

### 95. Franz Erben: Über Kupfer-chinin-Verbindungen.

[Aus d. Privatlaborat. d. Verfassers u. d. Institut für Medizin. Chemie d. Univ. Wien.  
(Eingegangen am 8. Dezember 1924.)

Pharmakodynamische Erwägungen veranlaßten mich zum Studium von Kupfer-chinin-Verbindungen. Da die Doppelsalze, z. B. Chinindichlorid-Kupferchlorid, bezüglich der Kupfer-Komponente nicht anders als das einfache Kupfersalz wirken, war es erforderlich, andere Bindungen zu suchen, bei denen besonders die eiweißfällende Wirkung wegfällt oder wenigstens verzögert ist.

Auf einfache Weise, durch Schütteln einer Lösung von Chininbase in Chloroform mit einer von Säure-Ionen freien Kupferoxyd-Ammoniak-Lösung, eventuell mit Zusatz von etwas Natronlauge, gelang es nun, komplexe Bindungen der Chininbase mit Kupferhydroxyd darzustellen.

In diesen Verbindungen, die Cuprichine heißen mögen, ist das Kupfer mit  $H_2S$  in saurer Lösung fällbar. Das Verhältnis des Alkaloids zum Kupfer ist wechselnd wie beim Cupriammonium. Die Bindungen, welche 1 Cu auf 4 oder mehr Moleküle der Base enthalten, sind rötlich und haben fast dieselben Löslichkeitsverhältnisse wie die Chininbase. Die Verbindung von 1 Cu auf 2 Chinin ist bräunlich, als Hydrat grün, noch alkohol-löslich, die von 1 Cu auf 1 Chinin grün, alkohol-unlöslich, aber noch chloroform-löslich.

Die salzsauren Salze dieser Cuprichine sind leicht wasser-löslich und gelb, wie das Chinindichlorid-Kupferchlorid-Doppelsalz, unterscheiden sich aber von diesem dadurch, daß die wäßrige Lösung ohne oder mit kleinerem oder größerem Überschuß von freier Säure gelb ist, während die wäßrige Lösung des Doppelsalzes lichtblaugrün ist, sowohl bei hohem wie niedrigem Kupfergehalt, als auch ohne oder bei Anwesenheit von mehr oder weniger freier Säure. Die salzsauren Cuprichine enthalten auf 1 N 1 Cl, sind also Dichlorhydrate, ihre wäßrige Lösung ist bezüglich des Eiweiß-Fällungsvermögens günstiger als die blauen Lösungen des erwähnten Doppelsalzes. Dazu kommt aber noch, daß die Cuprichine Salzbildung mit den verschiedensten Säuren erlauben, sodaß es voraussichtlich gelingen wird, durch die Wahl einer geeigneten Säure der eingangs aufgestellten Forderung voll zu entsprechen.

#### Beschreibung der Versuche.

Die verwendete Kupferlösung wird durch Lösen von säure-ionen-frei gewaschenem Kupferhydroxyd in konz. wäßrigem Ammoniak erhalten. Sie enthält  $1-1\frac{1}{3}\%$  Cu. Als Lösungsmittel für die Chininbase ist Alkohol und Chloroform geeignet. Wird Alkohol verwendet, so wird die Kupferlösung mit der Chininlösung in solchem Verhältnis gemischt, daß sie nach Umschütteln klar ist, etwa 100 ccm Kupferlösung auf 6 g Chininbase in 80 ccm Alkohol von 96%. Die durch Zusatz von wenig Wasser auftretende durchscheinende Trübung scheidet sich nach 24 Stdn. als gelatinös aussehende, rotviolette Masse aus. Weiterer Wasserzusatz zur klargewordenen überstehenden Flüssigkeit bewirkt gleiche neue Fällung.

Eine mittlere solche Fällung (a) enthielt 1.71% Cu und 8.45% N, entsprechend 1 Cu(OH)<sub>2</sub> auf 10 Chinin (ber. 1.90% Cu und 8.39% N).

16.37 mg Sbst.: 0.28 mg Cu. — 2.47 mg Sbst.: 0.1882 ccm N (22°, 730 mm).

Wird Chloroform als Lösungsmittel für die Chininbase verwendet, so wird diese Lösung mit der Kupferlösung kräftig geschüttelt. Erstere wird

rotviolett, die zurückbleibende rötliche Masse (b) mit 2.33% Cu entsprach einem Komplex von 1 Cu(OH)<sub>2</sub> auf 8 Chinin (ber. 2.36% Cu). Zusatz von Lauge befördert die Kupferübertragung so, daß ein Rohprodukt (c) mit 4.3% Cu erhalten wurde, entsprechend 1 Cu(OH)<sub>2</sub> auf 4 Chinin (ber. 4.55% Cu), das kupferreichste Cuprichin noch von rötlicher Farbe. Die kupferärmeren Verbindungen lassen sich durch Extraktion mit absol. Äther und eine Spur Alkohol enthaltendem Äther in dieses umwandeln. Trotz dieses Verhaltens zeigen die folgenden Analysenresultate doch die Gesetzmäßigkeit der Bindung durch die auffällige Übereinstimmung mit den Komplexformeln.

Nr. 1 ist Rohprodukt (b). Schmp. 173°.

Nr. 2 ist durch Extraktion mit absol. Äther und neuerliche Extraktion mit Äther und Spur Alkohol aus (a) erhalten. Schmp. 173°.

Nr. 3 durch kurze Extraktion mit absol. Äther aus (c) erhalten. Schmp. 179°

	Nr. 1 für Cu(OH) <sub>2</sub> , (C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> (2691)		Nr. 2 für Cu(OH) <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> (2043)		Nr. 3 für Cu(OH) <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> (1394)	
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
C	71.04	71.35	70.15	70.49	69.20	68.86
H	6.80	7.28	6.86	7.20	7.24	7.10
N	8.71	8.32	8.64	8.23	8.46	8.03
Cu	2.33	2.36	3.10	3.11	4.83	4.55

Nr. 1: 5.53 mg Sbst.: 14.40 mg CO<sub>2</sub>, 3.36 mg H<sub>2</sub>O. — 2.89 mg Sbst.: 0.2254 ccm N (21°, 731 mm). — 22.475 mg Sbst.: 0.534 mg Cu. — 15.965 mg Sbst.: 0.364 mg Cu.

Nr. 2: 6.30 mg Sbst.: 16.20 mg CO<sub>2</sub>, 3.86 mg H<sub>2</sub>O. — 7.085 mg Sbst.: 0.556 mg N (27°, 735 mm). — 12.003 mg Sbst.: 0.371 mg Cu. — 13.354 mg Sbst.: 0.415 mg Cu.

Nr. 3: 6.41 mg Sbst.: 16.26 mg CO<sub>2</sub>, 4.15 mg H<sub>2</sub>O. — 4.01 mg Sbst.: 0.3068 ccm N (20°, 721 mm). — 23.944 mg Sbst.: 1.158 mg Cu.

Alle diese Körper sind licht rotviolett, mit steigendem Kupfergehalt etwas dunkler, ihre Schmelzpunkte liegen etwas höher als der der Chininbase. Die Löslichkeit ist der des Chinins gleich, bis auf ihre Unlöslichkeit in Äther. Alkohol und Chloroform lösen mit rotvioletter Farbe, Schwefelkohlenstoff und Glycerin mit gelber, die übrigen mit grüner. Die Dichlorhydrat enthalten auf je 1 N 1 Cl, sind in Wasser mit gelber Farbe sehr leicht löslich, hygroskopisch. Sie sind auch in Alkohol, Aceton leicht, in Chloroform, Schwefelkohlenstoff schwer löslich, in Äther, Benzol, Benzin unlöslich. Ihr Schmelzpunkt ist etwas höher als der des Chinin-Dichlorhydrates (208°), z. B. das von Nr. 1 schmilzt bei 214°.

Wird Nr. 3 weiter mit alkohol-haltigem Äther extrahiert, so schlägt die Farbe in Grün um. Der grün gewordene Rückstand läßt sich durch Alkohol in zwei Fraktionen trennen, die alkohol-lösliche ist mit Krystallwasser grün, ohne solches bräunlich, die alkohol-unlösliche ist grün.

Die Analysen sprechen für eine Verbindung von 1 Cu(OH)<sub>2</sub> auf 2 bzw. 1 Chinin.

Alkohol- lösliche Fraktion a)	für Cu(OH) <sub>2</sub> , (C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (745.9)		Alkohol- unlösliche Fraktion b)	für Cu(OH) <sub>2</sub> , C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (421.7)	
	gef.	ber.		gef.	ber.
C	64.9	64.3	55.5	56.9	
H	6.6	6.7	5.6	6.2	
N	8.0	7.5	7.1	6.6	
Cu	8.46	8.5	14.7	15.0	

Schmp. 88° (als Hydrat),

Schmp. 192° (krystallwasserfrei).

Schmp. 220°.

a) 5.605 mg Sbst.: 13.35 mg CO<sub>2</sub>, 3.33 mg H<sub>2</sub>O. — 5.15 mg Sbst.: 0.3636 ccm N (19°, 736 mm). — 17.854 mg Sbst.: 1.51 mg Cu.

b) 5.61 mg Sbst.: 11.41 mg CO<sub>2</sub>, 2.80 mg H<sub>2</sub>O. — 3.135 mg Sbst.: 0.1952 ccm N (19°, 738 mm). — 17.345 mg Sbst.: 2.549 mg Cu.

Die Löslichkeit der alkohol-löslichen Fraktion entspricht der der rötlichen Cuprochine, der alkohol-unlösliche Körper ist auch in Äther, Aceton, Benzin unlöslich, in Chloroform löslich, in Benzol und Schwefelkohlenstoff schwer löslich. Die Dichlorhydrate beider sind gelb, leicht in Wasser mit gelber Farbe löslich, löslich in Alkohol, Chloroform, Aceton, unlöslich in Äther, Benzin, Benzol, das eine (1 Cu:2 Chinin) in Schwefelkohlenstoff schwer, das andere (1:1) unlöslich.

Die mitgeteilten Mikroanalysen (nach Pregl) sind in dankenswerter Weise von den HHrn. E. Philippi und H. Lieb, beide in Graz, ausgeführt worden.

Die Arbeit ist mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation ausgeführt worden.

### 96. E. Wedekind und H. Uthe: Über die Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit eines optisch-aktiven Amin-ammoniumnitrates von der Anwesenheit primärer, sekundärer und tertiärer Amine.

(52. Mitteilung über das asymmetrische Stickstoffatom<sup>1</sup>.)

[Aus d. Chem. Institut d. Forstl. Hochschule Hann.-Münden.]

(Eingegangen am 14. Januar 1925.)

Vor einiger Zeit hat der eine von uns an anderem Orte<sup>2</sup>) kurz über einige Beobachtungen berichtet, die auf eine doppelte Umsetzung zwischen zwei quartären Ammoniumsalzen in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln schließen ließen: an sich nicht zerfallende und somit auch nicht zur Racemisation in Chloroformlösung neigende Nitrate vom Typus (a)(b)(c)(d)N.NO<sub>3</sub> verlieren ihre optische Drehung auf Zugabe eines ebenfalls in Chloroform löslichen Halogenides, und zwar unabhängig davon, ob es sich um Salze von quartären, tertiären oder sekundären Basen handelt; nicht leitende Alkylhaloide, wie Äthyljodid, Allyljodid usw. rufen diesen Effekt nicht hervor. Der Vorgang kann nicht nur polarimetrisch, sondern auch titrimetrisch durch Beobachtung der zeitlichen Verminderung des Halogen-Titers, sowie durch Leitfähigkeitsmessungen verfolgt werden. Die Anfangsgeschwindigkeit ist von der Größenordnung der Zerfallsgeschwindigkeit des betreffenden asymmetrischen Ammoniumhalogenides in chloroformischer Lösung. Letzteres muß also durch Umsetzung des Nitrates mit dem stabilen Jodid entsprechend dem Schema:

*d*-Nitrat (optisch beständig) + inakt. Jodid (nicht zerfallend) = *d*-Jodid  
(optisch unbeständig) + inakt. Nitrat

<sup>1</sup>) Letzte Mitteilung s. B. 52, 446 ff. [1919].

<sup>2</sup>) „Das Drehungsvermögen von Verbindungen des asymmetrischen Stickstoffes als ein Hilfsmittel zur Erkennung von chemischen Umsetzungen von Elektrolyten in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln“, Beitrag zur General-Diskussion über „das optische Drehungsvermögen“ vor der Faraday-Society in London, abgedruckt in Transactions of the Faraday-Society 10, 1. Juliheft [1914].