

## Zur Constitution der Chinaalkaloide

(IV. Mittheilung)

### Das Chinidin

von

Dr. Julius Würstl.

Aus dem chemischen Institute der k. k. Universität Graz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 24. Jänner 1889).

Das Chinidin  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ , von Hesse Conchinin benannt, ist mit dem Chinin isomer. Es gibt mit Chlor und Ammoniak dieselbe Reaction wie Chinin, und ähnelt diesem auch durch die blaue Fluoreszenz, die seine saueren Salze in wässriger Lösung zeigen. Im folgenden sollen jene Daten zusammengestellt werden, die für die Constitution des Chinidins Wichtigkeit haben.

Skraup<sup>1</sup> hat für Chinin und Chinidin nachgewiesen, dass beide Körper bei gelinder Oxydation mit Kaliumpermanganat unter Abspaltung von Ameisensäure nach der Gleichung  $C_{20}H_{24}N_2O_2 + O_4 = C_{19}H_{22}N_2O_4 + CH_2O_2$  Basen von der Formel  $C_{19}H_{22}N_2O_4$  liefern, und schliesst hieraus auf eine besondere und gleichartige Stellung eines der 20 Kohlenstoffatome in den Muttersubstanzen, dessen leichtere Abspaltung die Bildung der Ameisensäure bedingt.

Chinin sowohl, als dessen primäres Oxydationsproduct, das Chitenin, liefern bei Oxydation mit Chromsäure: Chininsäure und einen saueren Syrup. Unter analogen Verhältnissen zeigt Chinidin dieselben Zerfallsproducte, das ist wieder Chininsäure und einen saueren Syrup, über den im Nachfolgenden noch eingehender die Rede sein soll.

<sup>1</sup> Annalen 199, 340—354.

Aus dieser Thatsache geht hervor, dass das Chinidin, ebenso wie das Chinin ein Derivat des P-Methoxy-Chinolins sein muss, da die Chininsäure die  $\gamma$  P.-Carbonsäure des letzteren ist.

Das Chinidin enthält also gerade wie das Chinin, und in derselben Stellung eine Methoxylgruppe, und ist der Chinolinring desselben in derselben Stellung mit dem anderen Theile des Moleküls verbunden, als es im Chinin der Fall ist.

Nach Hesse<sup>1</sup> lässt sich in das Chinidin gerade so wie in das Chinin ein Acetyl einführen, wonach das zweite Sauerstoffatom beider Alkaloide in Form einer Hydroxylgruppe vorhanden sein kann. Ob dies nun der Fall ist oder nicht, jedenfalls zeigt das berührte gleichartige Verhalten beider Alkaloide eine neue Ähnlichkeit, und ist weiterhin sicher, dass das durch Acetyl ersetzbare Wasserstoffatom in beiden Basen nicht in dem Chininsäure liefernden Theile enthalten sein kann.

Nach all diesen Thatsachen ist der Constitutionsunterschied zwischen Chinin und Chinidin bis nun ganz unbekannt, und man wird ihn in jenem Theile ihres Moleküls zu suchen haben, der bei der Oxydation nicht in Chininsäure übergeht und der nach Skraup's Ansicht den früher erwähnten sauren Syrup liefert.

Für den „Chininsyrup“ hat Skraup<sup>2</sup> den Nachweis erbracht, dass er Cincholoipon und Cincholoiponsäure enthält, also dieselben Körper, die von ihm als Oxydationsproducte des Cinchonins beschrieben wurden.

Ich setzte mir die Aufgabe, die Natur des aus dem Chinidin entstehenden sauren Syrup's, welcher wie ich noch einmal erwähne nur aus jenem Molekültheile entsteht, der nicht in Chininsäure übergeht, festzustellen.

### Oxydation des Chinidins.

Es wurde Chinidinsulfat aus der Fabrik von Zimmer in Frankfurt verwendet, dessen Reinheit durch folgende Reactionen nachgewiesen worden ist. 0.50 g in 10 cm Wasser gelöst, wurden

<sup>1</sup> Annal. 205, 318.

<sup>2</sup> Siehe die zweitvorhergehende Abhandlung dieses Heftes.

mit dem gleichen Quantum von Jodkalium versetzt, und eine halbe Stunde stehen gelassen; das Filtrat vom abgeschiedenen jodwasserstoffsauerem Chinidin blieb auf Zusatz eines Tropfen Ammoniaks vollkommen klar. Ferner gab ein Gramm des Salzes mit 7 *cm* einer Mischung von Alkohol mit Chloroform im Raumverhältniss 1 zu 2, klare Lösung.<sup>1</sup>

Da nach der bisherigen Erfahrung Cinchonin und Chinin bei directer Oxydation mit Chromsäure die Spaltungsproducte in weit schwieriger trennbarer Mischung liefern, als wenn man zuerst mit Kaliumpermanganat die phenolartigen, primären Oxydationsproducte (Cinchotenin, Chitenin etc.) darstellt, und diese dann weiter mit Chromsäure oxydirt, bin ich in ähnlicher Art vorgegangen.

Dementsprechend löste ich 200*g* Chinidinum sulfuricum, die 154*g* Base enthalten, mit 130*g* concentrirter Schwefelsäure in Wasser auf einen Liter und führte die Oxydation mit 4% Chamaeleonlösung in der Weise durch, dass zu je 50 *cm* der schwefelsauerer Lösung 315 *cm* des Permanganats tropfenweise unter Kühlung mit Eis zugefügt wurden. Die Oxydationsflüssigkeiten vom abgeschiedenen Braunstein durch Abziehen mit dem Heber, Aufkochen, Filtriren und Pressen getrennt, wurden dann im Wasserbade auf ungefähr 2½ Liter eingeengt. Der bräunliche Schaleninhalt, der im wesentlichen Chitenidin enthalten muss, wurde behufs weiterer Oxydation allmählig mit einem Chrom-Schwefelsäuregemisch von 430*g* Chromsäure und 600*g* Schwefelsäure in 3½ Liter Wasser versetzt.

Die auf Zusatz der ersten Partien eintretende braunrothe Farbe schlägt sehr rasch ins Smaragdgrüne um. Die Farbenänderung vollzieht sich bei den späteren Zugaben immer langsamer, bis sie endlich trotz mehrstündigem Erwärmen am Wasserbade nicht mehr auftritt. Der Verlauf der Oxydation ist also ganz so wie bei den anderen bisher untersuchten Chinabasen. Durch Zusatz einer kleinen Menge von Alkohol wurde die vollständige Reduction der Chromsäure herbeigeführt. Die rein grüne Flüssigkeit ist in ganz derselben Weise, wie von Skraup angegehen, durch Eintragen in überschüssige Kalilauge von

---

<sup>1</sup> Hesse, *Annal.* 1876, 183.

Chrom befreit, durch Neutralisation und Eindampfen Kaliumsulfat abgeschieden, aus der alkoholischen Lösung der Kalisalze mit Schwefelsäure die organischen Säuren in Freiheit gesetzt, und durch Kochen mit Bleicarbonat in Bleisalze verwandelt worden. Die vom unlöslichen Bleisulfat, und überschüssigem Bleicarbonat getrennte Flüssigkeit schied, im Wasserbade eingedampft, beim Erkalten ein Bleisalz in Form eines dunklen pulverartigen Niederschlages (I) aus. Nach dessen Entfernung wurde das Filtrat bis zur Syrupconsistenz eingedampft, mit viel kaltem Wasser aufgenommen, vom neuerdings entstehenden Niederschlage getrennt, abermals stark eingeengt, und diese Manipulation solange fortgesetzt, bis der erhaltene Syrup vollkommen wasserlöslich war, und auch beim längeren Stehen keine Trübung mehr eintrat. Das in Wasser lösliche Bleisalz bis zur dicken Syrupconsistenz eingeengt, wog etwa 60g. In 150g Wasser gelöst, und mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt, scheidet sich bei energischem Schütteln an den Wänden des Kolbens ein grünlichgelb gefärbtes Pflaster aus, das in Alkohol schwer, in Wasser mit Leichtigkeit löslich ist, und durch vier- bis fünfmalige Ausfällung mit Alkohol gereinigt wurde. Die genaue Beschreibung dieser Fraction siehe in Abschnitt II.

Die bei der Ausscheidung und Reinigung dieses Bleisalzes erhaltenen alkoholischen Lösungen lassen sich nach dem Eindampfen durch wiederholte Behandlung mit Alkohol zerlegen in kleine Mengen eines in diesem nicht löslichen Körpers, der identisch ist mit dem Bleisalze II, und in einen Syrup, der in Alkohol sehr leicht löslich, in Abschnitt III weiter beschrieben wird. Ausserdem fallen bei dieser Reinigung kleine Quantitäten eines in Wasser unlöslichen Bleisalzes aus, das sich bei der Untersuchung identisch mit dem in Abschnitt I beschriebenen erwies. I. Das in Wasser unlösliche Bleisalz, welches ich auf die oben erörterte Weise isolirt habe, wurde in verdünnter Salzsäure suspendirt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Bleisulfid abfiltrirt, das Filtrat zum Syrup eingedampft und mit wenig verdünnter Salzsäure aufgenommen. Nach dem Erkalten scheiden sich dünne prismatische Blättchen ab, die sehr leicht löslich, durch Verunreinigungen noch stark bräunlich gefärbt sind, und nach

wiederholtem Umkrystallisiren aus wenig heissem Wasser unter Kochen mit Thierkohle von reingelber Farbe erhalten werden. Nach dem Lösen in viel kochendem Wasser scheiden sich beim Erkalten schwachgelbe Nadeln ab, die chlorfrei sind. Die Eigenschaften der chlorfreien Verbindungen entsprechen den Angaben von Skraup über die Chininsäure, die der chlorhaltigen Substanz sind gleich jenen der Verbindung von Chininsäure mit Salzsäure. Die chlorfreie Verbindung ist krystallwasserfrei, und zeigt den Zersetzungs- und Schmelzpunkt um etwa 280°.

0.1925 im Exicator getrockneter Substanz geben:

0.4655g CO<sub>2</sub> und 0.0918g H<sub>2</sub>O.

	Gefunden	Berechnet für C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>
C.....	64.72	65.02
H.....	4.47	4.34

Es hat also wie nach dem Verlauf der Oxydation des Chitenin's von vornherein wahrscheinlich war, die Bildung von Chininsäure stattgefunden.

II. Das in Wasser leicht, in Alkohol nicht lösliche Bleisalz wurde in ungefähr 1½ Liter Wasser gelöst, im Wasserbade erwärmt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt; das Filtrat vom Bleisulfid ist dann unter Zusatz von Salzsäure bis zur Syrupeconsistenz eingedampft worden. Als nach mehrtägigem Stehen Krystallisation nicht erfolgte, wurde ein Kryställchen von salzsauerer Cincholoiponsäure aus Cinchonin eingeworfen, worauf tags darauf der Boden der Schale mit einer dicken Krystallkruste überzogen war, die aus grossen tafelförmigen Individuen bestand. Die Reinigung der Krystalle geschieht auch hier am leichtesten durch Waschen mit einem abgekühlten Gemisch von Salzsäure und Alkohol, und Umkrystallisiren aus verdünnter Salzsäure.

Die erste Krystallisation betrug 14g.

Die Mutterlauge gab in der Winterkälte nach einwöchentlichem Stehen eine weitere Krystallisation von 5g. Diese zweite Mutterlauge wurde zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure mehrmals zur Syrupeconsistenz eingedampft. Nach Überführung in's Bleisalz und wiederholter Ausfällung desselben mit Alkohol

konnten noch 2g Krystalle gewonnen werden; der nicht unbedeutende Rest blieb dick syrupös.

Die Substanz bildet quadratische Tafeln mit schön ausgebildeten Flächen, die von den Krystallen des Cincholoiponsäure-Chlorhydrates nicht zu unterscheiden sind. Sie ist chlorhäftig; ihr Schmelzpunkt liegt zwischen 193—194°, im Moment der Verflüssigung tritt Gasentwicklung ein.

0.191g geben 0.3008g CO<sub>2</sub> und 0.110g H<sub>2</sub>O  
 0.1557g „ 0.098AgCl

	Gefunden	Berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> HCl
C.....	42.74	42.95
H.....	6.34	6.26
Cl.....	15.67	15.88

Aus diesen Daten folgt, dass die erhaltene Substanz dieselbe Zusammensetzung und dieselben Eigenschaften wie das Chlorhydrat der Cincholoiponsäure besitzt, das Skraup aus Cinchonin und Chinin, und Schniderschitsch aus Cinchonidin erhalten haben.

Meine Substanz erwies sich optisch gleichfalls activ. Eine 4% wässrige Lösung zeigte bei  $l = 200$ ,  $d = 1.0128$ ,  $t = 20$  eine Ablenkung von  $+ 3^{\circ}10'$  und resultirt daraus  $[\alpha]_D$  mit  $+ 39.6^{\circ}$ .

Schniderschitsch<sup>1</sup> fand für sein aus Cinchonidin dargestelltes Chlorhydrat für eine 4% Lösung bei  $l = 200$   $d = 1.0112$ ,  $t = 20$  eine Ablenkung von  $+ 3.13^{\circ}$  daraus  $[\alpha]_D$  40.2°.

Skraup fand für sein Chlorhydrat aus Cinchonin  $\alpha$  mit  $+ 3^{\circ} 1'$ , für jenes aus Chinin mit  $2^{\circ} 43'$ .

Es liefert also das Chinidin ein Zerfallsproduct von denselben chemischen und physikalischen Eigenschaften wie die der anderen drei Chinaalkaloide.

Das krystallisirte Chlorhydrat konnte leicht in die freie Säure übergeführt werden, da nach entsprechender Verdünnung der salzsauerer Lösung durch allmähliges Eintragen von Silberoxyd unschwer jener Moment fixirt werden kann, in dem nur-

<sup>1</sup> Siehe die vorhergehende Mittheilung.

mehr eine verschwindende Menge von Salzsäure vorhanden ist — eine Methode, die sich deshalb als angenehm empfiehlt, weil von der Anwendung des Bleicarbonats und Schwefelwasserstoffs Umgang genommen ist.

Vom zusammengeballten Chlorsilber abfiltrirt und bis zum dünnen Syrup eingedampft, setzen sich nach einigem Stehen grosse, verwachsene Krystalle an, die nur zum Theil wohlausgebildete Flächen zeigen.

Die lufttrockene Substanz schmilzt zwischen 126—127° unter gleichzeitiger Gasentwicklung, entwässert oder geschmolzen von derselben Erscheinung begleitet, zwischen 221°—223°. Unter allmählicher Temperatursteigerung schliesslich zwischen 120°—125° getrocknet gaben

0.1878 g 0.0168 g H<sub>2</sub>O ab.

	Berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> +H <sub>2</sub> O	Gefunden
1 Molekül H <sub>2</sub> O.....	8.77	8.89

0.171 g Trockensubstanz geben 0.3205 g CO<sub>2</sub> und 0.115 g H<sub>2</sub>O

	Gefunden	Berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>
C.....	51.12	51.26
H.....	7.3	6.95

Eine 4% Lösung zeigte bei  $l = 200$ ,  $d = 1.0123$ ,  $t = 20$  eine Ablenkung von 2° 29', woraus sich  $[\alpha]_D = 30.9^\circ$  berechnet. Schniderschitsch fand unter analogen Bedingungen eine Ablenkung von 2° 25', Skraup 2° 24' beziehlich 2° 25'.

Es zeigt also auch die freie Cincholoiponsäure chemisch und physikalisch vollkommene Übereinstimmung mit der gleichzusammengesetzten Säure aus Cinchonin, Chinin und Cinchonidin.

III. Der in Alkohol leicht lösliche Theil des Oxydationsproductes zeigt eine dunkelbraune Färbung. Nachdem der Alkohol abdestillirt und der Destillationsrückstand mit Wasser wieder gelöst war, entstand auf Zusatz von Quecksilberchlorid ein reichlicher, lichtflockiger Niederschlag. Dieser sowohl, als auch dessen Filtrat wurden durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Vom

Quecksilbersulfid getrennt, zeigte das Filtrat des Niederschlages eine lichtgelbe Farbe, während das aus der Quecksilberverbindung eine mehr orangeartige besass. Beide lieferten eingedampft Krystallisationen.

Die aus dem Quecksilberniederschlag entstehende erwies sich als Chininsäure. Die Untersuchung der Krystallisation aus dem Filtrat des Quecksilberniederschlages hat bisher keine positiven Resultate ergeben. Tricarboxypyridinsäure ist mit Bestimmtheit nicht vorhanden, ebenso Chininsäure. Dem eigenthümlichen Geruche nach zu schliessen, der beim Erhitzen mit Ätzkalk auftritt, dürften in dieser Fraction Verbindungen enthalten sein, die der zweiten Chinidinhälfte entstammen. Nach Beschaffung von mehr Material beabsichtige ich eine genauere Untersuchung.

Durch die vorliegende Arbeit sind einige Schlüsse bezüglich der Constitution des Chinidin's gestattet.

Chinin und Chinidin können nur einen geringen Unterschied in ihrer Constitution haben. Die von Comstock und Königs auf ganz anderem Wege gemachten analogen Beobachtungen finden durch meine Arbeit eine auf so sprödem experimentellen Boden nicht unwichtige Bestätigung. Beide Alkaloide gehen durch Oxydation der ersten Hälfte ihrer Moleküle in Chininsäure über, beide besitzen ein Wasserstoffatom, das sich durch Säure radicale ersetzen lässt, und endlich enthalten sie einen gleichgliederten Rest von acht Kohlenstoffatomen, auf den die Bildung der Cincholoiponsäure zurückzuführen ist. Der Unterschied in ihrer Constitution kann nicht grösser sein als jener zwischen Cinchonin und Cinchonidin. Für die Beziehung zwischen den vier Alkaloiden wäre es von grosser Wichtigkeit festzustellen, ob aus dem Cinchonidin und Chinidin Körper gewonnen werden können, welche dem Cincholoipon aus Cinchonin und Chinin analog zusammengesetzt sind.

Eine Untersuchung darüber ist im Gange.

---