beobachtet man bisweilen bei der Darstellung von Chininsulfat aus gewissen ostindischen Rinden.

*Neutrales Tartrat.* — Durch Fällung der heißen wässrigen Lösung (1 : 30) mit überschüssiger Seignettesalzlösung wurde das neutrale Tartrat erhalten, dessen Zusammensetzung der Formel  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, C_4H_6O_6 + 2H_2O + 2[(C_{19}H_{22}N_2O)_2, C_4H_6O_6 + 2H_2O]$  entsprach.

0,6735 g lufttrockener Substanz gaben bei 120 bis 135° 0,029 H<sub>2</sub>O.

Ferner ergab die polarimetrische Bestimmung bei der Concentration

$$B \quad (\alpha)_D = -159,6^\circ.$$

	Berechnet	Gefunden
6 H <sub>2</sub> O	4,57	4,31
2[(C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> + 2 H <sub>2</sub> O]	66,6	65,7
(C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> + 2 H <sub>2</sub> O	33,4	34,3.

*Neutrales Oxalat* wurde durch Fällung des Sulfats in wässriger Lösung (1 : 50) mit überschüssigem Kaliumoxalat in langen farblosen Nadeln erhalten.

0,310 g lufttrockener Substanz gaben bei 120° 0,0405 H<sub>2</sub>O.

Ferner ergab das aus dem Oxalat erhaltene Tartrat bei der Concentration A  $(\alpha)_D = -181,6^\circ$ .

Hieraus folgt für das Oxalat ein Gehalt von 57,2 pC. (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub> + 6 H<sub>2</sub>O und 42,8 pC. (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub> + 6 H<sub>2</sub>O, entsprechend dem molecularen Verhältniss von 5 : 4. Ob dieses Verhältniss zwischen beiden Substanzen in diesem Falle in der Hauptsache vielleicht durch eine Verbindung  $\left. \begin{matrix} \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \\ \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \end{matrix} \right\}, \text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$  bedingt wird, mufs ich dahin gestellt sein lassen; thatsächlich wird aber bei dieser Fällung aus der angewandten Verbindung ein nicht unbedeutlicher Theil Cinchonidin abgeschieden, der in Verbindung mit Oxalsäure als leicht lösliches Salz in Lösung bleibt.

*Neutrales Chromat.* — Wird die heifse wässrige Lösung des Sulfats (1 : 80) mit neutralem chromsaurem Kalium in kleinem Ueberschufs vermischt, so krystallisirt beim Erkalten die Doppelverbindung des Chromats in langen gelben seidenglänzenden Nadeln. Dasselbe löst sich schwer in kaltem Wasser, Alkohol und Chloroform und enthält Krystallwasser, das bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator entweicht. Am Licht färbt es sich dunkel, ebenso bei etwa 80°.

I. 0,3375 g gaben im Exsiccator 0,044 H<sub>2</sub>O.

II. 0,5045 g     "     "     "     0,0625 H<sub>2</sub>O und 0,369 Alkaloid.

III. 0,2622 g gaben im Exsiccator 0,034 H<sub>2</sub>O, ferner 0,5335 CO<sub>2</sub> und 0,1455 H<sub>2</sub>O.

	Berechnet für
	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, CrO_4H_2 + 2[(C_{19}H_{22}N_2O)_2, CrO_4H_2] + 18H_2O$
18 H <sub>2</sub> O	12,92
Alkaloide	72,77
C	55,53
H	5,67.

	Gefunden		
	I.	II.	III.
18 H <sub>2</sub> O	13,03	12,38	12,97
Alkaloide	—	73,14	—
C	—	—	55,64
H	—	—	6,12.

Aus Vorstehendem ergibt sich somit, dafs sich bei der sogenannten Disulfatprobe das Cinchonidin in Verbindung mit Chinin abscheidet und dafs dieses Verhältnifs zwischen beiden Alkaloiden (1 Chinin, 2 Cinchonidin) fortbestehen kann, wenn sie sich mit Weinsäure, Schwefelsäure und Chrmsäure zu Neutralsalzen verbinden. Dieses Fortbestehen des fraglichen Verhältnisses ist indefs, wie ich noch beifügen möchte, zunächst durch die Concentration der Lösung bedingt, die selbst durch andere Salze veranlafst sein kann, so z. B. bei dem Tartrat durch einen Ueberschufs von Seignettesalz, bei dem Sulfat durch schwefelsaures Ammoniak u. s. w. Dieses Verhältnifs besteht daher auch weiter, wenn die Alkaloide bei einem Ueberschufs des betreffenden Fällungsmittels aus dem Sulfat in das Tartrat oder Chromat übergeführt werden, es wird aber sogleich alterirt, wenn z. B. versucht wird, das Sulfat aus kochendem Wasser umzukrystallisiren. In dem genannten Falle scheidet sich dann ein Salz ab, das chininreicher ist als das angewandte, während eine entsprechend gröfsere Menge Cinchonidin in der Mutterlauge bleibt. Dieser Umstand macht es daher auch möglich, dafs man, entgegen de Vrij's Behauptung, ein nur kleine Mengen Cinchonidinsulfat enthaltendes

Chininsulfat einfach durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser frei von Cinchonidin erhalten kann.

### III. Die neutralen Chromate einiger Chinaalkaloïde.

André \*) wies 1862 darauf hin, daß sich das neutrale Chininchromat vielleicht zur Trennung des Chinins von anderen Chinaalkaloïden eignen möchte. Neuerdings ist nun de Vrij \*\*), anscheinend angeregt durch einige von anderer Seite ausgeführte Versuche, nicht nur zu der gleichen Meinung gelangt, sondern hat ihr einen ganz bestimmten Ausdruck gegeben, indem er auf das ungleiche Verhalten dieser Basen zu Chromsäure ein Verfahren zur Bestimmung des Chinins und zum Nachweis von anderen Alkaloïden in demselben gründete, freilich ohne vorher diese Alkaloïde für sich und zusammen in ihrem Verhalten zu Chromsäure in neutraler Lösung näher geprüft zu haben. Wenigstens berechtigt zu letzterer Annahme die Behauptung de Vrij's, man könne nach fraglichem Verfahren im Chininsulfat nicht nur das vorhandene Cinchonidin bestimmen, sondern auch das Chinin selbst, und zwar mit einer Genauigkeit, welche der der optischen Methode fast gleich kommt \*\*\*).

Da die optische Methode als nicht zuverlässig bekannt ist, so schloß ich aus de Vrij's Behauptung, daß seine Chromatprobe mindestens ebenso wenig genüge als jene, was sich auch in der Folge bestätigt hat. So gab de Vrij für das Chromat die Formel  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, CrO_4H_2$  an, welche, wie ich †) zeigte, in  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, CrO_4H_2 + 2 H_2O$  abgeändert werden mußte. Ferner nimmt das Chininchromat alles

---

\*) Journ. de Pharm. 41, 341 (1862).

\*\*) Pharm. J. Transact. [3] 17, 505.

\*\*\* ) Pharmaceutisch Weekblad, Nr. 24, 1886.

†) Pharm. J. Transact. [3] 17, 585.

Hydrochinin auf, das im Chininsulfat enthalten ist, indem nämlich das Hydrochinin erst dann in der betreffenden Mutterlauge durch Fällung nachzuweisen ist, sobald dasselbe über 8 pC. beträgt, während das Chininsulfat nach meinen bisherigen Erfahrungen nur bis zu etwa 4 pC. Hydrochininsulfat enthält. Endlich nimmt das Chininchromat mehr oder weniger Cinchonidin in Form einer Doppelverbindung auf \*).

Allerdings bildet das Cinchonidin für sich mit Chromsäure ein in Wasser sehr leicht lösliches Salz, allein wenn eine gewisse Menge Chinin zugegen ist, oder wenn man die S. 139 beschriebene Doppelverbindung von Chinin- und Cinchonidinsulfat anwendet, so erzeugt in solcher Lösung neutrales Kaliumchromat die Fällung einer Verbindung von Chinin- und Cinchonidinchromat, die nicht nur schwer löslich in kaltem Wasser ist, sondern auch die Eigenschaft besitzt, mit neutralem Chininchromat zusammen zu krystallisiren. Es hängt daher bei dem Chininsulfat viel von der Gegenwart des fraglichen Sulfats ab, wie viel Cinchonidin in die Chromatfällung mit übergeht.

Ganz ebenso wie Cinchonidin verhalten sich Hydrocinchonidin und Homocinchonidin. Dagegen bilden Cinchonin und Hydrocinchonin keine Doppelchromate mit Chinin; sie bleiben auch, da sich ihre neutralen Chromate ziemlich leicht in kaltem Wasser lösen, in der betreffenden Mutterlauge. Schlickum giebt zwar die Löslichkeit des neutralen Cinchoninchromats zu 1 : 2000 an, jedoch beruht diese Angabe entschieden auf einem Irrthum. Wird schwefelsaures Cinchonin in heifser wässriger Lösung (1 : 100) mit neutralem Kaliumchromat vermischt, so scheidet sich beim Erkalten nur eine dem Löslichkeitsverhältnifs von 1 : circa 180 entsprechende Menge Cinchoninchromat ab. Dasselbe zersetzt sich aber oft

---

\*) Pharm. J. Transact. [3] 17, 665.

schon in der betreffenden Mutterlauge, namentlich aber später beim Trocknen an der Luft, hauptsächlich in saures Chromat und freies Cinchonin. Die gleiche Zersetzung findet auch statt, wenn das Chromat mit reinem Wasser zusammengebracht, insbesondere damit erwärmt wird.

Auch das Conchinin und Hydroconchinin bilden mit Chinin keine Doppelchromate. Ihre Chromate sind anscheinend noch löslicher als jene der Cinchoningruppe und noch schwieriger rein zu erhalten, insofern sie sich im hohen Grade lichtempfindlich zeigen. Zudem krystallisiren sie nicht in Nadeln, wie die neutralen Chromate der vorerwähnten Basen, sondern in bisweilen sehr flächenreichen Tafeln.

Das Conchininsalz, welches ich in besonders schönen grossen gelben Tafeln erhalten habe, enthält in dieser Form 6 Mol. Krystallwasser, welche im Exsiccator leicht entweichen. Schon beim mässigen Erwärmen zersetzt es sich und wird am Lichte alsbald schwarz.

I. 0,293 g gaben im Exsiccator 0,0368 H<sub>2</sub>O.

II. 0,264 g " " " 0,0335 "

	Berechnet für	Gefunden	
	(C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , CrO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	I.	II.
6 H <sub>2</sub> O	12,34	12,55	12,71.

Wird das krystallwasserhaltige Salz einer Temperatur von 60 bis 80° ausgesetzt, so entweicht das Krystallwasser oft explosionsartig, aber gleichzeitig findet dann weitere Zersetzung des Salzes statt.

Läfst man die von diesen Krystallen getrennte Mutterlauge längere Zeit vor Licht geschützt stehen, so bilden sich in derselben farblose sechsseitige Tafeln von Conchinin, während sich dunkelgelbe nadelförmige Krystalle des sauren Chromats abscheiden.

Diese Bildungen sind indeß nicht strikt an die Zeitdauer gebunden, sie treten bisweilen schon bei Beginn des Versuchs

auf. Aehnliches läßt sich auch beim Cinchonidin, Hydrocinchonidin, Homocinchonidin, Cinchonin und Hydrocinchonin beobachten. Diese Thatsachen sind daher insgesamt nicht geeignet, für die Chromatprobe, die von de Vrij mit so großem Nachdruck der Pariser Academie der Medicin mitgetheilt wurde, irgend welches Vertrauen zu erwecken.

#### IV. Verbindungen von Chinin mit Conchinin und Hydroconchinin.

Wood und Barret\*) beschrieben vor mehreren Jahren eine Verbindung von Chinin mit Conchinin, die am leichtesten in der Weise dargestellt werden könne, daß man zu einer Auflösung von ein Theil reinem Chinin in 30 bis 40 Th. Aether die gesättigte ätherische Lösung einer gleichen Menge Conchinin hinzubringt. Die fragliche Verbindung scheide sich sofort und in reichlicher Menge aus, da sich dieselbe wesentlich schwerer in Aether löse als beide Bestandtheile derselben für sich. Später geben genannte Chemiker\*\*) an, daß sie über die Bildung dieser Verbindung früher nicht im Klaren gewesen seien und geben nun zwei Vorschriften an, nach denen die fragliche Verbindung sicher zu erhalten sei.

Da ich diese Verbindung nach der früheren Vorschrift nicht erhalten konnte\*\*\*), insofern als nicht die in Aussicht gestellte Abscheidung eintrat, so habe ich die bezüglichlichen Versuche wiederholt, konnte jedoch auch jetzt nicht sofortige Abscheidung dieser Verbindung bemerken. Allein nach mehrstündigem Stehen der Mischung im geschlossenen Gefäß schied sich thatsächlich etwas von dieser Verbindung ab, von welcher noch mehr beim Verdunsten der Lösung erhalten wurde.

---

\*) Chemical News **45**, 6.

\*\*) Daselbst **48**, 4.

\*\*\*) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 60.

Sehr leicht erhält man diese Verbindung, wenn man 0,5 g verwittertes Chininsulfat und 0,5 g Conchininsulfat zusammen in angesäuertem Wasser löst, die etwa 12 bis 15 cbcm betragende Lösung mit 20 cbcm Aether vermischt, dazu einen kleinen Ueberschuß Ammoniak bringt und das Ganze gut durchschüttelt. Aus der sich jetzt absondernden Aetherlösung scheidet sich die Verbindung alsbald in concentrisch gruppirten weissen Nadeln ab, die nach einigen Stunden gesammelt werden können, da bis dahin die Krystallisation beendet ist.

Bezüglich der Zusammensetzung und der Eigenschaften dieser Verbindung kann ich nur die von Wood und Barret gemachten Angaben bestätigen.

Eine Verbindung ähnlicher Art entsteht unter analogen Verhältnissen aus Chinin und Hydroconchinin. Dieselbe bildet zarte weisse Nadeln, läßt sich aus Aether und Alkohol umkrystallisiren, löst sich kaum in Wasser und wird, wenn man versucht das neutrale Sulfat davon darzustellen, in ihre beiden Componenten zersetzt.

0,465 g lufttrockene Verbindung gaben 0,0313 H<sub>2</sub>O und 0,266 Chinintartrat.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{20}H_{24}N_2O_2$ , $C_{20}H_{26}N_2O_2 + 2\frac{1}{2}H_2O$	
$2\frac{1}{2}H_2O$	6,47	6,73
Chinin	46,61	44,31.

#### V. Verbindungen der Piperonylsäure mit den Alkaloiden der Cinchonidingruppe.

Zur Ergänzung der früheren Mittheilung über Piperonylsäure\*) habe ich noch die Verbindungen dieser Säure mit den Alkaloiden der Cinchonidingruppe dargestellt und untersucht.

*Cinchonidinsalz.* — Wird die heisse wässerige Lösung

---

\*) Diese Annalen **199**, 63.



des Chlorhydrats mit einer Lösung von piperonylsaurem Kalium vermischt, so trübt sich dieselbe schwach milchig und scheidet alsbald das Cinchonidinsalz in farblosen Nadeln ab, die sich leicht in Chloroform lösen, wenig in kaltem, leicht in heissem Wasser und kein Krystallwasser enthalten.

0,395 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0,253 Cinchonidin.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{19}H_{22}N_2O, C_3H_6O_4$	
Cinchonidin	63,91	64,05.

*Homocinchonidinsalz.* — Dasselbe wird in ähnlicher Weise wie das vorstehende Salz dargestellt. Es krystallisirt in langen zarten seideglänzenden Nadeln, die sich leicht in Chloroform lösen, wenig in kaltem Wasser.

0,354 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 0,2265 Homocinchonidin.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{19}H_{22}N_2O, C_3H_6O_4$	
Homocinchonidin	63,91	63,98.

*Hydrocinchonidinsalz.* — Dasselbe in analoger Art erhalten bildet ein farbloses Harz, das allmählich krystallinisch zu werden scheint. Es löst sich leicht in Wasser und Chloroform.

## VI. Verhalten einiger Chinaalkaloide zu Schwefelsäure.

Pasteur\*) zeigte, dafs sich beim 3 bis 4stündigen Erhitzen der Sulfate vom Chinin, Cinchonidin, Conchinin und Cinchonidin mit etwas Wasser und Schwefelsäure auf 120 bis 130° die betreffenden Basen in Isomere umsetzen, so zwar, dafs aus Chinin und Conchinin Chinicin und aus Cinchonidin und Cinchonin Cinchonicin entsteht. Die gleichen Umwandlungen sollen sich vollziehen, wenn man die Salze dieser Basen einfach schmelze; allein bei diesem Procefs bleibe die Verwandlung der fraglichen Basen nicht immer bei der Bil-

\*) Compt. rendus **37**, 110.

dung dieser Isomeren stehen, sondern gehe weiter, sofern die Schmelztemperatur eine hohe sei.

Ich habe nun vor etwa 10 Jahren gezeigt, dafs durch Schmelzen von Chinin und Conchinindisulfat in der That Chinicin entsteht und ingleichen bei Anwendung von Cinchonidin- und Cinchonindisulfat Cinchonicin\*\*). Von Interesse war es, in dieser Beziehung noch nachträglich das Chinin- und Cinchonidinsulfat zu untersuchen. Beide Salze schmelzen ziemlich leicht; wird die Schmelze auf 140 bis 145° erhitzt, so färbt sich zwar die Masse gelb, allein es bildet sich weder Chinicin noch Cinchonicin. Wird die betreffende Schmelze in heifsem Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak neutralisirt, so krystallisirt in dem einen Fall Chininsulfat, in dem andern Cinchonidinsulfat.

Vom Vergleiche mit Conchinin resp. mit Cinchonin wurde abgesehen, da krystallisirbare Tetrasulfate von diesen Basen nicht erhältlich sind.

Werden die Sulfate des Chinins und Conchinins mit 25 pC.  $\text{SO}_4\text{H}_2$  haltender Schwefelsäure in dem Verhältnifs von 1 : 8 in geschlossenem Rohr etwa 6 bis 8 Stunden auf 140° erhitzt, so ist zwar der betreffende Röhreninhalt alsdann etwas gelb gefärbt, allein die Basen sind dann noch in ihrer Hauptmenge unverändert. Von Chinicin bildet sich dabei nicht die leiseste Spur.

Anders verhalten sich in dieser Beziehung Cinchonidin und Cinchonin. Erstere Base geht dabei in Homocinchonidin über, letztere in der Hauptsache in eine Base, die ich entsprechend Homocinchonin nenne. Ausserdem bildet sich noch eine amorphe Base, die verschieden von Cinchonicin, wahrscheinlich identisch mit Dicinchonin ist.

---

\*) Diese Annalen 178, 244.

Was die Bezeichnung Homocinchonin anbelangt, so habe ich dieselbe früher für das aus China Palton dargestellte Cinchonin gebraucht. Ich glaube, dafs diese Bezeichnung correct war, wenn ich auch zugebe, dafs jene Base zum Theil aus gewöhnlichem Cinchonin bestand. Das Homocinchonin, das sich jetzt leicht rein darstellen läfst, gleicht im hohen Grade dem Cinchonin; es bildet wie dieses ein neutrales Sulfat, das nach  $(C_{19}H_{22}N_2O)_2, SO_4H_2 + 2H_2O$  zusammengesetzt ist, ein Chlorhydrat  $C_{19}H_{22}N_2O, HCl + 2H_2O$ , das in kleinen Nadeln krystallisirt. Wesentlich verschieden ist dagegen das saure Chloroplatinat  $C_{19}H_{22}N_2O, PtCl_6H_2 + 2H_2O$ , das einen gelben flockigen Niederschlag bildet.

Werden die Sulfate der vorgenannten vier Basen, anstatt sie mit 25 procentiger Säure zu erhitzen, bei gewöhnlicher Temperatur in concentrirter Schwefelsäure (etwa 1 : 10) gelöst, so findet durchaus eine Umlagerung dieser Basen statt. Es bilden sich neue Alkaloide, die ich als Isobasen der angewandten bezeichne.

Von diesen Körpern wird das *Isochinin* aus saurer wässeriger Lösung in weissen amorphen Flocken gefällt. Es bildet mit Schwefelsäure ein neutrales Salz, das in kleinen farblosen Nadeln krystallisirt und dessen Lösung durch Seignettesalz nicht gefällt wird.

Das *Isoconchinin* löst sich leicht in Aether und krystallisirt daraus in langen Nadeln. Sein neutrales Sulfat  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2, SO_4H_2 + 8H_2O$  krystallisirt in derben glänzenden Nadeln, sein saures Chloroplatinat  $C_{20}H_{24}N_2O_2, PtCl_6H_2 + 3H_2O$  ist ein gelber flockiger Niederschlag.

Das *Isocinchonidin* krystallisirt in farblosen, bei 235° schmelzenden Blättchen. Es löst sich sehr schwer in Aether, leicht in Alkohol und Chloroform. Sein neutrales Sulfat scheint schwierig zu krystallisiren; es giebt in wässeriger Lösung mit Seignettesalz keine Fällung.

Das *Isocinchonin* endlich löst sich sehr leicht in Aether. Beim Verdunsten der Aetherlösung bleibt ein amorpher Rückstand zurück, der jedoch nach kurzer Zeit strahlig-krystallinisch erstarrt.

Verschieden zu Schwefelsäure verhalten sich die natürlichen Hydride dieser Basen. Wie ich an anderem Orte gezeigt habe, geht das Hydrochinin beim Schmelzen des Disulfats in Hydrochinicin über; beim Schmelzen von Hydroconchinindisulfat bildet sich dagegen Hydroconchinicin. Die erstere Base dreht die Ebene des polarisirten Lichts schwach nach links, die andere dagegen nach rechts. Dem entsprechend bildet sich aus Hydrocinchonin Hydrocinchonicin und aus Hydrocinchonidin eine diesem ähnliche amorphe Base, die aber nach links dreht und nachträglich als Linkshydrocinchonicin bezeichnet werden mag. In wie weit 25 procentige Schwefelsäure auf diese Basen beim Erhitzen von Einfluss ist, habe ich noch nicht geprüft; vermuthlich wirkt sie gar nicht ein. Bezüglich des Verhaltens zu concentrirter Schwefelsäure hat sich dagegen ergeben, dass sich aus Hydrochinin Hydrochininsulfonsäure bildet und aus Hydrocinchonidin Hydrocinchonidinsulfonsäure  $C_{19}H_{23}N_2O \cdot SO_3H$ , wie an anderem Orte schon angegeben. Inzwischen ist mir auch die Darstellung der Hydroconchininsulfonsäure  $C_{20}H_{25}N_2O_2 \cdot SO_3H$  gelungen, die mit 5 Mol.  $H_2O$  in zarten weissen Nadeln krystallisirt und sich sehr leicht in Wasser (namentlich in kochendem) löst, nicht in Aether. Weniger energisch verläuft fragliche Reaction bei Hydrocinchonin; ob sich auch hier eine Sulfonsäure oder ein anderer Körper bildet, konnte noch nicht entschieden werden. Auf diesen Punkt gedenke ich später zurückzukommen; ich werde dann auch über die im Vorstehenden aufgezählten neuen Körper ausführlich berichten.

---