

Über die Hydrirung des Chinins

von

Ed. Lippmann und F. Fleissner.

Aus dem chemischen Laboratorium des Prof. Ed. Lippmann an der
k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Juni 1895.)

Die jetzt allgemein übliche Strukturformel für das Chinin lehrt uns, dass sein Molekül aus zwei Hälften, einer nicht hydrirten und einer partiell hydrirten, zusammengesetzt gedacht werden kann. Durch Aufnahme von Wasserstoff konnte die erstere Wasserstoff aufnehmen und hiedurch eine Spaltung der Verbindung möglicherweise bewirkt werden. Wie nun unsere Versuche zeigen, sind diese der obigen Hypothese nicht günstig, indem hier analog anderen Alkaloiden nur Wasserstoff angelagert wird, so dass ein Zerfall der Base hier nicht eintritt.

Die früheren Versuche der Hydrirung des Chinins wurden mit Zinn und Zink in saurer Lösung ausgeführt, und sind die hierüber bestehenden Angaben theils unverlässlich, theils veraltet. Wir haben bei der Ausführung unsere Versuche dem Verfahren der Hydrirung von Ladenburg mit Natrium in alkoholischer Lösung den Vorzug eingeräumt, weil hier grössere Mengen Wasserstoff eine vollständigere Hydrirung sichern, und weil die weitere Verarbeitung des Reactionsproductes eine viel leichter zu bewältigende ist, wenn man grössere Mengen des Alkaloids hydriren will.

20—30 g trockenes Chinin werden in $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ l absoluten Alkohols gelöst, mit aufrechtstehendem Kühler verbunden und auf dem Wasserbade digerirt.

Man trägt nun die gleiche Gewichtsmenge Natrium in kleinen Stücken ein, so dass der Kolbeninhalt in lebhaftes

Sieden geräth. Später wird die Flüssigkeit dickflüssig, die Reaction derart träge, dass man dieselbe zu unterbrechen genöthigt ist.

Nach dem Erkalten wird Wasser und vorsichtig Salzsäure zugesetzt, der Alkohol abdestillirt und mit Ammon gefällt.

Die ausgeschiedene Masse vereinigt sich leicht zu weichen Klumpen, die im Aussehen vom Chinin abweichen. Man schüttelt mit Äther aus, trocknet dasselbe und destillirt den grössten Theil desselben ab. Nach längerem Stehen scheidet sich beim Erkalten unverändertes Chinin ab, das man an seinem kleisterartigen Aussehen leicht erkennt, während ein anderer dickflüssiger zäher Theil sich an den Gefässwandungen ausscheidet.

Eine Trennung beider Substanzen war nicht angezeigt, wesshalb das Reactionsproduct in derselben Weise hydrirt wurde. Wird nun die gefällte Base wieder mit Äther aufgenommen, so bemerkt man, wenn der Äther abdestillirt worden, keine Ausscheidung von Chinin. Zur grösseren Vorsicht wurde die Anlagerung von Wasserstoff ein drittesmal ausgeführt, ohne dass das Endproduct im Aussehen eine Veränderung zeigte. Dieselbe trat selbst nach fünfmaliger Hydrirung nicht ein. Man erhält schliesslich eine syrupdicke sehr zähe Masse, die gelbe bis braune Färbung zeigt. Dieselbe wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Zinnchlorür oder Bleiacetat versetzt, mit Schwefelwasserstoff entzinnt, worauf die Flüssigkeit weit helleres Aussehen zeigte. Man zersetzt die Lösung mit Lauge, äthert aus, trocknet die ätherische Lösung, nachdem dieselbe mit frisch ausgeglühter reiner Thierkohle entfärbt worden ist, mit Kalihydrat. Der ätherische Rückstand stellt ein blassgelb gefärbtes Öl dar, das bald dick wird und schliesslich zu einer amorphen, spröden, harten Masse eintrocknet. In Wasser ist dieselbe wenig löslich, in Weingeist, Benzol, Chloroform zerfliesslich. Weder durch langsames Verdunsten des Lösungsmittels, noch durch Abkühlung bis -10° gelang es, dieselbe in krystallinischer Form zu erhalten. In Petroleumäther ist dagegen die Substanz unlöslich und wird die concentrirte ätherische Lösung durch dieses Mittel ölig gefällt; erstarrt dann bei Abkühlung, um wieder bei Zimmertemperatur die ölige Beschaffenheit anzunehmen. Leider erwies sich die

Hoffnung, die Hydrobase in ein gut krystallinisches Salz überzuführen, als illusorisch, da sämtliche Salze amorph in H_2O -Alkohol zerfliesslich sind. Die Hydrobase besitzt einen schwachen chinolinähnlichen Geruch, fluorescirt in schwefelsaurer, salpetersaurer Lösung, gibt mit Chlorwasser und Ammon die Chininreaction. Eisenchlorid gibt in verdünnter schwach saurer Lösung eine sehr intensive Grünfärbung, die bei weiterem Zusatz von Chlorid in Rothbraun übergeht. Andere Oxydationsmittel, wie salpetrige Säure, Kaliumbicarbonat wirken ähnlich. Diese Grünfärbung ist höchst charakteristisch selbst für Spuren des Hydrokörpers.

Ammoniakalische Silberlösung wird bei Gegenwart von Weingeist durch die Base sofort beim Erwärmen reducirt. Die meisten Salze, wie das salpetersaure, schwefelsaure, sind ölig und laden begreiflicher Weise nicht zur weiteren Untersuchung ein. Auch das Pikrat, wie das ferrocyanwasserstoffsaure Salz sind nicht gut charakterisirt. Die für die Analyse gewählte Substanz war hellgelb gefärbt und wurden die Producte verschiedener (2—5) Hydrirungen hiezu ausgewählt.

- I. 0·1961 g bei 105—110° getrockneter Base gaben, mit Kupferoxydasbest verbrannt, 0·5385 g Kohlensäure und 0·1535 g Wasser.
 II. 0·1778 g gaben 0·486 g Kohlensäure und 0·1348 g Wasser.
 III. 0·172 g gaben 0·4727 g Kohlensäure und 0·1348 g Wasser.
 IV. 0·1514 g lieferten 0·4143 g Kohlensäure und 0·1233 g Wasser.

	Gefunden				Berechnet für	
	I	II	III	IV	$C_{20}H_{28}N_2O_2$	$C_{20}H_{36}N_2O_2$
C. . . .	74·89	74·45	74·90	74·63	73·17	73·62
H . . .	8·70	8·84	8·7	9·04	8·53	7·97

Auffallend ist nach diesen Analysen der constant zu hohe Kohlenstoffgehalt, für den wir keine ausreichende Erklärung zu geben im Stande sind! Ob hier nicht Gemenge von verschiedenen Hydrobasen, wie Dihydro- und Tetrahydrochinin vorliegen, lässt sich durch die Analyse wohl schwer entscheiden, indessen nehmen wir das Product als Tetrahydrochinin an.

Neutrales Chlorhydrat.

Zur Darstellung dieser Verbindung wird die Base in trockenem alkoholfreien Äther gelöst und getrocknetes Salzsäuregas langsam eingeleitet. Man erhält so weisse oder gelblich gefärbte Flocken, die zu Klumpen leicht zusammenballen, wesshalb das Einleiten unter Schütteln erfolgen soll. Man löst eine Probe in Wasser und prüft, ob die Lösung sauer reagirt. Ist dies der Fall, so setzt man, wenn die Reaction noch sauer sein sollte, eine kleine Menge in Äther gelöster Base hinzu, lässt einige Stunden stehen und kocht bei aufsteigendem Kühler, bis der Kolbeninhalt neutral reagirt. Der ziemlich voluminöse Niederschlag wird abgesaugt, mit getrocknetem Äther gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Das Salz wird beim Reiben leicht elektrisch, ist an der Luft ausserordentlich hygroskopisch und zerfließt, längere Zeit an die Luft gebracht, zu einer klebrigen Masse.

- I. 0·255 g im Vacuum getrockneter Substanz wurden mit Ätzkalk geglüht, mit Salpetersäure angesäuert etc., gaben 0·1530 g Chlorsilber.
- II. 0·2044 g gaben 0·4673 g Kohlensäure und 0·1517 g Wasser.

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{30}H_{28}N_2O_2HCl + H_2O$
Cl.	9·32	—	9·73
C	—	62·35	62·74
H	—	8·24	8·10

Saures Chlorhydrat. Durch längeres Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die ätherische Lösung des Hydrokörpers kann das saure Salz analog dem neutralen erhalten werden. Wenn der Äther sauer reagirt, so kann man das Einleiten des Gases sistiren. Man lässt einige Zeit stehen, schüttelt kräftig durch, filtrirt, trocknet rasch im Vacuum. Das Salz gleicht im Aussehen sehr der neutralen Verbindung, nur ist

dasselbe noch hygroskopischer an der Luft, während es sich in verschlossenen Gefässen gut hält.

Chloroplatinat. Versetzt man eine salzsaure Lösung des Alkaloids mit Platinchlorid, so fällt ein gelber Niederschlag, der aus kleinen Nadelchen besteht. Derselbe wurde kalt abgesaugt, gewaschen, auf einer Platte dann bei 110° getrocknet.

0·3111 g der getrockneten Verbindung gaben geglüht 0·0812 g Platin

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O_2PtCl_6H_2$
Pt	26·10	26·36

Das neutrale und saure Sulfat werden erhalten, wenn man zu einer ätherischen Lösung der Base eine solche von Schwefelsäure in Äther zutropfen lässt, so lange die erste alkalisch reagiert, dann ist nur das neutrale Salz gebildet.

Bei weiterem Zusetzen von Säure entsteht das Bisulfat. Die Sulfate zeigen sehr ähnliches Verhalten wie die Chlorhydrate, sie sind ebenso zerfliesslich an der Luft wie die letzteren.

Acetylverbindung. Da im Chinin bekanntlich eine Hydroxylgruppe, welche die Bildung von Äthern gestattet, angenommen wird, so sollte im Hydrochinin diese letztere intact bleiben, was durch nachfolgende Thatsachen bestätigt wird.

Wird eine gewogene Menge des Acetats mit überschüssigem Essigsäureanhydrid 12 Stunden am Wasserbade, dann über freiem Feuer erwärmt, so erhält man eine tiefbraune Lösung, die zur Zersetzung des überschüssigen Anhydrids mit viel Wasser gekocht, dann mit Pottaschelösung neutralisirt und gefällt wird. Man erhält so ein gelbes Öl, das mit Äther ausgeschüttelt wird. Dieser wird getrocknet und abdestillirt; der Rückstand wird in Salzsäure gelöst, mit Zinnchlorür gefällt, mit Schwefelwasserstoff entzinnt, die Lösung mit Lauge gefällt, mit Äther extrahirt. Man erhält ein blondes Öl, welches zu einem dickflüssigen Magma eintrocknet.

0·1543 g gaben 0·4046 g CO_2 und 0·1138 g Wasser.

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{27}(C_2H_3O)_2O_2N_2$
C	71·51	71·35
H	8·2	8·1

Die hieraus mit alkoholischem Ätzkali erhaltene Base enthielt C 74·05, H 8·41. Zur Bestimmung der Acetylzahl wurden 0·4132 g mit alkoholischem Ätzkali verseift, der Alkohol entfernt, mit Phosphorsäure angesäuert und destillirt. Die übergegangene Essigsäure wurde mit $\frac{1}{10}$ normaler Kalilauge titirt.

Es wurden verbraucht 11·8 cm^3 , welche 17·1 $\frac{0}{10}$ Essigsäurehydrat entsprechen, während $C_{20}H_{27}(C_2H_3O)_2$ 16·2 Essigsäurehydrat erfordert. Hieraus geht die a priori wahrscheinliche Thatsache hervor, dass im Hydrochinin nur eine Hydroxylgruppe wie im Chinin vorhanden ist.

Hydrochlorapohydrochinin. Chinin wird durch concentrirte Salzsäure in das Chlorhydrat des Hydrochlorapochinins unter Bildung von Chlormethyl $C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 3HCl$ überführt. Von den drei Molekülen angelagerter Salzsäure sind jedoch nur zwei an Stickstoff, eines an Kohlenstoff gebunden, so dass letzteres nicht mehr abgespalten werden kann, während bekanntlich die ersteren durch verdünntes Alkali sofort zersetzt werden. Bei der Hydrirung wäre es möglich gewesen, dass anstatt Salzsäure sich Wasserstoff an die Kohlenstoffe anlagert, dann müsste sich ein Salz mit zwei Salzsäuren bilden, das selbstverständlich leicht zersetzbar wäre. Dies ist nach den oben angeführten Versuchen hier nicht der Fall, es bildet sich das Hydrochlorhydroapochininindichlorhydrat, wo nur 2HCl überhaupt abspaltbar erscheinen. Hieraus kann man schliessen, dass im Hydrochinin die doppelte Bindung wie im Chinin zwischen zwei Kohlenstoffatomen vorhanden und dass dieselbe nicht durch Wasserstoff gelöst wird. Das Tetrahydrochinin wurde mit concentrirter, bei 0° gesättigter Salzsäure im Einschmelzrohr circa 10 Stunden bei 150° erhitzt. Beim Öffnen der Röhren entweichen grosse Mengen von Chlormethyl und der Röhreninhalt löst sich vollkommen in Lauge. Tritt jedoch dies nicht ein, so muss das Erhitzen noch fortgesetzt werden.

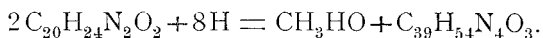
Die mit Wasser verdünnte Lösung wurde zur Entfernung des grössten Theils der Säure eingedampft, die Flüssigkeit,

nachdem sie mit Thierkohle entfärbt worden, mit Soda gefällt. Der flockig ausgeschiedene Niederschlag wird mit Äther extrahirt, und die mit Chlorcalcium getrocknete ätherische Lösung abdestillirt, wo dann ein weisser oder schwach gelb gefärbter Niederschlag gefällt wird. Derselbe wurde abfiltrirt, mit trockenem Äther gewaschen, im Vacuum getrocknet. Das so erhaltene Hydrochlorapohydrochinin stellt sehr kleine Nadeln oder Körner vor, die in Äther schwer löslich, in Weingeist zerfliesslich sind. Seine weingeistige Lösung, die Silbernitrat in der Kälte reducirt, reagirt stark alkalisch. Fehling'sche Lösung wird hingegen erst beim Kochen reducirt. Schon beim Erhitzen auf 105° wird die Substanz unter Verfärbung verändert, welche bei $140-150^{\circ}$ wesentlich zunimmt, so dass dieselbe dunkelbraun gefärbt wird, ohne eigentlich zu schmelzen. Mit salpetersaurem Silber kann das Chlor selbst nach längerem Erhitzen nicht nachgewiesen werden.

- I. 0·2655 g bei 100° getrockneter Krystalle lieferten nach dem Glühen mit Kalk, Neutralisiren mit verdünnter Salpetersäure etc. 0·0927 g Chlorsilber.
- II. 0·1603 g, bei 110° getrocknet, gaben 0·389 g Kohlensäure und 0·1603 g Wasser.

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{19}H_{26}N_2O_2HCl$
Cl	8·73	—	10·2
C	—	66·18	65·05
H	—	7·76	7·7

Die Salze dieser Base sind zerfliesslich und lassen sich nicht umkrystallisiren. Bedenkt man, dass bei wiederholtem Behandeln mit alkoholischer Lauge und Wasserstoff in statu nascendi auch die Wirkung der ersteren in Betracht zu ziehen wäre, so liegt die Vermuthung nahe, dass diese Reaction eine Condensation zweier Moleküle unter Abscheidung von Wasser oder Methylalkohol zur Folge hatte.



Diese Formel würde C 74·76 und H 8·62 verlangen, welche Zahlen mit den gefundenen in Übereinstimmung wären, allein diese Verbindung würde bei der Methoxylbestimmung

nur 5% Methoxyl verlangen, während Tetrahydrochinin 9·4% Methoxyl entspricht. Treten an 2 Moleküle Base unter Abscheidung von 1 Molekül Wasser 8 Wassertoffe, so gelangt man zur Molecularformel $C_{40}H_{54}N_4O_3$, mit welcher die gefundenen Zahlen ebenfalls übereinstimmen. Allein hier wäre die Bildung eines Acetylderivates $C_{40}H_{53}(C_2H_3O)N_4O_3$ zu erwarten, welchem 9·4 Essigsäure entsprechen würde, während wir 17·1% gefunden haben!

Die Untersuchung über die physiologische Wirkung des Hydrochinins, welche Herr Dr. A. Kreidl, Assistent am physiologischen Institute in Wien, vorzunehmen die Güte hatte, ergab Folgendes:

»0·01 g, subcutan injicirt, bewirken bei Fröschen nach kurzer Zeit Aufhebung der Athmung und Verlust der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen, wobei die Herzcontractionen normal erhalten bleiben. Nerven und Muskel zeigen bei elektrischer Reizung ein normales Verhalten; nach mehreren Stunden ist bei der gleichen Dosis bei normalem Herzschlag von den Nerven aus auf elektrische Reizung keine Zuckung zu erhalten, während die Muskeln noch direct erregbar sind. 0·05—0·1 g wirken letal.

Bei Warmblütern (Kaninchen) bewirken 0·01—0·02 g, in die Vene injicirt, Athemstillstand und Lähmung bei erhaltenen Herzbewegungen, Nerven und Muskel direct erregbar. 0·1 bis 0·15 g, subcutan injicirt, rufen Krämpfe hervor.

0·5 g, subcutan injicirt, tödten das Thier, das zuerst Kaukrämpfe bekommt, unter allgemeinen Krämpfen.«

Wir waren mit der Ausführung dieser Arbeit seit Februar d. J. beschäftigt, als im April-Heft dieser Monatshefte eine Untersuchung von v. Koneck, im Grazer Universitätslaboratorium ausgeführt, publicirt wurde, welche die Hydrirung des Cinchonins betrifft. Auch Koneck v. Norwall hat bei den Elementaranalysen seiner Hydrobase zu hohe Zahlen erhalten, welche ihm räthselhaft erscheinen!!

Wir brauchen kaum hinzuzufügen, dass unsere Untersuchung von dieser Arbeit in keiner Beziehung beeinflusst worden ist!
